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：	2.7.6 個々の試験のまとめ
文書作成日：	18 June 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
臨床試験一覧表 3
1. 有効性及び安全性試験報告書 4
1.1 1245.121 試験 4
1.2 1245.25 試験 49
付録 1 因果関係を問わないすべての有害事象及び因果関係が否定できない有害事象の一覧表 . 93
付録 2 死亡及び重篤な有害事象の一覧表 281
付録 3 エンパグリフロジンを投与された日本人患者にみられた死亡及び重篤な有害事象の個別症例の詳細 977

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

臨床試験一覧表

番号	試験番号 社内資料番号 （実施地域）	試験略名	試験デザイン	対象 （被験者数 ［日本人被験者数］）	投与量（/日） 投与期間	試験期間 進行状況	添付資料 番号 （取扱い）
有効性及び安全性試験							
1	1245.121, c28576542 （海外［日本を含む］）	駆出率が低下した慢性心不全（HFrEF）患者を対象としてエンパグリフロジン 10 mg 1 日 1 回投与の有効性及び安全性をプラセボと比較して評価する第 III 相，無作為化，二重盲検試験	第 III 相, ランダム化, プラセボ対照, 二重盲検，並行群間, 国際共同	駆出率が低下した慢性心不全患者 （3730［266］）	Empa 10，Empa 25，プラセボ, イベント主導型（主要評価項目のイベント数がおよそ 841 に達するまで）	2017 年 4 月 ～2020 年 5 月 （完了）	CTD 5.3.5.1-01 （評価資料）
2	1245.25, c02695839 （海外［日本を含む］）	心血管系リスクを有する 2 型糖尿病患者を対象として BI 10773（10 および 25 mg，1 日 1 回経口投与）と標準治療を比較する第 III 相，多施設共同，国際，ランダム化，並行群間，二重盲検，心血管系安全性試験	第 III 相, ランダム化, プラセボ対照, 二重盲検，並行群間, 国際共同	心血管系リスクを有する 2 型糖尿病患者 （7020［83］）	Empa 10，プラセボ, イベント主導型（主要評価項目のイベント数がおよそ 691 に達するまで）	2010 年 8 月 ～2015 年 4 月 （完了）	CTD 5.3.5.1-02 （評価資料）

Empa 10：**エンパグリフロジン** 10 mg，Empa 25：**エンパグリフロジン** 25 mg,

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

1. 有効性及び安全性試験報告書

1.1 1245.121 試験

A phase III randomised, double-blind trial to evaluate efficacy and safety of once daily empagliflozin 10 mg compared to placebo, in patients with chronic Heart Failure with reduced Ejection Fraction (HFrEF) (EMPEROR – Reduced)

［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542］

1) 試験方法

試験方法の概略を表 1.1: 1 に示した。

表 1.1: 1　試験方法の概略

目的	イベント主導型である本試験の目的は，左室駆出率（LVEF）が低下（40%以下）した症候性の慢性心不全患者を対象として，ガイドラインに従った標準治療にエンパグリフロジン 10 mg を追加した場合の，プラセボに対する優越性を示すことであった。
試験デザイン	第 III 相，国際共同，イベント主導型，二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，並行群間比較試験
対象	以下の選択基準を満たし，除外基準に抵触しない患者を対象とした。 選択基準 1) スクリーニング時の年齢が 18 歳以上の患者（日本ではスクリーニング時の年齢が 20 歳以上の患者） 2) 男性又は女性患者。妊娠可能な女性の場合は，継続的で適切な使用での年間失敗率の低い（1%未満），日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）M3（R2）が推奨する効果的な避妊法を使用する意図及び能力があること。 3) Visit 1 の少なくとも 3 カ月以前に慢性心不全と診断され，現在の心不全の状態がニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類で II～IV 度である患者 4) 実施医療機関における測定（安定した状態［治験担当医師の判断に基づく］での心エコー，ラジオアイソトープ心室造影，侵襲的血管造影，磁気共鳴画像［MRI］検査，又はコンピュータ断層撮影［CT］による測定）で，駆出率が低下した心不全（LVEF が 40%以下と定義）と診断された慢性心不全患者。過去の LVEF は，Visit 1 前 6 カ月以内に測定した場合は利用できる。又は，治験参加の同意取得後に LVEF を測定してもよい。LVEF はランダム化割付けより前に公式の報告書に記録しなければならない。 5) LVEF が 40%以下に加えて，以下に示す心不全の証拠となる状態を少なくとも 1 つ示す患者 a) LVEF が 36%以上 40%以下の場合：Visit 1 時に中央検査機関で測定されたヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）値が 2500 pg/mL 以上（心房細動又は心房粗動を合併していない患者）又は 5000 pg/mL 以上（心房細動又は心房粗動を合併している患者） b) LVEF が 31%以上 35%以下の場合：Visit 1 時に中央検査機関で測定された NT-proBNP 値が 1000 pg/mL 以上（心房細動又は心房粗動を合併していない患者）又は 2000 pg/mL 以上（心房細動又は心房粗動を合併している患者） c) LVEF が 30%以下の場合：Visit 1 時に中央検査機関で測定された NT-proBNP 値が 600 pg/mL 以上（心房細動又は心房粗動を合併していない患者）又は 1200 pg/mL 以上（心房細動又は心房粗動を合併している患者） d) LVEF が 40%以下で Visit 1 前 12 カ月以内に心不全による入院（HHF）の記録がある場合：Visit 1 時に中央検査機関で測定された NT-proBNP 値が 600 pg/mL 以上（心房細動又は心房粗動を合併していない患者）又は 1200 pg/mL 以上（心房細動又は心房粗動を合併している患者）

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

表 1.1: 1 試験方法の概略（続き）

対象（続き）	6) 国内及び国際的に普及している心血管ガイドラインに従った適切な用量の心不全治療薬（アンジオテンシン変換酵素阻害薬，アンジオテンシン受容体拮抗薬，β 遮断薬，経口利尿薬，ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬，アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬［サクビトリルバルサルタン］，HCN チャネル遮断薬［イバブラジン］など）を，Visit 1 前の 1 週間以上及び Visit 2（ランダム化割付け）までのスクリーニング期間に用量の変更なく投与された患者（ただし，症状をコントロールするための利尿薬は Visit 2 前 1 週間のみ一定の用量）。患者が該当国のガイドラインに記載された目標用量を投与されていない場合は，治験担当医師が原資料にその理由を記載する。 7) 国内又は国際的に普及している心血管ガイドラインに従って植込み型除細動器（ICD），又は心臓再同期療法（CRT）などの医療機器を適切に使用している患者 8) Visit 1（スクリーニング）の体格指数（BMI）が 45 kg/m^2 未満の患者 9) 治験参加前に医薬品の臨床試験の実施の基準（ICH-GCP）及び各国の法規に則った文書による同意が取得された患者 除外基準 1) Visit 1 前 90 日以内に，心筋梗塞（虚血症状を伴う心筋酵素の増加，又は新たな虚血性心電図変化），冠動脈バイパス術若しくは他の心血管大手術，脳卒中，又は一過性脳虚血発作（TIA）を発現又は実施した患者 2) 心臓移植を受けた，又は心臓移植待機リストに登録されている患者 3) 現在，左心室補助人工心臓（LVAD）の植え込みをしている患者 4) 浸潤性疾患による心筋症（アミロイドーシスなど），蓄積病（ヘモクロマトーシス，ファブリー病など），筋ジストロフィー，可逆性の原因による心筋症（ストレス心筋症など），肥大型閉塞性心筋症，又は既知の心膜収縮を有する患者 5) 高度（閉塞性又は逆流性）の心臓弁膜症を有し，治験実施中に外科手術に至る可能性があると治験担当医師が判断した患者 6) 利尿薬静注，強心薬静注，血管拡張薬静注，又は LVAD を必要とする急性非代償性心不全（慢性心不全の悪化）を Visit 2（ランダム化割付け）までのスクリーニング期間中に有する患者，及び Visit 1（スクリーニング）前 1 週間以内にこの事象による入院から退院した患者 7) Visit 1（スクリーニング）の心電図検査で安静時心拍数が 110 bpm 超の心房細動又は心房粗動の患者 8) Visit 1 前 3 カ月以内に ICD の記録がなく，失神を伴う未治療の心室性不整脈を有する患者 9) Visit 1 前 12 カ月以内に化学療法による心筋症又は周産期心筋症と診断された患者 10) ペースメーカー植え込みをしておらずかつ β 遮断薬の用量調節が必要な場合は用量調節後に，症候性除脈又は第 2 度若しくは第 3 度心ブロックを呈する患者 11) Visit 2 の収縮期血圧（SBP）が 180 mmHg 以上の患者，又は 150 mmHg 超 180 mmHg 未満で降圧剤を 3 剤以上服用していない患者 12) 症候性低血圧及び／又は Visit 1 又は 2 の SBP が 100 mmHg 未満の患者 13) 過去 12 カ月以内に在宅酸素療法，経口ステロイド療法，若しくは症状の悪化により入院を必要とした慢性肺疾患の患者，治験担当医師により重大な慢性肺疾患を有すると判断された患者，又は原発性肺動脈高血圧症の患者 14) Visit 1 で測定されたアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），又はアルカリホスファターゼが基準値上限（ULN）の 3 倍超で定義される肝疾患が示唆される患者 15) Visit 1 で測定された，CKD-EPI 式に基づき血清クレアチニン値から算出した推算糸球体濾過量（eGFR (CKD-EPI)cr）が 20 mL/min/1.73m^2 未満で定義される腎機能障害を有する患者，又は透析を要する患者 16) Visit 1 のヘモグロビン値が 9 g/dL 未満の患者 17) ケトアシドーシスの既往がある患者 18) Visit 1 前 90 日以内に大手術（治験担当医師による判断）を受けた患者，又は Visit 1 後 90 日以内に待機的大手術（股関節置換術など）を予定している患者

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

表 1.1: 1　試験方法の概略（続き）

対象（続き）	19) 治験薬の吸収を妨げると治験担当医師が判断する胃腸手術を実施又は胃腸障害を発現した患者 20) 現在悪性腫瘍に罹患している若しくは疑いの記録がある患者，又はスクリーニング前 2 年以内に悪性腫瘍の既往がある患者。ただし，適切に治療された皮膚基底細胞がん，若しくは子宮頚部上皮内がん，又は低リスク前立腺がん（治療前の前立腺特異抗原［PSA］値が 10 ng/mL 未満，及び生検の Gleason スコアが 6 以下かつ臨床病期が T1c 又は T2a）は除く。 21) 心不全以外のほかの疾患を有し，治験担当医師により推定余命が 1 年未満と判断された患者 22) 併用禁止薬又は治験の安全な実施を妨げる可能性の高い薬剤の服用の継続を必要とする又は希望する患者 23) Visit 1 前 12 週間以内又は Visit 2（ランダム化割付け）までのスクリーニング期間中にナトリウムーグルコース共輸送体（SGLT）2 阻害薬又は SGLT1/2 阻害薬による治療を受けた患者，又は現在それらによる治療を受けている患者。本試験への組入れのために SGLT2 阻害薬又は SGLT1/2 阻害薬による治療を中止することは認めない。 24) 他の治験機器若しくは治験薬の試験に現在組み入れられている，他の治験機器若しくは治験薬の試験終了後 30 日以内，又は現在他の実験的治療を受けている患者。ただし，純粋な観察試験に参加中の患者は除外しない。 25) エンパグリフロジン若しくは他の SGLT2 阻害薬に対するアレルギー又は過敏症のある患者 26) 慢性的なアルコール若しくは薬物乱用の患者，又は治験担当医師が治験への参加が不適切若しくは治験完了の可能性が低いと判断した患者 27) 妊婦，授乳婦，又は治験参加中に妊娠する予定のある女性患者 28) 治験参加中に患者の安全性を危険にさらす，又は治験実施計画書の遵守を妨げる臨床状態を有する患者 29) Visit 1 前 3 カ月以内に ICD 又は CRT の植え込みを受けた患者，又は Visit 1 から 3 カ月以内に ICD 又は CRT の植え込みを受ける予定の患者
試験薬剤	被験薬：エンパグリフロジン 10 mg フィルムコート錠 対照薬：対応するプラセボ
目標症例数	計画：ランダム化割付け 3600 名 エンパグリフロジン 10 mg 群：1800 名 プラセボ群：1800 名 結果：登録 7220 名，ランダム化割付け 3730 名 投与群 / ランダム化割付け / 投与 / 主要評価解析対象 エンパグリフロジン 10 mg / 1863 / 1863 / 1863 プラセボ / 1867 / 1863 / 1867
試験方法 投与期間	患者は，約 1〜4 週間のスクリーニング期間の後，1:1 の比率でエンパグリフロジン 10 mg 又はプラセボにランダム化割付けされ，標準治療への上乗せとして治験薬を投与された。スクリーニング時に，ランダム化割付けした患者を地理的地域（北米，ラテンアメリカ，欧州，アジア及び「その他」），糖尿病歴（糖尿病，前糖尿病，非糖尿病［糖尿病でなく，前糖尿病でもない］），及び eGFR (CKD-EPI)cr（60 mL/min/1.73m^2 未満，60 mL/min/1.73m^2 以上）により層別化した。独立した外部委員会（臨床イベント委員会）が，すべての致死的イベント，並びに心不全，心筋梗塞，脳卒中，一過性脳虚血発作，ケトアシドーシス及び特定の肝障害の疑いのあるすべてのイベントを中央で盲検下で判定した。 本試験はイベント主導型試験であり，本治験の治験実施計画書では，ランダム化割付けされた全患者が，主要評価項目の判定されたイベント（心血管死又は HHF）が約 841 件に達するまで治験を継続することを事前に規定していた。イベントが 544 件（想定イベント数の約 60%）に達した時点で，独立データモニタリング委員会が中間解析を実施し，計画どおりに治験を継続するよう勧告した。治験薬最終投与の 30 日後にフォローアップ Visit を実施した。
観察項目 観察時期	本試験の主な観察・検査スケジュールを表 1.1: 2（グローバル）及び表 1.1: 3（日本用）に示した。

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

表 1.1: 1 試験方法の概略（続き）

評価項目 評価基準	主要評価項目（検証的）： 判定された心血管死又は判定された HHF の初回発現までの期間 重要な副次評価項目（検証的）： ・ 判定された HHF（初回及び再発）の発現 ・ eGFR (CKD-EPI)cr のベースラインからの変化の傾き その他の副次評価項目（探索的）： ・ 腎の複合評価項目イベント（慢性透析 [1)]，腎移植，又は持続的な [2)] eGFR (CKD-EPI)cr の低下 [3)] のいずれか）の初回発現までの期間 ・ 判定された HHF の初回発現までの期間 ・ 判定された心血管死までの期間 ・ 全死因死亡までの期間 ・ 前糖尿病 [4)] 患者における糖尿病発症（HbA1c 値 6.5%以上，又は治験担当医師の診断によると定義）までの期間 ・ カンザスシティ心筋症についての質問票（KCCQ）の clinical summary score[5)] のベースラインから 52 週時までの変化量 ・ あらゆる原因による入院（以降，全原因入院）（初回及び再発）の発現 1） 1 週間に 2 回以上の頻度で透析を受ける状態が 90 日以上続いた場合を慢性透析と定義した。 2） 中央検査機関による測定で，ベースライン後に 30 日以上の間隔をあけて 2 回以上連続して認められた場合に，持続しているとみなした（連続した eGFR 測定値の最初と最後の間隔が 30 日以上とする）。 3） eGFR (CKD-EPI)cr の低下とは，ベースラインから 40%以上の低下，又はベースラインの eGFR (CKD-EPI)cr が 30 mL/min/1.73m^2 以上の患者では 15 mL/min/1.73m^2 未満への低下，ベースラインの eGFR (CKD-EPI)cr が 30 mL/min/1.73m^2 未満の患者では 10 mL/min/1.73m^2 未満への低下と定義した。 4） 前糖尿病とは，治験薬投与前に糖尿病の病歴がなく，過去に HbA1c 値が 6.5%以上になったことがなく，投与前の HbA1c 値が 5.7%以上 6.5%未満であることと定義した。 5） KCCQ clinical summary score は，心不全の Symptom frequency，Symptom burden，及び Physical limitation を測定する。 その他の評価項目（探索的）： ・ 全原因入院の初回発現までの期間 ・ 判定された HHF 及び判定された心血管死の発現。この評価項目は，複合アウトカムの臨床的な優先度も含める。すなわち，心血管死は，HHF よりも重要度が高いとみなす。 ・ 全死因死亡及び全原因入院の初回発現までの期間の複合評価項目 ・ ベースラインの尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）が 300 mg/g 以下の患者における，ベースラインから顕性アルブミン尿（UACR が 300 mg/g 超）への悪化 ・ ベースライン時に顕性アルブミン尿を示した患者について，持続性の正常アルブミン尿（UACR が 30 mg/g 未満）又は微量アルブミン尿（UACR が 300 mg/g 以下）の初回発現までの期間 ・ ベースライン時に微量アルブミン尿又は顕性アルブミン尿を示した患者について，持続性の正常アルブミン尿の初回発現までの期間 ・ ベースラインから治験薬投与中止後 30 日までの eGFR (CKD-EPI)cr の変化 ・ eGFR (CKD-EPI)cr の，40%以上の低下の持続，若しくは 15 mL/min/1.73m^2 未満の持続（ベースラインの eGFR (CKD-EPI)cr が 30 mL/min/1.73m^2 未満の患者では，10 mL/min/1.73m^2 未満），又は判定された心血管死の複合評価項目 ・ eGFR (CKD-EPI)cr の，40%以上の低下の持続，若しくは 15 mL/min/1.73m^2 未満の持続（ベースラインの eGFR (CKD-EPI)cr が 30 mL/min/1.73m^2 未満の患者では，10 mL/min/1.73m^2 未満），又は全死因死亡の複合評価項目

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

表 1.1: 1　試験方法の概略（続き）

評価項目 評価基準（続き）	・ eGFR (CKD-EPI)cr の，40%以上の低下の持続，若しくは 15 mL/min/1.73m^2 未満の持続（ベースラインの eGFR (CKD-EPI)cr が 30 mL/min/1.73m^2 未満の患者では，10 mL/min/1.73m^2 未満），判定された心血管死，又は判定された HHF の複合評価項目 ・ KCCQ overall summary score のベースラインから 52 週時までの変化量 ・ KCCQ total symptom score のベースラインから 52 週時までの変化量 ・ KCCQ 個別ドメインのベースラインから 52 週時までの変化量 ・ Patient-preferred outcome に基づく KCCQ のベースラインから 52 週時までの変化量 ・ NYHA 心機能分類のベースラインから 52 週時までの変化量 ・ NT-proBNP のベースラインからの経時的変化 ・ 急性腎不全（国際医薬用語集［MedDRA］標準検索式［SMQ］による狭域検索に基づく）の発現率 ・ 急性腎障害（基本語に基づく）の初回発現までの期間 ・ 体重のベースラインからの経時的変化 ・ SBP のベースラインからの経時的変化 ・ 拡張期血圧（DBP）のベースラインからの経時的変化 ・ 全患者集団及び 3 つの部分集団（糖尿病，前糖尿病，非糖尿病）における HbA1c のベースラインからの経時的変化 追加のその他の評価項目： ・ 非心血管死（すなわち，判定された心血管死の定義に含まれない死亡）までの期間 ・ 空腹時血糖のベースラインから治験薬投与中の最後の測定値及びフォローアップ時までの変化量（全体及び糖尿病状態別） ・ 治験担当医師の判断による心血管疾患が原因の入院の初回発現までの期間 安全性評価項目： 有害事象，特に注目すべき有害事象（AESI：肝障害，腎機能低下，ケトアシドーシス，下肢切断に至る事象），特定の有害事象（尿路感染，性器感染，体液量減少，低血圧，低血糖事象，骨折，尿路の悪性腫瘍），身体所見，臨床検査，バイタルサイン（12 誘導心電図を含む）
解析方法	主要評価項目及び重要な副次評価項目では，階層検定手順を用いた。中間解析で α を消費したため，最終解析は α を 0.0496（両側）で実施した。 主要評価項目： 主解析では投与群，地域，ベースラインの糖尿病の状態，年齢，性別，ベースラインの LVEF，及びベースラインの eGFR (CKD-EPI)cr を因子として含めた Cox 回帰分析を用いた。 Intention-to-treat の原則に従い，ランダム化割付けされた全患者の，予定された治験薬投与期間終了までのすべてのデータ（予定どおりに治験薬投与期間を完了しなかった患者の治験薬投与終了後のデータを含む）を使用した。特定の評価項目イベントが認められなかった患者は，患者にイベントが認められないことが確認された最後の日，又は予定された治験薬投与期間の終了時のいずれか早い方で打ち切りとした。 重要な副次評価項目 1（判定された HHF［初回及び再発］）： HHF（初回及び再発）の主解析では，再発 HHF と心血管死との間の依存性を考慮に入れるため Joint Frailty モデルを用い，主要評価項目と同じ因子を含めた。主要評価項目と同様に，ランダム化割付けされた全患者の，予定された治験薬投与期間終了までのすべてのデータを使用した。 重要な副次評価項目 2（eGFR のベースラインからの変化の傾き）： 主解析では，患者ごとのランダムな切片及びランダムな傾きを考慮したランダム係数モデルを用いた。主要評価項目と同じ因子に加えて，時間，投与群×時間の交互作用，及びベースラインの eGFR (CKD-EPI)cr×時間の交互作用を含めた。解析には，治験薬を投与した患者の治験薬投与中（すなわち，治験薬最終投与 1 日後まで）のデータのみを使用した。両側 α 値 0.001 として検定を行った。

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

表 1.1: 1　試験方法の概略（続き）

解析方法（続き）	その他の副次評価項目は探索的とし，概して以下の方法で解析した。 ・　イベントまでの期間：主要評価項目の主解析と同様の方法で解析した。心血管死までの期間及び HHF の初回発現までの期間については，サブグループ解析を実施した。 ・　再発イベント：重要な副次評価項目 1 の主解析と同様の方法で解析した。 ・　連続変数：混合効果モデル反復測定（MMRM）を用いて解析した。 ・　カテゴリー変数：記述統計を用いた。 安全性パラメータの解析は，記述統計を用いた。AESI 及び特定の有害事象の評価には，治験担当医師の判断による事象，臨床イベント委員会の判定結果，MedDRA SMQ，ベーリンガーインゲルハイム社がカスタマイズした MedDRA 検索式（BIcMQ）（SMQ が存在しない場合），及び／又はその他の定義を組み合わせて用いることを事前に規定した。
治験調整医師	[redacted] 及び [redacted]
治験実施施設	20 カ国 520 施設
治験実施期間	2017 年 4 月 6 日～2020 年 5 月 28 日

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

表 1.1: 2　　主な観察・検査・スケジュール（グローバル）

治験期間	スクリーニング期 [1]	ランダム化割付け投与期間 [2]														フォローアップ期 [3]	
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	EOT Visit	FU Visit [3]
Weeks	-3	1	4	12	22	32	42	52	64	76	88	100	112	124	136	148	EOT Visit	EOT +30 日
Days 許容日数 [4]	-28 ～ -4	1	29 ± 7	85 ± 7	155 ± 7	225 ± 7	295 ± 7	365 ± 7	449 ± 7	533 ± 7	617 ± 7	701 ± 7	785 ± 7	869 ± 7	953 ± 7	1037 ± 7	---	--- ± 7
絶食状態 [5]	NF	F	NF	NF	-	NF	-	NF	-	NF	-	NF	-	NF	-	NF	F	F
同意取得 [6]	X																	
選択・除外基準の確認	X	X																
既往歴・合併症	X																	
スクリーニング（IRT で登録）	X																	
（IRT を介した）ランダム化割付け		X																
患者背景 [7]	X																	
NYHA 心機能分類	X	X	X	X		X		X		X		X		X		X	X	X
身体所見		X				X		X		X		X		X		X	X	
通常の臨床検査 [8]		X	X	X		X		X		X		X		X		X	X	
バイタルサイン [9]	X	X	X	X		X		X		X		X		X		X	X	X
身長	X																	
体重	X	X	X	X		X		X		X		X		X		X	X	X
併用薬・併用療法	X	X	X	X		X		X		X		X		X		X	X	X
評価項目の確認 [10],[11]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図 [12]	X																X	
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
KCCQ		X		X		X		X									X	X
EQ-5D		X		X		X		X				X				X	X	X
HCRU		X	X	X		X		X		X		X		X		X	X	
尿妊娠検査 [13]	X	X	X	X		X		X		X		X		X		X	X	

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

表 1.1: 2　　主な観察・検査・スケジュール（グローバル）（続き）

治験期間	スクリーニング期 [1]	ランダム化割付け投与期間 [2]															フォローアップ期 [3]	
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	EOT Visit	FU Visit [3]
Weeks	-3	1	4	12	22	32	42	52	64	76	88	100	112	124	136	148	EOT Visit	EOT +30 日
Days 許容日数 [4]	-28 ～ -4	1	29 ± 7	85 ± 7	155 ± 7	225 ± 7	295 ± 7	365 ± 7	449 ± 7	533 ± 7	617 ± 7	701 ± 7	785 ± 7	869 ± 7	953 ± 7	1037 ± 7	---	--- ± 7
絶食状態 [5]	NF	F	NF	NF	-	NF	-	NF	-	NF	-	NF	-	NF	-	NF	F	F
安全性臨床検査（尿及び血液）	X[14]	X	X	X		X		X		X		X		X		X	X	X
NT-proBNP	X	X	X	X				X									X	X
高感度トロポニン T		X																
HbA1c [15]	X	X		X		X		X		X		X		X		X	X	
脂質プロファイルパネル		X						X				X					X	X
eGFR (CKD-EPI)cr	X	X	X	X		X		X		X		X		X		X	X	X
UACR	X	X	X	X		X		X		X		X		X		X	X	X
PK 用検体採取（サブスタディ）[16]				X														
バイオバンク用血清／血漿／尿／DNA 検体採取（任意，別途同意取得が必要）[17]		X[18]		X				X										
治験薬の交付 [19]		X	X	X		X		X		X		X		X		X		
治験薬の返却／服薬遵守の確認			X	X		X		X		X		X		X		X	X	

DNA：デオキシリボ核酸，eGFR (CKD-EPI)cr：CKD-EPI 式に基づき血清クレアチニン値から算出した推算糸球体濾過量，EOT：End of treatment（治験薬投与終了），EQ-5D：EuroQoL 5 dimensions，F：絶食時，FU：フォローアップ，HCRU：医療資源の利用，IRT：自動応答システム，KCCQ：カンザスシティ心筋症についての質問票，NF：非絶食時，NT-proBNP：ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント，NYHA：ニューヨーク心臓協会，PK：薬物動態，UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比

1)　スクリーニング手順は，許容期間内の異なる日に実施しても差し支えない。

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

2） Visit 5，7，9，11，13 及び 15 は電話連絡とした。Visit 8 以降，治験終了までは 24 週間ごとに実施医療機関への Visit を予定する。治験薬投与を早期に中止する患者は，EOT Visit 及びフォローアップ Visit を行い，本治験を中止するまで引き続き規定 Visit を行う。規定 Visit の際の来院を望まない患者に関しては，電話連絡を定期的に行い，発現したアウトカムイベント及び生存状況を記録しなければならない。治験を 148 週を超えて継続する場合，64 週目以降と同じ間隔で Visit を繰り返す。
3） EOT の時点は，合理的な期間内にイベントが必要件数に達すると治験依頼者が判断している場合には治験担当医師により文書で連絡する。すべての患者は，治験薬投与期間の通常又は早期終了後 30 日目にフォローアップ Visit を行う。
4） 各 Visit のスケジュールは，ランダム化割付けの実施日に基づき決定する。Visit を実施できなかった場合，次 Visit は予定どおり行う。
5） 絶食時とは，直近 10～16 時間に食物又は水以外の飲料を摂取していないことをいう。
6） Visit 1 の手順はすべて，同意説明文書への署名後 28 日以内に行う。
7） 各国の規制当局又は倫理委員会が認める場合，本治験で収集する患者背景は，性別，生年，民族，及び人種である。
8） 治験担当医師は，心電図，心エコー，又は同様の手順（MRI 検査，CT 検査など）の通常の臨床検査の結果，及び ICD を使用している場合は，ICD から得られる情報を電子症例報告書（eCRF）に記録する。
9） 本治験では，血圧及び脈拍をバイタルサインとして測定する。
10） 治験実施計画書に規定されたアウトカムイベントは，該当する eCRF ページで収集する。
11） 非致死的な脳卒中を発現した患者については，当該脳卒中発現後の次の定期的な実施医療機関への Visit での面談結果に基づいて，治験担当医師が修正 Rankin スケール（MRS）評価を実施する。脳卒中の発現後 90 日以内に MRS 評価を実施した場合は，次の実施医療機関への Visit で再度 MRS 評価を実施する。非致死的な脳卒中の発現から治験終了までが 90 日未満の患者については，最終来院時に最終 MRS 評価を実施する。
12） スクリーニング及び EOT Visit で実施した 12 誘導心電図については，実施医療機関の有資格の医師又は指名を受けた適切な有資格者がトレーシングの解釈を行い，eCRF の心電図の項に記録する。心臓関連の症状（心調律異常又は心虚血を示す）が認められる場合，12 誘導心電図検査を追加で行い，可能性のあるアウトカムイベントを記録する。
13） 妊娠可能な女性患者について，フローチャートに従い実施医療機関で尿妊娠検査を行う。地域規制／当局から要求された場合は，これより頻繁に検査を実施しなければならない。
14） スクリーニング Visit 1 には，臨床検査として肝トランスアミナーゼ，アルカリホスファターゼ，血清クレアチニン，及び血液学的検査のみを実施する。患者に絶食させる必要はない。
15） HbA1c の測定は，糖尿病合併の有無を問わずすべての患者を対象に実施する。
16） PK 解析用に，Visit 4 で規定されている治験薬投与の前，かつ直近の投与から 22～26 時間後に血液検体を 1 回採取する。PK 用血液検体は，地域ごとに一部の患者（合計約 1140 名を計画）から採取する。
17） バイオバンク用検体（血漿，血清，尿，DNA）の採取は，任意である。バイオバンクに参加する患者は，別途バイオバンクについて同意する必要がある。検体は，将来の研究のためにバイオバンク施設に保管する。
18） DNA バイオバンクでは，血液検体が 1 検体のみ必要であり，Visit 2（ランダム化割付け時）に採取することが望ましい。ただし，バイオバンク用の同意が引き続き有効である限り，その後の Visit での採取も許容される。
19） すべての Visit で，IRT を介して各キット番号を患者に割り当てる。実施医療機関への Visit ですべての治験関連手順が完了してから治験薬を服用する。

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 9.5.1: 1

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

表 1.1: 3　　主な観察・検査・スケジュール（日本用）

治験期間	スクリーニング期 [1]	ランダム化割付け投与期間 [2]																				フォローアップ期 [3]	
Visit	1	2	2.1	3	3.1	4	5	6	7	8	8.1	9.1	10	10.1	11.1	12	12.1	13.1	14	14.1	15.1	16	EOT Visit	FU Visit [3]
Weeks	-3	1	2	4	8	12	22	32	42	52	60	68	76	84	92	100	108	116	124	132	140	148	EOT Visit	EOT +30 日
Days 許容日数 [4]	-21～-4	1	15 ± 7	29 ± 7	57 ± 7	85 ± 7	155 ± 7	225 ± 7	295 ± 7	365 ± 7	421 ± 7	477 ± 7	533 ± 7	589 ± 7	645 ± 7	701 ± 7	757 ± 7	813 ± 7	869 ± 7	925 ± 7	981 ± 7	1037 ± 7	---	--- ± 7
絶食状態 [5]	NF	F	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	F	F
同意取得 [6]	X																							
選択・除外基準の確認	X	X																						
既往歴・合併症	X																							
スクリーニング（IRT で登録）	X																							
（IRT を介した）ランダム化割付け		X																						
患者背景 [7]	X																							
NYHA 心機能分類	X	X		X		X		X		X			X			X			X			X	X	X
身体所見		X						X		X			X			X			X			X	X	
通常の臨床検査 [8]		X		X		X		X		X			X			X			X			X	X	
バイタルサイン [9]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身長	X																							
体重	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬・併用療法	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
評価項目の確認 [10] [11]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図 [12]		X																					X	
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
KCCQ		X				X		X		X													X	X
EQ-5D		X				X		X		X						X						X	X	X
HCRU		X		X		X		X		X			X			X			X			X	X	
尿妊娠検査 [13]	X	X		X		X		X		X			X			X			X			X	X	X

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

表 1.1: 3　　主な観察・検査・スケジュール（日本用）（続き）

治験期間	スクリーニング期 [1]	ランダム化割付け投与期間 [2]																				フォローアップ期 [3]	
Visit	1	2	2.1	3	3.1	4	5	6	7	8	8.1	9.1	10	10.1	11.1	12	12.1	13.1	14	14.1	15.1	16	EOT Visit	FU Visit [3]
Weeks	-3	1	2	4	8	12	22	32	42	52	60	68	76	84	92	100	108	116	124	132	140	148	EOT Visit	EOT +30 日
Days 許容日数 [4]	-21～-4	1	15 ± 7	29 ± 7	57 ± 7	85 ± 7	155 ± 7	225 ± 7	295 ± 7	365 ± 7	421 ± 7	477 ± 7	533 ± 7	589 ± 7	645 ± 7	701 ± 7	757 ± 7	813 ± 7	869 ± 7	925 ± 7	981 ± 7	1037 ± 7	---	--- ± 7
絶食状態 [5]	NF	F	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	F	F
安全性臨床検査（尿及び血液）	X[14]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
NT-proBNP	X	X		X		X				X													X	X
高感度トロポニン T		X																						
HbA1c [15]	X	X				X		X		X			X			X			X			X	X	
脂質プロファイルパネル		X								X						X							X	X
eGFR (CKD-EPI)cr	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
UACR	X	X		X		X		X		X			X			X			X			X	X	X
PK 用検体採取（サブスタディ）[16]						X																		
バイオバンク用血清／血漿／尿／DNA 検体採取（任意，別途同意取得が必要）[17],[18]		X				X				X														
治験薬の交付 [19]		X		X		X		X		X			X			X			X			X		
治験薬の返却／服薬遵守の確認				X		X		X		X			X			X			X			X	X	

DNA：デオキシリボ核酸，eGFR (CKD-EPI)cr：CKD-EPI 式に基づき血清クレアチニン値から算出した推算糸球体濾過量，EOT：End of treatment（治験薬投与終了），EQ-5D：EuroQoL 5 dimensions，F：絶食時，FU：フォローアップ，HCRU：医療資源の利用，IRT：自動応答システム，KCCQ：カンザスシティ心筋症質問票，NF：非絶食時，NT-proBNP：ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント，NYHA：ニューヨーク心臓協会，PK：薬物動態，UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比

1）　スクリーニング手順は，許容期間内の異なる日に実施しても差し支えない。

2）　Visit 8 以降，治験終了までは 8 週間ごとに実施医療機関への Visit を予定する。治験薬投与を早期に中止する患者は，EOT Visit 及びフォローアップ Visit を行い，治験を中止するまで引き続き規定 Visit を行う。規定 Visit の際の来院を望まない患者に関しては，電話連絡を定期的に行い，発現したアウトカムイベント及び生存状況を記録しなければならない。治験を 148 週を超えて継続する場合，52 週目以降と同じ間隔で Visit を繰り返す。

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

3） EOT の時点は，合理的な期間内にイベントが必要件数に達すると治験依頼者が判断している場合には治験担当医師により文書で連絡する。すべての患者は，治験薬投与期間の通常又は早期終了後 30 日目にフォローアップ Visit を行う。
4） 各 Visit のスケジュールは，ランダム化割付けの実施日に基づき決定する。Visit を実施できなかった場合，次 Visit は予定どおり行う。
5） 絶食時とは，直近 10～16 時間に食物又は水以外の飲料を摂取していないことをいう。
6） 医療記録を収集する時間を確保するため，Visit 1 前に同意を取得してもよい。Visit 1 は同意説明文書への署名後 30 日以内に行う。
7） 各国の規制当局又は倫理委員会が認める場合，本治験で収集する患者背景は，性別，生年，民族，及び人種である。
8） 治験担当医師は，心電図，心エコー，又は同様の手順（MRI 検査，CT 検査など）の通常の臨床検査の結果，及び ICD を使用している場合は，ICD から得られる情報を eCRF に記録する。
9） 本治験では，血圧及び脈拍をバイタルサインとして測定する。
10） 治験実施計画書に規定されたアウトカムイベントは，該当する eCRF ページのみで収集する。
11） 非致死的な脳卒中を発現した患者については，当該脳卒中発現後の次の定期的な実施医療機関への Visit での面談結果に基づいて，治験担当医師が MRS 評価を実施する。脳卒中の発現後 90 日以内に MRS 評価を実施した場合は，次の実施医療機関への Visit で再度 MRS 評価を実施する。
12） ベースライン及び EOT Visit で実施した 12 誘導心電図については，実施医療機関の有資格の医師又は指名を受けた適切な有資格者がトレーシングの解釈を行い，eCRF の心電図の項に記録する。心臓関連の症状（心調律異常又は心虚血を示す）が認められる場合，12 誘導心電図検査を追加で行い，可能性のあるアウトカムイベントを記録する。
13） 妊娠可能な女性患者について，フローチャートに従い実施医療機関で尿妊娠検査を行う。地域規制／当局から要求された場合は，これより頻繁に検査を実施しなければならない。
14） スクリーニング Visit 1 には，臨床検査として肝トランスアミナーゼ，アルカリホスファターゼ，血清クレアチニン，血液学的検査，及び尿検査のみを実施する。患者に絶食させる必要はない。
15） HbA1c の測定は，糖尿病合併の有無を問わずすべての患者を対象に実施する。
16） PK 解析用に，Visit 4 で規定されている治験薬投与の前，かつ直近の投与から 22～26 時間後に血液検体を 1 回採取する。
17） バイオバンク用検体（血漿，血清，尿，DNA）の採取は，任意である。バイオバンクに参加する患者は，別途バイオバンクについて同意する必要がある。検体は，将来の研究のためにバイオバンク施設に保管する。
18） DNA バイオバンクでは，血液検体が 1 検体のみ必要であり，Visit 2（ランダム化割付け時）に採取することが望ましい。ただし，バイオバンク用の同意が引き続き有効である限り，その後の Visit での採取も許容される。
19） すべての Visit で，IRT を介して各キット番号を患者に割り当てる。実施医療機関への Visit ですべての治験関連手順が完了してから治験薬を服用する。

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Appendix 16.1.1.2 Clinical Trial Protocol Local Amendment 2.0 (Country: Japan), Local Amendment 3.0 (Country: Japan)

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

2)　試験結果

(1)　治験対象

a)　患者の内訳

患者の内訳を表 1.1: 4 に示した。

本試験には計 7220 名の患者が登録され，3730 名がランダム化割付けされ，3726 名に治験薬が投与された。ランダム化割付けされた 3730 名のうち，3688 名（98.9%）が主要評価項目の追跡を完了し，3709 名（99.4%）から最終的な生存状況の情報が得られた。治験薬が投与された 3726 名のうち，993 名（26.7%）が治験薬の投与を中止した（死亡した患者を含む）。治験薬投与の主な中止理由は有害事象（非致死性の有害事象による中止が 8.7%，致死性の有害事象による中止が 9.5%）であった。

表 1.1: 4　　患者の内訳－Screened Set

	Placebo N (%)	Empa 10 mg N (%)	Total N (%)
Screened			7220
Randomised	1867 (100.0)	1863 (100.0)	3730 (100.0)
Final vital status known	1857 (99.5)	1852 (99.4)	3709 (99.4)
Alive	1583 (84.8)	1591 (85.4)	3174 (85.1)
Deceased	274 (14.7)	261 (14.0)	535 (14.3)
Vital status unknown	10 (0.5)	11 (0.6)	21 (0.6)
Completed trial or died[1)]	1847 (98.9)	1841 (98.8)	3688 (98.9)
Prematurely discontinued trial	20 (1.1)	22 (1.2)	42 (1.1)
Consent withdrawn	9 (0.5)	11 (0.6)	20 (0.5)
Limited follow-up agreed[2)]	2 (0.1)	2 (0.1)	4 (0.1)
Lost to follow-up to the primary endpoint[3)]	9 (0.5)	9 (0.5)	18 (0.5)
Treated	1863 (100.0)	1863 (100.0)	3726 (100.0)
Completed treatment	1352 (72.6)	1381 (74.1)	2733 (73.3)
Prematurely discontinued study medication	511 (27.4)	482 (25.9)	993 (26.7)
Adverse event	343 (18.4)	337 (18.1)	680 (18.3)
Non−fatal events	167 (9.0)	158 (8.5)	325 (8.7)
Worsening of HF	45 (2.4)	38 (2.0)	83 (2.2)
Worsening of other pre−existing disease	20 (1.1)	20 (1.1)	40 (1.1)
Other	102 (5.5)	100 (5.4)	202 (5.4)
Fatal events	176 (9.4)	179 (9.6)	355 (9.5)
Worsening of HF	56 (3.0)	50 (2.7)	106 (2.8)
Worsening of other pre−existing disease	8 (0.4)	10 (0.5)	18 (0.5)
Other	112 (6.0)	119 (6.4)	231 (6.2)
Non-compliance with protocol	5 (0.3)	5 (0.3)	10 (0.3)
Lost to follow-up	11 (0.6)	17 (0.9)	28 (0.8)
Withdrawal by patient	124 (6.7)	92 (4.9)	216 (5.8)
Other reason	28 (1.5)	31 (1.7)	59 (1.6)

Empa：エンパグリフロジン，HF：心不全
患者#2616032020 は，1245.121 試験ではなく 1245.110 試験の同意説明文書に署名し，正しい同意説明文書へ署名するための再来院を実施しなかった。当該患者はランダム化割付けされなかった。1245.121 試験に対する同意が得られていなかったため，当該患者はすべての解析から除外され，Screened set からも除外された。
1)　主要評価項目イベント（HHF 又は心血管死）が認められた，又は治験終了／死亡まで主要評価項目が追跡された患者

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

2）　治験薬の投与中止時にすべての治験活動を中止したが，生存状況の追跡に対する同意を撤回しなかった患者
3）　主要評価項目の追跡を完了しなかったその他の患者
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 10.1: 2

b)　治験実施計画書からの逸脱

本試験では，ランダム化割付けされた患者のうち，4.2%の患者で治験実施計画書からの重要な逸脱が少なくとも 1 回みられた。治験実施計画書からの重要な逸脱がみられた患者の割合は，投与群間で同程度であった（エンパグリフロジン群：4.2%，プラセボ群：4.3%）。最も多かった治験実施計画書からの重要な逸脱は，組入れ基準を満たさない患者（3.7%）であった。本試験では，治験実施計画書に適合した集団についての解析は定義しなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 10.3: 1］。

c)　解析対象集団

解析対象集団の内訳を表 1.1: 5 に示した。

有効性の主解析は，Randomised set（RS）を対象とした。RS は，ランダム化割付けされたすべての患者と定義した。安全性の解析は，Treated set（TS）を対象とした。Treated set は，少なくとも 1 回治験薬の投与を受けたすべての患者と定義した。Treated set with follow-up（TS-FU）は，Treated set のうち，フォローアップ Visit が行われたすべての患者と定義した。

表 1.1: 5　　解析対象集団－RS

	Placebo N (%)	Empa 10 mg N (%)	Total N (%)
Randomised set (RS)	1867 (100.0)	1863 (100.0)	3730 (100.0)
Treated set (TS; % of RS)	1863 (99.8)	1863 (100.0)	3726 (99.9)
Treated set with follow-up (TS-FU; % of TS)[1)]	515 (27.6)	517 (27.8)	1032 (27.7)
Pharmacokinetic set (PKS; % of TS)	0	308 (16.5)	308 (8.3)

Empa：エンパグリフロジン
1）　COVID-19 のため，約 3 分の 2 のフォローアップ Visit が電話により実施され，中央検査用検体を採取することがなかった。このため, TS-FU の患者数が減少した（［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 9.8.3］参照）。
引用元：CTD 5.3.5.1-01-1_1245.121 試験_c34994342_Table 10.2: 1

d)　追跡期間

予定された治験薬投与期間終了までの患者の追跡期間を表 1.1: 6 に示す。

追跡期間の中央値（第 1 四分位数［Q1］，第 3 四分位数［Q3］）は，エンパグリフロジン群で 1.30 年（0.86，1.75），プラセボ群で 1.32 年（0.87，1.75）であった。いずれの投与群でも，約 68%の患者が 1 年（52 週）以上追跡された。

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

表 1.1: 6　予定された治験薬投与期間終了までの追跡期間－RS

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

Empa：エンパグリフロジン，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数，SD：標準偏差
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 10.5: 1

e)　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

RS の人口統計学的特性を表 1.1: 7，ベースライン特性を表 1.1: 8，心不全に関連した病歴を表 1.1: 9 に示した。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，エンパグリフロジン群とプラセボ群の間でおおむね均衡がとれていた。

全体の約 4 分の 3（76.1%）の患者は男性であった。大部分の患者が白人（70.5%）で，高齢者（65 歳以上：62.1%，75 歳以上：26.8%）であった（表 1.1: 7）。

本試験では LVEF が 40%以下の患者を組み入れた。LVEF の平均値は 27.5%であり，全体の約 4 分の 3 の患者は LVEF が 30%以下であった（20%未満：8.6%, 20%以上 30%以下：64.6%）。NT-proBNP の中央値は 1910 pg/mL（Q1, Q3：1115, 3481）であった。大部分（80.6%）の患者は SBP が 140 mmHg 未満かつ DBP が 90 mmHg 未満であった。eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の患者は 1799 名（48.2%）であり，このうち 198 名（5.3%）は 20 mL/min/1.73m^2 以上 30 mL/min/1.73m^2 未満であった。UACR は 55.7%の患者で正常，33.1%の患者で微量アルブミン尿（UACR 30 mg/g 以上 300 mg/g 以下），10.6%の患者で顕性アルブミン尿（UACR 300 mg/g 超）が認められた。心房細動又は心房粗動の病歴があった患者は 38.6%であった。半数（49.8%）の患者は 2 型糖尿病歴があり，1 型糖尿病歴があった患者はいなかった（表 1.1: 8）。

NYHA 心機能分類は，大部分の患者が II 度（75.1%）又は III 度（24.4%）であった。40%以上の患者は，治験登録時に 5 年を超える心不全の病歴があった（5 年超 10 年以下：22.4%，10 年超：21.1%）。心不全の原因は，51.7%の患者が虚血性であった。31.4%の患者が除細動器を使用しており，11.8%の患者が CRT の医療機器を使用していた（表 1.1: 9）。

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

表 1.1: 7　　人口統計学的特性－RS

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

Empa：エンパグリフロジン，SD：標準偏差
データが得られなかった患者は表示していない。データが得られなかった患者数は［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.1.4: 1］を参照のこと。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 10.4.1: 1

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

表 1.1: 8 ベースライン特性－RS

	Placebo	Empa 10 mg	Total
Number of patients, N (%)	1867 (100.0)	1863 (100.0)	3730 (100.0)
LVEF [%], mean (SD)	27.2 (6.1)	27.7 (6.0)	27.5 (6.0)
<20%, N (%)	185 (9.9)	136 (7.3)	321 (8.6)
20 to 30%, N (%)	1207 (64.6)	1201 (64.5)	2408 (64.6)
>30 to 35%, N (%)	361 (19.3)	398 (21.4)	759 (20.3)
>35, N (%)	114 (6.1)	128 (6.9)	242 (6.5)
NT-proBNP [pg/ml]			
All patients, median (Q1, Q3)	1926 (1153, 3525)	1887 (1077, 3429)	1910 (1115, 3481)
Patients with no atrial fibrillation or flutter from baseline ECG, N	1436	1493	2929
Median (Q1, Q3)	1719 (1016, 3155)	1662 (973, 3214)	1698 (997, 3188)
Patients with atrial fibrillation or flutter from baseline ECG, N	424	360	784
Median (Q1, Q3)	2524 (1659, 4450)	2556 (1769, 4422)	2529 (1704, 4437)
Blood pressure			
SBP [mmHg], mean (SD)	121.4 (15.4)	122.6 (15.9)	122.0 (15.6)
DBP [mmHg], mean (SD)	73.7 (10.6)	74.0 (11.0)	73.9 (10.8)
SBP <140 mmHg and DBP <90 mmHg, N (%)	1539 (82.4)	1469 (78.9)	3008 (80.6)
SBP ≥140 mmHg or DBP ≥90 mmHg, N (%)	328 (17.6)	394 (21.1)	722 (19.4)
Heart rate [bpm], mean (SD)	71.5 (11.8)	71.0 (11.7)	71.3 (11.7)
BMI [kg/m^2], mean (SD)	27.78 (5.33)	27.97 (5.45)	27.88 (5.39)
<30 kg/m^2, N (%)	1300 (69.6)	1263 (67.8)	2563 (68.7)
≥30 kg/m^2, N (%)	567 (30.4)	600 (32.2)	1167 (31.3)
eGFR (CKD-EPI)$_{cr}$ [mL/min/1.73 m^2], mean (SD)	62.2 (21.5)	61.8 (21.7)	62.0 (21.6)
≥60, N (%)	960 (51.4)	969 (52.0)	1929 (51.7)
≥90	220 (11.8)	229 (12.3)	449 (12.0)
60 to <90	740 (39.6)	740 (39.7)	1480 (39.7)
<60, N (%)	906 (48.5)	893 (47.9)	1799 (48.2)
45 to <60	467 (25.0)	433 (23.2)	900 (24.1)
30 to <45	349 (18.7)	345 (18.5)	694 (18.6)
20 to <30	89 (4.8)	109 (5.9)	198 (5.3)
<20	1 (0.1)	6 (0.3)	7 (0.2)
UACR [mg/g], N (%)			
Normal (<30)	1040 (55.7)	1038 (55.7)	2078 (55.7)
Microalbuminuria (30 to ≤300)	628 (33.6)	608 (32.6)	1236 (33.1)
Macroalbuminuria (>300)	189 (10.1)	207 (11.1)	396 (10.6)
Patients with history of atrial fibrillation or flutter[1)] , N (%)	738 (39.5)	703 (37.7)	1441 (38.6)
Investigator-reported medical history			
Atrial fibrillation	695 (37.2)	659 (35.4)	1354 (36.3)
Atrial flutter	116 (6.2)	135 (7.2)	251 (6.7)
Baseline ECG	424 (22.7)	360 (19.3)	784 (21.0)
Atrial flutter	30 (1.6)	25 (1.3)	55 (1.5)
Atrial fibrillation	396 (21.2)	337 (18.1)	733 (19.7)
Patients with history of atrial fibrillation[1)]	705 (37.8)	664 (35.6)	1369 (36.7)

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

表 1.1: 8　　ベースライン特性－RS（続き）

	Placebo	Empa 10 mg	Total
Diabetes status			
Without diabetes, N (%)	938 (50.2)	936 (50.2)	1874 (50.2)
Without diabetes or pre-diabetes, N (%)	302 (16.2)	304 (16.3)	606 (16.2)
With pre-diabetes[2)] , N (%)	636 (34.1)	632 (33.9)	1268 (34.0)
With diabetes, N (%)	929 (49.8)	927 (49.8)	1856 (49.8)
T2DM[3)] , N (%)	929 (49.8)	927 (49.8)	1856 (49.8)
Investigator-reported medical history	799 (42.8)	787 (42.2)	1586 (42.5)
Previously undiagnosed diabetes	129 (6.9)	140 (7.5)	269 (7.2)
Missing information above and stratified to the group of diabetes via IRT	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
T1DM[4)] , N (%)	0	0	0
HbA_{1c} [%], mean (SD)	7.39 (1.59)	7.40 (1.55)	7.40 (1.57)

BMI：体格指数，DBP：拡張期血圧，ECG：心電図，eGFR (CKD-EPI)cr：CKD-EPI 式に基づき血清クレアチニン値から算出した推算糸球体濾過量，Empa：エンパグリフロジン，IRT：自動応答システム，LVEF：左室駆出率，NT-proBNP：ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数，SBP：収縮期血圧，SD：標準偏差，T1DM：1 型糖尿病，T2DM：2 型糖尿病，UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比

データが得られなかった患者は表示していない。データが得られなかった患者数は［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.1.4: 2，4～8］を参照のこと。

1）　治験担当医師の報告による病歴又はベースラインの心電図所見

2）　治験担当医師の報告による糖尿病の病歴がなく，治験薬投与前の HbA1c が 5.7%以上 6.5%未満の患者，IRT を介して前糖尿病のグループに層別され，治験薬投与前の HbA1c が 6.5%未満（入手可能な場合）の患者，又は IRT を介して非糖尿病のグループに層別され，治験薬投与前の HbA1c が 5.7%以上 6.5%未満の患者を含む。

3）　1 型糖尿病の合併がなく，治験担当医師の報告による糖尿病の病歴がある患者，過去に診断されていない糖尿病（治験薬投与前の HbA1c が 6.5%以上）を有する患者，又は（上記の情報が得られなかった場合）IRT を介して糖尿病のグループに層別された患者

4）　治験担当医師の報告による糖尿病の病歴があり，その型が 1 型糖尿病の患者

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 10.4.2: 1

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

表 1.1: 9　　心不全に関連した病歴－RS

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

CRT : 心臓再同期療法，D : 除細動器，Empa : エンパグリフロジン，HF : 心不全，ICD : 植込み型除細動器，NYHA : ニューヨーク心臓協会，P : ペースメーカー，SD : 標準偏差
データが得られなかった患者は表示していない。データが得られなかった患者数は［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.1.4: 3～4，11］を参照のこと。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 10.4.3: 1

(2) 有効性

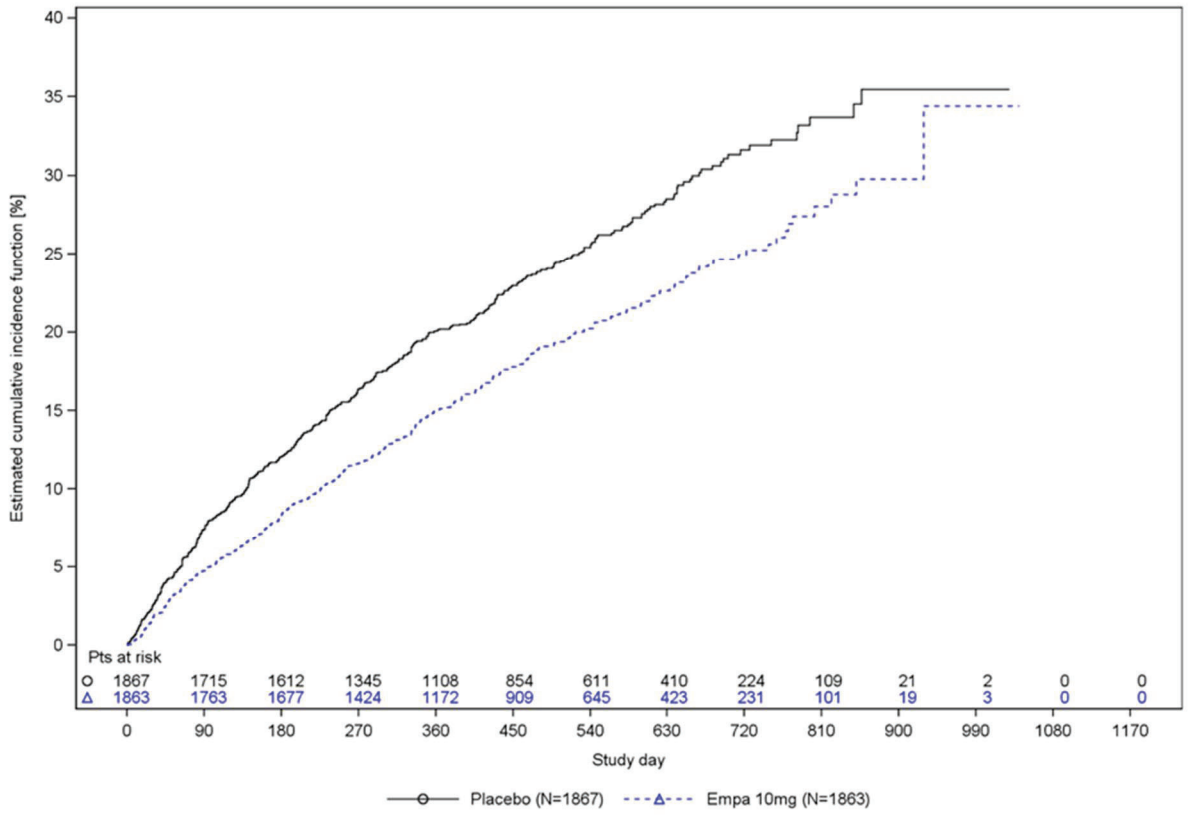
a)　主要評価項目及び重要な副次評価項目

主要評価項目及び重要な副次評価項目の検証的解析の結果を表 1.1: 10 に示した。

本治験では，階層検定手順において，主要評価項目及び 2 つの重要な副次評価項目を達成した（表 1.1: 10）。

主要評価項目について，判定された心血管死又は判定された HHF は，エンパグリフロジン群で 361 名（19.4%），プラセボ群で 462 名（24.7%）に発現した（表 1.1: 10）。心血管死又は HHF（初回）の推定累積発現率（非心血管死を競合リスクとして考慮）は，ランダム化割付け後まもなくエンパグリフロジン群とプラセボ群の間で乖離し始め，治験期間を通して維持された（図 1.1: 1）。心血管死又は HHF の発現リスクは，エンパグリフロジン群でプラセボ群に比べて有意に低かった（プラセボに対するエンパグリフロジンのハザード比［HR］0.75，95.04%信頼区間［CI］：0.65～0.86，p<0.0001，表 1.1: 10）。

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

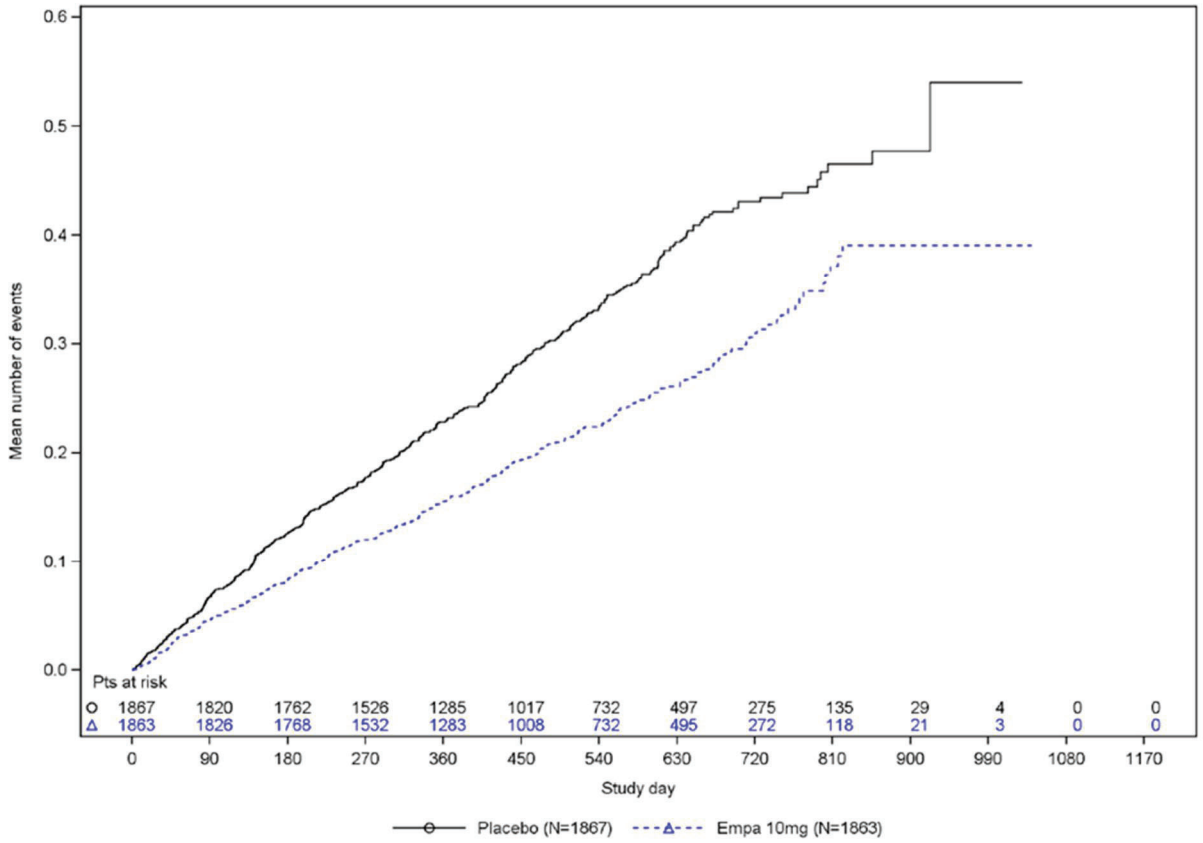


Empa：エンパグリフロジン
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 11.1.1.1: 1

図 1.1: 1　判定された心血管死又は HHF の初回発現までの期間，推定累積発現関数（非心血管死を競合リスクとして考慮）－RS

1 つ目の重要な副次評価項目について，判定された HHF は，エンパグリフロジン群で 246 名（13.2%），プラセボ群で 342 名（18.3%）に発現した（表 1.1: 10）。HHF（初回及び再発）の総発現件数は，エンパグリフロジン群（388 件）でプラセボ群（553 件）よりも少なかった。HHF のリスクは，エンパグリフロジン群でプラセボ群に比べて有意に低かった（プラセボに対するエンパグリフロジンの HR 0.70，95.04% CI：0.58～0.85，p=0.0003）。HHF の平均累積発現率は，ランダム化割付け後まもなくエンパグリフロジン群とプラセボ群の間で乖離し始め，治験期間を通して維持された（図 1.1: 2）。

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



Empa：エンパグリフロジン
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 11.1.2.1.1: 1

図 1.1: 2　　判定された HHF（初回及び再発）の発現，平均累積発現関数－RS

2 つ目の重要な副次評価項目について，eGFR のベースラインからの変化の傾きの解析では，エンパグリフロジン群で eGFR の初期低下が認められた（切片−3.024 mL/min/1.73m^2，95% CI：−3.387～−2.661，表 1.1: 10）。プラセボ群では初期低下がより小さかった。その後，エンパグリフロジン群では，eGFR の傾きの推定値は−0.546 mL/min/1.73m^2/年（95% CI：−0.991～−0.101）であった。プラセボ群では，eGFR は経時的に，より急勾配で低下し，その傾きの推定値は−2.278 mL/min/1.73m^2/年（95% CI：−2.728～−1.828）であった。治験薬投与期間中，eGFR の低下はエンパグリフロジン群でプラセボ群より有意に遅く，傾きの差の推定値は 1.733 mL/min/1.73m^2/年（99.9% CI：0.669～2.796，p<0.0001）であった。

主要評価項目及び 1 つ目の重要な副次評価項目について，事前に規定した感度分析の結果は，いずれも検証的解析の結果と一貫していた［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 11.1.1.2: 1，11.1.2.1.2: 1］。また，主要評価項目，及び 2 つの重要な副次評価項目について，人口統計学的特性，ベースライン特性，及びベースラインの心不全治療薬別のサブグループ解析の結果は，検証的解析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_Figure 11.1.1.3: 1，11.1.2.1.3: 1，11.1.2.2.2: 1］。

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

表 1.1: 10　主要評価項目及び重要な副次評価項目の検証的解析－RS

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

CI：信頼区間，CV：心血管，eGFR (CKD-EPI)cr：CKD-EPI 式に基づき血清クレアチニン値から算出した推算糸球体濾過量，Empa：エンパグリフロジン，HHF：心不全による入院
1)　中間解析により減少した両側 α=0.0496 に基づく
2)　切片は eGFR に対する急性作用を表し，傾きは長期的作用を表す。
3)　両側 α=0.001 に基づく
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 11.1.1.1: 1，11.1.2.1.1: 1，11.1.2.2.1: 1

b)　その他の副次評価項目

i)　HHF に関連したその他の評価項目

判定された HHF（初回）の発現リスクは，エンパグリフロジン群でプラセボ群に比べて低かった（プラセボに対するエンパグリフロジンの HR 0.69，95% CI：0.59～0.81，名目上の p<0.0001，表 1.1: 11）。判定された HHF（初回）の推定累積発現率（全死因死亡を競合リスクとして考慮）は，ランダム化割付け後まもなくエンパグリフロジン群とプラセボ群の間で乖離し始め，治験期間を通して維持された（図 1.1: 3）。

判定された心血管死又は HHF の発現について，win ratio（臨床的重要度を考慮）を用いて解析した結果は，主要評価項目の Cox 回帰の結果と一致した（表 1.1: 11）。

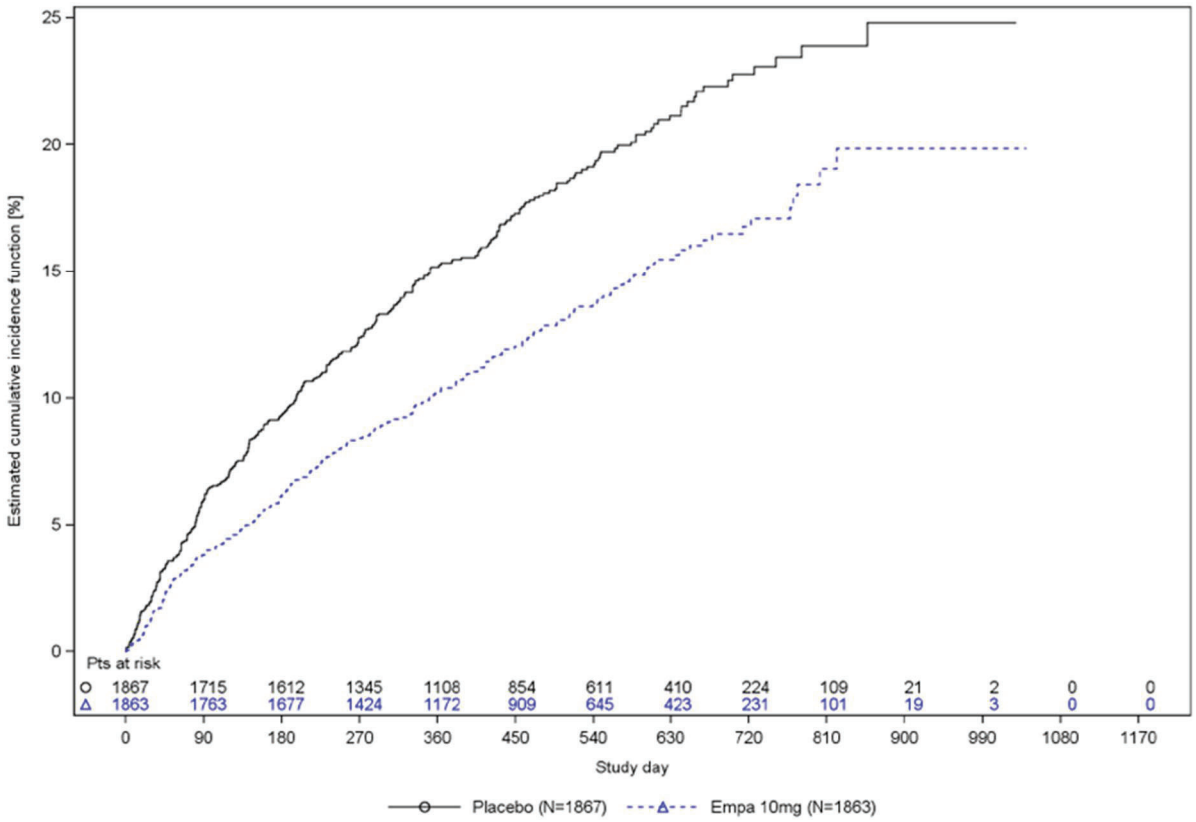
Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.1: 11　　HHF に関連したその他の評価項目の概要－RS

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

CI：信頼区間，CV：心血管，Empa：エンパグリフロジン，HHF：心不全による入院
1） Cox 回帰モデルには，年齢，ベースラインの eGFR (CKD-EPI)cr，地域，ベースラインの糖尿病状態，性別，ベースラインの LVEF，及び投与群を因子として含めた。
2） HHF のイベント数が同じである場合，HHF の初回発現までの期間が長い方を勝ちとした。
3） Win ratio の推定値は（［a］＋［b］）／（［d］＋［e］）として算出した。ブートストラップ法（標本の置換による 1000 回反復のパーセンタイル）に基づく CI
4） Finkelstein-Schoenfeld 法に基づく
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 11.1.2.3: 1

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



Empa：エンパグリフロジン
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 11.1.2.3: 1

図 1.1: 3　判定された HHF の初回発現までの期間，推定累積発現関数（全死因死亡を競合リスクとして考慮）－RS

ii)　死亡

全死因死亡，心血管死，又は非心血管死を発現した患者は，エンパグリフロジン群でプラセボ群よりも少なかった（表 1.1: 12）。

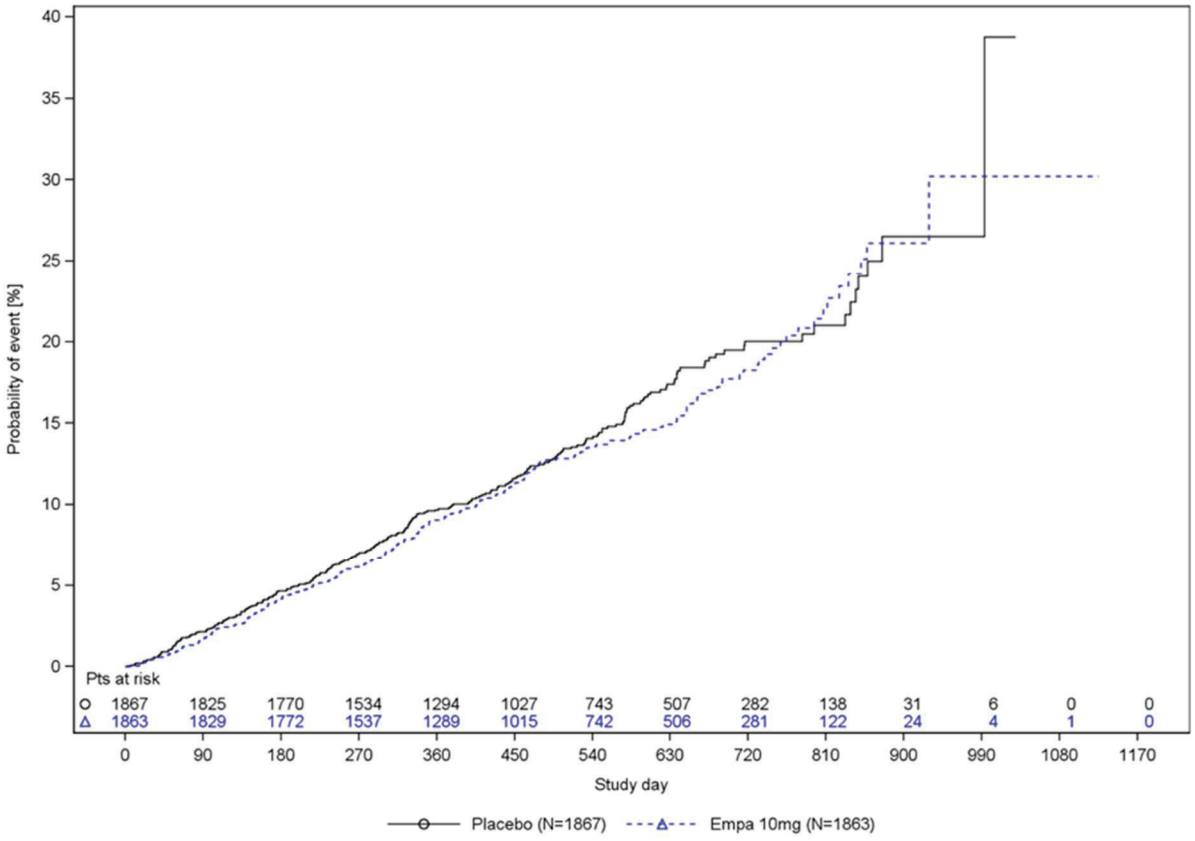
全死因死亡は，エンパグリフロジン群で 249 名（13.4%），プラセボ群で 266 名（14.2%）に発現した（HR 0.92，95% CI：0.77～1.10，名目上の p=0.3536）。死亡の大部分は心血管死であった（表 1.1: 12）。全死因死亡までの期間の Kaplan-Meier 推定を図 1.1: 4 に示した。

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

表 1.1: 12　全死因死亡，心血管死，及び非心血管死までの期間の Cox 回帰－RS

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

CI：信頼区間，CV：心血管，Empa：エンパグリフロジン
Cox 回帰モデルには，年齢，ベースラインの eGFR (CKD-EPI)cr，地域，ベースラインの糖尿病状態，性別，ベースラインの LVEF，及び投与群を因子として含めた。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 11.1.2.4: 1

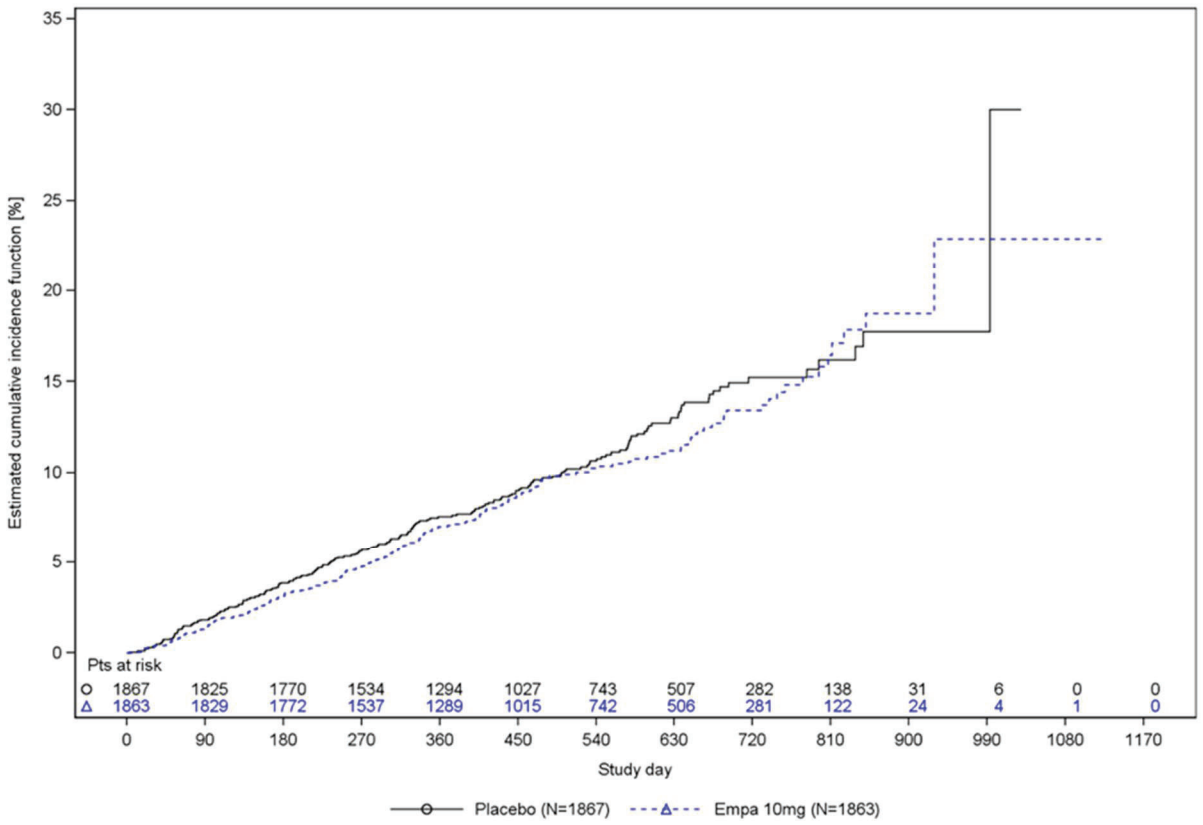


Empa：エンパグリフロジン
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 11.1.2.4.1: 1

図 1.1: 4　全死因死亡までの期間の Kaplan-Meier 推定－RS

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

判定された心血管死は, エンパグリフロジン群で 187 名（10.0%）, プラセボ群で 202 名（10.8%）に発現した（HR 0.92，95% CI：0.75～1.12，名目上の p=0.4133，表 1.1: 12）。最も多かった心血管死の死因カテゴリーは，心突然死及び心不全であった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 11.1.2.4.2: 1］。判定された心血管死の推定累積発現率（非心血管死を競合リスクとして考慮）を図 1.1: 5 に示した。



Empa：エンパグリフロジン
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 11.1.2.4.2: 1

図 1.1: 5　判定された心血管死までの期間，推定累積発現関数（非心血管死を競合リスクとして考慮）－RS

iii)　入院

全原因入院は，エンパグリフロジン群で 688 名（36.9%），プラセボ群で 796 名（42.6%）に発現した（表 1.1: 13）。全原因入院（初回及び再発）の総発現件数は，エンパグリフロジン群（1364 件）でプラセボ群（1570 件）よりも少なかった。全原因入院のリスクは，エンパグリフロジン群でプラセボ群に比べて低かった（HR 0.85，95% CI：0.75～0.95，名目上の p=0.0065）。全原因入院の平均累積発現率は，ランダム化割付け後まもなくエンパグリフロジン群とプラセボ群の間で乖離し始め，治験期間を通して維持された（図 1.1: 6）。

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

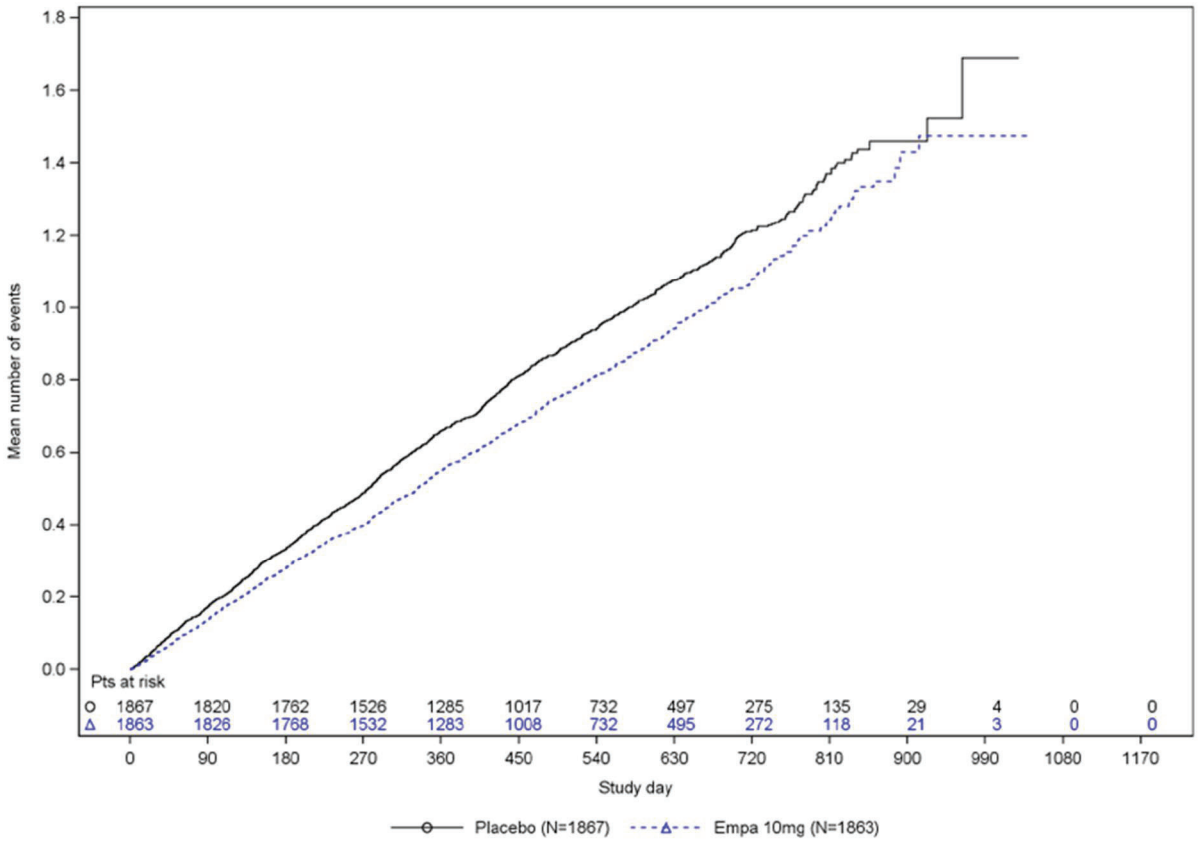
全原因入院の初回発現までの期間（又は，全死因死亡との複合評価項目）及び治験担当医師の判断による心血管疾患が原因の入院の発現までの期間に基づく発現リスクも，エンパグリフロジン群でプラセボ群よりも低かった（表 1.1: 13）。

表 1.1: 13　　入院に関連した評価項目の概要－RS

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

CI：信頼区間，CV：心血管，Empa：エンパグリフロジン
Joint Frailty モデルには，年齢，ベースラインの eGFR (CKD-EPI)cr，地域，ベースラインの糖尿病状態，性別，ベースラインの LVEF，及び投与群を因子として含めた。Frailty の推定分散値（ω）は 1.89。
Cox 回帰モデルには，年齢，ベースラインの eGFR (CKD-EPI)cr，地域，ベースラインの糖尿病状態，性別，ベースラインの LVEF，及び投与群を因子として含めた。
1）　α>0 の場合，再発イベント（入院）と終末イベント（死亡）との間に正の相関がある。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 11.1.2.5: 1

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



Empa：エンパグリフロジン
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 11.1.2.5.1: 1

図 1.1: 6　　全原因入院（初回及び再発）の発現，平均累積発現関数－RS

iv)　腎アウトカム

腎の複合評価項目イベント（慢性透析，腎移植，又は持続的な eGFR の低下のいずれか）は，エンパグリフロジン群で 30 名（1.6%），プラセボ群で 58 名（3.1%）に発現した（表 1.1: 14）。腎の複合評価項目イベントの発現リスクは，エンパグリフロジン群でプラセボ群に比べて低かった（HR 0.50，95% CI：0.32～0.77，名目上の p=0.0019）。腎の複合評価項目イベントの推定累積発現率（全死因死亡を競合リスクとして考慮）は，ランダム化割付けの約 200 日後にエンパグリフロジン群とプラセボ群の間で乖離し始め，治験期間を通して維持された（図 1.1: 7）。

腎の複合評価項目イベントを死亡若しくは HHF と組み合わせた場合，又は MedDRA SMQ 若しくは基本語を用いて腎イベントを検討した場合でも，結果は一貫していた（表 1.1: 14）。

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

表 1.1: 14　　腎イベントの初回発現までの期間の Cox 回帰－RS

	Placebo	Empa 10 mg
Analysed patients, N (%)	1867 (100.0)	1863 (100.0)
Patients with the composite renal endpoint, N (%)	58 (3.1)	30 (1.6)
Sustained eGFR reduction ≥40% as the first event	50 (2.7)	27 (1.4)
Sustained eGFR <15 mL/min/1.73 m^2 (baseline ≥30) or <10 mL/min/1.73 m^2 (baseline <30) as the first event	0	0
Chronic dialysis as the first event	8 (0.4)	3 (0.2)
Renal transplant as the first event	0	0
Incidence rate per 100 years at risk	3.07	1.56
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.50 (0.32, 0.77)
Nominal p-value		0.0019
Patients with CV death or the composite renal endpoint, N (%)	248 (13.3)	207 (11.1)
Incidence rate per 100 years at risk	12.81	10.55
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.82 (0.68, 0.98)
Nominal p-value		0.0336
Patients with CV death, HHF, or the composite renal endpoint, N (%)	492 (26.4)	370 (19.9)
Incidence rate per 100 years at risk	27.81	19.96
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.71 (0.62, 0.82)
Nominal p-value		<0.0001
Patients with all-cause mortality or the composite renal endpoint, N (%)	305 (16.3)	265 (14.2)
Incidence rate per 100 years at risk	15.60	13.38
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.84 (0.71, 0.99)
Nominal p-value		0.0378
Patients with acute kidney injury (PT), N (%)	67 (3.6)	46 (2.5)
Incidence rate per 100 years at risk	2.76	1.89
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.66 (0.45, 0.96)
Nominal p-value		0.0315
Patients with acute renal failure (SMQ)[1)] , N (%)	192/1863 (10.3)	175/1863 (9.4)
Incidence rate per 100 years at risk	9.02	8.13

CI：信頼区間，CV：心血管，eGFR：推算糸球体濾過量，Empa：エンパグリフロジン，HHF：心不全による入院，PT：基本語，SMQ：MedDRA 標準検索式

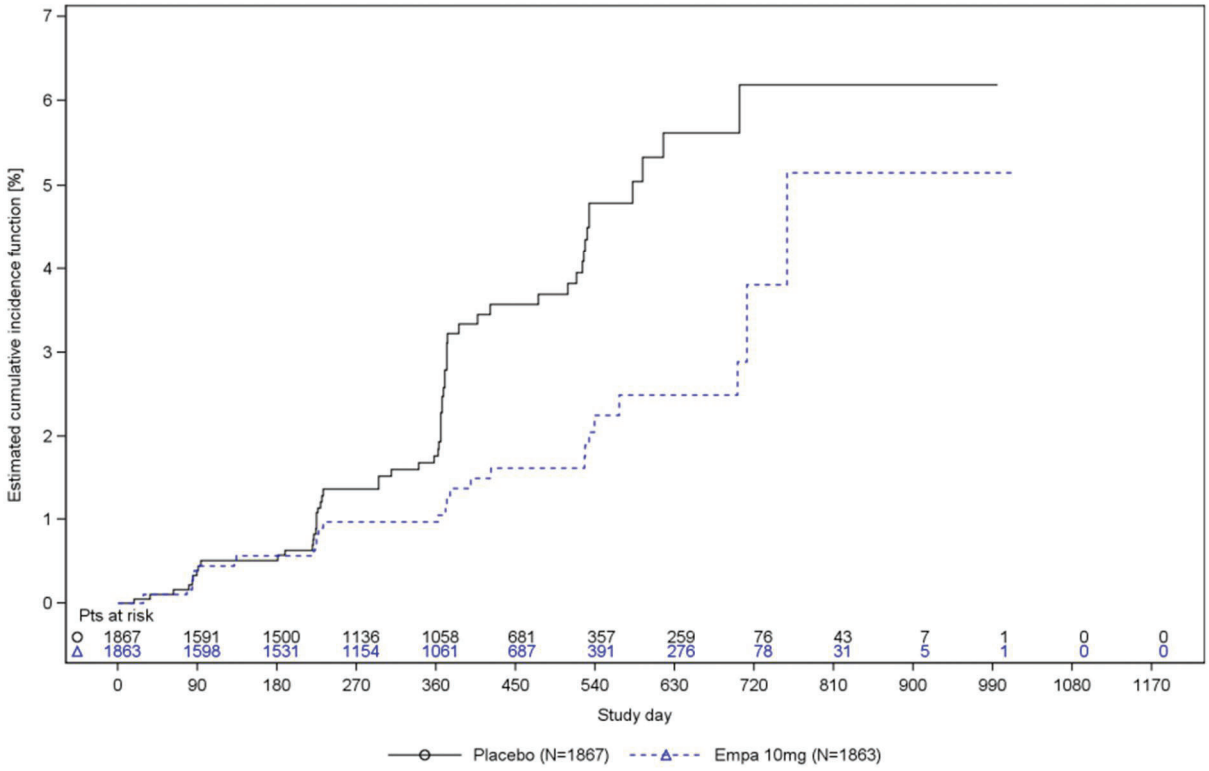
腎の複合評価項目：慢性透析（1 週間に 2 回以上の頻度で 90 日以上），腎移植，eGFR のベースラインから 40%以上の持続的な低下，ベースラインの eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 以上の患者では 15 mL/min/1.73m^2 未満への持続的な低下，又はベースラインの eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満の患者では 10 mL/min/1.73m^2 未満への持続的な低下。中央検査機関による測定で，ベースライン後に 30 日以上の間隔をあけて 2 回以上連続して認められた場合に，持続しているとみなした（連続した eGFR 測定値の最初と最後の間隔が 30 日以上とする）。

Cox 回帰モデルには，年齢，ベースラインの eGFR (CKD-EPI)cr，地域，ベースラインの糖尿病状態，性別，ベースラインの LVEF，及び投与群を因子として含めた。

1）　Treated set 及び治験薬投与中のデータに基づく安全性解析の一部（［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Section 12.1.3.1］参照）

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.3.1: 2，15.2.4.18: 1，15.3.1.3: 3，CTD 5.3.5.1-01-1_1245.121 試験_c34994342_Appendix 3_Table 15.2.3.1: 1，15.2.4.15: 1，15.2.4.16: 1，15.2.4.17: 1

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



Empa：エンパグリフロジン
引用元：CTD 5.3.5.1-01-1_1245.121 試験_c34994342_Appendix 3_Figure 15.2.3.1: 1

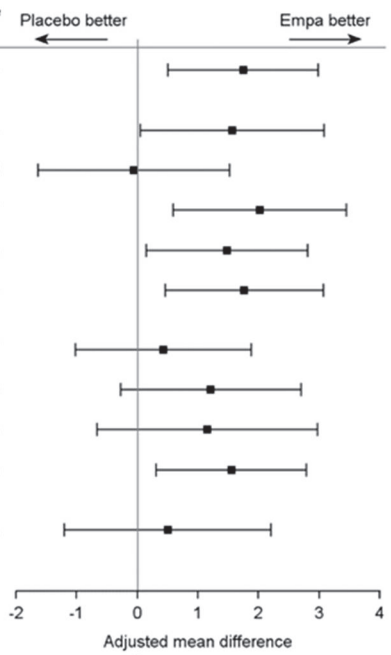
図 1.1: 7　　腎の複合評価項目イベントの初回発現までの期間，推定累積発現関数（全死因死亡を競合リスクとして考慮）－RS

v)　52 週時の KCCQ による患者報告アウトカム

OC-OT を用いた MMRM 解析（Treated set に基づき，治験薬投与中のデータのみを使用）の結果，KCCQ clinical summary score のベースラインから 52 週時までの改善は，エンパグリフロジン群（5.83 ポイント，95% CI：4.96～6.70）でプラセボ群（4.09 ポイント，95% CI：3.20～4.97）よりも大きかった（ベースラインからの調整平均変化量の群間差：1.75 ポイント，95% CI：0.51～2.99，名目上の p=0.0058）。これは，すべての構成ドメイン（symptom frequency，symptom burden，及び physical limitation）の改善によるものであった。他の 2 つの要約スコア（total symptom score，overall summary score）についても，clinical summary score と同様の改善がみられた（図 1.1: 8，図 1.1: 9，［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.3.6: 3］）。

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

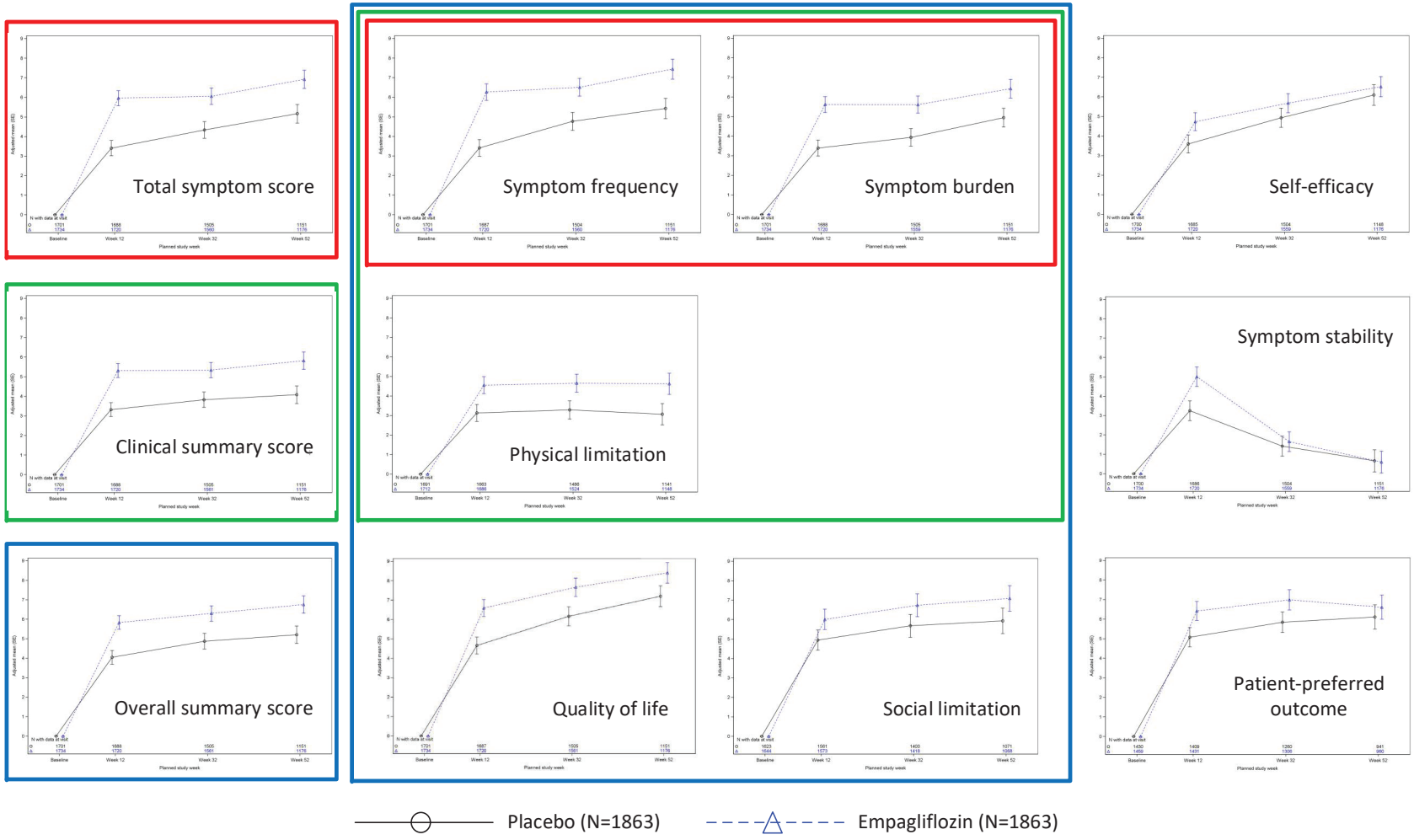
Endpoint	N analysed Empa 10mg vs Placebo		Adjusted mean diff. (95% CI)	p-value
KCCQ clinical summary score at week 52	1734	1701	1.75 (0.51,2.99)	0.0058
KCCQ physical limitation at week 52	1712	1691	1.56 (0.05,3.07)	0.0433
KCCQ symptom stability at week 52	1734	1700	-0.06 (-1.64,1.52)	0.9402
KCCQ symptom frequency at week 52	1734	1701	2.02 (0.59,3.45)	0.0057
KCCQ symptom burden at week 52	1734	1701	1.48 (0.15,2.81)	0.0294
KCCQ total symptom score (TSS) at week 52	1734	1701	1.76 (0.45,3.06)	0.0083
KCCQ self efficacy at week 52	1734	1700	0.43 (-1.03,1.88)	0.5647
KCCQ quality of life at week 52	1734	1701	1.21 (-0.28,2.70)	0.1116
KCCQ social limitation at week 52	1644	1623	1.15 (-0.67,2.98)	0.2159
KCCQ overall summary score at week 52	1734	1701	1.55 (0.31,2.79)	0.0143
KCCQ patient preferred outcome at week 52	1459	1430	0.50 (-1.21,2.21)	0.5668



CI：信頼区間，Empa：エンパグリフロジン，KCCQ：カンザスシティ心筋症についての質問票
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 11.1.2.7: 2

図 1.1: 8　KCCQの各ドメインと要約スコアのベースラインから52週時までの変化量－TS（OC-OT）

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



KCCQ：カンザスシティ心筋症についての質問票
色付きの囲み枠は，各 KCCQ 要約スコアが由来するドメインを示す。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 11.1.2.7: 3

図 1.1: 9　　KCCQ の要約スコア及び個々のドメインのベースラインからの変化量の MMRM－TS（OC-OT）

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

vi)　糖尿病に関連した評価項目

前糖尿病患者における糖尿病発症までの期間

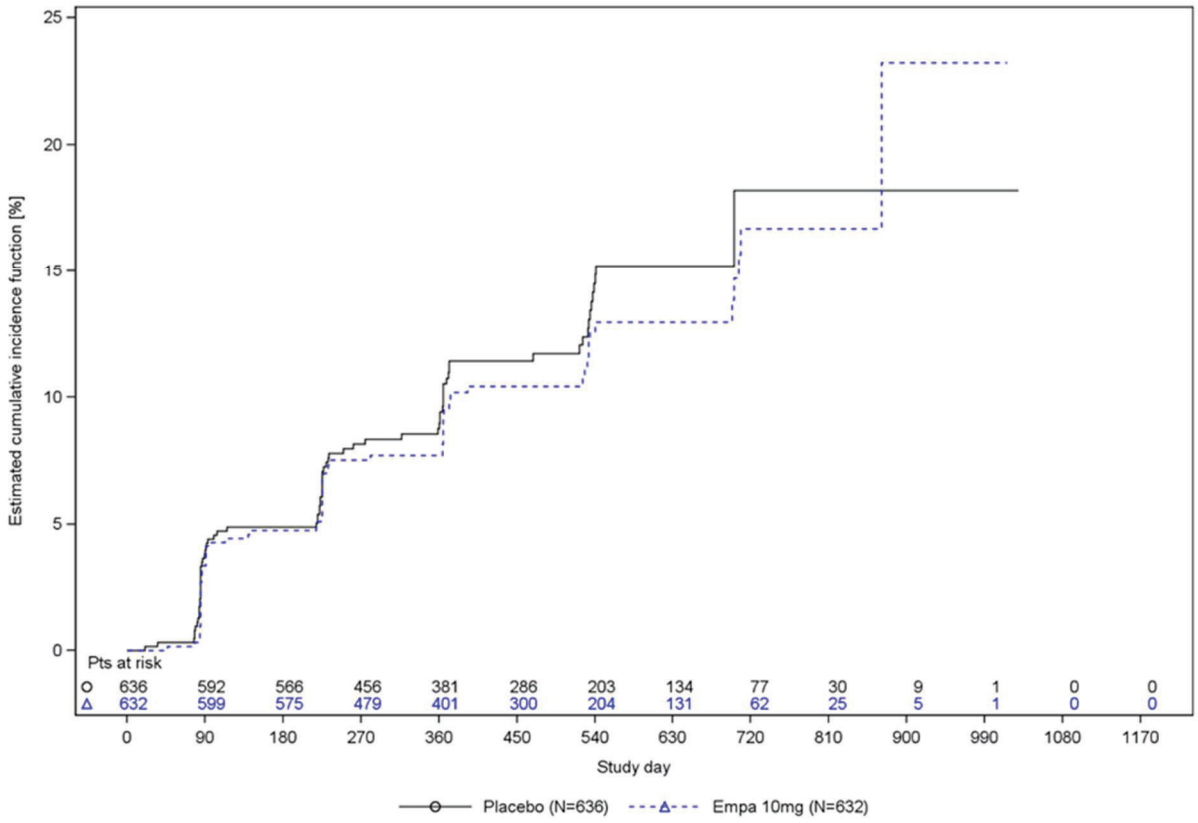
前糖尿患者における糖尿病発症は，エンパグリフロジン群の 632 名中 71 名（11.2%），プラセボ群の 636 名中 80 名（12.6%）に認められた（HR 0.86，95% CI : 0.62～1.19，名目上の p=0.3576，表 1.1: 15）。前糖尿患者における糖尿病発症の推定累積発現率（全死因死亡を競合リスクとして考慮）は，ランダム化割付けの約 8 カ月後にエンパグリフロジン群とプラセボ群の間で乖離し始め，治験期間を通して維持された（図 1.1: 10）。

表 1.1: 15　　前糖尿病患者における糖尿病発症までの期間の Cox 回帰－RS

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

CI：信頼区間，Empa：エンパグリフロジン
Cox 回帰モデルには，年齢，ベースラインの eGFR (CKD-EPI)cr，地域，性別，ベースラインの LVEF，及び投与群を因子として含めた。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 11.1.2.8.1: 1

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



Empa：エンパグリフロジン
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 11.1.2.8.1: 1

図 1.1: 10　前糖尿病患者における糖尿病発症までの期間，推定累積発現関数（全死因死亡を競合リスクとして考慮）－RS

HbA1c のベースラインからの変化量（その他の評価項目）

OC-AD を用いた MMRM 解析（RS に基づき，治験薬投与中と off-treatment［予定外の投与中断中，又は治験薬の投与中止後］の両方のデータを使用）の結果，HbA1c のベースラインからの減少量の平均値は，エンパグリフロジン群でプラセボ群より大きかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.4.21: 1］。HbA1c のベースラインからの減少は，ベースライン時点で糖尿病を合併していた患者のみに認められ，12 週時（ベースライン後の最初の評価時点）から治験期間を通して維持された［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 11.1.2.8.2: 1，Table 15.2.4.21: 5］。ベースライン時点で糖尿病を合併していない患者及びベースライン時点で前糖尿病状態であった患者では，HbA1c の平均値にベースラインからの意味のある変化は認められなかった。

空腹時血糖のベースラインからの変化量（その他の評価項目）

空腹時血糖について，いずれの投与群でも，全患者集団又はベースラインの糖尿病状態別のいずれでも，ベースラインから治験薬投与中の最終測定までに意味のある変化は認められなかった［CTD 5.3.5.1-01-1_1245.121 試験_c34994342_Appendix 3_Table 15.2.4.30: 3，15.2.4.30: 5］。

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

c)　その他の評価項目

NYHA 心機能分類がベースラインから 52 週時までに改善した患者は, エンパグリフロジン群でプラセボ群よりも多く，悪化した患者は，エンパグリフロジン群でプラセボ群よりも少なかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.4.31: 2］。

NT-proBNP 値は，ベースラインから 52 週時までにエンパグリフロジン群でプラセボ群に比べて相対的な低下が認められた［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.4.25: 1，Figure 11.1.3.6: 1］。

体重は, ベースラインから 52 週時までにエンパグリフロジン群でプラセボ群に比べて相対的にわずかな低下が認められた［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.4.22: 1，Figure 11.1.3.3: 1］。

血圧のベースラインからの変化に，投与群間で意味のある違いは認められなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.4.23: 1，15.2.4.24: 1，Figure 11.1.3.4: 1］。

eGFR のベースラインからの変化の結果は，eGFR のベースラインからの変化の傾きの解析（重要な副次評価項目）の結果と一貫していた［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.2.4.28: 1，Figure 11.1.3.7: 1 ］。

アルブミン尿の悪化又は改善について，エンパグリフロジン群ではプラセボ群に比べて改善する傾向がみられた［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 11.1.3.8: 1, Figures 15.2.4.12: 1, 15.2.4.13: 1，15.2.4.14: 1］。

(3) 安全性

安全性の解析は，少なくとも 1 回治験薬の投与を受けたすべての患者（Treated set）を対象とした。

a)　曝露状況

治験薬の曝露状況を表 1.1: 16 に示した。

曝露期間の中央値（Q1，Q3）は，エンパグリフロジン群で 1.19 年（0.73，1.67），プラセボ群で 1.17 年（0.69，1.69）であった。いずれの投与群でも，約 61%の患者が 1 年（52 週）以上治験薬の投与を受けた。

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

表 1.1: 16　　治験薬の曝露状況－TS

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

Empa：エンパグリフロジン，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数，SD：標準偏差
曝露期間は，治験薬の最後の投与日−治験薬の最初の投与日+1 日として算出した。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 10.5: 2

b)　有害事象

有害事象の解析は，治験薬投与期間中の有害事象（治験薬の投与開始から最終投与 7 日後までに発現した有害事象）がみられた患者に基づいた。有害事象発現の遅延の可能性を考慮し，肝障害は治験薬の投与中止後 30 日までに発現した事象も示し，「下肢切断に至る事象」，「骨折」，及び「尿路の悪性腫瘍」は各患者の治験終了までに発現した事象も示した。特に指定のない限り，患者はランダム化割付けした投与群で集計した。

有害事象の要約を表 1.1: 17 に示した。

有害事象の全体的な発現割合は，投与群間で同程度であった。有害事象の程度は，大部分が軽度又は中等度であった。高度の有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合も，投与群間で同程度であった。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でプラセボ群より高かった。重篤な有害事象の発現割合は，エンパグリフロジン群でプラセボ群より低く，これは，入院又は入院期間の延長が必要となった重篤な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低かったことによる。

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

表 1.1: 17　有害事象の要約－TS

Category of AEs	Placebo N (%)	Empa 10 mg N (%)
Number of patients	1863 (100.0)	1863 (100.0)
Patients with any AEs	1463 (78.5)	1420 (76.2)
Severe AEs	502 (26.9)	459 (24.6)
Investigator defined drug-related AEs	227 (12.2)	283 (15.2)
AEs leading to discontinuation of study medication	328 (17.6)	322 (17.3)
Serious AEs	896 (48.1)	772 (41.4)
Results in death	181 (9.7)	181 (9.7)
Is life threatening	85 (4.6)	68 (3.7)
Persistent or significant disability/incapacity	18 (1.0)	24 (1.3)
Requires or prolongs hospitalisation	688 (36.9)	596 (32.0)
Congenital anomaly or birth defect	0	0
Other medically important serious event[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 12.1.1: 1

c)　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%以上の有害事象の発現状況を器官別大分類別及び基本語別に表 1.1: 18 に示した。

器官別大分類で最もよくみられた有害事象は，「心臓障害」であり，次いで「感染症および寄生虫症」及び「代謝および栄養障害」であった。基本語で最もよくみられた有害事象は心不全であり，原疾患の状態の悪化を表していると考えられる。心不全の発現割合は，エンパグリフロジン群でプラセボ群より低かった（エンパグリフロジン群：332 名［17.8%］，プラセボ群：444 名［23.8%］, 以下同順）。その他によくみられた有害事象は, 低血圧（130 名［7.0%］, 119 名［6.4%］），高カリウム血症（101 名［5.4%］，115 名［6.2%］），高尿酸血症（63 名［3.4%］，115 名［6.2%］），腎機能障害（105 名［5.6%］，93 名［5.0%］），肺炎（97 名［5.2%］，100 名［5.4%］）及び上咽頭炎（89 名［4.8%］，94 名［5.0%］）であった。その他の有害事象（基本語）はいずれも，各投与群で発現割合が 5.0%未満であった。

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

表 1.1: 18　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）の器官別大分類別及び基本語別の発現状況－TS

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 12.1.2.1: 1

d)　治験薬と因果関係ありと判定された有害事象

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別及び基本語別に表 1.1: 19 に示した。

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

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

表 1.1: 19　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）の器官別大分類別及び基本語別の発現状況－TS

MedDRA SOC MedDRA PT	Placebo N (%)	 Rate/100 pt-yrs	Empa 10 mg 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

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 12.1.2.3: 1

e)　治験薬の投与中止に至った有害事象

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別及び基本語別に表 1.1: 20 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，投与群間で同程度であった。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であり，次いで死亡であった。

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

表 1.1: 20　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）の器官別大分類別及び基本語別の発現状況－TS

MedDRA SOC MedDRA PT	Placebo N (%)	 Rate/100 pt-yrs	Empa 10 mg 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 12.1.2.4: 1

f)　死亡及びその他の重篤な有害事象

本試験では，臨床イベント委員会がすべての死亡の死因を判定し，有効性の評価項目として解析した。

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別及び基本語別に表 1.1: 21 に示した。

重篤な有害事象の発現割合は，エンパグリフロジン群でプラセボ群より低かった（エンパグリフロジン群：772 名［41.4%］，プラセボ群：896 名［48.1%］，以下同順）。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」であった。基本語で最もよくみられた重篤な有害

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

事象は，心不全（332 名［17.8%］，444 名［23.8%］），肺炎（53 名［2.8%］，62 名［3.3%］），心室性頻脈（55 名［3.0%］，37 名［2.0%］）及び急性腎障害（35 名［1.9%］，55 名［3.0%］）であった。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。

表 1.1: 21　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）の器官別大分類別及び基本語別の発現状況－TS

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。このため，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 12.2: 1

g)　特に注目すべき有害事象（AESI）及び特定の有害事象

AESI 及び特定の有害事象の要約を表 1.1: 22 に示した。

「急性腎不全」，「肝障害」，「下肢切断に至る有害事象」，「尿路感染」，「低血糖事象（confirmed hypoglycaemic events）」，「症候性低血圧（治験担当医師の判断による事象）」，「骨折」及び「尿路の悪性腫瘍」の全体的な発現割合は，投与群間で同程度であった。「ケトアシドーシス（狭

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

域 BIcMQ）」はみられなかった。「性器感染（狭域 BIcMQ）」の発現割合は，エンパグリフロジン群でプラセボ群より高かった。AESI 及び特定の有害事象の各カテゴリー内では，重篤又は複雑性の有害事象の発現割合は，投与群間でおおむね同程度であった。「急性腎不全（狭域 SMQ）」の重篤な有害事象の発現割合は，エンパグリフロジン群でプラセボ群より低かった。AESI 及び特定の有害事象の各カテゴリー別の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も 1%未満であり，投与群間で均衡がとれていた。

腎機能低下

「急性腎不全（狭域 SMQ）」の発現割合は，投与群間で同程度であった（表 1.1: 22）。重篤な事象の発現割合は，エンパグリフロジン群でプラセボ群より低かった。治験薬の投与中止に至った事象の発現割合は，投与群間で同程度であった。血清クレアチニン値がベースライン値の 2 倍以上かつ ULN 超に上昇した患者の割合は，エンパグリフロジン群（22 名［1.2%］）でプラセボ群（35 名［1.9%］）より低かった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.3: 2］。

肝障害

「狭域 SMQ に基づく肝障害」のすべての事象，重篤な事象又は治験薬の投与中止に至った事象の発現割合は，投与群間で同程度であった（表 1.1: 22）。肝機能関連の臨床検査値，又は肝酵素値が上昇した患者の割合に，投与群間で問題となる違いはみられなかった［CTD 5.3.5.1-01-1_1245.121 試験_c34994342_Table 12.1.3.2: 2，Appendix 3_15.3.2.1: 1，15.3.2.1: 3，15.3.2.1: 4］。

ケトアシドーシス

「ケトアシドーシス」は，広域及び狭域の両方の BIcMQ に基づいて検討した。「ケトアシドーシス（狭域 BIcMQ）」はみられなかった（表 1.1: 22）。「ケトアシドーシス（広域 BIcMQ）」の事象はすべて臨床イベント委員会により判定され，ケトアシドーシスと確定された事象はなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.5: 2］。

下肢切断に至る事象

治験終了までに発現した「下肢切断に至る事象」の発現割合は，投与群間で同程度であった（表 1.1: 22）。

尿路感染

「尿路感染（狭域 sub BIcMQ）」のすべての事象，複雑性の事象又は治験薬の投与中止に至った事象の発現割合は，投与群間で同程度であった（表 1.1: 22）。「尿路性敗血症（治験担当医師の判断による事象）」は，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%）にみられた［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 12.1.3.5: 2］。

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

性器感染

「性器感染（狭域 BIcMQ）」の発現割合は，エンパグリフロジン群でプラセボ群より高かった（表 1.1: 22）。「性器感染」は，男女いずれの患者でも，また，2 型糖尿病合併の有無にかかわらず発現した［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 12.1.3.6: 2］。複雑性の事象の発現割合又は治験薬の投与中止に至った事象の発現割合に，投与群間で問題となる違いはみられなかった（表 1.1: 22）。

体液量減少及び低血圧

「体液量減少（狭域 BIcMQ）」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も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（体液量減少：エンパグリフロジン群：197 名［10.6%］，プラセボ群：184 名［9.9%］，以下同順，低血圧：176 名［9.4%］，163 名［8.7%］，表 1.1: 22）。同様に，「体液量減少（狭域 BIcMQ）」及び「低血圧（BIcMQ）」の治験薬の投与中止に至った事象（「低血圧（BIcMQ）」：10 名［0.5%］，6 名［0.3%］）又は重篤な事象（「低血圧（BIcMQ）」：36 名［1.9%］，28 名［1.5%］）の発現割合も，エンパグリフロジン群でプラセボ群よりも数値的に高かった（表 1.1: 22，［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 12.1.3.7: 1］）。「症候性低血圧（治験担当医師の判断による事象）」の発現割合は，投与群間で均衡がとれていた（106 名［5.7%］，103 名［5.5%］，表 1.1: 22）。

低血糖事象

「低血糖事象（confirmed hypoglycaemic events）」の発現割合は，全患者集団及びベースラインの 2 型糖尿病の状態別の部分集団のいずれでも，投与群間で均衡がとれていた（表 1.1: 22）。また，2 型糖尿病を合併していない患者では，重度の（他者による介助を必要とする）「低血糖事象（治験担当医師の判断による事象）」はみられなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 15.3.1.12: 4］。

骨折

「骨折（BIcMQ）」の発現割合は，投与群間で同程度であった（表 1.1: 22）。重篤な事象，治験薬の投与中止に至った事象，又は治験終了までに発現した事象の発現割合に，投与群間で問題となる違いはみられなかった。

尿路の悪性腫瘍

治験終了までに発現した「尿路の悪性腫瘍（広域 sub BIcMQ）」の発現割合は低く，投与群間で均衡がとれていた（表 1.1: 22）。

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

表 1.1: 22　特に注目すべき有害事象（AESI）及び特定の有害事象の要約－TS

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

AE：有害事象，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がカスタマイズした MedDRA 検索式，Empa：エンパグリフロジン，LLA：下肢切断，pt-yrs：人・年，SMQ：MedDRA 標準検索式，T2DM：2 型糖尿病

1）　血漿グルコース濃度が 70 mg/dL 以下，又は他者による介助を必要とする低血糖の有害事象

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 12.1.3: 1

h)　部分集団別の有害事象

人口統計学的特性，ベースライン特性，及びベースラインの心不全治療薬別の部分集団でみられた有害事象は，全患者集団の有害事象プロファイルとおおむね一貫している傾向がみられた［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Table 12.1.4.1: 1，12.1.4.2: 1，12.1.4.3: 1，12.1.4.3: 2，12.1.4.4: 1，12.1.4.5: 1，12.1.4.6: 1，12.1.4.7: 1，12.1.4.8: 1］。

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

i)　臨床検査，バイタルサイン，身体所見及び 12 誘導心電図

ヘモグロビン値とヘマトクリット値は，エンパグリフロジン群では増加した後，フォローアップ Visit 時（投与期間終了の約 30 日後）にベースライン値に戻る傾向がみられ，プラセボ群ではほとんど変化がみられなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 12.3.1: 1，CTD 5.3.5.1-01-1_1245.121 試験_c34994342_Table 12.3.1: 1］。尿酸値は，エンパグリフロジン群でプラセボ群に比べて減少したが，エンパグリフロジン群ではフォローアップ Visit 時にベースライン値に戻る傾向がみられた［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 12.3.3: 1, Table 15.3.2.5: 1, CTD 5.3.5.1-01-1_1245.121 試験_c34994342_Appendix 3_Table 15.3.2.5: 5，15.3.2.5: 6］。その他の臨床検査値では，特記すべき変動はみられなかった。

心拍数の経時推移について，いずれの投与群でも特記すべき変動はみられなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245.121 試験_c28576542_Figure 15.3.3: 2］。

(4) まとめ

本試験では，2 型糖尿病合併の有無にかかわらず駆出率が低下した心不全患者を対象とし，臨床アウトカムイベントを指標に，標準治療に追加したエンパグリフロジンの長期投与における有効性をプラセボを対照として検討した。心血管死又は HHF の発現リスク（主要評価項目）は，エンパグリフロジン投与により有意に低下した。また，2 つの重要な副次評価項目の階層検定で示されたとおり，HHF（初回及び再発）の発現リスク低下，及び eGFR の変化の傾きにより評価した腎機能低下の遅延についても，エンパグリフロジンのプラセボに対する優越性が示され，後者では腎イベントアウトカムの頻度もエンパグリフロジン群で低かった。さらに，これらのベネフィットは，2 型糖尿病を合併している患者と合併していない患者を問わずに一貫してした。有害事象及び安全性臨床検査の解析結果は，エンパグリフロジンの既知の安全性プロファイルと同様であった。本試験ではケトアシドーシスはみられず，2 型糖尿病を合併していない患者で，重度の低血糖はみられなかった。

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

1.2　1245.25 試験

A Phase III, multicentre, international, randomised, parallel group, double blind cardiovascular safety study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered orally once daily) compared to usual care in type 2 diabetes mellitus patients with increased cardiovascular risk. The EMPA-REG OUTCOME® Trial

［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839］

1)　試験方法

試験方法の概略を表 1.2: 1 に示した。

表 1.2: 1　試験方法の概略

目的	本試験の主目的は，心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者を対象として，3 つの主要有害心血管イベントの複合評価項目（3-point MACE：心血管死，非致死性脳卒中，又は非致死性心筋梗塞）を指標に，プラセボに対する 2 用量統合のエンパグリフロジン（10 mg 1 日 1 回及び 25 mg 1 日 1 回）の非劣性（非劣性マージン 1.3）を示すことであった。
試験デザイン	第 III 相，国際共同，イベント主導型，二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，並行群間比較
対象	以下の選択基準を満たし，除外基準に抵触しない患者を対象とした。 選択基準 1) 同意取得前に 2 型糖尿病と診断された患者 2) 食事及び運動療法を実施しており，薬剤未投与又は糖尿病の基礎治療（日本ではピオグリタゾンを除く）で治療されている患者。性別は問わない。ランダム割付け前 12 週間に糖尿病の基礎治療の変更がないこと。インスリンが基礎治療の一部である場合，ランダム割付け前 12 週間以内のインスリンの 1 日投与量が，ランダム割付け時のベースライン値の 10%以内の変化であること 3) 糖尿病の基礎治療で治療されている患者：Visit 1（スクリーニング）時点で HbA1c が ≥7.0%，≤10.0%，若しくは 薬剤未投与の患者：Visit 1（スクリーニング）時点で HbA1c が≥7.0%，≤9.0% 4) 18 歳以上（日本では 20 歳以上，インドでは 18 歳以上 65 歳以下） 5) Visit 1（スクリーニング）時点で体格指数（BMI）が 45 kg/m^2 以下 6) GCP 及び各国の規制に従い Visit 1 までに署名と日付を記入した同意書を取得していること 7) 上記の基準に加え，下記に示す基準 1 項目以上に該当する心血管リスクの高い患者 • 心筋梗塞の既往（同意取得の 2 カ月より前）が確認されている。 • 下記 a)，b)，又は c)のいずれか 1 項目に該当する，主要冠動脈の 2 本以上で多枝冠動脈病変の所見が確認されている（血行再建の有無は問わない）。 a) 主要冠動脈の 2 本以上に有意狭窄（冠動脈造影又はマルチスライス CT 血管造影で確認された 50%以上の内腔狭窄）が認められるもの b) 主要冠動脈の 2 本以上に対して，少なくとも 2 カ月以上前に血行再建術（ステント留置を伴う又は伴わない経皮経管冠動脈形成術［PTCA］，若しくは冠動脈バイパス術［CABG］）を行ったもの c) 主要冠動脈の 1 本に対して，少なくとも 2 カ月以上前に血行再建術（ステント留置を伴う又は伴わない PTCA，若しくは CABG）を行い，かつ別の主要冠動脈 1 本に有意狭窄（冠動脈造影又はマルチスライス CT 血管造影で確認された 50%以上の内腔狭窄）が認められるもの 注：左冠動脈主幹部に病変を有する疾患は二枝病変とみなす。 • 下記 a)及び b)に該当する，一枝冠動脈病変の所見が確認されている。 a) 有意狭窄（すなわち，画像で確認された 50%以上の内腔狭窄）が主要冠動脈 1 本に認められ，その後，血行再建術が成功しなかったもの（冠動脈造影又はマルチスライス CT 血管造影で確認）。

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

対象（続き）	b) 下記 i 又は ii のいずれか 1 項目以上に該当するもの。 i. 次のいずれかで確認される非侵襲性負荷試験の結果が陽性。 1. 完全左脚ブロック，Wolff-Parkinson-White（WPW）症候群，心室ペーシング調律が認められない患者での運動負荷試験の陽性結果 2. 局所性の収縮期壁運動異常を示す負荷心エコーの陽性結果 3. ストレス誘発性虚血（すなわち心筋血流イメージング中の一過性灌流欠損の発現）を示すシンチグラフィー検査の陽性結果 ii. スクリーニング前 12 カ月以内の不安定狭心症による入院歴のある患者 • 不安定狭心症の最後の発症が同意取得の 2 カ月より前で，上に定義した多枝又は一枝冠動脈病変の所見が確認されている。 • 虚血性脳卒中又は出血性脳卒中の既往がある（同意取得前 2 カ月より前） • 下記のいずれかにより確認される症候性又は無症候性の末梢動脈疾患の存在 -四肢の血管形成術，ステント留置又はバイパス手術歴 -血液循環不全による手足の切断歴 -血管造影で認められた少なくとも 1 肢の 50%を超える末梢動脈狭窄の所見 -非侵襲的評価で認められた少なくとも 1 肢の 50%を超える，又は血行力学的に重要と報告された末梢動脈狭窄の所見 -少なくとも 1 肢の足関節上腕血圧比（ankle brachial index）が 0.9 未満。 除外基準 1) プラセボ導入期中に一晩絶食後の血糖値が 240 mg/dL（13.3 mmol/L）を超え，それが 2 回目の測定（別の日の測定）でも確認されたコントロール不良な高血糖を有する患者 2) スクリーニング期及び／又はプラセボ導入期中に測定した血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），又はアルカリホスファターゼ値のいずれかが基準値上限（ULN）の 3 倍を超え，肝機能障害が疑われる患者 3) 3 カ月以内に心臓手術又は血管形成術を予定している患者 4) スクリーニング期及び／又はプラセボ導入期中に測定した糸球体濾過率（GFR）が 30 mL/min 未満（高度腎機能障害，modification of diet in renal disease ［MDRD］式）で定義される腎機能障害を有する患者 5) 肥満手術を過去 2 年以内に受けた患者，又は慢性的吸収障害を引き起こす他の消化管手術を受けた患者 6) 溶血又は赤血球細胞が不安定となる血液疾患及びその他のあらゆる障害（マラリア，バベシア症，溶血性貧血）を有する患者 7) 同意取得前 5 年以内に基底細胞癌以外のがんに罹患した又はがんの治療を受けた患者 8) 糖尿病の基礎治療が各国の添付文書にて禁忌とされている患者 9) 同意取得前 3 カ月以内に抗肥満薬による治療を受けた患者，又はスクリーニング時点で体重を変化させるその他の治療（手術，積極的食事療法など）を受けている患者 10) 同意取得時点で全身性ステロイド製剤による治療を受けている患者，同意取得前 6 週間以内に甲状腺ホルモン剤の用量を変更した患者，又は 2 型糖尿病以外のコントロール不良な内分泌障害を有する患者 11) 閉経前の女性（同意取得時点で最終月経から 1 年以内）で下記のいずれかに該当する患者 ・ 授乳中又は妊娠中 ・ 妊娠の可能性があり，認められた方法による避妊を行っていない，又は治験期間中この避妊法を用いる予定がなく，治験期間中の定期的な妊娠検査に同意しない者。認められた方法とは，卵管結紮，経皮パッチ剤，子宮内避妊器具／装置（IUD／IUS），経口，埋め込み式，又は注射用避妊薬，禁欲（規制当局が許可する場合），ダブルバリア法，パートナー男性の精管切除である。 12) 同意取得前 3 カ月以内に治験の参加に支障をきたすアルコール乱用又は薬物乱用があった患者，若しくは治験手順に従えない，又は治験薬投与が困難となる状態にある患者

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

対象（続き）	13) 本治験の治験薬服用開始日前 30 日以内に別の治験で治験薬を服用していた患者，若しくは別の治験（治験薬投与及び／又はフォローアップを伴うもの）に参加している患者 14) その他の，治験参加中に患者の安全性を脅かすと考えられる臨床状態にある患者（カナダの場合：性器感染又は尿路感染を有する患者又は同意取得前 2 週間以内の既往歴のある患者を含む。） 15) 同意取得前 2 カ月以内に急性冠動脈症候群，脳卒中又は一過性脳虚血発作（TIA）を発現した患者 16) 南アフリカの場合：コントロール不良の高血圧（スクリーニング時点で，血圧が 160/100 mmHg を超える患者
試験薬剤	被検薬：エンパグリフロジン 10 mg フィルムコート錠，25 mg フィルムコート錠 対照薬：それぞれに対応するプラセボ
目標症例数	計画：7000 名 エンパグリフロジン 10 mg 群：2333 名 エンパグリフロジン 25 mg 群：2333 名 プラセボ群：2334 名 結果：登録 11531 名，ランダム化割付け 7028 名

投与群	ランダム化割付け	投与	主要評価解析対象
エンパグリフロジン 10 mg	2347	2345	2345
エンパグリフロジン 25 mg	2344	2342	2342
プラセボ	2337	2333	2333

試験方法 投与期間	患者は 1:1:1 の比率でプラセボ，エンパグリフロジン 10 mg 又はエンパグリフロジン 25 mg 1 日 1 回のいずれかにランダム化割付けされ，標準治療（糖尿病，高血圧，及び高コレステロール血症に対する治療を含む）への上乗せとして治験薬を投与された。 スクリーニング後，すべての適格な患者はランダム化割付け前に 2 週間の非盲検プラセボ導入期を行った。来院は，4，8，12，16，28，40，52 週時，その後は治験終了（EOS）Visit まで 14 週ごとに行った。EOS Visit は，治験を中止した患者は治験薬の最終投与後の予定来院日の±7 日以内，継続している患者は，アウトカムイベントが必要な数に到達し，治験全体を終了するときに実施した。フォローアップ Visit は，EOS Visit の 30 日後に実施した。ランダム化割付け後（Visit 3 又はそれ以降）に治験薬の投与を中止した患者は，治験全体の終了まで，同じ Visit スケジュールで追跡された。 患者の追跡期間は，ランダム化割付けから治験の終了が通知された後の最後の来院日まで（治験薬投与中の最後の来院から 30 日後のフォローアップ Visit を含む）とした。予測されていた治験薬投与期間は約 6～8 年（約 300～420 週）であった。これは，予想されていた患者組入れ期間 2 年，想定されていた 3-point MACE イベント発現率，及び患者がランダム化割付けされる時期に依存するものであった。実際の試験期間は，主要アウトカムイベントの初回発現に依存し，主要評価項目の主解析には，判定されたアウトカムイベントが最低 691 名に発現する必要があった。 独立した外部委員会（臨床イベント委員会）が設置され，臨床イベント委員会憲章に詳述されているとおり，すべての致死的イベント，並びに脳卒中，心筋虚血（心筋梗塞を含む），心不全，冠動脈血行再建術の疑いのあるすべてのイベントを，中央で盲検下で判定した。さらに，特定の癌及び肝イベントについては，外部の独立した委員会によって判定された。治験依頼者から独立したプロジェクトのデータモニタリング委員会（DMC）は，エンパグリフロジンの複数の第 IIb/III 相試験の患者の安全性を監視し，試験を継続，変更，又は中止するかどうかを治験依頼者に助言するために設置された。運営委員会は，本試験のデザインと実施，データの解釈のための科学的リーダーシップをとるために設置された。
観察項目 観察時期	本治験の主な観察・検査スケジュールを表 1.2: 2 に示した。

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

評価項目 評価基準	主要評価項目： 以下に示す複合評価項目（3-point MACE）のいずれかに該当すると判定されたイベントの初回発現までの期間 - 心血管死（致死性脳卒中及び致死性心筋梗塞を含む） - 非致死性心筋梗塞（無症候性心筋梗塞を除く） - 非致死性脳卒中 重要な副次評価項目： 以下に示す複合評価項目（4-point MACE）のいずれかに該当すると判定されたイベントの初回発現までの期間 - 心血管死（致死性脳卒中及び致死性心筋梗塞を含む） - 非致死性心筋梗塞（無症候性心筋梗塞を除く） - 非致死性脳卒中 - 不安定狭心症による入院 その他の副次評価項目： 以下に示す各イベントの発現，及び初回発現までの期間 • 無症候性心筋梗塞（心筋梗塞を示唆する症状を伴わない，心電図［ECG］測定結果に基づく無症候性心筋梗塞の新規発現。解析は，ベースライン時に無症候性心筋梗塞又は問題となる心伝達系異常がなく，治験薬投与後の ECG 測定結果が得られた患者を対象とする。） • 入院を要する心不全 • 尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）≥30 mg/g で定義されるアルブミン尿の新規発現 • UACR>300 mg/g で定義される顕性アルブミン尿の新規発現 • 以下で定義される微小血管の複合アウトカム - 網膜光凝固の開始 - 硝子体出血 - 糖尿病関連の失明 - 下記のいずれかで定義される腎症の悪化又は新規発現 ・ 顕性アルブミン尿の新規発現 ・ 血清クレアチニン値が 2 倍，かつ推算糸球体濾過量（eGFR，MDRD 式に基づく）≤45 mL/min/1.73m^2 ・ 持続的腎代替療法の開始 ・ 腎疾患による死亡 その他の評価項目： ・ 大血管の複合評価項目，微小血管の複合評価項目の各構成要素 ・ 心筋梗塞（致死性／非致死性） ・ 脳卒中（致死性／非致死性） ・ 冠動脈血行再建術 ・ 入院を要する心不全又は心血管死（致死性脳卒中を除く） ・ 入院を要する心不全又は心不全による死亡 ・ 一過性脳虚血発作（TIA） ・ 全死因死亡 探索的有効性評価項目： HbA1c，空腹時血糖（FPG），体重，収縮期血圧（SBP），拡張期血圧（DBP） 安全性評価項目： 有害事象，特に注目すべき有害事象（AESI：低血糖事象，肝障害及び肝酵素変化，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），臨床検査，バイタルサイン，12 誘導 ECG

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

解析方法	主要評価項目（心血管死，非致死性心筋梗塞，又は非致死性脳卒中の初回発現までの期間）の主解析では，投与群（エンパグリフロジン統合群又はプラセボ群），年齢，性別，ベースラインの HbA1c カテゴリー（<8.5%又は≥8.5%），ベースラインの BMI カテゴリー（<30 又は≥30 kg/m^2），ベースラインの腎機能カテゴリー（正常：eGFR≥ 90 mL/min，軽度障害：60 mL/min ≤, eGFR ≤89 mL/min，中等度障害：30 mL/min ≤ eGFR ≤59 mL/min），及び地理的地域（北米［オーストラリア及びニュージーランドを含む］，ラテンアメリカ，ヨーロッパ，アフリカ，アジア）を因子とする Cox 比例ハザード回帰モデルを用いて，用量統合したエンパグリフロジンとプラセボを比較した。 主解析は，治験薬を投与された集団（Treated Set）に対して実施した。Intention-to-treat（ITT）の原則に従い，治験の完了までに認められたすべてのイベントを解析に含め，患者はランダム化割付けされた投与群で解析した。重要な副次評価項目及びその他の副次評価項目は，主要評価項目と同じ因子を含めた Cox 比例ハザード回帰モデルを用いて解析した。重要な副次評価項目以外のすべての副次評価項目は探索的なものであり，多重仮説検定の補正を行わなかった。 主要評価項目及び重要な副次評価項目について, 4 段階の階層検定によりエンパグリフロジン統合群とプラセボ群を比較した。非劣性マージンを 1.3 とし，主要評価項目についてエンパグリフロジンの非劣性が検証された場合には，重要な副次評価項目についても同じ非劣性マージンを用いて非劣性を検証した。非劣性が検証された場合には，主要評価項目について優越性の検定を行い，これが検証された場合には，重要な副次評価項目について優越性の検定を行った。階層検定手順で用いる統計検定は，片側，有意水準 0.0249 で行った。 20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日の中間データベースロックまでに収集されたデータは, 心血管のメタアナリシス（エンパグリフロジンの追加試験のデータとともに）に含め，エンパグリフロジンの初回のグローバル販売承認申請で提出された。本試験での検定の片側有意水準 α=0.025 を維持するために, Haybittle-Peto 補正が使用され, 中間解析では α の 0.0001 が使用された。残りの α レベル 0.0249 を試験の最終解析に使用した。中間データの盲検性は，進行中の試験の完全性を維持するために社内外で厳重に管理され，中間解析の結果は，販売許可申請以外では，BI 社や規制機関から開示されなかった。 主要評価項目の解析は，さらに，治験薬の最終投与から 30 日後まで又は各患者の観察期間の終了時（いずれか早い方）までに発現したイベントのみを含めて，Treated Set 及び on-treatment set（OS）を対象として行った。OS には，治験薬の総投与期間が 30 日以上の患者を含めた。また，主要評価項目の解析は，治験実施計画書に適合した集団（PPS）でも行った。これらの解析では，用量統合したエンパグリフロジンとプラセボの比較，及び個々のエンパグリフロジン用量とプラセボの比較を行った。エンパグリフロジンの 2 用量とプラセボを 1 つのモデル内で検討した。Kaplan-Meier 推定値と，競合リスクとしての非心血管死で補正した累積発現関数推定値を算出した。 副次評価項目とその他の探索的な心血管及び微小血管評価項目は，主解析と同様な Cox 比例ハザードモデルを用いて Treated Set を対象に解析した。Kaplan-Meier 推定値も追加で算出した。 OS に基づく治験薬投与中止 30 日後までに発現したイベントの解析は，判定されたすべての心血管評価項目について実施した。これらの解析では，用量統合したエンパグリフロジンとプラセボの比較，及び個々のエンパグリフロジン用量とプラセボの比較を行った。 UACR 及び eGFR のベースラインからの経時的な変化量は，救援治療薬の開始前の治験薬投与中に得られた observed case（OC）データ，及び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（OC-AD）を用い，制限付き最尤度（REML）に基づく混合効果モデル反復測定（MMRM）アプローチで評価した。カテゴリカルな固定効果として，投与群，投与週，及び投与群×投与週の相互作用を含め，共変量はベースラインの有効性評価項目，ベースラインの HbA1c，ベースラインの BMI（カテゴリー），ベースラインの eGFR（カテゴリー）（UACR 解析のみ），地理的地域，ベースラインの有効性評価項目×投与週の交互作用，及びベースラインの HbA1c×投与週の交互作用とした。また，一部のモデルでは「試験で測定可能な有効性（カテゴリカル）」の要素を追加した。連続変数のその他の有効性評価項目は，last observation carried forward に基づく「共分散分析」（ANCOVA）モデルで，さらに上述の MMRM を用いて解析を行った。

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

解析方法（続き）	安全性：安全性データを投与群別に要約するために記述統計を用いた。患者はランダム化割付けされた投与群で解析した。有害事象，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，治験薬の投与中止に至った有害事象，その他の重要な有害事象（ICH E3 に基づく），重篤な有害事象，及び AESI について，器官別大分類（悪性腫瘍の場合は高位語［HLT］）別及び基本語別に，曝露期間で調整した有害事象発現率（100 人・年あたり）を算出した。AESI は MedDRA 標準検索式（SMQ）及び BI でカスタマイズした MedDRA 検索式（BIcMQ）に基づき解析した。脂質パラメータ，心拍数及び脈拍数のベースラインからの経時変化は，Treated Set を用いて，OC と OC-AD のデータに対して，REML に基づく MMRM のアプローチ（上述のとおり）で評価した。低血糖事象（confirmed hypoglycaemic AE）の解析には，Kaplan-Meier 法を用いた。
治験調整医師	[redacted]
治験実施施設	42 カ国 609 施設
治験実施期間	2010 年 8 月 26 日～2015 年 4 月 21 日

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

表 1.2: 2 主な観察・検査・スケジュール

	スクリーニング期	プラセボ導入期	治験薬投与期									フォローアップ期 [4]	
Visit	1[1]	2[2]	3	4	5	6	7	8	9	10	継続来院 11～FV[3]	Final Visit	FU Visit
Weeks	-3	-2	0	4	8	12	16	28	40	52	14 週ごと	EOS	EOS + 30 日
Days 許容日数 [5]	-21 ± 7	-14 -7	1	28 ± 7	56 ± 7	84 ± 7	112 ± 7	196 ± 7	280 ± 7	364 ± 7	± 7	± 7	+14
同意取得	X												
選択・除外基準	X	X	X										
既往歴・合併症	X												
患者背景	X[6]	X											
身体所見		X						X		X	X[7]	X	
バイタルサイン [8]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身長	X												
体重	X		X			X		X		X	X[9]	X	X
ウエスト周囲径			X			X		X		X	X[9]	X	X
12 誘導心電図 [10]			X					X		X	X[7]	X	
食事・運動療法の指導 [11]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
妊娠検査 [12]	X		X			X		X		X	X	X	
自己血糖測定（HBGM） [10), 13)]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
安全性臨床検査 [14]	X[15]	X	X			X		X		X	X	X	X
FPG（安全性及び有効性）		X	X	X		X		X		X	X	X	X
HbA_{1c}	X		X			X		X	X	X	X	X	
脂質パネル			X	X				X		X	X[7]	X	X
PG サンプリング [16]			X										
PK サンプリング [17]						X				X			
hs CRP，hs トロポニン T [18]			X							X[19), 20)]	X[19),20)]	X[19)]	
シスタチン C [18]			X			X[19)]		X[19)]		X[19, 20]	X[19),20)]	X[19)]	X
有害事象 [11]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬・併用療法 [11]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
導入期プラセボの交付 [21]		X											
ランダム化（IXRS）			X										
治験薬の交付 [21]			X	X	X	X	X	X	X	X	X		
服薬遵守の確認			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

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

CRP：C 反応性蛋白，ECG：心電図，EOS：End of study（治験終了），FPG：空腹時血糖，FU：Follow up（フォローアップ），FV：Final Visit，IXRS：interactive voice and web responsive system，PG：pharmacogenomics，PK：薬物動態

1） Visit 1（スクリーニング）の手順は，許容範囲内の異なる日に実施しても差し支えない。
2) Visit 2 は，Visit 1 から 1 週以内に実施する。
3） Visit 10 以降は，治験終了まで 14 週ごとに来院を予定する。
4） Final Visit（EOS）及びフォローアップ Visit（Visit 98）の実施項目は，患者が試験参加を中止した時点，又は継続している患者では治験の必要イベント数に到達した時点で実施する。フォローアップ Visit は，EOS Visit の 30 日後に実施する。
5） 各 Visit のスケジュールはランダム化割付けの日付に基づき決定する。Visit を実施できなかった場合，次の Visit は予定通り行う。
6） スクリーニングに関連する患者背景のみ（性別，生年月日）。
7） 継続来院の期間中，Visit 12 から 1 回おきの visit で実施する。心電図，身体所見及び脂質パネルは Visit 11 では実施しない。
8） 本治験では，血圧及び脈拍をバイタルサインとして測定する。
9） 測定は 52 週以降治験終了時まで 1 年ごとに行う。
10) 心電図を測定するように規定された visit に加えて，心臓に関する症状（心調律障害又は心虚血など）が認められた場合にも，心電図を測定する。
11) すべての患者で実施する。電話でフォローアップを実施した患者（該当する場合，カルテ閲覧によりフォローアップを実施した患者）についても実施する。
12) 女性患者のみ（妊娠の可能性がある女性に対する治験実施医療機関での尿妊娠検査）。地域規制／当局から要求された場合は，これより頻繁に検査を実施しても差し支えない。
13) Visit 2 にて自己血糖測定器の取扱いについて説明した上で，測定器を患者に手渡す。プラセボ導入期及びフォローアップ期は毎日測定する。治験薬投与期には週 1 回の検査を行うことが推奨される。治験参加期間全体を通し，必要な場合，又は低血糖／高血糖の症状がみられたときに，追加で測定する。
14) 中央臨床検査用の空腹時血液検体。ただし，ディップスティックによる尿検査は実施医療機関で実施すること。白血球エステラーゼ（白血球）又は亜硝酸塩が陽性反応を示した場合，中間尿を採取し，尿培養（中央臨床検査機関）を行う。
ディップスティックによる潜血の検査及びその結果が陽性であった場合に実施する顕微鏡での赤血球の検査は，治験実施計画書第[redacted]版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付け）の承認後に治験に組み入れられた患者でのみ実施する。
治験実施計画書と臨床検査マニュアルに齟齬があったため，アルカリホスファターゼ（ALP），ALT，AST 及びクレアチニンは追加で 4 週時点でも測定された。この結果は解析に含めた。本来院（Visit 4）では，追加で血液検体は採取されなかった。
15) スクリーニング Visit 1 では，臨床検査として肝トランスアミナーゼ，ALP，血清クレアチニン，甲状腺刺激ホルモン（TSH）及び尿検査のみ（ディップスティックによる潜血の検査は治験実施計画書第 3 版の承認後に治験に組み入れられた患者のみ）を実施する。絶食の必要はない。
16) PG 用検体採取には，別途同意の取得が必要である。PG 用検体は，ランダム化割付けに適格な患者全員から Visit 3 に採取することが望ましい（その後の visit に採取しても差し支えない）。
17) 治験薬投与の 30 分前に採取する，投与前 PK 検体は，地域ごとに一部の患者で Visit 6 及び Visit 10 に採取する。本試験では 1000 名の患者に対して PK 検体を採取するが，過量投与があった場合や本治験実施計画書で定義する重要な有害事象が発現した場合にも追加で採取する。
18) 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付け治験実施計画書第[redacted]版の承認後に同意を得た患者では Visit 3 での hs CRP，hs トロポニン T 及びシスタチン C のベースライン値の測定及び試験期間を通して指定された Visit での測定を行う。
19) ベースラインの測定値が得られた患者についてのみ検体を採取する（すなわち，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付け治験実施計画書第[redacted]版の承認後に同意を得た患者）。
20) 1 年経過後は，シスタチン C は 1 年ごと，並びに EOS 及びフォローアップ Visit で測定する。また，hs CRP 及び hs トロポニン T は，1 年ごと及び EOS Visit で測定する。
21) EOS Visit までのすべての Visit で，IXRS を介して患者に薬剤番号を割り当てる。

引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 9.5.1: 1

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

2)　試験結果（全体集団）

全体集団の結果を以下に示す。

(1)　治験対象

a)　患者の内訳

患者の内訳を表 1.2: 3 及び図 1.2: 1 に示した。

本試験には計 11531 名の患者が登録され，7610 名が 2 週間のプラセボ導入期を開始，7028 名がランダム化割付けされ，7020 名に治験薬が投与された。ランダム化割付けされ，治験薬が投与された 7020 名の患者のうち，97.0%の患者が治験を完了した。211 名（3.0%）は治験を途中で中止し，主要評価項目の追跡情報が全治験期間では得られなかったが，生存状況の追跡情報は治験終了時に 53 名（0.8%）を除くすべての患者から得られた。治験を途中で中止した患者の割合及び生存状況が追跡できなかった患者の割合は，3 投与群間で同様であった。治験薬の投与を中止した患者の割合は，エンパグリフロジンの 2 用量群（10 mg 群：23.7%，25 mg 群：23.1%）よりプラセボ群（29.3%）で高かった。治験薬投与の主な中止理由は有害事象であった（10 mg 群：11.4%，25 mg 群：11.7%，プラセボ群：13.0%）。

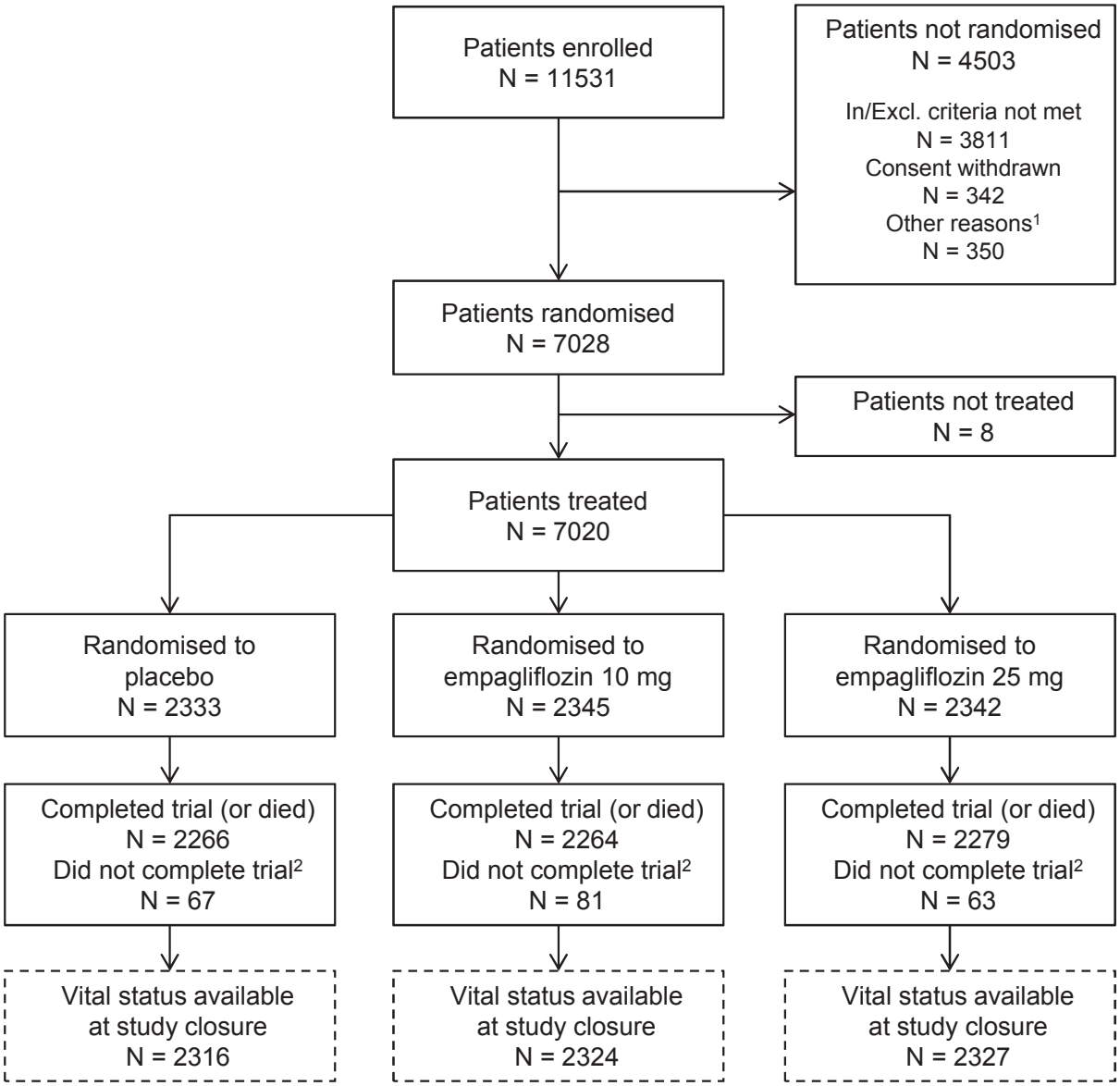
Proprietary confidential information © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.2: 3　患者の内訳－Screened Set

	Placebo N (%)	Empa 10 mg N (%)	Empa 25 mg N (%)	All empa N (%)	Total N (%)
Enrolled/Screened patients					11531
Patients who started placebo run-in period					7610
Entered/Randomised patients[1)]	2337	2347	2344	4691	7028
Not treated patients	4	2	2	4	8
Treated patients	2333 (100.0)	2345 (100.0)	2342 (100.0)	4687 (100.0)	7020 (100.0)
Final vital status available	2316 (99.3)	2324 (99.1)	2327 (99.4)	4651 (99.2)	6967 (99.2)
Alive	2122 (91.0)	2187 (93.3)	2195 (93.7)	4382 (93.5)	6504 (92.6)
Dead	194 (8.3)	137 (5.8)	132 (5.6)	269 (5.7)	463 (6.6)
Lost to follow-up for vital status[2)]	17 (0.7)	21 (0.9)	15 (0.6)	36 (0.8)	53 (0.8)
Prematurely discontinued trial[3)]	67 (2.9)	81 (3.5)	63 (2.7)	144 (3.1)	211 (3.0)
Consent withdrawn	31 (1.3)	41 (1.7)	30 (1.3)	71 (1.5)	102 (1.5)
Site closure	25 (1.1)	30 (1.3)	26 (1.1)	56 (1.2)	81 (1.2)
Lost to follow-up for 3P-MACE	11 (0.5)	10 (0.4)	7 (0.3)	17 (0.4)	28 (0.4)
Prematurely discontinued trial med.	683 (29.3)	555 (23.7)	542 (23.1)	1097 (23.4)	1780 (25.4)
Adverse event	303 (13.0)	267 (11.4)	273 (11.7)	540 (11.5)	843 (12.0)
Study disease worsening	15 (0.6)	22 (0.9)	14 (0.6)	36 (0.8)	51 (0.7)
Other pre-exist. disease worsening	65 (2.8)	38 (1.6)	48 (2.0)	86 (1.8)	151 (2.2)
Other adverse event	223 (9.6)	207 (8.8)	211 (9.0)	418 (8.9)	641 (9.1)
Lack of efficacy[4)]	11 (0.5)	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	12 (0.2)
Non-compliance with protocol	15 (0.6)	15 (0.6)	12 (0.5)	27 (0.6)	42 (0.6)
Lost to follow-up	15 (0.6)	9 (0.4)	6 (0.3)	15 (0.3)	30 (0.4)
Refused to continue trial medication[5)]	172 (7.4)	118 (5.0)	122 (5.2)	240 (5.1)	412 (5.9)
Other reason	162 (6.9)	142 (6.1)	125 (5.3)	267 (5.7)	429 (6.1)
Study drug stopped, reason missing	5 (0.2)	3 (0.1)	4 (0.2)	7 (0.1)	12 (0.2)

1)　3 名の患者はプラセボ導入期の治験薬を投与された記録がなかったがランダム化割付けされた。
2)　53 名のうち 3 名では，非致死性の 3-point MACE のイベントが報告され，その後，生存状況が追跡できなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.4.2: 16，Appendix 16.2.1，Listing 3］。
3)　同意撤回，治験実施施設の閉鎖（他施設への移管なし），又はその他の理由による 3-point MACE イベントの追跡不能により，3-point MACE イベントの追跡情報が全治験期間で得られなかった。
これら計 211 名の患者のうち，161 名では生存状況の情報は得られた。すなわち，3-point MACE のイベントの追跡情報と生存状況の追跡情報がいずれも得られなかった患者は計 50 名であった。
4)　救援治療にもかかわらず治験実施計画書で定義したレベルを超える高血糖
5)　有害事象の発現によるものではない。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 10.1: 3

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



1)　その他の理由の内訳は，2 施設での重大な治験実施計画書遵守違反（55 名），有害事象（42 名），追跡不能（33 名），及びその他（220 名）であった。
2)　主要評価項目である 3-point MACE の追跡情報が全治験期間では得られなかった。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Figure 10.1: 1

図 1.2: 1　　患者の内訳の概略－Screened Set

b)　治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの重要な逸脱がみられた患者の割合は，いずれの投与群でも低かった（10 mg 群：2.2%，25 mg 群：2.8%，プラセボ群：2.1%）。計 50 名（0.7%）の患者は，治験実施計画書からの重要な逸脱のため，治験実施計画書に適合した集団（PPS）から除外された。このう

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

ち 25 名は, 主要評価項目に影響を及ぼす可能性のある重要な服薬不遵守であった（10 mg 群:0.2%, 25 mg 群：0.5%，プラセボ群：0.4%）［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 10.3: 1］。

c)　解析対象集団

解析対象集団の内訳を表 1.2: 4 に示した。

主解析は，治験薬を投与された集団（Treated Set［TS］）を対象とした。Treated Set は，ランダム化割付けされたすべての患者のうち少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた患者と定義した。

Treated Set のうち, 2 名の患者はベースラインの HbA1c 値がないため, 最大の解析対象集団（FAS）から除外された。また，50 名の患者は，治験実施計画書からの重要な逸脱が認められたため，PPS から除外された。On-treatment Set（OS）は，少なくとも 30 日間治験薬が投与された患者集団であり，投与期間が 30 日間に達しなかった 105 名が除外された。Treated Set follow-up（TS-FU）集団は, 治験薬の最終投与後 28～42 日の間にフォローアップ Visit が行われた患者集団であり, Treated Set の 25.0%の患者が除外された。

各解析対象集団の患者数は，3 投与群間でおおむね均衡がとれていたが，TS-FU 集団の患者数はエンパグリフロジンの 2 用量群よりプラセボ群で少なかった。

表 1.2: 4　　解析対象集団

	Placebo N (%)	Empa 10 mg N (%)	Empa 25 mg N (%)	All empa N (%)	Total N (%)
Randomised set (RS)	2337	2347	2344	4691	7028
Treated set (TS), (% of RS)	2333 (99.8)	2345 (99.9)	2342 (99.9)	4687 (99.9)	7020 (99.9)
Full analysis set (FAS), (% of TS)	2333 (100.0)	2344 (100.0)	2341 (100.0)	4685 (100.0)	7018 (100.0)
Per-protocol set (PPS), (% of TS)	2316 (99.3)	2332 (99.4)	2322 (99.1)	4654 (99.3)	6970 (99.3)
On-treatment set (OS), (% of TS)	2308 (98.9)	2306 (98.3)	2301 (98.2)	4607 (98.3)	6915 (98.5)
Treated set follow-up (TS-FU), (% of TS)	1668 (71.5)	1773 (75.6)	1824 (77.9)	3597 (76.7)	5265 (75.0)

引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 10.2: 1

d)　追跡期間

本試験での患者の追跡期間を表 1.2: 5 に示す。

追跡期間の中央値は，エンパグリフロジン 10 mg 群で 3.15 年，25 mg 群で 3.16 年，プラセボ群で 3.07 年であった。すべての投与群で，85%以上の患者が 2 年（104 週）以上追跡され，投与群あたりの総追跡期間は，7000 年に近かった。

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

表 1.2: 5　追跡期間－TS

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

追跡期間は，最後に観察された日−ランダム化割付けされた日+1 日として算出した。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 10.5: 1

治験薬の曝露期間（一時的な休薬期間を含む）の中央値は，プラセボ群で 2.57 年，エンパグリフロジンの 2 用量群でいずれも 2.61 年であった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 10.5: 2］。すべての投与群で，80～120%の服薬遵守率が約 92%の患者で達成された（プラセボ群：91.2%，10 mg 群：91.8%，25 mg 群：91.8%）［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.1.6: 1］。

e)　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

Treated Set の人口統計学的特性を表 1.2: 6，心血管リスクが高いと判断された因子を表 1.2: 7，その他の重要な病歴を表 1.2: 8，その他のベースライン特性を表 1.2: 9 に示した。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，3 投与群でおおむね均衡がとれていた。全体の 71.5%の患者は男性であり，人種は 72.4%が白人，21.6%がアジア人，5.1%が黒人／アフリカ系アメリカ人であった。年齢の平均は 63.1 歳（標準偏差［SD］8.6）であり，35.3%の患者は 65～74 歳，9.3%の患者は 75 歳以上であった（表 1.2: 6）。

心血管リスクが高いことを示す因子として，冠動脈疾患が 75.6%，脳卒中の既往が 23.3%，末梢動脈障害が 20.8%の患者にみられた（表 1.2: 7）。

糖尿病の治療歴のない（ベースライン時に糖尿病治療薬による治療を受けていなかった）患者は 1.8%のみであった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 10.4.6.1: 2］。重要な病歴として，高血圧が 91.4%，糖尿病性神経障害が 31.3%，糖尿病性網膜症が 22.0%，糖尿病性腎症が 19.5%の患者にみられた（表 1.2: 8）。半数以上の患者（57.1%）は，治験登録時に 10 年を超える 2 型糖尿病歴があった。ベースライン時の HbA1c の平均値は 8.07%（SD 0.85），FPG の平均値は 152.9 mg/dL（SD 43.8），BMI の平均値は 30.62 kg/m^2（SD 5.26）であった。腎機能は 21.9%の患者で正常，52.2%の患者で軽度障害，25.5%の患者で中等度障害が認められた。UACR は 59.4%の患者で正常，28.7%の患者で微量アルブミン尿，11.0%の患者で顕性アルブミン尿が認められた（表 1.2: 9）。血圧がコントロールされていた（すなわち 140/90 mmHg 未満）患者は 61.3%であり，

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

ベースライン時に降圧薬を投与されていた患者は 95.0%，高脂血症治療薬を投与されていた患者は 81.0%であった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 10.4.6.1: 1］。

表 1.2: 6　　人口統計学的特性－TS

	Placebo	Empa 10 mg	Empa 25 mg	All empa	Total
Treated patients, N (%)	2333 (100.0)	2345 (100.0)	2342 (100.0)	4687 (100.0)	7020 (100.0)
Sex, N (%)					
Male	1680 (72.0)	1653 (70.5)	1683 (71.9)	3336 (71.2)	5016 (71.5)
Female	653 (28.0)	692 (29.5)	659 (28.1)	1351 (28.8)	2004 (28.5)
Race, N (%)					
White	1678 (71.9)	1707 (72.8)	1696 (72.4)	3403 (72.6)	5081 (72.4)
Asian	511 (21.9)	505 (21.5)	501 (21.4)	1006 (21.5)	1517 (21.6)
Black / African American	120 (5.1)	119 (5.1)	118 (5.0)	237 (5.1)	357 (5.1)
Amer. Indian / Alaska Native	20 (0.9)	11 (0.5)	23 (1.0)	34 (0.7)	54 (0.8)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	4 (0.2)	3 (0.1)	3 (0.1)	6 (0.1)	10 (0.1)
Ethnicity, N (%)					
Not Hispanic / Latino	1912 (82.0)	1909 (81.4)	1926 (82.2)	3835 (81.8)	5747 (81.9)
Hispanic / Latino	418 (17.9)	432 (18.4)	415 (17.7)	847 (18.1)	1265 (18.0)
Region, N (%)					
Europe	959 (41.1)	966 (41.2)	960 (41.0)	1926 (41.1)	2885 (41.1)
North America	462 (19.8)	466 (19.9)	466 (19.9)	932 (19.9)	1394 (19.9)
Asia	450 (19.3)	447 (19.1)	450 (19.2)	897 (19.1)	1347 (19.2)
Latin America	360 (15.4)	359 (15.3)	362 (15.5)	721 (15.4)	1081 (15.4)
Africa	102 (4.4)	107 (4.6)	104 (4.4)	211 (4.5)	313 (4.5)
Age [years], mean (SD)	63.2 (8.8)	63.0 (8.6)	63.2 (8.6)	63.1 (8.6)	63.1 (8.6)
Age category [years], N (%)					
<50	142 (6.1)	154 (6.6)	143 (6.1)	297 (6.3)	439 (6.3)
50 to <65	1155 (49.5)	1146 (48.9)	1153 (49.2)	2299 (49.1)	3454 (49.2)
65 to <75	808 (34.6)	834 (35.6)	833 (35.6)	1667 (35.6)	2475 (35.3)
≥75	228 (9.8)	211 (9.0)	213 (9.1)	424 (9.0)	652 (9.3)

データが得られなかった患者は表示していない。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 10.4.1: 1

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

表 1.2: 7 心血管リスクが高いと判断された因子－TS

	Placebo N (%)	Empa 10 mg N (%)	Empa 25 mg N (%)	All empa N (%)	Total N (%)
Number of patients	2333 (100.0)	2345 (100.0)	2342 (100.0)	4687 (100.0)	7020 (100.0)
Any CV high-risk factor	2307 (98.9)	2333 (99.5)	2324 (99.2)	4657 (99.4)	6964 (99.2)
Coronary artery disease (CAD)[1)]	1763 (75.6)	1782 (76.0)	1763 (75.3)	3545 (75.6)	5308 (75.6)
Multi-vessel CAD	1100 (47.1)	1078 (46.0)	1101 (47.0)	2179 (46.5)	3279 (46.7)
History of MI	1083 (46.4)	1107 (47.2)	1083 (46.2)	2190 (46.7)	3273 (46.6)
Coronary artery bypass graft	563 (24.1)	594 (25.3)	581 (24.8)	1175 (25.1)	1738 (24.8)
Single-vessel CAD	238 (10.2)	258 (11.0)	240 (10.2)	498 (10.6)	736 (10.5)
History of ischaem./haemorrh. stroke	553 (23.7)	535 (22.8)	549 (23.4)	1084 (23.1)	1637 (23.3)
Peripheral artery disease	479 (20.5)	465 (19.8)	517 (22.1)	982 (21.0)	1461 (20.8)
CV high-risk factor categories					
Only CAD	1340 (57.4)	1398 (59.6)	1334 (57.0)	2732 (58.3)	4072 (58.0)
Only cerebrovascular disease	325 (13.9)	328 (14.0)	307 (13.1)	635 (13.5)	960 (13.7)
Only peripheral artery disease	191 (8.2)	195 (8.3)	217 (9.3)	412 (8.8)	603 (8.6)
2 of the 3 CV high-risk factors	414 (17.7)	375 (16.0)	427 (18.2)	802 (17.1)	1216 (17.3)
All 3 CV high-risk factors	37 (1.6)	37 (1.6)	39 (1.7)	76 (1.6)	113 (1.6)
No CV high-risk factor[2)]	26 (1.1)	12 (0.5)	18 (0.8)	30 (0.6)	56 (0.8)

本表は，治験参加の同意取得前に存在していたリスク因子を示す（症例報告書のチェックボックスで収集）。
データが得られなかった患者は表示していない。
1） CAD は次のいずれかと定義した：心筋梗塞の既往，冠動脈バイパス術，多枝冠動脈病変，一枝冠動脈病変
2） これらの患者は，心血管リスクが高いことを示す記録がなかったが，治験の継続が容認されたため，解析から除外しなかった。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 10.4.2: 1

表 1.2: 8 その他の重要な病歴－TS

	Placebo N (%)	Empa 10 mg N (%)	Empa 25 mg N (%)	All empa N (%)	Total N (%)
Treated patients	2333 (100.0)	2345 (100.0)	2342 (100.0)	4687 (100.0)	7020 (100.0)
Hypertension	2153 (92.3)	2134 (91.0)	2132 (91.0)	4266 (91.0)	6419 (91.4)
Diabetic neuropathy	727 (31.2)	735 (31.3)	735 (31.4)	1470 (31.4)	2197 (31.3)
Diabetic retinopathy	523 (22.4)	521 (22.2)	502 (21.4)	1023 (21.8)	1546 (22.0)
Diabetic nephropathy	467 (20.0)	444 (18.9)	460 (19.6)	904 (19.3)	1371 (19.5)
Urinary tract infection[1]	130 (5.6)	161 (6.9)	155 (6.6)	316 (6.7)	446 (6.4)
Diabetic foot	145 (6.2)	127 (5.4)	136 (5.8)	263 (5.6)	408 (5.8)
Genital infection[1]	43 (1.8)	36 (1.5)	34 (1.5)	70 (1.5)	113 (1.6)

本表は，治験参加の同意取得前 6 カ月間の病歴を示す（症例報告書のチェックボックスで収集）。
1） 慢性又は再発性
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 10.4.3: 1

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

表 1.2: 9　　その他のベースライン特性－TS

	Placebo	Empa 10 mg	Empa 25 mg	All empa	Total
Treated patients, N (%)	2333 (100.0)	2345 (100.0)	2342 (100.0)	4687 (100.0)	7020 (100.0)
Time since diagn. of T2DM, N (%)					
≤1 year	52 (2.2)	68 (2.9)	60 (2.6)	128 (2.7)	180 (2.6)
>1 to 5 years	371 (15.9)	338 (14.4)	374 (16.0)	712 (15.2)	1083 (15.4)
>5 to 10 years	571 (24.5)	585 (24.9)	590 (25.2)	1175 (25.1)	1746 (24.9)
>10 years	1339 (57.4)	1354 (57.7)	1318 (56.3)	2672 (57.0)	4011 (57.1)
HbA_{1c} [%], mean (SD)	8.08 (0.84)	8.07 (0.86)	8.06 (0.84)	8.07 (0.85)	8.07 (0.85)
HbA_{1c} category [%], N (%)					
<8.0	1156 (49.5)	1188 (50.7)	1151 (49.1)	2339 (49.9)	3495 (49.8)
8.0 to <9.0	795 (34.1)	730 (31.1)	804 (34.3)	1534 (32.7)	2329 (33.2)
≥9.0	382 (16.4)	426 (18.2)	386 (16.5)	812 (17.3)	1194 (17.0)
HbA_{1c} category [%], N (%)					
<8.5%	1607 (68.9)	1598 (68.1)	1612 (68.8)	3210 (68.5)	4817 (68.6)
≥8.5%	726 (31.1)	746 (31.8)	729 (31.1)	1475 (31.5)	2201 (31.4)
FPG [mg/dL], mean (SD)	153.5 (44.0)	153.2 (44.1)	151.9 (43.4)	152.6 (43.8)	152.9 (43.8)
Weight [kg], mean (SD)	86.62 (19.05)	85.94 (18.81)	86.46 (18.95)	86.20 (18.88)	86.34 (18.94)
BMI [kg/m^2], mean (SD)	30.66 (5.24)	30.58 (5.24)	30.62 (5.30)	30.60 (5.27)	30.62 (5.26)
Waist circumfer. [cm], mean (SD)	105.0 (14.0)	104.7 (13.7)	104.8 (13.7)	104.7 (13.7)	104.8 (13.8)
Blood pressure [mmHg], N (%)					
SBP ≥140 or DBP ≥90	934 (40.0)	877 (37.4)	903 (38.6)	1780 (38.0)	2714 (38.7)
SBP <140 and DBP <90	1399 (60.0)	1468 (62.6)	1439 (61.4)	2907 (62.0)	4306 (61.3)
eGFR (MDRD) [$mL/min/1.73m^2$], mean (SD)	73.81 (21.05)	74.28 (21.81)	74.04 (21.36)	74.16 (21.59)	74.04 (21.41)
eGFR (MDRD) category[1)] , N (%)					
≥90 $mL/min/1.73m^2$	488 (20.9)	519 (22.1)	531 (22.7)	1050 (22.4)	1538 (21.9)
60 to <90 $mL/min/1.73m^2$	1238 (53.1)	1221 (52.1)	1202 (51.3)	2423 (51.7)	3661 (52.2)
45 to <60 $mL/min/1.73m^2$	418 (17.9)	420 (17.9)	411 (17.5)	831 (17.7)	1249 (17.8)
30 to <45 $mL/min/1.73m^2$	183 (7.8)	178 (7.6)	182 (7.8)	360 (7.7)	543 (7.7)
<30 $mL/min/1.73m^2$	6 (0.3)	7 (0.3)	14 (0.6)	21 (0.4)	27 (0.4)
UACR [mg/g], gmean (gCV, %)	26.05 (473.09)	25.45 (451.70)	25.49 (440.38)	25.47 (445.84)	25.66 (454.67)
UACR category [mg/g], N (%)					
Normal (<30)	1382 (59.2)	1405 (59.9)	1384 (59.1)	2789 (59.5)	4171 (59.4)
Microalbuminuria (30 to 300)	675 (28.9)	645 (27.5)	693 (29.6)	1338 (28.5)	2013 (28.7)
Macroalbuminuria (>300)	260 (11.1)	261 (11.1)	248 (10.6)	509 (10.9)	769 (11.0)

gmean：幾何平均，gCV：幾何変動係数
データが得られなかった患者は表示していない。
1)　腎機能は，eGFR が≥90 $mL/min/1.73m^2$ のとき正常，90 $mL/min/1.73m^2$ 未満では軽度障害（60～<90 $mL/min1.73m^2$），中等度障害（30～<60 $mL/min/1.73m^2$），又は高度障害／末期腎不全（<30 $mL/min/1.73m^2$）と考えられた。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 10.4.5: 1

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

(2) 有効性

a) 主要評価項目及び重要な副次評価項目

主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果を表 1.2: 10 に示す。

主要評価項目は, 判定された心血管死, 非致死性心筋梗塞, 又は非致死性脳卒中（3-point MACE）のいずれかの初回発現までの期間であり，計 772 名の患者にイベントの発現が報告された。その内訳は 10 mg と 25 mg の用量を統合したエンパグリフロジン統合群で 490 名（10.5%），プラセボ群で 282 名（12.1%）であった。Cox 回帰に基づくプラセボ群に対するエンパグリフロジン統合群のハザード比（HR）は 0.86（95.02%信頼区間［CI］：0.74～0.99）であった（表 1.2: 10）。この結果は, エンパグリフロジン統合群で心血管死の発現頻度が低かったことに主に起因しており（表 1.2: 12），非致死性心筋梗塞（表 1.2: 13）及び非致死性脳卒中（表 1.2: 14）については，有意な群間差はみられなかった。

重要な副次評価項目は，判定された心血管死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，又は不安定狭心症による入院（4-point MACE）のいずれかの初回発現までの期間であり，計 932 名の患者にイベントの発現が報告された。その内訳はエンパグリフロジン統合群で 599 名（12.8%），プラセボ群で 333 名（14.3%）であった。Cox 回帰に基づくプラセボ群に対するエンパグリフロジン統合群のハザード比は 0.89（95.02% CI：0.78～1.01）であった（表 1.2: 10）。

これらのデータから，あらかじめ規定された階層検定手順に従って，エンパグリフロジン統合群とプラセボ群の比較で以下のことが示された。

1. 主要評価項目について非劣性（95.02% CI の上限が 1.3 未満）を満たした。
2. 重要な副次評価項目について非劣性（95.02% CI の上限が 1.3 未満）を満たした。
3. 主要評価項目について優越性（95.02% CI の上限が 1.0 未満）を満たした。
4. 重要な副次評価項目について優越性は示されなかった（95.02% CI の上限が 1.0 超）。

主要評価項目と重要な副次評価項目についてエンパグリフロジン統合群とプラセボ群を比較した感度分析の結果は，いずれも主解析結果と一致し，ハザード比も同様であった。

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

表 1.2: 10　3-point MACE 及び 4-point MACE のイベントの初回発現までの期間の Cox 回帰，エンパグリフロジン統合群 vs. プラセボ群－TS

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

1)　中間解析により減少した α=0.0249 に基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 11.1.1.1: 1，11.1.2.1.1: 1

エンパグリフロジンの用量群（10 mg 群及び 25 mg 群）別の主要評価項目及び重要な副次評価項目の探索的解析の結果は，エンパグリフロジン統合群の結果と一致しており，用量群間に意味のある違いはみられなかった（表 1.2: 11）。

表 1.2: 11　3-point MACE 及び 4-point MACE のイベントの初回発現までの期間の Cox 回帰，エンパグリフロジン各用量群 vs. プラセボ群－TS

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

すべての探索的解析では，両側 α=0.05 に基づく p 値を示す。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 11.1.1.1: 3，11.1.2.1.1: 3

主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果は，あらかじめ設定した背景因子別のサブグループ解析でもおおむね一貫しており，不均質性が観察された部分集団はわずかであった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Section 11.1.1.3，11.1.2.1.3］。

b)　その他の副次評価項目及びそれ以外の評価項目

その他の副次評価項目及びそれ以外の評価項目の解析は探索的なものと考えられた。以下の結果の記述では，医学的関連性に基づいて評価項目をグループ化して示した。各評価項目について，

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

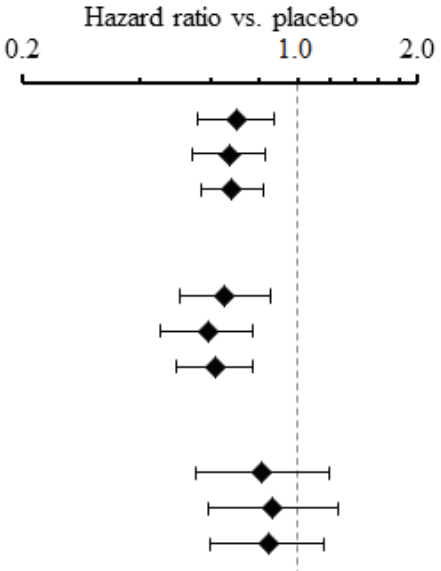
ハザード比の 95% CI の上限が 1 未満の場合に，プラセボに対する有意な有益性（優越性）があると判断した。

i)　心血管死及び全死因死亡

全死因死亡は計 463 名に報告され，その中で最も多かったのは心血管死であった（309 名）。「心血管死」及び「全死因死亡」の各評価項目では，エンパグリフロジン統合群でプラセボ群より有意に低いリスクが観察された（表 1.2: 12）。いずれの評価項目でも，エンパグリフロジン統合群とプラセボ群のイベント発現率の乖離は，試験開始直後から認められ，試験期間中を通して維持された［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Figure 15.2.4.1.5: 1，15.2.4.1.1: 1］。「非心血管死」の発現率は，エンパグリフロジン統合群でプラセボ群よりも数値的に低かった。これらの結果は，エンパグリフロジンの用量群別でも一貫しており，リスク低減の程度は用量群間で同様であった。また，背景因子別のすべてのサブグループ解析（年齢，性別，腎機能，血糖コントロール，ベースラインの薬物使用を含む）でも，「心血管死」及び「全死因死亡」の結果は一貫していた［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Section 7.4.1.16，7.4.1.20］。

表 1.2: 12　　死亡に関連したイベントの初回発現までの期間の Cox 回帰－TS

Treatment	Patients with event, n (%)	Incidence /1000 p-y	Comparison vs. placebo HR	95% CI		Nominal p-value
All-cause mortality						
Placebo	194 (8.3)	28.6	--	--	--	--
Empa 10 mg	137 (5.8)	19.8	0.70	0.56	0.87	0.0013
Empa 25 mg	132 (5.6)	19.0	0.67	0.54	0.83	0.0003
All empa	269 (5.7)	19.4	0.68	0.57	0.82	<0.0001
CV death						
Placebo	137 (5.9)	20.2	--	--	--	--
Empa 10 mg	90 (3.8)	13.0	0.65	0.50	0.85	0.0016
Empa 25 mg	82 (3.5)	11.8	0.59	0.45	0.77	0.0001
All empa	172 (3.7)	12.4	0.62	0.49	0.77	<0.0001
Non-CV death						
Placebo	57 (2.4)	8.4	--	--	--	--
Empa 10 mg	47 (2.0)	6.8	0.81	0.55	1.20	0.2909
Empa 25 mg	50 (2.1)	7.2	0.86	0.59	1.26	0.4400
All empa	97 (2.1)	7.0	0.84	0.60	1.16	0.2852



引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.2.4.1.1: 1～4，Table 15.2.4.1.5: 1～2

ii)　心筋梗塞に関連した評価項目

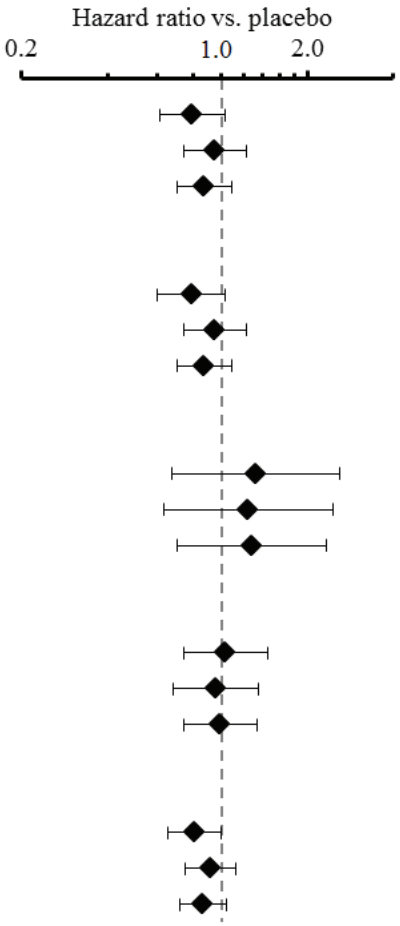
「心筋梗塞（致死性／非致死性）」，「非致死性心筋梗塞」，及び「無症候性心筋梗塞（副次評価項目）」の各評価項目については，エンパグリフロジン統合群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった。「不安定狭心症による入院」と「冠動脈血行再建術」の各評価項目についても有意な群間差は認められなかった。いずれの評価項目でも，エンパグリフロジンの用量群別で結果は一貫していた（表 1.2: 13）。また，背景因子別の「心筋梗塞（致死性／非致死性）」のサ

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

ブグループ解析の結果はおおむね一貫していた［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Section 11.1.2.3.1，Appendix 16.1.9.2_Section 7.4.1.26］。

表 1.2: 13　　心筋梗塞（MI）に関連したイベントの初回発現までの期間の Cox 回帰－TS

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



1）　非致死性心筋梗塞は，無症候性心筋梗塞を含まなかった。
2）　無症候性心筋梗塞は ECG 所見に基づくこととした。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.2.4.1.8: 1～2，15.2.4.1.2: 1～2，15.2.3.1: 1～2，15.2.4.1.4: 1～2，15.2.4.1.7: 1～2

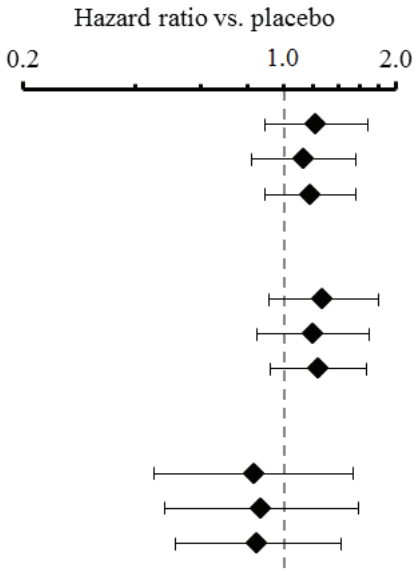
iii）脳血管疾患に関連した評価項目

「脳卒中（致死性／非致死性）」，「非致死性脳卒中」及び「TIA」の各評価項目については，エンパグリフロジン統合群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった。いずれの評価項目でも，用量群別で結果は一貫していた（表 1.2: 14）。また，背景因子別の「脳卒中（致死性／非致死性）」のサブグループ解析の結果はおおむね一貫していた［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Section 11.1.2.4.1，Appendix 16.1.9.2_Section 7.4.1.24］。

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

表 1.2: 14　脳血管疾患に関連したイベントの初回発現までの期間の Cox 回帰－TS

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



引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.2.4.1.9: 1～2，15.2.4.1.3: 1～2，15.2.4.1.6: 1～2

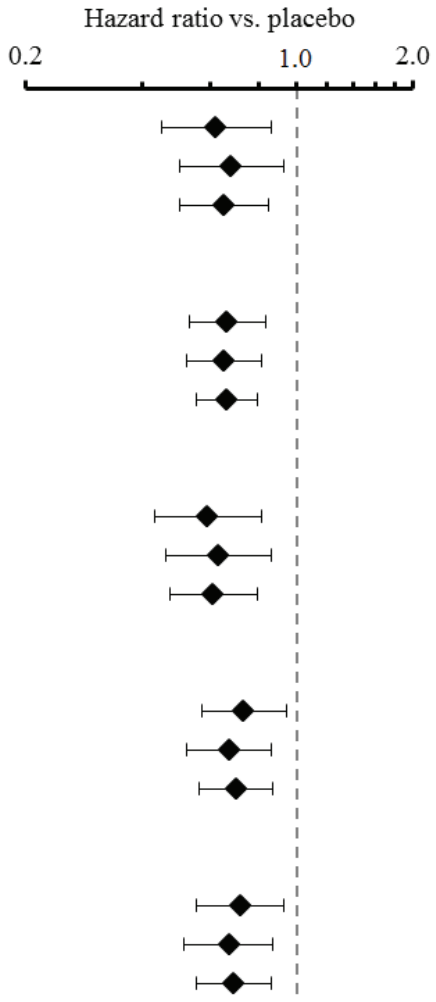
iv)　心不全に関連した評価項目

「入院を要する心不全（副次評価項目）」，「入院を要する心不全又は心血管死（致死性脳卒中を除く）」，及び「入院を要する心不全又は心不全による死亡」の各評価項目について，エンパグリフロジン統合群でプラセボ群より有意に低いリスクが観察された（表 1.2: 15）。いずれの評価項目でも，エンパグリフロジン統合群とプラセボ群のイベント発現率の乖離は，試験開始直後から認められ，試験期間中を通して維持された［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Figure 15.2.3.2: 1，15.2.4.1.10: 1，15.2.4.1.12: 1］。これらの結果は，エンパグリフロジンの用量群別でも一貫しており，リスク低減の程度は用量群間で同様であった。「入院を要する心不全」及び「入院を要する心不全又は心血管死（致死性脳卒中を除く）」の各評価項目で，背景因子別のすべてのサブグループ解析（年齢，性別，腎機能，血糖コントロール，ベースラインの薬物使用を含む）で，エンパグリフロジン統合群でプラセボ群に比べて良好な結果が一貫して認められた［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Section 7.4.1.22，7.4.1.18］。

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

表 1.2: 15　心不全に関連したイベントの初回発現までの期間の Cox 回帰－TS

Treatment	Patients with event, n (%)	Incidence /1000 p-y	Comparison vs. placebo			
			HR	95% CI		Nominal p-value
Heart failure requiring hospitalisation						
Placebo	95 (4.1)	14.5	--	--	--	--
Empa 10 mg	60 (2.6)	8.9	0.62	0.45	0.86	0.0044
Empa 25 mg	66 (2.8)	9.8	0.68	0.50	0.93	0.0166
All empa	126 (2.7)	9.4	0.65	0.50	0.85	0.0017
Heart failure requiring hospitalisation or CV death (excluding fatal stroke) [1)]						
Placebo	198 (8.5)	30.1	--	--	--	--
Empa 10 mg	133 (5.7)	19.8	0.66	0.53	0.83	0.0002
Empa 25 mg	132 (5.6)	19.5	0.65	0.52	0.81	0.0001
All empa	265 (5.7)	19.7	0.66	0.55	0.79	<0.0001
Heart failure requiring hospitalisation or death from heart failure						
Placebo	104 (4.5)	15.8	--	--	--	--
Empa 10 mg	62 (2.6)	9.2	0.59	0.43	0.81	0.0010
Empa 25 mg	67 (2.9)	9.9	0.63	0.46	0.86	0.0034
All empa	129 (2.8)	9.6	0.61	0.47	0.79	0.0002
Cardiac failure based on SMQ [2)]						
Placebo	143 (6.1)	22.0	--	--	--	--
Empa 10 mg	106 (4.5)	15.9	0.73	0.57	0.94	0.0144
Empa 25 mg	98 (4.2)	14.6	0.67	0.52	0.86	0.0021
All empa	204 (4.4)	15.3	0.70	0.56	0.87	0.0010
Serious cardiac failure based on SMQ [2)]						
Placebo	136 (5.8)	20.9	--	--	--	--
Empa 10 mg	99 (4.2)	14.9	0.72	0.55	0.93	0.0117
Empa 25 mg	93 (4.0)	13.8	0.67	0.51	0.87	0.0025
All empa	192 (4.1)	14.4	0.69	0.55	0.86	0.0010



1)　致死性脳卒中を除く心血管死の評価項目は，プラセボ群 126 名（5.4%），エンパグリフロジン統合群 156 名（3.3%），HR 0.61（95% CI：0.48～0.77；p<0.0001；post hoc）であった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 7.4.1.28.2］。

2)　MedDRA 標準検索式（SMQ）心不全（狭域）に基づく。

引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.2.3.2: 1～2，15.2.4.1.10: 1～2，15.2.4.1.12: 1～2，Appendix 16.1.9.2_Table 7.4.1.13.2，7.4.1.13.4，7.4.1.14.2，7.4.1.14.4

v)　微小血管の評価項目

<u>微小血管の複合アウトカム</u>

微小血管の複合アウトカムは，腎症又は眼に関連した以下のいずれかのイベントが初回発現するまでの期間と定義した。

「腎症の新規発現又は悪化」（以下のいずれかと定義した）

- 顕性アルブミン尿の新規発現
- 血清クレアチニン値が 2 倍，かつ eGFR（MDRD 式に基づく）≤45 mL/min/1.73m^2
- 持続的腎代替療法の開始

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

- 腎疾患による死亡

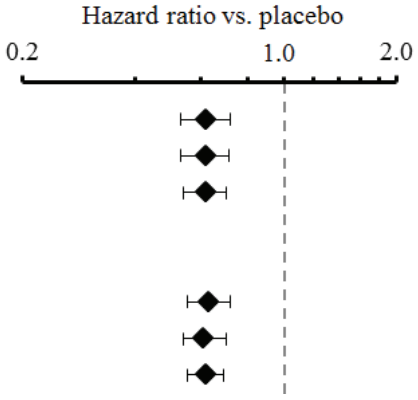
糖尿病性眼合併症

- 網膜光凝固の開始
- 硝子体出血
- 糖尿病関連の失明

「微小血管の複合アウトカム」は，エンパグリフロジン統合群でプラセボ群より有意に低いリスクが観察された。報告された「微小血管の複合アウトカム」の主なものは「腎症の新規発現又は悪化」であり，本評価項目の結果に大きく影響していた。また，「微小血管の複合アウトカム又は心血管死」までの期間についてもエンパグリフロジン統合群でプラセ部群と比べて有意なリスクの減少が観察された。これらの結果は，エンパグリフロジンの用量群別でも一貫していた（表 1.2: 16）。

表 1.2: 16　　微小血管の複合アウトカムイベントの初回発現までの期間の Cox 回帰－TS

Treatment	Patients with event, n (%)	Incidence /1000 p-y	Comparison vs. placebo			
			HR	95% CI		Nominal p-value
Composite microvascular outcome						
Placebo	424 (20.5)	83.6	--	--	--	--
Empa 10 mg	285 (13.9)	52.7	0.62	0.53	0.72	<0.0001
Empa 25 mg	292 (14.1)	53.0	0.62	0.53	0.71	<0.0001
All empa	577 (14.0)	52.8	0.62	0.54	0.70	<0.0001
Composite microvascular outcome or CV death						
Placebo	533 (25.3)	103.4	--	--	--	--
Empa 10 mg	362 (17.4)	66.2	0.63	0.55	0.72	<0.0001
Empa 25 mg	365 (17.4)	65.5	0.61	0.54	0.70	<0.0001
All empa	727 (17.4)	65.8	0.62	0.55	0.69	<0.0001



引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.2.3.5: 1～2，15.2.4.2.9: 1～2

腎症に関連した評価項目

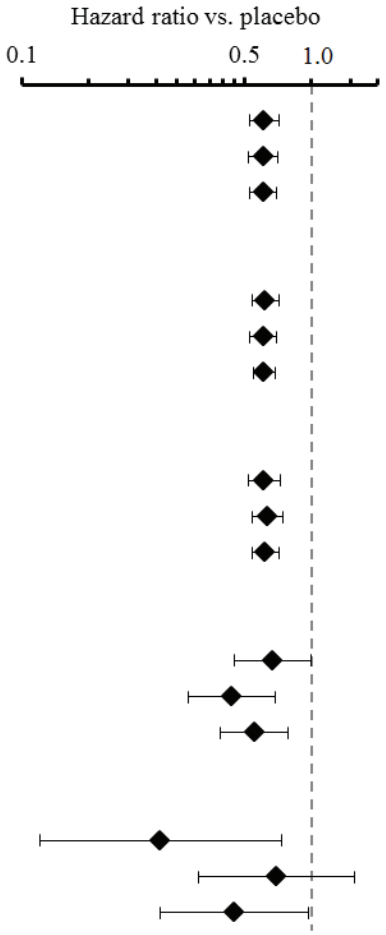
上述の「腎症の新規発現又は悪化（複合評価項目）」，並びにその構成要素である「顕性アルブミン尿の新規発現（副次評価項目）」，「血清クレアチニンがベースラインの 2 倍，かつ eGFR ≤45 mL/min/1.73m^2」，及び「持続的腎代替療法の開始」の各評価項目について，エンパグリフロジン統合群でプラセボ群より有意に低いリスクが観察された。これらの結果は，エンパグリフロジンの用量群別でも一貫していた。

「腎疾患による死亡」は 3 名のみであった（すべてエンパグリフロジン 10 mg 群）。「腎症の新規発現又は悪化（複合評価項目）」の大部分は，「顕性アルブミン尿の新規発現」であり，次いで多かったのは「血清クレアチニンがベースラインの 2 倍，かつ eGFR≤45 mL/min/1.73m^2」であった（表 1.2: 17）。

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

表 1.2: 17　　腎症に関連したイベントの初回発現までの期間の Cox 回帰－TS

Treatment	Patients with event, n (%)	Incidence /1000 p-y	Comparison vs. placebo HR	95% CI		Nominal p-value
New or worsening nephropathy (composite)[1)]						
Placebo	388 (18.8)	76.0	--	--	--	--
Empa 10 mg	261 (12.7)	47.9	0.61	0.53	0.72	<0.0001
Empa 25 mg	264 (12.8)	47.6	0.61	0.52	0.71	<0.0001
All empa	525 (12.7)	47.8	0.61	0.53	0.70	<0.0001
New or worsening nephropathy or CV death (composite)						
Placebo	497 (23.6)	95.9	--	--	--	--
Empa 10 mg	338 (16.3)	61.4	0.62	0.54	0.72	<0.0001
Empa 25 mg	337 (16.1)	60.1	0.61	0.53	0.70	<0.0001
All empa	675 (16.2)	60.7	0.61	0.55	0.69	<0.0001
New onset of macroalbuminuria (UACR >300 mg/g)						
Placebo	330 (16.2)	64.9	--	--	--	--
Empa 10 mg	222 (10.9)	40.8	0.61	0.52	0.73	<0.0001
Empa 25 mg	237 (11.5)	42.8	0.64	0.54	0.75	<0.0001
All empa	459 (11.2)	41.8	0.62	0.54	0.72	<0.0001
Doubling of s. creatinine with eGFR of ≤45 mL/min/1.73m^2						
Placebo	60 (2.6)	9.7	--	--	--	--
Empa 10 mg	42 (1.8)	6.6	0.67	0.45	1.00	0.0481
Empa 25 mg	28 (1.2)	4.4	0.44	0.28	0.69	0.0004
All empa	70 (1.5)	5.5	0.56	0.39	0.79	0.0009
Initiation of continuous renal replacement therapy						
Placebo	14 (0.6)	2.1	--	--	--	--
Empa 10 mg	3 (0.1)	0.4	0.21	0.06	0.74	0.0146
Empa 25 mg	10 (0.4)	1.5	0.70	0.31	1.57	0.3812
All empa	13 (0.3)	1.0	0.45	0.21	0.97	0.0409
Death due to renal disease [2)]						
Placebo	0	0.0	--	--	--	--
Empa 10 mg	3 (0.1)	0.4	--	--	--	--
Empa 25 mg	0	0.0	--	--	--	--
All empa	3 (0.1)	0.2	--	--	--	--



1)　「腎症の新規発現又は悪化（複合評価項目）」は，以下のいずれかと定義した。
-顕性アルブミン尿の新規発現
-血清クレアチニン値が 2 倍，かつ推算糸球体濾過量（eGFR，MDRD［式］に基づく）≤45 mL/min/1.73m^2
-持続的腎代替療法の開始
-腎疾患による死亡

2)　イベントを発現した患者数が，投与群数の 7 倍に満たなかったため，HR は算出されなかった。

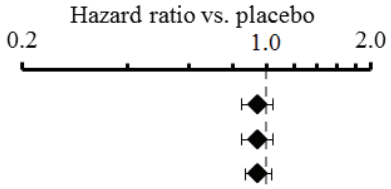
引用元 : CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.2.4.2.4: 1～2，15.2.4.2.10: 1～2，15.2.3.4: 1～2，15.2.4.2.6: 1～2，15.2.4.2.7: 1～2，15.2.4.2.5: 1～2

「アルブミン尿（UACR ≥30 mg/g）の新規発現（副次評価項目）」については，エンパグリフロジン統合群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった（表 1.2: 18）。これは，「顕性アルブミン尿（UACR >300 mg/g）の新規発現」についてエンパグリフロジン統合群でプラセボ群より有意に低いリスクが観察された（表 1.2: 17）ことと対照的であった。

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

表 1.2: 18　アルブミン尿（UACR ≥30 mg/g）の新規発現までの期間の Cox 回帰－TS

Treatment	Patients with event, n (%)	Incidence /1000 p-y	Comparison vs. placebo			
			HR	95% CI		Nominal p-value
New onset of albuminuria (UACR ≥30 mg/g)						
Placebo	703 (51.2)	266.0	--	--	--	--
Empa 10 mg	722 (51.5)	255.1	0.95	0.85	1.05	0.3207
Empa 25 mg	708 (51.5)	249.8	0.95	0.85	1.05	0.3260
All empa	1430 (51.5)	252.5	0.95	0.87	1.04	0.2547



引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.2.3.3: 1～2

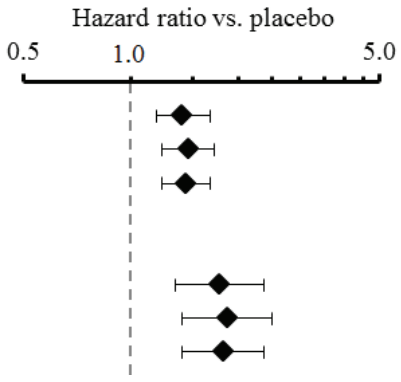
アルブミン尿の可逆性

ベースラインで微量アルブミン尿（UCAR 30～300 mg/g）の患者では，正常アルブミン尿への持続的な改善の発現率がエンパグリフロジン統合群でプラセボ群より有意に高く，また，ベースラインで顕性アルブミン尿（UCAR >300 mg/g）の患者では，正常又は微量アルブミン尿への持続的な改善の発現率がエンパグリフロジン統合群でプラセボ群より有意に高かった（表 1.2: 19）。

ベースラインと比べて低い UACR カテゴリーへのシフトがみられた患者の解析結果は，アルブミン尿及び顕性アルブミン尿の可逆性の解析結果と一致していた［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.2.4.2.12.4.1: 1］。

表 1.2: 19　アルブミン尿の可逆性に関する Cox 回帰－TS

Treatment	Patients with event, n/N[1] (%)	Incidence /1000 p-y	Comparison vs. placebo			
			HR	95% CI		Nominal p-value
Sustained reversal of microalbuminuria						
Placebo	219/659 (33.2)	162.0	--	--	--	
Empa 10 mg	275/634 (43.4)	233.9	1.40	1.18	1.68	0.0002
Empa 25 mg	299/678 (44.1)	243.5	1.45	1.22	1.72	<0.0001
All empa	574/1312 (43.8)	238.8	1.43	1.22	1.67	<0.0001
Sustained reversal of macroalbuminuria						
Placebo	74/257 (28.8)	155.2	--	--	--	
Empa 10 mg	126/256 (49.2)	295.6	1.78	1.33	2.37	<0.0001
Empa 25 mg	122/243 (50.2)	313.8	1.87	1.39	2.50	<0.0001
All empa	248/499 (49.7)	304.2	1.82	1.40	2.37	<0.0001



Sustained reversal（持続的な陰性化）とは，条件を満たす測定結果が 2 回連続で，4 週間以上の間隔をあけて認められることとした。

1)　N=解析に含められたベースラインで微量アルブミン尿（UCAR 30～300 mg/g）の患者数，又は顕性アルブミン尿（UCAR >300 mg/g）の患者数

引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.2.4.2.13: 1～2，15.2.4.2.14: 1～2

UACR 値の経時推移

経時的な UACR 値の解析では，ベースラインの UACR が高い（≥30 mg/g）患者では，治験薬投与後最初の測定（12 週時）から投与終了時まで，エンパグリフロジンの 2 用量群でプラセボ群より UACR 値が低下していた［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Figure 15.2.4.2.12.5.2: 5～6］。

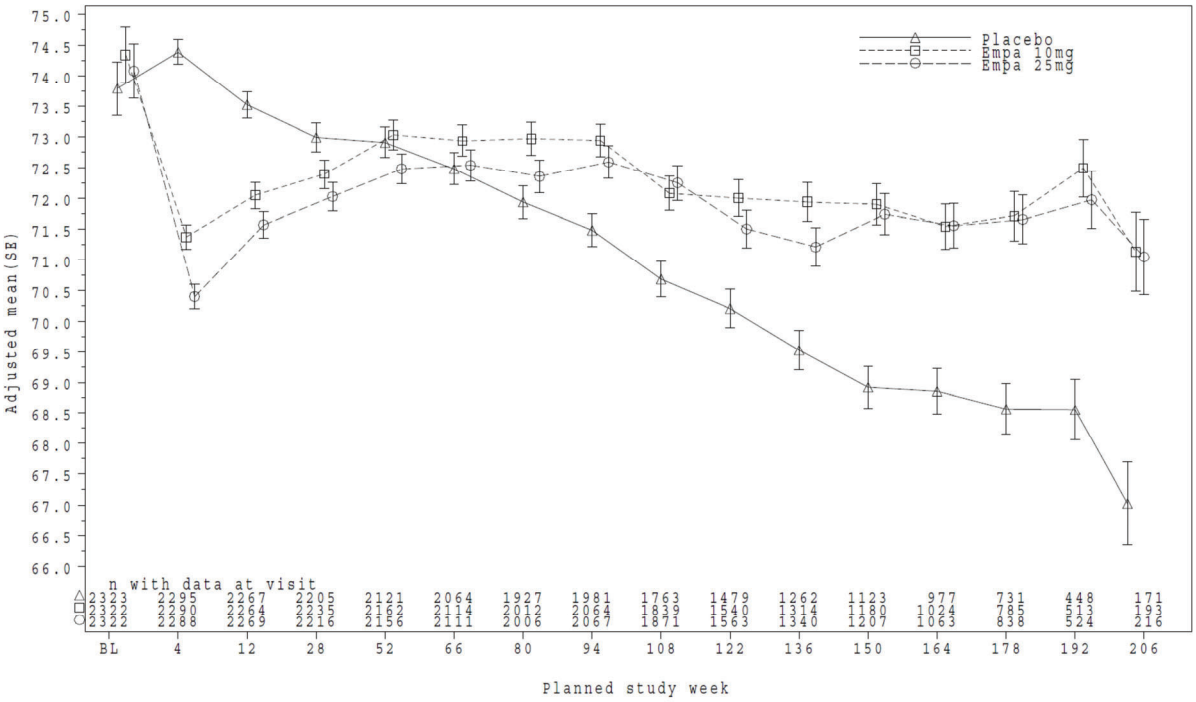
Proprietary confidential information © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

この結果は ITT 解析の原則に従って治験薬の投与中止後及び救援治療開始後のデータを含むすべての利用可能なデータ（OC-AD）を用いて解析した場合にも同様であった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Figure 15.2.4.2.12.5.3: 2～3］。治験薬投与中止後，エンパグリフロジンの 2 用量群ではベースライン値に向かって UACR 値が上昇する傾向が認められた。

eGFR 値の経時推移

経時的な eGFR 値の解析の結果，プラセボ群では平均 eGFR 値が徐々に減少していたのに対し，エンパグリフロジンの 2 用量群では初期に減少がみられたものの経時的に元に戻り，プラセボ群より eGFR 値が高くなった（図 1.2: 2）。

また，治験薬の投与中止の 30 日後，エンパグリフロジンの 2 用量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 11.1.2.8.3: 1］。



OC-AD：治験薬の投与中止後及び救援治療開始後のデータを含むすべての利用可能なデータ
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Figure 15.2.4.2.11.3: 2

図 1.2: 2　　MMRM による eGFR（mL/min/1.73m^2）の経時推移（OC-AD）

eGFR のベースラインから治験薬投与 4 週時，投与 4 週時から投与最終週，投与最終週からフォローアップ時までのスロープ解析の結果，エンパグリフロジンの 2 用量群ではプラセボ群と比べて eGFR の傾きが一様にシフトしていることが示された。また，エンパグリフロジンの 2 用量群間では違いがみられなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Figure 15.2.4.2.11.4.1: 1，15.2.4.2.11.4.2: 1，15.2.4.2.11.4.3: 1］。この結果は平均 eGFR 値の経時推移の結果と一致しており，

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

腎疾患の進行が遅い患者と早い患者を含む患者集団全体で，エンパグリフロジンの投与により腎機能が保護されていることが示された。

網膜症に関連した評価項目

「網膜光凝固の開始」，「硝子体出血」，及び「糖尿病関連の失明」の評価項目については，いずれもイベント数が少なく（<5/1000 pt-yrs），有意な群間差は認められなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.2.4.2.1: 1，15.2.4.2.2: 1，15.2.4.2.3: 1］。

vi) その他の有効性評価項目

その他の有効性評価項目である HbA1c，FPG，体重，SBP，及び DBP について，ITT 解析の原則に従って，治験薬の投与中止後及び救援治療開始後のデータを含むすべての利用可能なデータ（OC-AD）を用いて解析したとき，エンパグリフロジン群でプラセボ群に比べてわずかな減少が認められた。

表 1.2: 20　MMRM による HbA1c，FPG，体重，SBP，及び DBP のベースラインからの変化量－TS[1)]（OC-AD）

	N analysed for the time point	Baseline [2)], mean (SE)	Change from baseline, adjusted mean (SE)	Comparison to placebo, adjusted mean (95% CI)
HbA_{1c} [%] at Week 94 [1)]				
Placebo	1967	8.08 (0.02)	−0.08 (0.02)	--
Empa 10 mg	2058	8.08 (0.02)	−0.50 (0.02)	−0.42 (−0.48, −0.36)
Empa 25 mg	2044	8.07 (0.02)	−0.55 (0.02)	−0.47 (−0.54, −0.41)
FPG [mg/dL] at Week 94				
Placebo	1934	153.45 (0.91)	8.14 (0.98)	--
Empa 10 mg	2030	153.23 (0.91)	−9.11 (0.96)	−17.25 (−19.93, −14.57)
Empa 25 mg	2030	151.81 (0.90)	−12.70 (0.96)	−20.84 (−23.53, −18.16)
Body weight [kg] at Week 52				
Placebo	2138	86.68 (0.40)	−0.34 (0.09)	--
Empa 10 mg	2174	85.97 (0.39)	−2.07 (0.09)	−1.72 (−1.97, −1.48)
Empa 25 mg	2178	86.53 (0.40)	−2.51 (0.09)	−2.17 (−2.41, −1.93)
SBP [mmHg] at Week 94				
Placebo	1974	135.79 (0.36)	−0.52 (0.32)	--
Empa 10 mg	2072	134.91 (0.35)	−3.51 (0.32)	−2.99 (−3.87, −2.11)
Empa 25 mg	2066	135.65 (0.35)	−3.64 (0.32)	−3.12 (−4.00, −2.24)
DBP [mmHg] at Week 94				
Placebo	1974	76.83 (0.21)	−1.12 (0.18)	--
Empa 10 mg	2072	76.60 (0.20)	−2.00 (0.18)	−0.89 (−1.39, −0.39)
Empa 25 mg	2066	76.68 (0.20)	−2.13 (0.18)	−1.01 (−1.51, −0.51)

1)　HbA1c の解析では，TS の代わりに FAS を対象とした。
2)　各パラメータの解析に含められたすべての患者のベースライン
引用元 : CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.2.4.3.1.3: 1，15.2.4.3.2.3: 1，15.2.4.3.3.3: 1，15.2.4.3.5.3: 1，15.2.4.3.6.3: 1

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

vii) 有効性のサブグループ解析

あらかじめ規定した背景因子別のサブグループ解析は，3-point MACE，4-point MACE，「心血管死」，「心筋梗塞（致死性／非致死性）」，「脳卒中（致死性／非致死性）」，「全死因死亡」，「入院を要する心不全」，「入院を要する心不全又は心血管死」，及び「腎症の新規発現又は悪化（複合評価項目）」について行った。サブグループ解析の結果の概要は，各評価項目の項に記載した。

本項では，eGFR が継続的に 45 mL/min/1.73m^2 未満に低下した患者へのエンパグリフロジンの使用が添付文書で推奨されていないことを考慮して，慢性腎臓病（CKD）ステージ 3A（eGFR 45～60 mL/min/1.73 m^2 と定義）及び CKD ステージ 3B（30～45 mL/min/1.73 m^2 と定義）の部分集団の解析結果について詳述する。

心血管及び腎症に関連した評価項目は，eGFR ≥90 mL/min/1.73m^2，60～<90 mL/min/1.73m^2，45～<60 mL/min/1.73m^2，及び<45 mL/min/1.73m^2 のカテゴリーで解析した。ベースラインの eGFR が CKD 3A のカテゴリー（45～60 mL/min/1.73m^2）の患者は計 1249 名であった。ベースライン eGFR が 45 mL/min/1.73m^2 未満の患者は計 570 名であり，このうち 543 名は 30～45 mL/min/1.73m^2 であった。スクリーニング時の eGFR 値が 30 mL/min/1.73m^2 未満は除外基準として設定されていたが，27 名の患者では，スクリーニングの約 3 週間後に測定されたベースライン時の eGFR 値が 30 mL/min/1.73m^2 未満であった。Cox 回帰分析では保守的なアプローチとして，これら 27 名の患者をベースラインの eGFR 値が 30～45 mL/min/1.73m^2 の患者と統合して解析した。

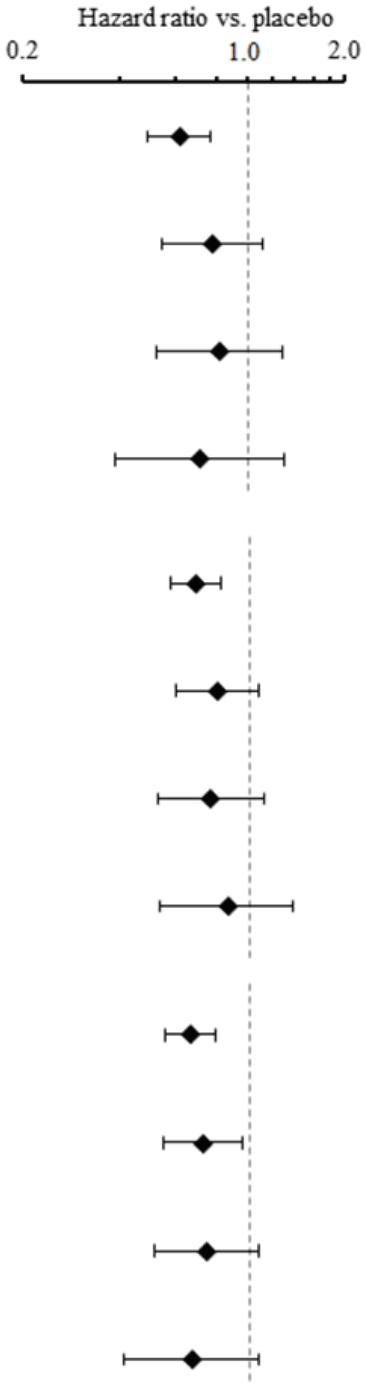
CKD ステージ 3A 及び 3B 患者の心血管評価項目

心血管に関連した 8 つの評価項目（3-point MACE，4-point MACE，「心血管死」，「心筋梗塞」，「脳卒中」，「全死因死亡」，「入院を要する心不全」，「入院を要する心不全又は心血管死」について，eGFR カテゴリー別のサブグループ解析を行った結果，すべての項目について，eGFR カテゴリー間で問題となるような効果の違いはみられず，投与群×部分集団の交互作用項の p 値は有意ではなかった（>0.05）。CKD ステージ 3A 又は 3B 患者のハザード比の点推定値は，全体集団の点推定値と非常に類似して，同じ傾向を示しており，死亡と心不全関連の評価項目でエンパグリフロジンがプラセボより有益であることが示された（表 1.2: 21）［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.2.1.3.7.1: 1，15.2.1.3.7.2: 1，15.2.2.3.7.1: 1，15.2.2.3.7.2: 1，Appendix 16.1.9.2_Table 7.4.1.22.11.3，7.4.1.22.12.3，7.4.1.24.11.3，7.4.1.24.12.3，7.4.1.26.11.3，7.4.1.26.12.3］。

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

表 1.2: 21　ベースラインの eGFR <60 mL/min/1.73m^2 の部分集団及び全体集団での心血管死，全死因死亡，及び心不全関連評価項目の要約－TS

Treatment	Patients with event, n (%)	Incidence /1000 p-y	Comparison vs. placebo HR	95% CI		Nominal p-value
CV death, all patients						
Placebo	137 (5.9)	20.2	--	--	--	--
All empa	172 (3.7)	12.4	0.62	0.49	0.77	<0.0001
Patients with eGFR <60 mL/min/1.73m^2						
Placebo	48 (7.9)	27.2	--	--	--	--
All empa	75 (6.2)	21.1	0.78	0.54	1.12	0.1831
Patients with CKD 3A (eGFR 45 to <60 mL/min/1.73m^2)						
Placebo	30 (7.2)	24.5	--	--	--	--
All empa	49 (5.9)	19.8	0.82	0.52	1.29	0.3950
Patients with eGFR <45 mL/min/1.73m^2						
Placebo	18 (9.5)	33.2	--	--	--	--
All empa	26 (6.8)	24.0	0.71	0.39	1.30	0.2719
All-cause mortality, all patients						
Placebo	194 (8.3)	28.6	--	--	--	--
All empa	269 (5.7)	19.4	0.68	0.57	0.82	<0.0001
Patients with eGFR <60 mL/min/1.73m^2						
Placebo	72 (11.9)	40.8	--	--	--	--
All empa	115 (9.5)	32.3	0.80	0.59	1.07	0.1345
Patients with CKD 3A (eGFR 45 to <60 mL/min/1.73m^2)						
Placebo	45 (10.8)	36.8	--	--	--	--
All empa	68 (8.2)	27.5	0.76	0.52	1.11	0.1543
Patients with eGFR <45 mL/min/1.73m^2						
Placebo	27 (14.3)	49.7	--	--	--	--
All empa	47 (12.3)	43.3	0.86	0.53	1.37	0.5183
Heart failure requiring hospitalisation or CV death (excluding fatal stroke), all patients						
Placebo	198 (8.5)	30.1	--	--	--	--
All empa	265 (5.7)	19.7	0.66	0.55	0.79	<0.0001
Patients with eGFR <60 mL/min/1.73m^2						
Placebo	77 (12.7)	46.0	--	--	--	--
All empa	112 (9.2)	32.6	0.72	0.54	0.96	0.0237
Patients with CKD 3A (eGFR 45 to <60 mL/min/1.73m^2)						
Placebo	48 (11.5)	41.1	--	--	--	--
All empa	71 (8.5)	29.7	0.74	0.51	1.07	0.1079
Patients with eGFR <45 mL/min/1.73m^2						
Placebo	29 (15.3)	57.3	--	--	--	--
All empa	41 (10.8)	39.1	0.67	0.41	1.07	0.0953



eGFR <60 mL/min/1.73m^2 のカテゴリーの解析患者数：プラセボ群 607 名，エンパグリフロジン統合群 1212 名
eGFR 45～<60 mL/min/1.73m^2 のカテゴリーの解析患者数：プラセボ群 418 名，エンパグリフロジン統合群 831 名
eGFR <45 mL/min/1.73m^2 のカテゴリーの解析患者数：プラセボ群 189 名，エンパグリフロジン統合群 381 名
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.2.4.1.1: 1，15.2.4.1.5: 1，15.2.4.1.10: 1，Appendix 16.1.9.2_Table 7.4.1.16.11.3，7.4.1.16.12.3，7.4.1.20.11.3，7.4.1.20.12.3，7.4.1.18.11.3，7.4.1.18.12.3

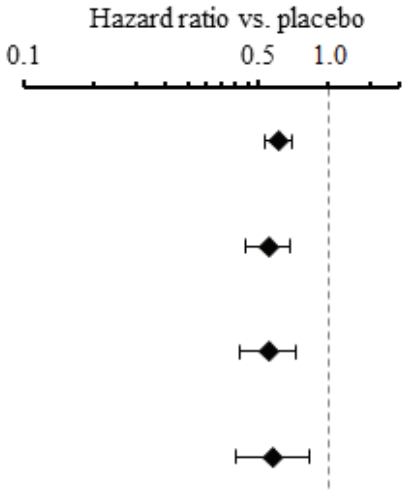
Proprietary confidential information © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

CKD ステージ 3A 及び 3B 患者の腎症の新規発現又は悪化

「腎症の新規発現又は悪化（複合評価項目）」について，eGFR カテゴリー間で問題となるような効果の違いは認められず，投与群×部分集団の交互作用項の p 値は有意ではなかった（>0.05）。CKD ステージ 3A 又は 3B 患者のハザード比の点推定値は，全体集団の点推定値と非常に類似しており，サンプルサイズが小さいにもかかわらず，プラセボに対するエンパグリフロジンの有益性は統計学的に有意であった（表 1.2: 22）。

表 1.2: 22　ベースラインの eGFR <60 mL/min/1.73m^2 の部分集団での腎症の新規発現又は悪化ーTS

Treatment	Patients with event, n (%)	Incidence /1000 p-y	Comparison vs. placebo HR	95% CI		Nominal p-value
All patients						
Placebo	388 (18.8)	76.0	--	--	--	--
All empa	525 (12.7)	47.8	0.61	0.53	0.70	<0.0001
Patients with eGFR <60 mL/min/1.73m^2						
Placebo	151 (30.4)	135.2	--	--	--	--
All empa	192 (19.5)	76.8	0.55	0.44	0.68	<0.0001
Patients with CKD 3A (eGFR 45 to <60 mL/min/1.73m^2)						
Placebo	93 (27.3)	119.8	--	--	--	--
All empa	127 (18.0)	68.7	0.55	0.42	0.72	<0.0001
Patients with eGFR <45 mL/min/1.73m^2						
Placebo	58 (37.2)	170.6	--	--	--	--
All empa	65 (23.6)	99.4	0.58	0.40	0.82	0.0022



eGFR <60 mL/min/1.73m^2 のカテゴリーの解析患者数：プラセボ群 497 名，エンパグリフロジン統合群 983 名
eGFR 45～<60 mL/min/1.73m^2 のカテゴリーの解析患者数：プラセボ群 341 名，エンパグリフロジン統合群 707 名
eGFR <45 mL/min/1.73m^2 のカテゴリーの解析患者数：プラセボ群 156 名，エンパグリフロジン統合群 276 名
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.2.4.2.4: 1，Appendix 16.1.9.2_Table 7.4.2.15.11.3, 7.4.2.15.12.3

(3) 安全性

特に指定のない限り，安全性データは投与中止までの治験薬の投与期間+7 日間のデータを示した。

a)　曝露状況

治験薬の曝露状況を表 1.2: 23 に示した。

治験薬は，治験担当医師の判断により，一時的に休薬したり，再開したりすることができた。治験薬の曝露期間（一時的な休薬期間を含む）の中央値は，いずれの投与群でも約 2.6 年であった。投与群あたりの総曝露期間は約 6000 年であった。大多数の患者（約 90%）が少なくとも 52 週間治験薬の投与を受け，約 75%の患者は 104 週以上治験薬の投与を受けた。

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

表 1.2: 23 ランダム化割付けされた治験薬の曝露状況－TS

	Placebo	Empa 10 mg	Empa 25 mg	All empa
Treated patients, N (%)	2333 (100.0)	2345 (100.0)	2342 (100.0)	4687 (100.0)
Exposure categories, N (%)				
≥12 weeks	2262 (97.0)	2263 (96.5)	2251 (96.1)	4514 (96.3)
≥26 weeks	2196 (94.1)	2220 (94.7)	2195 (93.7)	4415 (94.2)
≥52 weeks	2076 (89.0)	2121 (90.4)	2111 (90.1)	4232 (90.3)
≥78 weeks	1947 (83.5)	2023 (86.3)	2026 (86.5)	4049 (86.4)
≥104 weeks	1656 (71.0)	1750 (74.6)	1756 (75.0)	3506 (74.8)
≥156 weeks	909 (39.0)	970 (41.4)	998 (42.6)	1968 (42.0)
≥208 weeks	16 (0.7)	22 (0.9)	33 (1.4)	55 (1.2)
≥260 weeks	0	0	0	0
Exposure [years]				
Mean (SD)	2.46 (1.03)	2.55 (1.02)	2.56 (1.04)	2.56 (1.03)
Median	2.57	2.61	2.61	2.61
Total exposure [years]	5747.0	5973.3	6006.6	11979.9

曝露期間は，治験薬の最後の投与日−治験薬の最初の投与日+1 日として算出した。治験薬の休薬期間は考慮しなかった。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 10.5: 2

b) 有害事象

有害事象の発現状況の要約を表 1.2: 24 に示した。

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（以降，エンパグリフロジン投与群と記載する）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，3 投与群間で発現率に不均衡は認められなかった。

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

表 1.2: 24　　有害事象の要約－TS

	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 AE	2139 (91.7)	178.67	2112 (90.1)	150.34	2118 (90.4)	148.36
Patients with severe AEs [1)]	592 (25.4)	NA	536 (22.9)	NA	564 (24.1)	NA
Patients with investigator-defined drug-related AEs	549 (23.5)	11.33	666 (28.4)	14.15	643 (27.5)	13.38
Patients with AEs leading to discontinuation of study medication [2)]	453 (19.4)	8.26	416 (17.7)	7.28	397 (17.0)	6.89
Patients with serious AEs [3)]	988 (42.3)	22.34	876 (37.4)	18.20	913 (39.0)	19.39
Fatal	119 (5.1)	2.06	97 (4.1)	1.61	79 (3.4)	1.31
Immediately life-threatening	44 (1.9)	0.77	53 (2.3)	0.89	60 (2.6)	1.00
Disabling/incapacitating	24 (1.0)	NA	18 (0.8)	NA	22 (0.9)	NA
Requiring hospitalisation	852 (36.5)	NA	751 (32.0)	NA	818 (34.9)	NA
Prolonging hospitalisation	74 (3.2)	NA	52 (2.2)	NA	67 (2.9)	NA
Congenital abnormality	0 (0.0)	NA	0 (0.0)	NA	0 (0.0)	NA
Other	173 (7.4)	NA	151 (6.4)	NA	147 (6.3)	NA

NA：解析せず
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)　記録された最も悪い有害事象の程度。
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 12.1.1: 1

c)　比較的よくみられた有害事象

いずれかの投与群で発現割合が 5%を超える有害事象（基本語）の器官別大分類別集計を表 1.2: 25 に示した。

後述する性器感染を除いて，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［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.1.1: 3］。

基本語で，最もよくみられた有害事象（発現割合>5%）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）より高い発現率で報告された。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 © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.2: 25 いずれかの投与群で発現割合が 5%を超える有害事象（基本語）の頻度順，器官別大分類別発現率－TS

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)	
Overall incidence	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 © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.2: 25　いずれかの投与群で発現割合が 5%を超える有害事象（基本語）の頻度順，器官別大分類別発現率－TS（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
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

MedDRA version：18.0
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 12.1.2.1: 1

発現頻度が比較的低い有害事象（発現割合≦5%）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）の基本語については，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］。

d)　治験薬と因果関係ありと判定された有害事象

いずれかの投与群で発現割合が 0.5%以上の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）の器官別大分類別集計を表 1.2: 26 に示した。

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の 2 用量群でプラセボ群より高かった。これは主に，器官別大分類「生殖系および乳房障害」，「腎および尿路障害」，及び「臨床検査」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，投与群間の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，外陰腟そう痒症，陰部そう痒症，体重減少，頻尿，及び多尿の発現率はエンパグリフロジンの 2 用量群でプラセボ群より高かった。

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

表 1.2: 26　いずれかの投与群で発現割合が0.5%以上の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）の頻度順，器官別大分類別発現率－TS

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)	
Overall incidence	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 © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.2: 26 いずれかの投与群で発現割合が 0.5%以上の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）の頻度順，器官別大分類別発現率 －TS（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

MedDRA version：18.0
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 12.1.2.3: 1

e) 治験薬の投与中止に至った有害事象

いずれかの投与群で発現割合が 0.5%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語）の器官別大分類別集計を表 1.2: 27 に示した。

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，心筋梗塞と急性心筋梗塞であり，発現率は投与群間で同程度であった。

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

表 1.2: 27　いずれかの投与群で発現割合が0.5%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語）の頻度順，器官別大分類別発現率－TS

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)	
Overall incidence	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

MedDRA version：18.0
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 12.1.2.2: 1

f)　死亡及びその他の重篤な有害事象

いずれかの投与群で発現割合が 0.2%以上の死亡に至った有害事象（基本語）の器官別大分類別集計を表 1.2: 28 に，いずれかの投与群で発現割合が 1.0%以上の重篤な有害事象（基本語）の器官別大分類別集計を表 1.2: 29 に示した。

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の 2 用量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死亡に至った有害事象は，心筋梗塞と心停止であった。心停止，急性心筋梗塞，及び心不全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 1.2: 28）。本試験では，他の有害事象の解析と同様に，死亡に至った有害事象の解析は，治験薬投与中止後 7 日間のフォローアップ期間に基づいているため，死亡に至った有害事象を発現した患者数は全死因死亡の患者数（個々の患者の治験終了までのフォローアップ期間に基づく）

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

とは異なっている。それにもかかわらず，いずれの解析方法でも，エンパグリフロジン投与群でプラセボ群に比べて死亡の減少が認められた。

重篤な有害事象（死亡に至った及び至らなかった有害事象を含む）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わずかに低かった。これは主に重篤な「心臓障害」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よるものであった。基本語では，多くの重篤な有害事象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（不安定狭心症，心不全，冠動脈疾患，心不全うっ血，心筋虚血，徐脈，心停止，肺炎）。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事象は，尿路性敗血症，脳血管発作などであった（表 1.2: 29, ［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.1.1: 7］）。

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

表 1.2: 28 いずれかの投与群で発現割合が 0.2%以上の死亡に至った有害事象（基本語）の頻度順，器官別大分類別発現率－TS

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)	
Overall incidence	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	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	0	0

MedDRA version：18.0
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 12.2.1: 1

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

表 1.2: 29 いずれかの投与群で発現割合が 1.0%以上の重篤な有害事象（基本語）の頻度順，器官別大分類別発現率－TS

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)	
Overall incidence	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

MedDRA version：18.0
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 12.2.2: 1

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

g)　特に注目すべき有害事象（AESI）

AESI の発現状況の要約を表 1.2: 30 に示した。

「骨折（BIcMQ）」，「体液量減少（BIcMQ）」，「悪性腫瘍（BIcMQ）」，「過敏症（SMQ）」，「静脈塞栓及び血栓性有害事象（SMQ）」，「糖尿病性ケトアシドーシス（BIcMQ）」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 hypoglycaemic AE）の発現割合は，患者が介助を必要とした低血糖事象の発現割合も含め，投与群間で同程度であった。

有効性の項で記載した腎症に関連する評価項目の結果と一致して，「腎機能低下（狭域 SMQ）」の発現率は，エンパグリフロジンの 2 用量群でプラセボ群より低かった。注目すべき点として，基本語の急性腎障害の発現率はエンパグリフロジン投与群（10 mg 群 : 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で低かった（10 mg 群 : 0.38 /100 pt-yrs，25 mg 群 : 0.52 /100 pt-yrs，プラセボ群 : 0.73 /100 pt-yrs）［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 12.1.3.2: 1］。

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でプラセボ群よりわずかに低かった。重篤な肝障害の発現率は全体的に低かった。肝酵素値が上昇した患者の発現頻度は，エンパグリフロジン投与群でプラセボ群より高かった。肝障害に関連する有害事象及び肝酵素値上昇（5×ULN 以上）は，独立した外部判定委員会で判定された。「関連の可能性あり」と判定された肝障害の 3 名（10 mg 群 : 2 名，25 mg 群 : 1 名）を除くすべての症例は「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，他の重要な肝障害，肝不全，又は死亡に至った肝障害はすべて治験薬と「関連なし」と考えられた。生化学的 Hy's law の基準を満たした患者は計 5 名（エンパグリフロジン 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］。

「尿路感染（BIcMQ）」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。「複雑性尿路感染（complicated UTI）」全体（表 1.2: 30 参照）及び「腎盂腎炎（sub-BIcMQ）」（10 mg 群 : 0.25 /100 pt-years，25 mg 群 : 0.33 /100 pt-yrs，プラセボ群 : 0.38 /100 pt-yrs）の発現率も同程度であった。中止に至った尿路感染の発現率は，エンパグリフロジンの 2 用量群でプラセボ群よりわずかに高かった（表 1.2: 30 参照）。尿路性敗血症は，頻度は低いものの，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（10 mg 群 : 0.10 /100 pt-yrs，25 mg 群 : 0.18 /100 pt-yrs，プラセボ群 : 0.05 /100 pt-yrs）［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 12.1.3.4: 1］。

「性器感染（BIcMQ）」の発現率はエンパグリフロジンの 2 用量群でプラセボ群より高かったが，重篤な性器感染の発現率は低く，エンパグリフロジンの 2 用量群とプラセボ群で同程度であった。

規制当局の助言により，本試験では乳癌，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。特に注目すべき悪性腫瘍の各タイプについて，その発現割合はすべての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］。

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

表 1.2: 30 特に注目すべき有害事象（AESI）の発現状況の要約－TS

AESI	Placebo		Empa 10 mg		Empa 25 mg	
Category of event	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 (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 (SMQ)	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
AEs to end of 30-day FU	108 (4.6)	1.87	82 (3.5)	1.36	91 (3.9)	1.50
SAEs to end of 30-day FU	5 (0.2)	0.08	10 (0.4)	0.16	10 (0.4)	0.16
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 UTI [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 (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 (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	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	0	2 (0.1)	0.03	0	0
Serious	0	0	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02

1） 入院又は入院の延長を要する。
2） ベーリンガーインゲルハイム社（BI）でカスタマイズした MedDRA 検索式（BIcMQ）尿路感染（重篤のみ），BIcMQ 腎盂腎炎のサブカテゴリー（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） 血糖値が≤70 mg/dL であるか，又は他者による介助を必要とするすべての事象
4） 治験終了までに認められたすべての事象が含まれた。
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

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

引用元 : CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.1.4: 4, 15.3.1.6: 1～2, 15.3.1.6: 4～5, 15.3.1.8: 1, 15.3.1.8: 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

h)　臨床検査，バイタルサイン，身体所見及び 12 誘導心電図

エンパグリフロジン投与群では，プラセボ群に比べてヘモグロビン，ヘマトクリット，赤血球数（RBC）の中央値が増加した。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_Table 12.3.1: 1］。

ヘモグロビン　　プラセボ群：−0.1 g/dL，10 mg 群：+0.8 g/dL，25 mg 群：+0.9 g/dL

ヘマトクリット　　プラセボ群：+1.3%，10 mg 群：+5.2%，25 mg 群：+5.2%

RBC　　プラセボ群：+0.1 $\times 10^6$/μL，10 mg 群：+0.4 $\times 10^6$/μL，25 mg 群：+0.4 $\times 10^6$/μL

なお，静脈塞栓及び血栓の有害事象の発現率は投与群間で同程度であった（表 1.2: 30）。

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，又は重炭酸塩）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］。

血清脂質の用量依存的な増加は，これまでに実施されたエンパグリフロジンの臨床試験の結果と一致していた。OC と OC-AD の解析でいずれも，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，HDL コレステロール，LDL コレステロール，及び非 HDL コレステロールの用量依存的な増加がわずかに認められた［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 12.3.4: 1］。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 コレステロール値については，ベースラインから治験薬投与中の最後の測定値までエンパグリフロジンの 2 用量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かったが，治験薬投与中の最後の測定からフォローアップ期間終了時まででは，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［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 12.3.4: 2］。

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。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 12.3.5: 1，15.3.2.1: 1］。

腎機能パラメータ（eGFR，UACR）については，有効性の「微小血管の評価項目」の項に記載した。

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

その他の安全性パラメータ

心拍数の MMRM 解析では，エンパグリフロジン投与群でプラセボ群に比べて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_Table 15.3.3.2.1: 1］。

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とプラセボ群で同程度であった（10 mg 群：1.2%，25 mg 群：1.6%，プラセボ群：1.9%）［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839_Table 15.3.3.3: 1］。

(4) まとめ

標準治療を受けている心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者を対象として実施した本試験で，エンパグリフロジンは心血管死，非致死性心筋梗塞，又は非致死性脳卒中のいずれかの初回発現までの期間の複合評価項目で，プラセボより有意にリスクを減少させた。投与群間の差は，心血管死のイベント発現リスクに起因するものであり，心筋梗塞や脳卒中の発現リスクについては，投与群間に有意差はなかった。エンパグリフロジンはプラセボと比較して，「全死因死亡」，「入院を要する心不全」，並びに，「入院を要する心不全又は心血管死」を有意に減少させた。さらに，エンパグリフロジンはプラセボと比較して，「腎症の新規発現又は悪化（複合評価項目）」のリスクを有意に減少させた。心血管系の評価項目と腎症に関連する評価項目の結果は，エンパグリフロジンの 2 用量群間で一貫していた。

過去に実施された臨床試験で観察されたように，エンパグリフロジン投与群ではプラセボ群より性器感染の発現が多かった。頻度は低いものの，エンパグリフロジン投与群ではプラセボ群より尿路性敗血症が多く報告された。しかし，「尿路感染」全体，「複雑性尿路感染」全体，腎盂腎炎のいずれでも，発現率の増加は認められなかった。エンパグリフロジンの 2 つの用量はいずれも忍容性が全般に良好であり，本試験で認められた安全性プロファイルは，本剤の既知のプロファイルと一致していた。ベネフィット・リスク評価は，本試験の対象とした全患者集団（ベースラインの eGFR が 30～<45 mL/min/1.73m^2 の患者を含む）で肯定的であった。

付録１　因果関係を問わないすべての有害事象及び因果関係が否定できない有害事象の一覧表

Trial 1245.121_Table 15.3.1.3: 1 Frequency of patients [N(%)] with adverse events by treatment, causality (drug-related and all-causality), primary system organ class and preferred term - TS

	Placebo		Empa 10mg	
System organ class/ Preferred term	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)
Number of patients$	1863 (100.0)	1863 (100.0)	1863 (100.0)	1863 (100.0)
Total with adverse events$	227 (12.2)	1463 (78.5)	283 (15.2)	1420 (76.2)
Infections and infestations(感染症および寄生虫症)	43 (2.3)	542 (29.1)	54 (2.9)	510 (27.4)
Pneumonia(肺炎)	1 (0.1)	100 (5.4)	3 (0.2)	97 (5.2)
Nasopharyngitis(上咽頭炎)	1 (0.1)	94 (5.0)	0	89 (4.8)
Urinary tract infection(尿路感染)	26 (1.4)	72 (3.9)	27 (1.4)	69 (3.7)
Bronchitis(気管支炎)	0	70 (3.8)	0	56 (3.0)
Upper respiratory tract infection(上気道感染)	2 (0.1)	64 (3.4)	1 (0.1)	56 (3.0)
Influenza(インフルエンザ)	0	39 (2.1)	0	29 (1.6)
Gastroenteritis(胃腸炎)	0	24 (1.3)	0	16 (0.9)
Cellulitis(蜂巣炎)	0	12 (0.6)	0	19 (1.0)
Herpes zoster(帯状疱疹)	0	18 (1.0)	0	12 (0.6)
Cystitis(膀胱炎)	2 (0.1)	6 (0.3)	4 (0.2)	13 (0.7)
Periodontitis(歯周炎)	0	9 (0.5)	0	2 (0.1)
Pharyngitis(咽頭炎)	0	4 (0.2)	0	9 (0.5)
Respiratory tract infection(気道感染)	0	5 (0.3)	0	9 (0.5)
Septic shock(敗血症性ショック)	0	5 (0.3)	0	9 (0.5)
Lower respiratory tract infection(下気道感染)	0	7 (0.4)	0	8 (0.4)
Sepsis(敗血症)	0	8 (0.4)	0	8 (0.4)
Sinusitis(副鼻腔炎)	0	8 (0.4)	0	4 (0.2)
Acute sinusitis(急性副鼻腔炎)	0	2 (0.1)	0	6 (0.3)
Conjunctivitis(結膜炎)	0	4 (0.2)	0	6 (0.3)
Genital infection fungal(真菌性性器感染)	0	0	2 (0.1)	5 (0.3)
Infection(感染)	0	5 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)
Labyrinthitis(迷路炎)	0	5 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.1)
Localised infection(限局性感染)	1 (0.1)	5 (0.3)	1 (0.1)	4 (0.2)
Viral upper respiratory tract infection(ウイルス性上気道感染)	0	5 (0.3)	0	1 (0.1)
Abscess limb(四肢膿瘍)	0	4 (0.2)	0	1 (0.1)
Diabetic foot infection(糖尿病性足感染)	0	0	0	4 (0.2)
Diverticulitis(憩室炎)	0	1 (0.1)	0	4 (0.2)
Erysipelas(丹毒)	1 (0.1)	4 (0.2)	0	4 (0.2)
Gangrene(壊疽)	0	1 (0.1)	0	4 (0.2)
Gastroenteritis viral(ウイルス性胃腸炎)	0	4 (0.2)	0	0
Gastrointestinal infection(消化管感染)	0	4 (0.2)	0	2 (0.1)
Infected skin ulcer(感染性皮膚潰瘍)	0	2 (0.1)	0	4 (0.2)
Orchitis(精巣炎)	0	0	0	4 (0.2)
Tooth infection(歯感染)	0	2 (0.1)	0	4 (0.2)
Tracheobronchitis(気管気管支炎)	0	4 (0.2)	0	2 (0.1)
Urinary tract infection bacterial(細菌性尿路感染)	2 (0.1)	2 (0.1)	0	4 (0.2)
Urosepsis(尿路性敗血症)	0	0	2 (0.1)	4 (0.2)
Viral infection(ウイルス感染)	0	2 (0.1)	0	4 (0.2)
Vulvovaginal candidiasis(外陰部腟カンジダ症)	1 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.2)	4 (0.2)

	Placebo		Empa 10mg	
System organ class/ Preferred term	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)
Appendicitis(虫垂炎)	0	3 (0.2)	0	3 (0.2)
COVID-19(ＣＯＶＩＤ－１９)	0	3 (0.2)	0	1 (0.1)
Endocarditis(心内膜炎)	0	3 (0.2)	0	2 (0.1)
Fungal infection(真菌感染)	1 (0.1)	3 (0.2)	0	2 (0.1)
Fungal skin infection(皮膚真菌感染)	0	3 (0.2)	0	2 (0.1)
Genital candidiasis(性器カンジダ症)	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.2)	3 (0.2)
Hordeolum(麦粒腫)	0	1 (0.1)	0	3 (0.2)
Laryngitis(喉頭炎)	0	3 (0.2)	0	1 (0.1)
Onychomycosis(爪真菌症)	0	3 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.2)
Otitis externa(外耳炎)	0	1 (0.1)	0	3 (0.2)
Pneumonia bacterial(細菌性肺炎)	0	3 (0.2)	0	2 (0.1)
Rhinitis(鼻炎)	0	0	0	3 (0.2)
Tinea infection(白癬感染)	0	0	0	3 (0.2)
Tonsillitis(扁桃炎)	0	3 (0.2)	0	0
Tooth abscess(歯膿瘍)	0	3 (0.2)	0	1 (0.1)
Vulvovaginal mycotic infection(外陰腟真菌感染)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.2)
Abdominal sepsis(腹部敗血症)	0	0	0	2 (0.1)
Appendicitis perforated(穿孔性虫垂炎)	0	0	0	2 (0.1)
Atypical pneumonia(異型肺炎)	0	2 (0.1)	0	0
Bacteraemia(菌血症)	0	1 (0.1)	0	2 (0.1)
Bacterial sepsis(細菌性敗血症)	0	0	0	2 (0.1)
Dengue fever(デング熱)	0	2 (0.1)	0	0
Device related infection(医療機器関連感染)	0	1 (0.1)	0	2 (0.1)
Ear infection(耳感染)	0	2 (0.1)	0	1 (0.1)
Escherichia urinary tract infection(大腸菌性尿路感染)	0	0	0	2 (0.1)
Genital infection(性器感染)	0	0	2 (0.1)	2 (0.1)
Gingivitis(歯肉炎)	0	2 (0.1)	0	1 (0.1)
Helicobacter infection(ヘリコバクター感染)	0	2 (0.1)	0	1 (0.1)
Osteomyelitis(骨髄炎)	0	2 (0.1)	0	2 (0.1)
Peritonitis(腹膜炎)	0	1 (0.1)	0	2 (0.1)
Postoperative wound infection(術後創感染)	0	2 (0.1)	0	1 (0.1)
Pulmonary sepsis(肺敗血症)	0	0	0	2 (0.1)
Pulmonary tuberculosis(肺結核)	0	2 (0.1)	0	1 (0.1)
Pyelonephritis acute(急性腎盂腎炎)	1 (0.1)	2 (0.1)	0	0
Respiratory tract infection viral(ウイルス性気道感染)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.1)
Skin bacterial infection(皮膚細菌感染)	0	0	0	2 (0.1)
Spinal cord abscess(脊髄膿瘍)	0	0	0	2 (0.1)
Subcutaneous abscess(皮下組織膿瘍)	0	2 (0.1)	0	2 (0.1)
Vulvovaginitis(外陰腟炎)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Abscess jaw(顎膿瘍)	0	1 (0.1)	0	0
Abscess oral(口腔膿瘍)	0	0	0	1 (0.1)
Acarodermatitis(ダニ皮膚炎)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Asymptomatic bacteriuria(無症候性細菌尿)	0	1 (0.1)	0	0
Atypical mycobacterial infection(非定型マイコバクテリア感染)	0	1 (0.1)	0	0
Bacterial vaginosis(細菌性腟症)	0	0	0	1 (0.1)

	Placebo		Empa 10mg	
System organ class/ Preferred term	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)
Blister infected(感染性水疱)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Body tinea(体部白癬)	0	0	0	1 (0.1)
Bronchitis viral(ウイルス性気管支炎)	0	1 (0.1)	0	0
Bullous erysipelas(水疱性丹毒)	0	1 (0.1)	0	0
COVID-19 pneumonia(ＣＯＶＩＤ－１９肺炎)	0	1 (0.1)	0	0
Chikungunya virus infection(チクングニヤウイルス感染)	0	1 (0.1)	0	0
Clostridium difficile colitis(クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎)	0	1 (0.1)	0	0
Clostridium difficile infection(クロストリジウム・ディフィシレ感染)	0	1 (0.1)	0	0
Coronavirus infection(コロナウイルス感染)	0	0	0	1 (0.1)
Dacryocanaliculitis(涙小管炎)	0	0	0	1 (0.1)
Denture stomatitis(義歯性口内炎)	0	0	0	1 (0.1)
Dermatophytosis of nail(爪の皮膚糸状菌症)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Disseminated tuberculosis(播種性結核)	0	0	0	1 (0.1)
Eczema impetiginous(膿痂疹性湿疹)	0	1 (0.1)	0	0
Encephalitis viral(ウイルス性脳炎)	0	1 (0.1)	0	0
Enterocolitis bacterial(細菌性腸炎)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Enterocolitis viral(ウイルス性腸炎)	0	0	0	1 (0.1)
Erythrasma(紅色陰癬)	0	1 (0.1)	0	0
Escherichia bacteraemia(大腸菌性菌血症)	0	0	0	1 (0.1)
Eye abscess(眼膿瘍)	0	1 (0.1)	0	0
Eye infection(眼感染)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Eyelid infection(眼瞼感染)	0	1 (0.1)	0	0
Folliculitis(毛包炎)	0	0	0	1 (0.1)
Fournier's gangrene(フルニエー壊疽)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Fungal balanitis(真菌性亀頭炎)	0	0	0	1 (0.1)
Furuncle(せつ)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Gastritis viral(ウイルス性胃炎)	0	0	0	1 (0.1)
Gastroenteritis rotavirus(ロタウイルス胃腸炎)	0	1 (0.1)	0	0
Genital abscess(性器膿瘍)	0	1 (0.1)	0	0
HIV infection(ＨＩＶ感染)	0	1 (0.1)	0	0
Haemorrhagic fever(出血熱)	0	1 (0.1)	0	0
Helicobacter gastritis(ヘリコバクター性胃炎)	0	1 (0.1)	0	0
Hepatitis A(Ａ型肝炎)	0	1 (0.1)	0	0
Hepatitis C(Ｃ型肝炎)	0	0	0	1 (0.1)
Hepatitis E(Ｅ型肝炎)	0	0	0	1 (0.1)
Herpes ophthalmic(ヘルペス眼感染)	0	1 (0.1)	0	0
Human anaplasmosis(ヒトアナプラズマ症)	0	0	0	1 (0.1)
Implant site infection(埋込み部位感染)	0	0	0	1 (0.1)
Infected cyst(感染性嚢腫)	0	0	0	1 (0.1)
Infective spondylitis(感染性脊椎炎)	0	0	0	1 (0.1)
Intervertebral discitis(椎間板炎)	0	0	0	1 (0.1)
Kidney infection(腎感染)	0	0	0	1 (0.1)
Lip infection(口唇感染)	0	1 (0.1)	0	0
Lower respiratory tract infection viral(ウイルス性下気道感染)	0	0	0	1 (0.1)

	Placebo		Empa 10mg	
System organ class/ Preferred term	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)
Mastitis(乳腺炎)	0	1 (0.1)	0	0
Medical device site infection(医療機器使用部位感染)	0	0	0	1 (0.1)
Mycobacterial infection(マイコバクテリア感染)	0	1 (0.1)	0	0
Mycoplasma infection(マイコプラズマ感染)	0	1 (0.1)	0	0
Nail infection(爪感染)	0	1 (0.1)	0	0
Nocardiosis(ノカルジア症)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Oral herpes(口腔ヘルペス)	0	1 (0.1)	0	0
Osteomyelitis chronic(慢性骨髄炎)	0	0	0	1 (0.1)
Otitis media(中耳炎)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Otitis media chronic(慢性中耳炎)	0	0	0	1 (0.1)
Parotitis(耳下腺炎)	0	0	0	1 (0.1)
Pelvic abscess(骨盤膿瘍)	0	1 (0.1)	0	0
Penile infection(陰茎感染)	0	1 (0.1)	0	0
Perineal abscess(会陰膿瘍)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Peritonitis bacterial(細菌性腹膜炎)	0	0	0	1 (0.1)
Pharyngitis streptococcal(レンサ球菌性咽頭炎)	0	1 (0.1)	0	0
Pneumonia chlamydial(クラミジア性肺炎)	0	1 (0.1)	0	0
Pneumonia influenzal(インフルエンザ性肺炎)	0	0	0	1 (0.1)
Pulpitis dental(歯髄炎)	0	0	0	1 (0.1)
Purulence(化膿)	0	1 (0.1)	0	0
Pyelitis(腎盂炎)	0	1 (0.1)	0	0
Pyelonephritis(腎盂腎炎)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Respiratory syncytial virus bronchitis(ＲＳウイルス気管支炎)	0	0	0	1 (0.1)
Rhinovirus infection(ライノウイルス感染)	0	1 (0.1)	0	0
Septic encephalopathy(敗血症性脳症)	0	1 (0.1)	0	0
Sinobronchitis(副鼻腔気管支炎)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Sinusitis bacterial(細菌性副鼻腔炎)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Sinusitis fungal(真菌性副鼻腔炎)	0	1 (0.1)	0	0
Skin candida(皮膚カンジダ)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Skin infection(皮膚感染)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Soft tissue infection(軟部組織感染)	0	1 (0.1)	0	0
Staphylococcal bacteraemia(ブドウ球菌性菌血症)	0	0	0	1 (0.1)
Staphylococcal infection(ブドウ球菌感染)	0	1 (0.1)	0	0
Staphylococcal sepsis(ブドウ球菌性敗血症)	0	1 (0.1)	0	0
Streptococcal sepsis(レンサ球菌性敗血症)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Tinea pedis(足部白癬)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Tonsillitis bacterial(細菌性扁桃炎)	0	0	0	1 (0.1)
Tracheitis(気管炎)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Upper respiratory tract infection bacterial(細菌性上気道感染)	0	1 (0.1)	0	0
Vaginal infection(腟感染)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Vessel puncture site cellulitis(血管穿刺部位蜂巣炎)	0	1 (0.1)	0	0
Viral diarrhoea(ウイルス性下痢)	0	1 (0.1)	0	0

	Placebo		Empa 10mg	
System organ class/ Preferred term	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)
Viral hepatitis carrier(肝炎ウイルスキャリアー)	0	1 (0.1)	0	0
Wound infection(創傷感染)	0	0	0	1 (0.1)
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	54 (2.9)	0	52 (2.8)
Prostate cancer(前立腺癌)	0	7 (0.4)	0	6 (0.3)
Squamous cell carcinoma of skin(皮膚有棘細胞癌)	0	1 (0.1)	0	6 (0.3)
Seborrhoeic keratosis(脂漏性角化症)	0	5 (0.3)	0	2 (0.1)
Basal cell carcinoma(基底細胞癌)	0	4 (0.2)	0	4 (0.2)
Colon adenoma(大腸腺腫)	0	2 (0.1)	0	4 (0.2)
Bladder cancer(膀胱癌)	0	3 (0.2)	0	1 (0.1)
Colon cancer(結腸癌)	0	3 (0.2)	0	0
Pancreatic carcinoma(膵癌)	0	3 (0.2)	0	0
Adenocarcinoma of colon(結腸腺癌)	0	2 (0.1)	0	2 (0.1)
Adenocarcinoma pancreas(膵腺癌)	0	2 (0.1)	0	0
Gastric cancer(胃癌)	0	2 (0.1)	0	0
Haemangioma of liver(肝臓血管腫)	0	0	0	2 (0.1)
Lung neoplasm malignant(肺の悪性新生物)	0	2 (0.1)	0	0
Melanocytic naevus(メラノサイト性母斑)	0	2 (0.1)	0	0
Myelodysplastic syndrome(骨髄異形成症候群)	0	2 (0.1)	0	0
Oesophageal carcinoma(食道癌)	0	2 (0.1)	0	0
Squamous cell carcinoma of lung(肺扁平上皮癌)	0	2 (0.1)	0	0
Abdominal neoplasm(腹部新生物)	0	0	0	1 (0.1)
Adenocarcinoma gastric(胃腺癌)	0	1 (0.1)	0	0
Adenocarcinoma of the cervix(子宮頚部腺癌)	0	0	0	1 (0.1)
Adrenal adenoma(副腎腺腫)	0	1 (0.1)	0	0
Adrenal neoplasm(副腎新生物)	0	0	0	1 (0.1)
Benign neoplasm of skin(皮膚良性新生物)	0	1 (0.1)	0	0
Bile duct adenocarcinoma(胆管腺癌)	0	1 (0.1)	0	0
Bladder cancer stage IV(膀胱癌第４期)	0	1 (0.1)	0	0
Bladder neoplasm(膀胱新生物)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Bladder transitional cell carcinoma(膀胱移行上皮癌)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Bowen's disease(ボーエン病)	0	1 (0.1)	0	0
Chronic lymphocytic leukaemia(慢性リンパ性白血病)	0	0	0	1 (0.1)
Chronic myelomonocytic leukaemia(慢性骨髄単球性白血病)	0	1 (0.1)	0	0
Clear cell renal cell carcinoma(腎明細胞癌)	0	0	0	1 (0.1)
Cutaneous T-cell lymphoma(皮膚Ｔ細胞性リンパ腫)	0	0	0	1 (0.1)
Diffuse large B-cell lymphoma(びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫)	0	0	0	1 (0.1)
Diffuse large B-cell lymphoma recurrent(再発びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫)	0	0	0	1 (0.1)

	Placebo		Empa 10mg	
System organ class/ Preferred term	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)
Gallbladder adenoma(胆嚢腺腫)	0	1 (0.1)	0	0
Gastrointestinal neoplasm(消化器新生物)	0	0	0	1 (0.1)
Gastrointestinal submucosal tumour(消化管粘膜下腫瘍)	0	0	0	1 (0.1)
Hepatic cancer(肝癌)	0	1 (0.1)	0	0
Hypergammaglobulinaemia benign monoclonal(良性単クローン性高γグロブリン血症)	0	1 (0.1)	0	0
Invasive ductal breast carcinoma(浸潤性乳管癌)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Lipoma(脂肪腫)	0	1 (0.1)	0	0
Lung neoplasm(肺新生物)	0	0	0	1 (0.1)
Malignant melanoma(悪性黒色腫)	0	1 (0.1)	0	0
Metastases to spine(脊椎転移)	0	0	0	1 (0.1)
Metastatic carcinoma of the bladder(遠隔転移を伴う膀胱癌)	0	1 (0.1)	0	0
Metastatic neoplasm(遠隔転移を伴う新生物)	0	0	0	1 (0.1)
Monoclonal gammopathy(単クローン性免疫グロブリン血症)	0	1 (0.1)	0	0
Neoplasm skin(皮膚の新生物)	0	0	0	1 (0.1)
Neurofibroma(神経線維腫)	0	0	0	1 (0.1)
Non-Hodgkin's lymphoma(非ホジキンリンパ腫)	0	1 (0.1)	0	0
Ovarian adenoma(卵巣腺腫)	0	0	0	1 (0.1)
Pancreatic carcinoma metastatic(遠隔転移を伴う膵癌)	0	0	0	1 (0.1)
Plasma cell myeloma(形質細胞性骨髄腫)	0	1 (0.1)	0	0
Prostate cancer metastatic(遠隔転移を伴う前立腺癌)	0	0	0	1 (0.1)
Prostatic adenoma(前立腺腺腫)	0	1 (0.1)	0	0
Rectal adenocarcinoma(直腸腺癌)	0	0	0	1 (0.1)
Renal cancer(腎癌)	0	0	0	1 (0.1)
Renal cancer metastatic(遠隔転移を伴う腎癌)	0	0	0	1 (0.1)
Renal neoplasm(腎新生物)	0	0	0	1 (0.1)
Skin papilloma(皮膚乳頭腫)	0	0	0	1 (0.1)
Squamous cell carcinoma(扁平上皮癌)	0	0	0	1 (0.1)
Transitional cell carcinoma(移行上皮癌)	0	0	0	1 (0.1)
Ureteric cancer(尿管癌)	0	0	0	1 (0.1)
Blood and lymphatic system disorders(血液およびリンパ系障害)	4 (0.2)	108 (5.8)	4 (0.2)	79 (4.2)
Anaemia(貧血)	1 (0.1)	62 (3.3)	1 (0.1)	43 (2.3)
Thrombocytopenia(血小板減少症)	1 (0.1)	15 (0.8)	1 (0.1)	8 (0.4)
Iron deficiency anaemia(鉄欠乏性貧血)	0	11 (0.6)	0	8 (0.4)
Leukocytosis(白血球増加症)	1 (0.1)	7 (0.4)	0	2 (0.1)
Normocytic anaemia(正球性貧血)	0	7 (0.4)	0	2 (0.1)
Lymphopenia(リンパ球減少症)	0	4 (0.2)	0	0
Eosinophilia(好酸球増加症)	0	0	0	3 (0.2)
Nephrogenic anaemia(腎性貧血)	0	3 (0.2)	0	0
Neutrophilia(好中球増加症)	0	3 (0.2)	0	2 (0.1)

	Placebo		Empa 10mg	
System organ class/ Preferred term	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)
Coagulopathy(凝血異常)	1 (0.1)	2 (0.1)	0	1 (0.1)
Leukopenia(白血球減少症)	0	1 (0.1)	0	2 (0.1)
Monocytopenia(単球減少症)	0	0	0	2 (0.1)
Polycythaemia(赤血球増加症)	0	2 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Anaemia macrocytic(大球性貧血)	0	1 (0.1)	0	0
Anaemia vitamin B12 deficiency(ビタミンＢ１２欠乏性貧血)	0	1 (0.1)	0	0
Bicytopenia(二血球減少症)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Blood loss anaemia(失血性貧血)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Deficiency anaemia(欠乏性貧血)	0	1 (0.1)	0	0
Disseminated intravascular coagulation(播種性血管内凝固)	0	0	0	1 (0.1)
Immune thrombocytopenia(免疫性血小板減少症)	0	0	0	1 (0.1)
Lymphadenopathy(リンパ節症)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Lymphocytosis(リンパ球増加症)	0	1 (0.1)	0	0
Microcytic anaemia(小球性貧血)	0	1 (0.1)	0	0
Normochromic normocytic anaemia(正色素性正球性貧血)	0	1 (0.1)	0	0
Pancytopenia(汎血球減少症)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Splenic haematoma(脾血腫)	0	1 (0.1)	0	0
Splenic infarction(脾臓梗塞)	0	1 (0.1)	0	0
Immune system disorders(免疫系障害)	0	7 (0.4)	0	6 (0.3)
Drug hypersensitivity(薬物過敏症)	0	2 (0.1)	0	3 (0.2)
Hypersensitivity(過敏症)	0	2 (0.1)	0	1 (0.1)
Seasonal allergy(季節性アレルギー)	0	1 (0.1)	0	2 (0.1)
Food allergy(食物アレルギー)	0	1 (0.1)	0	0
Heart transplant rejection(心移植拒絶反応)	0	1 (0.1)	0	0
Endocrine disorders(内分泌障害)	0	44 (2.4)	1 (0.1)	28 (1.5)
Hypothyroidism(甲状腺機能低下症)	0	28 (1.5)	1 (0.1)	17 (0.9)
Hyperthyroidism(甲状腺機能亢進症)	0	8 (0.4)	0	6 (0.3)
Thyroid mass(甲状腺腫瘤)	0	3 (0.2)	0	2 (0.1)
Hyperparathyroidism(副甲状腺機能亢進症)	0	0	0	2 (0.1)
Cushing's syndrome(クッシング症候群)	0	0	0	1 (0.1)
Goitre(甲状腺腫)	0	1 (0.1)	0	0
Hypoaldosteronism(低アルドステロン症)	0	1 (0.1)	0	0
Hypogonadism(性腺機能低下)	0	1 (0.1)	0	0
Oestrogen deficiency(エストロゲン欠乏症)	0	1 (0.1)	0	0
Primary hyperaldosteronism(原発性アルドステロン症)	0	1 (0.1)	0	0
Metabolism and nutrition disorders(代謝および栄養障害)	43 (2.3)	476 (25.6)	57 (3.1)	411 (22.1)
Hyperkalaemia(高カリウム血症)	4 (0.2)	115 (6.2)	7 (0.4)	101 (5.4)
Hyperuricaemia(高尿酸血症)	3 (0.2)	115 (6.2)	2 (0.1)	63 (3.4)
Diabetes mellitus(糖尿病)	1 (0.1)	48 (2.6)	0	46 (2.5)
Gout(痛風)	0	46 (2.5)	2 (0.1)	33 (1.8)
Type 2 diabetes mellitus(２型糖尿病)	0	42 (2.3)	0	27 (1.4)
Hypoglycaemia(低血糖)	21 (1.1)	35 (1.9)	17 (0.9)	38 (2.0)
Hypokalaemia(低カリウム血症)	0	28 (1.5)	3 (0.2)	33 (1.8)

	Placebo		Empa 10mg	
System organ class/ Preferred term	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)
Dehydration(脱水)	1 (0.1)	21 (1.1)	11 (0.6)	25 (1.3)
Hyperglycaemia(高血糖)	0	19 (1.0)	1 (0.1)	24 (1.3)
Hypertriglyceridaemia(高トリグリセリド血症)	2 (0.1)	23 (1.2)	1 (0.1)	14 (0.8)
Decreased appetite(食欲減退)	3 (0.2)	17 (0.9)	2 (0.1)	11 (0.6)
Dyslipidaemia(脂質異常症)	0	13 (0.7)	0	17 (0.9)
Hyponatraemia(低ナトリウム血症)	3 (0.2)	17 (0.9)	2 (0.1)	16 (0.9)
Diabetes mellitus inadequate control(コントロール不良の糖尿病)	0	11 (0.6)	0	2 (0.1)
Hypercholesterolaemia(高コレステロール血症)	0	8 (0.4)	0	11 (0.6)
Iron deficiency(鉄欠乏)	0	8 (0.4)	0	10 (0.5)
Metabolic acidosis(代謝性アシドーシス)	3 (0.2)	8 (0.4)	5 (0.3)	9 (0.5)
Vitamin D deficiency(ビタミンD欠乏)	0	9 (0.5)	0	5 (0.3)
Hyperlipidaemia(高脂血症)	0	5 (0.3)	0	8 (0.4)
Hypomagnesaemia(低マグネシウム血症)	0	8 (0.4)	0	3 (0.2)
Diabetic metabolic decompensation(糖尿病性代謝代償不全)	0	7 (0.4)	0	2 (0.1)
Glucose tolerance impaired(耐糖能障害)	0	3 (0.2)	0	6 (0.3)
Hypocalcaemia(低カルシウム血症)	0	6 (0.3)	0	1 (0.1)
Hypochloraemia(低クロール血症)	0	5 (0.3)	0	2 (0.1)
Hypoproteinaemia(低蛋白血症)	0	5 (0.3)	0	1 (0.1)
Hypernatraemia(高ナトリウム血症)	0	4 (0.2)	0	3 (0.2)
Cachexia(悪液質)	0	1 (0.1)	0	3 (0.2)
Fluid overload(水分過負荷)	1 (0.1)	3 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)
Hypovolaemia(血液量減少症)	1 (0.1)	3 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
Abnormal loss of weight(異常体重減少)	0	2 (0.1)	0	0
Acidosis(アシドーシス)	0	2 (0.1)	0	0
Fluid retention(体液貯留)	0	2 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
Hypercalcaemia(高カルシウム血症)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Hyperhomocysteinaemia(高ホモシステイン血症)	1 (0.1)	2 (0.1)	0	2 (0.1)
Hypophagia(過小食)	0	2 (0.1)	0	1 (0.1)
Hypophosphataemia(低リン酸血症)	0	2 (0.1)	0	0
Lactic acidosis(乳酸アシドーシス)	0	0	0	2 (0.1)
Alkalosis(アルカローシス)	0	1 (0.1)	0	0
Diabetic complication(糖尿病合併症)	0	1 (0.1)	0	0
Electrolyte imbalance(電解質失調)	0	0	0	1 (0.1)
Folate deficiency(葉酸欠乏)	0	0	0	1 (0.1)
Hyperchloraemia(高クロール血症)	0	0	0	1 (0.1)
Hyperglycaemic hyperosmolar nonketotic syndrome(高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群)	0	0	0	1 (0.1)
Hypermagnesaemia(高マグネシウム血症)	0	0	0	1 (0.1)
Hyperphosphataemia(高リン酸塩血症)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
Hyperproteinaemia(高蛋白血症)	0	1 (0.1)	0	0
Hypervolaemia(血液量増加症)	0	0	0	1 (0.1)
Hypoalbuminaemia(低アルブミン血症)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Increased appetite(食欲亢進)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Malnutrition(栄養障害)	0	0	0	1 (0.1)

	Placebo		Empa 10mg	
System organ class/ Preferred term	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)
Obesity(肥満)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Polydipsia(多飲症)	0	1 (0.1)	0	0
Protein deficiency(蛋白欠乏症)	0	0	0	1 (0.1)
Steroid diabetes(ステロイド糖尿病)	0	1 (0.1)	0	0
Vitamin B12 deficiency(ビタミンＢ１２欠乏)	0	1 (0.1)	0	0
Psychiatric disorders(精神障害)	3 (0.2)	91 (4.9)	2 (0.1)	82 (4.4)
Insomnia(不眠症)	1 (0.1)	37 (2.0)	0	28 (1.5)
Depression(うつ病)	1 (0.1)	24 (1.3)	0	19 (1.0)
Anxiety(不安)	0	13 (0.7)	1 (0.1)	12 (0.6)
Delirium(譫妄)	0	4 (0.2)	0	8 (0.4)
Anxiety disorder(不安障害)	0	4 (0.2)	0	1 (0.1)
Emotional distress(感情的苦悩)	0	2 (0.1)	0	0
Hallucination(幻覚)	0	1 (0.1)	0	2 (0.1)
Mental status changes(精神状態変化)	0	2 (0.1)	0	0
Neurosis(神経症)	0	0	0	2 (0.1)
Nightmare(悪夢)	1 (0.1)	2 (0.1)	0	0
Stress(ストレス)	0	0	0	2 (0.1)
Adjustment disorder with depressed mood(抑うつ気分を伴う適応障害)	0	0	0	1 (0.1)
Affect lability(感情不安定)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Agitation(激越)	0	0	0	1 (0.1)
Bipolar disorder(双極性障害)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Completed suicide(自殺既遂)	0	0	0	1 (0.1)
Confusional state(錯乱状態)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Delirium tremens(振戦譫妄)	0	1 (0.1)	0	0
Delusion(妄想)	0	0	0	1 (0.1)
Depressed mood(抑うつ気分)	0	0	0	1 (0.1)
Disorientation(失見当識)	0	1 (0.1)	0	0
Drug abuse(薬物乱用)	0	1 (0.1)	0	0
Eating disorder(摂食障害)	0	0	0	1 (0.1)
Enuresis(遺尿)	0	0	0	1 (0.1)
Hyposomnia(短時間睡眠)	0	1 (0.1)	0	0
Listless(気力低下)	0	0	0	1 (0.1)
Mood altered(気分変化)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Panic disorder(パニック障害)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Persistent depressive disorder(持続性抑うつ障害)	0	0	0	1 (0.1)
Psychotic disorder(精神病性障害)	0	0	0	1 (0.1)
Restlessness(落ち着きのなさ)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Sleep disorder(睡眠障害)	0	1 (0.1)	0	0
Somatic symptom disorder(身体症状症)	0	0	0	1 (0.1)
Nervous system disorders(神経系障害)	12 (0.6)	211 (11.3)	22 (1.2)	239 (12.8)
Dizziness(浮動性めまい)	4 (0.2)	49 (2.6)	9 (0.5)	55 (3.0)
Headache(頭痛)	3 (0.2)	16 (0.9)	5 (0.3)	35 (1.9)
Syncope(失神)	3 (0.2)	26 (1.4)	1 (0.1)	33 (1.8)
Ischaemic stroke(虚血性脳卒中)	0	20 (1.1)	0	19 (1.0)
Cerebrovascular accident(脳血管発作)	0	12 (0.6)	2 (0.1)	17 (0.9)
Sciatica(坐骨神経痛)	0	11 (0.6)	0	2 (0.1)
Presyncope(失神寸前の状態)	0	6 (0.3)	0	9 (0.5)

	Placebo		Empa 10mg	
System organ class/ Preferred term	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)
Transient ischaemic attack(一過性脳虚血発作)	0	9 (0.5)	1 (0.1)	5 (0.3)
Diabetic neuropathy(糖尿病性ニューロパチー)	0	6 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.2)
Neuropathy peripheral(末梢性ニューロパチー)	0	1 (0.1)	0	5 (0.3)
Paraesthesia(錯感覚)	0	3 (0.2)	0	5 (0.3)
Cerebral infarction(脳梗塞)	0	2 (0.1)	0	4 (0.2)
Cognitive disorder(認知障害)	0	3 (0.2)	0	4 (0.2)
Tremor(振戦)	0	4 (0.2)	0	1 (0.1)
Cervicobrachial syndrome(頚腕症候群)	0	0	0	3 (0.2)
Dementia(認知症)	0	3 (0.2)	0	0
Epilepsy(てんかん)	0	3 (0.2)	0	2 (0.1)
Hypoaesthesia(感覚鈍麻)	0	2 (0.1)	0	3 (0.2)
Loss of consciousness(意識消失)	0	3 (0.2)	0	3 (0.2)
Memory impairment(記憶障害)	0	1 (0.1)	0	3 (0.2)
Parkinson's disease(パーキンソン病)	0	2 (0.1)	0	3 (0.2)
Seizure(痙攣発作)	0	3 (0.2)	0	2 (0.1)
Balance disorder(平衡障害)	0	2 (0.1)	0	0
Burning sensation(灼熱感)	0	2 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
Carotid arteriosclerosis(頚動脈硬化症)	0	0	0	2 (0.1)
Carotid artery stenosis(頚動脈狭窄)	0	1 (0.1)	0	2 (0.1)
Cerebral atrophy(大脳萎縮)	0	1 (0.1)	0	2 (0.1)
Cerebral haemorrhage(脳出血)	0	1 (0.1)	0	2 (0.1)
Dizziness postural(体位性めまい)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Dysarthria(構語障害)	0	0	0	2 (0.1)
Dysgeusia(味覚不全)	0	2 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)
Encephalopathy(脳症)	0	2 (0.1)	0	1 (0.1)
Haemorrhagic stroke(出血性卒中)	0	1 (0.1)	0	2 (0.1)
Migraine(片頭痛)	1 (0.1)	2 (0.1)	0	1 (0.1)
Peroneal nerve palsy(腓骨神経麻痺)	0	1 (0.1)	0	2 (0.1)
Poor quality sleep(睡眠の質低下)	0	0	0	2 (0.1)
Somnolence(傾眠)	0	2 (0.1)	0	0
Tension headache(緊張性頭痛)	0	0	0	2 (0.1)
Ageusia(味覚消失)	0	1 (0.1)	0	0
Amnesia(健忘)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Aphasia(失語症)	0	1 (0.1)	0	0
Apraxia(失行症)	0	1 (0.1)	0	0
Brain injury(脳損傷)	0	0	0	1 (0.1)
Carotid artery aneurysm(頚動脈瘤)	0	1 (0.1)	0	0
Carotid artery occlusion(頚動脈閉塞)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Carpal tunnel syndrome(手根管症候群)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Cerebellar haemorrhage(小脳出血)	0	0	0	1 (0.1)
Cerebellar infarction(小脳梗塞)	0	1 (0.1)	0	0
Cerebellar stroke(小脳卒中)	0	1 (0.1)	0	0
Cerebral haematoma(脳血腫)	0	0	0	1 (0.1)
Cerebral hypoperfusion(脳低潅流)	0	0	0	1 (0.1)
Cerebral ischaemia(脳虚血)	0	0	0	1 (0.1)
Cerebrovascular insufficiency(脳血管不全)	0	0	0	1 (0.1)
Dementia Alzheimer's type(アルツハイマー型認知症)	0	0	0	1 (0.1)

	Placebo		Empa 10mg	
System organ class/ Preferred term	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)
Disturbance in attention(注意力障害)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Dyskinesia(ジスキネジア)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Embolic stroke(塞栓性脳卒中)	0	0	0	1 (0.1)
Guillain-Barre syndrome(ギラン・バレー症候群)	0	1 (0.1)	0	0
Hemiparesis(不全片麻痺)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Hemiplegia(片麻痺)	0	1 (0.1)	0	0
Hepatic encephalopathy(肝性脳症)	0	0	0	1 (0.1)
Hyperglycaemic seizure(高血糖性痙攣)	0	0	0	1 (0.1)
Hypertonia(筋緊張亢進)	0	0	0	1 (0.1)
Hypotonia(筋緊張低下)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Hypoxic-ischaemic encephalopathy(低酸素性虚血性脳症)	0	1 (0.1)	0	0
Intracranial aneurysm(頭蓋内動脈瘤)	0	0	0	1 (0.1)
Lacunar infarction(ラクナ梗塞)	0	0	0	1 (0.1)
Lethargy(嗜眠)	0	0	0	1 (0.1)
Lumbar radiculopathy(腰髄神経根障害)	0	1 (0.1)	0	0
Lumbosacral radiculopathy(腰仙部神経根障害)	0	1 (0.1)	0	0
Migraine with aura(前兆を伴う片頭痛)	0	1 (0.1)	0	0
Muscle spasticity(筋痙直)	0	1 (0.1)	0	0
Myelopathy(脊髄症)	0	0	0	1 (0.1)
Myoclonus(ミオクローヌス)	0	1 (0.1)	0	0
Nerve compression(神経圧迫)	0	1 (0.1)	0	0
Nervous system cyst(神経系嚢胞)	0	1 (0.1)	0	0
Neuralgia(神経痛)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Neuralgic amyotrophy(神経痛性筋萎縮症)	0	1 (0.1)	0	0
Orthostatic intolerance(起立不耐性)	0	1 (0.1)	0	0
Paraplegia(対麻痺)	0	0	0	1 (0.1)
Paresis(不全麻痺)	0	0	0	1 (0.1)
Parkinsonism(パーキンソニズム)	0	0	0	1 (0.1)
Parosmia(嗅覚錯誤)	0	1 (0.1)	0	0
Peripheral sensory neuropathy(末梢性感覚ニューロパチー)	0	1 (0.1)	0	0
Postresuscitation encephalopathy(蘇生後脳症)	0	1 (0.1)	0	0
Psychomotor skills impaired(精神運動機能障害)	0	0	0	1 (0.1)
Radiculopathy(神経根障害)	0	1 (0.1)	0	0
Restless legs syndrome(下肢静止不能症候群)	0	0	0	1 (0.1)
Sleep deficit(睡眠不足)	0	1 (0.1)	0	0
Speech disorder(会話障害)	0	0	0	1 (0.1)
Spinal cord compression(脊髄圧迫)	0	0	0	1 (0.1)
Subarachnoid haemorrhage(くも膜下出血)	0	0	0	1 (0.1)
Taste disorder(味覚障害)	0	1 (0.1)	0	0
Uraemic encephalopathy(尿毒症性脳症)	0	1 (0.1)	0	0
Vascular dementia(血管性認知症)	0	1 (0.1)	0	0
Vascular encephalopathy(血管性脳症)	0	1 (0.1)	0	0
Vascular headache(血管性頭痛)	0	0	0	1 (0.1)
Vertebrobasilar insufficiency(椎骨脳底動脈不全)	0	1 (0.1)	0	0

	Placebo		Empa 10mg	
System organ class/ Preferred term	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)
Eye disorders(眼障害)	1 (0.1)	45 (2.4)	2 (0.1)	57 (3.1)
Cataract(白内障)	0	16 (0.9)	0	14 (0.8)
Diabetic retinopathy(糖尿病網膜症)	0	5 (0.3)	0	5 (0.3)
Glaucoma(緑内障)	0	5 (0.3)	0	3 (0.2)
Vision blurred(霧視)	0	1 (0.1)	2 (0.1)	5 (0.3)
Visual impairment(視力障害)	0	3 (0.2)	0	4 (0.2)
Retinal detachment(網膜剥離)	0	0	0	3 (0.2)
Vitreous haemorrhage(硝子体出血)	0	1 (0.1)	0	3 (0.2)
Blepharitis(眼瞼炎)	0	0	0	2 (0.1)
Cataract cortical(皮質白内障)	0	0	0	2 (0.1)
Cataract nuclear(核性白内障)	0	0	0	2 (0.1)
Conjunctival haemorrhage(結膜出血)	0	2 (0.1)	0	1 (0.1)
Conjunctivitis allergic(アレルギー性結膜炎)	0	2 (0.1)	0	2 (0.1)
Corneal opacity(角膜混濁)	0	0	0	2 (0.1)
Diplopia(複視)	0	2 (0.1)	0	0
Dry eye(ドライアイ)	0	1 (0.1)	0	2 (0.1)
Eye oedema(眼球浮腫)	0	0	0	2 (0.1)
Eyelid oedema(眼瞼浮腫)	0	1 (0.1)	0	2 (0.1)
Keratitis(角膜炎)	0	2 (0.1)	0	0
Macular oedema(黄斑浮腫)	0	0	0	2 (0.1)
Ocular hyperaemia(眼充血)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.1)
Pterygium(翼状片)	0	0	0	2 (0.1)
Retinal haemorrhage(網膜出血)	0	0	0	2 (0.1)
Age-related macular degeneration(加齢黄斑変性)	0	1 (0.1)	0	0
Asthenopia(眼精疲労)	0	1 (0.1)	0	0
Astigmatism(乱視)	0	0	0	1 (0.1)
Chalazion(霰粒腫)	0	0	0	1 (0.1)
Conjunctival cyst(結膜嚢胞)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Corneal erosion(角膜びらん)	0	0	0	1 (0.1)
Eye haematoma(眼血腫)	0	0	0	1 (0.1)
Eye pain(眼痛)	0	0	0	1 (0.1)
Eyelids pruritus(眼瞼そう痒症)	0	0	0	1 (0.1)
Keratopathy(角膜症)	0	1 (0.1)	0	0
Macular degeneration(黄斑変性)	0	1 (0.1)	0	0
Open angle glaucoma(開放隅角緑内障)	0	0	0	1 (0.1)
Retinal disorder(網膜障害)	0	1 (0.1)	0	0
Retinal tear(網膜裂孔)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Trichiasis(睫毛乱生)	0	0	0	1 (0.1)
Vitreous floaters(硝子体浮遊物)	0	1 (0.1)	0	0
Ear and labyrinth disorders(耳および迷路障害)	3 (0.2)	28 (1.5)	5 (0.3)	26 (1.4)
Vertigo(回転性めまい)	2 (0.1)	12 (0.6)	4 (0.2)	14 (0.8)
Vertigo positional(頭位性回転性めまい)	0	5 (0.3)	0	2 (0.1)
Tinnitus(耳鳴)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	4 (0.2)
Ear pain(耳痛)	0	2 (0.1)	0	1 (0.1)
Motion sickness(乗物酔い)	0	2 (0.1)	0	1 (0.1)
Tympanic membrane perforation(鼓膜穿孔)	0	2 (0.1)	0	0
Cerumen impaction(耳垢栓塞)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Deafness(難聴)	0	1 (0.1)	0	0

	Placebo		Empa 10mg	
System organ class/ Preferred term	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)
Deafness neurosensory(感音性難聴)	0	1 (0.1)	0	0
Deafness unilateral(片耳難聴)	0	0	0	1 (0.1)
Excessive cerumen production(耳垢分泌過多)	0	1 (0.1)	0	0
Hypoacusis(聴力低下)	0	1 (0.1)	0	0
Inner ear disorder(内耳障害)	0	0	0	1 (0.1)
Mixed deafness(混合性難聴)	0	0	0	1 (0.1)
Otolithiasis(耳石症)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Sudden hearing loss(突発性難聴)	0	1 (0.1)	0	0
Cardiac disorders(心臓障害)	19 (1.0)	697 (37.4)	16 (0.9)	571 (30.6)
Cardiac failure(心不全)	8 (0.4)	444 (23.8)	7 (0.4)	332 (17.8)
Atrial fibrillation(心房細動)	1 (0.1)	90 (4.8)	3 (0.2)	68 (3.7)
Ventricular tachycardia(心室性頻脈)	1 (0.1)	37 (2.0)	2 (0.1)	56 (3.0)
Cardiac failure congestive(うっ血性心不全)	3 (0.2)	41 (2.2)	1 (0.1)	26 (1.4)
Angina pectoris(狭心症)	0	34 (1.8)	0	17 (0.9)
Cardiac failure chronic(慢性心不全)	1 (0.1)	32 (1.7)	1 (0.1)	18 (1.0)
Cardiac failure acute(急性心不全)	2 (0.1)	29 (1.6)	0	19 (1.0)
Acute myocardial infarction(急性心筋梗塞)	0	18 (1.0)	0	24 (1.3)
Atrial flutter(心房粗動)	0	19 (1.0)	0	12 (0.6)
Coronary artery disease(冠動脈疾患)	1 (0.1)	18 (1.0)	0	2 (0.1)
Myocardial infarction(心筋梗塞)	0	16 (0.9)	1 (0.1)	16 (0.9)
Palpitations(動悸)	1 (0.1)	14 (0.8)	1 (0.1)	8 (0.4)
Ventricular extrasystoles(心室性期外収縮)	0	12 (0.6)	1 (0.1)	14 (0.8)
Angina unstable(不安定狭心症)	0	9 (0.5)	0	11 (0.6)
Bradycardia(徐脈)	0	9 (0.5)	0	11 (0.6)
Cardiogenic shock(心原性ショック)	1 (0.1)	11 (0.6)	0	8 (0.4)
Cardiac arrest(心停止)	0	10 (0.5)	0	9 (0.5)
Mitral valve incompetence(僧帽弁閉鎖不全症)	0	10 (0.5)	0	5 (0.3)
Ventricular fibrillation(心室細動)	0	8 (0.4)	0	10 (0.5)
Ventricular arrhythmia(心室性不整脈)	0	9 (0.5)	0	4 (0.2)
Supraventricular tachycardia(上室性頻脈)	0	8 (0.4)	0	3 (0.2)
Acute left ventricular failure(急性左室不全)	0	5 (0.3)	0	7 (0.4)
Bundle branch block left(左脚ブロック)	0	6 (0.3)	0	7 (0.4)
Cardiac ventricular thrombosis(心室血栓症)	0	2 (0.1)	0	7 (0.4)
Sinus bradycardia(洞性徐脈)	0	7 (0.4)	0	7 (0.4)
Arrhythmia(不整脈)	1 (0.1)	6 (0.3)	0	4 (0.2)
Atrial tachycardia(心房頻脈)	0	6 (0.3)	0	6 (0.3)
Congestive cardiomyopathy(うっ血性心筋症)	0	6 (0.3)	0	2 (0.1)
Atrioventricular block complete(完全房室ブロック)	0	1 (0.1)	0	4 (0.2)
Atrioventricular block second degree(第二度房室ブロック)	0	0	0	4 (0.2)
Cardio-respiratory arrest(心肺停止)	0	4 (0.2)	0	1 (0.1)
Myocardial ischaemia(心筋虚血)	0	4 (0.2)	0	4 (0.2)
Tachycardia(頻脈)	0	2 (0.1)	0	4 (0.2)
Acute coronary syndrome(急性冠動脈症候群)	0	3 (0.2)	0	0
Bundle branch block right(右脚ブロック)	0	3 (0.2)	0	0
Coronary artery occlusion(冠動脈閉塞)	0	3 (0.2)	0	3 (0.2)
Coronary artery stenosis(冠動脈狭窄)	0	2 (0.1)	0	3 (0.2)
Left ventricular failure(左室不全)	0	3 (0.2)	0	3 (0.2)

	Placebo		Empa 10mg	
System organ class/ Preferred term	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)
Aortic valve stenosis(大動脈弁狭窄)	0	2 (0.1)	0	1 (0.1)
Arrhythmia supraventricular(上室性不整脈)	0	0	0	2 (0.1)
Arteriosclerosis coronary artery(冠動脈硬化症)	0	2 (0.1)	0	0
Atrial thrombosis(心房血栓症)	0	2 (0.1)	0	2 (0.1)
Bradyarrhythmia(徐脈性不整脈)	0	1 (0.1)	0	2 (0.1)
Cardiac asthma(心臓性喘息)	0	0	0	2 (0.1)
Cardiomegaly(心拡大)	0	2 (0.1)	0	0
Intracardiac thrombus(心臓内血栓)	0	2 (0.1)	0	2 (0.1)
Left ventricular dysfunction(左室機能不全)	0	2 (0.1)	0	1 (0.1)
Low cardiac output syndrome(低心拍出量症候群)	0	1 (0.1)	0	2 (0.1)
Pericardial effusion(心嚢液貯留)	0	1 (0.1)	0	2 (0.1)
Sinus tachycardia(洞性頻脈)	0	1 (0.1)	0	2 (0.1)
Tachyarrhythmia(頻脈性不整脈)	0	0	0	2 (0.1)
Aortic valve incompetence(大動脈弁閉鎖不全症)	0	1 (0.1)	0	0
Atrioventricular block first degree(第一度房室ブロック)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Cardiac aneurysm(心臓瘤)	0	1 (0.1)	0	0
Cardiac disorder(心障害)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Cardiac dysfunction(心機能障害)	0	1 (0.1)	0	0
Cardiac sarcoidosis(心サルコイドーシス)	0	1 (0.1)	0	0
Cardiac tamponade(心タンポナーデ)	0	0	0	1 (0.1)
Cardiomyopathy(心筋症)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Cardiopulmonary failure(心肺不全)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Cardiorenal syndrome(心腎症候群)	0	1 (0.1)	0	0
Cardiovascular disorder(心血管障害)	0	0	0	1 (0.1)
Chronic left ventricular failure(慢性左室不全)	0	0	0	1 (0.1)
Conduction disorder(伝導障害)	0	0	0	1 (0.1)
Coronary ostial stenosis(冠動脈入口部狭窄)	0	0	0	1 (0.1)
Cyanosis(チアノーゼ)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Extrasystoles(期外収縮)	0	1 (0.1)	0	0
Ischaemic cardiomyopathy(虚血性心筋症)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Left atrial dilatation(左房拡張)	0	0	0	1 (0.1)
Nodal rhythm(結節性調律)	0	1 (0.1)	0	0
Paroxysmal atrioventricular block(発作性房室ブロック)	0	0	0	1 (0.1)
Pericarditis(心膜炎)	0	0	0	1 (0.1)
Prinzmetal angina(プリンツメタル狭心症)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Pulseless electrical activity(無脈性電気活動)	0	1 (0.1)	0	0
Right ventricular failure(右室不全)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Sinus node dysfunction(洞結節機能不全)	0	0	0	1 (0.1)
Supraventricular extrasystoles(上室性期外収縮)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Torsade de pointes(トルサード　ド　ポアント)	0	0	0	1 (0.1)
Tricuspid valve incompetence(三尖弁閉鎖不全症)	0	0	0	1 (0.1)
Trifascicular block(三束ブロック)	0	1 (0.1)	0	0

	Placebo		Empa 10mg	
System organ class/ Preferred term	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)
Ventricular flutter(心室粗動)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Ventricular tachyarrhythmia(心室性頻脈性不整脈)	0	1 (0.1)	0	0
Vascular disorders(血管障害)	39 (2.1)	239 (12.8)	47 (2.5)	241 (12.9)
Hypotension(低血圧)	34 (1.8)	119 (6.4)	43 (2.3)	130 (7.0)
Hypertension(高血圧)	0	34 (1.8)	0	39 (2.1)
Orthostatic hypotension(起立性低血圧)	4 (0.2)	13 (0.7)	6 (0.3)	18 (1.0)
Peripheral arterial occlusive disease(末梢動脈閉塞性疾患)	0	12 (0.6)	0	14 (0.8)
Hypertensive crisis(高血圧クリーゼ)	0	4 (0.2)	0	6 (0.3)
Peripheral ischaemia(末梢性虚血)	0	4 (0.2)	1 (0.1)	6 (0.3)
Aortic aneurysm(大動脈瘤)	0	5 (0.3)	0	1 (0.1)
Circulatory collapse(循環虚脱)	0	5 (0.3)	0	0
Deep vein thrombosis(深部静脈血栓症)	0	5 (0.3)	0	4 (0.2)
Haematoma(血腫)	0	5 (0.3)	0	3 (0.2)
Peripheral venous disease(末梢静脈疾患)	0	1 (0.1)	0	5 (0.3)
Arteriosclerosis(動脈硬化症)	0	4 (0.2)	0	2 (0.1)
Intermittent claudication(間欠性跛行)	0	4 (0.2)	0	2 (0.1)
Peripheral vascular disorder(末梢血管障害)	0	1 (0.1)	0	4 (0.2)
Leriche syndrome(ルリッシュ症候群)	0	0	0	3 (0.2)
Bleeding varicose vein(出血性静脈瘤)	0	2 (0.1)	0	0
Extremity necrosis(四肢壊死)	0	1 (0.1)	0	2 (0.1)
Internal haemorrhage(内出血)	0	1 (0.1)	0	2 (0.1)
Peripheral artery stenosis(末梢動脈狭窄)	0	1 (0.1)	0	2 (0.1)
Peripheral coldness(末梢冷感)	0	2 (0.1)	0	0
Peripheral embolism(末梢血管塞栓症)	0	2 (0.1)	0	0
Phlebitis(静脈炎)	0	2 (0.1)	0	1 (0.1)
Thrombosis(血栓症)	0	2 (0.1)	0	1 (0.1)
Varicose vein(静脈瘤)	0	2 (0.1)	0	1 (0.1)
Accelerated hypertension(進行性高血圧)	0	0	0	1 (0.1)
Aortic arteriosclerosis(大動脈硬化症)	0	0	0	1 (0.1)
Aortic dilatation(大動脈拡張)	0	1 (0.1)	0	0
Aortic dissection(大動脈解離)	0	1 (0.1)	0	0
Aortic intramural haematoma(大動脈壁内血腫)	0	1 (0.1)	0	0
Aortic stenosis(大動脈狭窄)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Arterial insufficiency(動脈不全)	0	1 (0.1)	0	0
Arterial occlusive disease(動脈閉塞性疾患)	0	1 (0.1)	0	0
Arterial thrombosis(動脈血栓症)	0	1 (0.1)	0	0
Arteriovenous fistula(動静脈瘻)	0	0	0	1 (0.1)
Blood pressure inadequately controlled(コントロール不良の血圧)	0	0	0	1 (0.1)
Capillary fragility(毛細血管脆弱)	0	1 (0.1)	0	0
Diabetic vascular disorder(糖尿病性血管障害)	0	1 (0.1)	0	0
Dry gangrene(乾性壊疽)	0	0	0	1 (0.1)
Embolism(塞栓症)	0	0	0	1 (0.1)
Essential hypertension(本態性高血圧症)	0	0	0	1 (0.1)
Femoral artery embolism(大腿動脈塞栓症)	0	0	0	1 (0.1)
Hypertensive emergency(高血圧緊急症)	0	1 (0.1)	0	0
Hypertensive urgency(高血圧切迫症)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)

	Placebo		Empa 10mg	
System organ class/ Preferred term	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)
Hypovolaemic shock(血液量減少性ショック)	0	1 (0.1)	0	0
Lymphocele(リンパ嚢腫)	0	1 (0.1)	0	0
Penetrating aortic ulcer(穿通性大動脈潰瘍)	0	0	0	1 (0.1)
Peripheral artery aneurysm(末梢動脈瘤)	0	0	0	1 (0.1)
Peripheral artery thrombosis(末梢動脈血栓症)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Phlebitis superficial(表在性静脈炎)	0	0	0	1 (0.1)
Raynaud's phenomenon(レイノー現象)	0	1 (0.1)	0	0
Shock haemorrhagic(出血性ショック)	0	0	0	1 (0.1)
Subclavian artery occlusion(鎖骨下動脈閉塞)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Subclavian vein occlusion(鎖骨下静脈閉塞)	0	1 (0.1)	0	0
Subgaleal haemorrhage(帽状腱膜下出血)	0	0	0	1 (0.1)
Temporal arteritis(側頭動脈炎)	0	1 (0.1)	0	0
Thrombophlebitis(血栓性静脈炎)	0	1 (0.1)	0	0
Varicose ulceration(静脈瘤性潰瘍)	0	0	0	1 (0.1)
Varicose vein ruptured(静脈瘤破裂)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Vascular insufficiency(血行不全)	0	0	0	1 (0.1)
Vascular pain(血管痛)	0	1 (0.1)	0	0
Vein disorder(静脈障害)	0	0	0	1 (0.1)
Venous thrombosis limb(四肢静脈血栓症)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders(呼吸器、胸郭および縦隔障害)	4 (0.2)	222 (11.9)	4 (0.2)	190 (10.2)
Cough(咳嗽)	2 (0.1)	52 (2.8)	2 (0.1)	53 (2.8)
Dyspnoea(呼吸困難)	2 (0.1)	53 (2.8)	1 (0.1)	28 (1.5)
Chronic obstructive pulmonary disease(慢性閉塞性肺疾患)	0	22 (1.2)	0	29 (1.6)
Epistaxis(鼻出血)	0	17 (0.9)	0	11 (0.6)
Dyspnoea exertional(労作性呼吸困難)	0	12 (0.6)	0	8 (0.4)
Pleural effusion(胸水)	0	10 (0.5)	0	6 (0.3)
Productive cough(湿性咳嗽)	0	2 (0.1)	0	9 (0.5)
Rhinitis allergic(アレルギー性鼻炎)	0	9 (0.5)	1 (0.1)	4 (0.2)
Sleep apnoea syndrome(睡眠時無呼吸症候群)	0	7 (0.4)	0	8 (0.4)
Asthma(喘息)	0	6 (0.3)	1 (0.1)	4 (0.2)
Acute respiratory failure(急性呼吸不全)	0	5 (0.3)	0	3 (0.2)
Pulmonary embolism(肺塞栓症)	0	4 (0.2)	0	5 (0.3)
Respiratory failure(呼吸不全)	0	5 (0.3)	0	2 (0.1)
Allergic cough(アレルギー性咳嗽)	0	0	0	4 (0.2)
Pulmonary mass(肺腫瘤)	0	1 (0.1)	0	4 (0.2)
Upper respiratory tract inflammation(上気道の炎症)	0	4 (0.2)	0	4 (0.2)
Acute pulmonary oedema(急性肺水腫)	0	2 (0.1)	0	3 (0.2)
Bronchospasm(気管支痙攣)	0	3 (0.2)	0	3 (0.2)
Haemoptysis(喀血)	0	1 (0.1)	0	3 (0.2)
Oropharyngeal pain(口腔咽頭痛)	0	2 (0.1)	0	3 (0.2)
Orthopnoea(起坐呼吸)	0	3 (0.2)	0	1 (0.1)
Pneumonia aspiration(誤嚥性肺炎)	0	3 (0.2)	0	2 (0.1)
Pneumothorax(気胸)	0	3 (0.2)	0	3 (0.2)
Pulmonary hypertension(肺高血圧症)	0	3 (0.2)	0	2 (0.1)
Bronchiectasis(気管支拡張症)	0	2 (0.1)	0	1 (0.1)
Interstitial lung disease(間質性肺疾患)	0	2 (0.1)	0	0

	Placebo		Empa 10mg	
System organ class/ Preferred term	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)
Lung disorder(肺障害)	0	0	0	2 (0.1)
Nasal congestion(鼻閉)	0	0	0	2 (0.1)
Pulmonary arterial hypertension(肺動脈性肺高血圧症)	0	2 (0.1)	0	0
Rhinorrhoea(鼻漏)	0	1 (0.1)	0	2 (0.1)
Wheezing(喘鳴)	0	2 (0.1)	0	0
Allergic bronchitis(アレルギー性気管支炎)	0	0	0	1 (0.1)
Aspiration(誤嚥)	0	1 (0.1)	0	0
Asthmatic crisis(喘息クリーゼ)	0	1 (0.1)	0	0
Atelectasis(無気肺)	0	1 (0.1)	0	0
Bronchitis chronic(慢性気管支炎)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Choking(息詰まり)	0	0	0	1 (0.1)
Choking sensation(息詰まり感)	0	1 (0.1)	0	0
Chronic respiratory failure(慢性呼吸不全)	0	0	0	1 (0.1)
Dysphonia(発声障害)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Haemothorax(血胸)	0	1 (0.1)	0	0
Hiccups(しゃっくり)	0	0	0	1 (0.1)
Hypercapnia(高炭酸ガス血症)	0	1 (0.1)	0	0
Hyperventilation(過換気)	0	1 (0.1)	0	0
Hypoxia(低酸素症)	0	1 (0.1)	0	0
Idiopathic pulmonary fibrosis(特発性肺線維症)	0	1 (0.1)	0	0
Lung infiltration(肺浸潤)	0	1 (0.1)	0	0
Lung opacity(肺陰影)	0	1 (0.1)	0	0
Nasal ulcer(鼻潰瘍)	0	1 (0.1)	0	0
Nocturnal dyspnoea(夜間呼吸困難)	0	1 (0.1)	0	0
Obstructive airways disorder(閉塞性気道障害)	0	0	0	1 (0.1)
Organising pneumonia(器質化肺炎)	0	0	0	1 (0.1)
Oropharyngeal discomfort(口腔咽頭不快感)	0	1 (0.1)	0	0
Paranasal cyst(副鼻腔嚢胞)	0	1 (0.1)	0	0
Pharyngeal cyst(咽頭嚢腫)	0	1 (0.1)	0	0
Pleurisy(胸膜炎)	0	1 (0.1)	0	0
Pleuritic pain(胸膜痛)	0	0	0	1 (0.1)
Pneumonitis(肺臓炎)	0	1 (0.1)	0	0
Pulmonary cavitation(肺空洞形成)	0	1 (0.1)	0	0
Pulmonary congestion(肺うっ血)	0	1 (0.1)	0	0
Pulmonary fibrosis(肺線維症)	0	1 (0.1)	0	0
Pulmonary hilum mass(肺門腫瘤)	0	0	0	1 (0.1)
Pulmonary oedema(肺水腫)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Rales(ラ音)	0	1 (0.1)	0	0
Respiratory acidosis(呼吸性アシドーシス)	0	0	0	1 (0.1)
Respiratory alkalosis(呼吸性アルカローシス)	0	1 (0.1)	0	0
Rhonchi(低音性連続性ラ音)	0	0	0	1 (0.1)
Sneezing(くしゃみ)	0	0	0	1 (0.1)
Snoring(いびき)	0	0	0	1 (0.1)
Sputum retention(痰貯留)	0	0	0	1 (0.1)
Throat irritation(咽喉刺激感)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Throat tightness(咽喉絞扼感)	0	1 (0.1)	0	0
Upper airway resistance syndrome(上気道抵抗症候群)	0	1 (0.1)	0	0

	Placebo		Empa 10mg	
System organ class/ Preferred term	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)
Vocal cord thickening(声帯肥厚)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Gastrointestinal disorders(胃腸障害)	25 (1.3)	265 (14.2)	36 (1.9)	284 (15.2)
Constipation(便秘)	1 (0.1)	27 (1.4)	5 (0.3)	57 (3.1)
Diarrhoea(下痢)	8 (0.4)	50 (2.7)	4 (0.2)	49 (2.6)
Nausea(悪心)	3 (0.2)	28 (1.5)	8 (0.4)	28 (1.5)
Abdominal pain(腹痛)	1 (0.1)	14 (0.8)	2 (0.1)	26 (1.4)
Dyspepsia(消化不良)	2 (0.1)	20 (1.1)	0	16 (0.9)
Vomiting(嘔吐)	2 (0.1)	20 (1.1)	1 (0.1)	13 (0.7)
Abdominal pain upper(上腹部痛)	2 (0.1)	18 (1.0)	1 (0.1)	18 (1.0)
Gastritis(胃炎)	1 (0.1)	15 (0.8)	0	9 (0.5)
Abdominal distension(腹部膨満)	2 (0.1)	11 (0.6)	3 (0.2)	9 (0.5)
Inguinal hernia(鼠径ヘルニア)	0	3 (0.2)	0	11 (0.6)
Gastrooesophageal reflux disease(胃食道逆流性疾患)	1 (0.1)	9 (0.5)	0	9 (0.5)
Haemorrhoids(痔核)	0	9 (0.5)	0	5 (0.3)
Large intestine polyp(大腸ポリープ)	0	9 (0.5)	0	9 (0.5)
Gastrointestinal haemorrhage(胃腸出血)	0	4 (0.2)	0	8 (0.4)
Chronic gastritis(慢性胃炎)	0	3 (0.2)	0	7 (0.4)
Upper gastrointestinal haemorrhage(上部消化管出血)	0	7 (0.4)	0	5 (0.3)
Diverticulum intestinal(腸憩室)	0	4 (0.2)	0	6 (0.3)
Dry mouth(口内乾燥)	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.2)	6 (0.3)
Rectal haemorrhage(直腸出血)	0	5 (0.3)	1 (0.1)	6 (0.3)
Ascites(腹水)	0	4 (0.2)	0	2 (0.1)
Dental caries(齲歯)	0	4 (0.2)	0	4 (0.2)
Diverticulum(憩室)	0	4 (0.2)	0	3 (0.2)
Dysphagia(嚥下障害)	0	1 (0.1)	0	4 (0.2)
Hiatus hernia(裂孔ヘルニア)	0	4 (0.2)	0	2 (0.1)
Abdominal discomfort(腹部不快感)	0	2 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.2)
Food poisoning(食中毒)	0	0	0	3 (0.2)
Gastric ulcer(胃潰瘍)	0	3 (0.2)	2 (0.1)	2 (0.1)
Gastritis erosive(びらん性胃炎)	1 (0.1)	2 (0.1)	0	3 (0.2)
Stomatitis(口内炎)	0	3 (0.2)	0	1 (0.1)
Toothache(歯痛)	0	2 (0.1)	0	3 (0.2)
Umbilical hernia(臍ヘルニア)	0	1 (0.1)	0	3 (0.2)
Abdominal pain lower(下腹部痛)	0	2 (0.1)	0	1 (0.1)
Anal incontinence(肛門失禁)	0	0	1 (0.1)	2 (0.1)
Colitis(大腸炎)	0	2 (0.1)	0	2 (0.1)
Duodenal ulcer(十二指腸潰瘍)	0	2 (0.1)	0	2 (0.1)
Duodenitis(十二指腸炎)	0	1 (0.1)	0	2 (0.1)
Flatulence(鼓腸)	1 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Gastric polyps(胃ポリープ)	0	2 (0.1)	0	1 (0.1)
Haematochezia(血便排泄)	0	1 (0.1)	0	2 (0.1)
Hyperchlorhydria(胃酸過多)	0	2 (0.1)	0	0
Intestinal ischaemia(腸管虚血)	0	2 (0.1)	0	0
Intestinal obstruction(腸閉塞)	0	2 (0.1)	0	2 (0.1)
Intra-abdominal haematoma(腹腔内血腫)	0	2 (0.1)	0	0
Irritable bowel syndrome(過敏性腸症候群)	0	1 (0.1)	0	2 (0.1)
Obstructive pancreatitis(閉塞性膵炎)	0	2 (0.1)	0	0

	Placebo		Empa 10mg	
System organ class/ Preferred term	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)
Pancreatitis acute(急性膵炎)	0	2 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
Abdominal adhesions(腹部癒着)	0	1 (0.1)	0	0
Abdominal wall haematoma(腹壁血腫)	0	0	0	1 (0.1)
Acute abdomen(急性腹症)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Anal pruritus(肛門そう痒症)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Angular cheilitis(口角口唇炎)	0	1 (0.1)	0	0
Aphthous ulcer(アフタ性潰瘍)	0	0	0	1 (0.1)
Barrett's oesophagus(バレット食道)	0	0	0	1 (0.1)
Coeliac disease(セリアック病)	0	0	0	1 (0.1)
Colitis ischaemic(虚血性大腸炎)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Colitis ulcerative(潰瘍性大腸炎)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Diarrhoea haemorrhagic(血性下痢)	0	0	0	1 (0.1)
Duodenal vascular ectasia(十二指腸毛細血管拡張症)	0	0	0	1 (0.1)
Dyschezia(排便困難)	0	1 (0.1)	0	0
Enteritis(小腸炎)	0	1 (0.1)	0	0
Enterocolitis(腸炎)	0	0	0	1 (0.1)
Epigastric discomfort(心窩部不快感)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Erosive oesophagitis(びらん性食道炎)	0	0	0	1 (0.1)
Faecaloma(糞塊)	0	0	0	1 (0.1)
Faeces discoloured(変色便)	0	0	0	1 (0.1)
Faeces hard(硬便)	0	0	0	1 (0.1)
Faeces soft(軟便)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Frequent bowel movements(排便回数増加)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Functional gastrointestinal disorder(機能性胃腸障害)	0	0	0	1 (0.1)
Gastric dilatation(胃拡張)	0	1 (0.1)	0	0
Gastric haemorrhage(胃出血)	0	1 (0.1)	0	0
Gastric mucosa erythema(胃粘膜紅斑)	0	1 (0.1)	0	0
Gastric perforation(胃穿孔)	0	1 (0.1)	0	0
Gastritis haemorrhagic(出血性胃炎)	0	0	0	1 (0.1)
Gastrointestinal necrosis(消化管壊死)	0	1 (0.1)	0	0
Gastrointestinal polyp haemorrhage(胃腸ポリープ出血)	0	1 (0.1)	0	0
Gastrointestinal ulcer haemorrhage(出血性胃腸潰瘍)	0	0	0	1 (0.1)
Gastrointestinal vascular malformation haemorrhagic(胃腸血管奇形出血)	0	1 (0.1)	0	0
Gingival bleeding(歯肉出血)	0	1 (0.1)	0	0
Gingival pain(歯肉痛)	0	1 (0.1)	0	0
Haemorrhoidal haemorrhage(痔出血)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Ileus(イレウス)	0	0	0	1 (0.1)
Ileus paralytic(麻痺性イレウス)	0	1 (0.1)	0	0
Impaired gastric emptying(胃排出不全)	0	1 (0.1)	0	0
Incarcerated inguinal hernia(嵌頓鼠径ヘルニア)	0	0	0	1 (0.1)
Intestinal haemorrhage(腸出血)	0	0	0	1 (0.1)
Intestinal mass(腸管腫瘤)	0	1 (0.1)	0	0
Intra-abdominal fluid collection(腹腔内液貯留)	0	1 (0.1)	0	0

	Placebo		Empa 10mg	
System organ class/ Preferred term	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)
Intussusception(腸重積症)	0	1 (0.1)	0	0
Lip swelling(口唇腫脹)	0	0	0	1 (0.1)
Lip ulceration(口唇潰瘍)	0	1 (0.1)	0	0
Lumbar hernia(腰ヘルニア)	0	1 (0.1)	0	0
Mallory-Weiss syndrome(マロリー・ワイス症候群)	0	0	0	1 (0.1)
Mechanical ileus(機械的イレウス)	0	0	0	1 (0.1)
Melaena(メレナ)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Mesenteric artery stenosis(腸間膜動脈狭窄)	0	0	0	1 (0.1)
Mouth haemorrhage(口腔内出血)	0	1 (0.1)	0	0
Mouth swelling(口腔腫脹)	0	1 (0.1)	0	0
Mouth ulceration(口腔内潰瘍形成)	0	1 (0.1)	0	0
Noninfective gingivitis(非感染性歯肉炎)	0	0	0	1 (0.1)
Odynophagia(嚥下痛)	0	0	0	1 (0.1)
Oesophageal irritation(食道刺激症状)	0	0	0	1 (0.1)
Oesophageal obstruction(食道閉塞症)	0	1 (0.1)	0	0
Pancreatic calcification(膵石灰化)	0	1 (0.1)	0	0
Pancreatic cyst(膵嚢胞)	0	1 (0.1)	0	0
Pancreatitis(膵炎)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Pancreatitis chronic(慢性膵炎)	0	1 (0.1)	0	0
Paraesthesia oral(口の錯感覚)	0	1 (0.1)	0	0
Peptic ulcer(消化性潰瘍)	0	0	0	1 (0.1)
Periodontal disease(歯周病)	0	1 (0.1)	0	0
Pharyngo-oesophageal diverticulum(咽頭食道憩室)	0	0	0	1 (0.1)
Reflux gastritis(逆流性胃炎)	0	0	0	1 (0.1)
Retching(レッチング)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Small intestinal obstruction(小腸閉塞)	0	1 (0.1)	0	0
Spigelian hernia(スピゲリウスヘルニア)	0	0	0	1 (0.1)
Subileus(亜イレウス)	0	0	0	1 (0.1)
Tongue eruption(舌発疹)	0	1 (0.1)	0	0
Tooth disorder(歯の障害)	0	0	0	1 (0.1)
Tooth loss(歯の脱落)	0	0	0	1 (0.1)
Hepatobiliary disorders(肝胆道系障害)	10 (0.5)	69 (3.7)	6 (0.3)	59 (3.2)
Cholelithiasis(胆石症)	0	12 (0.6)	2 (0.1)	10 (0.5)
Hepatic function abnormal(肝機能異常)	4 (0.2)	12 (0.6)	0	12 (0.6)
Liver injury(肝損傷)	3 (0.2)	10 (0.5)	1 (0.1)	8 (0.4)
Cholecystitis acute(急性胆嚢炎)	1 (0.1)	6 (0.3)	0	2 (0.1)
Hyperbilirubinaemia(高ビリルビン血症)	1 (0.1)	4 (0.2)	0	6 (0.3)
Cholecystitis(胆嚢炎)	0	4 (0.2)	0	3 (0.2)
Congestive hepatopathy(うっ血性肝障害)	0	1 (0.1)	0	4 (0.2)
Hepatic steatosis(脂肪肝)	1 (0.1)	4 (0.2)	0	2 (0.1)
Bile duct stone(胆管結石)	0	3 (0.2)	0	1 (0.1)
Hepatomegaly(肝腫大)	0	3 (0.2)	0	1 (0.1)
Hepatic cyst(肝嚢胞)	0	2 (0.1)	0	1 (0.1)
Hepatic failure(肝不全)	0	2 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
Hepatitis(肝炎)	0	2 (0.1)	0	0
Liver disorder(肝障害)	0	2 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Acute hepatic failure(急性肝不全)	0	0	0	1 (0.1)

	Placebo		Empa 10mg	
System organ class/ Preferred term	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)
Bile duct obstruction(胆管閉塞)	0	1 (0.1)	0	0
Biliary colic(胆道仙痛)	0	1 (0.1)	0	0
Biliary dilatation(胆管拡張)	0	1 (0.1)	0	0
Cardiac cirrhosis(心臓性肝硬変)	0	1 (0.1)	0	0
Cholangitis(胆管炎)	0	1 (0.1)	0	0
Cholangitis acute(急性胆管炎)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Cholecystitis chronic(慢性胆嚢炎)	0	1 (0.1)	0	0
Cholestasis(胆汁うっ滞)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Drug-induced liver injury(薬物性肝障害)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Fatty liver alcoholic(アルコール性脂肪肝)	0	0	0	1 (0.1)
Gallbladder polyp(胆嚢ポリープ)	0	0	0	1 (0.1)
Hepatic cirrhosis(肝硬変)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Hepatic mass(肝腫瘤)	0	0	0	1 (0.1)
Hyperplastic cholecystopathy(過形成性胆嚢症)	0	1 (0.1)	0	0
Jaundice(黄疸)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Non-alcoholic steatohepatitis(非アルコール性脂肪性肝炎)	0	1 (0.1)	0	0
Ocular icterus(黄疸眼)	0	0	0	1 (0.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders(皮膚および皮下組織障害)	17 (0.9)	128 (6.9)	24 (1.3)	129 (6.9)
Pruritus(そう痒症)	6 (0.3)	28 (1.5)	9 (0.5)	30 (1.6)
Skin ulcer(皮膚潰瘍)	0	14 (0.8)	0	16 (0.9)
Rash(発疹)	1 (0.1)	13 (0.7)	2 (0.1)	9 (0.5)
Diabetic foot(糖尿病性足病変)	0	3 (0.2)	0	10 (0.5)
Erythema(紅斑)	0	4 (0.2)	3 (0.2)	9 (0.5)
Dermatitis allergic(アレルギー性皮膚炎)	2 (0.1)	3 (0.2)	2 (0.1)	7 (0.4)
Eczema(湿疹)	2 (0.1)	6 (0.3)	2 (0.1)	5 (0.3)
Actinic keratosis(光線角化症)	1 (0.1)	3 (0.2)	0	5 (0.3)
Decubitus ulcer(褥瘡性潰瘍)	0	2 (0.1)	0	5 (0.3)
Dermatitis(皮膚炎)	0	5 (0.3)	0	5 (0.3)
Dermatitis contact(接触皮膚炎)	0	4 (0.2)	0	3 (0.2)
Pruritus allergic(アレルギー性そう痒症)	3 (0.2)	4 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
Urticaria(蕁麻疹)	0	4 (0.2)	0	3 (0.2)
Angioedema(血管浮腫)	0	3 (0.2)	0	0
Dry skin(皮膚乾燥)	0	3 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.2)
Eczema asteatotic(皮脂欠乏性湿疹)	0	3 (0.2)	0	3 (0.2)
Psoriasis(乾癬)	0	2 (0.1)	0	3 (0.2)
Rash erythematous(紅斑性皮疹)	1 (0.1)	3 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)
Skin lesion(皮膚病変)	0	3 (0.2)	0	1 (0.1)
Stasis dermatitis(うっ滞性皮膚炎)	0	3 (0.2)	0	0
Acne(ざ瘡)	1 (0.1)	2 (0.1)	0	0
Alopecia(脱毛症)	0	2 (0.1)	0	0
Ecchymosis(斑状出血)	0	2 (0.1)	0	2 (0.1)
Hyperhidrosis(多汗症)	0	2 (0.1)	0	0
Papule(丘疹)	0	2 (0.1)	0	0
Photosensitivity reaction(光線過敏性反応)	0	2 (0.1)	0	0
Pigmentation disorder(色素沈着障害)	0	0	0	2 (0.1)
Prurigo(痒疹)	0	2 (0.1)	0	1 (0.1)
Rash maculo-papular(斑状丘疹状皮疹)	0	1 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)

	Placebo		Empa 10mg	
System organ class/ Preferred term	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)
Skin exfoliation(皮膚剥脱)	1 (0.1)	2 (0.1)	0	0
Asteatosis(皮脂欠乏症)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Blister(水疱)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Dermal cyst(皮膚嚢腫)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Dermatitis bullous(水疱性皮膚炎)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Dermatitis diaper(おむつ皮膚炎)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Drug eruption(薬疹)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Eczema nummular(貨幣状湿疹)	0	0	0	1 (0.1)
Haemorrhage subcutaneous(皮下出血)	0	0	0	1 (0.1)
Hyperkeratosis(過角化)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Ingrowing nail(嵌入爪)	0	0	0	1 (0.1)
Intertrigo(間擦疹)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Miliaria(汗疹)	0	1 (0.1)	0	0
Palmoplantar keratoderma(掌蹠角皮症)	0	0	0	1 (0.1)
Pemphigoid(類天疱瘡)	0	0	0	1 (0.1)
Rash follicular(毛孔性皮疹)	0	0	0	1 (0.1)
Rash pruritic(そう痒性皮疹)	0	0	0	1 (0.1)
Rash vesicular(小水疱性皮疹)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Rosacea(酒さ)	0	1 (0.1)	0	0
Skin discolouration(皮膚変色)	0	0	0	1 (0.1)
Skin haemorrhage(皮膚出血)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Skin irritation(皮膚刺激)	0	0	0	1 (0.1)
Skin reaction(皮膚反応)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Xeroderma(乾皮症)	0	1 (0.1)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders(筋骨格系および結合組織障害)	7 (0.4)	208 (11.2)	8 (0.4)	177 (9.5)
Back pain(背部痛)	0	43 (2.3)	0	35 (1.9)
Arthralgia(関節痛)	1 (0.1)	21 (1.1)	1 (0.1)	29 (1.6)
Pain in extremity(四肢痛)	3 (0.2)	25 (1.3)	1 (0.1)	26 (1.4)
Osteoarthritis(変形性関節症)	0	19 (1.0)	1 (0.1)	19 (1.0)
Muscle spasms(筋痙縮)	0	17 (0.9)	1 (0.1)	6 (0.3)
Musculoskeletal pain(筋骨格痛)	1 (0.1)	15 (0.8)	0	13 (0.7)
Myalgia(筋肉痛)	1 (0.1)	14 (0.8)	1 (0.1)	13 (0.7)
Arthritis(関節炎)	0	9 (0.5)	0	3 (0.2)
Musculoskeletal chest pain(筋骨格系胸痛)	0	7 (0.4)	0	7 (0.4)
Bursitis(滑液包炎)	0	6 (0.3)	1 (0.1)	4 (0.2)
Neck pain(頚部痛)	0	0	0	6 (0.3)
Gouty arthritis(痛風性関節炎)	0	5 (0.3)	0	3 (0.2)
Muscular weakness(筋力低下)	0	4 (0.2)	1 (0.1)	5 (0.3)
Spinal osteoarthritis(変形性脊椎症)	0	1 (0.1)	0	5 (0.3)
Flank pain(側腹部痛)	0	3 (0.2)	0	4 (0.2)
Lumbar spinal stenosis(腰部脊柱管狭窄症)	0	4 (0.2)	0	1 (0.1)
Osteoporosis(骨粗鬆症)	0	3 (0.2)	0	4 (0.2)
Periarthritis(関節周囲炎)	0	4 (0.2)	0	1 (0.1)
Exostosis(外骨腫)	0	3 (0.2)	0	0
Intervertebral disc protrusion(椎間板突出)	0	1 (0.1)	0	3 (0.2)
Rheumatoid arthritis(関節リウマチ)	0	1 (0.1)	0	3 (0.2)
Rotator cuff syndrome(肩回旋筋腱板症候群)	0	2 (0.1)	0	3 (0.2)
Spinal pain(脊椎痛)	0	3 (0.2)	0	3 (0.2)

	Placebo		Empa 10mg	
System organ class/ Preferred term	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)
Tendonitis(腱炎)	0	2 (0.1)	0	3 (0.2)
Ankylosing spondylitis(強直性脊椎炎)	0	2 (0.1)	0	0
Arthropathy(関節障害)	0	2 (0.1)	0	0
Chondrocalcinosis pyrophosphate(ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症)	0	1 (0.1)	0	2 (0.1)
Intervertebral disc disorder(椎間板障害)	0	2 (0.1)	0	1 (0.1)
Musculoskeletal discomfort(筋骨格不快感)	0	2 (0.1)	0	0
Musculoskeletal stiffness(筋骨格硬直)	0	2 (0.1)	0	0
Myositis(筋炎)	0	2 (0.1)	0	1 (0.1)
Osteopenia(骨減少症)	0	0	0	2 (0.1)
Rhabdomyolysis(横紋筋融解症)	0	2 (0.1)	0	2 (0.1)
Spinal stenosis(脊柱管狭窄症)	0	1 (0.1)	0	2 (0.1)
Spondylolisthesis(脊椎すべり症)	0	2 (0.1)	0	0
Bone cyst(骨嚢腫)	0	1 (0.1)	0	0
Cervical spinal stenosis(頚部脊柱管狭窄症)	0	0	0	1 (0.1)
Chondrocalcinosis(軟骨石灰化症)	0	1 (0.1)	0	0
Crystal arthropathy(結晶性関節障害)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Dactylitis(指炎)	0	0	0	1 (0.1)
Degenerative bone disease(変性骨疾患)	0	1 (0.1)	0	0
Dupuytren's contracture(デュプイトラン拘縮)	0	1 (0.1)	0	0
Fibromyalgia(線維筋痛)	0	0	0	1 (0.1)
Foot deformity(足変形)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Fracture pain(骨折痛)	0	0	0	1 (0.1)
Groin pain(鼠径部痛)	0	0	0	1 (0.1)
Haemarthrosis(出血性関節症)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Inguinal mass(鼠径部腫瘤)	0	1 (0.1)	0	0
Intervertebral disc degeneration(椎間板変性症)	0	0	0	1 (0.1)
Joint destruction(関節破壊)	0	1 (0.1)	0	0
Joint effusion(関節滲出液)	0	0	0	1 (0.1)
Joint range of motion decreased(関節可動域低下)	0	1 (0.1)	0	0
Joint stiffness(関節硬直)	0	1 (0.1)	0	0
Joint swelling(関節腫脹)	0	1 (0.1)	0	0
Mobility decreased(運動性低下)	0	1 (0.1)	0	0
Muscle atrophy(筋萎縮)	0	1 (0.1)	0	0
Myopathy(ミオパチー)	0	1 (0.1)	0	0
Osteitis(骨炎)	0	0	0	1 (0.1)
Osteochondrosis(骨端症)	0	1 (0.1)	0	0
Osteolysis(骨溶解)	0	0	0	1 (0.1)
Osteosclerosis(骨硬化症)	0	1 (0.1)	0	0
Pathological fracture(病的骨折)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Plantar fasciitis(足底筋膜炎)	0	1 (0.1)	0	0
Polyarthritis(多発性関節炎)	0	0	0	1 (0.1)
Polymyalgia rheumatica(リウマチ性多発筋痛)	0	1 (0.1)	0	0
Scoliosis(側弯症)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Spondylitis(脊椎炎)	0	0	0	1 (0.1)
Synovial cyst(滑液嚢腫)	0	0	0	1 (0.1)
Systemic lupus erythematosus(全身性エリテマトーデス)	0	1 (0.1)	0	0

	Placebo		Empa 10mg	
System organ class/ Preferred term	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)
Tenosynovitis(腱鞘炎)	0	1 (0.1)	0	0
Tenosynovitis stenosans(狭窄性腱鞘炎)	0	1 (0.1)	0	0
Torticollis(斜頚)	0	0	0	1 (0.1)
Renal and urinary disorders(腎および尿路障害)	48 (2.6)	275 (14.8)	69 (3.7)	280 (15.0)
Renal impairment(腎機能障害)	20 (1.1)	93 (5.0)	27 (1.4)	105 (5.6)
Acute kidney injury(急性腎障害)	8 (0.4)	55 (3.0)	6 (0.3)	35 (1.9)
Renal failure(腎不全)	3 (0.2)	48 (2.6)	8 (0.4)	44 (2.4)
Chronic kidney disease(慢性腎臓病)	2 (0.1)	19 (1.0)	7 (0.4)	22 (1.2)
Microalbuminuria(ミクロアルブミン尿)	1 (0.1)	13 (0.7)	0	19 (1.0)
Haematuria(血尿)	0	14 (0.8)	1 (0.1)	17 (0.9)
Dysuria(排尿困難)	5 (0.3)	8 (0.4)	6 (0.3)	10 (0.5)
Pollakiuria(頻尿)	1 (0.1)	4 (0.2)	7 (0.4)	9 (0.5)
Renal cyst(腎嚢胞)	0	9 (0.5)	0	7 (0.4)
Nephrolithiasis(腎結石症)	0	6 (0.3)	0	8 (0.4)
Diabetic nephropathy(糖尿病性腎症)	2 (0.1)	4 (0.2)	2 (0.1)	7 (0.4)
Urinary retention(尿閉)	0	6 (0.3)	0	3 (0.2)
Polyuria(多尿)	1 (0.1)	1 (0.1)	4 (0.2)	5 (0.3)
Urinary incontinence(尿失禁)	1 (0.1)	5 (0.3)	1 (0.1)	5 (0.3)
Nephropathy(腎症)	0	2 (0.1)	0	4 (0.2)
Azotaemia(高窒素血症)	1 (0.1)	3 (0.2)	0	0
Micturition urgency(尿意切迫)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.2)
Renal colic(腎仙痛)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	3 (0.2)
Ureterolithiasis(尿管結石症)	0	1 (0.1)	0	3 (0.2)
Urethral stenosis(尿道狭窄)	0	0	0	3 (0.2)
Albuminuria(アルブミン尿)	0	2 (0.1)	0	1 (0.1)
Calculus urinary(尿路結石)	0	0	0	2 (0.1)
Hydronephrosis(水腎症)	0	2 (0.1)	0	0
Nephropathy toxic(中毒性ネフロパシー)	0	2 (0.1)	0	0
Neurogenic bladder(神経因性膀胱)	0	0	0	2 (0.1)
Nocturia(夜間頻尿)	1 (0.1)	2 (0.1)	0	0
Proteinuria(蛋白尿)	1 (0.1)	2 (0.1)	0	0
Bladder diverticulum(膀胱憩室)	0	0	0	1 (0.1)
Calculus bladder(膀胱結石)	0	0	0	1 (0.1)
Chromaturia(着色尿)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
End stage renal disease(末期腎疾患)	0	1 (0.1)	0	0
Glycosuria(糖尿)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Hypertensive nephropathy(高血圧性腎症)	0	0	0	1 (0.1)
Hypertonic bladder(緊張性膀胱)	0	0	0	1 (0.1)
Kidney congestion(腎うっ血)	0	1 (0.1)	0	0
Lower urinary tract symptoms(下部尿路症状)	0	0	0	1 (0.1)
Micturition disorder(排尿異常)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Oliguria(乏尿)	0	1 (0.1)	0	0
Prerenal failure(腎前性腎不全)	0	0	0	1 (0.1)
Renal aneurysm(腎動脈瘤)	0	0	0	1 (0.1)
Renal artery stenosis(腎動脈狭窄症)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Renal disorder(腎障害)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Renal infarct(腎梗塞)	0	1 (0.1)	0	0
Renal injury(腎損傷)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Renal mass(腎腫瘤)	0	0	0	1 (0.1)

	Placebo		Empa 10mg	
System organ class/ Preferred term	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)
Renal tubular necrosis(腎尿細管壊死)	0	0	0	1 (0.1)
Renal vessel disorder(腎血管障害)	0	0	0	1 (0.1)
Urethral disorder(尿道障害)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Urinary tract disorder(尿路障害)	0	0	0	1 (0.1)
Urinary tract obstruction(尿路閉塞)	0	0	0	1 (0.1)
Urine abnormality(尿異常)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Reproductive system and breast disorders(生殖系および乳房障害)	3 (0.2)	49 (2.6)	7 (0.4)	57 (3.1)
Benign prostatic hyperplasia(良性前立腺肥大症)	0	18 (1.0)	0	15 (0.8)
Gynaecomastia(女性化乳房)	0	14 (0.8)	0	8 (0.4)
Erectile dysfunction(勃起不全)	2 (0.1)	6 (0.3)	0	2 (0.1)
Balanoposthitis(亀頭包皮炎)	0	0	3 (0.2)	5 (0.3)
Nipple pain(乳頭痛)	0	2 (0.1)	1 (0.1)	5 (0.3)
Vulvovaginal pruritus(外陰腟そう痒症)	0	0	0	5 (0.3)
Atrophic vulvovaginitis(萎縮性外陰腟炎)	0	0	0	3 (0.2)
Nipple swelling(乳頭腫脹)	0	2 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
Prostatitis(前立腺炎)	1 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
Prostatomegaly(前立腺腫大)	0	0	0	2 (0.1)
Acquired hydrocele(後天性陰嚢水瘤)	0	1 (0.1)	0	0
Acquired phimosis(後天性包茎)	0	0	0	1 (0.1)
Breast disorder(乳房障害)	0	1 (0.1)	0	0
Breast hyperplasia(乳房過形成)	0	1 (0.1)	0	0
Breast mass(乳房腫瘤)	0	1 (0.1)	0	0
Breast pain(乳房痛)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Fibrocystic breast disease(線維嚢胞性乳腺疾患)	0	0	0	1 (0.1)
Genital rash(性器発疹)	0	1 (0.1)	0	0
Orchitis noninfective(非感染性精巣炎)	0	0	0	1 (0.1)
Painful erection(勃起時疼痛)	0	0	0	1 (0.1)
Penile discharge(陰茎分泌物)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Penile pain(陰茎痛)	0	1 (0.1)	0	0
Penile swelling(陰茎腫脹)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Prostatism(前立腺症)	0	0	0	1 (0.1)
Pruritus genital(陰部そう痒症)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
Spermatocele(精液瘤)	0	1 (0.1)	0	0
Uterovaginal prolapse(子宮腟脱)	0	0	0	1 (0.1)
Vaginal erosion(腟びらん)	0	0	0	1 (0.1)
Varicocele(精索静脈瘤)	0	0	0	1 (0.1)
Vulval disorder(外陰部障害)	0	1 (0.1)	0	0
Vulvovaginal discomfort(外陰腟不快感)	0	0	0	1 (0.1)
Vulvovaginal dryness(外陰腟乾燥)	0	0	0	1 (0.1)
Vulvovaginal pain(外陰腟痛)	0	0	0	1 (0.1)
Congenital, familial and genetic disorders(先天性、家族性および遺伝性障害)	0	7 (0.4)	0	4 (0.2)
Dermoid cyst(皮様嚢腫)	0	2 (0.1)	0	0
Hydrocele(陰嚢水瘤)	0	2 (0.1)	0	1 (0.1)
Breast malformation(乳房奇形)	0	0	0	1 (0.1)

	Placebo		Empa 10mg	
System organ class/ Preferred term	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)
Gastrointestinal arteriovenous malformation(胃腸管動静脈奇形)	0	0	0	1 (0.1)
Hereditary haemochromatosis(遺伝性ヘモクロマトーシス)	0	1 (0.1)	0	0
Phimosis(包茎)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Type IV hyperlipidaemia(４型高脂血症)	0	1 (0.1)	0	0
General disorders and administration site conditions(一般・全身障害および投与部位の状態)	10 (0.5)	214 (11.5)	17 (0.9)	189 (10.1)
Fatigue(疲労)	2 (0.1)	28 (1.5)	3 (0.2)	35 (1.9)
Oedema peripheral(末梢性浮腫)	1 (0.1)	35 (1.9)	1 (0.1)	22 (1.2)
Non-cardiac chest pain(非心臓性胸痛)	1 (0.1)	30 (1.6)	0	25 (1.3)
Death(死亡)	1 (0.1)	27 (1.4)	1 (0.1)	20 (1.1)
Asthenia(無力症)	2 (0.1)	17 (0.9)	3 (0.2)	13 (0.7)
Pyrexia(発熱)	0	13 (0.7)	0	10 (0.5)
Chest pain(胸痛)	0	12 (0.6)	0	10 (0.5)
Sudden cardiac death(心突然死)	1 (0.1)	11 (0.6)	0	8 (0.4)
Malaise(倦怠感)	2 (0.1)	8 (0.4)	0	9 (0.5)
Cardiac death(心臓死)	0	8 (0.4)	2 (0.1)	4 (0.2)
Chest discomfort(胸部不快感)	0	3 (0.2)	1 (0.1)	7 (0.4)
Peripheral swelling(末梢腫脹)	0	7 (0.4)	0	4 (0.2)
Sudden death(突然死)	0	5 (0.3)	0	5 (0.3)
Thirst(口渇)	0	0	3 (0.2)	5 (0.3)
Drug intolerance(薬物不耐性)	0	3 (0.2)	0	1 (0.1)
Generalised oedema(全身性浮腫)	0	3 (0.2)	0	0
Cyst(嚢胞)	0	0	0	2 (0.1)
Gait disturbance(歩行障害)	0	1 (0.1)	0	2 (0.1)
Inflammation(炎症)	0	0	0	2 (0.1)
Influenza like illness(インフルエンザ様疾患)	0	2 (0.1)	0	1 (0.1)
Medical device site haematoma(医療機器使用部位血腫)	0	2 (0.1)	0	0
Oedema(浮腫)	0	2 (0.1)	0	1 (0.1)
Pain(疼痛)	0	1 (0.1)	0	2 (0.1)
Stent-graft endoleak(ステントグラフトエンドリーク)	0	2 (0.1)	0	0
Swelling face(顔面腫脹)	0	2 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
Adverse drug reaction(医薬品副作用)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Catheter site swelling(カテーテル留置部位腫脹)	0	0	0	1 (0.1)
Chills(悪寒)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Complication associated with device(医療機器関連合併症)	0	0	0	1 (0.1)
Crepitations(捻髪音)	0	1 (0.1)	0	0
Discomfort(不快感)	0	1 (0.1)	0	0
Early satiety(早期満腹)	0	1 (0.1)	0	0
Euthanasia(安楽死)	0	0	0	1 (0.1)
Exercise tolerance decreased(運動耐性低下)	0	1 (0.1)	0	0
Face oedema(顔面浮腫)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Foreign body reaction(異物反応)	0	1 (0.1)	0	0

	Placebo		Empa 10mg	
System organ class/ Preferred term	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)
Hernia(ヘルニア)	0	0	0	1 (0.1)
Hernia pain(ヘルニア痛)	0	0	0	1 (0.1)
Hypothermia(低体温)	0	0	0	1 (0.1)
Impaired healing(治癒不良)	0	1 (0.1)	0	0
Implant site haematoma(埋込み部位血腫)	0	1 (0.1)	0	0
Implant site inflammation(埋込み部位炎症)	0	0	0	1 (0.1)
Infusion site extravasation(注入部位血管外漏出)	0	0	0	1 (0.1)
Medical device site hypoaesthesia(医療機器使用部位知覚低下)	0	0	0	1 (0.1)
Multiple organ dysfunction syndrome(多臓器機能不全症候群)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Oedema due to cardiac disease(心疾患による浮腫)	0	0	0	1 (0.1)
Systemic inflammatory response syndrome(全身性炎症反応症候群)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Unevaluable event(評価不能の事象)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Vascular device occlusion(血管デバイス閉塞)	0	1 (0.1)	0	0
Vessel puncture site phlebitis(血管穿刺部位静脈炎)	0	0	0	1 (0.1)
Investigations(臨床検査)	23 (1.2)	188 (10.1)	27 (1.4)	154 (8.3)
Glomerular filtration rate decreased(糸球体濾過率減少)	5 (0.3)	19 (1.0)	3 (0.2)	12 (0.6)
Blood creatinine increased(血中クレアチニン増加)	0	16 (0.9)	2 (0.1)	13 (0.7)
Urine albumin/creatinine ratio increased(尿中アルブミン／クレアチニン比増加)	3 (0.2)	7 (0.4)	4 (0.2)	14 (0.8)
Weight decreased(体重減少)	0	13 (0.7)	3 (0.2)	12 (0.6)
Blood potassium increased(血中カリウム増加)	1 (0.1)	12 (0.6)	1 (0.1)	9 (0.5)
Gamma-glutamyltransferase increased(γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加)	0	12 (0.6)	4 (0.2)	9 (0.5)
Weight increased(体重増加)	0	12 (0.6)	0	6 (0.3)
Blood uric acid increased(血中尿酸増加)	0	11 (0.6)	1 (0.1)	11 (0.6)
Hepatic enzyme increased(肝酵素上昇)	4 (0.2)	11 (0.6)	1 (0.1)	4 (0.2)
N-terminal prohormone brain natriuretic peptide increased(脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加)	2 (0.1)	10 (0.5)	1 (0.1)	5 (0.3)
Blood bicarbonate decreased(血中重炭酸塩減少)	2 (0.1)	8 (0.4)	2 (0.1)	7 (0.4)
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 (0.1)	5 (0.3)	1 (0.1)	6 (0.3)
Blood alkaline phosphatase increased(血中アルカリホスファターゼ増加)	1 (0.1)	6 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.2)
Blood creatine phosphokinase increased(血中クレアチンホスホキナーゼ増加)	0	4 (0.2)	1 (0.1)	6 (0.3)
Blood glucose increased(血中ブドウ糖増加)	0	6 (0.3)	0	5 (0.3)
Blood urea increased(血中尿素増加)	0	6 (0.3)	0	5 (0.3)
Troponin T increased(トロポニンＴ増加)	0	3 (0.2)	0	6 (0.3)

	Placebo		Empa 10mg	
System organ class/ Preferred term	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)
Alanine aminotransferase increased(アラニンアミノトランスフェラーゼ増加)	1 (0.1)	5 (0.3)	2 (0.1)	4 (0.2)
Blood bilirubin increased(血中ビリルビン増加)	0	5 (0.3)	0	3 (0.2)
Liver function test increased(肝機能検査値上昇)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	5 (0.3)
Platelet count decreased(血小板数減少)	1 (0.1)	5 (0.3)	0	1 (0.1)
High density lipoprotein decreased(高比重リポ蛋白減少)	0	4 (0.2)	0	2 (0.1)
Liver function test abnormal(肝機能検査異常)	0	4 (0.2)	0	0
Blood magnesium decreased(血中マグネシウム減少)	0	3 (0.2)	0	0
Blood potassium decreased(血中カリウム減少)	0	1 (0.1)	0	3 (0.2)
Blood urine present(尿中血陽性)	0	3 (0.2)	0	1 (0.1)
Ejection fraction decreased(駆出率減少)	0	3 (0.2)	0	2 (0.1)
Troponin increased(トロポニン増加)	0	3 (0.2)	0	2 (0.1)
Anticoagulation drug level above therapeutic(抗凝固薬濃度治療量以上)	0	0	0	2 (0.1)
Blood cholesterol increased(血中コレステロール増加)	0	0	0	2 (0.1)
Blood phosphorus increased(血中リン増加)	0	0	0	2 (0.1)
Blood triglycerides increased(血中トリグリセリド増加)	0	2 (0.1)	0	2 (0.1)
Eosinophil count increased(好酸球数増加)	0	2 (0.1)	0	2 (0.1)
Glycosylated haemoglobin increased(グリコヘモグロビン増加)	0	1 (0.1)	0	2 (0.1)
Haematocrit increased(ヘマトクリット増加)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
International normalised ratio increased(国際標準比増加)	0	1 (0.1)	0	2 (0.1)
Lymphocyte count decreased(リンパ球数減少)	2 (0.1)	2 (0.1)	0	2 (0.1)
Neutrophil count increased(好中球数増加)	2 (0.1)	2 (0.1)	0	0
Occult blood positive(便潜血陽性)	0	2 (0.1)	0	0
Transaminases increased(トランスアミナーゼ上昇)	0	0	0	2 (0.1)
Vitamin B12 decreased(ビタミンＢ１２減少)	0	2 (0.1)	0	0
Albumin urine present(尿中アルブミン陽性)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Alpha 2 globulin increased(α２グロブリン増加)	0	0	0	1 (0.1)
Biopsy vocal cord(声帯生検)	0	1 (0.1)	0	0
Bleeding time prolonged(出血時間延長)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Blood albumin decreased(血中アルブミン減少)	0	1 (0.1)	0	0
Blood bicarbonate abnormal(血中重炭酸塩異常)	0	0	0	1 (0.1)
Blood bicarbonate increased(血中重炭酸塩増加)	0	1 (0.1)	0	0
Blood calcium decreased(血中カルシウム減少)	0	0	0	1 (0.1)
Blood calcium increased(血中カルシウム増加)	0	0	0	1 (0.1)
Blood folate decreased(血中葉酸減少)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)

	Placebo		Empa 10mg	
System organ class/ Preferred term	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)
Blood glucose(血中ブドウ糖)	0	0	0	1 (0.1)
Blood glucose abnormal(血中ブドウ糖異常)	0	0	0	1 (0.1)
Blood lactic acid increased(血中乳酸増加)	0	1 (0.1)	0	0
Blood magnesium increased(血中マグネシウム増加)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Blood pressure decreased(血圧低下)	0	1 (0.1)	0	0
Blood pressure diastolic increased(拡張期血圧上昇)	0	1 (0.1)	0	0
Blood pressure increased(血圧上昇)	0	0	0	1 (0.1)
Blood sodium decreased(血中ナトリウム減少)	0	1 (0.1)	0	0
Blood urea nitrogen/creatinine ratio increased(血中尿素窒素／クレアチニン比増加)	0	1 (0.1)	0	0
C-reactive protein increased(Ｃ－反応性蛋白増加)	0	1 (0.1)	0	0
Carbon dioxide decreased(二酸化炭素減少)	0	1 (0.1)	0	0
Cardiac electrophysiologic study(心臓電気生理学的検査)	0	1 (0.1)	0	0
Cardiac murmur(心雑音)	0	0	0	1 (0.1)
Carotid bruit(頚動脈雑音)	0	1 (0.1)	0	0
Coagulation test abnormal(凝固検査異常)	0	1 (0.1)	0	0
Culture urine positive(尿培養陽性)	0	0	0	1 (0.1)
Electrocardiogram QRS complex prolonged(心電図ＱＲＳ群延長)	0	1 (0.1)	0	0
Electrocardiogram QT prolonged(心電図ＱＴ延長)	0	0	0	1 (0.1)
Electrocardiogram pacemaker spike(心電図ペースメーカースパイク)	0	0	0	1 (0.1)
Endoscopic retrograde cholangiopancreatography(内視鏡的逆行性胆道膵管撮影)	0	1 (0.1)	0	0
Glucose urine present(尿中ブドウ糖陽性)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
Grip strength decreased(握力低下)	0	0	0	1 (0.1)
Haemoglobin decreased(ヘモグロビン減少)	0	1 (0.1)	0	0
Heart rate decreased(心拍数減少)	0	1 (0.1)	0	0
Heart rate increased(心拍数増加)	0	1 (0.1)	0	0
Heart rate irregular(心拍数不整)	0	0	0	1 (0.1)
Heart sounds abnormal(心音異常)	0	0	0	1 (0.1)
Hepatic enzyme abnormal(肝酵素異常)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Influenza A virus test positive(Ａ型インフルエンザウイルス検査陽性)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
International normalised ratio abnormal(国際標準比異常)	0	1 (0.1)	0	0
International normalised ratio decreased(国際標準比減少)	0	1 (0.1)	0	0
International normalised ratio fluctuation(国際標準比変動)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Low density lipoprotein decreased(低比重リポ蛋白減少)	0	0	0	1 (0.1)

	Placebo		Empa 10mg	
System organ class/ Preferred term	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)
Low density lipoprotein increased(低比重リポ蛋白増加)	0	1 (0.1)	0	0
Myocardial necrosis marker increased(心筋壊死マーカー上昇)	0	0	0	1 (0.1)
Occult blood(便潜血)	0	0	0	1 (0.1)
Prostatic specific antigen increased(前立腺特異性抗原増加)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Protein total increased(総蛋白増加)	0	0	0	1 (0.1)
Prothrombin time prolonged(プロトロンビン時間延長)	0	0	0	1 (0.1)
Red blood cell count increased(赤血球数増加)	0	0	0	1 (0.1)
Serum ferritin decreased(血清フェリチン減少)	0	1 (0.1)	0	0
Urine ketone body present(尿中ケトン体陽性)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Urine output increased(尿量増加)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
Vitamin D decreased(ビタミンD減少)	0	1 (0.1)	0	0
White blood cell count decreased(白血球数減少)	0	1 (0.1)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications(傷害、中毒および処置合併症)	2 (0.1)	147 (7.9)	2 (0.1)	176 (9.4)
Fall(転倒)	1 (0.1)	27 (1.4)	0	43 (2.3)
Contusion(挫傷)	0	15 (0.8)	0	22 (1.2)
Limb injury(四肢損傷)	0	15 (0.8)	0	13 (0.7)
Skin laceration(皮膚裂傷)	0	5 (0.3)	2 (0.1)	15 (0.8)
Rib fracture(肋骨骨折)	0	8 (0.4)	0	1 (0.1)
Ligament sprain(靭帯捻挫)	0	7 (0.4)	0	4 (0.2)
Road traffic accident(交通事故)	0	3 (0.2)	0	7 (0.4)
Skin abrasion(皮膚擦過傷)	0	4 (0.2)	0	7 (0.4)
Traumatic fracture(外傷性骨折)	0	1 (0.1)	0	7 (0.4)
Wound(創傷)	0	7 (0.4)	0	3 (0.2)
Arthropod bite(節足動物咬傷)	0	2 (0.1)	0	5 (0.3)
Femur fracture(大腿骨骨折)	0	3 (0.2)	0	5 (0.3)
Overdose(過量投与)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	5 (0.3)
Radius fracture(橈骨骨折)	0	1 (0.1)	0	5 (0.3)
Spinal compression fracture(脊椎圧迫骨折)	0	2 (0.1)	0	5 (0.3)
Vascular pseudoaneurysm(血管偽動脈瘤)	0	5 (0.3)	0	1 (0.1)
Bone contusion(骨挫傷)	0	3 (0.2)	0	4 (0.2)
Hand fracture(手骨折)	0	4 (0.2)	0	1 (0.1)
Head injury(頭部損傷)	0	2 (0.1)	0	4 (0.2)
Joint injury(関節損傷)	0	2 (0.1)	0	4 (0.2)
Ankle fracture(足関節部骨折)	0	3 (0.2)	0	2 (0.1)
Avulsion fracture(剥離骨折)	0	0	0	3 (0.2)
Hip fracture(股関節部骨折)	0	3 (0.2)	0	2 (0.1)
Humerus fracture(上腕骨骨折)	0	3 (0.2)	0	3 (0.2)
Lumbar vertebral fracture(腰椎骨折)	0	2 (0.1)	0	3 (0.2)
Muscle strain(肉離れ)	0	3 (0.2)	0	1 (0.1)
Pelvic fracture(骨盤骨折)	0	3 (0.2)	0	1 (0.1)
Subcutaneous haematoma(皮下血腫)	0	2 (0.1)	0	3 (0.2)
Thermal burn(熱傷)	0	0	0	3 (0.2)
Animal bite(動物咬傷)	0	1 (0.1)	0	2 (0.1)

	Placebo		Empa 10mg	
System organ class/ Preferred term	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)
Chemical burn(化学熱傷)	0	0	0	2 (0.1)
Chillblains(凍瘡)	0	0	0	2 (0.1)
Eye contusion(眼挫傷)	0	2 (0.1)	0	2 (0.1)
Face injury(顔面損傷)	0	0	0	2 (0.1)
Femoral neck fracture(大腿骨頚部骨折)	0	2 (0.1)	0	1 (0.1)
Foot fracture(足骨折)	0	1 (0.1)	0	2 (0.1)
Fracture(骨折)	0	0	0	2 (0.1)
Joint dislocation(関節脱臼)	0	2 (0.1)	0	0
Ligament injury(靭帯損傷)	0	2 (0.1)	0	0
Multiple injuries(多発性外傷)	0	2 (0.1)	0	0
Post procedural swelling(処置後腫脹)	0	2 (0.1)	0	0
Procedural pain(処置による疼痛)	0	1 (0.1)	0	2 (0.1)
Procedural shock(処置によるショック)	0	0	0	2 (0.1)
Scapula fracture(肩甲骨骨折)	0	2 (0.1)	0	1 (0.1)
Subdural haematoma(硬膜下血腫)	0	0	0	2 (0.1)
Tendon rupture(腱断裂)	0	1 (0.1)	0	2 (0.1)
Tibia fracture(脛骨骨折)	0	2 (0.1)	0	0
Toxicity to various agents(各種物質毒性)	0	2 (0.1)	0	1 (0.1)
Urinary retention postoperative(術後尿閉)	0	2 (0.1)	0	0
Wound complication(創合併症)	0	2 (0.1)	0	0
Wrist fracture(手首関節骨折)	0	1 (0.1)	0	2 (0.1)
Alcohol poisoning(アルコール中毒)	0	0	0	1 (0.1)
Arthropod sting(節足動物刺傷)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Bladder injury(膀胱損傷)	0	0	0	1 (0.1)
Bone fissure(骨亀裂)	0	0	0	1 (0.1)
Carbon monoxide poisoning(一酸化炭素中毒)	0	1 (0.1)	0	0
Chest injury(胸部損傷)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Concussion(脳振盪)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Coronary artery restenosis(冠動脈再狭窄)	0	1 (0.1)	0	0
Costal cartilage fracture(肋軟骨骨折)	0	0	0	1 (0.1)
Craniocerebral injury(頭蓋脳損傷)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Facial bones fracture(顔面骨骨折)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Fibula fracture(腓骨骨折)	0	1 (0.1)	0	0
Gastrointestinal anastomotic leak(胃腸吻合部漏出)	0	0	0	1 (0.1)
Gastrointestinal injury(消化管損傷)	0	0	0	1 (0.1)
Heat stroke(熱射病)	0	0	0	1 (0.1)
Incision site pain(切開部位痛)	0	0	0	1 (0.1)
Injection related reaction(注射に伴う反応)	0	1 (0.1)	0	0
Jaw fracture(顎の骨折)	0	0	0	1 (0.1)
Ligament rupture(靭帯断裂)	0	1 (0.1)	0	0
Limb crushing injury(四肢圧挫損傷)	0	0	0	1 (0.1)
Multiple fractures(多発骨折)	0	1 (0.1)	0	0
Muscle injury(筋損傷)	0	1 (0.1)	0	0
Open globe injury(開放性眼球外傷)	0	1 (0.1)	0	0
Poisoning(中毒)	0	0	0	1 (0.1)
Post procedural discomfort(処置後不快感)	0	1 (0.1)	0	0
Post procedural fever(処置後発熱)	0	0	0	1 (0.1)
Post procedural haematuria(処置後血尿)	0	0	0	1 (0.1)

	Placebo		Empa 10mg	
System organ class/ Preferred term	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)
Post procedural haemorrhage(処置後出血)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Post procedural hypothyroidism(処置後甲状腺機能低下症)	0	0	0	1 (0.1)
Post procedural inflammation(処置後炎症)	0	1 (0.1)	0	0
Post-traumatic pain(外傷後疼痛)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Postoperative respiratory failure(術後呼吸不全)	0	0	0	1 (0.1)
Postoperative wound complication(術後創合併症)	0	0	0	1 (0.1)
Procedural nausea(処置による悪心)	0	0	0	1 (0.1)
Pulmonary contusion(肺挫傷)	0	0	0	1 (0.1)
Skin injury(皮膚損傷)	0	1 (0.1)	0	0
Soft tissue injury(軟部組織損傷)	0	1 (0.1)	0	0
Spinal column injury(脊柱損傷)	0	0	0	1 (0.1)
Splenic rupture(脾破裂)	0	0	0	1 (0.1)
Subdural haemorrhage(硬膜下出血)	0	0	0	1 (0.1)
Sunburn(サンバーン)	0	1 (0.1)	0	0
Synovial rupture(滑膜断裂)	0	0	0	1 (0.1)
Tongue injury(舌損傷)	0	1 (0.1)	0	0
Tooth fracture(歯牙破折)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Traumatic arthritis(外傷性関節炎)	0	0	0	1 (0.1)
Traumatic haematoma(外傷性血腫)	0	0	0	1 (0.1)
Traumatic haemorrhage(外傷性出血)	0	1 (0.1)	0	0
Traumatic intracranial haemorrhage(外傷性頭蓋内出血)	0	0	0	1 (0.1)
Upper limb fracture(上肢骨折)	0	1 (0.1)	0	0
Wound dehiscence(創離開)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Surgical and medical procedures(外科および内科処置)	0	6 (0.3)	0	4 (0.2)
Hip arthroplasty(股関節形成)	0	2 (0.1)	0	0
Astringent therapy(収れん薬療法)	0	1 (0.1)	0	0
Cardiac resynchronisation therapy(心臓再同調療法)	0	0	0	1 (0.1)
Cardioversion(心臓除細動)	0	1 (0.1)	0	0
Cataract operation(白内障手術)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Coronary arterial stent insertion(冠動脈ステント挿入)	0	0	0	1 (0.1)
Implantable defibrillator insertion(植込み型除細動器挿入)	0	1 (0.1)	0	0
Implantable defibrillator replacement(植込み型除細動器置換)	0	0	0	1 (0.1)
Percutaneous coronary intervention(経皮的冠インターベンション)	0	0	0	1 (0.1)
Product issues(製品の問題)	0	10 (0.5)	0	12 (0.6)
Device malfunction(医療機器機能不良)	0	4 (0.2)	0	3 (0.2)
Device failure(医療機器不具合)	0	2 (0.1)	0	1 (0.1)
Device lead issue(医療機器リード不具合)	0	0	0	2 (0.1)
Device power source issue(医療機器動力源問題)	0	2 (0.1)	0	2 (0.1)
Device alarm issue(医療機器の警報問題)	0	0	0	1 (0.1)

	Placebo		Empa 10mg	
System organ class/ Preferred term	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)	Drug-related N(%)	All-cause AEs N(%)
Device breakage(医療機器破損)	0	0	0	1 (0.1)
Device dislocation(医療機器位置異常)	0	0	0	1 (0.1)
Device extrusion(医療機器排出)	0	0	0	1 (0.1)
Device inappropriate shock delivery(医療機器による不適切なショック伝達)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Device lead damage(医療機器リード損傷)	0	1 (0.1)	0	0
Device physical property issue(医療機器物理的性状の問題)	0	1 (0.1)	0	0

Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version: 23.0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	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
Pneumonia (肺炎)	100 (4.3)	1.76	94 (4.0)	1.59	88 (3.8)	1.48
Gastroenteritis (胃腸炎)	80 (3.4)	1.41	75 (3.2)	1.27	81 (3.5)	1.37
Cellulitis (蜂巣炎)	62 (2.7)	1.08	53 (2.3)	0.89	54 (2.3)	0.91
Sinusitis (副鼻腔炎)	48 (2.1)	0.84	59 (2.5)	1.00	57 (2.4)	0.96
Respiratory tract infection (気道感染)	42 (1.8)	0.73	52 (2.2)	0.88	29 (1.2)	0.48
Pharyngitis (咽頭炎)	38 (1.6)	0.66	42 (1.8)	0.71	45 (1.9)	0.75
Onychomycosis (爪真菌症)	32 (1.4)	0.56	40 (1.7)	0.67	36 (1.5)	0.60
Lower respiratory tract infection (下気道感染)	19 (0.8)	0.33	37 (1.6)	0.62	23 (1.0)	0.38
Cystitis (膀胱炎)	23 (1.0)	0.40	35 (1.5)	0.59	34 (1.5)	0.57
Tinea pedis (足部白癬)	34 (1.5)	0.59	18 (0.8)	0.30	15 (0.6)	0.25
Localised infection (限局性感染)	32 (1.4)	0.56	23 (1.0)	0.38	25 (1.1)	0.42
Rhinitis (鼻炎)	28 (1.2)	0.49	24 (1.0)	0.40	32 (1.4)	0.54
Asymptomatic bacteriuria (無症候性細菌尿)	30 (1.3)	0.52	28 (1.2)	0.47	14 (0.6)	0.23
Fungal infection (真菌感染)	17 (0.7)	0.30	29 (1.2)	0.49	30 (1.3)	0.50
Herpes zoster (帯状疱疹)	31 (1.3)	0.54	28 (1.2)	0.47	17 (0.7)	0.28
Conjunctivitis (結膜炎)	25 (1.1)	0.43	27 (1.2)	0.45	23 (1.0)	0.38

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Erysipelas (丹毒)	21 (0.9)	0.37	28 (1.2)	0.47	13 (0.6)	0.22
Tooth abscess (歯膿瘍)	28 (1.2)	0.49	19 (0.8)	0.32	22 (0.9)	0.37
Gastroenteritis viral (ウイルス性胃腸炎)	25 (1.1)	0.43	19 (0.8)	0.32	21 (0.9)	0.35
Furuncle (せつ)	12 (0.5)	0.21	23 (1.0)	0.38	15 (0.6)	0.25
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
Tooth infection (歯感染)	19 (0.8)	0.33	21 (0.9)	0.35	18 (0.8)	0.30
Viral infection（ウイルス感染）	22 (0.9)	0.38	16 (0.7)	0.27	20 (0.9)	0.33
Candida infection（カンジダ感染）	7 (0.3)	0.12	18 (0.8)	0.30	9 (0.4)	0.15
Acute sinusitis（急性副鼻腔炎）	11 (0.5)	0.19	13 (0.6)	0.22	12 (0.5)	0.20
Bacteriuria（細菌尿）	14 (0.6)	0.24	11 (0.5)	0.18	5 (0.2)	0.08
Diverticulitis（憩室炎）	9 (0.4)	0.16	14 (0.6)	0.23	4 (0.2)	0.07
Ear infection（耳感染）	15 (0.6)	0.26	15 (0.6)	0.25	7 (0.3)	0.12
Gangrene（壊疽）	10 (0.4)	0.17	13 (0.6)	0.22	7 (0.3)	0.12
Osteomyelitis（骨髄炎）	8 (0.3)	0.14	11 (0.5)	0.18	13 (0.6)	0.22
Otitis externa（外耳炎）	13 (0.6)	0.23	12 (0.5)	0.20	13 (0.6)	0.22
Paronychia（爪囲炎）	10 (0.4)	0.17	13 (0.6)	0.22	6 (0.3)	0.10
Periodontitis（歯周炎）	13 (0.6)	0.23	12 (0.5)	0.20	11 (0.5)	0.18
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
Wound infection（創傷感染）	15 (0.6)	0.26	15 (0.6)	0.25	15 (0.6)	0.25
Abscess limb（四肢膿瘍）	12 (0.5)	0.21	12 (0.5)	0.20	3 (0.1)	0.05
Fungal skin infection（皮膚真菌感染）	12 (0.5)	0.21	10 (0.4)	0.17	11 (0.5)	0.18

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Otitis media（中耳炎）	12 (0.5)	0.21	5 (0.2)	0.08	7 (0.3)	0.12
Skin infection（皮膚感染）	6 (0.3)	0.10	12 (0.5)	0.20	10 (0.4)	0.17
Urosepsis（尿路性敗血症）	3 (0.1)	0.05	6 (0.3)	0.10	11 (0.5)	0.18
Viral upper respiratory tract infection（ウイルス性上気道感染）	12 (0.5)	0.21	8 (0.3)	0.13	7 (0.3)	0.12
Vulvovaginitis（外陰部腟炎）	3 (0.1)	0.05	7 (0.3)	0.12	11 (0.5)	0.18
Bronchopneumonia（気管支肺炎）	7 (0.3)	0.12	9 (0.4)	0.15	6 (0.3)	0.10
Diabetic foot infection（糖尿病性足感染）	8 (0.3)	0.14	9 (0.4)	0.15	9 (0.4)	0.15
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
Folliculitis（毛包炎）	4 (0.2)	0.07	9 (0.4)	0.15	4 (0.2)	0.07
Gingivitis（歯肉炎）	9 (0.4)	0.16	5 (0.2)	0.08	10 (0.4)	0.17
Infected skin ulcer（感染性皮膚潰瘍）	10 (0.4)	0.17	5 (0.2)	0.08	6 (0.3)	0.10
Labyrinthitis（迷路炎）	4 (0.2)	0.07	10 (0.4)	0.17	6 (0.3)	0.10
Laryngitis（喉頭炎）	6 (0.3)	0.10	9 (0.4)	0.15	7 (0.3)	0.12
Oral candidiasis（口腔カンジダ症）	9 (0.4)	0.16	3 (0.1)	0.05	5 (0.2)	0.08
Pyelonephritis（腎盂腎炎）	4 (0.2)	0.07	3 (0.1)	0.05	10 (0.4)	0.17
Pyelonephritis chronic（慢性腎盂腎炎）	10 (0.4)	0.17	4 (0.2)	0.07	6 (0.3)	0.10
Respiratory tract infection viral（ウイルス性気道感染）	5 (0.2)	0.09	5 (0.2)	0.08	10 (0.4)	0.17
Acarodermatitis（ダニ皮膚炎）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	6 (0.3)	0.10
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
Chronic sinusitis（慢性副鼻腔炎）	4 (0.2)	0.07	3 (0.1)	0.05	6 (0.3)	0.10
Epididymitis（精巣上体炎）	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05	7 (0.3)	0.12

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Febrile infection（熱性感染症）	8 (0.3)	0.14	4 (0.2)	0.07	6 (0.3)	0.10
Genital candidiasis（性器カンジダ症）	0	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
Helicobacter infection（ヘリコバクター感染）	7 (0.3)	0.12	5 (0.2)	0.08	5 (0.2)	0.08
Parasitic gastroenteritis（寄生虫性胃腸炎）	2 (0.1)	0.03	7 (0.3)	0.12	8 (0.3)	0.13
Postoperative wound infection（術後創感染）	3 (0.1)	0.05	5 (0.2)	0.08	7 (0.3)	0.12
Pyelonephritis acute（急性腎盂腎炎）	6 (0.3)	0.10	7 (0.3)	0.12	1 (<0.1)	0.02
Sepsis（敗血症）	7 (0.3)	0.12	7 (0.3)	0.12	6 (0.3)	0.10
Septic shock（敗血症性ショック）	8 (0.3)	0.14	2 (0.1)	0.03	5 (0.2)	0.08
Subcutaneous abscess（皮下組織膿瘍）	6 (0.3)	0.10	3 (0.1)	0.05	7 (0.3)	0.12
Tinea cruris（股部白癬）	4 (0.2)	0.07	3 (0.1)	0.05	6 (0.3)	0.10
Tonsillitis（扁桃炎）	7 (0.3)	0.12	6 (0.3)	0.10	6 (0.3)	0.10
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
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
Abscess（膿瘍）	2 (0.1)	0.03	4 (0.2)	0.07	2 (0.1)	0.03
Acute tonsillitis（急性扁桃炎）	2 (0.1)	0.03	4 (0.2)	0.07	3 (0.1)	0.05
Appendicitis（虫垂炎）	3 (0.1)	0.05	5 (0.2)	0.08	3 (0.1)	0.05
Bacteraemia（菌血症）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	5 (0.2)	0.08
Body tinea（体部白癬）	3 (0.1)	0.05	3 (0.1)	0.05	5 (0.2)	0.08
Carbuncle（癰）	1 (<0.1)	0.02	4 (0.2)	0.07	2 (0.1)	0.03
Conjunctivitis viral（ウイルス性結膜炎）	4 (0.2)	0.07	1 (<0.1)	0.02	0	0
Dengue fever（デング熱）	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05	5 (0.2)	0.08
Eye infection（眼感染）	3 (0.1)	0.05	5 (0.2)	0.08	5 (0.2)	0.08

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aetae1expa001.sas 17SEP2015

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Genitourinary tract infection（泌尿生殖器感染）	2 (0.1)	0.03	5 (0.2)	0.08	3 (0.1)	0.05
Helicobacter gastritis（ヘリコバクター性胃炎）	2 (0.1)	0.03	5 (0.2)	0.08	1 (<0.1)	0.02
Infected dermal cyst（感染性皮膚嚢腫）	0	0	1 (<0.1)	0.02	4 (0.2)	0.07
Nail infection（爪感染）	0	0	4 (0.2)	0.07	2 (0.1)	0.03
Oesophageal candidiasis（食道カンジダ症）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	4 (0.2)	0.07
Oral fungal infection（口腔真菌感染）	5 (0.2)	0.09	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03
Pharyngotonsillitis（咽頭扁桃炎）	2 (0.1)	0.03	4 (0.2)	0.07	2 (0.1)	0.03
Pulmonary tuberculosis（肺結核）	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03	5 (0.2)	0.08
Pyuria（膿尿）	4 (0.2)	0.07	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03
Skin candida（皮膚カンジダ）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	5 (0.2)	0.08
Staphylococcal infection（ブドウ球菌感染）	4 (0.2)	0.07	4 (0.2)	0.07	2 (0.1)	0.03
Staphylococcal skin infection（ブドウ球菌皮膚感染）	0	0	4 (0.2)	0.07	1 (<0.1)	0.02
Tinea versicolour（癜風）	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05	5 (0.2)	0.08
Tracheitis（気管炎）	1 (<0.1)	0.02	4 (0.2)	0.07	1 (<0.1)	0.02
Tracheobronchitis（気管気管支炎）	4 (0.2)	0.07	5 (0.2)	0.08	1 (<0.1)	0.02
Vestibular neuronitis（前庭神経炎）	4 (0.2)	0.07	0	0	2 (0.1)	0.03
Abdominal abscess（腹部膿瘍）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Abdominal wall abscess（腹壁膿瘍）	0	0	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03
Anal abscess（肛門膿瘍）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Appendicitis perforated（穿孔性虫垂炎）	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Arthritis bacterial（細菌性関節炎）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Arthritis infective（感染性関節炎）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Atypical pneumonia（異型肺炎）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Bacterial infection（細菌感染）	0	0	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02
Breast abscess（乳房膿瘍）	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0
Cellulitis gangrenous（壊疽性蜂巣炎）	0	0	2 (0.1)	0.03	0	0
Dermatophytosis（皮膚糸状菌症）	0	0	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03
Diabetic gangrene（糖尿病性壊疽）	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Diarrhoea infectious（感染性下痢）	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03
Escherichia sepsis（大腸菌性敗血症）	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0
Gingival abscess（歯肉膿瘍）	1 (<0.1)	0.02	0	0	2 (0.1)	0.03
Groin abscess（鼠径部膿瘍）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03
H1N1 influenza（Ｈ１Ｎ１インフルエンザ）	0	0	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Hepatitis E（Ｅ型肝炎）	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03
Herpes simplex（単純ヘルペス）	0	0	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Herpes virus infection（ヘルペスウイルス感染）	1 (<0.1)	0.02	0	0	2 (0.1)	0.03
Hordeolum（麦粒腫）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05
Impetigo（膿痂疹）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Infected bites（咬傷感染）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	0	0
Infection（感染）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05
Kidney infection（腎感染）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05
Lip infection（口唇感染）	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Lobar pneumonia（大葉性肺炎）	3 (0.1)	0.05	3 (0.1)	0.05	0	0
Lower respiratory tract infection bacterial（細菌性下気道感染）	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0
Lung infection（肺感染）	0	0	2 (0.1)	0.03	0	0
Mediastinitis（縦隔炎）	2 (0.1)	0.03	0	0	1 (<0.1)	0.02
Myringitis（鼓膜炎）	0	0	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Nail bed infection（爪床感染）	1 (<0.1)	0.02	0	0	2 (0.1)	0.03
Omphalitis（臍炎）	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03
Oral herpes（口腔ヘルペス）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05
Osteomyelitis chronic（慢性骨髄炎）	0	0	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Otitis media acute（急性中耳炎）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03
Otitis media chronic（慢性中耳炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	2 (0.1)	0.03
Penile infection（陰茎感染）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05
Peritonitis（腹膜炎）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05
Pharyngitis bacterial（細菌性咽頭炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	2 (0.1)	0.03
Pharyngitis streptococcal（レンサ球菌性咽頭炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	3 (0.1)	0.05
Pilonidal cyst（毛巣嚢胞）	0	0	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Post procedural infection（処置後感染）	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Pulpitis dental（歯髄炎）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	0	0
Respiratory tract infection bacterial（細菌性気道感染）	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03
Salmonellosis（サルモネラ症）	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0
Sialoadenitis（唾液腺炎）	2 (0.1)	0.03	0	0	3 (0.1)	0.05
Skin bacterial infection（皮膚細菌感染）	0	0	2 (0.1)	0.03	0	0
Tinea infection（白癬感染）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Tropical eosinophilia（熱帯性好酸球増加症）	0	0	2 (0.1)	0.03	0	0
Urinary tract infection pseudomonal（シュードモナス性尿路感染）	1 (<0.1)	0.02	0	0	3 (0.1)	0.05
Urogenital infection fungal（泌尿生殖器真菌感染）	0	0	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Viral pharyngitis（ウイルス性咽頭炎）	2 (0.1)	0.03	0	0	2 (0.1)	0.03
Viral rhinitis（ウイルス性鼻炎）	3 (0.1)	0.05	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03
Wound infection bacterial（細菌性創感染）	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0
Abscess neck（頚部膿瘍）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Abscess of eyelid（眼瞼膿瘍）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Abscess rupture（膿瘍破裂）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Abscess soft tissue（軟部組織膿瘍）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Acute haemorrhagic conjunctivitis（急性出血性結膜炎）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Adenoiditis（アデノイド咽頭炎）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Adenoviral conjunctivitis（アデノウイルス結膜炎）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Amoebiasis（アメーバ症）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Amoebic dysentery（アメーバ赤痢）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Anal candidiasis（肛門カンジダ症）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Anal fistula infection（痔瘻感染）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Arteriosclerotic gangrene（動脈硬化性壊疽）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Arthritis fungal（真菌性関節炎）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Bacterial sepsis（細菌性敗血症）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Bacterial vaginosis（細菌性膣症）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Balanoposthitis infective（感染性亀頭包皮炎）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Biliary tract infection（胆道感染）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Blebitis（濾過胞炎）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Blister infected（感染性水疱）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Bone abscess（骨膿瘍）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Borrelia infection（ボレリア感染）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Bronchiolitis（細気管支炎）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Bronchitis viral（ウイルス性気管支炎）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Candiduria（カンジダ尿）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Catheter site infection（カテーテル留置部位感染）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Cellulitis of male external genital organ（男性外性器蜂巣炎）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Cellulitis staphylococcal（ブドウ球菌性蜂巣炎）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Chlamydial infection（クラミジア感染）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Cholecystitis infective（感染性胆嚢炎）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Chronic hepatitis B（慢性Ｂ型肝炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Chronic hepatitis C（慢性Ｃ型肝炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Clostridium difficile colitis（クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Clostridium difficile infection（クロストリジウム・ディフィシレ感染）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Conjunctivitis bacterial（細菌性結膜炎）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Cutaneous larva migrans（皮膚幼虫移行症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Cystitis bacterial（細菌性膀胱炎）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Cystitis klebsiella（クレブシエラ膀胱炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Cystitis pseudomonal（シュードモナス菌性膀胱炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Dermatitis infected（感染性皮膚炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Device related infection（医療機器関連感染）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Device related sepsis（医療機器関連敗血症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Dysentery（赤痢）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Ear infection fungal（真菌性耳感染）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Eczema infected（感染性湿疹）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Empyema（蓄膿）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Endocarditis（心内膜炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Endophthalmitis（眼内炎）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Enteritis infectious（感染性腸炎）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Enterobiasis（蟯虫症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Enterocolitis infectious（感染性小腸結腸炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Enterocolitis viral（ウイルス性腸炎）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Enterovirus infection（エンテロウイルス感染）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Erythema migrans（遊走性紅斑）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Erythrasma（紅色陰癬）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Escherichia bacteraemia（大腸菌性菌血症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
External ear cellulitis（外耳蜂巣炎）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Eye infection viral（ウイルス性眼感染）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Fungal oesophagitis（真菌性食道炎）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Gallbladder empyema（胆嚢蓄膿）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Gastritis viral（ウイルス性胃炎）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Gastroenteritis norovirus（ノロウイルス性胃腸炎）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Gastroenteritis salmonella（サルモネラ菌性胃腸炎）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Gastrointestinal infection（消化管感染）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Gastrointestinal protozoal infection（原虫性消化管感染）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Genital herpes（陰部ヘルペス）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Genital infection bacterial（細菌性性器感染）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Genital infection female（女性性器感染）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Giardiasis（ジアルジア症）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Graft infection（移植片感染）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Groin infection（鼠径部感染）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Hepatitis C（C型肝炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Herpangina（ヘルパンギーナ）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Herpes dermatitis（ヘルペス性皮膚炎）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Herpes ophthalmic（ヘルペス眼感染）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Hookworm infection（鉤虫感染）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Incision site infection（切開部位感染）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Infected cyst（感染性嚢腫）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Infection parasitic（寄生虫感染）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Infectious colitis（感染性大腸炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Infectious mononucleosis（伝染性単核症）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Infectious pleural effusion（感染性胸水）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease（感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Infusion site abscess（注入部位膿瘍）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Infusion site infection（注入部位感染）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Inguinal hernia gangrenous（壊疽性鼠径ヘルニア）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Injection site infection（注射部位感染）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Intestinal fistula infection（腸管瘻感染）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Intestinal tuberculosis（腸結核）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Joint abscess（関節膿瘍）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Klebsiella bacteraemia（クレブシエラ性菌血症）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Klebsiella infection（クレブシエラ感染）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Laryngitis viral（ウイルス性喉頭炎）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Leprosy（ハンセン病）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Liver abscess（肝膿瘍）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Lower respiratory tract infection viral（ウイルス性下気道感染）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Lyme disease（ライム病）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Lymphangitis（リンパ管炎）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Meningitis（髄膜炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Meningitis bacterial（細菌性髄膜炎）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Meningitis streptococcal（レンサ球菌性髄膜炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Meningitis tuberculous（結核性髄膜炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Mumps（ムンプス）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Muscle abscess（筋膿瘍）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Myelitis（脊髄炎）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Nasal abscess（鼻膿瘍）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Ophthalmic herpes simplex（眼部単純ヘルペス）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Ophthalmic herpes zoster（眼帯状疱疹）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Oral infection（口腔感染）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Orchitis（精巣炎）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Osteomyelitis acute（急性骨髄炎）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Osteomyelitis bacterial（細菌性骨髄炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Otitis externa fungal（真菌性外耳炎）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Otitis media bacterial（細菌性中耳炎）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Otosalpingitis（耳管炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Parotitis（耳下腺炎）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Perichondritis（軟骨膜炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Pericoronitis（歯冠周囲炎）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Perineal abscess（会陰膿瘍）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Periorbital cellulitis（眼窩周囲蜂巣炎）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Perirectal abscess（直腸周囲膿瘍）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Peritonsillar abscess（扁桃周囲膿瘍）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Pertussis（百日咳）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Pneumococcal infection（肺炎球菌感染）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Pneumonia bacterial（細菌性肺炎）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Pneumonia fungal（真菌性肺炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Pneumonia haemophilus（ヘモフィルス性肺炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Pneumonia influenzal（インフルエンザ性肺炎）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Pneumonia klebsiella（クレブシエラ菌性肺炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Pneumonia mycoplasmal（マイコプラズマ性肺炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Pneumonia pneumococcal（肺炎球菌性肺炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Pneumonia streptococcal（レンサ球菌性肺炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Post procedural sepsis（処置後敗血症）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Postoperative abscess（術後膿瘍）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Prostate infection（前立腺感染）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Prostatic abscess（前立腺膿瘍）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Pseudomonal sepsis（シュードモナス性敗血症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Psoas abscess（腰筋膿瘍）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Pulmonary mycosis（肺真菌症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Purulence（化膿）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Pyoderma（膿皮症）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Rash pustular（膿疱性皮疹）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Rift Valley fever（リフトバレー熱）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Rotavirus infection（ロタウイルス感染）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Scrotal abscess（陰嚢膿瘍）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Septic encephalopathy（敗血症性脳症）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Sinobronchitis（副鼻腔気管支炎）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Soft tissue infection（軟部組織感染）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Staphylococcal pharyngitis（ブドウ球菌性咽頭炎）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Staphylococcal sepsis（ブドウ球菌性敗血症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Streptococcal urinary tract infection（レンサ球菌性尿路感染）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Syphilis（梅毒）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Tinea capitis（頭部白癬）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Tonsillitis bacterial（細菌性扁桃炎）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Tuberculosis（結核）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Tuberculous pleurisy（結核性胸膜炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Typhoid fever（腸チフス熱）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Upper respiratory fungal infection（真菌性上気道感染）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Upper respiratory tract infection bacterial（細菌性上気道感染）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Urethritis（尿道炎）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Urinary tract infection enterococcal（腸球菌性尿路感染）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Vaginal cellulitis（膣蜂巣炎）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Vaginitis bacterial（細菌性膣炎）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Varicella（水痘）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Viral labyrinthitis（ウイルス性迷路炎）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Viral sinusitis（ウイルス性副鼻腔炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Vulval abscess（外陰部膿瘍）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Wound sepsis（膿創）	0	0	0	0	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））	153 (6.6)	2.72	175 (7.5)	3.02	150 (6.4)	2.55
Basal cell carcinoma（基底細胞癌）	17 (0.7)	0.29	16 (0.7)	0.27	12 (0.5)	0.20
Seborrhoeic keratosis（脂漏性角化症）	9 (0.4)	0.16	13 (0.6)	0.22	4 (0.2)	0.07
Prostate cancer（前立腺癌）	9 (0.4)	0.16	11 (0.5)	0.18	9 (0.4)	0.15

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Lipoma（脂肪腫）	5 (0.2)	0.09	3 (0.1)	0.05	9 (0.4)	0.15
Skin papilloma（皮膚乳頭腫）	2 (0.1)	0.03	9 (0.4)	0.15	2 (0.1)	0.03
Benign neoplasm of thyroid gland（甲状腺の良性新生物）	5 (0.2)	0.09	7 (0.3)	0.12	5 (0.2)	0.08
Colon adenoma（大腸腺腫）	5 (0.2)	0.09	2 (0.1)	0.03	7 (0.3)	0.12
Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物）	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02	7 (0.3)	0.12
Squamous cell carcinoma（扁平上皮癌）	4 (0.2)	0.07	7 (0.3)	0.12	3 (0.1)	0.05
Squamous cell carcinoma of skin（皮膚有棘細胞癌）	7 (0.3)	0.12	4 (0.2)	0.07	3 (0.1)	0.05
Acrochordon（アクロコルドン）	1 (<0.1)	0.02	4 (0.2)	0.07	1 (<0.1)	0.02
Adenoma benign（良性腺腫）	1 (<0.1)	0.02	4 (0.2)	0.07	1 (<0.1)	0.02
Benign lung neoplasm（肺の良性新生物）	5 (0.2)	0.09	2 (0.1)	0.03	4 (0.2)	0.07
Bladder cancer（膀胱癌）	0	0	1 (<0.1)	0.02	5 (0.2)	0.08
Colon cancer（結腸癌）	2 (0.1)	0.03	5 (0.2)	0.08	1 (<0.1)	0.02
Lung adenocarcinoma（肺腺癌）	2 (0.1)	0.03	5 (0.2)	0.08	3 (0.1)	0.05
Melanocytic naevus（メラノサイト性母斑）	5 (0.2)	0.09	3 (0.1)	0.05	3 (0.1)	0.05
Metastases to liver（肝転移）	4 (0.2)	0.07	5 (0.2)	0.08	5 (0.2)	0.08
Prostatic adenoma（前立腺腺腫）	5 (0.2)	0.09	4 (0.2)	0.07	1 (<0.1)	0.02
Rectal adenocarcinoma（直腸腺癌）	0	0	4 (0.2)	0.07	3 (0.1)	0.05
Uterine leiomyoma（子宮平滑筋腫）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	4 (0.2)	0.07
Acoustic neuroma（聴神経腫）	0	0	3 (0.1)	0.05	0	0
Adenocarcinoma gastric（胃腺癌）	2 (0.1)	0.03	0	0	1 (<0.1)	0.02

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Adenocarcinoma of colon（結腸腺癌）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03
Adenocarcinoma pancreas（膵腺癌）	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05	3 (0.1)	0.05
Adrenal adenoma（副腎腺腫）	2 (0.1)	0.03	0	0	1 (<0.1)	0.02
Anogenital warts（肛門性器疣贅）	0	0	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Benign neoplasm（良性新生物）	0	0	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Benign neoplasm of adrenal gland（副腎の良性新生物）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	0	0
Benign neoplasm of prostate（前立腺の良性新生物）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	0	0
Benign neoplasm of skin（皮膚良性新生物）	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02	0	0
Blepharal papilloma（眼瞼乳頭腫）	0	0	2 (0.1)	0.03	0	0
Bowen's disease（ボーエン病）	0	0	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Breast cancer（乳癌）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03
Chronic lymphocytic leukaemia（慢性リンパ性白血病）	0	0	3 (0.1)	0.05	0	0
Clear cell renal cell carcinoma（腎明細胞癌）	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Colon cancer metastatic（遠隔転移を伴う結腸癌）	1 (<0.1)	0.02	0	0	3 (0.1)	0.05
Eye naevus（眼の母斑）	3 (0.1)	0.05	0	0	0	0
Fibroma（線維腫）	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03
Hepatocellular carcinoma（肝細胞癌）	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02
Keratoacanthoma（ケラトアカントーマ）	0	0	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Laryngeal cancer（喉頭癌）	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Laryngeal squamous cell carcinoma（喉頭扁平上皮癌）	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03
Malignant melanoma（悪性黒色腫）	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05	3 (0.1)	0.05
Meningioma（髄膜腫）	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03	0	0
Metastases to bone（骨転移）	0	0	2 (0.1)	0.03	0	0
Metastases to lung（肺転移）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03
Myelodysplastic syndrome（骨髄異形成症候群）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Nasopharyngeal cancer（上咽頭癌）	0	0	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Oesophageal carcinoma（食道癌）	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0
Pancreatic carcinoma（膵癌）	0	0	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03
Plasma cell myeloma（形質細胞性骨髄腫）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Rectal cancer（直腸癌）	0	0	3 (0.1)	0.05	0	0
Renal cell carcinoma（腎細胞癌）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Squamous cell carcinoma of lung（肺扁平上皮癌）	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05	0	0
Transitional cell carcinoma（移行上皮癌）	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Acute lymphocytic leukaemia（急性リンパ性白血病）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Acute myeloid leukaemia（急性骨髄性白血病）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Adenocarcinoma（腺癌）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Angiofibroma（血管線維腫）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Angiomyolipoma（血管筋脂肪腫）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
B-cell lymphoma（B細胞性リンパ腫）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Basosquamous carcinoma（基底扁平上皮癌）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Benign breast neoplasm（乳房の良性新生物）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Benign ear neoplasm（耳の良性新生物）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Benign hepatic neoplasm（肝の良性新生物）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Benign laryngeal neoplasm（喉頭の良性新生物）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Benign neoplasm of bladder（膀胱の良性新生物）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Benign neoplasm of scrotum（陰嚢の良性新生物）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Benign neoplasm of thymus（胸腺の良性新生物）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Benign pancreatic neoplasm（膵臓の良性新生物）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Benign pleural neoplasm（胸膜の良性新生物）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Benign renal neoplasm（腎臓の良性新生物）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Benign respiratory tract neoplasm（気道の良性新生物）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Benign soft tissue neoplasm（軟部組織の良性新生物）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Benign uterine neoplasm（子宮の良性新生物）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Bile duct cancer（胆管癌）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Bladder cancer recurrent（再発膀胱癌）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Bladder transitional cell carcinoma（膀胱移行上皮癌）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Bone cancer（骨癌）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Bone giant cell tumour benign（良性骨巨細胞腫）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Brain neoplasm（脳新生物）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Bronchial carcinoma（気管支癌）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Cardiac myxoma（心臓粘液腫）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Cerebral haemangioma（脳血管腫）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Cervix carcinoma（子宮頚部癌）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Cholesteatoma（真珠腫）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Colon neoplasm（結腸新生物）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Colorectal adenocarcinoma（結腸直腸腺癌）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Colorectal cancer（結腸直腸癌）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Dysplastic naevus（異形成母斑）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Endometrial cancer（子宮内膜癌）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Essential thrombocythaemia（本態性血小板血症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Fibroadenoma of breast（乳腺線維腺腫）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Fibrosarcoma（線維肉腫）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Fibrous histiocytoma（線維性組織球腫）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Follicular thyroid cancer（濾胞性甲状腺癌）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Gastric cancer（胃癌）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Gastrointestinal stromal tumour（消化管間質性腫瘍）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aetae1expa001.sas 17SEP2015

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Genital neoplasm malignant female（女性生殖器の悪性新生物）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Haemangioma（血管腫）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Haemangioma of bone（骨血管腫）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Haemangioma of liver（肝臓血管腫）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Hair follicle tumour benign（良性毛包腫瘍）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Hepatic neoplasm（肝新生物）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Hodgkin's disease stage I（ホジキン病第１期）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Hypergammaglobulinaemia benign monoclonal（良性単クローン性高γグロブリン血症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Intraductal proliferative breast lesion（乳管内増殖性病変）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Invasive ductal breast carcinoma（浸潤性乳管癌）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Large cell lung cancer（肺大細胞癌）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Large intestine benign neoplasm（大腸の良性新生物）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Lipoma of breast（乳房脂肪腫）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Lung cancer metastatic（遠隔転移を伴う肺癌）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Lung carcinoma cell type unspecified stage III（肺癌第３期、細胞タイプ不明）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Lung squamous cell carcinoma stage III（肺扁平上皮癌第３期）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Lymphangioma（リンパ管腫）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Lymphocytic lymphoma（リンパ球性リンパ腫）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Lymphoma（リンパ腫）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Lymphoproliferative disorder（リンパ増殖性障害）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Malignant melanoma in situ（表皮内悪性黒色腫）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Malignant neoplasm of unknown primary site（原発巣不明の悪性新生物）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Malignant neoplasm progression（悪性新生物進行）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Marrow hyperplasia（骨髄過形成）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Metastases to lymph nodes（リンパ節転移）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Metastases to neck（頚部転移）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Metastases to peritoneum（腹膜転移）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Metastases to pleura（胸膜転移）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Metastasis（転移）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Metastatic malignant melanoma（遠隔転移を伴う悪性黒色腫）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Metastatic renal cell carcinoma（遠隔転移を伴う腎細胞癌）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Myelofibrosis（骨髄線維症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Neoplasm prostate（前立腺新生物）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Neoplasm skin（皮膚の新生物）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Neuroendocrine carcinoma（神経内分泌癌）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Neuroendocrine carcinoma of the skin（皮膚神経内分泌癌）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Neurofibroma（神経線維腫）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Neuroma（神経腫）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Non-Hodgkin's lymphoma（非ホジキンリンパ腫）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Non-Hodgkin's lymphoma stage IV（非ホジキンリンパ腫第４期）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Oesophageal adenocarcinoma（食道腺癌）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Oesophageal papilloma（食道乳頭腫）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Oral neoplasm benign（口腔の良性新生物）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
POEMS syndrome（ＰＯＥＭＳ症候群）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Papillary serous endometrial carcinoma（乳頭状漿液性子宮内膜癌）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Papillary thyroid cancer（乳頭様甲状腺癌）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Paraganglion neoplasm（傍神経節新生物）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Parathyroid tumour benign（良性副甲状腺腫瘍）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Penile squamous cell carcinoma（陰茎扁平上皮癌）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Pituitary tumour benign（下垂体の良性腫瘍）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Polycythaemia vera（真性多血症）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Prolactinoma（プロラクチン産生腫瘍）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Prostate cancer recurrent（再発前立腺癌）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Renal cancer（腎癌）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Renal cancer metastatic（遠隔転移を伴う腎癌）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Renal cell carcinoma stage I（腎細胞癌第１期）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Renal cell carcinoma stage II（腎細胞癌第２期）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Salivary gland adenoma（唾液腺腫）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Salivary gland neoplasm（唾液腺新生物）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Sarcoma（肉腫）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Skin cancer（皮膚癌）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Small cell carcinoma（小細胞癌）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Small cell lung cancer（小細胞肺癌）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Splenic marginal zone lymphoma（脾臓辺縁帯リンパ腫）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Squamous cell carcinoma of the oral cavity（口腔内扁平上皮癌）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Thyroid adenoma（甲状腺腺腫）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Thyroid neoplasm（甲状腺新生物）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Tongue neoplasm malignant stage unspecified（舌の悪性新生物、病期不明）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Tumour haemorrhage（腫瘍出血）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Uterine cancer（子宮癌）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
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
Eosinophilia（好酸球増加症）	23 (1.0)	0.40	23 (1.0)	0.38	41 (1.8)	0.68
Iron deficiency anaemia（鉄欠乏性貧血）	13 (0.6)	0.23	15 (0.6)	0.25	18 (0.8)	0.30
Thrombocytopenia（血小板減少症）	19 (0.8)	0.33	14 (0.6)	0.23	14 (0.6)	0.23
Leukocytosis（白血球増加症）	9 (0.4)	0.16	6 (0.3)	0.10	6 (0.3)	0.10
Lymphadenopathy（リンパ節症）	9 (0.4)	0.16	7 (0.3)	0.12	3 (0.1)	0.05
Polycythaemia（赤血球増加症）	1 (<0.1)	0.02	6 (0.3)	0.10	7 (0.3)	0.12
Haemorrhagic anaemia（出血性貧血）	1 (<0.1)	0.02	0	0	4 (0.2)	0.07
Hypochromasia（低色素血）	1 (<0.1)	0.02	5 (0.2)	0.08	0	0
Leukopenia（白血球減少症）	3 (0.1)	0.05	4 (0.2)	0.07	1 (<0.1)	0.02
Microcytic anaemia（小球性貧血）	1 (<0.1)	0.02	4 (0.2)	0.07	0	0
Splenomegaly（脾腫）	0	0	2 (0.1)	0.03	4 (0.2)	0.07
Anisocytosis（赤血球大小不同症）	0	0	2 (0.1)	0.03	0	0
Coagulopathy（凝血異常）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Hypochromic anaemia（低色素性貧血）	3 (0.1)	0.05	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03
Hypocoagulable state（凝固低下状態）	0	0	2 (0.1)	0.03	0	0
Lymphadenitis（リンパ節炎）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05
Lymphadenopathy mediastinal（縦隔リンパ節腫脹）	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0
Lymphocytosis（リンパ球増加症）	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05	3 (0.1)	0.05

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Lymphoid tissue hyperplasia（リンパ組織過形成）	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0
Lymphopenia（リンパ球減少症）	0	0	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Microcytosis（小赤血球症）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	0	0
Neutropenia（好中球減少症）	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05	3 (0.1)	0.05
Neutrophilia（好中球増加症）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	0	0
Normochromic normocytic anaemia（正色素性正球性貧血）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03
Thrombocytosis（血小板増加症）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	0	0
Anaemia macrocytic（大球性貧血）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Elliptocytosis（楕円赤血球症）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Febrile neutropenia（発熱性好中球減少症）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Haemolytic anaemia（溶血性貧血）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Hypercoagulation（凝固亢進）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Hypereosinophilic syndrome（好酸球増加症候群）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Immune thrombocytopenic purpura（免疫性血小板減少性紫斑病）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Lymph node pain（リンパ節痛）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Lymphatic obstruction（リンパ管閉塞）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Macrocytosis（大赤血球症）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Monocytopenia（単球減少症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Monocytosis（単球増加症）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Nephrogenic anaemia（腎性貧血）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Pancytopenia（汎血球減少症）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Pernicious anaemia（悪性貧血）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Platelet disorder（血小板障害）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Red blood cell abnormality（赤血球異常）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Splenic cyst（脾嚢胞）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Splenic granuloma（脾肉芽腫）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Splenic varices（脾静脈瘤）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Spontaneous haematoma（特発性血腫）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Immune system disorders（免疫系障害）	34 (1.5)	0.59	31 (1.3)	0.52	35 (1.5)	0.58
Hypersensitivity（過敏症）	10 (0.4)	0.17	12 (0.5)	0.20	14 (0.6)	0.23
Seasonal allergy（季節性アレルギー）	10 (0.4)	0.17	4 (0.2)	0.07	11 (0.5)	0.18
Drug hypersensitivity（薬物過敏症）	6 (0.3)	0.10	8 (0.3)	0.13	4 (0.2)	0.07
Food allergy（食物アレルギー）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	5 (0.2)	0.08
Allergy to arthropod bite（節足動物咬傷アレルギー）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	0	0
Allergy to animal（動物アレルギー）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Allergy to arthropod sting（節足動物刺傷アレルギー）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Anaphylactic reaction（アナフィラキシー反応）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Anaphylactic shock（アナフィラキシーショック）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Contrast media allergy（造影剤アレルギー）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
House dust allergy（家塵アレルギー）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Iodine allergy（ヨウ素アレルギー）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Sarcoidosis（サルコイドーシス）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Endocrine disorders（内分泌障害）	45 (1.9)	0.79	31 (1.3)	0.52	49 (2.1)	0.82
Hypothyroidism（甲状腺機能低下症）	22 (0.9)	0.38	13 (0.6)	0.22	23 (1.0)	0.38
Goitre（甲状腺腫）	7 (0.3)	0.12	6 (0.3)	0.10	11 (0.5)	0.18
Hyperthyroidism（甲状腺機能亢進症）	4 (0.2)	0.07	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03
Hypogonadism（性腺機能低下）	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02	5 (0.2)	0.08
Hyperparathyroidism（副甲状腺機能亢進症）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05
Hyperparathyroidism primary（原発性副甲状腺機能亢進症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	2 (0.1)	0.03
Primary hypothyroidism（原発性甲状腺機能低下症）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	0	0
Thyroid cyst（甲状腺嚢腫）	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02	0	0
Adrenal disorder（副腎障害）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Adrenal insufficiency（副腎機能不全）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Androgen deficiency（アンドロゲン欠乏症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Autoimmune thyroiditis（自己免疫性甲状腺炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Basedow's disease（バセドウ病）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Cushing's syndrome（クッシング症候群）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Hyperparathyroidism secondary（続発性副甲状腺機能亢進症）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Hypogonadism male（男性性腺機能低下）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Hypopituitarism（下垂体機能低下症）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Parathyroid gland enlargement（副甲状腺肥大）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Secondary hypogonadism（続発性性腺機能低下）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Thyroid disorder（甲状腺障害）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Thyroiditis（甲状腺炎）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
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
Diabetes mellitus inadequate control（コントロール不良の糖尿病）	96 (4.1)	1.70	63 (2.7)	1.06	55 (2.3)	0.92
Dyslipidaemia（脂質異常症）	91 (3.9)	1.61	91 (3.9)	1.55	82 (3.5)	1.38
Diabetes mellitus（糖尿病）	76 (3.3)	1.34	33 (1.4)	0.55	45 (1.9)	0.75
Hyperkalaemia（高カリウム血症）	65 (2.8)	1.14	30 (1.3)	0.50	39 (1.7)	0.65
Hyperuricaemia（高尿酸血症）	48 (2.1)	0.84	38 (1.6)	0.64	37 (1.6)	0.62
Hypomagnesaemia (低マグネシウム血症）	50 (2.1)	0.87	12 (0.5)	0.20	14 (0.6)	0.23
Gout（痛風）	40 (1.7)	0.70	39 (1.7)	0.65	27 (1.2)	0.45

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2　Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Hypertriglyceridaemia（高トリグリセリド血症）	34 (1.5)	0.59	20 (0.9)	0.33	28 (1.2)	0.47
Decreased appetite（食欲減退）	28 (1.2)	0.49	22 (0.9)	0.37	30 (1.3)	0.50
Hypokalaemia（低カリウム血症）	30 (1.3)	0.52	17 (0.7)	0.28	19 (0.8)	0.32
Vitamin D deficiency（ビタミンＤ欠乏）	12 (0.5)	0.21	21 (0.9)	0.35	23 (1.0)	0.38
Hyperlipidaemia（高脂血症）	19 (0.8)	0.33	20 (0.9)	0.33	15 (0.6)	0.25
Dehydration（脱水）	16 (0.7)	0.28	18 (0.8)	0.30	18 (0.8)	0.30
Type 2 diabetes mellitus（２型糖尿病）	17 (0.7)	0.29	3 (0.1)	0.05	4 (0.2)	0.07
Hypercalcaemia（高カルシウム血症）	13 (0.6)	0.23	6 (0.3)	0.10	6 (0.3)	0.10
Hypercholesterolaemia（高コレステロール血症）	13 (0.6)	0.22	10 (0.4)	0.17	13 (0.6)	0.22
Hyponatraemia（低ナトリウム血症）	13 (0.6)	0.22	5 (0.2)	0.08	7 (0.3)	0.12
Vitamin B12 deficiency（ビタミンＢ１２欠乏）	9 (0.4)	0.16	7 (0.3)	0.12	3 (0.1)	0.05
Acidosis（アシドーシス）	7 (0.3)	0.12	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05
Hypocalcaemia（低カルシウム血症）	6 (0.3)	0.10	7 (0.3)	0.12	5 (0.2)	0.08
Metabolic acidosis（代謝性アシドーシス）	1 (<0.1)	0.02	0	0	6 (0.3)	0.10
Polydipsia（多飲症）	0	0	6 (0.3)	0.10	6 (0.3)	0.10
Iron deficiency（鉄欠乏）	4 (0.2)	0.07	4 (0.2)	0.07	3 (0.1)	0.05
Magnesium deficiency（マグネシウム欠乏）	4 (0.2)	0.07	1 (<0.1)	0.02	0	0
Obesity（肥満）	4 (0.2)	0.07	2 (0.1)	0.03	5 (0.2)	0.08
Diabetic ketoacidosis（糖尿病性ケトアシドーシス）	0	0	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02
Diabetic metabolic decompensation（糖尿病性代謝代償不全）	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Electrolyte imbalance（電解質失調）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03
Fluid overload（水分過負荷）	2 (0.1)	0.03	0	0	2 (0.1)	0.03
Fluid retention（体液貯留）	3 (0.1)	0.05	3 (0.1)	0.05	0	0
Hyperhomocysteinaemia（高ホモシステイン血症）	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0
Hyperlipasaemia（高リパーゼ血症）	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05	3 (0.1)	0.05
Hypernatraemia（高ナトリウム血症）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03
Hyperphosphataemia（高リン酸塩血症）	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0
Hypoalbuminaemia（低アルブミン血症）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Hypovitaminosis（ビタミン欠乏症）	0	0	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02
Hypovolaemia（血液量減少症）	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03
Increased appetite（食欲亢進）	2 (0.1)	0.03	0	0	1 (<0.1)	0.02
Insulin resistance（インスリン抵抗性）	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0
Lactic acidosis（乳酸アシドーシス）	0	0	3 (0.1)	0.05	0	0
Lipid metabolism disorder（脂質代謝障害）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05
Vitamin B complex deficiency（ビタミンB群欠乏）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Abnormal loss of weight（異常体重減少）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Cachexia（悪液質）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Calcium deficiency（カルシウム欠乏）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Diabetic complication（糖尿病合併症）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Diabetic dyslipidaemia（糖尿病性脂質異常症）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Folate deficiency（葉酸欠乏）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Food craving（食物渇望）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Hyperalbuminaemia（高アルブミン血症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Hyperamylasaemia（高アミラーゼ血症）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Hyperchloraemia（高クロール血症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Hyperphagia（過食）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Hypervolaemia（血液量増加症）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Hypochloraemia（低クロール血症）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Hypophagia（過小食）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Hypophosphataemia（低リン酸血症）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Increased insulin requirement（インスリン必要量の増加）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Ketoacidosis（ケトアシドーシス）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Lactose intolerance（ラクトース不耐性）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Lipomatosis（脂肪腫症）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Metabolic alkalosis（代謝性アルカローシス）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Metabolic disorder（代謝障害）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Pseudohyponatraemia（偽性低ナトリウム血症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Purine metabolism disorder（プリン代謝障害）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Psychiatric disorders（精神障害）	215 (9.2)	3.95	183 (7.8)	3.20	198 (8.5)	3.44
Insomnia（不眠症）	63 (2.7)	1.11	49 (2.1)	0.83	71 (3.0)	1.19
Depression（うつ病）	60 (2.6)	1.05	52 (2.2)	0.87	63 (2.7)	1.06
Anxiety（不安）	45 (1.9)	0.79	44 (1.9)	0.74	39 (1.7)	0.65
Stress（ストレス）	13 (0.6)	0.23	5 (0.2)	0.08	8 (0.3)	0.13
Confusional state（錯乱状態）	7 (0.3)	0.12	5 (0.2)	0.08	6 (0.3)	0.10
Major depression（大うつ病）	7 (0.3)	0.12	4 (0.2)	0.07	3 (0.1)	0.05
Nervousness（神経過敏）	6 (0.3)	0.10	2 (0.1)	0.03	6 (0.3)	0.10
Sleep disorder（睡眠障害）	7 (0.3)	0.12	6 (0.3)	0.10	2 (0.1)	0.03
Agitation（激越）	4 (0.2)	0.07	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Depressed mood（抑うつ気分）	2 (0.1)	0.03	5 (0.2)	0.08	4 (0.2)	0.07
Emotional disorder（情動障害）	4 (0.2)	0.07	0	0	0	0
Libido decreased（リビドー減退）	4 (0.2)	0.07	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02
Mental status changes（精神状態変化）	4 (0.2)	0.07	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Anxiety disorder（不安障害）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Delirium（譫妄）	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05	3 (0.1)	0.05
Generalised anxiety disorder（全般性不安障害）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	0	0
Hallucination（幻覚）	3 (0.1)	0.05	0	0	2 (0.1)	0.03
Hallucination, auditory（幻聴）	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03
Irritability（易刺激性）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05
Panic attack（パニック発作）	0	0	2 (0.1)	0.03	0	0
Panic disorder（パニック障害）	1 (<0.1)	0.02	0	0	2 (0.1)	0.03
Restlessness（落ち着きのなさ）	2 (0.1)	0.03	0	0	1 (<0.1)	0.02

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Somatoform disorder（身体表現性障害）	0	0	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Suicide attempt（自殺企図）	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02
Abnormal behaviour（異常行動）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Abnormal dreams（異常な夢）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Acute stress disorder（急性ストレス反応）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Adjustment disorder（適応障害）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Affect lability（感情不安定）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Affective disorder（感情障害）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Alcohol withdrawal syndrome（アルコール離脱症候群）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Anger（怒り）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Apathy（無感情）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Bipolar disorder（双極性障害）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Burnout syndrome（燃え尽き症候群）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Completed suicide（自殺既遂）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Daydreaming（白日夢）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Disorientation（失見当識）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Dysphemia（ディスフェミア）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Eating disorder（摂食障害）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Grief reaction（悲嘆反応）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Head banging（頭を激しくぶっつける）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Jealous delusion（嫉妬妄想）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Libido increased（リビドー亢進）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Listless（気力低下）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Mental disorder due to a general medical condition（身体疾患による精神障害）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Mood swings（気分動揺）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Neurosis（神経症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Nightmare（悪夢）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Personality change（人格変化）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Personality disorder（パーソナリティ障害）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Post-traumatic stress disorder（心的外傷後ストレス障害）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Premature ejaculation（早漏）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Psychiatric symptom（精神症状）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Psychotic disorder due to a general medical condition（身体疾患による精神病性障害）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Purging（浄化行動）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Rapid eye movements sleep abnormal（レム睡眠異常）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Schizophrenia（統合失調症）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Somnambulism（夢遊症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Substance abuse（物質乱用）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Suicidal ideation（自殺念慮）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Terminal insomnia（早朝覚醒型不眠症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Tobacco abuse（タバコ乱用）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Vascular cognitive impairment（血管性認知障害）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Nervous system disorders（神経系障害）	655 (28.1)	13.83	611 (6.1)	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
Diabetic neuropathy（糖尿病性ニューロパチー）	49 (2.1)	0.86	49 (2.1)	0.83	41 (1.8)	0.68
Cerebrovascular accident（脳血管発作）	31 (1.3)	0.54	46 (2.0)	0.77	37 (1.6)	0.61
Syncope（失神）	32 (1.4)	0.56	31 (1.3)	0.52	41 (1.8)	0.68
Hypoaesthesia（感覚鈍麻）	31 (1.3)	0.54	38 (1.6)	0.64	28 (1.2)	0.47
Neuropathy peripheral（末梢性ニューロパチー）	34 (1.5)	0.59	28 (1.2)	0.47	31 (1.3)	0.52
Sciatica（坐骨神経痛）	34 (1.5)	0.59	29 (1.2)	0.49	22 (0.9)	0.37
Paraesthesia（錯感覚）	27 (1.2)	0.47	33 (1.4)	0.55	25 (1.1)	0.42
Transient ischaemic attack（一過性脳虚血発作）	25 (1.1)	0.43	23 (1.0)	0.38	30 (1.3)	0.50
Tremor（振戦）	17 (0.7)	0.29	30 (1.3)	0.50	31 (1.3)	0.52
Carpal tunnel syndrome（手根管症候群）	25 (1.1)	0.43	26 (1.1)	0.44	13 (0.6)	0.22
Carotid artery stenosis（頚動脈狭窄）	21 (0.9)	0.36	14 (0.6)	0.23	24 (1.0)	0.40
Ischaemic stroke（虚血性脳卒中）	22 (0.9)	0.38	18 (0.8)	0.30	20 (0.9)	0.33
Amnesia（健忘）	12 (0.5)	0.21	4 (0.2)	0.07	7 (0.3)	0.12
Cerebral infarction（脳梗塞）	7 (0.3)	0.12	7 (0.3)	0.12	11 (0.5)	0.18
Neuralgia（神経痛）	11 (0.5)	0.19	6 (0.3)	0.10	7 (0.3)	0.12
VIIth nerve paralysis（第７脳神経麻痺）	12 (0.5)	0.21	2 (0.1)	0.03	4 (0.2)	0.07

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Balance disorder（平衡障害）	10 (0.4)	0.17	3 (0.1)	0.05	4 (0.2)	0.07
Dizziness postural（体位性めまい）	6 (0.3)	0.10	10 (0.4)	0.17	8 (0.3)	0.13
Loss of consciousness（意識消失）	5 (0.2)	0.09	3 (0.1)	0.05	9 (0.4)	0.15
Presyncope（失神寸前の状態）	5 (0.2)	0.09	8 (0.3)	0.13	9 (0.4)	0.15
Somnolence（傾眠）	10 (0.4)	0.17	9 (0.4)	0.15	10 (0.4)	0.17
Carotid artery occlusion（頚動脈閉塞）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	6 (0.3)	0.10
Cervical radiculopathy（頚髄神経根障害）	3 (0.1)	0.05	4 (0.2)	0.07	6 (0.3)	0.10
Dementia（認知症）	7 (0.3)	0.12	5 (0.2)	0.08	4 (0.2)	0.07
Hemiparesis（不全片麻痺）	1 (<0.1)	0.02	6 (0.3)	0.10	2 (0.1)	0.03
Lethargy（嗜眠）	7 (0.3)	0.12	4 (0.2)	0.07	4 (0.2)	0.07
Memory impairment（記憶障害）	8 (0.3)	0.14	6 (0.3)	0.10	8 (0.3)	0.13
Migraine（片頭痛）	6 (0.3)	0.10	5 (0.2)	0.08	6 (0.3)	0.10
Parkinson's disease（パーキンソン病）	4 (0.2)	0.07	6 (0.3)	0.10	3 (0.1)	0.05
Radiculopathy（神経根障害）	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03	6 (0.3)	0.10
Restless legs syndrome（下肢静止不能症候群）	4 (0.2)	0.07	4 (0.2)	0.07	8 (0.3)	0.13
Seizure（痙攣発作）	5 (0.2)	0.09	7 (0.3)	0.12	5 (0.2)	0.08
Tension headache（緊張性頭痛）	6 (0.3)	0.10	4 (0.2)	0.07	1 (<0.1)	0.02
Aphasia（失語症）	5 (0.2)	0.09	0	0	1 (<0.1)	0.02
Burning sensation（灼熱感）	3 (0.1)	0.05	5 (0.2)	0.08	2 (0.1)	0.03
Carotid arteriosclerosis（頚動脈硬化症）	5 (0.2)	0.09	2 (0.1)	0.03	5 (0.2)	0.08
Cerebral ischaemia（脳虚血）	3 (0.1)	0.05	5 (0.2)	0.08	2 (0.1)	0.03
Cervicobrachial syndrome（頚腕症候群）	0	0	4 (0.2)	0.07	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Cognitive disorder（認知障害）	4 (0.2)	0.07	5 (0.2)	0.08	4 (0.2)	0.07
Decreased vibratory sense（振動覚低下）	4 (0.2)	0.07	4 (0.2)	0.07	2 (0.1)	0.03
Dysgeusia（味覚異常）	4 (0.2)	0.07	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05
Essential tremor（本態性振戦）	5 (0.2)	0.09	0	0	1 (<0.1)	0.02
Haemorrhagic stroke（出血性卒中）	4 (0.2)	0.07	0	0	0	0
Lacunar infarction（ラクナ梗塞）	4 (0.2)	0.07	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Nerve compression（神経圧迫）	1 (<0.1)	0.02	4 (0.2)	0.07	2 (0.1)	0.03
Neuritis（神経炎）	2 (0.1)	0.03	0	0	4 (0.2)	0.07
Polyneuropathy（多発ニューロパチー）	5 (0.2)	0.09	3 (0.1)	0.05	4 (0.2)	0.07
Post herpetic neuralgia（ヘルペス後神経痛）	4 (0.2)	0.07	3 (0.1)	0.05	0	0
Vertebrobasilar insufficiency（椎骨脳底動脈不全）	4 (0.2)	0.07	1 (<0.1)	0.02	0	0
Ageusia（味覚消失）	1 (<0.1)	0.02	0	0	3 (0.1)	0.05
Amputation stump pain（断端痛）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	0	0
Anosmia（無嗅覚）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	0	0
Areflexia（反射消失）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Brain stem infarction（脳幹梗塞）	0	0	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Cerebellar infarction（小脳梗塞）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03
Cerebral atrophy（大脳萎縮）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05
Cerebrovascular disorder（脳血管障害）	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Cervical myelopathy（頚髄症）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Coordination abnormal（協調運動異常）	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Dementia Alzheimer's type（アルツハイマー型認知症）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05
Disturbance in attention（注意力障害）	3 (0.1)	0.05	0	0	1 (<0.1)	0.02
Dysaesthesia（異常感覚）	0	0	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Dysarthria（構語障害）	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02
Embolic stroke（塞栓性脳卒中）	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02	0	0
Encephalopathy（脳症）	2 (0.1)	0.03	0	0	1 (<0.1)	0.02
Epilepsy（てんかん）	0	0	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03
Facial paresis（顔面不全麻痺）	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02	0	0
Haemorrhage intracranial（頭蓋内出血）	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0
Hypersomnia（過眠症）	3 (0.1)	0.05	0	0	2 (0.1)	0.03
Hypertensive encephalopathy（高血圧性脳症）	3 (0.1)	0.05	0	0	0	0
Hyporeflexia（反射減弱）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Hypotonia（筋緊張低下）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Intercostal neuralgia（肋間神経痛）	2 (0.1)	0.03	0	0	3 (0.1)	0.05
Leukoencephalopathy（白質脳症）	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03
Lumbar radiculopathy（腰髄神経根障害）	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05	3 (0.1)	0.05
Myelopathy（脊髄症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	2 (0.1)	0.03
Myoclonus（ミオクローヌス）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Nervous system disorder（神経系障害）	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03
Neuroglycopenia（神経低糖症）	0	0	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05
Parkinsonism（パーキンソニズム）	0	0	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Partial seizures（部分発作）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	0	0
Peripheral sensorimotor neuropathy（末梢性感覚運動ニューロパチー）	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Peripheral sensory neuropathy（末梢性感覚ニューロパチー）	0	0	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Sensory disturbance（感覚障害）	3 (0.1)	0.05	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03
Sensory loss（感覚消失）	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03
Speech disorder（会話障害）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	0	0
Subarachnoid haemorrhage（くも膜下出血）	3 (0.1)	0.05	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03
Trigeminal neuralgia（三叉神経痛）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Vascular encephalopathy（血管性脳症）	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0
Visual field defect（視野欠損）	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02
Altered state of consciousness（意識変容状態）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Amnestic disorder（健忘障害）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Aphonia（失声症）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Arachnoid cyst（くも膜嚢胞）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Ataxia（運動失調）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Athetosis（アテトーゼ）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Autonomic nervous system imbalance（自律神経失調）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Autonomic neuropathy（自律神経ニューロパチー）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Brachial plexopathy（腕神経叢障害）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Brain oedema（脳浮腫）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Brain stem haemorrhage（脳幹出血）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Brain stem ischaemia（脳幹部虚血）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Brain stem stroke（脳幹卒中）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Carotid artery aneurysm（頚動脈瘤）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Carotid artery disease（頚動脈疾患）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Carotid artery thrombosis（頚動脈血栓症）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Central nervous system inflammation（中枢神経系の炎症）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Central nervous system lesion（中枢神経系病変）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Cerebral arteriosclerosis（脳動脈硬化症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Cerebral artery occlusion（大脳動脈閉塞）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Cerebral artery stenosis（大脳動脈狭窄）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Cerebral ataxia（大脳性運動失調）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Cerebral cyst（脳嚢胞）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Cerebral disorder（大脳障害）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Cerebral microangiopathy（脳微小血管症）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Cerebral small vessel ischaemic disease（虚血性脳小血管疾患）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Cerebral ventricle dilatation（脳室拡張）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Cerebrovascular insufficiency（脳血管不全）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Cervical cord compression（頚髄圧迫）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Cervical neuritis（頚部神経炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Chorea（舞踏病）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Cluster headache（群発頭痛）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Complex partial seizures（複雑部分発作）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Critical illness polyneuropathy（重症疾患多発ニューロパチー）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Depressed level of consciousness（意識レベルの低下）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Diabetic autonomic neuropathy（糖尿病性自律神経ニューロパチー）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Dizziness exertional（労作性めまい）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Drooling（よだれ）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Dyskinesia（ジスキネジア）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Embolic cerebral infarction（塞栓性脳梗塞）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Extensor plantar response（伸展性足底反応）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Extrapyramidal disorder（錐体外路障害）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Facial neuralgia（顔面部神経痛）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Generalised tonic-clonic seizure（全身性強直性間代性発作）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Guillain-Barre syndrome（ギラン・バレー症候群）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Haemorrhagic cerebral infarction（出血性脳梗塞）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Head discomfort（頭部不快感）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Hemianopia（半盲）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Hemiplegia（片麻痺）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Hydrocephalus（水頭症）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Hyperaesthesia（知覚過敏）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Hypercapnic coma（高炭酸ガス血性昏睡）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Hyperkinesia（運動過多）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Hyperreflexia（反射亢進）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Hypogeusia（味覚減退）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Hypoglycaemic coma（低血糖昏睡）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Hypokinesia（運動低下）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Hypoxic-ischaemic encephalopathy（低酸素性虚血性脳症）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
IIIrd nerve paralysis（第３脳神経麻痺）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Intention tremor（企図振戦）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Intracranial aneurysm（頭蓋内動脈瘤）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Ischaemic cerebral infarction（虚血性脳梗塞）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Metabolic encephalopathy（代謝性脳症）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Mononeuritis（単神経炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Mononeuropathy（単ニューロパチー）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Mononeuropathy multiplex（多発性単ニューロパチー）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Monoplegia（単麻痺）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Morton's neuralgia（モートン神経痛）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Multiple sclerosis（多発性硬化症）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Multiple sclerosis relapse（多発性硬化症再発）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Muscle contractions involuntary（不随意性筋収縮）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Muscle spasticity（筋痙直）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Myelitis transverse（横断性脊髄炎）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Nerve root compression（神経根圧迫）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Neuroleptic malignant syndrome（悪性症候群）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Normal pressure hydrocephalus（正常圧水頭症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Nystagmus（眼振）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Occipital neuralgia（後頭神経痛）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Paraparesis（不全対麻痺）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Paraplegia（対麻痺）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Paresis（不全麻痺）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Parosmia（嗅覚錯誤）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Periodic limb movement disorder（周期性四肢運動障害）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Peripheral motor neuropathy（末梢性運動ニューロパチー）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Peripheral nerve lesion（末梢神経病変）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Peripheral nerve paresis（末梢神経不全麻痺）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Peroneal nerve palsy（腓骨神経麻痺）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Petit mal epilepsy（小発作てんかん）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Phantom pain（幻痛）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Piriformis syndrome（梨状筋症候群）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Polyneuropathy idiopathic progressive（特発性進行性多発ニューロパチー）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Poor quality sleep（睡眠の質低下）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Post-traumatic headache（外傷後頭痛）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Prosopagnosia（相貌失認）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Psychomotor hyperactivity（精神運動亢進）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Quadriparesis（四肢不全麻痺）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Radicular pain（神経根痛）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Radiculitis（神経根炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Radiculitis cervical（頚髄神経根炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Radiculitis lumbosacral（腰仙部神経根炎）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Resting tremor（安静時振戦）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Sinus headache（副鼻腔炎に伴う頭痛）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Spinal claudication（脊髄性跛行症）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Spinal cord compression（脊髄圧迫）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Spinal epidural haematoma（脊髄硬膜外血腫）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Spondylitic myelopathy（脊椎炎性脊髄症）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Stupor（昏迷）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Subdural hygroma（硬膜下ヒグローマ）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Thalamic infarction（視床梗塞）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Thrombotic cerebral infarction（血栓性脳梗塞）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Thrombotic stroke（血栓性脳卒中）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
VIth nerve paralysis（第６脳神経麻痺）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Vascular dementia（血管性認知症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Vertebral artery dissection（椎骨動脈解離）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Vertebral artery occlusion（椎骨動脈閉塞）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Vertebral artery stenosis（椎骨動脈狭窄）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Vocal cord paralysis（声帯麻痺）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Vocal cord paresis（声帯不全麻痺）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
White matter lesion（白質病変）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
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
Diabetic retinopathy（糖尿病網膜症）	43 (1.8)	0.75	36 (1.5)	0.60	38 (1.6)	0.64

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Vision blurred（霧視）	14 (0.6)	0.24	22 (0.9)	0.37	19 (0.8)	0.32
Glaucoma（緑内障）	11 (0.5)	0.19	19 (0.8)	0.32	8 (0.3)	0.13
Dry eye（眼乾燥）	5 (0.2)	0.09	12 (0.5)	0.20	10 (0.4)	0.17
Visual acuity reduced（視力低下）	11 (0.5)	0.19	8 (0.3)	0.13	8 (0.3)	0.13
Retinal detachment（網膜剥離）	4 (0.2)	0.07	10 (0.4)	0.17	2 (0.1)	0.03
Vitreous haemorrhage（硝子体出血）	9 (0.4)	0.16	10 (0.4)	0.17	6 (0.3)	0.10
Blepharitis（眼瞼炎）	6 (0.3)	0.10	6 (0.3)	0.10	4 (0.2)	0.07
Conjunctival haemorrhage（結膜出血）	7 (0.3)	0.12	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05
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
Eye haemorrhage（眼出血）	3 (0.1)	0.05	6 (0.3)	0.10	3 (0.1)	0.05
Eye pain（眼痛）	6 (0.3)	0.10	4 (0.2)	0.07	3 (0.1)	0.05
Eyelid ptosis（眼瞼下垂）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	6 (0.3)	0.10
Lacrimation increased（流涙増加）	2 (0.1)	0.03	7 (0.3)	0.12	8 (0.3)	0.13
Macular oedema（黄斑浮腫）	6 (0.3)	0.10	4 (0.2)	0.07	3 (0.1)	0.05
Retinopathy（網膜症）	8 (0.3)	0.14	4 (0.2)	0.07	4 (0.2)	0.07
Visual impairment（視力障害）	4 (0.2)	0.07	6 (0.3)	0.10	7 (0.3)	0.12
Diplopia（複視）	3 (0.1)	0.05	4 (0.2)	0.07	2 (0.1)	0.03
Eye irritation（眼刺激）	1 (<0.1)	0.02	4 (0.2)	0.07	2 (0.1)	0.03
Keratitis（角膜炎）	2 (0.1)	0.03	4 (0.2)	0.07	1 (<0.1)	0.02
Macular fibrosis（黄斑線維症）	4 (0.2)	0.07	2 (0.1)	0.03	0	0
Retinal haemorrhage（網膜出血）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	4 (0.2)	0.07
Vitreous floaters（硝子体浮遊物）	4 (0.2)	0.07	4 (0.2)	0.07	5 (0.2)	0.08
Vitreous opacities（硝子体混濁）	0	0	4 (0.2)	0.07	1 (<0.1)	0.02

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Age-related macular degeneration（加齢黄斑変性）	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03
Angle closure glaucoma（閉塞隅角緑内障）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	0	0
Astigmatism（乱視）	3 (0.1)	0.05	0	0	0	0
Blindness（失明）	2 (0.1)	0.03	0	0	2 (0.1)	0.03
Blindness transient（一過性失明）	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0
Cataract nuclear（核性白内障）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	0	0
Chalazion（霰粒腫）	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02	0	0
Corneal erosion（角膜びらん）	0	0	2 (0.1)	0.03	0	0
Diabetic retinal oedema（糖尿病性網膜浮腫）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Ectropion（眼瞼外反）	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0
Episcleritis（上強膜炎）	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03
Eye inflammation（眼の炎症）	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03
Eye pruritus（眼そう痒症）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03
Eye swelling（眼部腫脹）	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05	0	0
Keratopathy（角膜症）	0	0	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Lacrimation decreased（涙液分泌低下）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	0	0
Lenticular opacities（水晶体混濁）	3 (0.1)	0.05	0	0	1 (<0.1)	0.02
Macular degeneration（黄斑変性）	2 (0.1)	0.03	0	0	2 (0.1)	0.03
Maculopathy（黄斑症）	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Myopia（近視）	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0
Ocular discomfort（眼部不快感）	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02
Ocular hyperaemia（眼充血）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	0	0
Ocular hypertension（高眼圧症）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Open angle glaucoma（開放隅角緑内障）	2 (0.1)	0.03	0	0	1 (<0.1)	0.02
Posterior capsule opacification（後嚢部混濁）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	0	0
Presbyopia（老視）	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05
Pterygium（翼状片）	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02
Retinal artery occlusion（網膜動脈閉塞）	0	0	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Retinal tear（網膜裂孔）	1 (<0.1)	0.02	0	0	3 (0.1)	0.05
Retinal vascular disorder（網膜血管障害）	0	0	2 (0.1)	0.03	0	0
Retinal vein occlusion（網膜静脈閉塞）	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0
Retinopathy hypertensive（高血圧性網膜症）	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02
Retinopathy proliferative（増殖性網膜症）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Scleral hyperaemia（強膜充血）	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03
Ulcerative keratitis（潰瘍性角膜炎）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03
Uveitis（ぶどう膜炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	2 (0.1)	0.03
Vitreous detachment（硝子体剥離）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Amaurosis（黒内障）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Amaurosis fugax（一過性黒内障）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Asthenopia（眼精疲労）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Atrophy of globe（眼球萎縮）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Blepharospasm（眼瞼痙攣）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Blindness unilateral（片側失明）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Cataract cortical（皮質白内障）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Cataract subcapsular（嚢下白内障）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Chorioretinal scar（脈絡網膜瘢痕）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Chorioretinopathy（網脈絡膜症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Choroidal detachment（脈絡膜剥離）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Conjunctival irritation（結膜刺激）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Corneal degeneration（角膜変性）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Corneal oedema（角膜浮腫）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Dacryostenosis acquired（後天性涙道狭窄）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Deposit eye（眼沈着物）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Entropion（眼瞼内反）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Erythema of eyelid（眼瞼紅斑）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Exfoliation syndrome（落屑症候群）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Eye allergy（眼のアレルギー）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Eye discharge（眼脂）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Eye disorder（眼の障害）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Eye movement disorder（眼運動障害）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Eye oedema（眼球浮腫）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Eyelid cyst（眼瞼嚢胞）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Eyelid dermatochalasis（眼瞼皮膚のたるみ）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Eyelids pruritus（眼瞼そう痒症）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Foreign body sensation in eyes（眼の異物感）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Hypermetropia（遠視）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Iritis（虹彩炎）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Lid lag（閉眼遅延）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Macular cyst（黄斑嚢胞）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Macular hole（黄斑円孔）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Meibomian gland dysfunction（マイボーム腺機能不全）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Meibomianitis（瞼板腺炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Metamorphopsia（変視症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Neovascular age-related macular degeneration（新生血管加齢黄斑変性）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Normal tension glaucoma（正常眼圧緑内障）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Ocular icterus（黄疸眼）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Panophthalmitis（全眼球炎）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Papilloedema（視神経乳頭浮腫）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Periorbital oedema（眼窩周囲浮腫）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Photopsia（光視症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Pinguecula（瞼裂斑）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Punctate keratitis（点状角膜炎）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Retinal cyst（網膜嚢胞）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Retinal depigmentation（網膜色素脱失）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Retinal disorder（網膜障害）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Retinal exudates（網膜滲出物）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Retinal fibrosis（網膜線維症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Retinoschisis（網膜分離症）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Strabismus（斜視）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Trichiasis（睫毛乱生）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Vitreous degeneration（硝子体変性）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Xerophthalmia（眼球乾燥症）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Ear and labyrinth disorders（耳および迷路障害）	142 (6.1)	2.55	99 (4.2)	1.69	131 (5.6)	2.25
Vertigo（回転性めまい）	62 (2.7)	1.09	42 (1.8)	0.71	60 (2.6)	1.01
Tinnitus（耳鳴）	21 (0.9)	0.36	9 (0.4)	0.15	14 (0.6)	0.23
Cerumen impaction（耳垢栓塞）	15 (0.6)	0.26	7 (0.3)	0.12	13 (0.6)	0.22
Vertigo positional（頭位性回転性めまい）	15 (0.6)	0.26	9 (0.4)	0.15	12 (0.5)	0.20
Deafness（難聴）	9 (0.4)	0.16	0	0	5 (0.2)	0.08
Ear pain（耳痛）	10 (0.4)	0.17	10 (0.4)	0.17	10 (0.4)	0.17
Deafness neurosensory（感音性難聴）	6 (0.3)	0.10	4 (0.2)	0.07	0	0
Hypoacusis（聴力低下）	5 (0.2)	0.09	5 (0.2)	0.08	8 (0.3)	0.13
Deafness bilateral（両耳難聴）	0	0	4 (0.2)	0.07	2 (0.1)	0.03
Meniere's disease（メニエール病）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	4 (0.2)	0.07
Deafness unilateral（片耳難聴）	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0
Ear discomfort（耳不快感）	3 (0.1)	0.05	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02
Eustachian tube dysfunction（耳管機能障害）	2 (0.1)	0.03	0	0	2 (0.1)	0.03
Hearing impaired（聴覚障害）	0	0	3 (0.1)	0.05	0	0
Middle ear inflammation（中耳の炎症）	2 (0.1)	0.03	0	0	2 (0.1)	0.03
Neurosensory hypoacusis（感音性聴力低下）	0	0	2 0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Presbyacusis（老人性難聴）	0	0	3 (0.1)	0.05	3 (0.1)	0.05
Tympanic membrane perforation（鼓膜穿孔）	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Vestibular disorder（前庭障害）	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0
Dysacusis（聴覚不全）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Ear congestion（耳閉）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Ear disorder（耳の障害）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Ear haemorrhage（耳出血）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Ear pruritus（耳そう痒症）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Eustachian tube obstruction（耳管閉塞）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
External ear disorder（外耳障害）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
External ear inflammation（外耳の炎症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Inner ear disorder（内耳障害）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Middle ear effusion（中耳滲出液）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Motion sickness（乗物酔い）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Otorrhoea（耳漏）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Otosclerosis（耳硬化症）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Sudden hearing loss（突発性難聴）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Vertigo labyrinthine（迷路性回転性めまい）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Cardiac disorders（心臓障害）	607 (26.0)	12.32	498 (21.2)	9.38	537 (22.9)	10.18
Angina unstable（不安定狭心症）	87 (3.7)	1.53	83 (3.5)	1.41	73 (3.1)	1.23
Angina pectoris（狭心症）	78 (3.3)	1.38	79 (3.4)	1.34	83 (3.5)	1.40

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Atrial fibrillation（心房細動）	56 (2.4)	0.98	67 (2.9)	1.13	67 (2.9)	1.12
Cardiac failure（心不全）	56 (2.4)	0.98	42 (1.8)	0.70	24 (1.0)	0.40
Coronary artery disease（冠動脈疾患）	53 (2.3)	0.93	36 (1.5)	0.60	34 (1.5)	0.57
Myocardial infarction（心筋梗塞）	48 (2.1)	0.84	50 (2.1)	0.84	45 (1.9)	0.75
Acute myocardial infarction（急性心筋梗塞）	42 (1.8)	0.73	32 (1.4)	0.53	48 (2.0)	0.80
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
Atrioventricular block first degree（第一度房室ブロック）	20 (0.9)	0.35	23 (1.0)	0.38	32 (1.4)	0.53
Palpitations（動悸）	30 (1.3)	0.52	19 (0.8)	0.32	28 (1.2)	0.47
Bradycardia（徐脈）	23 (1.0)	0.40	15 (0.6)	0.25	25 (1.1)	0.42
Myocardial ischaemia（心筋虚血）	20 (0.9)	0.35	12 (0.5)	0.20	12 (0.5)	0.20
Tachycardia（頻脈）	20 (0.9)	0.35	11 (0.5)	0.18	4 (0.2)	0.07
Ventricular extrasystoles（心室性期外収縮）	22 (0.9)	0.38	18 (0.8)	0.30	18 (0.8)	0.30
Atrial flutter（心房粗動）	12 (0.5)	0.21	14 (0.6)	0.23	19 (0.8)	0.32
Bundle branch block right（右脚ブロック）	16 (0.7)	0.28	3 (0.1)	0.05	14 (0.6)	0.23
Acute coronary syndrome（急性冠動脈症候群）	10 (0.4)	0.17	10 (0.4)	0.17	14 (0.6)	0.23
Mitral valve incompetence（僧帽弁閉鎖不全症）	8 (0.3)	0.14	4 (0.2)	0.07	15 (0.6)	0.25
Sinus bradycardia（洞性徐脈）	13 (0.6)	0.23	12 (0.5)	0.20	12 (0.5)	0.20
Ventricular tachycardia（心室性頻脈）	13 (0.6)	0.23	3 (0.1)	0.05	9 (0.4)	0.15
Arrhythmia（不整脈）	12 (0.5)	0.21	12 (0.5)	0.20	8 (0.3)	0.13
Bundle branch block left（左脚ブロック）	12 (0.5)	0.21	11 (0.5)	0.18	12 (0.5)	0.20

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Cardiac arrest（心停止）	12 (0.5)	0.21	6 (0.3)	0.10	5 (0.2)	0.08
Arteriosclerosis coronary artery（冠動脈硬化症）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	9 (0.4)	0.15
Cardiac failure acute（急性心不全）	9 (0.4)	0.16	4 (0.2)	0.07	2 (0.1)	0.03
Atrioventricular block second degree（第二度房室ブロック）	6 (0.3)	0.10	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02
Cardio-respiratory arrest（心肺停止）	6 (0.3)	0.10	5 (0.2)	0.08	2 (0.1)	0.03
Coronary artery occlusion（冠動脈閉塞）	6 (0.3)	0.10	4 (0.2)	0.07	7 (0.3)	0.12
Coronary artery stenosis（冠動脈狭窄）	6 (0.3)	0.10	5 (0.2)	0.08	8 (0.3)	0.13
Diastolic dysfunction（拡張機能障害）	6 (0.3)	0.10	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03
Ischaemic cardiomyopathy（虚血性心筋症）	4 (0.2)	0.07	0	0	6 (0.3)	0.10
Left ventricular hypertrophy（左室肥大）	7 (0.3)	0.12	4 (0.2)	0.07	6 (0.3)	0.10
Sinus node dysfunction（洞結節機能不全）	7 (0.3)	0.12	7 (0.3)	0.12	4 (0.2)	0.07
Supraventricular extrasystoles（上室性期外収縮）	6 (0.3)	0.10	6 (0.3)	0.10	6 (0.3)	0.10
Supraventricular tachycardia（上室性頻脈）	6 (0.3)	0.10	6 (0.3)	0.10	5 (0.2)	0.08
Tricuspid valve incompetence（三尖弁閉鎖不全症）	5 (0.2)	0.09	1 (<0.1)	0.02	7 (0.3)	0.12
Aortic valve stenosis（大動脈弁狭窄）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	5 (0.2)	0.08
Cardiac failure chronic（慢性心不全）	2 (0.1)	0.03	4 (0.2)	0.07	3 (0.1)	0.05
Cardiomegaly（心拡大）	1 (<0.1)	0.02	0	0	4 (0.2)	0.07
Cardiomyopathy（心筋症）	4 (0.2)	0.07	0	0	1 (<0.1)	0.02

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Defect conduction intraventricular（心室内伝導障害）	1 (<0.1)	0.02	4 (0.2)	0.07	1 (<0.1)	0.02
Extrasystoles（期外収縮）	3 (0.1)	0.05	4 (0.2)	0.07	2 (0.1)	0.03
Left atrial dilatation（左房拡張）	4 (0.2)	0.07	4 (0.2)	0.07	4 (0.2)	0.07
Left ventricular dysfunction（左室機能不全）	4 (0.2)	0.07	2 (0.1)	0.03	5 (0.2)	0.08
Sinus tachycardia（洞性頻脈）	4 (0.2)	0.07	0	0	3 (0.1)	0.05
Aortic valve disease（大動脈弁疾患）	0	0	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Aortic valve incompetence（大動脈弁閉鎖不全症）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	0	0
Aortic valve sclerosis（大動脈弁硬化症）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03
Atrial tachycardia（心房頻脈）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Atrial thrombosis（心房血栓症）	0	0	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Atrioventricular block（房室ブロック）	3 (0.1)	0.05	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03
Atrioventricular block complete（完全房室ブロック）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05
Bradyarrhythmia（徐脈性不整脈）	0	0	0	0	3 (0.1)	0.05
Cardiac aneurysm（心臓瘤）	0	0	2 (0.1)	0.03	0	0
Cardiac disorder（心障害）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Cardiogenic shock（心原性ショック）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03
Cardiopulmonary failure（心肺不全）	2 (0.1)	0.03	0	0	1 (<0.1)	0.02
Coronary artery insufficiency（冠動脈不全）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Dilatation atrial（心房拡張）	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03
Dilatation ventricular（心室拡張）	0	0	0	0	3 (0.1)	0.05
Hypertensive heart disease（高血圧性心疾患）	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Left ventricular failure（左室不全）	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02	0	0
Mitral valve sclerosis（僧帽弁硬化症）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	0	0
Pericardial effusion（心嚢液貯留）	3 (0.1)	0.05	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02
Pericarditis（心膜炎）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Silent myocardial infarction（無症候性心筋梗塞）	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05	3 (0.1)	0.05
Sinus arrhythmia（洞性不整脈）	3 (0.1)	0.05	0	0	1 (<0.1)	0.02
Ventricular arrhythmia（心室性不整脈）	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Ventricular fibrillation（心室細動）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Ventricular hypokinesia（心室壁運動低下）	2 (0.1)	0.03	0	0	1 (<0.1)	0.02
Accelerated idioventricular rhythm（頻脈性固有心室調律）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Aortic valve calcification（大動脈弁石灰化）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Arrhythmia supraventricular（上室性不整脈）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Atrial hypertrophy（心房肥大）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Bifascicular block（二束ブロック）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Bundle branch block（脚ブロック）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2　Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Bundle branch block bilateral（両側性脚ブロック）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Cardiac asthma（心臓性喘息）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Cardiac failure high output（高拍出性心不全）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Cardiac flutter（心粗動）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Cardiac tamponade（心タンポナーデ）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Cardiac valve disease（心臓弁膜疾患）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Cardiac valve sclerosis（心臓弁硬化症）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Cardiac ventricular thrombosis（心室血栓症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Cardiorenal syndrome（心腎症候群）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Cardiovascular disorder（心血管障害）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Cardiovascular insufficiency（心血管不全）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Congestive cardiomyopathy（うっ血性心筋症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Coronary artery aneurysm（冠動脈瘤）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Cyanosis（チアノーゼ）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Heart valve incompetence（心臓弁閉鎖不全）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Hypertensive cardiomyopathy（高血圧性心筋症）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Intracardiac thrombus（心臓内血栓）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Long QT syndrome（ＱＴ延長症候群）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Microvascular coronary artery disease（微小血管性冠動脈疾患）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Mitral valve stenosis（僧帽弁狭窄症）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Myocardial necrosis（心筋壊死）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Myocarditis（心筋炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Nodal arrhythmia（結節性不整脈）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Nodal rhythm（結節性調律）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Papillary muscle disorder（乳頭筋障害）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Pericardial cyst（心膜嚢胞）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Postinfarction angina（梗塞後狭心症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Pulmonary valve incompetence（肺動脈弁閉鎖不全症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Right atrial dilatation（右房拡張）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Right ventricular failure（右室不全）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Right ventricular hypertrophy（右室肥大）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Systolic dysfunction（収縮機能障害）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Tachycardia paroxysmal（発作性頻脈）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Trifascicular block（三束ブロック）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
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
Hypotension（低血圧）	58 (2.5)	1.02	57 (2.4)	0.96	62 (2.6)	1.04
Peripheral arterial occlusive disease（末梢動脈閉塞性疾患）	33 (1.4)	0.58	41 (1.7)	0.69	45 (1.9)	0.75

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aetae1expa001.sas 17SEP2015

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Intermittent claudication（間欠性跛行）	16 (0.7)	0.28	23 (1.0)	0.38	30 (1.3)	0.50
Peripheral vascular disorder（末梢血管障害）	21 (0.9)	0.36	14 (0.6)	0.23	10 (0.4)	0.17
Haematoma（血腫）	15 (0.6)	0.26	11 (0.5)	0.18	17 (0.7)	0.28
Orthostatic hypotension（起立性低血圧）	12 (0.5)	0.21	16 (0.7)	0.27	12 (0.5)	0.20
Peripheral artery stenosis（末梢動脈狭窄）	8 (0.3)	0.14	6 (0.3)	0.10	11 (0.5)	0.18
Peripheral ischaemia（末梢性虚血）	11 (0.5)	0.19	4 (0.2)	0.07	12 (0.5)	0.20
Aortic aneurysm（大動脈瘤）	5 (0.2)	0.09	3 (0.1)	0.05	9 (0.4)	0.15
Aortic stenosis（大動脈狭窄）	9 (0.4)	0.16	4 (0.2)	0.07	5 (0.2)	0.08
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
Extremity necrosis（四肢壊死）	7 (0.3)	0.12	6 (0.3)	0.10	9 (0.4)	0.15
Varicose vein（静脈瘤）	9 (0.4)	0.16	8 (0.3)	0.13	10 (0.4)	0.17
Aortic arteriosclerosis（大動脈硬化症）	7 (0.3)	0.12	0	0	5 (0.2)	0.08
Arteriosclerosis（動脈硬化症）	4 (0.2)	0.07	4 (0.2)	0.07	6 (0.3)	0.10
Blood pressure inadequately controlled（コントロール不良の血圧）	3 (0.1)	0.05	7 (0.3)	0.12	3 (0.1)	0.05
Femoral artery occlusion（大腿動脈閉塞）	1 (<0.1)	0.02	4 (0.2)	0.07	6 (0.3)	0.10
Hot flush（ほてり）	3 (0.1)	0.05	6 (0.3)	0.10	2 (0.1)	0.03
Hypertensive crisis（高血圧クリーゼ）	8 (0.3)	0.14	3 (0.1)	0.05	4 (0.2)	0.07
Peripheral venous disease（末梢静脈疾患）	6 (0.3)	0.10	7 (0.3)	0.12	6 (0.3)	0.10
Arterial disorder（動脈障害）	4 (0.2)	0.07	0	0	1 (<0.1)	0.02
Flushing（潮紅）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	4 (0.2)	0.07

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Ischaemia（虚血）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	4 (0.2)	0.07
Peripheral coldness（末梢冷感）	3 (0.1)	0.05	4 (0.2)	0.07	3 (0.1)	0.05
Phlebitis（静脈炎）	2 (0.1)	0.03	4 (0.2)	0.07	1 (<0.1)	0.02
Thrombophlebitis（血栓性静脈炎）	4 (0.2)	0.07	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02
Vascular calcification（血管石灰化）	4 (0.2)	0.07	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Accelerated hypertension（進行性高血圧）	0	0	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Aneurysm（動脈瘤）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Aortic dilatation（大動脈拡張）	0	0	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Aortic dissection（大動脈解離）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	0	0
Arterial occlusive disease（動脈閉塞性疾患）	0	0	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05
Arterial stenosis（動脈狭窄）	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Arteritis（動脈炎）	0	0	0	0	3 (0.1)	0.05
Embolism（塞栓症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	2 (0.1)	0.03
Haemorrhage（出血）	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03
Hypertensive emergency（高血圧緊急症）	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0
Hypovolaemic shock（血液量減少性ショック）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Iliac artery occlusion（腸骨動脈閉塞）	1 (<0.1)	0.02	0	0	2 (0.1)	0.03
Infarction（梗塞）	1 (<0.1)	0.02	0	0	2 (0.1)	0.03
Leriche syndrome（ルリーシュ症候群）	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0
Lymphoedema（リンパ浮腫）	1 (<0.1)	0.02	0	0	2 (0.1)	0.03
Peripheral artery aneurysm（末梢動脈瘤）	2 (0.1)	0.03	0	0	2 (0.1)	0.03

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Peripheral embolism（末梢血管塞栓症）	2 (0.1)	0.03	0	0	1 (<0.1)	0.02
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
Thrombosis（血栓症）	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05	3 (0.1)	0.05
Varicose ulceration（静脈瘤性潰瘍）	3 (0.1)	0.05	0	0	2 (0.1)	0.03
Vasculitis（血管炎）	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03
Venous occlusion（静脈閉塞）	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0
Venous thrombosis limb（四肢静脈血栓症）	2 (0.1)	0.03	0	0	1 (<0.1)	0.02
Angiodysplasia（血管異形成）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Angiopathy（血管障害）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Aortic calcification（大動脈石灰化）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Aortic elongation（大動脈延長）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Arterial haemorrhage（動脈出血）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Arterial insufficiency（動脈不全）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Arteriovenous fistula（動静脈瘻）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Bleeding varicose vein（出血性静脈瘤）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Circulatory collapse（循環虚脱）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Diabetic microangiopathy（糖尿病性微小血管症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Diabetic vascular disorder（糖尿病性血管障害）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Embolism arterial（動脈塞栓症）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Femoral artery embolism（大腿動脈塞栓症）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Hypertensive angiopathy（高血圧性血管障害）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Hypoperfusion（低潅流）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Intra-abdominal haematoma（腹腔内血腫）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Ischaemic limb pain（虚血性四肢痛）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Labile blood pressure（不安定血圧）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Lymphocele（リンパ嚢腫）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Lymphorrhoea（リンパ漏）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Lymphostasis（リンパうっ滞）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Malignant hypertension（悪性高血圧）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Microangiopathy（微小血管症）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Peripheral artery thrombosis（末梢動脈血栓症）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Poor peripheral circulation（末梢循環不良）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Post thrombotic syndrome（血栓後症候群）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Raynaud's phenomenon（レイノー現象）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Subclavian artery stenosis（鎖骨下動脈狭窄）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Subgaleal haematoma（帽状腱膜下血腫）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Vascular insufficiency（血行不全）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Vascular rupture（血管破裂）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Vascular stenosis（血管狭窄）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Venous thrombosis（静脈血栓症）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
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
Dyspnoea（呼吸困難）	88 (3.8)	1.55	60 (2.6)	1.01	68 (2.9)	1.14
Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	37 (1.6)	0.65	22 (0.9)	0.37	34 (1.5)	0.57
Oropharyngeal pain（口腔咽頭痛）	37 (1.6)	0.64	24 (1.0)	0.40	24 (1.0)	0.40
Sleep apnoea syndrome（睡眠時無呼吸症候群）	27 (1.2)	0.47	13 (0.6)	0.22	14 (0.6)	0.23
Asthma（喘息）	25 (1.1)	0.44	17 (0.7)	0.28	21 (0.9)	0.35
Epistaxis（鼻出血）	25 (1.1)	0.43	25 (1.1)	0.42	23 (1.0)	0.38
Dyspnoea exertional（労作性呼吸困難）	23 (1.0)	0.40	19 (0.8)	0.32	16 (0.7)	0.27
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
Nasal congestion（鼻閉）	12 (0.5)	0.21	10 (0.4)	0.17	13 (0.6)	0.22
Productive cough（湿性咳嗽）	13 (0.6)	0.23	15 (0.6)	0.25	10 (0.4)	0.17
Pleural effusion（胸水）	12 (0.5)	0.21	3 (0.1)	0.05	7 (0.3)	0.12
Haemoptysis（喀血）	10 (0.4)	0.17	2 (0.1)	0.03	4 (0.2)	0.07
Pulmonary oedema（肺水腫）	9 (0.4)	0.16	4 (0.2)	0.07	3 (0.1)	0.05
Respiratory failure（呼吸不全）	10 (0.4)	0.17	3 (0.1)	0.05	8 (0.3)	0.13
Respiratory tract congestion（気道うっ血）	10 (0.4)	0.17	2 (0.1)	0.03	5 (0.2)	0.08
Sinus congestion（副鼻腔うっ血）	8 (0.3)	0.14	3 (0.1)	0.05	9 (0.4)	0.15
Acute pulmonary oedema（急性肺水腫）	6 (0.3)	0.10	7 (0.3)	0.12	2 (0.1)	0.03
Atelectasis（無気肺）	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02	8 (0.3)	0.13
Bronchitis chronic（慢性気管支炎）	8 (0.3)	0.14	7 (0.3)	0.12	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

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Dysphonia（発声障害）	4 (0.2)	0.07	6 (0.3)	0.10	5 (0.2)	0.08
Pulmonary embolism（肺塞栓症）	4 (0.2)	0.07	0	0	6 (0.3)	0.10
Rhinorrhoea（鼻漏）	8 (0.3)	0.14	6 (0.3)	0.10	8 (0.3)	0.13
Wheezing（喘鳴）	6 (0.3)	0.10	6 (0.3)	0.10	3 (0.1)	0.05
Acute respiratory failure（急性呼吸不全）	4 (0.2)	0.07	5 (0.2)	0.08	3 (0.1)	0.05
Allergic cough（アレルギー性咳嗽）	0	0	4 (0.2)	0.07	0	0
Catarrh（カタル）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	4 (0.2)	0.07
Hiccups（しゃっくり）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	5 (0.2)	0.08
Hypoxia（低酸素症）	4 (0.2)	0.07	3 (0.1)	0.05	5 (0.2)	0.08
Pulmonary hypertension（肺高血圧症）	5 (0.2)	0.09	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Upper respiratory tract congestion（上気道うっ血）	5 (0.2)	0.09	0	0	0	0
Upper-airway cough syndrome（上気道咳症候群）	5 (0.2)	0.09	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05
Acute respiratory distress syndrome（急性呼吸窮迫症候群）	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0
Apnoea（無呼吸）	1 (<0.1)	0.02	0	0	2 (0.1)	0.03
Bronchial hyperreactivity（気管支反応性亢進）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	0	0
Bronchiectasis（気管支拡張症）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03
Chronic respiratory failure（慢性呼吸不全）	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03
Dry throat（咽喉乾燥）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	0	0
Emphysema（肺気腫）	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03
Interstitial lung disease（間質性肺疾患）	0	0	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05
Lung disorder（肺障害）	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02	0	0
Lung infiltration（肺浸潤）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	0	0
Nasal polyps（鼻茸）	3 (0.1)	0.05	0	0	3 (0.1)	0.05

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Nasal septum deviation（鼻中隔弯曲）	1 (<0.1)	0.02	0	0	3 (0.1)	0.05
Nasal turbinate hypertrophy（鼻甲介肥大）	1 (<0.1)	0.02	0	0	2 (0.1)	0.03
Obstructive airways disorder（閉塞性気道障害）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Orthopnoea（起坐呼吸）	0	0	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Paranasal sinus discomfort（副鼻腔不快感）	2 (0.1)	0.03	0	0	1 (<0.1)	0.02
Pleurisy（胸膜炎）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05
Pneumonia aspiration（誤嚥性肺炎）	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02
Pneumothorax（気胸）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03
Pulmonary congestion（肺うっ血）	1 (<0.1)	0.02	0	0	2 (0.1)	0.03
Pulmonary fibrosis（肺線維症）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05
Pulmonary mass（肺腫瘤）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05
Rales（ラ音）	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05	3 (0.1)	0.05
Reflux laryngitis（逆流性喉頭炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	2 (0.1)	0.03
Respiratory disorder（呼吸障害）	2 (0.1)	0.03	0	0	1 (<0.1)	0.02
Rhonchi（低音性連続性ラ音）	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0
Sinus disorder（副鼻腔障害）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Upper respiratory tract inflammation（上気道の炎症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	2 (0.1)	0.03
Allergic bronchitis（アレルギー性気管支炎）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Allergic pharyngitis（アレルギー性咽頭炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Allergic sinusitis（アレルギー性副鼻腔炎）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Aspiration（誤嚥）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Asthma late onset（遅発性喘息）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Asthmatic crisis（喘息クリーゼ）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Bronchial disorder（気管支障害）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Bronchial secretion retention（気管支分泌物貯留）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Bronchopulmonary disease（気管支肺疾患）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Choking（息詰まり）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Dyspnoea at rest（安静時呼吸困難）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Dyspnoea paroxysmal nocturnal（発作性夜間呼吸困難）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Haemothorax（血胸）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Hydrothorax（胸水症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Hyperventilation（過換気）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Idiopathic pulmonary fibrosis（特発性肺線維症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Increased upper airway secretion（上気道分泌増加）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Laryngeal haematoma（喉頭血腫）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Laryngeal inflammation（喉頭の炎症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Laryngeal oedema（喉頭浮腫）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Laryngeal pain（喉頭痛）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Lung hyperinflation（肺過膨脹）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Mediastinal haematoma（縦隔血腫）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Nasal discomfort（鼻部不快感）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Nasal obstruction（鼻閉塞）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Nasal ulcer（鼻潰瘍）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Nocturnal dyspnoea（夜間呼吸困難）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Oropharyngeal discomfort（口腔咽頭不快感）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Paranasal cyst（副鼻腔嚢胞）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Paranasal sinus haematoma（副鼻腔血腫）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Paranasal sinus hypersecretion（副鼻腔分泌過多）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Pharyngeal erythema（咽頭紅斑）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Pickwickian syndrome（ピックウィック症候群）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Pleural disorder（胸膜障害）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Pleural fibrosis（胸膜線維症）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Pleuritic pain（胸膜痛）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Pneumonitis（肺臓炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Pulmonary arterial hypertension（肺動脈性肺高血圧症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Pulmonary bulla（肺胞内嚢胞）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Pulmonary thrombosis（肺血栓症）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Pulmonary toxicity（肺毒性）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Respiratory arrest（呼吸停止）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Respiratory depression（呼吸抑制）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Respiratory distress（呼吸窮迫）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Respiratory tract irritation（気道刺激症状）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Restrictive pulmonary disease（拘束性肺疾患）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Rhinitis hypertrophic（肥厚性鼻炎）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Rhinitis perennial（通年性鼻炎）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Sneezing（くしゃみ）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Snoring（いびき）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Sputum discoloured（変色痰）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Sputum increased（喀痰増加）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Status asthmaticus（喘息発作重積）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Throat irritation（咽喉刺激感）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Tonsillar disorder（扁桃障害）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Tonsillar inflammation（扁桃の炎症）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Tracheal disorder（気管障害）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Upper airway obstruction（上気道閉塞）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Vasomotor rhinitis（血管運動性鼻炎）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Vocal cord disorder（声帯障害）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Vocal cord leukoplakia（声帯白斑症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Vocal cord polyp（声帯ポリープ）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Vocal cord thickening（声帯肥厚）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Yawning（あくび）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
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
Nausea（悪心）	88 (3.8)	1.56	79 (3.4)	1.34	74 (3.2)	1.24
Vomiting（嘔吐）	67 (2.9)	1.17	71 (3.0)	1.20	55 (2.3)	0.92
Abdominal pain（腹痛）	65 (2.8)	1.14	59 (2.5)	1.00	52 (2.2)	0.87
Dyspepsia（消化不良）	65 (2.8)	1.15	41 (1.7)	0.69	48 (2.0)	0.80
Gastritis（胃炎）	55 (2.4)	0.96	48 (2.0)	0.81	54 (2.3)	0.91
Abdominal pain upper（上腹部痛）	53 (2.3)	0.93	44 (1.9)	0.74	51 (2.2)	0.85
Gastrooesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患）	46 (2.0)	0.80	45 (1.9)	0.76	51 (2.2)	0.85
Dry mouth（口内乾燥）	11 (0.5)	0.19	33 (1.4)	0.55	19 (0.8)	0.32
Toothache（歯痛）	24 (1.0)	0.42	31 (1.3)	0.52	27 (1.2)	0.45
Abdominal distension（腹部膨満）	27 (1.2)	0.47	15 (0.6)	0.25	10 (0.4)	0.17
Large intestine polyp（大腸ポリープ）	22 (0.9)	0.38	27 (1.2)	0.45	25 (1.1)	0.42
Haemorrhoids（痔核）	26 (1.1)	0.45	25 (1.1)	0.42	22 (0.9)	0.36
Dental caries（齲歯）	21 (0.9)	0.36	19 (0.8)	0.32	20 (0.9)	0.33
Hiatus hernia（裂孔ヘルニア）	19 (0.8)	0.33	13 (0.6)	0.22	16 (0.7)	0.27
Abdominal discomfort（腹部不快感）	12 (0.5)	0.21	10 (0.4)	0.17	15 (0.6)	0.25
Abdominal pain lower（下腹部痛）	13 (0.6)	0.23	4 (0.2)	0.07	8 (0.3)	0.13
Dysphagia（嚥下障害）	15 (0.6)	0.26	7 (0.3)	0.12	6 (0.3)	0.10
Flatulence（放屁）	4 (0.2)	0.07	6 (0.3)	0.10	15 (0.6)	0.25
Inguinal hernia（鼠径ヘルニア）	9 (0.4)	0.16	12 (0.5)	0.20	13 (0.6)	0.22
Diverticulum（憩室）	8 (0.3)	0.14	12 (0.5)	0.20	11 (0.5)	0.18
Diverticulum intestinal（腸憩室）	11 (0.5)	0.19	8 (0.3)	0.13	8 (0.3)	0.13
Gastric ulcer（胃潰瘍）	11 (0.5)	0.19	10 (0.4)	0.17	6 (0.3)	0.10

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Irritable bowel syndrome（過敏性腸症候群）	5 (0.2)	0.09	8 (0.3)	0.13	11 (0.5)	0.18
Abdominal hernia（腹部ヘルニア）	2 (0.1)	0.03	6 (0.3)	0.10	9 (0.4)	0.15
Chronic gastritis（慢性胃炎）	9 (0.4)	0.16	9 (0.4)	0.15	7 (0.3)	0.12
Colitis（大腸炎）	8 (0.3)	0.14	9 (0.4)	0.15	5 (0.2)	0.08
Food poisoning（食中毒）	5 (0.2)	0.09	6 (0.3)	0.10	10 (0.4)	0.17
Gastritis erosive（びらん性胃炎）	6 (0.3)	0.10	4 (0.2)	0.07	9 (0.4)	0.15
Gastrointestinal haemorrhage（胃腸出血）	10 (0.4)	0.17	6 (0.3)	0.10	6 (0.3)	0.10
Cheilitis（口唇炎）	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05	8 (0.3)	0.13
Duodenal ulcer（十二指腸潰瘍）	7 (0.3)	0.12	8 (0.3)	0.13	3 (0.1)	0.05
Gastrointestinal disorder（胃腸障害）	8 (0.3)	0.14	2 (0.1)	0.03	4 (0.2)	0.07
Haematochezia（血便排泄）	3 (0.1)	0.05	3 (0.1)	0.05	7 (0.3)	0.12
Oesophagitis（食道炎）	6 (0.3)	0.10	5 (0.2)	0.08	5 (0.2)	0.08
Pancreatitis（膵炎）	5 (0.2)	0.09	6 (0.3)	0.10	4 (0.2)	0.07
Pancreatitis chronic（慢性膵炎）	7 (0.3)	0.12	3 (0.1)	0.05	0	0
Peptic ulcer（消化性潰瘍）	5 (0.2)	0.09	6 (0.3)	0.10	1 (<0.1)	0.02
Rectal haemorrhage（直腸出血）	6 (0.3)	0.10	6 (0.3)	0.10	7 (0.3)	0.12
Umbilical hernia（臍ヘルニア）	7 (0.3)	0.12	7 (0.3)	0.12	3 (0.1)	0.05
Anal fissure（裂肛）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	5 (0.2)	0.08
Aphthous stomatitis（アフタ性口内炎）	2 (0.1)	0.03	5 (0.2)	0.08	1 (<0.1)	0.02
Epigastric discomfort（心窩部不快感）	4 (0.2)	0.07	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Eructation（おくび）	4 (0.2)	0.07	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Faecal incontinence（便失禁）	4 (0.2)	0.07	4 (0.2)	0.07	1 (<0.1)	0.02

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Gastric polyps（胃ポリープ）	4 (0.2)	0.07	4 (0.2)	0.07	3 (0.1)	0.05
Haemorrhoidal haemorrhage（痔出血）	2 (0.1)	0.03	5 (0.2)	0.08	3 (0.1)	0.05
Impaired gastric emptying（胃排出不全）	4 (0.2)	0.07	0	0	4 (0.2)	0.07
Intestinal obstruction（腸閉塞）	5 (0.2)	0.09	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05
Melaena（メレナ）	4 (0.2)	0.07	4 (0.2)	0.07	1 (<0.1)	0.02
Periodontal disease（歯周病）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	5 (0.2)	0.08
Rectal polyp（直腸ポリープ）	1 (<0.1)	0.02	4 (0.2)	0.07	1 (<0.1)	0.02
Stomatitis（口内炎）	4 (0.2)	0.07	5 (0.2)	0.08	2 (0.1)	0.03
Upper gastrointestinal haemorrhage（上部消化管出血）	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03	5 (0.2)	0.08
Abdominal mass（腹部腫瘤）	0	0	2 (0.1)	0.03	0	0
Abdominal tenderness（腹部圧痛）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	0	0
Abnormal faeces（異常便）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Acid peptic disease（酸消化性障害）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Anal fistula（痔瘻）	0	0	2 (0.1)	0.03	0	0
Anal haemorrhage（肛門出血）	0	0	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03
Anal pruritus（肛門そう痒症）	3 (0.1)	0.05	0	0	2 (0.1)	0.03
Ascites（腹水）	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05	3 (0.1)	0.05
Breath odour（呼気臭）	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03
Crohn's disease（クローン病）	1 (<0.1)	0.02	0	0	3 (0.1)	0.05
Diabetic gastropathy（糖尿病性胃障害）	3 (0.1)	0.05	0	0	1 (<0.1)	0.02
Duodenal polyp（十二指腸ポリープ）	1 (<0.1)	0.02	0	0	2 (0.1)	0.03
Duodenitis（十二指腸炎）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Enteritis（小腸炎）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	0	0
Enterocolitis（腸炎）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Faecaloma（糞塊）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	0	0
Frequent bowel movements（排便回数増加）	0	0	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05
Functional gastrointestinal disorder（機能性胃腸障害）	2 (0.1)	0.03	0	0	1 (<0.1)	0.02
Gastric disorder（胃障害）	0	0	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02
Gastrointestinal angiodysplasia（胃腸管血管異形成）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	0	0
Gingival bleeding（歯肉出血）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	0	0
Gingival disorder（歯肉障害）	0	0	2 (0.1)	0.03	0	0
Gingival pain（歯肉痛）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	0	0
Glossodynia（舌痛）	1 (<0.1)	0.02	0	0	2 (0.1)	0.03
Haematemesis（吐血）	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05	3 (0.1)	0.05
Hyperchlorhydria（胃酸過多）	2 (0.1)	0.03	0	0	3 (0.1)	0.05
Ileus paralytic（麻痺性イレウス）	3 (0.1)	0.05	0	0	1 (<0.1)	0.02
Intestinal ischaemia（腸管虚血）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	0	0
Intestinal perforation（腸管穿孔）	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0
Intestinal polyp（腸管ポリープ）	3 (0.1)	0.05	0	0	0	0
Lip swelling（口唇腫脹）	1 (<0.1)	0.02	0	0	3 (0.1)	0.05
Loose tooth（弛緩歯）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	0	0
Mouth ulceration（口腔内潰瘍形成）	0	0	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03
Odynophagia（嚥下痛）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Oesophageal stenosis（食道狭窄）	0	0	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Oral pain（口腔内痛）	0	0	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Pancreatic cyst（膵嚢胞）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	0	0
Pancreatitis acute（急性膵炎）	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05
Paraesthesia oral（口の錯感覚）	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02
Proctitis（直腸炎）	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0
Small intestinal obstruction（小腸閉塞）	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03
Tooth deposit（歯の沈着物）	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0
Tooth disorder（歯の障害）	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03
Tooth loss（歯の脱落）	1 (<0.1)	0.02	0	0	2 (0.1)	0.03
Gastric ulcer haemorrhage（出血性胃潰瘍）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Gastric ulcer perforation（穿孔性胃潰瘍）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Gastric varices（胃静脈瘤）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Gastritis haemorrhagic（出血性胃炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Gastroduodenal ulcer（胃十二指腸潰瘍）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Gastroduodenitis（胃十二指腸炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Gastrointestinal inflammation（胃腸の炎症）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Gastrointestinal motility disorder（消化管運動障害）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Gastrointestinal mucosal disorder（胃腸粘膜障害）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Gastrointestinal pain（消化器痛）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Gastrointestinal sounds abnormal（胃腸音異常）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Gastrooesophageal sphincter insufficiency（胃食道括約筋機能不全）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Gingival hyperplasia（歯肉増殖）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Gingival swelling（歯肉腫脹）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Glossitis（舌炎）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Haemorrhoids thrombosed（血栓性痔核）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Hypoaesthesia oral（口の感覚鈍麻）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Ileus（イレウス）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Incarcerated umbilical hernia（嵌頓臍ヘルニア）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Inguinal hernia strangulated（絞扼性鼠径ヘルニア）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Intestinal haemorrhage（腸出血）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Intestinal mass（腸管腫瘤）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Intestinal scarring（腸瘢痕）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Large intestinal haemorrhage（大腸出血）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Large intestinal ulcer（大腸潰瘍）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Large intestine perforation（大腸穿孔）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Lip dry（口唇乾燥）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Lip haematoma（口唇血腫）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Lip haemorrhage（口唇出血）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Lip pain（口唇痛）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Localised intraabdominal fluid collection（限局性腹腔内液貯留）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Lumbar hernia（腰ヘルニア）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Mallory-Weiss syndrome（マロリー・ワイス症候群）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Mesenteric artery stenosis（腸間膜動脈狭窄）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Mesenteric vein thrombosis（腸間膜静脈血栓症）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Mouth cyst（口腔嚢胞）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Mouth haemorrhage（口腔内出血）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Noninfective gingivitis（非感染性歯肉炎）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Oedema mouth（口腔浮腫）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Oesophageal motility disorder（食道運動障害）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Oesophageal obstruction（食道閉塞症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Oesophageal spasm（食道痙攣）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Oesophageal ulcer（食道潰瘍）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Oesophagitis ulcerative（潰瘍性食道炎）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Oral cavity fistula（口腔瘻）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Oral disorder（口腔障害）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Pancreatic disorder（膵臓障害）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Pancreatic duct dilatation（膵管拡張）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Pancreatic enlargement（膵腫大）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Pancreatic insufficiency（膵機能不全）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Pancreatitis relapsing（再発性膵炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Parotid gland enlargement（耳下腺腫大）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Peptic ulcer haemorrhage（出血性消化性潰瘍）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Peptic ulcer perforation（穿孔性消化性潰瘍）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Peritoneal haemorrhage（腹膜出血）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Presbyoesophagus（老人性食道）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Proctalgia（肛門周囲痛）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Rectal discharge（直腸分泌物）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Rectal prolapse（直腸脱）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Rectal tenesmus（直腸しぶり）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Regurgitation（吐き戻し）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Retroperitoneal fibrosis（後腹膜線維症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Salivary duct obstruction（唾液管閉塞）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Salivary hypersecretion（流涎過多）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Small intestinal perforation（小腸穿孔）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Stress ulcer（ストレス潰瘍）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Subileus（亜イレウス）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Thrombosis mesenteric vessel（腸間膜血栓症）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Tongue coated（舌苔）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Tongue discolouration（舌変色）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Tongue dry（舌乾燥）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Tongue haematoma（舌血腫）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Tongue movement disturbance（舌の運動障害）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Tongue ulceration（舌潰瘍）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Tooth erosion（歯の磨耗）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Volvulus（腸の軸捻転）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Vomiting projectile（噴出性嘔吐）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Hepatobiliary disorders（肝胆道系障害）	98 (4.2)	1.73	83 (3.5)	1.41	97 (4.1)	1.64
Cholelithiasis（胆石症）	34 (1.5)	0.59	37 (1.6)	0.62	31 (1.3)	0.52
Hepatic steatosis（脂肪肝）	29 (1.2)	0.50	21 (0.9)	0.35	24 (1.0)	0.40
Bile duct stone（胆管結石）	1 (<0.1)	0.02	7 (0.3)	0.12	4 (0.2)	0.07
Cholecystitis（胆嚢炎）	6 (0.3)	0.10	5 (0.2)	0.08	8 (0.3)	0.13
Cholecystitis acute（急性胆嚢炎）	5 (0.2)	0.09	8 (0.3)	0.13	6 (0.3)	0.10
Cholecystitis chronic（慢性胆嚢炎）	4 (0.2)	0.07	0	0	3 (0.1)	0.05
Hepatic function abnormal（肝機能異常）	5 (0.2)	0.09	3 (0.1)	0.05	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
Bile duct obstruction（胆管閉塞）	3 (0.1)	0.05	0	0	1 (<0.1)	0.02
Cholestasis（胆汁うっ滞）	0	0	0	0	3 (0.1)	0.05
Gallbladder disorder（胆嚢障害）	1 (<0.1)	0.02	0	0	2 (0.1)	0.03
Gallbladder pain（胆嚢痛）	0	0	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Hepatic cirrhosis（肝硬変）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Hepatic cyst（肝嚢胞）	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05	0	0
Hepatic failure（肝不全）	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0
Hepatic pain（肝臓痛）	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0
Hepatitis（肝炎）	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0
Hypertransaminasaemia（高トランスアミナーゼ血症）	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0
Liver disorder（肝障害）	0	0	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03
Non-alcoholic steatohepatitis（非アルコール性脂肪性肝炎）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Portal hypertension（門脈圧亢進症）	0	0	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Autoimmune hepatitis（自己免疫性肝炎）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Biliary colic（胆道仙痛）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Biliary cyst（胆管嚢胞）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Biliary dilatation（胆管拡張）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Cholangitis（胆管炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Cirrhosis alcoholic（アルコール性肝硬変）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Dilatation intrahepatic duct acquired（後天性肝内胆管拡張症）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Drug-induced liver injury（薬物性肝障害）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Fatty liver alcoholic（アルコール性脂肪肝）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Gallbladder cholesterolosis（胆嚢コレステリン沈着症）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Gallbladder polyp（胆嚢ポリープ）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Hepatic calcification（肝石灰化）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Hepatic lesion（肝病変）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Hepatitis acute（急性肝炎）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Hepatitis cholestatic（胆汁うっ滞性肝炎）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Hepatosplenomegaly（肝脾腫大）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Hyperplastic cholecystopathy（過形成性胆嚢症）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Ischaemic hepatitis（虚血性肝炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Jaundice（黄疸）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Jaundice cholestatic（胆汁うっ滞性黄疸）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Liver injury（肝損傷）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Porcelain gallbladder（陶器様胆嚢）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Post cholecystectomy syndrome（胆嚢摘出術後症候群）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Sphincter of Oddi dysfunction（オッディ括約筋機能不全）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Steatohepatitis（脂肪性肝炎）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	392 (16.8)	7.59	350 (14.9)	6.46	406 (17.3)	7.59
Pruritus（そう痒症）	42 (1.8)	0.73	33 (1.4)	0.55	53 (2.3)	0.89
Rash（発疹）	34 (1.5)	0.59	43 (1.8)	0.72	53 (2.3)	0.89
Skin ulcer（皮膚潰瘍）	54 (2.3)	0.95	42 (1.8)	0.71	52 (2.2)	0.87
Eczema（湿疹）	27 (1.2)	0.47	25 (1.1)	0.42	21 (0.9)	0.35
Hyperhidrosis（多汗症）	28 (1.2)	0.49	22 (0.9)	0.37	16 (0.7)	0.27
Diabetic foot（糖尿病性足病変）	24 (1.0)	0.42	19 (0.8)	0.32	25 (1.1)	0.42
Erythema（紅斑）	12 (0.5)	0.21	11 (0.5)	0.18	23 (1.0)	0.38
Dermatitis（皮膚炎）	18 (0.8)	0.31	15 (0.6)	0.25	20 (0.9)	0.33
Dry skin（皮膚乾燥）	12 (0.5)	0.21	22 (0.9)	0.37	19 (0.8)	0.32
Hyperkeratosis（過角化）	14 (0.6)	0.24	17 (0.7)	0.28	16 (0.7)	0.27

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Skin lesion（皮膚病変）	17 (0.7)	0.29	10 (0.4)	0.17	17 (0.7)	0.28
Actinic keratosis（日光角化症）	6 (0.3)	0.10	13 (0.6)	0.22	15 (0.6)	0.25
Urticaria（蕁麻疹）	15 (0.6)	0.26	9 (0.4)	0.15	14 (0.6)	0.23
Dermatitis contact（接触性皮膚炎）	6 (0.3)	0.10	7 (0.3)	0.12	12 (0.5)	0.20
Ingrowing nail（嵌入爪）	10 (0.4)	0.17	9 (0.4)	0.15	12 (0.5)	0.20
Alopecia（脱毛症）	2 (0.1)	0.03	9 (0.4)	0.15	7 (0.3)	0.12
Blister（水疱）	7 (0.3)	0.12	9 (0.4)	0.15	6 (0.3)	0.10
Dermal cyst（皮膚嚢腫）	8 (0.3)	0.14	7 (0.3)	0.12	9 (0.4)	0.15
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
Pruritus generalised（全身性そう痒症）	2 (0.1)	0.03	9 (0.4)	0.15	4 (0.2)	0.07
Psoriasis（乾癬）	6 (0.3)	0.10	7 (0.3)	0.12	10 (0.4)	0.17
Seborrhoeic dermatitis（脂漏性皮膚炎）	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05	9 (0.4)	0.15
Skin fissures（皮膚亀裂）	1 (<0.1)	0.02	7 (0.3)	0.12	9 (0.4)	0.15
Cold sweat（冷汗）	7 (0.3)	0.12	6 (0.3)	0.10	6 (0.3)	0.10
Intertrigo（間擦疹）	4 (0.2)	0.07	2 (0.1)	0.03	7 (0.3)	0.12
Rash macular（斑状皮疹）	6 (0.3)	0.10	0	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
Skin hyperpigmentation（皮膚色素過剰）	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05	6 (0.3)	0.10
Skin irritation（皮膚刺激）	4 (0.2)	0.07	1 (<0.1)	0.02	8 (0.3)	0.13
Swelling face（顔面腫脹）	6 (0.3)	0.10	1 (<0.1)	0.02	0	0
Angioedema（血管浮腫）	5 (0.2)	0.09	1 (<0.1)	0.02	4 (0.2)	0.07
Decubitus ulcer（褥瘡性潰瘍）	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05	4 (0.2)	0.07
Lipohypertrophy（脂肪肥大症）	4 (0.2)	0.07	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Nail discolouration（爪変色）	0	0	0	0	4 (0.2)	0.07
Night sweats（寝汗）	4 (0.2)	0.07	2 (0.1)	0.03	4 (0.2)	0.07
Onychoclasis（爪破損）	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02	4 (0.2)	0.07
Rosacea（酒さ）	4 (0.2)	0.07	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05
Skin exfoliation（皮膚剥脱）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	4 (0.2)	0.07
Stasis dermatitis（うっ滞性皮膚炎）	4 (0.2)	0.07	3 (0.1)	0.05	4 (0.2)	0.07
Acne（ざ瘡）	0	0	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05
Blood blister（血性水疱）	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0
Cutis laxa（皮膚弛緩症）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	0	0
Dermatitis atopic（アトピー性皮膚炎）	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02
Dermatitis diaper（おむつ皮膚炎）	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03
Dermatosis（皮膚症）	0	0	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02
Diabetic ulcer（糖尿病性潰瘍）	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03
Ecchymosis（斑状出血）	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03
Eczema asteatotic（皮脂欠乏性湿疹）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Eczema nummular（貨幣状湿疹）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Hand dermatitis（手皮膚炎）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	0	0
Lentigo（黒子）	0	0	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03
Lipodystrophy acquired（後天性リポジストロフィー）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03
Miliaria（汗疹）	0	0	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Nail hypertrophy（爪肥厚）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05
Neurodermatitis（神経皮膚炎）	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Neuropathic ulcer（神経障害性潰瘍）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Onycholysis（爪甲離床症）	0	0	2 (0.1)	0.03	0	0
Onychomadesis（爪甲脱落症）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	0	0
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome（手掌・足底発赤知覚不全症候群）	0	0	2 (0.1)	0.03	0	0
Papule（丘疹）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03
Peau d'orange（ポードレンジ）	3 (0.1)	0.05	0	0	1 (<0.1)	0.02
Pemphigoid（類天疱瘡）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	0	0
Penile ulceration（陰茎潰瘍形成）	0	0	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05
Pigmentation disorder（色素沈着障害）	0	0	3 (0.1)	0.05	3 (0.1)	0.05
Pityriasis（粃糠疹）	0	0	3 (0.1)	0.05	0	0
Prurigo（痒疹）	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0
Pruritus allergic（アレルギー性そう痒症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	2 (0.1)	0.03
Purpura（紫斑）	0	0	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Purpura senile（老人性紫斑）	0	0	2 (0.1)	0.03	0	0
Rash erythematous（紅斑性皮疹）	0	0	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02
Rash generalised（全身性皮疹）	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03
Rash maculo-papular（斑状丘疹状皮疹）	2 (0.1)	0.03	0	0	2 (0.1)	0.03
Rash papular（丘疹性皮疹）	2 (0.1)	0.03	0	0	2 (0.1)	0.03
Skin discolouration（皮膚変色）	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Skin erosion（皮膚びらん）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	0	0
Skin maceration（皮膚軟化）	0	0	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Skin necrosis（皮膚壊死）	2 (0.1)	0.03	0	0	1 (<0.1)	0.02
Xeroderma（乾皮症）	0	0	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Alopecia areata（円形脱毛症）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Angiokeratoma（被角血管腫）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Asteatosis（皮脂欠乏症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Dermatitis acneiform（ざ瘡様皮膚炎）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Dermatitis bullous（水疱性皮膚炎）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Dermatitis psoriasiform（乾癬様皮膚炎）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Diabetic bullosis（糖尿病性水疱）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Drug eruption（薬疹）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Dyshidrotic eczema（異汗性湿疹）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Erythema multiforme（多形紅斑）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Erythema nodosum（結節性紅斑）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Erythrodermic psoriasis（乾癬性紅皮症）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Excessive granulation tissue（過剰肉芽組織）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Generalised erythema（全身紅斑）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Granuloma annulare（環状肉芽腫）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Haemorrhage subcutaneous（皮下出血）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Hair disorder（毛髪障害）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Hangnail（逆むけ）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Hidradenitis（汗腺炎）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Hirsutism（男性型多毛症）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Hypertrophic scar（肥厚性瘢痕）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Idiopathic urticaria（特発性蕁麻疹）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Ingrown hair（内方発育毛）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Leukoplakia（白斑症）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Lichen planus（扁平苔癬）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Lichen sclerosus（硬化性苔癬）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Lichenification（苔癬化）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Lichenoid keratosis（苔癬様角化症）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Livedo reticularis（網状皮斑）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Macule（斑）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Melanosis（メラノーシス）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Nail dystrophy（爪ジストロフィー）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Onychalgia（爪痛）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Onychogryphosis（爪甲鉤弯症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Onychomalacia（爪軟化症）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Palmar erythema（手掌紅斑）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Panniculitis（脂肪織炎）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Pemphigus（天疱瘡）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Petechiae（点状出血）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Photodermatosis（光線性皮膚症）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Photosensitivity reaction（光線過敏性反応）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Post inflammatory pigmentation change（炎症後色素沈着変化）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Precancerous skin lesion（前癌性皮膚病変）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Scab（痂皮）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Scar pain（瘢痕痛）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Scleroedema（浮腫性硬化症）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Skin disorder（皮膚障害）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Skin fibrosis（皮膚線維症）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Skin haemorrhage（皮膚出血）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Skin hypertrophy（皮膚肥厚）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Skin hypopigmentation（皮膚色素減少）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Skin induration（皮膚硬結）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Skin mass（皮膚腫瘤）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Skin odour abnormal（皮膚臭異常）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Skin oedema（皮膚浮腫）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Skin ulcer haemorrhage（出血性皮膚潰瘍）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Solar lentigo（日光黒子）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Toxic skin eruption（中毒性皮疹）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Umbilical erythema（臍紅斑）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Urticaria chronic（慢性蕁麻疹）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Vasculitic rash（血管炎性皮疹）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Vitiligo（尋常性白斑）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Xanthoma（黄色腫）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aetae1expa001.sas 17SEP2015

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	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）	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
Osteoarthritis（変形性関節症）	70 (3.0)	1.23	79 (3.4)	1.34	85 (3.6)	1.44
Musculoskeletal pain（筋骨格痛）	67 (2.9)	1.18	74 (3.2)	1.25	71 (3.0)	1.20
Muscle spasms（筋痙縮）	71 (3.0)	1.25	44 (1.9)	0.74	55 (2.3)	0.92
Myalgia（筋肉痛）	59 (2.5)	1.04	63 (2.7)	1.07	56 (2.4)	0.94
Neck pain（頚部痛）	34 (1.5)	0.59	26 (1.1)	0.43	31 (1.3)	0.52
Arthritis（関節炎）	28 (1.2)	0.49	22 (0.9)	0.37	15 (0.6)	0.25
Spinal osteoarthritis（変形性脊椎症）	17 (0.7)	0.29	22 (0.9)	0.37	27 (1.2)	0.45
Tendonitis（腱炎）	21 (0.9)	0.36	26 (1.1)	0.44	20 (0.9)	0.33
Rotator cuff syndrome（肩回旋筋腱板症候群）	14 (0.6)	0.24	23 (1.0)	0.39	15 (0.6)	0.25
Periarthritis（関節周囲炎）	16 (0.7)	0.28	13 (0.6)	0.22	21 (0.9)	0.35
Bursitis（滑液包炎）	17 (0.7)	0.29	13 (0.6)	0.22	19 (0.8)	0.32
Intervertebral disc protrusion（椎間板突出）	19 (0.8)	0.33	13 (0.6)	0.22	14 (0.6)	0.23
Muscular weakness（筋力低下）	14 (0.6)	0.24	11 (0.5)	0.18	18 (0.8)	0.30
Musculoskeletal chest pain（筋骨格系胸痛）	11 (0.5)	0.19	14 (0.6)	0.23	18 (0.8)	0.30
Trigger finger（弾発指）	18 (0.8)	0.31	17 (0.7)	0.28	19 (0.8)	0.32
Osteoporosis（骨粗鬆症）	2 (0.1)	0.03	14 (0.6)	0.23	11 (0.5)	0.18
Flank pain（側腹部痛）	7 (0.3)	0.12	6 (0.3)	0.10	12 (0.5)	0.20
Intervertebral disc degeneration（椎間板変性症）	8 (0.3)	0.14	3 (0.1)	0.05	11 (0.5)	0.18

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Joint swelling（関節腫脹）	8 (0.3)	0.14	12 (0.5)	0.20	4 (0.2)	0.07
Plantar fasciitis（足底筋膜炎）	10 (0.4)	0.17	8 (0.3)	0.13	11 (0.5)	0.18
Spinal column stenosis（脊柱管狭窄症）	12 (0.5)	0.21	5 (0.2)	0.08	10 (0.4)	0.17
Dupuytren's contracture（デュプイトラン拘縮）	4 (0.2)	0.07	8 (0.3)	0.13	10 (0.4)	0.17
Exostosis（外骨腫）	9 (0.4)	0.16	5 (0.2)	0.08	5 (0.2)	0.08
Foot deformity（足変形）	2 (0.1)	0.03	9 (0.4)	0.15	8 (0.3)	0.13
Osteopenia（骨減少症）	7 (0.3)	0.12	9 (0.4)	0.15	4 (0.2)	0.07
Costochondritis（肋軟骨炎）	4 (0.2)	0.07	7 (0.3)	0.12	2 (0.1)	0.03
Gouty arthritis（痛風性関節炎）	7 (0.3)	0.12	6 (0.3)	0.10	5 (0.2)	0.08
Groin pain（鼠径部痛）	2 (0.1)	0.03	5 (0.2)	0.08	8 (0.3)	0.13
Limb discomfort（四肢不快感）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	6 (0.3)	0.10
Musculoskeletal stiffness（筋骨格硬直）	4 (0.2)	0.07	5 (0.2)	0.08	8 (0.3)	0.13
Pathological fracture（病的骨折）	7 (0.3)	0.12	7 (0.3)	0.12	6 (0.3)	0.10
Rheumatoid arthritis（関節リウマチ）	6 (0.3)	0.10	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02
Synovial cyst（滑液嚢腫）	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02	8 (0.3)	0.13
Tendon disorder（腱障害）	5 (0.2)	0.09	6 (0.3)	0.10	4 (0.2)	0.07
Arthropathy（関節障害）	2 (0.1)	0.03	4 (0.2)	0.07	2 (0.1)	0.03
Bone pain（骨痛）	0	0	3 (0.1)	0.05	4 (0.2)	0.07
Cervical spinal stenosis（頚部脊柱管狭窄症）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	4 (0.2)	0.07
Coccydynia（尾骨痛）	1 (<0.1)	0.02	4 (0.2)	0.07	1 (<0.1)	0.02
Intervertebral disc disorder（椎間板障害）	5 (0.2)	0.09	3 (0.1)	0.05	4 (0.2)	0.07
Lumbar spinal stenosis（腰部脊柱管狭窄症）	3 (0.1)	0.05	4 (0.2)	0.07	5 (0.2)	0.08

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Monarthritis（単関節炎）	5 (0.2)	0.09	0	0	5 (0.2)	0.08
Musculoskeletal discomfort（筋骨格不快感）	4 (0.2)	0.07	0	0	0	0
Myositis（筋炎）	2 (0.1)	0.03	4 (0.2)	0.07	5 (0.2)	0.08
Neuropathic arthropathy（神経障害性関節症）	4 (0.2)	0.07	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03
Osteochondrosis（骨端症）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	5 (0.2)	0.08
Polymyalgia rheumatica（リウマチ性多発筋痛）	1 (<0.1)	0.02	4 (0.2)	0.07	3 (0.1)	0.05
Rhabdomyolysis（横紋筋融解症）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	5 (0.2)	0.08
Rheumatic disorder（リウマチ性障害）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	4 (0.2)	0.07
Spinal pain（脊椎痛）	2 (0.1)	0.03	4 (0.2)	0.07	1 (<0.1)	0.02
Tenosynovitis（腱鞘炎）	2 (0.1)	0.03	4 (0.2)	0.07	1 (<0.1)	0.02
Bone cyst（骨嚢腫）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	0	0
Bone fistula（骨瘻孔）	0	0	2 (0.1)	0.03	0	0
Chondrocalcinosis（軟骨石灰化症）	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03
Fibromyalgia（線維筋痛）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Fistula（瘻孔）	0	0	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Gouty tophus（痛風結節）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Haemarthrosis（出血性関節症）	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Intervertebral disc space narrowing（椎間板腔狭窄）	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02
Joint range of motion decreased（関節可動域低下）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Metatarsalgia（中足骨痛）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Muscle atrophy（筋萎縮）	0	0	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Muscle contracture（筋拘縮）	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05	3 (0.1)	0.05
Myalgia intercostal（肋間筋肉痛）	0	0	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Myofascial pain syndrome（筋膜疼痛症候群）	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05
Myopathy（ミオパチー）	2 (0.1)	0.03	0	0	2 (0.1)	0.03
Osteitis（骨炎）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Osteoarthropathy（骨関節障害）	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0
Osteoporotic fracture（骨粗鬆症性骨折）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	0	0
Pain in jaw（顎痛）	0	0	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03
Psoriatic arthropathy（乾癬性関節症）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03
Sacroiliitis（仙腸骨炎）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03
Scoliosis（側弯症）	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05	3 (0.1)	0.05
Spondylolisthesis（脊椎すべり症）	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05
Synovitis（滑膜炎）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05
Temporomandibular joint syndrome（顎関節症候群）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Tenosynovitis stenosans（狭窄性腱鞘炎）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Upper extremity mass（上肢腫瘤）	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05
Vertebral osteophyte（脊椎骨棘）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Arthritis reactive（反応性関節炎）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Axillary mass（腋窩腫瘤）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Back disorder（背部障害）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Bone disorder（骨障害）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Bone hyperpigmentation（骨色素過剰）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Bone lesion（骨病変）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Bone loss（骨喪失）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Bursa calcification（滑液包石灰化）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Bursal fluid accumulation（滑液貯留）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Chest wall cyst（胸壁嚢胞）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Chondritis（軟骨炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Chondrocalcinosis pyrophosphate（ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Compartment syndrome（コンパートメント症候群）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Connective tissue disorder（結合組織障害）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Dactylitis（指炎）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Diastasis recti abdominis（腹直筋離開）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Enthesopathy（腱付着部症）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Exostosis of jaw（顎骨の外骨腫）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Extremity contracture（四肢拘縮）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Facet joint syndrome（椎間関節症候群）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Fasciitis（筋膜炎）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Finger deformity（指変形）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Floating patella（膝蓋跳動）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Fracture delayed union（骨折の遷延治癒）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Fracture nonunion（骨折による偽関節）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Hypercreatinaemia（高クレアチン血症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Intervertebral disc compression（椎間板圧迫）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Jaw disorder（顎障害）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Joint crepitation（関節摩擦音）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Joint effusion（関節滲出液）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Joint hyperextension（関節過伸展）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Joint stiffness（関節硬直）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Juvenile idiopathic arthritis（若年性特発性関節炎）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Kyphosis（脊柱後弯症）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Lower extremity mass（下肢腫瘤）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Mixed connective tissue disease（混合性結合組織病）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Mobility decreased（運動性低下）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Muscle disorder（筋障害）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Muscle fatigue（筋肉疲労）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Muscle rigidity（筋固縮）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Muscle tightness（筋緊張）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Muscle twitching（筋攣縮）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Musculoskeletal disorder（筋骨格障害）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Neck mass（頚部腫瘤）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Nodal osteoarthritis（結節性変形性関節症）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Nuchal rigidity（項部硬直）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Osteitis deformans（変形性骨炎）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Osteochondritis（骨軟骨炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Osteomalacia（骨軟化症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Osteonecrosis（骨壊死）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Osteonecrosis of jaw（顎骨壊死）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Osteoporosis postmenopausal（閉経後骨粗鬆症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Patellofemoral pain syndrome（膝蓋大腿関節痛症候群）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Periostitis（骨膜炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Plantar fascial fibromatosis（足底腱膜線維腫症）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Polyarthritis（多発性関節炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Polymyositis（多発性筋炎）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Renal osteodystrophy（腎性骨異栄養症）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Rib deformity（肋骨の変形）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Scleroderma（強皮症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Spinal deformity（脊柱変形）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Spinal disorder（脊椎障害）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Spondylitis（脊椎炎）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Spondyloarthropathy（脊椎関節障害）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Tendon pain（腱痛）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Vertebral foraminal stenosis（椎間孔狭窄）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aetae1expa001.sas 17SEP2015

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Renal and urinary disorders（腎および尿路障害）	492 (21.1)	9.69	454 (19.4)	8.68	458 (19.6)	8.63
Renal impairment（腎機能障害）	77 (3.3)	1.35	73 (3.1)	1.24	73 (3.1)	1.23
Pollakiuria（頻尿）	34 (1.5)	0.59	61 (2.6)	1.04	57 (2.4)	0.96
Diabetic nephropathy（糖尿病性腎症）	49 (2.1)	0.86	32 (1.4)	0.54	38 (1.6)	0.63
Dysuria（排尿困難）	23 (1.0)	0.40	49 (2.1)	0.83	42 (1.8)	0.70
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
Proteinuria（蛋白尿）	38 (1.6)	0.66	31 (1.3)	0.52	21 (0.9)	0.35
Haematuria（血尿）	35 (1.5)	0.61	28 (1.2)	0.47	32 (1.4)	0.53
Microalbuminuria（ミクロアルブミン尿）	27 (1.2)	0.47	18 (0.8)	0.30	35 (1.5)	0.58
Nephrolithiasis（腎結石症）	35 (1.5)	0.61	22 (0.9)	0.37	31 (1.3)	0.52
Chronic kidney disease（慢性腎臓病）	31 (1.3)	0.54	23 (1.0)	0.38	29 (1.2)	0.48
Polyuria（多尿）	13 (0.6)	0.23	31 (1.3)	0.52	30 (1.3)	0.50
Nocturia（夜間頻尿）	19 (0.8)	0.33	23 (1.0)	0.38	19 (0.8)	0.32
Urinary incontinence（尿失禁）	14 (0.6)	0.24	21 (0.9)	0.35	19 (0.8)	0.32
Renal cyst（腎嚢胞）	18 (0.8)	0.31	18 (0.8)	0.30	13 (0.6)	0.22
Nephropathy（腎症）	17 (0.7)	0.29	10 (0.4)	0.17	12 (0.5)	0.20
Urinary retention（尿閉）	12 (0.5)	0.21	13 (0.6)	0.22	8 (0.3)	0.13
Calculus ureteric（尿管結石）	9 (0.4)	0.16	2 (0.1)	0.03	4 (0.2)	0.07
Micturition urgency（尿意切迫）	5 (0.2)	0.09	10 (0.4)	0.17	6 (0.3)	0.10
Albuminuria（アルブミン尿）	3 (0.1)	0.05	7 (0.3)	0.12	4 (0.2)	0.07
Renal colic（腎仙痛）	7 (0.3)	0.12	7 (0.3)	0.12	4 (0.2)	0.07
Azotaemia（高窒素血症）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	4 (0.2)	0.07
Calculus urinary（尿路結石）	5 (0.2)	0.09	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02
Glycosuria（糖尿）	0	0	1 (<0.1)	0.02	5 (0.2)	0.08

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Incontinence（失禁）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	4 (0.2)	0.07
Leukocyturia（白血球尿）	4 (0.2)	0.07	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Urethral stenosis（尿道狭窄）	3 (0.1)	0.05	4 (0.2)	0.07	3 (0.1)	0.05
Acute prerenal failure（急性腎前性腎不全）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	0	0
Bladder hypertrophy（膀胱壁肥厚）	1 (<0.1)	0.02	0	0	2 (0.1)	0.03
Bladder pain（膀胱痛）	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0
Bladder spasm（膀胱痙縮）	1 (<0.1)	0.02	0	0	2 (0.1)	0.03
Calculus bladder（膀胱結石）	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02	0	0
Cystitis haemorrhagic（出血性膀胱炎）	2 (0.1)	0.03	0	0	2 (0.1)	0.03
Hydronephrosis（水腎症）	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05
Hypertensive nephropathy（高血圧性腎症）	0	0	2 (0.1)	0.03	0	0
Hypertonic bladder（緊張性膀胱）	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03
Ketonuria（ケトン尿）	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Lower urinary tract symptoms（下部尿路症状）	0	0	2 (0.1)	0.03	0	0
Nephrocalcinosis（腎石灰沈着症）	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03
Neurogenic bladder（神経因性膀胱）	0	0	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05
Renal artery arteriosclerosis（腎動脈の動脈硬化症）	3 (0.1)	0.05	0	0	0	0
Renal artery stenosis（腎動脈狭窄症）	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Renal infarct（腎梗塞）	0	0	2 (0.1)	0.03	0	0
Renal pain（腎臓痛）	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02
Renal tubular necrosis（腎尿細管壊死）	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Stress urinary incontinence（腹圧性尿失禁）	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02	0	0
Ureteric obstruction（尿管閉塞）	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03
Urge incontinence（切迫性尿失禁）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Urinary bladder polyp（膀胱ポリープ）	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Urinary tract disorder（尿路障害）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03
Urinary tract obstruction（尿路閉塞）	0	0	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Urine flow decreased（尿流量減少）	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03
Urine odour abnormal（尿臭異常）	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03
Anuria（無尿）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Bladder disorder（膀胱障害）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Bladder diverticulum（膀胱憩室）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Bladder irritation（膀胱刺激症状）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Bladder neck sclerosis（膀胱頚部硬化症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Bladder obstruction（膀胱閉塞）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Bladder outlet obstruction（膀胱出口部閉塞）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Bladder prolapse（膀胱脱）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Calculus urethral（尿道結石）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Choluria（黄疸尿）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Chromaturia（着色尿）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Cystitis glandularis（腺性膀胱炎）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Cystitis interstitial（間質性膀胱炎）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aetae1expa001.sas 17SEP2015

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Cystitis-like symptom（膀胱炎様症状）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Enuresis（遺尿）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Focal segmental glomerulosclerosis（巣状分節性糸球体硬化症）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Glomerulonephritis chronic（慢性糸球体腎炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Hypercalciuria（高カルシウム尿症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Hyperuricosuria（高尿酸尿症）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Hypotonic urinary bladder（低緊張性膀胱）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Kidney fibrosis（腎線維症）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Micturition disorder（排尿異常）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Nephritis（腎炎）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Nephropathy toxic（中毒性ネフロパシー）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Nephrosclerosis（腎硬化症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Nephrotic syndrome（ネフローゼ症候群）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Obstructive uropathy（閉塞性尿路疾患）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Oliguria（乏尿）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Prerenal failure（腎前性腎不全）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Renal artery occlusion（腎動脈閉塞）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Renal disorder（腎障害）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Renal injury（腎損傷）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Renal mass（腎腫瘤）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Sterile pyuria（無菌性膿尿）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Terminal dribbling（終末尿滴下）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Tubulointerstitial nephritis（尿細管間質性腎炎）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Ureterocele（尿管瘤）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Urethral discharge（尿道分泌物）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Urethral pain（尿道痛）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Urethritis noninfective（非感染性尿道炎）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Urinary bladder haemorrhage（膀胱出血）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Urine abnormality（尿異常）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Urogenital disorder（尿生殖器障害）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Reproductive system and breast disorders（生殖系および乳房障害）	136 (5.8)	2.44	218 (9.3)	3.86	220 (9.4)	3.87
Benign prostatic hyperplasia（良性前立腺肥大症）	52 (2.2)	0.91	47 (2.0)	0.79	53 (2.3)	0.89
Balanoposthitis（亀頭包皮炎）	3 (0.1)	0.05	38 (1.6)	0.64	30 (1.3)	0.50
Vulvovaginal pruritus（外陰腟そう痒症）	5 (0.2)	0.09	23 (1.0)	0.39	34 (1.5)	0.57
Erectile dysfunction（勃起不全）	14 (0.6)	0.24	24 (1.0)	0.40	20 (0.9)	0.33
Pruritus genital（陰部そう痒症）	3 (0.1)	0.05	15 (0.6)	0.25	19 (0.8)	0.32
Prostatitis（前立腺炎）	14 (0.6)	0.24	13 (0.6)	0.22	13 (0.6)	0.22
Gynaecomastia（女性化乳房）	6 (0.3)	0.10	6 (0.3)	0.10	4 (0.2)	0.07
Prostatism（前立腺症）	5 (0.2)	0.09	2 (0.1)	0.03	6 (0.3)	0.10
Prostatomegaly（前立腺腫大）	6 (0.3)	0.10	4 (0.2)	0.07	3 (0.1)	0.05

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Vaginal haemorrhage（腟出血）	1 (<0.1)	0.02	5 (0.2)	0.08	6 (0.3)	0.10
Cystocele（膀胱瘤）	1 (<0.1)	0.02	5 (0.2)	0.08	3 (0.1)	0.05
Genital rash（性器発疹）	0	0	3 (0.1)	0.05	5 (0.2)	0.08
Penile erythema（陰茎紅斑）	0	0	2 (0.1)	0.03	4 (0.2)	0.07
Vulvovaginal discomfort（外陰腟不快感）	0	0	5 (0.2)	0.08	1 (<0.1)	0.02
Atrophic vulvovaginitis（萎縮性外陰腟炎）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Breast mass（乳房腫瘤）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Breast pain（乳房痛）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Endometrial hyperplasia（子宮内膜増殖症）	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0
Epididymal cyst（精巣上体嚢胞）	0	0	3 (0.1)	0.05	0	0
Genital discomfort（性器不快感）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03
Genital erythema（性器紅斑）	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03
Genital tract inflammation（生殖器の炎症）	0	0	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Nipple pain（乳頭痛）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Ovarian cyst（卵巣嚢胞）	0	0	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05
Pelvic pain（骨盤痛）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Penile oedema（陰茎浮腫）	0	0	2 (0.1)	0.03	0	0
Penile pain（陰茎痛）	0	0	3 (0.1)	0.05	0	0
Penis disorder（陰茎障害）	0	0	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03
Postmenopausal haemorrhage（閉経後出血）	1 (<0.1)	0.02	0	0	2 (0.1)	0.03
Rectocele（直腸瘤）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Testicular pain（精巣痛）	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Uterine polyp（子宮ポリープ）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03
Uterine prolapse（子宮脱）	0	0	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02
Vaginal discharge（膣分泌物）	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02
Vulvovaginal pain（外陰膣痛）	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03
Acquired phimosis（後天性包茎）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Adnexa uteri cyst（子宮付属器嚢胞）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Breast calcifications（乳房石灰化）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Breast enlargement（乳房腫大）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Breast haematoma（乳房血腫）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Breast swelling（乳房腫脹）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Cervical cyst（子宮頚部嚢胞）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Cervical discharge（子宮頚管分泌）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Cervical polyp（子宮頚管ポリープ）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Dysmenorrhoea（月経困難症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Dyspareunia（性交困難）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Endometrial hypertrophy（子宮内膜肥厚）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Fibrocystic breast disease（線維嚢胞性乳腺疾患）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Genital lesion（生殖器病変）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Genital prolapse（性器脱）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Haematospermia（血精液症）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Menopausal symptoms（閉経期症状）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Menorrhagia（月経過多）	0	0	0	0	1 (0.1)	0.02
Menstrual disorder（月経障害）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Menstruation delayed（月経遅延）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Metrorrhagia（不正子宮出血）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Nipple inflammation（乳頭の炎症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Nipple swelling（乳頭腫脹）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Penile size reduced（陰茎縮小）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Penile swelling（陰茎腫脹）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Peyronie's disease（ペイロニー病）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Premenstrual syndrome（月経前症候群）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Priapism（持続勃起症）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Prostatic cyst（前立腺嚢胞）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Prostatic dysplasia（前立腺異形成）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Prostatic obstruction（前立腺閉塞）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Scrotal haematocoele（陰嚢血瘤）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Scrotal oedema（陰嚢浮腫）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Scrotal pain（陰嚢痛）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Scrotal swelling（陰嚢腫脹）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Spermatocele（精液瘤）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Testicular atrophy（精巣萎縮）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Uterine disorder（子宮障害）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Uterovaginal prolapse（子宮腟脱）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Vaginal cyst（腟嚢胞）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Vaginal inflammation（腟の炎症）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Vaginal prolapse（腟脱）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Varicocele（精索静脈瘤）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Vulval disorder（外陰部障害）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Vulvovaginal burning sensation（外陰腟灼熱感）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Vulvovaginal disorder（外陰腟障害）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Vulvovaginal dryness（外陰腟乾燥）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Vulvovaginal erythema（外陰腟紅斑）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Vulvovaginal swelling（外陰腟腫脹）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Congenital, familial and genetic disorders（先天性、家族性および遺伝性障害）	18 (0.8)	0.31	15 (0.6)	0.25	24 (1.0)	0.40
Phimosis（包茎）	3 (0.1)	0.05	5 (0.2)	0.08	14 (0.6)	0.23
Hydrocele（陰嚢水瘤）	3 (0.1)	0.05	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03
Type V hyperlipidaemia（５型高脂血症）	0	0	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03
Adenomatous polyposis coli（大腸腺腫性ポリポーシス）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Arteriovenous malformation（動静脈奇形）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Atrial septal defect（心房中隔欠損症）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Cardiac septal defect（心中隔欠損）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Congenital anomalies of ear ossicles（先天性耳小骨異常）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Congenital corneal anomaly（先天性角膜異常）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Corneal dystrophy（角膜ジストロフィー）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Distichiasis（睫毛重生）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Double ureter (重複尿管）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Epidermal naevus（表皮母斑）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Exomphalos（臍帯ヘルニア）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Gastrointestinal malformation（胃腸奇形）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Gilbert's syndrome（ジルベール症候群）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Hypertrophic cardiomyopathy（肥大型心筋症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Ichthyosis（魚鱗癬）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Muscular dystrophy（筋ジストロフィー）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Porokeratosis（汗孔角化症）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Pyloric stenosis（幽門狭窄）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Thalassaemia（サラセミア）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Thalassaemia beta（βサラセミア）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Ventricular septal defect（心室中隔欠損症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
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
Fatigue（疲労）	70 (3.0)	1.23	52 (2.2)	0.88	63 (2.7)	1.06
Asthenia（無力症）	51 (2.2)	0.89	39 (1.7)	0.66	50 (2.1)	0.84
Pyrexia（発熱）	52 (2.2)	0.91	49 (2.1)	0.83	30 (1.3)	0.50
Chest discomfort（胸部不快感）	38 (1.6)	0.66	34 (1.4)	0.57	38 (1.6)	0.64
Non-cardiac chest pain（非心臓性胸痛）	20 (0.9)	0.35	24 (1.0)	0.40	34 (1.5)	0.57
Peripheral swelling（末梢腫脹）	32 (1.4)	0.56	12 (0.5)	0.20	21 (0.9)	0.35
Oedema（浮腫）	28 (1.2)	0.49	8 (0.3)	0.13	11 (0.5)	0.18
Malaise（倦怠感）	18 (0.8)	0.31	25 (1.1)	0.42	25 (1.1)	0.42
Pain（疼痛）	21 (0.9)	0.37	13 (0.6)	0.22	21 (0.9)	0.35
Thirst（口渇）	5 (0.2)	0.09	7 (0.3)	0.12	19 (0.8)	0.32
Influenza like illness（インフルエンザ様疾患）	11 (0.5)	0.19	15 (0.6)	0.25	13 (0.6)	0.22
Death（死亡）	12 (0.5)	0.21	10 (0.4)	0.17	5 (0.2)	0.08
Inflammation（炎症）	6 (0.3)	0.10	4 (0.2)	0.07	9 (0.4)	0.15
Adverse drug reaction（医薬品副作用）	6 (0.3)	0.10	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05
Chills（悪寒）	7 (0.3)	0.12	8 (0.3)	0.13	7 (0.3)	0.12
Cyst（嚢胞）	5 (0.2)	0.09	6 (0.3)	0.10	4 (0.2)	0.07
Discomfort（不快感）	6 (0.3)	0.10	4 (0.2)	0.07	5 (0.2)	0.08
Gait disturbance（歩行障害）	5 (0.2)	0.09	6 (0.3)	0.10	4 (0.2)	0.07
Polyp（ポリープ）	6 (0.3)	0.10	5 (0.2)	0.08	1 (<0.1)	0.02
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
Face oedema（顔面浮腫）	4 (0.2)	0.07	0	0	2 (0.1)	0.03
Facial pain（顔面痛）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	4 (0.2)	0.07

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aetae1expa001.sas 17SEP2015

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
General physical health deterioration（全身健康状態低下）	4 (0.2)	0.07	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Hunger（空腹）	1 (<0.1)	0.02	4 (0.2)	0.07	4 (0.2)	0.07
Local swelling（局所腫脹）	4 (0.2)	0.07	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Nodule（小結節）	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05	4 (0.2)	0.07
Ulcer（潰瘍）	2 (0.1)	0.03	0	0	5 (0.2)	0.08
Axillary pain（腋窩痛）	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03
Crepitations（捻髪音）	0	0	2 (0.1)	0.03	0	0
Device dislocation（医療機器位置異常）	0	0	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02
Device occlusion（医療機器閉塞）	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03
Drug ineffective（薬効欠如）	0	0	0	0	3 (0.1)	0.05
Drug intolerance（薬物不耐性）	0	0	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03
Exercise tolerance decreased（運動耐性低下）	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03
Feeling hot（熱感）	0	0	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Feeling jittery（びくびく感）	0	0	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Foreign body reaction（異物反応）	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03
Granuloma (肉芽腫)	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	0	0
Hernia（ヘルニア）	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05
Impaired healing（治癒不良）	0	0	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03
Injection site pain（注射部位疼痛）	3 (0.1)	0.05	0	0	0	0
Localised oedema（限局性浮腫）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Medical device pain（医療機器による疼痛）	0	0	0	0	3 (0.1)	0.05
Metaplasia（化生）	0	0	2 (0.1)	0.03	0	0
Multi-organ failure（多臓器不全）	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Oversensing（オーバーセンシング）	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0
Sudden cardiac death（心突然死）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03
Suprapubic pain（恥骨上痛）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	0	0
Swelling（腫脹）	1 (<0.1)	0.02	0	0	3 (0.1)	0.05
Temperature intolerance（温度変化不耐症）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Application site irritation（適用部位刺激感）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Catheter site haematoma（カテーテル留置部位血腫）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Catheter site inflammation（カテーテル留置部位炎症）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Catheter site phlebitis（カテーテル留置部位静脈炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Chronic fatigue syndrome（慢性疲労症候群）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Device battery issue（医療機器バッテリー問題）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Device breakage（医療機器破損）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Device defective（医療機器欠陥）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Device deposit issue（医療機器沈着物の問題）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Device difficult to use（使用困難な医療機器）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Device malfunction（医療機器機能不良）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Device pacing issue（医療機器ペーシング問題）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Drowning（溺死）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Dysplasia（異形成）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Extravasation（溢出）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Feeling abnormal（異常感）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Feeling cold（冷感）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Feeling of body temperature change（体温変動感）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Generalised oedema（全身性浮腫）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Gravitational oedema（重力性浮腫）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Hyperthermia（高熱）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Hypertrophy（肥大）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Ill-defined disorder（不明確な障害）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Implant site haematoma（埋込み部位血腫）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Implant site necrosis（埋込み部位壊死）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Implant site ulcer（埋込み部位潰瘍）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Inflammatory pain（炎症性疼痛）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Infusion site inflammation（注入部位炎症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Injection site bruising（注射部位内出血）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Injection site extravasation（注射部位漏出）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Injection site haematoma（注射部位血腫）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Injection site induration（注射部位硬結）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Injection site inflammation（注射部位炎症）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Injection site mass（注射部位腫瘤）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Injection site nodule（注射部位結節）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Injury associated with device（医療機器関連損傷）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Mass（腫瘤）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Medical device discomfort（医療機器不快感）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Meteoropathy（気象病）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Microlithiasis（微石症）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Mucosal dryness（粘膜乾燥）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Mucosal membrane hyperplasia（粘膜過形成）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Necrobiosis（類壊死）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Pacemaker generated arrhythmia（ペースメーカー原性不整脈）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Patient-device incompatibility（患者と医療機器の不適合）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Perforated ulcer（穿孔性潰瘍）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Pre-existing condition improved（先行疾患の改善）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Puncture site haemorrhage（穿刺部位出血）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Soft tissue inflammation（軟部組織の炎症）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Stent malfunction（ステント機能不良）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Strangulated hernia（絞扼性ヘルニア）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Systemic inflammatory response syndrome（全身性炎症反応症候群）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Tenderness（圧痛）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Unevaluable event（評価不能の事象）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Vessel puncture site haematoma（血管穿刺部位血腫）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Investigations（臨床検査）	552 (23.7)	11.23	478 (20.4)	9.19	501 (21.4)	9.57
Blood creatine phosphokinase increased（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）	86 (3.7)	1.52	74 (3.2)	1.26	64 (2.7)	1.07
Lipase increased（リパーゼ増加）	70 (3.0)	1.23	58 (2.5)	0.98	65 (2.8)	1.09
Glycosylated haemoglobin increased（グリコヘモグロビン増加）	66 (2.8)	1.16	29 (1.2)	0.49	36 (1.5)	0.60
Blood creatinine increased（血中クレアチニン増加）	63 (2.7)	1.10	37 (1.6)	0.62	39 (1.7)	0.65
Weight decreased（体重減少）	27 (1.2)	0.47	42 (1.8)	0.71	51 (2.2)	0.86
Blood glucose increased（血中ブドウ糖増加）	40 (1.7)	0.70	14 (0.6)	0.23	18 (0.8)	0.30
Urine albumin/creatinine ratio increased（尿中アルブミン／クレアチニン比増加）	35 (1.5)	0.61	23 (1.0)	0.39	24 (1.0)	0.40
Blood pressure increased（血圧上昇）	29 (1.2)	0.50	25 (1.1)	0.42	22 (0.9)	0.37
Blood magnesium decreased（血中マグネシウム減少）	24 (1.0)	0.42	12 (0.5)	0.20	4 (0.2)	0.07
Blood triglycerides increased（血中トリグリセリド増加）	12 (0.5)	0.21	23 (1.0)	0.38	21 (0.9)	0.35
Glomerular filtration rate decreased（糸球体濾過率減少）	20 (0.9)	0.35	23 (1.0)	0.38	19 (0.8)	0.32
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

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Blood uric acid increased（血中尿酸増加）	19 (0.8)	0.33	5 (0.2)	0.08	7 (0.3)	0.12
Blood alkaline phosphatase increased（血中アルカリホスファターゼ増加）	17 (0.7)	0.29	12 (0.5)	0.20	13 (0.6)	0.22
Blood potassium increased（血中カリウム増加）	15 (0.6)	0.26	10 (0.4)	0.17	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
Blood urea increased（血中尿素増加）	14 (0.6)	0.24	14 (0.6)	0.23	15 (0.6)	0.25
Cardiac murmur（心雑音）	3 (0.1)	0.05	13 (0.6)	0.22	12 (0.5)	0.20
Electrocardiogram QT prolonged（心電図ＱＴ延長）	13 (0.6)	0.23	4 (0.2)	0.07	8 (0.3)	0.13
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
Weight increased（体重増加）	11 (0.5)	0.19	15 (0.6)	0.25	6 (0.3)	0.10
Eosinophil count increased（好酸球数増加）	6 (0.3)	0.10	11 (0.5)	0.18	9 (0.4)	0.15
Haemoglobin decreased（ヘモグロビン減少）	12 (0.5)	0.21	8 (0.3)	0.13	6 (0.3)	0.10
Low density lipoprotein increased（低比重リポ蛋白増加）	5 (0.2)	0.09	11 (0.5)	0.18	3 (0.1)	0.05
Hepatic enzyme increased（肝酵素上昇）	7 (0.3)	0.12	10 (0.4)	0.17	10 (0.4)	0.17
Prostatic specific antigen increased（前立腺特異性抗原増加）	2 (0.1)	0.03	10 (0.4)	0.17	5 (0.2)	0.08
Bacterial test positive（細菌検査陽性）	3 (0.1)	0.05	6 (0.3)	0.10	2 (0.1)	0.03

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Blood calcium increased（血中カルシウム増加）	6 (0.3)	0.10	3 (0.1)	0.05	4 (0.2)	0.07
Blood cholesterol increased（血中コレステロール増加）	6 (0.3)	0.10	8 (0.3)	0.13	8 (0.3)	0.13
Blood creatine phosphokinase MB increased（血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加）	7 (0.3)	0.12	4 (0.2)	0.07	6 (0.3)	0.10
Blood glucose decreased（血中ブドウ糖減少）	3 (0.1)	0.05	3 (0.1)	0.05	7 (0.3)	0.12
Blood lactate dehydrogenase increased（血中乳酸脱水素酵素増加）	5 (0.2)	0.09	6 (0.3)	0.10	8 (0.3)	0.13
Carotid bruit (頚動脈雑音）	3 (0.1)	0.05	5 (0.2)	0.08	6 (0.3)	0.10
Electrocardiogram T wave inversion（心電図Ｔ波逆転）	2 (0.1)	0.03	7 (0.3)	0.12	7 (0.3)	0.12
Fungal test positive（真菌検査陽性）	2 (0.1)	0.03	7 (0.3)	0.12	7 (0.3)	0.12
High density lipoprotein decreased（高比重リポ蛋白減少）	0	0	2 (0.1)	0.03	7 (0.3)	0.12
Platelet count decreased（血小板数減少）	7 (0.3)	0.12	5 (0.2)	0.08	5 (0.2)	0.08
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
Urine analysis abnormal（尿検査異常）	7 (0.3)	0.12	7 (0.3)	0.12	5 (0.2)	0.08
Urine leukocyte esterase positive（尿中白血球エステラーゼ陽性）	7 (0.3)	0.12	4 (0.2)	0.07	3 (0.1)	0.05
Vitamin D decreased（ビタミンＤ減少）	6 (0.3)	0.10	6 (0.3)	0.10	4 (0.2)	0.07
Amylase increased（アミラーゼ増加）	2 (0.1)	0.03	0	0	4 (0.2)	0.07
Apolipoprotein B increased（アポリポ蛋白Ｂ増加）	4 (0.2)	0.07	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Blood bicarbonate decreased（血中重炭酸塩減少）	4 (0.2)	0.07	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
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
Blood potassium decreased（血中カリウム減少）	4 (0.2)	0.07	4 (0.2)	0.07	5 (0.2)	0.08
Blood testosterone decreased（血中テストステロン減少）	2 (0.1)	0.03	4 (0.2)	0.07	4 (0.2)	0.07
Blood thyroid stimulating hormone increased（血中甲状腺刺激ホルモン増加）	1 (<0.1)	0.02	4 (0.2)	0.07	2 (0.1)	0.03
Body temperature increased（体温上昇）	4 (0.2)	0.07	0	0	1 (<0.1)	0.02
Catheterisation cardiac（心カテーテル検査）	1 (<0.1)	0.02	4 (0.2)	0.07	0	0
Electrocardiogram ST segment depression（心電図ＳＴ部分下降）	4 (0.2)	0.07	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02
Electrocardiogram abnormal（心電図異常）	4 (0.2)	0.07	4 (0.2)	0.07	4 (0.2)	0.07
Glycosylated haemoglobin decreased（グリコヘモグロビン減少）	0	0	0	0	4 (0.2)	0.07
Haematocrit increased（ヘマトクリット増加）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	5 (0.2)	0.08
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
Neutrophil count decreased（好中球数減少）	0	0	4 (0.2)	0.07	0	0
Renal function test abnormal（腎機能検査異常）	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03	4 (0.2)	0.07
Urine output increased（尿量増加）	2 (0.1)	0.03	4 (0.2)	0.07	3 (0.1)	0.05

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
White blood cell count increased（白血球数増加）	3 (0.1)	0.05	4 (0.2)	0.07	3 (0.1)	0.05
White blood cells urine positive（尿中白血球陽性）	5 (0.2)	0.09	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05
Angiogram（血管造影）	2 (0.1)	0.03	0	0	1 (<0.1)	0.02
Arteriogram coronary（冠血管造影）	2 (0.1)	0.03	0	0	1 (<0.1)	0.02
Blood albumin increased（血中アルブミン増加）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Blood bicarbonate increased（血中重炭酸塩増加）	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0
Blood calcium decreased（血中カルシウム減少）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Blood creatine increased（血中クレアチン増加）	2 (0.1)	0.03	0	0	3 (0.1)	0.05
Blood folate increased（血中葉酸増加）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Blood glucose abnormal（血中ブドウ糖異常）	0	0	2 (0.1)	0.03	0	0
Blood glucose fluctuation（血中ブドウ糖変動）	2 (0.1)	0.03	0	0	1 (<0.1)	0.02
Blood magnesium increased（血中マグネシウム増加）	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03
Blood phosphorus increased（血中リン増加）	1 (<0.1)	0.02	0	0	3 (0.1)	0.05
Blood pressure abnormal（血圧異常）	1 (<0.1)	0.02	0	0	2 (0.1)	0.03
Blood pressure decreased（血圧低下）	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05
Blood pressure systolic increased（収縮期血圧上昇）	0	0	2 (0.1)	0.03	0	0
Blood sodium increased（血中ナトリウム増加）	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Blood thyroid stimulating hormone decreased（血中甲状腺刺激ホルモン減少）	0	0	2 (0.1)	0.03	0	0
Blood urine present（尿中血陽性）	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05
Breath sounds abnormal（呼吸音異常）	1 (<0.1)	0.02	0	0	2 (0.1)	0.03
C-reactive protein increased（Ｃ－反応性蛋白増加）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Creatinine renal clearance decreased（腎クレアチニン・クリアランス減少）	0	0	2 (0.1)	0.03	0	0
Culture urine positive（尿培養陽性）	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03
Ejection fraction decreased（駆出率減少）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Electrocardiogram T wave abnormal（心電図異常Ｔ波）	2 (0.1)	0.03	0	0	1 (<0.1)	0.02
Electrocardiogram T wave amplitude decreased（心電図Ｔ波振幅減少）	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03
Electrocardiogram change（心電図変化）	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05
Free fatty acids decreased（遊離脂肪酸減少）	2 (0.1)	0.03	0	0	1 (<0.1)	0.02
Free fatty acids increased（遊離脂肪酸増加）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	0	0
Glomerular filtration rate increased（糸球体濾過率増加）	3 (0.1)	0.05	0	0	2 (0.1)	0.03
Haematocrit decreased（ヘマトクリット減少）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Haemoglobin increased（ヘモグロビン増加）	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Heart rate increased（心拍数増加）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Heart rate irregular（心拍数不整）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Helicobacter test positive（ヘリコバクター検査陽性）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
International normalised ratio increased（国際標準比増加）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05
Intraocular pressure increased（眼圧上昇）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03
Laboratory test abnormal（臨床検査異常）	0	0	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Monocyte count decreased（単球数減少）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	0	0
Monocyte count increased（単球数増加）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	0	0
Myocardial necrosis marker increased（心筋壊死マーカー上昇）	0	0	2 (0.1)	0.03	0	0
Neutrophil count increased（好中球数増加）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Occult blood（便潜血）	2 (0.1)	0.03	0	0	1 (<0.1)	0.02
Pedal pulse decreased（足脈拍減少）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Peripheral pulse decreased（末梢脈拍数減少）	0	0	0	0	3 (0.1)	0.05
Pulse absent（脈拍欠損）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	0	0
Red blood cell count decreased（赤血球数減少）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	0	0
Red blood cell elliptocytes present（楕円赤血球存在）	0	0	2 (0.1)	0.03	0	0
Red blood cells urine positive（尿中赤血球陽性）	0	0	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Scan myocardial perfusion abnormal（心筋血流スキャン異常）	2 (0.1)	0.03	0	0	2 (0.1)	0.03
Serum ferritin decreased（血清フェリチン減少）	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03
Troponin I increased（トロポニンＩ増加）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	0	0
Troponin increased（トロポニン増加）	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Vitamin B12 decreased（ビタミンＢ１２減少）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03
White blood cell count decreased（白血球数減少）	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03
Abdominal bruit（腹部ブルイ）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Albumin urine present（尿中アルブミン陽性）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Angiogram normal（血管造影正常）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Anticoagulation drug level above therapeutic（抗凝固薬濃度治療量以上）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Antinuclear antibody increased（抗核抗体増加）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Apolipoprotein B decreased（アポリポ蛋白Ｂ減少）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Bilirubin conjugated increased（抱合ビリルビン増加）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Biopsy lung（肺生検）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Biopsy prostate（前立腺生検）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Biopsy skin normal（皮膚生検正常）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Bleeding time prolonged（出血時間延長）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Blood alkaline phosphatase decreased（血中アルカリホスファターゼ減少）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Blood bilirubin unconjugated increased（血中非抱合ビリルビン増加）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Blood calcium abnormal（血中カルシウム異常）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Blood cholesterol decreased（血中コレステロール減少）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Blood cortisol decreased（血中コルチゾール減少）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Blood creatine phosphokinase abnormal（血中クレアチンホスホキナーゼ異常）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Blood creatinine（血中クレアチニン）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Blood insulin decreased（血中インスリン減少）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Blood insulin increased（血中インスリン増加）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Blood ketone body increased（血中ケトン体増加）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Blood parathyroid hormone increased（血中副甲状腺ホルモン増加）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Blood phosphorus decreased（血中リン減少）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Blood potassium abnormal（血中カリウム異常）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Blood pressure diastolic decreased（拡張期血圧低下）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Blood pressure orthostatic（起立血圧）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Blood pressure orthostatic decreased（起立血圧低下）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Blood sodium decreased（血中ナトリウム減少）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Blood triglycerides abnormal（血中トリグリセリド異常）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Blood urea nitrogen/creatinine ratio increased（血中尿素窒素／クレアチニン比増加）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Blood urine（尿中血）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Bone density decreased（骨密度減少）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Brain natriuretic peptide increased（脳性ナトリウム利尿ペプチド増加）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Campylobacter test positive（カンピロバクター検査陽性）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Carcinoembryonic antigen increased（癌胎児性抗原増加）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Cardiac murmur functional（機能性心雑音）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Cardiac stress test abnormal（心臓負荷試験異常）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Carotid intima-media thickness increased（頚動脈内膜中膜肥厚度増加）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Cells in urine（尿中細胞）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Coagulation test abnormal（凝固検査異常）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Coagulation time prolonged（凝固時間延長）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Colonoscopy（結腸内視鏡検査）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Computerised tomogram coronary artery abnormal（冠動脈コンピュータ断層撮影異常）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Crystal urine present（尿中結晶陽性）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Culture urine（尿培養）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Cystoscopy（膀胱鏡検査）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Cytomegalovirus test positive（サイトメガロウイルス検査陽性）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Differential white blood cell count abnormal（白血球百分率数異常）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Electrocardiogram PR prolongation（心電図ＰＲ延長）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Electrocardiogram PR shortened（心電図ＰＲ短縮）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Electrocardiogram Q wave abnormal（心電図異常Ｑ波）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Electrocardiogram Q waves（心電図Ｑ波）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Electrocardiogram QRS complex prolonged（心電図ＱＲＳ群延長）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Electrocardiogram QT shortened（心電図ＱＴ短縮）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Electrocardiogram ST segment elevation（心電図ＳＴ部分上昇）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2　Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Electrocardiogram ST-T change（心電図ＳＴ－Ｔ変化）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Electrocardiogram ST-T segment abnormal（心電図ＳＴ－Ｔ部分異常）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Electrocardiogram ST-T segment depression（心電図ＳＴ－Ｔ部分下降）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Electrocardiogram T wave biphasic（心電図２相性Ｔ波）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Electrocardiogram repolarisation abnormality（心電図再分極異常）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Eosinophil count（好酸球数）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Epidermal growth factor receptor decreased（上皮成長因子受容体減少）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Epstein-Barr virus antibody positive（エプスタイン・バーウイルス抗体陽性）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Escherichia test positive（大腸菌検査陽性）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Exercise electrocardiogram abnormal（運動負荷心電図異常）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Femoral bruit（大腿動脈雑音）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Glomerular filtration rate abnormal（糸球体濾過率異常）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
HIV test positive（ＨＩＶ検査陽性）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Haematology test abnormal（血液学的検査異常）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Haemoglobin S decreased（ヘモグロビンＳ減少）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Heart rate decreased（心拍数減少）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Hepatic enzyme abnormal（肝酵素異常）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Hepatitis C virus test positive（Ｃ型肝炎ウイルス検査陽性）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
High density lipoprotein increased（高比重リポ蛋白増加）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
International normalised ratio abnormal（国際標準比異常）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
International normalised ratio decreased（国際標準比減少）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Klebsiella test positive（クレブシエラ検査陽性）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Left ventricular end-diastolic pressure increased（左室拡張終期圧上昇）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Light chain analysis increased（軽鎖分析値増加）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Lipids increased（脂質増加）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Liver palpable（肝触知）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Low density lipoprotein decreased（低比重リポ蛋白減少）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Monofilament pressure perception test abnormal（モノフィラメント圧力知覚検査異常）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2　Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Myoglobin blood increased（血中ミオグロビン増加）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Nitrite urine present（尿中亜硝酸塩陽性）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Occult blood positive（便潜血陽性）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Oxygen consumption increased（酸素消費量増加）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Pancreatic enzymes increased（膵酵素増加）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Parvovirus B19 test positive（パルボウイルスＢ１９検査陽性）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Pedal pulse abnormal（足脈拍異常）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Physical examination（身体的診察）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Platelet count increased（血小板数増加）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Platelet-large cell ratio increased（大型血小板比率増加）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Protein total increased（総蛋白増加）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Protein urine present（尿中蛋白陽性）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Pulmonary arterial pressure increased（肺動脈圧上昇）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Pulmonary physical examination abnormal（肺の理学的検査異常）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
QRS axis abnormal（ＱＲＳ軸異常）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Red blood cell count increased（赤血球数増加）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Reticulocyte count decreased（網状赤血球数減少）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Reticulocyte count increased（網状赤血球数増加）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Smear cervix abnormal（子宮頚部スミア異常）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Staphylococcus test positive（ブドウ球菌検査陽性）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Tear break up time decreased（涙液層破壊時間短縮）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Tilt table test（傾斜試験）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Toxoplasma serology positive（トキソプラズマ血清学的検査陽性）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Troponin T increased（トロポニンＴ増加）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Ultrasound kidney abnormal（腎超音波検査異常）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Urinary casts（尿円柱）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Urinary casts present（尿円柱陽性）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Urinary sediment present（尿沈渣陽性）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Urine ketone body present（尿中ケトン体陽性）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Urine transitional cells present（尿中移行上皮細胞陽性）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Varicella virus test positive（水痘ウイルス検査陽性）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Venous pressure jugular increased（頚静脈圧上昇）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Vitamin B12 increased（ビタミンＢ１２増加）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
White blood cell morphology abnormal（白血球形態異常）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
White blood cells urine（尿中白血球）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症）	383 (16.4)	7.38	362 (15.4)	6.65	390 (16.7)	7.19
Fall（転倒）	60 (2.6)	1.05	68 (2.9)	1.15	71 (3.0)	1.19
Contusion（挫傷）	38 (1.6)	0.66	33 (1.4)	0.55	44 (1.9)	0.74
Wound（創傷）	34 (1.5)	0.59	41 (1.7)	0.69	37 (1.6)	0.62
Laceration（裂傷）	21 (0.9)	0.36	21 (0.9)	0.35	27 (1.2)	0.45
Ligament sprain（靭帯捻挫）	28 (1.2)	0.49	23 (1.0)	0.38	28 (1.2)	0.47
Limb injury（四肢損傷）	29 (1.2)	0.50	14 (0.6)	0.23	19 (0.8)	0.32
Muscle strain（肉離れ）	15 (0.6)	0.26	15 (0.6)	0.25	23 (1.0)	0.38
Rib fracture（肋骨骨折）	14 (0.6)	0.24	17 (0.7)	0.28	14 (0.6)	0.23
Skin abrasion（皮膚擦過傷）	17 (0.7)	0.29	15 (0.6)	0.25	14 (0.6)	0.23
Foot fracture（足骨折）	11 (0.5)	0.19	10 (0.4)	0.17	14 (0.6)	0.23
Joint injury（関節損傷）	14 (0.6)	0.24	8 (0.3)	0.13	8 (0.3)	0.13
Procedural pain（処置による疼痛）	6 (0.3)	0.10	5 (0.2)	0.08	13 (0.6)	0.22
Road traffic accident（交通事故）	11 (0.5)	0.19	11 (0.5)	0.18	15 (0.6)	0.25
Animal bite（動物咬傷）	11 (0.5)	0.19	8 (0.3)	0.13	7 (0.3)	0.12
Epicondylitis（上顆炎）	10 (0.4)	0.17	7 (0.3)	0.12	5 (0.2)	0.08
Humerus fracture（上腕骨骨折）	4 (0.2)	0.07	9 (0.4)	0.15	5 (0.2)	0.08
Meniscus injury（半月板損傷）	10 (0.4)	0.17	5 (0.2)	0.08	6 (0.3)	0.10
Thermal burn（熱傷）	10 (0.4)	0.17	5 (0.2)	0.08	7 (0.3)	0.12
Ankle fracture（足関節部骨折）	5 (0.2)	0.09	8 (0.3)	0.13	4 (0.2)	0.07
Arthropod bite（節足動物咬傷）	4 (0.2)	0.07	7 (0.3)	0.12	7 (0.3)	0.12
Chest injury（胸部損傷）	3 (0.1)	0.05	6 (0.3)	0.10	5 (0.2)	0.08
Head injury（頭部損傷）	8 (0.3)	0.14	6 (0.3)	0.10	6 (0.3)	0.10

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Hip fracture（股関節部骨折）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	7 (0.3)	0.12
Joint dislocation（関節脱臼）	3 (0.1)	0.05	7 (0.3)	0.12	4 (0.2)	0.07
Post-traumatic pain（外傷後疼痛）	5 (0.2)	0.09	2 (0.1)	0.03	7 (0.3)	0.12
Radius fracture（橈骨骨折）	4 (0.2)	0.07	6 (0.3)	0.10	2 (0.1)	0.03
Scratch（引っかき傷）	2 (0.1)	0.03	7 (0.3)	0.12	3 (0.1)	0.05
Tendon rupture（腱断裂）	2 (0.1)	0.03	6 (0.3)	0.10	2 (0.1)	0.03
Tibia fracture（脛骨骨折）	7 (0.3)	0.12	0	0	3 (0.1)	0.05
Tooth fracture（歯牙破折）	4 (0.2)	0.07	3 (0.1)	0.05	6 (0.3)	0.10
Upper limb fracture（上肢骨折）	3 (0.1)	0.05	6 (0.3)	0.10	6 (0.3)	0.10
Coronary artery restenosis（冠動脈再狭窄）	4 (0.2)	0.07	4 (0.2)	0.07	2 (0.1)	0.03
Excoriation（擦過傷）	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03	5 (0.2)	0.08
Face injury（顔面損傷）	5 (0.2)	0.09	0	0	2 (0.1)	0.03
Facial bones fracture（顔面骨骨折）	5 (0.2)	0.09	3 (0.1)	0.05	3 (0.1)	0.05
Foreign body（体内異物）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	4 (0.2)	0.07
Hand fracture（手骨折）	4 (0.2)	0.07	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03
Post procedural haemorrhage（処置後出血）	1 (<0.1)	0.02	4 (0.2)	0.07	3 (0.1)	0.05
Skeletal injury（骨格損傷）	4 (0.2)	0.07	2 (0.1)	0.03	4 (0.2)	0.07
Soft tissue injury（軟部組織損傷）	1 (<0.1)	0.02	4 (0.2)	0.07	0	0
Spinal compression fracture（脊椎圧迫骨折）	4 (0.2)	0.07	0	0	5 (0.2)	0.08
Tendon injury（腱損傷）	0	0	1 (<0.1)	0.02	4 (0.2)	0.07
Toxicity to various agents（各種物質毒性）	5 (0.2)	0.09	2 (0.1)	0.03	0	0
Traumatic haematoma（外傷性血腫）	3 (0.1)	0.05	5 (0.2)	0.08	1 (<0.1)	0.02
Wrist fracture（手首関節骨折）	1 (<0.1)	0.02	5 (0.2)	0.08	4 (0.2)	0.07

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Acetabulum fracture（寛骨臼骨折）	0	0	2 (0.1)	0.03	0	0
Anaemia postoperative（術後貧血）	2 (0.1)	0.03	0	0	1 (<0.1)	0.02
Arthropod sting（節足動物刺傷）	2 (0.1)	0.03	0	0	3 (0.1)	0.05
Back injury（背部損傷）	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Bone contusion（骨挫傷）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Brain contusion（脳挫傷）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Concussion（脳振盪）	0	0	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03
Craniocerebral injury（頭蓋脳損傷）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05
Femoral neck fracture（大腿骨頚部骨折）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Femur fracture（大腿骨骨折）	3 (0.1)	0.05	0	0	2 (0.1)	0.03
Fibula fracture（腓骨骨折）	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Foreign body in eye（眼内異物）	3 (0.1)	0.05	0	0	1 (<0.1)	0.02
Fractured coccyx（尾骨骨折）	2 (0.1)	0.03	0	0	1 (<0.1)	0.02
Incision site pain（切開部位痛）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	0	0
Inflammation of wound（創部炎症）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Injury（損傷）	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05
Injury corneal（角膜損傷）	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0
Ligament rupture（靭帯断裂）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Lower limb fracture（下肢骨折）	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02	0	0
Lumbar vertebral fracture（腰椎骨折）	3 (0.1)	0.05	0	0	2 (0.1)	0.03
Multiple injuries（多発性外傷）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	0	0
Muscle injury（筋損傷）	3 (0.1)	0.05	0	0	2 (0.1)	0.03
Muscle rupture（筋断裂）	3 (0.1)	0.05	3 (0.1)	0.05	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Nerve injury（神経損傷）	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03
Open fracture（開放骨折）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	0	0
Overdose（過量投与）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03
Patella fracture（膝蓋骨骨折）	0	0	2 (0.1)	0.03	0	0
Pelvic fracture（骨盤骨折）	0	0	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Peripheral artery restenosis（末梢動脈再狭窄）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	0	0
Post procedural inflammation（処置後炎症）	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03
Post-traumatic neck syndrome（外傷後頚部症候群）	0	0	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05
Procedural haemorrhage（処置による出血）	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03
Pubis fracture（恥骨骨折）	3 (0.1)	0.05	0	0	1 (<0.1)	0.02
Scar（瘢痕）	0	0	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05
Seroma（漿液腫）	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03
Skin injury（皮膚損傷）	1 (<0.1)	0.02	0	0	2 (0.1)	0.03
Splenic rupture（脾破裂）	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03
Subcutaneous haematoma（皮下血腫）	0	0	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05
Subdural haematoma（硬膜下血腫）	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02
Subdural haemorrhage（硬膜下出血）	2 (0.1)	0.03	0	0	1 (<0.1)	0.02
Sunburn（サンバーン）	0	0	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Tongue injury（舌損傷）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	0	0
Tooth injury（歯牙損傷）	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0
Traumatic intracranial haemorrhage（外傷性頭蓋内出血）	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aetae1expa001.sas 17SEP2015

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Vascular graft occlusion（移植血管閉塞）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05
Vascular pseudoaneurysm（血管偽動脈瘤）	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03
Wound complication（創合併症）	0	0	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Wound secretion（創部分泌）	0	0	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05
Abdominal injury（腹部損傷）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Accident（事故）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Accident at home（家庭内事故）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Accident at work（労働災害）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Alcohol poisoning（アルコール中毒）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Anastomotic ulcer（吻合部潰瘍）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Arterial restenosis（動脈再狭窄）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Asbestosis（石綿肺症）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Avulsion fracture（剥離骨折）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Bladder injury（膀胱損傷）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Bone fissure（骨亀裂）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Burns first degree（第１度熱傷）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Burns second degree (第２度熱傷)	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Bursa injury（滑液包損傷）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Cardiac function disturbance postoperative（術後心機能障害）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Cardiac procedure complication（心臓処置合併症）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Cartilage injury（軟骨損傷）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Cataract operation complication（白内障手術合併症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Cervical vertebral fracture（頚椎骨折）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Chemical injury（化学的損傷）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Chemical poisoning（化学物質中毒）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Clavicle fracture（鎖骨骨折）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Corneal abrasion（角膜擦過傷）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Coronary vascular graft occlusion（冠血管グラフト閉塞）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Crush injury（挫滅）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Deep vein thrombosis postoperative（術後深部静脈血栓症）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Depression postoperative（術後うつ病）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Dislocation of sternum（胸骨脱臼）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Ear injury（耳部損傷）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Electric shock（感電）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Elschnig's bodies（エルシュニッヒ小体）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Eschar（焼痂）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Eye contusion（眼挫傷）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Eye injury（眼外傷）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Eye operation complication（眼部手術合併症）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Forearm fracture（前腕骨折）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Fracture displacement（転位骨折）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Frostbite（凍傷）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Gastrointestinal anastomotic complication（胃腸吻合合併症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Graft thrombosis（移植片血栓症）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Gun shot wound（銃創）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Heat exhaustion（熱疲労）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Heat stroke（熱射病）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Incision site erythema（切開部位紅斑）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Incisional hernia（瘢痕ヘルニア）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Intentional overdose（企図的過量投与）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Intestinal anastomosis complication（腸管吻合合併症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Jaw fracture（顎の骨折）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Kidney contusion（腎挫傷）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Kidney rupture（腎臓破裂）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Laryngeal injury（喉頭損傷）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Ligament injury（靭帯損傷）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Lip injury（口唇損傷）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Multiple fractures（多発骨折）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Muscle contusion（筋挫傷）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Musculoskeletal injury（筋骨格系損傷）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Nail avulsion（爪裂離）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Nail injury（爪損傷）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Neck injury（頚部損傷）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Penis injury（陰茎損傷）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Periorbital contusion（眼窩周囲挫傷）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Periorbital haematoma（眼窩周囲血腫）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Periprosthetic fracture（人工関節周囲骨折）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Perirenal haematoma（腎周囲血腫）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Pharyngeal injury（咽頭損傷）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Post laminectomy syndrome（椎弓切除後症候群）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Post procedural complication（処置後合併症）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Post procedural contusion（処置後挫傷）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Post procedural discomfort（処置後不快感）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Post procedural haematoma（処置後血腫）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Post procedural haematuria（処置後血尿）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Post procedural swelling（処置後腫脹）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Postoperative ileus（術後イレウス）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Postoperative respiratory failure（術後呼吸不全）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Postoperative wound complication（術後創合併症）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Procedural nausea（処置による悪心）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Procedural vomiting（処置による嘔吐）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Radiation associated pain（放射線関連痛）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Radiation skin injury（放射線皮膚損傷）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Scapula fracture（肩甲骨骨折）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Skin wound（皮膚創傷）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Skull fractured base（頭蓋底骨折）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Spinal column injury（脊柱損傷）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Spinal fracture（脊椎骨折）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Splinter（表在性異物）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Stab wound（刺創）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Superficial injury of eye（眼の擦過傷）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Thoracic vertebral fracture（胸椎骨折）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Traumatic fracture（外傷性骨折）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Traumatic haemorrhage（外傷性出血）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Traumatic liver injury（外傷性肝損傷）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Traumatic renal injury（外傷性腎損傷）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Traumatic ulcer（外傷性潰瘍）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Ulna fracture（尺骨骨折）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Ulnar nerve injury（尺骨神経損傷）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Vascular graft thrombosis（血管グラフト血栓症）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Vulvovaginal injury（外陰腟損傷）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Wound contamination（創傷汚染）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Wound dehiscence（創離開）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Wound necrosis（創壊死）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Surgical and medical procedures（外科および内科処置）	17 (0.7)	0.30	16 (0.7)	0.27	19 (0.8)	0.32
Coronary artery bypass（冠動脈バイパス）	4 (0.2)	0.07	3 (0.1)	0.05	5 (0.2)	0.08
Coronary revascularisation（冠動脈血行再建）	5 (0.2)	0.09	2 (0.1)	0.03	4 (0.2)	0.07
Coronary angioplasty（冠動脈形成）	3 (0.1)	0.05	0	0	2 (0.1)	0.03
Coronary arterial stent insertion（冠動脈ステント挿入）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Percutaneous coronary intervention（経皮的冠インターベンション）	0	0	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05
Stent placement（ステント装着）	0	0	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Angioplasty（血管形成）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Dental care（デンタルケア）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Dental implantation（歯科インプラント埋込み）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Fracture treatment（骨折治療）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Gastric banding（胃緊縛術）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Intraocular lens implant（眼内レンズ挿入）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Prophylaxis（予防）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Sinus operation（副鼻腔手術）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Skin neoplasm excision（皮膚新生物切除）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Spinal laminectomy（脊椎椎弓切除）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N(%)] of patients with adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term
- treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Tooth extraction（抜歯）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Varicose vein operation（静脈瘤手術）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Social circumstances（社会環境）	9 (0.4)	0.16	5 (0.2)	0.08	3 (0.1)	0.05
Social stay hospitalisation（社会的入院）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	0	0
Alcohol use（アルコール摂取）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Alcoholic（アルコール中毒者）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Cardiac assistance device user（補助人工心臓使用者）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Denture wearer（義歯使用者）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Diet noncompliance（食事療法非遵守）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Family stress（家庭内ストレス）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Immobile（運動不能）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Marital problem（夫婦間の問題）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Occupational physical problem（職業性身体問題）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Physical assault（身体的暴行）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Postmenopause（閉経後）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Stress at work (職場でのストレス)	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0

MedDRA version used for reporting: 18.0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 5 Frequency [N(%)] of patients with drug-related adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term - treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	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 adverse events	549 (23.5)	11.33	666 (28.4)	14.15	643 (27.5)	13.38
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
Vulvovaginal mycotic infection (外陰腟真菌感染)	1 (<0.1)	0.02	5 (0.2)	0.08	10 (0.4)	0.17
Balanitis candida (カンジダ性亀頭炎)	1 (<0.1)	0.02	8 (0.3)	0.13	4 (0.2)	0.07
Fungal infection (真菌感染)	3 (0.1)	0.05	7 (0.3)	0.12	8 (0.3)	0.13
Urinary tract infection fungal (真菌性尿路感染)	1 (<0.1)	0.02	6 (0.3)	0.10	5 (0.2)	0.08
Vulvovaginitis (外陰部腟炎)	0	0	6 (0.3)	0.10	7 (0.3)	0.12
Asymptomatic bacteriuria (無症候性細菌尿)	5 (0.2)	0.09	4 (0.2)	0.07	4 (0.2)	0.07
Escherichia urinary tract infection (大腸菌性尿路感染)	5 (0.2)	0.09	0	0	4 (0.2)	0.07
Urosepsis (尿路性敗血症)	0	0	2 (0.1)	0.03	4 (0.2)	0.07
Vaginal infection (腟感染)	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05	5 (0.2)	0.08
Vulvitis (外陰部炎)	1 (<0.1)	0.02	5 (0.2)	0.08	1 (<0.1)	0.02
Candida infection (カンジダ感染)	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03
Fungal skin infection (皮膚真菌感染)	0	0	2 (0.1)	0.03	0	0
Gastroenteritis (胃腸炎)	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 5 Frequency [N(%)] of patients with drug-related adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term - treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Genital candidiasis (性器カンジダ症)	0	0	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02
Genital infection (性器感染)	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03
Genitourinary tract infection (泌尿生殖器感染)	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02
Oral candidiasis (口腔カンジダ症)	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03
Pyelonephritis (腎盂腎炎)	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03
Pyelonephritis chronic (慢性腎盂腎炎)	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0
Tinea cruris (股部白癬)	0	0	2 (0.1)	0.03	0	0
Urinary tract infection bacterial (細菌性尿路感染)	0	0	2 (0.1)	0.03	0	0
Urogenital infection fungal (泌尿生殖器真菌感染)	0	0	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Anal candidiasis (肛門カンジダ症)	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Bronchitis (気管支炎)	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Conjunctivitis (結膜炎)	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Cystitis bacterial（細菌性膀胱炎）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Cystitis pseudomonal（シュードモナス菌性膀胱炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Escherichia sepsis（大腸菌性敗血症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Folliculitis（毛包炎）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Influenza（インフルエンザ）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Kidney infection（腎感染）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Penile infection（陰茎感染）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 5 Frequency [N(%)] of patients with drug-related adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term - treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Pyelonephritis acute（急性腎盂腎炎）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Pyuria（膿尿）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Rhinitis（鼻炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Sepsis（敗血症）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Septic shock（敗血症性ショック）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Skin infection（皮膚感染）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Streptococcal urinary tract infection（レンサ球菌性尿路感染）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Tinea infection（白癬感染）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Tinea pedis（足部白癬）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Upper respiratory tract infection（上気道感染）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Urethritis（尿道炎）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Urinary tract infection enterococcal（腸球菌性尿路感染）	0	0	1 (0.1)	0.02	0	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））	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	4 (0.2)	0.07
Bladder cancer（膀胱癌）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Bladder transitional cell carcinoma（膀胱移行上皮癌）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Invasive ductal breast carcinoma（浸潤性乳管癌）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Metastases to liver（肝転移）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Oesophageal adenocarcinoma（食道腺癌）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 5 Frequency [N(%)] of patients with drug-related adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term - treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Pancreatic carcinoma（膵癌）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Renal cell carcinoma（腎細胞癌）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Blood and lymphatic system disorders（血液およびリンパ系障害）	9 (0.4)	0.16	4 (0.2)	0.07	9 (0.4)	0.15
Eosinophilia（好酸球増加症）	3 (0.1)	0.05	0	0	5 (0.2)	0.08
Anaemia（貧血）	3 (0.1)	0.05	0	0	2 (0.1)	0.03
Thrombocytopenia（血小板減少症）	0	0	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Leukocytosis（白血球増加症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Leukopenia（白血球減少症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Lymphadenopathy（リンパ節症）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Neutropenia（好中球減少症）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Polycythaemia（赤血球増加症）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Immune system disorders（免疫系障害）	2 (0.1)	0.03	0	0	2 (0.1)	0.03
Hypersensitivity（過敏症）	2 (0.1)	0.03	0	0	2 (0.1)	0.03
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
Diabetes mellitus（糖尿病）	4 (0.2)	0.07	0	0	6 (0.3)	0.10
Decreased appetite（食欲減退）	3 (0.1)	0.05	3 (0.1)	0.05	4 (0.2)	0.07
Hypomagnesaemia（低マグネシウム血症）	5 (0.2)	0.09	0	0	1 (<0.1)	0.02
Polydipsia（多飲症）	0	0	4 (0.2)	0.07	3 (0.1)	0.05
Dehydration（脱水）	0	0	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 5 Frequency [N(%)] of patients with drug-related adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term - treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Diabetes mellitus inadequate control（コントロール不良の糖尿病）	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Hypercalcaemia（高カルシウム血症）	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02	0	0
Hyperkalaemia（高カリウム血症）	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03	0	0
Hyperlipasaemia（高リパーゼ血症）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	0	0
Hyperuricaemia（高尿酸血症）	0	0	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03
Type 2 diabetes mellitus（２型糖尿病）	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0
Abnormal loss of weight（異常体重減少）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Dyslipidaemia（脂質異常症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Electrolyte imbalance（電解質失調）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Fluid overload（水分過負荷）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Food craving（食物渇望）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Gout（痛風）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Hypokalaemia（低カリウム血症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Hyponatraemia（低ナトリウム血症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Increased appetite（食欲亢進）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Lactic acidosis（乳酸アシドーシス）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Psychiatric disorders（精神障害）	3 (0.1)	0.05	3 (0.1)	0.05	7 (0.3)	0.12
Anxiety（不安）	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03
Nervousness（神経過敏）	0	0	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05
Agitation（激越）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Confusional state（錯乱状態）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Depression（うつ病）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 5 Frequency [N(%)] of patients with drug-related adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term - treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Insomnia（不眠症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Sleep disorder（睡眠障害）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
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
Headache（頭痛）	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05	8 (0.3)	0.13
Tremor（振戦）	2 (0.1)	0.03	7 (0.3)	0.12	6 (0.3)	0.10
Disturbance in attention（注意力障害）	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0
Dizziness postural（体位性めまい）	0	0	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03
Paraesthesia（錯感覚）	1 (<0.1)	0.02	0	0	2 (0.1)	0.03
Syncope（失神）	0	0	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03
Carotid artery stenosis（頚動脈狭窄）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Cerebral infarction（脳梗塞）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Cerebrovascular accident（脳血管発作）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Dysgeusia（味覚異常）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Hypersomnia（過眠症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Hypoaesthesia（感覚鈍麻）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Hypotonia（筋緊張低下）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Ischaemic stroke（虚血性脳卒中）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Lethargy（嗜眠）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Loss of consciousness（意識消失）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Memory impairment（記憶障害）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Migraine（片頭痛）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Myelitis transverse（横断性脊髄炎）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Neuropathy peripheral（末梢性ニューロパチー）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 5 Frequency [N(%)] of patients with drug-related adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term - treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Sciatica（坐骨神経痛）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Transient ischaemic attack（一過性脳虚血発作）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Vocal cord paresis（声帯不全麻痺）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Eye disorders（眼障害）	4 (0.2)	0.07	1 (<0.1)	0.02	5 (0.2)	0.08
Vision blurred（霧視）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05
Diabetic retinopathy（糖尿病網膜症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Dry eye（眼乾燥）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Glaucoma（緑内障）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Retinal artery occlusion（網膜動脈閉塞）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Vitreous floaters（硝子体浮遊物）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders（耳および迷路障害）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05
Tinnitus（耳鳴）	1 (<0.1)	0.02	0	0	2 (0.1)	0.03
Motion sickness（乗物酔い）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Neurosensory hypoacusis（感音性聴力低下）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Vertigo（回転性めまい）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Cardiac disorders（心臓障害）	14 (0.6)	0.24	28 (1.2)	0.47	22 (0.9)	0.37
Angina pectoris（狭心症）	5 (0.2)	0.09	6 (0.3)	0.10	8 (0.3)	0.13
Angina unstable（不安定狭心症）	3 (0.1)	0.05	6 (0.3)	0.10	3 (0.1)	0.05
Myocardial infarction（心筋梗塞）	3 (0.1)	0.05	6 (0.3)	0.10	1 (<0.1)	0.02
Acute myocardial infarction（急性心筋梗塞）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03
Atrial fibrillation（心房細動）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 5 Frequency [N(%)] of patients with drug-related adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term - treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Cardiac failure（心不全）	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02
Cardiac failure congestive（うっ血性心不全）	0	0	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Coronary artery disease（冠動脈疾患）	0	0	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Palpitations（動悸）	0	0	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Silent myocardial infarction（無症候性心筋梗塞）	0	0	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Ventricular extrasystoles（心室性期外収縮）	0	0	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Atrial flutter（心房粗動）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Atrioventricular block first degree（第一度房室ブロック）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Bradycardia（徐脈）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Bundle branch block left（左脚ブロック）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Coronary artery stenosis（冠動脈狭窄）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Myocardial ischaemia（心筋虚血）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Sinus bradycardia（洞性徐脈）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Tachycardia（頻脈）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Ventricular arrhythmia（心室性不整脈）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Ventricular tachycardia（心室性頻脈）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Vascular disorders（血管障害）	9 (0.4)	0.16	13 (0.6)	0.22	13 (0.6)	0.22
Hypotension（低血圧）	1 (<0.1)	0.02	7 (0.3)	0.12	10 (0.4)	0.17
Hypertension（高血圧）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Orthostatic hypotension（起立性低血圧）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	0	0
Flushing（潮紅）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Hot flush（ほてり）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 5 Frequency [N(%)] of patients with drug-related adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term - treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Intermittent claudication（間欠性跛行）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Peripheral arterial occlusive disease（末梢動脈閉塞性疾患）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Peripheral vascular disorder（末梢血管障害）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	6 (0.3)	0.10	1 (<0.1)	0.02	4 (0.2)	0.07
Dyspnoea（呼吸困難）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	0	0
Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Cough（咳嗽）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Nasal congestion（鼻閉）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Pleural effusion（胸水）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Rhinorrhoea（鼻漏）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Upper respiratory tract congestion（上気道うっ血）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Upper-airway cough syndrome（上気道咳症候群）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
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
Diarrhoea（下痢）	3 (0.1)	0.05	10 (0.4)	0.17	7 (0.3)	0.12
Dry mouth（口内乾燥）	1 (<0.1)	0.02	10 (0.4)	0.17	5 (0.2)	0.08
Nausea（悪心）	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03	6 (0.3)	0.10
Abdominal distension（腹部膨満）	5 (0.2)	0.09	0	0	0	0
Abdominal pain（腹痛）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	5 (0.2)	0.08
Abdominal pain upper（上腹部痛）	4 (0.2)	0.07	2 (0.1)	0.03	4 (0.2)	0.07
Dyspepsia（消化不良）	4 (0.2)	0.07	5 (0.2)	0.08	5 (0.2)	0.08
Anal pruritus（肛門そう痒症）	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03
Flatulence（放屁）	0	0	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 5 Frequency [N(%)] of patients with drug-related adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term - treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Frequent bowel movements（排便回数増加）	0	0	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Gastritis（胃炎）	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03
Gastrooesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患）	1 (<0.1)	0.02	0	0	3 (0.1)	0.05
Pancreatitis acute（急性膵炎）	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03
Abdominal discomfort（腹部不快感）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Abdominal pain lower（下腹部痛）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Colitis（大腸炎）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Faecal incontinence（便失禁）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Gastric ulcer（胃潰瘍）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Glossitis（舌炎）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Hyperchlorhydria（胃酸過多）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Intestinal mass（腸管腫瘤）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Lip swelling（口唇腫脹）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Oedema mouth（口腔浮腫）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Salivary hypersecretion（流涎過多）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Vomiting（嘔吐）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Hepatobiliary disorders（肝胆道系障害）	0	0	3 (0.1)	0.05	5 (0.2)	0.08
Bile duct stone（胆管結石）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Cholangitis（胆管炎）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Cholelithiasis（胆石症）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Drug-induced liver injury（薬物性肝障害）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Hepatic cirrhosis（肝硬変）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Hepatic function abnormal（肝機能異常）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 5 Frequency [N(%)] of patients with drug-related adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term - treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Hepatic steatosis（脂肪肝）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Hepatitis acute（急性肝炎）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Jaundice cholestatic（胆汁うっ滞性黄疸）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Liver injury（肝損傷）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
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
Hyperhidrosis（多汗症）	4 (0.2)	0.07	3 (0.1)	0.05	3 (0.1)	0.05
Cold sweat（冷汗）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Dry skin（皮膚乾燥）	0	0	2 (0.1)	0.03	0	0
Eczema（湿疹）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03
Erythema（紅斑）	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0
Pruritus generalised（全身性そう痒症）	0	0	3 (0.1)	0.05	0	0
Rash（発疹）	1 (<0.1)	0.02	0	0	3 (0.1)	0.05
Rash erythematous（紅斑性皮疹）	0	0	2 (0.1)	0.03	0	0
Rash pruritic（そう痒性皮疹）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	0	0
Dermatitis（皮膚炎）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Dermatitis allergic（アレルギー性皮膚炎）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Dermatitis contact（接触性皮膚炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Generalised erythema（全身紅斑）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Onychoclasis（爪破損）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Penile ulceration（陰茎潰瘍形成）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Photosensitivity reaction（光線過敏性反応）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Rash maculo-papular（斑状丘疹状皮疹）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Rash papular（丘疹性皮疹）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Skin irritation（皮膚刺激）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aetae1expa001.sas 17SEP2015

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 5 Frequency [N(%)] of patients with drug-related adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term - treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Swelling face（顔面腫脹）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Urticaria（蕁麻疹）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Urticaria chronic（慢性蕁麻疹）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	8 (0.3)	0.14	8 (0.3)	0.13	16 (0.7)	0.27
Arthralgia（関節痛）	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05	2 (0.1)	0.03
Muscle spasms（筋痙縮）	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05
Myalgia（筋肉痛）	2 (0.1)	0.03	0	0	2 (0.1)	0.03
Pain in extremity（四肢痛）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Back pain（背部痛）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Flank pain（側腹部痛）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Groin pain（鼠径部痛）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Muscular weakness（筋力低下）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Musculoskeletal pain（筋骨格痛）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Neck pain（頚部痛）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Osteoarthritis（変形性関節症）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Pathological fracture（病的骨折）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Rhabdomyolysis（横紋筋融解症）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Rotator cuff syndrome（肩回旋筋腱板症候群）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
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
Acute kidney injury（急性腎不全）	2 (0.1)	0.03	0	0	4 (0.2)	0.07

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 5 Frequency [N(%)] of patients with drug-related adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term - treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Diabetic nephropathy（糖尿病性腎症）	4 (0.2)	0.07	2 (0.1)	0.03	5 (0.2)	0.08
Microalbuminuria（ミクロアルブミン尿）	3 (0.1)	0.05	0	0	4 (0.2)	0.07
Micturition urgency（尿意切迫）	2 (0.1)	0.03	4 (0.2)	0.07	3 (0.1)	0.05
Proteinuria（蛋白尿）	5 (0.2)	0.09	2 (0.1)	0.03	4 (0.2)	0.07
Glycosuria（糖尿）	0	0	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05
Haematuria（血尿）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Nephropathy（腎症）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Renal failure（腎不全）	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05	3 (0.1)	0.05
Urinary incontinence（尿失禁）	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02
Urine odour abnormal（尿臭異常）	1 (<0.1)	0.02	0	0	2 (0.1)	0.03
Acute prerenal failure（急性腎前性腎不全）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Albuminuria（アルブミン尿）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Bladder pain（膀胱痛）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Chronic kidney disease（慢性腎臓病）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Cystitis glandularis（腺性膀胱炎）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Cystitis-like symptom（膀胱炎様症状）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Hydronephrosis（水腎症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Ketonuria（ケトン尿）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Nephrolithiasis（腎結石症）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Renal disorder（腎障害）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Renal mass（腎腫瘤）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Urethral discharge（尿道分泌物）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Urge incontinence（切迫性尿失禁）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Urinary retention（尿閉）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 5 Frequency [N(%)] of patients with drug-related adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term - treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Urinary tract disorder（尿路障害）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Urine flow decreased（尿流量減少）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
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
Erectile dysfunction（勃起不全）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Genital discomfort（性器不快感）	0	0	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Genital rash（性器発疹）	0	0	2 (0.1)	0.03	0	0
Penile erythema（陰茎紅斑）	0	0	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05
Penile oedema（陰茎浮腫）	0	0	2 (0.1)	0.03	0	0
Penile pain（陰茎痛）	0	0	2 (0.1)	0.03	0	0
Prostatitis（前立腺炎）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03
Vulvovaginal discomfort（外陰腟不快感）	0	0	2 (0.1)	0.03	0	0
Atrophic vulvovaginitis（萎縮性外陰腟炎）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Benign prostatic hyperplasia（良性前立腺肥大症）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Genital erythema（性器紅斑）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Genital lesion（生殖器病変）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Genital tract inflammation（生殖器の炎症）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Gynaecomastia（女性化乳房）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Penile swelling（陰茎腫脹）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 5 Frequency [N(%)] of patients with drug-related adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term - treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Penis disorder（陰茎障害）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Vaginal cyst（腟嚢胞）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Vaginal discharge（腟分泌物）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Vaginal inflammation（腟の炎症）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Vulvovaginal disorder（外陰腟障害）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Vulvovaginal pain（外陰腟痛）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Vulvovaginal swelling（外陰腟腫脹）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Congenital, familial and genetic disorders（先天性、家族性および遺伝性障害）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Phimosis（包茎）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
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
Asthenia（無力症）	4 (0.2)	0.07	6 (0.3)	0.10	8 (0.3)	0.13
Chest pain（胸痛）	3 (0.1)	0.05	4 (0.2)	0.07	2 (0.1)	0.03
Fatigue（疲労）	3 (0.1)	0.05	4 (0.2)	0.07	3 (0.1)	0.05
Oedema peripheral（末梢性浮腫）	5 (0.2)	0.09	1 (<0.1)	0.02	0	0
Hunger（空腹）	0	0	2 (0.1)	0.03	0	0
Malaise（倦怠感）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Chest discomfort（胸部不快感）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Chills（悪寒）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Discomfort（不快感）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Dysplasia（異形成）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Non-cardiac chest pain（非心臓性胸痛）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Oedema（浮腫）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Pain（疼痛）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Pyrexia（発熱）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 5 Frequency [N(%)] of patients with drug-related adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term - treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Sudden death（突然死）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Unevaluable event（評価不能の事象）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
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
Blood creatinine increased（血中クレアチニン増加）	9 (0.4)	0.16	7 (0.3)	0.12	7 (0.3)	0.12
Blood creatine phosphokinase increased（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）	7 (0.3)	0.12	3 (0.1)	0.05	3 (0.1)	0.05
Glomerular filtration rate decreased（糸球体濾過率減少）	4 (0.2)	0.07	7 (0.3)	0.12	6 (0.3)	0.10
Blood glucose decreased（血中ブドウ糖減少）	0	0	1 (<0.1)	0.02	4 (0.2)	0.07
Eosinophil count increased（好酸球数増加）	2 (0.1)	0.03	4 (0.2)	0.07	2 (0.1)	0.03
Glycosylated haemoglobin increased（グリコヘモグロビン増加）	0	0	0	0	5 (0.2)	0.08
Alanine aminotransferase increased（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05
Aspartate aminotransferase increased（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Bacterial test positive（細菌検査陽性）	1 (<0.1)	0.02	3 (0.1)	0.05	0	0
Blood alkaline phosphatase increased（血中アルカリホスファターゼ増加）	0	0	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03
Blood calcium increased（血中カルシウム増加）	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03
Blood magnesium decreased（血中マグネシウム減少）	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 5 Frequency [N(%)] of patients with drug-related adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term - treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Blood triglycerides increased（血中トリグリセリド増加）	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03
Blood urea increased（血中尿素増加）	0	0	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03
Blood uric acid increased（血中尿酸増加）	3 (0.1)	0.05	0	0	0	0
Creatinine renal clearance decreased（腎クレアチニン・クリアランス減少）	0	0	2 (0.1)	0.03	0	0
Glycosylated haemoglobin decreased（グリコヘモグロビン減少）	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03
Hepatic enzyme increased（肝酵素上昇）	0	0	0	0	2 (0.1)	0.03
Neutrophil count decreased（好中球数減少）	0	0	2 (0.1)	0.03	0	0
Transaminases increased（トランスアミナーゼ上昇）	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0
Urine albumin/creatinine ratio increased（尿中アルブミン／クレアチニン比増加）	1 (<0.1)	0.02	0	0	2 (0.1)	0.03
Urine output increased（尿量増加）	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	3 (0.1)	0.05
Blood bilirubin increased（血中ビリルビン増加）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Blood cholesterol increased（血中コレステロール増加）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Blood creatine increased（血中クレアチン増加）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Blood creatine phosphokinase MB increased（血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Blood glucose fluctuation（血中ブドウ糖変動）	1 (<0.1)	0.02	0	0	1 (<0.1)	0.02
Blood glucose increased（血中ブドウ糖増加）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 5 Frequency [N(%)] of patients with drug-related adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term - treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Blood lactate dehydrogenase increased（血中乳酸脱水素酵素増加）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Blood potassium increased（血中カリウム増加）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Blood pressure decreased（血圧低下）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Blood urine present（尿中血陽性）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Electrocardiogram QT prolonged（心電図ＱＴ延長）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Electrocardiogram change（心電図変化）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Fungal test positive（真菌検査陽性）	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased（γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Glomerular filtration rate abnormal（糸球体濾過率異常）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Haematocrit increased（ヘマトクリット増加）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Hepatic enzyme abnormal（肝酵素異常）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
High density lipoprotein decreased（高比重リポ蛋白減少）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Liver function test abnormal（肝機能検査異常）	0	0	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02
Low density lipoprotein increased（低比重リポ蛋白増加）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Platelet count decreased（血小板数減少）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Platelet-large cell ratio increased（大型血小板比率増加）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0

Trial 1245.25_Table 15.3.1.1: 5 Frequency [N(%)] of patients with drug-related adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term - treated set - exposure adjusted

	Placebo		Empa 10mg		Empa 25mg	
System organ class/ Preferred term	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs	N (%)	Rate /100 pt-yrs
Troponin I increased（トロポニンＩ増加）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Urine analysis abnormal（尿検査異常）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Urine ketone body present（尿中ケトン体陽性）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Urine leukocyte esterase positive（尿中白血球エステラーゼ陽性）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Vitamin B12 decreased（ビタミンＢ１２減少）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
White blood cells urine positive（尿中白血球陽性）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症）	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02
Fall（転倒）	0	0	2 (0.1)	0.03	0	0
Ankle fracture（足関節部骨折）	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0
Ligament sprain（靭帯捻挫）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Muscle strain（肉離れ）	0	0	0	0	1 (<0.1)	0.02
Wound（創傷）	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0

MedDRA version used for reporting: 18.0

付録２　　死亡及び重篤な有害事象の一覧表

Race: White, Country: Argentina
Treatment: Screening

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrioventricular block complete (完全房室ブロック)	Screening	2032033034	71/M	-16	-7	10	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Screening	2032013014	58/M	-12	-2	11	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Hip fracture (股関節部骨折)	Screening	2032003001	79/M	-15	684*	699*	Sev.	No	NA	Yes	Nrec	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Argentina
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Erysipelas (丹毒)	Placebo	2032027025	65/M	43	54	12	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Gastroenteritis (胃腸炎)	Placebo	2032032001	77/F	442	448	7	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Lower respiratory tract infection (下気道感染)	Placebo	2032035032	77/M	32	44	13	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2032008003	60/M	311	319	9	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Off-trt	2032009008	49/M	77	85	9	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2032016007	59/M	305			Mild	No	No Chg.	Yes	Unk	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	P.trt Plac	2032017002	62/M	409	412	4	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2032018002	76/F	40	47	8	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	P.trt Plac	2032019020	56/F	2	49	48	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Life Thr.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	P.trt Plac	2032021005	73/F	40			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2032027030	59/M	51	61	11	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	P.trt Plac	2032033023	63/F	278			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Life Thr.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2032034011	69/M	126	133	8	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Sepsis (敗血症)	P.trt Plac	2032017002	62/M	411			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Life Thr.

Race: White, Country: Argentina
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Urinary tract infection (尿路感染)	Placebo	2032033055	48/F	36	40	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Endocrine disorders (内分泌障害)	Hyperthyroidism (甲状腺機能亢進症)	Off-trt	2032013040	52/M	130	132	3	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hypoglycaemia (低血糖)	Placebo	2032019021	62/M	17	19	3	Sev.	Yes	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hypoglycaemia (低血糖)	Placebo	2032042027	63/M	243	243	1	Sev.	No	NA	No	Rcver	Life Thr.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hypoglycaemia (低血糖)	Placebo	2032042027	63/M	245	245	1	Sev.	No	NA	No	Rcver	Life Thr.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hypoglycaemia (低血糖)	Placebo	2032042027	63/M	252	255	4	Sev.	Yes	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hyponatraemia (低ナトリウム血症)	Placebo	2032033010	80/F	446	449	4	Mod.	Yes	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hyponatraemia (低ナトリウム血症)	Placebo	2032033010	80/F	539	542	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Hemiplegia (片麻痺)	Placebo	2032016007	59/M	305			Sev.	No	No Chg.	No	Unk	Disab.
Nervous system disorders (神経系障害)	Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	Placebo	2032009008	49/M	70	85	16	Mod.	No	Interr.	Yes	Seq	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	Placebo	2032016007	59/M	305	305	1	Sev.	No	No Chg.	Yes	Seq	Disab./ Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Seizure (痙攣発作)	Placebo	2032013031	61/M	270	270	1	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other

Race: White, Country: Argentina
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Nervous system disorders (神経系障害)	Syncope (失神)	Placebo	2032008003	60/M	637	644	8	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	Placebo	2032033001	38/M	21	30	10	Sev.	No	Withdr.		Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Angina pectoris (狭心症)	Placebo	2032013009	70/F	159	160	2	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Angina pectoris (狭心症)	Placebo	2032033035	73/M	362	386	25	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Angina unstable (不安定狭心症)	Placebo	2032005007	58/M	294	304	11	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Angina unstable (不安定狭心症)	Placebo	2032022063	70/F	98	138	41	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Placebo	2032012015	62/F	5	6	2	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac arrest (心停止)	Placebo	2032039003	88/M	116	116	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Placebo	2032017002	62/M	406			Sev.	No	Withdr.	Yes	Unk	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Placebo	2032027043	77/M	138	151	14	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Placebo	2032027043	77/M	198	204	7	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Placebo	2032027043	77/M	228	240	13	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2032019027	55/M	120	145	26	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032001001	79/M	628	635	8	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032008003	60/M	312	325	14	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032008003	60/M	364	372	9	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032008003	60/M	549	556	8	Mild	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Argentina
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032008005	41/M	47	63	17	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032008008	78/M	116	122	7	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032008010	68/M	36	39	4	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032008021	63/M	309	324	16	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032008025	65/M	243	253	11	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032012008	72/M	344	358	15	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032012008	72/M	487	499	13	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032012010	66/M	46	50	5	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032013009	70/F	323	327	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032013009	70/F	501	506	6	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032013023	65/F	87	99	13	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032013023	65/F	152	225	74	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032013028	55/F	188	198	11	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032013028	55/F	253	268	16	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2032013028	55/F	311	314	4	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032013031	61/M	8	11	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032014030	58/M	73	81	9	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2032015006	68/M	232	241	10	Sev.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032017002	62/M	130	130	1	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032017002	62/M	186	187	2	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032017002	62/M	199	202	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032018002	76/F	40	43	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032018004	48/M	451	458	8	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

Race: White, Country: Argentina
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2032019020	56/F	2	49	48	Sev.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032019026	63/M	225	225	1	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032020017	62/F	58	63	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032020017	62/F	168*	292	125*	Mod.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2032021003	52/M	442	467	26	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2032021005	73/F	40	55	16	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032022016	81/M	180	183	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2032022018	69/F	259	272	14	Mild	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032022051	80/M	162	167	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032022058	63/M	85	103	19	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032022063	70/F	11	15	5	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032023001	66/M	38	59	22	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032027030	59/M	157	163	7	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032030008	58/M	109	113	5	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032030008	58/M	157	162	6	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2032030008	58/M	166	171	6	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032030022	66/M	4	15	12	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032030022	66/M	98	106	9	Sev.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032033003	58/F	518	521	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032033021	57/M	226	366	141	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032033055	48/F	36	40	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp./ Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Argentina
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032034004	58/M	184	188	5	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032035015	62/M	58	63	6	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032035015	62/M	276	277	2	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032039005	63/M	66	81	16	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2032039005	63/M	354	388	35	Mild	No	NA	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032042074	70/F	14	15	2	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032042074	70/F	156	189	34	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032043009	50/M	77	82	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032043009	50/M	129	133	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032043009	50/M	314	315	2	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2032043009	50/M	390	405	16	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardio-respiratory arrest (心肺停止)	P.trt Plac	2032009008	49/M	331	331	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiogenic shock (心原性ショック)	P.trt Plac	2032016007	59/M	322	322	1	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Coronary artery disease (冠動脈疾患)	Placebo	2032033023	63/F	59	62	4	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial ischaemia (心筋虚血)	Placebo	2032013036	78/M	59	60	2	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Supraventricular tachycardia (上室性頻脈)	Placebo	2032003004	62/M	176	177	2	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular arrhythmia (心室性不整脈)	Placebo	2032043010	69/F	128	321	194	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachyarrhythmia (心室性頻脈性不整脈)	Placebo	2032008011	61/F	44	53	10	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.

Race: White, Country: Argentina
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Vascular disorders (血管障害)	Arterial thrombosis (動脈血栓症)	Placebo	2032032001	77/F	594	596	3	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Hypotension (低血圧)	P.trt Plac	2032033023	63/F	275			Mod.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Hypotension (低血圧)	Placebo	2032043011	71/M	129	130	2	Mod.	Yes	No Chg.	No	Rcver	Hosp./ Other
Vascular disorders (血管障害)	Peripheral ischaemia (末梢性虚血)	Placebo	2032027024	62/M	47	62	16	Sev.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Peripheral ischaemia (末梢性虚血)	Placebo	2032035026	69/F	24	41	18	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Asthma (喘息)	Placebo	2032033023	63/F	273			Sev.	No	Withdr.	No	Unk	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Epistaxis (鼻出血)	Placebo	2032035030	62/M	89	94	6	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Idiopathic pulmonary fibrosis (特発性肺線維症)	Placebo	2032022016	81/M	34			Sev.	No	No Chg.	Yes	Unk	Other
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Idiopathic pulmonary fibrosis (特発性肺線維症)	Placebo	2032022016	81/M	286			Sev.	No	Withdr.	Yes	Unk	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Respiratory failure (呼吸不全)	P.trt Plac	2032022016	81/M	291	291	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Acute abdomen (急性腹症)	Placebo	2032022016	81/M	174	175	2	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Rectal haemorrhage (直腸出血)	Placebo	2032014021	55/F	315	317	3	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Argentina
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Upper gastrointestinal haemorrhage (上部消化管出血)	Placebo	2032037011	78/F	395	400	6	Mod.	No	Interr.	No	Rcver	Hosp.
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Cholecystitis acute (急性胆嚢炎)	Placebo	2032013028	55/F	100	106	7	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Cholelithiasis (胆石症)	Placebo	2032013009	70/F	223	226	4	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Drug-induced liver injury (薬物性肝障害)	Placebo	2032008005	41/M	31	36	6	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Placebo	2032005007	58/M	373	403	31	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Placebo	2032022016	81/M	289			Mod.	No	No Chg.	No	Unk	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Placebo	2032037005	72/M	225	365	141	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	End stage renal disease (末期腎疾患)	Placebo	2032033007	60/M	213	764*	552*	Sev.	No	Withdr.	Yes	Nrec	Disab./ Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal failure (腎不全)	Placebo	2032008003	60/M	311	319	9	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal failure (腎不全)	Placebo	2032019027	55/M	120	156	37	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal failure (腎不全)	Placebo	2032022051	80/M	164			Mild	No	Withdr.	No	Unk	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	Placebo	2032022024	69/F	83	153	71	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Chest pain (胸痛)	Placebo	2032019026	63/M	337	348	12	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Argentina
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Sudden cardiac death (心突然死)	Placebo	2032022048	64/M	192	192	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Sudden cardiac death (心突然死)	P.trt Plac	2032022064	71/F	102	102	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Sudden cardiac death (心突然死)	P.trt Plac	2032022066	67/M	64	64	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Sudden cardiac death (心突然死)	P.trt Plac	2032030007	61/M	265	265	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Sudden cardiac death (心突然死)	Placebo	2032042070	42/M	25	25	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Sudden death (突然死)	Placebo	2032013035	81/M	33	33	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Investigations (臨床検査)	Blood creatinine increased (血中クレアチニン増加)	Placebo	2032042074	70/F	36	50	15	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Contusion (挫傷)	Placebo	2032023001	66/M	38			Mod.	No	NA	No	Unk	Hosp.

Race: White, Country: Argentina
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Fibula fracture (腓骨骨折)	Placebo	2032043011	71/M	129	181	53	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Disab.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Post procedural haemorrhage (処置後出血)	Placebo	2032027027	67/M	237	240	4	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Wrist fracture (手首関節骨折)	Placebo	2032022058	63/M	155	156	2	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Argentina
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Abdominal sepsis (腹部敗血症)	P.trt E 10mg	2032013002	78/M	102	103	2	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Appendicitis (虫垂炎)	Empa 10mg	2032030013	36/M	7	10	4	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Bacteraemia (菌血症)	Empa 10mg	2032003001	79/M	480	513	34	Mild	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Device related infection (医療機器関連感染)	Empa 10mg	2032012013	63/M	96	190	95	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Device related infection (医療機器関連感染)	Empa 10mg	2032027033	65/M	139	166	28	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Diabetic foot infection (糖尿病性足感染)	Empa 10mg	2032005031	64/M	23	44	22	Mod.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Gangrene (壊疽)	Empa 10mg	2032014037	80/M	125	128	4	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Gastroenteritis (胃腸炎)	Empa 10mg	2032013002	78/M	95			Sev.	No	Withdr.	Yes	Unk	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Infected skin ulcer (感染性皮膚潰瘍)	P.trt E 10mg	2032013018	65/M	38			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2032005013	75/F	275	280	6	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2032009009	79/M	217	220	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	P.trt E 10mg	2032016012	82/F	66	66	1	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2032033011	85/M	510			Sev.	No	No Chg.	Yes	Unk	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2032035004	69/F	381	387	7	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Sepsis (敗血症)	Empa 10mg	2032014033	75/F	80	87	8	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Argentina
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Sepsis (敗血症)	Empa 10mg	2032042013	77/F	215	229	15	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Urinary tract infection (尿路感染)	P.trt E 10mg	2032042013	77/F	218			Mod.	No	Withdr.	Yes	Unk	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Urosepsis (尿路性敗血症)	Empa 10mg	2032027007	82/F	88	101	14	Mod.	Yes	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Cachexia (悪液質)	Empa 10mg	2032027037	80/M	273	285	13	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hypoglycaemia (低血糖)	Empa 10mg	2032043014	63/F	225	225	1	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hypokalaemia (低カリウム血症)	Empa 10mg	2032003001	79/M	480	513	34	Mild	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hyponatraemia (低ナトリウム血症)	Empa 10mg	2032012017	67/M	97	105	9	Sev.	No	Interr.	No	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Carotid artery occlusion (頚動脈閉塞)	Empa 10mg	2032005013	75/F	52			Mod.	No	No Chg.	Yes	Unk	Life Thr.
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebrovascular accident (脳血管発作)	Empa 10mg	2032008019	59/M	301	305	5	Mod.	No	No Chg.	No	Seq	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebrovascular accident (脳血管発作)	Empa 10mg	2032035008	73/M	380	381	2	Mod.	No	No Chg.	No	Seq	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebrovascular accident (脳血管発作)	P.trt E 10mg	2032042016	54/M	170	181	12	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Disab./ Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Haemorrhagic stroke (出血性卒中)	Empa 10mg	2032027007	82/F	312	314	3	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Argentina
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Nervous system disorders (神経系障害)	Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	Empa 10mg	2032021018	44/M	356	373	18	Mod.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	Empa 10mg	2032021018	44/M	469	493	25	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	Empa 10mg	2032022033	43/M	90	98	9	Sev.	No	Interr.	No	Seq	Disab./ Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	P.trt E 10mg	2032034002	72/M	470	472	3	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	Empa 10mg	2032037008	60/M	198	675*	478*	Sev.	No	No Chg.	No	Nrec	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	Empa 10mg	2032042068	52/M	143	143	1	Sev.	No	No Chg.	No	Seq	Disab.
Nervous system disorders (神経系障害)	Syncope (失神)	Empa 10mg	2032009003	56/M	108	113	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Syncope (失神)	Empa 10mg	2032009009	79/M	13	37	25	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Syncope (失神)	Empa 10mg	2032013001	65/M	53	55	3	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Syncope (失神)	Empa 10mg	2032020007	72/M	421	429	9	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Syncope (失神)	P.trt E 10mg	2032025055	82/F	92	97	6	Mod.	No	Withdr.	No	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Syncope (失神)	Off-trt	2032043015	58/F	141	144	4	Sev.	No	NA	No	Rcver	Hosp./ Other
Nervous system disorders (神経系障害)	Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作)	Empa 10mg	2032007006	74/M	172	176	5	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作)	Empa 10mg	2032028001	73/F	124	130	7	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Argentina
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Eye disorders (眼障害)	Retinal detachment (網膜剥離)	Empa 10mg	2032033029	60/M	72*			Sev.	No	No Chg.	No	Seq	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	Empa 10mg	2032037010	65/M	466	474	9	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Angina unstable (不安定狭心症)	Empa 10mg	2032013022	77/M	195	198	4	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Angina unstable (不安定狭心症)	Empa 10mg	2032025035	62/M	26	74	49	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Angina unstable (不安定狭心症)	Empa 10mg	2032037010	65/M	408	414	7	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Empa 10mg	2032029002	74/M	533	537	5	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Empa 10mg	2032036005	55/M	93	96	4	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrioventricular block complete (完全房室ブロック)	Empa 10mg	2032025030	80/M	144	155	12	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac arrest (心停止)	Empa 10mg	2032014001	70/M	141	141	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac arrest (心停止)	Empa 10mg	2032027062	49/F	60	61	2	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac arrest (心停止)	Empa 10mg	2032033011	85/M	519	519	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Empa 10mg	2032027036	68/M	187	196	10	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	P.trt E 10mg	2032023002	51/F	667	718	52	Sev.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Argentina
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032002010	56/F	173	174	2	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032003001	79/M	480	513	34	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2032005029	80/M	226	261*	36*	Mild	No	NA	No	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032007010	74/F	82	86	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032007010	74/F	133	140	8	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032007010	74/F	194	199	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032008033	64/M	115	121	7	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032009009	79/M	178	181	4	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2032009009	79/M	231	239	9	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032010007	51/F	350	358	9	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032011005	79/M	238	362	125	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032011009	87/M	76	94	19	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Argentina
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032012001	85/M	29	34	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032012001	85/M	203	217	15	Sev.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032012017	67/M	45	67	23	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032012017	67/M	78	86	9	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032012018	86/M	46	55	10	Sev.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032013001	65/M	8	13	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032013001	65/M	39	44	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032013001	65/M	66	81	16	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032013001	65/M	98			Sev.	No	Withdr.	Yes	Unk	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032013013	70/M	297	307	11	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032013018	65/M	37	58	22	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.

Race: White, Country: Argentina
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032013019	47/M	199	225	27	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032013022	77/M	230	297	68	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032014015	72/M	27	30	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032014015	72/M	76	90	15	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032016012	82/F	59	66*	8*	Sev.	No	Withdr.	Yes	Nrec	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032018001	64/F	105	112	8	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032019005	69/M	20	21	2	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Disab.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032019005	69/M	49	50	2	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032020001	74/M	134	136	3	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032020016	45/M	213	231	19	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032020027	65/M	177	199	23	Sev.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032021011	68/M	216	228	13	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032021011	68/M	363	366	4	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032021011	68/M	445	448	4	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Argentina
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032021011	68/M	510	515	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032021018	44/M	344	352	9	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2032022039	67/M	362	379	18	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032022042	75/M	245	256	12	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032023002	51/F	358	378	21	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032024007	50/M	237	239	3	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032025009	73/M	219	221	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032027006	71/M	358	379	22	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032027009	79/M	302	309	8	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032030013	36/M	136	143	8	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032033011	85/M	499	502	4	Sev.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032033011	85/M	510			Sev.	No	No Chg.	Yes	Unk	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032033028	69/M	404	408	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032033030	74/M	5	7	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032033030	74/M	19	29	11	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Argentina
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2032033030	74/M	294	302	9	Sev.	No	Withdr.	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032035004	69/F	228	236	9	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032035004	69/F	381	386	6	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032035004	69/F	406	414	9	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032035004	69/F	470	482	13	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032036005	55/M	93	96	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032041023	71/M	215	233	19	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Life Thr.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032041037	63/M	29	40	12	Sev.	No	Interr.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032042059	63/M	152	163	12	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032042059	63/M	233	254	22	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2032043014	63/F	226	303	78	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Off-trt	2032043015	58/F	146	169	24	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiogenic shock (心原性ショック)	Empa 10mg	2032027033	65/M	71	86	16	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ischaemic cardiomyopathy (虚血性心筋症)	Empa 10mg	2032022004	70/M	91	91	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	Empa 10mg	2032010003	65/M	282	289	8	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Argentina
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	Empa 10mg	2032013022	77/M	49	54	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	Empa 10mg	2032027016	58/M	99	100	2	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	Empa 10mg	2032033018	67/M	470	470	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Paroxysmal atrioventricular block (発作性房室ブロック)	Empa 10mg	2032035005	85/M	650	657	8	Sev.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Right ventricular failure (右室不全)	Empa 10mg	2032027007	82/F	96	101	6	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	P.trt E 10mg	2032012018	86/M	48	55	8	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2032022033	43/M	172	253	82	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2032022042	75/M	245	256	12	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Vascular disorders (血管障害)	Hypotension (低血圧)	P.trt E 10mg	2032025055	82/F	92	97	6	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Hypotension (低血圧)	Empa 10mg	2032043014	63/F	6	17	12	Mod.	Yes	No Chg.	No	Rcver	Disab./ Other
Vascular disorders (血管障害)	Peripheral arterial occlusive disease (末梢動脈閉塞性疾患)	Empa 10mg	2032043013	76/M	28	393*	366*	Sev.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Vascular disorders (血管障害)	Peripheral ischaemia (末梢性虚血)	Empa 10mg	2032011004	73/M	490	494	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Peripheral ischaemia (末梢性虚血)	Empa 10mg	2032033005	74/F	632	664	33	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Argentina
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Vascular disorders (血管障害)	Peripheral vascular disorder (末梢血管障害)	Empa 10mg	2032014004	75/M	200	200	1	Mod.	No	No Chg.	No	Seq	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Acute pulmonary oedema (急性肺水腫)	P.trt E 10mg	2032020016	45/M	364			Sev.	No	Withdr.	Yes	Unk	Life Thr./ Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	Empa 10mg	2032034002	72/M	102	105	4	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Lung disorder (肺障害)	Empa 10mg	2032009009	79/M	183	190	8	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pleural effusion (胸水)	Empa 10mg	2032042052	71/M	121	131	11	Sev.	No	Interr.	No	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Acute abdomen (急性腹症)	Empa 10mg	2032030013	36/M	136	150	15	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Gastrointestinal haemorrhage (胃腸出血)	Empa 10mg	2032023006	70/M	28	29	2	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Gastrointestinal haemorrhage (胃腸出血)	Empa 10mg	2032035009	69/M	133	152	20	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Gastrointestinal haemorrhage (胃腸出血)	Empa 10mg	2032041021	58/M	88	91	4	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Inguinal hernia (鼠径ヘルニア)	Empa 10mg	2032025051	70/M	6	13	8	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Intestinal obstruction (腸閉塞)	P.trt E 10mg	2032013002	78/M	99			Sev.	No	NA	No	Unk	Other
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Rectal haemorrhage (直腸出血)	Empa 10mg	2032019005	69/M	601	607	7	Mild	No	Interr.	No	Rcver	Hosp.

Race: White, Country: Argentina
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Upper gastrointestinal haemorrhage (上部消化管出血)	P.trt E 10mg	2032011009	87/M	175	176	2	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Acute hepatic failure (急性肝不全)	P.trt E 10mg	2032022039	67/M	365			Mod.	No	NA	Yes	Unk	Other
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Cholecystitis acute (急性胆嚢炎)	Empa 10mg	2032030014	66/M	176	188	13	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	Diabetic foot (糖尿病性足病変)	Empa 10mg	2032021012	58/M	386	547	162	Mod.	No	Interr.	Yes	Seq	Hosp.
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	Diabetic foot (糖尿病性足病変)	Empa 10mg	2032043013	76/M	19	393*	375*	Sev.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Disab./ Hosp./ Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Empa 10mg	2032012017	67/M	104	105	2	Mod.	No	NA	No	Rcver	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	P.trt E 10mg	2032022039	67/M	365	378	14	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Nephropathy (腎症)	Empa 10mg	2032033011	85/M	515			Sev.	No	NA	No	Unk	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Prerenal failure (腎前性腎不全)	Empa 10mg	2032042005	66/M	481	482	2	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal failure (腎不全)	P.trt E 10mg	2032013001	65/M	99	101	3	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	Empa 10mg	2032013001	65/M	67	74	8	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	P.trt E 10mg	2032023002	51/F	670	786*	117*	Sev.	No	NA	Yes	Nrec	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Argentina
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	P.trt E 10mg	2032035004	69/F	577	577	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Multiple organ dysfunction syndrome (多臓器機能不全症候群)	P.trt E 10mg	2032014037	80/M	146	146	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Oedema peripheral (末梢性浮腫)	Empa 10mg	2032027033	65/M	29	87	59	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Pyrexia (発熱)	P.trt E 10mg	2032035005	85/M	654	657	4	Sev.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Sudden cardiac death (心突然死)	P.trt E 10mg	2032042036	68/M	242	242	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Sudden death (突然死)	Empa 10mg	2032035019	62/M	16	16	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Heat stroke (熱射病)	Empa 10mg	2032042005	66/M	481	482	2	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Hip fracture (股関節部骨折)	Empa 10mg	2032019005	69/M	571	592	22	Sev.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Argentina
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Road traffic accident (交通事故)	Empa 10mg	2032024006	54/M	470	494	25	Sev.	No	Interr.	No	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Traumatic fracture (外傷性骨折)	Empa 10mg	2032027007	82/F	270			Sev.	No	No Chg.	No	Unk	Hosp.
Product issues (製品の問題)	Device failure (医療機器不具合)	Empa 10mg	2032027033	65/M	116			Sev.	No	No Chg.	No	Unk	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Argentina
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	P.trt Plac	2032042023	84/M	131	140	10	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Sepsis (敗血症)	P.trt Plac	2032008005	41/M	62			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Life Thr./ Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Urinary tract infection (尿路感染)	P.trt Plac	2032022018	69/F	540			Mod.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Urosepsis (尿路性敗血症)	P.trt Plac	2032022018	69/F	543	547	5	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Metabolic acidosis (代謝性アシドーシス)	P.trt Plac	2032033034	71/M	136			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Life Thr.
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebrovascular accident (脳血管発作)	P.trt Plac	2032042027	63/M	464	465	2	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	P.trt Plac	2032043010	69/F	331	333	3	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Aortic valve stenosis (大動脈弁狭窄)	P.trt Plac	2032020017	62/F	288	292	5	Sev.	No	NA	No	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Bradycardia (徐脈)	P.trt Plac	2032033023	63/F	284			Mod.	No	NA	No	Unk	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	P.trt Plac	2032042057	71/M	94	94	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2032008025	65/M	440	470	31	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2032012015	62/F	125	127	3	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2032012015	62/F	144	155	12	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2032012015	62/F	248	249	2	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2032020021	60/M	248	252	5	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Argentina
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2032021009	68/M	431	436	6	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2032022008	75/M	418	425	8	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2032022051	80/M	192	209	18	Mild	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2032022051	80/M	210	220	11	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2032027017	65/M	427	438	12	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2032030022	66/M	205	210	6	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2032033023	63/F	284	287	4	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2032043011	71/M	195	200	6	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardio-respiratory arrest (心肺停止)	P.trt Plac	2032033034	71/M	160	160	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular arrhythmia (心室性不整脈)	P.trt Plac	2032043010	69/F	322	331	10	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	P.trt Plac	2032033034	71/M	157	157	1	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Life Thr.
Vascular disorders (血管障害)	Hypotension (低血圧)	P.trt Plac	2032033034	71/M	126			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Life Thr.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pneumothorax (気胸)	P.trt Plac	2032012015	62/F	57	61	5	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Dyspepsia (消化不良)	P.trt Plac	2032033034	71/M	126			Sev.	No	NA	No	Unk	Hosp.
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Liver injury (肝損傷)	P.trt Plac	2032008025	65/M	468			Sev.	No	NA	No	Unk	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	P.trt Plac	2032022008	75/M	232	678*	447*	Mild	No	NA	No	Nrec	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal failure (腎不全)	P.trt Plac	2032022018	69/F	543			Mod.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Argentina
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	P.trt Plac	2032021005	73/F	53			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Hosp./ Other
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Sudden death (突然死)	P.trt Plac	2032042023	84/M	129	129	1	Sev.	No	NA	Yes	Seq	Life Thr./ Hosp.

Race: White, Country: Argentina
Treatment: Post E10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Device related sepsis (医療機器関連敗血症)	P.trt E 10mg	2032020016	45/M	400			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Life Thr./ Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	P.trt E 10mg	2032015010	59/M	130	143	14	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	P.trt E 10mg	2032033005	74/F	644			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Urinary tract infection (尿路感染)	P.trt E 10mg	2032018010	57/F	224	229	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
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）)	Small cell lung cancer (小細胞肺癌)	P.trt E 10mg	2032020001	74/M	145			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Life Thr.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hyponatraemia (低ナトリウム血症)	P.trt E 10mg	2032020001	74/M	144	147	4	Sev.	No	Interr.	No	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Syncope (失神)	P.trt E 10mg	2032011005	79/M	724	726	3	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial tachycardia (心房頻脈)	P.trt E 10mg	2032042047	64/M	199	200	2	Mild	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac arrest (心停止)	P.trt E 10mg	2032020001	74/M	159	159	1	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2032012001	85/M	243	243	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2032012018	86/M	196	230	35	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2032013021	65/M	403	413	11	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Argentina
Treatment: Post E10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2032014034	78/M	274	286	13	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2032020027	65/M	254	254*	1*	Mod.	No	NA	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2032021012	58/M	523	526	4	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2032025051	70/M	239	249	11	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2032033030	74/M	305	315	11	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2032042054	81/M	297	300*	4*	Mod.	No	NA	Yes	Nrec	Other
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	Diabetic foot (糖尿病性足病変)	P.trt E 10mg	2032021012	58/M	537	537	1	Sev.	No	NA	No	Seq	Disab./ Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	P.trt E 10mg	2032020001	74/M	159			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Life Thr.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal failure (腎不全)	P.trt E 10mg	2032033005	74/F	644			Mod.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	P.trt E 10mg	2032020016	45/M	374	405	32	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	P.trt E 10mg	2032005031	64/M	150*	150	1*	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Sudden death (突然死)	P.trt E 10mg	2032025010	76/F	341	341	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Australia
Treatment: Screening

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Screening	2036017010	81/M	-5	220*	225*	Sev.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Australia
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
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）)	Malignant melanoma (悪性黒色腫)	Placebo	2036005005	70/M	1	34	34	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Nervous system disorders (神経系障害)	Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	Placebo	2036014003	76/F	21			Mod.	No	Withdr.	Yes	Unk	Disab./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac arrest (心停止)	Placebo	2036014002	62/M	208	208	1	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2036011001	63/F	119	136	18	Sev.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2036014002	62/M	169	185	17	Mod.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2036014002	62/M	205	207	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2036015010	73/M	189	224	36	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular fibrillation (心室細動)	Placebo	2036015001	78/F	62	65	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal failure (腎不全)	Placebo	2036017010	81/M	1	220*	220*	Sev.	No	Withdr.	No	Nrec	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Australia
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Non-cardiac chest pain (非心臓性胸痛)	Empa 10mg	2036011006	74/M	218	219	2	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Non-cardiac chest pain (非心臓性胸痛)	Empa 10mg	2036011006	74/M	266	266	1	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Australia
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2036005006	72/M	184	189	6	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2036011001	63/F	145	158	14	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	P.trt Plac	2036011001	63/F	145	151	7	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Fall (転倒)	P.trt Plac	2036017010	81/M	180	184	5	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.

Race: White, Country: Australia
Treatment: Post E10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Psychiatric disorders (精神障害)	Suicidal ideation (自殺念慮)	P.trt E 10mg	2036005008	70/M	230	231*	2*	Mod.	No	NA	No	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2036005008	70/M	227	239	13	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2036011008	76/M	239	243	5	Mild	No	NA	No	Rcver	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Belgium
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	COVID-19 (ＣＯＶＩＤ－１９)	Placebo	2056009009	73/F	312	323	12	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2056009009	73/F	218	256	39	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Sepsis (敗血症)	Placebo	2056009009	73/F	225	240	16	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Diabetes mellitus inadequate control (コントロール不良の糖尿病)	Placebo	2056005004	67/M	387	446*	60*	Sev.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hypoglycaemia (低血糖)	Placebo	2056005004	67/M	403	408	6	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Psychiatric disorders (精神障害)	Depression (うつ病)	Placebo	2056007009	66/M	20	39	20	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2056006007	70/M	28	84	57	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2056006008	67/M	52	124	73	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2056001001	63/M	38	73	36	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2056004001	79/M	90	224	135	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2056009006	67/M	32	123	92	Sev.	No	Withdr.	Yes	Seq	Life Thr./ Disab./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2056009009	73/F	2	240	239	Mild	Yes	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Coronary artery stenosis (冠動脈狭窄)	Placebo	2056009009	73/F	240	240	1	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Placebo	2056004001	79/M	28	28	1	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Belgium
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Placebo	2056005002	80/M	323	346	24	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Placebo	2056006007	70/M	374	395	22	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Vascular disorders (血管障害)	Diabetic vascular disorder (糖尿病性血管障害)	Placebo	2056005004	67/M	387	446*	60*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Hypotension (低血圧)	Placebo	2056005004	67/M	403	408	6	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pleural effusion (胸水)	P.trt Plac	2056009006	67/M	62	169	108	Mild	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Constipation (便秘)	Placebo	2056009009	73/F	93	99	7	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Liver injury (肝損傷)	Placebo	2056009009	73/F	225	240	16	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	Rotator cuff syndrome (肩回旋筋腱板症候群)	Placebo	2056006008	67/M	171	278	108	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Placebo	2056005004	67/M	403	446*	44*	Sev.	No	Withdr.	No	Nrec	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Placebo	2056007012	53/M	30	45	16	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Belgium
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2056012005	63/M	110	116	7	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Septic shock (敗血症性ショック)	P.trt E 10mg	2056007011	75/M	22			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Epilepsy (てんかん)	P.trt E 10mg	2056007011	75/M	22	22	1	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Other
Nervous system disorders (神経系障害)	Syncope (失神)	Empa 10mg	2056004005	82/M	88	89	2	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2056001003	88/F	390	395	6	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2056005015	46/F	22	123	102	Sev.	No	Withdr.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2056001006	75/M	168	168	1	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2056001006	75/M	239	239	1	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2056001006	75/M	250	250	1	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2056005015	46/F	28	28	1	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2056009005	55/M	136	136	1	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Hypotension (低血圧)	Empa 10mg	2056008003	71/M	291	296	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Orthostatic hypotension (起立性低血圧)	Empa 10mg	2056008003	71/M	304	316	13	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	Back pain (背部痛)	Empa 10mg	2056008003	71/M	322	331	10	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

Race: White, Country: Belgium
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Postoperative respiratory failure (術後呼吸不全)	P.trt E 10mg	2056007011	75/M	26			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Other
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Subdural haematoma (硬膜下血腫)	P.trt E 10mg	2056007011	75/M	22	29	8	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Traumatic haematoma (外傷性血腫)	P.trt E 10mg	2056007011	75/M	22	26	5	Sev.	No	NA	Yes	Seq	Hosp.

Race: White, Country: Belgium
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Psychiatric disorders (精神障害)	Anxiety (不安)	P.trt Plac	2056004001	79/M	436	439	4	Mild	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	P.trt Plac	2056004001	79/M	410	414	5	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	P.trt Plac	2056009006	67/M	307	311	5	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Other
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pleural effusion (胸水)	P.trt Plac	2056009006	67/M	263	347	85	Mild	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	P.trt Plac	2056004001	79/M	410	414	5	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Other
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Vascular pseudoaneurysm (血管偽動脈瘤)	P.trt Plac	2056004001	79/M	344	386	43	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.

Race: White, Country: Belgium
Treatment: Post E10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	COVID-19 pneumonia (ＣＯＶＩＤ－１９肺炎)	P.trt E 10mg	2056009005	55/M	377	385	9	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	COVID-19 (ＣＯＶＩＤ－１９)	P.trt E 10mg	2056009005	55/M	377	385	9	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	P.trt E 10mg	2056005015	46/F	258	258	1	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	P.trt E 10mg	2056005015	46/F	85	87	3	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	P.trt E 10mg	2056005015	46/F	99	123	25	Sev.	No	NA	No	Seq	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Ischaemia (虚血)	P.trt E 10mg	2056008003	71/M	357	406	50	Mod.	Yes	NA	No	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Brazil
Treatment: Screening

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Screening	2076002024	77/M	-21	-2	20	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Screening	2076011033	66/M	-15	-12	4	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Upper respiratory tract infection (上気道感染)	Screening	2076003014	65/M	-7	-3	5	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Diabetic metabolic decompensation (糖尿病性代謝代償不全)	Screening	2076010021	68/F	-14	225	239	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Screening	2076025036	82/M	-21	8	29	Mild	No	NA	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Screening	2076010031	64/F	-7	-5	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Screening	2076011207	71/M	-4	36	40	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Screening	2076013014	77/F	-9	36	45	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Screening	2076021007	46/M	-7	263	270	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Screening	2076032006	52/F	-11	-11	1	Mild	No	NA	Yes	Rcver	Other
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Dyspnoea (呼吸困難)	Screening	2076003028	69/M	-13	-11	3	Mild	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Gastrointestinal haemorrhage (胃腸出血)	Screening	2076024050	65/F	-2	40	42	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	Ankylosing spondylitis (強直性脊椎炎)	Screening	2076030012	52/M	-11	-4	8	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Screening	2076011144	76/M	-20	56	76	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Brazil
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Appendicitis (虫垂炎)	Placebo	2076020022	48/M	318	319	2	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Cellulitis (蜂巣炎)	Placebo	2076003001	64/M	773			Sev.	No	Interr.	Yes	Unk	Other
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Dengue fever (デング熱)	Placebo	2076017024	60/F	419	436	18	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Endocarditis (心内膜炎)	Placebo	2076031027	72/M	111	143	33	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Erysipelas (丹毒)	Placebo	2076010020	81/F	134	137	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Erysipelas (丹毒)	Placebo	2076021002	65/M	125			Mod.	No	No Chg.	No	Unk	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Gastroenteritis (胃腸炎)	Placebo	2076005002	84/F	444	451	8	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Gastroenteritis (胃腸炎)	Placebo	2076021024	71/M	57	60	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Gastroenteritis (胃腸炎)	Placebo	2076027012	57/M	15	26	12	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Gastroenteritis (胃腸炎)	Placebo	2076030031	58/M	492	495	4	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Gastroenteritis (胃腸炎)	Placebo	2076033008	61/M	280	293	14	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Haemorrhagic fever (出血熱)	Placebo	2076010017	83/M	353	363	11	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Herpes zoster (帯状疱疹)	Placebo	2076026012	60/M	10	22	13	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Labyrinthitis (迷路炎)	Placebo	2076012019	68/F	125	811*	687*	Sev.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Localised infection (限局性感染)	Placebo	2076013008	72/M	465	487	23	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Brazil
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Nail infection (爪感染)	Placebo	2076001006	79/F	463*	486	24*	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2076003001	64/M	709	734	26	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2076003032	79/M	48	50	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2076004001	56/M	202	231	30	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2076005002	84/F	114	125	12	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2076005012	52/F	157	168	12	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2076006005	68/M	19	20	2	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2076006005	68/M	61	68	8	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2076009029	68/F	159	225	67	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2076011107	61/F	437	448	12	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Off-trt	2076014082	67/M	123	134	12	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2076021002	65/M	103	112	10	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2076024003	73/F	590	615	26	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	P.trt Plac	2076025034	66/M	35			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Other
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2076032013	39/F	575	592	18	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Brazil
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Postoperative wound infection (術後創感染)	Placebo	2076011076	77/M	235	336	102	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Postoperative wound infection (術後創感染)	Off-trt	2076011076	77/M	315	336	22	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pulmonary tuberculosis (肺結核)	P.trt Plac	2076025034	66/M	35			Sev.	No	NA	No	Unk	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Sepsis (敗血症)	P.trt Plac	2076021002	65/M	172	174	3	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Urinary tract infection (尿路感染)	Placebo	2076005012	52/F	559	572	14	Mild	Yes	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Urinary tract infection (尿路感染)	Placebo	2076040007	73/M	149	190	42	Sev.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Vessel puncture site cellulitis (血管穿刺部位蜂巣炎)	Off-trt	2076027012	57/M	34	54	21	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
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）)	Invasive ductal breast carcinoma (浸潤性乳管癌)	Placebo	2076011089	82/F	158	728*	571*	Sev.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Hosp./ Other
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）)	Prostate cancer (前立腺癌)	Placebo	2076024016	70/M	590	730*	141*	Sev.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Life Thr.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Dehydration (脱水)	Placebo	2076027012	57/M	15	25	11	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Brazil
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Diabetic metabolic decompensation (糖尿病性代謝代償不全)	Placebo	2076011068	72/M	1	746*	746*	Sev.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Diabetic metabolic decompensation (糖尿病性代謝代償不全)	Placebo	2076011142	62/M	302	392	91	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Diabetic metabolic decompensation (糖尿病性代謝代償不全)	Placebo	2076021002	65/M	1	90	90	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hyperkalaemia (高カリウム血症)	Placebo	2076011048	62/M	698	707	10	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Metabolic acidosis (代謝性アシドーシス)	Placebo	2076020015	42/M	443	447	5	Mod.	Yes	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Psychiatric disorders (精神障害)	Anxiety (不安)	Placebo	2076009048	58/F	221	222	2	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebrovascular accident (脳血管発作)	Placebo	2076031036	61/M	169			Sev.	No	Withdr.	No	Unk	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	Placebo	2076010053	56/M	110	113	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	Placebo	2076011068	72/M	23	28	6	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	Placebo	2076014031	70/M	243	245	3	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	P.trt Plac	2076014037	66/F	109	113	5	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	Placebo	2076020022	48/M	306	312	7	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	Placebo	2076030027	71/M	408	414	7	Sev.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Brazil
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Nervous system disorders (神経系障害)	Seizure (痙攣発作)	Placebo	2076011107	61/F	1	1	1	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Other
Nervous system disorders (神経系障害)	Syncope (失神)	Placebo	2076021051	71/F	110	117	8	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Syncope (失神)	Placebo	2076032019	58/M	308	310	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作)	Placebo	2076010036	71/M	277	277	1	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Eye disorders (眼障害)	Glaucoma (緑内障)	Placebo	2076011142	62/M	339	523*	185*	Mild	No	No Chg.	No	Nrec	Other
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)	Deafness (難聴)	Placebo	2076011036	78/F	190	814*	625*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute coronary syndrome (急性冠動脈症候群)	Placebo	2076005002	84/F	267	278	12	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute coronary syndrome (急性冠動脈症候群)	Placebo	2076021041	69/M	232	245	14	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	P.trt Plac	2076011221	74/M	3	3	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	Placebo	2076014032	62/M	91	95	5	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	Placebo	2076023018	54/M	134	134	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	Placebo	2076030077	70/F	209			Mod.	No	No Chg.	Yes	Unk	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Angina unstable (不安定狭心症)	Placebo	2076009048	58/F	147	151	5	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Angina unstable (不安定狭心症)	Placebo	2076017082	53/M	14	17	4	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Angina unstable (不安定狭心症)	Placebo	2076021002	65/M	24	30	7	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Arrhythmia (不整脈)	P.trt Plac	2076002014	46/M	98	101	4	Sev.	Yes	Withdr.	No	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Brazil
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Arteriosclerosis coronary artery (冠動脈硬化症)	P.trt Plac	2076011221	74/M	3	3*	1*	Sev.	No	NA	No	Unk	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Placebo	2076003023	75/F	3	9	7	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Placebo	2076005012	52/F	157	159	3	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Placebo	2076017010	67/M	667	673	7	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Placebo	2076017037	78/F	725	740	16	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Placebo	2076025025	43/M	179	180	2	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial flutter (心房粗動)	Placebo	2076011048	62/M	530	771*	242*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Bradycardia (徐脈)	Placebo	2076025014	74/M	352	354	3	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Life Thr.
Cardiac disorders (心臓障害)	Bradycardia (徐脈)	Placebo	2076030077	70/F	209	209	1	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	P.trt Plac	2076004009	59/M	607	616	10	Mod.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2076025014	74/M	322	354	33	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2076025025	43/M	126	154	29	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2076025034	66/M	1	29	29	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2076025034	66/M	34			Sev.	No	Withdr.	Yes	Unk	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2076025035	79/F	8	20	13	Sev.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Brazil
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2076028006	75/F	4	18	15	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2076031011	76/M	41	59	19	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Off-trt	2076002031	61/M	119	123	5	Sev.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Off-trt	2076002031	61/M	131	138	8	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076003001	64/M	437	440	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076003001	64/M	600	605	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076003017	62/F	214			Mod.	No	No Chg.	Yes	Unk	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076003021	60/F	13	22	10	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076003021	60/F	48	53	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076004001	56/M	16	24	9	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076004001	56/M	117	128	12	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076004001	56/M	157	171	15	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076005002	84/F	114	125	12	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076005066	66/M	4	14	11	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076006005	68/M	19	20	2	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2076006005	68/M	527	535	9	Sev.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076008001	26/M	99	116	18	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076009029	68/F	152	152	1	Mod.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076009029	68/F	318	349	32	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076009038	65/M	167	544*	378*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076009040	52/M	451	545*	95*	Sev.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076009048	58/F	244	289	46	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076010036	71/M	74	108	35	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076010053	56/M	172	204*	33*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076011036	78/F	403	416	14	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076011036	78/F	652	694	43	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Brazil
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076011053	60/M	597	607	11	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076011053	60/M	738	777*	40*	Mild	No	No Chg.	No	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076011068	72/M	85	157	73	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076011076	77/M	171	252	82	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076011076	77/M	491	584	94	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076011100	45/M	608	640	33	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076011100	45/M	682	684	3	Mod.	No	NA	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Off-trt	2076011107	61/F	154	164	11	Sev.	No	NA	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Off-trt	2076011107	61/F	440	448	9	Sev.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076013006	63/M	458	491	34	Mod.	No	Withdr.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076014028	44/M	422	429	8	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076014031	70/M	345	474	130	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076014053	79/F	211	326	116	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076014058	68/M	62	81	20	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076014068	61/M	62	273*	212*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Off-trt	2076014082	67/M	136	149	14	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076017010	67/M	667	673	7	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076017010	67/M	694	698	5	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076017024	60/F	427	463	37	Mod.	No	Interr.	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076017039	59/F	268	289	22	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076017090	60/M	80	106	27	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076020015	42/M	436	454	19	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076021002	65/M	35	44	10	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2076021002	65/M	172			Mod.	No	No Chg.	No	Unk	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076021017	60/M	269	277	9	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076021023	58/F	132	132	1	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076021041	69/M	217	232	16	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Brazil
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2076021041	69/M	300	310	11	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076021051	71/F	197	210	14	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Off-trt	2076022093	78/M	36	56	21	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076023006	62/F	94	101	8	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076023018	54/M	1	10	10	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076023018	54/M	50	52	3	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076023020	29/M	105	105	1	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076023020	29/M	195	197	3	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076023020	29/M	210	211	2	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076023031	57/F	63	72	10	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076023033	66/M	5	17	13	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076023033	66/M	44	156	113	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Off-trt	2076023060	46/M	88	98	11	Mod.	No	Interr.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2076024015	49/M	614	729*	116*	Sev.	No	Withdr.	Yes	Nrec	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076024024	62/M	196	199	4	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076024042	57/F	161	161	1	Mod.	No	NA	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076024044	71/M	199	236	38	Mod.	No	Interr.	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076024078	64/M	60	89	30	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076027011	58/F	86	120	35	Mod.	No	NA	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076027011	58/F	443	612	170	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076027013	60/M	360	385	26	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076028006	75/F	107	128	22	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076028006	75/F	199	227	29	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076028009	75/F	26	53	28	Mod.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076030020	70/M	641	666	26	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076030055	68/F	28	34	7	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076030055	68/F	281	303	23	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076030075	75/F	127	139	13	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076030075	75/F	149	176	28	Mod.	No	Interr.	Yes	Seq	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Brazil
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076030075	75/F	198	238	41	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076030077	70/F	209			Mod.	No	No Chg.	Yes	Unk	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076031011	76/M	59	73	15	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076031011	76/M	360	362	3	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076031023	57/M	89	105	17	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076032005	53/F	159	162	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076032005	53/F	164	164	1	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076032009	65/M	72	77	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076032009	65/M	349	358	10	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076032009	65/M	366	373	8	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076032009	65/M	407	551	145	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076032013	39/F	68	79	12	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076032013	39/F	222	223	2	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076032013	39/F	239	242	4	Mod.	No	No Chg.		Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076032013	39/F	449	451	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076032019	58/M	393	627*	235*	Mod.	No	No Chg.	No	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Off-trt	2076033008	61/M	283	293	11	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076033008	61/M	301	375	75	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076034014	64/M	14	101	88	Sev.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076035009	52/M	29	33	5	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076035009	52/M	219	226	8	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076035009	52/M	433	541*	109*	Mild	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076035010	55/M	64	546*	483*	Mild	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076035011	53/M	251	282	32	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076035014	54/M	189			Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076035014	54/M	302			Mild	No	No Chg.	Yes	Unk	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Brazil
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076035024	69/M	20	54	35	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076037049	59/M	3	55	53	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076037049	59/M	55	70	16	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076040007	73/M	142	160	19	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076040011	49/M	48	66	19	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2076040011	49/M	365	392	28	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac ventricular thrombosis (心室血栓症)	Placebo	2076032013	39/F	583	643*	61*	Mod.	No	NA	No	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardio-respiratory arrest (心肺停止)	Placebo	2076014001	76/F	2	2	1	Sev.	No	Withdr.	No	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiogenic shock (心原性ショック)	P.trt Plac	2076030077	70/F	210	210	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiogenic shock (心原性ショック)	Placebo	2076031036	61/M	174	174	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Coronary artery disease (冠動脈疾患)	Placebo	2076003001	64/M	699	701	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Coronary artery occlusion (冠動脈閉塞)	Placebo	2076021002	65/M	42	42	1	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Intracardiac thrombus (心臓内血栓)	Placebo	2076030012	52/M	307	310	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Seq	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	Placebo	2076032036	68/M	328	328	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	Placebo	2076036002	73/F	626	626	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Supraventricular tachycardia (上室性頻脈)	Placebo	2076023031	57/F	281	281	1	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular arrhythmia (心室性不整脈)	Placebo	2076020014	79/M	104	104	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Brazil
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular fibrillation (心室細動)	Placebo	2076003017	62/F	229	232	4	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Placebo	2076002014	46/M	63	65	3	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Placebo	2076024015	49/M	409	414	6	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Deep vein thrombosis (深部静脈血栓症)	Placebo	2076024044	71/M	100	194	95	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Vascular disorders (血管障害)	Deep vein thrombosis (深部静脈血栓症)	Placebo	2076032015	77/F	398	582	185	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Vascular disorders (血管障害)	Hypertensive crisis (高血圧クリーゼ)	Placebo	2076004001	56/M	180	182	3	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Hypertensive crisis (高血圧クリーゼ)	Placebo	2076011036	78/F	187	187	1	Mod.	No	NA	No	Rcver	Other
Vascular disorders (血管障害)	Hypertensive crisis (高血圧クリーゼ)	Placebo	2076011053	60/M	78	176	99	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Vascular disorders (血管障害)	Hypertensive crisis (高血圧クリーゼ)	Placebo	2076011053	60/M	366	368	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Vascular disorders (血管障害)	Hypotension (低血圧)	Placebo	2076025014	74/M	352	355	4	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Vascular disorders (血管障害)	Hypovolaemic shock (血液量減少性ショック)	Placebo	2076001006	79/F	491	491	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
Vascular disorders (血管障害)	Peripheral arterial occlusive disease (末梢動脈閉塞性疾患)	Placebo	2076010020	81/F	134	589*	456*	Mild	No	No Chg.	No	Nrec	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Peripheral arterial occlusive disease (末梢動脈閉塞性疾患)	Placebo	2076010020	81/F	172	589*	418*	Mild	No	No Chg.	Yes	Nrec	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Brazil
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Vascular disorders (血管障害)	Peripheral embolism (末梢血管塞栓症)	Placebo	2076003035	75/M	212	214	3	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal
Vascular disorders (血管障害)	Peripheral embolism (末梢血管塞栓症)	Placebo	2076032013	39/F	589	592	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Acute pulmonary oedema (急性肺水腫)	Placebo	2076031012	84/M	682	682	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Asthmatic crisis (喘息クリーゼ)	Placebo	2076032036	68/M	316	316	1	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Asthmatic crisis (喘息クリーゼ)	Placebo	2076032036	68/M	326	326	1	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	Placebo	2076003028	69/M	398	546*	149*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	Placebo	2076004001	56/M	16	24	9	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	Placebo	2076004001	56/M	92	109	18	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	Placebo	2076004001	56/M	199	200	2	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	Placebo	2076024050	65/F	71	93	23	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Brazil
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	Placebo	2076027013	60/M	350	385	36	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Dyspnoea exertional (労作性呼吸困難)	Placebo	2076003035	75/M	50	85	36	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Dyspnoea (呼吸困難)	Placebo	2076004001	56/M	61	109	49	Sev.	Yes	NA	Yes	Rcver	Other
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pneumonia aspiration (誤嚥性肺炎)	Placebo	2076030027	71/M	435			Sev.	No	Interr.	Yes	Unk	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pulmonary congestion (肺うっ血)	Placebo	2076006023	62/M	85	162	78	Mild	No	NA	Yes	Rcver	Other
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Abdominal pain (腹痛)	Placebo	2076029002	75/F	56	57	2	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Diarrhoea (下痢)	Placebo	2076030031	58/M	491	495	5	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Gastric perforation (胃穿孔)	Placebo	2076020022	48/M	318	319	2	Mod.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Gastrointestinal haemorrhage (胃腸出血)	Placebo	2076001006	79/F	491			Sev.	No	Withdr.	Yes	Unk	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Gastrointestinal haemorrhage (胃腸出血)	Placebo	2076014058	68/M	62	81	20	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Gingival bleeding (歯肉出血)	Placebo	2076014011	86/M	63	69	7	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Intestinal obstruction (腸閉塞)	Placebo	2076011100	45/M	283	298	16	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Brazil
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Obstructive pancreatitis (閉塞性膵炎)	Placebo	2076014011	86/M	684	687	4	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Upper gastrointestinal haemorrhage (上部消化管出血)	Placebo	2076003001	64/M	717	734	18	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Cholecystitis acute (急性胆嚢炎)	Placebo	2076024050	65/F	184	201	18	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Liver injury (肝損傷)	Placebo	2076017024	60/F	423	816*	394*	Mod.	No	No Chg.	No	Nrec	Other
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	Diabetic foot (糖尿病性足病変)	Placebo	2076011142	62/M	88	124	37	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	Skin ulcer (皮膚潰瘍)	Placebo	2076021067	65/M	18			Mild	No	Withdr.	Yes	Unk	Hosp.
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	Ankylosing spondylitis (強直性脊椎炎)	Placebo	2076030012	52/M	24	31	8	Mod.	No	Interr.	Yes	Seq	Hosp.
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	Rhabdomyolysis (横紋筋融解症)	Placebo	2076023031	57/F	533	598*	66*	Mild	No	No Chg.	No	Nrec	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Placebo	2076002031	61/M	108	127	20	Sev.	No	Interr.	No	Rcver	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	P.trt Plac	2076014001	76/F	3	15	13	Mod.	No	NA	No	Rcver	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Placebo	2076025011	55/M	142	147	6	Sev.	No	Interr.	No	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Placebo	2076031019	55/F	526	665*	140*	Mod.	No	No Chg.	No	Nrec	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Brazil
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Placebo	2076031023	57/M	230	522	293	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Placebo	2076031027	72/M	29	238	210	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Placebo	2076033008	61/M	282	293	12	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Placebo	2076039005	74/F	131	165	35	Mild	No	Interr.	No	Rcver	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Chronic kidney disease (慢性腎臓病)	Placebo	2076003001	64/M	702	734	33	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Chronic kidney disease (慢性腎臓病)	Placebo	2076003001	64/M	773	875	103	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Chronic kidney disease (慢性腎臓病)	Placebo	2076027012	57/M	22	29	8	Mod.	No	Interr.	No	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal failure (腎不全)	Placebo	2076030031	58/M	492	532	41	Mod.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal failure (腎不全)	Placebo	2076030077	70/F	209			Sev.	No	No Chg.	No	Unk	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	Off-trt	2076004001	56/M	19	24	6	Sev.	No	Interr.	No	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	Off-trt	2076005012	52/F	564	570	7	Mild	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	Placebo	2076023031	57/F	231	246	16	Mod.	Yes	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	Placebo	2076024044	71/M	365	394	30	Mod.	Yes	No Chg.	No	Rcver	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	Placebo	2076027013	60/M	374	383	10	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	Placebo	2076028009	75/F	1			Mod.	No	No Chg.	No	Unk	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Brazil
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	Placebo	2076033008	61/M	35	85	51	Mod.	Yes	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	P.trt Plac	2076034014	64/M	17	26	10	Sev.	Yes	NA	No	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	Placebo	2076035014	54/M	394			Mild	No	No Chg.	No	Unk	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	Placebo	2076040011	49/M	62	337	276	Mod.	No	Interr.	No	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Congenital, familial and genetic disorders (先天性、家族性および遺伝性障害)	Dermoid cyst (皮様嚢腫)	Placebo	2076003028	69/M	102*			Mild	No	No Chg.	No	Nrec	Other
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	Placebo	2076005017	54/M	298	298	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	Placebo	2076005068	77/M	42	42	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	P.trt Plac	2076017090	60/M	187	187	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	P.trt Plac	2076035014	54/M	400	400	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal

Race: White, Country: Brazil
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Sudden cardiac death (心突然死)	Placebo	2076020008	68/M	641	641	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Sudden cardiac death (心突然死)	Placebo	2076023039	67/M	530	530	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Sudden cardiac death (心突然死)	Placebo	2076024022	65/M	21	21	1	Sev.	Yes	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Sudden death (突然死)	Placebo	2076013014	77/F	262	262	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Sudden death (突然死)	P.trt Plac	2076013015	65/M	54	54	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Ankle fracture (足関節部骨折)	Placebo	2076009061	55/M	166	180	15	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Humerus fracture (上腕骨骨折)	Placebo	2076024003	73/F	729	770	42	Mod.	No	No Chg.	Yes	Seq	Life Thr.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Pelvic fracture (骨盤骨折)	Placebo	2076030065	56/M	196	226	31	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other

Race: White, Country: Brazil
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Post-traumatic pain (外傷後疼痛)	Placebo	2076023039	67/M	398	409	12	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Tibia fracture (脛骨骨折)	Placebo	2076024028	49/F	119	135	17	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Vascular pseudoaneurysm (血管偽動脈瘤)	Placebo	2076023031	57/F	280	287	8	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

Race: White, Country: Brazil
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Cellulitis (蜂巣炎)	Empa 10mg	2076009007	72/M	247	339	93	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Diverticulitis (憩室炎)	Empa 10mg	2076001008	83/F	117	127	11	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Gastroenteritis (胃腸炎)	Empa 10mg	2076023024	57/F	156	166	11	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Gastrointestinal infection (消化管感染)	Empa 10mg	2076002013	47/M	144	156	13	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2076003014	65/M	334	341	8	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2076006010	75/M	106	128	23	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	P.trt E 10mg	2076006010	75/M	135	173	39	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	P.trt E 10mg	2076010012	61/F	594	623	30	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2076023015	53/M	96	105	10	Mod.	Yes	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2076026011	67/F	262	269	8	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2076032030	59/F	347	354	8	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pulmonary sepsis (肺敗血症)	Empa 10mg	2076023021	59/F	203			Mild	No	No Chg.	Yes	Unk	Other
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Sepsis (敗血症)	P.trt E 10mg	2076029006	65/F	296	305	10	Mod.	No	NA	No	Seq	Life Thr./ Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Septic shock (敗血症性ショック)	Empa 10mg	2076002021	84/M	291	322	32	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Brazil
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Septic shock (敗血症性ショック)	Empa 10mg	2076011228	65/M	65			Sev.	No	No Chg.	No	Unk	Life Thr.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Septic shock (敗血症性ショック)	Empa 10mg	2076023024	57/F	184	184	1	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Septic shock (敗血症性ショック)	Empa 10mg	2076031013	65/M	252*	559	308*	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Streptococcal sepsis (レンサ球菌性敗血症)	Empa 10mg	2076037004	70/M	333	356	24	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Urinary tract infection (尿路感染)	Empa 10mg	2076006010	75/M	106	128	23	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
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）)	Adenocarcinoma of colon (結腸腺癌)	Empa 10mg	2076011004	65/M	96	98	3	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	Anaemia (貧血)	Empa 10mg	2076023038	60/M	363	596*	234*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Life Thr./ Hosp.
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	Pancytopenia (汎血球減少症)	Empa 10mg	2076023038	60/M	416	596*	181*	Sev.	No	Withdr.	No	Nrec	Other
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Dehydration (脱水)	P.trt E 10mg	2076014020	43/M	272			Sev.	Yes	No Chg.	Yes	Unk	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Diabetic metabolic decompensation (糖尿病性代謝代償不全)	Empa 10mg	2076012046	68/F	225	323*	99*	Mild	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hyperkalaemia (高カリウム血症)	Empa 10mg	2076023038	60/M	223	233	11	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Life Thr./ Disab.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Brazil
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hypoglycaemia (低血糖)	Empa 10mg	2076023016	70/F	79	79	1	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hypoglycaemia (低血糖)	Empa 10mg	2076023038	60/M	45	49	5	Mod.	Yes	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hypoglycaemia (低血糖)	Empa 10mg	2076023038	60/M	227	227	1	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Life Thr.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hypoglycaemia (低血糖)	Empa 10mg	2076024007	53/M	440	442	3	Mod.	Yes	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebrovascular accident (脳血管発作)	Empa 10mg	2076003029	59/M	292	295	4	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebrovascular accident (脳血管発作)	Empa 10mg	2076011188	71/M	53	63	11	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebrovascular accident (脳血管発作)	Empa 10mg	2076029004	68/M	461	467	7	Sev.	Yes	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Disab./ Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Embolic stroke (塞栓性脳卒中)	Empa 10mg	2076030002	87/F	115	115	1	Sev.	No	No Chg.	Yes	Seq	Disab./ Hosp./ Other
Nervous system disorders (神経系障害)	Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	P.trt E 10mg	2076002021	84/M	297			Sev.	No	NA	No	Unk	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	P.trt E 10mg	2076004008	67/F	10	10	1	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	Empa 10mg	2076020039	68/M	400	428	29	Mod.	No	No Chg.	Yes	Seq	Other

Race: White, Country: Brazil
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Nervous system disorders (神経系障害)	Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	Empa 10mg	2076023029	68/M	400	404	5	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	Empa 10mg	2076028008	77/M	18	24	7	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	Empa 10mg	2076028008	77/M	89	97	9	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	Empa 10mg	2076031026	75/M	143			Sev.	No	Withdr.	No	Unk	Life Thr./ Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Presyncope (失神寸前の状態)	Empa 10mg	2076021040	75/M	6	10	5	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作)	Empa 10mg	2076011004	65/M	450	450	1	Sev.	Yes	No Chg.	No	Rcver	Other
Nervous system disorders (神経系障害)	Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作)	Empa 10mg	2076030002	87/F	212	212	1	Sev.	No	Interr.	Yes	Seq	Disab./ Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	Empa 10mg	2076024047	69/M	127	127	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	Empa 10mg	2076030029	59/M	336	336	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Angina unstable (不安定狭心症)	Empa 10mg	2076015013	61/M	34	101	68	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Life Thr.
Cardiac disorders (心臓障害)	Angina unstable (不安定狭心症)	Empa 10mg	2076023041	68/F	8	28	21	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrioventricular block complete (完全房室ブロック)	Empa 10mg	2076004008	67/F	4	27	24	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Bradyarrhythmia (徐脈性不整脈)	Empa 10mg	2076003018	68/F	469	498	30	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Brazil
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac arrest (心停止)	Empa 10mg	2076015013	61/M	235	247	13	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac arrest (心停止)	Empa 10mg	2076031016	60/M	394	394	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Empa 10mg	2076017049	62/M	560	571	12	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Empa 10mg	2076025015	58/M	299	320	22	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076002008	65/M	82	88	7	Sev.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2076002008	65/M	93	93	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2076002015	69/M	537	568*	32*	Mild	No	NA	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076002025	80/M	193	226	34	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076002030	83/F	13	16	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076002030	83/F	133	135	3	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076003020	75/F	358	558	201	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076004002	62/F	131	186	56	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076005020	71/F	464	467	4	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Brazil
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076005020	71/F	614	649	36	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2076005069	72/F	215	258*	44*	Mild	No	NA	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076009023	65/M	143	584*	442*	Sev.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076009033	68/M	66			Sev.	No	No Chg.	No	Unk	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076009033	68/M	176	191	16	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2076009033	68/M	202	202	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076009035	74/M	33	45	13	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076009037	47/F	366			Mod.	No	No Chg.	No	Unk	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076010012	61/F	65	87	23	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076010015	70/M	541	591	51	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076010031	64/F	144	466*	323*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076010041	75/M	86	88	3	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076011044	66/F	208	843*	636*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076011097	70/M	257	317	61	Mod.	Yes	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076011097	70/M	412			Sev.	No	No Chg.	Yes	Unk	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Brazil
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076011152	41/F	1	15	15	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076011172	50/F	271	276	6	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076014020	43/M	129	140	12	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076014020	43/M	157	174	18	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076015013	61/M	190	193	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076015013	61/M	235			Sev.	No	No Chg.	Yes	Unk	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076017009	70/F	25	90	66	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076017048	86/M	511	547	37	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076017048	86/M	567	570	4	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Off-trt	2076017064	69/M	211	498*	288*	Mild	No	No Chg.	No	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076017079	64/F	134			Mod.	No	No Chg.	Yes	Unk	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076021035	88/F	330	337	8	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076023002	73/F	220	226	7	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076023003	65/M	672	799*	128*	Mod.	No	No Chg.	No	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076023021	59/F	189	207	19	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Brazil
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076023024	57/F	118*			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076023029	68/M	366	623*	258*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076023038	60/M	416	435	20	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076024007	53/M	733*			Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076024026	64/M	86	162	77	Mod.	Yes	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076024038	69/M	70	75	6	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076024038	69/M	92	92	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076027010	58/F	480	598	119	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076027015	60/M	59	157	99	Mod.	No	NA	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2076029006	65/F	296	305	10	Mod.	No	NA	No	Rcver	Disab./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2076030059	50/M	254	254	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076031006	44/M	7	42	36	Sev.	No	Interr.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076031014	74/F	213	216	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076032006	52/F	59	66	8	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Brazil
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076032006	52/F	100	108	9	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076032006	52/F	322	332	11	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076032006	52/F	448	449	2	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076032034	70/F	281	281	1	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076032046	42/M	24	157	134	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2076032046	42/M	159	191	33	Sev.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076034002	68/M	501	583	83	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076037004	70/M	333	352	20	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076037004	70/M	674	674	1	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076039015	66/M	179	179	1	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076040002	70/M	208	216	9	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076040002	70/M	233	253	21	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076040002	70/M	390	437	48	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Life Thr./ Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2076040002	70/M	470	473	4	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Brazil
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac ventricular thrombosis (心室血栓症)	Empa 10mg	2076032029	64/F	1	549*	549*	Mod.	No	NA	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardio-respiratory arrest (心肺停止)	P.trt E 10mg	2076002021	84/M	298	298	1	Sev.	No	NA	No	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiogenic shock (心原性ショック)	Empa 10mg	2076012014	57/M	63	63	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal/ Life Thr.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiogenic shock (心原性ショック)	Empa 10mg	2076024075	67/M	24	24	1	Sev.		Withdr.		Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Coronary artery occlusion (冠動脈閉塞)	Empa 10mg	2076014051	71/M	20	238	219	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Intracardiac thrombus (心臓内血栓)	Empa 10mg	2076037045	40/F	32	157	126	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	Empa 10mg	2076003018	68/F	208	212	5	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	P.trt E 10mg	2076011097	70/M	424	425	2	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	Empa 10mg	2076032029	64/F	212	225	14	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2076014061	61/F	267	267	1	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2076020005	58/M	6	8	3	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2076020005	58/M	310	326	17	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2076021028	75/M	134	135	2	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Hypertensive crisis (高血圧クリーゼ)	Empa 10mg	2076027010	58/F	29	137	109	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Brazil
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Vascular disorders (血管障害)	Hypertensive crisis (高血圧クリーゼ)	Empa 10mg	2076032027	70/M	530	530	1	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Vascular disorders (血管障害)	Hypertensive crisis (高血圧クリーゼ)	Empa 10mg	2076037023	75/F	218	218	1	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Vascular disorders (血管障害)	Hypotension (低血圧)	Empa 10mg	2076023015	53/M	218	221	4	Sev.	Yes	Withdr.	Yes	Rcver	Life Thr.
Vascular disorders (血管障害)	Hypotension (低血圧)	Empa 10mg	2076023024	57/F	149*			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Peripheral arterial occlusive disease (末梢動脈閉塞性疾患)	Empa 10mg	2076021004	54/M	654			Mod.	No	No Chg.	Yes	Unk	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Peripheral ischaemia (末梢性虚血)	Empa 10mg	2076029005	59/M	401	417	17	Sev.	Yes	Withdr.	No	Rcver	Disab./ Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Vascular insufficiency (血行不全)	Empa 10mg	2076011228	65/M	65			Sev.	No	No Chg.	No	Unk	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Acute pulmonary oedema (急性肺水腫)	Empa 10mg	2076031016	60/M	394			Mod.	No	No Chg.	No	Unk	Other
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	Empa 10mg	2076026011	67/F	262	269	8	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Dyspnoea (呼吸困難)	Empa 10mg	2076001008	83/F	267	271	5	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pneumothorax (気胸)	Empa 10mg	2076014061	61/F	267	282	16	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pulmonary embolism (肺塞栓症)	Empa 10mg	2076032030	59/F	345	361	17	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Brazil
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pulmonary oedema (肺水腫)	Empa 10mg	2076032008	58/M	369	369	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Abdominal pain upper (上腹部痛)	Empa 10mg	2076029006	65/F	33	37	5	Mod.	No	Interr.	No	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Abdominal pain upper (上腹部痛)	Empa 10mg	2076029006	65/F	159	160	2	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Abdominal pain (腹痛)	Empa 10mg	2076037004	70/M	771	772	2	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Erosive oesophagitis (びらん性食道炎)	Empa 10mg	2076011118	68/F	424	430	7	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Gastrointestinal haemorrhage (胃腸出血)	Empa 10mg	2076021016	67/M	309	312	4	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Gastrointestinal haemorrhage (胃腸出血)	Empa 10mg	2076023029	68/M	98	105	8	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Gastrointestinal haemorrhage (胃腸出血)	Empa 10mg	2076023029	68/M	244	248	5	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Intestinal obstruction (腸閉塞)	Empa 10mg	2076017017	65/M	259	848*	590*	Sev.	No	Interr.	Yes	Nrec	Hosp./ Other
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Pancreatitis (膵炎)	Empa 10mg	2076005006	70/M	540	552	13	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Upper gastrointestinal haemorrhage (上部消化管出血)	Empa 10mg	2076017049	62/M	369	375	7	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp./ Other
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Upper gastrointestinal haemorrhage (上部消化管出血)	Empa 10mg	2076022007	53/F	179	185	7	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp./ Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Brazil
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Cholelithiasis (胆石症)	Empa 10mg	2076005006	70/M	540	552	13	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Liver injury (肝損傷)	Empa 10mg	2076002008	65/M	92	93	2	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	Diabetic foot (糖尿病性足病変)	Empa 10mg	2076011228	65/M	44	85	42	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp./ Other
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	Diabetic foot (糖尿病性足病変)	Empa 10mg	2076011228	65/M	65			Sev.	No	No Chg.	Yes	Unk	Hosp.
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	Skin ulcer (皮膚潰瘍)	Empa 10mg	2076012014	57/M	17			Sev.	No	Withdr.	No	Unk	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Empa 10mg	2076002021	84/M	291			Sev.	No	Interr.	No	Unk	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Empa 10mg	2076011228	65/M	65			Sev.	No	No Chg.	Yes	Unk	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	P.trt E 10mg	2076014020	43/M	272	318	47	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Empa 10mg	2076023038	60/M	223	233	11	Sev.	Yes	No Chg.	No	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Empa 10mg	2076023038	60/M	416	596*	181*	Sev.	No	NA	No	Nrec	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Empa 10mg	2076031014	74/F	213	216	4	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	Empa 10mg	2076002008	65/M	92	93	2	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	Empa 10mg	2076004008	67/F	1	27	27	Sev.	Yes	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Brazil
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	Empa 10mg	2076023021	59/F	182			Mod.	No	No Chg.	Yes	Unk	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	Empa 10mg	2076027015	60/M	59	66	8	Mod.	No	Withdr.	No	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	Empa 10mg	2076031024	65/M	323	535	213	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	Empa 10mg	2076040002	70/M	421	437	17	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Life Thr./ Hosp./ Other
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	Fibrocystic breast disease (線維嚢胞性乳腺疾患)	Empa 10mg	2076011145	68/F	88	207	120	Mod.	No	Interr.	No	Rcver	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Sudden cardiac death (心突然死)	Empa 10mg	2076023041	68/F	31	31	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Sudden death (突然死)	P.trt E 10mg	2076002013	47/M	281	281	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Sudden death (突然死)	P.trt E 10mg	2076017079	64/F	182	182	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Fall (転倒)	Empa 10mg	2076002021	84/M	281			Sev.	No	No Chg.	No	Unk	Hosp.

Race: White, Country: Brazil
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Fall (転倒)	Empa 10mg	2076011110	80/F	197	197	1	Sev.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Fall (転倒)	P.trt E 10mg	2076034018	70/M	122	122	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Femur fracture (大腿骨骨折)	Empa 10mg	2076011110	80/F	197	199	3	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Traumatic intracranial haemorrhage (外傷性頭蓋内出血)	Empa 10mg	2076017021	77/M	595	598	4	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Hosp./ Other
Product issues (製品の問題)	Device malfunction (医療機器機能不良)	Empa 10mg	2076020005	58/M	103	116	14	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.

Race: White, Country: Brazil
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	COVID-19 (ＣＯＶＩＤ－１９)	P.trt Plac	2076009039	58/M	530	543	14	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Device related infection (医療機器関連感染)	P.trt Plac	2076009039	58/M	531	543	13	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Endocarditis (心内膜炎)	P.trt Plac	2076034014	64/M	23	56	34	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	P.trt Plac	2076009039	58/M	519	544*	26*	Sev.	No	NA	Yes	Nrec	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Sepsis (敗血症)	P.trt Plac	2076014039	67/M	106	119	14	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Sepsis (敗血症)	P.trt Plac	2076037005	72/M	221	221	1	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Septic shock (敗血症性ショック)	P.trt Plac	2076021067	65/M	92	93	2	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
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）)	Oesophageal neoplasm (食道新生物)	P.trt Plac	2076030027	71/M	447	461	15	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2076002014	46/M	195	533*	339*	Mod.	No	NA	No	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2076004001	56/M	350	353	4	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2076006005	68/M	560	580	21	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2076006023	62/M	609	635	27	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2076009039	58/M	426	544*	119*	Sev.	No	NA	Yes	Nrec	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2076013006	63/M	503			Mod.	No	NA	No	Unk	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2076014001	76/F	38	50	13	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2076014031	70/M	591	618	28	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Brazil
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2076014039	67/M	82	87	6	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2076014039	67/M	106			Sev.	No	No Chg.	No	Unk	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2076021017	60/M	624	626	3	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2076021067	65/M	57	77	21	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2076021067	65/M	91			Mod.	No	NA	Yes	Unk	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2076023020	29/M	588	592	5	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2076027012	57/M	530	549	20	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2076037005	72/M	221			Sev.	No	No Chg.	Yes	Unk	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2076037049	59/M	313	316	4	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiogenic shock (心原性ショック)	P.trt Plac	2076025034	66/M	71	71	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular fibrillation (心室細動)	P.trt Plac	2076034014	64/M	35	35	1	Sev.	No	NA	No	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular fibrillation (心室細動)	P.trt Plac	2076034014	64/M	39	39	1	Sev.	No	NA	No	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular fibrillation (心室細動)	P.trt Plac	2076034014	64/M	108	108	1	Sev.	No	NA	No	Rcver	Life Thr./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	P.trt Plac	2076002014	46/M	414	418	5	Sev.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	P.trt Plac	2076002014	46/M	505	508	4	Sev.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	P.trt Plac	2076034014	64/M	38	38	1	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Hypertension (高血圧)	P.trt Plac	2076004001	56/M	357	374	18	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal/ Hosp./ Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Brazil
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Vascular disorders (血管障害)	Hypovolaemic shock (血液量減少性ショック)	P.trt Plac	2076013006	63/M	521	522	2	Sev.	No	NA		Fatal	Fatal
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	P.trt Plac	2076004001	56/M	285	288	4	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	P.trt Plac	2076004001	56/M	348	348	1	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Life Thr.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Abdominal pain upper (上腹部痛)	P.trt Plac	2076011144	76/M	548	548*	1*	Sev.	No	NA	Yes	Nrec	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Gastrointestinal haemorrhage (胃腸出血)	P.trt Plac	2076013006	63/M	521			Mod.	No	NA		Unk	Life Thr.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	P.trt Plac	2076014001	76/F	38			Sev.	No	NA	No	Unk	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal failure (腎不全)	P.trt Plac	2076009039	58/M	509	544*	36*	Sev.	No	NA	No	Nrec	Life Thr.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	P.trt Plac	2076014031	70/M	591	618	28	Sev.	No	NA	No	Rcver	Other
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	P.trt Plac	2076024025	87/F	649	649	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Implant site haematoma (埋込み部位血腫)	P.trt Plac	2076017037	78/F	752	755	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Multiple organ dysfunction syndrome (多臓器機能不全症候群)	P.trt Plac	2076013006	63/M	515			Mod.	No	NA	Yes	Unk	Life Thr.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Brazil
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Sudden cardiac death (心突然死)	P.trt Plac	2076028009	75/F	58	58	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Brazil
Treatment: Post E10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia bacterial (細菌性肺炎)	P.trt E 10mg	2076031013	65/M	525*			Sev.	No	NA	No	Unk	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	P.trt E 10mg	2076004008	67/F	36	57	22	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	P.trt E 10mg	2076004008	67/F	365			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	P.trt E 10mg	2076017005	76/M	364	372	9	Mod.	No	NA	Yes	Seq	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	P.trt E 10mg	2076023002	73/F	513	518	6	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	P.trt E 10mg	2076023038	60/M	427	431	5	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	P.trt E 10mg	2076031026	75/M	162*			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Sepsis (敗血症)	P.trt E 10mg	2076021004	54/M	710	710	1	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Sepsis (敗血症)	P.trt E 10mg	2076023002	73/F	513	518	6	Mod.	No	NA	No	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Sepsis (敗血症)	P.trt E 10mg	2076029005	59/M	459	461	3	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Sepsis (敗血症)	P.trt E 10mg	2076029006	65/F	306	351	46	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Septic shock (敗血症性ショック)	P.trt E 10mg	2076021040	75/M	176	211	36	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Septic shock (敗血症性ショック)	P.trt E 10mg	2076031026	75/M	162*	165	4*	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Brazil
Treatment: Post E10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hypokalaemia (低カリウム血症)	P.trt E 10mg	2076027015	60/M	143	150	8	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	P.trt E 10mg	2076017005	76/M	140	140	1	Mod.	No	NA	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute coronary syndrome (急性冠動脈症候群)	P.trt E 10mg	2076021069	54/F	168	173	6	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	P.trt E 10mg	2076025010	72/F	292			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Angina unstable (不安定狭心症)	P.trt E 10mg	2076021069	54/F	146	168	23	Mod.	No	NA	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	P.trt E 10mg	2076023002	73/F	507			Mod.	No	NA	Yes	Unk	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2076003020	75/F	564	595	32	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2076004008	67/F	358	369	12	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2076006034	75/M	277	287	11	Sev.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2076021004	54/M	676			Mod.	No	No Chg.	Yes	Unk	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2076021040	75/M	156	156	1	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2076023002	73/F	520	532	13	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2076023036	62/F	577	605*	29*	Mild	No	No Chg.	No	Nrec	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Brazil
Treatment: Post E10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2076027015	60/M	522	542	21	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2076032046	42/M	207	221	15	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2076035023	52/M	309	324*	16*	Mod.	No	NA	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2076037004	70/M	781	788	8	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac perforation (心穿孔)	P.trt E 10mg	2076023002	73/F	499	532	34	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiogenic shock (心原性ショック)	P.trt E 10mg	2076025010	72/F	292	296	5	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Intracardiac thrombus (心臓内血栓)	P.trt E 10mg	2076037004	70/M	786	806*	21*	Mod.	No	NA	Yes	Nrec	Other
Vascular disorders (血管障害)	Hypovolaemic shock (血液量減少性ショック)	P.trt E 10mg	2076021004	54/M	699	702	4	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	P.trt E 10mg	2076004008	67/F	36	57	22	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pneumonia aspiration (誤嚥性肺炎)	P.trt E 10mg	2076030002	87/F	338	339	2	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pulmonary embolism (肺塞栓症)	P.trt E 10mg	2076004008	67/F	363			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Duodenal ulcer perforation (穿孔性十二指腸潰瘍)	P.trt E 10mg	2076021004	54/M	699			Mod.	No	No Chg.	Yes	Unk	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	P.trt E 10mg	2076023002	73/F	504	549	46	Sev.	No	NA	No	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Brazil
Treatment: Post E10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Chronic kidney disease (慢性腎臓病)	P.trt E 10mg	2076003020	75/F	558	595	38	Mod.	No	NA	Yes	Seq	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	P.trt E 10mg	2076009037	47/F	462	462	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	P.trt E 10mg	2076037034	61/F	478	478	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Sudden cardiac death (心突然死)	P.trt E 10mg	2076023002	73/F	637	637	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal

Race: White, Country: Canada
Treatment: Screening

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Screening	2124045001	69/M	-1	39	40	Mod.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Abdominal pain (腹痛)	Screening	2124032008	80/M	-16	-14	3	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Canada
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Appendicitis (虫垂炎)	Placebo	2124012010	71/F	283	303	21	Mild	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Endocarditis (心内膜炎)	Placebo	2124002022	76/M	161	167	7	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Gastroenteritis (胃腸炎)	Placebo	2124003008	66/M	83	90	8	Mod.	No	Interr.	No	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Gastrointestinal infection (消化管感染)	Placebo	2124032008	80/M	103	130	28	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2124035002	78/M	367	373	7	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pyelonephritis acute (急性腎盂腎炎)	Placebo	2124010007	84/M	311	321	11	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Sepsis (敗血症)	Placebo	2124035002	78/M	367	373	7	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
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）)	Bladder cancer (膀胱癌)	Placebo	2124042002	76/F	272	336*	65*	Sev.	No	No Chg.	No	Nrec	Other
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）)	Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	Placebo	2124032001	85/M	313	337	25	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	Splenic infarction (脾臓梗塞)	Off-trt	2124027001	73/M	608			Mild	No	NA	No	Unk	Other
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebrovascular accident (脳血管発作)	Placebo	2124027001	73/M	963	993	31	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Canada
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Nervous system disorders (神経系障害)	Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	P.trt Plac	2124012010	71/F	296	328	33	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Disab./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	Placebo	2124026016	65/M	23	24	2	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Placebo	2124035002	78/M	367	373	7	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Placebo	2124045002	82/M	363	394*	32*	Mild	No	NA	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial flutter (心房粗動)	Placebo	2124026006	70/M	456	770*	315*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Placebo	2124010007	84/M	276	289	14	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Placebo	2124010007	84/M	309	323	15	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Placebo	2124010007	84/M	378	387	10	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2124023017	77/F	123	123	1	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2124002022	76/M	161			Mod.	No	No Chg.	No	Unk	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2124045002	82/M	211	245	35	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2124045002	82/M	317	337	21	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2124047009	84/M	148	153	6	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2124047015	50/M	154	157	4	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Canada
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2124004002	64/M	20	29	10	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2124004002	64/M	134	137	4	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2124023017	77/F	40	44	5	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2124024019	59/M	75	91	17	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2124027001	73/M	309	412	104	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Off-trt	2124027001	73/M	605	616	12	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2124033001	61/M	143	167	25	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2124033001	61/M	455	458	4	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2124033002	70/M	225	227	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2124035002	78/M	367	373	7	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Placebo	2124035002	78/M	367	373	7	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Placebo	2124047009	84/M	148	148	1	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Hypotension (低血圧)	Placebo	2124023002	79/M	34	37	4	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Bronchitis chronic (慢性気管支炎)	Placebo	2124047015	50/M	147	157	11	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	Placebo	2124001001	75/M	151	156	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pneumothorax (気胸)	Off-trt	2124010007	84/M	281	289	9	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pulmonary embolism (肺塞栓症)	Placebo	2124004002	64/M	503			Sev.	No	Withdr.	Yes	Unk	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Upper gastrointestinal haemorrhage (上部消化管出血)	Placebo	2124026016	65/M	250	253	4	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Canada
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Cardiac cirrhosis (心臓性肝硬変)	Placebo	2124027001	73/M	324*			Sev.	No	NA	No	Unk	Hosp.
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Hepatitis (肝炎)	P.trt Plac	2124026016	65/M	253			Sev.	No	No Chg.	No	Unk	Life Thr./ Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Placebo	2124010007	84/M	378	400	23	Mod.	No	Withdr.	No	Rcver	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Dysuria (排尿困難)	Placebo	2124035002	78/M	365	373	9	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal failure (腎不全)	P.trt Plac	2124026016	65/M	253	258	6	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Canada
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Appendicitis (虫垂炎)	Empa 10mg	2124036001	83/M	276	279	4	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Intervertebral discitis (椎間板炎)	Empa 10mg	2124026019	66/M	43	63	21	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Disab./ Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2124024002	60/M	180	187	8	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pulmonary sepsis (肺敗血症)	Empa 10mg	2124024002	60/M	180	184	5	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Sepsis (敗血症)	Empa 10mg	2124026019	66/M	42			Sev.	No	No Chg.	Yes	Unk	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Spinal cord abscess (脊髄膿瘍)	Empa 10mg	2124026019	66/M	43			Sev.	No	No Chg.	Yes	Unk	Hosp./ Other
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）)	Rectal adenocarcinoma (直腸腺癌)	Empa 10mg	2124026001	83/M	170	358	189	Sev.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp./ Other
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）)	Squamous cell carcinoma of skin (皮膚有棘細胞癌)	Empa 10mg	2124026012	81/M	252	311	60	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
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）)	Squamous cell carcinoma (扁平上皮癌)	Empa 10mg	2124037005	88/M	274	274	1	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Canada
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Dehydration (脱水)	Empa 10mg	2124046013	77/F	26	98	73	Mild	Yes	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Dehydration (脱水)	Empa 10mg	2124046014	84/F	160	174	15	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Presyncope (失神寸前の状態)	Empa 10mg	2124037005	88/M	274	274	1	Mod.	No	Interr.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac arrest (心停止)	P.trt E 10mg	2124026019	66/M	101	106	6	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Empa 10mg	2124019003	70/M	219	219	1	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Empa 10mg	2124019003	70/M	270	293	24	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Empa 10mg	2124019004	60/F	336	355	20	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Empa 10mg	2124024002	60/M	180	196	17	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2124002009	85/M	50	51	2	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2124012005	78/M	226	277	52	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2124012005	78/M	424	430	7	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2124015006	64/M	365	396	32	Sev.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2124024015	60/M	323	563*	241*	Mod.	Yes	No Chg.	No	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2124046005	72/M	36	61	26	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Canada
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2124024002	60/M	58	59	2	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2124024006	51/M	277	762*	486*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2124024006	51/M	278	278	1	Sev.	Yes	No Chg.	No	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2124026008	73/M	284	291	8	Sev.	Yes	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2124033004	75/M	160	231	72	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2124033004	75/M	420	484*	65*	Mild	No	No Chg.	No	Nrec	Other
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Abdominal pain (腹痛)	Empa 10mg	2124024027	71/M	41	42	2	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Empa 10mg	2124024002	60/M	180			Mod.	Yes	Interr.	No	Unk	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Empa 10mg	2124037005	88/M	278	281	4	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	Empa 10mg	2124019003	70/M	280	293	14	Mod.	No	Withdr.	No	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Ankle fracture (足関節部骨折)	Empa 10mg	2124037005	88/M	274	293	20	Mod.	No	NA	No	Seq	Disab.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Avulsion fracture (剥離骨折)	Empa 10mg	2124037005	88/M	274	293	20	Mod.	No	NA	No	Seq	Disab.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Fall (転倒)	Empa 10mg	2124026019	66/M	3	3	1	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Disab./ Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Canada
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Fall (転倒)	Empa 10mg	2124037005	88/M	274	274	1	Mod.	No	Withdr.	No	Seq	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Canada
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Gangrene (壊疽)	P.trt Plac	2124045001	69/M	41*			Sev.	No	NA	No	Unk	Other
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Influenza (インフルエンザ)	P.trt Plac	2124032005	73/M	457			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Osteomyelitis (骨髄炎)	P.trt Plac	2124002001	49/M	433	475	43	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Osteomyelitis (骨髄炎)	P.trt Plac	2124002001	49/M	517	1023*	507*	Mod.	No	NA	Yes	Nrec	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	P.trt Plac	2124010007	84/M	394	405	12	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	P.trt Plac	2124010007	84/M	423	429	7	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	P.trt Plac	2124032005	73/M	403	411	9	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Sepsis (敗血症)	P.trt Plac	2124045001	69/M	211	293	83	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Staphylococcal bacteraemia (ブドウ球菌性菌血症)	P.trt Plac	2124045001	69/M	44	119	76	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Failure to thrive (発育不全)	P.trt Plac	2124001001	75/M	758	767	10	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hypoglycaemia (低血糖)	P.trt Plac	2124032005	73/M	196	198	3	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Psychiatric disorders (精神障害)	Delirium (譫妄)	P.trt Plac	2124010007	84/M	396	404	9	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	P.trt Plac	2124019001	76/M	454	475*	22*	Mod.	No	NA	Yes	Nrec	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	P.trt Plac	2124010007	84/M	394	404	11	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Canada
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	P.trt Plac	2124019001	76/M	336	350	15	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	P.trt Plac	2124019001	76/M	451	460	10	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2124001001	75/M	758	767	10	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2124001001	75/M	856	866	11	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2124024010	48/M	716	717*	2*	Sev.	No	NA	Yes	Nrec	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2124032005	73/M	469	494	26	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2124033001	61/M	600	605	6	Mild	No	NA	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2124033005	77/F	162	408*	247*	Mild	No	NA	No	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiogenic shock (心原性ショック)	P.trt Plac	2124004002	64/M	540	541	2	Sev.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Right ventricular failure (右室不全)	P.trt Plac	2124004002	64/M	540	567	28	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	P.trt Plac	2124032005	73/M	488	488	1	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	P.trt Plac	2124033005	77/F	315	340	26	Mild	No	NA	Yes	Rcver	Other
Vascular disorders (血管障害)	Hypotension (低血圧)	P.trt Plac	2124001001	75/M	811	842	32	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pulmonary mass (肺腫瘤)	P.trt Plac	2124032005	73/M	439			Sev.	No	NA	No	Unk	Other
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Dysphagia (嚥下障害)	P.trt Plac	2124010007	84/M	396	475*	80*	Sev.	No	NA	Yes	Nrec	Disab./ Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Ileus paralytic (麻痺性イレウス)	P.trt Plac	2124010007	84/M	424	429	6	Sev.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	P.trt Plac	2124001001	75/M	758	767	10	Mod.	No	NA	No	Rcver	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Canada
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	P.trt Plac	2124001001	75/M	811	814	4	Sev.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Fall (転倒)	P.trt Plac	2124001001	75/M	811	842	32	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Canada
Treatment: Post E10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	P.trt E 10mg	2124002003	87/M	334	348	15	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
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）)	Basal cell carcinoma (基底細胞癌)	P.trt E 10mg	2124002003	87/M	79	79	1	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	Anaemia (貧血)	P.trt E 10mg	2124046005	72/M	277			Mod.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	P.trt E 10mg	2124026001	83/M	432	436	5	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	P.trt E 10mg	2124019003	70/M	329	372	44	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	P.trt E 10mg	2124026001	83/M	289	296	8	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	P.trt E 10mg	2124026001	83/M	300	306	7	Mod.	No	NA	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	P.trt E 10mg	2124026001	83/M	440	449	10	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2124005004	82/M	320	330	11	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2124046005	72/M	192	205	14	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2124046005	72/M	224	232	9	Mild	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2124046005	72/M	245	268	24	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2124046005	72/M	343	371	29	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Canada
Treatment: Post E10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Vascular disorders (血管障害)	Extremity necrosis (四肢壊死)	P.trt E 10mg	2124019003	70/M	342			Mod.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pulmonary embolism (肺塞栓症)	P.trt E 10mg	2124019003	70/M	445	491	47	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	P.trt E 10mg	2124019003	70/M	329	342	14	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	End stage renal disease (末期腎疾患)	P.trt E 10mg	2124019003	70/M	362	523	162	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal
Product issues (製品の問題)	Device extrusion (医療機器排出)	P.trt E 10mg	2124002003	87/M	629	647	19	Mild	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Czech Republic
Treatment: Screening

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)	Vestibular disorder (前庭障害)	Screening	2203017001	74/F	-26	-22	5	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Temporal arteritis (側頭動脈炎)	Screening	2203015001	57/M	-19	477*	496*	Sev.	No	NA	Yes	Nrec	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Czech Republic
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia chlamydial (クラミジア性肺炎)	Placebo	2203013004	54/M	403	414	12	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2203032003	76/M	403	418	16	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Sepsis (敗血症)	P.trt Plac	2203031009	51/M	563	575	13	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Sepsis (敗血症)	P.trt Plac	2203033012	73/M	157	166	10	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
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）)	Bladder neoplasm (膀胱新生物)	Placebo	2203033008	71/M	194	200	7	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
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）)	Prostate cancer (前立腺癌)	Placebo	2203026004	68/M	174	255*	82*	Sev.	No	NA	No	Nrec	Other
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Diabetic metabolic decompensation (糖尿病性代謝代償不全)	Placebo	2203015001	57/M	167*	192	26*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Placebo	2203004010	72/M	216	279	64	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Placebo	2203004010	72/M	318	328	11	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Placebo	2203030007	75/M	91	96	6	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial flutter (心房粗動)	Placebo	2203004007	70/F	256	350	95	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Bradycardia (徐脈)	Placebo	2203033008	71/M	296	301	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Czech Republic
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	P.trt Plac	2203013004	54/M	523	548	26	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Disab./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2203002007	67/F	389			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2203004007	70/F	256	350	95	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2203004012	67/M	289	292	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2203004022	67/M	17	33	17	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2203004022	67/M	210	364*	155*	Mild	No	No Chg.	No	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2203004023	77/F	127	254	128	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2203004023	77/F	316	321	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2203004026	73/M	158	333*	176*	Mod.	No	No Chg.	No	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2203004034	78/M	216	242	27	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Off-trt	2203013004	54/M	320	339	20	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2203013004	54/M	474	480	7	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2203013007	67/M	349	363	15	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2203014001	70/F	522	533	12	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2203021003	38/M	211	293	83	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2203021003	38/M	297	309	13	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2203030007	75/M	91	96	6	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2203031017	72/M	302	325	24	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2203032003	76/M	431	444	14	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2203033006	79/M	493	497	5	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2203033008	71/M	495	506	12	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2203033012	73/M	157			Mod.	No	Withdr.	No	Unk	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Czech Republic
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	Placebo	2203002006	70/M	46	51	6	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular fibrillation (心室細動)	Placebo	2203022008	62/M	42	42	1	Mod.	No	Interr.	No	Rcver	Other
Vascular disorders (血管障害)	Thrombosis (血栓症)	Placebo	2203002004	72/F	225	283	59	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	Placebo	2203013004	54/M	317	327	11	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	Placebo	2203013004	54/M	460	466	7	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Haemothorax (血胸)	Off-trt	2203022008	62/M	56	155	100	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pulmonary hypertension (肺高血圧症)	P.trt Plac	2203002007	67/F	395			Sev.	No	NA	No	Unk	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Obstructive pancreatitis (閉塞性膵炎)	P.trt Plac	2203031009	51/M	559			Sev.	No	Withdr.	Yes	Unk	Hosp.
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Cholangitis acute (急性胆管炎)	P.trt Plac	2203031009	51/M	560			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Cholecystitis acute (急性胆嚢炎)	Placebo	2203004012	67/M	285	289	5	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	Ankylosing spondylitis (強直性脊椎炎)	Placebo	2203032003	76/M	130	137	8	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	Joint destruction (関節破壊)	Placebo	2203002007	67/F	339	342	4	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Czech Republic
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	Systemic lupus erythematosus (全身性エリテマトーデス)	Placebo	2203002007	67/F	63			Mod.	No	No Chg.	Yes	Unk	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	P.trt Plac	2203031009	51/M	561			Sev.	No	NA	No	Unk	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal infarct (腎梗塞)	Placebo	2203013004	54/M	346	351	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	Acquired hydrocele (後天性陰嚢水瘤)	Placebo	2203032003	76/M	1	12	12	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Cardiac death (心臓死)	P.trt Plac	2203004010	72/M	416	416	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Ankle fracture (足関節部骨折)	Placebo	2203004027	83/M	257	347	91	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Pelvic fracture (骨盤骨折)	Placebo	2203024020	76/F	72	121	50	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Rib fracture (肋骨骨折)	Placebo	2203024020	76/F	72	121	50	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Upper limb fracture (上肢骨折)	Placebo	2203024020	76/F	72	159	88	Mod.	No	Withdr.	No	Unk	Hosp.
Surgical and medical procedures (外科および内科処置)	Hip arthroplasty (股関節形成)	Placebo	2203002007	67/F	388	389	2	Sev.	No	Withdr.	No	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Czech Republic
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2203004009	72/M	120	124	5	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pyelonephritis (腎盂腎炎)	Empa 10mg	2203004015	65/M	147	159	13	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Sepsis (敗血症)	Empa 10mg	2203004009	72/M	271	281	11	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Septic shock (敗血症性ショック)	Empa 10mg	2203032002	81/M	275	308	34	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
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）)	Adenocarcinoma of the cervix (子宮頚部腺癌)	Empa 10mg	2203018002	62/F	371	547*	177*	Mod.	No	Interr.	No	Nrec	Hosp.
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）)	Cutaneous T-cell lymphoma (皮膚Ｔ細胞性リンパ腫)	Empa 10mg	2203002005	78/M	260	260	1	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
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）)	Cutaneous T-cell lymphoma (皮膚Ｔ細胞性リンパ腫)	Empa 10mg	2203002005	78/M	298	325	28	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
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）)	Cutaneous T-cell lymphoma (皮膚Ｔ細胞性リンパ腫)	Empa 10mg	2203002005	78/M	458	526	69	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial tachycardia (心房頻脈)	Empa 10mg	2203018002	62/F	482	487	6	Mod.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Czech Republic
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Empa 10mg	2203031006	81/M	78	85	8	Sev.	Yes	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2203002005	78/M	85	92	8	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2203004009	72/M	271	281	11	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2203004015	65/M	18	31	14	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2203016007	67/F	169	232	64	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Off-trt	2203018002	62/F	460	476	17	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2203018002	62/F	490	547*	58*	Mod.	No	NA	Yes	Nrec	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2203021004	85/M	22	50	29	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2203026003	72/M	106	108	3	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2203032008	65/M	503	536*	34*	Sev.	No	NA	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular flutter (心室粗動)	Empa 10mg	2203016004	55/M	389	389	1	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Vascular disorders (血管障害)	Hypotension (低血圧)	Empa 10mg	2203021004	85/M	44			Mod.	Yes	Interr.	Yes	Unk	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Bronchitis chronic (慢性気管支炎)	Empa 10mg	2203031006	81/M	12	16	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Czech Republic
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Bronchitis chronic (慢性気管支炎)	Empa 10mg	2203031006	81/M	21	27	7	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Respiratory acidosis (呼吸性アシドーシス)	Empa 10mg	2203031006	81/M	78	79	2	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Liver injury (肝損傷)	Empa 10mg	2203031019	77/M	18	113	96	Mod.	Yes	Withdr.	No	Rcver	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	Empa 10mg	2203004015	65/M	147	159	13	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Ureterolithiasis (尿管結石症)	Empa 10mg	2203004015	65/M	206	211	6	Mild	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	Balanoposthitis (亀頭包皮炎)	Empa 10mg	2203014007	75/M	61	107	47	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	Uterovaginal prolapse (子宮腟脱)	Empa 10mg	2203017001	74/F	505	508	4	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Fall (転倒)	Empa 10mg	2203032002	81/M	275	275	1	Mod.	No	Interr.	No	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Femur fracture (大腿骨骨折)	Empa 10mg	2203032002	81/M	275	275	1	Sev.	No	Interr.	No	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Czech Republic
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	P.trt Plac	2203002007	67/F	420	433	14	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	P.trt Plac	2203002007	67/F	451	457	7	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal
Nervous system disorders (神経系障害)	Hypoxic-ischaemic encephalopathy (低酸素性虚血性脳症)	P.trt Plac	2203031009	51/M	576	577	2	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2203004034	78/M	295	302*	8*	Mod.	No	NA	No	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2203024020	76/F	153			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2203031009	51/M	575	576	2	Sev.	No	NA	Yes	Seq	Life Thr./ Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pulmonary embolism (肺塞栓症)	P.trt Plac	2203002007	67/F	450			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pulmonary embolism (肺塞栓症)	P.trt Plac	2203024020	76/F	153	159	7	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	P.trt Plac	2203024020	76/F	153			Mild	No	NA	No	Unk	Other
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	P.trt Plac	2203024004	82/M	567	567	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Femur fracture (大腿骨骨折)	P.trt Plac	2203024004	82/M	562			Sev.	No	No Chg.	Yes	Unk	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Czech Republic
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Product issues (製品の問題)	Device dislocation (医療機器位置異常)	P.trt Plac	2203002007	67/F	401	402	2	Sev.	No	NA	No	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Czech Republic
Treatment: Post E10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Nervous system disorders (神経系障害)	Polyneuropathy (多発ニューロパチー)	P.trt E 10mg	2203032010	73/M	315	370*	56*	Mod.	No	NA	No	Nrec	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2203001006	52/F	236	245	10	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2203033001	52/M	657	657	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	P.trt E 10mg	2203018002	62/F	497	527	31	Sev.	No	NA	No	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Germany
Treatment: Screening

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Screening	2276021012	84/M	-8	1	9	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Germany
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Bronchitis (気管支炎)	Placebo	2276025002	67/M	53	144	92	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Endocarditis (心内膜炎)	P.trt Plac	2276001007	66/M	66			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Osteomyelitis (骨髄炎)	Placebo	2276023009	78/M	305	318	14	Sev.	No	Interr.	Yes	Seq	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2276014007	55/M	280	288	9	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2276019011	66/F	82	91	10	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Septic encephalopathy (敗血症性脳症)	P.trt Plac	2276001007	66/M	68			Sev.	No	NA	No	Unk	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Septic shock (敗血症性ショック)	P.trt Plac	2276021009	78/M	715	715	1	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Staphylococcal sepsis (ブドウ球菌性敗血症)	P.trt Plac	2276001007	66/M	68			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Life Thr./ Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Viral diarrhoea (ウイルス性下痢)	Off-trt	2276023009	78/M	102	104	3	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
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）)	Basal cell carcinoma (基底細胞癌)	Placebo	2276001002	78/M	421	428	8	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
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）)	Basal cell carcinoma (基底細胞癌)	Placebo	2276001002	78/M	741	745	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other

Race: White, Country: Germany
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
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）)	Bladder transitional cell carcinoma (膀胱移行上皮癌)	Placebo	2276014006	60/M	394	397	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
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）)	Plasma cell myeloma (形質細胞性骨髄腫)	Placebo	2276025006	82/M	281			Mod.	No	No Chg.	No	Unk	Other
Endocrine disorders (内分泌障害)	Hypothyroidism (甲状腺機能低下症)	Placebo	2276015007	63/M	311	315	5	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Endocrine disorders (内分泌障害)	Hypothyroidism (甲状腺機能低下症)	Placebo	2276029016	79/M	310	378*	69*	Sev.	No	NA	Yes	Nrec	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Dehydration (脱水)	Placebo	2276019012	64/M	163	170	8	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Diabetic metabolic decompensation (糖尿病性代謝代償不全)	Placebo	2276023009	78/M	272	274	3	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hyperkalaemia (高カリウム血症)	Placebo	2276001008	76/M	55	58	4	Mild	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hyperkalaemia (高カリウム血症)	Placebo	2276019002	68/M	84	100	17	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hyperkalaemia (高カリウム血症)	Placebo	2276021009	78/M	338	345	8	Sev.	Yes	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Germany
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebrovascular accident (脳血管発作)	Placebo	2276025003	72/F	336	340	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Dementia (認知症)	Placebo	2276032002	89/F	568	616	49	Mod.	No	Withdr.	No	Seq	Other
Nervous system disorders (神経系障害)	Myoclonus (ミオクローヌス)	Placebo	2276023009	78/M	305	307	3	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Uraemic encephalopathy (尿毒症性脳症)	Placebo	2276023009	78/M	305	307	3	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	Placebo	2276019002	68/M	93	131	39	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	Placebo	2276021009	78/M	25	32	8	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	Placebo	2276021009	78/M	33	44	12	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Aortic valve stenosis (大動脈弁狭窄)	Placebo	2276009002	78/M	257	267	11	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Placebo	2276004007	66/M	152	154	3	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Placebo	2276013002	79/M	54	61	8	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Placebo	2276014007	55/M	149	152	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Placebo	2276014007	55/M	208	209	2	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	P.trt Plac	2276014007	55/M	351	364	14	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Placebo	2276021009	78/M	511	513	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Placebo	2276033002	76/M	497	499	3	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Germany
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Bundle branch block left (左脚ブロック)	Placebo	2276025002	67/M	211	212	2	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	P.trt Plac	2276004008	81/M	164	171	8	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Placebo	2276013002	79/M	65	73	9	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Placebo	2276025002	67/M	93	100	8	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Placebo	2276029010	61/M	128*	178	51*	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2276025002	67/M	50	54	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2276001007	66/M	66			Mod.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2276004007	66/M	468	505*	38*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2276006002	41/M	365	374	10	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2276009003	77/M	300	322	23	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2276009003	77/M	608	620	13	Mod.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2276014007	55/M	280	288	9	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2276014007	55/M	305	311	7	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2276014007	55/M	351	364	14	Mod.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2276019002	68/M	105	119	15	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2276019006	81/M	405	408	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2276019006	81/M	739	848*	110*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2276019011	66/F	99	224	126	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2276021009	78/M	117	122	6	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2276023009	78/M	366	583	218	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2276025006	82/M	23	36	14	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2276025006	82/M	42	166	125	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2276025006	82/M	106	116	11	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Germany
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2276028006	61/M	109	130	22	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2276029004	71/F	85			Mild	No	No Chg.	Yes	Unk	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2276029007	75/M	546	609*	64*	Mild	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2276029016	79/M	197*	331	135*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2276029016	79/M	331	339	9	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2276033002	76/M	391	420	30	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2276034018	63/M	379	407*	29*	Mod.	No	NA	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2276039001	67/M	51			Mod.	No	No Chg.	Yes	Unk	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiorenal syndrome (心腎症候群)	Placebo	2276014007	55/M	305	311	7	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Coronary artery disease (冠動脈疾患)	Placebo	2276004003	61/M	570	579	10	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Coronary artery disease (冠動脈疾患)	Placebo	2276014006	60/M	611	616	6	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Coronary artery disease (冠動脈疾患)	Placebo	2276019006	81/M	762	771	10	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Mitral valve incompetence (僧帽弁閉鎖不全症)	Placebo	2276014007	55/M	280	288	9	Mod.	No	Interr.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Mitral valve incompetence (僧帽弁閉鎖不全症)	Placebo	2276019006	81/M	759	783	25	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	P.trt Plac	2276025006	82/M	486	488	3	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Supraventricular tachycardia (上室性頻脈)	Placebo	2276004003	61/M	130	133	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular extrasystoles (心室性期外収縮)	Placebo	2276021009	78/M	226	256	31	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular fibrillation (心室細動)	Placebo	2276013002	79/M	24	24	1	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Life Thr./ Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Germany
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Placebo	2276001003	47/M	68	254	187	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Placebo	2276001003	47/M	212	213	2	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Life Thr.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Placebo	2276014007	55/M	230	233	4	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Placebo	2276025006	82/M	429	435	7	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Placebo	2276027001	66/M	293	293	1	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Vascular disorders (血管障害)	Bleeding varicose vein (出血性静脈瘤)	Placebo	2276029010	61/M	358	358	1	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Circulatory collapse (循環虚脱)	P.trt Plac	2276001007	66/M	66	66	1	Mild	No	NA	No	Rcver	Other
Vascular disorders (血管障害)	Deep vein thrombosis (深部静脈血栓症)	Placebo	2276019006	81/M	178	237	60	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Vascular disorders (血管障害)	Deep vein thrombosis (深部静脈血栓症)	Placebo	2276019006	81/M	178	237	60	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Vascular disorders (血管障害)	Hypotension (低血圧)	Placebo	2276013002	79/M	65			Sev.	Yes	Withdr.	No	Unk	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Orthostatic hypotension (起立性低血圧)	Placebo	2276009002	78/M	270	273	4	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pleural effusion (胸水)	Placebo	2276034021	69/M	92	220	129	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Respiratory failure (呼吸不全)	Placebo	2276025002	67/M	60	67	8	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.

Race: White, Country: Germany
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Sleep apnoea syndrome (睡眠時無呼吸症候群)	Placebo	2276023009	78/M	302	305	4	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Gastritis (胃炎)	Placebo	2276001002	78/M	560	562	3	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Intestinal ischaemia (腸管虚血)	P.trt Plac	2276021009	78/M	712			Sev.	No	Withdr.	Yes	Unk	Life Thr./ Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Upper gastrointestinal haemorrhage (上部消化管出血)	Placebo	2276019006	81/M	470	472	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Cholecystitis chronic (慢性胆嚢炎)	Placebo	2276021009	78/M	117	122	6	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	Diabetic foot (糖尿病性足病変)	Placebo	2276023009	78/M	336	350	15	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	Stasis dermatitis (うっ滞性皮膚炎)	P.trt Plac	2276014007	55/M	351	364	14	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	Osteoarthritis (変形性関節症)	Placebo	2276019006	81/M	51*	443	393*	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	Osteochondrosis (骨端症)	Placebo	2276004003	61/M	401	413	13	Mod.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	P.trt Plac	2276001007	66/M	66			Sev.	No	NA	No	Unk	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Placebo	2276013002	79/M	65	71	7	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Germany
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Placebo	2276021009	78/M	338	345	8	Sev.	Yes	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Placebo	2276025006	82/M	281	288	8	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Placebo	2276025006	82/M	408	415	8	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	P.trt Plac	2276028008	63/M	341	348	8	Mod.	Yes	NA	No	Rcver	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Off-trt	2276029010	61/M	160	178	19	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Azotaemia (高窒素血症)	P.trt Plac	2276001007	66/M	66			Sev.	No	NA	No	Unk	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Haematuria (血尿)	Placebo	2276013002	79/M	63			Mod.	No	No Chg.	No	Unk	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal failure (腎不全)	Placebo	2276023009	78/M	305	318	14	Sev.	No	NA	Yes	Seq	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal failure (腎不全)	Placebo	2276029011	86/M	361*			Sev.	No	Withdr.	Yes	Nrec	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	P.trt Plac	2276014007	55/M	351	357	7	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	Placebo	2276019002	68/M	106	131	26	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	Benign prostatic hyperplasia (良性前立腺肥大症)	Placebo	2276007001	60/M	240	263	24	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	P.trt Plac	2276015009	67/M	24	24	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Germany
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	Placebo	2276039001	67/M	54	54	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Implant site haematoma (埋込み部位血腫)	Placebo	2276025002	67/M	218	221	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Oedema peripheral (末梢性浮腫)	Placebo	2276025006	82/M	23	36	14	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Product issues (製品の問題)	Device malfunction (医療機器機能不良)	Placebo	2276027001	66/M	709	714	6	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Product issues (製品の問題)	Device physical property issue (医療機器物理的性状の問題)	Placebo	2276034002	78/M	457	460	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

Race: White, Country: Germany
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Cellulitis (蜂巣炎)	Empa 10mg	2276034012	73/M	335	360	26	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Nocardiosis (ノカルジア症)	Empa 10mg	2276028007	68/M	146			Mod.	Yes	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2276001004	60/F	159	171	13	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2276001004	60/F	256	269	14	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2276021011	73/M	358	371	14	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2276023011	81/M	163	175	13	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2276034012	73/M	335	360	26	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Staphylococcal bacteraemia (ブドウ球菌性菌血症)	Empa 10mg	2276015006	79/M	346	370	25	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Urosepsis (尿路性敗血症)	Empa 10mg	2276004002	77/F	169	187	19	Sev.	Yes	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
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）)	Transitional cell carcinoma (移行上皮癌)	Empa 10mg	2276015006	79/M	284	315	32	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Endocrine disorders (内分泌障害)	Hyperthyroidism (甲状腺機能亢進症)	Empa 10mg	2276015005	57/M	272	331	60	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Dehydration (脱水)	Empa 10mg	2276004002	77/F	1	6	6	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Germany
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebrovascular accident (脳血管発作)	Empa 10mg	2276040001	74/M	154	448*	295*	Mod.	No	No Chg.	No	Nrec	Other
Nervous system disorders (神経系障害)	Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	Empa 10mg	2276005002	67/M	57	66	10	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Eye disorders (眼障害)	Cataract cortical (皮質白内障)	Empa 10mg	2276014001	69/F	832	834	3	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)	Vertigo (回転性めまい)	Empa 10mg	2276028012	68/M	177	182	6	Mod.	Yes	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Angina pectoris (狭心症)	Empa 10mg	2276006005	74/M	77	103	27	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Arrhythmia (不整脈)	Empa 10mg	2276015005	57/M	481	485	5	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial flutter (心房粗動)	Empa 10mg	2276015005	57/M	85	91	7	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial flutter (心房粗動)	Empa 10mg	2276015005	57/M	104	106	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial flutter (心房粗動)	Empa 10mg	2276023011	81/M	25	86	62	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial flutter (心房粗動)	Empa 10mg	2276023011	81/M	163	175	13	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial thrombosis (心房血栓症)	Off-trt	2276015006	79/M	363	410	48	Mild	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Bradyarrhythmia (徐脈性不整脈)	Empa 10mg	2276029012	81/M	55	121	67	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Empa 10mg	2276004002	77/F	52	57	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Empa 10mg	2276004002	77/F	190	201	12	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Empa 10mg	2276021012	84/M	281	300	20	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Germany
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2276001004	60/F	256	269	14	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2276003001	80/M	368	393	26	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2276003001	80/M	572	580	9	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2276003001	80/M	592	598	7	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2276006005	74/M	124	126	3	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2276012001	80/M	28	37	10	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2276012001	80/M	45	53	9	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2276012001	80/M	113	120	8	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2276015005	57/M	83	91	9	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2276015005	57/M	335	344	10	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Off-trt	2276015006	79/M	337	366	30	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Off-trt	2276019007	78/M	645	661	17	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2276019007	78/M	678	770*	93*	Mod.	No	Interr.	Yes	Nrec	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2276023011	81/M	211	217	7	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2276028009	75/M	87	156	70	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Germany
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2276028009	75/M	177	358*	182*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Off-trt	2276034007	55/M	204	210	7	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2276034022	59/M	329	371*	43*	Mild	No	NA	No	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2276038008	57/M	365	435	71	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2276038009	70/M	340	401*	62*	Mod.	No	NA	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2276040001	74/M	90	96	7	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2276040002	67/M	180	186	7	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2276040002	67/M	227	240	14	Mod.	Yes	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiogenic shock (心原性ショック)	Empa 10mg	2276015006	79/M	405	410	6	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiogenic shock (心原性ショック)	P.trt E 10mg	2276018001	75/M	776	778	3	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular fibrillation (心室細動)	Empa 10mg	2276015005	57/M	268	268	1	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2276001004	60/F	154	154	1	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2276001004	60/F	166	267	102	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2276021011	73/M	517	518	2	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Germany
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2276021011	73/M	596	613	18	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Peripheral arterial occlusive disease (末梢動脈閉塞性疾患)	Empa 10mg	2276029002	79/M	489			Sev.	No	Withdr.	Yes	Unk	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Peripheral artery thrombosis (末梢動脈血栓症)	Empa 10mg	2276021011	73/M	607	613	7	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Dyspnoea (呼吸困難)	Empa 10mg	2276015005	57/M	335	344	10	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Organising pneumonia (器質化肺炎)	Empa 10mg	2276001004	60/F	99	115	17	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pneumothorax (気胸)	Empa 10mg	2276029012	81/M	114	120	7	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp./ Other
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	Diabetic foot (糖尿病性足病変)	Empa 10mg	2276019007	78/M	620	770*	151*	Mod.	No	Interr.	Yes	Nrec	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Empa 10mg	2276003001	80/M	225	239	15	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Empa 10mg	2276003010	71/M	91	93	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Empa 10mg	2276015005	57/M	121	125	5	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Empa 10mg	2276019007	78/M	634	661	28	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	P.trt E 10mg	2276040002	67/M	227	240	14	Sev.	Yes	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Germany
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal failure (腎不全)	Empa 10mg	2276003001	80/M	397	405	9	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Urethral stenosis (尿道狭窄)	Empa 10mg	2276003009	77/M	128	131	4	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	P.trt E 10mg	2276013003	76/M	250	250	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Systemic inflammatory response syndrome (全身性炎症反応症候群)	Empa 10mg	2276004002	77/F	169	187	19	Sev.	Yes	NA	Yes	Rcver	Other
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Ankle fracture (足関節部骨折)	Empa 10mg	2276038005	57/M	187	372	186	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Femoral neck fracture (大腿骨頚部骨折)	Empa 10mg	2276006005	74/M	279	286	8	Sev.	No	Interr.	Yes	Seq	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Vascular pseudoaneurysm (血管偽動脈瘤)	Empa 10mg	2276015005	57/M	109	119	11	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Product issues (製品の問題)	Device breakage (医療機器破損)	Empa 10mg	2276023011	81/M	28	37	10	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Product issues (製品の問題)	Device malfunction (医療機器機能不良)	Empa 10mg	2276023011	81/M	59	63	5	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Germany
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	P.trt Plac	2276021014	77/M	87	96	10	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Septic shock (敗血症性ショック)	P.trt Plac	2276001007	66/M	73			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Life Thr./ Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Urinary tract infection (尿路感染)	P.trt Plac	2276013002	79/M	75	87	13	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Eye disorders (眼障害)	Glaucoma (緑内障)	P.trt Plac	2276021014	77/M	268*			Mod.	No	NA	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Angina pectoris (狭心症)	P.trt Plac	2276021014	77/M	281	300	20	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	P.trt Plac	2276021014	77/M	87	434*	348*	Mod.	No	NA	Yes	Nrec	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	P.trt Plac	2276004008	81/M	189	197	9	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	P.trt Plac	2276004008	81/M	200	215	16	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	P.trt Plac	2276029004	71/F	220	225	6	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2276001008	76/M	140	172	33	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2276013002	79/M	75	87	13	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2276013002	79/M	94	107	14	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2276029011	86/M	438	443	6	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2276029011	86/M	452	457	6	Mild	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	P.trt Plac	2276001008	76/M	255	255	1	Mod.	No	NA	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular asystole (心室無収縮)	P.trt Plac	2276001007	66/M	73	74	2	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Germany
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	P.trt Plac	2276033002	76/M	549	554	6	Sev.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Acute respiratory failure (急性呼吸不全)	P.trt Plac	2276001007	66/M	73			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Life Thr.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Anuria (無尿)	P.trt Plac	2276001007	66/M	72			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Hosp./ Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	P.trt Plac	2276001003	47/M	665	665*	1*	Mod.	No	NA	No	Nrec	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Germany
Treatment: Post E10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Bronchitis bacterial (細菌性気管支炎)	P.trt E 10mg	2276025008	74/M	471	473	3	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	P.trt E 10mg	2276026001	80/M	242	259	18	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Septic shock (敗血症性ショック)	P.trt E 10mg	2276029002	79/M	592	595	4	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Psychiatric disorders (精神障害)	Hallucination (幻覚)	P.trt E 10mg	2276026001	80/M	132	222	91	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Altered state of consciousness (意識変容状態)	P.trt E 10mg	2276026001	80/M	253	262	10	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2276029002	79/M	506			Mod.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2276034012	73/M	419	440	22	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2276038005	57/M	547	547*	1*	Mod.	No	NA	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Coronary artery disease (冠動脈疾患)	P.trt E 10mg	2276034012	73/M	385	391	7	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Peripheral venous disease (末梢静脈疾患)	P.trt E 10mg	2276025004	76/M	708	710	3	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pulmonary embolism (肺塞栓症)	P.trt E 10mg	2276019005	63/M	182	182	1	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Pancreatitis (膵炎)	P.trt E 10mg	2276019005	63/M	171			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Life Thr./ Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	P.trt E 10mg	2276012001	80/M	205	213	9	Sev.	No	NA	No	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Germany
Treatment: Post E10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Femoral neck fracture (大腿骨頚部骨折)	P.trt E 10mg	2276026001	80/M	242	243	2	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Spain
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
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）)	Chronic myelomonocytic leukaemia (慢性骨髄単球性白血病)	Placebo	2724012006	73/M	187*			Mild	No	No Chg.	No	Nrec	Life Thr.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2724006001	62/M	584	598	15	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Disab./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2724013004	76/M	20	44	25	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2724013004	76/M	60			Mod.	No	No Chg.	Yes	Unk	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2724019008	45/M	27	46	20	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2724019008	45/M	207	207	1	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Congestive cardiomyopathy (うっ血性心筋症)	Placebo	2724019008	45/M	259	286	28	Sev.	No	Withdr.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular arrhythmia (心室性不整脈)	Placebo	2724013004	76/M	125	127	3	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular arrhythmia (心室性不整脈)	P.trt Plac	2724013004	76/M	134	134	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Placebo	2724019008	45/M	54	63	10	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Placebo	2724019008	45/M	168	200	33	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	Back pain (背部痛)	Placebo	2724013006	77/M	195	199	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Placebo	2724013004	76/M	91			Mod.	No	No Chg.	No	Unk	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal failure (腎不全)	Placebo	2724012006	73/M	432	438	7	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Spain
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	Placebo	2724018004	64/F	335	336	2	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Spain
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Diabetic foot infection (糖尿病性足感染)	Empa 10mg	2724018002	62/M	398	419	22	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Respiratory tract infection (気道感染)	Empa 10mg	2724006004	78/F	388	401	14	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Upper respiratory tract infection (上気道感染)	Empa 10mg	2724001001	81/M	503	513	11	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	Empa 10mg	2724013001	57/M	276	284	9	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2724006004	78/F	153	162	10	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Disab./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2724006004	78/F	388	401	14	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2724006004	78/F	429	436	8	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2724012013	62/M	19	70	52	Mod.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2724013003	70/M	415	429	15	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2724014002	84/M	187	201	15	Mod.	No	Withdr.	Yes	Seq	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Extremity necrosis (四肢壊死)	Empa 10mg	2724018002	62/M	282	337	56	Mod.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Leriche syndrome (ルリッシュ症候群)	Empa 10mg	2724006006	75/M	22	43	22	Sev.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pleural effusion (胸水)	Empa 10mg	2724014002	84/M	186	201	16	Mod.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Inguinal hernia (鼠径ヘルニア)	Empa 10mg	2724001001	81/M	498	499	2	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

Race: White, Country: Spain
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2724006001	62/M	624	630	7	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Spain
Treatment: Post E10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Lower respiratory tract infection (下気道感染)	P.trt E 10mg	2724006006	75/M	182			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	P.trt E 10mg	2724006003	72/M	538	568	31	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Septic shock (敗血症性ショック)	P.trt E 10mg	2724006003	72/M	539	568	30	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Staphylococcal sepsis (ブドウ球菌性敗血症)	P.trt E 10mg	2724006006	75/M	182	186	5	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hypernatraemia (高ナトリウム血症)	P.trt E 10mg	2724006003	72/M	546	568	23	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	P.trt E 10mg	2724006003	72/M	547	568	22	Sev.	No	NA	No	Seq	Disab./ Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Metabolic encephalopathy (代謝性脳症)	P.trt E 10mg	2724006003	72/M	547	568	22	Sev.	No	NA	No	Rcver	Disab./ Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Toxic encephalopathy (中毒性脳症)	P.trt E 10mg	2724006003	72/M	547	568	22	Sev.	No	NA	No	Rcver	Disab./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2724006003	72/M	538	568	31	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Life Thr./ Disab./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2724006006	75/M	182			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiogenic shock (心原性ショック)	P.trt E 10mg	2724006003	72/M	539	568	30	Sev.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Peripheral artery occlusion (末梢動脈閉塞)	P.trt E 10mg	2724006006	75/M	58	70	13	Sev.	No	NA	Yes	Seq	Hosp.

Race: White, Country: Spain
Treatment: Post E10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pneumothorax (気胸)	P.trt E 10mg	2724006003	72/M	538	568	31	Sev.	No	NA	No	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pulmonary embolism (肺塞栓症)	P.trt E 10mg	2724006003	72/M	543	568	26	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	P.trt E 10mg	2724006006	75/M	127			Mod.	No	NA	Yes	Unk	Hosp./ Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	P.trt E 10mg	2724006003	72/M	538	568	31	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Disab./ Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Craniocerebral injury (頭蓋脳損傷)	P.trt E 10mg	2724006006	75/M	126	128	3	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp./ Other

Race: White, Country: United Kingdom
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Cellulitis (蜂巣炎)	Placebo	2826008007	84/M	461	467	7	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Perineal abscess (会陰膿瘍)	Placebo	2826005017	78/M	323	329	7	Mod.	Yes	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2826008007	84/M	464	474	11	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Urinary tract infection (尿路感染)	Placebo	2826010018	87/M	403	424	22	Mod.	Yes	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
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）)	Basal cell carcinoma (基底細胞癌)	Placebo	2826001001	83/M	753	865*	113*	Mild	No	No Chg.	No	Nrec	Other
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）)	Bowen's disease (ボーエン病)	Placebo	2826010019	75/M	252	252	1	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
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）)	Pancreatic carcinoma (膵癌)	Placebo	2826010018	87/M	464	484	21	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Gout (痛風)	Placebo	2826008007	84/M	469	680*	212*	Mild	No	Withdr.	Yes	Nrec	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作)	Placebo	2826006008	81/M	116	116	1	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Angina unstable (不安定狭心症)	Placebo	2826007009	63/M	109	132	24	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: United Kingdom
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Placebo	2826009010	71/M	9	10	2	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2826009016	89/M	273	303	31	Mod.	No	NA	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2826005001	77/M	469	541	73	Mod.	Yes	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2826005017	78/M	25	226	202	Mod.	Yes	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2826007009	63/M	86	232	147	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2826007009	63/M	394	673*	280*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2826008005	88/M	18	24	7	Sev.	No	Interr.	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2826009003	78/M	610	617	8	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2826010010	79/M	156	199	44	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2826010020	77/M	46	50	5	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular flutter (心室粗動)	Placebo	2826010009	57/M	397	409	13	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Placebo	2826008005	88/M	14	16	3	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Rectal haemorrhage (直腸出血)	Placebo	2826010008	71/M	324	326	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Bile duct obstruction (胆管閉塞)	Placebo	2826010018	87/M	473	474	2	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Cholangitis (胆管炎)	Placebo	2826010018	87/M	459	470	12	Mod.	No	No Chg.	No	Seq	Hosp.
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Cholecystitis (胆嚢炎)	Placebo	2826010018	87/M	428	431	4	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Cholecystitis (胆嚢炎)	Placebo	2826010018	87/M	450	456	7	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: United Kingdom
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	Osteoarthritis (変形性関節症)	Placebo	2826006001	81/M	816	823	8	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Placebo	2826008005	88/M	18	24	7	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Oedema peripheral (末梢性浮腫)	Placebo	2826009003	78/M	554	701	148	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Fall (転倒)	Placebo	2826008007	84/M	464	464	1	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Fall (転倒)	Placebo	2826008007	84/M	468	468	1	Mod.	No	Interr.	No	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Fall (転倒)	Placebo	2826010018	87/M	442	444	3	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.

Race: White, Country: United Kingdom
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Cellulitis (蜂巣炎)	Empa 10mg	2826004010	70/M	157	160	4	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Lower respiratory tract infection (下気道感染)	Empa 10mg	2826009009	69/M	31	40	10	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Urinary tract infection (尿路感染)	Empa 10mg	2826008002	84/M	304	307	4	Mod.	Yes	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hypernatraemia (高ナトリウム血症)	P.trt E 10mg	2826009009	69/M	368	372	5	Sev.	No	Withdr.	No	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Syncope (失神)	Empa 10mg	2826008009	83/M	389	390	2	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Empa 10mg	2826010012	64/M	202	230	29	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2826004010	70/M	92	232	141	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2826004012	81/F	53	58	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2826008002	84/M	169	364	196	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2826008009	83/M	449	464	16	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2826009009	69/M	31	40	10	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular fibrillation (心室細動)	Empa 10mg	2826010012	64/M	324	326	3	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2826008004	70/M	86	236	151	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2826008009	83/M	91	96	6	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: United Kingdom
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Haematuria (血尿)	Empa 10mg	2826006003	74/M	329	420	92	Mild	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Hip fracture (股関節部骨折)	P.trt E 10mg	2826010016	73/F	532	541	10	Sev.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: United Kingdom
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	P.trt Plac	2826007010	81/F	277	283	7	Mod.	No	NA	Yes	Seq	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial flutter (心房粗動)	P.trt Plac	2826006008	81/M	534	543	10	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2826007010	81/F	309	317	9	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2826007010	81/F	330	335	6	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2826008005	88/M	128	175	48	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular fibrillation (心室細動)	P.trt Plac	2826007010	81/F	276	276	1	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Other
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	Arthritis (関節炎)	P.trt Plac	2826007010	81/F	103			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	P.trt Plac	2826007010	81/F	309	317	9	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: United Kingdom
Treatment: Post E10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	P.trt E 10mg	2826008002	84/M	415	429	15	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2826005014	77/M	153	187	35	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	P.trt E 10mg	2826005010	77/M	342	342	1	Mild	No	NA	No	Rcver	Other
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pulmonary oedema (肺水腫)	P.trt E 10mg	2826006006	69/M	548	586	39	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	Osteoarthritis (変形性関節症)	P.trt E 10mg	2826010015	57/M	394	399	6	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.

Race: White, Country: Hungary
Treatment: Screening

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Angina pectoris (狭心症)	Screening	2348006010	59/M	-4	520*	524*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrioventricular block complete (完全房室ブロック)	Screening	2348002003	65/M	-17			Mod.	No	NA	No	Unk	Disab.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Hungary
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Clostridium difficile infection (クロストリジウム・ディフィシレ感染)	Off-trt	2348015013	76/M	85	97	13	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Clostridium difficile infection (クロストリジウム・ディフィシレ感染)	Off-trt	2348015013	76/M	106	111	6	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Influenza (インフルエンザ)	Off-trt	2348013009	78/M	343	350	8	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	P.trt Plac	2348005001	56/M	614			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2348006024	78/M	290*			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2348013009	78/M	329	360	32	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Sepsis (敗血症)	Placebo	2348013009	78/M	329	348	20	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Septic shock (敗血症性ショック)	P.trt Plac	2348005001	56/M	614			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Urinary tract infection (尿路感染)	Placebo	2348015013	76/M	70	97	28	Mod.	Yes	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Diabetes mellitus (糖尿病)	Placebo	2348015011	85/M	140			Mild	No	No Chg.	Yes	Unk	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Dementia (認知症)	P.trt Plac	2348006045	77/F	44	351*	308*	Mod.	No	Withdr.	No	Nrec	Other
Nervous system disorders (神経系障害)	Vascular encephalopathy (血管性脳症)	Placebo	2348006001	70/M	415	568*	154*	Mod.	No	No Chg.	No	Nrec	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Hungary
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Nervous system disorders (神経系障害)	Vertebrobasilar insufficiency (椎骨脳底動脈不全)	Placebo	2348014008	79/M	44	48	5	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Eye disorders (眼障害)	Vitreous haemorrhage (硝子体出血)	Placebo	2348006056	50/M	79*	196	118*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Angina pectoris (狭心症)	Placebo	2348006001	70/M	383*	415	33*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Placebo	2348006002	67/M	456	508	53	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Placebo	2348006028	68/M	225	276	52	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Placebo	2348006044	57/F	220	220	1	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac arrest (心停止)	Placebo	2348015011	85/M	145	145	1	Sev.	No	Withdr.	Yes	Seq	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Placebo	2348005001	56/M	221	232	12	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Placebo	2348005001	56/M	609	625	17	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2348002004	71/M	460*	576	117*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2348005001	56/M	589	597	9	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2348006002	67/M	60	561*	502*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2348006002	67/M	491	533	43	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2348006010	59/M	256	307	52	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2348006010	59/M	294*	335	42*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2348006011	72/M	82	540*	459*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2348006024	78/M	168*	223	56*	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2348006024	78/M	302			Sev.	No	Interr.	Yes	Unk	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2348006028	68/M	65	66	2	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2348006028	68/M	275	276	2	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Hungary
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2348006044	57/F	203	205	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2348006044	57/F	256	260	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2348006048	69/M	34	70	37	Mod.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2348013005	67/M	86	88	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2348013006	69/F	334	550*	217*	Mild	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2348013009	78/M	31	38	8	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Off-trt	2348013009	78/M	335	360	26	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Off-trt	2348015013	76/M	100	111	12	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2348015013	76/M	150	176	27	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiogenic shock (心原性ショック)	Placebo	2348005001	56/M	609	614	6	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Coronary artery occlusion (冠動脈閉塞)	Placebo	2348006044	57/F	151	389*	239*	Mod.	No	No Chg.	No	Nrec	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	Placebo	2348013014	73/M	330	336	7	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	Placebo	2348013014	73/M	330	336	7	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Placebo	2348006035	48/M	174	174	1	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Placebo	2348006035	48/M	243	243	1	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Vascular disorders (血管障害)	Circulatory collapse (循環虚脱)	Placebo	2348006001	70/M	415	415	1	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Peripheral arterial occlusive disease (末梢動脈閉塞性疾患)	Placebo	2348006011	72/M	225	540*	316*	Sev.	No	Withdr.	Yes	Nrec	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Peripheral artery stenosis (末梢動脈狭窄)	Placebo	2348006001	70/M	151	568*	418*	Mod.	No	No Chg.	No	Nrec	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Hungary
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Respiratory failure (呼吸不全)	Placebo	2348006024	78/M	290*	313	24*	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Respiratory failure (呼吸不全)	Off-trt	2348013009	78/M	339	348	10	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Gastrointestinal necrosis (消化管壊死)	Placebo	2348015011	85/M	139	146	8	Sev.	No	Interr.	Yes	Seq	Hosp.
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	Skin ulcer (皮膚潰瘍)	Placebo	2348006024	78/M	1*			Mod.	No	No Chg.	No	Unk	Hosp.
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	Polymyalgia rheumatica (リウマチ性多発筋痛)	Placebo	2348006002	67/M	518	561*	44*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Hosp./ Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Hydronephrosis (水腎症)	Placebo	2348006001	70/M	415	568*	154*	Mod.	No	No Chg.	No	Nrec	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	Placebo	2348006010	59/M	293	520*	228*	Mod.	No	No Chg.	No	Nrec	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	Placebo	2348023007	66/M	34	50	17	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Cardiac death (心臓死)	P.trt Plac	2348015011	85/M	152	152	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	Placebo	2348023008	72/F	53	53	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Pyrexia (発熱)	Off-trt	2348015013	76/M	98	108	11	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.

Race: White, Country: Hungary
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Investigations (臨床検査)	Cardiac electrophysiologic study (心臓電気生理学的検査)	Placebo	2348006011	72/M	188*	274	87*	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Hungary
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Cellulitis (蜂巣炎)	Empa 10mg	2348002007	65/M	255	278	24	Sev.	No	Interr.	Yes	Seq	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Erysipelas (丹毒)	Empa 10mg	2348015001	93/M	572	583	12	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Gangrene (壊疽)	Empa 10mg	2348002001	64/M	342	401	60	Sev.	No	Interr.	No	Seq	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Gangrene (壊疽)	Empa 10mg	2348006023	73/F	1*			Mod.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Medical device site infection (医療機器使用部位感染)	Empa 10mg	2348002008	58/M	155	169	15	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Osteomyelitis (骨髄炎)	Empa 10mg	2348015001	93/M	575	707*	133*	Mild	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2348006020	78/M	427	440	14	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2348014005	83/M	318	322	5	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Sepsis (敗血症)	Empa 10mg	2348006020	78/M	427	440	14	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
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）)	Abdominal neoplasm (腹部新生物)	Empa 10mg	2348002008	58/M	390	462	73	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
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）)	Basal cell carcinoma (基底細胞癌)	Empa 10mg	2348019001	69/M	299	299	1	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Hungary
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
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）)	Chronic lymphocytic leukaemia (慢性リンパ性白血病)	Empa 10mg	2348006042	78/M	175	339*	165*	Mod.	No	No Chg.	No	Nrec	Other
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）)	Diffuse large B-cell lymphoma (びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫)	Empa 10mg	2348006033	75/F	1*	335	335*	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp./ Other
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebral hypoperfusion (脳低潅流)	Empa 10mg	2348006022	66/M	134			Sev.	No	No Chg.	No	Unk	Other
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebral infarction (脳梗塞)	Empa 10mg	2348002003	65/M	281	286	6	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebrovascular accident (脳血管発作)	Empa 10mg	2348006042	78/M	138	158	21	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Dizziness (浮動性めまい)	Empa 10mg	2348002013	55/M	115	119	5	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Eye disorders (眼障害)	Cataract (白内障)	Empa 10mg	2348006019	67/M	159	278	120	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Eye disorders (眼障害)	Cataract (白内障)	Empa 10mg	2348006039	74/F	80	344	265	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Empa 10mg	2348002008	58/M	10	15	6	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Empa 10mg	2348002008	58/M	59	67	9	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Empa 10mg	2348005006	57/M	185	431*	247*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Hungary
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac asthma (心臓性喘息)	Empa 10mg	2348014004	72/M	329	337	9	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Empa 10mg	2348005006	57/M	79	87	9	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	P.trt E 10mg	2348018004	62/F	209	210	2	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2348002008	58/M	372			Mod.	No	No Chg.	Yes	Unk	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2348003009	71/M	21	27	7	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2348005006	57/M	193	206	14	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2348006004	64/M	58	60	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2348006004	64/M	176	183	8	Sev.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2348006004	64/M	255	269	15	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2348006006	40/M	21	35	15	Mod.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2348006006	40/M	45	49	5	Mod.	No	No Chg.	No	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2348006006	40/M	50	53	4	Sev.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Off-trt	2348006006	40/M	81	87	7	Sev.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2348006006	40/M	182	271	90	Sev.	No	Withdr.	Yes	Seq	Hosp.

Race: White, Country: Hungary
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2348006022	66/M	128	136	9	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2348006025	66/M	198	199	2	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2348007006	67/M	12	12	1	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2348013002	69/M	122	123	2	Mod.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2348014012	64/M	183	184	2	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2348015001	93/M	566	583	18	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2348015007	65/M	288	295	8	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2348016001	79/M	318	329	12	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2348018004	62/F	105	127	23	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2348019001	69/M	7	7	1	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2348020004	66/F	34	638*	605*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2348020004	66/F	149	153	5	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Left ventricular dysfunction (左室機能不全)	Empa 10mg	2348002001	64/M	297	327	31	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2348006009	71/M	439	439	1	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Hungary
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2348007006	67/M	154	164	11	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Peripheral arterial occlusive disease (末梢動脈閉塞性疾患)	Empa 10mg	2348002001	64/M	303	327	25	Sev.	No	No Chg.	No	Seq	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Subclavian artery occlusion (鎖骨下動脈閉塞)	Empa 10mg	2348002001	64/M	192	215	24	Sev.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Epistaxis (鼻出血)	Empa 10mg	2348015001	93/M	346	352	7	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Duodenal ulcer (十二指腸潰瘍)	Empa 10mg	2348014005	83/M	277	286	10	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Inguinal hernia (鼠径ヘルニア)	Empa 10mg	2348006019	67/M	179*	345	167*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Inguinal hernia (鼠径ヘルニア)	Empa 10mg	2348006058	75/M	1*	162	162*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	Skin ulcer (皮膚潰瘍)	Empa 10mg	2348018004	62/F	196			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal failure (腎不全)	Empa 10mg	2348006022	66/M	128			Mod.	No	Interr.	No	Unk	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	Empa 10mg	2348006023	73/F	313	313	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Life Thr.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Sudden cardiac death (心突然死)	Empa 10mg	2348015006	59/M	295	295	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Hungary
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Fall (転倒)	Empa 10mg	2348006020	78/M	77	79	3	Mod.	No	No Chg.	No	Seq	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Lumbar vertebral fracture (腰椎骨折)	Empa 10mg	2348006020	78/M	77	79	3	Mild	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.

Race: White, Country: Hungary
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	P.trt Plac	2348006059	79/M	239	246	8	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Endocrine disorders (内分泌障害)	Thyroiditis subacute (亜急性甲状腺炎)	P.trt Plac	2348014014	63/M	204	207	4	Mild	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2348006035	48/M	372	393*	22*	Mod.	No	NA	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2348006059	79/M	239	246	8	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular extrasystoles (心室性期外収縮)	P.trt Plac	2348006059	79/M	239	246	8	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	P.trt Plac	2348005001	56/M	623			Sev.	No	NA	No	Unk	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	P.trt Plac	2348004004	81/F	288	288	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Hungary
Treatment: Post E10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Gangrene (壊疽)	P.trt E 10mg	2348006033	75/F	265*	291	27*	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Haemophilus infection (ヘモフィルス感染)	P.trt E 10mg	2348013010	61/M	139	149	11	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hypervolaemia (血液量増加症)	P.trt E 10mg	2348006006	40/M	247	271	25	Mod.	No	NA	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	P.trt E 10mg	2348013010	61/M	137	149	13	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Arrhythmia (不整脈)	P.trt E 10mg	2348021001	66/M	426	426	1	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2348013010	61/M	137	149	13	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2348013010	61/M	159	160	2	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2348021001	66/M	430	460	31	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	P.trt E 10mg	2348013010	61/M	211	211	1	Mild	No	NA	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	P.trt E 10mg	2348013010	61/M	256	259	4	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Hepatorenal syndrome (肝腎症候群)	P.trt E 10mg	2348002007	65/M	282	288	7	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	P.trt E 10mg	2348021001	66/M	430	460*	31*	Sev.	No	NA	Yes	Nrec	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Hungary
Treatment: Post E10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	P.trt E 10mg	2348006022	66/M	166	166	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	P.trt E 10mg	2348013010	61/M	263	263	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Tooth fracture (歯牙破折)	P.trt E 10mg	2348006020	78/M	459	505*	47*	Sev.	No	NA	No	Nrec	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Italy
Treatment: Screening

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	Anaemia (貧血)	Screening	2380006002	87/F	-1	29	30	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Italy
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Bronchitis (気管支炎)	Placebo	2380001003	70/M	762	766	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	COVID-19 pneumonia (ＣＯＶＩＤ－１９肺炎)	Placebo	2380008005	64/M	808*	849	42*	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	COVID-19 (ＣＯＶＩＤ－１９)	Placebo	2380008005	64/M	808*	849	42*	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pyelitis (腎盂炎)	Placebo	2380004008	63/M	132	147	16	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
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）)	Colon cancer (結腸癌)	Placebo	2380004014	81/M	566	672	107	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
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）)	Squamous cell carcinoma of lung (肺扁平上皮癌)	Placebo	2380004014	81/M	566	672	107	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Cachexia (悪液質)	Placebo	2380001005	80/M	785	796	12	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Diabetes mellitus (糖尿病)	Placebo	2380008035	77/M	9	10	2	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Eye disorders (眼障害)	Macular degeneration (黄斑変性)	Placebo	2380004046	81/M	24	24	1	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	Placebo	2380001012	87/F	35	48	14	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Italy
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Placebo	2380001002	77/F	5	7	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	P.trt Plac	2380001003	70/M	854	884*	31*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Placebo	2380008005	64/M	27	35	9	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Placebo	2380008005	64/M	84	92	9	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Placebo	2380010008	72/M	54	58	5	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Placebo	2380010008	72/M	143	153	11	Sev.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2380001005	80/M	780	785	6	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2380001007	81/M	82	102	21	Mod.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2380001012	87/F	35	48	14	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2380001012	87/F	110	115	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2380001012	87/F	137	138	2	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2380003006	82/F	216	271	56	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2380004007	67/F	674	736	63	Mod.	No	No Chg.	Yes	Seq	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2380004046	81/M	78	85	8	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2380007006	72/M	533	557	25	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2380007006	72/M	644	667	24	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2380008005	64/M	388	389	2	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2380008005	64/M	455	464	10	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2380008015	69/F	548	560	13	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2380008035	77/M	12	22	11	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2380008050	62/M	156	189	34	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2380010005	69/M	377	386	10	Mod.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiomegaly (心拡大)	Placebo	2380004016	54/M	102			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Italy
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Placebo	2380008050	62/M	156	156	1	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Aortic dissection (大動脈解離)	Placebo	2380004016	54/M	102			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Aortic intramural haematoma (大動脈壁内血腫)	Placebo	2380004016	54/M	102			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Arteriosclerosis (動脈硬化症)	Placebo	2380004016	54/M	102			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Peripheral ischaemia (末梢性虚血)	Placebo	2380001001	85/M	471	473	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Peripheral ischaemia (末梢性虚血)	Placebo	2380001011	70/M	15	43	29	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Abdominal pain (腹痛)	Placebo	2380004018	79/F	342	343	2	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Gastric mucosa erythema (胃粘膜紅斑)	Placebo	2380008050	62/M	191	197	7	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Chronic kidney disease (慢性腎臓病)	Placebo	2380008050	62/M	156	372	217	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	P.trt Plac	2380003005	82/M	250	250	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Sudden cardiac death (心突然死)	P.trt Plac	2380001002	77/F	637	637	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Hip fracture (股関節部骨折)	Placebo	2380008009	80/M	615	631	17	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Italy
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Multiple injuries (多発性外傷)	Placebo	2380004016	54/M	102	114	13	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Italy
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2380009002	79/M	221	226	6	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
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）)	Adenocarcinoma of colon (結腸腺癌)	Empa 10mg	2380001008	81/F	622	648	27	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
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）)	Lung neoplasm (肺新生物)	Empa 10mg	2380010007	84/M	198*			Mod.	No	Withdr.	Yes	Nrec	Disab.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hypoglycaemia (低血糖)	P.trt E 10mg	2380009002	79/M	271	273	3	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	Empa 10mg	2380001010	88/M	559	562	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac arrest (心停止)	Empa 10mg	2380004004	76/M	46	46	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2380001006	92/F	443	448	6	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2380001010	88/M	180	185	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2380001010	88/M	243	247	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2380001010	88/M	315	318	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2380001010	88/M	555	562	8	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Italy
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2380001010	88/M	677	691	15	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2380004006	81/M	404	412	9	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2380004021	76/M	210	224	15	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2380007005	66/M	661	667	7	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Intracardiac thrombus (心臓内血栓)	Empa 10mg	2380002012	78/M	130	527*	398*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	Empa 10mg	2380001010	88/M	692	698	7	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2380004029	79/M	327	333	7	Sev.	No	Interr.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2380007005	66/M	1	1	1	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Vascular disorders (血管障害)	Extremity necrosis (四肢壊死)	Empa 10mg	2380004006	81/M	51	54	4	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp./ Other
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Haemorrhoids (痔核)	Empa 10mg	2380007008	74/M	93	94	2	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Empa 10mg	2380009002	79/M	221	226	6	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal failure (腎不全)	Empa 10mg	2380001010	88/M	712			Sev.	No	No Chg.	No	Unk	Other
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Sudden cardiac death (心突然死)	Empa 10mg	2380001004	58/M	160	160	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Italy
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Sudden cardiac death (心突然死)	Empa 10mg	2380001010	88/M	739	739	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Sudden death (突然死)	P.trt E 10mg	2380008002	71/M	638	638	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Femur fracture (大腿骨骨折)	Empa 10mg	2380008030	81/M	329	345	17	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Head injury (頭部損傷)	Empa 10mg	2380001006	92/F	282	292	11	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Surgical and medical procedures (外科および内科処置)	Cardiac resynchronisation therapy (心臓再同調療法)	Empa 10mg	2380004019	55/M	305	305	1	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Italy
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Endocarditis (心内膜炎)	P.trt Plac	2380010005	69/M	437	458	22	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Infected skin ulcer (感染性皮膚潰瘍)	P.trt Plac	2380004008	63/M	700	713	14	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Diabetic metabolic decompensation (糖尿病性代謝代償不全)	P.trt Plac	2380004008	63/M	700	713	14	Mod.	No	NA	No	Seq	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2380001007	81/M	522	529	8	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2380001007	81/M	661	670	10	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2380001011	70/M	137	147	11	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2380008005	64/M	850	866	17	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	P.trt Plac	2380001011	70/M	137	147	11	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp./ Other
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Cardiac death (心臓死)	P.trt Plac	2380003006	82/F	330	330	1	Sev.	No	NA		Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Sudden cardiac death (心突然死)	P.trt Plac	2380001011	70/M	329	329	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Sudden death (突然死)	P.trt Plac	2380008050	62/M	372	372	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
Surgical and medical procedures (外科および内科処置)	Implantable defibrillator insertion (植込み型除細動器挿入)	P.trt Plac	2380010005	69/M	495	501	7	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Italy
Treatment: Post E10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	P.trt E 10mg	2380004021	76/M	555			Mod.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pulmonary sepsis (肺敗血症)	P.trt E 10mg	2380004021	76/M	556			Mod.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Psychiatric disorders (精神障害)	Intentional self-injury (故意の自傷行為)	P.trt E 10mg	2380004021	76/M	335	341	7	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2380004021	76/M	341	344	4	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2380004021	76/M	554			Mod.	No	NA	No	Unk	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Respiratory acidosis (呼吸性アシドーシス)	P.trt E 10mg	2380004021	76/M	557			Mod.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Respiratory failure (呼吸不全)	P.trt E 10mg	2380004021	76/M	555			Mod.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	P.trt E 10mg	2380004021	76/M	288	318	31	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	P.trt E 10mg	2380004021	76/M	558	559	2	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	P.trt E 10mg	2380006002	87/F	497	497	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Fall (転倒)	P.trt E 10mg	2380004021	76/M	532	532	1	Mild	No	NA	No	Rcver	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Mexico
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2484008003	35/F	202	211	10	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Postoperative wound infection (術後創感染)	Off-trt	2484009003	54/M	142	182	41	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Septic shock (敗血症性ショック)	P.trt Plac	2484015002	87/M	5	7	3	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
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）)	Prostate cancer (前立腺癌)	Placebo	2484016008	68/M	432			Mod.	No	No Chg.	Yes	Unk	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	Placebo	2484008001	44/M	599	600	2	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2484008001	44/M	447	472	26	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2484008001	44/M	690	790*	101*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Coronary artery occlusion (冠動脈閉塞)	Placebo	2484009003	54/M	115	126	12	Sev.	No	Interr.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Supraventricular tachycardia (上室性頻脈)	Placebo	2484008008	57/M	94	112	19	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Cholecystitis acute (急性胆嚢炎)	Placebo	2484004014	72/M	326	339	14	Sev.	Yes	Interr.	No	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	P.trt Plac	2484015002	87/M	5			Sev.	No	NA	No	Unk	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	Placebo	2484016001	79/M	289	376	88	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Foreign body reaction (異物反応)	Placebo	2484009003	54/M	276	719*	444*	Mod.	No	Interr.	Yes	Nrec	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Mexico
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Sudden death (突然死)	Placebo	2484008004	81/M	669	669	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Investigations (臨床検査)	Hepatic enzyme increased (肝酵素上昇)	Placebo	2484004014	72/M	365	541	177	Sev.	Yes	Withdr.	No	Rcver	Other

Race: White, Country: Mexico
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Urinary tract infection (尿路感染)	Off-trt	2484015030	65/F	424	430	7	Sev.	No	Interr.	No	Rcver	Other
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	Anaemia (貧血)	P.trt E 10mg	2484004025	72/F	268	294*	27*	Sev.	Yes	NA	Yes	Nrec	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Diabetes mellitus (糖尿病)	Empa 10mg	2484017009	51/F	232	233	2	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作)	Empa 10mg	2484016004	73/M	334	335	2	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	P.trt E 10mg	2484004012	53/M	369	377	9	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2484008007	46/M	149	176	28	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2484008007	46/M	313	326	14	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2484008007	46/M	375	398	24	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2484008009	70/M	397	414	18	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2484013008	77/M	240	244	5	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2484013008	77/M	339	352	14	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2484013008	77/M	376	377	2	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2484016002	61/F	178	185	8	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2484016009	61/M	45	53	9	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Mexico
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2484016009	61/M	78	82	5	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2484017007	42/M	239	257	19	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiogenic shock (心原性ショック)	P.trt E 10mg	2484004027	62/M	197	200	4	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiogenic shock (心原性ショック)	Empa 10mg	2484016002	61/F	439			Sev.	No	No Chg.	No	Unk	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	P.trt E 10mg	2484010003	71/M	213	213	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	P.trt E 10mg	2484010005	47/M	301	301	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial ischaemia (心筋虚血)	Empa 10mg	2484004011	68/F	3	5	3	Sev.	No	Interr.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial ischaemia (心筋虚血)	Empa 10mg	2484004011	68/F	73	80	8	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pulmonary embolism (肺塞栓症)	Empa 10mg	2484016002	61/F	443	444	2	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Gastric ulcer (胃潰瘍)	P.trt E 10mg	2484004025	72/F	268	281	14	Sev.	Yes	NA	Yes	Seq	Hosp.
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	Rhabdomyolysis (横紋筋融解症)	Empa 10mg	2484015033	52/F	92	269	178	Mod.	No	NA	No	Rcver	Other
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	Empa 10mg	2484008002	55/M	19	19	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Mexico
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Oedema peripheral (末梢性浮腫)	Empa 10mg	2484004005	54/M	37	44	8	Mild	No	Interr.	Yes	Rcver	Other
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Craniocerebral injury (頭蓋脳損傷)	Empa 10mg	2484015030	65/F	421	424	4	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Pelvic fracture (骨盤骨折)	Empa 10mg	2484016007	63/M	416	502	87	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Mexico
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Urosepsis (尿路性敗血症)	P.trt Plac	2484016001	79/M	376			Sev.	No	NA	No	Unk	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2484013001	62/M	510	548	39	Mild	No	NA	No	Rcver	Disab.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Netherlands
Treatment: Screening

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Eye disorders (眼障害)	Macular degeneration (黄斑変性)	Screening	2528023005	73/F	-4	-1	4	Sev.	No	NA	Yes	Seq	Disab.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Screening	2528017004	74/M	-8	21	29	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Other
Vascular disorders (血管障害)	Peripheral arterial occlusive disease (末梢動脈閉塞性疾患)	Screening	2528008010	77/M	-9	-8	2	Mild	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Dyspnoea exertional (労作性呼吸困難)	Screening	2528014016	79/M	-17	-15	3	Mild	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Netherlands
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Osteomyelitis (骨髄炎)	Placebo	2528014011	67/M	411	414	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2528003007	68/M	171	177	7	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2528008002	67/M	708	724	17	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2528008015	59/F	679	720	42	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2528014007	63/M	453	456	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
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）)	Adenocarcinoma of colon (結腸腺癌)	Placebo	2528012010	61/M	399	399	1	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp./ Other
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）)	Adenocarcinoma pancreas (膵腺癌)	P.trt Plac	2528012028	80/M	92	238	147	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
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）)	Bladder cancer (膀胱癌)	Placebo	2528009012	85/M	66	101	36	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
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）)	Oesophageal carcinoma (食道癌)	Placebo	2528009012	85/M	198			Mod.	No	No Chg.	No	Unk	Other

Race: White, Country: Netherlands
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
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）)	Oesophageal carcinoma (食道癌)	Placebo	2528016004	73/M	632*	700	69*	Sev.	No	Withdr.	No	Seq	Life Thr.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Metabolic acidosis (代謝性アシドーシス)	P.trt Plac	2528007008	69/F	236	237	2	Mod.	No	NA	No	Rcver	Other
Psychiatric disorders (精神障害)	Delirium (譫妄)	P.trt Plac	2528001016	79/M	396	425	30	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Psychiatric disorders (精神障害)	Delirium (譫妄)	Placebo	2528002016	85/M	410	415	6	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebellar infarction (小脳梗塞)	Placebo	2528016004	73/M	234	248	15	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	Placebo	2528019005	79/M	640	708	69	Sev.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作)	Placebo	2528013010	69/M	409	411	3	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作)	Placebo	2528013014	71/F	429	429	1	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Eye disorders (眼障害)	Glaucoma (緑内障)	Placebo	2528022005	69/M	527	527	1	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Eye disorders (眼障害)	Glaucoma (緑内障)	Placebo	2528022005	69/M	569	569	1	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Angina pectoris (狭心症)	Placebo	2528003004	69/M	664	920*	257*	Sev.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Angina unstable (不安定狭心症)	Placebo	2528005016	81/M	112	116	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Placebo	2528003004	69/M	300	318	19	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial flutter (心房粗動)	Placebo	2528018003	79/F	360	382	23	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial flutter (心房粗動)	Placebo	2528018003	79/F	703	739	37	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2528005002	69/M	91	161	71	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Netherlands
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2528005002	69/M	755	792	38	Mild	No	No Chg.	Yes	Seq	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2528005016	81/M	275	290	16	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2528002017	70/F	453	512	60	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2528003004	69/M	540	561	22	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2528003007	68/M	112	147	36	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2528003007	68/M	150	177	28	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2528005012	55/M	242			Mod.	No	Withdr.	Yes	Unk	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2528006017	69/M	2	345*	344*	Mod.	No	No Chg.	No	Nrec	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2528007008	69/F	235	254	20	Sev.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2528007009	68/M	83	94	12	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2528008007	78/M	131	151	21	Sev.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2528008010	77/M	272	306	35	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2528008024	70/M	237	460	224	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2528008026	73/M	215	220	6	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2528008028	77/M	65	70	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2528008028	77/M	121	175	55	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2528010008	76/M	15	59	45	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2528011003	83/M	236	242	7	Mod.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2528012009	74/F	502	706*	205*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2528014001	46/F	232	238	7	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2528014001	46/F	303	311	9	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2528014001	46/F	322	357	36	Mod.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2528014001	46/F	922	931	10	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2528014004	84/M	410	415	6	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2528019013	50/M	47	53	7	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2528025011	73/M	351	355	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Netherlands
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiogenic shock (心原性ショック)	P.trt Plac	2528007008	69/F	236	244	9	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Life Thr.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiogenic shock (心原性ショック)	Placebo	2528013014	71/F	321	335	15	Sev.	Yes	Interr.	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Coronary artery disease (冠動脈疾患)	Placebo	2528003004	69/M	69	104	36	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Mitral valve incompetence (僧帽弁閉鎖不全症)	Placebo	2528020001	64/M	516	671	156	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	Placebo	2528001010	65/F	304	304	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Life Thr.
Cardiac disorders (心臓障害)	Palpitations (動悸)	Placebo	2528014001	46/F	764	785	22	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Palpitations (動悸)	Placebo	2528014001	46/F	803	827	25	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Palpitations (動悸)	Placebo	2528014001	46/F	835	846	12	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Supraventricular tachycardia (上室性頻脈)	Placebo	2528013010	69/M	227	227	1	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Trifascicular block (三束ブロック)	Placebo	2528008005	70/M	172	172	1	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular fibrillation (心室細動)	Placebo	2528001010	65/F	81	81	1	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular fibrillation (心室細動)	Placebo	2528003008	75/M	383	383	1	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Life Thr.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular fibrillation (心室細動)	Placebo	2528003008	75/M	440	440	1	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Placebo	2528003007	68/M	14	575*	562*	Mild	No	No Chg.	No	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Placebo	2528003007	68/M	472	560	89	Sev.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Placebo	2528003010	68/M	128	129	2	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Netherlands
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Placebo	2528003010	68/M	441	441	1	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Placebo	2528003010	68/M	489	491	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Placebo	2528013004	68/M	445	445	1	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Vascular disorders (血管障害)	Hypotension (低血圧)	Placebo	2528008030	65/M	18	21	4	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Peripheral arterial occlusive disease (末梢動脈閉塞性疾患)	Placebo	2528008010	77/M	132	133	2	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Peripheral arterial occlusive disease (末梢動脈閉塞性疾患)	Placebo	2528008026	73/M	121	168	48	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Haematochezia (血便排泄)	Placebo	2528021001	72/M	98	99	2	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Cholecystitis (胆嚢炎)	Placebo	2528002003	62/M	842	854	13	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Cholecystitis (胆嚢炎)	Placebo	2528008002	67/M	791	829	39	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Hepatic failure (肝不全)	P.trt Plac	2528007008	69/F	236	252	17	Sev.	No	Interr.	No	Rcver	Other
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Liver injury (肝損傷)	P.trt Plac	2528007009	68/M	81			Mod.	Yes	NA	No	Unk	Other
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	Osteoarthritis (変形性関節症)	Placebo	2528013014	71/F	275	278	4	Mild	No	No Chg.	No	Seq	Hosp.
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	Osteoarthritis (変形性関節症)	Placebo	2528018005	78/M	367	417	51	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Netherlands
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	Placebo	2528008002	67/M	270	305	36	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	Placebo	2528004003	72/M	258	258	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	Placebo	2528012010	61/M	578	578	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Non-cardiac chest pain (非心臓性胸痛)	Placebo	2528018005	78/M	723	723	1	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Stent-graft endoleak (ステントグラフトエンドリーク)	Placebo	2528004003	72/M	119			Sev.	No	No Chg.	No	Unk	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Sudden cardiac death (心突然死)	Placebo	2528018007	86/M	379	379	1	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Femur fracture (大腿骨骨折)	Placebo	2528008020	80/F	323	627*	305*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Hip fracture (股関節部骨折)	Placebo	2528008008	66/M	356	470	115	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Netherlands
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Open globe injury (開放性眼球外傷)	Placebo	2528012010	61/M	252	412	161	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Wound dehiscence (創離開)	Placebo	2528013014	71/F	288	306	19	Mod.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Surgical and medical procedures (外科および内科処置)	Hip arthroplasty (股関節形成)	Placebo	2528019007	66/M	663	664	2	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Netherlands
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Gastritis viral (ウイルス性胃炎)	Empa 10mg	2528001008	72/F	450	458	9	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Gastroenteritis (胃腸炎)	Empa 10mg	2528005001	67/M	390	414	25	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2528005001	67/M	47	55	9	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Septic shock (敗血症性ショック)	Empa 10mg	2528003016	71/M	134	156	23	Sev.	No	Withdr.	No	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Urinary tract infection (尿路感染)	Empa 10mg	2528008003	61/M	313	328	16	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Urinary tract infection (尿路感染)	Empa 10mg	2528013013	78/M	147	167	21	Mod.	Yes	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Urosepsis (尿路性敗血症)	Empa 10mg	2528012017	78/F	210	223	14	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
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）)	Basal cell carcinoma (基底細胞癌)	Empa 10mg	2528017010	53/M	3	3	1	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
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）)	Basal cell carcinoma (基底細胞癌)	Off-trt	2528018012	80/M	33	61	29	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
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）)	Prostate cancer metastatic (遠隔転移を伴う前立腺癌)	Empa 10mg	2528012033	85/M	17	439*	423*	Sev.	No	Withdr.	No	Nrec	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Netherlands
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
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）)	Squamous cell carcinoma of skin (皮膚有棘細胞癌)	Empa 10mg	2528009005	76/M	311	329	19	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Disab.
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	Anaemia (貧血)	Empa 10mg	2528006002	80/M	502			Mod.	No	No Chg.	Yes	Unk	Hosp.
Endocrine disorders (内分泌障害)	Hyperthyroidism (甲状腺機能亢進症)	Empa 10mg	2528014010	60/M	467	901*	435*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hyperkalaemia (高カリウム血症)	Empa 10mg	2528005015	72/M	279	284	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Lactic acidosis (乳酸アシドーシス)	Empa 10mg	2528003016	71/M	134	156	23	Mod.	No	NA	No	Rcver	Other
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Metabolic acidosis (代謝性アシドーシス)	Empa 10mg	2528005015	72/M	279	286	8	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Psychiatric disorders (精神障害)	Delirium (譫妄)	Empa 10mg	2528014003	79/M	160	163	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Nervous system disorders (神経系障害)	Carotid artery stenosis (頚動脈狭窄)	Empa 10mg	2528001018	71/M	14	55	42	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebrovascular accident (脳血管発作)	Empa 10mg	2528008011	82/M	337	341	5	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Syncope (失神)	Empa 10mg	2528008001	70/M	626	628	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Netherlands
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Eye disorders (眼障害)	Glaucoma (緑内障)	Empa 10mg	2528022002	65/F	584	589	6	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Eye disorders (眼障害)	Glaucoma (緑内障)	Empa 10mg	2528022008	73/M	699	699	1	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Eye disorders (眼障害)	Glaucoma (緑内障)	Empa 10mg	2528022008	73/M	713	713	1	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	Empa 10mg	2528006002	80/M	51	57	7	Sev.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	Empa 10mg	2528006009	67/M	165	169	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	Empa 10mg	2528014005	73/M	97	109	13	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	Empa 10mg	2528014020	77/M	391	394	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	Empa 10mg	2528022002	65/F	734	734	1	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Angina pectoris (狭心症)	Empa 10mg	2528013001	65/M	345	346	2	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Angina pectoris (狭心症)	Empa 10mg	2528014005	73/M	366	371	6	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Arrhythmia supraventricular (上室性不整脈)	Empa 10mg	2528014010	60/M	492	498	7	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Empa 10mg	2528017007	74/M	20	92	73	Mod.	No	No Chg.	Yes	Seq	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Empa 10mg	2528022012	49/M	93	93	1	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Empa 10mg	2528022012	49/M	183	183	1	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Netherlands
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Empa 10mg	2528022012	49/M	232	233	2	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Empa 10mg	2528022012	49/M	329	345	17	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial tachycardia (心房頻脈)	Empa 10mg	2528001018	71/M	291	296	6	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac arrest (心停止)	Empa 10mg	2528014015	75/M	544	544	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac asthma (心臓性喘息)	P.trt E 10mg	2528006002	80/M	672			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Empa 10mg	2528019012	80/M	109	144	36	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Empa 10mg	2528021002	86/M	14			Mild	No	Withdr.	No	Unk	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2528001008	72/F	112	114	3	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2528006002	80/M	603	673	71	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2528006009	67/M	324	340	17	Mod.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2528006016	79/F	173	421*	249*	Mod.	No	Withdr.	Yes	Nrec	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2528007004	59/M	36	51	16	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2528007010	78/M	463	473	11	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2528007010	78/M	533	536	4	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Netherlands
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2528009002	55/F	799	807	9	Sev.	Yes	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2528012020	85/M	199			Mod.	No	No Chg.	Yes	Unk	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2528012034	81/M	196	201	6	Mod.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2528013007	70/M	446	450	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2528013013	78/M	147	153	7	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2528013017	71/F	103	106	4	Mod.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2528014003	79/M	247	247	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2528014005	73/M	230	240	11	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2528014005	73/M	558	649	92	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Off-trt	2528014008	82/M	434	440	7	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2528014008	82/M	643	691	49	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2528017001	71/F	175	178	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2528017004	74/M	49	56	8	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2528017004	74/M	156	156	1	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2528017007	74/M	232	239	8	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Netherlands
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2528018012	80/M	149	154	6	Mod.	No	Interr.	No	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2528022012	49/M	441	490	50	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2528025006	71/M	296	299	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac tamponade (心タンポナーデ)	Empa 10mg	2528018006	71/M	190	190	1	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiogenic shock (心原性ショック)	Empa 10mg	2528009002	55/F	799			Mod.	No	No Chg.	Yes	Unk	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2528006002	80/M	624			Mild	No	No Chg.	No	Unk	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2528008001	70/M	884	885	2	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2528008001	70/M	890	905	16	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2528008001	70/M	912	928	17	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2528009002	55/F	555	555	1	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2528012032	63/F	393	396	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2528014023	72/M	46	46	1	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2528014023	72/M	119	119	1	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2528022002	65/F	237	239	3	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2528022002	65/F	507	507	1	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Netherlands
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2528022002	65/F	524	524	1	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2528022002	65/F	583	583	1	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2528022002	65/F	734	734	1	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Deep vein thrombosis (深部静脈血栓症)	Empa 10mg	2528009002	55/F	803			Mod.	No	No Chg.	Yes	Unk	Other
Vascular disorders (血管障害)	Hypotension (低血圧)	Empa 10mg	2528009002	55/F	94	94	1	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Hypotension (低血圧)	Empa 10mg	2528014005	73/M	468	470	3	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Peripheral arterial occlusive disease (末梢動脈閉塞性疾患)	Empa 10mg	2528013011	74/M	469	478	10	Mod.	No	Withdr.	Yes	Seq	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	Empa 10mg	2528014027	59/F	291	297	7	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Dyspnoea (呼吸困難)	Empa 10mg	2528009002	55/F	690	798	109	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pulmonary embolism (肺塞栓症)	Empa 10mg	2528009002	55/F	803			Mod.	No	Interr.	No	Unk	Other
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Constipation (便秘)	Empa 10mg	2528005001	67/M	398	415	18	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	Back pain (背部痛)	Empa 10mg	2528014003	79/M	160	178	19	Mod.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.

Race: White, Country: Netherlands
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	Osteoarthritis (変形性関節症)	Empa 10mg	2528008001	70/M	2	100	99	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	Osteoarthritis (変形性関節症)	Empa 10mg	2528008001	70/M	626	652	27	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Empa 10mg	2528009002	55/F	771	773	3	Mod.	No	No Chg.	No	Seq	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Empa 10mg	2528009002	55/F	799			Mod.	No	No Chg.	No	Unk	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	Empa 10mg	2528019006	76/M	17	36	20	Mild	Yes	Withdr.	No	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal tubular necrosis (腎尿細管壊死)	Empa 10mg	2528003016	71/M	134	156	23	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Urethral stenosis (尿道狭窄)	Empa 10mg	2528012017	78/F	428	431	4	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Euthanasia (安楽死)	Empa 10mg	2528012020	85/M	456	456	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Non-cardiac chest pain (非心臓性胸痛)	Empa 10mg	2528014010	60/M	286	287	2	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Oedema peripheral (末梢性浮腫)	Empa 10mg	2528014014	73/F	374	386	13	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.

Race: White, Country: Netherlands
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Vessel puncture site phlebitis (血管穿刺部位静脈炎)	Empa 10mg	2528014008	82/M	646	663	18	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Costal cartilage fracture (肋軟骨骨折)	Empa 10mg	2528014003	79/M	147	163	17	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Fall (転倒)	Empa 10mg	2528014003	79/M	147	147	1	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Fall (転倒)	Empa 10mg	2528014005	73/M	468	468	1	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Head injury (頭部損傷)	Empa 10mg	2528009009	80/M	202	227	26	Mod.	No	Interr.	No	Seq	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Road traffic accident (交通事故)	Empa 10mg	2528009009	80/M	202	202	1	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Product issues (製品の問題)	Device inappropriate shock delivery (医療機器による不適切なショック伝達)	Empa 10mg	2528008003	61/M	433	439	7	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

Race: White, Country: Netherlands
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
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）)	Prostate cancer (前立腺癌)	P.trt Plac	2528005003	83/M	378	378	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	Anaemia (貧血)	P.trt Plac	2528005003	83/M	149	152	4	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	P.trt Plac	2528008007	78/M	467	467	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	P.trt Plac	2528005003	83/M	127	144	18	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2528005003	83/M	288	298	11	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2528005012	55/M	324	324	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2528007008	69/F	413	417	5	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2528007008	69/F	586	595	10	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2528008007	78/M	420	454	35	Sev.	No	NA	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2528011003	83/M	410	424	15	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2528011003	83/M	434	445	12	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2528019005	79/M	726	736	11	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular fibrillation (心室細動)	P.trt Plac	2528006017	69/M	127	127	1	Sev.	No	NA	No	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	P.trt Plac	2528003010	68/M	527	527	1	Sev.	No	NA	No	Rcver	Life Thr./ Other

Race: White, Country: Netherlands
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	P.trt Plac	2528006017	69/M	229	253	25	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	P.trt Plac	2528006017	69/M	248	249	2	Mod.	No	NA	No	Rcver	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Urinary retention (尿閉)	P.trt Plac	2528005003	83/M	194	197	4	Mod.	No	NA	No	Rcver	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Urinary retention (尿閉)	P.trt Plac	2528005003	83/M	218	220	3	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Urinary retention (尿閉)	P.trt Plac	2528005003	83/M	288	303	16	Mod.	No	NA	No	Seq	Other
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Cardiac death (心臓死)	P.trt Plac	2528011003	83/M	515	515	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	General physical health deterioration (全身健康状態悪化)	P.trt Plac	2528009012	85/M	304	313	10	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Malaise (倦怠感)	P.trt Plac	2528001016	79/M	417	417	1	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Post procedural haematuria (処置後血尿)	P.trt Plac	2528005003	83/M	194	197	4	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Post procedural haematuria (処置後血尿)	P.trt Plac	2528005003	83/M	218	222	5	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Netherlands
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Post procedural haematuria (処置後血尿)	P.trt Plac	2528005003	83/M	287	307	21	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Netherlands
Treatment: Post E10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Postoperative wound infection (術後創感染)	P.trt E 10mg	2528013011	74/M	490	496	7	Mod.	No	NA	Yes	Seq	Hosp.
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）)	Bladder transitional cell carcinoma (膀胱移行上皮癌)	P.trt E 10mg	2528013013	78/M	169			Mod.	No	NA	No	Unk	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2528001005	66/M	532	548	17	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2528001011	74/M	225	244	20	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2528005004	76/M	406	414	9	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2528006009	67/M	365	406	42	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2528007007	57/M	642	799*	158*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2528011002	69/M	145	224	80	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2528011002	69/M	396	414	19	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2528013013	78/M	214	217	4	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2528021002	86/M	474	474	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2528025009	85/M	124	134	11	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Netherlands
Treatment: Post E10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	P.trt E 10mg	2528014023	72/M	470	498	29	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Epistaxis (鼻出血)	P.trt E 10mg	2528014023	72/M	619	619	1	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	Diabetic foot (糖尿病性足病変)	P.trt E 10mg	2528008006	65/M	448	590*	143*	Sev.	No	NA	No	Nrec	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	P.trt E 10mg	2528006016	79/F	284	288	5	Mod.	No	NA	No	Rcver	Other
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	P.trt E 10mg	2528008023	81/F	483	483	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	P.trt E 10mg	2528025009	85/M	162	162	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Traumatic fracture (外傷性骨折)	P.trt E 10mg	2528013013	78/M	214			Sev.	No	NA	No	Unk	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Poland
Treatment: Screening

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
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）)	Malignant melanoma (悪性黒色腫)	Screening	2616027015	79/M	-4	727	731	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Screening	2616037003	48/M	-16	-14	3	Mild	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Gastritis (胃炎)	Screening	2616013021	74/M	-7	-1	7	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.

Race: White, Country: Poland
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia bacterial (細菌性肺炎)	Placebo	2616008014	72/M	249	278	30	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	P.trt Plac	2616001014	80/M	677	692	16	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2616004009	73/M	216			Sev.	No	NA	No	Unk	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Off-trt	2616010008	65/M	253	268	16	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Other
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2616013075	83/M	35			Sev.	No	Withdr.	Yes	Unk	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2616016007	69/M	253	267	15	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2616019002	77/M	18	38	21	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	P.trt Plac	2616022008	62/M	7	22	16	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Sepsis (敗血症)	Placebo	2616004009	73/M	22	54	33	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Sinobronchitis (副鼻腔気管支炎)	Placebo	2616013021	74/M	40	53	14	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Urinary tract infection (尿路感染)	Placebo	2616015020	69/M	249			Sev.	Yes	No Chg.	Yes	Unk	Other
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）)	Adrenal adenoma (副腎腺腫)	Placebo	2616027026	66/M	63			Mod.	No	No Chg.	No	Unk	Hosp.

Race: White, Country: Poland
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
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）)	Gastric cancer (胃癌)	P.trt Plac	2616001014	80/M	677	844	168	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
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）)	Myelodysplastic syndrome (骨髄異形成症候群)	Placebo	2616027026	66/M	181			Mod.	No	Interr.	Yes	Unk	Hosp.
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	Anaemia (貧血)	P.trt Plac	2616001014	80/M	677			Mod.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	Anaemia (貧血)	Placebo	2616033028	70/M	221	227	7	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	Splenic haematoma (脾血腫)	Placebo	2616013019	72/M	725	790	66	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Endocrine disorders (内分泌障害)	Hyperthyroidism (甲状腺機能亢進症)	P.trt Plac	2616001014	80/M	677	714	38	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Diabetes mellitus (糖尿病)	Placebo	2616001059	73/M	547	551	5	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Diabetic metabolic decompensation (糖尿病性代謝代償不全)	Placebo	2616025008	63/M	617	625	9	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hyperkalaemia (高カリウム血症)	Placebo	2616001059	73/M	32	87	56	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other

Race: White, Country: Poland
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hyperkalaemia (高カリウム血症)	Placebo	2616011003	69/F	159	162	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebrovascular accident (脳血管発作)	Placebo	2616004009	73/M	216			Sev.	No	NA	No	Unk	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebrovascular accident (脳血管発作)	P.trt Plac	2616011003	69/F	687	692	6	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebrovascular accident (脳血管発作)	P.trt Plac	2616013043	69/M	591*			Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Disab.
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebrovascular accident (脳血管発作)	Placebo	2616028002	66/M	424	436	13	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebrovascular accident (脳血管発作)	Placebo	2616028002	66/M	572	576	5	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebrovascular accident (脳血管発作)	Placebo	2616032008	57/M	3	79	77	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Epilepsy (てんかん)	Off-trt	2616010008	65/M	252	611*	360*	Sev.	No	Interr.	Yes	Nrec	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Guillain-Barre syndrome (ギラン・バレー症候群)	Placebo	2616027043	67/M	85	137	53	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Hemiparesis (不全片麻痺)	P.trt Plac	2616014027	63/M	144			Mod.	No	NA	No	Unk	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	P.trt Plac	2616014027	63/M	144	165	22	Sev.	No	Withdr.	Yes	Seq	Disab./ Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	Placebo	2616015005	65/M	574	577	4	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	P.trt Plac	2616022008	62/M	6	22	17	Sev.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Poland
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Nervous system disorders (神経系障害)	Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	Placebo	2616024005	61/M	34	34	1	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	Placebo	2616025036	51/M	161	169	9	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Peroneal nerve palsy (腓骨神経麻痺)	P.trt Plac	2616001014	80/M	677			Mod.	No	NA	No	Unk	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作)	Placebo	2616006008	77/F	37	41	5	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute coronary syndrome (急性冠動脈症候群)	Placebo	2616017021	81/M	76	80	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	Placebo	2616001059	73/M	547	551	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	Placebo	2616015020	69/M	17	21	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	Placebo	2616025004	62/M	790	834	45	Sev.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	Placebo	2616027019	61/F	24	28	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	P.trt Plac	2616027019	61/F	98	99	2	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Life Thr./ Disab./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	Placebo	2616027056	76/M	277	277	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Angina pectoris (狭心症)	Placebo	2616013021	74/M	166	168	3	Mild	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.

Race: White, Country: Poland
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Angina unstable (不安定狭心症)	Placebo	2616033024	65/M	16	18	3	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Placebo	2616011003	69/F	678	686	9	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Placebo	2616020014	76/M	157	159	3	Sev.	No	NA	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Placebo	2616022005	63/M	114	117	4	Sev.	No	Interr.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Placebo	2616025043	57/M	144	145	2	Mild	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial flutter (心房粗動)	Placebo	2616004009	73/M	22	54	33	Mod.	No	Interr.	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial flutter (心房粗動)	Placebo	2616014033	56/M	281	287	7	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial tachycardia (心房頻脈)	Placebo	2616017007	64/M	355	385	31	Mod.	No	Interr.	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial thrombosis (心房血栓症)	Placebo	2616017007	64/M	355	384	30	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrioventricular block complete (完全房室ブロック)	Placebo	2616014002	75/M	656	657	2	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac arrest (心停止)	Placebo	2616007015	74/M	212	216	5	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac arrest (心停止)	Placebo	2616025025	61/M	174	175	2	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	P.trt Plac	2616023004	82/M	339	346	8	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Placebo	2616025017	77/M	376	383	8	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2616008012	58/M	16	27	12	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2616019001	83/M	197	199	3	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Poland
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2616025008	63/M	400	413	14	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2616032001	52/M	33	36	4	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2616032002	71/F	272	285	14	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2616032026	76/F	82	95	14	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2616032030	41/M	286	291	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2616032044	79/M	155	155	1	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2616032047	82/F	140	147	8	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2616008008	75/M	493	503	11	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616001026	49/M	226	273	48	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616001063	67/M	45	84	40	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616004009	73/M	64	123	60	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616006008	77/F	581	587	7	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616006011	80/M	80	96	17	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616006011	80/M	115	128	14	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616008002	67/F	56	100	45	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616008008	75/M	595	604	10	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616008008	75/M	618	632	15	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616010001	62/M	217	897*	681*	Mild	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616010008	65/M	227	286	60	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616013009	63/M	77	84	8	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616013010	61/M	91	877	787	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Poland
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616013021	74/M	40	53	14	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616013021	74/M	218	224	7	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616013043	69/M	285*	588	304*	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616013043	69/M	588	600	13	Sev.	No	Withdr.		Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616013060	59/F	14	86	73	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616013060	59/F	212	261	50	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616014033	56/M	232	238	7	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616015025	78/M	192*	212	21*	Sev.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616015029	71/M	191*			Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616017007	64/M	234	239	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616017007	64/M	309	344	36	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616017007	64/M	407	453	47	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616019002	77/M	189	199	11	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616019002	77/M	457	476	20	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616019002	77/M	541	557	17	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616020002	83/F	180	182	3	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616020006	67/M	11	19	9	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616020006	67/M	57	63	7	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616020018	71/M	81	85	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616020024	82/F	365	375	11	Mod.	No	NA	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2616022008	62/M	6	22	17	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616023004	82/M	264	272	9	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616025004	62/M	300	307	8	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616025004	62/M	700	706	7	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616025008	63/M	65	77	13	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Poland
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616025008	63/M	473	497	25	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616025010	69/M	12	12	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616025017	77/M	539	544	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616025047	76/F	240	252	13	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616025048	58/M	29	45	17	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616025048	58/M	53	55	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616025048	58/M	154	167	14	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616025048	58/M	267	279	13	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616027004	71/F	143	143	1	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616027026	66/M	266	273	8	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616027032	81/M	84	88	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616027049	74/M	516	518	3	Mild	Yes	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616027058	68/M	43	47	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616027058	68/M	76	79	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616028002	66/M	466	471	6	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616029018	76/M	190	469*	280*	Mild	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616030003	82/M	336	382	47	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616030010	57/M	366	377	12	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616030016	76/M	144	151	8	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616033005	66/M	264	278	15	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616033005	66/M	336	346	11	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Poland
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616033005	66/M	476	485	10	Mod.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2616033011	59/M	75	75	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616033012	83/M	178	183	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616033012	83/M	511	536	26	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616033012	83/M	640	654	15	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616033018	75/M	227	232	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616033026	49/M	96	195	100	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616033028	70/M	198	203	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616033030	58/M	215	229	15	Mod.	No	No Chg.	Yes	Seq	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2616034017	64/M	52*	97	46*	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiopulmonary failure (心肺不全)	P.trt Plac	2616020009	81/M	55	55	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Congestive cardiomyopathy (うっ血性心筋症)	Placebo	2616004009	73/M	22	54	33	Mod.	No	Interr.	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Coronary artery disease (冠動脈疾患)	Placebo	2616013074	59/M	154	510*	357*	Mod.	No	Interr.	Yes	Nrec	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Coronary artery disease (冠動脈疾患)	Placebo	2616020003	67/M	774	776	3	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Coronary artery disease (冠動脈疾患)	Placebo	2616027024	54/F	249	260	12	Mod.	Yes	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Coronary artery disease (冠動脈疾患)	Placebo	2616032026	76/F	29	32	4	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Coronary artery disease (冠動脈疾患)	Placebo	2616033005	66/M	389	394	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Coronary artery disease (冠動脈疾患)	Placebo	2616033021	72/F	458	463	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Poland
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Intracardiac thrombus (心臓内血栓)	Placebo	2616017007	64/M	355	453*	99*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Left ventricular failure (左室不全)	Placebo	2616029018	76/M	289	292	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	Placebo	2616014033	56/M	232	238	7	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	Placebo	2616020002	83/F	150	156	7	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	Placebo	2616027024	54/F	337	337	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	Placebo	2616027037	73/F	573	575	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Placebo	2616007007	57/M	637	641	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Placebo	2616007023	75/M	419	432	14	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Placebo	2616013019	72/M	703	719	17	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Placebo	2616013019	72/M	759	761	3	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Placebo	2616017021	81/M	76	76	1	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Placebo	2616017021	81/M	79	79	1	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Placebo	2616020003	67/M	370	383	14	Sev.	Yes	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Placebo	2616022012	70/M	239	244	6	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Poland
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Placebo	2616032041	69/M	132	132	1	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Vascular disorders (血管障害)	Aortic stenosis (大動脈狭窄)	Placebo	2616025021	69/F	459	558	100	Mild	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Circulatory collapse (循環虚脱)	Placebo	2616025017	77/M	615	622	8	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Deep vein thrombosis (深部静脈血栓症)	Placebo	2616032026	76/F	88			Mild	No	NA	Yes	Unk	Other
Vascular disorders (血管障害)	Hypertension (高血圧)	Placebo	2616001059	73/M	547	551	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Hypotension (低血圧)	Placebo	2616019002	77/M	464	466	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Subclavian artery occlusion (鎖骨下動脈閉塞)	P.trt Plac	2616027019	61/F	99			Sev.	No	Interr.	No	Unk	Other
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Acute respiratory failure (急性呼吸不全)	P.trt Plac	2616027019	61/F	98	99	2	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Life Thr./ Disab./ Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Aspiration (誤嚥)	P.trt Plac	2616013075	83/M	38	38	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Bronchiectasis (気管支拡張症)	Placebo	2616025030	69/M	81	86	6	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	Placebo	2616004009	73/M	22	54	33	Mod.	No	Interr.	Yes	Seq	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	Placebo	2616006005	59/M	417	423	7	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

Race: White, Country: Poland
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	Placebo	2616017007	64/M	234	239	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	Placebo	2616025021	69/F	266	271	6	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pleural effusion (胸水)	Placebo	2616013019	72/M	771	790	20	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pleural effusion (胸水)	Placebo	2616025008	63/M	532	533	2	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pneumonitis (肺臓炎)	Placebo	2616027032	81/M	637	637	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pneumothorax (気胸)	Placebo	2616006005	59/M	278	284	7	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pulmonary embolism (肺塞栓症)	Placebo	2616032026	76/F	89			Mod.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Sleep apnoea syndrome (睡眠時無呼吸症候群)	Placebo	2616027065	51/M	26	27	2	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Life Thr./ Disab./ Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Enteritis (小腸炎)	Placebo	2616027026	66/M	94	97	4	Mild	No	Interr.	No	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Gastritis erosive (びらん性胃炎)	Placebo	2616027026	66/M	94	97	4	Mild	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.

Race: White, Country: Poland
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Gastrointestinal haemorrhage (胃腸出血)	Placebo	2616019002	77/M	19	38	20	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Rectal haemorrhage (直腸出血)	Placebo	2616032030	41/M	288	288	1	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Cholelithiasis (胆石症)	Placebo	2616014002	75/M	29	413	385	Mod.	No	Interr.	No	Rcver	Hosp.
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Hepatic cirrhosis (肝硬変)	Placebo	2616030011	62/M	357	360	4	Mild	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Liver injury (肝損傷)	Off-trt	2616008008	75/M	623	632	10	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Liver injury (肝損傷)	Placebo	2616032026	76/F	43	53	11	Mod.	No	Interr.	No	Rcver	Other
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	Angioedema (血管浮腫)	P.trt Plac	2616030017	84/F	115	119	5	Mild	No	NA	No	Rcver	Other
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	Stasis dermatitis (うっ滞性皮膚炎)	Placebo	2616013064	83/F	7	14	8	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Placebo	2616015020	69/M	249	250	2	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Chronic kidney disease (慢性腎臓病)	Placebo	2616025004	62/M	790	834	45	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal failure (腎不全)	Placebo	2616001059	73/M	32	36	5	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal failure (腎不全)	Placebo	2616015021	86/M	9*	36	28*	Mod.	No	NA	Yes	Seq	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal failure (腎不全)	Placebo	2616033012	83/M	278	282	5	Mod.	No	Interr.	No	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	Placebo	2616015017	63/M	90	104	15	Mod.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Poland
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Cardiac death (心臓死)	Placebo	2616013067	81/F	125	125	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Cardiac death (心臓死)	Placebo	2616015025	78/M	224	224	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Cardiac death (心臓死)	Placebo	2616033030	58/M	270	270	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	Placebo	2616006007	63/M	21	21	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	P.trt Plac	2616006013	63/M	401	401	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	Placebo	2616014037	88/M	41	41	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	Placebo	2616027023	73/M	405	405	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal

Race: White, Country: Poland
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	Placebo	2616027026	66/M	430	430	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	Placebo	2616027041	60/M	303	303	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	Placebo	2616032004	63/M	225	225	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	Placebo	2616033005	66/M	223*			Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Medical device site haematoma (医療機器使用部位血腫)	Placebo	2616020002	83/F	195	197	3	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Multiple organ dysfunction syndrome (多臓器機能不全症候群)	Placebo	2616004009	73/M	216	218	3	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Ankle fracture (足関節部骨折)	Placebo	2616027019	61/F	95	98	4	Sev.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Carbon monoxide poisoning (一酸化炭素中毒)	Placebo	2616032008	57/M	3	14	12	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Poland
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Fall (転倒)	Placebo	2616013011	77/F	2	2	1	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Femur fracture (大腿骨骨折)	Placebo	2616001014	80/M	303	318	16	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Joint dislocation (関節脱臼)	Placebo	2616001071	50/F	53	54	2	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Lumbar vertebral fracture (腰椎骨折)	Placebo	2616020014	76/M	330	333	4	Sev.	No	No Chg.	No	Seq	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Lumbar vertebral fracture (腰椎骨折)	Placebo	2616020014	76/M	483	488	6	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Pelvic fracture (骨盤骨折)	Placebo	2616013011	77/F	2	393	392	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Post procedural swelling (処置後腫脹)	Placebo	2616010001	62/M	771	868	98	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Rib fracture (肋骨骨折)	Placebo	2616006005	59/M	278	308	31	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Road traffic accident (交通事故)	Placebo	2616001014	80/M	303	303	1	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other

Race: White, Country: Poland
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Surgical and medical procedures (外科および内科処置)	Implantable defibrillator insertion (植込み型除細動器挿入)	Placebo	2616013059	49/M	407	409	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Poland
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Diabetic foot infection (糖尿病性足感染)	Empa 10mg	2616025011	52/M	418	428	11	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Endocarditis (心内膜炎)	Off-trt	2616032036	85/M	145	171	27	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Influenza (インフルエンザ)	Off-trt	2616032036	85/M	136*	171	36*	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2616001005	82/M	857	857	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2616001054	72/M	258	270	13	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2616017010	49/M	484	492	9	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2616020008	70/M	623	641	19	Sev.	Yes	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2616021001	64/M	122	137	16	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2616025011	52/M	742	753	12	Mild	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2616026001	76/M	290	315	26	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2616026002	81/M	400	418	19	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2616027016	79/M	774	778	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2616030009	76/M	364	389	26	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Off-trt	2616032036	85/M	148	171	24	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Spinal cord abscess (脊髄膿瘍)	Empa 10mg	2616001069	54/M	352	415*	64*	Sev.	No	NA	No	Nrec	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Poland
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Urinary tract infection (尿路感染)	Empa 10mg	2616001005	82/M	837	845	9	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Urinary tract infection (尿路感染)	Empa 10mg	2616013014	80/M	290	298	9	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Urinary tract infection (尿路感染)	Empa 10mg	2616020008	70/M	623	671	49	Sev.	Yes	NA	Yes	Rcver	Hosp.
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）)	Bladder cancer (膀胱癌)	Empa 10mg	2616027015	79/M	506	864*	359*	Mod.	No	No Chg.	No	Nrec	Other
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）)	Bladder neoplasm (膀胱新生物)	Empa 10mg	2616022009	56/M	485	626*	142*	Sev.	No	Withdr.	No	Nrec	Hosp./ Other
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）)	Gastrointestinal neoplasm (消化器新生物)	Empa 10mg	2616027098	68/M	46	70	25	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
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）)	Metastatic neoplasm (遠隔転移を伴う新生物)	Empa 10mg	2616006012	65/F	37	69	33	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Poland
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
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）)	Prostate cancer (前立腺癌)	Empa 10mg	2616027015	79/M	506	864*	359*	Mod.	No	No Chg.	No	Nrec	Other
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）)	Prostate cancer (前立腺癌)	Empa 10mg	2616027016	79/M	774	851*	78*	Mod.	No	No Chg.	No	Nrec	Hosp.
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）)	Prostate cancer (前立腺癌)	Empa 10mg	2616033010	66/M	21	700*	680*	Mod.	No	No Chg.	No	Nrec	Disab./ Hosp.
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	Anaemia (貧血)	Empa 10mg	2616001024	65/M	252	301	50	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	Anaemia (貧血)	Off-trt	2616032036	85/M	148	171	24	Mild	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	Anaemia (貧血)	Empa 10mg	2616033013	80/M	103	105	3	Sev.	No	Interr.	No	Rcver	Hosp.
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	Iron deficiency anaemia (鉄欠乏性貧血)	Empa 10mg	2616013056	83/F	442	450	9	Mod.	No	No Chg.		Rcver	Hosp.
Endocrine disorders (内分泌障害)	Cushing's syndrome (クッシング症候群)	Empa 10mg	2616029004	53/M	434	437	4	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp./ Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Poland
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Endocrine disorders (内分泌障害)	Hyperthyroidism (甲状腺機能亢進症)	Empa 10mg	2616001039	64/M	530	700*	171*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Diabetic metabolic decompensation (糖尿病性代謝代償不全)	Empa 10mg	2616011009	76/M	101	113	13	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Metabolic acidosis (代謝性アシドーシス)	P.trt E 10mg	2616029016	61/M	133			Sev.	No	NA	No	Unk	Hosp.
Psychiatric disorders (精神障害)	Delirium (譫妄)	Empa 10mg	2616020016	82/M	545	563	19	Sev.	No	NA	No	Rcver	Other
Psychiatric disorders (精神障害)	Hallucination (幻覚)	Empa 10mg	2616001023	77/F	434	435	2	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Carotid arteriosclerosis (頚動脈硬化症)	Empa 10mg	2616001029	60/M	155	675	521	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebral haematoma (脳血腫)	Empa 10mg	2616032053	80/M	9	15	7	Sev.	No	No Chg.	No	Seq	Disab./ Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebrovascular accident (脳血管発作)	Empa 10mg	2616001029	60/M	150	158	9	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebrovascular accident (脳血管発作)	Empa 10mg	2616013012	83/M	88			Sev.	No	No Chg.		Unk	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebrovascular insufficiency (脳血管不全)	Empa 10mg	2616001005	82/M	837			Mod.	No	No Chg.	No	Unk	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Epilepsy (てんかん)	Empa 10mg	2616032010	63/M	78	78	1	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Nervous system disorders (神経系障害)	Haemorrhagic stroke (出血性卒中)	Empa 10mg	2616020004	84/F	247	247	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Nervous system disorders (神経系障害)	Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	Empa 10mg	2616004003	66/M	340	354	15	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Poland
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Nervous system disorders (神経系障害)	Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	Empa 10mg	2616007030	63/M	217	225	9	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	Empa 10mg	2616027022	54/M	12	18	7	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	Empa 10mg	2616032010	63/M	56	65	10	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Loss of consciousness (意識消失)	Empa 10mg	2616029009	82/M	21	21	1	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Loss of consciousness (意識消失)	Empa 10mg	2616032036	85/M	80	80	1	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Paraplegia (対麻痺)	Empa 10mg	2616001069	54/M	352	415*	64*	Sev.	No	NA	No	Nrec	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Peroneal nerve palsy (腓骨神経麻痺)	Empa 10mg	2616017010	49/M	511	698	188	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Other
Nervous system disorders (神経系障害)	Syncope (失神)	Empa 10mg	2616026001	76/M	383	383	1	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Syncope (失神)	P.trt E 10mg	2616037012	65/M	76	76	1	Mild	No	NA	No	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	Empa 10mg	2616025040	72/M	204	208	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Angina pectoris (狭心症)	Empa 10mg	2616029010	70/M	23	679*	657*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Angina unstable (不安定狭心症)	Empa 10mg	2616029016	61/M	132	140	9	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Empa 10mg	2616001005	82/M	837			Mild	No	No Chg.	Yes	Unk	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Poland
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Empa 10mg	2616001039	64/M	1	8	8	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Empa 10mg	2616001070	74/F	98	100	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Empa 10mg	2616020025	69/M	107	112	6	Sev.	Yes	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Empa 10mg	2616020025	69/M	123	127	5	Sev.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Empa 10mg	2616023002	75/M	358	360	3	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial flutter (心房粗動)	Empa 10mg	2616029007	62/F	14	15	2	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrioventricular block complete (完全房室ブロック)	Empa 10mg	2616001023	77/F	433	435	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrioventricular block second degree (第二度房室ブロック)	Empa 10mg	2616027009	79/M	35	37	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac arrest (心停止)	P.trt E 10mg	2616035002	60/M	651	651	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Empa 10mg	2616001005	82/M	837	845	9	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Empa 10mg	2616008011	61/M	215	220	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Empa 10mg	2616011009	76/M	64	69	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Empa 10mg	2616011009	76/M	92	97	6	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Empa 10mg	2616011009	76/M	292	301	10	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Poland
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Empa 10mg	2616018003	79/M	76	90	15	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Empa 10mg	2616032010	63/M	78	84	7	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Empa 10mg	2616032012	64/M	46	51	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Empa 10mg	2616032012	64/M	148	165	18	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Empa 10mg	2616032012	64/M	212	221	10	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Empa 10mg	2616032021	75/M	44	52	9	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Empa 10mg	2616032036	85/M	49	54	6	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Empa 10mg	2616032036	85/M	80			Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Off-trt	2616032036	85/M	116	137	22	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Off-trt	2616032036	85/M	141	171	31	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Empa 10mg	2616017001	65/M	400	404	5	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616001039	64/M	1	8	8	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616001039	64/M	427	434	8	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616001039	64/M	510	512	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616001054	72/M	225	270	46	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp./ Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Poland
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616001054	72/M	327	331	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616006004	62/F	458	478	21	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616006004	62/F	505	523	19	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616006004	62/F	531	536	6	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616006004	62/F	681	692	12	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616006004	62/F	807	811	5	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616006012	65/F	69			Sev.	No	Withdr.	Yes	Unk	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616006014	69/M	295	306	12	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616006025	66/M	133	190	58	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616006025	66/M	264*	279	16*	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616006036	56/M	245	248	4	Sev.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616007008	72/M	23	35	13	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616007008	72/M	301*	310	10*	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616008001	83/F	499	514	16	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616008003	78/M	7*	111	105*	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Poland
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616008011	61/M	56	76	21	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616008015	49/F	23	37	15	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616008021	72/M	124	127	4	Sev.	No	Interr.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616011001	76/M	527	939	413	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616013014	80/M	18	35	18	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616013014	80/M	51	57	7	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616013014	80/M	234	241	8	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616013014	80/M	290	298	9	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616013020	84/F	11	18	8	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616013026	87/M	226	228	3	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616013055	85/M	159	165	7	Sev.	No	Withdr.		Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616017001	65/M	186	190	5	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616017008	54/M	170	226	57	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616017019	69/M	10	15	6	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Poland
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616018007	68/F	109	142	34	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Disab./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616020007	65/M	41	51	11	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616020008	70/M	623	671	49	Sev.	Yes	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616020010	58/M	15	30	16	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616020010	58/M	105	116	12	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616020010	58/M	185	189	5	Sev.	No	No Chg.	No	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616020010	58/M	264	270	7	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616020016	82/M	545	563	19	Sev.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616021001	64/M	513	516	4	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616022007	66/M	298	301	4	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616022009	56/M	132*	166	35*	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616022009	56/M	166	204	39	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616022009	56/M	467*	499	33*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Poland
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616023006	76/F	431	441	11	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616024001	63/M	29	31	3	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616025011	52/M	350	354	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616025019	56/M	46	533	488	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Disab./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616025041	81/M	42	47	6	Mild	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616025041	81/M	129	144	16	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616025041	81/M	189	200	12	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616026001	76/M	290	315	26	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2616026001	76/M	427	427	1	Sev.	No	Withdr.		Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616026002	81/M	393	418	26	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616026004	70/M	175	444	270	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616026005	66/M	636	665	30	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616027002	40/M	526	532	7	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616027002	40/M	600	609	10	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

Race: White, Country: Poland
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616027002	40/M	624	638	15	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616027016	79/M	111	119	9	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616027016	79/M	338	341	4	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616027016	79/M	430	440	11	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616027020	85/M	83	95	13	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616027036	72/M	16	22	7	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616027036	72/M	73	74	2	Mild	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616029003	59/M	86	623	538	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616029003	59/M	224	236	13	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616029003	59/M	557	561	5	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616029008	65/M	30	85	56	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616029008	65/M	90	105	16	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616029009	82/M	85			Mild	No	No Chg.	Yes	Unk	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616029010	70/M	166	172	7	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Poland
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616029010	70/M	322	327	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616029010	70/M	515	520	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616029011	84/M	609	613	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616029022	67/M	71	79	9	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616029022	67/M	108	113	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2616029022	67/M	136	136	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616030009	76/M	364	401	38	Sev.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616033003	75/M	225			Mild	No	No Chg.	Yes	Unk	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616033020	73/M	203	211	9	Sev.	No	No Chg.		Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616033020	73/M	228	260	33	Mod.	No	Withdr.		Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616034020	65/M	165	174	10	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616037012	65/M	44*			Mod.	No	No Chg.	No	Unk	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2616037012	65/M	75*	105	31*	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac ventricular thrombosis (心室血栓症)	Empa 10mg	2616020010	58/M	29	112	84	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Poland
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiopulmonary failure (心肺不全)	Empa 10mg	2616013001	85/F	450	450	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiovascular disorder (心血管障害)	Empa 10mg	2616013014	80/M	479	479	1	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Coronary artery disease (冠動脈疾患)	Empa 10mg	2616026001	76/M	123	123	1	Mild	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Coronary artery disease (冠動脈疾患)	Empa 10mg	2616033006	59/M	301	306	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Coronary artery occlusion (冠動脈閉塞)	Empa 10mg	2616026004	70/M	164	164	1	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Coronary artery occlusion (冠動脈閉塞)	Empa 10mg	2616032032	59/M	71	253*	183*	Mod.	No	No Chg.	No	Nrec	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Coronary artery stenosis (冠動脈狭窄)	Empa 10mg	2616032021	75/M	89	89	1	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Left ventricular failure (左室不全)	Empa 10mg	2616033006	59/M	365	406	42	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Mitral valve incompetence (僧帽弁閉鎖不全症)	Empa 10mg	2616007028	75/M	172	179	8	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial ischaemia (心筋虚血)	Empa 10mg	2616011005	72/M	318	323	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial ischaemia (心筋虚血)	Empa 10mg	2616029016	61/M	78	79	2	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular arrhythmia (心室性不整脈)	Empa 10mg	2616026004	70/M	155	155	1	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular extrasystoles (心室性期外収縮)	Empa 10mg	2616026001	76/M	268	268	1	Mod.	Yes	No Chg.	No	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Poland
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2616007018	68/M	468	472	5	Mod.	No	No Chg.		Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2616016025	71/M	355	355	1	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2616022007	66/M	461	466	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2616026001	76/M	383	383	1	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2616029008	65/M	95	102	8	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2616029008	65/M	156	162	7	Sev.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2616032036	85/M	75*			Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2616033006	59/M	351	358	8	Sev.	No	No Chg.	Yes	Seq	Life Thr./ Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Aortic aneurysm (大動脈瘤)	Empa 10mg	2616013049	79/M	562	659*	98*	Mod.	No	Interr.	No	Nrec	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Embolism (塞栓症)	P.trt E 10mg	2616037012	65/M	77	81	5	Mild	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Femoral artery embolism (大腿動脈塞栓症)	P.trt E 10mg	2616006036	56/M	248	254	7	Sev.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Hypotension (低血圧)	Empa 10mg	2616013014	80/M	290	298	9	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Hypotension (低血圧)	Empa 10mg	2616017019	69/M	9	10	2	Sev.	Yes	Interr.	No	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Poland
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Vascular disorders (血管障害)	Peripheral arterial occlusive disease (末梢動脈閉塞性疾患)	Empa 10mg	2616033001	59/M	292	297	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Peripheral artery aneurysm (末梢動脈瘤)	Empa 10mg	2616008021	72/M	218	345	128	Sev.	No	Interr.	No	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Subgaleal haemorrhage (帽状腱膜下出血)	Empa 10mg	2616032036	85/M	80	119	40	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	Empa 10mg	2616017019	69/M	10	15	6	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	Empa 10mg	2616032036	85/M	49	54	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Haemoptysis (喀血)	Empa 10mg	2616029010	70/M	595	598	4	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Abdominal pain (腹痛)	Empa 10mg	2616013049	79/M	562	569	8	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Chronic gastritis (慢性胃炎)	Empa 10mg	2616011009	76/M	135			Mod.	No	No Chg.	Yes	Unk	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Coeliac disease (セリアック病)	Empa 10mg	2616030018	63/M	39			Mod.	No	Withdr.	No	Unk	Hosp./ Other
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Colitis (大腸炎)	Empa 10mg	2616001029	60/M	150	162	13	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Constipation (便秘)	Empa 10mg	2616001039	64/M	530	533	4	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Gastritis erosive (びらん性胃炎)	Off-trt	2616025041	81/M	17	22	6	Mild	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.

Race: White, Country: Poland
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Gastritis (胃炎)	Empa 10mg	2616020005	70/M	729	735	7	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Gastritis (胃炎)	Empa 10mg	2616020015	65/M	40	44	5	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Gastrointestinal haemorrhage (胃腸出血)	Empa 10mg	2616022009	56/M	339	341	3	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Large intestine polyp (大腸ポリープ)	Empa 10mg	2616011009	76/M	189	191	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Mesenteric artery stenosis (腸間膜動脈狭窄)	Empa 10mg	2616021001	64/M	173	806*	634*	Mod.	No	No Chg.	No	Nrec	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Pancreatitis acute (急性膵炎)	Empa 10mg	2616029009	82/M	137	138	2	Sev.	Yes	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Rectal haemorrhage (直腸出血)	Empa 10mg	2616020004	84/F	178	179	2	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Cholecystitis (胆嚢炎)	Empa 10mg	2616014025	77/M	217	229	13	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Hepatic failure (肝不全)	Empa 10mg	2616029009	82/M	137			Sev.	Yes	NA	Yes	Unk	Hosp.
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Hepatic steatosis (脂肪肝)	Empa 10mg	2616025011	52/M	403	414	12	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	Eczema (湿疹)	Empa 10mg	2616008011	61/M	211	220	10	Sev.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	Skin ulcer (皮膚潰瘍)	Empa 10mg	2616008011	61/M	211	220	10	Sev.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	Intervertebral disc disorder (椎間板障害)	Empa 10mg	2616001069	54/M	325	415*	91*	Sev.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Poland
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Empa 10mg	2616025011	52/M	115	123	9	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Empa 10mg	2616027002	40/M	624	638	15	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Chronic kidney disease (慢性腎臓病)	Empa 10mg	2616008003	78/M	1*			Sev.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Chronic kidney disease (慢性腎臓病)	Empa 10mg	2616008003	78/M	96*			Sev.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Chronic kidney disease (慢性腎臓病)	Empa 10mg	2616025011	52/M	370	533	164	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Chronic kidney disease (慢性腎臓病)	Empa 10mg	2616025011	52/M	742	753	12	Mod.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Diabetic nephropathy (糖尿病性腎症)	Empa 10mg	2616029009	82/M	21	25	5	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Diabetic nephropathy (糖尿病性腎症)	Empa 10mg	2616029009	82/M	137			Sev.	Yes	NA	Yes	Unk	Life Thr./ Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Dysuria (排尿困難)	Empa 10mg	2616022009	56/M	467*			Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal failure (腎不全)	Empa 10mg	2616017004	77/F	708	797	90	Mod.	Yes	Withdr.	No	Rcver	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal failure (腎不全)	Empa 10mg	2616020008	70/M	623	671	49	Sev.	Yes	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal failure (腎不全)	P.trt E 10mg	2616029016	61/M	138			Sev.	No	NA	No	Unk	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	Empa 10mg	2616032021	75/M	31	51	21	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	Benign prostatic hyperplasia (良性前立腺肥大症)	Empa 10mg	2616006019	78/M	552	554	3	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Poland
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Cardiac death (心臓死)	P.trt E 10mg	2616013069	94/F	70	70	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	P.trt E 10mg	2616006032	68/M	79	79	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	Empa 10mg	2616008003	78/M	1*	796*	796*	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	Empa 10mg	2616013012	83/M	78*			Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Other
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	Empa 10mg	2616014021	78/M	276	276	1	Sev.		NA		Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	Empa 10mg	2616014043	77/M	100	100	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	Empa 10mg	2616017001	65/M	432	432	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Poland
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	P.trt E 10mg	2616018003	79/M	235	235	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	Empa 10mg	2616020015	65/M	270	270	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	P.trt E 10mg	2616027014	82/M	20	20	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Sudden cardiac death (心突然死)	P.trt E 10mg	2616014005	69/M	748	748	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Sudden cardiac death (心突然死)	Empa 10mg	2616030007	77/M	413	413	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Fall (転倒)	Empa 10mg	2616001024	65/M	252	252	1	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Fall (転倒)	Empa 10mg	2616013001	85/F	441	441	1	Mod.	No	NA	No	Seq	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Femur fracture (大腿骨骨折)	Empa 10mg	2616013001	85/F	441			Mod.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.

Race: White, Country: Poland
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Femur fracture (大腿骨骨折)	Empa 10mg	2616017004	77/F	431	436	6	Sev.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Fracture (骨折)	Empa 10mg	2616033003	75/M	300	300	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Overdose (過量投与)	Empa 10mg	2616026001	76/M	280	282	3	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Procedural shock (処置によるショック)	Empa 10mg	2616026001	76/M	216	217	2	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Procedural shock (処置によるショック)	Empa 10mg	2616026004	70/M	145	145	1	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Thermal burn (熱傷)	Empa 10mg	2616008006	57/M	107	166	60	Sev.	No	Interr.	Yes	Seq	Life Thr./ Disab./ Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Traumatic fracture (外傷性骨折)	Empa 10mg	2616001024	65/M	252	266	15	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Surgical and medical procedures (外科および内科処置)	Coronary arterial stent insertion (冠動脈ステント挿入)	Off-trt	2616032036	85/M	108	108	1	Sev.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Surgical and medical procedures (外科および内科処置)	Percutaneous coronary intervention (経皮的冠インターベンション)	Off-trt	2616032036	85/M	110	110	1	Sev.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Product issues (製品の問題)	Device dislocation (医療機器位置異常)	Empa 10mg	2616029004	53/M	565*	633	69*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Poland
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Product issues (製品の問題)	Device malfunction (医療機器機能不良)	Empa 10mg	2616032036	85/M	82	110	29	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Poland
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Chronic sinusitis (慢性副鼻腔炎)	P.trt Plac	2616013021	74/M	334	336	3	Mild	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Gangrene (壊疽)	P.trt Plac	2616013011	77/F	27	45	19	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Disab./ Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	P.trt Plac	2616030003	82/M	510*			Mod.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Sepsis (敗血症)	P.trt Plac	2616025004	62/M	812	834	23	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Sepsis (敗血症)	P.trt Plac	2616025008	63/M	826	832	7	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Urinary tract infection (尿路感染)	P.trt Plac	2616030003	82/M	510*			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Urinary tract infection (尿路感染)	P.trt Plac	2616033007	66/M	523	533	11	Mild	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Wound abscess (創部膿瘍)	P.trt Plac	2616001014	80/M	747	804	58	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
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）)	Bladder cancer (膀胱癌)	P.trt Plac	2616033007	66/M	468	726*	259*	Mod.	No	NA	Yes	Nrec	Life Thr.
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）)	Bladder cancer (膀胱癌)	P.trt Plac	2616033007	66/M	498	515	18	Sev.	No	NA	Yes	Seq	Life Thr.
Nervous system disorders (神経系障害)	Haemorrhagic stroke (出血性卒中)	P.trt Plac	2616008002	67/F	464	464	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Poland
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Nervous system disorders (神経系障害)	Haemorrhagic stroke (出血性卒中)	P.trt Plac	2616025021	69/F	730	731	2	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作)	P.trt Plac	2616006034	62/M	347	352	6	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	P.trt Plac	2616025004	62/M	836	838	3	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2616001014	80/M	747	804	58	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2616006034	62/M	361	365	5	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2616013011	77/F	38	52	15	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2616013011	77/F	554	638	85	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2616013011	77/F	664	667	4	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2616015021	86/M	131*	142	12*	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2616025014	78/F	65	65	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2616025018	64/M	695	701	7	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2616030003	82/M	508	531	24	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2616033018	75/M	591	598	8	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiomyopathy (心筋症)	P.trt Plac	2616008002	67/F	227	249	23	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	P.trt Plac	2616027019	61/F	143	143	1	Sev.	No	NA	No	Rcver	Life Thr./ Disab./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	P.trt Plac	2616027019	61/F	147	147	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Disab.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Poland
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Vascular disorders (血管障害)	Peripheral ischaemia (末梢性虚血)	P.trt Plac	2616013011	77/F	27	45	19	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Disab./ Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	P.trt Plac	2616025018	64/M	555	563	9	Mild	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Reflux gastritis (逆流性胃炎)	P.trt Plac	2616013021	74/M	369	372	4	Mild	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	P.trt Plac	2616020002	83/F	396	396	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	P.trt Plac	2616032026	76/F	128	128	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Sudden cardiac death (心突然死)	P.trt Plac	2616014027	63/M	217	217	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Poland
Treatment: Post E10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	COVID-19 (ＣＯＶＩＤ－１９)	P.trt E 10mg	2616013049	79/M	646	675	30	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	P.trt E 10mg	2616030018	63/M	286	305	20	Mild	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
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）)	Lung neoplasm (肺新生物)	P.trt E 10mg	2616020029	82/M	219	268*	50*	Sev.	No	NA	No	Nrec	Hosp.
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	Anaemia (貧血)	P.trt E 10mg	2616030018	63/M	333			Mod.	No	NA	No	Unk	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	P.trt E 10mg	2616011001	76/M	940	959*	20*	Mod.	No	NA	Yes	Nrec	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial flutter (心房粗動)	P.trt E 10mg	2616013037	71/M	310	312	3	Mod.	No	NA		Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	P.trt E 10mg	2616011001	76/M	940	959*	20*	Sev.	No	NA	Yes	Nrec	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	P.trt E 10mg	2616011001	76/M	940	959*	20*	Mod.	No	NA	Yes	Nrec	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	P.trt E 10mg	2616031003	62/M	267	274	8	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2616006036	56/M	268	279	12	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2616013022	85/F	716	730	15	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2616013039	57/M	483	495	13	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2616017019	69/M	172	226	55	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Poland
Treatment: Post E10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2616022007	66/M	640	647	8	Mild	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2616030018	63/M	286	339	54	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2616031003	62/M	334	351	18	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiogenic shock (心原性ショック)	P.trt E 10mg	2616011001	76/M	940	947	8	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Coronary artery disease (冠動脈疾患)	P.trt E 10mg	2616011001	76/M	940	959*	20*	Mod.	No	NA	No	Nrec	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Mitral valve incompetence (僧帽弁閉鎖不全症)	P.trt E 10mg	2616011001	76/M	940	959*	20*	Sev.	No	NA	No	Nrec	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	P.trt E 10mg	2616033020	73/M	280	284	5	Sev.	No	NA		Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	P.trt E 10mg	2616037012	65/M	87	101	15	Sev.	No	NA	No	Seq	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Tricuspid valve incompetence (三尖弁閉鎖不全症)	P.trt E 10mg	2616011001	76/M	940	959*	20*	Sev.	No	NA	No	Nrec	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	P.trt E 10mg	2616013037	71/M	137	708*	572*	Mild	No	NA	No	Nrec	Other
Vascular disorders (血管障害)	Extremity necrosis (四肢壊死)	P.trt E 10mg	2616011005	72/M	865	880*	16*	Mild	No	NA	No	Nrec	Other
Vascular disorders (血管障害)	Peripheral artery stenosis (末梢動脈狭窄)	P.trt E 10mg	2616011005	72/M	865	869	5	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pleural effusion (胸水)	P.trt E 10mg	2616017004	77/F	785	813	29	Sev.	No	NA	Yes	Seq	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: Poland
Treatment: Post E10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Respiratory failure (呼吸不全)	P.trt E 10mg	2616029016	61/M	140			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Life Thr./ Hosp.
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	Osteonecrosis (骨壊死)	P.trt E 10mg	2616011005	72/M	865	880*	16*	Mod.	No	NA	No	Nrec	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Chronic kidney disease (慢性腎臓病)	P.trt E 10mg	2616011001	76/M	940	954	15	Sev.	No	NA	Yes	Seq	Hosp./ Other
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	P.trt E 10mg	2616004003	66/M	684*	684*	1*	Sev.	No	NA		Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	P.trt E 10mg	2616018006	63/M	656	656	1	Sev.		Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	P.trt E 10mg	2616020001	60/M	850	850	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Contusion (挫傷)	P.trt E 10mg	2616017004	77/F	785	800	16	Mod.	No	NA	No	Seq	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Overdose (過量投与)	P.trt E 10mg	2616013022	85/F	716	730	15	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: United States
Treatment: Screening

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	Screening	2840091018	79/M	-5	-3	3	Sev.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Screening	2840012019	75/F	-5	22	27	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Screening	2840012019	75/F	-5	22	27	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Screening	2840020005	71/M	-1	16	17	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	Skin ulcer (皮膚潰瘍)	Screening	2840020005	71/M	-3	16	19	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

Race: White, Country: United States
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Atypical pneumonia (異型肺炎)	Placebo	2840167002	86/M	137	141	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Bronchitis (気管支炎)	Placebo	2840075010	77/M	266	267	2	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Gastrointestinal infection (消化管感染)	Placebo	2840100002	73/M	242	244	3	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Infection (感染)	Placebo	2840122006	81/M	13	17	5	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Influenza (インフルエンザ)	Placebo	2840017001	74/M	11	18	8	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Influenza (インフルエンザ)	Placebo	2840065007	52/M	87	90	4	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Influenza (インフルエンザ)	Placebo	2840081007	84/F	249	265	17	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2840020001	85/F	191	196	6	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2840104007	71/M	305	310	6	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2840121024	80/M	133	151	19	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Urinary tract infection (尿路感染)	Placebo	2840082010	78/M	7	17	11	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
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）)	Adenocarcinoma pancreas (膵腺癌)	Placebo	2840052001	64/F	77			Sev.	No	Withdr.	Yes	Unk	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: United States
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
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）)	Basal cell carcinoma (基底細胞癌)	Off-trt	2840043003	76/M	444	444	1	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
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）)	Basal cell carcinoma (基底細胞癌)	Placebo	2840075002	79/M	329	350	22	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
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）)	Myelodysplastic syndrome (骨髄異形成症候群)	Placebo	2840109008	70/M	714	771*	58*	Mod.	No	No Chg.	No	Nrec	Other
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）)	Pancreatic carcinoma (膵癌)	Placebo	2840012010	65/M	114	233	120	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
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）)	Squamous cell carcinoma of lung (肺扁平上皮癌)	Placebo	2840104007	71/M	305	858	554	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
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）)	Squamous cell carcinoma of skin (皮膚有棘細胞癌)	Placebo	2840091013	82/M	752	752	1	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: United States
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	Leukocytosis (白血球増加症)	Placebo	2840109008	70/M	686	692	7	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	Pancytopenia (汎血球減少症)	Placebo	2840109008	70/M	707	771*	65*	Mod.	No	No Chg.	No	Nrec	Other
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hyponatraemia (低ナトリウム血症)	Placebo	2840041014	75/M	480	488	9	Mild	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebellar stroke (小脳卒中)	Placebo	2840075006	79/M	390	394	5	Sev.	No	NA	Yes	Seq	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Dementia (認知症)	Placebo	2840036003	80/M	599*			Mod.	No	NA	No	Nrec	Other
Nervous system disorders (神経系障害)	Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	P.trt Plac	2840047007	75/M	164	165	2	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Syncope (失神)	Placebo	2840039012	74/M	440	442	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Vascular dementia (血管性認知症)	Placebo	2840075002	79/M	449	765*	317*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute left ventricular failure (急性左室不全)	Placebo	2840017001	74/M	10	18	9	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute left ventricular failure (急性左室不全)	Placebo	2840017001	74/M	198	206	9	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute left ventricular failure (急性左室不全)	Placebo	2840017001	74/M	218	220	3	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute left ventricular failure (急性左室不全)	Placebo	2840017001	74/M	227	238	12	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: United States
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute left ventricular failure (急性左室不全)	Placebo	2840017001	74/M	268	274	7	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute left ventricular failure (急性左室不全)	Placebo	2840017001	74/M	290	318	29	Mod.	No	NA	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute left ventricular failure (急性左室不全)	Placebo	2840020001	85/F	659	664	6	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute left ventricular failure (急性左室不全)	Placebo	2840039012	74/M	312	316	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute left ventricular failure (急性左室不全)	Placebo	2840104007	71/M	811	814	4	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	Placebo	2840072001	56/F	134	134	1	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	Placebo	2840082001	74/M	651	651	1	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Angina pectoris (狭心症)	Placebo	2840063003	72/M	113	113	1	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Angina pectoris (狭心症)	Placebo	2840063003	72/M	462	463	2	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Angina pectoris (狭心症)	Placebo	2840063003	72/M	644	645	2	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Angina pectoris (狭心症)	Placebo	2840194010	72/F	229	232	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Placebo	2840081007	84/F	234	238	5	Sev.	Yes	Interr.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Placebo	2840082001	74/M	264	277	14	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Placebo	2840100002	73/M	655	716	62	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Placebo	2840109008	70/M	674	674	1	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other

Race: White, Country: United States
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Placebo	2840114002	75/M	31	32	2	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Placebo	2840114002	75/M	45	46	2	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Off-trt	2840165001	66/M	357	358	2	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial flutter (心房粗動)	Placebo	2840081007	84/F	29	30	2	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac aneurysm (心臓瘤)	Off-trt	2840165001	66/M	357	358	2	Sev.	No	Interr.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac arrest (心停止)	Placebo	2840020001	85/F	716	716	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Placebo	2840012026	62/M	206	208	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Placebo	2840041005	72/M	447	454	8	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Placebo	2840041005	72/M	699	704	6	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Placebo	2840065002	42/F	351	353	3	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Placebo	2840082001	74/M	264	277	14	Mod.	Yes	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Placebo	2840082001	74/M	723	723	1	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Placebo	2840091034	70/M	118	126	9	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Placebo	2840091034	70/M	136	142	7	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Placebo	2840091034	70/M	147	159	13	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: United States
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	P.trt Plac	2840036002	77/M	358	358	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Off-trt	2840036007	67/M	469	529	61	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Off-trt	2840036007	67/M	530	536	7	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Off-trt	2840036007	67/M	537	545	9	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2840039012	74/M	428	432	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Off-trt	2840043003	76/M	432	437	6	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2840065002	42/F	149	152	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2840082001	74/M	604	610	7	Mod.	Yes	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2840082001	74/M	651	654	4	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2840082001	74/M	668	670	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2840104007	71/M	305	310	6	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2840104007	71/M	675	676	2	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2840104007	71/M	811	814	4	Sev.	Yes	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2840107007	53/M	95	113	19	Mod.	Yes	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2840114002	75/M	68	73	6	Mod.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: United States
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2840012006	62/M	42	70	29	Sev.	No	Withdr.	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2840017001	74/M	286	288	3	Mod.	No	NA	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2840020004	81/M	425	426	2	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Off-trt	2840036007	67/M	546	548	3	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2840041014	75/M	475	492	18	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2840041014	75/M	504	521	18	Sev.	No	Withdr.	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2840043003	76/M	297	339	43	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2840047007	75/M	164			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2840065002	42/F	245	249	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2840072001	56/F	518	533	16	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2840072001	56/F	584	738	155	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2840100002	73/M	1030	1064*	35*	Mod.	No	NA	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Off-trt	2840113003	66/M	13	89	77	Mild	No	Interr.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2840114006	36/F	255	324	70	Mild	No	Interr.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2840114006	36/F	531	608	78	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2840154008	62/M	204	213	10	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2840154008	62/M	281	302	22	Sev.	No	Withdr.	No	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2840165001	66/M	618	618	1	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2840168002	64/M	249	251	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2840170002	75/M	186	190	5	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiogenic shock (心原性ショック)	Placebo	2840154008	62/M	204	213	10	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: United States
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiomyopathy (心筋症)	Placebo	2840130009	77/M	211	212	2	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Coronary artery disease (冠動脈疾患)	Off-trt	2840165001	66/M	358	363	6	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ischaemic cardiomyopathy (虚血性心筋症)	Placebo	2840165006	65/M	303	470*	168*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	P.trt Plac	2840012006	62/M	58	70	13	Sev.	No	NA	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	Placebo	2840104003	82/F	55	59	5	Sev.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Supraventricular tachycardia (上室性頻脈)	Placebo	2840072001	56/F	134	134	1	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Placebo	2840020004	81/M	429	431	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Placebo	2840063003	72/M	267	267	1	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Placebo	2840063003	72/M	357	357	1	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Placebo	2840098003	43/M	19	21	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Placebo	2840130005	75/F	364	671*	308*	Mild	No	No Chg.	No	Nrec	Life Thr.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Placebo	2840165001	66/M	264	267	4	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Hypotension (低血圧)	Placebo	2840043005	68/M	2	3	2	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Hypotension (低血圧)	Placebo	2840043005	68/M	10	15	6	Sev.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Hypotension (低血圧)	Placebo	2840075010	77/M	266	267	2	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Hypotension (低血圧)	Placebo	2840100002	73/M	242	282	41	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Hypotension (低血圧)	Placebo	2840167002	86/M	137	141	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: United States
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Acute respiratory failure (急性呼吸不全)	P.trt Plac	2840047007	75/M	164			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Life Thr./ Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Acute respiratory failure (急性呼吸不全)	Placebo	2840104007	71/M	305	310	6	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Bronchiectasis (気管支拡張症)	Off-trt	2840020001	85/F	237	239	3	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	Placebo	2840081007	84/F	243	247	5	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	Placebo	2840104007	71/M	305	310	6	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	Placebo	2840104007	71/M	675	676	2	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Dyspnoea (呼吸困難)	Placebo	2840104007	71/M	808	808	1	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Disab.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Epistaxis (鼻出血)	Placebo	2840082001	74/M	668	669	2	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Epistaxis (鼻出血)	Placebo	2840104049	66/M	216	217	2	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pneumonia aspiration (誤嚥性肺炎)	Placebo	2840017001	74/M	11	18	8	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

Race: White, Country: United States
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pneumothorax (気胸)	Placebo	2840043005	68/M	12	15	4	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pulmonary embolism (肺塞栓症)	Placebo	2840095004	61/M	46	51	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pulmonary hypertension (肺高血圧症)	Placebo	2840165006	65/M	332	470*	139*	Sev.	No	No Chg.	No	Nrec	Other
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Respiratory failure (呼吸不全)	Placebo	2840065002	42/F	277	280	4	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Oesophageal obstruction (食道閉塞症)	Placebo	2840191004	42/F	209	213	5	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Pancreatitis (膵炎)	Placebo	2840191004	42/F	160	162	3	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	Arthralgia (関節痛)	Placebo	2840109008	70/M	674	692	19	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	Muscular weakness (筋力低下)	Placebo	2840170002	75/M	90	91	2	Mild	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	Osteoarthritis (変形性関節症)	Placebo	2840082001	74/M	45	48	4	Mod.	No	Interr.	No	Rcver	Hosp.
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	Pathological fracture (病的骨折)	Placebo	2840167002	86/M	203	206	4	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Off-trt	2840036007	67/M	546	548	3	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: United States
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Placebo	2840043003	76/M	604	605	2	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Placebo	2840072001	56/F	556	564	9	Mod.	Yes	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Placebo	2840081007	84/F	229	243	15	Mod.	Yes	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Placebo	2840082001	74/M	818	946*	129*	Sev.	No	No Chg.	No	Nrec	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Placebo	2840104007	71/M	305	310	6	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Placebo	2840121024	80/M	147			Sev.	Yes	Withdr.	Yes	Unk	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Placebo	2840154008	62/M	190	196	7	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Azotaemia (高窒素血症)	Placebo	2840072001	56/F	162	167	6	Sev.	Yes	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	Placebo	2840072001	56/F	129	143	15	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Congenital, familial and genetic disorders (先天性、家族性および遺伝性障害)	Phimosis (包茎)	Placebo	2840082001	74/M	650	650	1	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Cardiac death (心臓死)	P.trt Plac	2840114004	77/M	533	533	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Chest pain (胸痛)	Placebo	2840104049	66/M	216	217	2	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: United States
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Non-cardiac chest pain (非心臓性胸痛)	Placebo	2840082001	74/M	668	670	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Stent-graft endoleak (ステントグラフトエンドリーク)	Placebo	2840104038	71/M	29	32	4	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Fall (転倒)	Placebo	2840104007	71/M	851	854	4	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Femoral neck fracture (大腿骨頚部骨折)	Placebo	2840165001	66/M	226	238	13	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Toxicity to various agents (各種物質毒性)	Placebo	2840082001	74/M	668	670	3	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Product issues (製品の問題)	Device lead damage (医療機器リード損傷)	Placebo	2840043007	53/M	197	205	9	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Product issues (製品の問題)	Device malfunction (医療機器機能不良)	Placebo	2840043007	53/M	322	323	2	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: United States
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Abdominal sepsis (腹部敗血症)	Empa 10mg	2840041012	63/M	399	409	11	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Appendicitis perforated (穿孔性虫垂炎)	Empa 10mg	2840041012	63/M	195	201	7	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Appendicitis perforated (穿孔性虫垂炎)	Empa 10mg	2840041012	63/M	396	409	14	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Bacterial sepsis (細菌性敗血症)	Empa 10mg	2840122005	74/M	268	288	21	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Bacterial sepsis (細菌性敗血症)	P.trt E 10mg	2840158003	72/F	144			Sev.	No	NA	No	Unk	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Bronchitis (気管支炎)	Empa 10mg	2840039005	86/F	458	461	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Bronchitis (気管支炎)	Empa 10mg	2840047005	86/M	740	744	5	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Bronchitis (気管支炎)	Empa 10mg	2840104033	65/M	461	462	2	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	COVID-19 (ＣＯＶＩＤ－１９)	P.trt E 10mg	2840107004	67/F	427	440	14	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Cellulitis (蜂巣炎)	Empa 10mg	2840023005	42/F	77	102	26	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Endocarditis (心内膜炎)	P.trt E 10mg	2840136001	81/M	376			Mod.	No	NA	No	Unk	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Fournier's gangrene (フルニエー壊疽)	Empa 10mg	2840020002	86/M	84	91	8	Sev.	Yes	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Gangrene (壊疽)	Off-trt	2840041008	64/F	265	266	2	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Human anaplasmosis (ヒトアナプラズマ症)	Empa 10mg	2840100005	75/M	354	365	12	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Implant site infection (埋込み部位感染)	Empa 10mg	2840114001	83/M	155	159	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: United States
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Lower respiratory tract infection (下気道感染)	Empa 10mg	2840047005	86/M	735	744	10	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Osteomyelitis chronic (慢性骨髄炎)	Empa 10mg	2840041008	64/F	523	525	3	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2840081001	84/M	252	261	10	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2840104004	76/M	708	711	4	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	P.trt E 10mg	2840107004	67/F	427	440	14	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Respiratory syncytial virus bronchitis (ＲＳウイルス気管支炎)	Empa 10mg	2840039005	86/F	674	688	15	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Sepsis (敗血症)	P.trt E 10mg	2840136001	81/M	376			Sev.	No	Withdr.	Yes	Unk	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Urinary tract infection (尿路感染)	Empa 10mg	2840122003	73/M	113	118	6	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
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）)	Basal cell carcinoma (基底細胞癌)	Empa 10mg	2840039024	76/M	237	282	46	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
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）)	Clear cell renal cell carcinoma (腎明細胞癌)	Empa 10mg	2840109009	58/M	154	185	32	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp./ Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: United States
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
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）)	Squamous cell carcinoma of skin (皮膚有棘細胞癌)	Empa 10mg	2840039002	79/M	254	522	269	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
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）)	Squamous cell carcinoma of skin (皮膚有棘細胞癌)	P.trt E 10mg	2840039024	76/M	369	397*	29*	Mild	No	NA	Yes	Nrec	Other
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）)	Squamous cell carcinoma of skin (皮膚有棘細胞癌)	Empa 10mg	2840091053	74/M	17	17	1	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	Anaemia (貧血)	Empa 10mg	2840104004	76/M	708	711	4	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Dehydration (脱水)	Empa 10mg	2840091014	73/M	74	75	2	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Diabetes mellitus (糖尿病)	Empa 10mg	2840156016	66/M	104	118	15	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hypoglycaemia (低血糖)	Empa 10mg	2840156016	66/M	99	102	4	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hypokalaemia (低カリウム血症)	Off-trt	2840065012	45/M	82	87	6	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: United States
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Psychiatric disorders (精神障害)	Completed suicide (自殺既遂)	Empa 10mg	2840104004	76/M	714	714	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebellar haemorrhage (小脳出血)	Empa 10mg	2840104004	76/M	101	103	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebral haemorrhage (脳出血)	Off-trt	2840094002	83/F	194	204	11	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebrovascular accident (脳血管発作)	Off-trt	2840041008	64/F	127	131	5	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebrovascular accident (脳血管発作)	Empa 10mg	2840121017	85/M	614	618	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Headache (頭痛)	Empa 10mg	2840046007	60/F	116	123	8	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Presyncope (失神寸前の状態)	Empa 10mg	2840156016	66/M	99	102	4	Mod.	No	Interr.	No	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Syncope (失神)	Empa 10mg	2840081002	80/M	138	140	3	Mod.	Yes	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Syncope (失神)	Empa 10mg	2840091014	73/M	74	75	2	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Eye disorders (眼障害)	Retinal tear (網膜裂孔)	Empa 10mg	2840023016	78/M	185	215	31	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute left ventricular failure (急性左室不全)	Empa 10mg	2840041008	64/F	391	397	7	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute left ventricular failure (急性左室不全)	Empa 10mg	2840046006	69/M	639	646	8	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute left ventricular failure (急性左室不全)	Empa 10mg	2840046007	60/F	354	356	3	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute left ventricular failure (急性左室不全)	Empa 10mg	2840047005	86/M	758	764	7	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: United States
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute left ventricular failure (急性左室不全)	Empa 10mg	2840066005	56/M	93	97	5	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute left ventricular failure (急性左室不全)	Empa 10mg	2840066008	71/M	7	34	28	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	Empa 10mg	2840023005	42/F	276	279	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	Empa 10mg	2840023016	78/M	423	425	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	Empa 10mg	2840094002	83/F	162	173	12	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	P.trt E 10mg	2840122003	73/M	615	615	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Angina pectoris (狭心症)	Off-trt	2840041008	64/F	43	49	7	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Angina unstable (不安定狭心症)	Empa 10mg	2840023005	42/F	533	541	9	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Angina unstable (不安定狭心症)	Empa 10mg	2840104033	65/M	611	615	5	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Angina unstable (不安定狭心症)	P.trt E 10mg	2840142001	74/M	721	770*	50*	Mod.	No	NA	Yes	Nrec	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Empa 10mg	2840046007	60/F	275	277	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Empa 10mg	2840047005	86/M	740	744	5	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Empa 10mg	2840104004	76/M	708	708	1	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Empa 10mg	2840114007	64/M	444	445	2	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Empa 10mg	2840156016	66/M	104			Mod.	No	Interr.	Yes	Unk	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: United States
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Empa 10mg	2840194008	70/F	187	189	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Bundle branch block left (左脚ブロック)	Empa 10mg	2840116003	76/M	65	66	2	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac disorder (心障害)	Empa 10mg	2840104004	76/M	708	711	4	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Empa 10mg	2840041008	64/F	42	49	8	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Empa 10mg	2840041008	64/F	67	77	11	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Empa 10mg	2840041008	64/F	86	104	19	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Empa 10mg	2840041008	64/F	110	131	22	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Empa 10mg	2840041008	64/F	151	160	10	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Empa 10mg	2840041008	64/F	230	242	13	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Empa 10mg	2840041008	64/F	255	264	10	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Empa 10mg	2840041008	64/F	422	441	20	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Empa 10mg	2840041008	64/F	463	478	16	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Empa 10mg	2840041008	64/F	609	635	27	Sev.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Empa 10mg	2840041012	63/M	8	15	8	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Empa 10mg	2840047005	86/M	585	602	18	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: United States
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Empa 10mg	2840047009	71/M	537	612	76	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Disab.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Off-trt	2840065012	45/M	82	87	6	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Empa 10mg	2840104033	65/M	461	462	2	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Empa 10mg	2840120001	70/M	823	825	3	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Empa 10mg	2840041008	64/F	523	525	3	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Empa 10mg	2840047005	86/M	723	723	1	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Empa 10mg	2840047005	86/M	735	738	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Empa 10mg	2840047005	86/M	747	747	1	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Empa 10mg	2840104004	76/M	331	333	3	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Empa 10mg	2840104004	76/M	597	601	5	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Empa 10mg	2840104004	76/M	677	680	4	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Empa 10mg	2840104004	76/M	698	699	2	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Empa 10mg	2840104004	76/M	708	711	4	Sev.	Yes	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Empa 10mg	2840104028	75/F	274	276	3	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Empa 10mg	2840104028	75/F	312	315	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: United States
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Empa 10mg	2840104028	75/F	489	491	3	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Empa 10mg	2840104033	65/M	604	609	6	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Empa 10mg	2840104033	65/M	611	615	5	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Empa 10mg	2840120001	70/M	652	667	16	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Empa 10mg	2840120001	70/M	800	805	6	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Empa 10mg	2840158003	72/F	143	145	3	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2840020002	86/M	9	20	12	Mod.	No	Interr.	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2840023005	42/F	169	181	13	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2840023005	42/F	225	239	15	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2840039005	86/F	38	48	11	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2840039005	86/F	455	461	7	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2840039005	86/F	548	565	18	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2840039005	86/F	576	591	16	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2840041008	64/F	187	195	9	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.

Race: White, Country: United States
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2840041008	64/F	553	555	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2840047005	86/M	537	574	38	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2840065012	45/M	36	48	13	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Off-trt	2840065012	45/M	137	157	21	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2840066005	56/M	138	156	19	Sev.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2840076005	70/M	81			Mild	No	No Chg.	No	Unk	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2840100001	82/M	98	100	3	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2840100001	82/M	113	119	7	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Off-trt	2840100001	82/M	238	248	11	Mild	No	Interr.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Off-trt	2840100001	82/M	253	256	4	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2840100001	82/M	351	381	31	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2840100001	82/M	609	635	27	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2840100001	82/M	735	741	7	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2840100001	82/M	745			Sev.	No	Withdr.	Yes	Unk	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2840107004	67/F	370	379	10	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2840109007	80/F	135	140	6	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: United States
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2840109007	80/F	475	475	1	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2840109014	71/M	173	173	1	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2840116003	76/M	45	134	90	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2840125001	75/M	181	190	10	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2840142003	74/M	1	95	95	Mild	No	NA	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2840156016	66/M	99	102	4	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2840156016	66/M	104	118	15	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2840168001	82/M	196	217	22	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac ventricular thrombosis (心室血栓症)	Empa 10mg	2840023005	42/F	176	540	365	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac ventricular thrombosis (心室血栓症)	Empa 10mg	2840121017	85/M	615	674*	60*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Chronic left ventricular failure (慢性左室不全)	Empa 10mg	2840066008	71/M	90	96	7	Sev.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Left ventricular failure (左室不全)	Empa 10mg	2840047005	86/M	740	744	5	Mild	No	Interr.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Mitral valve incompetence (僧帽弁閉鎖不全症)	Off-trt	2840065012	45/M	168	275	108	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	Empa 10mg	2840076005	70/M	161	161	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	Empa 10mg	2840156016	66/M	24	99	76	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: United States
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	Empa 10mg	2840156016	66/M	99	102	4	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Supraventricular tachycardia (上室性頻脈)	Empa 10mg	2840095005	58/F	150	156	7	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Supraventricular tachycardia (上室性頻脈)	Empa 10mg	2840142001	74/M	612	613	2	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Torsade de pointes (トルサード　ド　ポアント)	Off-trt	2840122003	73/M	117	117	1	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular extrasystoles (心室性期外収縮)	Empa 10mg	2840075005	68/M	553	556	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular fibrillation (心室細動)	Empa 10mg	2840063002	70/M	203	203	1	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2840039002	79/M	422	428	7	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2840075005	68/M	419	419	1	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2840122003	73/M	144	147	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2840122005	74/M	215	295	81	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2840125001	75/M	412	417	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2840125001	75/M	448	448	1	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2840142001	74/M	159	160	2	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Vascular disorders (血管障害)	Deep vein thrombosis (深部静脈血栓症)	Empa 10mg	2840014006	66/M	124	216	93	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Vascular disorders (血管障害)	Deep vein thrombosis (深部静脈血栓症)	Empa 10mg	2840107006	56/M	38	130	93	Mod.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: United States
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Vascular disorders (血管障害)	Hypotension (低血圧)	Empa 10mg	2840047005	86/M	746	754	9	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Orthostatic hypotension (起立性低血圧)	Empa 10mg	2840020002	86/M	64	66	3	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Peripheral ischaemia (末梢性虚血)	Empa 10mg	2840091014	73/M	256	258	3	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Shock haemorrhagic (出血性ショック)	Off-trt	2840041008	64/F	471	473	3	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Life Thr.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Acute respiratory failure (急性呼吸不全)	Empa 10mg	2840047005	86/M	740	744	5	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Acute respiratory failure (急性呼吸不全)	Empa 10mg	2840158003	72/F	143			Mild	No	NA	No	Unk	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	Empa 10mg	2840039005	86/F	674	688	15	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	Empa 10mg	2840047005	86/M	740	744	5	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	Off-trt	2840047005	86/M	750	754	5	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	Empa 10mg	2840098005	78/M	82	91	10	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	Empa 10mg	2840104004	76/M	331	333	3	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.

Race: White, Country: United States
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	Empa 10mg	2840104004	76/M	708	711	4	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Dyspnoea (呼吸困難)	P.trt E 10mg	2840039005	86/F	713			Mod.	No	No Chg.	Yes	Unk	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Dyspnoea (呼吸困難)	Empa 10mg	2840156016	66/M	104	118	15	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pulmonary embolism (肺塞栓症)	Empa 10mg	2840098005	78/M	89	91	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Respiratory failure (呼吸不全)	Empa 10mg	2840047005	86/M	585	601	17	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Abdominal wall haematoma (腹壁血腫)	Off-trt	2840114001	83/M	6	7	2	Sev.	No	Interr.	Yes	Seq	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Colitis ischaemic (虚血性大腸炎)	Empa 10mg	2840095005	58/F	150	156	7	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Diarrhoea (下痢)	Empa 10mg	2840091014	73/M	74	75	2	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Gastrointestinal haemorrhage (胃腸出血)	Empa 10mg	2840081001	84/M	53	60	8	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Gastrointestinal ulcer haemorrhage (出血性胃腸潰瘍)	Empa 10mg	2840109009	58/M	154	157	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Mallory-Weiss syndrome (マロリー・ワイス症候群)	Off-trt	2840041008	64/F	471	555	85	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Life Thr.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: United States
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Nausea (悪心)	Empa 10mg	2840046007	60/F	116	123	8	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Pharyngo-oesophageal diverticulum (咽頭食道憩室)	Empa 10mg	2840039005	86/F	602	620	19	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Upper gastrointestinal haemorrhage (上部消化管出血)	Empa 10mg	2840094002	83/F	33	41	9	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Cholecystitis (胆嚢炎)	Empa 10mg	2840039002	79/M	430	435	6	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Hepatic cirrhosis (肝硬変)	Empa 10mg	2840156016	66/M	99			Mod.	No	No Chg.	No	Unk	Hosp.
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	Skin ulcer (皮膚潰瘍)	Empa 10mg	2840120001	70/M	743	748	6	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	Cervical spinal stenosis (頚部脊柱管狭窄症)	Empa 10mg	2840100001	82/M	280	381	102	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Off-trt	2840041008	64/F	44	47	4	Mod.	No	Interr.	No	Rcver	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Empa 10mg	2840041008	64/F	158	170	13	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Empa 10mg	2840041008	64/F	231	251	21	Mod.	No	Interr.	No	Rcver	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Empa 10mg	2840041008	64/F	396	429	34	Mod.	No	Interr.	No	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Empa 10mg	2840104004	76/M	698	703	6	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Empa 10mg	2840109007	80/F	139	140	2	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other

Race: White, Country: United States
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Empa 10mg	2840121017	85/M	617	618	2	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Empa 10mg	2840156016	66/M	104	118	15	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Empa 10mg	2840158003	72/F	143			Mild	No	NA	No	Unk	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Nephropathy (腎症)	P.trt E 10mg	2840156016	66/M	138	138	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	Empa 10mg	2840100001	82/M	745			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	Empa 10mg	2840104028	75/F	533	782*	250*	Mod.	No	No Chg.	No	Nrec	Other
Congenital, familial and genetic disorders (先天性、家族性および遺伝性障害)	Gastrointestinal arteriovenous malformation (胃腸管動静脈奇形)	Empa 10mg	2840094002	83/F	39	39	1	Mild	No	Interr.	No	Rcver	Other
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Chest pain (胸痛)	P.trt E 10mg	2840039005	86/F	713	723	11	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Gait disturbance (歩行障害)	Off-trt	2840094002	83/F	216	218	3	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Non-cardiac chest pain (非心臓性胸痛)	Empa 10mg	2840058003	43/F	46	47	2	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: United States
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Non-cardiac chest pain (非心臓性胸痛)	Empa 10mg	2840109007	80/F	623	624	2	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Avulsion fracture (剥離骨折)	Empa 10mg	2840156016	66/M	99	118	20	Mild	No	Interr.	No	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Fall (転倒)	Empa 10mg	2840063002	70/M	23	23	1	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Fall (転倒)	Empa 10mg	2840136001	81/M	374	374	1	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Humerus fracture (上腕骨骨折)	Empa 10mg	2840122003	73/M	585	601	17	Mod.	No	No Chg.	No	Seq	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Jaw fracture (顎の骨折)	Empa 10mg	2840047005	86/M	655	708	54	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Limb crushing injury (四肢圧挫損傷)	Empa 10mg	2840047005	86/M	9	16	8	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Limb injury (四肢損傷)	Empa 10mg	2840167004	75/M	211	297	87	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Skin laceration (皮膚裂傷)	Empa 10mg	2840091014	73/M	74	75	2	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

Race: White, Country: United States
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Skin laceration (皮膚裂傷)	Empa 10mg	2840136001	81/M	374			Mild	No	No Chg.	No	Unk	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Splenic rupture (脾破裂)	Empa 10mg	2840179003	80/M	40	45	6	Sev.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Subdural haematoma (硬膜下血腫)	Empa 10mg	2840122003	73/M	113	208	96	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Product issues (製品の問題)	Device lead issue (医療機器リード不具合)	Empa 10mg	2840120001	70/M	319	320	2	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: United States
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Cellulitis (蜂巣炎)	P.trt Plac	2840014003	76/M	327	344	18	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Cystitis (膀胱炎)	P.trt Plac	2840082010	78/M	260	267	8	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Osteomyelitis (骨髄炎)	P.trt Plac	2840116001	75/M	669	687	19	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	P.trt Plac	2840113003	66/M	313	320	8	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Sepsis (敗血症)	P.trt Plac	2840014003	76/M	327	344	18	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Urinary tract infection (尿路感染)	P.trt Plac	2840082010	78/M	89	97	9	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Urinary tract infection (尿路感染)	P.trt Plac	2840082010	78/M	123	132	10	Mod.	No	NA	Yes	Seq	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Urosepsis (尿路性敗血症)	P.trt Plac	2840082010	78/M	260	267	8	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	Splenic infarction (脾臓梗塞)	P.trt Plac	2840116001	75/M	106	110	5	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Endocrine disorders (内分泌障害)	Adrenal insufficiency (副腎機能不全)	P.trt Plac	2840167002	86/M	219	223	5	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Diabetes mellitus (糖尿病)	P.trt Plac	2840113003	66/M	313	320	8	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Life Thr./ Disab./ Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Failure to thrive (発育不全)	P.trt Plac	2840043006	88/M	37	60	24	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Disab.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: United States
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Type 2 diabetes mellitus (２型糖尿病)	P.trt Plac	2840116001	75/M	129	137	9	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Psychiatric disorders (精神障害)	Mental status changes (精神状態変化)	P.trt Plac	2840167002	86/M	219			Mod.	No	NA	No	Unk	Disab./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute left ventricular failure (急性左室不全)	P.trt Plac	2840017001	74/M	415	419	5	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial flutter (心房粗動)	P.trt Plac	2840116001	75/M	215	412	198	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac arrest (心停止)	P.trt Plac	2840167002	86/M	260	260	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	P.trt Plac	2840107007	53/M	117	143	27	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	P.trt Plac	2840017001	74/M	422	427	6	Sev.	No	NA	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	P.trt Plac	2840036003	80/M	781	784	4	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	P.trt Plac	2840082010	78/M	127	132	6	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	P.trt Plac	2840104003	82/F	85	85	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	P.trt Plac	2840114002	75/M	76	76	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	P.trt Plac	2840116001	75/M	334	344	11	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	P.trt Plac	2840167002	86/M	219	223	5	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2840017001	74/M	427	431	5	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2840041005	72/M	790	804	15	Mild	No	NA	Yes	Rcver	Other

Race: White, Country: United States
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2840113003	66/M	313			Sev.	No	Withdr.	Yes	Unk	Life Thr./ Disab./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiopulmonary failure (心肺不全)	P.trt Plac	2840052001	64/F	282	293	12	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	P.trt Plac	2840012006	62/M	79	81	3	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Hypotension (低血圧)	P.trt Plac	2840107007	53/M	114	129	16	Sev.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Hypovolaemic shock (血液量減少性ショック)	P.trt Plac	2840113003	66/M	313	320	8	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Life Thr./ Disab./ Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Peripheral ischaemia (末梢性虚血)	P.trt Plac	2840116001	75/M	132	137	6	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Peripheral ischaemia (末梢性虚血)	P.trt Plac	2840116001	75/M	293	300	8	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Peripheral ischaemia (末梢性虚血)	P.trt Plac	2840116001	75/M	425	440	16	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	P.trt Plac	2840082010	78/M	84	97	14	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	P.trt Plac	2840082010	78/M	127	132	6	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	P.trt Plac	2840082010	78/M	260	267	8	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.

Race: White, Country: United States
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pulmonary hypertension (肺高血圧症)	P.trt Plac	2840036003	80/M	709	784	76	Mod.	No	NA	No	Rcver	Other
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Respiratory failure (呼吸不全)	P.trt Plac	2840121024	80/M	217	217	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Abdominal hernia (腹部ヘルニア)	P.trt Plac	2840043005	68/M	72	117	46	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	P.trt Plac	2840116001	75/M	129	137	9	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	P.trt Plac	2840116001	75/M	217	221	5	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	P.trt Plac	2840116001	75/M	334	344	11	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	P.trt Plac	2840116001	75/M	743	747	5	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	P.trt Plac	2840170002	75/M	610	610*	1*	Mild	No	NA	No	Nrec	Other
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	Benign prostatic hyperplasia (良性前立腺肥大症)	P.trt Plac	2840082010	78/M	204	205	2	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Fall (転倒)	P.trt Plac	2840043005	68/M	149	149	1	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Fall (転倒)	P.trt Plac	2840043005	68/M	408	410	3	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Fall (転倒)	P.trt Plac	2840043006	88/M	25	30	6	Sev.	No	NA	Yes	Seq	Hosp.

Race: White, Country: United States
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Femur fracture (大腿骨骨折)	P.trt Plac	2840107007	53/M	114	171	58	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Disab.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Femur fracture (大腿骨骨折)	P.trt Plac	2840121024	80/M	212			Mod.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Meniscus injury (半月板損傷)	P.trt Plac	2840107007	53/M	114	171	58	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Disab.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Thermal burn (熱傷)	P.trt Plac	2840113003	66/M	337	339	3	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Product issues (製品の問題)	Device malfunction (医療機器機能不良)	P.trt Plac	2840036006	78/F	370	371	2	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: United States
Treatment: Post E10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Bronchitis (気管支炎)	P.trt E 10mg	2840039017	76/F	275	283	9	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Bronchitis (気管支炎)	P.trt E 10mg	2840039017	76/F	331	339	9	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Cellulitis (蜂巣炎)	P.trt E 10mg	2840066008	71/M	304	324	21	Mild	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Cellulitis (蜂巣炎)	P.trt E 10mg	2840066008	71/M	331	333	3	Mild	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Coronavirus infection (コロナウイルス感染)	P.trt E 10mg	2840039017	76/F	277	283	7	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Device related infection (医療機器関連感染)	P.trt E 10mg	2840114001	83/M	554	560	7	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	P.trt E 10mg	2840039017	76/F	452	458	7	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	P.trt E 10mg	2840041008	64/F	619	635	17	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Urinary tract infection (尿路感染)	P.trt E 10mg	2840020002	86/M	114	138	25	Mild	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Urosepsis (尿路性敗血症)	P.trt E 10mg	2840039017	76/F	452	458	7	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
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）)	Basal cell carcinoma (基底細胞癌)	P.trt E 10mg	2840104010	74/M	525	778	254	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Disab.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Dehydration (脱水)	P.trt E 10mg	2840039017	76/F	446	451	6	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.

Race: White, Country: United States
Treatment: Post E10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hypoglycaemia (低血糖)	P.trt E 10mg	2840039017	76/F	446	451	6	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hypokalaemia (低カリウム血症)	P.trt E 10mg	2840039017	76/F	304	308	5	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Dementia (認知症)	P.trt E 10mg	2840179003	80/M	395	406*	12*	Mild	No	NA	No	Nrec	Other
Nervous system disorders (神経系障害)	Dizziness (浮動性めまい)	P.trt E 10mg	2840039017	76/F	348	355	8	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Metabolic encephalopathy (代謝性脳症)	P.trt E 10mg	2840039017	76/F	446	451	6	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Syncope (失神)	P.trt E 10mg	2840039017	76/F	326	330	5	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作)	P.trt E 10mg	2840041008	64/F	624	625	2	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Life Thr./ Disab.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute left ventricular failure (急性左室不全)	P.trt E 10mg	2840020002	86/M	144	146	3	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute left ventricular failure (急性左室不全)	P.trt E 10mg	2840039017	76/F	55	60	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute left ventricular failure (急性左室不全)	P.trt E 10mg	2840039017	76/F	207	225	19	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute left ventricular failure (急性左室不全)	P.trt E 10mg	2840122004	77/M	417			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	P.trt E 10mg	2840081002	80/M	724	734	11	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	P.trt E 10mg	2840107004	67/F	432	448*	17*	Mod.	No	NA	Yes	Nrec	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: United States
Treatment: Post E10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial flutter (心房粗動)	P.trt E 10mg	2840107004	67/F	432	448*	17*	Sev.	No	NA	Yes	Nrec	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac arrest (心停止)	P.trt E 10mg	2840122004	77/M	439	439	1	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	P.trt E 10mg	2840039017	76/F	331	339	9	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	P.trt E 10mg	2840041008	64/F	684	689	6	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	P.trt E 10mg	2840100001	82/M	816			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	P.trt E 10mg	2840011005	80/M	121			Sev.	No	NA	No	Unk	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	P.trt E 10mg	2840039005	86/F	720	722	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	P.trt E 10mg	2840039017	76/F	446	458	13	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	P.trt E 10mg	2840047005	86/M	811	833*	23*	Mod.	No	NA	No	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	P.trt E 10mg	2840058003	43/F	154	162	9	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	P.trt E 10mg	2840058003	43/F	384	396	13	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	P.trt E 10mg	2840058003	43/F	437	440	4	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	P.trt E 10mg	2840058003	43/F	536			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	P.trt E 10mg	2840100001	82/M	836	836	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: United States
Treatment: Post E10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2840020002	86/M	114	138	25	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2840039017	76/F	461	461	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2840066008	71/M	161	173	13	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2840107004	67/F	432	434	3	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2840109009	58/M	547	549	3	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2840109009	58/M	634	654	21	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2840142003	74/M	205	208	4	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2840142003	74/M	212	222	11	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Coronary artery disease (冠動脈疾患)	P.trt E 10mg	2840046007	60/F	524	526	3	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Coronary artery disease (冠動脈疾患)	P.trt E 10mg	2840109009	58/M	663	696	34	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ischaemic cardiomyopathy (虚血性心筋症)	P.trt E 10mg	2840142003	74/M	241	241	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Pulseless electrical activity (無脈性電気活動)	P.trt E 10mg	2840041008	64/F	625	625	1	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular fibrillation (心室細動)	P.trt E 10mg	2840047005	86/M	811	812	2	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	P.trt E 10mg	2840114001	83/M	603	621	19	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: United States
Treatment: Post E10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Vascular disorders (血管障害)	Deep vein thrombosis (深部静脈血栓症)	P.trt E 10mg	2840039017	76/F	356	357	2	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Deep vein thrombosis (深部静脈血栓症)	P.trt E 10mg	2840041008	64/F	622	764*	143*	Mod.	No	NA	Yes	Nrec	Other
Vascular disorders (血管障害)	Hypertension (高血圧)	P.trt E 10mg	2840039017	76/F	166	169	4	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Hypotension (低血圧)	P.trt E 10mg	2840020002	86/M	114	138	25	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Hypotension (低血圧)	P.trt E 10mg	2840039017	76/F	113	116	4	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Hypotension (低血圧)	P.trt E 10mg	2840039017	76/F	277	283	7	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Hypotension (低血圧)	P.trt E 10mg	2840039017	76/F	360	364	5	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Hypotension (低血圧)	P.trt E 10mg	2840039017	76/F	446	451	6	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Hypotension (低血圧)	P.trt E 10mg	2840039017	76/F	452	458	7	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Hypotension (低血圧)	P.trt E 10mg	2840107004	67/F	432	433	2	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	P.trt E 10mg	2840039005	86/F	730			Mod.	No	No Chg.	Yes	Unk	Life Thr.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Dyspnoea (呼吸困難)	P.trt E 10mg	2840039017	76/F	452	458	7	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pleural effusion (胸水)	P.trt E 10mg	2840109009	58/M	667	669	3	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: United States
Treatment: Post E10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Respiratory arrest (呼吸停止)	P.trt E 10mg	2840039005	86/F	730	730	1	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Respiratory failure (呼吸不全)	P.trt E 10mg	2840039017	76/F	452	458	7	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Nausea (悪心)	P.trt E 10mg	2840039005	86/F	721			Mod.	No	No Chg.	Yes	Unk	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Vomiting (嘔吐)	P.trt E 10mg	2840039005	86/F	727			Mod.	No	No Chg.	Yes	Unk	Hosp.
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Hepatocellular injury (肝細胞損傷)	P.trt E 10mg	2840066008	71/M	602	602*	1*	Mod.	No	NA	No	Nrec	Other
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	Arthralgia (関節痛)	P.trt E 10mg	2840179003	80/M	302	302	1	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	Musculoskeletal chest pain (筋骨格系胸痛)	P.trt E 10mg	2840109009	58/M	663	669	7	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	Musculoskeletal pain (筋骨格痛)	P.trt E 10mg	2840039017	76/F	360	364	5	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	P.trt E 10mg	2840109009	58/M	667	676	10	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	P.trt E 10mg	2840122004	77/M	426			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Chronic kidney disease (慢性腎臓病)	P.trt E 10mg	2840041008	64/F	620	764*	145*	Sev.	No	NA	No	Nrec	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	End stage renal disease (末期腎疾患)	P.trt E 10mg	2840066008	71/M	330	602*	273*	Sev.	No	NA	No	Nrec	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: White, Country: United States
Treatment: Post E10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	P.trt E 10mg	2840011005	80/M	154	154	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Multiple organ dysfunction syndrome (多臓器機能不全症候群)	P.trt E 10mg	2840136001	81/M	386	386	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
Investigations (臨床検査)	Influenza A virus test positive (A型インフルエンザウイルス検査陽性)	P.trt E 10mg	2840041008	64/F	686			Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Fall (転倒)	P.trt E 10mg	2840039017	76/F	360	364	5	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Fall (転倒)	P.trt E 10mg	2840100001	82/M	832			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Black/ African-American, Country: Brazil
Treatment: Screening

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Diabetic metabolic decompensation (糖尿病性代謝代償不全)	Screening	2076011226	67/M	-14	241	255	Mod.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Other
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Drug-induced liver injury (薬物性肝障害)	Screening	2076010014	60/F	-13	602*	615*	Mod.	No	NA	No	Nrec	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Black/ African-American, Country: Brazil
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Gastroenteritis (胃腸炎)	Placebo	2076020010	86/M	511	522	12	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2076013016	54/M	46	65	20	Mod.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2076024019	73/F	522	528	7	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Urinary tract infection (尿路感染)	Off-trt	2076012008	82/M	64	72	9	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
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）)	Prostate cancer (前立腺癌)	Placebo	2076037016	57/M	121	599	479	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Diabetic metabolic decompensation (糖尿病性代謝代償不全)	Placebo	2076014046	59/M	162	172	11	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Metabolic acidosis (代謝性アシドーシス)	Placebo	2076020010	86/M	511	523	13	Sev.	Yes	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Haemorrhagic stroke (出血性卒中)	Placebo	2076012013	70/M	347	367	21	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Seizure (痙攣発作)	Placebo	2076002026	58/M	9	9	1	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Nervous system disorders (神経系障害)	Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作)	Placebo	2076028011	72/F	522	523	2	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作)	Placebo	2076034021	75/F	217	225	9	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Angina pectoris (狭心症)	Placebo	2076011147	59/F	18	21	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Placebo	2076024019	73/F	522	682*	161*	Mod.	No	Interr.	Yes	Nrec	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Black/ African-American, Country: Brazil
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076002004	41/M	76	97	22	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076002004	41/M	104	202	99	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076002004	41/M	360	365	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076005021	69/M	83	85	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076009024	74/F	143	577*	435*	Sev.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076010016	71/M	73	73	1	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076010016	71/M	159	191	33	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076011003	71/M	601	639	39	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076011028	45/M	216	238	23	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076011028	45/M	282	282	1	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2076011028	45/M	754			Sev.	No	Interr.	Yes	Unk	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076011215	43/M	292	331*	40*	Mild	No	No Chg.	No	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076011237	66/F	118	123	6	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076011237	66/F	195	202	8	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076011240	64/M	22	42	21	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076012008	82/M	41	61	21	Mod.	No	Interr.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Off-trt	2076012008	82/M	64	72	9	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2076012013	70/M	348	367	20	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Off-trt	2076012016	71/M	301	501	201	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076013016	54/M	46	65	20	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076014024	62/M	199	326	128	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076014046	59/M	162	172	11	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076014046	59/M	351	375	25	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076020009	62/F	461	532	72	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076020009	62/F	538	572	35	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Off-trt	2076020010	86/M	519	527	9	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076020030	61/F	64	79	16	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076020032	62/M	62	67	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Black/ African-American, Country: Brazil
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076021015	73/F	47	57	11	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076021015	73/F	108*	170	63*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076021015	73/F	381	412	32	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076022031	59/M	212	285	74	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076024001	47/F	137	150	14	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076024001	47/F	707	724	18	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076024019	73/F	522	682*	161*	Mod.	No	Interr.	Yes	Nrec	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076030048	57/F	78	95	18	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076030048	57/F	324	331	8	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076030051	70/M	71	92	22	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076031007	57/M	520	551	32	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076031008	61/F	126	155	30	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076032018	57/F	61	222	162	Sev.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076034001	58/F	29	38	10	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076034001	58/F	79	92	14	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076034001	58/F	138	175	38	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076034001	58/F	272	301	30	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076034001	58/F	336	377	42	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076034001	58/F	456	479	24	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076034008	81/M	138	222	85	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076034008	81/M	472	491	20	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076037038	59/M	110	114	5	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076037038	59/M	194	196	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076037038	59/M	204	208	5	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076037038	59/M	348	351	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076037052	60/M	58	92	35	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076037052	60/M	183	186	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Black/ African-American, Country: Brazil
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Congestive cardiomyopathy (うっ血性心筋症)	P.trt Plac	2076024023	29/M	236	236	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	P.trt Plac	2076011069	67/M	505	505	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular arrhythmia (心室性不整脈)	Placebo	2076010014	60/F	155	291	137	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Arteriosclerosis (動脈硬化症)	P.trt Plac	2076011069	67/M	505			Sev.	No	NA	No	Unk	Other
Vascular disorders (血管障害)	Hypertensive crisis (高血圧クリーゼ)	Placebo	2076011003	71/M	231	231	1	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Acute pulmonary oedema (急性肺水腫)	P.trt Plac	2076011069	67/M	505			Sev.	No	NA	No	Unk	Other
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Dyspnoea (呼吸困難)	Placebo	2076002026	58/M	9			Sev.	No	NA	No	Unk	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Dyspnoea (呼吸困難)	Placebo	2076012016	71/M	272	281	10	Sev.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Diarrhoea (下痢)	Off-trt	2076012016	71/M	558	571	14	Sev.	Yes	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Upper gastrointestinal haemorrhage (上部消化管出血)	Placebo	2076037038	59/M	110	114	5	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Hepatic failure (肝不全)	Placebo	2076009044	52/M	317	429*	113*	Mild	No	No Chg.	No	Nrec	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Black/ African-American, Country: Brazil
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	Angioedema (血管浮腫)	Placebo	2076028003	50/M	322	324	3	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	Angioedema (血管浮腫)	Placebo	2076028003	50/M	372	392	21	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	Angioedema (血管浮腫)	Placebo	2076028003	50/M	416	416	1	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	Angioedema (血管浮腫)	Placebo	2076028003	50/M	494	496	3	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	P.trt Plac	2076011028	45/M	754	782	29	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Placebo	2076011029	60/F	371	813*	443*	Mod.	No	No Chg.	No	Nrec	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Placebo	2076014046	59/M	162	172	11	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Chronic kidney disease (慢性腎臓病)	Placebo	2076013016	54/M	46	65	20	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Nephropathy (腎症)	Placebo	2076009049	69/F	225	450*	226*	Sev.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	Placebo	2076034001	58/F	30	59	30	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	Placebo	2076010016	71/M	267	267	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Black/ African-American, Country: Brazil
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Craniocerebral injury (頭蓋脳損傷)	Placebo	2076002026	58/M	9	11	3	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
Product issues (製品の問題)	Device malfunction (医療機器機能不良)	Placebo	2076028003	50/M	123	124	2	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Black/ African-American, Country: Brazil
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Peritonitis bacterial (細菌性腹膜炎)	Empa 10mg	2076030018	77/M	361	373	13	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	P.trt E 10mg	2076009011	62/F	186			Sev.	No	NA	No	Unk	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2076011072	64/M	162	178	17	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2076011072	64/M	486	501	16	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2076011112	71/M	133	135	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2076011159	72/M	301	315	15	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2076022009	67/M	7	19	13	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Urinary tract infection (尿路感染)	Empa 10mg	2076005060	79/M	134	150	17	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Urinary tract infection (尿路感染)	P.trt E 10mg	2076005060	79/M	228	233	6	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Urosepsis (尿路性敗血症)	Empa 10mg	2076009052	59/F	88	96	9	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Dehydration (脱水)	Empa 10mg	2076005022	69/M	22	33	12	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Hepatic encephalopathy (肝性脳症)	Empa 10mg	2076030018	77/M	361			Sev.	No	Interr.	Yes	Unk	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Syncope (失神)	Empa 10mg	2076027005	62/F	155	155	1	Mod.	No	NA	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	P.trt E 10mg	2076011169	53/F	408	414	7	Sev.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Black/ African-American, Country: Brazil
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	P.trt E 10mg	2076017076	54/M	348	348	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	Empa 10mg	2076024043	59/F	97	97	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Angina unstable (不安定狭心症)	Empa 10mg	2076011185	57/M	356	359	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Empa 10mg	2076005023	58/M	550	559	10	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	P.trt E 10mg	2076025003	79/M	745	756	12	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076002032	38/M	97	137	41	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076005022	69/M	40	68	29	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076005023	58/M	463	471	9	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076005060	79/M	188	194	7	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2076005060	79/M	228	233	6	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Off-trt	2076009011	62/F	90			Sev.	No	Withdr.	No	Unk	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Off-trt	2076011072	64/M	560	608	49	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076011159	72/M	148	155	8	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076011159	72/M	301	315	15	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076011159	72/M	353	358	6	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076011159	72/M	382	393	12	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp./ Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Black/ African-American, Country: Brazil
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076020021	53/F	161	189	29	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076024033	47/M	512	533	22	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076027005	62/F	500	513	14	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076027005	62/F	657	673	17	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076030018	77/M	293	294	2	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076030018	77/M	298	336	39	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076031030	55/M	415	420	6	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular fibrillation (心室細動)	Empa 10mg	2076020011	73/M	59	59	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Vascular disorders (血管障害)	Hypertensive crisis (高血圧クリーゼ)	Empa 10mg	2076011007	70/F	223	223	1	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Vascular disorders (血管障害)	Hypertensive crisis (高血圧クリーゼ)	Empa 10mg	2076011052	48/M	99	99	1	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Vascular disorders (血管障害)	Orthostatic hypotension (起立性低血圧)	Empa 10mg	2076027005	62/F	344	344	1	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Other
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Acute pulmonary oedema (急性肺水腫)	Empa 10mg	2076025003	79/M	574	575	2	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	Empa 10mg	2076027005	62/F	501	513	13	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.

Race: Black/ African-American, Country: Brazil
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pulmonary embolism (肺塞栓症)	Empa 10mg	2076014015	42/F	105	107	3	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Constipation (便秘)	Empa 10mg	2076005022	69/M	22	33	12	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Incarcerated inguinal hernia (嵌頓鼠径ヘルニア)	Empa 10mg	2076025003	79/M	573	579	7	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Empa 10mg	2076009011	62/F	32			Mod.	Yes	No Chg.	No	Unk	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Empa 10mg	2076011008	61/F	373	801*	429*	Mild	Yes	No Chg.	No	Nrec	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Empa 10mg	2076011009	66/F	373	804*	432*	Mild	Yes	No Chg.	No	Nrec	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Nephrolithiasis (腎結石症)	Empa 10mg	2076005060	79/M	134	150	17	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	P.trt E 10mg	2076011052	48/M	387	387	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Sudden cardiac death (心突然死)	P.trt E 10mg	2076024032	60/M	223	223	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Sudden death (突然死)	Empa 10mg	2076014027	86/M	341	341	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Bladder injury (膀胱損傷)	Empa 10mg	2076011112	71/M	477	703*	227*	Sev.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Black/ African-American, Country: Brazil
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Postoperative wound infection (術後創感染)	P.trt Plac	2076032018	57/F	594	599*	6*	Mod.	No	NA	Yes	Nrec	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Septic shock (敗血症性ショック)	P.trt Plac	2076032018	57/F	239	279	41	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	P.trt Plac	2076020009	62/F	774	774	1	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2076012008	82/M	153	175	23	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2076012008	82/M	409	409	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2076014078	69/F	282	287	6	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Arterial occlusive disease (動脈閉塞性疾患)	P.trt Plac	2076032018	57/F	226	243	18	Sev.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Acute respiratory failure (急性呼吸不全)	P.trt Plac	2076032018	57/F	248	256	9	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Diarrhoea (下痢)	P.trt Plac	2076032018	57/F	594	599*	6*	Mild	No	NA	Yes	Nrec	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Melaena (メレナ)	P.trt Plac	2076032018	57/F	220	223	4	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal failure (腎不全)	P.trt Plac	2076009024	74/F	577	577*	1*	Mod.	No	NA	No	Nrec	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal failure (腎不全)	P.trt Plac	2076032018	57/F	222	599*	378*	Sev.	No	NA	No	Nrec	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Granuloma (肉芽腫)	P.trt Plac	2076032018	57/F	459	485	27	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Black/ African-American, Country: Brazil
Treatment: Post E10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Psychiatric disorders (精神障害)	Drug abuse (薬物乱用)	P.trt E 10mg	2076009014	43/M	535	535	1	Sev.	No	NA	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2076005064	61/M	247	255	9	Mild	No	NA	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2076009014	43/M	535	536	2	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2076009067	33/F	188	211*	24*	Sev.	No	NA	No	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2076011112	71/M	695	703*	9*	Mod.	No	NA	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2076011132	60/M	625	634	10	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiogenic shock (心原性ショック)	P.trt E 10mg	2076009011	62/F	193	195	3	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Black/ African-American, Country: Canada
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Urinary tract infection (尿路感染)	Placebo	2124035001	81/M	112	120	9	Mod.	Yes	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial flutter (心房粗動)	Placebo	2124045003	74/M	85	324*	240*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2124045003	74/M	85	93	9	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2124046006	51/M	13	43	31	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2124045003	74/M	142	148	7	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Gastrointestinal vascular malformation haemorrhagic (胃腸血管奇形出血)	Placebo	2124045003	74/M	230	239	10	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Placebo	2124046006	51/M	252	267	16	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Black/ African-American, Country: Canada
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia influenzal (インフルエンザ性肺炎)	Empa 10mg	2124046007	77/F	269	277	9	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Gout (痛風)	Empa 10mg	2124007002	85/M	185	198	14	Mild	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Gout (痛風)	Empa 10mg	2124007002	85/M	859	889	31	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2124006004	35/M	8	15	8	Mild	No	NA	Yes	Rcver	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Black/ African-American, Country: Canada
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	P.trt Plac	2124035001	81/M	248	287	40	Mild	No	NA	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	P.trt Plac	2124035001	81/M	381	381	1	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial flutter (心房粗動)	P.trt Plac	2124035001	81/M	377	377	1	Mild	No	NA	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	P.trt Plac	2124035001	81/M	288	304	17	Mild	No	NA	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	P.trt Plac	2124042003	52/M	203	204	2	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Black/ African-American, Country: United Kingdom
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Placebo	2826007001	76/M	498	704	207	Sev.	Yes	Withdr.	No	Rcver	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Black/ African-American, Country: United Kingdom
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2826007006	44/F	68	70	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Empa 10mg	2826007006	44/F	65	70	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2826007006	44/F	279*			Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2826007006	44/F	410	412	3	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2826007006	44/F	530	538	9	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Mitral valve incompetence (僧帽弁閉鎖不全症)	Empa 10mg	2826007006	44/F	391	768*	378*	Sev.	No	Withdr.	No	Nrec	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pulmonary hypertension (肺高血圧症)	Empa 10mg	2826007006	44/F	392	768*	377*	Mild	No	No Chg.	No	Nrec	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Black/ African-American, Country: United Kingdom
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	P.trt Plac	2826007001	76/M	546	579	34	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Sepsis (敗血症)	P.trt Plac	2826007001	76/M	546	579	34	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2826007001	76/M	546	579	34	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2826007001	76/M	734	756	23	Mod.	No	NA	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2826007001	76/M	860	888	29	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2826007001	76/M	901	984*	84*	Sev.	No	NA	Yes	Nrec	Other
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Pancreatic necrosis (膵壊死)	P.trt Plac	2826007001	76/M	546	579	34	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Black/ African-American, Country: United States
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Bronchitis (気管支炎)	Off-trt	2840058004	62/M	344	349	6	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	COVID-19 (ＣＯＶＩＤ－１９)	Placebo	2840156015	84/M	362	386	25	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp./ Other
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Cystitis (膀胱炎)	Placebo	2840023022	40/F	31	33	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Eye abscess (眼膿瘍)	Placebo	2840094004	79/M	77			Mild	No	No Chg.	Yes	Unk	Other
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Influenza (インフルエンザ)	Placebo	2840058004	62/M	44	53	10	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pelvic abscess (骨盤膿瘍)	Placebo	2840023022	40/F	295	313	19	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2840058004	62/M	630	640	11	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2840170003	50/M	88	93	6	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Urinary tract infection (尿路感染)	Placebo	2840041013	59/F	52	59	8	Sev.	Yes	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
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）)	Bladder cancer stage IV (膀胱癌第４期)	Placebo	2840023022	40/F	136	527*	392*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
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）)	Hepatic cancer (肝癌)	Placebo	2840094004	79/M	84			Mild	No	Interr.	No	Unk	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Black/ African-American, Country: United States
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
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）)	Hypergammaglobulinaemia benign monoclonal (良性単クローン性高γグロブリン血症)	P.trt Plac	2840104009	61/M	365			Sev.	No	NA	No	Unk	Hosp.
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）)	Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	Placebo	2840094004	79/M	98	170	73	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Other
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）)	Metastatic carcinoma of the bladder (遠隔転移を伴う膀胱癌)	Placebo	2840023022	40/F	176	527*	352*	Sev.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Hosp.
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）)	Non-Hodgkin's lymphoma (非ホジキンリンパ腫)	Placebo	2840104024	77/M	12			Mod.	No	No Chg.	Yes	Unk	Other
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	Anaemia (貧血)	Placebo	2840023022	40/F	295	303	9	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	Anaemia (貧血)	Placebo	2840104047	50/M	447	471	25	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	Blood loss anaemia (失血性貧血)	Placebo	2840104013	79/F	18	34	17	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Black/ African-American, Country: United States
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Acidosis (アシドーシス)	Placebo	2840104047	50/M	447	471	25	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Disab.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Acidosis (アシドーシス)	Placebo	2840156009	79/F	131	144	14	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Gout (痛風)	Placebo	2840104024	77/M	303	308	6	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hyperglycaemia (高血糖)	Placebo	2840156009	79/F	131	139	9	Mod.	No	Interr.	No	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hyperkalaemia (高カリウム血症)	Placebo	2840156015	84/M	22	168	147	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hypoglycaemia (低血糖)	Placebo	2840164006	75/M	40	42	3	Sev.	Yes	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hypokalaemia (低カリウム血症)	Placebo	2840023020	52/M	354	355	2	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hypokalaemia (低カリウム血症)	Placebo	2840104050	49/M	22	24	3	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hypovolaemia (血液量減少症)	Placebo	2840164006	75/M	40	42	3	Sev.	Yes	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Psychiatric disorders (精神障害)	Drug abuse (薬物乱用)	Placebo	2840104047	50/M	424	427	4	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

Race: Black/ African-American, Country: United States
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebrovascular accident (脳血管発作)	Placebo	2840041003	65/F	760	767	8	Sev.	No	Interr.	Yes	Seq	Life Thr./ Disab./ Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebrovascular accident (脳血管発作)	Placebo	2840156009	79/F	131	144	14	Mod.	No	Interr.	No	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Hypoxic-ischaemic encephalopathy (低酸素性虚血性脳症)	Placebo	2840104047	50/M	460	471	12	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Lumbar radiculopathy (腰髄神経根障害)	Placebo	2840164004	67/M	257	257	1	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Nervous system disorders (神経系障害)	Syncope (失神)	Placebo	2840023014	46/F	29	33	5	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Syncope (失神)	Placebo	2840104056	46/M	11	12	2	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Syncope (失神)	Placebo	2840104056	46/M	37	40	4	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute left ventricular failure (急性左室不全)	Placebo	2840104056	46/M	103			Sev.	No	Interr.	No	Unk	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	Placebo	2840104008	76/F	180	180	1	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Placebo	2840023020	52/M	354	354	1	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Placebo	2840041003	65/F	759	759	1	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Life Thr.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	P.trt Plac	2840041003	65/F	816	818	3	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.

Race: Black/ African-American, Country: United States
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Placebo	2840104024	77/M	443			Sev.	No	No Chg.	No	Unk	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Placebo	2840104047	50/M	447	471	25	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Placebo	2840156009	79/F	131	144	14	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Bradycardia (徐脈)	Placebo	2840164006	75/M	40	42	3	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac arrest (心停止)	Placebo	2840023020	52/M	354	354	1	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac arrest (心停止)	Placebo	2840104047	50/M	455	455	1	Sev.	No	No Chg.	No	Seq	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac arrest (心停止)	Placebo	2840104050	49/M	22	24	3	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac arrest (心停止)	Placebo	2840156009	79/F	131	144	14	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac arrest (心停止)	Placebo	2840156009	79/F	422	422	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Placebo	2840004002	52/M	131	154	24	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Placebo	2840041003	65/F	753	767	15	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	P.trt Plac	2840041003	65/F	815	822	8	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Off-trt	2840041013	59/F	60	79	20	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Off-trt	2840041013	59/F	85	100	16	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Off-trt	2840088002	56/M	118	125	8	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Black/ African-American, Country: United States
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Placebo	2840104008	76/F	237	240	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Placebo	2840104009	61/M	362	395	34	Sev.	No	Withdr.	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Placebo	2840104013	79/F	18	34	17	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	P.trt Plac	2840156015	84/M	370	386	17	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2840010002	53/F	112	122	11	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2840010002	53/F	215	225	11	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2840010002	53/F	411	428	18	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2840012002	61/M	56	73	18	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2840012002	61/M	458	467	10	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2840023014	46/F	5	7	3	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2840023020	52/M	25	33	9	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2840023020	52/M	354	363	10	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2840104015	59/M	290	291	2	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2840104015	59/M	364	367	4	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2840104015	59/M	416	419	4	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Black/ African-American, Country: United States
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2840104024	77/M	443			Sev.	No	No Chg.	No	Unk	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2840104047	50/M	447	471	25	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2840137003	55/F	82	89	8	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2840137003	55/F	139	141	3	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2840137003	55/F	141	687*	547*	Sev.	No	Withdr.	Yes	Nrec	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2840164006	75/M	96	98	3	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2840004002	52/M	473	481	9	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2840004002	52/M	609	619	11	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2840004002	52/M	619	633	15	Mod.	No	Interr.	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2840004002	52/M	634	665	32	Mod.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2840023014	46/F	685	687	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2840023022	40/F	10	14	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2840023022	40/F	410	420	11	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2840087004	69/M	16	59	44	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2840088002	56/M	360	367	8	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2840104008	76/F	634			Mod.	No	No Chg.	Yes	Unk	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2840156001	66/F	296	310	15	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2840156009	79/F	131	144	14	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Black/ African-American, Country: United States
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2840164008	76/F	89	97	9	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2840170003	50/M	364	365	2	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2840185002	60/M	2	8	7	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2840185002	60/M	89	395*	307*	Mod.	No	Withdr.	Yes	Nrec	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac ventricular thrombosis (心室血栓症)	Off-trt	2840041013	59/F	92	293	202	Mild	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiogenic shock (心原性ショック)	Placebo	2840023020	52/M	354	356	3	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiogenic shock (心原性ショック)	P.trt Plac	2840041003	65/F	817	818	2	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Life Thr./ Disab./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiogenic shock (心原性ショック)	Placebo	2840104008	76/F	634	634	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiogenic shock (心原性ショック)	Placebo	2840104056	46/M	134	134	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Coronary artery disease (冠動脈疾患)	Placebo	2840058004	62/M	769	769	1	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Left ventricular failure (左室不全)	Placebo	2840171006	57/F	67	71	5	Mild	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	P.trt Plac	2840156015	84/M	370	386	17	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Pulseless electrical activity (無脈性電気活動)	Placebo	2840023020	52/M	354	354	1	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Life Thr./ Other

Race: Black/ African-American, Country: United States
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	P.trt Plac	2840041003	65/F	815	818	4	Sev.	No	NA	No	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Placebo	2840104013	79/F	18	34	17	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Off-trt	2840104056	46/M	16	22	7	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Deep vein thrombosis (深部静脈血栓症)	P.trt Plac	2840156015	84/M	370	386	17	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Hypertensive emergency (高血圧緊急症)	Off-trt	2840058004	62/M	347	349	3	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Vascular disorders (血管障害)	Hypertensive urgency (高血圧切迫症)	Off-trt	2840058004	62/M	47	49	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Vascular disorders (血管障害)	Hypotension (低血圧)	Placebo	2840023022	40/F	295	303	9	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Acute respiratory failure (急性呼吸不全)	Placebo	2840023020	52/M	354	356	3	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Acute respiratory failure (急性呼吸不全)	P.trt Plac	2840156015	84/M	370	386	17	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pleural effusion (胸水)	P.trt Plac	2840023022	40/F	410	424	15	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pulmonary hypertension (肺高血圧症)	Placebo	2840137003	55/F	139	687*	549*	Mod.	No	No Chg.	No	Nrec	Other
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pulmonary oedema (肺水腫)	Placebo	2840137003	55/F	141	687*	547*	Sev.	No	No Chg.	No	Nrec	Other

Race: Black/ African-American, Country: United States
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Abdominal pain (腹痛)	Placebo	2840041013	59/F	42	44	3	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Gastrointestinal haemorrhage (胃腸出血)	Placebo	2840104013	79/F	18	34	17	Sev.	No	Withdr.	No	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Nausea (悪心)	Placebo	2840041013	59/F	40	44	5	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Pancreatitis acute (急性膵炎)	Placebo	2840041009	51/M	125	127	3	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Small intestinal obstruction (小腸閉塞)	Placebo	2840104008	76/F	313	316	4	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Upper gastrointestinal haemorrhage (上部消化管出血)	P.trt Plac	2840041013	59/F	176	177	2	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Vomiting (嘔吐)	Placebo	2840041013	59/F	40	44	5	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	Angioedema (血管浮腫)	Placebo	2840121014	63/F	344	374	31	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	Musculoskeletal chest pain (筋骨格系胸痛)	Placebo	2840104002	70/F	456	458	3	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	Osteoarthritis (変形性関節症)	Placebo	2840004002	52/M	358	360	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	P.trt Plac	2840010002	53/F	415			Mod.	Yes	NA	No	Unk	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Placebo	2840012005	65/M	340	340	1	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other

Race: Black/ African-American, Country: United States
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Placebo	2840023020	52/M	291	353	63	Mod.	No	No Chg.	No	Seq	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Placebo	2840023020	52/M	354	366	13	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Placebo	2840041003	65/F	760	778	19	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Placebo	2840104013	79/F	18	34	17	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Placebo	2840104024	77/M	180	183	4	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Placebo	2840104024	77/M	443	445	3	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Placebo	2840164006	75/M	40	42	3	Sev.	Yes	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Chronic kidney disease (慢性腎臓病)	P.trt Plac	2840104009	61/M	365			Sev.	No	NA	No	Unk	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Haematuria (血尿)	Placebo	2840023022	40/F	251	258	8	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Hydronephrosis (水腎症)	Placebo	2840023022	40/F	10	14	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	P.trt Plac	2840185002	60/M	89	395*	307*	Mod.	No	NA	No	Nrec	Life Thr./ Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Urinary retention (尿閉)	Placebo	2840023022	40/F	209	214	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Medical device site haematoma (医療機器使用部位血腫)	Placebo	2840104024	77/M	209	210	2	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

Race: Black/ African-American, Country: United States
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Non-cardiac chest pain (非心臓性胸痛)	Placebo	2840023014	46/F	685	687	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Non-cardiac chest pain (非心臓性胸痛)	Placebo	2840072004	62/F	435	437	3	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Non-cardiac chest pain (非心臓性胸痛)	Placebo	2840104002	70/F	187	187	1	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Non-cardiac chest pain (非心臓性胸痛)	Placebo	2840104015	59/M	454	455	2	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Non-cardiac chest pain (非心臓性胸痛)	Placebo	2840104047	50/M	447	447	1	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Vascular device occlusion (血管デバイス閉塞)	P.trt Plac	2840137003	55/F	150	150	1	Mod.	No	NA	No	Rcver	Other
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Hip fracture (股関節部骨折)	Placebo	2840156015	84/M	266	274	9	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Multiple injuries (多発性外傷)	Placebo	2840004002	52/M	90	90	1	Sev.	No	Interr.	Yes	Seq	Disab./ Hosp.

Race: Black/ African-American, Country: United States
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Road traffic accident (交通事故)	Placebo	2840004002	52/M	90	90	1	Sev.	No	Interr.	Yes	Seq	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Black/ African-American, Country: United States
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Appendicitis (虫垂炎)	Empa 10mg	2840121007	62/F	353	358	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Cellulitis (蜂巣炎)	Empa 10mg	2840104057	66/M	256	262	7	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Cellulitis (蜂巣炎)	Empa 10mg	2840164003	75/M	262	268	7	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Gastroenteritis (胃腸炎)	Empa 10mg	2840121007	62/F	202	208	7	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Osteomyelitis (骨髄炎)	Empa 10mg	2840091036	64/M	13	18	6	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pharyngitis (咽頭炎)	Empa 10mg	2840164003	75/M	262	268	7	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2840104054	57/F	226	230	5	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Septic shock (敗血症性ショック)	Empa 10mg	2840104042	77/F	113	125	13	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
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）)	Invasive ductal breast carcinoma (浸潤性乳管癌)	Empa 10mg	2840081005	55/F	21	483*	463*	Mod.	No	Interr.	Yes	Nrec	Hosp.
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）)	Metastases to spine (脊椎転移)	P.trt E 10mg	2840104042	77/F	119			Sev.	No	NA	No	Unk	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Black/ African-American, Country: United States
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
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）)	Ovarian adenoma (卵巣腺腫)	Empa 10mg	2840091017	54/F	328	329	2	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	Thrombocytopenia (血小板減少症)	Off-trt	2840104027	83/M	533	537	5	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hyperglycaemic hyperosmolar nonketotic syndrome (高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群)	Empa 10mg	2840091004	63/M	673	675	3	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Lactic acidosis (乳酸アシドーシス)	Empa 10mg	2840121007	62/F	211	213	3	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebrovascular accident (脳血管発作)	P.trt E 10mg	2840164009	72/F	123	127	5	Sev.	No	Withdr.	Yes	Seq	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Dysarthria (構語障害)	Empa 10mg	2840012027	62/M	78	80	3	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Hemiparesis (不全片麻痺)	Empa 10mg	2840095001	54/F	351	355	5	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	Empa 10mg	2840121007	62/F	43	47	5	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Migraine (片頭痛)	Empa 10mg	2840121007	62/F	422	424	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Presyncope (失神寸前の状態)	Empa 10mg	2840104012	62/F	773	774	2	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Spinal cord compression (脊髄圧迫)	Empa 10mg	2840081005	55/F	399	429	31	Sev.	No	Interr.	Yes	Seq	Hosp.

Race: Black/ African-American, Country: United States
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Nervous system disorders (神経系障害)	Syncope (失神)	Empa 10mg	2840121007	62/F	207	207	1	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute left ventricular failure (急性左室不全)	Empa 10mg	2840046010	63/M	252	255	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	P.trt E 10mg	2840091036	64/M	34	36	3	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Off-trt	2840104027	83/M	533	537	5	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial tachycardia (心房頻脈)	Empa 10mg	2840041004	75/M	64	65	2	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Empa 10mg	2840091004	63/M	821	824	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Empa 10mg	2840091019	66/M	285	293	9	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Empa 10mg	2840095001	54/F	243	246	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Empa 10mg	2840104012	62/F	632	634	3	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Off-trt	2840104027	83/M	533	537	5	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Empa 10mg	2840104054	57/F	226	230	5	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Empa 10mg	2840121007	62/F	210	215	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Empa 10mg	2840121007	62/F	430	440	11	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Empa 10mg	2840164003	75/M	216	216	1	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2840012016	57/M	526	592	67	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Black/ African-American, Country: United States
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2840012023	67/M	26	27	2	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2840100004	69/M	776	795	20	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular fibrillation (心室細動)	Empa 10mg	2840104026	74/M	484	484	1	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Disab.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular fibrillation (心室細動)	Empa 10mg	2840104031	64/M	294	297	4	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2840012023	67/M	63	63	1	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2840012027	62/M	261	263	3	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2840168006	53/M	235	235	1	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Vascular disorders (血管障害)	Deep vein thrombosis (深部静脈血栓症)	P.trt E 10mg	2840104042	77/F	114			Mod.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Hypertensive urgency (高血圧切迫症)	Empa 10mg	2840095001	54/F	363	367	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Hypotension (低血圧)	Empa 10mg	2840012027	62/M	78	80	3	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Acute respiratory failure (急性呼吸不全)	Empa 10mg	2840104012	62/F	632	634	3	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pleuritic pain (胸膜痛)	Empa 10mg	2840055004	50/F	372	375	4	Mod.	No	No Chg.	No	Seq	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pneumonia aspiration (誤嚥性肺炎)	Empa 10mg	2840121007	62/F	198	202	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Black/ African-American, Country: United States
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Abdominal pain upper (上腹部痛)	Empa 10mg	2840104031	64/M	689	691	3	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Rectal haemorrhage (直腸出血)	Empa 10mg	2840091036	64/M	32			Sev.	No	Withdr.	No	Unk	Hosp.
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	Diabetic foot (糖尿病性足病変)	Empa 10mg	2840104057	66/M	256	262	7	Sev.	No	Withdr.	No	Rcver	Hosp.
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	Arthralgia (関節痛)	Empa 10mg	2840100004	69/M	155	157	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	Muscular weakness (筋力低下)	Empa 10mg	2840104042	77/F	113			Sev.	No	No Chg.	Yes	Unk	Life Thr./ Hosp.
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	Musculoskeletal chest pain (筋骨格系胸痛)	Empa 10mg	2840041004	75/M	185	186	2	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	Musculoskeletal chest pain (筋骨格系胸痛)	Empa 10mg	2840095001	54/F	59	60	2	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	Rhabdomyolysis (横紋筋融解症)	Off-trt	2840104027	83/M	533	537	5	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Empa 10mg	2840012027	62/M	78	80	3	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Empa 10mg	2840091004	63/M	673	675	3	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Empa 10mg	2840091036	64/M	32			Sev.	No	NA	No	Unk	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Off-trt	2840104027	83/M	533	537	5	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.

Race: Black/ African-American, Country: United States
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	P.trt E 10mg	2840104057	66/M	259	260	2	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Ureterolithiasis (尿管結石症)	Empa 10mg	2840168006	53/M	175	178	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Chest pain (胸痛)	Empa 10mg	2840104031	64/M	689	691	3	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Non-cardiac chest pain (非心臓性胸痛)	Empa 10mg	2840095001	54/F	119	120	2	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Non-cardiac chest pain (非心臓性胸痛)	Empa 10mg	2840095001	54/F	246	248	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Fall (転倒)	Off-trt	2840104027	83/M	533	537	5	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Road traffic accident (交通事故)	Empa 10mg	2840095001	54/F	56	56	1	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Product issues (製品の問題)	Device lead issue (医療機器リード不具合)	Empa 10mg	2840039015	75/F	447	450	4	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Black/ African-American, Country: United States
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Medical device site infection (医療機器使用部位感染)	P.trt Plac	2840183004	54/F	133	138	6	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	P.trt Plac	2840041013	59/F	357	361	5	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Urinary tract infection enterococcal (腸球菌性尿路感染)	P.trt Plac	2840023022	40/F	423	444	22	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp./ Other
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）)	Cancer pain (癌疼痛)	P.trt Plac	2840023022	40/F	423	527*	105*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Hosp.
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）)	Pancreatic carcinoma stage IV (膵癌第４期)	P.trt Plac	2840020009	61/M	201	247	47	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal/ Life Thr.
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	Splenic infarction (脾臓梗塞)	P.trt Plac	2840137003	55/F	460	476	17	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Diabetic ketoacidosis (糖尿病性ケトアシドーシス)	P.trt Plac	2840020009	61/M	238	244	7	Sev.	No	NA	No	Seq	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hyperkalaemia (高カリウム血症)	P.trt Plac	2840088003	56/M	283	295	13	Mild	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hypokalaemia (低カリウム血症)	P.trt Plac	2840023014	46/F	750	752	3	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Black/ African-American, Country: United States
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Nervous system disorders (神経系障害)	Encephalopathy (脳症)	P.trt Plac	2840041013	59/F	238	242	5	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Seizure (痙攣発作)	P.trt Plac	2840023020	52/M	467	467	1	Mod.	No	NA	No	Rcver	Other
Nervous system disorders (神経系障害)	Uraemic encephalopathy (尿毒症性脳症)	P.trt Plac	2840041013	59/F	194	204	11	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Uraemic encephalopathy (尿毒症性脳症)	P.trt Plac	2840041013	59/F	212	216	5	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Eye disorders (眼障害)	Blindness (失明)	P.trt Plac	2840023001	53/M	56*	110	55*	Mild	No	NA	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial flutter (心房粗動)	P.trt Plac	2840183004	54/F	133	138	6	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac arrest (心停止)	P.trt Plac	2840104009	61/M	398	398	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	P.trt Plac	2840041013	59/F	357	361	5	Sev.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	P.trt Plac	2840088003	56/M	276	299	24	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	P.trt Plac	2840010007	49/F	136	152	17	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	P.trt Plac	2840010007	49/F	297	304	8	Mild	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	P.trt Plac	2840012002	61/M	790	798	9	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	P.trt Plac	2840023001	53/M	136	138	3	Mild	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	P.trt Plac	2840023022	40/F	423	444	22	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2840004002	52/M	671	675	5	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Black/ African-American, Country: United States
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2840023014	46/F	750	752	3	Mild	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2840183004	54/F	36	75	40	Sev.	Yes	NA	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiogenic shock (心原性ショック)	P.trt Plac	2840183004	54/F	36	57	22	Sev.	Yes	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Right ventricular failure (右室不全)	P.trt Plac	2840137003	55/F	581	587	7	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	P.trt Plac	2840012005	65/M	852	852	1	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Other
Vascular disorders (血管障害)	Hypotension (低血圧)	P.trt Plac	2840088003	56/M	276			Mild	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Respiratory failure (呼吸不全)	P.trt Plac	2840088003	56/M	293			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Gastrointestinal haemorrhage (胃腸出血)	P.trt Plac	2840137003	55/F	540	548	9	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Melaena (メレナ)	P.trt Plac	2840041013	59/F	292	295	4	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Upper gastrointestinal haemorrhage (上部消化管出血)	P.trt Plac	2840088003	56/M	292			Mod.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Acute hepatic failure (急性肝不全)	P.trt Plac	2840088003	56/M	284			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Liver injury (肝損傷)	P.trt Plac	2840183004	54/F	36	57	22	Sev.	Yes	Withdr.	No	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	P.trt Plac	2840088003	56/M	283			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	P.trt Plac	2840137003	55/F	463	476	14	Sev.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	End stage renal disease (末期腎疾患)	P.trt Plac	2840041013	59/F	181	358*	178*	Mod.	No	NA	Yes	Nrec	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Black/ African-American, Country: United States
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Urinary tract obstruction (尿路閉塞)	P.trt Plac	2840023022	40/F	424	429	6	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	P.trt Plac	2840104013	79/F	138	138	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Multiple organ dysfunction syndrome (多臓器機能不全症候群)	P.trt Plac	2840010002	53/F	429	430	2	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Vascular device occlusion (血管デバイス閉塞)	P.trt Plac	2840137003	55/F	163	163	1	Mod.	No	NA	No	Rcver	Other
Investigations (臨床検査)	Electrocardiogram QT prolonged (心電図ＱＴ延長)	P.trt Plac	2840023014	46/F	750	752	3	Mild	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Fall (転倒)	P.trt Plac	2840041013	59/F	272	274	3	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Black/ African-American, Country: United States
Treatment: Post E10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Clostridial sepsis (クロストリジウム性敗血症)	P.trt E 10mg	2840081004	82/M	582	586	5	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	P.trt E 10mg	2840104014	81/M	472	477	6	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Wound infection (創傷感染)	P.trt E 10mg	2840046012	63/F	440	462	23	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hypoglycaemia (低血糖)	P.trt E 10mg	2840081004	82/M	545	545	1	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Life Thr.
Psychiatric disorders (精神障害)	Mental status changes (精神状態変化)	P.trt E 10mg	2840081004	82/M	545			Sev.	No	NA	No	Unk	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute left ventricular failure (急性左室不全)	P.trt E 10mg	2840046012	63/F	380	393	14	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	P.trt E 10mg	2840164003	75/M	612			Sev.	No	NA	No	Unk	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Angina pectoris (狭心症)	P.trt E 10mg	2840012023	67/M	684	688	5	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	P.trt E 10mg	2840104018	56/M	355	356	2	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	P.trt E 10mg	2840164003	75/M	612			Sev.	No	NA	No	Unk	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial flutter (心房粗動)	P.trt E 10mg	2840081004	82/M	417			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac arrest (心停止)	P.trt E 10mg	2840104014	81/M	486	486	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac arrest (心停止)	P.trt E 10mg	2840164003	75/M	620	620	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	P.trt E 10mg	2840012027	62/M	478	478	1	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Black/ African-American, Country: United States
Treatment: Post E10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	P.trt E 10mg	2840012027	62/M	483	485	3	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	P.trt E 10mg	2840012027	62/M	537	542	6	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	P.trt E 10mg	2840012027	62/M	614	621	8	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	P.trt E 10mg	2840104014	81/M	401	415	15	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	P.trt E 10mg	2840104014	81/M	472	477	6	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	P.trt E 10mg	2840081004	82/M	414	421	8	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2840164003	75/M	612			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Chronic left ventricular failure (慢性左室不全)	P.trt E 10mg	2840104014	81/M	448	459	12	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Coronary artery disease (冠動脈疾患)	P.trt E 10mg	2840164003	75/M	612			Sev.	No	NA	No	Unk	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Left ventricular failure (左室不全)	P.trt E 10mg	2840104018	56/M	500	506	7	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Mitral valve incompetence (僧帽弁閉鎖不全症)	P.trt E 10mg	2840104018	56/M	281	482	202	Sev.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Supraventricular tachycardia (上室性頻脈)	P.trt E 10mg	2840104018	56/M	281	338	58	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Tachycardia (頻脈)	P.trt E 10mg	2840081004	82/M	557	557	1	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.

Race: Black/ African-American, Country: United States
Treatment: Post E10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Tricuspid valve incompetence (三尖弁閉鎖不全症)	P.trt E 10mg	2840104018	56/M	281	482	202	Sev.	No	NA	No	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Arterial occlusive disease (動脈閉塞性疾患)	P.trt E 10mg	2840081004	82/M	519	535	17	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Circulatory collapse (循環虚脱)	P.trt E 10mg	2840104018	56/M	482	482	1	Sev.	No	NA	No	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Necrosis ischaemic (虚血性壊死)	P.trt E 10mg	2840104057	66/M	315	332	18	Sev.	No	NA	Yes	Seq	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pulmonary embolism (肺塞栓症)	P.trt E 10mg	2840012027	62/M	658	661	4	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Respiratory failure (呼吸不全)	P.trt E 10mg	2840081004	82/M	557	557	1	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	P.trt E 10mg	2840012027	62/M	566	597	32	Sev.	No	NA	Yes	Seq	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	P.trt E 10mg	2840046012	63/F	471	475	5	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	P.trt E 10mg	2840104014	81/M	448	459	12	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	P.trt E 10mg	2840104057	66/M	340	340	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Black/ African-American, Country: United States
Treatment: Post E10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Non-cardiac chest pain (非心臓性胸痛)	P.trt E 10mg	2840012023	67/M	529	532	4	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Procedural haemorrhage (処置による出血)	P.trt E 10mg	2840104018	56/M	490	496	7	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Procedural pain (処置による疼痛)	P.trt E 10mg	2840104018	56/M	490	496	7	Mod.	No	NA	No	Rcver	Life Thr./ Hosp.

Race: Asian, Country: Brazil
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2076029007	71/M	191	194	4	Sev.	No	NA	No	Rcver	Life Thr./ Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: Brazil
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Congenital, familial and genetic disorders (先天性、家族性および遺伝性障害)	Phimosis (包茎)	Empa 10mg	2076011124	55/M	388	685*	298*	Sev.	No	No Chg.	No	Nrec	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: Brazil
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Sudden cardiac death (心突然死)	P.trt Plac	2076029007	71/M	242	242	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: Canada
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Placebo	2124023014	80/M	81	91	11	Mod.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	P.trt Plac	2124023030	54/M	201	201	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: Canada
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Influenza (インフルエンザ)	Empa 10mg	2124031003	65/M	340	347	8	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
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）)	Renal cancer metastatic (遠隔転移を伴う腎癌)	Empa 10mg	2124031003	65/M	609			Sev.	No	Withdr.	Yes	Unk	Hosp./ Other
Nervous system disorders (神経系障害)	Seizure (痙攣発作)	Empa 10mg	2124046004	74/F	287	308	22	Mod.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Empa 10mg	2124046015	54/M	7	10	4	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2124046004	74/F	48	85	38	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Pericardial effusion (心嚢液貯留)	Empa 10mg	2124031003	65/M	604	635	32	Sev.	No	Interr.	No	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Dyspnoea (呼吸困難)	Off-trt	2124023003	89/F	532	532	1	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other

Race: Asian, Country: Canada
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2124023014	80/M	250	253	4	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Cholecystitis acute (急性胆嚢炎)	P.trt Plac	2124023014	80/M	243	250	8	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: Canada
Treatment: Post E10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Clostridium difficile colitis (クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎)	P.trt E 10mg	2124046009	80/M	277			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Seizure (痙攣発作)	P.trt E 10mg	2124046004	74/F	309	331	23	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2124023003	89/F	859	859	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal/ Life Thr.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2124046009	80/M	285			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Hypotension (低血圧)	P.trt E 10mg	2124046009	80/M	282	312	31	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Aspiration (誤嚥)	P.trt E 10mg	2124031003	65/M	745*	762	18*	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pneumonitis (肺臓炎)	P.trt E 10mg	2124031003	65/M	678			Mod.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Oesophagitis ulcerative (潰瘍性食道炎)	P.trt E 10mg	2124031003	65/M	751			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	P.trt E 10mg	2124046009	80/M	282	289	8	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Serositis (漿膜炎)	P.trt E 10mg	2124046009	80/M	171	223	53	Mod.	No	NA	Yes	Seq	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: China
Treatment: Screening

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Screening	2156017003	62/M	-23	-17	7	Mild	No	NA	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Screening	2156017003	62/M	-15	-15	1	Mild	No	NA	Yes	Seq	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: China
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Appendicitis (虫垂炎)	Placebo	2156027005	59/M	467	475	9	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Herpes zoster (帯状疱疹)	Placebo	2156038002	56/F	20	30	11	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2156036013	62/M	338	355	18	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Upper respiratory tract infection (上気道感染)	Placebo	2156007007	61/M	542	558	17	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
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）)	Adenocarcinoma of colon (結腸腺癌)	Off-trt	2156029005	81/M	190	317	128	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	Anaemia (貧血)	Placebo	2156021001	45/M	399	518	120	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebral infarction (脳梗塞)	Placebo	2156008006	65/M	122	130	9	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebral infarction (脳梗塞)	Placebo	2156036011	55/M	421			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Syncope (失神)	Placebo	2156017003	62/M	203	203	1	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Arteriosclerosis coronary artery (冠動脈硬化症)	Placebo	2156038002	56/F	185	189	5	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Placebo	2156001007	74/F	113	121	9	Mod.	Yes	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2156001005	37/F	142	149	8	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2156001007	74/F	83	90	8	Mod.	Yes	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

Race: Asian, Country: China
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2156008006	65/M	86	91	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Life Thr.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2156008011	43/M	14	30	17	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2156008011	43/M	140	152	13	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2156029004	73/M	33	50	18	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2156030006	63/M	278	290	13	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156003008	63/M	2	3	2	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156003008	63/M	312	337	26	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156003008	63/M	442*	485	44*	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156003008	63/M	505	518	14	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156003008	63/M	588	627	40	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156003016	50/F	308	323	16	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156005004	71/F	1	105	105	Mod.	No	NA	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156006003	62/M	41	165	125	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156006003	62/M	611	615	5	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156013010	70/M	58	94	37	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156014001	64/M	139	145	7	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156014006	38/F	38*	38*	1*	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156017003	62/M	14	19	6	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156017003	62/M	45	56	12	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156017003	62/M	83	91	9	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156017003	62/M	103	121	19	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156017003	62/M	167	174	8	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156017003	62/M	261	268	8	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156017003	62/M	288	302	15	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: China
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156017003	62/M	359	370	12	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156017003	62/M	396	410	15	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156017003	62/M	438	448	11	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156017003	62/M	524	533	10	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156017004	58/M	15	41	27	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156017004	58/M	50	107	58	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156017004	58/M	134	152	19	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156017004	58/M	327	366	40	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156017004	58/M	397	416	20	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156017004	58/M	502	521	20	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156017008	67/F	84	106	23	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156017008	67/F	118	137	20	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156020002	64/F	14	29	16	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156020002	64/F	57	73	17	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156020002	64/F	181	195	15	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156024004	57/M	11	29	19	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156024004	57/M	503	533	31	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156025001	54/F	18*	83	66*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156027005	59/M	137	142	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156027010	58/F	77	86	10	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156027010	58/F	90	108	19	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156029005	81/M	181	199	19	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156031002	55/M	24	36	13	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156031002	55/M	72	91	20	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156031002	55/M	124	130	7	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156031002	55/M	258	270	13	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156031002	55/M	366	378	13	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: China
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156031002	55/M	439	447	9	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156031003	65/M	77	103	27	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156031008	69/F	254	264	11	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156031008	69/F	314	315	2	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156031008	69/F	318	330	13	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156031009	63/M	9	39	31	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156031009	63/M	86	92	7	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156031009	63/M	296	305	10	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156031010	50/M	375	385	11	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156031021	61/M	111	121	11	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156031021	61/M	156	167	12	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156031021	61/M	221	222	2	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156031021	61/M	242	246	5	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156031021	61/M	242	247	6	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156036011	55/M	191	199	9	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156036011	55/M	368	385	18	Sev.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2156036013	62/M	342*	445	104*	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2156036019	67/M	236	253	18	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Congestive cardiomyopathy (うっ血性心筋症)	P.trt Plac	2156029005	81/M	294	302	9	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Coronary artery disease (冠動脈疾患)	Placebo	2156036011	55/M	422	422	1	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal
Vascular disorders (血管障害)	Circulatory collapse (循環虚脱)	Placebo	2156020002	64/F	289	289	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Vascular disorders (血管障害)	Circulatory collapse (循環虚脱)	Placebo	2156020009	59/M	195	195	1	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: China
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pulmonary embolism (肺塞栓症)	Placebo	2156007024	81/M	282	306	25	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Intestinal obstruction (腸閉塞)	Placebo	2156017003	62/M	148	153	6	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Pancreatitis acute (急性膵炎)	Off-trt	2156021001	45/M	194	197	4	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Pancreatitis chronic (慢性膵炎)	Placebo	2156017003	62/M	148	153	6	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Upper gastrointestinal haemorrhage (上部消化管出血)	Placebo	2156021001	45/M	399	518	120	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Hepatic function abnormal (肝機能異常)	Placebo	2156008011	43/M	140	152	13	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	Osteoarthritis (変形性関節症)	Placebo	2156036011	55/M	237	245	9	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	Osteoarthritis (変形性関節症)	Placebo	2156036011	55/M	292	306	15	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Congenital, familial and genetic disorders (先天性、家族性および遺伝性障害)	Dermoid cyst (皮様嚢腫)	Placebo	2156017004	58/M	96	546*	451*	Mild	No	No Chg.	No	Nrec	Other
Congenital, familial and genetic disorders (先天性、家族性および遺伝性障害)	Type IV hyperlipidaemia (４型高脂血症)	Placebo	2156027010	58/F	91			Mild	No	NA	Yes	Unk	Other
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Cardiac death (心臓死)	Placebo	2156003016	50/F	323	323	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: China
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Cardiac death (心臓死)	Placebo	2156023001	63/M	100	100	1	Sev.		Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	Placebo	2156013006	77/M	214	214	1	Sev.	Yes	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	Placebo	2156030005	66/M	144	144	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Sudden death (突然死)	Placebo	2156006003	62/M	638	638	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Investigations (臨床検査)	Ejection fraction decreased (駆出率減少)	Placebo	2156038002	56/F	385	621*	237*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Concussion (脳振盪)	Placebo	2156005005	54/M	119			Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: China
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebral infarction (脳梗塞)	Empa 10mg	2156001003	61/M	479	482	4	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebral ischaemia (脳虚血)	Empa 10mg	2156007029	71/M	257			Mild	No	No Chg.	No	Unk	Other
Nervous system disorders (神経系障害)	Lacunar infarction (ラクナ梗塞)	Empa 10mg	2156005003	66/M	225	504*	280*	Mild	No	No Chg.	No	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	Empa 10mg	2156007011	70/F	241	241	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	Empa 10mg	2156007029	71/M	256	296	41	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	P.trt E 10mg	2156009001	66/M	175	175	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	P.trt E 10mg	2156029003	77/M	295			Sev.	No	No Chg.	Yes	Unk	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrioventricular block complete (完全房室ブロック)	Empa 10mg	2156030004	65/F	493	499	7	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	P.trt E 10mg	2156029003	77/M	295	305	11	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2156003006	50/M	204	251	48	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2156003006	50/M	286	310	25	Sev.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2156003010	52/M	504	569	66	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2156004003	67/M	32	44	13	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2156005002	64/M	120	127	8	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: China
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2156005002	64/M	490	508	19	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2156007006	38/M	446	448	3	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2156007029	71/M	336	337	2	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2156009001	66/M	147	164	18	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2156017011	60/M	27	56	30	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2156026006	69/M	67	412	346	Mild	No	No Chg.	Yes	Seq	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2156027003	45/M	78	86	9	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2156027012	58/M	69	72	4	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2156027012	58/M	150	162	13	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2156030007	64/M	21	30	10	Sev.	No	Interr.	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2156036007	71/F	196	217	22	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Hypotension (低血圧)	Empa 10mg	2156008010	64/M	30	33	4	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Epistaxis (鼻出血)	Empa 10mg	2156030004	65/F	90	95	6	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Gastrointestinal haemorrhage (胃腸出血)	Empa 10mg	2156005002	64/M	97	101	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: China
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Liver injury (肝損傷)	Empa 10mg	2156006004	48/M	86	190	105	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Cardiac death (心臓死)	Empa 10mg	2156004003	67/M	85	85	1	Sev.	Yes	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Life Thr.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Cardiac death (心臓死)	P.trt E 10mg	2156021002	65/M	94	94	1	Sev.	Yes	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Cardiac death (心臓死)	Empa 10mg	2156023003	68/M	224	224	1	Sev.		Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	Empa 10mg	2156007020	52/M	252	252	1	Sev.	Yes	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	Empa 10mg	2156030003	67/M	10	10	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Contusion (挫傷)	Empa 10mg	2156005003	66/M	223	234	12	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Humerus fracture (上腕骨骨折)	Empa 10mg	2156023003	68/M	93	183	91	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

Race: Asian, Country: China
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Traumatic fracture (外傷性骨折)	Empa 10mg	2156005003	66/M	223	234	12	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: China
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Metabolic acidosis (代謝性アシドーシス)	P.trt Plac	2156029004	73/M	153			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Other
Nervous system disorders (神経系障害)	Altered state of consciousness (意識変容状態)	P.trt Plac	2156034004	57/M	446			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	P.trt Plac	2156007022	42/M	365	460*	96*	Mod.	No	No Chg.	No	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	P.trt Plac	2156008011	43/M	197	208	12	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	P.trt Plac	2156034004	57/M	323	340	18	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	P.trt Plac	2156034004	57/M	378	396	19	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	P.trt Plac	2156034004	57/M	421	432	12	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	P.trt Plac	2156029004	73/M	133			Mod.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2156013001	66/M	270	275	6	Mild	No	NA	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2156013001	66/M	275	290	16	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2156017003	62/M	550	558	9	Mild	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2156031003	65/M	447	447	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2156031012	42/M	383	390	8	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2156031021	61/M	279	279	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2156039004	61/F	413	420	8	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Respiratory failure (呼吸不全)	P.trt Plac	2156034004	57/M	446			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Other
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Hepatic mass (肝腫瘤)	P.trt Plac	2156029004	73/M	140	153	14	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: China
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	P.trt Plac	2156029004	73/M	148			Sev.	No	NA	No	Unk	Other
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	P.trt Plac	2156006007	49/M	234	234	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	P.trt Plac	2156034004	57/M	451	451	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal

Race: Asian, Country: China
Treatment: Post E10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebral infarction (脳梗塞)	P.trt E 10mg	2156017011	60/M	121			Mild	No	No Chg.	No	Unk	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	P.trt E 10mg	2156030007	64/M	368	379	12	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2156017011	60/M	101	127	27	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2156017011	60/M	135	154	20	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	P.trt E 10mg	2156003006	50/M	400	400	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: United Kingdom
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	Anaemia (貧血)	Placebo	2826008006	75/M	57			Sev.	No	No Chg.	Yes	Unk	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hyperkalaemia (高カリウム血症)	Placebo	2826005015	67/M	233	235	3	Mod.	Yes	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2826005015	67/M	86	228	143	Mild	Yes	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2826007005	73/M	1	84	84	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2826007005	73/M	281	379	99	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2826007005	73/M	511	743*	233*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2826008006	75/M	141	155	15	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2826008006	75/M	218			Mod.	No	NA	Yes	Unk	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: United Kingdom
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Lower respiratory tract infection (下気道感染)	P.trt Plac	2826008006	75/M	575			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hyperkalaemia (高カリウム血症)	P.trt Plac	2826008006	75/M	402	407	6	Sev.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Rectal haemorrhage (直腸出血)	P.trt Plac	2826008006	75/M	402	407	6	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	P.trt Plac	2826008006	75/M	402	407	6	Sev.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	End stage renal disease (末期腎疾患)	P.trt Plac	2826008006	75/M	575	583	9	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	P.trt Plac	2826005015	67/M	331	331	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: India
Treatment: Screening

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Nervous system disorders (神経系障害)	Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	Screening	2356016007	63/F	-27	-23	5	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial tachycardia (心房頻脈)	Screening	2356001008	59/F	-10	-8	3	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Cholangitis acute (急性胆管炎)	Screening	2356002002	69/M	-7	1	8	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: India
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Cellulitis (蜂巣炎)	Placebo	2356009002	59/M	360	585	226	Sev.	No	Interr.	Yes	Seq	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Gangrene (壊疽)	Placebo	2356017010	70/F	149	201	53	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Gastroenteritis (胃腸炎)	Placebo	2356002005	72/M	505	511	7	Mild	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Localised infection (限局性感染)	Placebo	2356017008	74/M	214	230	17	Mod.	Yes	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Lower respiratory tract infection (下気道感染)	Placebo	2356009006	69/F	276			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Life Thr.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2356016004	57/M	92	94	3	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Dehydration (脱水)	Placebo	2356002005	72/M	505	511	7	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Dehydration (脱水)	Placebo	2356017005	67/F	93	99	7	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Diabetic complication (糖尿病合併症)	Placebo	2356009002	59/M	376	585	210	Sev.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hyperglycaemia (高血糖)	Placebo	2356002004	41/M	225	232	8	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hypoglycaemia (低血糖)	Placebo	2356001003	67/M	523	526	4	Mod.	Yes	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hypophagia (過小食)	Placebo	2356017005	67/F	93	99	7	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

Race: Asian, Country: India
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2356016004	57/M	338	340	3	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2356001003	67/M	571	575	5	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2356016004	57/M	508	511	4	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2356001003	67/M	137	169	33	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2356001003	67/M	290	294	5	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2356001003	67/M	321	325	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2356001003	67/M	355	360	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2356001003	67/M	562			Mod.	No	No Chg.	Yes	Unk	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2356009002	59/M	655	662	8	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2356009006	69/F	141	145	5	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2356009006	69/F	279	281	3	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2356015009	48/M	603	603	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2356015016	62/F	57	63	7	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2356016002	62/M	119	122	4	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2356016002	62/M	576	583	8	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2356016002	62/M	623	623	1	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2356016010	26/M	19	22	4	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2356016010	26/M	95	101	7	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2356017008	74/M	30	85	56	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardio-respiratory arrest (心肺停止)	P.trt Plac	2356018010	70/F	141	141	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Congestive cardiomyopathy (うっ血性心筋症)	Placebo	2356006023	73/F	64	64	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: India
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Left ventricular dysfunction (左室機能不全)	Placebo	2356006016	61/F	192	192	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Left ventricular failure (左室不全)	Placebo	2356017008	74/M	210	230	21	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular arrhythmia (心室性不整脈)	Placebo	2356001006	75/M	477	478	2	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Extremity necrosis (四肢壊死)	Placebo	2356017010	70/F	149	201	53	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Dyspnoea exertional (労作性呼吸困難)	Placebo	2356015005	39/M	641	645	5	Mild	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Intussusception (腸重積症)	Off-trt	2356018001	62/M	280	325	46	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Hepatitis (肝炎)	Placebo	2356016004	57/M	92	94	3	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	Skin ulcer (皮膚潰瘍)	Placebo	2356009002	59/M	360	585	226	Sev.	No	Interr.	Yes	Seq	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Placebo	2356001003	67/M	290			Mild	No	No Chg.	Yes	Unk	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	Placebo	2356002005	72/M	505	519	15	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	Placebo	2356017005	67/F	104	104	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal

Race: Asian, Country: India
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Investigations (臨床検査)	Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (内視鏡的逆行性胆道膵管撮影)	Placebo	2356002002	69/M	255	257	3	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Investigations (臨床検査)	Weight increased (体重増加)	Placebo	2356001003	67/M	298	302	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Limb injury (四肢損傷)	Placebo	2356017010	70/F	143	201	59	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Surgical and medical procedures (外科および内科処置)	Cardioversion (心臓除細動)	Placebo	2356001006	75/M	316	318	3	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: India
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Bronchitis (気管支炎)	Empa 10mg	2356016003	54/M	84	90	7	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2356018007	53/M	305	309	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Urinary tract infection (尿路感染)	Empa 10mg	2356012011	69/M	46	56	11	Mod.	Yes	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Hyperglycaemic seizure (高血糖性痙攣)	Empa 10mg	2356018007	53/M	202	202	1	Mild	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Eye disorders (眼障害)	Cataract (白内障)	Empa 10mg	2356001007	29/M	189	191	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2356001008	59/F	7	9	3	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2356001008	59/F	39	44	6	Mod.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2356002003	80/M	146	176	31	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2356002007	72/M	49			Sev.	Yes	No Chg.	Yes	Unk	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2356010010	63/M	427	431	5	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Off-trt	2356012012	69/M	78	93	16	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2356016003	54/M	84	90	7	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2356018011	59/M	135	157	23	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	Empa 10mg	2356002007	72/M	49	52	4	Sev.	Yes	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Intermittent claudication (間欠性跛行)	Empa 10mg	2356016014	60/M	13	26	14	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: India
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Vascular disorders (血管障害)	Leriche syndrome (ルリッシュ症候群)	Empa 10mg	2356016014	60/M	180	184	5	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Peripheral ischaemia (末梢性虚血)	Empa 10mg	2356016014	60/M	180	184	5	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Respiratory failure (呼吸不全)	Empa 10mg	2356018007	53/M	305	309	5	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	P.trt E 10mg	2356005002	48/M	264	264	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	Empa 10mg	2356018005	66/M	253	253	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Head injury (頭部損傷)	Empa 10mg	2356012014	33/M	95	95	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Road traffic accident (交通事故)	Empa 10mg	2356002003	80/M	632	658	27	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: India
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Urinary tract infection (尿路感染)	P.trt Plac	2356017008	74/M	346	359	14	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2356010011	64/F	179	184	6	Mild	No	NA	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2356017008	74/M	322	334	13	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	P.trt Plac	2356010011	64/F	447	447	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal

Race: Asian, Country: India
Treatment: Post E10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia viral (ウイルス性肺炎)	P.trt E 10mg	2356018007	53/M	383	385	3	Sev.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2356012011	69/M	82	82	1	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Left ventricular failure (左室不全)	P.trt E 10mg	2356002006	69/M	149	154	6	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	P.trt E 10mg	2356018011	59/M	364	367	4	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Oedema (浮腫)	P.trt E 10mg	2356002006	69/M	133	369	237	Mod.	No	NA	No	Rcver	Other
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Sudden cardiac death (心突然死)	P.trt E 10mg	2356018011	59/M	371	371	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal

Race: Asian, Country: Japan
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Bronchitis (気管支炎)	Placebo	2392056003	46/M	203	233	31	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Encephalitis viral (ウイルス性脳炎)	Off-trt	2392046002	78/M	364	435	72	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Infection (感染)	Placebo	2392005003	74/M	267	279	13	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Peritonitis (腹膜炎)	Off-trt	2392006001	66/M	610	616	7	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Other
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia bacterial (細菌性肺炎)	Placebo	2392075007	70/M	272	330	59	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2392016003	46/M	40	50	11	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2392069002	86/M	284			Sev.	No	No Chg.	Yes	Unk	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pyelonephritis acute (急性腎盂腎炎)	Placebo	2392005003	74/M	206	219	14	Mod.	Yes	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
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）)	Bladder cancer (膀胱癌)	Placebo	2392058003	74/M	439	775*	337*	Mod.	No	No Chg.	No	Nrec	Other
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）)	Colon cancer (結腸癌)	Placebo	2392005009	73/F	134	400*	267*	Sev.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Hosp./ Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: Japan
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
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）)	Colon cancer (結腸癌)	Placebo	2392006001	66/M	560	636	77	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
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）)	Gastric cancer (胃癌)	Placebo	2392015002	77/M	638	790*	153*	Sev.	No	No Chg.	No	Nrec	Other
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）)	Pancreatic carcinoma (膵癌)	Placebo	2392006001	66/M	560	897*	338*	Mild	No	No Chg.	No	Nrec	Other
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）)	Prostate cancer (前立腺癌)	Placebo	2392013011	68/M	184			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Other
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）)	Prostate cancer (前立腺癌)	Placebo	2392064007	81/M	450	470	21	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Decreased appetite (食欲減退)	Placebo	2392034002	61/M	605	615	11	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: Japan
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Diabetes mellitus (糖尿病)	Placebo	2392015005	74/M	225	588	364	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Diabetes mellitus (糖尿病)	Placebo	2392057002	51/M	498	579	82	Sev.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Psychiatric disorders (精神障害)	Delirium tremens (振戦譫妄)	Placebo	2392057004	68/M	40	48	9	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Other
Psychiatric disorders (精神障害)	Delirium (譫妄)	Placebo	2392003004	80/M	586	587	2	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Epilepsy (てんかん)	Placebo	2392046002	78/M	357	435	79	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Epilepsy (てんかん)	Placebo	2392058004	75/M	246	246	1	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Nervous system disorders (神経系障害)	Epilepsy (てんかん)	Placebo	2392058004	75/M	299	303	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Postresuscitation encephalopathy (蘇生後脳症)	P.trt Plac	2392040001	64/M	291			Sev.	No	NA	No	Unk	Disab./ Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作)	Off-trt	2392020002	75/M	820	821	2	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Other
Nervous system disorders (神経系障害)	Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作)	Placebo	2392048004	50/M	555	555	1	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Eye disorders (眼障害)	Cataract (白内障)	Placebo	2392044002	73/M	378	463	86	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Eye disorders (眼障害)	Cataract (白内障)	Placebo	2392057004	68/M	347	470	124	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Eye disorders (眼障害)	Cataract (白内障)	Placebo	2392067004	77/M	420	654	235	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Eye disorders (眼障害)	Diabetic retinopathy (糖尿病網膜症)	Placebo	2392015006	35/M	43	365	323	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Eye disorders (眼障害)	Glaucoma (緑内障)	Placebo	2392012009	71/M	275*			Mild	No	No Chg.	No	Nrec	Other
Eye disorders (眼障害)	Glaucoma (緑内障)	Placebo	2392047007	74/M	179	442*	264*	Mild	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Eye disorders (眼障害)	Glaucoma (緑内障)	Placebo	2392057006	79/M	374	505*	132*	Mild	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: Japan
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Eye disorders (眼障害)	Retinal tear (網膜裂孔)	Placebo	2392012009	71/M	404	449*	46*	Mod.	No	No Chg.	No	Nrec	Other
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)	Sudden hearing loss (突発性難聴)	Placebo	2392029007	69/M	219	259	41	Sev.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Angina pectoris (狭心症)	Placebo	2392029009	83/F	24	26	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Angina pectoris (狭心症)	Placebo	2392070004	78/M	187	202	16	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Angina unstable (不安定狭心症)	Placebo	2392005003	74/M	726	750	25	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Placebo	2392014001	47/M	267	582	316	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Placebo	2392040001	64/M	155	235	81	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Placebo	2392040002	58/M	92	470	379	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Placebo	2392044003	70/M	238	263	26	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Placebo	2392062006	81/M	652	687*	36*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial flutter (心房粗動)	Placebo	2392030004	71/M	155	540*	386*	Mild	No	No Chg.	Yes	Nrec	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial flutter (心房粗動)	Placebo	2392035002	68/M	36	785*	750*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial flutter (心房粗動)	P.trt Plac	2392065003	64/M	414	435	22	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial tachycardia (心房頻脈)	Placebo	2392034002	61/M	605	615	11	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial thrombosis (心房血栓症)	P.trt Plac	2392062006	81/M	665	687*	23*	Mild	No	NA	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac dysfunction (心機能障害)	Placebo	2392014001	47/M	309	582	274	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2392002002	80/M	486	542	57	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: Japan
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2392007005	70/M	23	35	13	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2392007005	70/M	162	198	37	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2392007005	70/M	281	296	16	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2392007005	70/M	335	359	25	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2392010004	73/M	100	111	12	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2392016003	46/M	40	50	11	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2392016003	46/M	92	218	127	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2392025002	79/M	64	73	10	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2392025002	79/M	94	113	20	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2392025002	79/M	138	155	18	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2392025002	79/M	176	197	22	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2392025002	79/M	215	238	24	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2392025002	79/M	259	292	34	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2392025002	79/M	324	350	27	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2392025002	79/M	372	399	28	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: Japan
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2392025002	79/M	420	434	15	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2392025002	79/M	457	476	20	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2392025002	79/M	533	579	47	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2392025003	65/M	173	190	18	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2392025003	65/M	225	248	24	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2392030004	71/M	155	231	77	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2392032002	76/M	428	446	19	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2392032002	76/M	498	510	13	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2392032002	76/M	525	551	27	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2392032002	76/M	603	629	27	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2392032007	85/F	220	255	36	Mod.	No	No Chg.	Yes	Seq	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2392042001	47/M	279	540	262	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2392048005	86/F	155	190	36	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2392057002	51/M	137	155	19	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2392057002	51/M	158	181	24	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp./ Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: Japan
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2392057002	51/M	189	253	65	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Placebo	2392057004	68/M	39	51	13	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2392020001	73/M	640	892*	253*	Mild	No	No Chg.	Yes	Nrec	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2392047001	68/M	64	74	11	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2392047001	68/M	232	260	29	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2392047001	68/M	281	297	17	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2392047001	68/M	400	428	29	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	2392047001	68/M	617	645	29	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392001004	76/F	43	54	12	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392001004	76/F	141	150	10	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392001004	76/F	351	363	13	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392001004	76/F	407	416	10	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392003003	75/M	15	29	15	Mod.	Yes	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392003003	75/M	638	750	113	Mod.	No	No Chg.	Yes	Seq	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392003004	80/M	732*	791	60*	Mod.	No	NA	Yes	Seq	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392004006	68/M	225	240	16	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392004006	68/M	477	508	32	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392004006	68/M	533	582	50	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392013005	77/M	113	170	58	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp./ Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: Japan
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392013005	77/M	470	533	64	Mod.	No	No Chg.	Yes	Seq	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392013011	68/M	101	220	120	Mod.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392014001	47/M	267	582	316	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392015003	76/M	63	116	54	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392015005	74/M	141	687*	547*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392015006	35/M	183	407*	225*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Off-trt	2392020002	75/M	814	832	19	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392034002	61/M	472	511	40	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392035002	68/M	146	785*	640*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392035008	71/M	344	448*	105*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2392040001	64/M	291	327	37	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392043003	69/M	564	571	8	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392044003	70/M	568	584	17	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392044003	70/M	636	717*	82*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392045003	78/M	63	670*	608*	Mod.	No	Interr.	Yes	Nrec	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392046002	78/M	645	729	85	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392046003	77/F	64	93	30	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392046004	81/M	196	210	15	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392046004	81/M	301	455	155	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392046005	70/F	92	190	99	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392049002	75/M	29	293	265	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392049002	75/M	531	538	8	Mod.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392051005	74/M	358	701	344	Mod.	Yes	No Chg.	Yes	Rcver	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: Japan
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392056003	46/M	261	328	68	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392056010	70/F	149	219	71	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392058004	75/M	39	51	13	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392058004	75/M	146	190	45	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392058004	75/M	231	290	60	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392058004	75/M	300	327	28	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392062003	67/M	265	274	10	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392062003	67/M	347	365	19	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392062003	67/M	414	474	61	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392062006	81/M	589	687*	99*	Mild	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392064008	69/F	404	419	16	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392064012	84/M	31	57	27	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2392065003	64/M	414	435	22	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392067001	49/M	36	51	16	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392067001	49/M	645	659	15	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392069002	86/M	284	284	1	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392069003	71/F	125	652*	528*	Mild	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392070004	78/M	166	174	9	Sev.	Yes	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392070004	78/M	177	188	12	Sev.	Yes	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392070004	78/M	383	395	13	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392071001	81/M	78	99	22	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392071001	81/M	477	549	73	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392073004	60/M	127	199	73	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: Japan
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392075007	70/M	273	330	58	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392076001	73/M	17	119	103	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392076001	73/M	315	332	18	Sev.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392076001	73/M	356	366	11	Sev.	No	No Chg.	No	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392076001	73/M	380	390	11	Sev.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392076001	73/M	420	430	11	Sev.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2392076001	73/M	439			Sev.	No	No Chg.	Yes	Unk	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Coronary artery disease (冠動脈疾患)	Placebo	2392043003	69/M	302	311	10	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Coronary artery stenosis (冠動脈狭窄)	Placebo	2392032002	76/M	538	551	14	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Low cardiac output syndrome (低心拍出量症候群)	Placebo	2392015006	35/M	141	407*	267*	Mod.	No	No Chg.	No	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Mitral valve incompetence (僧帽弁閉鎖不全症)	Placebo	2392013011	68/M	175			Sev.	No	No Chg.	No	Unk	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Mitral valve incompetence (僧帽弁閉鎖不全症)	Placebo	2392034002	61/M	190	255	66	Sev.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Mitral valve incompetence (僧帽弁閉鎖不全症)	Placebo	2392034002	61/M	493	522	30	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	Off-trt	2392035008	71/M	162	448*	287*	Sev.	No	Interr.	Yes	Nrec	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Prinzmetal angina (プリンツメタル狭心症)	Placebo	2392040002	58/M	192	288	97	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular extrasystoles (心室性期外収縮)	Placebo	2392020003	70/F	477	841*	365*	Mild	No	No Chg.	Yes	Nrec	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular fibrillation (心室細動)	Off-trt	2392035008	71/M	162	448*	287*	Sev.	No	NA	Yes	Nrec	Life Thr./ Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: Japan
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular fibrillation (心室細動)	Placebo	2392044001	61/M	379	379	1	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Life Thr.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular fibrillation (心室細動)	Placebo	2392044001	61/M	648	728*	81*	Sev.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Life Thr.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Placebo	2392035008	71/M	159	448*	290*	Sev.	No	Interr.	Yes	Nrec	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Off-trt	2392046002	78/M	373	501	129	Mod.	No	NA	No	Seq	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Placebo	2392051005	74/M	295	330	36	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Vascular disorders (血管障害)	Lymphocele (リンパ嚢腫)	Off-trt	2392035008	71/M	177	448*	272*	Mod.	No	NA	Yes	Nrec	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Subclavian vein occlusion (鎖骨下静脈閉塞)	Placebo	2392020002	75/M	798	899*	102*	Mild	No	No Chg.	No	Nrec	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Paranasal cyst (副鼻腔嚢胞)	Placebo	2392012001	68/M	701	803	103	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pneumonia aspiration (誤嚥性肺炎)	P.trt Plac	2392040001	64/M	291			Mod.	No	NA	Yes	Unk	Other
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pulmonary fibrosis (肺線維症)	Placebo	2392006001	66/M	504	897*	394*	Sev.	No	No Chg.	No	Nrec	Other
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Colitis ischaemic (虚血性大腸炎)	Placebo	2392033005	72/F	117	155	39	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Ileus paralytic (麻痺性イレウス)	Off-trt	2392006001	66/M	611	616	6	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: Japan
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Intestinal ischaemia (腸管虚血)	Placebo	2392076001	73/M	440	443	4	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Large intestine polyp (大腸ポリープ)	Placebo	2392020004	60/M	276	386	111	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Large intestine polyp (大腸ポリープ)	Placebo	2392067004	77/M	238	292	55	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Periodontal disease (歯周病)	Placebo	2392032007	85/F	109	220	112	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Bile duct stone (胆管結石)	Placebo	2392029009	83/F	57	64	8	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Cholecystitis acute (急性胆嚢炎)	Off-trt	2392006001	66/M	609	616	8	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Hepatic function abnormal (肝機能異常)	Placebo	2392032002	76/M	525	551	27	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Disab./ Hosp.
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Hepatic function abnormal (肝機能異常)	Off-trt	2392035008	71/M	169	196	28	Mod.	No	NA	No	Rcver	Other
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Non-alcoholic steatohepatitis (非アルコール性脂肪性肝炎)	Placebo	2392057002	51/M	477	570	94	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	Arthropathy (関節障害)	Placebo	2392075002	82/M	338	460	123	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	Lumbar spinal stenosis (腰部脊柱管狭窄症)	Placebo	2392003004	80/M	265	284	20	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Nephropathy toxic (中毒性ネフロパシー)	Placebo	2392013005	77/M	295	337	43	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: Japan
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	Placebo	2392076001	73/M	377			Mod.	Yes	No Chg.	No	Unk	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Coronary artery restenosis (冠動脈再狭窄)	Placebo	2392032002	76/M	538	551	14	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp./ Other
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Femur fracture (大腿骨骨折)	Placebo	2392001004	76/F	169	288	120	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Tooth fracture (歯牙破折)	Placebo	2392065003	64/M	329	386	58	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Vascular pseudoaneurysm (血管偽動脈瘤)	Placebo	2392034002	61/M	267	272	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

Race: Asian, Country: Japan
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Appendicitis perforated (穿孔性虫垂炎)	Empa 10mg	2392025005	67/M	245	262	18	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Bronchitis (気管支炎)	Empa 10mg	2392028002	76/M	186	202	17	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Disseminated tuberculosis (播種性結核)	Empa 10mg	2392018009	82/F	334	367	34	Mild	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Escherichia bacteraemia (大腸菌性菌血症)	Empa 10mg	2392029005	79/M	177			Sev.	No	Withdr.	Yes	Unk	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Infective spondylitis (感染性脊椎炎)	Empa 10mg	2392021001	72/M	285	384	100	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Peritonitis (腹膜炎)	Empa 10mg	2392025005	67/M	245	262	18	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Peritonitis (腹膜炎)	P.trt E 10mg	2392075005	58/F	41	193	153	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2392005001	69/M	289	300	12	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2392012005	83/F	703	734	32	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2392025001	82/M	518	537	20	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2392045002	50/M	123	129	7	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2392059001	86/M	390	421	32	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Upper respiratory tract infection (上気道感染)	Empa 10mg	2392001002	74/F	318	330	13	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Urinary tract infection (尿路感染)	Empa 10mg	2392001002	74/F	380	406	27	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

Race: Asian, Country: Japan
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
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）)	Colon adenoma (大腸腺腫)	Empa 10mg	2392005001	69/M	547	849	303	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp./ Other
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）)	Pancreatic carcinoma metastatic (遠隔転移を伴う膵癌)	Empa 10mg	2392051004	75/M	533	649	117	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp./ Other
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）)	Prostate cancer (前立腺癌)	Empa 10mg	2392002003	73/M	196	421*	226*	Sev.	No	No Chg.	No	Nrec	Other
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）)	Prostate cancer (前立腺癌)	Empa 10mg	2392010002	80/M	43	610*	568*	Mild	No	No Chg.	No	Nrec	Other
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）)	Prostate cancer (前立腺癌)	Empa 10mg	2392018013	79/M	279	316*	38*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
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）)	Squamous cell carcinoma of skin (皮膚有棘細胞癌)	Empa 10mg	2392028002	76/M	15	57	43	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: Japan
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	Anaemia (貧血)	Empa 10mg	2392015001	74/M	484	645	162	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	Disseminated intravascular coagulation (播種性血管内凝固)	P.trt E 10mg	2392075005	58/F	43	48	6	Mild	No	NA	Yes	Rcver	Other
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Dehydration (脱水)	Empa 10mg	2392007001	75/M	451	468	18	Mod.	Yes	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Diabetes mellitus (糖尿病)	Empa 10mg	2392062008	56/M	57	295	239	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Metabolic acidosis (代謝性アシドーシス)	P.trt E 10mg	2392004004	55/M	529			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Other
Psychiatric disorders (精神障害)	Bipolar disorder (双極性障害)	Empa 10mg	2392045002	50/M	639	690	52	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Psychiatric disorders (精神障害)	Delirium (譫妄)	Empa 10mg	2392002003	73/M	146	151	6	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Psychiatric disorders (精神障害)	Delirium (譫妄)	Empa 10mg	2392016006	71/M	115	122	8	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Psychiatric disorders (精神障害)	Delirium (譫妄)	Empa 10mg	2392018009	82/F	309			Mild	No	No Chg.	No	Unk	Other
Psychiatric disorders (精神障害)	Delirium (譫妄)	Empa 10mg	2392025001	82/M	518	548	31	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Psychiatric disorders (精神障害)	Delirium (譫妄)	Empa 10mg	2392059001	86/M	397	406	10	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Psychiatric disorders (精神障害)	Delirium (譫妄)	Empa 10mg	2392062002	76/M	258	283	26	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other

Race: Asian, Country: Japan
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebral haemorrhage (脳出血)	Empa 10mg	2392019002	41/M	256	574*	319*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebral infarction (脳梗塞)	Empa 10mg	2392033002	79/M	1*	365	365*	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebral infarction (脳梗塞)	Empa 10mg	2392049001	83/M	579	680	102	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebral infarction (脳梗塞)	Empa 10mg	2392049001	83/M	599	680	82	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebrovascular accident (脳血管発作)	Off-trt	2392013001	72/M	242	817*	576*	Mod.	Yes	Interr.	Yes	Nrec	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebrovascular accident (脳血管発作)	Empa 10mg	2392013002	61/M	523	585	63	Sev.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Intracranial aneurysm (頭蓋内動脈瘤)	Empa 10mg	2392057005	63/M	561	612*	52*	Mild	No	No Chg.	No	Nrec	Other
Nervous system disorders (神経系障害)	Subarachnoid haemorrhage (くも膜下出血)	Empa 10mg	2392062002	76/M	338	355	18	Mod.	No	Interr.	No	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Syncope (失神)	Empa 10mg	2392056006	66/M	42	43	2	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Eye disorders (眼障害)	Cataract (白内障)	Empa 10mg	2392042006	73/M	462	574	113	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Eye disorders (眼障害)	Cataract (白内障)	Empa 10mg	2392051004	75/M	128	129	2	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Eye disorders (眼障害)	Cataract (白内障)	Empa 10mg	2392051004	75/M	142	143	2	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Eye disorders (眼障害)	Glaucoma (緑内障)	Empa 10mg	2392051007	68/M	404	568*	165*	Mild	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Eye disorders (眼障害)	Open angle glaucoma (開放隅角緑内障)	Empa 10mg	2392075001	61/M	177	507*	331*	Mild	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)	Mixed deafness (混合性難聴)	Empa 10mg	2392050007	67/M	55	252	198	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: Japan
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)	Vertigo positional (頭位性回転性めまい)	Empa 10mg	2392028002	76/M	115	677*	563*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Angina pectoris (狭心症)	Empa 10mg	2392062010	68/M	52	62	11	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Angina unstable (不安定狭心症)	Empa 10mg	2392018013	79/M	278	281	4	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Empa 10mg	2392001002	74/F	338	345	8	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Empa 10mg	2392001002	74/F	363	364	2	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Empa 10mg	2392019002	41/M	99	105	7	Mod.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Empa 10mg	2392043005	77/M	351	410	60	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Empa 10mg	2392072001	82/M	420	437	18	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial thrombosis (心房血栓症)	Empa 10mg	2392033002	79/M	576	645*	70*	Mild	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Empa 10mg	2392001002	74/F	633	641	9	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	P.trt E 10mg	2392001002	74/F	658	670	13	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Off-trt	2392002001	71/M	414	470	57	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Empa 10mg	2392002001	71/M	658	679	22	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Empa 10mg	2392002001	71/M	693	708	16	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Empa 10mg	2392003005	73/M	372	421	50	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: Japan
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Empa 10mg	2392005006	69/F	226	236	11	Mod.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Empa 10mg	2392016006	71/M	113	122	10	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Empa 10mg	2392016006	71/M	130	142	13	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Empa 10mg	2392016006	71/M	152	163	12	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Empa 10mg	2392025001	82/M	518	690	173	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Empa 10mg	2392032001	71/M	198	225	28	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Empa 10mg	2392033002	79/M	330	345	16	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Empa 10mg	2392033002	79/M	477	496	20	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Empa 10mg	2392033002	79/M	509	519	11	Mild	No	No Chg.	Yes	Seq	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Empa 10mg	2392033002	79/M	520	539	20	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Empa 10mg	2392033002	79/M	561	625	65	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Empa 10mg	2392061002	74/M	295	358	64	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Empa 10mg	2392028002	76/M	573	604	32	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: Japan
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2392004004	55/M	363	531	169	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2392010001	78/M	358			Mild	No	No Chg.	No	Unk	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2392012005	83/F	330	337	8	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2392012005	83/F	358	792*	435*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Off-trt	2392013001	72/M	291	817*	527*	Mild	No	NA	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2392013004	77/M	539	571	33	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2392018004	65/M	244	261	18	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2392018004	65/M	281	307	27	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2392018009	82/F	43	155	113	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2392018009	82/F	276			Mild	No	No Chg.	Yes	Unk	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2392019002	41/M	218	574*	357*	Mod.	No	No Chg.	No	Nrec	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2392029003	84/M	260	295	36	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2392029003	84/M	365	409	45	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2392029003	84/M	430	454	25	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: Japan
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2392034004	82/M	309	384	76	Sev.	No	Interr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2392043005	77/M	64	145	82	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2392043005	77/M	246	323	78	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2392043005	77/M	351	372	22	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2392043005	77/M	424	484	61	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2392045002	50/M	120	135	16	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2392045002	50/M	327	411	85	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2392045002	50/M	638	829*	192*	Sev.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2392051001	66/M	151	154	4	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2392051001	66/M	707	734	28	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2392060002	88/F	545	572	28	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2392060002	88/F	598	609	12	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2392060003	87/M	515	533	19	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2392060003	87/M	543	556	14	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2392061001	75/M	225	358	134	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: Japan
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2392061001	75/M	589	680	92	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2392062002	76/M	22	33	12	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2392062002	76/M	111	121	11	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2392062002	76/M	245	283	39	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2392062008	56/M	476	560	85	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2392067005	70/M	326	345	20	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2392067005	70/M	407	430	24	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2392072001	82/M	381	402	22	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2392075005	58/F	42	54	13	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac ventricular thrombosis (心室血栓症)	Off-trt	2392051001	66/M	733	740	8	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Congestive cardiomyopathy (うっ血性心筋症)	P.trt E 10mg	2392018004	65/M	439	439	1	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Coronary artery stenosis (冠動脈狭窄)	Empa 10mg	2392002003	73/M	130	134	5	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Coronary artery stenosis (冠動脈狭窄)	P.trt E 10mg	2392002003	73/M	389	394	6	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Coronary artery stenosis (冠動脈狭窄)	Empa 10mg	2392051004	75/M	475	476	2	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: Japan
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Low cardiac output syndrome (低心拍出量症候群)	Empa 10mg	2392001002	74/F	337	339	3	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Low cardiac output syndrome (低心拍出量症候群)	Empa 10mg	2392001002	74/F	399	412	14	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Low cardiac output syndrome (低心拍出量症候群)	Empa 10mg	2392028002	76/M	587	587	1	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Mitral valve incompetence (僧帽弁閉鎖不全症)	Empa 10mg	2392005006	69/F	106	394	289	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular fibrillation (心室細動)	Empa 10mg	2392005006	69/F	215	254	40	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular fibrillation (心室細動)	Empa 10mg	2392010001	78/M	408	409	2	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular fibrillation (心室細動)	Empa 10mg	2392076002	78/M	67	67	1	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2392004004	55/M	513			Mild	No	No Chg.	Yes	Unk	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2392005006	69/F	215	254	40	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2392007002	81/M	484	566*	83*	Mild	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2392028002	76/M	585	585	1	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: Japan
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2392067003	78/F	160	295	136	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2392067005	70/M	351	578*	228*	Mild	No	No Chg.	No	Nrec	Other
Vascular disorders (血管障害)	Orthostatic hypotension (起立性低血圧)	Empa 10mg	2392062002	76/M	355	408	54	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Peripheral artery stenosis (末梢動脈狭窄)	Empa 10mg	2392057001	66/M	323	333	11	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	Empa 10mg	2392051001	66/M	150	158	9	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pneumonia aspiration (誤嚥性肺炎)	Empa 10mg	2392046001	77/M	300	323	24	Mod.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Duodenal ulcer (十二指腸潰瘍)	Empa 10mg	2392056006	66/M	4	41	38	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Haemorrhoids (痔核)	Empa 10mg	2392042002	59/F	383	562	180	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Ileus (イレウス)	Empa 10mg	2392064013	79/M	68	78	11	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Ileus (イレウス)	Empa 10mg	2392064013	79/M	129	190	62	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Inguinal hernia (鼠径ヘルニア)	Empa 10mg	2392013004	77/M	512	526	15	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Inguinal hernia (鼠径ヘルニア)	Empa 10mg	2392018004	65/M	337	377	41	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Inguinal hernia (鼠径ヘルニア)	Empa 10mg	2392067005	70/M	54	100	47	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Mechanical ileus (機械的イレウス)	Empa 10mg	2392002003	73/M	142	153	12	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: Japan
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Bile duct stone (胆管結石)	Empa 10mg	2392076002	78/M	29			Mild	No	No Chg.	Yes	Unk	Hosp.
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Drug-induced liver injury (薬物性肝障害)	Empa 10mg	2392021001	72/M	321	356	36	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Hepatic function abnormal (肝機能異常)	Empa 10mg	2392076002	78/M	26	39	14	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Liver disorder (肝障害)	Empa 10mg	2392062002	76/M	245	283	39	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp./ Other
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	Actinic keratosis (光線角化症)	Empa 10mg	2392028002	76/M	57	98	42	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	Rotator cuff syndrome (肩回旋筋腱板症候群)	Empa 10mg	2392028002	76/M	173	677*	505*	Mild	No	No Chg.	Yes	Nrec	Hosp.
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	Spondylitis (脊椎炎)	Empa 10mg	2392018009	82/F	215			Mod.	No	No Chg.	Yes	Unk	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Empa 10mg	2392056002	70/M	15	30	16	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Chronic kidney disease (慢性腎臓病)	Empa 10mg	2392062002	76/M	258	283	26	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp./ Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal failure (腎不全)	Empa 10mg	2392018004	65/M	388	399	12	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	Off-trt	2392002001	71/M	393	624	232	Mod.	No	Interr.	No	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	P.trt E 10mg	2392004004	55/M	529			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	P.trt E 10mg	2392018004	65/M	439			Sev.	No	No Chg.	No	Unk	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: Japan
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Ureterolithiasis (尿管結石症)	P.trt E 10mg	2392033008	64/M	402	428*	27*	Mild	No	NA	Yes	Nrec	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Urinary retention (尿閉)	Empa 10mg	2392056002	70/M	15	30	16	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Oedema due to cardiac disease (心疾患による浮腫)	Empa 10mg	2392066001	77/M	1	106	106	Mild	No	NA	No	Rcver	Other
Investigations (臨床検査)	Hepatic enzyme abnormal (肝酵素異常)	P.trt E 10mg	2392004004	55/M	529			Mod.	No	NA	No	Unk	Other
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Traumatic fracture (外傷性骨折)	Empa 10mg	2392013004	77/M	465	571	107	Mod.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Traumatic fracture (外傷性骨折)	Empa 10mg	2392062002	76/M	338	381	44	Mild	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Wound dehiscence (創離開)	Empa 10mg	2392045002	50/M	767	784	18	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: Japan
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia influenzal (インフルエンザ性肺炎)	P.trt Plac	2392013011	68/M	234	278	45	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Subperiosteal abscess (骨膜下膿瘍)	P.trt Plac	2392065003	64/M	428	442*	15*	Mod.	No	NA	Yes	Nrec	Other
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	Anaemia (貧血)	P.trt Plac	2392007005	70/M	349	359	11	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Other
Nervous system disorders (神経系障害)	Intracranial aneurysm (頭蓋内動脈瘤)	P.trt Plac	2392057008	81/M	91	168*	78*	Mild	No	NA	No	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Angina pectoris (狭心症)	P.trt Plac	2392062006	81/M	671	687	17	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac disorder (心障害)	P.trt Plac	2392056003	46/M	434	598	165	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	P.trt Plac	2392025003	65/M	274	303	30	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	P.trt Plac	2392025003	65/M	321	360	40	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	P.trt Plac	2392025003	65/M	372	385	14	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	P.trt Plac	2392025003	65/M	403	427	25	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	P.trt Plac	2392025003	65/M	440	457*	18*	Mod.	No	NA	Yes	Nrec	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	P.trt Plac	2392042001	47/M	804	814	11	Mild	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	P.trt Plac	2392020005	76/F	433	433*	1*	Mod.	No	NA	Yes	Nrec	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	P.trt Plac	2392056012	84/F	72	112	41	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2392013011	68/M	225	315	91	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp./ Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: Japan
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2392046003	77/F	533	540	8	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2392046003	77/F	552	638*	87*	Mod.	No	NA	Yes	Nrec	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	P.trt Plac	2392005003	74/M	890	904*	15*	Mild	No	NA	No	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	P.trt Plac	2392065003	64/M	425	442*	18*	Sev.	No	NA	Yes	Nrec	Hosp./ Other
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Cholecystitis acute (急性胆嚢炎)	P.trt Plac	2392057004	68/M	673	680*	8*	Mod.	No	NA	Yes	Nrec	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	P.trt Plac	2392007005	70/M	349	359	11	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Investigations (臨床検査)	Aspartate aminotransferase increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加)	P.trt Plac	2392062006	81/M	679	687	9	Mod.	No	NA	No	Rcver	Other
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Periprocedural myocardial infarction (周術期心筋梗塞)	P.trt Plac	2392062006	81/M	678	687	10	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: Japan
Treatment: Post E10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Disseminated tuberculosis (播種性結核)	P.trt E 10mg	2392018009	82/F	368	368	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Septic shock (敗血症性ショック)	P.trt E 10mg	2392075005	58/F	99	120	22	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Other
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）)	Metastases to bone (骨転移)	P.trt E 10mg	2392018013	79/M	296	316*	21*	Mod.	No	No Chg.	No	Nrec	Other
Psychiatric disorders (精神障害)	Delirium (譫妄)	P.trt E 10mg	2392066001	77/M	247	248	2	Mod.	No	NA	No	Rcver	Other
Psychiatric disorders (精神障害)	Delirium (譫妄)	P.trt E 10mg	2392066001	77/M	265			Mod.	No	NA	No	Unk	Other
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebral haemorrhage (脳出血)	P.trt E 10mg	2392063001	68/M	728	728	1	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebral infarction (脳梗塞)	P.trt E 10mg	2392008003	66/M	616	624*	9*	Mild	No	NA	No	Nrec	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebral infarction (脳梗塞)	P.trt E 10mg	2392067003	78/F	581	736*	156*	Mod.	No	NA	No	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Angina pectoris (狭心症)	P.trt E 10mg	2392010002	80/M	429	610*	182*	Mod.	No	NA	Yes	Nrec	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	P.trt E 10mg	2392001002	74/F	678	679	2	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	P.trt E 10mg	2392003006	73/M	246	255	10	Sev.	No	NA	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	P.trt E 10mg	2392033002	79/M	632	641	10	Mild	No	NA	No	Seq	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	P.trt E 10mg	2392033002	79/M	642	645*	4*	Mod.	No	NA	Yes	Nrec	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: Japan
Treatment: Post E10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure chronic (慢性心不全)	P.trt E 10mg	2392057003	66/M	662	676*	15*	Mild	No	NA	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	P.trt E 10mg	2392028002	76/M	666	677*	12*	Mod.	No	NA	Yes	Nrec	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2392003006	73/M	370	398	29	Mild	No	NA	No	Seq	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2392013007	76/M	430	456	27	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2392018013	79/M	313	316*	4*	Mild	No	NA	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2392064001	83/M	785	785*	1*	Mild	No	NA	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2392064009	66/M	394	394*	1*	Mild	No	NA	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2392066001	77/M	85	106	22	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2392066001	77/M	127	273	147	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2392067005	70/M	568	578*	11*	Mod.	No	NA	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2392069007	78/M	323	323*	1*	Mild	No	NA	Yes	Nrec	Other
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pneumonia aspiration (誤嚥性肺炎)	P.trt E 10mg	2392046001	77/M	334*	429	96*	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Cholangitis (胆管炎)	P.trt E 10mg	2392029005	79/M	241	241	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	P.trt E 10mg	2392075005	58/F	99	120	22	Mod.	No	NA	No	Rcver	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: Japan
Treatment: Post E10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	P.trt E 10mg	2392062007	64/M	330*	336	7*	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Pyrexia (発熱)	P.trt E 10mg	2392025001	82/M	542	548	7	Mild	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: Korea, Republic Of; South Korea
Treatment: Screening

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Eye disorders (眼障害)	Iridocyclitis (虹彩毛様体炎)	Screening	2410002011	83/F	-13	44	57	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: Korea, Republic Of; South Korea
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Off-trt	2410002005	81/M	439	462	24	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2410006004	65/M	115	131	17	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
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）)	Adenocarcinoma gastric (胃腺癌)	Placebo	2410002005	81/M	150			Mod.	No	No Chg.	No	Unk	Other
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）)	Bile duct adenocarcinoma (胆管腺癌)	Placebo	2410003008	67/M	279	326	48	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
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）)	Colon adenoma (大腸腺腫)	Placebo	2410008001	77/M	157	185	29	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp./ Other
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）)	Prostate cancer (前立腺癌)	Placebo	2410002005	81/M	102			Sev.	No	No Chg.	Yes	Unk	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Gout (痛風)	Placebo	2410004002	72/M	33	40	8	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Psychiatric disorders (精神障害)	Delirium (譫妄)	Placebo	2410001007	54/M	626	692	67	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Nervous system disorders (神経系障害)	Carotid artery occlusion (頚動脈閉塞)	Placebo	2410002005	81/M	438	448	11	Sev.	No	Interr.	Yes	Seq	Hosp.

Race: Asian, Country: Korea, Republic Of; South Korea
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebral haemorrhage (脳出血)	Placebo	2410001022	77/M	4	12	9	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Nervous system disorders (神経系障害)	Lumbosacral radiculopathy (腰仙部神経根障害)	Placebo	2410005016	68/F	86	101	16	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Syncope (失神)	Placebo	2410001022	77/M	4	4	1	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)	Deafness neurosensory (感音性難聴)	Placebo	2410003004	56/M	533	546	14	Mild	No	NA	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Placebo	2410007005	62/M	214	215	2	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Placebo	2410001007	54/M	334	341	8	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Placebo	2410001007	54/M	365	379	15	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Placebo	2410001007	54/M	540	555	16	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Placebo	2410001007	54/M	585	603	19	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Placebo	2410001007	54/M	622	693	72	Sev.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2410001007	54/M	113	121	9	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2410001007	54/M	126	127	2	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2410001007	54/M	129	142	14	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2410001016	60/F	248	264	17	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2410001016	60/F	486	852*	367*	Sev.	No	Withdr.	Yes	Nrec	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2410002004	71/M	293	294	2	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2410002005	81/M	329	339	11	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2410002005	81/M	423	431	9	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2410006003	53/M	228	284	57	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: Korea, Republic Of; South Korea
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2410006003	53/M	347	431	85	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2410006004	65/M	344	512	169	Sev.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2410006013	73/M	14	58	45	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2410007005	62/M	64	268	205	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2410007005	62/M	269	631*	363*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2410007007	73/M	455	461	7	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2410008001	77/M	199	207	9	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2410010001	41/M	86	702	617	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2410011003	80/F	429	598*	170*	Sev.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2410012007	59/M	102	170	69	Mod.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Congestive cardiomyopathy (うっ血性心筋症)	Placebo	2410009008	59/M	447	455	9	Sev.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Hepatic function abnormal (肝機能異常)	Placebo	2410011003	80/F	429	444	16	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	Gouty arthritis (痛風性関節炎)	Placebo	2410007005	62/M	216	220	5	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Placebo	2410001007	54/M	626	636	11	Mod.	No	NA	No	Rcver	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal failure (腎不全)	Placebo	2410011003	80/F	429	444	16	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	Placebo	2410011007	61/F	48	54	7	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	Placebo	2410004002	72/M	499	499	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: Korea, Republic Of; South Korea
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	Placebo	2410006003	53/M	847	847	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: Korea, Republic Of; South Korea
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Influenza (インフルエンザ)	Empa 10mg	2410007012	31/M	217	224	8	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2410001004	37/M	244			Sev.	No	No Chg.	Yes	Unk	Other
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2410001012	77/M	386	397	12	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2410001013	81/F	391	395	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Urinary tract infection (尿路感染)	Empa 10mg	2410008007	63/F	131	151	21	Mod.	Yes	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
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）)	Bladder transitional cell carcinoma (膀胱移行上皮癌)	P.trt E 10mg	2410002008	72/M	48	489*	442*	Sev.	No	NA	Yes	Nrec	Hosp.
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）)	Diffuse large B-cell lymphoma recurrent (再発びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫)	Empa 10mg	2410001012	77/M	4	196	193	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
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）)	Ureteric cancer (尿管癌)	P.trt E 10mg	2410002008	72/M	48	489*	442*	Sev.	No	Withdr.	Yes	Nrec	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Type 2 diabetes mellitus (２型糖尿病)	Empa 10mg	2410008007	63/F	718	728	11	Mod.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Brain injury (脳損傷)	P.trt E 10mg	2410001004	37/M	328			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Disab./ Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: Korea, Republic Of; South Korea
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Nervous system disorders (神経系障害)	Syncope (失神)	Empa 10mg	2410003006	71/F	638	645	8	Mild	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)	Deafness unilateral (片耳難聴)	Empa 10mg	2410001012	77/M	529*			Mod.	No	No Chg.	No	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial tachycardia (心房頻脈)	Empa 10mg	2410001013	81/F	49	74	26	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Empa 10mg	2410001005	56/M	211	326	116	Sev.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Empa 10mg	2410001013	81/F	351	354	4	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Empa 10mg	2410001013	81/F	389	395	7	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure acute (急性心不全)	Empa 10mg	2410001013	81/F	402	687	286	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2410001004	37/M	284	344	61	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2410001005	56/M	141	174	34	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2410001013	81/F	24	24	1	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2410001013	81/F	34	44	11	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2410001013	81/F	67	73	7	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2410001013	81/F	321	325	5	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2410001014	75/F	105	132	28	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: Korea, Republic Of; South Korea
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2410001014	75/F	136	147	12	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2410001027	67/M	157	224	68	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2410006005	70/F	735	735	1	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2410006005	70/F	767	772	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2410007010	77/M	124	395*	272*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2410007012	31/M	53	71	19	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2410007012	31/M	134	158	25	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2410007012	31/M	194	224	31	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Off-trt	2410008007	63/F	548	562	15	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2410011010	63/M	21	28	8	Mod.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	Empa 10mg	2410006011	62/M	757	757	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Prinzmetal angina (プリンツメタル狭心症)	Empa 10mg	2410011006	60/F	198	198	1	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Prinzmetal angina (プリンツメタル狭心症)	Empa 10mg	2410011006	60/F	213	213	1	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2410001013	81/F	42	42	1	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2410011006	60/F	498	729*	232*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: Korea, Republic Of; South Korea
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pneumothorax (気胸)	Empa 10mg	2410001012	77/M	1	11	11	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pulmonary hypertension (肺高血圧症)	Empa 10mg	2410001014	75/F	119	847*	729*	Mild	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	Dermatitis bullous (水疱性皮膚炎)	Empa 10mg	2410009004	74/M	33	43	11	Mild	Yes	Interr.	No	Rcver	Other
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	Dermatitis bullous (水疱性皮膚炎)	Empa 10mg	2410009004	74/M	297	324	28	Mild	Yes	Interr.	No	Rcver	Other
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	P.trt E 10mg	2410003001	72/M	865	865	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Fall (転倒)	Empa 10mg	2410001014	75/F	117	117	1	Sev.	No	No Chg.	No	Seq	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Spinal compression fracture (脊椎圧迫骨折)	Empa 10mg	2410001014	75/F	117	122	6	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Subdural haemorrhage (硬膜下出血)	Empa 10mg	2410008007	63/F	532	562	31	Sev.	No	Interr.	Yes	Seq	Hosp./ Other
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Traumatic fracture (外傷性骨折)	Empa 10mg	2410006002	62/M	573	578	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: Korea, Republic Of; South Korea
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	P.trt Plac	2410002011	83/F	173	219	47	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
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）)	Gallbladder cancer (胆嚢癌)	P.trt Plac	2410002011	83/F	178			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Life Thr./ Hosp.
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）)	Metastases to liver (肝転移)	P.trt Plac	2410002011	83/F	178			Sev.	No	NA	No	Unk	Life Thr./ Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Embolic cerebral infarction (塞栓性脳梗塞)	P.trt Plac	2410001007	54/M	642	962*	321*	Mod.	No	NA	No	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2410002011	83/F	224	252	29	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2410006017	68/M	92	95	4	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Duodenal perforation (十二指腸穿孔)	P.trt Plac	2410001007	54/M	647	689	43	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Pneumoperitoneum (気腹)	P.trt Plac	2410001007	54/M	647	689	43	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	P.trt Plac	2410002011	83/F	284	284	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	P.trt Plac	2410011003	80/F	598	598	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: Korea, Republic Of; South Korea
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Investigations (臨床検査)	Liver function test increased (肝機能検査値上昇)	P.trt Plac	2410002011	83/F	196	217	22	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Subdural haemorrhage (硬膜下出血)	P.trt Plac	2410001007	54/M	642	962*	321*	Mild	No	NA	No	Nrec	Other
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Vascular pseudoaneurysm ruptured (血管偽動脈瘤破裂)	P.trt Plac	2410001007	54/M	643	643	1	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: Korea, Republic Of; South Korea
Treatment: Post E10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
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）)	Bladder cancer (膀胱癌)	P.trt E 10mg	2410002008	72/M	359	489*	131*	Sev.	No	NA	Yes	Nrec	Hosp.
Psychiatric disorders (精神障害)	Depression (うつ病)	P.trt E 10mg	2410011001	77/F	313	324	12	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Hydrocephalus (水頭症)	P.trt E 10mg	2410008007	63/F	728	757	30	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2410006007	51/M	878	881*	4*	Mild	No	NA	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2410011010	63/M	329	401	73	Sev.	No	NA		Rcver	Hosp.
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions (妊娠、産褥および周産期の状態)	Abortion spontaneous (自然流産)	P.trt E 10mg	2410006006	33/F	288	288	1	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Other
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Asthenia (無力症)	P.trt E 10mg	2410011001	77/F	313	324	12	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Cardiac death (心臓死)	P.trt E 10mg	2410004003	73/M	351	351	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: Netherlands
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Nervous system disorders (神経系障害)	Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	Placebo	2528021003	51/M	384	415	32	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2528002005	78/M	108	129	22	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2528021003	51/M	587	592	6	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Gastric haemorrhage (胃出血)	Off-trt	2528021003	51/M	193	197	5	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: Netherlands
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2528023003	59/M	15	52	38	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Dyspnoea (呼吸困難)	Empa 10mg	2528023003	59/M	139			Sev.	No	Withdr.	No	Unk	Life Thr.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	Empa 10mg	2528023003	59/M	139	139	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: Netherlands
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2528002005	78/M	807	835	29	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: United States
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Empa 10mg	2840036012	66/M	27	29	3	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Coronary ostial stenosis (冠動脈入口部狭窄)	P.trt E 10mg	2840036012	66/M	42	42	1	Mod.	No	NA	No	Rcver	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Asian, Country: United States
Treatment: Post E10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Arteriosclerosis coronary artery (冠動脈硬化症)	P.trt E 10mg	2840036012	66/M	98	99	2	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	P.trt E 10mg	2840036012	66/M	157	157	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
Vascular disorders (血管障害)	Peripheral artery dissection (末梢動脈解離)	P.trt E 10mg	2840036012	66/M	56	57	2	Mild	No	NA	No	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Other including mixed race, Country: Australia
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Influenza (インフルエンザ)	Empa 10mg	2036012005	82/M	1	6	6	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Other including mixed race, Country: Brazil
Treatment: Screening

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Vascular disorders (血管障害)	Hypertensive crisis (高血圧クリーゼ)	Screening	2076011038	77/M	-21	1	22	Mod.	No	NA	No	Rcver	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Other including mixed race, Country: Brazil
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Bullous erysipelas (水疱性丹毒)	Off-trt	2076022091	78/M	50	100	51	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2076005014	64/M	379	389	11	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2076022040	79/F	110	128	19	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2076032001	67/M	303*	321	19*	Sev.	No	Withdr.		Fatal	Fatal/ Life Thr.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Septic shock (敗血症性ショック)	Placebo	2076011001	56/M	574	578	5	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Hosp./ Other
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Septic shock (敗血症性ショック)	Placebo	2076022040	79/F	128	138	11	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
Immune system disorders (免疫系障害)	Heart transplant rejection (心移植拒絶反応)	Placebo	2076005014	64/M	620	634	15	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hyperkalaemia (高カリウム血症)	Placebo	2076011001	56/M	574			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebrovascular accident (脳血管発作)	Placebo	2076026002	80/M	464			Sev.	No	Withdr.	Yes	Unk	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	Placebo	2076022008	76/M	205	215	11	Sev.	No	No Chg.	No	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076005014	64/M	379	416	38	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076005014	64/M	492	498	7	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076005014	64/M	534	561	28	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076005014	64/M	563	573	11	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076005014	64/M	582	635	54	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076005062	61/F	3	8	6	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Other including mixed race, Country: Brazil
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076005062	61/F	62	62	1	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076011001	56/M	568			Mod.	No	No Chg.	Yes	Unk	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076012033	71/M	165	191	27	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076022019	75/F	71	95	25	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076022019	75/F	233	243	11	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076022026	60/M	351	370	20	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076022026	60/M	488	505	18	Sev.	No	Interr.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076022026	60/M	513	547	35	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076022086	63/F	17	45	29	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2076022086	63/F	62	204	143	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Off-trt	2076026002	80/M	287	291	5	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Placebo	2076030033	73/M	259	364	106	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Placebo	2076011001	56/M	574			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Hosp./ Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Off-trt	2076022091	78/M	50	56	7	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	Placebo	2076005014	64/M	582	635	54	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other

Race: Other including mixed race, Country: Brazil
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Septic shock (敗血症性ショック)	Empa 10mg	2076022099	60/F	19	36	18	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebrovascular accident (脳血管発作)	Empa 10mg	2076011038	77/M	366	381	16	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Seizure (痙攣発作)	Empa 10mg	2076011037	57/M	64	71	8	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076011058	53/M	148	536	389	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2076011058	53/M	647	784*	138*	Sev.	No	No Chg.	No	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2076011059	64/F	780	806*	27*	Mod.	No	NA	Yes	Nrec	Other
Vascular disorders (血管障害)	Hypertensive crisis (高血圧クリーゼ)	Empa 10mg	2076011038	77/M	35	92	58	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Vascular disorders (血管障害)	Hypertensive crisis (高血圧クリーゼ)	Empa 10mg	2076011038	77/M	231	316	86	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Cholecystitis acute (急性胆嚢炎)	Empa 10mg	2076022099	60/F	19	36	18	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	Diabetic foot (糖尿病性足病変)	Empa 10mg	2076005047	69/F	319	354	36	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Other including mixed race, Country: Brazil
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Sepsis (敗血症)	P.trt Plac	2076026002	80/M	503	503	1	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Other including mixed race, Country: Brazil
Treatment: Post E10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardio-respiratory arrest (心肺停止)	P.trt E 10mg	2076011038	77/M	438	438	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Cardiac death (心臓死)	P.trt E 10mg	2076005050	56/M	323	323	1	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Other including mixed race, Country: Canada
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia bacterial (細菌性肺炎)	Empa 10mg	2124033010	58/M	9	21	13	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Sepsis (敗血症)	Empa 10mg	2124033010	58/M	9	21	13	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Off-trt	2124033010	58/M	14	21	8	Sev.	No	Interr.	No	Rcver	Hosp.

Race: Other including mixed race, Country: Canada
Treatment: Post E10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	P.trt E 10mg	2124033010	58/M	242	263*	22*	Mild	No	No Chg.	No	Nrec	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Other including mixed race, Country: Mexico
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia bacterial (細菌性肺炎)	Placebo	2484015012	72/M	292	299	8	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2484011005	72/M	142	148	7	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Placebo	2484015012	72/M	225	233	9	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	Placebo	2484012003	46/F	40	40	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2484001007	44/M	71	87	17	Sev.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2484011005	72/M	142	148	7	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2484011005	72/M	237	240	4	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2484015017	60/M	439	440	2	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	Placebo	2484003004	58/M	546	546	1	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	Placebo	2484015012	72/M	292			Sev.	No	Withdr.	No	Unk	Life Thr./ Hosp.
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	Rhabdomyolysis (横紋筋融解症)	Placebo	2484015013	70/M	534	583	50	Sev.	No	NA	No	Rcver	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Placebo	2484012008	87/F	32	85	54	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Placebo	2484015013	70/M	230	366	137	Mod.	No	NA	No	Rcver	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Placebo	2484015013	70/M	534	583	50	Sev.	No	NA	No	Rcver	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Other including mixed race, Country: Mexico
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	P.trt Plac	2484012011	79/M	233	233	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Other including mixed race, Country: Mexico
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
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）)	Renal cancer (腎癌)	Empa 10mg	2484003009	67/M	276			Sev.	No	NA	No	Unk	Hosp.
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）)	Renal neoplasm (腎新生物)	Empa 10mg	2484003009	67/M	228	276	49	Sev.	No	Interr.	No	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Metabolic acidosis (代謝性アシドーシス)	P.trt E 10mg	2484003009	67/M	298	298	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	P.trt E 10mg	2484003003	73/M	105	105	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	P.trt E 10mg	2484015001	65/F	390	390	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2484003003	73/M	25	33	9	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2484015011	63/M	31	37	7	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Upper gastrointestinal haemorrhage (上部消化管出血)	P.trt E 10mg	2484003003	73/M	103			Sev.	No	Interr.	No	Unk	Hosp.
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	Cholangitis acute (急性胆管炎)	P.trt E 10mg	2484015001	65/F	384			Sev.	No	NA	No	Unk	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Empa 10mg	2484015018	49/F	365	564	200	Mod.	No	NA	No	Rcver	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Other including mixed race, Country: Mexico
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	P.trt Plac	2484001003	64/M	82	82	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	P.trt Plac	2484015012	72/M	302	302	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	P.trt Plac	2484015012	72/M	301	301	1	Sev.	No	NA	No	Rcver	Life Thr.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	P.trt Plac	2484012006	47/M	184	186	3	Sev.	No	NA	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.

Race: Other including mixed race, Country: United States
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Cellulitis (蜂巣炎)	Empa 10mg	2840109002	49/F	374	405	32	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2840109002	49/F	137	144	8	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2840109002	49/F	294	295	2	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	Empa 10mg	2840109002	49/F	140	144	5	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Peripheral arterial occlusive disease (末梢動脈閉塞性疾患)	Empa 10mg	2840109002	49/F	233	234	2	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Peripheral arterial occlusive disease (末梢動脈閉塞性疾患)	Empa 10mg	2840109002	49/F	344	374	31	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Peripheral arterial occlusive disease (末梢動脈閉塞性疾患)	Empa 10mg	2840109002	49/F	405	451	47	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Peripheral arterial occlusive disease (末梢動脈閉塞性疾患)	Empa 10mg	2840109002	49/F	458	470	13	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Peripheral arterial occlusive disease (末梢動脈閉塞性疾患)	Empa 10mg	2840109002	49/F	517	583	67	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Peripheral arterial occlusive disease (末梢動脈閉塞性疾患)	Empa 10mg	2840109002	49/F	784	787	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

Race: Missing, Country: France
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Streptococcal sepsis (レンサ球菌性敗血症)	Placebo	2250003004	53/M	15	76	62	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Diabetes mellitus inadequate control (コントロール不良の糖尿病)	Placebo	2250003008	75/M	129	133	5	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Cerebrovascular accident (脳血管発作)	Placebo	2250009003	60/M	378	386	9	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2250003001	79/M	29	90	62	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2250003001	79/M	421			Mod.	No	No Chg.	Yes	Unk	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2250003004	53/M	69	78	10	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2250003005	79/F	42	85	44	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2250003005	79/F	221	232	12	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2250003005	79/F	371	373	3	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2250003005	79/F	438	463	26	Sev.	No	No Chg.	Yes	Seq	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2250003005	79/F	486	498	13	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2250003006	79/M	332	398	67	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2250003006	79/M	421	424	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2250005003	60/F	89	243	155	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2250008003	70/M	489	498	10	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2250009003	60/M	322	341	20	Mild	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2250009004	62/M	9	17	9	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2250009004	62/M	43	77	35	Sev.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Life Thr./ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2250009014	71/M	29	67	39	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2250010001	74/M	9	30	22	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2250010001	74/M	49	92	44	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2250011005	69/M	388	396	9	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2250011005	69/M	794	810	17	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Missing, Country: France
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2250011008	78/M	495	500	6	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2250012013	65/M	229	375	147	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2250012014	64/M	225	352*	128*	Mild	No	No Chg.	No	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Placebo	2250012015	61/F	24	42	19	Sev.	No	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardio-respiratory arrest (心肺停止)	Placebo	2250003001	79/M	515	551	37	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Right ventricular failure (右室不全)	Placebo	2250003004	53/M	105	120	16	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pulmonary arterial hypertension (肺動脈性肺高血圧症)	Off-trt	2250009003	60/M	323	771*	449*	Mild	No	No Chg.	No	Nrec	Other
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Vocal cord thickening (声帯肥厚)	Placebo	2250004007	48/M	52	116	65	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	Crystal arthropathy (結晶性関節障害)	Placebo	2250003005	79/F	408	422	15	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Placebo	2250003001	79/M	515			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Placebo	2250003005	79/F	313	316	4	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	Off-trt	2250009003	60/M	333	338	6	Mod.	No	NA	No	Rcver	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal impairment (腎機能障害)	Placebo	2250003004	53/M	116	190	75	Sev.	No	Withdr.	Yes	Seq	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	Placebo	2250009016	56/M	177	177	1	Sev.	No	Withdr.	No	Fatal	Fatal

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Missing, Country: France
Treatment: Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Discomfort (不快感)	Placebo	2250001004	79/M	28	32	5	Mod.	No	Interr.	No	Rcver	Hosp.
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Femoral neck fracture (大腿骨頚部骨折)	Placebo	2250006003	83/F	521	563	43	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Product issues (製品の問題)	Device malfunction (医療機器機能不良)	Placebo	2250012011	67/F	207	211	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.

Race: Missing, Country: France
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	2250010004	69/M	43	67	25	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	Anaemia (貧血)	Empa 10mg	2250004006	62/M	363	581*	219*	Sev.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Hosp.
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	Anaemia (貧血)	P.trt E 10mg	2250011001	69/M	813	823	11	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Dehydration (脱水)	Empa 10mg	2250006005	73/M	178	208	31	Sev.	Yes	Withdr.	Yes	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Diabetes mellitus (糖尿病)	Empa 10mg	2250004006	62/M	141	224	84	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hypokalaemia (低カリウム血症)	Empa 10mg	2250010004	69/M	299	301	3	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Eye disorders (眼障害)	Retinal detachment (網膜剥離)	Empa 10mg	2250010002	70/M	546	559	14	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Eye disorders (眼障害)	Retinal detachment (網膜剥離)	Empa 10mg	2250010005	68/M	312	312	1	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Atrial fibrillation (心房細動)	Empa 10mg	2250009008	61/M	303*	350	48*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2250004006	62/M	103	153	51	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2250008007	68/M	1	26	26	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2250009006	68/M	15	372	358	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Missing, Country: France
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2250009006	68/M	434	540	107	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2250009008	61/M	22	85	64	Mild	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2250009008	61/M	176	180	5	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2250009008	61/M	304	312	9	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2250009010	48/F	227	242	16	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2250010004	69/M	224	257	34	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2250010004	69/M	438	441	4	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2250012001	78/M	52	65	14	Mod.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	2250012001	78/M	533	534	2	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Left ventricular failure (左室不全)	Empa 10mg	2250010004	69/M	393	422	30	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Myocardial infarction (心筋梗塞)	Empa 10mg	2250012001	78/M	69	73	5	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular fibrillation (心室細動)	Empa 10mg	2250012017	74/M	203	203	1	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2250005004	55/M	47	47	1	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2250009011	46/M	381	406	26	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2250009011	46/M	480	485	6	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Missing, Country: France
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2250010004	69/M	299	311	13	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2250010004	69/M	394	456	63	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 10mg	2250012017	74/M	164	167	4	Sev.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Dry gangrene (乾性壊疽)	P.trt E 10mg	2250012001	78/M	723	732	10	Sev.	No	Withdr.	Yes	Fatal	Fatal/ Hosp.
Vascular disorders (血管障害)	Hypotension (低血圧)	Empa 10mg	2250012001	78/M	518	522	5	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Lung disorder (肺障害)	Empa 10mg	2250009011	46/M	416	434	19	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Diarrhoea (下痢)	Empa 10mg	2250003009	57/M	127	129	3	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	Pemphigoid (類天疱瘡)	Empa 10mg	2250008006	77/M	342	420*	79*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Nrec	Other
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	Osteoarthritis (変形性関節症)	Empa 10mg	2250011001	69/M	686*	852	167*	Mod.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	Osteoarthritis (変形性関節症)	Empa 10mg	2250012001	78/M	344	354	11	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Renal failure (腎不全)	Empa 10mg	2250012001	78/M	693	717	25	Mod.	No	No Chg.	No	Rcver	Hosp.
Investigations (臨床検査)	Aspartate aminotransferase increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加)	P.trt E 10mg	2250012001	78/M	723	732*	10*	Sev.	No	Withdr.	No	Nrec	Other

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Missing, Country: France
Treatment: Empa 10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Lumbar vertebral fracture (腰椎骨折)	Empa 10mg	2250004006	62/M	399	418	20	Sev.	No	Interr.	Yes	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Missing, Country: France
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Large intestine infection (大腸感染)	P.trt Plac	2250012015	61/F	148	161	14	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia (肺炎)	P.trt Plac	2250010001	74/M	346	354	9	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pyelonephritis (腎盂腎炎)	P.trt Plac	2250009004	62/M	695	701	7	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
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）)	Prostate cancer (前立腺癌)	P.trt Plac	2250009004	62/M	326	552	227	Sev.	Yes	NA	Yes	Rcver	Hosp./ Other
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Diabetes mellitus inadequate control (コントロール不良の糖尿病)	P.trt Plac	2250003005	79/F	510	513	4	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	Hypoglycaemia (低血糖)	P.trt Plac	2250010001	74/M	285	301	17	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Nervous system disorders (神経系障害)	Haemorrhagic stroke (出血性卒中)	P.trt Plac	2250010001	74/M	395			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2250010001	74/M	232	295	64	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt Plac	2250010001	74/M	346	366	21	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiogenic shock (心原性ショック)	P.trt Plac	2250010001	74/M	422	424	3	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal/ Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	P.trt Plac	2250009004	62/M	690	701	12	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	P.trt Plac	2250012015	61/F	148	161	14	Mod.	No	NA	No	Rcver	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Missing, Country: France
Treatment: Post Placebo

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	P.trt Plac	2250011009	72/M	539	539	1	Sev.	No	NA		Fatal	Fatal
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	Subdural haematoma (硬膜下血腫)	P.trt Plac	2250010001	74/M	405			Sev.	No	NA	Yes	Unk	Hosp.

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Race: Missing, Country: France
Treatment: Post E10mg

System organ class	Preferred term	Actual trt at AE onset	Patient	Age/ Sex	Start Day@	Stop Day@	Dur.	Intensity	Drug Rel.	Action Taken	Therapy	Outcome	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Oral candidiasis (口腔カンジダ症)	P.trt E 10mg	2250009008	61/M	540	564	25	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Paronychia (爪囲炎)	P.trt E 10mg	2250004006	62/M	470	473	4	Mild	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	Pneumonia viral (ウイルス性肺炎)	P.trt E 10mg	2250010004	69/M	509	519	11	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Acute coronary syndrome (急性冠動脈症候群)	P.trt E 10mg	2250011001	69/M	861	864	4	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2250004006	62/M	470	475	6	Sev.	No	No Chg.	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2250006010	38/F	289*			Mod.	No	NA	Yes	Nrec	Other
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2250009011	46/M	505	522	18	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Cardiac disorders (心臓障害)	Cardiac failure (心不全)	P.trt E 10mg	2250010004	69/M	509	519	11	Sev.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	Oesophagitis (食道炎)	P.trt E 10mg	2250009008	61/M	540	564	25	Mod.	No	NA	Yes	Rcver	Hosp.
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	Acute kidney injury (急性腎障害)	P.trt E 10mg	2250009008	61/M	591	595	5	Sev.	No	NA	No	Rcver	Hosp.
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	Death (死亡)	P.trt E 10mg	2250004002	69/M	129	129	1	Sev.	No	NA	No	Fatal	Fatal

@ Relative to start of treatment, * = partial date or missing date imputed.

Treatment: Screening

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)/													
Arthritis bacterial (細菌性関節炎)	Screening	53909	60/M	8*	25*	18*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Bronchitis (気管支炎)	Screening	53107	59/M	10*	22*	13*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Bronchopneumonia (気管支肺炎)	Run-in	51581	70/M	18*	27*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Run-in	65094	72/M	13*	18*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cellulitis (蜂巣炎)	Run-in	55641	65/M	11*	382§	372§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Run-in	60599	73/F	20*	25*	6*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Gastroenteritis (胃腸炎)	Run-in	50944	63/M	19*	28*	10*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Herpes zoster oticus (耳帯状疱疹)	Run-in	63341	54/M	18*	36*	19*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
Localised infection (限局性感染)	Screening	62966	67/F	2*	7*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pneumonia (肺炎)	Run-in	60664	77/M	47*	58*	12*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Screening	60923	45/M	5*	8*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pneumonia viral (ウイルス性肺炎)	Run-in	61191	64/M	12*	22*	11*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Urinary tract infection bacterial (細菌性尿路感染)	Run-in	58726	68/M	17*	21*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
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）)/													
Basal cell carcinoma (基底細胞癌)	Run-in	54866	59/M	8*	26*	19*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Other
	Screening	63928	59/F	21*	116*	96*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Other
Lip squamous cell carcinoma (口唇扁平上皮癌)	Run-in	59206	78/F	25*	26*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Squamous cell carcinoma (扁平上皮癌)	Screening	50442	77/M	2*	79*	78*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)/													
Hypoglycaemia (低血糖症)	Run-in	61475	65/M	13	14*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Nervous system disorders (神経系障害)/													
Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	Run-in	57304	70/M	9*	40*	32*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Syncope (失神)	Screening	57698	64/M	3*	7*	5*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作)	Run-in	51084	65/F	51*	51*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Eye disorders (眼障害)/													
Glaucoma (緑内障)	Screening	55503	65/M	8*	13*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)/													
Deafness unilateral (片耳難聴)	Run-in	53212	60/M	38*	804§	767§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Vertigo (回転性めまい)	Screening	59907	63/M	8*	9*	2*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Vertigo positional (頭位性回転性めまい)	Screening	54309	68/M	2*	3*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cardiac disorders (心臓障害)/													
Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	Run-in	60188	59/F	16*	19*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Angina pectoris (狭心症)	Run-in	56305	64/M	14*	15*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Run-in	57502	58/M	8*	92*	85*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Screening	57779	82/M	13*	14*	2*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Atrial fibrillation (心房細動)	Screening	56771	64/M	8*	14*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
Cardiac failure (心不全)	Screening	54017	36/F	5*	9*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Run-in	57214	77/M	18*	78*	61*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Run-in	58167	66/M	16*	36*	21*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Run-in	67414	63/M	22*	36*	15*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Screening	70401	78/M	8*	20*	13*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Run-in	54601	74/M	16*	22*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Run-in	54919	65/M	21*	723§	703§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Other
	Screening	62911	61/M	5*	12*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Run-in	63966	52/M	16*	48*	33*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Run-in	68443	74/M	8*	50*	43*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Coronary artery disease (冠動脈疾患)	Screening	55063	68/M	8*	9*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Screening	59890	78/F	3*	3*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Coronary artery occlusion (冠動脈閉塞)	Run-in	59003	48/F	22*	23*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hypertensive cardiomyopathy (高血圧性心筋症)	Run-in	66845	80/M	17*	21*	5*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
Myocardial ischaemia (心筋虚血)	Run-in	65008	71/F	27*	118*	92*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Ventricular fibrillation (心室細動)	Run-in	66843	73/M	17*	17*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt
Vascular disorders (血管障害)/													
Aortic aneurysm (大動脈瘤)	Screening	50372	68/M	4*	109*	106*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Diabetic vascular disorder (糖尿病性血管障害)	Run-in	70505	51/F	12*	20*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Essential hypertension (本態性高血圧症)	Run-in	63925	51/M	9*	15§	7§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Hypertensive crisis (高血圧クリーゼ)	Run-in	63091	67/F	9*	13*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Run-in	63882	65/M	31*	38*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)/													
Asthma (喘息)	Run-in	53980	65/M	16*	25*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	Run-in	60664	77/M	47*	58*	12*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pulmonary oedema (肺水腫)	Run-in	59979	66/M	17*	23*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)/													
Abdominal pain (腹痛)	Run-in	50944	63/M	19*	23*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Diverticulum intestinal haemorrhagic (出血性腸憩室)	Screening	57700	71/M	3*	5*	3*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Run-in	65505	71/F	16*	19*	4*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Vomiting (嘔吐)	Run-in	50944	63/M	19*	23*	5*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)/													
Cholecystitis (胆嚢炎)	Run-in	58721	71/M	16*	105*	90*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cholelithiasis (胆石症)	Run-in	63882	65/M	27*	39*	13*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)/													
Neurodermatitis (神経皮膚炎)	Screening	59980	65/M	4*	768§	765§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)													
Intervertebral disc degeneration (椎間板変性症)	Screening	57252	68/M	5*	11*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Osteoarthritis (変形性関節症)	Screening	63044	64/F	16*	786*	771*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
Pain in extremity (四肢痛)	Run-in	51744	71/F	18*	21*	4*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)/													
Calculus ureteric (尿管結石)	Run-in	59666	63/M	18*	193*	176*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Urethral stenosis (尿道狭窄)	Screening	54918	57/M	4*	10*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)/													
Chest pain (胸痛)	Run-in	50908	55/M	20*	613§	594§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Run-in	50944	63/M	19*	23*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Non-cardiac chest pain (非心臓性胸痛)	Screening	64001	55/M	11*	19*	9*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)/													
Fall (転倒)	Run-in	57250	81/M	20*	20*	1*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Other
Head injury (頭部損傷)	Run-in	53705	53/M	20*	28*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Post procedural haemorrhage (処置後出血)	Run-in	65008	71/F	28*	118*	91*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Prol hsp
Radius fracture (橈骨骨折)	Run-in	63442	57/M	13*	15*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Treatment: Placebo

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)/													
Abscess limb (四肢膿瘍)	Placebo	52348	64/M	44*	65*	22*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57698	64/M	384*	388*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	61582	54/M	280*	281*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Anal abscess (肛門膿瘍)	Placebo	56961	52/M	325*	343*	19*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Appendicitis (虫垂炎)	Placebo	50330	72/M	248*	253*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Placebo	56543	56/M	1126*	1127*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	56760	44/M	554*	554*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Prol hsp
Arthritis bacterial (細菌性関節炎)	Placebo	54701	79/M	1284*	1302*	19*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Bacteraemia (菌血症)	Placebo	57698	64/M	1029*	1039*	11*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	58134	56/M	253*	289*	37*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Biliary tract infection (胆道感染)	Placebo	55926	77/M	225*	287*	27*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp/Req hsp
Bone abscess (骨膿瘍)	Placebo	68965	61/M	104*	111*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Bronchitis (気管支炎)	Placebo	51961	63/M	50*	743*	32*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	54911	61/F	118*	954*	28*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55926	77/M	214*	230*	17*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	56550	64/F	34*	276*	49*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57028	72/F	73*	75*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	60550	70/M	248*	250*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	62648	59/M	71*	84*	14*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	63325	72/M	164*	168*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	64001	55/M	395*	402*	8*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	67953	50/F	72*	295*	35*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Bronchopneumonia (気管支肺炎)	Placebo	50488	55/M	618*	629*	12*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51348	76/M	64*	186*	123*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	52482	70/F	727*	741*	15*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cellulitis (蜂巣炎)	Placebo	50062	69/M	612*	1005*	225*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Placebo	53292	59/M	358*	376*	19*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	53351	56/M	2*	19*	18*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	53406	74/M	629*	676*	48*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Post trt	53975	37/M	244*	291*	48*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Placebo	54001	72/M	578*	1420*	145*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	54031	62/M	1007*	1017*	11*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55524	71/M	107*	541*	19*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55915	70/M	149*	157*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	56521	79/M	866*	869*	4*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Placebo	56622	67/M	1137*	1142*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	56922	70/M	1183*	1247*	65*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57698	64/M	384*	872*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58134	56/M	545*	565*	21*	Mod	No	Disc	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58236	72/M	363*	660*	298*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	58377	59/M	1049*	1277*	229*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	60910	65/M	15*	871§	857§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Placebo	61582	54/M	266*	561*	296*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	62512	49/F	275*	309*	35*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	66869	74/M	622*	657*	36*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Clostridium difficile colitis (クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎)	Placebo	53411	68/M	903*	908*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cutaneous larva migrans (皮膚幼虫移行症)	Placebo	54336	72/F	75*	80*	6*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cystitis (膀胱炎)	Post trt	54130	70/M	736*	743*	8*	Mod	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62512	49/F	164*	288*	125*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cystitis bacterial (細菌性膀胱炎)	Placebo	59590	50/M	573*	583*	11*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Dengue fever (デング熱)	Placebo	58701	51/M	715*	719*	5*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Device related infection (医療機器関連感染)	Placebo	54701	79/M	63*	1092*	78*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Device related sepsis (医療機器関連敗血症)	Placebo	54701	79/M	1332*	1344*	13*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
Diabetic foot infection (糖尿病性足感染)	Placebo	51504	46/M	515*	925*	110*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Placebo	52267	64/M	106*	120*	15*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
	Placebo	53846	53/M	292*	1286§	995§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Placebo	54336	72/F	154*	162*	9*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58625	69/M	95*	97*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Disabl
	Placebo	61103	58/M	284*	436*	58*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Diabetic gangrene (糖尿病性壊疽)	Placebo	53078	63/M	188*	192*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	61103	58/M	505*	514*	10*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	63385	66/F	1032*	1042*	11*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Disabl/Req hsp
Diverticulitis (憩室炎)	Placebo	57751	76/M	104*	110*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62043	65/F	141*	960*	45*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	67904	62/M	457*	469*	13*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Ear infection (耳感染)	Placebo	54907	47/F	41*	773*	94*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Eczema infected (感染性湿疹)	Placebo	63101	66/M	170*	196*	27*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Empyema (蓄膿)	Placebo	55524	71/M	590*	629*	40*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Endocarditis (心内膜炎)	Post trt	51012	77/F	1337*	1360*	24*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp/Prol hsp
Endophthalmitis (眼内炎)	Placebo	65269	75/F	89*	990§	902§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Enterocolitis infectious (感染性小腸結腸炎)	Placebo	56664	65/F	283*	287*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Epididymitis (精巣上体炎)	Placebo	50367	67/M	95*	100*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Erysipelas (丹毒)	Placebo	50910	66/M	1246*	1289*	44*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	50995	63/M	407*	427*	21*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51366	60/M	739*	751*	13*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	53411	68/M	877*	882*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55445	56/M	335*	344*	10*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55524	71/M	532*	541*	10*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58121	71/F	170*	200*	31*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	58176	61/M	875*	890*	16*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62928	77/M	66*	200*	21*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Escherichia sepsis (大腸菌性敗血症)	Placebo	50302	48/F	1201*	1212*	12*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	54418	63/M	535*	547*	13*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Escherichia urinary tract infection (大腸菌性尿路感染)	Placebo	55104	62/F	272*	285*	14*	Mod	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Furuncle (せつ)	Placebo	64001	55/M	526*	533*	8*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Gallbladder empyema (胆嚢蓄膿)	Placebo	69701	62/M	650*	774*	125*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Gangrene (壊疽)	Placebo	51403	69/M	1107*	1149*	43*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	53867	56/M	977*	1470§	494§	Mod	No	None	Yes	Nrec#	No	Req hsp
	Placebo	54389	58/M	712*	729*	18*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Disabl/Req hsp
	Post trt	54909	68/M	721*	724*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	56065	66/M	47*	57*	11*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	60362	59/M	87*	105*	19*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	66595	65/M	368*	422*	55*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	66869	74/M	148*	175*	28*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Gastroenteritis (胃腸炎)	Placebo	52807	75/M	474*	477*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	53342	64/M	481*	483*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	53762	61/F	500*	502*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	54463	59/M	233*	236*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	57102	60/F	935*	961*	27*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57213	75/M	137*	390*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57690	71/M	607*	614*	8*	Mild	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	59690	57/M	194	196*	3*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59696	67/F	53*	54*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62444	40/M	143*	147*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	63335	60/M	26*	32*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	63549	73/M	41*	46*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	64951	75/F	317*	320*	4*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	65824	66/F	645*	650*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	65834	63/M	693*	700*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Gastrointestinal infection (消化管感染)	Post trt	53975	37/M	244*	291*	48*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
Gastrointestinal protozoal infection (原虫性消化管感染)	Placebo	60274	57/M	977*	986*	10*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Infected skin ulcer (感染性皮膚潰瘍)	Placebo	51181	77/M	380*	399*	20*	Mod	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Off trt	55104	62/F	788*	855*	68*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58134	56/M	169*	209*	41*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
	Placebo	61074	80/M	777*	810§	34§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Influenza (インフルエンザ)	Placebo	62804	75/M	1124*	1130*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	65812	65/F	485*	495*	11*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Intestinal tuberculosis (腸結核)	Placebo	60400	63/F	1087*	1208§	122§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Kidney infection (腎感染)	Placebo	50915	59/M	379*	386*	8*	Mod	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Labyrinthitis (迷路炎)	Placebo	52334	68/F	360*	1380§	1021§	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Lobar pneumonia (大葉性肺炎)	Placebo	51227	72/F	1204*	1247*	44*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	56342	81/M	819*	832*	14*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57213	75/M	857*	867*	11*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Localised infection (限局性感染)	Placebo	50440	60/F	205*	269*	65*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	52627	65/F	824*	944*	121*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	53743	61/M	518*	787§	270§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Placebo	58134	56/M	253*	289*	37*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	69826	63/M	15*	54§	40§	Sev	No	Disc	Yes	Unk	No	Req hsp
Lower respiratory tract infection (下気道感染)	Placebo	54706	76/M	504*	1289*	72*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	61475	65/M	1050*	1053*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62518	62/M	295*	307*	13*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	69703	75/M	381*	428*	11*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Lower respiratory tract infection bacterial (細菌性下気道感染)	Placebo	51285	81/M	879*	888*	10*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	54748	72/F	1270*	1396*	27*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Mediastinitis (縦隔炎)	Off trt	51401	63/M	506*	534*	29*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Off trt	51409	52/M	96*	221*	126*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Prol hsp/Req hsp
Meningitis (髄膜炎)	Post trt	52267	64/M	521*	552*	32*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Meningitis streptococcal (レンサ球菌性髄膜炎)	Placebo	60643	71/M	552*	574*	23*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Meningitis tuberculous (結核性髄膜炎)	Placebo	62965	47/F	236*	315§	80§	Sev	No	Disc	Yes	Unk	No	Req hsp
Osteomyelitis (骨髄炎)	Placebo	50719	76/M	2*	826§	825§	Sev	No	Disc	Yes	Unk	No	Req hsp
	Placebo	53292	59/M	365*	376*	12*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	56760	44/M	1207*	1417§	211§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	59967	51/M	769*	773*	5*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	61103	58/M	420*	436*	17*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Osteomyelitis bacterial (細菌性骨髄炎)	Placebo	61103	58/M	505*	514*	10*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Otitis externa (外耳炎)	Placebo	57764	72/F	348*	360*	13*	Mild	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Otitis media (中耳炎)	Placebo	59631	44/F	1159*	1171*	13*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Periodontitis (歯周炎)	Placebo	51901	58/M	508*	510*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Peritonitis (腹膜炎)	Placebo	56385	67/M	1365*	1374*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Pertussis (百日咳)	Placebo	50807	70/F	622*	654*	33*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pharyngotonsillitis (咽頭扁桃炎)	Placebo	52251	65/M	379*	396*	18*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pneumonia (肺炎)	Post trt	50302	48/F	1367*	1387*	21*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	50404	62/M	533*	544*	12*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	50440	60/F	711*	725*	15*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	50719	76/M	826*	826*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Placebo	51409	52/M	618*	626*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51710	55/M	1235*	1253*	19*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51807	70/M	558*	569*	12*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	52267	64/M	521*	552§	32§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Prol hsp
	Placebo	52345	68/M	589*	599*	11*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	52622	67/M	426*	428*	3*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Placebo	53122	73/M	284*	295*	12*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	53411	68/M	454*	1147*	35*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	53873	66/M	1128*	1330*	33*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	54174	60/M	118*	131*	14*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Placebo	54177	66/M	428*	434*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Placebo	54222	47/M	288*	299*	12*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	54861	59/F	1185*	1192*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	54900	63/F	621*	627*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55929	77/M	53*	73*	21*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	56153	72/M	696*	723§	28§	Sev	No	Disc	Yes	Unk	No	Req hsp
	Placebo	56421	70/M	496*	508§	13§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Prol hsp/Other
	Placebo	57213	75/M	441*	729*	20*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57224	69/M	796*	804*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57228	69/M	995*	1003*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57252	68/M	308*	310*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57639	53/F	480*	491*	12*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57698	64/M	35*	1058*	45*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57804	71/M	175*	218*	44*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58761	71/M	1292*	1299*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58929	71/M	842*	865*	24*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59312	70/M	644*	681§	38§	Mod	No	Disc	Yes	Unk	No	Req hsp
	Placebo	59613	52/F	985*	997*	13*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59922	62/M	271*	294*	24*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59991	65/F	39*	116*	20*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	60003	57/M	680*	694*	14*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	60277	50/F	559*	804*	20*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	61604	51/M	130*	132*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	61742	60/M	579*	590*	12*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62002	43/F	1065*	1078*	14*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	62069	61/F	458*	500*	43*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Placebo	62507	61/F	621*	629*	9*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62667	82/F	475*	493*	19*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Placebo	62804	75/M	468*	1130*	29*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	63006	72/M	202*	207*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Post trt	63145	69/F	375*	411§	37§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Prol hsp
	Placebo	64265	76/M	234*	243*	10*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Placebo	65138	79/M	152*	162*	11*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	66391	69/F	19*	20§	2§	Sev	No	Disc	Yes	Unk	No	Fatal/Imm thrt
	Post trt	66950	68/M	501*	512*	12*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
	Placebo	67953	50/F	541*	553*	13*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	68968	58/M	648*	655*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	69407	59/M	365*	370*	6*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	70271	60/F	353*	358*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pneumonia bacterial (細菌性肺炎)	Placebo	57698	64/M	1029*	1039*	11*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Pneumonia fungal (真菌性肺炎)	Off trt	50720	61/M	388*	408*	21*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pneumonia haemophilus (ヘモフィルス性肺炎)	Placebo	57697	72/M	749*	752*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
Pneumonia pneumococcal (肺炎球菌性肺炎)	Placebo	68724	53/M	45*	52§	8§	Sev	No	Disc	Yes	Unk	No	Req hsp
Post procedural infection (処置後感染)	Off trt	51222	68/F	1227*	1237*	11*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	51409	52/M	96*	198*	103*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Postoperative wound infection (術後創感染)	Placebo	53867	56/M	1342*	1342§	1§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Pseudomonal sepsis (シュードモナス性敗血症)	Post trt	57099	57/F	444*	467*	24*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Prol hsp
Psoas abscess (腰筋膿瘍)	Post trt	51012	77/F	1338*	1360§	23§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp/Prol hsp
Pulmonary mycosis (肺真菌症)	Placebo	59784	59/M	482*	508*	27*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pulmonary tuberculosis (肺結核)	Placebo	54018	72/M	1202*	1355§	154§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Off trt	69751	76/M	453*	635*	183*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pyelonephritis (腎盂腎炎)	Placebo	59803	76/F	836*	848*	13*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	63084	66/M	985*	998*	14*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pyelonephritis acute (急性腎盂腎炎)	Post trt	50585	64/F	943*	958*	16*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	53341	71/M	776*	786*	11*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	54463	59/M	680*	681*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58482	66/F	333*	339*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Placebo	59581	65/F	924*	946*	23*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62512	49/F	164*	288*	125*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pyelonephritis chronic (慢性腎盂腎炎)	Placebo	53525	77/F	1051*	1366§	316§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Respiratory tract infection (気道感染)	Placebo	51167	68/M	1156*	1163*	8*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51171	55/F	120*	128*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Placebo	51181	77/M	132*	348*	12*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57224	69/M	1347*	1379§	33§	Mod	No	Disc	Yes	Unk	No	Req hsp
	Placebo	58929	71/M	255*	263*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	61133	51/M	56*	59*	4*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Prol hsp/Fatal
	Post trt	64951	75/F	643*	649*	7*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Salmonellosis (サルモネラ症)	Placebo	51161	67/M	473*	484*	12*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp/Prol hsp
	Placebo	60169	84/M	187*	205*	19*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Sepsis (敗血症)	Post trt	53975	37/M	244*	291*	48*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
	Placebo	57224	69/M	1347*	1379*	33*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
	Placebo	58706	58/M	990*	998§	9§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Placebo	59991	65/F	109*	116*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	61074	80/M	782*	810*	29*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
Septic shock (敗血症性ショック)	Post trt	50702	68/M	1422*	1422*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Placebo	52807	75/M	474*	477*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	56421	70/M	507*	508§	2§	Sev	No	None	No	Unk	No	Other
	Placebo	57224	69/M	1347*	1379*	33*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
	Post trt	58706	58/M	996*	998§	3§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Post trt	61133	51/M	57*	59*	3*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Prol hsp
	Post trt	66391	69/F	19*	20§	2§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Imm thrt
	Post trt	68769	60/M	669*	671*	3*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Prol hsp
Sinusitis (副鼻腔炎)	Placebo	56046	66/F	1147*	1150*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Skin infection (皮膚感染)	Placebo	51504	46/M	896*	925*	30*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Subcutaneous abscess (皮下組織膿瘍)	Placebo	55181	61/F	457*	473*	17*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Prol hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Tonsillitis (扁桃炎)	Placebo	68203	43/F	50*	60*	11*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Tracheobronchitis (気管気管支炎)	Placebo	57213	75/M	136*	540*	27*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Tuberculous pleurisy (結核性胸膜炎)	Off trt	69751	76/M	453*	635*	183*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	Placebo	57698	64/M	474*	727*	52*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59634	62/F	659*	672*	14*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Urinary tract infection (尿路感染)	Placebo	50928	71/F	22*	1371*	43*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51314	65/M	190*	194*	5*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	53206	73/F	484*	493*	10*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	53525	77/F	1051*	1062*	12*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55104	62/F	661*	1200*	305*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55524	71/M	712*	960*	249*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	56153	72/M	681*	686*	6*	Mod	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57164	76/M	709*	801*	19*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57686	55/M	367*	372*	6*	Mild	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58290	61/F	857*	863*	7*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59631	44/F	293*	576*	31*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	60594	74/M	565*	583*	19*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62507	61/F	2*	960*	314*	Mod	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62512	49/F	78*	396*	90*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	Yes	Req hsp
	Placebo	65592	74/M	77*	165*	11*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	68206	52/F	73*	80*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Urosepsis (尿路性敗血症)	Placebo	51981	75/M	102*	111*	10*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Post trt	64245	49/F	801*	808*	8*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	68215	67/F	78*	88*	11*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Varicella (水痘)	Off trt	62444	40/M	13*	68*	56*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Vestibular neuronitis (前庭神経炎)	Placebo	52842	45/M	73*	230*	11*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55490	61/M	1219*	1227*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Wound infection (創傷感染)	Placebo	50442	77/M	190*	392*	203*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Disabl
	Placebo	53017	55/M	402*	561*	160*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55767	60/M	128*	150*	23*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
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))/													
Adenocarcinoma gastric (胃腺癌)	Placebo	50909	67/M	926*	1201§	276§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Other
	Placebo	50998	80/M	585*	662§	78§	Sev	No	Disc	Yes	Unk	No	Req hsp
Adenocarcinoma of colon (結腸腺癌)	Off trt	52334	68/F	1128*	1143*	16*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62574	61/M	164*	702§	539§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Adenocarcinoma pancreas (膵腺癌)	Placebo	52532	69/M	94*	136§	43§	Sev	No	Disc	No	Unk	No	Req hsp
	Placebo	55452	59/M	463*	1471§	1009§	Mild	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp/Prol hsp
B-cell lymphoma (B細胞性リンパ腫)	Placebo	57105	76/M	737*	1356*	620*	Mod	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
Basal cell carcinoma (基底細胞癌)	Placebo	50493	71/M	337*	468*	132*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	51285	81/M	576*	699*	124*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	51316	61/M	323*	377*	55*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	52095	82/M	262*	447*	186*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	56315	71/M	464*	659*	196*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	56370	73/M	705*	750*	46*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	56521	79/M	295*	296*	2*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Other
	Placebo	58991	71/F	1260*	1262*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	59466	68/M	1004*	1160*	157*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	59898	86/M	263*	305*	13*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	61488	65/M	72*	72*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	61843	82/M	602*	602*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	62412	75/M	57*	72*	16*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	65584	68/M	177*	230*	2*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Other
	Placebo	67662	64/F	66*	70*	5*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	67708	67/M	642*	686*	45*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Benign hepatic neoplasm (肝の良性新生物)	Off trt	51021	74/F	635*	1374§	740§	Mod	No	Disc	No	Nrec&	No	Req hsp
Benign lung neoplasm (肺の良性新生物)	Off trt	51021	74/F	635*	1374§	740§	Mod	No	Disc	No	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	64204	57/M	78*	91§	14§	Mod	No	None	No	Nrec#	No	Req hsp
Benign neoplasm of bladder (膀胱の良性新生物)	Placebo	69407	59/M	58*	98*	41*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Benign neoplasm of prostate (前立腺の良性新生物)	Placebo	69413	68/M	144*	148*	5*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Bone cancer (骨癌)	Placebo	56395	72/M	841*	897§	57§	Sev	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Breast cancer (乳癌)	Placebo	61447	88/F	365*	690§	326§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Other
	Placebo	63973	56/F	425*	658*	234*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Cardiac myxoma (心臓粘液腫)	Off trt	53401	70/M	295*	298*	4*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Imm thrt/Req hsp
Cholesteatoma (真珠腫)	Placebo	51844	64/M	49*	765*	9*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Clear cell renal cell carcinoma (腎明細胞癌)	Placebo	51807	70/M	568*	570§	3§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Prol hsp
	Placebo	56063	54/F	947*	1430§	484§	Sev	No	Disc	Yes	Unk	No	Req hsp/Other
	Placebo	58257	59/F	190*	239*	50*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Colon adenoma (大腸腺腫)	Placebo	55442	69/M	897*	1262*	366*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Colon cancer (結腸癌)	Placebo	63025	72/M	212*	234*	23*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Placebo	63524	72/M	418*	441*	24*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Colon cancer metastatic (遠隔転移を伴う結腸癌)	Placebo	56992	73/M	686*	987§	302§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Imm thrt/Req hsp
Colon neoplasm (結腸新生物)	Placebo	51020	78/M	119*	226*	108*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Fibroadenoma of breast (乳腺線維腺腫)	Placebo	50440	60/F	915*	943*	29*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Haemangioma of liver (肝臓血管腫)	Placebo	60643	71/M	552*	1165§	614§	Sev	No	Disc	Yes	Unk	No	Prol hsp
Hepatocellular carcinoma (肝細胞癌)	Placebo	53951	62/M	1195*	1257*	63*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal/Other
Hodgkin's disease stage I (ホジキン病第１期)	Placebo	56753	66/F	316*	428*	113*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt
Large cell lung cancer (肺大細胞癌)	Post trt	62069	61/F	458*	500*	43*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Lung adenocarcinoma (肺腺癌)	Placebo	52188	76/F	910*	979*	70*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal/Req hsp/Other
	Placebo	59868	69/M	1082*	1373§	292§	Sev	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp/Other
Lung carcinoma cell type unspecified stage III (肺癌第３期、細胞タイプ不明)	Post trt	56384	55/M	62*	1439§	1378§	Sev	No	Disc	Yes	Nrec#	No	Prol hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	Placebo	55534	80/M	793*	992*	200*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal/Other
	Post trt	61441	76/M	50*	84*	35*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Placebo	64688	67/F	258*	971§	714§	Mild	No	None	No	Nrec&	No	Other
Lung squamous cell carcinoma stage III (肺扁平上皮癌第3期)	Placebo	57058	64/M	601*	733*	133*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal/Imm thrt
Lymphocytic lymphoma (リンパ球性リンパ腫)	Placebo	52193	68/F	1150*	1152§	3§	Sev	No	None	No	Unk	No	Other
Malignant melanoma (悪性黒色腫)	Placebo	64688	67/F	211*	211*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Malignant neoplasm of unknown primary site (原発巣不明の悪性新生物)	Post trt	56812	71/M	504*	511*	8*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
Metastases to liver (肝転移)	Placebo	54883	69/M	850*	899*	50*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp/Prol hsp
	Placebo	55172	68/M	386*	626§	241§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Other
	Placebo	59561	61/M	571*	757*	187*	Sev	Yes	Disc	No	Fatal	No	Fatal
Metastases to lung (肺転移)	Placebo	56063	54/F	947*	1430§	484§	Sev	No	Disc	Yes	Unk	No	Req hsp/Other
Metastases to pleura (胸膜転移)	Placebo	59868	69/M	1082*	1383§	302§	Sev	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp/Other
Metastatic malignant melanoma (遠隔転移を伴う悪性黒色腫)	Placebo	64688	67/F	279*	971§	693§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Myelodysplastic syndrome (骨髄異形成症候群)	Placebo	54403	48/F	1223*	1492§	270§	Sev	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Neuroendocrine carcinoma (神経内分泌癌)	Placebo	65370	68/M	638*	917§	280§	Sev	No	None	No	Nrec&	No	Other
Non-Hodgkin's lymphoma (非ホジキンリンパ腫)	Placebo	53967	62/M	1209*	1387§	179§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Oesophageal adenocarcinoma (食道腺癌)	Placebo	59561	61/M	571*	757*	187*	Sev	Yes	Disc	No	Fatal	No	Fatal
Oesophageal carcinoma (食道癌)	Placebo	57144	75/M	360*	486§	127§	Sev	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp/Other
	Placebo	64190	76/F	395*	585*	191*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
Papillary thyroid cancer (乳頭様甲状腺癌)	Placebo	56063	54/F	1022*	1063*	42*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Parathyroid tumour benign (良性副甲状腺腫瘍)	Placebo	62649	62/F	1*	66*	66*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Plasma cell myeloma (形質細胞性骨髄腫)	Placebo	57698	64/M	1044*	1190§	147§	Mod	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Other
Prostate cancer (前立腺癌)	Placebo	50056	65/M	14*	14*	1*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Other
	Placebo	50217	75/M	633*	1373§	741§	Mod	No	None	No	Nrec&	No	Other
	Placebo	50290	62/M	1393*	1449*	57*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	50425	58/M	1093*	1499§	407§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Other
	Placebo	50626	65/M	471*	845*	375*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	52390	73/M	542*	1409§	868§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Other
	Placebo	55172	68/M	375*	626§	252§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Fatal/Other
	Placebo	57164	76/M	743*	1026§	284§	Mod	No	Disc	Yes	Unk	No	Other
	Placebo	67803	75/M	113*	970*	858*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Renal cell carcinoma (腎細胞癌)	Placebo	62023	65/M	412*	1115*	704*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Renal cell carcinoma stage II (腎細胞癌第２期)	Placebo	51981	75/M	189*	213*	25*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Salivary gland neoplasm (唾液腺新生物)	Placebo	59783	77/M	1143*	1243§	101§	Mild	No	None	No	Nrec&	No	Other
Skin cancer (皮膚癌)	Placebo	51306	68/M	1116*	1471*	356*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Small cell carcinoma (小細胞癌)	Placebo	56708	69/F	103*	396*	294*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Other
Squamous cell carcinoma (扁平上皮癌)	Placebo	50015	82/M	282*	282*	1*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Other
	Placebo	60985	73/M	649*	652*	4*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	62412	75/M	57*	72*	16*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Squamous cell carcinoma of lung (肺扁平上皮癌)	Placebo	64014	70/M	112*	152*	41*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Squamous cell carcinoma of skin (皮膚有棘細胞癌)	Placebo	50639	68/M	737*	737*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	56521	79/M	302*	357*	56*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Other
	Placebo	56922	70/M	650*	847*	198*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	59898	86/M	263*	305*	16*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	61447	88/F	557*	599*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	61843	82/M	917*	918*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	65581	71/M	447*	447*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Squamous cell carcinoma of the oral cavity (口腔内扁平上皮癌)	Placebo	65280	49/M	648*	901§	254§	Sev	No	None	No	Seq	No	Disabl
Transitional cell carcinoma (移行上皮癌)	Post trt	51130	78/M	743*	1472§	730§	Mod	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	55182	67/M	113*	1492§	1380§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Other
	Placebo	63707	71/M	939*	941*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)/													
Anaemia (貧血)	Placebo	50302	48/F	1336*	1486§	151§	Sev	Yes	None	No	Nrec&	No	Imm thrt/Req hsp/Prol hsp
	Placebo	51012	77/F	547*	925*	379*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	53525	77/F	1051*	1062*	12*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55990	83/F	1*	153*	153*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	56972	69/M	128*	158*	31*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57224	69/M	554*	1379§	826§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Placebo	58065	60/F	468*	560*	93*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59142	68/F	1*	1379§	1379§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	59383	68/M	938*	941*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59922	62/M	272*	843*	29*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	60643	71/M	555*	679*	125*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Placebo	68752	64/M	29*	755§	727§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Coagulopathy (凝血異常)	Post trt	59991	65/F	113*	123*	11*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hypereosinophilic syndrome (好酸球増加症候群)	Placebo	62572	69/F	88*	698§	611§	Mild	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
Hypochromic anaemia (低色素性貧血)	Placebo	53406	74/M	321*	332*	12*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Iron deficiency anaemia (鉄欠乏性貧血)	Placebo	50481	63/F	207*	214*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59142	68/F	870*	875*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Thrombocytopenia (血小板減少症)	Placebo	62757	55/M	855*	960*	106*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Immune system disorders (免疫系障害)/													
Contrast media allergy (造影剤アレルギー)	Placebo	51013	76/F	499*	500*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Food allergy (食物アレルギー)	Placebo	50243	69/M	923*	925*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Iodine allergy (ヨウ素アレルギー)	Placebo	50967	64/M	623*	646*	24*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Endocrine disorders (内分泌障害)/													
Goitre (甲状腺腫)	Placebo	54962	67/F	336*	343*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hyperthyroidism (甲状腺機能亢進症)	Placebo	57739	64/M	569*	755*	187*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)/													
Dehydration (脱水)	Post trt	50720	61/M	949*	951*	3*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	50915	59/M	381*	386*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	54463	59/M	233*	235*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58681	84/F	435*	438*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	68049	84/M	448*	457§	10§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Diabetes mellitus (糖尿病)	Placebo	50393	65/M	223*	224*	2*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	50481	63/F	207*	466*	260*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	50495	64/F	455*	991§	537§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	57099	57/F	281*	1412§	1132§	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Placebo	62919	67/F	679*	804*	38*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	67601	64/M	777*	786§	10§	Sev	No	None	No	Unk	No	Req hsp
Diabetes mellitus inadequate control (コントロール不良の糖尿病)	Placebo	51255	49/F	372*	376*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51367	71/M	557*	1194§	310§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	57228	69/M	995*	1003*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62065	69/M	72*	1205§	1134§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Imm thrt/Req hsp
	Placebo	68127	50/M	20*	897§	699§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	68203	43/F	274*	278*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Diabetic metabolic decompensation (糖尿病性代謝代償不全)	Placebo	58131	57/M	599*	682*	24*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Fluid overload (水分過負荷)	Placebo	58904	70/F	270*	274*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hyperglycaemia (高血糖)	Placebo	52095	82/M	63*	616*	171*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	53212	60/M	211*	220*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Placebo	53218	64/M	464*	1200*	114*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	53290	58/F	372*	380*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	53570	58/M	28*	1183*	217*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55511	57/M	428*	824*	6*	Mild	Yes	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55516	66/F	112*	994§	883§	Mod	Yes	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	58241	55/M	1088*	1102*	15*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58257	59/F	204*	220*	17*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	60066	79/F	906*	909*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62581	62/M	185*	187*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62928	77/M	345*	548*	109*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	63148	72/F	285*	294*	9*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	66391	69/F	19*	20§	2§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Hyperkalaemia (高カリウム血症)	Placebo	50302	48/F	75*	92*	18*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Placebo	50720	61/M	386*	1032§	647§	Mod	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	51188	66/M	366*	367*	2*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57739	64/M	568*	585*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	67704	68/M	657*	678*	22*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hypernatraemia (高ナトリウム血症)	Post trt	57099	57/F	442*	459*	18*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Hypoglycaemia (低血糖症)	Placebo	50268	59/F	3	980*	105*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	50720	61/M	8	390*	16*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51005	77/M	90	650*	58*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51013	76/F	536	887*	18*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	54869	63/M	13	14*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	54875	69/M	197	887*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Placebo	54918	57/M	87	160*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59152	74/F	758	1009*	12*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	59690	57/M	194	443*	4*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	61053	64/M	504	653*	2*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt
	Placebo	61207	78/M	411	756*	32*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	65122	75/M	981*	997*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	65269	75/F	7	158*	9*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Other

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Placebo	65280	49/M	93	651*	20*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	65824	66/F	14	648*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	68949	75/F	364	437*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	69417	70/M	42	356*	12*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hypokalaemia (低カリウム血症)	Placebo	55926	77/M	221*	230*	10*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hyponatraemia (低ナトリウム血症)	Off trt	61790	74/F	203*	208*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Insulin resistance (インスリン抵抗性)	Placebo	55516	66/F	892*	900*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Metabolic acidosis (代謝性アシドーシス)	Placebo	51161	67/M	477*	484*	8*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Prol hsp
Obesity (肥満)	Placebo	50488	55/M	652*	806*	155*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	50742	65/M	686*	687*	2*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	57693	64/M	775*	778*	4*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Type 2 diabetes mellitus (2型糖尿病)	Placebo	54973	40/M	567*	570*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	68444	64/M	56*	85*	30*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Psychiatric disorders (精神障害)/													
Anxiety (不安)	Placebo	50367	67/M	323*	330*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	53703	56/M	113*	330*	218*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	56427	69/F	130*	130*	1*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59604	53/F	78*	78*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Confusional state (錯乱状態)	Placebo	51005	77/M	648*	654*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	56745	69/F	419*	423*	5*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Depression (うつ病)	Placebo	56951	83/M	351*	446*	96*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59605	58/M	304*	334*	18*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	60590	63/F	35*	265*	39*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62704	55/M	97*	1224§	1128§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	62928	77/M	534*	1115§	383§	Mod	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
Mental status changes (精神状態変化)	Placebo	56046	66/F	1147*	1150*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	56745	69/F	419*	423*	5*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59887	73/M	942*	945*	4*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	68049	84/M	448*	457§	10§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Suicide attempt (自殺企図)	Off trt	61214	67/F	361*	373*	13*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Nervous system disorders (神経系障害)/													
Amnesia (健忘)	Placebo	53703	56/M	113*	178*	66*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Aphasia (失語症)	Placebo	61192	74/M	489*	489*	1*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Other
Autonomic neuropathy (自律神経ニューロパチー)	Placebo	59672	54/F	758*	774*	17*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Balance disorder (平衡障害)	Placebo	57114	78/M	1332*	1347*	16*	Mod	No	Disc	No	Rcver	No	Req hsp
Brain stem ischaemia (脳幹部虚血)	Placebo	56648	58/M	1014*	1016*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Carotid arteriosclerosis (頚動脈硬化症)	Placebo	67030	66/M	624*	684*	61*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Carotid artery occlusion (頚動脈閉塞)	Post trt	50302	48/F	1365*	1387*	23*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Carotid artery stenosis (頚動脈狭窄)	Post trt	50302	48/F	1365*	1387*	23*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	50404	62/M	764*	831*	68*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	50828	56/M	222*	229*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	51023	70/M	70*	74*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	52729	62/M	974*	1095*	122*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55470	61/M	286*	290*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57148	63/M	33*	49*	17*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Placebo	59769	64/M	315*	469§	155§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	67407	66/M	729*	840*	112*	Mod	No	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
	Placebo	67502	65/M	797*	820*	24*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Carpal tunnel syndrome (手根管症候群)	Placebo	52732	59/F	288*	289*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55168	67/M	293*	443*	151*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59969	79/F	1075*	1077*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cerebellar infarction (小脳梗塞)	Off trt	60169	84/M	722*	742*	21*	Mod	No	None	No	Seq	No	Req hsp
Cerebral arteriosclerosis (脳動脈硬化症)	Placebo	58566	65/M	379*	408*	30*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
Cerebral artery occlusion (大脳動脈閉塞)	Placebo	58566	65/M	379*	408*	30*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
Cerebral ataxia (大脳性運動失調)	Placebo	57224	69/M	827*	1379§	553§	Sev	No	None	No	Unk	No	Req hsp
Cerebral infarction (脳梗塞)	Placebo	52783	76/F	376*	413*	38*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	53896	59/M	450*	451*	2*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Placebo	54257	56/M	556*	1269§	590§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Other/Req hsp
	Placebo	55104	62/F	1136*	1268§	133§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Off trt	58973	77/M	179*	241*	63*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Prol hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Placebo	60583	71/M	972*	1359§	388§	Mod	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	63282	82/M	344*	357*	14*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cerebral ischaemia (脳虚血)	Placebo	56507	62/F	938*	1351§	414§	Sev	No	Disc	No	Nrec#	No	Req hsp
Cerebrovascular accident (脳血管発作)	Placebo	50485	74/F	1078*	1525§	448§	Mild	No	None	No	Seq	No	Other
	Placebo	50585	64/F	720*	723*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51403	69/M	514*	1194§	548§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	51544	76/M	527*	528*	2*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	53114	65/M	203*	203*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Placebo	53406	74/M	772*	775*	4*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	53896	59/M	515*	1476§	962§	Mild	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Placebo	54197	47/M	267*	283*	17*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt
	Placebo	54909	68/M	267*	274*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55073	57/M	97*	154*	58*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55867	60/M	477*	483*	7*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	55951	68/M	820*	827*	8*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	56160	78/M	68*	69*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	56303	77/M	918*	918*	1*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Disabl
	Placebo	56821	66/M	819*	819*	1*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Imm thrt/Req hsp
	Placebo	57091	62/M	339*	342*	4*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Placebo	57764	72/F	436*	545*	25*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	58569	51/M	684*	721*	38*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Disabl/Req hsp
	Off trt	58969	66/M	132*	133*	2*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Placebo	61090	66/M	844*	871*	28*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
	Placebo	61390	65/M	330*	333*	4*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62649	62/F	139*	1180§	1042§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	62651	64/F	663*	1183§	521§	Sev	No	None	No	Seq	No	Req hsp
	Placebo	63887	72/M	269*	372*	104*	Mod	Yes	None	No	Rcver	No	Other
	Placebo	64001	55/M	405*	413*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	64404	55/M	550*	797§	248§	Mod	No	None	No	Seq	No	Disabl/Other

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Placebo	67389	63/M	407*	421*	15*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	67741	68/M	108*	449*	9*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Placebo	67956	63/F	736*	739*	4*	Mod	No	None		Seq	No	Disabl/Req hsp
	Placebo	68664	80/M	713*	714*	2*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	68748	63/M	188*	799§	612§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Cerebrovascular disorder (脳血管障害)	Placebo	58506	65/F	97*	114*	18*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	69417	70/M	468*	472*	5*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cervical cord compression (頚髄圧迫)	Placebo	50828	56/M	816*	982*	167*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cervical myelopathy (頚髄症)	Placebo	62521	48/M	145*	1322§	1178§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Cervical radiculopathy (頚髄神経根障害)	Placebo	59988	68/F	857*	1294§	438§	Sev	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	63921	73/M	121*	124*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Complex partial seizures (複雑部分発作)	Placebo	55957	53/M	17*	19*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Diabetic neuropathy (糖尿病性ニューロパチー)	Off trt	57309	70/M	202*	210*	9*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	68203	43/F	274*	278*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Dizziness (浮動性めまい)	Placebo	55867	60/M	484*	1322*	5*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57778	65/M	468*	500*	33*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	63929	76/M	574*	575*	2*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	64042	63/M	42*	837*	43*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	67566	66/F	364*	499*	27*	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Embolic stroke (塞栓性脳卒中)	Placebo	50065	74/M	883*	895*	13*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	54911	61/F	623*	1089§	467§	Sev	No	None	No	Nrec&	No	Other
	Placebo	56123	75/M	147*	149*	3*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Encephalopathy (脳症)	Post trt	57099	57/F	442*	456*	15*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Guillain-Barre syndrome (ギラン・バレー症候群)	Placebo	50298	76/M	371*	1220§	850§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Haemorrhage intracranial (頭蓋内出血)	Placebo	55929	77/M	327*	598§	272§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	63282	82/M	810*	811*	2*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
Haemorrhagic cerebral infarction (出血性脳梗塞)	Placebo	55104	62/F	1137*	1268§	132§	Mild	No	None	No	Nrec&	No	Other
Haemorrhagic stroke (出血性卒中)	Post trt	53901	66/M	446*	446*	1*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Placebo	55376	66/M	306*	320*	15*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Off trt	67960	73/M	490*	516*	27*	Sev	No	Disc	No	Rcver	No	Req hsp/Other
	Placebo	70264	68/F	428*	451*	24*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Imm thrt/Req hsp
Headache (頭痛)	Placebo	50720	61/M	384*	408*	25*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51008	65/M	1138*	1152*	15*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hypercapnic coma (高炭酸ガス血性昏睡)	Placebo	50440	60/F	988*	990*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hyperkinesia (運動過多)	Placebo	50913	66/F	545*	554*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hypertensive encephalopathy (高血圧性脳症)	Placebo	56767	71/F	748*	752*	5*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	70505	51/F	525*	532*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hypoaesthesia (感覚鈍麻)	Placebo	65822	50/M	189*	801§	613§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Intercostal neuralgia (肋間神経痛)	Placebo	57224	69/M	1296*	1309*	14*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Ischaemic cerebral infarction (虚血性脳梗塞)	Placebo	70582	64/M	220*	223*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	Placebo	51984	70/M	155*	211*	57*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Other
	Placebo	52198	75/F	1341*	1348*	8*	Sev	No	Disc	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	52399	61/F	376*	376*	1*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	53113	72/F	161*	165*	5*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Placebo	53401	70/M	245*	549*	24*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Disabl/Req hsp
	Placebo	53561	58/F	554*	562*	9*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Placebo	53674	48/M	427*	675*	23*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Disabl/Req hsp
	Off trt	54909	68/M	594*	1206§	613§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	55990	83/F	110*	156*	47*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	56063	54/F	77*	80*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57309	70/M	24*	373*	40*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Placebo	58290	61/F	783*	792*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58841	88/F	313*	317*	5*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Placebo	61103	58/M	826*	851*	26*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	61133	51/M	56*	59§	4§	Sev	No	Disc	Yes	Unk	No	Imm thrt/Req hsp
	Placebo	62521	48/M	142*	155§	14§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	63343	68/F	609*	757*	149*	Mod	Yes	None	Yes	Rcver	No	Other
	Off trt	65592	74/M	152*	152*	1*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	67030	66/M	809*	809*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt
	Placebo	68975	74/M	244*	247*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	69882	73/F	513*	518*	6*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Post trt	70582	64/M	234*	243*	10*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Lacunar infarction (ラクナ梗塞)	Placebo	51167	68/M	668*	677*	10*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55104	62/F	1137*	1268§	132§	Mild	No	None	No	Nrec&	No	Other
Loss of consciousness (意識消失)	Placebo	57159	83/M	970*	970*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	69345	53/M	178*	677*	379*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Lumbar radiculopathy (腰髄神経根障害)	Placebo	62521	48/M	145*	155§	11§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Migraine (片頭痛)	Placebo	56046	66/F	7*	11*	5*	Mild	Yes	None	No	Rcver	No	Req hsp
Mononeuritis (単神経炎)	Placebo	61461	74/M	1078*	1085*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Monoplegia (単麻痺)	Off trt	53974	56/M	690*	707*	18*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Neuroleptic malignant syndrome (悪性症候群)	Placebo	51555	71/F	347*	351*	5*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
Neuropathy peripheral (末梢性ニューロパチー)	Placebo	51402	62/M	397*	492*	96*	Mod	No	None	No	Seq	No	Disabl/Req hsp
	Placebo	69088	60/M	692*	700*	9*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Paraesthesia (錯感覚)	Placebo	64205	60/M	105*	114*	10*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Parkinson's disease (パーキンソン病)	Placebo	60226	73/M	453*	1179§	727§	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Disabl
Partial seizures (部分発作)	Placebo	54542	72/F	644*	644*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Post trt	62648	59/M	71*	71*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Peripheral motor neuropathy (末梢性運動ニューロパチー)	Placebo	70582	64/M	221*	243*	13*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Peroneal nerve palsy (腓骨神経麻痺)	Placebo	61376	53/M	209*	1180§	972§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Disabl
Piriformis syndrome (梨状筋症候群)	Placebo	65824	66/F	378*	785§	408§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Sciatica (坐骨神経痛)	Placebo	50125	77/F	812*	820*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Seizure (痙攣発作)	Placebo	55368	65/F	358*	358*	1*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57865	64/M	1308*	1309*	2*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	63783	63/M	1141*	1141*	1*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Other
	Placebo	65280	49/M	177*	177*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Subarachnoid haemorrhage (くも膜下出血)	Off trt	54407	64/M	494*	547*	54*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
	Post trt	55809	53/M	935*	937*	3*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Placebo	55929	77/M	460*	598§	139§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Subdural hygroma (硬膜下ヒグローマ)	Placebo	58300	66/M	161*	192*	32*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Imm thrt
Syncope (失神)	Placebo	50641	70/M	331*	332*	2*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	50846	68/F	455*	459*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51013	76/F	83*	491*	409*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	56075	71/M	1008*	1011*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57891	50/F	316*	321*	6*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59313	54/M	446*	463§	18§	Mild	No	Disc	Yes	Unk	No	Req hsp/Prol hsp
	Placebo	59672	54/F	758*	774*	17*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	70421	76/F	262*	262*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt
Thalamic infarction (視床梗塞)	Post trt	70582	64/M	234*	738§	505§	Sev	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Thrombotic cerebral infarction (血栓性脳梗塞)	Placebo	64266	60/F	103*	110*	8*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作)	Placebo	50015	82/M	63*	452*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	50292	72/M	918*	918*	1*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Other
	Placebo	50718	71/M	569*	650*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51366	60/M	585*	595*	11*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51712	77/M	81*	81*	1*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	54204	47/M	58*	62*	5*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	54373	68/M	1067*	1070*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	54900	63/F	147*	148*	2*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Other
	Placebo	55867	60/M	739*	750*	12*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	56066	74/M	394*	457*	3*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	56303	77/M	925*	926*	2*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Placebo	56344	74/F	1362*	1362*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt
	Placebo	57148	63/M	30*	61*	32*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Other
	Placebo	57741	75/M	408*	408*	1*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Other
	Placebo	57965	74/M	379*	379*	1*	Mild	Yes	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58721	71/M	423*	427*	5*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59406	72/M	264*	266*	3*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	61983	63/M	492*	492*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62572	69/F	93*	99*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62924	75/M	254*	262*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	63526	62/M	289*	291*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	63852	73/F	128*	133*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	68203	43/F	699*	699*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
VIIth nerve paralysis (第7脳神経麻痺)	Placebo	61390	65/M	837*	839*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Vascular encephalopathy (血管性脳症)	Placebo	70421	76/F	240*	270*	31*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Vertebrobasilar insufficiency (椎骨脳底動脈不全)	Placebo	67566	66/F	618*	737*	23*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	67576	68/F	12*	167*	33*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	70176	59/F	176*	183*	8*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Eye disorders (眼障害)/													
Blindness (失明)	Placebo	53561	58/F	551*	1506§	956§	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Disabl
Cataract (白内障)	Placebo	53392	72/F	864*	951*	88*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	53734	58/M	642*	643*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	53827	49/M	400*	464*	65*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	53871	66/M	249*	933*	685*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55482	60/M	596*	919*	324*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55521	72/M	917*	918*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	63251	54/M	262*	371*	110*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	68442	57/M	380*	891§	512§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	68568	66/M	90*	120*	31*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cataract cortical (皮質白内障)	Placebo	55554	65/M	393*	395*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Diabetic retinopathy (糖尿病網膜症)	Placebo	52732	59/F	1341*	1444*	104*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Placebo	53734	58/M	480*	496*	17*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55868	47/M	461*	1423§	963§	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	68442	57/M	197*	891§	695§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Glaucoma (緑内障)	Placebo	55557	81/M	327*	329*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Macular fibrosis (黄斑線維症)	Placebo	53734	58/M	480*	496*	17*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Macular oedema (黄斑浮腫)	Placebo	50465	68/M	463*	1371§	909§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	53734	58/M	480*	496*	17*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Papilloedema (視神経乳頭浮腫)	Placebo	53561	58/F	551*	1506§	956§	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Disabl
Retinal haemorrhage (網膜出血)	Placebo	52387	53/F	41*	1464§	1424§	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Disabl
Retinopathy (網膜症)	Placebo	62755	69/M	160*	268*	109*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Visual acuity reduced (視力低下)	Placebo	59619	51/F	28*	33*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Vitreous haemorrhage (硝子体出血)	Placebo	52387	53/F	1032*	1417§	386§	Mod	No	None	No	Seq	No	Disabl
	Placebo	57102	60/F	506*	556*	51*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57311	69/M	594*	1278*	128*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Placebo	57402	61/M	570*	574*	5*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)/													
Deafness unilateral (片耳難聴)	Placebo	53322	59/M	848*	849*	2*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Tinnitus (耳鳴)	Placebo	60287	54/M	967*	1332§	366§	Mild	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
Tympanic membrane perforation (鼓膜穿孔)	Placebo	67289	47/M	159*	872§	714§	Mod	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Vertigo (回転性めまい)	Placebo	56075	71/M	368*	791*	424*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59201	63/M	371*	373*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59466	68/M	313*	324*	12*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	64001	55/M	1015*	1138*	15*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	66403	63/M	733*	735*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	67566	66/F	209*	363*	23*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	69403	67/F	611*	630*	20*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Vertigo positional (頭位性回転性めまい)	Placebo	59581	65/F	79*	81*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59631	44/F	1003*	1005*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	60277	50/F	29*	30*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	60585	75/M	862*	866*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Placebo	62518	62/M	295*	300*	6*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	64001	55/M	526*	533*	8*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cardiac disorders (心臓障害)/													
Acute coronary syndrome (急性冠動脈症候群)	Placebo	51401	63/M	466*	575*	110*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51985	66/F	660*	678*	19*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp/Prol hsp
	Placebo	57566	64/F	120*	125*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58172	58/M	662*	665*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	60169	84/M	711*	721*	11*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62083	62/M	938*	946*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	64945	67/F	293*	304*	12*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Placebo	67907	73/F	765*	766*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	68766	54/M	104*	105*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	69601	60/M	567*	577*	11*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	Placebo	50426	81/F	399*	432*	34*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	50771	46/F	37*	37*	1*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Off trt	50863	52/M	284*	284*	1*	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Imm thrt/Req hsp
	Post trt	50998	80/M	649*	662*	14*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Placebo	51824	54/M	642*	644*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51984	70/M	893*	901*	9*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	52259	80/F	74*	81*	8*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	52261	62/M	64*	72§	9§	Sev	No	Disc	Yes	Unk	No	Req hsp
	Placebo	52345	68/M	301*	306*	6*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	52448	61/M	816*	818*	3*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Placebo	52487	70/M	580*	580*	1*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	52572	42/M	491*	492*	2*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Off trt	52668	49/M	935*	946*	12*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	52919	75/F	463*	1399§	937§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	53889	60/M	322*	327*	6*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	54197	47/M	256*	283*	28*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt
	Placebo	54706	76/M	1209*	1284*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55132	64/M	84*	91*	8*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55241	75/M	748*	748*	1*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Placebo	56704	64/M	185*	230*	8*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Req hsp/Fatal
	Placebo	56821	66/M	450*	450*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57697	72/M	64*	424*	16*	Mild	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58239	70/M	23*	29*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Post trt	58727	69/M	1197*	1203*	7*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Placebo	58991	71/F	1206*	1209*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59182	67/F	741*	747*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59406	72/M	91*	97*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59581	65/F	856*	931*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59613	52/F	985*	990*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59991	65/F	109*	123*	15*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62114	48/M	1133*	1147*	15*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62444	40/M	10*	18*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62757	55/M	172*	178*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	63523	49/M	1058*	1062*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	64265	76/M	236*	241*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Placebo	65331	58/F	60*	70*	11*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	66391	69/F	19*	20§	2§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Imm thrt
	Placebo	67293	65/M	753*	759*	7*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	68223	80/M	451*	451*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Placebo	69088	60/M	341*	344*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	69826	63/M	54*	54*	1*	Sev	No	Disc		Fatal	No	Fatal
	Placebo	69942	63/M	483*	551*	69*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Angina pectoris (狭心症)	Placebo	50432	57/F	999*	1337*	339*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	50445	62/M	56*	796*	59*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51021	74/F	708*	816*	109*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51315	64/M	359*	360*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	51450	76/F	252*	260*	9*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51781	46/M	199*	213*	15*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51810	62/F	855*	865*	11*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	52095	82/M	950*	952*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	52169	58/M	139*	288*	150*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	52729	62/M	317*	985*	669*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	52730	64/F	97*	1037*	105*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	52811	71/M	468*	470*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55544	56/M	678*	680*	3*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55621	73/M	268*	271*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	56604	70/F	2*	500*	121*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57758	64/M	23*	83*	61*	Mod	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57807	56/M	162*	1270§	1109§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	58698	70/M	692*	760*	69*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59735	48/M	302*	748§	447§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	60453	62/M	535*	547*	13*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	61211	57/F	573*	576*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Prol hsp
	Placebo	61792	59/M	276*	276*	1*	Mild	Yes	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	62323	62/M	814*	815*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62575	72/F	128*	134*	7*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62804	75/M	234*	354*	121*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Placebo	62905	56/F	453*	494*	42*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62999	61/F	488*	492*	5*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	65183	54/M	46*	876§	760§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	65641	76/M	276*	283*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Placebo	66948	61/F	345*	416*	72*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Angina unstable (不安定狭心症)	Placebo	68237	60/M	573*	575§	3§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	70421	76/F	240*	270*	31*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	50302	48/F	897*	905*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	50439	74/M	960*	1077*	118*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	50541	69/M	312*	352*	41*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	50648	60/M	284*	295*	12*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	50711	59/M	162*	320*	13*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	50941	54/M	1160*	1488§	329§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Other
	Placebo	50994	59/F	677*	680*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51170	74/M	1025*	1026*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51210	72/M	271*	282*	12*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51447	65/M	1259*	1260*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51728	59/M	1017*	1040*	24*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51731	68/M	730*	731*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51803	60/M	34*	38*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	52613	59/F	278*	282*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	52811	71/M	536*	542*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	52913	54/M	390*	395*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	53064	51/M	858*	1487§	630§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Other
	Placebo	53146	71/F	377*	379*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	53148	77/M	356*	474*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Other/Req hsp
	Placebo	53461	60/M	761*	799*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	53462	67/M	942*	950*	9*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	54029	57/M	632*	678§	47§	Mild	No	None	Yes	Unk	No	Other
	Placebo	54463	59/M	991*	994*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	54709	71/F	15*	20*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	54814	45/M	318*	1074§	757§	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
	Placebo	54910	61/M	305*	310*	6*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	54911	61/F	329*	1089§	761§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	54919	65/M	27*	325*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55094	50/M	1124*	1225§	102§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Prol hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Placebo	55368	65/F	156*	161*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55382	60/M	197*	199*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55582	50/M	774*	797*	24*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55761	67/M	311*	318*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55912	55/F	1268*	1407*	140*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55951	68/M	875*	876*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	56307	66/M	525*	527*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	56386	62/M	754*	755*	2*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	56427	69/F	222*	227*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	56932	56/M	442*	443*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57224	69/M	498*	501*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57594	59/M	560*	597*	34*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57690	71/M	514*	535*	22*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57758	64/M	538*	654*	32*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	57863	65/M	651*	653*	3*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58131	57/M	101*	110*	10*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58172	58/M	257*	415*	16*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58377	59/M	841*	843*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58421	55/M	1008*	1019*	12*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58506	65/F	195*	204*	10*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58510	59/F	776*	828*	27*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59313	54/M	275*	277*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59406	72/M	107*	628§	159§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Placebo	59474	82/F	99*	103*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59581	65/F	156*	926*	6*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Other/Req hsp
	Placebo	59693	54/M	832*	1040*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59783	77/M	558*	559*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59928	64/F	171*	172*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59988	68/F	1043*	1172*	11*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	60287	54/M	1161*	1164*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	61358	64/M	25*	27*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Placebo	61983	63/M	235*	236*	2*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62065	69/M	508*	635*	11*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp/Other
	Placebo	62328	64/M	1086*	1087*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62741	49/M	1145*	1149*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62743	55/M	258*	261*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62804	75/M	608*	611*	4*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	63044	64/F	170*	191*	22*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	63084	66/M	559*	562*	4*	Mod	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	63243	64/M	1037*	1052*	16*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	63247	59/F	476*	482*	7*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	63286	62/F	633*	638*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	63887	72/M	731*	1095*	365*	Mod	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	63894	64/M	723*	764*	42*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	64951	75/F	396*	399*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	65016	76/M	117*	123*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	65132	73/F	1*	351*	351*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	66844	59/M	19*	21*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	66846	68/M	135*	136*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	67028	45/M	367*	373*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	67502	65/M	429*	468*	40*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	67601	64/M	413*	421*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	67920	66/M	185*	199*	15*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	68664	80/M	164*	170*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	68683	65/F	520*	523*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	69381	64/M	74*	75*	2*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	70102	76/M	549*	555*	6*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp/Prol hsp
	Placebo	70842	49/M	351*	400*	50*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Aortic valve stenosis (大動脈弁狭窄)	Placebo	67905	76/F	377*	386*	10*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Arrhythmia (不整脈)	Placebo	52944	74/M	574*	1267§	694§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Off trt	53401	70/M	304*	404*	101*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Prol hsp
Arteriosclerosis coronary artery (冠動脈硬化症)	Off trt	51165	72/M	401*	421*	21*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Atrial fibrillation (心房細動)	Placebo	50626	65/M	38*	41*	4*	Mild	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Placebo	51171	55/F	120*	130*	11*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Prol hsp
	Placebo	51345	63/M	999*	1005*	7*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	51423	69/M	697*	697*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	51498	75/M	312*	322*	11*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	53561	58/F	251*	1504§	1237§	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Placebo	55368	65/F	156*	161*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	56745	69/F	14*	15*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58110	66/M	689*	720*	32*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	61214	67/F	100*	105*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	61383	68/M	627*	630*	4*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	63524	72/M	365*	366*	2*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	68664	80/M	594*	599*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	68769	60/M	668*	669*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt
Atrial flutter (心房粗動)	Placebo	50447	68/M	253*	288*	36*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	56745	69/F	14*	15*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58110	66/M	689*	720*	32*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	59402	57/M	182*	184*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	67465	65/M	511*	902§	392§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Imm thrt/Req hsp
Atrial tachycardia (心房頻脈)	Placebo	61383	68/M	627*	630*	4*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Atrioventricular block (房室ブロック)	Placebo	50913	66/F	463*	1275§	813§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	61088	53/M	731*	772*	42*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Placebo	68308	70/M	301*	301*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt
Atrioventricular block complete (完全房室ブロック)	Off trt	52198	75/F	715*	741*	27*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	53542	55/M	554*	1366§	813§	Mild	No	None	No	Nrec&	No	Other

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Atrioventricular block first degree (第一度房室ブロック)	Off trt	51165	72/M	410*	419*	10*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt
Atrioventricular block second degree (第二度房室ブロック)	Placebo	53647	59/M	299*	305*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Bradycardia (徐脈)	Placebo	51005	77/M	665*	666*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51185	74/M	66*	67*	2*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51700	74/M	574*	577*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	57099	57/F	441*	443*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt
	Placebo	59312	70/M	232*	240*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	60174	68/M	30*	39*	10*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	60742	72/F	57*	60*	4*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	61214	67/F	361*	362*	2*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62804	75/M	234*	252*	19*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	64051	55/M	231*	232*	2*	Mild	Yes	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	65344	67/M	150*	151*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cardiac arrest (心停止)	Placebo	50935	69/M	1136*	1136*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Placebo	52914	55/M	990*	1010*	21*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	53521	78/M	1324*	1324*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Placebo	54029	57/M	678*	678*	1*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Post trt	55926	77/M	702*	702*	1*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57103	59/M	1270*	1270*	1*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Placebo	61146	65/M	640*	640*	1*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Placebo	62103	76/M	1206*	1206*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	63006	72/M	1227*	1227*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	63247	59/F	617*	617*	1*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Placebo	63929	76/M	580*	580*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	69369	76/M	405*	405*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
Cardiac failure (心不全)	Placebo	51012	77/F	722*	945*	82*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51202	65/M	380*	380*	1*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51345	63/M	5*	32*	28*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51402	62/M	568*	641*	60*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Placebo	51423	69/M	1408*	1419*	12*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Placebo	51504	46/M	36*	1121§	1086§	Sev	No	None	No	Unk	No	Req hsp
	Placebo	51729	80/M	727*	756*	30*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	51901	58/M	154*	179*	26*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	51981	75/M	102*	111*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Placebo	52198	75/F	1090*	1094*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	52261	62/M	67*	72§	6§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Prol hsp
	Placebo	52448	61/M	816*	818§	3§	Sev	No	None	No	Unk	No	Req hsp
	Post trt	52622	67/M	428*	428*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Placebo	52919	75/F	467*	476*	10*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Placebo	53138	58/M	447*	661*	215*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	53222	57/M	1394*	1402*	9*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Placebo	53242	65/M	1304*	1345§	42§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Post trt	53323	61/M	414*	484§	71§	Sev	Yes	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	53411	68/M	755*	1016*	12*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	54017	36/F	547*	562*	16*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55485	77/M	6*	196*	18*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Other
	Placebo	55582	50/M	775*	797*	23*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55589	65/M	50*	54*	5*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55641	65/M	124*	127*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57269	83/F	470*	560*	91*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	57311	69/M	421*	436§	16§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Other
	Placebo	58176	61/M	125*	1158*	92*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59312	70/M	660*	681§	22§	Sev	No	Disc	Yes	Unk	No	Prol hsp
	Placebo	59462	75/M	792*	794*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59474	82/F	83*	93*	11*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59605	58/M	897*	1327§	431§	Mild	No	None	No	Nrec&	No	Other
	Placebo	59634	62/F	40*	50*	11*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Disabl
	Placebo	59803	76/F	836*	848*	13*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Post trt	59864	67/M	988*	1002*	15*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Placebo	59922	62/M	169*	173*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Placebo	59991	65/F	17*	22*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	60144	82/M	519*	1296§	778§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Other
	Placebo	61146	65/M	48*	50*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62804	75/M	44*	50*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	63369	69/M	338*	365*	28*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	63458	81/F	524*	524*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	63978	54/M	14*	19*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	64951	75/F	180*	183*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	65131	56/M	70*	111*	42*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Post trt	65205	55/M	246*	558§	313§	Mod	No	Disc	Yes	Unk	No	Req hsp
	Placebo	66869	74/M	592*	634*	43*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	67082	65/M	800*	807*	8*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Placebo	67168	72/M	644*	644*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Off trt	67601	64/M	755*	786*	21*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Req hsp/Fatal
	Placebo	68233	81/M	353*	364*	12*	Sev	No	Disc	No	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	68313	70/M	44*	44*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	68681	68/M	251*	257*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	68983	49/M	183*	187*	5*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	69281	76/M	93*	680*	45*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	69793	57/F	631*	637*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cardiac failure acute (急性心不全)	Placebo	51366	60/M	336*	344*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	51401	63/M	82*	91*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	52193	68/F	1152*	1152*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Placebo	53138	58/M	352*	354*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	53147	52/M	272*	944*	6*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	53148	77/M	1155*	1157*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	56075	71/M	767*	779*	13*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59462	75/M	125*	130*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Placebo	59833	64/M	373*	377*	5*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Placebo	50023	72/M	433*	1422§	990§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp/Other

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Placebo	50554	73/F	5*	1151§	1147§	Mod	No	None	Yes	Nrec	No	Other
	Post trt	50585	64/F	943*	958*	16*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	50711	59/M	716*	1434§	719§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Other
	Placebo	50769	64/F	383*	387*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Prol hsp
	Placebo	50863	52/M	336*	336*	1*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Placebo	51167	68/M	1156*	1159*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51181	77/M	5*	354*	39*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Other
	Placebo	51188	66/M	819*	820*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	52321	68/M	810*	815*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	52345	68/M	877*	1297§	421§	Mild	No	None	No	Nrec&	No	Other
	Placebo	53046	67/F	561*	768*	208*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	53344	61/F	1311*	1322*	12*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	53739	61/M	833*	982*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	54900	63/F	625*	627*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	54908	73/M	599*	608*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	54909	68/M	172*	192*	21*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	54918	57/M	157*	165*	9*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55582	50/M	138*	140*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	56147	72/M	204*	207*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	56313	71/F	400*	1098§	579§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	56421	70/M	495*	508§	14§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Other
	Off trt	56633	73/F	225*	311*	23*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	56829	76/M	239*	242*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57213	75/M	219*	226*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	57697	72/M	67*	1201§	1135§	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Other/Req hsp
	Placebo	57698	64/M	861*	873*	13*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57891	50/F	254*	1022§	769§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Other
	Placebo	58681	84/F	1308*	1373*	32*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58706	58/M	990*	998§	9§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Placebo	58991	71/F	1206*	1209*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59991	65/F	109*	123*	15*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	60003	57/M	976*	1289§	314§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	60898	62/M	163*	249*	22*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	60999	53/M	8*	152*	145*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	61983	63/M	320*	552§	233§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Placebo	62002	43/F	38*	1078*	90*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Other
	Placebo	62065	69/M	846*	1205§	360§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	62606	61/F	310*	411*	25*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62667	82/F	475*	493§	19§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Placebo	62919	67/F	679*	754*	76*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	63882	65/M	970*	977*	8*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	65138	79/M	152*	162*	11*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	68049	84/M	457*	457*	1*	Sev	No	Disc		Fatal	No	Fatal
	Off trt	68313	70/M	61*	92*	13*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Prol hsp
Cardio-respiratory arrest (心肺停止)	Placebo	54186	67/F	277*	277*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	54223	70/F	900*	900*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	58179	68/M	93*	93*	1*	Sev	No	Disc		Fatal	No	Fatal
	Placebo	59898	86/M	7*	17*	11*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp/Prol hsp
	Post trt	59991	65/F	112*	123*	12*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	68901	60/M	172*	172*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
Cardiogenic shock (心原性ショック)	Placebo	50863	52/M	336*	336*	1*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Post trt	52261	62/M	67*	72§	6§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Prol hsp
Cardiomyopathy (心筋症)	Placebo	53059	49/M	75*	75*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Placebo	58282	62/M	732*	746*	15*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cardiopulmonary failure (心肺不全)	Placebo	53455	57/M	266*	266*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Placebo	58929	71/M	260*	263*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cardiovascular disorder (心血管障害)	Placebo	56046	66/F	164*	197*	34*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Other
Coronary artery disease (冠動脈疾患)	Placebo	50541	69/M	312*	352*	41*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Placebo	50626	65/M	37*	41*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	50707	70/F	622*	622*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Placebo	50718	71/M	580*	580*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	51823	67/F	1213*	1215*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	52261	62/M	64*	72§	9§	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Placebo	53647	59/M	299*	305*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	53734	58/M	24*	26*	3*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	54806	65/M	1272*	1277*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55205	76/M	583*	1239*	206*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55485	77/M	497*	532*	36*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Placebo	55490	61/M	790*	845*	56*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55582	50/M	298*	371*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55897	71/M	75*	215*	141*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55912	55/F	561*	589*	29*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55976	57/M	961*	963*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55989	60/M	477*	479*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	56063	54/F	76*	79*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	56384	55/M	62*	1439§	1378§	Sev	No	Disc	Yes	Unk	No	Req hsp
	Placebo	56766	61/M	855*	1241§	387§	Sev	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Imm thrt/Req hsp/Prol hsp
	Post trt	56829	76/M	247*	255*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Placebo	56931	60/M	421*	1093§	673§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	56982	67/M	515*	516*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57050	68/M	911*	946*	36*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57751	76/M	553*	898*	346*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57793	63/M	18*	19*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	57804	71/M	149*	280*	132*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57891	50/F	265*	265*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58072	70/M	365*	847§	483§	Mod	No	None	No	Nrec&	No	Imm thrt
	Placebo	58400	56/M	329*	385*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Placebo	59313	54/M	11*	463§	453§	Mod	No	Disc	Yes	Unk	No	Req hsp/Other
	Placebo	59581	65/F	156*	158*	3*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59962	72/M	592*	599*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	60003	57/M	833*	838*	6*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	60287	54/M	685*	710*	26*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	60766	69/M	133*	133*	1*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Placebo	61053	64/M	504*	504*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62043	65/F	517*	583*	67*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62065	69/M	634*	635*	2*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62599	74/M	58*	59*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	65041	73/F	11*	16*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Placebo	65370	68/M	159*	161*	3*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	66948	61/F	557*	663*	107*	Sev	No	Disc	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	67407	66/M	737*	840*	104*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	68134	65/M	247*	249*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	70262	62/M	678*	694*	17*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Coronary artery insufficiency (冠動脈不全)	Placebo	50495	64/F	107*	169*	63*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Coronary artery occlusion (冠動脈閉塞)	Placebo	50302	48/F	294*	295*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	50983	63/M	506*	1399*	147*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58172	58/M	952*	968*	17*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58510	59/F	780*	780*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62481	65/M	249*	317*	69*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	63070	73/F	569*	570*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Coronary artery stenosis (冠動脈狭窄)	Placebo	51488	77/F	596*	600*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	56307	66/M	52*	52*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	65331	58/F	60*	693§	634§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	68240	78/M	95*	96*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	69443	58/M	316*	316*	1*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Cyanosis (チアノーゼ)	Placebo	51348	76/M	179*	181*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Diastolic dysfunction (拡張機能障害)	Placebo	62061	56/M	1070*	1276§	207§	Mild	No	None	No	Nrec&	No	Other
	Placebo	62065	69/M	846*	878*	33*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Hypertensive heart disease (高血圧性心疾患)	Placebo	65407	60/M	744*	753*	10*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Intracardiac thrombus (心臓内血栓)	Placebo	69793	57/F	203*	210*	8*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Ischaemic cardiomyopathy (虚血性心筋症)	Placebo	67088	68/M	419*	784§	366§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Left ventricular dysfunction (左室機能不全)	Placebo	52448	61/M	200*	818§	619§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Other
Left ventricular failure (左室不全)	Placebo	59613	52/F	985*	1088§	104§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	59992	72/M	42*	51*	10*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Other
Mitral valve incompetence (僧帽弁閉鎖不全症)	Placebo	61081	73/F	206*	206*	1*	Sev	No	None	No	Seq	No	Imm thrt
Myocardial infarction (心筋梗塞)	Placebo	50298	76/M	757*	1220§	464§	Mild	No	None	No	Nrec&	No	Other
	Post trt	50562	69/M	1094*	1094*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Placebo	51171	55/F	120*	157*	38*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp/Prol hsp
	Post trt	51688	73/M	123*	123*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Placebo	51749	59/M	61*	61*	1*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Placebo	52345	68/M	462*	472*	11*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	52681	69/F	479*	491*	13*	Mod	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	53148	77/M	375*	380*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	53220	67/M	1145*	1145*	1*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Post trt	53405	65/M	164*	172*	9*	Sev	No	Disc	No	Seq	No	Imm thrt
	Off trt	54038	54/M	917*	922*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	54044	78/M	977*	977*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Placebo	54829	73/M	338*	343*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	54909	68/M	186*	189*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55079	62/M	531*	539*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	55173	62/M	709*	717*	9*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55356	60/M	1077*	1077*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Placebo	55368	65/F	1193*	1207*	15*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55641	65/M	90*	93*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55784	55/M	1215*	1215*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	56427	69/F	747*	747*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Placebo	56766	61/M	984*	988*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Placebo	56972	69/M	94*	136*	16*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57309	70/M	129*	147*	19*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	57690	71/M	363*	368*	6*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57865	64/M	1296*	1301*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58109	73/M	491*	1181§	691§	Mod	No	None	No	Nrec&	No	Other
	Placebo	58400	56/M	300*	303*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	59076	63/M	111*	111*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Placebo	59693	54/M	1036*	1040*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59833	64/M	373*	373*	1*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
	Placebo	59868	69/M	300*	304*	5*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
	Placebo	59994	68/M	972*	972*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Placebo	60003	57/M	680*	687*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	61081	73/F	206*	227*	22*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Placebo	61146	65/M	640*	640*	1*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Placebo	61167	60/M	643*	652*	10*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	61790	74/F	117*	119*	3*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	61792	59/M	412*	428*	17*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	61983	63/M	492*	492*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62065	69/M	508*	511*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62741	49/M	925*	927*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62744	65/M	855*	892*	38*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Prol hsp
	Off trt	63084	66/M	563*	570*	8*	Mod	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	64614	66/M	42*	45*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	65592	74/M	152*	152*	1*	Sev	No	Disc	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	70783	72/M	94*	98*	5*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Myocardial ischaemia (心筋虚血)	Placebo	50424	82/M	639*	680*	42*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51343	77/M	876*	879*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51345	63/M	675*	792*	24*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51585	59/M	689*	692*	4*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	54908	73/M	545*	579*	35*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55087	67/M	859*	1303§	445§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Placebo	57593	67/F	532*	535*	4*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59474	82/F	83*	93*	11*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59806	60/M	58*	772§	715§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp/Other
	Placebo	59983	61/M	106*	106*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	60137	50/M	360*	366*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62599	74/M	7*	58*	52*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	63341	54/M	1000*	1043*	44*	Mild	No	Disc	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	63978	54/M	14*	19*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	70105	53/M	237*	239*	3*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Myocarditis (心筋炎)	Placebo	67082	65/M	797*	819*	23*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Nodal arrhythmia (結節性不整脈)	Placebo	70783	72/M	161*	168*	8*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Papillary muscle disorder (乳頭筋障害)	Placebo	61081	73/F	206*	206*	1*	Sev	No	None	No	Seq	No	Imm thrt
Pericardial effusion (心嚢液貯留)	Off trt	56745	69/F	376*	387*	12*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	57099	57/F	447*	1427§	981§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Prol hsp/Other
Postinfarction angina (梗塞後狭心症)	Placebo	54038	54/M	998*	999*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Right ventricular failure (右室不全)	Off trt	59864	67/M	793*	827*	35*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Silent myocardial infarction (無症候性心筋梗塞)	Placebo	63341	54/M	763*	763*	1*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Other
Sinus arrhythmia (洞性不整脈)	Placebo	51702	57/M	308*	315*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Sinus bradycardia (洞性徐脈)	Placebo	56046	66/F	1165*	1167*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Sinus node dysfunction (洞結節機能不全)	Post trt	57114	78/M	1333*	1344*	12*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Placebo	60448	63/M	131*	138*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	63419	71/M	3*	13*	11*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	67407	66/M	176*	177*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp/Other
	Placebo	69345	53/M	543*	550*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	70421	76/F	244*	357*	114*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Supraventricular tachycardia (上室性頻脈)	Placebo	50967	64/M	1003*	1126*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51302	73/M	1007*	1014*	8*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Placebo	51643	69/M	463*	463*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Off trt	57690	71/M	363*	368*	6*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Systolic dysfunction (収縮機能障害)	Placebo	62065	69/M	846*	878*	33*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Tachycardia (頻脈)	Off trt	51005	77/M	737*	748*	12*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Placebo	51302	73/M	946*	948*	3*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55867	60/M	484*	485*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	68664	80/M	164*	747*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	69790	55/M	385*	391*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Tachycardia paroxysmal (発作性頻脈)	Post trt	68724	53/M	47*	52§	6§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Imm thrt
Trifascicular block (三束ブロック)	Off trt	51165	72/M	410*	419*	10*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt
Ventricular arrhythmia (心室性不整脈)	Placebo	50626	65/M	38*	41*	4*	Mild	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Post trt	52261	62/M	66*	66*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt
Ventricular extrasystoles (心室性期外収縮)	Placebo	59466	68/M	313*	324*	12*	Mild	No	Disc	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Ventricular fibrillation (心室細動)	Placebo	51171	55/F	120*	120*	1*	Sev	No	None	No	Seq	No	Imm thrt
	Placebo	52914	55/M	990*	994*	5*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Placebo	52731	67/M	520*	525*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55912	55/F	561*	589*	29*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	56574	78/M	4*	5*	2*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57224	69/M	498*	501*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	61983	63/M	278*	552*	6*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Imm thrt/Req hsp/Fatal
	Placebo	62412	75/M	107*	109*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Placebo	63395	68/F	653*	680*	28*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	68045	73/M	357*	382*	26*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Vascular disorders (血管障害)/													
Angiopathy (血管障害)	Placebo	57581	61/F	477*	505*	29*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Aortic aneurysm (大動脈瘤)	Placebo	57557	62/M	357*	362*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Aortic arteriosclerosis (大動脈硬化症)	Placebo	63008	59/M	183*	198*	16*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Aortic dissection (大動脈解離)	Placebo	57099	57/F	440*	485*	46*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Imm thrt/Req hsp
Aortic stenosis (大動脈狭窄)	Placebo	57751	76/M	839*	898*	60*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58973	77/M	108*	177*	70*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58976	78/M	282*	415*	134*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	67502	65/M	797*	820*	24*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Arterial disorder (動脈障害)	Placebo	50481	63/F	642*	752*	111*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51403	69/M	456*	458*	3*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Placebo	51409	52/M	42*	45*	4*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	55582	50/M	792*	792*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Prol hsp
Arterial stenosis (動脈狭窄)	Placebo	58510	59/F	827*	827*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59833	64/M	373*	446*	74*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	65331	58/F	60*	693§	634§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Arteriosclerosis (動脈硬化症)	Placebo	57001	72/F	178*	185*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	68943	68/F	650*	659*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Arteriovenous fistula (動静脈瘻)	Placebo	51807	70/M	631*	632*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Deep vein thrombosis (深部静脈血栓症)	Placebo	50702	68/M	429*	933*	25*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Post trt	52532	69/M	114*	136§	23§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Prol hsp
	Placebo	56075	71/M	1018*	1086§	69§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	57700	71/M	1022*	1037*	16*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59868	69/M	1099*	1107*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Diabetic microangiopathy (糖尿病性微小血管症)	Placebo	69417	70/M	344*	350*	7*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Embolism (塞栓症)	Placebo	53138	58/M	661*	661*	1*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
Extremity necrosis (四肢壊死)	Placebo	50481	63/F	746*	765*	20*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Prol hsp
	Post trt	51171	55/F	121*	176*	56*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Prol hsp
	Placebo	51366	60/M	183*	1097*	19*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	65041	73/F	2*	93*	92*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	68769	60/M	658*	671§	14§	Sev	No	Disc	Yes	Unk	No	Req hsp
Femoral artery occlusion (大腿動脈閉塞)	Placebo	50828	56/M	208*	236*	29*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Haemorrhage (出血)	Placebo	55990	83/F	32*	153*	122*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Hypertension (高血圧)	Placebo	50807	70/F	970*	976*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	54257	56/M	303*	306*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57099	57/F	335*	527*	193*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp/Other
	Placebo	58290	61/F	81*	192*	112*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	60898	62/M	25*	169*	145*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62581	62/M	186*	187*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	65122	75/M	937*	1080§	144§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	67030	66/M	10*	837*	180*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	68444	64/M	56*	522§	467§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Placebo	70421	76/F	240*	666*	211*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hypertensive crisis (高血圧クリーゼ)	Placebo	51167	68/M	671*	1159*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other/Req hsp
	Placebo	54257	56/M	573*	574*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	55115	66/M	422*	422*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	59489	58/M	97*	97*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	63882	65/M	291*	291*	1*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Other
	Placebo	65271	58/F	138*	143*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	69622	66/F	31*	166*	33*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	70053	71/M	134*	141*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hypertensive emergency (高血圧緊急症)	Placebo	53113	72/F	992*	992*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	54248	44/F	1338*	1338*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Hypotension (低血圧)	Placebo	50593	74/F	63*	64*	2*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	52730	64/F	1172*	1208*	37*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	53322	59/M	27*	28*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	56885	73/F	50*	58*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57224	69/M	1296*	1309*	14*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57700	71/M	43*	44*	2*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	61488	65/M	292*	293*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62757	55/M	191*	193*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	70262	62/M	674*	679*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Hypovolaemic shock (血液量減少性ショック)	Placebo	52807	75/M	474*	477*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	58706	58/M	996*	998§	3§	Sev	No	Disc	Yes	Unk	No	Imm thrt/Req hsp
Iliac artery occlusion (腸骨動脈閉塞)	Placebo	50828	56/M	208*	236*	29*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
infarction (梗塞)	Placebo	58134	56/M	287*	651*	365*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Prol hsp
Intermittent claudication (間欠性跛行)	Placebo	50941	54/M	410*	410*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57164	76/M	283*	772*	115*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Ischaemia (虚血)	Placebo	51401	63/M	221*	223*	3*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59406	72/M	116*	120*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Leriche syndrome (ルリーシュ症候群)	Placebo	63984	61/M	396*	421*	26*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Orthostatic hypotension (起立性低血圧)	Placebo	54748	72/F	1323*	1323*	1*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59887	73/M	255*	258*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Peripheral arterial occlusive disease (末梢動脈閉塞性疾患)	Placebo	50404	62/M	753*	791*	39*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	50440	60/F	358*	628*	271*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51005	77/M	692*	800§	103§	Sev	No	Disc	Yes	Unk	No	Req hsp
	Off trt	51409	52/M	353*	403*	51*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	52196	64/M	303*	306*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	52627	65/F	214*	326*	20*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp/Prol hsp
	Placebo	53292	59/M	548*	549*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	53406	74/M	132*	348*	6*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Placebo	55470	61/M	212*	287*	76*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57224	69/M	249*	1379§	1131§	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58178	57/M	155*	1205§	895§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	58279	61/M	50*	51*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59131	61/F	70*	112*	43*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	61663	58/M	208*	274*	67*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62043	65/F	181*	182*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62803	56/M	478*	588*	8*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62928	77/M	267*	280*	14*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Placebo	63085	57/M	641*	659*	19*	Mod	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	65271	58/F	442*	1018§	577§	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Disabl/Other
	Placebo	67569	61/M	218*	512*	31*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	69790	55/M	521*	792§	76§	Sev	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	70174	59/M	485*	492*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	70505	51/F	224*	228*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Peripheral artery aneurysm (末梢動脈瘤)	Placebo	57700	71/M	1145*	1177*	33*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Peripheral artery stenosis (末梢動脈狭窄)	Placebo	50481	63/F	1365*	1415*	51*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	51313	60/M	485*	492*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57148	63/M	154*	155*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	64885	60/M	128*	446§	319§	Mod	No	Disc	Yes	Unk	No	Req hsp
	Placebo	65041	73/F	2*	93*	92*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	67602	74/M	101*	230*	130*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Peripheral embolism (末梢血管塞栓症)	Placebo	53411	68/M	182*	205*	24*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Peripheral ischaemia (末梢性虚血)	Post trt	51171	55/F	121*	176*	56*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Prol hsp
	Placebo	54701	79/M	1284*	1344§	61§	Sev	No	None	No	Unk	No	Req hsp
	Placebo	54833	75/M	181*	197*	17*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	57690	71/M	830*	834*	5*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58625	69/M	106*	295*	25*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
	Placebo	62581	62/M	442*	443*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	63148	72/F	1133*	1151*	19*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	63661	71/F	242*	244*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	67602	74/M	96*	199*	104*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Peripheral vascular disorder (末梢血管障害)	Placebo	53743	61/M	540*	787§	248§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Placebo	54905	69/F	534*	618*	85*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	54911	61/F	566*	623*	58*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	54917	63/M	256*	743§	488§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	59408	64/M	46*	157*	112*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	61582	54/M	210*	1185§	976§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	63894	64/M	482*	509*	28*	Sev	Yes	Disc	Yes	Seq	No	Disabl/Req hsp
	Placebo	69541	67/M	596*	694§	99§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Peripheral venous disease (末梢静脈疾患)	Placebo	51609	77/F	367*	454*	88*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Thrombophlebitis (血栓性静脈炎)	Placebo	63082	49/F	719*	734*	16*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	67864	72/M	498*	525*	28*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Thrombophlebitis superficial (表在性血栓性静脈炎)	Placebo	58706	58/M	995*	998§	4§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Thrombosis (血栓症)	Placebo	55442	69/M	54*	72*	19*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	61094	58/M	309*	326*	18*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Imm thrt
Varicose ulceration (静脈瘤性潰瘍)	Off trt	55104	62/F	788*	1202*	291*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Varicose vein (静脈瘤)	Placebo	50334	59/F	140*	140*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	65112	66/F	1*	303*	303*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Vascular calcification (血管石灰化)	Placebo	51202	65/M	1296*	1590§	295§	Sev	No	Disc	No	Nrec&	No	Req hsp
Venous occlusion (静脈閉塞)	Off trt	56357	62/M	358*	362*	5*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)/													
Acute pulmonary oedema (急性肺水腫)	Post trt	52261	62/M	66*	72§	7§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Prol hsp
	Placebo	53873	66/M	1146*	1153*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57224	69/M	796*	804*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	63900	58/M	372*	372*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	66391	69/F	19*	20§	2§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Imm thrt
Acute respiratory distress syndrome (急性呼吸窮迫症候群)	Placebo	56421	70/M	490*	508*	19*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Post trt	66391	69/F	19*	20*	2*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
Acute respiratory failure (急性呼吸不全)	Placebo	51348	76/M	281*	295*	15*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	54174	60/M	118*	131*	14*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Post trt	55926	77/M	702*	714§	13§	Sev	No	None	Yes	Nrec#	No	Req hsp
	Off trt	56123	75/M	1034*	1039*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp/Other
Asthma (喘息)	Placebo	53873	66/M	360*	1331*	61*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	54174	60/M	118*	131*	14*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Placebo	56063	54/F	945*	948*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	56626	69/F	164*	174*	11*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59634	62/F	7*	851*	18*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62021	56/F	29*	211*	39*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Bronchial disorder (気管支障害)	Placebo	51255	49/F	446*	467*	22*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Bronchospasm (気管支痙攣)	Placebo	59634	62/F	660*	672*	13*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	63965	71/F	130*	145*	16*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	Placebo	50769	64/F	383*	1194§	812§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	50807	70/F	828*	844*	17*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	53873	66/M	1213*	1218*	6*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	56421	70/M	496*	508§	13§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Prol hsp
	Placebo	56550	64/F	267*	276*	10*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57698	64/M	35*	1024*	73*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58176	61/M	31*	51*	21*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58664	52/M	143*	148*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59898	86/M	7*	469*	14*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp/Prol hsp
	Placebo	64265	76/M	234*	241*	8*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	64921	61/M	537*	544*	8*	Mod	No	Disc	No	Unk	No	Req hsp
Dyspnoea (呼吸困難)	Placebo	50243	69/M	349*	357*	9*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	50393	65/M	510*	1085*	576*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	50998	80/M	173*	199*	10*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51021	74/F	634*	692*	59*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51348	76/M	179*	181*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	54748	72/F	1338*	1346§	9§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	56626	69/F	78*	80*	3*	Mod	No	Disc	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57697	72/M	599*	1177*	28*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57698	64/M	8*	114*	7*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59634	62/F	40*	949*	268*	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	62023	65/M	425*	430*	6*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62065	69/M	846*	878*	33*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Placebo	62804	75/M	234*	354*	121*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	63965	71/F	29*	33*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Dyspnoea exertional (労作性呼吸困難)	Placebo	51345	63/M	662*	1375*	714*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58184	74/M	327*	351*	25*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Epistaxis (鼻出血)	Placebo	68752	64/M	29*	755§	727§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Haemoptysis (喀血)	Placebo	51285	81/M	743*	763*	21*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	56574	78/M	4*	5*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59168	56/M	670*	672*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59784	59/M	482*	508*	27*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Haemothorax (血胸)	Placebo	62073	67/M	460*	466*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hydrothorax (胸水症)	Placebo	61146	65/M	469*	471*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hypoxia (低酸素症)	Placebo	62021	56/F	203*	203*	1*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Idiopathic pulmonary fibrosis (特発性肺線維症)	Placebo	59287	62/M	817*	858*	42*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Lung disorder (肺障害)	Placebo	57690	71/M	732*	743*	12*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Lung infiltration (肺浸潤)	Placebo	59406	72/M	8*	16*	9*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pleural effusion (胸水)	Placebo	51222	68/F	590*	601*	12*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55589	65/M	41*	54*	14*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	57099	57/F	447*	452*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Placebo	64265	76/M	236*	274*	39*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Pleuritic pain (胸膜痛)	Placebo	54748	72/F	1338*	1338*	1*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Pneumonia aspiration (誤嚥性肺炎)	Placebo	68218	80/F	242*	256*	15*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	70053	71/M	134*	141*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pneumonitis (肺臓炎)	Placebo	59312	70/M	663*	681*	19*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
Pneumothorax (気胸)	Placebo	56422	71/M	157*	309*	122*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pulmonary arterial hypertension (肺動脈性肺高血圧症)	Post trt	52261	62/M	66*	72§	7§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Prol hsp
Pulmonary embolism (肺塞栓症)	Off trt	50367	67/M	107*	113*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	52334	68/F	1143*	1154*	12*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58482	66/F	150*	171*	22*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Placebo	67467	64/M	170*	186*	17*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Pulmonary hypertension (肺高血圧症)	Placebo	55103	64/F	1028*	1293§	266§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Other
	Placebo	55124	45/M	616*	1258§	643§	Mild	No	None	No	Nrec&	No	Other
	Placebo	55132	64/M	527*	987§	461§	Mild	No	None	No	Nrec&	No	Other
	Placebo	58681	84/F	1308*	1314*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62344	75/M	577*	768§	192§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Other
Pulmonary mass (肺腫瘤)	Placebo	59991	65/F	44*	307§	264§	Mod	No	None	No	Unk	No	Req hsp
Pulmonary oedema (肺水腫)	Placebo	51401	63/M	273*	289*	17*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	52622	67/M	428*	428*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Placebo	56972	69/M	94*	101*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57594	59/M	530*	541*	12*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57697	72/M	92*	752*	13*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Imm thrt
Pulmonary toxicity (肺毒性)	Placebo	59312	70/M	662*	681§	20§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Respiratory failure (呼吸不全)	Off trt	50720	61/M	388*	408*	21*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Placebo	50863	52/M	336*	336*	1*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Placebo	51285	81/M	743*	763*	21*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	51348	76/M	951*	958*	8*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Placebo	59312	70/M	663*	681*	19*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
	Placebo	62444	40/M	520*	521§	2§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Other
	Post trt	64921	61/M	544*	548*	5*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
	Placebo	65812	65/F	487*	495*	9*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	70053	71/M	134*	141*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Sleep apnoea syndrome (睡眠時無呼吸症候群)	Placebo	51844	64/M	295*	297*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55661	70/M	155*	1399§	1245§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	65407	60/M	442*	793§	352§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	68445	62/M	434*	795§	362§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)/ Abdominal pain (腹痛)	Placebo	56626	69/F	545*	550*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Placebo	56911	69/M	477*	491*	15*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57697	72/M	599*	603*	5*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	60484	62/M	803*	803*	1*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Placebo	69402	74/F	86*	87*	2*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Anal fissure (裂肛)	Placebo	55467	71/M	765*	768*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Colitis ischaemic (虚血性大腸炎)	Placebo	55926	77/M	317*	714§	209§	Mod	No	None	Yes	Nrec#	No	Req hsp
Colon dysplasia (結腸異形成)	Placebo	51020	78/M	119*	226*	108*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Constipation (便秘)	Placebo	55926	77/M	223*	714§	492§	Sev	No	None	Yes	Nrec#	No	Req hsp
	Placebo	57252	68/M	308*	310*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59385	79/M	2*	8*	7*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62744	65/M	932*	983*	52*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Dental caries (齲歯)	Placebo	51008	65/M	1151*	1158*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Diabetic gastropathy (糖尿病性胃障害)	Off trt	52730	64/F	1053*	1243*	191*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Diarrhoea (下痢)	Placebo	50554	73/F	226*	854*	42*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	50720	61/M	949*	951*	3*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51005	77/M	32*	800§	180§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Placebo	54130	70/M	166*	169*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57159	83/M	970*	971*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58641	61/M	61*	91*	31*	Mod	No	Disc	No	Rcver	No	Req hsp
Diverticulum (憩室)	Placebo	56313	71/F	981*	985*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62744	65/M	511*	518*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Duodenal ulcer (十二指腸潰瘍)	Placebo	52777	57/M	20*	149*	130*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Post trt	63617	78/M	665*	676*	12*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Duodenal ulcer haemorrhage (出血性十二指腸潰瘍)	Placebo	60186	72/M	27*	31*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Duodenal ulcer perforation (穿孔性十二指腸潰瘍)	Placebo	60541	62/M	745*	756*	12*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Dyspepsia (消化不良)	Placebo	59590	50/M	434*	707§	274§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Dysphagia (嚥下障害)	Placebo	50909	67/M	955*	1201§	247§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Placebo	57739	64/M	554*	625*	31*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Enteritis (小腸炎)	Placebo	67293	65/M	11*	17*	7*	Mild	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Enterocolitis (腸炎)	Placebo	52777	57/M	18*	28*	11*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Epigastric discomfort (心窩部不快感)	Placebo	53873	66/M	63*	64*	2*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Erosive duodenitis (びらん性十二指腸炎)	Placebo	56972	69/M	128*	158*	31*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Faecaloma (糞塊)	Placebo	56307	66/M	1049*	1056*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62744	65/M	511*	518*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Food poisoning (食中毒)	Placebo	59581	65/F	79*	81*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Gastric haemorrhage (胃出血)	Post trt	52532	69/M	116*	136§	21§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Imm thrt
Gastric ulcer (胃潰瘍)	Placebo	52777	57/M	20*	149*	130*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Placebo	54001	72/M	25*	50*	26*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55761	67/M	108*	117*	10*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Gastritis (胃炎)	Placebo	63528	66/M	1016*	1018*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	70172	73/F	178*	183*	6*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Gastritis erosive (びらん性胃炎)	Placebo	66595	65/M	187*	188*	2*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Gastritis haemorrhagic (出血性胃炎)	Post trt	58706	58/M	996*	998§	3§	Sev	No	Disc	Yes	Unk	No	Imm thrt/Req hsp
Gastroduodenitis (胃十二指腸炎)	Placebo	58402	52/F	571*	584*	14*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Gastrointestinal angiodysplasia (胃腸管血管異形成)	Placebo	57224	69/M	746*	1379§	634§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Gastrointestinal haemorrhage (胃腸出血)	Placebo	51345	63/M	1266*	1282*	17*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	53841	51/M	547*	891*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	54918	57/M	159*	163*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Placebo	55073	57/M	652*	655*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55990	83/F	102*	107*	6*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58245	74/M	84*	85*	2*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Placebo	59383	68/M	938*	941*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	60808	65/M	39*	41*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	63355	50/M	704*	715*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Gastrooesophageal reflux disease (胃食道逆流性疾患)	Placebo	50298	76/M	371*	460*	90*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Placebo	52777	57/M	20*	105*	77*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Prol hsp/Req hsp
	Placebo	59142	68/F	719*	728*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Placebo	63106	55/F	324*	326*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	63965	71/F	130*	145*	16*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Gingival bleeding (歯肉出血)	Placebo	61131	70/F	507*	508*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Haematochezia (血便排泄)	Placebo	50843	73/M	505*	508*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Haemorrhoidal haemorrhage (痔出血)	Placebo	55926	77/M	588*	597*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Haemorrhoids (痔核)	Placebo	54902	54/M	178*	210*	33*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59590	50/M	120*	707§	588§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	62744	65/M	932*	983*	52*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Hiatus hernia (裂孔ヘルニア)	Post trt	63965	71/F	130*	145*	16*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Ileus paralytic (麻痺性イレウス)	Placebo	55926	77/M	207*	714§	135§	Sev	No	None	Yes	Nrec#	No	Req hsp
	Off trt	62803	56/M	1081*	1099*	19*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Placebo	70591	57/M	442*	443*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Inguinal hernia (鼠径ヘルニア)	Placebo	57233	70/M	958*	1217*	260*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62581	62/M	8*	12*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	63622	67/M	662*	664*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Intestinal haemorrhage (腸出血)	Off trt	51498	75/M	425*	433*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Intestinal ischaemia (腸管虚血)	Placebo	50843	73/M	817*	951*	135*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	56911	69/M	477*	491*	15*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Intestinal obstruction (腸閉塞)	Placebo	55356	60/M	115*	125*	11*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59992	72/M	1172*	1175*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	60400	63/F	1087*	1208§	122§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	62574	61/M	164*	177*	14*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	65865	59/M	450*	461*	12*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Intestinal perforation (腸管穿孔)	Placebo	57224	69/M	1347*	1379*	33*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
	Placebo	62581	62/M	14*	217*	204*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Disabl/Req hsp
Mallory-Weiss syndrome (マロリー・ワイス症候群)	Placebo	50562	69/M	725*	728*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Nausea (悪心)	Placebo	50720	61/M	384*	408*	25*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	52730	64/F	1033*	1064*	32*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pancreatitis (膵炎)	Placebo	50425	58/M	282*	288*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51964	55/M	312*	316*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Placebo	54836	65/M	27*	282*	47*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	56604	70/F	279*	288*	10*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pancreatitis acute (急性膵炎)	Post trt	53734	58/M	774*	1107*	334*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58727	69/M	640*	643*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59406	72/M	365*	367*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pancreatitis chronic (慢性膵炎)	Placebo	59406	72/M	482*	628§	147§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Pancreatitis relapsing (再発性膵炎)	Placebo	54836	65/M	176*	190*	15*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Peptic ulcer haemorrhage (出血性消化性潰瘍)	Off trt	59898	86/M	13*	13*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Rectal haemorrhage (直腸出血)	Placebo	56633	73/F	19*	42*	24*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Small intestinal obstruction (小腸閉塞)	Off trt	56123	75/M	1033*	1039*	7*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Small intestinal perforation (小腸穿孔)	Placebo	64018	73/F	379*	385*	7*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Stress ulcer (ストレス潰瘍)	Post trt	66391	69/F	19*	20§	2§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Imm thrt
Umbilical hernia (臍ヘルニア)	Placebo	57233	70/M	958*	1217*	260*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	65350	68/M	594*	595*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Upper gastrointestinal haemorrhage (上部消化管出血)	Placebo	55268	70/F	1125*	1125*	1*	Sev	No	Disc		Fatal	No	Fatal
	Off trt	56745	69/F	372*	374*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62119	55/M	25*	27*	3*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
Volvulus (腸の軸捻転)	Off trt	59992	72/M	1238*	1255*	18*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Vomiting (嘔吐)	Post trt	50720	61/M	949*	951*	3*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	52730	64/F	1033*	1206*	68*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)/													
Cholangitis (胆管炎)	Off trt	63882	65/M	660*	977*	89*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp/Prol hsp
Cholecystitis (胆嚢炎)	Placebo	53087	66/M	817*	820*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	61582	54/M	518*	518*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	63335	60/M	658*	676*	19*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	67707	71/M	656*	659*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cholecystitis acute (急性胆嚢炎)	Placebo	58658	56/F	1129*	1137*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	60310	64/M	351*	359*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Placebo	63145	69/F	374*	411§	38§	Sev	No	Disc	Yes	Unk	No	Req hsp
	Off trt	63887	72/M	755*	759*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cholecystitis chronic (慢性胆嚢炎)	Off trt	68541	74/M	210*	255*	46*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cholelithiasis (胆石症)	Placebo	58658	56/F	1129*	1137*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	61386	50/M	1024*	1025*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	61582	54/M	496*	518*	23*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62512	49/F	62*	1223§	1162§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	63161	75/F	187*	210*	24*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	63882	65/M	906*	977*	72*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	68541	74/M	202*	255*	54*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Gallbladder disorder (胆嚢障害)	Placebo	55094	50/M	827*	843*	17*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hepatic cirrhosis (肝硬変)	Post trt	60643	71/M	553*	567§	15§	Mild	No	Disc	No	Nrec&	No	Prol hsp
	Placebo	62606	61/F	403*	852§	450§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Hepatic failure (肝不全)	Post trt	53323	61/M	414*	484§	71§	Sev	No	Disc	No	Nrec&	No	Prol hsp
Ischaemic hepatitis (虚血性肝炎)	Post trt	59991	65/F	113*	123*	11*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Post cholecystectomy syndrome (胆嚢摘出術後症候群)	Placebo	58533	80/F	120*	142*	23*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Sphincter of Oddi dysfunction (オッディ括約筋機能不全)	Placebo	58533	80/F	120*	142*	23*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)/													
Angioedema (血管浮腫)	Placebo	55537	65/M	63*	65*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Dermal cyst (皮膚嚢腫)	Placebo	50440	60/F	915*	943*	29*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Dermatitis contact (接触性皮膚炎)	Placebo	57144	75/M	2*	17*	16*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Diabetic bullosis (糖尿病性水疱)	Placebo	58706	58/M	990*	998§	9§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Diabetic foot (糖尿病性足病変)	Placebo	51401	63/M	49*	235*	187*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	52196	64/M	700*	725*	26*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Placebo	52267	64/M	30*	552§	508§	Sev	No	Disc	Yes	Unk	No	Req hsp
	Placebo	53341	71/M	136*	148*	13*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	53351	56/M	63*	140*	78*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	53674	48/M	1049*	1373§	325§	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Disabl

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Placebo	54228	50/M	332*	347§	16§	Sev	No	Disc	Yes	Unk	No	Req hsp
	Placebo	54336	72/F	75*	80*	6*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55373	57/F	605*	670*	66*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
	Placebo	58625	69/M	106*	607*	35*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
	Placebo	62094	55/M	559*	648*	90*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Placebo	66950	68/M	277*	358*	82*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Ingrowing nail (嵌入爪)	Placebo	51252	65/F	471*	472*	2*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Neuropathic ulcer (神経障害性潰瘍)	Placebo	51366	60/M	42*	512*	148*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Skin necrosis (皮膚壊死)	Post trt	68769	60/M	669*	671*	3*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Prol hsp
Skin ulcer (皮膚潰瘍)	Placebo	50062	69/M	612*	829*	218*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51181	77/M	194*	245*	52*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Prol hsp
	Placebo	51202	65/M	892*	1331*	440*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Disabl/Req hsp
	Placebo	51403	69/M	804*	1194§	391§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Disabl/Req hsp
	Placebo	52575	59/M	11*	13*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	53292	59/M	358*	575§	47§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	53411	68/M	14*	1239§	1226§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Off trt	54909	68/M	633*	724*	92*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	56065	66/M	190*	600*	411*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57309	70/M	675*	849§	175§	Sev	No	Disc	Yes	Unk	No	Disabl/Req hsp
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)													
Arthralgia (関節痛)	Placebo	55650	63/F	224*	433*	210*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	60808	65/M	97*	100*	4*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62162	60/F	958*	1040*	83*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	68943	68/F	348*	398*	37*	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Arthritis (関節炎)	Placebo	56305	64/M	18*	1205*	1188*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Back pain (背部痛)	Placebo	50465	68/M	201*	239*	39*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Placebo	50915	59/M	724*	1089§	366§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	51012	77/F	1328*	1360§	33§	Mod	No	Disc	Yes	Unk	No	Req hsp
	Placebo	52730	64/F	61*	1383*	839*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55445	56/M	646*	1487§	842§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	56633	73/F	19*	42*	24*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57044	67/M	275*	353*	79*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	63882	65/M	1089*	1180§	92§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	70001	55/F	450*	467*	18*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cervical spinal stenosis (頚部脊柱管狭窄症)	Placebo	56909	66/M	344*	346*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Dupuytren's contracture (デュプイトラン拘縮)	Placebo	55515	70/M	113*	115*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Flank pain (側腹部痛)	Placebo	56626	69/F	366*	373*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Foot deformity (足変形)	Placebo	50440	60/F	358*	628*	271*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51252	65/F	471*	502*	32*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Intervertebral disc disorder (椎間板障害)	Placebo	70001	55/F	301*	380§	80§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Intervertebral disc protrusion (椎間板突出)	Placebo	51409	52/M	962*	1024§	63§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	52730	64/F	849*	879*	31*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	52732	59/F	859*	874*	16*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	52866	69/M	1213*	1233*	21*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59143	66/M	787*	808*	22*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62412	75/M	344*	533*	190*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	63044	64/F	594*	1083§	490§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	63528	66/M	186*	1085§	900§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	63757	60/F	110*	119*	10*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	69541	67/M	373*	375*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Lumbar spinal stenosis (腰部脊柱管狭窄症)	Off trt	50285	62/M	749*	751*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51306	68/M	482*	729*	248*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Muscle tightness (筋緊張)	Placebo	52742	69/M	199*	211*	13*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Muscle twitching (筋攣縮)	Placebo	50998	80/M	198*	199*	2*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Muscular weakness (筋力低下)	Placebo	56626	69/F	78*	80*	3*	Mild	No	Disc	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62649	62/F	139*	145*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Musculoskeletal chest pain (筋骨格系胸痛)	Placebo	57698	64/M	840*	855*	16*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	66869	74/M	269*	270*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Musculoskeletal disorder (筋骨格障害)	Placebo	67741	68/M	643*	647*	5*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Musculoskeletal pain (筋骨格痛)	Placebo	54829	73/M	853*	1384§	532§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	55104	62/F	501*	1222*	538*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59182	67/F	723*	1368§	646§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Myalgia (筋肉痛)	Placebo	52782	59/M	61*	63*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	54130	70/M	729*	804*	76*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	61072	76/F	317*	319*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Neuropathic arthropathy (神経障害性関節症)	Placebo	53674	48/M	1049*	1373§	325§	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Disabl
Osteitis (骨炎)	Placebo	50445	62/M	527*	545*	19*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Osteoarthritis (変形性関節症)	Placebo	50224	70/M	8*	215*	208*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	50393	65/M	357*	367*	11*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	50429	61/M	1030*	1263*	234*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51222	68/F	1211*	1215*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51257	72/M	207*	365*	159*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	56046	66/F	955*	1012*	58*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	56313	71/F	981*	985*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	56980	65/M	70*	494*	425*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58109	73/M	359*	932*	574*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58681	84/F	58*	77*	20*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62905	56/F	316*	1177§	517§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	64882	60/M	116*	162*	47*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	64967	73/F	676*	837*	162*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	67549	60/M	756*	767*	12*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	69835	58/M	340*	346*	7*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Osteomalacia (骨軟化症)	Placebo	60400	63/F	1087*	1208§	122§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Osteoporotic fracture (骨粗鬆症性骨折)	Post trt	54602	73/F	1023*	1147§	125§	Sev	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Pain in extremity (四肢痛)	Placebo	52169	58/M	364*	366*	3*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	54907	47/F	667*	1175§	508§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	56521	79/M	866*	869*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Placebo	63661	71/F	18*	56*	15*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
Pathological fracture (病的骨折)	Placebo	54870	57/M	1130*	1139§	10§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Rhabdomyolysis (横紋筋融解症)	Placebo	56342	81/M	819*	824*	6*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	56424	44/M	365*	372*	8*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Other
Rotator cuff syndrome (肩回旋筋腱板症候群)	Placebo	57145	69/M	65*	66*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Spinal column stenosis (脊柱管狭窄症)	Placebo	52290	75/M	48*	66*	19*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57044	67/M	905*	912*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62521	48/M	145*	1322§	1178§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Off trt	62803	56/M	1077*	1099*	23*	Mod	No	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
	Post trt	64672	71/M	862*	864*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	67082	65/M	388*	973§	586§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Spinal osteoarthritis (変形性脊椎症)	Placebo	59988	68/F	857*	1294§	438§	Sev	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	62905	56/F	561*	1177§	617§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	66394	68/M	250*	291*	42*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Spondylitis (脊椎炎)	Placebo	62704	55/M	265*	267*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Tendonitis (腱炎)	Placebo	58336	56/F	660*	662*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)/													
Acute kidney injury (急性腎不全)	Placebo	50302	48/F	75*	1486§	138§	Sev	Yes	None	Yes	Nrec&	No	Imm thrt/Req hsp
	Placebo	50440	60/F	715*	717*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Off trt	50769	64/F	883*	883*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51161	67/M	477*	484*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Placebo	51635	69/M	321*	352*	32*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	53351	56/M	367*	471*	105*	Mild	No	Disc	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	53873	66/M	1136*	1142*	7*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	54418	63/M	541*	545*	5*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Imm thrt
	Placebo	54701	79/M	1327*	1332*	6*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	54748	72/F	1327*	1330*	4*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Other
	Post trt	56066	74/M	473*	561*	89*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Placebo	56342	81/M	819*	824*	6*	Mod	No	Disc	No	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	57050	68/M	922*	923*	2*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Other
	Placebo	57690	71/M	528*	532*	5*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	57739	64/M	566*	568*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58701	51/M	716*	718*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	58991	71/F	1206*	1209*	4*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59406	72/M	8*	16*	9*	Mild	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59462	75/M	534*	540*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59581	65/F	924*	946*	23*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59922	62/M	464*	470*	7*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Other
	Post trt	59991	65/F	112*	123*	12*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	61094	58/M	310*	313*	4*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Imm thrt
	Placebo	61203	78/F	14*	17*	4*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	61582	54/M	407*	412*	6*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Other
	Placebo	61663	58/M	869*	871*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62002	43/F	402*	406*	5*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Other
	Off trt	62023	65/M	426*	429*	4*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Other
	Placebo	62065	69/M	508*	678*	12*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Other/Req hsp
	Off trt	65865	59/M	453*	504*	52*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	69097	50/M	142*	145*	4*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Other
	Placebo	70105	53/M	590*	597*	8*	Mild	No	Disc	No	Rcver	No	Req hsp
Acute prerenal failure (急性腎前性腎不全)	Post trt	56829	76/M	241*	247*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Placebo	63335	60/M	26*	32*	7*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Other
Albuminuria (アルブミン尿)	Placebo	57505	50/M	209*	1053*	474*	Mod	Yes	Disc	No	Rcver	No	Other
Anuria (無尿)	Placebo	51130	78/M	354*	356*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Bladder neck sclerosis (膀胱頚部硬化症)	Placebo	50367	67/M	530*	533*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Calculus ureteric (尿管結石)	Placebo	53899	52/M	1208*	1372§	165§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Post trt	56966	59/F	1459*	1489§	31§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	59672	54/F	408*	545*	138*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	64245	49/F	802*	1003§	202§	Mild	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
Calculus urinary (尿路結石)	Post trt	58509	66/M	353*	360*	8*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Placebo	64055	56/M	151*	722§	572§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Chronic kidney disease (慢性腎臓病)	Placebo	53525	77/F	1051*	1366§	316§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	54228	50/M	332*	347§	16§	Sev	No	Disc	Yes	Unk	No	Req hsp
	Placebo	62002	43/F	1069*	1078*	10*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Cystitis haemorrhagic (出血性膀胱炎)	Placebo	58482	66/F	333*	339*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Diabetic nephropathy (糖尿病性腎症)	Placebo	53360	63/M	401*	558*	158*	Mod	No	Disc	Yes	Seq	No	Other
	Placebo	54228	50/M	332*	347§	16§	Sev	No	Disc	Yes	Unk	No	Req hsp
Dysuria (排尿困難)	Placebo	57686	55/M	412*	424*	13*	Mild	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Haematuria (血尿)	Placebo	51981	75/M	204*	213*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59462	75/M	125*	130*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	65407	60/M	216*	220*	5*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	66846	68/M	576*	648*	73*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hydronephrosis (水腎症)	Post trt	56966	59/F	1459*	1507§	49§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	57164	76/M	689*	1026§	338§	Mod	No	None	No	Unk	No	Req hsp
Nephrolithiasis (腎結石症)	Post trt	50585	64/F	943*	958*	16*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62686	63/M	981*	988*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	67082	65/M	121*	121*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Nephropathy (腎症)	Placebo	53846	53/M	292*	1286§	995§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Oliguria (乏尿)	Post trt	57099	57/F	442*	458*	17*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp/Other
Polyuria (多尿)	Placebo	61663	58/M	869*	871*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Renal artery arteriosclerosis (腎動脈の動脈硬化症)	Placebo	57686	55/M	475*	476*	2*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Renal colic (腎仙痛)	Placebo	69097	50/M	140*	153*	14*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Renal failure (腎不全)	Placebo	54001	72/M	35*	1545§	676§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	54918	57/M	157*	162*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Placebo	54990	42/M	612*	884*	15*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	56664	65/F	283*	371*	89*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59312	70/M	666*	681§	16§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Placebo	62065	69/M	681*	1205§	525§	Sev	No	Disc	No	Nrec&	No	Imm thrt/Other
	Post trt	63965	71/F	130*	145*	16*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Placebo	64661	77/F	684*	708*	25*	Mild	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	66585	64/M	190*	854§	665§	Mod	No	None	No	Nrec&	No	Other
	Placebo	67601	64/M	777*	786§	10§	Sev	No	None	No	Unk	No	Req hsp
Renal impairment (腎機能障害)	Placebo	54909	68/M	190*	204*	15*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Placebo	59922	62/M	1255*	1416§	162§	Sev	No	None	No	Nrec&	No	Other
Renal tubular necrosis (腎尿細管壊死)	Post trt	59991	65/F	112*	123*	12*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Stress urinary incontinence (腹圧性尿失禁)	Placebo	57102	60/F	668*	720*	53*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Urethral stenosis (尿道狭窄)	Placebo	50367	67/M	530*	533*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59462	75/M	417*	421*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Urinary bladder polyp (膀胱ポリープ)	Placebo	55661	70/M	59*	247*	189*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	65407	60/M	303*	307*	5*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Urinary incontinence (尿失禁)	Placebo	51343	77/M	150*	1490§	452§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	54861	59/F	1240*	1242*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Urinary retention (尿閉)	Placebo	52397	75/M	515*	888*	58*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	54130	70/M	734*	738*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	54909	68/M	658*	1206§	549§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)/													
Benign prostatic hyperplasia (良性前立腺肥大症)	Placebo	51981	75/M	101*	111*	11*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	52256	67/M	545*	675*	131*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	54909	68/M	595*	661*	42*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Placebo	56622	67/M	1258*	1386*	129*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58630	65/M	857*	863*	7*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	63325	72/M	143*	211*	69*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Endometrial hyperplasia (子宮内膜増殖症)	Placebo	62469	49/F	361*	367*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Prostatic obstruction (前立腺閉塞)	Placebo	54918	57/M	157*	164*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Prostatitis (前立腺炎)	Placebo	50429	61/M	819*	833*	15*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58761	71/M	363*	378*	16*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Vaginal prolapse (膣脱)	Placebo	58482	66/F	146*	171*	26*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Congenital, familial and genetic disorders (先天性、家族性および遺伝性障害)/													
Congenital anomalies of ear ossicles (先天性耳小骨異常)	Placebo	67289	47/M	159*	872§	714§	Mod	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Hydrocele (陰嚢水瘤)	Placebo	59787	58/M	561*	598*	38*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Phimosis (包茎)	Placebo	53821	49/M	390*	427*	38*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pyloric stenosis (幽門狭窄)	Placebo	59313	54/M	386*	414*	29*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)/													
Cardiac death (心臓死)	Placebo	53145	69/F	348*	348*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Placebo	54027	72/M	1402*	1402*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Placebo	54466	61/M	787*	787*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
Chest discomfort (胸部不快感)	Placebo	50998	80/M	173*	177*	5*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	52782	59/M	917*	950*	34*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55915	70/M	757*	763*	7*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55926	77/M	543*	544*	2*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Chest pain (胸痛)	Placebo	50243	69/M	349*	357*	9*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	50711	59/M	431*	437*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51082	54/M	381*	810*	36*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51189	76/M	259*	267*	9*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51255	49/F	204*	214*	11*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51497	70/M	166*	168*	3*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51692	64/F	862*	862*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51782	46/M	588*	591*	4*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	52334	68/F	230*	235*	6*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	54836	65/M	699*	704*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55368	65/F	358*	361*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	56313	71/F	685*	688*	4*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	56357	62/M	145*	454*	11*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	56542	63/M	1182*	1182*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	56626	69/F	1018*	1022*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Placebo	56708	69/F	77*	77*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57001	72/F	645*	647*	3*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57193	59/F	93*	94*	2*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57224	69/M	1131*	1252*	16*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57700	71/M	500*	989*	30*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57739	64/M	509*	625*	117*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58761	71/M	1159*	1161*	3*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59406	72/M	8*	628§	572§	Mild	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Placebo	60898	62/M	235*	236*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	63661	71/F	804*	806*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	64001	55/M	526*	1019*	19*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	67741	68/M	237*	238*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	68662	57/F	30*	575*	546*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Chills (悪寒)	Placebo	69144	52/M	125*	720§	596§	Mild	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
Death (死亡)	Post trt	53722	52/M	865*	865*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Placebo	54311	87/F	116*	116*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	55641	65/M	357*	357*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Placebo	56796	72/M	39*	39*	1*					Fatal	No	Fatal
	Placebo	58385	79/M	189*	197*	9*	Sev	No	Disc		Fatal	No	Fatal
	Placebo	59882	63/M	533*	533*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	60559	66/M	497*	497*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	64204	57/M	91*	91*	1*					Fatal	No	Fatal
	Post trt	66473	68/M	111*	111*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Placebo	67906	66/M	692*	692*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Placebo	68608	82/M	681*	681*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	69341	67/M	311*	311*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
Device defective (医療機器欠陥)	Placebo	56935	69/M	219*	220*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Device deposit issue (医療機器沈着物の問題)	Placebo	56753	66/F	841*	855§	15§	Sev	No	None	No	Unk	No	Req hsp
Device difficult to use (使用困難な医療機器)	Placebo	51401	63/M	8*	12*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Device malfunction (医療機器機能不良)	Placebo	56760	44/M	918*	918*	1*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Prol hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Extravasation (溢出)	Off trt	51401	63/M	299*	306*	8*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Fatigue (疲労)	Placebo	69402	74/F	592*	598*	7*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Feeling abnormal (異常感)	Placebo	62649	62/F	139*	140*	2*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Gait disturbance (歩行障害)	Placebo	53322	59/M	755*	756*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
General physical health deterioration (全身健康状態低下)	Placebo	50913	66/F	484*	499*	16*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59969	79/F	108*	114*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Generalised oedema (全身性浮腫)	Placebo	62065	69/M	846*	878*	33*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Granuloma (肉芽腫)	Placebo	51844	64/M	562*	562*	1*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Hernia (ヘルニア)	Placebo	51497	70/M	87*	90*	4*	Mild	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	61386	50/M	1024*	1025*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Malaise (倦怠感)	Placebo	57159	83/M	970*	971*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Multi-organ failure (多臓器不全)	Post trt	53975	37/M	244*	291*	48*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
	Post trt	58706	58/M	998*	998*	1*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Post trt	68724	53/M	47*	52*	6*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal/Imm thrt
Necrobiosis (類壊死)	Off trt	55289	47/M	324*	761*	13*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
Non-cardiac chest pain (非心臓性胸痛)	Post trt	50554	73/F	853*	853*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	54910	61/M	111*	799*	24*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58081	70/M	558*	559*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58760	64/M	493*	499*	7*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59313	54/M	357*	463§	22§	Sev	No	Disc	Yes	Unk	No	Req hsp/Prol hsp
	Placebo	69064	57/M	88*	90*	3*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	Placebo	55537	65/M	82*	85*	4*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59634	62/F	40*	949*	13*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	61742	60/M	1*	62*	62*	Mod	No	Disc	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	61792	59/M	527*	532*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	70105	53/M	590*	597*	8*	Mild	No	Disc	No	Rcver	No	Req hsp
Oversensing (オーバーセンシング)	Placebo	59287	62/M	474*	476*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	69089	71/M	56*	60*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Pain (疼痛)	Placebo	54701	79/M	317*	328*	12*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Perforated ulcer (穿孔性潰瘍)	Placebo	51202	65/M	499*	669*	171*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Peripheral swelling (末梢腫脹)	Off trt	53974	56/M	641*	871*	41*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	64014	70/M	43*	45*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pyrexia (発熱)	Placebo	50720	61/M	384*	408*	25*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	56745	69/F	419*	423*	5*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	57099	57/F	442*	464*	23*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Placebo	59605	58/M	74*	638*	36*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	69751	76/M	446*	469*	15*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Sudden cardiac death (心突然死)	Placebo	50121	76/M	511*	511*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Placebo	53907	52/M	1247*	1247*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
Sudden death (突然死)	Placebo	51185	74/M	784*	784*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Placebo	51401	63/M	713*	713*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Placebo	52143	58/M	455*	455*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Placebo	52681	69/F	583*	583*	1*	Sev	Yes	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Placebo	58349	52/M	47*	47*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	67329	70/M	27*	27*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
Investigations (臨床検査)/													
Angiogram (血管造影)	Placebo	59735	48/M	490*	490*	1*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Other
Angiogram normal (血管造影正常)	Placebo	53821	49/M	237*	237*	1*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Arteriogram coronary (冠血管造影)	Placebo	51409	52/M	79*	79*	1*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	65838	60/M	97*	99*	3*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Biopsy lung (肺生検)	Placebo	64014	70/M	100*	101*	2*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Blood calcium decreased (血中カルシウム減少)	Placebo	50998	80/M	100*	662§	563§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Blood creatine phosphokinase MB increased (血中クレアチンホスホキナーゼMB増加)	Placebo	65641	76/M	197*	759§	563§	Mild	No	None	No	Nrec&	No	Other
Blood creatinine increased (血中クレアチニン増加)	Placebo	53064	51/M	857*	1486§	435§	Mod	No	None	No	Nrec&	No	Other
	Placebo	68219	58/M	460*	468*	9*	Mild	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Other

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Blood glucose fluctuation (血中ブドウ糖変動)	Placebo	68952	62/F	179*	192*	14*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Blood lactate dehydrogenase increased (血中乳酸脱水素酵素増加)	Placebo	55172	68/M	365*	626§	262§	Mod	No	None	No	Unk	No	Req hsp
Blood magnesium decreased (血中マグネシウム減少)	Placebo	50998	80/M	100*	662§	563§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Blood potassium increased (血中カリウム増加)	Placebo	50913	66/F	513*	554*	42*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58282	62/M	844*	957*	114*	Mod	No	Disc	No	Rcver	No	Other
Blood pressure increased (血圧上昇)	Placebo	51635	69/M	266*	271*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	64265	76/M	234*	254*	21*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Catheterisation cardiac (心カテーテル検査)	Placebo	61198	44/M	789*	789*	1*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Ejection fraction decreased (駆出率減少)	Placebo	51130	78/M	161*	162*	2*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Haemoglobin decreased (ヘモグロビン減少)	Placebo	54911	61/F	623*	867*	245*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp/Req hsp
	Placebo	54917	63/M	377*	669*	117*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Heart rate irregular (心拍数不整)	Placebo	52169	58/M	364*	1479§	1116§	Mod	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
Hepatic enzyme increased (肝酵素上昇)	Post trt	70643	76/F	666*	704§	39§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Other
Lipase increased (リパーゼ増加)	Placebo	58704	56/M	658*	1246*	589*	Mild	Yes	Disc	No	Rcver	No	Other
	Placebo	61078	74/F	750*	812*	63*	Mod	Yes	Disc	No	Rcver	No	Other
Oxygen consumption increased (酸素消費量増加)	Placebo	51285	81/M	743*	763*	21*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Scan myocardial perfusion abnormal (心筋血流スキャン異常)	Placebo	51402	62/M	231*	270*	40*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	56075	71/M	766*	766*	1*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Other
Smear cervix abnormal (子宮頚部スミア異常)	Placebo	53190	61/F	155*	156*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Troponin I increased (トロポニンI増加)	Placebo	59613	52/F	957*	976*	20*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Troponin increased (トロポニン増加)	Placebo	61983	63/M	550*	552*	3*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)/													
Accident at work (労働災害)	Placebo	50965	56/M	54*	54*	1*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
Anaemia postoperative (術後貧血)	Placebo	51807	70/M	631*	632*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	57099	57/F	441*	477*	37*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Prol hsp
Ankle fracture (足関節部骨折)	Placebo	50769	64/F	882*	1004*	123*	Mild	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	60590	63/F	1017*	1037*	21*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Back injury (背部損傷)	Placebo	62061	56/M	1210*	1270*	61*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Brain contusion (脳挫傷)	Placebo	53411	68/M	848*	852*	5*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Chemical poisoning (化学物質中毒)	Placebo	62444	40/M	520*	521*	2*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
Clavicle fracture (鎖骨骨折)	Placebo	55868	47/M	388*	1423§	1029§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Contusion (挫傷)	Placebo	51021	74/F	629*	692*	64*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	54407	64/M	494*	547*	54*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
	Placebo	55868	47/M	388*	393*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55929	77/M	215*	598§	384§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Coronary artery restenosis (冠動脈再狭窄)	Off trt	51409	52/M	87*	546*	460*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51695	64/M	673*	676*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	63352	56/F	261*	569*	309*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Other
	Placebo	67624	56/M	190*	211*	22*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Facial bones fracture (顔面骨骨折)	Placebo	59863	72/F	659*	685*	27*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	60590	63/F	1223*	1240*	18*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Fall (転倒)	Placebo	50713	69/F	634*	694*	61*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51021	74/F	629*	854*	2*	Mild	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Placebo	51981	75/M	50*	50*	1*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	52730	64/F	26*	1171*	2*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	53901	66/M	446*	446*	1*	Mod	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Placebo	54001	72/M	515*	531*	17*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	54005	47/M	606*	615*	10*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	54914	64/F	437*	606*	170*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58841	88/F	309*	317§	9§	Mild	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Post trt	59975	71/M	488*	488*	1*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	60808	65/M	97*	100*	4*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	61002	73/F	118*	274*	157*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62061	56/M	1210*	1210*	1*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62073	67/M	379*	379*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	65182	59/M	702*	702*	1*	Sev	No	None	No	Seq	No	Prol hsp
	Placebo	70284	49/M	433*	505*	73*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Femoral neck fracture (大腿骨頚部骨折)	Placebo	67410	71/F	352*	533*	182*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
Femur fracture (大腿骨骨折)	Placebo	52390	73/M	1143*	1151*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	54001	72/M	515*	531*	17*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	54917	63/M	648*	657*	10*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Fibula fracture (腓骨骨折)	Placebo	53896	59/M	59*	62*	4*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Placebo	54340	64/M	295*	492*	198*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Disabl/Req hsp
Foot fracture (足骨折)	Placebo	66869	74/M	132*	134*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Gastrointestinal anastomotic complication (胃腸吻合合併症)	Post trt	50702	68/M	1422*	1422*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
Hand fracture (手骨折)	Placebo	50965	56/M	54*	197*	144*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
Head injury (頭部損傷)	Placebo	52448	61/M	405*	416*	12*	Mod	No	Disc	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55929	77/M	432*	456*	25*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Hip fracture (股関節部骨折)	Placebo	57102	60/F	928*	935*	8*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	65182	59/M	702*	883§	182§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Injury (損傷)	Off trt	61790	74/F	187*	198*	12*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Intestinal anastomosis complication (腸管吻合合併症)	Off trt	63524	72/M	442*	452*	11*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Joint injury (関節損傷)	Off trt	52334	68/F	1169*	1176*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Kidney rupture (腎臓破裂)	Placebo	51981	75/M	50*	472§	423§	Mod	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
Laceration (裂傷)	Placebo	62686	63/M	403*	434*	32*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Ligament rupture (靭帯断裂)	Placebo	57093	54/F	219*	220*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Ligament sprain (靭帯捻挫)	Placebo	52742	69/M	199*	211*	13*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55868	47/M	388*	1423§	1029§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Limb injury (四肢損傷)	Placebo	51202	65/M	1212*	1331*	120*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Lower limb fracture (下肢骨折)	Placebo	51423	69/M	694*	1459§	766§	Sev	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	52318	61/M	1040*	1205§	166§	Mod	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Meniscus injury (半月板損傷)	Placebo	55454	59/M	824*	1393§	570§	Mild	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	58172	58/M	735*	736*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	68624	73/M	99*	162*	64*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Multiple fractures (多発骨折)	Placebo	56307	66/M	1046*	1340§	295§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Multiple injuries (多発性外傷)	Placebo	62341	70/M	653*	653*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
Open fracture (開放骨折)	Placebo	50713	69/F	634*	694*	61*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Overdose (過量投与)	Placebo	62606	61/F	394*	424*	31*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Peripheral artery restenosis (末梢動脈再狭窄)	Placebo	51403	69/M	735*	737*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Periprosthetic fracture (人工関節周囲骨折)	Placebo	50393	65/M	779*	785*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Post procedural haematuria (処置後血尿)	Placebo	50217	75/M	633*	660*	28*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Pubis fracture (恥骨骨折)	Placebo	60400	63/F	1060*	1208§	149§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Radius fracture (橈骨骨折)	Placebo	61002	73/F	118*	133*	16*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Rib fracture (肋骨骨折)	Placebo	50812	57/M	17*	21*	5*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51021	74/F	629*	692*	64*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51222	68/F	590*	601*	12*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55868	47/M	388*	1423§	1029§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	62073	67/M	379*	466*	88*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	66595	65/M	237*	613*	377*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Road traffic accident (交通事故)	Placebo	52742	69/M	199*	211*	13*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	57102	60/F	928*	935*	8*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	58300	66/M	161*	192*	32*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Placebo	60590	63/F	1223*	1223*	1*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	67289	47/M	159*	872§	714§	Sev	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Off trt	70783	72/M	133*	168§	36§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Spinal compression fracture (脊椎圧迫骨折)	Placebo	52730	64/F	26*	686*	661*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Subdural haematoma (硬膜下血腫)	Off trt	54407	64/M	494*	547*	54*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
	Placebo	55929	77/M	215*	598§	384§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Subdural haemorrhage (硬膜下出血)	Off trt	61790	74/F	187*	198*	12*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Placebo	67289	47/M	159*	882§	724§	Sev	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Tendon rupture (腱断裂)	Placebo	70284	49/M	433*	505*	73*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Thoracic vertebral fracture (胸椎骨折)	Off trt	70783	72/M	133*	168§	36§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Tibia fracture (脛骨骨折)	Placebo	53896	59/M	59*	62*	4*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Placebo	54005	47/M	606*	615*	10*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	54340	64/M	295*	492*	198*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Disabl/Req hsp
	Placebo	54914	64/F	437*	606*	170*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	61161	57/F	784*	1135*	352*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	63754	59/F	1130*	1232§	103§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	63852	73/F	607*	820*	214*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Tongue injury (舌損傷)	Placebo	55957	53/M	17*	19*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Toxicity to various agents (各種物質毒性)	Placebo	54701	79/M	317*	328*	12*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	64661	77/F	684*	708*	25*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Traumatic haematoma (外傷性血腫)	Placebo	58300	66/M	161*	192*	32*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Imm thrt
Traumatic haemorrhage (外傷性出血)	Placebo	55929	77/M	215*	598§	384§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Traumatic intracranial haemorrhage (外傷性頭蓋内出血)	Placebo	55943	83/M	900*	904*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62599	74/M	75*	96*	22*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Traumatic liver injury (外傷性肝損傷)	Placebo	54917	63/M	648*	648*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Vascular graft occlusion (移植血管閉塞)	Placebo	67704	68/M	211*	224*	14*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	68425	64/M	189*	226*	38*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Wound (創傷)	Placebo	50719	76/M	2*	12*	11*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	51005	77/M	664*	776*	113*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Surgical and medical procedures (外科および内科処置)/													
Angioplasty (血管形成)	Placebo	55531	62/M	916*	916*	1*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Coronary angioplasty (冠動脈形成)	Placebo	51401	63/M	9*	13*	5*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	55621	73/M	269*	271*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	59922	62/M	359*	361*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Coronary arterial stent insertion (冠動脈ステント挿入)	Placebo	53222	57/M	447*	448*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Coronary artery bypass (冠動脈バイパス)	Off trt	53401	70/M	298*	298*	1*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Prol hsp
	Placebo	58566	65/M	391*	391*	1*	Mild	No	None	No	Seq	No	Other
	Off trt	62924	75/M	783*	793*	11*	Sev	No	Disc	No	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	67449	54/M	576*	576*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Coronary revascularisation (冠動脈血行再建)	Off trt	51165	72/M	410*	1499§	1090§	Sev	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
	Placebo	56946	66/M	342*	342*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	56951	83/M	119*	125*	7*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Imm thrt
	Placebo	61211	57/F	218*	219*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Placebo	62344	75/M	584*	586*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Fracture treatment (骨折治療)	Placebo	53896	59/M	301*	302*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Prophylaxis (予防)	Placebo	67708	67/M	42*	44*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Treatment: Empa 10mg

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)/													
Abdominal abscess (腹部膿瘍)	Off trt	57401	53/M	1096*	1106*	11*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	58229	70/M	860*	868*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt
Abdominal wall abscess (腹壁膿瘍)	Empa 10mg	56616	69/M	33*	39*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57731	57/M	605*	607*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Abscess (膿瘍)	Off trt	56393	62/M	492*	506*	15*	Sev	No	None		Rcver	No	Req hsp
Abscess limb (四肢膿瘍)	Empa 10mg	50677	60/M	757*	759*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	50940	45/M	601*	862*	262*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 10mg	53909	60/M	587*	606*	20*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57731	57/M	323*	330*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	59635	61/M	53*	282*	230*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	63481	57/F	479*	522*	44*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Amoebiasis (アメーバ症)	Empa 10mg	54314	78/F	359*	361*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Amoebic dysentery (アメーバ赤痢)	Empa 10mg	54314	78/F	741*	743*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Appendicitis (虫垂炎)	Empa 10mg	50970	65/M	330*	331*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57665	65/M	648*	652*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	60011	49/M	593*	595*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	64325	58/M	133*	134*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	65816	55/M	633*	648*	16*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Arteriosclerotic gangrene (動脈硬化性壊疽)	Empa 10mg	52021	65/M	676*	847§	172§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Arthritis bacterial (細菌性関節炎)	Empa 10mg	53909	60/M	194*	1530§	423§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Bronchiolitis (細気管支炎)	Empa 10mg	65745	70/M	405*	417*	13*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Bronchitis (気管支炎)	Empa 10mg	60215	70/M	49*	55*	7*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	62650	57/F	147*	149*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	62698	70/M	924*	930*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	62758	70/M	2*	11*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	69132	75/M	258*	262*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Bronchopneumonia (気管支肺炎)	Empa 10mg	70045	73/M	163*	178*	16*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cellulitis (蜂巣炎)	Empa 10mg	53950	63/M	851*	856*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 10mg	54309	68/M	153*	198*	46*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	54815	51/M	33*	42*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	56616	69/M	33*	39*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	56947	67/M	922*	929*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57258	75/F	247*	254*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57731	57/M	323*	985*	33*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	62546	67/M	30*	1034*	258*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	64165	57/F	215*	263*	49*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	65521	56/M	912*	983§	72§	Mod	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 10mg	67455	66/M	161*	165*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cellulitis gangrenous (壊疽性蜂巣炎)	Empa 10mg	59635	61/M	1164*	1278*	115*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	60167	71/M	665*	673*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cellulitis of male external genital organ (男性外性器蜂巣炎)	Empa 10mg	57944	54/M	245*	255*	11*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cellulitis staphylococcal (ブドウ球菌性蜂巣炎)	Empa 10mg	62012	51/F	8*	21*	14*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Dengue fever (デング熱)	Empa 10mg	57257	58/M	127*	131*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	60317	72/M	910*	915*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Diabetic foot infection (糖尿病性足感染)	Empa 10mg	51509	75/M	178*	587*	318*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp/Disabl
	Post trt	52254	65/M	869*	877§	9§	Mod	No	Disc	Yes	Unk	No	Req hsp
	Empa 10mg	55352	46/M	738*	775*	38*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 10mg	59683	63/M	553*	1044*	492*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	62799	68/F	478*	530*	53*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
Diabetic gangrene (糖尿病性壊疽)	Empa 10mg	69796	61/M	498*	503*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Diverticulitis (憩室炎)	Empa 10mg	54873	58/M	363*	371*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	56621	63/F	57*	234*	28*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	56653	63/M	920*	937*	18*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Enterocolitis viral (ウイルス性腸炎)	Empa 10mg	60926	50/M	863*	865*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Erysipelas (丹毒)	Empa 10mg	50922	66/M	249*	321*	73*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	50970	65/M	20*	294*	18*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	52045	60/M	1226*	1245*	20*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 10mg	52463	70/M	960*	1040*	81*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	59924	52/M	1211*	1366§	156§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 10mg	60373	63/M	283*	295*	13*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	66945	73/M	732*	746*	15*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	68229	75/M	275*	306*	32*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Gangrene (壊疽)	Empa 10mg	53105	61/F	290*	290*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	53205	67/M	324*	345*	22*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	53572	64/M	980*	996§	17§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Empa 10mg	53729	52/M	864*	870*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	53947	63/F	978*	994*	17*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55535	62/M	508*	512*	5*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	56506	59/M	1*	895§	895§	Sev	No	Disc	Yes	Unk	No	Req hsp
	Empa 10mg	62663	63/M	472*	485*	14*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	64892	62/M	169*	258*	31*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 10mg	67455	66/M	124*	153*	30*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Gastroenteritis (胃腸炎)	Empa 10mg	50901	71/M	645*	665*	21*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	54012	55/M	4*	9*	6*	Mod	No	Disc	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55069	59/F	1195*	1197*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	55212	63/M	659*	663*	5*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55363	75/M	525*	531*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57005	63/F	3*	9*	7*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57790	74/M	592*	594*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	59084	57/F	257*	260*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	59567	65/M	269*	272*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	60524	73/M	638*	639*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	60782	87/M	412*	415*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	61048	77/M	507*	510*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	61377	49/F	67*	72*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	62012	51/F	26*	29*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	62970	65/M	971*	983*	13*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp/Prol hsp
	Empa 10mg	63100	42/F	42*	44*	3*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 10mg	65126	78/M	950*	959*	10*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	65816	55/M	350*	354*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Gastroenteritis viral (ウイルス性胃腸炎)	Empa 10mg	61902	62/F	457*	458*	2*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
H1N1 influenza (H1N1インフルエンザ)	Empa 10mg	64947	62/M	756*	762*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Infected skin ulcer (感染性皮膚潰瘍)	Empa 10mg	50940	45/M	104*	950*	847*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	52463	70/M	1080*	1163*	84*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Infusion site infection (注入部位感染)	Empa 10mg	69392	59/F	620*	629*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Liver abscess (肝膿瘍)	Empa 10mg	65272	53/F	528*	1007§	480§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Lobar pneumonia (大葉性肺炎)	Empa 10mg	58985	77/M	692*	696*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Localised infection (限局性感染)	Empa 10mg	50940	45/M	756*	937*	150*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 10mg	52362	60/F	899*	1140*	41*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
Lower respiratory tract infection (下気道感染)	Empa 10mg	53724	44/M	916*	918*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	54703	82/M	595*	608*	14*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	54847	67/M	687*	814*	31*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55824	78/F	709*	716*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	59645	66/M	579*	581*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	62546	67/M	766*	1183§	45§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Post trt	63764	63/M	518*	565*	48*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	65816	55/M	350*	354*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Lung infection (肺感染)	Empa 10mg	52101	67/M	489*	503*	15*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	52647	69/M	803*	809*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Meningitis bacterial (細菌性髄膜炎)	Off trt	63683	58/M	195*	218*	24*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
Myelitis (脊髄炎)	Empa 10mg	58925	79/M	197*	1359*	1163*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Nasal abscess (鼻膿瘍)	Empa 10mg	56428	67/M	194*	208*	15*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Oesophageal candidiasis (食道カンジダ症)	Empa 10mg	60588	73/F	147*	213*	67*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Osteomyelitis (骨髄炎)	Empa 10mg	52254	65/M	840*	877§	38§	Mod	No	None	Yes	Nrec#	No	Req hsp
	Empa 10mg	68305	59/M	497*	801§	305§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Prol hsp
	Empa 10mg	68701	55/M	23*	366*	125*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 10mg	68750	58/F	484*	631*	148*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	69612	62/M	472*	481*	10*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Peritonitis (腹膜炎)	Empa 10mg	53571	75/M	166*	174*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	58229	70/M	860*	868*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt
Pneumonia (肺炎)	Empa 10mg	50282	65/M	829*	838*	10*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	50403	61/M	1375*	1385*	11*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	51615	84/F	236*	267*	32*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Empa 10mg	51941	69/F	30*	1170*	31*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp/Prol hsp
	Empa 10mg	52544	69/M	386*	389*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	52562	63/F	264*	287*	24*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	53356	74/M	643*	647§	5§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Imm thrt/Req hsp
	Empa 10mg	53571	75/M	1016*	1029*	14*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	53588	74/M	964*	981*	18*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	53774	59/M	598*	608*	11*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	53982	64/M	1383*	1458*	76*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	54206	61/F	313*	1210*	87*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	54227	58/M	128*	134*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Other
	Empa 10mg	54324	66/F	669*	683*	15*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Other
	Empa 10mg	54507	66/F	745*	749*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55528	66/F	734*	737*	4*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Off trt	55824	78/F	725*	732*	8*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	56222	59/M	624*	659*	36*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	56516	72/F	380*	388*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	56938	59/M	603*	660*	58*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57748	82/M	426*	428§	3§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Empa 10mg	57944	54/M	431*	447*	17*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	58527	64/F	364*	405*	42*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 10mg	58601	78/M	898*	907*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	59401	70/M	564*	571*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Empa 10mg	60265	75/F	651*	842*	17*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	61140	63/M	645*	659*	15*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Post trt	61664	68/F	30*	31*	2*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Empa 10mg	62530	57/M	189*	204*	16*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	62601	84/F	442*	450*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	62901	56/F	1053*	1056*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	63683	58/M	365*	437*	25*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	64166	66/F	761*	775*	15*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	64264	52/M	533*	549*	17*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Prol hsp
	Empa 10mg	65844	60/M	679*	738*	60*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	67486	73/M	616*	634§	19§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Imm thrt
	Post trt	67563	70/F	946*	973§	28§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 10mg	68149	75/F	341*	357*	17*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	68342	34/M	464*	475*	12*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	69641	57/F	513*	524*	12*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	69786	57/F	224*	235*	12*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pneumonia influenzal (インフルエンザ性肺炎)	Empa 10mg	51882	60/M	338*	340*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Post procedural infection (処置後感染)	Empa 10mg	53909	60/M	392*	414*	23*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Postoperative wound infection (術後創感染)	Off trt	61079	51/F	824*	1188§	365§	Mod	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Pulmonary tuberculosis (肺結核)	Empa 10mg	53994	66/M	788*	1017*	230*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pyelonephritis acute (急性腎盂腎炎)	Empa 10mg	53203	55/M	572*	590*	19*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	60265	75/F	650*	658*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	60270	72/M	121*	123*	3*	Mod	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	63481	57/F	478*	491*	14*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Rhinitis (鼻炎)	Empa 10mg	57622	62/M	932*	939*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Rotavirus infection (ロタウイルス感染)	Empa 10mg	66746	79/F	27*	36*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Scrotal abscess (陰嚢膿瘍)	Empa 10mg	63995	58/M	928*	933*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Sepsis (敗血症)	Post trt	50908	55/M	571*	590§	20§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Prol hsp
	Empa 10mg	53527	79/F	99*	122*	24*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Empa 10mg	56025	71/F	197*	204*	8*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Post trt	58994	65/F	1049*	1054*	6*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	59683	63/M	1223*	1224*	2*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Empa 10mg	59924	52/M	1206*	1276*	71*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	62546	67/M	1029*	1034*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Septic shock (敗血症性ショック)	Empa 10mg	59979	66/M	361*	361*	1*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Post trt	61664	68/F	30*	31*	2*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
Staphylococcal infection (ブドウ球菌感染)	Empa 10mg	57944	54/M	198*	370*	173*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	59890	78/F	476*	483*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Staphylococcal skin infection (ブドウ球菌皮膚感染)	Empa 10mg	50627	79/M	923*	973*	51*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Tracheobronchitis (気管気管支炎)	Post trt	61105	75/F	768*	778*	11*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	62601	84/F	1118*	1131*	14*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Tuberculosis (結核)	Empa 10mg	59084	57/F	1020*	1086*	67*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	Empa 10mg	999999	63/M	269*	271*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Urinary tract infection (尿路感染)	Empa 10mg	50482	56/M	823*	840*	18*	Mod	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	52490	76/F	278*	1060*	92*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	Yes	Prol hsp
	Empa 10mg	53393	59/F	11*	15*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Empa 10mg	55138	54/F	277*	577*	52*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55806	76/M	189*	876*	60*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	56516	72/F	85*	668*	42*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57260	77/F	9*	652*	644*	Mild	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57874	67/F	389*	470*	82*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	58088	69/M	962*	964*	3*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	58124	56/M	395*	421*	27*	Mod	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	62473	51/M	110*	125*	16*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	63142	78/F	34*	79*	46*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 10mg	63171	55/M	403*	410*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Urosepsis (尿路性敗血症)	Post trt	53356	74/M	639*	647*	9*	Sev	Yes	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Imm thrt/Req hsp
	Empa 10mg	53852	63/M	160*	167*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55824	78/F	709*	716*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57127	68/F	495*	505*	11*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	58994	65/F	30*	47*	18*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	69805	61/M	472*	476*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Vaginal cellulitis (膣蜂巣炎)	Empa 10mg	59890	78/F	384*	397*	14*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Viral infection (ウイルス感染)	Empa 10mg	53724	44/M	602*	608*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	59682	52/M	1256*	1259*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Wound infection (創傷感染)	Empa 10mg	53572	64/M	620*	629*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	54489	51/M	180*	204*	25*	Mod	No	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 10mg	60270	72/M	573*	599*	27*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	61798	54/M	654*	689*	36*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Disabl/Req hsp
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）)/													
Acoustic neuroma (聴神経腫)	Empa 10mg	54324	66/F	831*	977*	147*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Imm thrt
	Empa 10mg	54951	69/M	673*	1282§	610§	Mild	No	None	No	Nrec&	No	Other
	Empa 10mg	57545	76/M	1012*	1065*	54*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Acute lymphocytic leukaemia (急性リンパ性白血病)	Post trt	64946	68/F	262*	571*	310*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
Acute myeloid leukaemia (急性骨髄性白血病)	Empa 10mg	56506	59/M	1*	895*	895*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
Adenocarcinoma (腺癌)	Empa 10mg	51298	66/M	21*	259*	239*	Mod	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
Adenocarcinoma of colon (結腸腺癌)	Post trt	55363	75/M	549*	968*	420*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Empa 10mg	58338	64/M	845*	855*	11*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Adenocarcinoma pancreas (膵腺癌)	Empa 10mg	50901	71/M	946*	982*	37*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Prol hsp/Other
	Empa 10mg	56762	63/M	38*	101*	64*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 10mg	66587	65/M	642*	792§	151§	Sev	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Other
Adenoma benign (良性腺腫)	Empa 10mg	62758	70/M	457*	996§	540§	Mild	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
Anogenital warts (肛門性器疣贅)	Empa 10mg	55871	42/M	823*	856*	34*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Basal cell carcinoma (基底細胞癌)	Empa 10mg	50723	80/F	1134*	1241*	76*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	51947	67/M	320*	348*	29*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	54866	59/M	560*	902*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	56764	63/F	261*	261*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	60114	51/F	15*	15*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	60660	66/F	376*	427*	52*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	61048	77/M	336*	390*	16*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	61421	68/M	203*	203*	1*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	61529	68/F	6*	29*	24*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	63302	70/M	468*	756*	289*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	63334	62/F	558*	580*	23*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	64446	68/M	203*	248*	46*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	65017	78/M	113*	619*	507*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	66871	56/M	846*	846*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	70322	60/M	330*	330*	1*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Other
Benign neoplasm of adrenal gland (副腎の良性新生物)	Empa 10mg	50940	45/M	268*	335*	68*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Benign neoplasm of thyroid gland (甲状腺の良性新生物)	Empa 10mg	54014	63/F	918*	1011*	94*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Benign pancreatic neoplasm (膵臓の良性新生物)	Empa 10mg	53984	67/M	486*	566*	81*	Sev	No	Disc	No	Rcver	No	Req hsp
Benign uterine neoplasm (子宮の良性新生物)	Empa 10mg	68149	75/F	605*	633§	29§	Sev	No	Disc	Yes	Unk	No	Req hsp
Bile duct cancer (胆管癌)	Empa 10mg	67706	51/M	347*	439*	93*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Other
Bladder cancer (膀胱癌)	Empa 10mg	50963	72/M	1390*	1478§	89§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Bladder transitional cell carcinoma (膀胱移行上皮癌)	Empa 10mg	62683	70/F	280*	280*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Bone giant cell tumour benign (良性骨巨細胞腫)	Empa 10mg	55008	60/F	322*	323*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Bowen's disease (ボーエン病)	Empa 10mg	70322	60/M	527*	527*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Brain neoplasm (脳新生物)	Empa 10mg	52182	76/M	426*	460*	35*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Breast cancer (乳癌)	Empa 10mg	51941	69/F	381*	410*	30*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	63871	62/F	366*	1157§	792§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Other
Bronchial carcinoma (気管支癌)	Empa 10mg	63665	51/M	1008*	1181§	174§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Chronic lymphocytic leukaemia (慢性リンパ性白血病)	Empa 10mg	61001	59/F	606*	1195§	590§	Mild	No	None	No	Nrec&	No	Other
	Empa 10mg	61174	68/M	718*	1225§	508§	Mild	No	None	No	Nrec&	No	Other
	Empa 10mg	66875	61/M	511*	798§	288§	Mod	No	None	No	Nrec&	No	Other
Clear cell renal cell carcinoma (腎明細胞癌)	Off trt	57401	53/M	1184*	1191*	8*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	69232	63/M	393*	425*	33*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
Colon cancer (結腸癌)	Off trt	50392	72/M	826*	1191§	366§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp/Prol hsp
	Empa 10mg	55914	83/F	1226*	1237*	12*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	59311	69/M	995*	1108§	114§	Sev	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp/Other
	Empa 10mg	59940	50/F	529*	539*	11*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Empa 10mg	68605	66/M	471*	804*	334*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Colorectal adenocarcinoma (結腸直腸腺癌)	Empa 10mg	50386	71/M	491*	530*	40*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Colorectal cancer (結腸直腸癌)	Empa 10mg	64985	72/M	747*	798*	52*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Other
Endometrial cancer (子宮内膜癌)	Empa 10mg	51223	73/F	44*	960*	917*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp/Other
Follicular thyroid cancer (濾胞性甲状腺癌)	Empa 10mg	57267	69/M	1191*	1378§	188§	Mod	No	None	No	Nrec&	No	Other
Gastric cancer (胃癌)	Empa 10mg	54712	57/M	522*	759§	238§	Mod	No	Disc	Yes	Unk	No	Other
Genital neoplasm malignant female (女性生殖器の悪性新生物)	Empa 10mg	68946	68/F	133*	203*	53*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Haemangioma of bone (骨血管腫)	Empa 10mg	53280	67/M	144*	721§	578§	Sev	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp/Other
Hepatic neoplasm (肝新生物)	Empa 10mg	53522	71/M	312*	1344§	1033§	Sev	No	Disc	No	Nrec#	No	Other
Hepatocellular carcinoma (肝細胞癌)	Post trt	52871	66/M	673*	1502§	830§	Sev	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 10mg	56605	77/M	638*	705*	68*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Empa 10mg	66563	65/M	732*	804§	73§	Mod	No	Disc	No	Unk	No	Req hsp
Intraductal proliferative breast lesion (乳管内増殖性病変)	Empa 10mg	50664	55/F	575*	618*	44*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Other
Keratoacanthoma (ケラトアカントーマ)	Post trt	50627	79/M	1050*	1065*	16*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	51042	53/M	954*	975*	22*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Lung adenocarcinoma (肺腺癌)	Empa 10mg	50991	66/M	844*	1173*	330*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Other
	Empa 10mg	51010	62/M	1246*	1398*	153*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Other
	Off trt	51349	67/M	1305*	1305*	1*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	51644	58/M	1200*	1219§	20§	Sev	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 10mg	56954	65/M	253*	258*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Lung cancer metastatic (遠隔転移を伴う肺癌)	Empa 10mg	55648	71/F	251*	263*	13*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	Empa 10mg	51805	63/M	118*	118*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Other
Lymphoma (リンパ腫)	Empa 10mg	58726	68/M	257*	298§	42§	Sev	No	Disc	No	Unk	No	Req hsp
Malignant melanoma (悪性黒色腫)	Empa 10mg	52087	83/M	549*	644*	96*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	54866	59/M	236*	902*	21*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	58266	69/M	345*	1411§	1067§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Other
Malignant melanoma in situ (表皮内悪性黒色腫)	Empa 10mg	50627	79/M	890*	914*	25*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Meningioma (髄膜腫)	Empa 10mg	55665	67/M	77*	155*	79*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57545	76/M	1012*	1065*	54*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Metastases to bone (骨転移)	Empa 10mg	50172	72/M	812*	844§	33§	Sev	No	Disc	Yes	Unk	No	Req hsp
	Empa 10mg	52250	64/M	399*	1221§	823§	Mod	No	Disc	Yes	Unk	No	Other
Metastases to liver (肝転移)	Empa 10mg	50172	72/M	812*	844§	33§	Sev	No	Disc	Yes	Unk	No	Req hsp
	Off trt	50392	72/M	826*	1191§	366§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp/Prol hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Post trt	54712	57/M	540*	759§	220§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Other
	Empa 10mg	56762	63/M	38*	101*	64*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Empa 10mg	66587	65/M	642*	792§	151§	Sev	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Other
Metastases to lung (肺転移)	Empa 10mg	50901	71/M	952*	982§	31§	Sev	No	None	No	Unk	No	Other
	Empa 10mg	52250	64/M	399*	1221§	823§	Mod	No	Disc	Yes	Unk	No	Other
Metastases to peritoneum (腹膜転移)	Empa 10mg	51223	73/F	44*	960*	917*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp/Other
Nasopharyngeal cancer (上咽頭癌)	Empa 10mg	58626	73/M	345*	484*	140*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
Oesophageal adenocarcinoma (食道腺癌)	Empa 10mg	54712	57/M	522*	759§	238§	Mod	No	Disc	Yes	Unk	No	Other
POEMS syndrome (POEMS症候群)	Empa 10mg	50362	62/M	190*	194*	5*	Sev	No	Disc	No	Seq	No	Req hsp
Pancreatic carcinoma (膵癌)	Empa 10mg	51625	67/F	1269*	1481*	213*	Sev	Yes	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Empa 10mg	63440	65/M	225*	238*	14*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Penile squamous cell carcinoma (陰茎扁平上皮癌)	Empa 10mg	52203	71/M	505*	530*	26*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Imm thrt/Req hsp
Pituitary tumour benign (下垂体の良性腫瘍)	Empa 10mg	50405	59/M	845*	880*	36*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Plasma cell myeloma (形質細胞性骨髄腫)	Empa 10mg	51247	69/F	900*	1026§	127§	Sev	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 10mg	56549	77/M	706*	1176§	471§	Mild	No	None	No	Unk	No	Other
Prostate cancer (前立腺癌)	Empa 10mg	50372	68/M	325*	550*	226*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	50545	68/M	637*	1397§	761§	Mod	No	Disc	Yes	Nrec	No	Other
	Off trt	50933	63/M	485*	1398§	914§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Other
	Post trt	51209	67/M	1445*	1464§	20§	Mod	No	None	No	Seq	No	Disabl
	Empa 10mg	52221	59/M	739*	775*	37*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	54942	56/M	210*	415*	206*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	57191	75/M	621*	1391§	771§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Other
	Empa 10mg	58722	68/M	778*	853*	76*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	59834	65/M	492*	1301§	810§	Mild	No	None	No	Nrec&	No	Other
	Empa 10mg	65833	58/M	293*	799§	507§	Mod	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Other

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 10mg	68955	75/M	308*	513§	206§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Prostate cancer recurrent (再発前立腺癌)	Empa 10mg	54662	78/M	753*	1472§	720§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Prostatic adenoma (前立腺腺腫)	Empa 10mg	53649	73/M	6*	73*	68*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	64881	59/M	342*	357*	16*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Rectal adenocarcinoma (直腸腺癌)	Empa 10mg	59910	80/M	950*	1350§	401§	Sev	No	Disc	No	Nrec&	No	Other
	Post trt	62513	56/M	9*	653*	645*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	65127	72/M	894*	1013§	120§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Imm thrt
	Empa 10mg	67665	65/M	38*	197*	160*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp/Other
Rectal cancer (直腸癌)	Empa 10mg	52485	68/M	463*	1394§	932§	Sev	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 10mg	55917	72/M	134*	1429§	1296§	Sev	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Disabl/Req hsp
	Empa 10mg	63171	55/M	281*	887§	607§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Renal cancer metastatic (遠隔転移を伴う腎癌)	Empa 10mg	52250	64/M	399*	1221§	823§	Mod	No	Disc	Yes	Unk	No	Other
Renal cell carcinoma (腎細胞癌)	Empa 10mg	58996	81/M	450*	1281§	832§	Sev	No	Disc	No	Nrec&	No	Other
	Empa 10mg	62758	70/M	7*	85*	79*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Salivary gland adenoma (唾液腺腫)	Empa 10mg	59601	66/F	268*	378*	111*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Small cell lung cancer (小細胞肺癌)	Empa 10mg	50172	72/M	812*	844§	33§	Sev	No	Disc	Yes	Unk	No	Req hsp
Splenic marginal zone lymphoma (脾臓周辺帯リンパ腫)	Empa 10mg	51344	67/M	867*	1505§	639§	Mod	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Squamous cell carcinoma (扁平上皮癌)	Empa 10mg	50627	79/M	540*	914*	80*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	50632	72/M	1337*	1337*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	56544	66/M	114*	150*	37*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	56605	77/M	346*	429*	84*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	56764	63/F	261*	261*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	60120	73/F	265*	265*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Squamous cell carcinoma of lung (肺扁平上皮癌)	Empa 10mg	51235	72/M	241*	351*	111*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Empa 10mg	56854	79/M	724*	725*	2*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 10mg	64616	67/F	328*	463*	136*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Imm thrt/Req hsp/Other
Squamous cell carcinoma of skin (皮膚有棘細胞癌)	Empa 10mg	50632	72/M	1112*	1337*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	55959	84/M	776*	784*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57808	77/M	15*	22*	8*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	59311	69/M	899*	1081*	183*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Squamous cell carcinoma of the oral cavity (口腔内扁平上皮癌)	Empa 10mg	60661	69/F	470*	960*	491*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Other
Transitional cell carcinoma (移行上皮癌)	Empa 10mg	51347	65/M	345*	750*	53*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)/													
Anaemia (貧血)	Empa 10mg	50373	72/M	580*	583*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	50939	69/M	953*	1177§	225§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 10mg	51582	75/F	197*	212*	16*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55932	78/M	953*	1179§	227§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Empa 10mg	57214	77/M	372*	529§	158§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Other
	Empa 10mg	58602	74/M	467*	474*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	63481	57/F	481*	488*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	69141	69/M	63*	97*	25*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Coagulopathy (凝血異常)	Empa 10mg	50753	52/M	1442*	1444*	3*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Febrile neutropenia (発熱性好中球減少症)	Empa 10mg	52485	68/M	1136*	1154*	19*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hypocoagulable state (凝固低下状態)	Empa 10mg	65127	72/M	760*	765*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Iron deficiency anaemia (鉄欠乏性貧血)	Empa 10mg	50392	72/M	563*	1191§	629§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Microcytic anaemia (小球性貧血)	Empa 10mg	55528	66/F	495*	498*	4*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	66563	65/M	85*	197*	113*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Normochromic normocytic anaemia (正色素性正球性貧血)	Empa 10mg	50261	73/M	298*	865*	226*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Thrombocytopenia (血小板減少症)	Empa 10mg	53014	55/F	367*	378*	12*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Immune system disorders (免疫系障害)/													
Anaphylactic reaction (アナフィラキシー反応)	Empa 10mg	50647	53/F	292*	293*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Anaphylactic shock (アナフィラキシーショック)	Empa 10mg	54873	58/M	120*	124*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Endocrine disorders (内分泌障害)/													
Basedow's disease (バセドウ病)	Empa 10mg	55486	71/F	913*	916*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hyperparathyroidism (副甲状腺機能亢進症)	Empa 10mg	69612	62/M	183*	184*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)/													
Decreased appetite (食欲減退)	Empa 10mg	59084	57/F	955*	1086*	75*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Dehydration (脱水)	Empa 10mg	50773	78/F	17*	19*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	50901	71/M	659*	665*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	51232	72/F	1104*	1106§	3§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Post trt	55363	75/M	549*	553*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	59415	68/M	1151*	1154*	4*	Mod	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Diabetes mellitus (糖尿病)	Empa 10mg	50498	56/M	564*	603*	40*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55536	60/M	575*	580*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	69141	69/M	433*	437*	5*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Diabetes mellitus inadequate control (コントロール不良の糖尿病)	Empa 10mg	50261	73/M	287*	865*	579*	Mild	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	50524	69/M	417*	1137§	721§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 10mg	53724	44/M	605*	608*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	54565	60/M	209*	336*	12*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55824	78/F	709*	716*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55837	69/M	242*	246*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	62503	65/M	740*	742*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 10mg	67283	72/M	374*	899§	526§	Mod	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Diabetic complication (糖尿病合併症)	Empa 10mg	67291	64/M	217*	882§	666§	Mod	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Diabetic ketoacidosis (糖尿病性ケトアシドーシス)	Empa 10mg	56616	69/M	267*	273*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	61140	63/M	644*	661*	18*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	62970	65/M	972*	973*	2*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Diabetic metabolic decompensation (糖尿病性代謝代償不全)	Empa 10mg	68702	60/F	747*	751*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hyperglycaemia (高血糖)	Empa 10mg	55551	77/F	525*	530*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55806	76/M	189*	960*	212*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	56616	69/M	34*	612*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57731	57/M	568*	575*	8*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	68977	57/M	44*	45*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hyperkalaemia (高カリウム血症)	Off trt	57214	77/M	683*	688*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	62698	70/M	921*	922*	2*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Hypervolaemia (血液量増加症)	Empa 10mg	67138	77/M	142*	198*	57*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Imm thrt/Req hsp
Hypoglycaemia (低血糖症)	Empa 10mg	50059	58/F	5	1351*	102*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt
	Empa 10mg	51006	74/M	27	117*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Other
	Empa 10mg	52405	70/F	182	834*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt
	Empa 10mg	53393	59/F	11	118*	6*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	54415	47/F	33	1133*	291*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Empa 10mg	55824	78/F	710	710*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	56203	71/M	31	1156*	6*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt
	Empa 10mg	56906	75/M	12	541*	17*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57502	58/M	36	36*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	59072	56/F	246	825*	24*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hypomagnesaemia (低マグネシウム血症)	Empa 10mg	65590	68/F	26*	27*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hyponatraemia (低ナトリウム血症)	Empa 10mg	57260	77/F	544*	549*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 10mg	60539	67/M	762*	1071*	231*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Lactic acidosis (乳酸アシドーシス)	Off trt	59072	56/F	782*	790*	9*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Obesity (肥満)	Off trt	57401	53/M	1078*	1092*	15*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	58258	63/M	1036*	1042*	7*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Psychiatric disorders (精神障害)/													
Anxiety (不安)	Empa 10mg	56001	52/M	21*	24*	4*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Confusional state (錯乱状態)	Off trt	50386	71/M	846*	862*	17*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	52405	70/F	834	834*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt
	Off trt	59072	56/F	782*	784*	3*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Delirium (譫妄)	Empa 10mg	56601	78/F	317*	319*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	61421	68/M	1161*	1258§	98§	Sev	No	None	No	Unk	No	Req hsp
Depression (うつ病)	Empa 10mg	56616	69/M	186*	987§	802§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Major depression (大うつ病)	Empa 10mg	50577	66/M	660*	1086§	427§	Sev	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Mental status changes (精神状態変化)	Empa 10mg	50803	58/F	2*	4*	3*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Rapid eye movements sleep abnormal (レム睡眠異常)	Empa 10mg	51645	66/M	1240*	1242*	3*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Suicide attempt (自殺企図)	Empa 10mg	52130	67/M	461*	462*	2*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
Nervous system disorders (神経系障害)/													
Amnesia (健忘)	Empa 10mg	55848	59/M	1308*	1399§	92§	Sev	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
Brain stem haemorrhage (脳幹出血)	Empa 10mg	68590	77/M	501*	501*	1*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
Brain stem infarction (脳幹梗塞)	Empa 10mg	67282	45/M	760*	766*	7*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
Carotid artery stenosis (頚動脈狭窄)	Empa 10mg	50753	52/M	427*	428*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	50908	55/M	569*	569*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Empa 10mg	52456	63/F	65*	174*	110*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57818	65/F	275*	295*	21*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	59148	58/M	1091*	1379§	289§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Other
	Empa 10mg	61324	70/M	138*	151*	14*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	999999	63/M	678*	683*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Carotid artery thrombosis (頚動脈血栓症)	Empa 10mg	65598	74/M	109*	109*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Carpal tunnel syndrome (手根管症候群)	Empa 10mg	56541	56/M	392*	463*	72*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Cerebellar infarction (小脳梗塞)	Empa 10mg	53910	52/M	83*	91*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55459	66/M	733*	736*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cerebral artery occlusion (大脳動脈閉塞)	Empa 10mg	55863	57/M	1387*	1396*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cerebral infarction (脳梗塞)	Empa 10mg	50908	55/M	569*	590§	22§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Prol hsp
	Empa 10mg	50932	71/M	567*	641*	75*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 10mg	52135	50/M	89*	129*	41*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 10mg	53346	60/F	314*	317*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	53364	61/F	682*	1436§	755§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 10mg	57868	63/M	362*	366*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	61003	60/F	564*	564*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cerebral ischaemia (脳虚血)	Empa 10mg	51296	48/F	406*	675*	270*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	55433	64/M	1214*	1310§	97§	Sev	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Imm thrt
	Empa 10mg	59421	51/M	604*	611*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cerebrovascular accident (脳血管発作)	Off trt	50232	68/M	729*	754*	26*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	50336	47/M	19*	22*	4*	Sev	No	None	No	Seq	No	Req hsp
	Empa 10mg	50408	81/F	212*	218*	7*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	50667	52/M	523*	523*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	50753	52/M	401*	409*	7*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 10mg	51128	76/M	338*	431*	94*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Empa 10mg	51183	71/M	219*	222*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	51325	74/M	625*	628*	4*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Off trt	51465	69/F	182*	188*	7*	Mod	No	Disc	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	52021	65/M	361*	372*	12*	Mild	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	52148	55/M	39*	43*	5*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	53278	76/M	604*	613*	10*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Empa 10mg	53572	64/M	986*	996§	11§	Sev	No	None	No	Unk	No	Req hsp
	Empa 10mg	53616	65/F	1018*	1026*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	53952	64/M	1021*	1245*	225*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 10mg	53999	60/M	534*	1373§	840§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 10mg	54258	57/F	571*	665*	95*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	54396	71/M	319*	323*	5*	Sev	No	None	No	Seq	No	Req hsp
	Empa 10mg	54565	60/M	332*	332*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55835	67/F	90*	884§	795§	Mod	No	None	Yes	Nrec#	No	Disabl
	Empa 10mg	56314	61/M	220*	223*	4*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	56609	56/F	683*	921§	239§	Sev	No	Disc	Yes	Unk	No	Req hsp
	Post trt	56762	63/M	52*	101*	50*	Sev	No	None	No	Unk	No	Disabl
	Empa 10mg	57211	42/M	629*	632*	4*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 10mg	57636	53/F	92*	105*	14*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57737	59/M	484*	549*	66*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	58162	63/F	302*	308*	7*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	58936	77/F	1043*	1065*	23*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	60529	54/M	363*	1301§	939§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 10mg	62473	51/M	303*	308*	6*	Mild	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 10mg	62532	54/M	43*	47*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	63482	68/F	220*	1096§	877§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Post trt	63547	81/M	342*	347*	6*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Empa 10mg	64673	63/F	639*	641*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	64935	41/F	66*	73*	8*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	64969	64/M	539*	545*	7*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 10mg	65487	71/M	73*	78*	6*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	66554	73/M	43*	58*	16*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	66563	65/M	175*	412*	238*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	67106	71/M	570*	789§	220§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 10mg	67137	64/F	39*	40*	2*	Sev	No	Disc	No	Seq	No	Disabl/Req hsp
	Empa 10mg	67302	62/F	481*	498*	18*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	67381	54/M	631*	643*	13*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Post trt	67572	74/M	794*	832*	39*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
	Empa 10mg	69044	57/M	286*	312*	27*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Post trt	70368	70/F	566*	587*	22*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cerebrovascular disorder (脳血管障害)	Empa 10mg	60534	59/M	1032*	1032*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
Cerebrovascular insufficiency (脳血管不全)	Empa 10mg	57721	63/M	777*	784*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cervical radiculopathy (頚髄神経根障害)	Empa 10mg	50766	47/M	1237*	1240*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Dementia Alzheimer's type (アルツハイマー型認知症)	Empa 10mg	50627	79/M	807*	1496*	690*	Mild	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
Diabetic neuropathy (糖尿病性ニューロパチー)	Empa 10mg	52456	63/F	268*	276*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	58420	52/F	554*	564*	11*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Dizziness (浮動性めまい)	Empa 10mg	52148	55/M	33*	199*	167*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	54565	60/M	567*	569*	3*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55966	76/M	895*	898*	4*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	56206	78/M	67*	67*	1*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	59766	60/M	1001*	1285§	285§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 10mg	68955	75/M	673*	682*	10*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	69090	79/M	159*	160*	2*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	999999	63/M	671*	683*	13*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Dysarthria (構語障害)	Empa 10mg	52453	65/M	426*	431*	6*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Embolic cerebral infarction (塞栓性脳梗塞)	Off trt	55932	78/M	830*	1179§	350§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Embolic stroke (塞栓性脳卒中)	Empa 10mg	54227	58/M	1142*	1146*	5*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Epilepsy (てんかん)	Empa 10mg	55665	67/M	43*	43*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57731	57/M	43*	50*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Headache (頭痛)	Empa 10mg	61521	68/M	849*	853*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hemiplegia (片麻痺)	Empa 10mg	55006	62/M	459*	492§	34§	Sev	No	Disc	Yes	Unk	No	Req hsp
Hydrocephalus (水頭症)	Empa 10mg	55863	57/M	438*	1474§	1037§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Hypoaesthesia (感覚鈍麻)	Empa 10mg	52148	55/M	33*	199*	167*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Hypotonia (筋緊張低下)	Empa 10mg	58288	71/M	598*	622*	25*	Mod	Yes	Disc	No	Rcver	No	Other
Ischaemic cerebral infarction (虚血性脳梗塞)	Empa 10mg	67641	69/M	251*	273*	23*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	Empa 10mg	51410	49/F	11*	459*	449*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	53642	75/F	393*	408*	16*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	53675	71/F	504*	507*	4*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Empa 10mg	55837	69/M	252*	270*	19*	Sev	No	Disc	No	Seq	No	Req hsp
	Empa 10mg	55863	57/M	169*	179*	11*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55962	61/M	1117*	1120*	4*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	56154	65/M	204*	211*	8*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Prol hsp
	Empa 10mg	58124	56/M	369*	382*	14*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
	Post trt	58434	64/M	1036*	1044*	9*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Empa 10mg	58527	64/F	445*	785§	341§	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Imm thrt/Disabl/Req hsp
	Off trt	59461	62/M	747*	759*	13*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Empa 10mg	59866	63/M	943*	949*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	61137	73/M	455*	456§	2§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 10mg	61140	63/M	438*	452*	15*	Mild	No	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 10mg	62783	71/M	685*	693*	9*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 10mg	62922	65/M	344*	463*	120*	Sev	Yes	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 10mg	67486	73/M	611*	634*	24*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Imm thrt/Req hsp
	Empa 10mg	67952	68/F	162*	163*	2*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Lacunar infarction (ラクナ梗塞)	Post trt	56348	62/M	847*	850*	4*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Muscle spasticity (筋痙直)	Empa 10mg	68441	36/F	285*	882§	598§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Myoclonus (ミオクローヌス)	Empa 10mg	55959	84/M	872*	875*	4*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Nerve root compression (神経根圧迫)	Empa 10mg	54687	66/M	367*	390*	24*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Paraplegia (対麻痺)	Empa 10mg	59761	60/M	64*	141*	78*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Partial seizures (部分発作)	Empa 10mg	54258	57/F	571*	665*	95*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Presyncope (失神寸前の状態)	Empa 10mg	59612	64/F	530*	531*	2*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Radiculopathy (神経根障害)	Empa 10mg	54399	61/M	29*	37*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Sciatica (坐骨神経痛)	Empa 10mg	55081	57/M	778*	957*	180*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	67548	52/F	331*	337*	7*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Seizure (痙攣発作)	Empa 10mg	50201	63/M	712*	1569§	665§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Other

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 10mg	52021	65/M	796*	796*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	52490	76/F	144*	747*	2*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	54565	60/M	332*	332*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	56724	54/M	981*	981*	1*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp/Prol hsp
	Empa 10mg	57731	57/M	20*	20*	1*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	63131	67/M	33*	33*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Subarachnoid haemorrhage (くも膜下出血)	Post trt	50908	55/M	576*	590§	15§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Imm thrt/Prol hsp
	Empa 10mg	50986	69/M	1222*	1252*	31*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	56714	63/M	171*	174*	4*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
Syncope (失神)	Empa 10mg	50433	64/M	963*	963*	1*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	51263	66/F	882*	884*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	51941	69/F	299*	299*	1*	Sev	Yes	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55486	71/F	958*	958*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt
	Empa 10mg	55806	76/M	189*	198*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	59415	68/M	1151*	1154*	4*	Mod	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	61286	64/M	221*	221*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	61421	68/M	304*	736*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	63665	51/M	551*	553*	3*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp/Prol hsp
Thalamic infarction (視床梗塞)	Off trt	54565	60/M	119*	125*	7*	Mild	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Thrombotic stroke (血栓性脳卒中)	Post trt	51465	69/F	202*	268*	67*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作)	Empa 10mg	50208	77/F	1053*	1055*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	50761	58/F	1373*	1376*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	51128	76/M	108*	113*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	51325	74/M	636*	640*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	52485	68/M	1046*	1046*	1*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	54565	60/M	673*	674*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 10mg	54712	57/M	473*	504*	32*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	54769	67/M	1074*	1074*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Empa 10mg	55486	71/F	833*	840*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	56025	71/F	194*	197*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	56516	72/F	820*	823*	4*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	56653	63/M	1002*	1002*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57790	74/M	432*	439*	8*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	58162	63/F	299*	317*	11*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Other/Req hsp
	Empa 10mg	59326	70/F	524*	527*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	61586	67/M	132*	132*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	61641	68/F	841*	841*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	61840	61/M	222*	343*	122*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	62916	80/M	757*	757*	1*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	65006	75/M	300*	302*	3*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	65598	74/M	108*	108*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	66746	79/F	195*	197*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	68524	72/M	43*	43*	1*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Other
Vertebral artery dissection (椎骨動脈解離)	Empa 10mg	56714	63/M	171*	174*	4*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
Vertebral artery stenosis (椎骨動脈狭窄)	Empa 10mg	59148	58/M	1091*	1379§	289§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Other
Eye disorders (眼障害)/													
Amaurosis (黒内障)	Empa 10mg	68771	51/M	258*	869§	612§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Cataract (白内障)	Empa 10mg	51124	76/F	325*	327*	3*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	53282	70/M	1195*	1195*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	53391	64/M	1348*	1350*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	53982	64/M	703*	1402*	700*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55914	83/F	556*	557*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57633	70/M	454*	489*	4*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	58527	64/F	163*	184*	22*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Off trt	60167	71/M	414*	489*	76*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 10mg	64894	60/M	274*	949§	676§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 10mg	68647	73/F	204*	281*	78*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	69141	69/M	349*	365*	4*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	69709	54/M	264*	594*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other/Req hsp
	Empa 10mg	69796	61/M	503*	504*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Diabetic retinopathy (糖尿病網膜症)	Empa 10mg	58534	59/F	100*	104*	5*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
Glaucoma (緑内障)	Empa 10mg	53572	64/M	348*	996§	649§	Mild	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Empa 10mg	55464	65/M	265*	268*	4*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55503	65/M	185*	265*	24*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Macular oedema (黄斑浮腫)	Empa 10mg	55459	66/M	705*	1373§	669§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Retinal artery occlusion (網膜動脈閉塞)	Empa 10mg	51410	49/F	11*	459*	449*	Mild	No	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
Retinal detachment (網膜剥離)	Post trt	50463	66/M	1442*	1449*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	52161	68/M	1317*	1478§	162§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 10mg	52591	63/M	255*	257*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	64894	60/M	274*	283*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Retinoschisis (網膜分離症)	Empa 10mg	60167	71/M	886*	1128§	243§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Vitreous haemorrhage (硝子体出血)	Off trt	60167	71/M	414*	594*	84*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Vitreous opacities (硝子体混濁)	Empa 10mg	55914	83/F	641*	644*	4*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	60167	71/M	494*	499*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	68647	73/F	204*	281*	78*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)/													
Sudden hearing loss (突発性難聴)	Empa 10mg	66941	71/M	869*	875*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Vertigo (回転性めまい)	Empa 10mg	59766	60/M	1001*	1285§	285§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 10mg	68401	74/M	701*	702*	2*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Cardiac disorders (心臓障害)/													
Acute coronary syndrome (急性冠動脈症候群)	Empa 10mg	50944	63/M	1215*	1220*	6*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 10mg	51881	60/M	883*	893*	11*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp/Prol hsp
	Empa 10mg	53909	60/M	606*	611*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	53910	52/M	83*	91*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	58148	48/F	80*	80*	1*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	58289	59/M	1148*	1151*	4*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	61140	63/M	645*	653*	9*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Post trt	64611	61/F	989*	993*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Empa 10mg	68774	59/M	169*	174*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Empa 10mg	69612	62/M	438*	442*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	Empa 10mg	50773	78/F	620*	634*	15*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	50801	65/M	902*	902*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	50908	55/M	569*	569*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	51615	84/F	236*	267§	32§	Mild	No	None	Yes	Unk	No	Prol hsp
	Off trt	52342	66/F	1010*	1018*	9*	Sev	No	Disc	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	52483	62/M	1176*	1180*	5*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	52497	69/M	227*	230*	2*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp/Prol hsp
	Empa 10mg	53523	69/F	831*	841*	11*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Empa 10mg	53671	60/F	521*	533*	13*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Off trt	53678	49/M	194*	207*	14*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	53909	60/M	658*	661*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	53982	64/M	1213*	1215*	3*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	54227	58/M	1142*	1151*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	54823	69/M	803*	810*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Empa 10mg	55351	70/M	1049*	1064*	16*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 10mg	55790	56/M	10*	10*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Off trt	55806	76/M	867*	876*	10*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57049	61/M	940*	940*	1*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57090	64/M	613*	637*	25*	Sev	Yes	Disc	Yes	Seq	No	Imm thrt/Disabl/Req hsp
	Empa 10mg	57231	75/M	898*	901*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	57926	69/M	72*	73*	2*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Empa 10mg	58512	66/M	804*	804*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Empa 10mg	58985	77/M	782*	785*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	60582	62/M	25*	30*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	61079	51/F	745*	762*	18*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	62468	53/M	769*	787*	19*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	62503	65/M	577*	581*	5*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	62663	63/M	571*	578*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt
	Empa 10mg	62901	56/F	1033*	1056*	24*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Off trt	64052	61/M	107*	111*	5*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	67915	73/M	602*	606*	5*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	69392	59/F	614*	629*	16*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Angina pectoris (狭心症)	Empa 10mg	50208	77/F	943*	947*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	50263	51/M	368*	457*	90*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	50963	72/M	1310*	1310*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	51018	65/M	371*	390*	20*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	51141	65/M	588*	1486§	899§	Mod	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 10mg	52550	63/M	488*	659*	172*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	53644	73/M	568*	673*	24*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	53657	74/M	14*	28*	15*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	54465	56/M	664*	675*	12*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	54487	61/F	748*	885§	138§	Mod	No	None	No	Nrec&	No	Other
	Empa 10mg	55206	78/F	1146*	1146*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55304	68/F	337*	346*	10*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 10mg	56157	76/M	375*	606*	43*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	56465	63/M	383*	412*	30*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	56724	54/M	91*	93*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	56934	63/F	494*	502*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57731	57/M	135*	150*	16*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	58088	69/M	626*	629*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	58522	71/M	586*	593*	8*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	58534	59/F	161*	163*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	58601	78/M	884*	886*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	58803	67/M	257*	258*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Empa 10mg	59972	71/M	14*	897*	11*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 10mg	60316	51/M	577*	579*	3*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	60992	57/F	342*	348*	7*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	61048	77/M	788*	791*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	62106	61/M	793*	801*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	62624	64/M	707*	714*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	63881	57/M	677*	781*	105*	Mild	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	64201	64/M	343*	344*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	65010	44/M	645*	855*	211*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	65301	61/M	796*	848*	53*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	65833	58/M	73*	118*	46*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	68446	63/F	565*	616*	52*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	68564	73/M	292*	293*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	70178	66/F	153*	156*	4*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Angina unstable (不安定狭心症)	Empa 10mg	50368	55/M	1200*	1205*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	50389	49/M	407*	434*	28*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	50944	63/M	1215*	1394§	180§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Off trt	51443	70/F	834*	843*	10*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	51466	60/M	186*	193*	8*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	51496	55/M	1092*	1099*	8*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	51582	75/F	856*	882*	22*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 10mg	52163	68/M	19*	20*	2*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	52456	63/F	1148*	1163*	16*	Mod	No	Disc	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	52601	62/M	388*	394*	7*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	52603	77/F	182*	760*	38*	Mod	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	52616	66/F	266*	283*	18*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	53065	54/M	312*	313*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	53244	62/F	962*	963*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	53291	65/M	419*	560*	142*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	53536	58/M	1021*	1035*	15*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Empa 10mg	53566	61/M	959*	973*	15*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	53727	64/M	193*	194*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	53843	59/F	444*	446*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	53903	56/M	1125*	1128*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	53919	60/M	452*	1155*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	53972	60/F	10*	16*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	53982	64/M	1235*	1237*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	54012	55/M	8*	20*	13*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	54324	66/F	267*	442*	17*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	54867	64/M	882*	890*	9*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55071	52/F	55*	748*	23*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55144	56/F	288*	868*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	55212	63/M	663*	671*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Empa 10mg	55648	71/F	251*	253*	3*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	56042	63/M	595*	597*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Other
	Empa 10mg	56149	69/F	763*	779*	17*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	56938	59/M	361*	365*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	56940	76/M	544*	549*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	56976	77/F	76*	86*	11*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57501	55/M	1248*	1250*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57562	64/M	85*	1379§	386§	Mod	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 10mg	57582	61/M	683*	690*	8*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57786	54/M	117*	144*	28*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	58162	63/F	488*	504*	17*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	58288	71/M	337*	340*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	58527	64/F	201*	414*	214*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	58531	63/F	476*	625*	150*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	58673	53/F	650*	653*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	58982	52/M	555*	562*	8*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	58985	77/M	884*	897*	14*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	59872	59/F	363*	377*	15*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	60006	55/F	846*	853*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	61401	54/M	1148*	1172*	25*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	61464	70/M	14*	17*	4*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	61607	68/F	208*	211*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Empa 10mg	61796	59/M	948*	1025*	23*	Mod	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	62082	62/M	509*	519*	11*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	62326	85/M	1035*	1175§	141§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 10mg	62624	64/M	1123*	1125*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	62650	57/F	167*	169*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	62747	62/M	643*	657*	15*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	62901	56/F	143*	145*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	63018	57/M	419*	496*	12*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	63019	57/F	950*	1131*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	63043	48/M	882*	982*	101*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	63081	65/M	525*	805*	28*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp/Req hsp
	Empa 10mg	63090	66/F	395*	796*	8*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	63096	57/F	738*	803*	18*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	63099	61/F	210*	231*	22*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	63122	62/F	307*	320*	14*	Mild	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	63187	62/F	93*	97*	5*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 10mg	63665	51/M	551*	553*	3*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp/Prol hsp
	Empa 10mg	64008	61/M	67*	67*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	64611	61/F	589*	591*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	64903	57/M	365*	757*	393*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	65044	55/F	726*	740*	15*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	65590	68/F	307*	311*	5*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	67443	80/F	242*	835*	25*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	67503	58/M	349*	359*	11*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	67786	47/M	204*	206*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	68149	75/F	585*	599*	15*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	68605	66/M	52*	87*	36*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	68992	62/F	655*	660*	6*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	69093	54/M	748*	751*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	69522	64/M	263*	272*	10*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	69657	49/F	514*	695§	182§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Arrhythmia (不整脈)	Empa 10mg	50385	67/M	786*	786*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55837	69/M	242*	246*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	61196	73/F	675*	675*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Empa 10mg	62503	65/M	934*	936*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	64603	65/M	647*	649*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
Arteriosclerosis coronary artery (冠動脈硬化症)	Empa 10mg	50908	55/M	493*	499*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Atrial fibrillation (心房細動)	Empa 10mg	50524	69/M	365*	927*	266*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	50753	52/M	1096*	1444*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	50773	78/F	620*	634*	15*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	51260	76/F	206*	206*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Empa 10mg	52252	58/M	909*	1429§	521§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 10mg	53098	53/M	551*	553*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	53644	73/M	555*	1429§	875§	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	53671	60/F	196*	732*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Off trt	53962	59/M	616*	679*	64*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	54227	58/M	1142*	1146*	5*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	54912	60/F	144*	144*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55486	71/F	850*	959*	64*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55994	63/M	320*	1342*	1023*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57194	68/M	1049*	1146*	98*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57624	73/M	280*	499§	220§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 10mg	58288	71/M	535*	539*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	59979	66/M	271*	288*	18*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Post trt	61105	75/F	768*	778*	11*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	61902	62/F	454*	622*	169*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	62901	56/F	165*	166*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	64603	65/M	645*	647*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	66924	54/M	12*	12*	1*	Mild	Yes	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	67785	66/M	758*	761*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	68967	52/M	343*	347*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	69481	64/M	282*	282*	1*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Other
Atrial flutter (心房粗動)	Empa 10mg	50753	52/M	526*	527*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	53577	67/M	106*	128*	23*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55741	49/M	553*	561*	9*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	56761	49/M	671*	672*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	62624	64/M	329*	334*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	64619	85/M	88*	91*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	67364	60/F	461*	473*	13*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Atrial tachycardia (心房頻脈)	Empa 10mg	55486	71/F	379*	401*	23*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Atrial thrombosis (心房血栓症)	Off trt	59461	62/M	745*	759*	15*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Atrioventricular block (房室ブロック)	Empa 10mg	50627	79/M	197*	218*	22*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55966	76/M	734*	736*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Atrioventricular block complete (完全房室ブロック)	Off trt	53982	64/M	1235*	1277*	43*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	60586	68/M	1247*	1277§	31§	Mild	No	None	No	Nrec&	No	Other

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Atrioventricular block first degree (第一度房室ブロック)	Off trt	52479	55/F	970*	1176§	207§	Sev	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Atrioventricular block second degree (第二度房室ブロック)	Empa 10mg	51461	66/M	1339*	1340*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	69798	72/M	144*	157*	14*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
Bradycardia (徐脈)	Empa 10mg	52101	67/M	832*	837*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	68524	72/M	25*	45*	21*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cardiac arrest (心停止)	Empa 10mg	50908	55/M	569*	569*	1*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Imm thrt
	Post trt	56025	71/F	203*	203*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	57748	82/M	428*	428*	1*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Empa 10mg	58067	62/M	767*	767*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Empa 10mg	58624	68/F	1102*	1132*	31*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Empa 10mg	59174	66/M	1028*	1037*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt
Cardiac asthma (心臓性喘息)	Post trt	58881	72/M	1100*	1100*	1*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
Cardiac disorder (心障害)	Empa 10mg	60215	70/M	160*	197*	38*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cardiac failure (心不全)	Empa 10mg	50524	69/M	854*	862*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	50908	55/M	546*	548*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	51183	71/M	51*	62*	12*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	51186	68/M	1443*	1452*	10*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	51263	66/F	1230*	1340*	19*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	51368	71/M	1042*	1045*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	51465	69/F	201*	268*	68*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Empa 10mg	52096	41/M	217*	1291§	1075§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Other
	Empa 10mg	52101	67/M	489*	503*	15*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	52194	64/M	1371*	1375*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	52254	65/M	118*	825*	12*	Mod	Yes	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Empa 10mg	52544	69/M	518*	527*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	52594	60/M	376*	1366*	991*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	53522	71/M	312*	324*	13*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	53523	69/F	477*	879*	30*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Post trt	53536	58/M	1021*	1035*	15*	Mod	No	Disc	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	53566	61/M	825*	973*	149*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	53572	64/M	865*	894*	24*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp/Other
	Empa 10mg	53774	59/M	598*	730§	101§	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
	Post trt	53852	63/M	371*	372*	2*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
	Empa 10mg	54033	59/M	365*	377*	13*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	54867	64/M	1014*	1020*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55556	62/M	252*	265*	14*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55932	78/M	1179*	1179*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Empa 10mg	57124	76/F	407*	414*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57624	73/M	280*	287*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	58624	68/F	1102*	1132*	31*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Imm thrt/Req hsp
	Empa 10mg	59645	66/M	1209*	1305§	97§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 10mg	59683	63/M	340*	1224§	885§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Other
	Empa 10mg	59916	62/M	639*	1231§	593§	Sev	Yes	None	Yes	Nrec&	No	Other
	Post trt	59989	65/F	857*	860*	4*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	61105	75/F	768*	778*	11*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	61140	63/M	608*	662§	55§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Other
	Post trt	63764	63/M	518*	565*	48*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	65126	78/M	623*	623*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	65127	72/M	386*	387*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	65273	58/M	241*	243*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	67547	55/M	855*	863*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	67909	59/M	558*	583*	26*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	67915	73/M	606*	613*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	68524	72/M	25*	45*	21*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	69141	69/M	63*	66*	4*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Other
Cardiac failure acute (急性心不全)	Empa 10mg	51263	66/F	1123*	1127*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	53098	53/M	551*	553*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	58512	66/M	804*	804*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 10mg	63018	57/M	493*	496*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Empa 10mg	58522	71/M	410*	593*	184*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	58527	64/F	351*	582*	232*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Empa 10mg	58534	59/F	620*	632*	13*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	63764	63/M	129*	140*	12*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Empa 10mg	50144	61/F	322*	326*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Empa 10mg	50524	69/M	420*	424*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	53852	63/M	317*	321*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	54227	58/M	1145*	1473§	329§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 10mg	54376	55/M	603*	862*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Other
	Empa 10mg	55120	63/M	266*	271*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	55837	69/M	242*	246*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55994	63/M	252*	256*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	56938	59/M	343*	344*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57214	77/M	370*	401*	32*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57260	77/F	267*	274*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57868	63/M	877*	1161*	14*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57944	54/M	156*	798*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	58762	67/M	280*	1348*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Other
	Empa 10mg	58968	56/M	181*	1275§	1095§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Other
	Empa 10mg	59454	80/M	504*	883§	380§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Other
	Empa 10mg	59683	63/M	128*	134*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	61286	64/M	750*	751*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	61401	54/M	1192*	1193*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	61521	68/M	702*	706*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	61796	59/M	1125*	1261§	137§	Mild	Yes	None	Yes	Nrec&	No	Other
	Empa 10mg	61902	62/F	312*	1062§	751§	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 10mg	62546	67/M	240*	321§	82§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Other

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 10mg	62688	71/M	903*	937*	35*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Post trt	63995	58/M	1031*	1034*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	64264	52/M	533*	549*	17*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt
	Empa 10mg	64603	65/M	848*	1032*	11*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Prol hsp
	Empa 10mg	65127	72/M	715*	722*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Post trt	68443	74/M	853*	872*	20*	Mod	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	69044	57/M	514*	520*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Cardio-respiratory arrest (心肺停止)	Empa 10mg	50371	51/M	1226*	1226*	1*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Empa 10mg	50673	58/M	386*	386*	1*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Empa 10mg	56289	60/M	781*	782*	2*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Empa 10mg	56854	79/M	725*	725*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Empa 25mg	999999	63/M	1052*	1052*	1*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Disabl
Cardiogenic shock (心原性ショック)	Empa 10mg	53209	62/M	682*	687*	6*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Empa 10mg	68778	60/M	757*	760*	4*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
Cardiovascular insufficiency (心血管不全)	Off trt	64892	62/M	190*	201*	12*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Coronary artery disease (冠動脈疾患)	Off trt	50801	65/M	903*	930§	28§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Prol hsp
	Empa 10mg	51543	50/M	244*	252*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Prol hsp
	Empa 10mg	52168	67/M	790*	966*	177*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	53644	73/M	568*	673*	24*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	53950	63/M	1082*	1084*	3*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55535	62/M	516*	528*	13*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55848	59/M	1133*	1134*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55852	65/M	980*	980*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	56407	72/M	390*	562§	173§	Sev	No	Disc	Yes	Unk	No	Req hsp
	Empa 10mg	56621	63/F	698*	1150*	101*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Other
	Empa 10mg	57622	62/M	237*	359*	13*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 10mg	59568	55/M	362*	530*	169*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	59972	71/M	137*	195*	16*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	59989	65/F	420*	425*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	60011	49/M	500*	501*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	60992	57/F	209*	209*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	61104	49/M	364*	371*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	64611	61/F	108*	114*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	65220	73/F	316*	573*	258*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	66462	72/M	425*	657*	233*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	70345	72/F	259*	260*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Coronary artery insufficiency (冠動脈不全)	Empa 10mg	68301	59/M	844*	877*	34*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Coronary artery occlusion (冠動脈閉塞)	Empa 10mg	55558	66/M	924*	927*	4*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57024	58/M	907*	928*	22*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	62105	74/M	719*	748*	30*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Coronary artery stenosis (冠動脈狭窄)	Empa 10mg	50908	55/M	567*	567*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57024	58/M	907*	924*	18*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57049	61/M	940*	1375§	436§	Sev	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 10mg	59972	71/M	613*	616*	4*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	63090	66/F	395*	419*	25*	Mod	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Left atrial dilatation (左房拡張)	Empa 10mg	52021	65/M	634*	663*	30*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Left ventricular failure (左室不全)	Empa 10mg	61464	70/M	14*	17*	4*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Myocardial infarction (心筋梗塞)	Empa 10mg	51011	71/F	520*	520*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	51465	69/F	110*	118*	9*	Sev	No	Disc	No	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Empa 10mg	52601	62/M	395*	399*	5*	Mod	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	53091	56/M	721*	723*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	53539	56/F	428*	434*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	53774	59/M	497*	511*	8*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 10mg	54242	65/M	1306*	1311*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	54489	51/M	706*	706*	1*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 10mg	54970	56/F	668*	674*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 10mg	55130	49/M	951*	951*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Empa 10mg	55459	66/M	1315*	1322*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55558	66/M	882*	898*	17*	Sev	No	None	No	Seq	No	Imm thrt/Req hsp
	Empa 10mg	55806	76/M	681*	694*	14*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55896	63/M	365*	1432§	1068§	Mild	No	None	No	Nrec&	No	Other
	Empa 10mg	55982	67/M	542*	547*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	56203	71/M	202*	202*	1*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	56209	62/M	581*	762*	2*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Imm thrt/Req hsp/Fatal
	Empa 10mg	56406	59/M	965*	969*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57267	69/M	389*	391*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Prol hsp
	Empa 10mg	57583	69/M	40*	59*	20*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57743	44/M	134*	135*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57968	76/M	731*	732*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	58067	62/M	767*	767*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Empa 10mg	58101	65/M	719*	719*	1*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	58256	71/F	388*	409*	22*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	58388	65/M	1138*	1138*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Empa 10mg	58624	68/F	1102*	1132*	31*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Imm thrt/Disabl/Req hsp
	Empa 10mg	58673	53/F	624*	633*	10*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	59165	49/M	1169*	1172*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	59640	69/M	908*	908*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Empa 10mg	59940	50/F	165*	363*	199*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Imm thrt
	Empa 10mg	60063	40/F	924*	924*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Empa 10mg	60217	41/M	524*	530*	7*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	60701	59/M	270*	276*	7*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	61292	58/M	203*	203*	1*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 10mg	61793	65/M	142*	148*	7*	Mod	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	61796	59/M	375*	376*	2*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	63081	65/M	522*	726*	24*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Empa 10mg	63171	55/M	143*	794*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	63416	49/M	282*	282*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Empa 10mg	63448	51/M	457*	464*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	63620	62/M	693*	699*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	64900	58/M	396*	396*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Empa 10mg	64968	68/M	149*	149*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Empa 10mg	65126	78/M	845*	849*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	65588	52/M	238*	238*	1*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	66602	78/M	40*	40*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	67466	55/M	547*	568*	22*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Post trt	68981	61/M	506*	506*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	70071	66/M	357*	357*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
Myocardial ischaemia (心筋虚血)	Empa 10mg	54206	61/F	85*	1454§	1370§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Imm thrt
	Off trt	56653	63/M	937*	960*	24*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	56761	49/M	634*	1416§	783§	Sev	No	Disc	No	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 10mg	63081	65/M	875*	1176§	302§	Mod	Yes	None	Yes	Unk	No	Other
	Empa 10mg	65382	62/F	758*	819*	62*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Imm thrt/Other
Palpitations (動悸)	Empa 10mg	62624	64/M	94*	94*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	999999	63/M	671*	683*	13*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pericardial cyst (心膜嚢胞)	Empa 10mg	54465	56/M	675*	691*	17*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pericardial effusion (心嚢液貯留)	Empa 10mg	61196	73/F	640*	675§	36§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Off trt	64052	61/M	107*	198*	23*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Silent myocardial infarction (無症候性心筋梗塞)	Empa 10mg	61048	77/M	440*	440*	1*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Imm thrt
	Empa 10mg	67813	59/M	365*	365*	1*	Sev	Yes	None	No	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	68446	63/F	567*	616*	50*	Mild	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Sinus bradycardia (洞性徐脈)	Empa 10mg	50627	79/M	197*	218*	22*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Sinus node dysfunction (洞結節機能不全)	Empa 10mg	55486	71/F	973*	987*	15*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55959	84/M	364*	544*	181*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57043	72/M	1169*	1489§	210§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Prol hsp
	Empa 10mg	57599	75/F	360*	367*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57624	73/M	280*	499§	220§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Prol hsp
Supraventricular tachycardia (上室性頻脈)	Empa 10mg	53203	55/M	1191*	1199*	9*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	54912	60/F	3*	3*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	58288	71/M	337*	337*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	62503	65/M	1013*	1015*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	66641	62/M	763*	923§	161§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Tachycardia (頻脈)	Empa 10mg	55558	66/M	273*	275*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	61079	51/F	1041*	1043*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	64619	85/M	88*	91*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Ventricular fibrillation (心室細動)	Empa 10mg	59174	66/M	1028*	1037*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt
Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Off trt	56653	63/M	937*	960*	24*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	67688	61/M	253*	258*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Vascular disorders (血管障害)/ Accelerated hypertension (進行性高血圧)	Empa 10mg	62473	51/M	886*	891*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Aortic aneurysm (大動脈瘤)	Off trt	54847	67/M	689*	930*	242*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 10mg	65006	75/M	67*	75*	9*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Imm thrt/Req hsp
	Empa 10mg	66870	63/M	717*	759*	43*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Aortic stenosis (大動脈狭窄)	Empa 10mg	58161	76/M	389*	399*	11*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	64052	61/M	1*	88*	88*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Arterial haemorrhage (動脈出血)	Empa 10mg	61288	63/M	37*	40*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Arterial occlusive disease (動脈閉塞性疾患)	Off trt	61079	51/F	779*	801*	23*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Arterial stenosis (動脈狭窄)	Off trt	50261	73/M	304*	305*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Arteriosclerosis (動脈硬化症)	Empa 10mg	61525	68/F	212*	254*	43*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Deep vein thrombosis (深部静脈血栓症)	Empa 10mg	50940	45/M	841*	845*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	56308	67/M	328*	330*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	70263	57/M	75*	545*	19*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Other
Extremity necrosis (四肢壊死)	Empa 10mg	52561	67/M	627*	670*	44*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	54489	51/M	199*	204*	2*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Disabl
	Off trt	55835	67/F	468*	468*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Empa 10mg	57214	77/M	255*	525*	271*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp/Prol hsp
Femoral artery occlusion (大腿動脈閉塞)	Empa 10mg	50336	47/M	260*	536*	27*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	50386	71/M	893*	911*	19*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55527	76/M	953*	968*	16*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Haematoma (血腫)	Empa 10mg	61196	73/F	166*	218*	53*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hypertension (高血圧)	Empa 10mg	50386	71/M	1243*	1469§	227§	Mod	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 10mg	52661	52/M	986*	989*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	59643	77/F	431*	434*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	61079	51/F	279*	562*	284*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Hypertensive crisis (高血圧クリーゼ)	Empa 10mg	51707	54/F	80*	80*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Post trt	55433	64/M	1214*	1222*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt
	Empa 10mg	61065	68/M	20*	22*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hypotension (低血圧)	Empa 10mg	51941	69/F	1155*	1158*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Empa 10mg	58145	55/M	281*	285*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	59972	71/M	263*	272*	10*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	61286	64/M	233*	237*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	62650	57/F	755*	755*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hypovolaemic shock (血液量減少性ショック)	Empa 10mg	61286	64/M	221*	225*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Intermittent claudication (間欠性跛行)	Empa 10mg	55503	65/M	992*	1000*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57787	60/F	133*	182*	50*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 10mg	65546	63/M	124*	125*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	67163	64/M	284*	331*	48*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Ischaemia (虚血)	Empa 10mg	59900	83/F	182*	182*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt
Malignant hypertension (悪性高血圧)	Empa 10mg	57342	53/M	1139*	1425§	287§	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Disabl
Orthostatic hypotension (起立性低血圧)	Empa 10mg	54309	68/M	7*	10*	4*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Off trt	61464	70/M	960*	961*	2*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	61902	62/F	457*	538*	82*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Peripheral arterial occlusive disease (末梢動脈閉塞性疾患)	Empa 10mg	50408	81/F	263*	282*	20*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	50970	65/M	364*	461*	98*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	52456	63/F	337*	1161*	14*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	53280	67/M	126*	220*	95*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	53417	61/M	802*	1284§	225§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 10mg	54331	68/F	264*	270*	7*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	54982	67/M	582*	1004*	27*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55484	53/M	1103*	1107*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55497	69/F	802*	931*	130*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55503	65/M	29*	37*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55535	62/M	122*	880*	28*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55612	61/F	442*	446*	5*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Disabl/Req hsp
	Empa 10mg	55896	63/M	61*	222*	162*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	56399	65/M	1031*	1031*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	57787	60/F	133*	182*	50*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	58534	59/F	161*	163*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	58677	59/M	509*	544*	23*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	59174	66/M	330*	567*	127*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	61608	68/M	514*	514*	1*	Mild	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 10mg	61798	54/M	631*	689*	59*	Sev	Yes	Disc	Yes	Seq	No	Disabl/Req hsp
	Empa 10mg	62801	65/F	320*	327*	8*	Mild	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 10mg	62802	57/M	687*	693*	7*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 10mg	63481	57/F	479*	522*	44*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	64201	64/M	688*	698*	11*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	65273	58/M	18*	35*	18*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Disabl/Req hsp/Prol hsp
	Post trt	67283	72/M	476*	487*	12*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	69419	64/F	553*	557*	5*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	70168	57/F	592*	645*	13*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Peripheral artery stenosis (末梢動脈狭窄)	Empa 10mg	50483	68/M	487*	522*	36*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	52045	60/M	485*	540*	56*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	56954	65/M	1046*	1047*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Peripheral artery thrombosis (末梢動脈血栓症)	Empa 10mg	53572	64/M	894*	895*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
Peripheral ischaemia (末梢性虚血)	Empa 10mg	53527	79/F	24*	55*	32*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57721	63/M	807*	811*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	58677	59/M	196*	196*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	69392	59/F	506*	575*	31*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Peripheral vascular disorder (末梢血管障害)	Empa 10mg	50743	72/M	501*	980*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	50766	47/M	1076*	1097*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	67163	64/M	629*	676*	48*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Subclavian artery stenosis (鎖骨下動脈狭窄)	Empa 10mg	50433	64/M	1135*	1174*	40*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Thrombophlebitis (血栓性静脈炎)	Empa 10mg	51605	54/M	280*	344*	65*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Thrombosis (血栓症)	Empa 10mg	53642	75/F	427*	449*	23*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	61525	68/F	217*	272*	56*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Vascular calcification (血管石灰化)	Off trt	50474	63/M	672*	1232§	561§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Venous thrombosis (静脈血栓症)	Off trt	65275	62/F	683*	685*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)/													
Acute pulmonary oedema (急性肺水腫)	Post trt	51260	76/F	206*	206*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 10mg	51466	60/M	686*	694*	9*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	52195	76/F	1302*	1302*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Empa 10mg	53523	69/F	831*	832*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55994	63/M	252*	256*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	58936	77/F	451*	459*	9*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	59989	65/F	420*	425*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Acute respiratory failure (急性呼吸不全)	Empa 10mg	56245	69/M	624*	627*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Post trt	61664	68/F	30*	31*	2*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Post trt	63764	63/M	512*	565*	54*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	68305	59/M	800*	801*	2*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Empa 10mg	68342	34/M	464*	475*	12*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Other
Allergic sinusitis (アレルギー性副鼻腔炎)	Empa 10mg	54206	61/F	1168*	1454§	287§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Asthma (喘息)	Empa 10mg	50261	73/M	295*	1578§	1284§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Prol hsp
	Empa 10mg	54206	61/F	313*	1210*	51*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	54507	66/F	745*	749*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	61105	75/F	768*	778*	11*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Bronchitis chronic (慢性気管支炎)	Empa 10mg	58496	81/F	640*	660*	21*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Prol hsp
	Empa 10mg	63764	63/M	129*	495*	18*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	Empa 10mg	50385	67/M	1338*	1348*	11*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	52101	67/M	209*	503*	88*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	52647	69/M	496*	510*	15*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	56245	69/M	624*	852*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	56716	72/M	505*	507*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	59976	55/F	454*	481*	28*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Dyspnoea (呼吸困難)	Empa 10mg	53098	53/M	199*	674§	119§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Imm thrt
	Empa 10mg	56149	69/F	491*	498*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	56206	78/M	67*	67*	1*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 10mg	57124	76/F	378*	384*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57731	57/M	783*	786*	4*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	59966	61/M	479*	489*	11*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Dyspnoea exertional (労作性呼吸困難)	Empa 10mg	50261	73/M	287*	1578§	1292§	Mod	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
Emphysema (肺気腫)	Empa 10mg	65745	70/M	405*	417*	13*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Epistaxis (鼻出血)	Empa 10mg	50500	49/M	171*	177*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57622	62/M	932*	939*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	60589	70/F	209*	231*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Haemoptysis (喀血)	Off trt	66546	64/F	248*	261*	14*	Mild	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hypoxia (低酸素症)	Empa 10mg	50392	72/M	426*	1191§	766§	Mild	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 10mg	56716	72/M	505*	507*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Lung disorder (肺障害)	Empa 10mg	51260	76/F	191*	210*	20*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pleural effusion (胸水)	Empa 10mg	61196	73/F	640*	675§	36§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Pleurisy (胸膜炎)	Empa 10mg	53571	75/M	1016*	1029*	14*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pneumonia aspiration (誤嚥性肺炎)	Post trt	56025	71/F	203*	204§	2§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Prol hsp
Pulmonary fibrosis (肺線維症)	Empa 10mg	63388	77/M	384*	957*	574*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
Pulmonary hypertension (肺高血圧症)	Empa 10mg	50716	73/M	602*	1278§	677§	Mild	No	None	No	Nrec&	No	Other
Pulmonary oedema (肺水腫)	Empa 10mg	59979	66/M	112*	291*	33*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	69141	69/M	63*	66*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Respiratory failure (呼吸不全)	Empa 10mg	50908	55/M	569*	590§	22§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Imm thrt
	Empa 10mg	59976	55/F	370*	379*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Sinus disorder (副鼻腔障害)	Empa 10mg	59925	69/F	932*	962*	31*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Sleep apnoea syndrome (睡眠時無呼吸症候群)	Empa 10mg	65833	58/M	128*	799§	672§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Vocal cord polyp (声帯ポリープ)	Empa 10mg	57206	47/F	323*	324*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Vocal cord thickening (声帯肥厚)	Empa 10mg	53950	63/M	45*	69*	25*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)/													
Abdominal hernia (腹部ヘルニア)	Empa 10mg	57585	64/M	616*	635*	20*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	69796	61/M	383*	391*	9*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Abdominal pain (腹痛)	Empa 10mg	50261	73/M	615*	1149*	535*	Mild	No	Disc	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	56981	73/M	305*	307*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 10mg	62758	70/M	452*	455*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	63349	53/M	552*	555*	4*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	67810	65/M	166*	176*	11*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Abdominal pain upper (上腹部痛)	Empa 10mg	52101	67/M	998*	1008*	11*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	65861	60/M	648*	649*	2*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	66864	78/M	548*	549*	2*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Anal fistula (痔瘻)	Empa 10mg	51805	63/M	474*	476*	3*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55212	63/M	639*	645*	7*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Ascites (腹水)	Empa 10mg	51223	73/F	44*	66*	23*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Other
	Empa 10mg	68149	75/F	605*	633§	29§	Sev	No	Disc	Yes	Unk	No	Req hsp
Colitis (大腸炎)	Empa 10mg	55535	62/M	672*	682*	11*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	56764	63/F	597*	619*	23*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Colitis ischaemic (虚血性大腸炎)	Empa 10mg	55535	62/M	672*	682*	11*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Constipation (便秘)	Empa 10mg	54687	66/M	286*	294*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	69707	62/M	502*	507*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Diarrhoea (下痢)	Empa 10mg	50753	52/M	1096*	1098*	3*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	54309	68/M	7*	8*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	54807	59/M	1186*	1187*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	59612	64/F	530*	531*	2*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	59924	52/M	861*	931*	12*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	62901	56/F	142*	144*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Diverticulum (憩室)	Empa 10mg	58602	74/M	467*	474*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Diverticulum intestinal (腸憩室)	Empa 10mg	51582	75/F	197*	273§	77§	Mild	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 10mg	55527	76/M	225*	1478§	1254§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 10mg	62653	62/M	645*	663*	19*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Duodenal ulcer (十二指腸潰瘍)	Empa 10mg	50901	71/M	944*	982§	39§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Empa 10mg	53203	55/M	1226*	1231*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Duodenal ulcer haemorrhage (出血性十二指腸潰瘍)	Off trt	54012	55/M	21*	31*	11*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Dyspepsia (消化不良)	Off trt	65785	59/M	122*	135*	14*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Faecaloma (糞塊)	Empa 10mg	56041	71/F	456*	458*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Gastric perforation (胃穿孔)	Empa 10mg	58229	70/M	860*	868*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt
Gastric polyps (胃ポリープ)	Empa 10mg	59979	66/M	354*	361§	8§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Gastric ulcer (胃潰瘍)	Empa 10mg	59710	65/F	31*	35*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Gastric ulcer perforation (穿孔性胃潰瘍)	Empa 10mg	53571	75/M	166*	174*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Gastritis (胃炎)	Empa 10mg	53898	46/M	947*	953*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	60270	72/M	122*	123*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Gastritis erosive (びらん性胃炎)	Empa 10mg	62091	60/M	98*	101*	4*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Gastrointestinal angiodysplasia (胃腸管血管異形成)	Off trt	50373	72/M	691*	700*	10*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Gastrointestinal disorder (胃腸障害)	Empa 10mg	62050	55/M	425*	425*	1*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Gastrointestinal haemorrhage (胃腸出血)	Empa 10mg	50201	63/M	68*	72*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	52886	70/M	50*	55*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	54873	58/M	363*	371*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	62091	60/M	98*	101*	4*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Gastrooesophageal reflux disease (胃食道逆流性疾患)	Empa 10mg	50052	65/M	96*	530*	435*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	50144	61/F	322*	326*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	54712	57/M	497*	759§	263§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Empa 10mg	56301	57/M	548*	550*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	60588	73/F	147*	1277§	1131§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 10mg	60992	57/F	253*	257*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	66546	64/F	435*	439*	5*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Haematemesis (吐血)	Empa 10mg	59174	66/M	136*	137*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	59401	70/M	563*	571*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Haemorrhoidal haemorrhage (痔出血)	Off trt	53774	59/M	507*	511*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Haemorrhoids (痔核)	Empa 10mg	51582	75/F	197*	273§	77§	Mod	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 10mg	52483	62/M	382*	489*	108*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Ileus (イレウス)	Empa 10mg	69796	61/M	94*	121*	28*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Incarcerated umbilical hernia (嵌頓臍ヘルニア)	Empa 10mg	53726	64/M	1168*	1191*	24*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Inguinal hernia (鼠径ヘルニア)	Empa 10mg	50464	66/M	210*	211*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57582	61/M	1051*	1053*	3*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 10mg	58317	61/M	735*	743*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	58416	67/M	949*	958*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	58602	74/M	679*	680*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Inguinal hernia strangulated (絞扼性鼡径ヘルニア)	Empa 10mg	51632	52/M	1231*	1251*	21*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Intestinal ischaemia (腸管虚血)	Empa 10mg	63131	67/M	33*	35*	3*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 10mg	64686	73/F	257*	259*	3*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
Intestinal obstruction (腸閉塞)	Empa 10mg	50052	65/M	1084*	1085*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Other
Large intestinal ulcer (大腸潰瘍)	Empa 10mg	51006	74/M	108*	139*	32*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Large intestine polyp (大腸ポリープ)	Empa 10mg	51018	65/M	1232*	1271*	40*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	52735	63/M	364*	955*	40*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55527	76/M	225*	225*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	62653	62/M	645*	663*	19*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	63573	71/M	618*	621*	4*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Localised intraabdominal fluid collection (限局性腹腔内液貯留)	Empa 10mg	65816	55/M	659*	724*	66*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Mallory-Weiss syndrome (マロリー・ワイス症候群)	Empa 10mg	53571	75/M	1002*	1015*	14*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Melaena (メレナ)	Empa 10mg	66879	66/M	443*	444*	2*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Nausea (悪心)	Empa 10mg	56981	73/M	305*	307*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57214	77/M	354*	476*	123*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	58626	73/M	45*	49*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	69090	79/M	159*	160*	2*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Oesophageal stenosis (食道狭窄)	Empa 10mg	50715	73/F	827*	829*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pancreatitis (膵炎)	Empa 10mg	50673	58/M	352*	386§	35§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Off trt	54866	59/M	59*	67*	9*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	56381	62/F	1256*	1258*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pancreatitis acute (急性膵炎)	Empa 10mg	55999	62/M	86*	757*	672*	Mild	No	Disc	No	Rcver	No	Other
Peptic ulcer (消化性潰瘍)	Empa 10mg	62747	62/M	966*	1027*	62*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	66563	65/M	107*	197*	91*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Peptic ulcer perforation (穿孔性消化性潰瘍)	Empa 10mg	55980	67/F	1193*	1203*	11*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Rectal haemorrhage (直腸出血)	Empa 10mg	50386	71/M	1336*	1336*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Empa 10mg	57731	57/M	505*	509*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Small intestinal obstruction (小腸閉塞)	Empa 10mg	56025	71/F	197*	204§	8§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Prol hsp
	Empa 10mg	57043	72/M	1169*	1175*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	65598	74/M	282*	287*	6*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Stomatitis (口内炎)	Empa 10mg	54309	68/M	8*	10*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Subileus (亜イレウス)	Empa 10mg	55559	58/M	5*	16*	12*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Thrombosis mesenteric vessel (腸間膜血栓症)	Empa 10mg	53671	60/F	732*	733*	2*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
Umbilical hernia (臍ヘルニア)	Empa 10mg	50464	66/M	210*	211*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	50496	59/F	710*	770*	61*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	50673	58/M	68*	70*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Upper gastrointestinal haemorrhage (上部消化管出血)	Empa 10mg	54227	58/M	129*	138*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	56341	71/M	644*	647*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Varices oesophageal (食道静脈瘤)	Off trt	50261	73/M	652*	1578§	927§	Mod	No	None	No	Nrec&	No	Prol hsp
Vomiting (嘔吐)	Empa 10mg	56981	73/M	305*	307*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57214	77/M	354*	476*	123*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	59612	64/F	530*	531*	2*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)/													
Bile duct stone (胆管結石)	Empa 10mg	51783	79/M	210*	220*	11*	Mild	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	54684	71/F	1049*	1240*	192*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Other
	Off trt	65818	52/M	268*	725*	128*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	69885	78/M	57*	719§	663§	Mod	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Cholecystitis (胆嚢炎)	Empa 10mg	51175	60/F	352*	355*	4*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55151	65/M	1048*	1060*	13*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	58229	70/M	860*	868*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt
	Empa 10mg	61048	77/M	171*	176*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Cholecystitis acute (急性胆嚢炎)	Empa 10mg	54377	77/M	795*	870*	76*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	56949	76/F	487*	492*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57731	57/M	29*	43*	15*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	60270	72/M	234*	239*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	60313	58/M	545*	571*	27*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	61183	68/M	1042*	1045*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	66828	77/F	575*	617*	43*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cholelithiasis (胆石症)	Empa 10mg	50500	49/M	465*	510*	46*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	51175	60/F	2*	355*	354*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	51584	78/M	331*	366*	36*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55327	80/M	903*	1022*	120*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	56393	62/M	473*	474*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57731	57/M	68*	71*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	60120	73/F	285*	290*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	60270	72/M	234*	239*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	67813	59/M	44*	56*	13*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hepatic cirrhosis (肝硬変)	Empa 10mg	50261	73/M	892*	1633§	742§	Sev	No	None	No	Seq	No	Other
	Empa 10mg	63131	67/M	33*	862§	830§	Mod	No	None	No	Nrec&	No	Other
Hepatic steatosis (脂肪肝)	Empa 10mg	60120	73/F	285*	290*	6*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Jaundice cholestatic (胆汁うっ滞性黄疸)	Empa 10mg	65818	52/M	150*	154*	5*	Mod	Yes	Disc	No	Rcver	No	Req hsp
Portal hypertension (門脈圧亢進症)	Off trt	50261	73/M	652*	1578§	927§	Mod	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)/													
Cold sweat (冷汗)	Empa 10mg	58626	73/M	45*	49*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Diabetic foot (糖尿病性足病変)	Empa 10mg	50605	69/F	332*	1214§	883§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 10mg	52194	64/M	545*	633*	59*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	53724	44/M	1264*	1372§	109§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 10mg	54922	60/M	1038*	1050*	13*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 10mg	55806	76/M	833*	1404*	204*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55835	67/F	453*	473*	21*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	59865	53/M	931*	961*	31*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 10mg	62082	62/M	190*	222*	33*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	65521	56/M	588*	654*	67*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	68305	59/M	470*	801§	332§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Erythema (紅斑)	Empa 10mg	50673	58/M	68*	70*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Erythrodermic psoriasis (乾癬性紅皮症)	Post trt	53978	59/M	1223*	1237*	15*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Leukoplakia (白斑症)	Empa 10mg	62801	65/F	369*	372*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pemphigus (天疱瘡)	Empa 10mg	59640	69/M	5*	908§	376§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Skin ulcer (皮膚潰瘍)	Empa 10mg	50922	66/M	208*	1361*	592*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Disabl
	Empa 10mg	53415	73/M	1221*	1269§	49§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 10mg	53577	67/M	170*	178*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55330	72/M	957*	1204*	248*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Empa 10mg	65521	56/M	912*	983§	72§	Mod	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 10mg	67455	66/M	156*	789§	634§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)													
Arthralgia (関節痛)	Empa 10mg	57968	76/M	520*	529*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Arthritis (関節炎)	Empa 10mg	51349	67/M	254*	264*	11*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	58074	66/M	141*	436*	296*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Back pain (背部痛)	Empa 10mg	55484	53/M	1079*	1085*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	59331	62/F	476*	491*	16*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	65871	55/F	528*	561*	34*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Bone fistula (骨瘻孔)	Empa 10mg	65401	70/F	621*	794*	174*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cervical spinal stenosis (頚部脊柱管狭窄症)	Empa 10mg	50766	47/M	1237*	1240*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Costochondritis (肋軟骨炎)	Empa 10mg	57005	63/F	3*	4*	2*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Dupuytren's contracture (デュプイトラン拘縮)	Empa 10mg	55484	53/M	443*	1167*	10*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Fistula (瘻孔)	Empa 10mg	50922	66/M	402*	583*	182*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Flank pain (側腹部痛)	Empa 10mg	61048	77/M	721*	722*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Gouty arthritis (痛風性関節炎)	Empa 10mg	54309	68/M	6*	1384§	933§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Intervertebral disc compression (椎間板圧迫)	Empa 10mg	63013	60/M	250*	265*	16*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Intervertebral disc degeneration (椎間板変性症)	Empa 10mg	69704	61/F	220*	524*	305*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Intervertebral disc protrusion (椎間板突出)	Empa 10mg	50577	66/M	420*	422*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	58937	77/M	20*	64*	45*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	59174	66/M	241*	266*	26*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 10mg	65123	52/M	926*	934*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Lower extremity mass (下肢腫瘤)	Empa 10mg	55069	59/F	36*	109*	74*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Lumbar spinal stenosis (腰部脊柱管狭窄症)	Empa 10mg	61324	70/M	301*	336*	36*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
Muscular weakness (筋力低下)	Empa 10mg	65871	55/F	528*	561*	34*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Musculoskeletal pain (筋骨格痛)	Empa 10mg	52135	50/M	405*	413*	9*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	52618	49/M	353*	356*	4*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Myalgia (筋肉痛)	Empa 10mg	52173	56/F	1290*	1400§	111§	Mod	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 10mg	61630	83/F	1010*	1072*	63*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Neck pain (頚部痛)	Empa 10mg	61521	68/M	849*	853*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	67786	47/M	65*	795*	731*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Neuropathic arthropathy (神経障害性関節症)	Empa 10mg	50940	45/M	561*	1196§	636§	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	62921	46/M	62*	204*	143*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Disabl/Req hsp
Osteoarthritis (変形性関節症)	Empa 10mg	50289	70/M	693*	924*	232*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	50385	67/M	61*	121*	61*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	50386	71/M	1028*	1132*	105*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	50716	73/M	561*	567*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	50944	63/M	1111*	1212*	102*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	50986	69/M	873*	1458§	586§	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	51346	67/M	991*	1459§	469§	Mod	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 10mg	52785	65/F	482*	496*	15*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 10mg	56042	63/M	162*	1477§	1316§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 10mg	58061	72/M	402*	495*	94*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	58242	62/M	798*	811*	14*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	58994	65/F	232*	513*	282*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 10mg	59972	71/M	412*	422*	11*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	67559	69/F	215*	505*	23*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	68955	75/M	492*	497*	6*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Osteonecrosis (骨壊死)	Empa 10mg	50940	45/M	622*	623*	2*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
Pain in extremity (四肢痛)	Empa 10mg	50942	53/F	20*	21*	2*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	53278	76/M	325*	326*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	57684	62/M	860*	863*	4*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Pathological fracture (病的骨折)	Empa 10mg	62526	68/F	566*	1220§	655§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Rhabdomyolysis (横紋筋融解症)	Empa 10mg	70047	67/M	85*	697§	613§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Other
Rotator cuff syndrome (肩回旋筋腱板症候群)	Empa 10mg	51683	56/F	990*	991*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57200	57/M	189*	191*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	58884	68/M	103*	247*	145*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	59401	70/M	563*	571*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Off trt	65785	59/M	116*	125*	10*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	68466	60/M	334*	711§	378§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Spinal column stenosis (脊柱管狭窄症)	Empa 10mg	57184	61/F	84*	91*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	62410	80/M	276*	588*	313*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp/Prol hsp
Spinal osteoarthritis (変形性脊椎症)	Empa 10mg	52456	63/F	899*	903*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Spinal pain (脊椎痛)	Empa 10mg	67169	65/M	510*	512*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Spondylolisthesis (脊椎すべり症)	Empa 10mg	59331	62/F	571*	584*	14*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Synovitis (滑膜炎)	Empa 10mg	53909	60/M	392*	414*	23*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Tenosynovitis stenosans (狭窄性腱鞘炎)	Empa 10mg	56541	56/M	518*	888*	371*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Trigger finger (弾発指)	Empa 10mg	50482	56/M	1058*	1354*	297*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)/													
Acute kidney injury (急性腎不全)	Empa 10mg	50386	71/M	467*	491*	25*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	50773	78/F	17*	627*	11*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	53774	59/M	598*	608*	11*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	53947	63/F	198*	1458§	1261§	Mod	No	None	No	Nrec&	No	Other
	Empa 10mg	55003	67/M	469*	477*	9*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	56025	71/F	197*	204§	8§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Prol hsp
	Empa 10mg	57260	77/F	544*	548*	5*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57748	82/M	426*	428§	3§	Sev	No	None	No	Unk	No	Other
	Empa 10mg	57790	74/M	249*	254*	6*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	57944	54/M	431*	438*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	58601	78/M	898*	907*	10*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	58994	65/F	30*	49*	20*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	59072	56/F	819*	834*	16*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	59415	68/M	1151*	1153*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Empa 10mg	59421	51/M	604*	608*	5*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Other
	Post trt	59976	55/F	454*	481*	28*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	61048	77/M	507*	510*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	61286	64/M	221*	225*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Post trt	61664	68/F	30*	31§	2§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Off trt	61796	59/M	376*	381*	6*	Mod	No	Disc	No	Rcver	No	Prol hsp
	Off trt	62970	65/M	973*	1067§	95§	Mod	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Prol hsp
	Empa 10mg	64686	73/F	259*	259§	1§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Empa 10mg	65127	72/M	467*	1020§	554§	Sev	No	Disc	No	Nrec&	No	Other
	Off trt	68342	34/M	477*	497*	21*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	69090	79/M	193*	214*	22*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	999999	63/M	270*	271*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Acute prerenal failure (急性腎前性腎不全)	Empa 10mg	61902	62/F	457*	458*	2*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Bladder outlet obstruction (膀胱出口部閉塞)	Empa 10mg	65006	75/M	95*	100*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Calculus bladder (膀胱結石)	Empa 10mg	70364	56/M	218*	688§	471§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Calculus ureteric (尿管結石)	Empa 10mg	59601	66/F	218*	424*	15*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
Chronic kidney disease (慢性腎臓病)	Empa 10mg	53523	69/F	831*	861*	31*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	63481	57/F	481*	1178§	332§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Diabetic nephropathy (糖尿病性腎症)	Off trt	58527	64/F	412*	778§	367§	Mod	No	None	No	Nrec&	No	Prol hsp
	Empa 10mg	63481	57/F	481*	488*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Dysuria (排尿困難)	Empa 10mg	62653	62/M	624*	1119§	496§	Mod	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
Haematuria (血尿)	Off trt	53978	59/M	937*	950*	14*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	68725	66/M	652*	782§	131§	Mod	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
Hydronephrosis (水腎症)	Off trt	58994	65/F	30*	1086*	46*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	60120	73/F	285*	290*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hypertensive nephropathy (高血圧性腎症)	Empa 10mg	61835	64/F	470*	738*	269*	Mod	No	None	No	Fatal	No	Fatal
Lower urinary tract symptoms (下部尿路症状)	Off trt	65785	59/M	121*	135*	15*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Nephritis (腎炎)	Empa 10mg	67455	66/M	192*	256*	65*	Mod	No	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
Nephrolithiasis (腎結石症)	Empa 10mg	50245	60/M	582*	678*	93*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	51881	60/M	397*	651*	12*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57211	42/M	1211*	1218*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Nephropathy (腎症)	Empa 10mg	68742	60/M	365*	887§	358§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Other
Obstructive uropathy (閉塞性尿路疾患)	Empa 10mg	59601	66/F	57*	58*	2*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
Renal artery stenosis (腎動脈狭窄症)	Empa 10mg	57342	53/M	858*	1386§	529§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Renal colic (腎仙痛)	Empa 10mg	62758	70/M	562*	996§	435§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Renal failure (腎不全)	Empa 10mg	51232	72/F	1104*	1106*	3*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Empa 10mg	54684	71/F	1241*	1243*	3*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Prol hsp
Renal impairment (腎機能障害)	Empa 10mg	60534	59/M	666*	1032§	367§	Mod	No	None	No	Unk	No	Req hsp
	Empa 10mg	67138	77/M	1*	129*	129*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Other/Imm thrt/Req hsp
Renal infarct (腎梗塞)	Empa 10mg	50371	51/M	11*	16*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	59461	62/M	745*	759*	15*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Urethral stenosis (尿道狭窄)	Empa 10mg	53750	57/M	1076*	1091*	16*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 10mg	55007	58/M	43*	49*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Empa 10mg	60167	71/M	262*	1091§	830§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 10mg	62473	51/M	110*	125*	16*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Urinary retention (尿閉)	Empa 10mg	50933	63/M	123*	125*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	51941	69/F	1017*	1065*	49*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Empa 10mg	62916	80/M	572*	755*	14*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 10mg	64881	59/M	342*	357*	16*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Urinary tract obstruction (尿路閉塞)	Empa 10mg	50386	71/M	726*	749*	24*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)/													
Benign prostatic hyperplasia (良性前立腺肥大症)	Empa 10mg	52253	68/M	976*	1106*	131*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	52778	62/M	798*	804*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55891	68/M	467*	493*	27*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	60167	71/M	217*	1091§	875§	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	63848	60/M	456*	470*	15*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	65785	59/M	121*	135*	15*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	68725	66/M	193*	607*	415*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	70587	70/M	29*	34*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cystocele (膀胱瘤)	Empa 10mg	59643	77/F	201*	207*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Fibrocystic breast disease (線維嚢胞性乳腺疾患)	Empa 10mg	51296	48/F	626*	696*	71*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Genital prolapse (性器脱)	Empa 10mg	68979	71/F	663*	670*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Ovarian cyst (卵巣嚢胞)	Empa 10mg	57695	51/F	338*	680*	343*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Prostatitis (前立腺炎)	Empa 10mg	62916	80/M	260*	523*	136*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	68725	66/M	554*	607*	54*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Uterine prolapse (子宮脱)	Empa 10mg	69419	64/F	42*	142*	63*	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Uterovaginal prolapse (子宮腟脱)	Empa 10mg	59643	77/F	201*	207*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Congenital, familial and genetic disorders (先天性、家族性および遺伝性障害)/													
Atrial septal defect (心房中隔欠損症)	Empa 10mg	55994	63/M	480*	483*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Phimosis (包茎)	Empa 10mg	53752	57/M	222*	303*	82*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)/													
Adverse drug reaction (医薬品副作用)	Empa 10mg	66864	78/M	370*	378*	9*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Asthenia (無力症)	Empa 10mg	57667	67/M	315*	318*	4*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	59084	57/F	1082*	1086*	5*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cardiac death (心臓死)	Post trt	53572	64/M	996*	996*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Empa 10mg	60285	70/M	614*	614*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Empa 10mg	61654	65/M	221*	221*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Empa 10mg	62987	46/M	453*	453*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
Chest discomfort (胸部不快感)	Empa 10mg	57786	54/M	733*	734*	2*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57790	74/M	248*	254*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Chest pain (胸痛)	Empa 10mg	50371	51/M	563*	564*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	50715	73/F	822*	823*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	50753	52/M	1096*	1098*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	51311	58/F	373*	377*	5*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	51325	74/M	342*	347*	6*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	52905	59/M	1155*	1164*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	54015	40/M	659*	661*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55071	52/F	467*	479*	13*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55551	77/F	254*	292*	39*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	56154	65/M	151*	203*	53*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	56206	78/M	67*	68*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57007	55/M	552*	557*	6*	Mod	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57124	76/F	481*	490*	10*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57191	75/M	1250*	1253*	4*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57200	57/M	429*	430*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57665	65/M	459*	462*	4*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 10mg	57695	51/F	288*	1159*	38*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57745	55/M	587*	591*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57786	54/M	395*	810*	74*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57790	74/M	248*	254*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	59601	66/F	766*	771*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	59883	60/F	667*	667*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	59924	52/M	233*	1366§	1134§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 10mg	61902	62/F	364*	364*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	62050	55/M	297*	892*	7*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	63122	62/F	1117*	1118*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	63790	56/M	717*	724*	8*	Mod	No	Disc	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	64603	65/M	17*	32*	16*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	65254	69/F	750*	752*	3*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	65590	68/F	25*	27*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	67785	66/M	519*	520*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	69090	79/M	159*	445*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Death (死亡)	Empa 10mg	51009	53/M	435*	435*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Empa 10mg	51122	88/F	737*	737*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Empa 10mg	51127	79/F	429*	429*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	54930	48/F	124*	124*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	55006	62/M	492*	492*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	55080	76/M	326*	326*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Empa 10mg	57721	63/M	1053*	1053*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	57868	63/M	1170*	1170*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	63440	65/M	238*	238*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Empa 10mg	63673	58/F	434*	434*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
Drowning (溺死)	Empa 10mg	55729	58/M	129*	129*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
Dysplasia (異形成)	Empa 10mg	51805	63/M	460*	1227§	768§	Mild	Yes	Disc	Yes	Unk	No	Other
Fatigue (疲労)	Empa 10mg	50261	73/M	287*	1578§	1292§	Mod	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
Gait disturbance (歩行障害)	Empa 10mg	64201	64/M	823*	828*	6*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Impaired healing (治癒不良)	Empa 10mg	50922	66/M	249*	583*	335*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Multi-organ failure (多臓器不全)	Empa 10mg	51232	72/F	1104*	1106§	3§	Sev	No	None	No	Unk	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 10mg	60537	56/M	865*	869*	5*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
Non-cardiac chest pain (非心臓性胸痛)	Empa 10mg	58967	66/M	112*	121*	10*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	61648	58/M	243*	243*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	62050	55/M	320*	320*	1*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	62106	61/M	510*	511*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	66842	72/M	13*	15*	3*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	Empa 10mg	68149	75/F	13*	571*	51*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Peripheral swelling (末梢腫脹)	Empa 10mg	50811	46/F	5*	11*	7*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Polyp (ポリープ)	Empa 10mg	50386	71/M	440*	1469§	1030§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Pyrexia (発熱)	Empa 10mg	51941	69/F	1018*	1021*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Empa 10mg	52021	65/M	662*	821*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	52121	79/M	15*	20*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57279	70/F	68*	71*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57345	74/M	137*	152*	16*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	60582	62/M	34*	37*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	67952	68/F	441*	472*	4*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Sudden cardiac death (心突然死)	Empa 10mg	51808	58/M	286*	286*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	57583	69/M	543*	543*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
Sudden death (突然死)	Post trt	50927	63/M	358*	358*	1*	Sev	Yes	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	51006	74/M	264*	264*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Empa 10mg	51707	54/F	459*	459*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Empa 10mg	52021	65/M	847*	847*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	53098	53/M	674*	674*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Empa 10mg	53110	59/M	265*	265*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	53118	59/M	99*	99*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Empa 10mg	67941	67/M	109*	109*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
Systemic inflammatory response syndrome (全身性炎症反応症候群)	Post trt	56025	71/F	203*	204§	2§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Prol hsp
Investigations (臨床検査)/ Anticoagulation drug level above therapeutic (抗凝固薬濃度治療量以上)	Empa 10mg	65006	75/M	85*	90*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Prol hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Blood creatine phosphokinase increased (血中クレアチンホスホキナーゼ増加)	Off trt	53415	73/M	687*	700*	14*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55556	62/M	93*	104*	12*	Mod	No	Disc	No	Rcver	No	Req hsp
Blood creatinine increased (血中クレアチニン増加)	Empa 10mg	50845	60/M	1148*	1153*	6*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Other
Blood urea increased (血中尿素増加)	Post trt	53456	75/F	1057*	1059§	3§	Mod	No	None	No	Nrec&	No	Other
C-reactive protein increased (C－反応性蛋白増加)	Empa 10mg	57345	74/M	137*	152*	16*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	69805	61/M	472*	485*	14*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cardiac murmur (心雑音)	Empa 10mg	57231	75/M	199*	317*	119*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Other
Catheterisation cardiac (心カテーテル検査)	Empa 10mg	59900	83/F	182*	183*	2*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	68346	70/M	649*	649*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Electrocardiogram T wave inversion (心電図T波逆転)	Empa 10mg	51944	69/M	761*	831*	71*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
Haemoglobin decreased (ヘモグロビン減少)	Empa 10mg	54873	58/M	363*	371*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hepatic enzyme increased (肝酵素上昇)	Empa 10mg	56393	62/M	463*	514*	52*	Sev	No	Disc	No	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	57200	57/M	365*	387*	23*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Other
	Empa 10mg	62926	53/M	862*	896*	35*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Other
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)/													
Acetabulum fracture (寛骨臼骨折)	Empa 10mg	54368	71/F	198*	324*	127*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Animal bite (動物咬傷)	Empa 10mg	57731	57/M	783*	786*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Ankle fracture (足関節部骨折)	Empa 10mg	51347	65/M	882*	1054*	173*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	51941	69/F	299*	366*	68*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57318	54/M	80*	83§	4§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 10mg	66945	73/M	185*	307*	123*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Avulsion fracture (剥離骨折)	Empa 10mg	53880	42/M	1228*	1279*	52*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Brain contusion (脳挫傷)	Empa 10mg	55551	77/F	296*	301*	6*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Chemical poisoning (化学物質中毒)	Empa 10mg	52130	67/M	461*	462*	2*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Concussion (脳振盪)	Empa 10mg	55536	60/M	945*	949*	5*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	67917	65/M	537*	541*	5*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Contusion (挫傷)	Empa 10mg	55551	77/F	459*	460*	2*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55959	84/M	847*	849*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Coronary artery restenosis (冠動脈再狭窄)	Empa 10mg	56934	63/F	494*	498*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57684	62/M	672*	676*	5*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	68561	65/M	560*	561*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	68564	73/M	460*	461*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Fall (転倒)	Empa 10mg	51941	69/F	299*	299*	1*	Sev	Yes	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	52172	60/F	1011*	1166*	47*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	53880	42/M	1228*	1228*	1*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	54687	66/M	367*	390*	24*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55484	53/M	1079*	1085*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	57318	54/M	80*	80*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	59612	64/F	332*	333*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	62526	68/F	566*	737§	172§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 10mg	69401	53/F	97*	134*	38*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Femoral neck fracture (大腿骨頚部骨折)	Empa 10mg	53563	72/F	294*	306*	13*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
Fibula fracture (腓骨骨折)	Empa 10mg	52946	65/F	239*	250*	12*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Gun shot wound (銃創)	Empa 25mg	999999	63/M	1052*	1158*	107*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Imm thrt/Disabl
Hand fracture (手骨折)	Empa 10mg	69401	53/F	97*	134*	38*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Head injury (頭部損傷)	Empa 10mg	55848	59/M	1308*	1322*	15*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hip fracture (股関節部骨折)	Empa 10mg	53356	74/M	82*	101*	20*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Humerus fracture (上腕骨骨折)	Empa 10mg	50244	73/F	324*	638*	315*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	51186	68/M	654*	767*	114*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Joint dislocation (関節脱臼)	Empa 10mg	53880	42/M	1228*	1228*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55527	76/M	775*	777*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Lower limb fracture (下肢骨折)	Empa 10mg	62873	49/M	783*	953*	171*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Meniscus injury (半月板損傷)	Empa 10mg	62801	65/F	92*	96*	5*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Open fracture (開放骨折)	Empa 10mg	68544	71/M	256*	461*	206*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Overdose (過量投与)	Empa 10mg	56289	60/M	781*	781*	1*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Imm thrt
Peripheral artery restenosis (末梢動脈再狭窄)	Empa 10mg	50386	71/M	750*	838*	89*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55497	69/F	302*	339*	38*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Periprosthetic fracture (人工関節周囲骨折)	Empa 10mg	55966	76/M	113*	140*	28*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Post procedural haemorrhage (処置後出血)	Empa 10mg	50386	71/M	441*	443*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	50753	52/M	1442*	1444*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	65006	75/M	71*	135*	65*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Radius fracture (橈骨骨折)	Off trt	52561	67/M	640*	763*	124*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Disabl
	Empa 10mg	52904	68/F	399*	565*	167*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	70364	56/M	345*	500*	156*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Rib fracture (肋骨骨折)	Empa 10mg	52172	60/F	1121*	1153*	33*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	53417	61/M	1094*	1248*	155*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55527	76/M	1044*	1049*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	56041	71/F	450*	535*	86*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Road traffic accident (交通事故)	Empa 10mg	50986	69/M	1222*	1222*	1*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	52045	60/M	1226*	1226*	1*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	52135	50/M	405*	405*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	55848	59/M	1308*	1322*	15*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	62873	49/M	783*	953*	171*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	67917	65/M	537*	537*	1*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Scar (瘢痕)	Empa 10mg	51907	67/M	167*	168*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Spinal column injury (脊柱損傷)	Empa 10mg	59761	60/M	64*	141*	78*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Subdural haematoma (硬膜下血腫)	Empa 10mg	56724	54/M	981*	989*	9*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp/Prol hsp
	Empa 10mg	68522	78/M	498*	827§	330§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Other
Tendon rupture (腱断裂)	Empa 10mg	64043	79/M	305*	360*	56*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Toxicity to various agents (各種物質毒性)	Empa 10mg	52453	65/M	426*	431*	6*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 10mg	52490	76/F	485*	699*	38*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Ulna fracture (尺骨骨折)	Empa 10mg	52904	68/F	399*	565*	167*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Vascular graft occlusion (移植血管閉塞)	Empa 10mg	51941	69/F	982*	1284*	80*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
Wound (創傷)	Empa 10mg	52561	67/M	990*	1008*	19*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	62926	53/M	397*	545*	149*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	69090	79/M	127*	188*	62*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Wound dehiscence (創離開)	Empa 10mg	50940	45/M	873*	891*	19*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Wrist fracture (手首関節骨折)	Empa 10mg	63334	62/F	240*	254*	15*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Surgical and medical procedures (外科および内科処置)/													
Angioplasty (血管形成)	Post trt	67283	72/M	479*	479*	1*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Coronary arterial stent insertion (冠動脈ステント挿入)	Empa 10mg	52248	55/M	47*	48*	2*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	59900	83/F	182*	183*	2*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Coronary artery bypass (冠動脈バイパス)	Empa 10mg	51287	55/M	137*	144*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	54377	77/M	29*	38*	10*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	57502	58/M	71*	71*	1*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Coronary revascularisation (冠動脈血行再建)	Empa 10mg	64621	65/M	455*	456*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	65586	55/M	87*	88*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Percutaneous coronary intervention (経皮的冠インターベンション)	Empa 10mg	52456	63/F	255*	255*	1*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	54866	59/M	92*	107*	16*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Stent placement (ステント装着)	Empa 10mg	56761	49/M	8*	11*	4*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 10mg	64611	61/F	612*	614*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Social circumstances (社会環境)/													
Physical assault (身体的暴行)	Empa 10mg	53417	61/M	1094*	1094*	1*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp

Treatment: Empa 25mg

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)/													
Abdominal wall abscess (腹壁膿瘍)	Empa 25mg	60665	54/F	346*	392*	47*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Abscess limb (四肢膿瘍)	Empa 25mg	54899	67/F	563*	568*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55523	69/M	556*	612*	57*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Abscess of eyelid (眼瞼膿瘍)	Empa 25mg	62766	61/F	911*	915*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Acute sinusitis (急性副鼻腔炎)	Empa 25mg	57691	49/M	9*	11*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	57738	40/M	553*	587*	35*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Anal abscess (肛門膿瘍)	Empa 25mg	53398	35/M	318*	1326*	84*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Appendicitis (虫垂炎)	Empa 25mg	55831	68/F	453*	458*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	57278	52/M	536*	547*	12*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	67820	55/F	57*	64*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Appendicitis perforated (穿孔性虫垂炎)	Empa 25mg	57130	68/F	715*	729*	15*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58758	49/M	165*	176*	12*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Arthritis bacterial (細菌性関節炎)	Empa 25mg	51371	72/M	209*	986§	708§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	58543	71/F	749*	758§	10§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Atypical pneumonia (異型肺炎)	Empa 25mg	51283	61/M	387*	392*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Bacteraemia (菌血症)	Empa 25mg	50390	57/M	971*	987*	17*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Empa 25mg	50770	77/M	42*	49*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56205	66/M	621*	636*	16*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Bacterial sepsis (細菌性敗血症)	Empa 25mg	54002	75/M	640*	646*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Bronchitis (気管支炎)	Empa 25mg	57691	49/M	246*	272*	27*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	61191	64/M	772*	781*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	63925	51/M	369*	373*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	65304	67/M	741*	752*	12*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	66401	60/M	360*	362*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Bronchitis viral (ウイルス性気管支炎)	Empa 25mg	62665	75/F	66*	71*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Bronchopneumonia (気管支肺炎)	Empa 25mg	52332	63/M	1227*	1233*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	55465	72/M	729*	733*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	65356	68/M	526*	542*	17*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Catheter site infection (カテーテル留置部位感染)	Empa 25mg	53806	59/M	518*	528*	11*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cellulitis (蜂巣炎)	Empa 25mg	51503	58/M	464*	478*	15*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	53744	63/F	810*	949*	59*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	54016	69/F	692*	695*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	54899	67/F	10*	464*	33*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Empa 25mg	54921	62/F	505*	571*	20*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55135	54/M	650*	667*	18*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58002	59/M	322*	362*	41*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	60261	68/M	478*	492*	15*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	60896	65/M	670*	740§	71§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	61191	64/M	47*	179*	133*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	61227	68/M	459*	903§	445§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	62111	70/F	485*	489*	5*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Empa 25mg	62630	54/F	224*	240*	17*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62664	67/M	489*	506*	18*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	67263	61/M	9*	30*	22*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	68141	61/M	371*	390*	20*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	69710	52/M	180*	182*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cholecystitis infective (感染性胆嚢炎)	Empa 25mg	54400	74/M	770*	775*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Chronic sinusitis (慢性副鼻腔炎)	Empa 25mg	52226	68/M	356*	360*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58401	66/M	252*	260*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	60587	68/M	896*	948*	53*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Clostridium difficile colitis (クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎)	Empa 25mg	56765	65/M	1178*	1274*	97*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Dengue fever (デング熱)	Empa 25mg	54050	55/M	495*	503*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Diabetic foot infection (糖尿病性足感染)	Empa 25mg	51503	58/M	421*	1047*	207*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	51508	61/M	248*	863*	224*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	54037	53/M	1040*	1046§	7§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Empa 25mg	59699	63/M	405*	558*	154*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	66830	64/M	544*	552*	9*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 25mg	69643	60/F	117*	281*	125*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 25mg	69656	76/M	425*	428*	4*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
Diabetic gangrene (糖尿病性壊疽)	Empa 25mg	60245	67/M	397*	400*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	65120	62/F	745*	783*	39*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
Ear infection (耳感染)	Empa 25mg	55453	69/M	641*	695*	55*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Endocarditis (心内膜炎)	Empa 25mg	58543	71/F	749*	758§	10§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Erysipelas (丹毒)	Empa 25mg	52104	63/M	729*	1455§	727§	Sev	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	52942	68/M	448*	486*	39*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62484	53/M	89*	164*	76*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	63156	66/F	253*	270*	18*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Empa 25mg	69824	66/F	324*	350*	27*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Febrile infection (熱性感染症)	Empa 25mg	55523	69/M	640*	677*	22*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Gangrene (壊疽)	Empa 25mg	54921	62/F	261*	264*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56746	62/M	791*	1161§	371§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Empa 25mg	56803	72/M	993*	997*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62822	65/M	681*	696*	16*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 25mg	65243	58/M	695*	701*	7*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 25mg	66662	63/M	315*	322*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Gastroenteritis (胃腸炎)	Empa 25mg	50631	63/M	862*	864*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	51129	70/M	1419*	1422*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	51286	64/M	1253*	1256*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	51639	69/M	51*	52*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	51812	68/M	86*	87*	2*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	52030	67/M	106*	113*	8*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	54878	78/M	627*	628*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	54899	67/F	433*	439*	7*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56142	75/F	1136*	1147*	12*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	57250	81/M	419*	436*	17*	Sev	Yes	Disc	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58326	58/M	1363*	1365*	3*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	60536	61/F	964*	967*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	60783	65/M	381*	1144*	14*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62689	58/M	1008*	1009*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 25mg	68141	61/M	519*	529*	11*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Gastroenteritis salmonella (サルモネラ菌性胃腸炎)	Empa 25mg	58623	77/M	853*	857*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Gastroenteritis viral (ウイルス性胃腸炎)	Empa 25mg	59687	63/M	394*	413*	20*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Giardiasis (ジアルジア症)	Empa 25mg	67123	66/M	169*	179*	11*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
H1N1 influenza (H1N1インフルエンザ)	Empa 25mg	52609	53/M	395*	397*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	59911	50/M	656*	658*	3*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Incision site infection (切開部位感染)	Empa 25mg	50025	59/M	74*	292*	219*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Infected skin ulcer (感染性皮膚潰瘍)	Empa 25mg	52963	49/M	941*	1430§	490§	Sev	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	54002	75/M	1338*	1343*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55523	69/M	718*	747*	30*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Infectious colitis (感染性大腸炎)	Empa 25mg	60561	70/F	612*	615*	4*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Infectious pleural effusion (感染性胸水)	Off trt	54010	50/M	220*	274*	55*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Inguinal hernia gangrenous (壊疽性鼠径ヘルニア)	Empa 25mg	62101	68/M	335*	338*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Intestinal fistula infection (腸管瘻感染)	Empa 25mg	55894	63/M	846*	863*	18*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Klebsiella infection (クレブシエラ感染)	Empa 25mg	57212	64/M	182*	195*	14*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Labyrinthitis (迷路炎)	Empa 25mg	62644	66/M	1029*	1046*	18*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Localised infection (限局性感染)	Empa 25mg	52963	49/M	1046*	1430§	385§	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Disabl/Req hsp
	Empa 25mg	55724	65/M	302*	568*	267*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	61063	70/M	64*	82*	19*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	66830	64/M	223*	251*	29*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Lower respiratory tract infection (下気道感染)	Empa 25mg	54895	65/F	399*	411*	13*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	61480	73/M	418*	422*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Lyme disease (ライム病)	Empa 25mg	58766	68/M	501*	511*	11*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Mediastinitis (縦隔炎)	Off trt	59914	49/M	613*	629*	17*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Muscle abscess (筋膿瘍)	Empa 25mg	68685	44/M	199*	218*	20*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Osteomyelitis (骨髄炎)	Empa 25mg	51174	63/M	962*	974*	13*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 25mg	51821	62/F	648*	731*	84*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	52963	49/M	478*	493*	16*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 25mg	54002	75/M	1387*	1476§	90§	Sev	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	54921	62/F	46*	52*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56746	62/M	791*	1161§	371§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Empa 25mg	57814	62/M	1*	977§	443§	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 25mg	58221	60/F	1140*	1198*	59*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Off trt	59908	56/M	839*	1325§	487§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Osteomyelitis acute (急性骨髄炎)	Empa 25mg	65243	58/M	665*	676*	12*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Osteomyelitis chronic (慢性骨髄炎)	Empa 25mg	51044	49/M	125*	719*	595*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Peritonitis (腹膜炎)	Empa 25mg	56403	53/M	1230*	1240*	11*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62944	63/F	69*	77*	9*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	68384	67/M	24*	197*	174*	Mild	No	Disc	Yes	Rcver	No	Other
Peritonsillar abscess (扁桃周囲膿瘍)	Empa 25mg	57738	40/M	216*	221*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pneumonia (肺炎)	Empa 25mg	50662	71/M	347*	353*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	50762	71/M	385*	414*	30*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	50990	72/F	250*	1147*	21*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp/Req hsp
	Empa 25mg	51301	72/F	140*	1023*	22*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	51549	80/M	14*	88§	75§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Off trt	52139	71/M	503*	520*	18*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	53117	62/F	35*	44*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	53361	73/M	279*	284*	6*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Empa 25mg	53387	65/M	1409*	1410*	2*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Empa 25mg	53567	62/M	756*	766*	11*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	54010	50/M	220*	274*	55*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Off trt	54708	68/M	162*	784*	19*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp/Req hsp
	Empa 25mg	54899	67/F	873*	880*	8*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55063	68/M	103*	106*	4*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55078	68/M	534*	564*	31*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Off trt	55771	72/M	368*	374*	7*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Empa 25mg	56205	66/M	620*	636*	17*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Prol hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 25mg	56283	78/M	1025*	1031*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56425	75/M	516*	853*	14*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56958	90/M	232*	241*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	57280	78/M	916*	932*	17*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	57662	65/M	1091*	1106*	16*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	59785	54/M	285*	291*	7*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	59941	69/M	786*	802*	17*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Empa 25mg	60271	69/F	47*	67*	21*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62515	62/F	180*	364§	10§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Empa 25mg	63342	71/M	138*	143*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	63527	48/M	4*	751*	39*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	63703	70/M	1056*	1086§	31§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Other
	Empa 25mg	64174	70/F	760*	763§	4§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Empa 25mg	64675	49/M	416*	421*	6*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	65322	65/M	692*	698*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	66504	67/F	298*	301*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	66553	52/F	268*	276*	9*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	67555	53/F	322*	381*	60*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	69086	78/M	745*	758*	14*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	69408	83/F	561*	583*	23*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	69643	60/F	178*	191*	14*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Pneumonia bacterial (細菌性肺炎)	Empa 25mg	52881	72/M	1138*	1146*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Post procedural sepsis (処置後敗血症)	Empa 25mg	63990	52/F	117*	123*	7*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
Postoperative wound infection (術後創感染)	Empa 25mg	50032	71/M	966*	1241§	276§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	67243	69/M	205*	253*	49*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Prostatic abscess (前立腺膿瘍)	Off trt	51606	47/M	766*	782*	17*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
Pyelonephritis (腎盂腎炎)	Empa 25mg	50423	68/M	992*	997*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	50936	67/M	618*	624*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Post trt	56162	69/F	634*	645*	12*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp/Prol hsp
	Empa 25mg	57313	71/M	746*	750§	5§	Mod	Yes	Disc	Yes	Unk	No	Req hsp
	Empa 25mg	67122	67/M	649*	740*	92*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pyelonephritis acute (急性腎盂腎炎)	Empa 25mg	54369	57/F	116*	123*	8*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Respiratory tract infection (気道感染)	Empa 25mg	55465	72/M	55*	733*	41*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	57304	70/M	30*	52*	23*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Scrotal abscess (陰嚢膿瘍)	Empa 25mg	62994	47/M	701*	703*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Sepsis (敗血症)	Off trt	50025	59/M	97*	123*	27*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt
	Post trt	54037	53/M	1046*	1046*	1*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
	Empa 25mg	54369	57/F	116*	123*	8*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	54764	65/M	1118*	1122*	5*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58221	60/F	1140*	1158*	19*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Off trt	62822	65/M	704*	716*	13*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt
Septic encephalopathy (敗血症性脳症)	Empa 25mg	64174	70/F	760*	763§	4§	Sev	No	None	No	Unk	No	Req hsp
Septic shock (敗血症性ショック)	Off trt	51606	47/M	766*	782*	17*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Off trt	52139	71/M	503*	520*	18*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	57313	71/M	749*	750*	2*	Sev	Yes	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Prol hsp
	Empa 25mg	58543	71/F	749*	758§	10§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Imm thrt/Req hsp
	Post trt	67026	63/F	621*	621§	1§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Imm thrt
Sinusitis (副鼻腔炎)	Empa 25mg	59282	61/M	803*	816*	14*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Staphylococcal Sepsis (ブドウ球菌性敗血症)	Empa 25mg	54002	75/M	1229*	1247*	19*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Subcutaneous abscess (皮下組織膿瘍)	Empa 25mg	56163	74/M	177*	1372§	1196§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	63392	56/F	153*	169*	17*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	Empa 25mg	55923	81/F	77*	108*	32*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	66381	46/F	371*	394*	24*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Urinary tract infection (尿路感染)	Off trt	50223	74/M	954*	978*	25*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 25mg	50462	76/M	884*	895*	12*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Empa 25mg	50762	71/M	779*	786*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	51129	70/M	619*	623*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	52165	68/M	1*	514*	67*	Mod	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	52588	74/M	735*	1356*	16*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	52599	67/F	866*	1087*	20*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	53386	56/F	437*	854*	104*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	57276	74/M	512*	530*	19*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	57280	78/M	934*	951*	18*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58063	75/F	150*	155*	6*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	60536	61/F	927*	1294§	185§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Prol hsp
	Empa 25mg	61375	60/F	201*	345*	48*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	61480	73/M	418*	422*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	65120	62/F	358*	994§	637§	Sev	Yes	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	69824	66/F	381*	412*	32*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Urinary tract infection fungal (真菌性尿路感染)	Empa 25mg	50770	77/M	42*	49*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	59430	75/F	503*	513*	11*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Empa 25mg	62684	74/M	738*	740*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Urinary tract infection pseudomonal (シュードモナス性尿路感染)	Empa 25mg	50943	55/M	507*	532*	26*	Mild	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Urosepsis (尿路性敗血症)	Empa 25mg	50936	67/M	545*	621*	13*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp/Imm thrt
	Post trt	56162	69/F	634*	645*	12*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Prol hsp
	Empa 25mg	57212	64/M	182*	195*	14*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Post trt	57313	71/M	749*	750*	2*	Sev	Yes	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Prol hsp
	Post trt	58651	70/M	706*	735*	30*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	59106	58/F	269*	290§	22§	Sev	Yes	Disc	Yes	Unk	No	Req hsp
	Empa 25mg	59430	75/F	500*	502*	3*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 25mg	60746	72/M	666*	673*	8*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Imm thrt/Req hsp/Other
	Empa 25mg	62515	62/F	173*	188*	16*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	63896	51/M	327*	331*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	65518	66/M	278*	304*	27*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Vestibular neuronitis (前庭神経炎)	Empa 25mg	57791	55/M	326*	344*	19*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
Viral infection (ウイルス感染)	Empa 25mg	50462	76/M	1064*	1121*	58*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	53806	59/M	518*	528*	11*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	57691	49/M	273*	278*	6*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	60888	73/M	855*	856*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	66381	46/F	555*	564*	10*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Wound infection (創傷感染)	Empa 25mg	57130	68/F	722*	806*	85*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	59620	76/F	256*	561*	306*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	66830	64/M	120*	743§	624§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Wound sepsis (膿創)	Empa 25mg	62966	67/F	227*	236*	10*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
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）)/													
Adenocarcinoma gastric (胃腺癌)	Empa 25mg	63066	57/M	987*	1036*	50*	Mild	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Adenocarcinoma of colon (結腸腺癌)	Empa 25mg	51238	78/M	639*	760*	122*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	54865	64/M	1223*	1297§	75§	Sev	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Adenocarcinoma pancreas (膵腺癌)	Empa 25mg	50831	66/M	733*	742*	10*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56077	73/M	41*	242*	202*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Other
	Empa 25mg	59875	64/M	41*	98*	58*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
Basal cell carcinoma (基底細胞癌)	Empa 25mg	50029	70/M	671*	822*	152*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	52326	71/M	237*	1033*	797*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	54874	52/M	701*	765*	65*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	54876	74/M	981*	982*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56182	73/M	719*	719*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	56201	81/M	129*	157*	29*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	56221	69/M	561*	589*	29*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 25mg	56392	70/F	645*	645*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	57799	61/M	97*	104*	8*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	58071	63/M	4*	855§	852§	Mild	No	None	No	Nrec&	No	Other
	Empa 25mg	58961	65/M	322*	322*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	67623	63/M	119*	145*	27*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Basosquamous carcinoma (基底扁平上皮癌)	Post trt	65642	64/M	82*	152*	71*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Benign laryngeal neoplasm (喉頭の良性新生物)	Empa 25mg	55977	63/M	82*	957*	876*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Benign neoplasm of bladder (膀胱の良性新生物)	Empa 25mg	54809	76/M	902*	1081*	57*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Benign respiratory tract neoplasm (気道の良性新生物)	Empa 25mg	55936	70/M	534*	578*	45*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Bladder cancer (膀胱癌)	Empa 25mg	53666	73/M	1041*	1337*	297*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Empa 25mg	60746	72/M	662*	986§	325§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	64041	74/M	757*	1206§	450§	Sev	Yes	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	66722	70/M	360*	453*	94*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Empa 25mg	67122	67/M	649*	968§	320§	Sev	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Bladder cancer recurrent (再発膀胱癌)	Post trt	53266	67/M	29*	918§	890§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp/Other
Bladder transitional cell carcinoma (膀胱移行上皮癌)	Empa 25mg	51770	70/M	408*	1220§	813§	Sev	Yes	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
Bone cancer (骨癌)	Empa 25mg	70236	50/M	349*	350*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Bowen's disease (ボーエン病)	Empa 25mg	53183	65/M	911*	911*	1*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	66876	76/F	346*	800§	455§	Mild	No	None	No	Nrec&	No	Other
Breast cancer (乳癌)	Off trt	58298	59/F	869*	1318§	450§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Empa 25mg	68462	71/F	530*	803§	274§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Cervix carcinoma (子宮頚部癌)	Empa 25mg	67155	56/F	318*	736*	419*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Other
Clear cell renal cell carcinoma (腎明細胞癌)	Empa 25mg	57970	72/M	421*	1223§	803§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Other
Colon cancer (結腸癌)	Empa 25mg	55074	69/F	40*	205*	166*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Colon cancer metastatic (遠隔転移を伴う結腸癌)	Empa 25mg	51804	77/F	247*	694*	448*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Empa 25mg	55894	63/M	223*	924*	702*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Empa 25mg	65322	65/M	422*	905*	484*	Mod	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Fibrosarcoma (線維肉腫)	Empa 25mg	56803	72/M	996*	1097*	102*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Other
Gastrointestinal stromal tumour (消化管間質性腫瘍)	Empa 25mg	60982	70/F	290*	301*	12*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hepatocellular carcinoma (肝細胞癌)	Empa 25mg	62011	73/M	753*	816*	64*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
Invasive ductal breast carcinoma (浸潤性乳管癌)	Empa 25mg	62766	61/F	924*	1039§	116§	Sev	Yes	Disc	Yes	Seq	No	Disabl/Req hsp/Prol hsp
Keratoacanthoma (ケラトアカントーマ)	Empa 25mg	56466	61/M	840*	979*	140*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Laryngeal cancer (喉頭癌)	Post trt	54392	56/M	300*	828*	529*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Imm thrt/Req hsp
	Empa 25mg	69949	63/M	50*	692§	637§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp/Other
Laryngeal squamous cell carcinoma (喉頭扁平上皮癌)	Empa 25mg	57544	52/M	588*	652*	65*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 25mg	58766	68/M	44*	1038*	528*	Mod	No	Disc	Yes	Fatal	No	Req hsp/Fatal
Lipoma (脂肪腫)	Empa 25mg	67267	65/M	565*	565*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Lung adenocarcinoma (肺腺癌)	Empa 25mg	51406	70/M	90*	693*	604*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Empa 25mg	52139	71/M	307*	844§	538§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	67362	70/F	191*	723*	533*	Mod	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp/Other
Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	Empa 25mg	51549	80/M	21*	88§	68§	Sev	No	None	No	Unk	No	Imm thrt
	Empa 25mg	55532	66/M	427*	486*	60*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Empa 25mg	66662	63/M	663*	806*	144*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Req hsp/Fatal

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 25mg	67565	54/M	833*	947§	115§	Sev	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Other
	Empa 25mg	68174	66/M	138*	659§	522§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Post trt	68591	78/F	21*	71*	51*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal/Imm thrt
	Empa 25mg	70236	50/M	349*	422*	74*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
Lymphoproliferative disorder (リンパ増殖性障害)	Empa 25mg	63028	57/M	181*	983§	803§	Sev	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Malignant melanoma (悪性黒色腫)	Empa 25mg	56647	67/M	204*	204*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	58413	51/F	351*	365*	15*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	69584	66/M	81*	338*	258*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Malignant melanoma in situ (表皮内悪性黒色腫)	Empa 25mg	57023	67/M	1138*	1171*	34*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Malignant neoplasm progression (悪性新生物進行)	Empa 25mg	56182	73/M	349*	349*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Metastases to liver (肝転移)	Empa 25mg	51549	80/M	21*	88§	68§	Sev	No	None	No	Unk	No	Imm thrt
	Empa 25mg	51804	77/F	247*	694*	448*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Empa 25mg	53944	53/F	44*	1529§	1486§	Sev	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Other
	Empa 25mg	55894	63/M	223*	924*	702*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Empa 25mg	56969	81/M	648*	709*	62*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Metastases to lung (肺転移)	Empa 25mg	53944	53/F	44*	1529§	1486§	Sev	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Other
	Empa 25mg	56803	72/M	996*	1097*	102*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
Metastases to lymph nodes (リンパ節転移)	Empa 25mg	53944	53/F	44*	1529§	1486§	Sev	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Other
Metastases to neck (頚部転移)	Empa 25mg	57544	52/M	588*	807*	220*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Metastasis (転移)	Empa 25mg	66662	63/M	728*	806*	79*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Metastatic renal cell carcinoma (遠隔転移を伴う腎細胞癌)	Empa 25mg	62670	62/M	110*	910§	801§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Nasopharyngeal cancer (上咽頭癌)	Empa 25mg	53944	53/F	44*	1491§	1448§	Sev	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Other

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 25mg	60161	64/M	367*	525*	159*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Neuroendocrine carcinoma (神経内分泌癌)	Empa 25mg	67267	65/M	561*	764§	204§	Mod	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp/Prol hsp/Other
Neuroendocrine carcinoma of the skin (皮膚神経内分泌癌)	Empa 25mg	67224	66/M	448*	574*	127*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Other
Non-Hodgkin's lymphoma stage IV (非ホジキンリンパ腫第4期)	Empa 25mg	59427	64/M	828*	1122§	295§	Mod	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Pancreatic carcinoma (膵癌)	Empa 25mg	60271	69/F	164*	244§	81§	Sev	No	Disc	Yes	Unk	No	Req hsp
	Empa 25mg	68502	70/M	244*	376*	133*	Mod	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Papillary serous endometrial carcinoma (乳頭状漿液性子宮内膜癌)	Empa 25mg	61584	69/F	122*	380*	259*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp/Other
Parathyroid tumour benign (良性副甲状腺腫瘍)	Empa 25mg	70179	73/F	315*	318*	4*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Plasma cell myeloma (形質細胞性骨髄腫)	Empa 25mg	50972	73/M	92*	1261§	1170§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Other
Prostate cancer (前立腺癌)	Empa 25mg	50406	78/M	1240*	1574§	335§	Mild	No	None	No	Nrec&	No	Other
	Empa 25mg	50633	60/M	799*	854*	56*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	51174	63/M	128*	1291§	1164§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Imm thrt
	Empa 25mg	55133	76/M	439*	1023§	585§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Imm thrt
	Empa 25mg	57022	76/M	566*	1251§	686§	Mild	No	None	No	Nrec&	No	Other
	Empa 25mg	58430	59/M	782*	1305§	524§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Other
	Empa 25mg	62746	50/M	841*	1199§	359§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	63611	65/M	880*	1059*	180*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	65789	77/M	33*	441§	409§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Rectal adenocarcinoma (直腸腺癌)	Empa 25mg	56969	81/M	648*	709*	62*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Empa 25mg	58344	53/M	159*	337*	179*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Empa 25mg	59042	62/M	1308*	1437§	130§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Renal cancer (腎癌)	Empa 25mg	51307	58/M	168*	600§	433§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Other

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Renal cell carcinoma (腎細胞癌)	Empa 25mg	53891	52/M	888*	1006§	119§	Sev	Yes	Disc	Yes	Unk	No	Req hsp
Renal cell carcinoma stage I (腎細胞癌第1期)	Empa 25mg	51172	64/M	374*	473*	100*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Salivary gland neoplasm (唾液腺新生物)	Empa 25mg	53183	65/M	705*	710*	6*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Sarcoma (肉腫)	Empa 25mg	56852	77/M	1181*	1291§	111§	Sev	No	None	No	Nrec&	No	Disabl
Skin cancer (皮膚癌)	Empa 25mg	52589	74/F	603*	879*	277*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Squamous cell carcinoma (扁平上皮癌)	Empa 25mg	54878	78/M	695*	695*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	68042	76/M	66*	85*	20*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	69584	66/M	70*	79*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Squamous cell carcinoma of skin (皮膚有棘細胞癌)	Empa 25mg	50984	59/M	622*	652*	31*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56205	66/M	818*	922*	105*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	68042	76/M	66*	85*	20*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Thyroid neoplasm (甲状腺新生物)	Empa 25mg	55195	52/F	765*	1425§	661§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Tongue neoplasm malignant stage unspecified (舌の悪性新生物、病期不明)	Empa 25mg	68980	62/M	510*	537*	28*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Imm thrt/Disabl/Req hsp
Transitional cell carcinoma (移行上皮癌)	Empa 25mg	55918	69/M	606*	1370§	765§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Tumour haemorrhage (腫瘍出血)	Empa 25mg	69949	63/M	81*	82*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Uterine cancer (子宮癌)	Empa 25mg	58432	64/F	841*	1005§	165§	Mod	No	None	No	Nrec&	No	Other
Uterine leiomyoma (子宮平滑筋腫)	Empa 25mg	63249	48/F	529*	588*	60*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)/													
Anaemia (貧血)	Empa 25mg	50675	66/F	353*	356*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	51742	72/F	746*	756*	11*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	54985	84/F	513*	516*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55074	69/F	40*	205§	166§	Mild	No	None	No	Unk	No	Req hsp
	Post trt	58332	75/M	709*	854*	146*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58998	65/M	217*	220*	4*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 25mg	62548	63/M	146*	147*	2*	Mild	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
Febrile neutropenia (発熱性好中球減少症)	Off trt	52139	71/M	503*	520*	18*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Haemorrhagic anaemia (出血性貧血)	Empa 25mg	58998	65/M	217*	220*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	59646	71/M	53*	63*	11*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Iron deficiency anaemia (鉄欠乏性貧血)	Off trt	55656	53/F	45*	52*	8*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62111	70/F	463*	485*	23*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	66863	64/M	283*	841*	559*	Mild	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	69408	83/F	346*	359*	14*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Neutropenia (好中球減少症)	Off trt	52139	71/M	503*	520*	18*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Immune system disorders (免疫系障害)/													
Anaphylactic reaction (アナフィラキシー反応)	Empa 25mg	60536	61/F	413*	414*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Anaphylactic shock (アナフィラキシーショック)	Empa 25mg	51081	64/M	892*	893*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
Food allergy (食物アレルギー)	Empa 25mg	60536	61/F	927*	928*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62682	50/M	462*	463*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hypersensitivity (過敏症)	Empa 25mg	52332	63/M	1227*	1229*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Endocrine disorders (内分泌障害)/													
Goitre (甲状腺腫)	Empa 25mg	53112	60/F	1106*	1109*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	70175	69/F	142*	146*	5*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hyperparathyroidism (副甲状腺機能亢進症)	Empa 25mg	64324	81/M	17*	18*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	69486	61/M	361*	364*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hyperparathyroidism primary (原発性副甲状腺機能亢進症)	Empa 25mg	70179	73/F	315*	318*	4*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)/													
Decreased appetite (食欲減退)	Empa 25mg	53810	71/M	30*	213*	184*	Mod	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Dehydration (脱水)	Empa 25mg	50631	63/M	862*	864*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	50762	71/M	387*	388*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56187	64/M	20*	25*	5*	Mod	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56830	61/M	956*	957*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	57882	48/F	44*	51*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Diabetes mellitus (糖尿病)	Empa 25mg	68220	60/M	349*	349*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Empa 25mg	68956	53/M	479*	488*	10*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Diabetes mellitus inadequate control (コントロール不良の糖尿病)	Empa 25mg	51371	72/M	258*	264*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58347	62/M	853*	857*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	63863	71/M	962*	966*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Diabetic ketoacidosis (糖尿病性ケトアシドーシス)	Empa 25mg	56608	39/F	1288*	1294*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Gout (痛風)	Empa 25mg	50929	74/M	943*	951*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	65815	57/M	573*	576*	4*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hyperglycaemia (高血糖)	Empa 25mg	50987	63/M	818*	1451§	634§	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	54950	69/M	303*	309*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	67560	58/M	407*	409*	3*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Hyperkalaemia (高カリウム血症)	Empa 25mg	60561	70/F	951*	958*	8*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	60665	54/F	198*	199*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62629	74/F	463*	469*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hypoglycaemia (低血糖症)	Empa 25mg	50492	61/M	679	685*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	50522	66/M	307*	1075*	75*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Empa 25mg	51681	74/M	593	761*	9*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	52599	67/F	890*	1080*	4*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55074	69/F	75*	205§	5§	Sev	Yes	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Empa 25mg	57113	67/F	326*	327*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	59617	61/M	262	876*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	61606	53/F	10	237*	44*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Imm thrt
	Empa 25mg	62590	71/F	214	940*	3*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Other
Hyponatraemia (低ナトリウム血症)	Empa 25mg	53386	56/F	437*	437*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	57509	59/F	576*	580*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Hypovolaemia (血液量減少症)	Empa 25mg	56193	68/M	729*	729*	1*	Mild	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Lipomatosis (脂肪腫症)	Empa 25mg	51812	68/M	209*	307*	99*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Metabolic acidosis (代謝性アシドーシス)	Empa 25mg	56608	39/F	1289*	1294*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Off trt	59805	69/M	696*	699*	4*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Obesity (肥満)	Empa 25mg	50333	63/M	504*	555*	52*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Type 2 diabetes mellitus (2型糖尿病)	Empa 25mg	68462	71/F	458*	502*	45*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Psychiatric disorders (精神障害)/													
Anxiety (不安)	Empa 25mg	50635	55/M	9*	9*	1*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Completed suicide (自殺既遂)	Empa 25mg	62760	60/M	886*	886*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
Delirium (譫妄)	Empa 25mg	63926	66/M	836*	838*	3*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Depression (うつ病)	Empa 25mg	50522	66/M	290*	1262§	973§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Hallucination (幻覚)	Off trt	50774	50/M	214*	225*	12*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Insomnia (不眠症)	Empa 25mg	54764	65/M	903*	908*	6*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Major depression (大うつ病)	Empa 25mg	53186	57/F	1037*	1046*	10*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Mental status changes (精神状態変化)	Empa 25mg	57255	60/M	237*	239*	3*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Substance abuse (物質乱用)	Empa 25mg	50774	50/M	426*	429*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Suicidal ideation (自殺念慮)	Off trt	50774	50/M	214*	225*	12*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Suicide attempt (自殺企図)	Empa 25mg	50774	50/M	426*	429*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Nervous system disorders (神経系障害)/													
Altered state of consciousness (意識変容状態)	Empa 25mg	58953	83/F	627*	1080§	454§	Sev	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
Brain oedema (脳浮腫)	Post trt	67026	63/F	621*	621§	1§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Imm thrt
Brain stem infarction (脳幹梗塞)	Empa 25mg	50925	69/M	678*	683*	6*	Mild	No	None	No	Seq	No	Req hsp
	Empa 25mg	54745	55/F	1113*	1119§	7§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Brain stem stroke (脳幹卒中)	Empa 25mg	56715	60/M	852*	869*	18*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Carotid artery disease (頚動脈疾患)	Empa 25mg	54994	67/F	891*	1183§	293§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Carotid artery occlusion (頚動脈閉塞)	Empa 25mg	50640	58/M	845*	847*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	60452	65/M	388*	395*	8*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62644	66/M	45*	91*	47*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	67614	73/M	794*	876§	83§	Mod	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Carotid artery stenosis (頚動脈狭窄)	Empa 25mg	50640	58/M	819*	847*	29*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	51636	59/M	196*	213*	18*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Empa 25mg	52587	88/M	907*	1386§	480§	Sev	No	None	No	Nrec&	No	Other
	Empa 25mg	53567	62/M	581*	591*	11*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 25mg	56317	66/M	419*	448*	30*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56623	58/F	1329*	1331*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56750	68/M	1321*	1321*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	58332	75/M	267*	497*	231*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62101	68/M	821*	1277§	457§	Sev	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	64608	72/M	127*	129*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	64949	76/M	128*	144*	17*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	68426	75/F	666*	733§	68§	Mod	No	None	No	Nrec&	No	Other
Carpal tunnel syndrome (手根管症候群)	Empa 25mg	54764	65/M	1071*	1072*	2*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Central nervous system inflammation (中枢神経系の炎症)	Empa 25mg	59282	61/M	803*	816*	14*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cerebellar infarction (小脳梗塞)	Empa 25mg	50929	74/M	678*	757*	80*	Mod	No	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 25mg	68422	60/M	256*	719§	464§	Mod	No	Disc	Yes	Unk	No	Prol hsp
Cerebral artery occlusion (大脳動脈閉塞)	Empa 25mg	58332	75/M	266*	277*	12*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cerebral artery stenosis (大脳動脈狭窄)	Empa 25mg	58332	75/M	266*	277*	12*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cerebral ataxia (大脳性運動失調)	Empa 25mg	59060	62/M	230*	1364§	1135§	Mod	No	None	No	Seq	No	Disabl
Cerebral infarction (脳梗塞)	Off trt	50027	74/M	1127*	1127*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	50925	69/M	1168*	1192*	25*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 25mg	53136	58/M	1036*	1392§	357§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Disabl/Req hsp
	Empa 25mg	53361	73/M	273*	284§	12§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Empa 25mg	55936	70/M	743*	813§	71§	Mild	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	57104	80/F	341*	355*	15*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58708	51/M	913*	915*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	60259	70/M	117*	885§	769§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Empa 25mg	68566	65/M	253*	778§	526§	Mild	No	None	No	Nrec&	No	Other
	Empa 25mg	68591	78/F	20*	40*	21*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Post trt	68602	56/M	631*	631*	1*	Mild	No	Disc	No	Rcver	No	Other
Cerebral ischaemia (脳虚血)	Empa 25mg	51636	59/M	279*	279*	1*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Cerebrovascular accident (脳血管発作)	Post trt	50406	78/M	1355*	1374*	20*	Sev	No	None	No	Seq	No	Prol hsp
	Empa 25mg	50652	57/M	237*	241*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	50770	77/M	319*	324*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	50916	75/M	893*	1047§	155§	Sev	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	50919	57/M	740*	742*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Prol hsp
	Empa 25mg	51713	57/M	25*	36*	12*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
	Off trt	52599	67/F	843*	854*	12*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	53067	58/M	726*	732*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	53236	64/F	1239*	1246*	8*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	53731	60/M	296*	305*	10*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Empa 25mg	53897	71/M	148*	1381§	1234§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	54212	76/F	230*	235*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	54926	70/M	828*	842*	15*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Disabl/Req hsp
	Empa 25mg	55549	57/M	173*	186*	14*	Mod	No	None	No	Seq	No	Req hsp
	Empa 25mg	56317	66/M	444*	448*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	57430	61/F	676*	680*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	57653	52/M	575*	658*	84*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	57682	74/M	202*	204*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	57687	49/M	928*	931*	4*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58313	74/F	393*	410*	18*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	59060	62/M	615*	627*	13*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 25mg	59827	69/M	1078*	1078*	1*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	60068	66/M	438*	444*	7*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 25mg	60770	66/M	439*	1246§	808§	Sev	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Post trt	60785	67/M	38*	1202§	1165§	Sev	No	Disc	Yes	Unk	No	Req hsp
	Empa 25mg	64003	52/M	996*	998*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	64041	74/M	800*	1206§	407§	Sev	No	None	No	Nrec&	No	Prol hsp
	Empa 25mg	64926	63/M	44*	50*	7*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 25mg	65510	69/M	269*	275§	7§	Mod	No	None	No	Unk	No	Req hsp
	Empa 25mg	67383	67/F	353*	704*	249*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 25mg	67464	75/M	211*	287*	2*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Empa 25mg	67474	58/M	642*	642*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Empa 25mg	67787	62/M	410*	415*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	67899	65/M	335*	568*	234*	Mod	No	None	No	Seq	No	Other
	Empa 25mg	69945	65/M	492*	494*	3*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	70106	63/M	148*	153*	6*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	70171	73/M	664*	673*	10*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
Cervical myelopathy (頚髄症)	Empa 25mg	56631	66/F	358*	367*	10*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	59987	66/M	377*	383*	7*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
Cervical radiculopathy (頚髄神経根障害)	Empa 25mg	55093	56/M	447*	451*	5*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Cognitive disorder (認知障害)	Empa 25mg	50487	66/F	284*	1380§	1097§	Mild	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	51286	64/M	118*	1476§	1359§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Coordination abnormal (協調運動異常)	Empa 25mg	50916	75/M	672*	987§	316§	Mod	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
Diabetic neuropathy (糖尿病性ニューロパチー)	Empa 25mg	68956	53/M	74*	94*	21*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Dizziness (浮動性めまい)	Empa 25mg	55918	69/M	196*	286*	91*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	59620	76/F	526*	527*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62111	70/F	468*	485*	18*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	68958	76/M	750*	754*	5*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	70106	63/M	175*	177*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Epilepsy (てんかん)	Empa 25mg	50472	57/M	325*	325*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	54708	68/M	939*	949*	11*	Mod	No	None	No	Seq	No	Req hsp
Generalised tonic-clonic seizure (全身性強直性間代性発作)	Empa 25mg	60245	67/M	344*	344*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Hemiparesis (不全片麻痺)	Empa 25mg	62998	71/M	938*	1219§	282§	Mod	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	67614	73/M	794*	820*	27*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
Hypoaesthesia (感覚鈍麻)	Empa 25mg	55918	69/M	196*	286*	91*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Hypoglycaemic coma (低血糖昏睡)	Empa 25mg	52081	50/M	1231*	1232*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
IIIrd nerve paralysis (第3脳神経麻痺)	Empa 25mg	63092	68/F	443*	455*	13*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Intercostal neuralgia (肋間神経痛)	Empa 25mg	59980	65/M	478*	492*	15*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	70236	50/M	272*	422§	151§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	Post trt	50237	63/M	430*	480*	51*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	50640	58/M	845*	848*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	53136	58/M	588*	596*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt
	Empa 25mg	53567	62/M	448*	559*	30*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Off trt	54994	67/F	930*	1044*	115*	Mod	No	None	No	Seq	No	Disabl/Prol hsp
	Empa 25mg	57963	72/F	89*	594§	506§	Sev	No	None	No	Unk	No	Req hsp
	Empa 25mg	58376	69/M	224*	231*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58401	66/M	253*	260*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Empa 25mg	58426	62/F	963*	1208*	30*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58953	83/F	607*	1080§	456§	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Disabl/Req hsp
	Empa 25mg	59060	62/M	229*	294*	66*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 25mg	60247	44/M	577*	1283§	707§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	62087	65/M	821*	823*	3*	Mod	No	None	No	Seq	No	Other
	Empa 25mg	62822	65/M	871*	907*	37*	Mod	No	None	No	Seq	No	Disabl
	Empa 25mg	62908	63/M	947*	948*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	63091	67/F	523*	639*	29*	Mod	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	64941	60/F	425*	428*	4*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 25mg	65388	73/M	615*	619*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	67026	63/F	619*	621*	3*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
	Empa 25mg	69486	61/M	403*	445*	43*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
Lacunar infarction (ラクナ梗塞)	Empa 25mg	53746	64/F	665*	1286§	622§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	53902	72/M	411*	1545§	1135§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Leukoencephalopathy (白質脳症)	Empa 25mg	57255	60/M	83*	541*	30*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Loss of consciousness (意識消失)	Empa 25mg	54865	64/M	793*	795*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 25mg	56830	61/M	956*	957*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Lumbar radiculopathy (腰髄神経根障害)	Empa 25mg	63249	48/F	901*	921*	21*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Metabolic encephalopathy (代謝性脳症)	Empa 25mg	62011	73/M	812*	816§	5§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Migraine (片頭痛)	Empa 25mg	51924	50/M	875*	880*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Myelitis transverse (横断性脊髄炎)	Empa 25mg	67954	57/M	486*	895§	410§	Sev	Yes	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp/Other
Myelopathy (脊髄症)	Empa 25mg	58648	71/M	519*	1046*	528*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Myoclonus (ミオクローヌス)	Empa 25mg	55523	69/M	1413*	1415*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Paraparesis (不全対麻痺)	Empa 25mg	70236	50/M	349*	356*	8*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Petit mal epilepsy (小発作てんかん)	Empa 25mg	64046	70/M	488*	488*	1*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Presyncope (失神寸前の状態)	Empa 25mg	63966	52/M	108*	110*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Sciatica (坐骨神経痛)	Empa 25mg	52081	50/M	677*	1488§	812§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Seizure (痙攣発作)	Empa 25mg	50987	63/M	1038*	1113*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	54212	76/F	230*	235*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	57882	48/F	2*	7*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	63092	68/F	60*	103*	8*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp/Other
	Empa 25mg	63156	66/F	248*	270*	23*	Mod	No	Disc	No	Rcver	No	Req hsp
Sensory disturbance (感覚障害)	Empa 25mg	69130	63/M	114*	115*	2*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Spinal cord compression (脊髄圧迫)	Empa 25mg	54409	73/F	796*	1339§	544§	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Disabl
Spinal epidural haematoma (脊髄硬膜外血腫)	Empa 25mg	56715	60/M	852*	855*	4*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Spondylitic myelopathy (脊椎炎性脊髄症)	Empa 25mg	57051	71/M	748*	750*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Disabl/Req hsp
Subarachnoid haemorrhage (くも膜下出血)	Empa 25mg	59805	69/M	59*	63*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	63542	62/F	234*	235*	2*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Prol hsp
Syncope (失神)	Empa 25mg	50150	71/F	614*	617*	4*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	50472	57/M	325*	325*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	50635	55/M	9*	9*	1*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	50987	63/M	1232*	1313*	82*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 25mg	51014	73/M	512*	580*	13*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	51812	68/M	86*	87*	2*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	52827	80/M	318*	319*	2*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	53731	60/M	176*	180*	5*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	54337	65/M	1112*	1114*	3*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	55133	76/M	807*	807*	1*	Mod	No	Disc	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56187	64/M	15*	22*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56193	68/M	729*	729*	1*	Mild	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56207	84/F	505*	505*	1*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56958	90/M	911*	913*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	57866	50/M	1260*	1261*	2*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58826	55/F	24*	25*	2*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	63542	62/F	234*	235*	2*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	70801	69/M	7*	45*	34*	Mod	Yes	None	No	Rcver	No	Req hsp
Thrombotic cerebral infarction (血栓性脳梗塞)	Empa 25mg	57592	62/F	436*	445*	10*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作)	Empa 25mg	50029	70/M	999*	999*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	50635	55/M	9*	9*	1*	Mild	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	50640	58/M	942*	945*	4*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	50850	63/F	199*	199*	1*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	50916	75/M	127*	129*	3*	Mod	No	None	No	Seq	No	Req hsp
	Empa 25mg	51014	73/M	184*	199*	16*	Mod	No	None	No	Seq	No	Req hsp
	Empa 25mg	51636	59/M	189*	189*	1*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	52249	72/M	594*	595*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	53151	78/F	174*	178*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	53402	78/M	98*	134*	37*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	53829	59/M	402*	406*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	54747	81/F	192*	192*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	54901	67/M	79*	86*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55381	71/M	614*	614*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	56644	71/M	975*	975*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 25mg	56830	61/M	784*	784*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56902	57/M	929*	930*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	57662	65/M	898*	898*	1*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Other
	Post trt	58099	75/F	32*	32*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58376	69/M	527*	534*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58426	62/F	790*	800*	11*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	59473	74/M	45*	51*	7*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	60715	65/M	310*	312*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62098	65/M	348*	351*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62329	58/M	400*	400*	1*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	62500	39/F	452*	452*	1*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	62501	56/M	233*	233*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Post trt	67263	61/M	846*	846*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	69486	61/M	519*	520*	2*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	70179	73/F	213*	218*	6*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Vertebral artery dissection (椎骨動脈解離)	Empa 25mg	56715	60/M	674*	891*	218*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Vocal cord paresis (声帯不全麻痺)	Empa 25mg	50906	76/M	248*	442§	195§	Sev	Yes	Disc	Yes	Unk	No	Imm thrt/Req hsp
Eye disorders (眼障害)/													
Blindness unilateral (片側失明)	Empa 25mg	68956	53/M	631*	814§	184§	Sev	No	None	No	Seq	No	Disabl
Cataract (白内障)	Empa 25mg	51381	74/M	953*	953*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	52824	72/M	288*	290*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	53366	58/F	2*	982*	211*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	53897	71/M	429*	431*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55096	66/M	1019*	1020*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55502	70/M	744*	746*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58528	63/F	222*	229*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	59083	65/M	781*	1013*	233*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	59986	61/M	1243*	1245*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	61480	73/M	451*	453*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 25mg	65827	77/M	118*	120*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Corneal degeneration (角膜変性)	Empa 25mg	51741	67/F	531*	1158*	83*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Diabetic retinopathy (糖尿病網膜症)	Empa 25mg	52609	53/M	695*	1381§	687§	Sev	No	None	No	Nrec&	No	Other
	Empa 25mg	52824	72/M	238*	290*	53*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Exfoliation syndrome (落屑症候群)	Empa 25mg	58528	63/F	222*	229*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Glaucoma (緑内障)	Empa 25mg	52824	72/M	414*	429*	16*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	59986	61/M	1244*	1261*	18*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Keratopathy (角膜症)	Empa 25mg	57789	66/F	453*	454*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Retinal artery occlusion (網膜動脈閉塞)	Empa 25mg	67804	66/F	572*	1043§	472§	Mod	Yes	None	No	Seq	No	Disabl
	Empa 25mg	68954	57/F	339*	884§	526§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Retinal detachment (網膜剥離)	Empa 25mg	56317	66/M	418*	419*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	68956	53/M	668*	682*	15*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Disabl
Retinal tear (網膜裂孔)	Empa 25mg	55096	66/M	1027*	1029*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Vitreous haemorrhage (硝子体出血)	Empa 25mg	52824	72/M	238*	429*	69*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62117	62/F	419*	428*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	70165	61/F	388*	550*	163*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)/													
Cerumen impaction (耳垢栓塞)	Empa 25mg	66783	62/M	631*	632*	2*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Deafness (難聴)	Empa 25mg	68959	64/F	24*	33*	10*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Vertigo (回転性めまい)	Empa 25mg	51245	61/M	5*	28*	24*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	51301	72/F	1329*	1367*	9*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	55458	55/M	71*	74*	4*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55548	67/M	1060*	1061*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	59620	76/F	526*	527*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	65324	73/M	540*	540*	1*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	65851	63/F	530*	531*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	67820	55/F	689*	694*	6*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	70161	57/M	444*	450*	7*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Vertigo positional (頭位性回転性めまい)	Empa 25mg	54292	67/F	511*	621*	25*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 25mg	63065	59/M	663*	667*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cardiac disorders (心臓障害)/ Acute coronary syndrome (急性冠動脈症候群)	Empa 25mg	50228	79/M	566*	570*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	51355	69/F	1092*	1099*	8*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	51356	73/M	1051*	1053*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	52495	63/M	258*	286*	29*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Empa 25mg	53117	62/F	18*	31*	14*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	54037	53/M	1046*	1046*	1*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
	Empa 25mg	54058	54/M	22*	26*	5*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	54714	60/M	245*	246*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55884	65/M	45*	46*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56746	62/M	830*	830*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt
	Empa 25mg	57669	48/M	320*	322*	3*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	60765	57/M	439*	448*	10*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	62548	63/M	103*	106*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62874	54/F	309*	330*	22*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Other
Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	Empa 25mg	50223	74/M	251*	254*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	50661	56/M	545*	545*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	50925	69/M	514*	517*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	52324	60/M	877*	930*	18*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Empa 25mg	52673	62/F	914*	922*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Empa 25mg	53386	56/F	437*	459*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Empa 25mg	53533	57/M	677*	682*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Post trt	53641	64/M	977*	981*	5*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
	Empa 25mg	53664	53/M	104*	120*	17*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt
	Empa 25mg	53665	71/M	391*	404*	14*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55074	69/F	141*	143*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Empa 25mg	55122	64/F	682*	689*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55505	67/M	190*	194*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55925	71/M	1070*	1070*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Empa 25mg	56715	60/M	674*	678*	5*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	57059	69/M	150*	150*	1*	Sev	No	Disc	No	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Empa 25mg	57541	73/M	388*	429*	42*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	57882	48/F	107*	108*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Prol hsp
	Empa 25mg	58103	72/M	238*	604*	367*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Empa 25mg	58221	60/F	332*	1218*	100*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp/Prol hsp
	Post trt	58246	58/M	219*	235*	17*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp/Prol hsp
	Off trt	58313	74/F	191*	261*	23*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58376	69/M	223*	225*	3*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58403	40/M	1134*	1146*	13*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58511	66/M	244*	267*	24*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	59048	53/M	460*	468*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Post trt	59430	75/F	501*	501*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Empa 25mg	60391	59/M	137*	436*	81*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	60713	58/F	556*	558*	3*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	60762	66/M	19*	66*	48*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp/Prol hsp
	Off trt	60765	57/M	439*	439*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 25mg	61655	80/M	546*	546*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	61802	64/F	154*	154*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Empa 25mg	62541	73/M	81*	84*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62594	60/M	925*	972*	48*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62908	63/M	517*	517*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62988	55/M	1112*	1118*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	63121	71/M	711*	736*	12*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	63176	83/M	156*	156*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Empa 25mg	64695	71/M	300*	300*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	65252	71/M	311*	350*	40*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	65277	55/M	329*	338*	10*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Imm thrt/Req hsp
	Empa 25mg	66645	63/M	672*	672*	1*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Empa 25mg	66662	63/M	296*	731*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	68792	61/M	111*	125*	15*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Empa 25mg	68821	78/M	494*	498*	5*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Empa 25mg	69385	46/F	459*	463*	5*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 25mg	69710	52/M	642*	646*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Angina pectoris (狭心症)	Empa 25mg	50029	70/M	1220*	1301§	82§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Other
	Empa 25mg	50427	66/M	1093*	1102*	10*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	50462	76/M	399*	1473§	942§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	50962	68/F	70*	121*	52*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	51081	64/M	1249*	1266*	18*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp/Prol hsp
	Empa 25mg	51283	61/M	1526*	1544*	19*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	51286	64/M	1414*	1421*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	51305	72/M	177*	639*	18*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	51664	68/F	168*	199*	13*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	52604	61/M	62*	66*	5*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	53992	57/M	894*	911*	18*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 25mg	54032	52/M	234*	287*	54*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	54899	67/F	307*	1039*	10*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55540	57/M	1048*	1382§	335§	Mild	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	56141	65/M	210*	1530§	1237§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	56205	66/M	240*	434*	195*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56223	58/F	1067*	1075*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56723	37/M	972*	975*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	57111	80/F	727*	728*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	57792	76/M	1000*	1046*	47*	Mod	No	Disc	Yes	Seq	No	Imm thrt/Req hsp
	Empa 25mg	58621	70/M	143*	145*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58724	53/M	874*	896*	23*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	58909	64/F	71*	72*	2*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58998	65/M	217*	220*	4*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	59789	74/M	527*	528*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	59895	55/M	960*	1171*	12*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	61359	66/M	7*	8*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62689	58/M	96*	97*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62925	77/M	315*	315*	1*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	63153	61/M	86*	88*	3*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	64047	56/M	402*	458*	57*	Mod	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	65351	57/F	216*	233*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	65827	77/M	54*	60*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	65851	63/F	484*	511*	28*	Mod	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	67863	69/M	88*	91*	4*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	68122	61/M	517*	519*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Empa 25mg	68130	66/F	80*	81*	2*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	68465	65/M	331*	375*	45*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	68642	73/F	492*	778*	287*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	68643	62/F	749*	799*	51*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	69824	66/F	342*	342*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Empa 25mg	70179	73/F	213*	218*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Angina unstable (不安定狭心症)	Off trt	50027	74/M	163*	167*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	50223	74/M	251*	254*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	50662	71/M	347*	352*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	50774	50/M	45*	156*	12*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	50943	55/M	891*	896*	6*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 25mg	50984	59/M	455*	462*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	51226	65/M	64*	65*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	51681	74/M	1115*	1134*	10*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	51686	71/F	1231*	1234*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	51771	71/M	703*	724*	22*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	52065	70/M	890*	891*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	52581	69/M	322*	333*	12*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	52587	88/M	995*	1266*	28*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	52623	68/M	329*	331*	3*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	52809	70/M	1081*	1082*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	52862	45/M	1107*	1109*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	52903	65/M	70*	1483§	1414§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	53157	61/M	27*	37*	11*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	53587	74/F	953*	970*	18*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	53811	71/M	208*	263*	25*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	54039	53/M	647*	759*	113*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	54054	64/M	734*	1162*	17*	Mod	No	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 25mg	54058	54/M	320*	766*	10*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	54384	64/M	1264*	1268*	5*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	54899	67/F	219*	225*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	55064	62/M	1241*	1241*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55078	68/M	524*	528*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55086	80/M	357*	364*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55133	76/M	560*	582*	23*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55159	67/M	905*	908*	4*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55505	67/M	58*	61*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	55771	72/M	367*	367*	1*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 25mg	55971	64/M	530*	532*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56926	68/F	913*	916*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56979	79/M	560*	610*	51*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	57520	64/M	172*	176*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	57662	65/M	541*	543*	3*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	57775	62/M	653*	657*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58221	60/F	308*	314*	7*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58414	53/M	656*	669*	14*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58419	62/F	306*	318*	13*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58495	60/F	185*	198*	14*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58623	77/M	1009*	1011*	3*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58680	48/M	275*	277*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58815	56/M	951*	961*	11*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58998	65/M	246*	277*	32*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	59064	47/M	584*	584*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	59456	63/M	727*	729*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	59688	52/M	268*	359*	92*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	59789	74/M	598*	600*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	60229	74/M	865*	923*	15*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	60452	65/M	81*	92§	12§	Mild	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	60713	58/F	407*	409*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	60982	70/F	1215*	1217*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	61367	58/M	571*	619*	49*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	61375	60/F	550*	552*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62329	58/M	105*	735*	19*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62331	81/F	18*	19*	2*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62548	63/M	830*	835*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62902	54/M	485*	486*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62911	61/M	947*	947*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	63088	65/M	716*	1152*	96*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	63121	71/M	436*	477*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	63163	54/M	1058*	1066*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 25mg	63426	55/M	320*	335*	16*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	63457	57/M	934*	941*	8*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	65167	63/M	505*	513*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	65341	62/M	805*	809*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	66470	57/M	71*	86*	16*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	67683	53/F	195*	198*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	68566	65/M	351*	389*	39*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	68804	58/M	132*	200*	69*	Mod	Yes	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	70063	68/F	158*	162*	5*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Aortic valve disease (大動脈弁疾患)	Empa 25mg	55971	64/M	1098*	1393§	296§	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	63863	71/M	531*	1175§	645§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Aortic valve stenosis (大動脈弁狭窄)	Empa 25mg	56979	79/M	530*	610*	81*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	65098	72/M	184*	327*	144*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Other
Arrhythmia (不整脈)	Empa 25mg	54212	76/F	232*	235*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Arteriosclerosis coronary artery (冠動脈硬化症)	Empa 25mg	52567	56/M	478*	711*	234*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55895	59/M	516*	567*	52*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	58412	64/M	309*	371*	63*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58414	53/M	461*	469*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	59767	54/M	890*	1191§	302§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	68783	64/M	593*	883§	291§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Other
Atrial fibrillation (心房細動)	Empa 25mg	50029	70/M	652*	1301§	650§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	56553	64/M	140*	973§	834§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	56771	64/M	457*	458*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56988	71/F	809*	813*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	57541	73/M	388*	392*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58410	62/F	30*	45*	16*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58643	66/M	365*	1393§	1029§	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 25mg	60762	66/M	752*	752*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Off trt	62908	63/M	640*	764*	125*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	63042	58/M	345*	345*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 25mg	63603	64/M	83*	90*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	69946	69/M	637*	639*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Atrial flutter (心房粗動)	Empa 25mg	50025	59/M	464*	484*	21*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	52332	63/M	228*	232*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56958	90/M	1*	241*	241*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	60231	83/M	703*	714*	12*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Atrioventricular block (房室ブロック)	Empa 25mg	57111	80/F	257*	265*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Atrioventricular block complete (完全房室ブロック)	Empa 25mg	50300	58/M	125*	129*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Empa 25mg	58543	71/F	324*	338*	15*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Empa 25mg	63121	71/M	478*	488§	11§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Imm thrt/Req hsp
Atrioventricular block first degree (第一度房室ブロック)	Empa 25mg	63616	68/F	365*	1107§	743§	Mild	No	None	No	Nrec&	No	Other
Atrioventricular block second degree (第二度房室ブロック)	Empa 25mg	55538	79/M	366*	376*	11*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Bradyarrhythmia (徐脈性不整脈)	Empa 25mg	60231	83/M	703*	714*	12*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Bradycardia (徐脈)	Empa 25mg	50492	61/M	679*	679*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	50929	74/M	1143*	1145*	3*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56830	61/M	836*	836*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58623	77/M	550*	553*	4*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Bundle branch block bilateral (両側性脚ブロック)	Empa 25mg	67804	66/F	757*	761*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Bundle branch block right (右脚ブロック)	Empa 25mg	51015	70/M	192*	1340§	1149§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Cardiac arrest (心停止)	Empa 25mg	56746	62/M	1106*	1106*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	56765	65/M	727*	727*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt
	Post trt	57428	55/F	732*	732*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	57890	63/M	893*	893*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Empa 25mg	58815	56/M	953*	953*	1*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Imm thrt
Cardiac failure (心不全)	Post trt	50406	78/M	1351*	1374*	24*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Prol hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 25mg	51355	69/F	966*	996*	31*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Post trt	52104	63/M	733*	733*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Empa 25mg	53533	57/M	940*	942*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	53641	64/M	438*	452*	15*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	54004	58/M	204*	219*	16*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	54010	50/M	181*	274*	69*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	54384	64/M	593*	597*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55133	76/M	569*	1023§	455§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Other
	Empa 25mg	55530	54/M	963*	973*	11*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58313	74/F	386*	392*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58543	71/F	749*	758§	10§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Empa 25mg	59908	56/M	1016*	1388§	373§	Mod	No	None	No	Seq	No	Disabl/Other
	Empa 25mg	60843	58/F	864*	867*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62329	58/M	734*	735*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	63021	63/M	246*	263*	18*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	63196	63/M	712*	726*	15*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	63392	56/F	163*	170*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Empa 25mg	65602	62/F	550*	562*	13*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Disabl
	Empa 25mg	66401	60/M	4*	7*	4*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	66464	64/M	51*	58*	8*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	67362	70/F	309*	320*	12*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 25mg	67617	80/F	476*	477*	2*	Sev	No	Disc		Fatal	No	Fatal
	Empa 25mg	68174	66/M	138*	659§	522§	Mild	No	None	Yes	Unk	No	Other
Cardiac failure acute (急性心不全)	Empa 25mg	58528	63/F	627*	646*	20*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	67026	63/F	621*	621§	1§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Imm thrt
Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Empa 25mg	58332	75/M	703*	731*	29*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	67863	69/M	158*	805§	648§	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Empa 25mg	50025	59/M	483*	1315§	833§	Sev	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Prol hsp
	Off trt	50027	74/M	1126*	1131*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	50223	74/M	450*	455*	6*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 25mg	50228	79/M	138*	598*	168*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Other
	Empa 25mg	50943	55/M	891*	1199*	309*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Prol hsp
	Empa 25mg	52602	62/F	1103*	1105*	3*	Mod	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	53387	65/M	177*	292*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	54010	50/M	862*	869*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	54416	79/M	858*	947*	90*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	54895	65/F	753*	774*	22*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	54899	67/F	540*	576*	37*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	54901	67/M	655*	666*	12*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	55936	70/M	743*	761*	19*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56142	75/F	1133*	1147*	15*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Empa 25mg	56425	75/M	516*	853*	10*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56746	62/M	946*	1161*	65*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Imm thrt/Fatal
	Empa 25mg	57541	73/M	390*	393*	4*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	57867	59/M	569*	1387§	819§	Sev	No	Disc	No	Nrec&	No	Other
	Empa 25mg	57879	58/M	965*	967*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	58103	72/M	250*	1223§	974§	Mod	No	None	No	Nrec&	No	Other
	Off trt	58667	48/M	687*	695*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58763	60/M	883*	918§	13§	Sev	No	Disc	Yes	Unk	No	Req hsp
	Empa 25mg	59414	60/F	1027*	1031*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	59430	75/F	310*	563*	254*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	59687	63/M	410*	413*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	60371	76/F	319*	336*	18*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Empa 25mg	61467	67/M	702*	708*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62902	54/M	1052*	1134*	83*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Other
	Post trt	63703	70/M	1056*	1110§	55§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Other
	Empa 25mg	65356	68/M	471*	755§	285§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Other
	Empa 25mg	65602	62/F	29*	189*	147*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Disabl
	Empa 25mg	65842	82/F	166*	282*	117*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 25mg	66662	63/M	728*	745*	18*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	67263	61/M	410*	411*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	68106	73/M	433*	743§	311§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Other
Cardiac failure high output (高拍出性心不全)	Empa 25mg	69946	69/M	637*	639*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cardio-respiratory arrest (心肺停止)	Empa 25mg	62515	62/F	364*	364*	1*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Empa 25mg	64174	70/F	760*	763*	4*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
Cardiogenic shock (心原性ショック)	Empa 25mg	54901	67/M	850*	850*	1*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Empa 25mg	56806	63/M	101*	103*	3*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Cardiomyopathy (心筋症)	Empa 25mg	56912	61/M	689*	690*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cardiopulmonary failure (心肺不全)	Empa 25mg	55530	54/M	1051*	1057*	7*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
Cardiorenal syndrome (心腎症候群)	Empa 25mg	52581	69/M	353*	355*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Congestive cardiomyopathy (うっ血性心筋症)	Empa 25mg	68960	68/M	723*	758§	36§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Coronary artery disease (冠動脈疾患)	Empa 25mg	50746	70/F	1340*	1492§	153§	Mod	No	Disc	No	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	52881	72/M	824*	886*	63*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	53414	73/M	806*	811*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	53829	59/M	446*	1186§	741§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	54039	53/M	947*	1086*	140*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	54292	67/F	598*	614*	17*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55850	60/M	1270*	1296*	27*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55881	47/M	165*	302*	138*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55883	59/M	835*	852*	18*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	55892	63/M	411*	413*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55971	64/M	359*	441*	6*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56743	65/M	1171*	1300*	130*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	56991	68/F	112*	113*	2*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	57156	54/M	818*	903*	86*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	57242	67/M	405*	406*	2*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	58885	69/M	600*	898*	299*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 25mg	59315	69/M	791*	800*	10*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	59414	60/F	189*	198*	10*	Sev	No	Disc	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	59768	60/M	183*	640*	20*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	59888	69/M	667*	848*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Other/Req hsp/Imm thrt
	Empa 25mg	59895	55/M	984*	984*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	59908	56/M	729*	797*	69*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	61566	53/M	344*	344*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	61637	61/M	490*	497*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62098	65/M	220*	326*	107*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	63042	58/M	237*	345*	109*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	68106	73/M	648*	743§	96§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	68388	69/F	324*	345*	22*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	70205	63/M	229*	232*	4*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Coronary artery occlusion (冠動脈閉塞)	Empa 25mg	57111	80/F	257*	265*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	59384	71/F	8*	8*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	60185	67/M	88*	93*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	61747	74/M	601*	605*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	65277	55/M	329*	357*	29*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	65367	53/M	370*	388*	19*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Empa 25mg	65608	68/M	263*	268*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Coronary artery stenosis (冠動脈狭窄)	Empa 25mg	50228	79/M	212*	222*	11*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	50472	57/M	389*	391*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	52736	65/M	100*	101*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55447	70/M	110*	112*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	61643	70/M	247*	757*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Other
Hypertensive cardiomyopathy (高血圧性心筋症)	Empa 25mg	66845	80/M	470*	515*	46*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Hypertensive heart disease (高血圧性心疾患)	Empa 25mg	68220	60/M	349*	349*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
Ischaemic cardiomyopathy (虚血性心筋症)	Empa 25mg	55462	55/M	519*	524*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55523	69/M	1093*	1109*	17*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	60204	59/M	706*	728*	23*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	65118	61/F	798*	994§	197§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Left atrial dilatation (左房拡張)	Empa 25mg	60504	50/M	197*	1145*	949*	Mild	No	None	No	Unk	No	Imm thrt
Left ventricular dysfunction (左室機能不全)	Empa 25mg	54901	67/M	668*	850§	183§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Empa 25mg	63196	63/M	989*	993*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Microvascular coronary artery disease (微小血管性冠動脈疾患)	Empa 25mg	51686	71/F	371*	401*	31*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Myocardial infarction (心筋梗塞)	Empa 25mg	50633	60/M	700*	702*	3*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	50668	43/M	260*	265*	6*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Empa 25mg	50675	66/F	422*	901*	2*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	51129	70/M	1158*	1161*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	51303	61/M	1300*	1324*	25*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	51369	64/M	979*	1003*	25*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	52086	65/F	990*	999*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	52963	49/M	236*	259*	24*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	53068	58/F	1078*	1081*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	54010	50/M	175*	189*	12*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	54402	38/F	617*	765*	149*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	54901	67/M	843*	850§	8§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Imm thrt
	Empa 25mg	55523	69/M	1002*	1016*	15*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55884	65/M	561*	960*	400*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	55890	50/M	368*	1148§	781§	Mild	No	None	No	Nrec#	No	Other
	Post trt	56162	69/F	636*	636*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt
	Empa 25mg	56223	58/F	1067*	1067*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Off trt	57074	61/M	655*	707*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp/Prol hsp
	Empa 25mg	57153	60/F	1228*	1228*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Empa 25mg	57541	73/M	899*	899*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	57673	50/M	347*	347*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Empa 25mg	57867	59/M	369*	643*	35*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58092	73/M	805*	805*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Empa 25mg	58528	63/F	627*	646*	20*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Empa 25mg	58623	77/M	504*	508*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Empa 25mg	58826	55/F	13*	23*	11*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58978	65/M	730*	736*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	59430	75/F	310*	317*	8*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	59908	56/M	1016*	1016*	1*	Mod	No	None	No	Seq	No	Other
	Empa 25mg	59914	49/M	587*	606*	20*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	60504	50/M	197*	1145*	949*	Mild	No	None	No	Unk	No	Imm thrt
	Post trt	60746	72/M	957*	984*	28*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	61227	68/M	541*	549*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Empa 25mg	61721	45/M	970*	974*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	61730	61/F	21*	26*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	63854	76/F	22*	27*	6*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	64047	56/M	702*	705*	4*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	65388	73/M	701*	701*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Off trt	67391	62/M	273*	351*	79*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Post trt	68289	66/M	378*	378*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Empa 25mg	68642	73/F	276*	294*	19*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	68996	68/F	100*	100*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	69143	66/M	30*	36*	7*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	69348	57/M	642*	643*	2*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Myocardial ischaemia (心筋虚血)	Empa 25mg	50333	63/M	171*	259*	89*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	52620	58/M	10*	746*	737*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	53332	68/F	589*	590*	2*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	54016	69/F	365*	1325§	961§	Mild	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	58250	57/M	699*	708*	10*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 25mg	63766	76/M	264*	279*	16*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	70003	58/M	369*	377*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Palpitations (動悸)	Empa 25mg	54976	76/F	733*	736*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pericarditis (心膜炎)	Empa 25mg	57662	65/M	928*	936*	9*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Postinfarction angina (梗塞後狭心症)	Empa 25mg	61357	60/F	157*	1043§	887§	Mod	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
Silent myocardial infarction (無症候性心筋梗塞)	Empa 25mg	57873	56/M	1064*	1070*	7*	Mild	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	65607	79/M	364*	364*	1*	Mod	No	None	No	Seq	No	Disabl
	Empa 25mg	69822	62/F	197*	281*	85*	Mild	Yes	None	No	Rcver	No	Other
Sinus bradycardia (洞性徐脈)	Empa 25mg	57113	67/F	326*	328*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58651	70/M	57*	58*	2*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Sinus node dysfunction (洞結節機能不全)	Empa 25mg	54461	78/M	554*	558*	5*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Imm thrt/Req hsp
	Empa 25mg	54865	64/M	799*	815*	17*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55936	70/M	287*	813§	527§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Supraventricular tachycardia (上室性頻脈)	Empa 25mg	60229	74/M	436*	437*	2*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Ventricular extrasystoles (心室性期外収縮)	Empa 25mg	56912	61/M	689*	690*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Ventricular fibrillation (心室細動)	Empa 25mg	53217	63/M	201*	209*	9*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Empa 25mg	58543	71/F	758*	758§	1§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Empa 25mg	54369	57/F	229*	1422§	1194§	Sev	Yes	Disc	Yes	Nrec&	No	Imm thrt
	Empa 25mg	57819	65/M	23*	32*	10*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	59646	71/M	1127*	1161*	35*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62908	63/M	1087*	1100*	14*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	66843	73/M	228*	230*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Vascular disorders (血管障害)/													
Accelerated hypertension (進行性高血圧)	Empa 25mg	53855	44/M	444*	463*	20*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Aneurysm (動脈瘤)	Empa 25mg	56502	74/M	734*	744*	11*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Aortic aneurysm (大動脈瘤)	Empa 25mg	55555	62/M	133*	142*	10*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58763	60/M	208*	223*	16*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62950	60/M	442*	464*	23*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	65098	72/M	272*	432*	161*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Aortic arteriosclerosis (大動脈硬化症)	Empa 25mg	66584	62/M	195*	589*	395*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Aortic stenosis (大動脈狭窄)	Empa 25mg	55850	60/M	1276*	1296*	21*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56746	62/M	1106*	1161*	56*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Empa 25mg	57662	65/M	541*	908*	22*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
Arterial disorder (動脈障害)	Empa 25mg	69869	56/M	41*	47*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Arteriosclerosis (動脈硬化症)	Empa 25mg	50996	64/M	699*	704*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Arteriovenous fistula (動静脈瘻)	Empa 25mg	50964	68/M	126*	131*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Arteritis (動脈炎)	Empa 25mg	50365	60/M	490*	533*	44*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	50587	68/M	268*	269*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	51357	71/M	43*	1085§	1043§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Deep vein thrombosis (深部静脈血栓症)	Empa 25mg	50223	74/M	149*	1644§	533§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Other
	Post trt	55532	66/M	430*	486§	57§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Prol hsp
	Empa 25mg	56223	58/F	1074*	1165*	92*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	57074	61/M	875*	879*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Prol hsp
	Empa 25mg	57076	50/M	1087*	1092*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Prol hsp
	Post trt	58066	71/M	1080*	1094*	15*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	59875	64/M	56*	98§	43§	Mild	No	None	Yes	Unk	No	Other
	Empa 25mg	60841	71/M	939*	1278§	340§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Other
	Empa 25mg	61355	69/M	411*	1180§	770§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	66662	63/M	729*	729*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Embolism (塞栓症)	Empa 25mg	54985	84/F	414*	424*	11*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Embolism arterial (動脈塞栓症)	Empa 25mg	55936	70/M	678*	683*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Extremity necrosis (四肢壊死)	Empa 25mg	50936	67/M	554*	555*	2*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Post trt	50996	64/M	704*	704*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Empa 25mg	58230	68/M	201*	214*	14*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Prol hsp
	Post trt	58323	60/M	1436*	1442*	7*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Post trt	58326	58/M	1365*	1365*	1*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Off trt	63891	63/M	88*	95*	8*	Mod	No	Disc	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	66830	64/M	97*	99*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	67614	73/M	316*	341*	26*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Femoral artery embolism (大腿動脈塞栓症)	Post trt	50264	63/M	179*	193*	15*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Femoral artery occlusion (大腿動脈閉塞)	Empa 25mg	50264	63/M	140*	193*	54*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	50297	68/M	1186*	1197*	12*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	57023	67/M	620*	620*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	58250	57/M	909*	910*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	64888	65/M	285*	317*	33*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Haematoma (血腫)	Post trt	50264	63/M	180*	193*	14*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Prol hsp
	Empa 25mg	62501	56/M	136*	154*	19*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hypertension (高血圧)	Empa 25mg	50640	58/M	83*	84*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	51301	72/F	756*	758*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58978	65/M	574*	733*	156*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	63863	71/M	962*	966*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	67568	54/M	253*	269*	17*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	68956	53/M	214*	225*	12*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	70363	65/M	599*	600*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Hypertensive crisis (高血圧クリーゼ)	Off trt	55771	72/M	367*	367*	1*	Mild	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	61359	66/M	963*	963*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	63091	67/F	52*	52*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	67136	73/F	21*	21*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Hypotension (低血圧)	Empa 25mg	50987	63/M	1182*	1185*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56074	73/M	557*	558*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	61227	68/M	626*	630*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 25mg	62515	62/F	364*	364§	1§	Sev	No	None	No	Unk	No	Req hsp
Iliac artery occlusion (腸骨動脈閉塞)	Empa 25mg	58397	65/F	230*	233*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	66662	63/M	238*	260*	23*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
infarction (梗塞)	Empa 25mg	58414	53/M	461*	469*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	61188	73/F	516*	520*	5*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Intermittent claudication (間欠性跛行)	Empa 25mg	51305	72/M	1327*	1328*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55064	62/M	835*	1297§	463§	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56955	71/M	74*	76*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62822	65/M	681*	716*	36*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62904	59/F	1*	1177§	1177§	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Ischaemia (虚血)	Empa 25mg	54004	58/M	1130*	1131*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	63990	52/F	57*	123§	67§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Orthostatic hypotension (起立性低血圧)	Empa 25mg	65324	73/M	540*	987§	344§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Peripheral arterial occlusive disease (末梢動脈閉塞性疾患)	Empa 25mg	50264	63/M	140*	193*	54*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	50903	60/M	386*	400*	15*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	51173	64/M	501*	705*	205*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	52165	68/M	54*	381*	328*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	53271	70/F	109*	836§	327§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	54975	56/F	113*	520*	408*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55078	68/M	91*	93*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55499	70/M	81*	83*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55505	67/M	332*	668*	54*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55510	75/M	712*	714*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55522	57/M	252*	1476§	1225§	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Disabl/Req hsp
	Empa 25mg	55523	69/M	533*	544*	12*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55609	60/F	123*	151*	29*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Disabl/Req hsp
	Empa 25mg	56044	59/M	642*	652*	11*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	57023	67/M	180*	1190§	1011§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Other
	Empa 25mg	57604	55/M	875*	881*	7*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 25mg	58323	60/M	1415*	1429*	15*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58332	75/M	672*	693*	22*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58339	73/F	254*	501*	248*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 25mg	59861	66/M	317*	347*	31*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	61355	69/M	402*	406*	5*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62598	76/F	671*	676*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	63047	72/M	261*	997§	737§	Mild	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	65403	79/M	289*	893§	605§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	66542	60/M	147*	151*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	67244	62/M	105*	199*	8*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	68165	65/M	692*	888§	197§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	68804	58/M	123*	159*	37*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	69656	76/M	241*	267*	27*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	69824	66/F	266*	273*	8*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Peripheral artery stenosis (末梢動脈狭窄)	Empa 25mg	50471	73/M	129*	299*	171*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	54830	72/M	52*	69*	4*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55499	70/M	95*	266*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	57146	70/M	214*	217*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Empa 25mg	57604	55/M	141*	1416§	1221§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	58250	57/M	182*	910*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	64888	65/M	285*	957§	673§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	66662	63/M	238*	260*	23*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	68143	39/F	442*	443*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Peripheral coldness (末梢冷感)	Post trt	50264	63/M	180*	193*	14*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Peripheral ischaemia (末梢性虚血)	Empa 25mg	50032	71/M	844*	947*	104*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	50936	67/M	1141*	1179*	39*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	50964	68/M	6*	135*	130*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	51174	63/M	920*	935*	16*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	51771	71/M	752*	1150§	399§	Sev	No	Disc	No	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	54002	75/M	1229*	1247*	19*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56979	79/M	471*	701*	231*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 25mg	58332	75/M	672*	693*	22*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	66662	63/M	344*	356*	13*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	66830	64/M	223*	251*	29*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	69127	49/M	410*	414*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Peripheral vascular disorder (末梢血管障害)	Empa 25mg	56750	68/M	1279*	1279*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	56988	71/F	177*	177*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	57814	62/M	556*	658*	30*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58023	67/F	56*	62*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	61227	68/M	297*	882§	490§	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	68804	58/M	567*	792§	226§	Mod	Yes	None	Yes	Nrec&	No	Other
Subclavian artery stenosis (鎖骨下動脈狭窄)	Empa 25mg	51301	72/F	756*	773§	18§	Mild	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
Thrombosis (血栓症)	Post trt	50264	63/M	183*	193*	11*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Disabl/Prol hsp
	Empa 25mg	56223	58/F	1069*	1074*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Varicose ulceration (静脈瘤性潰瘍)	Empa 25mg	65142	65/F	90*	99*	10*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Varicose vein (静脈瘤)	Empa 25mg	59602	67/M	231*	233*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Vascular insufficiency (血行不全)	Empa 25mg	63891	63/M	111*	202*	92*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Other
Venous thrombosis (静脈血栓症)	Empa 25mg	55502	70/M	1107*	1108*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Venous thrombosis limb (四肢静脈血栓症)	Empa 25mg	55183	60/M	1339*	1465§	127§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)/													
Acute pulmonary oedema (急性肺水腫)	Empa 25mg	65510	69/M	275*	275*	1*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
Acute respiratory failure (急性呼吸不全)	Empa 25mg	60715	65/M	885*	904*	20*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	64174	70/F	760*	763§	4§	Sev	No	Disc	No	Unk	No	Req hsp
	Post trt	67026	63/F	621*	621§	1§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Imm thrt
Asthma (喘息)	Post trt	51084	65/F	1253*	1268*	16*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58071	63/M	36*	855§	161§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Other
Atelectasis (無気肺)	Post trt	50906	76/M	273*	442§	170§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Prol hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 25mg	53744	63/F	810*	860*	51*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	54708	68/M	161*	175*	15*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Bronchial secretion retention (気管支分泌物貯留)	Empa 25mg	53744	63/F	810*	860*	51*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Bronchiectasis (気管支拡張症)	Empa 25mg	62962	68/M	540*	548*	9*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Bronchitis chronic (慢性気管支炎)	Empa 25mg	50365	60/M	81*	87*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	Empa 25mg	50774	50/M	155*	156*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55121	69/F	422*	1080*	26*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56425	75/M	516*	916*	29*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	58332	75/M	709*	825*	117*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	59785	54/M	285*	365*	81*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	60715	65/M	944*	958§	15§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Empa 25mg	61191	64/M	439*	449*	11*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	65007	69/M	270*	292*	23*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	66464	64/M	30*	376*	56*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	67245	65/M	589*	594*	6*	Mild	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Dyspnoea (呼吸困難)	Empa 25mg	50321	59/M	517*	1378*	5*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Empa 25mg	50587	68/M	1333*	1334*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	50990	72/F	1136*	1139*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	51305	72/M	1082*	1083*	2*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	54745	55/F	913*	916*	4*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	57662	65/M	914*	936*	14*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	61465	69/M	483*	487*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	61643	70/M	247*	247*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	69750	50/M	16*	27*	12*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Epistaxis (鼻出血)	Empa 25mg	55498	70/M	440*	443*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	65322	65/M	628*	905§	278§	Mod	No	None	No	Unk	No	Req hsp
Haemoptysis (喀血)	Empa 25mg	65827	77/M	96*	98*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hypoxia (低酸素症)	Empa 25mg	62515	62/F	364*	364§	1§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Interstitial lung disease (間質性肺疾患)	Empa 25mg	57819	65/M	169*	846§	678§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 25mg	68502	70/M	364*	376§	13§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Laryngeal oedema (喉頭浮腫)	Empa 25mg	50906	76/M	248*	442§	195§	Sev	No	Disc	Yes	Unk	No	Imm thrt/Req hsp
Mediastinal haematoma (縦隔血腫)	Post trt	58815	56/M	957*	957*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Nasal polyps (鼻茸)	Empa 25mg	60587	68/M	896*	948*	53*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Obstructive airways disorder (閉塞性気道障害)	Empa 25mg	54016	69/F	86*	90*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Paranasal cyst (副鼻腔嚢胞)	Empa 25mg	52226	68/M	356*	360*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pleural effusion (胸水)	Post trt	50906	76/M	273*	442§	170§	Mod	No	None	No	Unk	No	Prol hsp
	Empa 25mg	53891	52/M	888*	1006§	119§	Sev	Yes	Disc	Yes	Unk	No	Req hsp
	Off trt	54708	68/M	161*	175*	15*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Empa 25mg	59973	49/M	56*	84*	29*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pleural fibrosis (胸膜線維症)	Empa 25mg	55063	68/M	158*	183*	26*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
Pneumothorax (気胸)	Empa 25mg	68174	66/M	649*	659*	11*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Pulmonary congestion (肺うっ血)	Empa 25mg	50962	68/F	729*	764*	36*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	50990	72/F	1138*	1139*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Pulmonary embolism (肺塞栓症)	Empa 25mg	50583	73/F	734*	735*	2*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
	Empa 25mg	53271	70/F	74*	100*	27*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	57076	50/M	314*	333*	20*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Post trt	57970	72/M	426*	1223§	798§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	66662	63/M	728*	731*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	68591	78/F	21*	71§	51§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Other
Pulmonary fibrosis (肺線維症)	Empa 25mg	55063	68/M	158*	183*	26*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
Pulmonary hypertension (肺高血圧症)	Empa 25mg	50604	53/M	659*	1207§	549§	Sev	No	None	No	Nrec&	No	Other
	Empa 25mg	60715	65/M	885*	958§	74§	Sev	No	None	No	Unk	No	Other
Pulmonary oedema (肺水腫)	Empa 25mg	65098	72/M	423*	424*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Pulmonary thrombosis (肺血栓症)	Empa 25mg	58543	71/F	758*	758§	1§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Respiratory arrest (呼吸停止)	Empa 25mg	65098	72/M	423*	423*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt
Respiratory distress (呼吸窮迫)	Empa 25mg	56425	75/M	516*	525*	10*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Respiratory failure (呼吸不全)	Empa 25mg	50774	50/M	426*	429*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Post trt	50906	76/M	273*	442§	170§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Empa 25mg	51129	70/M	619*	623*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	54708	68/M	162*	164*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Status asthmaticus (喘息発作重積)	Empa 25mg	58071	63/M	683*	685*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
Upper airway obstruction (上気道閉塞)	Post trt	58648	71/M	1024*	1113*	90*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)/													
Abdominal hernia (腹部ヘルニア)	Empa 25mg	51812	68/M	209*	307*	99*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	70179	73/F	539*	544*	6*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Abdominal hernia obstructive (閉塞を伴う腹部ヘルニア)	Empa 25mg	50759	72/F	65*	70*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Abdominal pain (腹痛)	Empa 25mg	52641	54/F	187*	192*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	62988	55/M	296*	297*	2*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Abdominal pain lower (下腹部痛)	Empa 25mg	57152	62/M	676*	677*	2*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Abdominal pain upper (上腹部痛)	Empa 25mg	50228	79/M	461*	463*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	51283	61/M	868*	871*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Bezoar (胃石)	Empa 25mg	62944	63/F	69*	77*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Chronic gastritis (慢性胃炎)	Empa 25mg	55074	69/F	41*	205§	165§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Colitis (大腸炎)	Empa 25mg	56644	71/M	655*	659*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58323	60/M	112*	119*	8*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	59405	53/M	1027*	1031*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Colon dysplasia (結腸異形成)	Empa 25mg	52491	57/M	1078*	1078*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Constipation (便秘)	Empa 25mg	50746	70/F	1060*	1061*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	68041	68/F	183*	193*	11*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Crohn's disease (クローン病)	Empa 25mg	50152	60/M	337*	343*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Diabetic gastroparesis (糖尿病性胃不全麻痺)	Empa 25mg	57882	48/F	66*	67*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Diabetic gastropathy (糖尿病性胃障害)	Empa 25mg	60261	68/M	1127*	1129*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Diarrhoea (下痢)	Empa 25mg	54002	75/M	48*	51*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56644	71/M	646*	672*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	57772	78/M	698*	702*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 25mg	70363	65/M	560*	567*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Diverticulum (憩室)	Off trt	50223	74/M	1133*	1139*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Diverticulum intestinal (腸憩室)	Empa 25mg	53333	67/M	695*	712*	18*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Duodenal perforation (十二指腸穿孔)	Empa 25mg	68384	67/M	24*	64*	41*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Duodenitis (十二指腸炎)	Empa 25mg	61632	65/F	20*	26*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Dyspepsia (消化不良)	Empa 25mg	66381	46/F	48*	681*	5*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Enterocolitis (腸炎)	Empa 25mg	68388	69/F	425*	428*	4*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Erosive duodenitis (びらん性十二指腸炎)	Empa 25mg	54664	62/M	335*	343*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Food poisoning (食中毒)	Empa 25mg	54002	75/M	1188*	1190*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	54030	61/M	1326*	1329*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Gastric ulcer (胃潰瘍)	Off trt	55656	53/F	50*	123*	74*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62644	66/M	966*	975*	10*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Gastric ulcer haemorrhage (出血性胃潰瘍)	Empa 25mg	61478	48/M	928*	999§	72§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Gastritis (胃炎)	Empa 25mg	53906	47/M	1082*	1083*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	54976	76/F	669*	672*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	60536	61/F	927*	928*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	63663	58/M	36*	235*	25*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	64179	71/M	613*	629*	17*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	65842	82/F	559*	562*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	66381	46/F	2*	3*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Gastritis erosive (びらん性胃炎)	Empa 25mg	65842	82/F	313*	366*	54*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Gastroduodenal ulcer (胃十二指腸潰瘍)	Empa 25mg	61480	73/M	418*	422*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Gastrointestinal haemorrhage (胃腸出血)	Empa 25mg	50675	66/F	353*	355*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	51742	72/F	746*	756*	11*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58998	65/M	217*	220*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	61191	64/M	450*	452*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Gastrointestinal inflammation (胃腸の炎症)	Empa 25mg	58323	60/M	112*	119*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Gastrooesophageal reflux disease (胃食道逆流性疾患)	Empa 25mg	50721	67/M	121*	1478§	1358§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 25mg	62665	75/F	193*	1039*	568*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	66863	64/M	248*	252*	5*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Haemorrhoidal haemorrhage (痔出血)	Empa 25mg	59646	71/M	53*	112*	13*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Haemorrhoids (痔核)	Empa 25mg	51172	64/M	1167*	1230*	64*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Haemorrhoids thrombosed (血栓性痔核)	Empa 25mg	59932	60/M	425*	429*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hiatus hernia (裂孔ヘルニア)	Empa 25mg	50640	58/M	1003*	1034*	32*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Ileus (イレウス)	Empa 25mg	59805	69/M	695*	709*	15*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Ileus paralytic (麻痺性イレウス)	Empa 25mg	51812	68/M	642*	649*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Impaired gastric emptying (胃排出不全)	Empa 25mg	56608	39/F	348*	364§	17§	Sev	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	57882	48/F	107*	112*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	59805	69/M	695*	709*	15*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Inguinal hernia (鼠径ヘルニア)	Empa 25mg	50903	60/M	303*	421*	119*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	54400	74/M	309*	406*	98*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56502	74/M	830*	839*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	57215	61/M	520*	723*	204*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Inguinal hernia strangulated (絞扼性鼠径ヘルニア)	Empa 25mg	67863	69/M	107*	109*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Intestinal obstruction (腸閉塞)	Empa 25mg	50223	74/M	337*	340*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	62098	65/M	319*	326*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Empa 25mg	70061	61/M	551*	559*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Irritable bowel syndrome (過敏性腸症候群)	Empa 25mg	67090	54/M	600*	697*	98*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Large intestine perforation (大腸穿孔)	Empa 25mg	56403	53/M	1230*	1240*	11*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Lumbar hernia (腰ヘルニア)	Empa 25mg	57109	59/M	43*	46*	4*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
Mallory-Weiss syndrome (マロリー・ワイス症候群)	Off trt	54686	74/M	296*	305*	10*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Melaena (メレナ)	Empa 25mg	54664	62/M	398*	493*	96*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Mesenteric vein thrombosis (腸間膜静脈血栓症)	Empa 25mg	50390	57/M	973*	1049*	77*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Nausea (悪心)	Empa 25mg	56608	39/F	6*	12*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	57882	48/F	44*	51*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Oesophagitis (食道炎)	Empa 25mg	50640	58/M	1003*	1034*	32*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Pancreatitis (膵炎)	Empa 25mg	50390	57/M	500*	987*	50*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56768	61/F	902*	904*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62760	60/M	837*	859*	23*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pancreatitis acute (急性膵炎)	Empa 25mg	50390	57/M	603*	610*	8*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55958	64/M	23*	31*	9*	Mod	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58144	61/M	163*	515*	353*	Mod	Yes	Disc	No	Rcver	No	Req hsp
Peritoneal haemorrhage (腹膜出血)	Empa 25mg	52223	67/F	309*	331*	23*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Rectal haemorrhage (直腸出血)	Empa 25mg	50929	74/M	849*	902*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	51662	79/M	282*	286*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Small intestinal obstruction (小腸閉塞)	Empa 25mg	50759	72/F	905*	919*	15*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	54688	67/M	258*	271*	14*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Upper gastrointestinal haemorrhage (上部消化管出血)	Empa 25mg	50008	61/M	421*	427*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	54664	62/M	335*	343*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56630	70/M	349*	351*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58221	60/F	463*	846*	12*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58234	62/M	288*	309*	22*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Vomiting (嘔吐)	Empa 25mg	50229	73/M	42*	43*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	54002	75/M	48*	51*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56608	39/F	6*	12*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	57882	48/F	44*	51*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)/													
Bile duct obstruction (胆管閉塞)	Empa 25mg	60271	69/F	164*	244§	81§	Sev	No	Disc	Yes	Unk	No	Req hsp
Bile duct stone (胆管結石)	Empa 25mg	51469	76/F	92*	128*	37*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	59985	65/M	677*	684*	8*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cholangitis (胆管炎)	Off trt	59985	65/M	677*	684*	8*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cholecystitis (胆嚢炎)	Empa 25mg	50640	58/M	236*	269*	34*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	50675	66/F	236*	240*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55724	65/M	60*	62*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56186	73/M	337*	376*	40*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 25mg	60243	65/M	657*	672*	16*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cholecystitis acute (急性胆嚢炎)	Empa 25mg	55883	59/M	415*	458*	44*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56466	61/M	542*	547*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	57212	64/M	834*	845*	12*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	59873	72/M	180*	184*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	70106	63/M	17*	23*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	70363	65/M	517*	528*	12*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cholelithiasis (胆石症)	Empa 25mg	50721	67/M	184*	1287*	1104*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	52065	70/M	890*	1145§	256§	Sev	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	52879	58/M	834*	925*	92*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	54136	64/F	497*	584*	88*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	54688	67/M	258*	271*	14*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55540	57/M	820*	824*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56186	73/M	337*	376*	40*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56466	61/M	542*	547*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	59985	65/M	677*	684*	8*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	60783	65/M	1247*	1250*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62629	74/F	380*	385*	6*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	70363	65/M	517*	528*	12*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cholestasis (胆汁うっ滞)	Empa 25mg	62687	53/M	267*	1185§	919§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Gallbladder disorder (胆嚢障害)	Empa 25mg	56768	61/F	902*	910*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hepatic cirrhosis (肝硬変)	Empa 25mg	55107	62/M	555*	1225§	671§	Mod	No	None	No	Nrec&	No	Other
	Empa 25mg	60261	68/M	968*	1368§	401§	Mild	Yes	None	No	Nrec&	No	Other
Hepatic function abnormal (肝機能異常)	Empa 25mg	68462	71/F	485*	860§	376§	Mod	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Other
Non-alcoholic steatohepatitis (非アルコール性脂肪性肝炎)	Empa 25mg	62011	73/M	616*	816§	201§	Mod	No	None	No	Unk	No	Other
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)/													
Angioedema (血管浮腫)	Empa 25mg	50431	68/M	521*	522*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58403	40/M	794*	797*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62869	55/M	767*	769*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Diabetic foot (糖尿病性足病変)	Empa 25mg	51412	60/M	801*	890§	90§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	51821	62/F	648*	1180*	149*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	54899	67/F	914*	1264§	252§	Sev	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	54926	70/M	750*	763*	14*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Disabl/Req hsp
	Empa 25mg	54991	62/M	330*	1028*	24*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58132	52/M	323*	694*	372*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58230	68/M	201*	1216§	1016§	Sev	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	59985	65/M	1080*	1227§	148§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Empa 25mg	60245	67/M	397*	400*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	60251	63/M	817*	946*	130*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	68141	61/M	420*	471*	30*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Eczema (湿疹)	Empa 25mg	58339	73/F	125*	188*	64*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Ingrowing nail (嵌入爪)	Empa 25mg	55064	62/M	1017*	1023*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Neuropathic ulcer (神経障害性潰瘍)	Empa 25mg	63047	72/M	66*	337*	272*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Skin fibrosis (皮膚線維症)	Empa 25mg	66951	59/M	186*	365*	180*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Skin necrosis (皮膚壊死)	Empa 25mg	51412	60/M	201*	288*	88*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
Skin ulcer (皮膚潰瘍)	Empa 25mg	50903	60/M	366*	494*	129*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	51412	60/M	33*	570*	262*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Off trt	52963	49/M	236*	951*	594*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	54899	67/F	98*	1265§	470§	Mod	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	55523	69/M	365*	893*	529*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56182	73/M	218*	992*	73*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	58251	61/M	455*	462*	8*	Mild	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	58326	58/M	1364*	1365*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58332	75/M	681*	790*	110*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58339	73/F	146*	188*	43*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	60371	76/F	284*	725*	442*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Skin ulcer haemorrhage (出血性皮膚潰瘍)	Empa 25mg	54411	68/M	11*	56*	46*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Urticaria (蕁麻疹)	Empa 25mg	51690	68/M	1110*	1121*	12*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)													
Arthralgia (関節痛)	Empa 25mg	50553	54/M	223*	1165§	388§	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 25mg	55723	65/F	356*	391§	36§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	62694	47/M	453*	516*	64*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	64696	62/M	101*	755*	381*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	65815	57/M	422*	554*	133*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Arthritis (関節炎)	Empa 25mg	54016	69/F	124*	1325§	1202§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Back pain (背部痛)	Empa 25mg	50929	74/M	1411*	1418*	8*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	53183	65/M	1246*	1249*	4*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55523	69/M	78*	90*	13*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56142	75/F	1136*	1147*	12*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	57777	59/M	577*	579*	3*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 25mg	58495	60/F	649*	678*	30*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	61392	34/M	84*	86*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	68041	68/F	57*	197*	141*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Bursitis (滑液包炎)	Empa 25mg	58002	59/M	152*	362*	211*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cervical spinal stenosis (頚部脊柱管狭窄症)	Empa 25mg	56631	66/F	358*	367*	10*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	57051	71/M	723*	750*	28*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Disabl/Req hsp
Dactylitis (指炎)	Empa 25mg	67026	63/F	423*	621§	34§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Fistula (瘻孔)	Empa 25mg	65322	65/M	101*	120*	20*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Flank pain (側腹部痛)	Off trt	50027	74/M	1125*	1127*	3*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	50462	76/M	1298*	1300*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Foot deformity (足変形)	Empa 25mg	50486	67/M	775*	870*	96*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Fracture delayed union (骨折の遷延治癒)	Empa 25mg	55946	49/M	945*	947*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Fracture nonunion (骨折による偽関節)	Empa 25mg	57673	50/M	62*	347§	286§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Gouty tophus (痛風結節)	Empa 25mg	54002	75/M	956*	981*	26*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Intervertebral disc degeneration (椎間板変性症)	Empa 25mg	59190	46/M	749*	1372§	624§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Intervertebral disc disorder (椎間板障害)	Empa 25mg	56926	68/F	204*	300*	97*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
Intervertebral disc protrusion (椎間板突出)	Empa 25mg	53176	55/M	820*	825*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56765	65/M	720*	757*	38*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Prol hsp
	Empa 25mg	58656	67/F	26*	1231§	1206§	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	59190	46/M	749*	1372§	624§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	68041	68/F	437*	437*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	68956	53/M	690*	705*	16*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Lumbar spinal stenosis (腰部脊柱管狭窄症)	Empa 25mg	54292	67/F	448*	499*	52*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Post trt	59456	63/M	1246*	1247*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	68041	68/F	437*	437*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Musculoskeletal chest pain (筋骨格系胸痛)	Empa 25mg	53811	71/M	445*	446*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	66922	69/M	194*	195*	2*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Musculoskeletal pain (筋骨格痛)	Empa 25mg	54708	68/M	159*	1381§	526§	Sev	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	57777	59/M	283*	284*	2*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	65341	62/M	645*	646*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Myalgia (筋肉痛)	Empa 25mg	54226	66/M	453*	462*	10*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Myofascial pain syndrome (筋膜疼痛症候群)	Empa 25mg	53398	35/M	403*	404*	2*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Myositis (筋炎)	Empa 25mg	59282	61/M	803*	816*	14*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Osteitis deformans (変形性骨炎)	Empa 25mg	68141	61/M	2*	70*	69*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Osteoarthritis (変形性関節症)	Empa 25mg	50223	74/M	765*	965*	201*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	50471	73/M	189*	1287§	1099§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	51305	72/M	920*	924*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	51841	56/M	760*	903*	144*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	53210	62/M	951*	962*	12*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55728	66/F	518*	694§	177§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	56204	76/M	992*	992*	1*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Disabl
	Off trt	56392	70/F	1226*	1255*	30*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 25mg	56553	64/M	33*	264*	232*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	57025	70/F	77*	1067§	991§	Mod	Yes	Disc	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	57725	53/F	320*	325*	6*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58070	78/F	131*	230*	100*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58992	69/F	208*	1386§	1179§	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 25mg	59805	69/M	456*	693*	238*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	67221	65/F	574*	788§	215§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	67568	54/M	286*	671*	27*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	68723	69/M	659*	762*	104*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Osteoporosis (骨粗鬆症)	Empa 25mg	54409	73/F	796*	1339§	544§	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Disabl
Pain in extremity (四肢痛)	Empa 25mg	50522	66/M	242*	1262§	655§	Mod	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	50633	60/M	700*	702*	3*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	54878	78/M	164*	229*	66*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55523	69/M	1384*	1389*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58495	60/F	649*	678*	30*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	65815	57/M	422*	554*	133*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pathological fracture (病的骨折)	Empa 25mg	57427	55/M	215*	291*	77*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Periarthritis (関節周囲炎)	Empa 25mg	50486	67/M	796*	1407§	612§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	59617	61/M	471*	476*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	60261	68/M	644*	1368§	725§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Rhabdomyolysis (横紋筋融解症)	Empa 25mg	50762	71/M	779*	786*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	61227	68/M	786*	789*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	66647	62/M	81*	89*	9*	Mild	Yes	Disc	No	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	69086	78/M	464*	498*	35*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	69091	49/M	196*	280*	85*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Rotator cuff syndrome (肩回旋筋腱板症候群)	Empa 25mg	52084	67/M	566*	568*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Spinal column stenosis (脊柱管狭窄症)	Empa 25mg	50990	72/F	169*	365*	197*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Spinal osteoarthritis (変形性脊椎症)	Empa 25mg	55093	56/M	405*	408*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	59694	67/M	386*	388*	3*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Spondylolisthesis (脊椎すべり症)	Empa 25mg	54292	67/F	448*	499*	52*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)/													
Acute kidney injury (急性腎不全)	Empa 25mg	50406	78/M	1100*	1117*	18*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	50746	70/F	1372*	1422*	51*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	50762	71/M	387*	388*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	52586	61/M	960*	1377§	418§	Mod	No	None	No	Nrec&	No	Other
	Empa 25mg	54899	67/F	1038*	1048*	11*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	55462	55/M	1194*	1201*	8*	Mod	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55523	69/M	1413*	1415*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	56162	69/F	634*	642*	9*	Sev	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp/Prol hsp
	Empa 25mg	56187	64/M	22*	25*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	57250	81/M	426*	436*	11*	Sev	Yes	Disc	No	Rcver	No	Prol hsp
	Empa 25mg	57304	70/M	11*	21*	11*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Empa 25mg	57772	78/M	698*	702*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Off trt	59315	69/M	800*	804*	5*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	59430	75/F	500*	507*	8*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	60713	58/F	532*	535*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	61227	68/M	786*	789*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	61372	43/M	34*	57*	24*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	62515	62/F	181*	197*	17*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	65098	72/M	428*	432*	5*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Other
Anuria (無尿)	Empa 25mg	54226	66/M	453*	462*	10*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Calculus ureteric (尿管結石)	Empa 25mg	50916	75/M	3*	10*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	70565	39/M	94*	97*	4*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Calculus urinary (尿路結石)	Empa 25mg	56162	69/F	633*	645*	13*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Chronic kidney disease (慢性腎臓病)	Post trt	52495	63/M	267*	269*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Prol hsp
	Empa 25mg	57212	64/M	181*	1319§	1139§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Post trt	58332	75/M	709*	1185§	477§	Sev	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Other
	Empa 25mg	68141	61/M	362*	529*	168*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Cystitis glandularis (腺性膀胱炎)	Empa 25mg	57750	67/M	427*	554*	128*	Mod	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Diabetic nephropathy (糖尿病性腎症)	Empa 25mg	50521	65/M	744*	1275§	532§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	61839	57/M	92*	1163§	1072§	Sev	No	Disc	Yes	Nrec&	No	Other
Haematuria (血尿)	Empa 25mg	59827	69/M	137*	139*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Microalbuminuria (ミクロアルブミン尿)	Empa 25mg	57428	55/F	1*	732§	732§	Mild	No	None	Yes	Unk	No	Other
Nephrolithiasis (腎結石症)	Empa 25mg	50390	57/M	581*	582*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55093	56/M	447*	451*	5*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	59827	69/M	137*	139*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	61480	73/M	118*	119*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62869	55/M	436*	504*	33*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	66867	50/F	826*	827*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	70565	39/M	94*	97*	4*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Nephropathy (腎症)	Empa 25mg	55548	67/M	1154*	1155§	2§	Mod	No	Disc	Yes	Seq	No	Disabl
Nephrotic syndrome (ネフローゼ症候群)	Empa 25mg	69231	63/F	472*	498*	27*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
Obstructive uropathy (閉塞性尿路疾患)	Empa 25mg	62011	73/M	617*	621*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Renal cyst (腎嚢胞)	Empa 25mg	51172	64/M	374*	1394§	1021§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp/Other
Renal failure (腎不全)	Empa 25mg	52104	63/M	729*	810*	82*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	52332	63/M	197*	1383§	1187§	Sev	No	None	No	Nrec&	No	Other
	Empa 25mg	53159	62/F	918*	1252§	335§	Sev	No	Disc	No	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	61375	60/F	30*	1176*	1147*	Sev	Yes	Disc	No	Rcver	No	Req hsp/Other
Renal impairment (腎機能障害)	Empa 25mg	50406	78/M	27*	1358*	268*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Prol hsp
	Empa 25mg	56162	69/F	561*	1458§	898§	Mild	No	None	No	Unk	No	Other
	Empa 25mg	57276	74/M	465*	1121§	327§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	57682	74/M	1026*	1044*	19*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Other
Tubulointerstitial nephritis (尿細管間質性腎炎)	Empa 25mg	55093	56/M	447*	451*	5*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Ureteric obstruction (尿管閉塞)	Empa 25mg	56162	69/F	633*	645*	13*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62011	73/M	617*	618*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Urinary bladder haemorrhage (膀胱出血)	Empa 25mg	50522	66/M	1062*	1063*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Urinary retention (尿閉)	Empa 25mg	50462	76/M	993*	1073*	22*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	50936	67/M	544*	571*	28*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 25mg	51812	68/M	642*	653*	12*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Empa 25mg	62746	50/M	817*	820*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	65324	73/M	948*	987§	40§	Mod	Yes	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)/													
Benign prostatic hyperplasia (良性前立腺肥大症)	Empa 25mg	50281	68/M	811*	960*	150*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	50406	78/M	1106*	1209*	8*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	50522	66/M	1003*	1045*	43*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	52588	74/M	720*	724*	5*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	53409	64/M	80*	288*	209*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	53666	73/M	1041*	1337*	297*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Empa 25mg	54762	71/M	935*	938*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	62760	60/M	599*	674*	76*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	67845	65/M	177*	783§	607§	Mild	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	70801	69/M	3*	10*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Gynaecomastia (女性化乳房)	Empa 25mg	69031	58/M	67*	105*	39*	Mild	Yes	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Menorrhagia (月経過多)	Empa 25mg	52307	49/F	182*	1375§	1106§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Ovarian cyst (卵巣嚢胞)	Off trt	61526	52/F	489*	521*	33*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Prostatism (前立腺症)	Empa 25mg	53811	71/M	68*	466*	399*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62644	66/M	1029*	1046*	18*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Prostatitis (前立腺炎)	Empa 25mg	62746	50/M	585*	604*	20*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	65324	73/M	949*	987§	39§	Mod	Yes	None	No	Nrec&	No	Req hsp
Uterine polyp (子宮ポリープ)	Empa 25mg	53526	71/F	1075*	1089*	15*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Uterine prolapse (子宮脱)	Empa 25mg	67383	67/F	123*	136*	14*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Congenital, familial and genetic disorders (先天性、家族性および遺伝性障害)/													
Phimosis (包茎)	Empa 25mg	50462	76/M	968*	986*	19*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55499	70/M	556*	664*	109*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)/													
Asthenia (無力症)	Off trt	51305	72/M	641*	643*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cardiac death (心臓死)	Empa 25mg	57932	71/M	637*	637*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Empa 25mg	58543	71/F	758*	758*	1*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal
Chest discomfort (胸部不快感)	Empa 25mg	55971	64/M	282*	562*	281*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	59085	55/F	1019*	1024*	6*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	67820	55/F	689*	694*	6*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Chest pain (胸痛)	Empa 25mg	50503	79/M	365*	372*	8*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	50522	66/M	27*	1262§	996§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	50640	58/M	83*	1006*	14*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	51046	56/M	392*	393*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	51303	61/M	167*	1402*	9*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	51323	72/F	51*	55*	5*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	51462	60/M	439*	446*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	51686	71/F	1203*	1203*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	52587	88/M	445*	454*	10*	Sev	No	Disc	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	52609	53/M	1197*	1216*	20*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	53271	70/F	176*	178*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	54030	61/M	208*	215*	8*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	54686	74/M	294*	302*	9*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56292	62/M	754*	1079*	11*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56553	64/M	144*	144*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt
	Empa 25mg	57669	48/M	273*	275*	3*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	57682	74/M	191*	197*	7*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	57691	49/M	165*	168*	4*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	57774	57/M	1*	3*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	58667	48/M	666*	685*	20*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58766	68/M	509*	511*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58836	55/F	61*	64*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	59888	69/M	1084*	1084*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	60229	74/M	1055*	1056*	2*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 25mg	61643	70/M	234*	1184§	381§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Other/Req hsp
	Empa 25mg	62329	58/M	397*	553*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62689	58/M	586*	586*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62766	61/F	674*	677*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	63121	71/M	497*	499*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	63966	52/M	348*	350*	3*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	66881	68/M	259*	278*	20*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	69131	72/M	351*	353*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	69710	52/M	632*	633*	2*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Death (死亡)	Post trt	54926	70/M	854*	854*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Empa 25mg	55048	58/M	1062*	1062*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	55331	65/M	623*	623*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	59985	65/M	1227*	1227*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Empa 25mg	64675	49/M	714*	714*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
Device occlusion (医療機器閉塞)	Post trt	50264	63/M	181*	193*	13*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Empa 25mg	62687	53/M	729*	1089*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Drug ineffective (薬効欠如)	Empa 25mg	58002	59/M	322*	362*	41*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Gait disturbance (歩行障害)	Empa 25mg	60896	65/M	669*	740§	72§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
General physical health deterioration (全身健康状態低下)	Empa 25mg	50462	76/M	876*	891*	16*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Impaired healing (治癒不良)	Empa 25mg	56182	73/M	218*	276*	59*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Implant site necrosis (埋込み部位壊死)	Empa 25mg	55523	69/M	1099*	1152*	54*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Malaise (倦怠感)	Empa 25mg	70401	78/M	50*	53*	4*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Non-cardiac chest pain (非心臓性胸痛)	Empa 25mg	50640	58/M	418*	418*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	51286	64/M	780*	790*	11*	Mild	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	51305	72/M	1082*	1083*	2*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	54745	55/F	913*	916*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	57022	76/M	846*	847*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58150	48/M	81*	134*	54*	Mod	No	Disc	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58693	81/M	4*	4*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	59963	64/M	44*	48*	5*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 25mg	60847	48/F	389*	393*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	61191	64/M	439*	449*	11*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62329	58/M	414*	416*	3*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62766	61/F	911*	915*	5*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Empa 25mg	62902	54/M	201*	205*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	63121	71/M	30*	31*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	64381	68/M	300*	303*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	Empa 25mg	54226	66/M	453*	462*	10*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pacemaker generated arrhythmia (ペースメーカー原性不整脈)	Empa 25mg	55505	67/M	189*	190*	2*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Perforated ulcer (穿孔性潰瘍)	Empa 25mg	51354	70/M	174*	296*	123*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Peripheral swelling (末梢腫脹)	Empa 25mg	55523	69/M	1384*	1389*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pyrexia (発熱)	Empa 25mg	50990	72/F	1136*	1139*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	51286	64/M	521*	527*	7*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Stent malfunction (ステント機能不良)	Empa 25mg	62687	53/M	414*	1150*	737*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Strangulated hernia (絞扼性ヘルニア)	Empa 25mg	64381	68/M	42*	49*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Sudden cardiac death (心突然死)	Post trt	53564	60/M	436*	436*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Empa 25mg	62092	59/M	621*	621*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
Sudden death (突然死)	Empa 25mg	50997	76/M	5*	5*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Empa 25mg	53237	60/M	817*	817*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Empa 25mg	58307	56/M	748*	748*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Empa 25mg	60504	50/M	1145*	1145*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Empa 25mg	61730	61/F	43*	43*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
Ulcer (潰瘍)	Empa 25mg	55553	74/M	500*	508*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Investigations (臨床検査)/													
Alanine aminotransferase increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加)	Empa 25mg	50492	61/M	663*	702*	40*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Angiogram (血管造影)	Empa 25mg	55462	55/M	442*	446*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Arteriogram coronary (冠血管造影)	Empa 25mg	65042	67/F	206*	208*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Aspartate aminotransferase increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加)	Empa 25mg	50492	61/M	663*	702*	40*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Biopsy lung (肺生検)	Empa 25mg	55063	68/M	158*	183§	26§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Blood creatinine increased (血中クレアチニン増加)	Empa 25mg	51444	65/M	370*	653*	94*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Other
	Empa 25mg	54037	53/M	1040*	1046§	7§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Blood lactate dehydrogenase increased (血中乳酸脱水素酵素増加)	Empa 25mg	50492	61/M	663*	702*	40*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Blood potassium increased (血中カリウム増加)	Empa 25mg	50905	65/M	28*	32*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Blood pressure orthostatic decreased (起立血圧低下)	Empa 25mg	51305	72/M	1314*	1316*	3*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Cardiac stress test abnormal (心臓負荷試験異常)	Empa 25mg	55492	74/F	379*	411*	33*	Sev	No	Disc	No	Rcver	No	Req hsp
Electrocardiogram T wave inversion (心電図T波逆転)	Empa 25mg	52801	68/M	568*	577*	10*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Liver function test abnormal (肝機能検査異常)	Empa 25mg	50831	66/M	637*	755*	119*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Physical examination (身体的診察)	Empa 25mg	55549	57/M	490*	495*	6*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Prostatic specific antigen increased (前立腺特異性抗原増加)	Empa 25mg	51381	74/M	953*	962*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Scan myocardial perfusion abnormal (心筋血流スキャン異常)	Empa 25mg	52834	58/M	1308*	1371*	64*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Transaminases increased (トランスアミナーゼ上昇)	Empa 25mg	59616	54/F	662*	1003*	146*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Other
Troponin increased (トロポニン増加)	Post trt	50264	63/M	183*	253*	71*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Prol hsp
Weight decreased (体重減少)	Empa 25mg	53810	71/M	30*	213*	184*	Mod	Yes	Disc	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55063	68/M	103*	183§	81§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
White blood cell count increased (白血球数増加)	Empa 25mg	58836	55/F	60*	64*	5*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)/													
Ankle fracture (足関節部骨折)	Empa 25mg	51546	59/M	1096*	1143*	48*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62488	50/M	876*	1179§	304§	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
Brain contusion (脳挫傷)	Empa 25mg	59805	69/M	59*	102*	44*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cardiac procedure complication (心臓処置合併症)	Empa 25mg	53333	67/M	936*	974*	39*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Chest injury (胸部損傷)	Empa 25mg	64019	75/M	5*	7*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Clavicle fracture (鎖骨骨折)	Empa 25mg	59941	69/M	1010*	1116§	107§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp/Prol hsp
Concussion (脳振盪)	Empa 25mg	58818	69/M	181*	182*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	64695	71/M	356*	358*	3*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Contusion (挫傷)	Off trt	54899	67/F	877*	926*	50*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Empa 25mg	62501	56/M	136*	154*	19*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Coronary artery restenosis (冠動脈再狭窄)	Empa 25mg	51187	62/M	753*	753*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	52824	72/M	140*	140*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Craniocerebral injury (頭蓋脳損傷)	Empa 25mg	52604	61/M	551*	554*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	63091	67/F	523*	536*	14*	Mild	No	Disc	No	Rcver	No	Req hsp
Deep vein thrombosis postoperative (術後深部静脈血栓症)	Empa 25mg	51812	68/M	322*	499*	178*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Facial bones fracture (顔面骨骨折)	Empa 25mg	53731	60/M	176*	180*	5*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Fall (転倒)	Empa 25mg	50406	78/M	1350*	1350*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	51211	65/M	677*	677*	1*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	51245	61/M	5*	28*	24*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	52233	49/M	536*	536*	1*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	52734	75/F	1323*	1323*	1*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	53731	60/M	176*	180*	5*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	54444	67/M	1327*	1327*	1*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	54899	67/F	877*	926*	50*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Empa 25mg	56644	71/M	975*	980*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	57104	80/F	312*	312*	1*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Empa 25mg	57215	61/M	843*	860*	18*	Mild	No	Disc	Yes	Rcver	No	Imm thrt
	Empa 25mg	61321	65/F	90*	154*	65*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	61480	73/M	251*	252*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62335	73/M	446*	671*	12*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62943	69/M	75*	75*	1*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	65842	82/F	570*	570*	1*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp/Prol hsp
Femoral neck fracture (大腿骨頚部骨折)	Empa 25mg	59789	74/M	706*	713*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	65842	82/F	570*	644*	75*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Prol hsp
Femur fracture (大腿骨骨折)	Empa 25mg	57104	80/F	312*	436*	125*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Post trt	70179	73/F	666*	709*	44*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Fracture displacement (転位骨折)	Empa 25mg	61643	70/M	831*	860*	30*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Graft thrombosis (移植片血栓症)	Empa 25mg	50964	68/M	387*	398*	12*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Head injury (頭部損傷)	Post trt	52571	59/F	2*	5*	4*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Hip fracture (股関節部骨折)	Empa 25mg	50406	78/M	1350*	1383*	34*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	54985	84/F	655*	679*	25*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	55197	60/M	769*	1100*	332*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56207	84/F	577*	747*	171*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	58693	81/M	762*	908*	147*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	61321	65/F	90*	154*	65*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62097	70/M	561*	574*	14*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Humerus fracture (上腕骨骨折)	Empa 25mg	51211	65/M	677*	688*	12*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62822	65/M	1143*	1250§	108§	Mod	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	64047	56/M	893*	1057§	165§	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
Incisional hernia (瘢痕ヘルニア)	Empa 25mg	62486	48/M	233*	587*	355*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Intentional overdose (企図的過量投与)	Empa 25mg	50774	50/M	426*	429*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Laceration (裂傷)	Empa 25mg	61480	73/M	251*	252*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Ligament sprain (靭帯捻挫)	Empa 25mg	62943	69/M	75*	417*	343*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Limb injury (四肢損傷)	Empa 25mg	53208	65/M	721*	722*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Muscle injury (筋損傷)	Empa 25mg	54016	69/F	855*	860*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Pelvic fracture (骨盤骨折)	Empa 25mg	54444	67/M	1327*	1330*	4*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Periorbital contusion (眼窩周囲挫傷)	Empa 25mg	53731	60/M	176*	180*	5*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Perirenal haematoma (腎周囲血腫)	Empa 25mg	58691	53/M	84*	92*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Post laminectomy syndrome (椎弓切除後症候群)	Empa 25mg	56926	68/F	737*	738*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Post procedural discomfort (処置後不快感)	Empa 25mg	50662	71/M	352*	352*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Postoperative ileus (術後イレウス)	Off trt	50831	66/M	734*	742*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Pubis fracture (恥骨骨折)	Empa 25mg	69416	67/F	684*	731*	48*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
Rib fracture (肋骨骨折)	Empa 25mg	51606	47/M	1004*	1396§	393§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Empa 25mg	57215	61/M	843*	860*	18*	Mild	No	Disc	Yes	Rcver	No	Imm thrt
	Empa 25mg	59805	69/M	59*	80*	22*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62045	73/M	734*	782*	49*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Road traffic accident (交通事故)	Empa 25mg	52223	67/F	309*	331*	23*	Sev	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Empa 25mg	52474	61/M	465*	465*	1*	Sev	No	Disc	No	Fatal	No	Fatal
	Empa 25mg	54016	69/F	855*	860*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55946	49/M	601*	947*	347*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	57427	55/M	215*	291*	77*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58691	53/M	84*	92*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	61643	70/M	831*	860*	30*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62501	56/M	136*	154*	19*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	64019	75/M	5*	7*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Scar (瘢痕)	Empa 25mg	55523	69/M	556*	612*	57*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Seroma (漿液腫)	Post trt	61584	69/F	168*	270*	103*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Skin abrasion (皮膚擦過傷)	Empa 25mg	62501	56/M	136*	154*	19*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Spinal compression fracture (脊椎圧迫骨折)	Empa 25mg	52734	75/F	1323*	1355*	33*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56644	71/M	975*	980*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	62335	73/M	671*	798*	128*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Spinal fracture (脊椎骨折)	Post trt	56392	70/F	1345*	1350*	6*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Splenic rupture (脾破裂)	Empa 25mg	57215	61/M	843*	860*	18*	Mild	No	Disc	Yes	Rcver	No	Imm thrt

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Stab wound (刺創)	Empa 25mg	63102	54/F	1170*	1269§	100§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Subdural haematoma (硬膜下血腫)	Empa 25mg	61643	70/M	831*	850*	20*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Tendon injury (腱損傷)	Empa 25mg	51405	53/M	689*	1101§	413§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Tibia fracture (脛骨骨折)	Empa 25mg	52233	49/M	536*	544*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55946	49/M	601*	947*	347*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Traumatic renal injury (外傷性腎損傷)	Empa 25mg	58691	53/M	84*	92*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Ulna fracture (尺骨骨折)	Empa 25mg	65819	64/M	73*	78*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Upper limb fracture (上肢骨折)	Empa 25mg	54444	67/M	1327*	1330*	4*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	59805	69/M	59*	73*	15*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Vascular graft occlusion (移植血管閉塞)	Empa 25mg	56955	71/M	74*	76*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	65252	71/M	193*	203*	11*	Mod	No	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
	Empa 25mg	69870	49/M	41*	113*	73*	Sev	No	Disc	Yes	Seq	No	Req hsp
Vascular graft thrombosis (血管グラフト血栓症)	Empa 25mg	67863	69/M	111*	117*	7*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Vascular pseudoaneurysm (血管偽動脈瘤)	Empa 25mg	56223	58/F	1069*	1074*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	59384	71/F	11*	12*	2*	Sev	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Wound (創傷)	Empa 25mg	65322	65/M	1*	556*	308*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Wound dehiscence (創離開)	Empa 25mg	52824	72/M	464*	469*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Wrist fracture (手首関節骨折)	Empa 25mg	67158	48/F	330*	332*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Surgical and medical procedures (外科および内科処置)/													
Angioplasty (血管形成)	Empa 25mg	58746	65/F	51*	51*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Coronary angioplasty (冠動脈形成)	Off trt	60391	59/M	434*	436*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	63155	71/F	151*	158*	8*	Mod	No	Disc	Yes	Rcver	No	Req hsp
Coronary arterial stent insertion (冠動脈ステント挿入)	Empa 25mg	67413	62/F	84*	87*	4*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Coronary artery bypass (冠動脈バイパス)	Empa 25mg	52801	68/M	369*	374*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	58414	53/M	172*	172*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	60452	65/M	169*	200*	32*	Mod	No	Disc	No	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	61655	80/M	553*	553*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Coronary revascularisation (冠動脈血行再建)	Empa 25mg	50661	56/M	555*	555*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Off trt	52247	68/M	33*	38*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	55235	46/M	119*	120*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	56223	58/F	1067*	1067*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Percutaneous coronary intervention (経皮的冠インターベンション)	Empa 25mg	52834	58/M	1369*	1371*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	54004	58/M	1130*	1131*	2*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Empa 25mg	63121	71/M	725*	726*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Stent placement (ステント装着)	Empa 25mg	58746	65/F	51*	51*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Treatment: Post Placebo

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)/													
Abscess limb (四肢膿瘍)	Post trt	57272	51/M	708*	968*	261*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Anal abscess (肛門膿瘍)	Post trt	56961	52/M	464*	509*	46*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	57693	64/M	357*	373*	17*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Bronchitis (気管支炎)	Post trt	50426	81/F	274*	284*	11*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	64001	55/M	23*	28*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Bronchitis viral (ウイルス性気管支炎)	Post trt	62023	65/M	253*	257*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Bronchopneumonia (気管支肺炎)	Post trt	65138	79/M	233*	248*	16*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cellulitis (蜂巣炎)	Post trt	56760	44/M	13*	64§	52§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Post trt	57698	64/M	76*	137§	62§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Post trt	60910	65/M	22*	836§	815§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Post trt	64885	60/M	34*	41*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cholecystitis infective (感染性胆嚢炎)	Post trt	51229	70/M	113*	137*	25*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Prol hsp
	Post trt	62648	59/M	149*	151*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Diabetic foot infection (糖尿病性足感染)	Post trt	51082	54/M	337*	352*	16*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	51504	46/M	94*	218*	84*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Req hsp/Disabl/Fatal
Encephalitis (脳炎)	Post trt	57272	51/M	523*	552*	30*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Endocarditis (心内膜炎)	Post trt	58641	61/M	688*	1369§	682§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Escherichia sepsis (大腸菌性敗血症)	Post trt	63132	69/F	297*	320*	24*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
Gangrene (壊疽)	Post trt	57690	71/M	81*	88*	8*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Post trt	64885	60/M	34*	69*	11*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
Gastroenteritis (胃腸炎)	Post trt	56909	66/M	158*	160*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	62512	49/F	12*	24*	13*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Groin infection (鼠径部感染)	Post trt	50585	64/F	78*	83*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Infection (感染)	Post trt	57764	72/F	424*	428*	5*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease (感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪)	Post trt	57698	64/M	13*	65*	26*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Lobar pneumonia (大葉性肺炎)	Post trt	66844	59/M	116*	124*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Localised infection (限局性感染)	Post trt	64406	66/F	52*	103*	52*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Lung infection (肺感染)	Post trt	65205	55/M	306*	306*	1*	Sev	No	None		Fatal	No	Fatal
Mediastinitis (縦隔炎)	Post trt	51402	62/M	50*	72*	23*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Imm thrt
Meningitis (髄膜炎)	Post trt	60186	72/M	12*	33*	22*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Osteomyelitis (骨髄炎)	Post trt	51171	55/F	393*	398*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Osteomyelitis acute (急性骨髄炎)	Post trt	65241	61/M	520*	528*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Peritonitis (腹膜炎)	Post trt	63025	72/M	13*	14§	2§	Mod	No	None	No	Unk	No	Other
Pneumonia (肺炎)	Post trt	51498	75/M	21*	49*	20*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	51807	70/M	145*	160*	16*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Prol hsp
	Post trt	52730	64/F	1*	8*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Post trt	53360	63/M	148*	149§	2§	Sev	No	Disc	Yes	Unk	No	Imm thrt/Req hsp
	Post trt	53411	68/M	87*	94§	8§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Post trt	56550	64/F	80*	160*	48*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	57099	57/F	7*	30*	24*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Prol hsp
	Post trt	57309	70/M	124*	124§	1§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Imm thrt/Prol hsp
	Post trt	57341	67/F	546*	554*	9*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Post trt	63132	69/F	297*	320§	24§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Prol hsp
	Post trt	64014	70/M	271*	318*	11*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	64895	68/M	186*	186§	1§	Sev	No	None	No	Unk	No	Req hsp
	Post trt	65817	66/M	457*	493*	21*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	68444	64/M	69*	100§	32§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Post trt	68786	57/F	199*	233*	35*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pneumonia bacterial (細菌性肺炎)	Post trt	64014	70/M	387*	395§	9§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Pneumonia streptococcal (レンサ球菌性肺炎)	Post trt	59313	54/M	3*	10§	8§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp/Prol hsp
Postoperative wound infection (術後創感染)	Post trt	54340	64/M	30*	114*	85*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	57764	72/F	437*	457*	21*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	58727	69/M	25*	39*	15*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Pulmonary sepsis (肺敗血症)	Post trt	55807	60/M	281*	320*	40*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	64014	70/M	387*	395*	9*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Pyelonephritis (腎盂腎炎)	Post trt	50969	61/M	845*	851*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	62648	59/M	19*	23*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Respiratory tract infection (気道感染)	Post trt	65138	79/M	67*	73*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Scrotal infection (陰嚢感染)	Post trt	51710	55/M	62*	68*	7*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Sepsis (敗血症)	Post trt	51403	69/M	45*	53*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Post trt	55289	47/M	27*	29*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	57309	70/M	124*	124*	1*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Post trt	68444	64/M	91*	100*	10*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Prol hsp
Septic shock (敗血症性ショック)	Post trt	51229	70/M	113*	137*	25*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Prol hsp
	Post trt	51504	46/M	218*	218*	1*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
	Post trt	56063	54/F	166*	177*	12*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
	Post trt	62599	74/M	52*	79*	28*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Post trt	63145	69/F	13*	30§	18§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Prol hsp
Staphylococcal bacteraemia (ブドウ球菌性菌血症)	Post trt	58727	69/M	25*	39*	15*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Staphylococcal infection (ブドウ球菌感染)	Post trt	55079	62/M	27*	37*	11*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Streptococcal urinary tract infection (レンサ球菌性尿路感染)	Post trt	64951	75/F	70*	81*	12*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Tracheobronchitis (気管気管支炎)	Post trt	65138	79/M	305*	307*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Tracheostomy infection (気管切開部位感染)	Post trt	62648	59/M	250*	263*	14*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Urinary tract infection (尿路感染)	Post trt	50224	70/M	108*	115*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	57144	75/M	267*	1041§	566§	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	57164	76/M	61*	112*	42*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	62512	49/F	95*	848§	740§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Urosepsis (尿路性敗血症)	Post trt	50224	70/M	1118*	1118*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	50626	65/M	60*	63*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	57105	76/M	147*	260*	19*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt
	Post trt	57157	60/M	725*	853§	129§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Viral infection (ウイルス感染)	Post trt	61203	78/F	361*	363*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Wound infection pseudomonas (シュードモナス性創感染)	Post trt	68786	57/F	343*	424*	82*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Wound sepsis (膿創)	Post trt	62755	69/M	12*	523*	512*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
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）)/													
Adenocarcinoma of colon (結腸腺癌)	Post trt	65802	62/M	85*	85*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Basal cell carcinoma (基底細胞癌)	Post trt	50217	75/M	15*	15*	1*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Other
	Post trt	66862	65/M	35*	89*	55*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Other
Bladder cancer (膀胱癌)	Post trt	55515	70/M	182*	517§	336§	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Disabl/Req hsp
Bowen's disease (ボーエン病)	Post trt	66862	65/M	35*	208§	174§	Mod	No	None	No	Nrec&	No	Other
Colon cancer (結腸癌)	Post trt	54340	64/M	643*	877§	235§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp/Other
	Post trt	58641	61/M	17*	545*	529*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Post trt	70162	52/M	302*	543*	242*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Colorectal cancer (結腸直腸癌)	Post trt	59763	63/M	273*	759§	487§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Gastrointestinal stromal cancer (消化管間質性癌)	Post trt	50843	73/M	127*	127*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hepatocellular carcinoma (肝細胞癌)	Post trt	56153	72/M	13*	20*	8*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
Hodgkin's disease (ホジキン病)	Post trt	59970	59/M	947*	959§	13§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Prol hsp
Invasive ductal breast carcinoma (浸潤性乳管癌)	Post trt	56604	70/F	504*	572*	69*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	59206	78/F	54*	946*	893*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal/Other
Lung cancer metastatic (遠隔転移を伴う肺癌)	Post trt	61192	74/M	5*	5*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	Post trt	50425	58/M	1*	39§	39§	Sev	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
	Post trt	56342	81/M	198*	651§	454§	Sev	No	None	No	Nrec&	No	Imm thrt
	Post trt	68444	64/M	69*	100§	32§	Mild	No	None	No	Unk	No	Req hsp
Malignant melanoma (悪性黒色腫)	Post trt	54721	85/M	720*	1226§	507§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp/Other
	Post trt	63130	71/M	193*	484*	292*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Other
Malignant pleural effusion (悪性胸水)	Post trt	58697	72/M	128*	138*	11*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Meningioma benign (良性髄膜腫)	Post trt	58812	66/F	139*	169*	31*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
Metastases to bone (骨転移)	Post trt	54721	85/M	1165*	1226*	62*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Metastases to liver (肝転移)	Post trt	54721	85/M	1165*	1226*	62*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Metastatic pain (転移部痛)	Post trt	64688	67/F	20*	340*	321*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Monoclonal gammopathy (単クローン性免疫グロブリン血症)	Post trt	58641	61/M	688*	1369§	682§	Sev	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
Non-small cell lung cancer stage IV (非小細胞肺癌第4期)	Post trt	58697	72/M	131*	177*	47*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Oesophageal carcinoma (食道癌)	Post trt	53873	66/M	4*	27§	24§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Prostate cancer (前立腺癌)	Post trt	57804	71/M	24*	782§	759§	Mod	No	None	No	Nrec&	No	Other
	Post trt	58846	87/M	24*	124*	101*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Rectal adenocarcinoma (直腸腺癌)	Post trt	59763	63/M	273*	759§	487§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Squamous cell carcinoma (扁平上皮癌)	Post trt	59206	78/F	482*	489*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Post trt	66862	65/M	35*	89*	55*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Other
Squamous cell carcinoma of lung (肺扁平上皮癌)	Post trt	64014	70/M	316*	395§	80§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Squamous cell carcinoma of skin (皮膚有棘細胞癌)	Post trt	66862	65/M	35*	97*	63*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Other
Tongue neoplasm malignant stage unspecified (舌の悪性新生物、病期不明)	Post trt	56066	74/M	696*	850§	155§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp/Other
Transitional cell carcinoma (移行上皮癌)	Post trt	58327	70/M	301*	314*	14*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)/													
Anaemia (貧血)	Post trt	56708	69/F	18*	78*	61*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	56829	76/M	100*	105*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	62649	62/F	702*	709§	8§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Post trt	69281	76/M	40*	162*	123*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Febrile neutropenia (発熱性好中球減少症)	Post trt	54403	48/F	164*	238§	65§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Post trt	56708	69/F	18*	47*	15*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Haemorrhagic anaemia (出血性貧血)	Post trt	53042	75/M	102*	108*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Nephrogenic anaemia (腎性貧血)	Post trt	57164	76/M	125*	162§	38§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Normochromic normocytic anaemia (正色素性正球性貧血)	Post trt	56966	59/F	28*	28§	1§	Mild	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)/													
Dehydration (脱水)	Post trt	51005	77/M	18*	21§	4§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Post trt	53405	65/M	284*	299*	16*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	56069	67/M	472*	500*	29*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Diabetes mellitus (糖尿病)	Post trt	59970	59/M	923*	929*	7*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Diabetes mellitus inadequate control (コントロール不良の糖尿病)	Post trt	50426	81/F	262*	264*	3*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	51013	76/F	70*	499§	430§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Post trt	51361	66/M	605*	671*	67*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	53264	56/M	142*	301*	160*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	65138	79/M	233*	248*	16*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Diabetic metabolic decompensation (糖尿病性代謝代償不全)	Post trt	53627	62/M	1218*	1232*	15*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Electrolyte imbalance (電解質失調)	Post trt	62512	49/F	12*	24*	13*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Failure to thrive (成長障害)	Post trt	50812	57/M	599*	599*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
Fluid overload (水分過負荷)	Post trt	50585	64/F	112*	115*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	65817	66/M	430*	493*	48*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hypercalcaemia (高カルシウム血症)	Post trt	64014	70/M	331*	336*	6*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hyperglycaemia (高血糖)	Post trt	51184	65/M	50*	55*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	51807	70/M	147*	245*	20*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Post trt	52974	58/M	6*	1279§	1270§	Sev	No	None	Yes	Nrec#	No	Imm thrt
	Post trt	63243	64/M	9*	26*	14*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hypoglycaemia (低血糖症)	Post trt	50015	82/M	176*	180*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	57764	72/F	333	333*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hypokalaemia (低カリウム血症)	Post trt	57099	57/F	3*	36*	34*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Insulin-requiring type 2 diabetes mellitus (インスリン必要2型糖尿病)	Post trt	65241	61/M	528*	530*	3*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Metabolic acidosis (代謝性アシドーシス)	Post trt	55289	47/M	27*	40§	14§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Prol hsp
Psychiatric disorders (精神障害)/ Delirium (譫妄)	Post trt	64885	60/M	74*	311§	40§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Nervous system disorders (神経系障害)/ Aphasia (失語症)	Post trt	51725	64/M	505*	569*	65*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Balance disorder (平衡障害)	Post trt	62023	65/M	98*	176*	79*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Carotid artery occlusion (頚動脈閉塞)	Post trt	61090	66/M	13*	551§	539§	Sev	No	None	No	Unk	No	Other

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Carotid artery stenosis (頚動脈狭窄)	Post trt	51712	77/M	224*	232*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	61090	66/M	13*	20*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Carpal tunnel syndrome (手根管症候群)	Post trt	55168	67/M	237*	438*	202*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Cerebral infarction (脳梗塞)	Post trt	67293	65/M	5*	34*	30*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Prol hsp
Cerebrovascular accident (脳血管発作)	Post trt	50224	70/M	4*	1118§	1115§	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Disabl/Req hsp
	Post trt	50909	67/M	137*	144*	8*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
	Post trt	54129	57/M	162*	308*	147*	Mod	Yes	None	Yes	Fatal	No	Disabl/Req hsp/Fatal
	Post trt	56342	81/M	640*	643*	4*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	60186	72/M	12*	23§	12§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Post trt	64895	68/M	186*	186*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	69665	67/F	5*	5*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Cognitive disorder (認知障害)	Post trt	63132	69/F	198*	320§	123§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Dementia (認知症)	Post trt	64885	60/M	62*	311§	250§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Dizziness (浮動性めまい)	Post trt	70105	53/M	61*	65*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Epilepsy (てんかん)	Post trt	55537	65/M	166*	187*	22*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Hemiparesis (不全片麻痺)	Post trt	50224	70/M	4*	1118§	1115§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Disabl/Prol hsp
Hypoglycaemic coma (低血糖昏睡)	Post trt	54602	73/F	24	26*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	55807	60/M	11	13*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	Post trt	53561	58/F	278*	288*	11*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Disabl
	Post trt	65143	69/F	127*	144*	18*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Lacunar infarction (ラクナ梗塞)	Post trt	63130	71/M	342*	342*	1*	Mild	No	None	No	Seq	No	Other
Loss of consciousness (意識消失)	Post trt	55537	65/M	56*	56*	1*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Parkinson's disease (パーキンソン病)	Post trt	59977	69/M	13*	20§	8§	Mild	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
Subarachnoid haemorrhage (くも膜下出血)	Post trt	59313	54/M	10*	10*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
Syncope (失神)	Post trt	59970	59/M	579*	954*	50*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作)	Post trt	56066	74/M	698*	703*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other/Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Post trt	63132	69/F	105*	152*	37*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Post trt	65747	70/M	24*	28*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Tremor (振戦)	Post trt	52744	60/M	54*	69*	16*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Vertebrobasilar insufficiency (椎骨脳底動脈不全)	Post trt	67566	66/F	1*	10*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Eye disorders (眼障害)/													
Eye swelling (眼部腫脹)	Post trt	59634	62/F	201*	210*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)/													
Vertigo (回転性めまい)	Post trt	60647	61/F	321*	323*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cardiac disorders (心臓障害)/													
Acute coronary syndrome (急性冠動脈症候群)	Post trt	53360	63/M	149*	149*	1*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
	Post trt	54845	83/M	52*	52*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	57891	50/F	468*	471§	4§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Post trt	70053	71/M	333*	334§	2§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	Post trt	50626	65/M	261*	263*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	51171	55/F	858*	867*	10*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	51229	70/M	110*	112*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	52606	59/M	62*	62*	1*	Sev	Yes	None	No	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Post trt	54845	83/M	52*	52*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	54918	57/M	5*	5*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	56550	64/F	80*	81*	2*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Prol hsp
	Post trt	56633	73/F	22*	31*	10*	Mod	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	57689	55/M	556*	561*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	57804	71/M	510*	670*	12*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Post trt	57891	50/F	126*	371*	17*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	59206	78/F	334*	338*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Post trt	63521	72/F	24*	31*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	65246	62/F	358*	364*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	70162	52/M	94*	94*	1*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Angina pectoris (狭心症)	Post trt	52828	60/M	855*	869*	15*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	55537	65/M	689*	1200§	512§	Mod	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
	Post trt	56604	70/F	505*	506*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	56645	52/M	718*	722*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Prol hsp
	Post trt	57804	71/M	607*	607*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	57807	56/M	71*	232§	162§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Other
	Post trt	65241	61/M	424*	426*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	70162	52/M	93*	95*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Angina unstable (不安定狭心症)	Post trt	51163	54/M	750*	754*	5*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	51171	55/F	233*	1250*	13*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	51184	65/M	450*	456*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	51408	67/M	362*	392*	31*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	52953	74/M	347*	350*	4*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	55537	65/M	801*	808*	8*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	58807	53/M	920*	923*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	59581	65/F	41*	46*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	63965	71/F	573*	589*	17*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Prol hsp
	Post trt	67451	64/F	13*	37*	25*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	68752	64/M	273*	663§	391§	Mild	No	None	No	Nrec&	No	Other
Aortic valve incompetence (大動脈弁閉鎖不全症)	Post trt	58641	61/M	688*	1325*	638*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Arrhythmia (不整脈)	Post trt	53351	56/M	259*	260*	2*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
	Post trt	69483	65/M	198*	296*	44*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Atrial fibrillation (心房細動)	Post trt	57778	65/M	49*	51*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Atrial flutter (心房粗動)	Post trt	57778	65/M	69*	72*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Atrioventricular block (房室ブロック)	Post trt	51635	69/M	215*	229*	15*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Prol hsp
Atrioventricular block complete (完全房室ブロック)	Post trt	67451	64/F	13*	37*	25*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Cardiac aneurysm (心臓瘤)	Post trt	62999	61/F	442*	548§	107§	Mild	No	None	No	Unk	No	Req hsp
Cardiac arrest (心停止)	Post trt	50585	64/F	154*	154*	1*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
	Post trt	54228	50/M	8*	8*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	54863	71/M	36*	36*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	55288	62/M	52*	52*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	57891	50/F	471*	471*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	62965	47/F	60*	60*	1*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
	Post trt	65641	76/M	3*	3*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Prol hsp
Cardiac failure (心不全)	Post trt	50426	81/F	197*	393*	11*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Req hsp/Fatal
	Post trt	51188	66/M	15*	20*	6*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	51402	62/M	40*	49*	10*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Disabl/Req hsp
	Post trt	52259	80/F	1199*	1204*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	53323	61/M	34*	64*	31*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	53606	55/M	354*	354*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	55079	62/M	16*	22*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	58176	61/M	27*	41*	15*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	62649	62/F	702*	786§	85§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Post trt	63521	72/F	25*	31*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	65138	79/M	67*	307*	26*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	65742	69/M	252*	273*	22*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Prol hsp
	Post trt	69225	57/M	39*	39*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
Cardiac failure acute (急性心不全)	Post trt	53411	68/M	94*	94*	1*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
	Post trt	56550	64/F	80*	92*	13*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Post trt	65138	79/M	278*	289*	12*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Post trt	53405	65/M	179*	319*	22*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Req hsp/Fatal/Imm thrt
	Post trt	57099	57/F	588*	846*	259*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Other
	Post trt	69281	76/M	40*	134*	70*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Post trt	50585	64/F	74*	107*	34*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Post trt	50909	67/M	112*	144§	33§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Prol hsp
	Post trt	53042	75/M	433*	465*	33*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	55990	83/F	32*	39*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	56069	67/M	328*	541§	214§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Post trt	56547	65/F	1067*	1248§	182§	Mod	No	None	No	Nrec&	No	Other
	Post trt	56550	64/F	760*	1005§	246§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Post trt	56633	73/F	124*	176*	43*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Req hsp/Fatal
	Post trt	57891	50/F	56*	136*	15*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Other/Req hsp
	Post trt	59406	72/M	139*	139*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	62023	65/M	253*	375§	123§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Post trt	64661	77/F	40*	41*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cardio-respiratory arrest (心肺停止)	Post trt	56753	66/F	3*	7§	5§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Imm thrt/Req hsp
	Post trt	64885	60/M	311*	311*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	69002	60/F	52*	52*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
Cardiogenic shock (心原性ショック)	Post trt	52606	59/M	62*	62*	1*	Sev	Yes	None	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	55368	65/F	165*	171*	7*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Imm thrt
	Post trt	65742	69/M	315*	320*	6*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
Congestive cardiomyopathy (うっ血性心筋症)	Post trt	57891	50/F	142*	143*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Coronary artery disease (冠動脈疾患)	Post trt	53734	58/M	240*	241*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	55137	48/M	536*	732§	197§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Other
	Post trt	58807	53/M	578*	608*	31*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	59581	65/F	54*	55*	2*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Extrasystoles (期外収縮)	Post trt	64951	75/F	21*	120§	100§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Hypertensive heart disease (高血圧性心疾患)	Post trt	50812	57/M	599*	599*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
Myocardial infarction (心筋梗塞)	Post trt	50019	63/M	530*	530*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	53405	65/M	137*	141*	5*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	56753	66/F	7*	7*	1*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
	Post trt	56972	69/M	107*	112*	6*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	61487	60/F	125*	133*	9*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	65742	69/M	208*	219*	12*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Post trt	69701	62/M	2*	2*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Myocardial ischaemia (心筋虚血)	Post trt	52608	43/M	107*	107*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pericarditis adhesive (癒着性心膜炎)	Post trt	50585	64/F	77*	77*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Sinus node dysfunction (洞結節機能不全)	Post trt	50426	81/F	134*	139*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Ventricular fibrillation (心室細動)	Post trt	52261	62/M	1*	1*	1*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
Vascular disorders (血管障害)/													
Aortic aneurysm (大動脈瘤)	Post trt	60226	73/M	243*	281*	39*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Deep vein thrombosis (深部静脈血栓症)	Post trt	54130	70/M	41*	123*	83*	Mod	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	57272	51/M	545*	567*	23*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Post trt	62599	74/M	65*	79§	15§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Other
	Post trt	68786	57/F	360*	424*	65*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Extremity necrosis (四肢壊死)	Post trt	51171	55/F	80*	93*	14*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Post trt	67602	74/M	70*	103*	10*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hypertension (高血圧)	Post trt	57764	72/F	333*	336*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Post trt	58282	62/M	67*	81*	15*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hypertensive crisis (高血圧クリーゼ)	Post trt	55537	65/M	139*	139*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Other

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Hypotension (低血圧)	Post trt	52730	64/F	318*	322*	5*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	56550	64/F	816*	820*	5*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Hypovolaemic shock (血液量減少性ショック)	Post trt	55289	47/M	40*	40*	1*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
Peripheral arterial occlusive disease (末梢動脈閉塞性疾患)	Post trt	53405	65/M	110*	117*	8*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Post trt	57764	72/F	417*	423*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	65742	69/M	305*	320§	16§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Post trt	66948	61/F	211*	213*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	67569	61/M	9*	22*	14*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Peripheral ischaemia (末梢性虚血)	Post trt	51171	55/F	80*	1126*	27*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Post trt	54833	75/M	378*	394*	17*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
	Post trt	57690	71/M	35*	41*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Shock haemorrhagic (出血性ショック)	Post trt	52532	69/M	16*	16*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)/													
Acute pulmonary oedema (急性肺水腫)	Post trt	65138	79/M	233*	248*	16*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	65742	69/M	208*	219*	12*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
Asthma (喘息)	Post trt	56909	66/M	448*	449*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Bronchial disorder (気管支障害)	Post trt	51255	49/F	200*	215*	16*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Bronchitis chronic (慢性気管支炎)	Post trt	56550	64/F	760*	830*	71*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Bronchospasm (気管支痙攣)	Post trt	63965	71/F	571*	592*	22*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	Post trt	50585	64/F	112*	115*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	56550	64/F	126*	1005§	126§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Post trt	69281	76/M	51*	134*	59*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Dyspnoea (呼吸困難)	Post trt	50585	64/F	145*	147*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	57698	64/M	130*	154§	25§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Post trt	59634	62/F	34*	156*	16*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Hypoxia (低酸素症)	Post trt	62023	65/M	253*	257*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pleural effusion (胸水)	Post trt	50585	64/F	112*	115*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pneumonia aspiration (誤嚥性肺炎)	Post trt	65742	69/M	315*	320*	6*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
	Post trt	67293	65/M	1*	71*	57*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Pneumonitis (肺臓炎)	Post trt	70053	71/M	333*	334*	2*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
Pneumothorax (気胸)	Post trt	50426	81/F	392*	393§	2§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Prol hsp
Pulmonary embolism (肺塞栓症)	Post trt	56550	64/F	691*	694*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	57697	72/M	8*	40§	33§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Pulmonary mass (肺腫瘤)	Post trt	65205	55/M	6*	306§	301§	Mod	No	None	No	Unk	No	Req hsp/Other
Respiratory distress (呼吸窮迫)	Post trt	57099	57/F	3*	25*	23*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Prol hsp
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)/													
Abdominal distension (腹部膨満)	Post trt	54130	70/M	5*	8*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	59634	62/F	152*	210*	15*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Abdominal pain (腹痛)	Post trt	58697	72/M	117*	165*	49*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Colitis (大腸炎)	Post trt	56550	64/F	177*	232*	56*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Constipation (便秘)	Post trt	50243	69/M	17*	21*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Diarrhoea (下痢)	Post trt	60999	53/M	515*	573*	59*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Diverticulum (憩室)	Post trt	54948	63/M	206*	209*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Diverticulum intestinal (腸憩室)	Post trt	55537	65/M	902*	904*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Duodenal polyp (十二指腸ポリープ)	Post trt	55537	65/M	902*	904*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Dysphagia (嚥下障害)	Post trt	62649	62/F	702*	708*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Enterocolitis (腸炎)	Post trt	54403	48/F	112*	130*	19*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Enterocolitis haemorrhagic (出血性腸炎)	Post trt	64688	67/F	126*	187*	62*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Gastric ulcer perforation (穿孔性胃潰瘍)	Post trt	57164	76/M	154*	162*	9*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
Gastritis (胃炎)	Post trt	57891	50/F	104*	116*	13*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Gastrointestinal haemorrhage (胃腸出血)	Post trt	55289	47/M	34*	40§	7§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Imm thrt
Gastrooesophageal reflux disease (胃食道逆流性疾患)	Post trt	55842	55/F	109*	736*	628*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Hernial eventration (内臓ヘルニア)	Post trt	55834	59/F	21*	21*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Ileus paralytic (麻痺性イレウス)	Post trt	57099	57/F	3*	30*	28*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp/Other
Intestinal obstruction (腸閉塞)	Post trt	50843	73/M	16*	24*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pancreatitis acute (急性膵炎)	Post trt	54383	73/F	323*	333*	11*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	56075	71/M	24*	60*	37*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Other
Pancreatitis chronic (慢性膵炎)	Post trt	60188	59/F	311*	318*	8*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Rectal haemorrhage (直腸出血)	Post trt	54845	83/M	153*	157*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Small intestinal haemorrhage (小腸出血)	Post trt	56829	76/M	100*	105*	6*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Vomiting (嘔吐)	Post trt	60999	53/M	515*	573*	59*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)/													
Cholangitis (胆管炎)	Post trt	57749	70/F	703*	714*	12*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	64014	70/M	384*	395§	12§	Mild	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Cholecystitis acute (急性胆嚢炎)	Post trt	58641	61/M	106*	112*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	62512	49/F	266*	280*	15*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cholelithiasis (胆石症)	Post trt	52744	60/M	184*	431*	248*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	57749	70/F	704*	772*	69*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hepatic cirrhosis (肝硬変)	Post trt	63132	69/F	197*	320§	124§	Mild	No	None	No	Unk	No	Other
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)/													
Diabetic foot (糖尿病性足病変)	Post trt	57690	71/M	11*	26*	16*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	58980	55/M	74*	220*	147*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	62755	69/M	15*	24*	10*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Post trt	63890	61/M	29*	56*	28*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Disabl/Req hsp
Pyoderma gangrenosum (壊疽性膿皮症)	Post trt	57698	64/M	81*	137§	57§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Prol hsp
Skin ulcer (皮膚潰瘍)	Post trt	52914	55/M	142*	206*	65*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)													
Arthritis (関節炎)	Post trt	50581	70/F	489*	491*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Back pain (背部痛)	Post trt	52095	82/M	19*	327§	309§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Post trt	56196	64/M	49*	433*	74*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Joint contracture (関節拘縮)	Post trt	55506	59/F	477*	485*	9*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Kyphosis (脊柱後弯症)	Post trt	52730	64/F	34*	328§	295§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Prol hsp
Myalgia (筋肉痛)	Post trt	54130	70/M	5*	8*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Osteoarthritis (変形性関節症)	Post trt	51022	75/F	8*	15*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	54340	64/M	226*	226*	1*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Post trt	55506	59/F	176*	188*	13*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Rhabdomyolysis (横紋筋融解症)	Post trt	57272	51/M	525*	605*	81*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Post trt	62023	65/M	102*	106*	5*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)/													
Acute kidney injury (急性腎不全)	Post trt	50049	73/M	683*	884§	202§	Sev	No	None	No	Nrec&	No	Other
	Post trt	51403	69/M	45*	53*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Post trt	56069	67/M	498*	500*	3*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Other
	Post trt	58697	72/M	152*	177§	11§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Post trt	60310	64/M	138*	146*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	62023	65/M	100*	255*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Post trt	63145	69/F	13*	30§	18§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Prol hsp
	Post trt	64014	70/M	385*	395§	11§	Mild	No	None	No	Unk	No	Other
	Post trt	64895	68/M	186*	186§	1§	Sev	No	None	No	Unk	No	Req hsp
	Post trt	65138	79/M	67*	73*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	68444	64/M	73*	100§	28§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Imm thrt
Anuria (無尿)	Post trt	50243	69/M	20*	21*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Chronic kidney disease (慢性腎臓病)	Post trt	50426	81/F	392*	393§	2§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Post trt	53360	63/M	90*	149*	60*	Mod	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Post trt	55943	83/M	34*	590§	557§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Post trt	60310	64/M	259*	410§	152§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Post trt	61356	66/M	174*	565§	392§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Post trt	64951	75/F	21*	27*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	68786	57/F	210*	424*	215*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Diabetic nephropathy (糖尿病性腎症)	Post trt	53360	63/M	90*	149*	60*	Mod	No	Disc	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Haematuria (血尿)	Post trt	50049	73/M	368*	369*	2*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	57144	75/M	794*	798*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Nephrolithiasis (腎結石症)	Post trt	63921	73/M	8*	25*	18*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Renal artery stenosis (腎動脈狭窄症)	Post trt	56550	64/F	246*	389*	144*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Renal failure (腎不全)	Post trt	64951	75/F	70*	76*	7*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	69281	76/M	51*	167*	117*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Ureteric stenosis (尿管狭窄)	Post trt	50049	73/M	650*	884§	235§	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
Urinary retention (尿閉)	Post trt	58697	72/M	150*	152*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)/													
Benign prostatic hyperplasia (良性前立腺肥大症)	Post trt	57144	75/M	685*	778*	94*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Prostatitis (前立腺炎)	Post trt	50421	67/M	1432*	1462*	31*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)/													
Adverse drug reaction (医薬品副作用)	Post trt	63965	71/F	610*	611*	2*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Asthenia (無力症)	Post trt	51725	64/M	505*	569*	65*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Cardiac death (心臓死)	Post trt	68983	49/M	344*	344*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
Chest pain (胸痛)	Post trt	50585	64/F	74*	77*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Post trt	56550	64/F	32*	280*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	57749	70/F	576*	581*	6*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Post trt	65503	63/F	428*	431*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Death (死亡)	Post trt	51022	75/F	280*	280*	1*	Sev	No	None		Fatal	No	Fatal
	Post trt	51285	81/M	56*	56*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	53323	61/M	64*	64*	1*					Fatal	No	Fatal
	Post trt	55166	77/M	81*	81*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	57081	58/F	120*	120*	1*	Sev	No	None		Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Post trt	59975	71/M	304*	304*	1*					Fatal	No	Fatal
	Post trt	60910	65/M	836*	836*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	62999	61/F	548*	548*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
Device dislocation (医療機器位置異常)	Post trt	59970	59/M	69*	83*	15*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
General physical health deterioration (全身健康状態低下)	Post trt	50243	69/M	6*	30*	25*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	51005	77/M	18*	21*	4*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
	Post trt	52095	82/M	135*	334§	200§	Mild	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
Malaise (倦怠感)	Post trt	51981	75/M	24*	29*	6*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Multi-organ failure (多臓器不全)	Post trt	63145	69/F	13*	30*	18*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
Necrobiosis (類壊死)	Post trt	55289	47/M	27*	29*	3*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
Non-cardiac chest pain (非心臓性胸痛)	Post trt	50581	70/F	489*	491*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	51171	55/F	252*	254*	3*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	57804	71/M	776*	797§	22§	Mod	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	Post trt	59634	62/F	34*	366§	117§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Pyrexia (発熱)	Post trt	50290	62/M	13*	20*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)/													
Alcohol poisoning (アルコール中毒)	Post trt	58641	61/M	782*	783*	2*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Ankle fracture (足関節部骨折)	Post trt	51586	76/F	16*	30§	15§	Mod	No	None	Yes	Nrec#	No	Req hsp
Fall (転倒)	Post trt	51586	76/F	16*	16*	1*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	52095	82/M	19*	327§	309§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Post trt	53401	70/M	757*	757*	1*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Post trt	56633	73/F	113*	144*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	62023	65/M	98*	176*	79*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Other
	Post trt	65182	59/M	21*	21*	1*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Femur fracture (大腿骨骨折)	Post trt	53401	70/M	757*	817*	61*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	58812	66/F	920*	1203*	284*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Head injury (頭部損傷)	Post trt	56633	73/F	113*	114*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Lumbar vertebral fracture (腰椎骨折)	Post trt	52095	82/M	27*	327§	301§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Overdose (過量投与)	Post trt	63674	45/M	8*	12*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Post procedural haemorrhage (処置後出血)	Post trt	65802	62/M	85*	87*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Rib fracture (肋骨骨折)	Post trt	62023	65/M	98*	176*	79*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Spinal compression fracture (脊椎圧迫骨折)	Post trt	51163	54/M	1439*	1443*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Subdural haematoma (硬膜下血腫)	Post trt	58842	82/M	600*	753*	154*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
Toxicity to various agents (各種物質毒性)	Post trt	55537	65/M	433*	434*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Upper limb fracture (上肢骨折)	Post trt	58812	66/F	920*	1203*	284*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Vascular pseudoaneurysm (血管偽動脈瘤)	Post trt	68786	57/F	255*	424*	170*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Surgical and medical procedures (外科および内科処置)/													
Coronary arterial stent insertion (冠動脈ステント挿入)	Post trt	55537	65/M	300*	308*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Coronary artery bypass (冠動脈バイパス)	Post trt	59581	65/F	56*	70*	15*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	69483	65/M	296*	303*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Percutaneous coronary intervention (経皮的冠インターベンション)	Post trt	56550	64/F	89*	89*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp

Treatment: Post E10mg

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)/													
Abdominal sepsis (腹部敗血症)	Post trt	68149	75/F	8*	11*	4*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Imm thrt
Bacteraemia (菌血症)	Post trt	67665	65/M	687*	786§	100§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Other
Bronchitis (気管支炎)	Post trt	58926	61/M	909*	917*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cellulitis (蜂巣炎)	Post trt	53368	64/F	622*	629§	8§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Post trt	61607	68/F	44*	49*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp/Prol hsp
Device related infection (医療機器関連感染)	Post trt	66684	63/M	322*	387*	66*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Encephalitis (脳炎)	Post trt	50677	60/M	8*	26*	19*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	56245	69/M	112*	114*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Erysipelas (丹毒)	Post trt	57124	76/F	384*	389*	6*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Gastroenteritis (胃腸炎)	Post trt	56249	70/F	760*	761*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	57090	64/M	62*	67*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	62513	56/M	977*	989*	13*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	63333	76/M	95*	104*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Infected skin ulcer (感染性皮膚潰瘍)	Post trt	52621	62/F	460*	469§	10§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Infection (感染)	Post trt	50991	66/M	301*	312§	12§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Post trt	51902	68/M	7*	12*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Osteomyelitis (骨髄炎)	Post trt	56155	60/M	19*	22*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	58988	52/M	42*	50*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pneumonia (肺炎)	Post trt	52027	79/M	456*	463*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	52121	79/M	8*	22*	15*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	55529	68/M	463*	501*	39*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Post trt	55837	69/M	152*	152§	1§	Sev	No	None	No	Unk	No	Imm thrt
	Post trt	56245	69/M	3*	115*	36*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Post trt	56609	56/F	12*	76*	65*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	57809	65/M	118*	135*	18*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	62906	79/M	485*	503*	19*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	63333	76/M	329*	335*	7*	Mod	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Post trt	64264	52/M	8*	29*	22*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	67129	65/M	31*	40*	10*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	67665	65/M	449*	743*	60*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pneumonia streptococcal (レンサ球菌性肺炎)	Post trt	58687	72/M	145*	167*	23*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Postoperative wound infection (術後創感染)	Post trt	63046	69/F	449*	472*	24*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pyelonephritis (腎盂腎炎)	Post trt	56249	70/F	659*	661*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Rectal abscess (直腸膿瘍)	Post trt	50809	43/M	460*	605§	146§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Respiratory tract infection (気道感染)	Post trt	58629	62/M	18*	21*	4*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	61105	75/F	22*	22*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Sepsis (敗血症)	Post trt	54847	67/M	105*	191*	43*	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Other/Req hsp
	Post trt	55529	68/M	466*	501*	36*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Post trt	55837	69/M	152*	152*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	56245	69/M	72*	129*	29*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Septic shock (敗血症性ショック)	Post trt	52621	62/F	466*	469*	4*	Mod	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
	Post trt	64264	52/M	8*	29*	22*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	Post trt	60627	52/F	14*	16*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Urinary tract infection (尿路感染)	Post trt	52490	76/F	274*	300*	27*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	57124	76/F	134*	136*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	59567	65/M	478*	523*	46*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	63142	78/F	50*	853*	195*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
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）)/													
Abdominal neoplasm (腹部新生物)	Post trt	50991	66/M	294*	312§	19§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Adenocarcinoma (腺癌)	Post trt	56549	77/M	9*	63*	55*	Mod	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Adenocarcinoma of colon (結腸腺癌)	Post trt	67952	68/F	35*	437§	403§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp/Other
Basal cell carcinoma (基底細胞癌)	Post trt	64684	74/F	147*	147*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Breast cancer (乳癌)	Post trt	58372	56/F	254*	703*	450*	Mod	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Post trt	67563	70/F	2*	25§	24§	Sev	No	None	No	Nrec&	No	Other
Lung adenocarcinoma (肺腺癌)	Post trt	54718	55/M	790*	976§	187§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Lung adenocarcinoma metastatic (遠隔転移を伴う肺腺癌)	Post trt	51805	63/M	413*	547*	135*	Mod	No	None	No	Fatal	No	Fatal/Req hsp/Other
Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)	Post trt	56308	67/M	309*	322*	14*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Metastases to peritoneum (腹膜転移)	Post trt	56549	77/M	9*	63*	55*	Mod	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Oesophageal adenocarcinoma (食道腺癌)	Post trt	56401	81/M	99*	265*	167*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
POEMS syndrome (POEMS症候群)	Post trt	50362	62/M	187*	200*	14*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Pancreatic carcinoma metastatic (遠隔転移を伴う膵癌)	Post trt	51141	65/M	44*	93§	50§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Imm thrt
Rectal cancer (直腸癌)	Post trt	62513	56/M	300*	309*	10*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Renal cancer (腎癌)	Post trt	50991	66/M	164*	197*	34*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	60542	62/M	1018*	1042§	25§	Sev	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
Squamous cell carcinoma (扁平上皮癌)	Post trt	56301	57/M	320*	354*	35*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)/													
Anaemia (貧血)	Post trt	57124	76/F	134*	136*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	57310	71/F	190*	262§	73§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Post trt	58372	56/F	254*	450*	197*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)/													
Dehydration (脱水)	Post trt	54847	67/M	205*	209*	5*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	57124	76/F	84*	88*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	58726	68/M	32*	34*	3*	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Post trt	58926	61/M	909*	917*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Diabetes mellitus inadequate control (コントロール不良の糖尿病)	Post trt	52031	60/M	377*	380*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Electrolyte imbalance (電解質失調)	Post trt	62513	56/M	977*	989*	13*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hypervolaemia (血液量増加症)	Post trt	61048	77/M	3*	25*	23*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hypoglycaemia (低血糖症)	Post trt	58983	85/M	336*	337*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hyponatraemia (低ナトリウム血症)	Post trt	51124	76/F	469*	471*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	55848	59/M	14*	24*	11*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Lactic acidosis (乳酸アシドーシス)	Post trt	61105	75/F	2*	10*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Obesity (肥満)	Post trt	52031	60/M	377*	380*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	58258	63/M	26*	29*	4*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Psychiatric disorders (精神障害)/													
Confusional state (錯乱状態)	Post trt	54847	67/M	173*	212§	40§	Sev	No	None	No	Unk	No	Req hsp
Delirium (譫妄)	Post trt	54810	57/F	61*	69*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Disorientation (失見当識)	Post trt	50566	60/M	1150*	1163*	14*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Nervous system disorders (神経系障害)/													
Aphasia (失語症)	Post trt	54712	57/M	35*	219§	185§	Sev	No	None	No	Unk	No	Req hsp
Carotid arteriosclerosis (頚動脈硬化症)	Post trt	55433	64/M	4*	90§	87§	Mod	No	None	No	Nrec&	No	Imm thrt
Cerebellar infarction (小脳梗塞)	Post trt	68402	78/M	468*	473*	6*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cerebral haemorrhage (脳出血)	Post trt	55841	62/M	469*	477*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cerebral infarction (脳梗塞)	Post trt	68402	78/M	534*	765§	91§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Cerebrovascular accident (脳血管発作)	Post trt	50226	80/M	123*	131*	9*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Post trt	54712	57/M	35*	219*	185*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Req hsp/Fatal

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Post trt	56245	69/M	72*	82*	11*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Post trt	57346	70/F	484*	484*	1*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Disabl
	Post trt	58646	76/M	829*	831*	3*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	58928	87/F	108*	108*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	58936	77/F	22*	22*	1*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Other
	Post trt	62513	56/M	1126*	1138§	13§	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Disabl
	Post trt	62906	79/M	442*	1040§	599§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Imm thrt/Req hsp
	Post trt	67665	65/M	678*	678*	1*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Post trt	70183	65/M	532*	541*	10*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
Dementia (認知症)	Post trt	54810	57/F	61*	69*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Diabetic neuropathy (糖尿病性ニューロパチー)	Post trt	51124	76/F	463*	808§	346§	Mild	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
Dizziness (浮動性めまい)	Post trt	51324	77/F	49*	59§	11§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Haemorrhage intracranial (頭蓋内出血)	Post trt	61569	71/F	358*	361*	4*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
Hypoglycaemic coma (低血糖昏睡)	Post trt	57318	54/M	312	317*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
Hypoxic-ischaemic encephalopathy (低酸素性虚血性脳症)	Post trt	56609	56/F	231*	231§	1§	Sev	No	None	No	Unk	No	Imm thrt/Req hsp
Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	Post trt	57346	70/F	483*	490*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	67421	71/F	22*	29*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
Partial seizures (部分発作)	Post trt	50908	55/M	13*	14§	2§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Other
Syncope (失神)	Post trt	56949	76/F	540*	542*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作)	Post trt	58001	66/M	75*	77*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Post trt	61842	76/M	116*	119*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	62513	56/M	224*	237*	14*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Eye disorders (眼障害)/													
Cataract (白内障)	Post trt	70006	65/M	20*	21*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cataract diabetic (糖尿病性白内障)	Post trt	68446	63/F	91*	107*	17*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Macular fibrosis (黄斑線維症)	Post trt	59635	61/M	16*	43§	28§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Cardiac disorders (心臓障害)/													
Acute coronary syndrome (急性冠動脈症候群)	Post trt	50566	60/M	1030*	1031*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	59892	63/M	209*	215*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	Post trt	50172	72/M	24*	25*	2*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Post trt	52497	69/M	912*	917*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	53364	61/F	214*	288*	75*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	56341	71/M	336*	341*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	65140	54/M	675*	679*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Angina pectoris (狭心症)	Post trt	50566	60/M	163*	948*	11*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	55449	58/F	386*	527*	142*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	60992	57/F	357*	358*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Angina unstable (不安定狭心症)	Post trt	50089	53/M	380*	386*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	50408	81/F	18*	23*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Other
	Post trt	52027	79/M	266*	275*	10*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	52163	68/M	450*	1200*	128*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	54942	56/M	251*	874*	11*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	57090	64/M	437*	441*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	58148	48/F	336*	678*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	62082	62/M	19*	42§	24§	Sev	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
	Post trt	63046	69/F	154*	155*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	67129	65/M	31*	40*	10*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Other

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Arrhythmia (不整脈)	Post trt	62513	56/M	977*	989*	13*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Arteriosclerosis coronary artery (冠動脈硬化症)	Post trt	52148	55/M	267*	275*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Atrial fibrillation (心房細動)	Post trt	51746	73/M	42*	42*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	52254	65/M	2*	2*	1*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
	Post trt	55529	68/M	463*	464*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cardiac arrest (心停止)	Post trt	53368	64/F	629*	629*	1*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
	Post trt	53523	69/F	451*	451*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
Cardiac failure (心不全)	Post trt	50408	81/F	663*	1223§	57§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Post trt	51209	67/M	7*	9*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	51925	57/F	386*	386*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	53463	58/M	961*	967*	7*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	53536	58/M	15*	18*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	58624	68/F	129*	132*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	59989	65/F	4*	24*	21*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	60218	71/M	375*	385*	11*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	67455	66/M	48*	441*	81*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	70202	66/F	158*	347§	190§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Other
Cardiac failure acute (急性心不全)	Post trt	51124	76/F	576*	582*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Post trt	51124	76/F	463*	468*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	54847	67/M	205*	212*	8*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Post trt	50226	80/M	126*	130*	5*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Post trt	50566	60/M	24*	26*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	51466	60/M	150*	228§	79§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Post trt	56609	56/F	84*	231§	148§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Other
	Post trt	58687	72/M	145*	153*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	61835	64/F	90*	106§	17§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Post trt	70202	66/F	44*	52*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cardiogenic shock (心原性ショック)	Post trt	56609	56/F	229*	231§	3§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Imm thrt/Req hsp
	Post trt	57094	70/M	39*	39*	1*	Sev	No	None		Fatal	No	Fatal

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Cardiomyopathy (心筋症)	Post trt	61421	68/M	97*	97*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
Coronary artery disease (冠動脈疾患)	Post trt	53364	61/F	349*	378*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	56609	56/F	214*	231*	18*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Imm thrt/Req hsp
Ischaemic cardiomyopathy (虚血性心筋症)	Post trt	56609	56/F	214*	231§	18§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Imm thrt/Req hsp
Left ventricular dysfunction (左室機能不全)	Post trt	54847	67/M	104*	212§	109§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Left ventricular failure (左室不全)	Post trt	53845	52/M	4*	5*	2*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
Myocardial infarction (心筋梗塞)	Post trt	51262	54/M	348*	352*	5*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	57122	62/F	549*	552*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	64403	68/M	302*	304*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	67665	65/M	679*	766*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Other
	Post trt	69274	70/F	20*	27*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
Myocardial ischaemia (心筋虚血)	Post trt	64264	52/M	8*	106§	99§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Post trt	68443	74/M	10*	39§	30§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Prol hsp
Right ventricular failure (右室不全)	Post trt	56609	56/F	229*	231§	3§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Ventricular extrasystoles (心室性期外収縮)	Post trt	52798	62/M	59*	63*	5*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Ventricular tachycardia (心室性頻脈)	Post trt	60232	66/M	770*	783*	14*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	61048	77/M	30*	32*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Vascular disorders (血管障害)/													
Accelerated hypertension (進行性高血圧)	Post trt	50809	43/M	468*	500*	32*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Circulatory collapse (循環虚脱)	Post trt	50908	55/M	14*	14*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
Deep vein thrombosis (深部静脈血栓症)	Post trt	56906	75/M	98*	100*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	66684	63/M	352*	376*	25*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Extremity necrosis (四肢壊死)	Post trt	56609	56/F	229*	231§	3§	Sev	No	None	No	Unk	No	Req hsp
Hypertension (高血圧)	Post trt	57053	63/M	48*	51*	4*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Post trt	61835	64/F	90*	106§	17§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Hypovolaemic shock (血液量減少性ショック)	Post trt	61607	68/F	31*	34*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Prol hsp
Necrosis of artery (動脈壊死)	Post trt	999999	63/M	7*	7*	1*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Disabl/Req hsp/Prol hsp
Peripheral arterial occlusive disease (末梢動脈閉塞性疾患)	Post trt	51644	58/M	114*	121*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	56308	67/M	97*	102*	6*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Post trt	61607	68/F	30*	34*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Peripheral embolism (末梢血管塞栓症)	Post trt	54718	55/M	852*	853*	2*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Prol hsp
Peripheral ischaemia (末梢性虚血)	Post trt	51466	60/M	176*	228§	53§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Thrombophlebitis (血栓性静脈炎)	Post trt	62513	56/M	977*	989*	13*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Thrombosis (血栓症)	Post trt	59942	67/M	91*	95*	5*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)/													
Acute respiratory failure (急性呼吸不全)	Post trt	56245	69/M	3*	115*	13*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	56609	56/F	228*	231§	4§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Imm thrt/Req hsp
Bronchiectasis (気管支拡張症)	Post trt	67785	66/M	8*	12*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Bronchospasm (気管支痙攣)	Post trt	51018	65/M	29*	32*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	Post trt	51466	60/M	150*	209§	60§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Post trt	56245	69/M	3*	160*	37*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	59976	55/F	220*	230*	11*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	61048	77/M	24*	35*	12*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Dyspnoea (呼吸困難)	Post trt	50566	60/M	24*	1212§	262§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Post trt	54847	67/M	173*	212§	40§	Sev	No	None	No	Unk	No	Req hsp
	Post trt	56245	69/M	156*	158*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Epistaxis (鼻出血)	Post trt	54712	57/M	171*	183*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Haemoptysis (喀血)	Post trt	66546	64/F	378*	393*	16*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Haemothorax (血胸)	Post trt	56609	56/F	229*	231§	3§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Imm thrt/Req hsp
Hypoxia (低酸素症)	Post trt	57809	65/M	130*	133*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pleural effusion (胸水)	Post trt	51223	73/F	892*	900*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	56308	67/M	309*	322§	14§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Post trt	58996	81/M	711*	733*	23*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pneumonia aspiration (誤嚥性肺炎)	Post trt	57318	54/M	312*	323*	12*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Pulmonary arterial hypertension (肺動脈性肺高血圧症)	Post trt	51124	76/F	620*	630*	11*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pulmonary cavitation (肺空洞形成)	Post trt	50566	60/M	652*	1264§	613§	Sev	No	None	No	Unk	No	Other
Pulmonary embolism (肺塞栓症)	Post trt	50908	55/M	10*	14§	5§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Imm thrt
	Post trt	50991	66/M	64*	312§	249§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Post trt	56549	77/M	9*	63§	55§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Post trt	58726	68/M	34*	34*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	59989	65/F	4*	335§	332§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Prol hsp
	Post trt	63439	60/M	27*	28*	2*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Pulmonary hypertension (肺高血圧症)	Post trt	50262	73/M	632*	1396§	765§	Mild	No	None	No	Nrec&	No	Other
Respiratory failure (呼吸不全)	Post trt	57809	65/M	130*	133*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	61105	75/F	22*	22*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	67665	65/M	763*	786*	24*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)/													
Abdominal pain (腹痛)	Post trt	54712	57/M	117*	120*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Abdominal pain upper (上腹部痛)	Post trt	52475	48/M	46*	1019*	974*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	61048	77/M	17*	23*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	66828	77/F	48*	55*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Ascites (腹水)	Post trt	55363	75/M	251*	283*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	56549	77/M	9*	63§	55§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Colitis (大腸炎)	Post trt	56949	76/F	532*	539*	8*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Post trt	60791	58/F	22*	24*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	62917	75/F	22*	30§	9§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Constipation (便秘)	Post trt	56549	77/M	39*	63§	25§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Diverticulum (憩室)	Post trt	50566	60/M	1067*	1068*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	63142	78/F	448*	458*	11*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Gastritis (胃炎)	Post trt	60542	62/M	1008*	1018*	11*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Gastrointestinal haemorrhage (胃腸出血)	Post trt	50932	71/M	144*	151*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
Incarcerated inguinal hernia (嵌頓鼠径ヘルニア)	Post trt	62513	56/M	977*	1161§	185§	Mod	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
Intestinal obstruction (腸閉塞)	Post trt	57346	70/F	495*	499*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	58926	61/M	909*	917*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Nausea (悪心)	Post trt	67283	72/M	166*	292*	22*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pancreatitis acute (急性膵炎)	Post trt	50566	60/M	558*	561*	4*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Small intestinal obstruction (小腸閉塞)	Post trt	58996	81/M	424*	714*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Upper gastrointestinal haemorrhage (上部消化管出血)	Post trt	56341	71/M	336*	341*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Vomiting (嘔吐)	Post trt	67283	72/M	166*	291*	21*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)/													
Hepatic cirrhosis (肝硬変)	Post trt	57786	54/M	2*	29§	28§	Mild	No	None	No	Nrec&	No	Other
Hepatic cyst (肝嚢胞)	Post trt	59601	66/F	18*	19*	2*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)/													
Dermatitis (皮膚炎)	Post trt	52045	60/M	25*	47§	23§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Eczema (湿疹)	Post trt	65833	58/M	131*	441§	311§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Idiopathic urticaria (特発性蕁麻疹)	Post trt	52148	55/M	299*	393*	95*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)													
Arthralgia (関節痛)	Post trt	56628	58/F	564*	567*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Arthritis (関節炎)	Post trt	60016	70/F	35*	38*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Back pain (背部痛)	Post trt	55647	55/M	13*	25*	13*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	66884	71/M	241*	256*	16*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Intervertebral disc protrusion (椎間板突出)	Post trt	50262	73/M	211*	473*	263*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	51262	54/M	33*	370*	338*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Disabl
Musculoskeletal chest pain (筋骨格系胸痛)	Post trt	66884	71/M	15*	20*	6*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Myokymia (ミオキミア)	Post trt	54718	55/M	59*	66*	8*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
Osteoarthritis (変形性関節症)	Post trt	52805	62/F	347*	362*	16*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	55464	65/M	738*	751*	14*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	57191	75/M	29*	39*	11*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Osteoporotic fracture (骨粗鬆症性骨折)	Post trt	61105	75/F	22*	88§	67§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Rhabdomyolysis (横紋筋融解症)	Post trt	55304	68/F	4*	11*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	55529	68/M	466*	484*	19*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Spinal column stenosis (脊柱管狭窄症)	Post trt	63345	67/F	162*	458*	297*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Spinal osteoarthritis (変形性脊椎症)	Post trt	50262	73/M	1266*	1323*	58*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)/													
Acute kidney injury (急性腎不全)	Post trt	54662	78/M	372*	384*	13*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Post trt	54847	67/M	173*	191*	19*	Sev	No	None	No	Seq	No	Req hsp
	Post trt	54970	56/F	461*	463*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	56245	69/M	72*	160*	16*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Prol hsp
	Post trt	61105	75/F	2*	10*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Post trt	64684	74/F	265*	273*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Acute prerenal failure (急性腎前性腎不全)	Post trt	58926	61/M	909*	917*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	67129	65/M	31*	40*	10*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Other
Chronic kidney disease (慢性腎臓病)	Post trt	61835	64/F	90*	106§	17§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Post trt	67455	66/M	42*	575§	534§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Other

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Post trt	68229	75/M	133*	346§	114§	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Disabl/Req hsp
Haematuria (血尿)	Post trt	65790	74/F	27*	33*	7*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Nephrolithiasis (腎結石症)	Post trt	66684	63/M	331*	334*	4*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Nephrotic syndrome (ネフローゼ症候群)	Post trt	67455	66/M	200*	430*	132*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Renal failure (腎不全)	Post trt	56609	56/F	95*	231§	137§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Imm thrt/Req hsp
	Post trt	57124	76/F	627*	644*	18*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
	Post trt	66563	65/M	34*	40*	7*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal/Req hsp
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)/													
Adverse drug reaction (医薬品副作用)	Post trt	55304	68/F	4*	11*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	57124	76/F	84*	88*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Asthenia (無力症)	Post trt	52798	62/M	63*	92§	30§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Chest discomfort (胸部不快感)	Post trt	65785	59/M	172*	173*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	65833	58/M	326*	331*	6*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Chest pain (胸痛)	Post trt	50566	60/M	954*	956*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	53364	61/F	323*	325*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	56968	76/F	51*	61*	11*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	57124	76/F	384*	389*	6*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	57684	62/M	156*	164*	9*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	59121	75/M	79*	1362§	1284§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Post trt	61048	77/M	24*	35*	12*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Death (死亡)	Post trt	50444	62/M	4*	4*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	50809	43/M	605*	605*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	51234	72/M	286*	286*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	52250	64/M	679*	679*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	53393	59/F	751*	751*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	55612	61/F	400*	400*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Post trt	58985	77/M	343*	343*	1*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
	Post trt	62012	51/F	102*	102*	1*	Sev	No	None		Fatal	No	Fatal
Pain (疼痛)	Post trt	58985	77/M	324*	343§	20§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Peripheral swelling (末梢腫脹)	Post trt	57251	58/M	6*	8*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Investigations (臨床検査)/													
Blood creatinine increased (血中クレアチニン増加)	Post trt	52121	79/M	8*	98§	91§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Electrocardiogram change (心電図変化)	Post trt	56968	76/F	51*	61*	11*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Haemoglobin decreased (ヘモグロビン減少)	Post trt	50932	71/M	145*	588*	444*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)/													
Accident (事故)	Post trt	67611	66/M	6*	6*	1*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Cardiac valve replacement complication (心臓弁置換合併症)	Post trt	50932	71/M	295*	308*	14*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
Facial bones fracture (顔面骨骨折)	Post trt	57124	76/F	307*	312*	6*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Fall (転倒)	Post trt	51563	62/F	838*	838*	1*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	54847	67/M	173*	212§	40§	Sev	No	None	No	Unk	No	Req hsp
	Post trt	57124	76/F	307*	312*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Femur fracture (大腿骨骨折)	Post trt	52027	79/M	235*	346*	112*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Forearm fracture (前腕骨折)	Post trt	51563	62/F	838*	962*	125*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Fracture displacement (転位骨折)	Post trt	64684	74/F	265*	344*	80*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Humerus fracture (上腕骨骨折)	Post trt	52871	66/M	423*	555*	133*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Laceration (裂傷)	Post trt	67611	66/M	6*	10*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pelvic fracture (骨盤骨折)	Post trt	64684	74/F	265*	344*	80*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Prol hsp
Pubis fracture (恥骨骨折)	Post trt	58985	77/M	324*	343§	20§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
Radius fracture (橈骨骨折)	Post trt	57124	76/F	307*	312*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Rib fracture (肋骨骨折)	Post trt	52871	66/M	423*	556*	134*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Traumatic haemothorax (外傷性血胸)	Post trt	53536	58/M	10*	14*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Vascular graft occlusion (移植血管閉塞)	Post trt	63046	69/F	408*	435*	28*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Surgical and medical procedures (外科および内科処置)/													
Coronary arterial stent insertion (冠動脈ステント挿入)	Post trt	50566	60/M	954*	956*	3*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Percutaneous coronary intervention (経皮的冠インターベンション)	Post trt	59972	71/M	8*	10*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Treatment: Post E25mg

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)/													
Bacteraemia (菌血症)	Post trt	50152	60/M	263*	270*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Bronchopneumonia (気管支肺炎)	Post trt	63924	73/M	478*	484*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Cellulitis (蜂巣炎)	Post trt	54889	65/M	696*	700§	5§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Post trt	56986	73/M	3*	24§	22§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Post trt	60245	67/M	158*	188*	31*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	61643	70/M	155*	159*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	63127	60/M	453*	659§	207§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Device related sepsis (医療機器関連敗血症)	Post trt	62594	60/M	9*	31*	23*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Diabetic foot infection (糖尿病性足感染)	Post trt	54369	57/F	594*	1139*	546*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Endophthalmitis (眼内炎)	Post trt	50152	60/M	81*	94*	14*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Gastroenteritis (胃腸炎)	Post trt	59188	52/M	162*	165*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Herpes zoster (帯状疱疹)	Post trt	66961	71/M	87*	95*	9*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Infected skin ulcer (感染性皮膚潰瘍)	Post trt	54049	65/F	983*	1017*	35*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Prol hsp
Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease (感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪)	Post trt	60882	66/M	871*	875*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Kidney infection (腎感染)	Post trt	50030	71/M	765*	769*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Localised infection (限局性感染)	Post trt	54764	65/M	187*	191*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Oral candidiasis (口腔カンジダ症)	Post trt	61584	69/F	46*	49*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Osteomyelitis (骨髄炎)	Post trt	58221	60/F	22*	102§	81§	Mild	No	None	Yes	Seq	No	Disabl
	Post trt	63127	60/M	571*	578*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	65642	64/M	239*	272*	34*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Peritonitis (腹膜炎)	Post trt	58691	53/M	858*	914*	30*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Pneumonia (肺炎)	Post trt	50025	59/M	419*	554*	125*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	50030	71/M	765*	769*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	50406	78/M	178*	189*	12*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Post trt	50906	76/M	120*	168§	49§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Post trt	50962	68/F	20*	22*	3*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
	Post trt	51211	65/M	15*	30*	16*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	53053	62/F	20*	31*	12*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	53402	78/M	1010*	1038§	29§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Prol hsp
	Post trt	54049	65/F	983*	1017*	35*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Prol hsp
	Post trt	56715	60/M	12*	38*	27*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	57873	56/M	190*	204*	15*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	58023	67/F	1*	374*	374*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	58066	71/M	7*	14*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	59493	78/M	525*	533*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	60245	67/M	175*	541*	37*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp/Req hsp
	Post trt	63127	60/M	461*	480*	20*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Post trt	63926	66/M	32*	38*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	64041	74/M	64*	75*	12*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	69621	61/M	402*	415*	14*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	70586	75/F	22*	36*	15*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Postoperative wound infection (術後創感染)	Post trt	50264	63/M	14*	68*	55*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Post trt	51546	59/M	10*	40*	31*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Post trt	58344	53/M	21*	42*	22*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	58656	67/F	23*	62*	40*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Respiratory tract infection (気道感染)	Post trt	57304	70/M	58*	76*	19*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Imm thrt/Prol hsp
Sepsis (敗血症)	Post trt	50025	59/M	297*	502*	206*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Post trt	55532	66/M	51*	52*	2*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Imm thrt
	Post trt	57304	70/M	58*	76*	19*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Imm thrt/Prol hsp
	Post trt	58066	71/M	108*	147*	40*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Prol hsp
	Post trt	60245	67/M	161*	194*	34*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	62696	76/M	4*	69*	66*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	70586	75/F	22*	36*	15*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Septic shock (敗血症性ショック)	Post trt	55894	63/M	59*	68§	10§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Post trt	58953	83/F	324*	324*	1*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
Staphylococcal bacteraemia (ブドウ球菌性菌血症)	Post trt	50152	60/M	165*	191*	27*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Urinary tract infection (尿路感染)	Post trt	50152	60/M	141*	193*	53*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Post trt	56830	61/M	59*	104*	17*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	58063	75/F	209*	771*	21*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Urosepsis (尿路性敗血症)	Post trt	56830	61/M	61*	66*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Post trt	58070	78/F	1*	7*	7*	Sev	Yes	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Viral infection (ウイルス感染)	Post trt	66363	70/F	441*	444*	4*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Wound infection (創傷感染)	Post trt	63127	60/M	536*	654§	119§	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
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))/													
Angiocentric lymphoma (血管中心性リンパ腫)	Post trt	60793	82/F	49*	58*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
B-cell lymphoma (B細胞性リンパ腫)	Post trt	59430	75/F	283*	322*	40*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
Basal cell carcinoma (基底細胞癌)	Post trt	53266	67/M	151*	151*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Post trt	58648	71/M	162*	241*	80*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Bile duct cancer (胆管癌)	Post trt	68462	71/F	72*	246*	175*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Bladder cancer (膀胱癌)	Post trt	59899	71/M	737*	1166§	430§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Other

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Clear cell renal cell carcinoma (腎明細胞癌)	Post trt	52349	65/M	448*	492*	45*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hepatocellular carcinoma (肝細胞癌)	Post trt	54952	66/M	7*	33*	27*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
Laryngeal squamous cell carcinoma (喉頭扁平上皮癌)	Post trt	57606	56/M	8*	71*	64*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Metastases to lung (肺転移)	Post trt	59430	75/F	283*	322*	40*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
Ovarian cancer (卵巣癌)	Post trt	58989	68/F	15*	299*	285*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Pancreatic carcinoma (膵癌)	Post trt	51622	61/M	3*	66§	64§	Sev	Yes	None	No	Nrec#	No	Req hsp
Prostate cancer (前立腺癌)	Post trt	60653	70/M	15*	27§	13§	Sev	No	None	No	Nrec&	No	Other
	Post trt	60882	66/M	20*	167*	148*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Squamous cell carcinoma (扁平上皮癌)	Post trt	56630	70/M	210*	225*	16*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
T-cell lymphoma (T細胞性リンパ腫)	Post trt	60793	82/F	66*	94*	29*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Thyroid cancer (甲状腺癌)	Post trt	50666	61/M	481*	812*	332*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)/													
Abdominal lymphadenopathy (腹部リンパ節腫脹)	Post trt	67267	65/M	135*	148§	14§	Sev	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
Anaemia (貧血)	Post trt	51742	72/F	94*	290*	19*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	58332	75/M	230*	470§	241§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Post trt	58691	53/M	421*	689*	19*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Haemorrhagic anaemia (出血性貧血)	Post trt	56830	61/M	61*	66*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)/													
Dehydration (脱水)	Post trt	50709	74/M	1351*	1353*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	52065	70/M	7*	11*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	58344	53/M	21*	42*	22*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	58989	68/F	47*	49*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	62403	62/M	73*	579§	507§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Imm thrt/Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Diabetes mellitus (糖尿病)	Post trt	55447	70/M	155*	1370§	1216§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Hyperkalaemia (高カリウム血症)	Post trt	53402	78/M	642*	643*	2*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	62962	68/M	87*	305§	219§	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hypoglycaemia (低血糖症)	Post trt	51231	63/M	726	734*	9*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	52541	77/F	165*	195*	31*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	59699	63/M	23	23*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt
	Post trt	61643	70/M	26*	26*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hyponatraemia (低ナトリウム血症)	Post trt	56630	70/M	166*	168*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Psychiatric disorders (精神障害)/													
Delirium (譫妄)	Post trt	63926	66/M	18*	21*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Depression suicidal (希死念慮を有するうつ病)	Post trt	51924	50/M	91*	92§	2§	Mod	No	None	Yes	Nrec#	No	Req hsp
Hallucination (幻覚)	Post trt	50906	76/M	2*	8*	7*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Mental status changes (精神状態変化)	Post trt	56715	60/M	32*	38*	7*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	61643	70/M	26*	26*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	66662	63/M	4*	37§	34§	Mod	No	None	No	Unk	No	Req hsp
Nervous system disorders (神経系障害)/													
Basal ganglia haemorrhage (大脳基底核出血)	Post trt	54049	65/F	890*	908*	19*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Disabl/Req hsp
Brain stem infarction (脳幹梗塞)	Post trt	68422	60/M	28*	432§	405§	Mod	No	None	No	Unk	No	Other
Carotid artery stenosis (頚動脈狭窄)	Post trt	56162	69/F	201*	203*	3*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Cerebral infarction (脳梗塞)	Post trt	50025	59/M	62*	268*	207*	Mild	No	None	No	Seq	No	Other
	Post trt	53810	71/M	403*	488§	86§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Other
	Post trt	54764	65/M	4*	254§	251§	Sev	No	None	No	Nrec&	No	Prol hsp
Cerebrovascular accident (脳血管発作)	Post trt	50624	77/F	128*	131*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	50962	68/F	20*	22§	3§	Sev	No	None	No	Unk	No	Req hsp
	Post trt	54049	65/F	272*	1382§	1111§	Mod	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Post trt	55958	64/M	1003*	1012*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	56623	58/F	6*	9*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	57353	52/M	704*	704*	1*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Imm thrt

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Post trt	58087	58/F	623*	623*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	58691	53/M	408*	438*	31*	Mod	No	None	No	Seq	No	Disabl
	Post trt	61643	70/M	109*	109*	1*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	64019	75/M	131*	144*	14*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	70009	74/F	32*	59*	28*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
Dizziness (浮動性めまい)	Post trt	65789	77/M	174*	282*	15*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Epilepsy (てんかん)	Post trt	64041	74/M	50*	404§	355§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Generalised tonic-clonic seizure (全身性強直性間代性発作)	Post trt	58953	83/F	6*	6*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Haemorrhage intracranial (頭蓋内出血)	Post trt	64019	75/M	147*	147*	1*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
Haemorrhagic cerebral infarction (出血性脳梗塞)	Post trt	61188	73/F	612*	614*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Haemorrhagic stroke (出血性卒中)	Post trt	69832	69/F	428*	765§	338§			None		Nrec&	No	Req hsp
Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	Post trt	58953	83/F	5*	8*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Multifocal motor neuropathy (多巣性運動ニューロパチー)	Post trt	62335	73/M	16*	19*	4*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Presyncope (失神寸前の状態)	Post trt	51355	69/F	37*	37*	1*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Seizure (痙攣発作)	Post trt	58063	75/F	702*	702*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	59522	62/M	54*	172*	119*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Syncope (失神)	Post trt	55462	55/M	42*	42*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	57761	71/F	775*	777*	3*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作)	Post trt	50594	67/M	558*	559*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	50624	77/F	125*	127*	3*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	54868	70/M	81*	82*	2*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	55453	69/M	17*	17*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Post trt	58087	58/F	354*	354*	1*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Other
Vocal cord paralysis (声帯麻痺)	Post trt	50906	76/M	2*	168§	167§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Prol hsp
Eye disorders (眼障害)/ Eye swelling (眼部腫脹)	Post trt	58344	53/M	114*	115§	2§	Mild	No	None	No	Unk	No	Other

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)/													
Vertigo (回転性めまい)	Post trt	56904	74/F	592*	681*	90*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	67958	55/M	24*	28*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cardiac disorders (心臓障害)/													
Acute coronary syndrome (急性冠動脈症候群)	Post trt	51357	71/M	6*	8*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	56162	69/F	551*	553*	3*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	Post trt	51211	65/M	35*	35*	1*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Post trt	52495	63/M	600*	608*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	53402	78/M	329*	350*	22*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Imm thrt/Req hsp
	Post trt	54461	78/M	371*	371*	1*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Imm thrt
	Post trt	54889	65/M	6*	6*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Prol hsp
	Post trt	56162	69/F	412*	415*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	56630	70/M	177*	181*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	64604	54/F	400*	400*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	68723	69/M	14*	14*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Angina pectoris (狭心症)	Post trt	54461	78/M	400*	505*	106*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	59188	52/M	162*	1270§	1109§	Mild	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Post trt	60301	61/M	10*	29*	20*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	68646	61/M	29*	78§	50§	Mod	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
Angina unstable (不安定狭心症)	Post trt	51464	65/M	1025*	1036*	12*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	55958	64/M	453*	463*	11*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	56304	66/M	416*	427*	12*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	58250	57/M	109*	114*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	58287	70/F	980*	996*	17*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Post trt	59907	63/M	220*	221*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Post trt	65025	72/M	19*	24*	6*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Arrhythmia (不整脈)	Post trt	57963	72/F	19*	19*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
Arteriosclerosis coronary artery (冠動脈硬化症)	Post trt	69231	63/F	42*	42*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
Atrial fibrillation (心房細動)	Post trt	50025	59/M	303*	307*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Post trt	50721	67/M	17*	52*	36*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	53276	74/M	107*	210§	104§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Post trt	54441	72/M	31*	33*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	55533	64/F	215*	224*	10*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	57933	76/F	66*	272*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	58691	53/M	421*	692*	12*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	60068	66/M	670*	671*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	63367	72/M	19*	79*	61*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Atrial flutter (心房粗動)	Post trt	58691	53/M	685*	692*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cardiac arrest (心停止)	Post trt	50906	76/M	168*	168*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	53402	78/M	1010*	1010*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Prol hsp
	Post trt	54889	65/M	699*	700*	2*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
	Post trt	59004	66/M	3*	3*	1*	Sev	No	None		Fatal	No	Fatal/Req hsp
	Post trt	59106	58/F	14*	14*	1*	Sev	Yes	None	Yes	Fatal	No	Fatal
Cardiac failure (心不全)	Post trt	50228	79/M	76*	76*	1*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
	Post trt	51211	65/M	15*	30*	16*	Mod	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Post trt	51354	70/M	31*	37*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	51355	69/F	8*	13*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	51742	72/F	280*	290*	11*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	52551	65/M	4*	14*	11*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	55533	64/F	785*	789*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Post trt	55936	70/M	12*	16*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	56162	69/F	412*	562*	10*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	62568	74/M	71*	79*	9*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	65214	70/F	380*	412*	33*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	65356	68/M	8*	48*	41*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	69231	63/F	42*	42*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	69385	46/F	3*	3*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
Cardiac failure acute (急性心不全)	Post trt	56991	68/F	10*	970§	961§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Other
Cardiac failure chronic (慢性心不全)	Post trt	57761	71/F	947*	963*	17*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	58332	75/M	22*	33*	12*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	63392	56/F	10*	10*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	Post trt	50770	77/M	27*	31*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	50774	50/M	311*	314*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	54889	65/M	696*	700§	5§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Imm thrt/Req hsp
	Post trt	56162	69/F	551*	553*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	56830	61/M	96*	104*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	57761	71/F	23*	925*	13*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	57970	72/M	414*	804§	391§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Post trt	58691	53/M	408*	593*	28*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	58763	60/M	2*	2*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	59414	60/F	22*	24*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Post trt	60762	66/M	11*	22§	12§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Post trt	60882	66/M	871*	875*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	60890	78/M	12*	14*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	61644	64/M	966*	969*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	62331	81/F	708*	712*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	65642	64/M	41*	221§	181§	Mod	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
Cardiac tamponade (心タンポナーデ)	Post trt	62594	60/M	19*	19*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Cardio-respiratory arrest (心肺停止)	Post trt	60271	69/F	45*	45*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
Cardiopulmonary failure (心肺不全)	Post trt	62568	74/M	83*	83*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Coronary artery disease (冠動脈疾患)	Post trt	53266	67/M	329*	332*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	56991	68/F	7*	10*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	59412	78/M	893*	893*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Coronary artery stenosis (冠動脈狭窄)	Post trt	57757	62/M	331*	599*	269*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	61643	70/M	186*	186*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Ischaemic cardiomyopathy (虚血性心筋症)	Post trt	50228	79/M	76*	76*	1*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
	Post trt	52541	77/F	1179*	1179*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
Myocardial infarction (心筋梗塞)	Post trt	50237	63/M	597*	597*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	54868	70/M	48*	60*	13*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	57276	74/M	27*	30*	4*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	58063	75/F	392*	392*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	58287	70/F	923*	928*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	62962	68/M	305*	305*	1*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Myocardial ischaemia (心筋虚血)	Post trt	53811	71/M	106*	143*	38*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Right ventricular failure (右室不全)	Post trt	50996	64/M	253*	260*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Torsade de pointes (トルサード ド ポアント)	Post trt	50025	59/M	310*	310*	1*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Ventricular extrasystoles (心室性期外収縮)	Post trt	53266	67/M	246*	617*	372*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Ventricular fibrillation (心室細動)	Post trt	64019	75/M	147*	147§	1§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Other
Vascular disorders (血管障害)/													
Aortic stenosis (大動脈狭窄)	Post trt	58287	70/F	682*	888*	31*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Circulatory collapse (循環虚脱)	Post trt	69408	83/F	18*	18*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
Deep vein thrombosis (深部静脈血栓症)	Post trt	50152	60/M	141*	165*	25*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Extremity necrosis (四肢壊死)	Post trt	58332	75/M	308*	324*	14*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp/Disabl
Femoral artery occlusion (大腿動脈閉塞)	Post trt	52104	63/M	22*	24*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Hypertensive crisis (高血圧クリーゼ)	Post trt	53402	78/M	174*	286*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Hypertensive emergency (高血圧緊急症)	Post trt	54049	65/F	270*	279*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp/Prol hsp
Hypotension (低血圧)	Post trt	56181	75/F	39*	42*	4*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Post trt	63926	66/M	32*	38*	7*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	65789	77/M	276*	282*	7*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Iliac artery embolism (腸骨動脈塞栓症)	Post trt	65252	71/M	22*	36*	15*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Orthostatic hypotension (起立性低血圧)	Post trt	62335	73/M	6*	253§	194§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Peripheral arterial occlusive disease (末梢動脈閉塞性疾患)	Post trt	55499	70/M	159*	173*	15*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
	Post trt	68481	53/M	610*	709§	100§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Peripheral artery stenosis (末梢動脈狭窄)	Post trt	65404	62/M	23*	25*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Peripheral ischaemia (末梢性虚血)	Post trt	53402	78/M	282*	1038§	580§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Post trt	58332	75/M	308*	313*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	58339	73/F	234*	241*	8*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
Peripheral vascular disorder (末梢血管障害)	Post trt	59824	57/M	473*	915§	443§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Post trt	63127	60/M	481*	511*	31*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Prol hsp
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)/													
Acute pulmonary oedema (急性肺水腫)	Post trt	51464	65/M	986*	994*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Acute respiratory failure (急性呼吸不全)	Post trt	52223	67/F	15*	15*	1*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
	Post trt	56830	61/M	96*	104*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	59414	60/F	22*	24*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Post trt	59899	71/M	832*	836*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Post trt	60245	67/M	170*	174*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Prol hsp
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	Post trt	53402	78/M	586*	596*	11*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	56425	75/M	364*	364*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	56765	65/M	77*	80*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	67245	65/M	30*	44*	15*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	69867	63/M	9*	13*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Chronic respiratory failure (慢性呼吸不全)	Post trt	57761	71/F	585*	594*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Dyspnoea (呼吸困難)	Post trt	53266	67/M	471*	473*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Post trt	57761	71/F	627*	631*	5*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	58691	53/M	683*	689*	7*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	58989	68/F	164*	299§	66§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Req hsp
	Post trt	59414	60/F	22*	24*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	63127	60/M	488*	659§	172§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Post trt	65789	77/M	174*	263*	14*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	70586	75/F	22*	64§	43§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Idiopathic pulmonary fibrosis (特発性肺線維症)	Post trt	52247	68/M	85*	104*	20*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Req hsp
Interstitial lung disease (間質性肺疾患)	Post trt	58691	53/M	424*	431*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Laryngeal mass (喉頭腫瘤)	Post trt	60243	65/M	379*	653§	275§	Mod	No	None	No	Nrec&	No	Other
Pleural effusion (胸水)	Post trt	58989	68/F	253*	264*	10*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	63127	60/M	450*	731§	282§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Pulmonary embolism (肺塞栓症)	Post trt	50152	60/M	141*	165*	25*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	56715	60/M	16*	23*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt
	Post trt	60245	67/M	171*	188*	18*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Prol hsp
Pulmonary fibrosis (肺線維症)	Post trt	60715	65/M	7*	7*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
Pulmonary oedema (肺水腫)	Post trt	53402	78/M	329*	330*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
	Post trt	56162	69/F	502*	504*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	69231	63/F	42*	42*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
Respiratory distress (呼吸窮迫)	Post trt	56715	60/M	16*	23*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt
Respiratory failure (呼吸不全)	Post trt	56162	69/F	557*	558*	2*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)/													
Abdominal pain (腹痛)	Post trt	58344	53/M	90*	91*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	70586	75/F	22*	36*	15*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Abdominal pain lower (下腹部痛)	Post trt	58989	68/F	274*	279*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Colitis (大腸炎)	Post trt	55532	66/M	29*	52§	24§	Sev	No	None	Yes	Unk	No	Prol hsp

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Post trt	56830	61/M	96*	104*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Crohn's disease (クローン病)	Post trt	50152	60/M	263*	270*	8*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Duodenal ulcer (十二指腸潰瘍)	Post trt	52104	63/M	14*	44*	31*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Duodenal ulcer haemorrhage (出血性十二指腸潰瘍)	Post trt	56830	61/M	61*	66*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Dyspepsia (消化不良)	Post trt	54137	70/M	211*	216*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Gastric ulcer (胃潰瘍)	Post trt	54889	65/M	4*	6*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Gastrointestinal haemorrhage (胃腸出血)	Post trt	59899	71/M	832*	836*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Incarcerated umbilical hernia (嵌頓臍ヘルニア)	Post trt	55512	63/F	584*	604*	21*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Imm thrt/Req hsp
Nausea (悪心)	Post trt	58989	68/F	47*	279*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Noninfectious peritonitis (非感染性腹膜炎)	Post trt	58691	53/M	976*	979*	4*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Obstruction gastric (胃閉塞)	Post trt	62665	75/F	285*	285*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Peptic ulcer (消化性潰瘍)	Post trt	60243	65/M	31*	64*	34*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Peptic ulcer haemorrhage (出血性消化性潰瘍)	Post trt	57945	69/M	97*	115*	19*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Small intestinal obstruction (小腸閉塞)	Post trt	68103	67/M	4*	8*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)/													
Acute hepatic failure (急性肝不全)	Post trt	62594	60/M	4*	19*	16*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Prol hsp
Biliary cirrhosis primary (原発性胆汁性肝硬変)	Post trt	62693	58/M	309*	520§	212§	Mod	No	None	Yes	Nrec#	No	Req hsp
Cholecystitis (胆嚢炎)	Post trt	56607	44/M	35*	40*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cholelithiasis (胆石症)	Post trt	69621	61/M	583*	594*	12*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Hepatic cyst (肝嚢胞)	Post trt	51546	59/M	63*	74*	12*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hepatitis (肝炎)	Post trt	63926	66/M	32*	38*	7*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Jaundice (黄疸)	Post trt	58344	53/M	90*	115§	26§	Mod	No	None	No	Unk	No	Req hsp
Liver injury (肝損傷)	Post trt	63028	57/M	460*	811§	352§	Sev	No	None	No	Seq	No	Req hsp

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)/													
Diabetic foot (糖尿病性足病変)	Post trt	60245	67/M	169*	666§	498§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Prol hsp
Skin necrosis (皮膚壊死)	Post trt	65214	70/F	866*	943*	78*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
Skin ulcer (皮膚潰瘍)	Post trt	64041	74/M	60*	135*	76*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Disabl/Req hsp
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)													
Back pain (背部痛)	Post trt	62766	61/F	34*	44*	11*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Intervertebral disc protrusion (椎間板突出)	Post trt	59759	53/M	19*	68§	50§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Joint contracture (関節拘縮)	Post trt	66876	76/F	411*	416*	6*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Osteoarthritis (変形性関節症)	Post trt	51983	75/M	85*	254*	170*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Spinal column stenosis (脊柱管狭窄症)	Post trt	53390	70/M	5*	28*	24*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)/													
Acute kidney injury (急性腎不全)	Post trt	50152	60/M	263*	270*	8*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Other
	Post trt	50770	77/M	27*	31*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	51355	69/F	38*	57*	20*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	54049	65/F	267*	287*	21*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Post trt	56546	64/M	386*	388*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	56830	61/M	61*	120*	60*	Mod	No	None	No	Rcver	No	Other
	Post trt	58066	71/M	108*	147*	40*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Post trt	58344	53/M	21*	42*	22*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	58691	53/M	421*	630*	23*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp/Other
	Post trt	59899	71/M	832*	836*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Other
	Post trt	60245	67/M	160*	188*	29*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
	Post trt	64019	75/M	131*	143*	13*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Other
Calculus urinary (尿路結石)	Post trt	52142	64/M	658*	735*	78*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Chronic kidney disease (慢性腎臓病)	Post trt	53266	67/M	814*	889§	76§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Other

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Post trt	65214	70/F	380*	948§	569§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Other
	Post trt	70586	75/F	23*	62§	40§	Sev	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
Nephropathy (腎症)	Post trt	62594	60/M	3*	57§	55§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Prol hsp
Renal failure (腎不全)	Post trt	52104	63/M	634*	655*	22*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	53266	67/M	525*	889§	365§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Other
	Post trt	62403	62/M	73*	579§	507§	Mod	No	None		Unk	No	Other
	Post trt	63127	60/M	461*	668§	208§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Prol hsp
Renal impairment (腎機能障害)	Post trt	51464	65/M	13*	1102§	90§	Mod	Yes	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp/Other
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)/													
Benign prostatic hyperplasia (良性前立腺肥大症)	Post trt	54328	67/M	363*	368*	6*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	55447	70/M	532*	534*	3*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)/													
Asthenia (無力症)	Post trt	58989	68/F	24*	28*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cardiac death (心臓死)	Post trt	53402	78/M	1010*	1038*	29*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal/Imm thrt/Req hsp/Prol hsp
	Post trt	56986	73/M	24*	24*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
Chest pain (胸痛)	Post trt	57691	49/M	101*	463*	17*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	61643	70/M	26*	241*	216*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	65548	61/M	113*	115*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	65642	64/M	69*	131§	63§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
	Post trt	69945	65/M	1*	3*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Death (死亡)	Post trt	54049	65/F	1382*	1382*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	54985	84/F	20*	20*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	55609	60/F	565*	565*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
	Post trt	55632	78/M	58*	58*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	56715	60/M	57*	57*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	58144	61/M	304*	304*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	58515	74/F	615*	615*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	58621	70/M	10*	10*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	68422	60/M	432*	432*	1*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
Device malfunction (医療機器機能不良)	Post trt	62331	81/F	135*	137*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hypothermia (低体温)	Post trt	61643	70/M	26*	26*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Impaired healing (治癒不良)	Post trt	55512	63/F	596*	688*	93*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Malaise (倦怠感)	Post trt	60549	72/M	16*	27*	12*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Non-cardiac chest pain (非心臓性胸痛)	Post trt	58157	67/M	316*	316*	1*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Pacemaker generated arrhythmia (ペースメーカー原性不整脈)	Post trt	57945	69/M	97*	115*	19*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Prol hsp
Sudden death (突然死)	Post trt	60214	61/M	712*	712§	1§	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	66982	79/F	427*	427*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Post trt	67414	63/M	165*	165*	1*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
Systemic inflammatory response syndrome (全身性炎症反応症候群)	Post trt	56830	61/M	96*	104*	9*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Investigations (臨床検査)/													
Blood pressure increased (血圧上昇)	Post trt	63854	76/F	299*	303*	5*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Brain natriuretic peptide increased (脳性ナトリウム利尿ペプチド増加)	Post trt	56715	60/M	12*	31*	20*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
ECG signs of myocardial ischaemia (心筋虚血の心電図所見)	Post trt	51767	62/M	505*	582*	78*	Mild	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
HIV test positive (HIV検査陽性)	Post trt	62335	73/M	14*	235§	222§	Sev	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Hepatic enzyme increased (肝酵素上昇)	Post trt	50152	60/M	2*	30*	29*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
International normalised ratio increased (国際標準比増加)	Post trt	50996	64/M	281*	283*	3*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Weight decreased (体重減少)	Post trt	60243	65/M	379*	653§	275§	Mod	No	None	No	Nrec&	No	Other

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)/													
Fall (転倒)	Post trt	50402	70/M	14*	27*	14*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
	Post trt	54049	65/F	890*	908*	19*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Disabl/Req hsp
	Post trt	61227	68/M	23*	27*	5*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Femoral neck fracture (大腿骨頚部骨折)	Post trt	50906	76/M	116*	133*	18*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
Femur fracture (大腿骨骨折)	Post trt	62670	62/M	206*	255*	50*	Sev	No	None	Yes	Seq	No	Req hsp
Postoperative wound complication (術後創合併症)	Post trt	50996	64/M	32*	32*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Rib fracture (肋骨骨折)	Post trt	56162	69/F	46*	47*	2*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Surgical and medical procedures (外科および内科処置)/													
Carotid endarterectomy (頚動脈内膜剥離術)	Post trt	61643	70/M	143*	143*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Other
Coronary artery bypass (冠動脈バイパス)	Post trt	59674	66/M	27*	27*	1*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp

Treatment: Post study

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)/													
Gastroenteritis (胃腸炎)	Post study	57159	83/M	13*	27*	15*	Sev	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Lower respiratory tract infection bacterial (細菌性下気道感染)	Post study	51466	60/M	19*	35§	17§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Prol hsp
Pneumonia (肺炎)	Post study	59971	71/M	956*	972*	17*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
	Post study	59991	65/F	153*	154*	2*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Req hsp/Fatal
Septic shock (敗血症性ショック)	Post study	59991	65/F	153*	154*	2*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
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）)/													
Prostate cancer (前立腺癌)	Post study	51761	74/M	795*	1355§	561§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Other
Renal cell carcinoma (腎細胞癌)	Post study	53891	52/M	19*	24*	6*	Sev	No	None	Yes	Fatal	No	Fatal
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)/													
Dehydration (脱水)	Post study	57159	83/M	20*	27*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hyperglycaemia (高血糖)	Post study	59971	71/M	519*	528*	10*	Mild	No	None	No	Rcver	No	Req hsp
Hypokalaemia (低カリウム血症)	Post study	57159	83/M	20*	27*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hyponatraemia (低ナトリウム血症)	Post study	56767	71/F	29*	31*	3*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Cardiac disorders (心臓障害)/													
Cardiac arrest (心停止)	Post study	51549	80/M	46*	46*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
Vascular disorders (血管障害)/													
Hypertensive crisis (高血圧クリーゼ)	Post study	59971	71/M	519*	528*	10*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Peripheral arterial occlusive disease (末梢動脈閉塞性疾患)	Post study	59976	55/F	9*	169§	161§	Sev	No	None	No	Nrec&	No	Req hsp
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)/													
Pulmonary embolism (肺塞栓症)	Post study	67464	75/M	100*	100*	1*		No			Fatal	No	Fatal

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender	Start day@	Stop day@	Duration	Intensity	Drug rel.	Action taken	Therapy	Outcome	Other sign.	Serious
Respiratory arrest (呼吸停止)	Post study	56981	73/M	211*	211*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)/													
Acute kidney injury (急性腎不全)	Post study	57159	83/M	20*	27*	8*	Sev	No	None	Yes	Rcver	No	Req hsp
Hydronephrosis (水腎症)	Post study	57159	83/M	20*	75§	56§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
Urinary retention (尿閉)	Post study	57159	83/M	20*	75§	56§	Mod	No	None	Yes	Nrec&	No	Req hsp
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)/													
Death (死亡)	Post study	50304	68/M	992*	992*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Post study	51350	56/M	685*	685*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Post study	51624	75/F	1465*	1465§	1§	Sev	No	None		Fatal	No	Fatal
	Post study	53081	75/M	984*	984*	1*		No			Fatal	No	Fatal
	Post study	53144	74/M	804*	804*	1*					Fatal	No	Fatal
	Post study	53743	61/M	139*	139*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Post study	54222	47/M	313*	313*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Post study	55890	50/M	501*	501*	1*					Fatal	No	Fatal
	Post study	55990	83/F	244*	244*	1*		No			Fatal	No	Fatal
	Post study	57047	83/M	802*	802*	1*	Sev	No	None	No	Fatal	No	Fatal
	Post study	57581	61/F	669*	669*	1*		No			Fatal	No	Fatal
	Post study	58023	67/F	690*	690*	1*					Fatal	No	Fatal
	Post study	58828	82/F	600*	600*	1*					Fatal	No	Fatal
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)/													
Peripheral artery restenosis (末梢動脈再狭窄)	Post study	57023	67/M	3*	3*	1*	Mod	No	None	Yes	Rcver	No	Other

AE records may be intermittent, i.e. not always continuing from start to stop day.
@ Related to start of treatment, § = censored, * = partial date or missing date/time imputed, # = Lost to follow up, & = Follow up sufficient
* is triggered in most cases by a missing time which was not scheduled to be collected for AE other than Hypoglycaemia
MedDRA version used for reporting: 18.0

Source data: Appendix 16.2.7, Listing 1
s15¥aelxae10001.sas 17SEP2015

付録３　エンパグリフロジンを投与された日本人患者にみられた死亡及び重篤な有害事象の個別症例の詳細

（1245.121試験で緊急報告免除となった事象を除く。緊急報告免除となった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］参照）

1245.121 試験

被験者番号 2392001002

重篤な有害事象名：低心拍出量症候群（低心拍出量症候群），尿路感染（尿路感染），上気道感染（上気道感染）

被験者背景：75 歳，女性

既往症：なし

合併症：腰痛，甲状腺機能低下症，高脂血症，高尿酸血症，不眠症，機能性ディスペプシア，便秘，糖尿病，高血圧，発作性心房細動

併用薬：アーチスト，アトルバスタチン，フェブリク，ネキシウム，フロセミド，エナラプリルマレイン酸塩，セララ，ワルファリン，アコファイド，ブロチゾラム，ヒューマログ，トレシーバ，モーラス，チラーヂン S，ランソプラゾール，シベンゾリンコハク酸エステル，アミオダロン塩酸塩，ピモベンダン，ゾルピデム酒石酸塩，ロフラゼプ酸エチル

2018 年 6 月 19 日，患者をランダム化割付けし，同日 11：30，治験薬の投与を開始した。

2019 年 5 月 2 日，19：30，患者は冷感及び動悸を認め救急外来を受診した。患者は数日前から咽喉痛及び鼻汁も認めていた。血圧は 139/43，脈拍数は 91，酸素飽和度は 2100，及び体温（KT）は 37.3 であった。心エコーの結果，心不全増悪の徴候は認められなかった。同日 20：00，軽度の上気道感染と診断された。上気道感染は，入院が必要なものであるため，重篤と考えらえた。患者は入院し，同日，上気道感染に対してサリチルアミド 810 mg，アセトアミノフェン 450 mg，無水カフェイン 180 mg，プロメタジン塩酸塩 40.5 mg を経口投与された。2019 年 5 月 14 日，11：30，患者は上気道感染から回復し，良好な健康状態で退院した。

2019 年 5 月 21 日，患者は胸部不快感を認め来院した。同日 20：00，患者は低心拍出量症候群（1 回目）を発現した。低心拍出量症候群は医学的に重要であり，重篤と考えられた。心エコー及び血液検査を実施した。心エコーは心不全の状態を把握するために実施したが，全体的に問題は認めなかった。駆出率は以前から非常に低く，脳ナトリウム利尿ペプチド（BNP）は 263 pg/mL であった。低心拍出量症候群疑いのため，ピモベンダンが処方され，治療が行われた。ピモベンダン開始後，胸部症状は回復した。2019 年 5 月 23 日，患者は低心拍出量症候群から回復した。

2019 年 7 月 3 日，15：30，患者に尿路感染が発現した。尿路感染は，入院が必要なものであるため，重篤と考えられた。同日，患者は左前胸部痛を訴え，救急外来を受診した。体温は 37°C であった。心電図（ECG），経胸壁心エコー像（TTE）及び胸部 X 線（Xp）は以前と同様であった。

不整脈又は心不全事象ではなかった。コンピュータ断層撮影（CT）検査にて胸膜炎が疑われ，経過観察のため入院した。2019 年 7 月 4 日，患者は CT 検査を受けたが，明らかな胸膜炎所見は認めなかった。2019 年 7 月 5 日，主に食後に左胸痛を認めたが，その後改善した。入院後，37°C 前後の微熱を認めた。2019 年 7 月 9 日，尿検査を実施し，尿路感染症と診断された。当日より，セフトリアキソンナトリウム注入による治療を行った。2019 年 7 月 11 日，尿中に Streptococcus agalactiae が同定されたため，抗生物質をユナシン S に変更した。

2019 年 7 月 22 日，18：15，患者に低心拍出量症候群（2 回目）が発現した。低心拍出量症候群は，入院期間の延長が必要なものであるため，重篤と考えられた。同日，倦怠感を認めた。感染による発熱が原因の低心拍出量症候群と考えられた。血圧は 113/59，脈拍数は 70～80，及び体温は 36.5°C であった。ドブタミン点滴投与による治療を行った。その後，尿検査は正常であったが，発熱は 37°C で持続した。

2019 年 7 月 24 日，発熱の原因を調査するためにガリウムシンチグラフィを実施したが，集積は認めなかった。2019 年 7 月 25 日，抗生物質の投与を終了した。

2019 年 7 月 29 日，尿検査により感染の再発は認めず，ドブタミンを減量した。同日，患者は尿路感染症から回復した。

2019 年 8 月 1 日，BNP は 47.6 pg/mL であり全身状態は良好であった。

2019 年 8 月 4 日，発熱は認めず，ドブタミンの投与を終了した。同日，患者は 2 回目の低心拍出量症候群から回復した。

2019 年 8 月 6 日，患者の状態は良好であった。

2019 年 8 月 20 日，患者は経過良好で退院した。

2019 年 11 月 1 日，患者に軽度の不安神経症が発現した。不安神経症は非重篤と考えられた。同日 23：30，患者は胸部不快感を訴え救急を受診した。血液検査の結果に変化はなかった。酸素飽和度（SpO_2）は 98%，脈拍数（PR）は 78，血圧（BP）は 128/69 であった。胸部 X 線，ECG，TTE を実施した。患者は入院を希望した。2019 年 11 月 2 日，著変なく患者は帰宅した。不安神経症に対して治療は行われなかった。2019 年 11 月 2 日，患者は不安神経症から回復した。

治験薬の投与は継続された。

治験担当医師は，治験薬と上気道感染，尿路感染及び低心拍出量症候群（1 回目及び 2 回目）との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。低心拍出量症候群は上気道感染が原因であった。患者は元々コントロール不良の糖尿病を有しており，尿路感染のリスクが高く，駆出率は以前より非常に低かった。したがって，両事象とも因果関係はないと判断された。

治験担当医師は，治験薬と不安神経症との間に合理的な因果関係はないと評価した。不安神経症は患者の気質に関係があると考えられた。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と上気道感染，尿路感染及び低心拍出量症候群（1 回目及び 2 回目）との間に合理的な因果関係はないと考えている。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と不安神経症との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392002001

重篤な有害事象名：腎機能障害（腎機能低下）

被験者背景：72 歳，男性

既往症：なし

合併症：高血圧性腎疾患，2 型糖尿病（2009 年 6 月 8 日以降），虚血性心疾患（2017 年 2 月 19 日以降），末梢性浮腫

併用薬：なし

肝硬変，門脈圧亢進症，消化管静脈瘤，肝病変又は肝細胞癌，門脈血栓症，ウイルス肝炎，非アルコール性脂肪性肝炎（脂肪肝），ジルベール症候群は認められなかった。精神状態の悪化（例：錯乱，失見当識など），眠気（傾眠），傾眠状態，羽ばたき振戦（固定姿勢保持困難），ヘモクロマトーシスなどの脳症の徴候及び症状は認められなかった。胆石，膵疾患などの胆道疾患は認められなかった。第 II，VII，IX，X 因子<基準範囲，国際標準化比（INR）>基準範囲，活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）>基準範囲，プロトロンビン時間（PT）>基準範囲，アンチトロンビン IIIi（AT-IIIi）<基準範囲，血清アルブミン<基準範囲を含むなどの肝臓での合成の異常は認められなかった。血小板減少症，斑状出血，皮膚の過度の挫傷，上部，下部消化管出血及び原因不明の消化管出血；鎌状赤血球症，グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症などの溶血性疾患；最近の新鮮感染によるウイルス様疾患，最近直近の熱帯地域への旅行渡航歴，マラリア，トリパノソーマ症，住血吸虫症などの感染症；アレルギー，1 型糖尿病，過去 3 カ月以内の輸血，自己免疫障害，娯楽薬使用，3 カ月以上の特別食，肝毒素への環境曝露，野生のキノコの採集などの

感染症は認められなかった。悪心，嘔吐，右上腹部の腹痛，発疹，黄疸，腹部圧痛，呼吸困難，断続性ラ音及びラ音の肺音などの症状は認められなかった。

2017 年 9 月 6 日以降，患者はうっ血性心不全を有していた。

2017 年 10 月 4 日，Visit 1（V1）の来院時，中央検査機関による検査の結果，クレアチニンは 1.24 mg/dL，推定糸球体濾過量（eGFR）は 58 mL/分であった。2017 年 10 月 17 日，実施医療機関の検査施設による検査の結果，クレアチニンは 1.37 mg/dL，糸球体濾過率（GFR）は 40.3 であった。2017 年 10 月 25 日，Visit 2（V2）の来院時，中央検査機関による検査の結果，クレアチニンは 1.24 mg/dL，eGFR は 55 mL/分であった。

2017 年 10 月 25 日，患者をランダム化割付けし，同日 10：30，治験薬の投与を開始した。

2018 年 11 月 7 日，患者に食欲不振が発現した。食欲不振は非重篤と考えられた。食欲不振に対して治療が行われた。

腎機能低下発現前の治験薬の最終投与日は，2018 年 11 月 20 日であった。患者の入院後及び主治医の受診時，2018 年 11 月 20 日を最後に治験薬の投与は一時的に中断された。

2018 年 11 月 21 日，患者に中等度の腎機能低下が発現した。腎機能障害は，入院が必要なものであるため，重篤と考えらえた。同日，患者は腎機能低下のため入院し，実施医療機関の検査施設による検査の結果，クレアチニンは 3.98 mg/dL，GFR は 12.5 であった。腎機能低下に対して治療が行われた。

2018 年 11 月 27 日, 中央検査機関による検査の結果, クレアチニンは 2.12 mg/dL, eGFR は 30 mL/分であった。同日，塩化ナトリウム注射液の投与を開始した。

2018 年 11 月 30 日，患者は食欲不振から回復した。同日，患者は食事摂取が可能になり，腎機能は徐々に回復した。

2018 年 12 月 6 日，実施医療機関の検査施設による検査の結果，クレアチニンは 1.60 mg/dL，GFR は 34.0 であった。2018 年 12 月 7 日，患者は良好な健康状態で退院した。同日より疲労の症状が認められた。

2018 年 12 月 12 日，患者に高度の肝損傷（1 回目）が発現した。肝損傷は非重篤であった。患者は心不全増悪のため入院した。同日，フロセミド及びスピロノラクトンの使用を開始した。心不全増悪に対して治療は行われなかった。中央検査機関による検査の結果，アラニンアミノトラ

ンスフェラーゼ（ALT）は 520 U/L であり，肝臓の超音波検査診断は正常であった。初回の血液サンプルがなかったため，臨床検査から肝損傷の警告／通知を受けた後 24 時間以内に初回の血液サンプルからのリフレックス検査は実施されなかった。

2018 年 12 月 13 日，臨床検査の結果は以下のとおりであった：総蛋白（TP）5.7（基準範囲：6.7～8.3），アルブミン（ALB）（改良型ブロムクレゾールパープル［BCP］法）2.7（基準範囲：4.0～5.0），総ビリルビン（T-Bil）0.7（基準範囲：0.3～1.5），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）（グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ［GOT］）92（基準範囲：13～33），ALT（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ［GPT］）440（基準範囲：8～42），アルカリホスファターゼ（ALP）865（基準範囲：115～359），γ グルタミルトランスペプチダーゼ（GTP）125（基準範囲：10～60），乳酸脱水素酵素（LD／LDH）372（基準範囲：119～229），血中尿素窒素（BUN）55.6（基準範囲：8.0～22.0），クレアチニン（CRE）2.27（基準範囲：0.6～1.1），尿検査（UA）4.4（基準範囲：3.6～8.0），グルコース（GLU）92（基準範囲：69～104），血清アミラーゼ（S-AMY）164（基準範囲：42～132），ナトリウム（Na）137（基準範囲：138～146），カリウム（K）4.6（基準範囲：3.6～4.9），カルシウム（Ca）8.1（基準範囲：8.7～10.3），リン（IP）3.8（基準範囲：2.5～4.7），マグネシウム（Mg）2.5（基準範囲：1.8～2.4），アルブミン／グロブリン（A/G）比 0.9（基準範囲：1.1～2），尿中クロール（U-Cl）33（基準範囲：0～99999），尿中ナトリウム（U-Na）32（基準範囲：0～99999），尿中カリウム（U-K）7（基準範囲：0～99999），クロール（Cl）105（基準範囲：99～109），尿中尿素（U-UN）345（基準範囲：0～99999），尿中クレアチニン（U-CRE）31.8（基準範囲：0～99999），C-反応性蛋白（CRP）2.13（基準範囲：0～0.25），eGFR 23.2，白血球数 102.9（基準範囲：34～94），赤血球数 402（基準範囲：384～525），ヘモグロビン濃度 10.5（基準範囲：12.6～16.6），ヘマトクリット 34.1（基準範囲：37.5～49），平均赤血球容積（MCV）84.8（基準範囲：86～100），平均赤血球ヘモグロビン（MCH）26.1（基準範囲：27.5～36.79999），平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）30.8（基準範囲：31.29999～36），血小板数 38.6（基準範囲：13～35），赤血球分布幅（標準偏差［SD］）66.1（基準範囲：0～99999），赤血球分布幅（変動係数［CV］）23.0（基準範囲：0～99999），血小板分布幅 11.4（基準範囲：0～99999），平均血小板容積 10.0（基準範囲：0～99999），大型血小板比率 25.7（基準範囲：0～99999），血球分類基準値（基準範囲：0～99999），分葉核球 80.1（基準範囲：50～70），リンパ球 12.2（基準範囲：20～40），単球 6.1（基準範囲：1～6）。乳び，溶血，黄疸の値は 0 と報告された。

2018 年 12 月 14 日，中央検査機関による検査の結果，ALT は 520 U/L であり，肝臓の超音波検査診断は正常であった。

2018 年 12 月 17 日，実施医療機関の検査施設による検査の結果，ALT は 224 U/L であった。2018 年 12 月 18 日，サムスカ及びピモベンダンの使用を開始した。2018 年 12 月 20 日，中央検査機関

で測定された ALT は 92 U/L であった。2018 年 12 月 28 日，検査施設で測定された ALT は 20 U/L であった。

2018 年 12 月 28 日，心不全が回復するにつれて，患者は肝損傷（1 回目）から回復した。

不明日，臨床検査結果は，血圧 117/71 mmHg 及び 110/63 mmHg，体温 36.3°C 及び 36.5°C，心拍数 113/分及び 80/分，体重 65.5 kg 及び 63.0 kg であった。

2019 年 1 月 9 日，患者は良好な健康状態で退院した。2019 年 2 月 6 日，治験薬の投与を再開した。再導入後，事象は再発しなかった。

2019 年 6 月 12 日, 中央検査機関による検査の結果, クレアチニンは 149 μmol/L, eGFR は 40 mL/分であった。

2019 年 7 月 10 日，患者は腎機能低下から回復した。同日，実施医療機関の検査施設による検査の結果，クレアチニンは 1.72 mg/dL，GFR は 31.3 mL/分であった。同日，検査施設によると腎機能は回復した。

2019 年 9 月 15 日，悪心の症状を認め，2019 年 9 月 17 日，疲労の症状を認めた。

肝損傷（2 回目）発現前の治験薬の最終投与日は，2019 年 9 月 17 日であった。

2019 年 9 月 17 日，患者に軽度の肝損傷（2 回目）が発現した。肝損傷は非重篤と考えられた。肝損傷は心不全増悪が原因と考えられた。同日，患者は心不全増悪のため入院し，臨床検査を実施したところ，AST は 170 U/L であった。同日，臨床検査の結果は，TP 6.6，ALB（改良型 BCP 法）3.9，T-Bil 2.1，ALT（GPT）170 U/L，ALP 387，コリンエステラーゼ試験（ChE）214（基準範囲：187～436），直接ビリルビン（D-Bil）0.5（基準範囲：0～0.2），γGTP 99，LD（LDH）438，BUN 43.3，CRE 2.32，UA 5.9，総コレステロール（T. CHO）103（基準範囲：128～220），サイログロブリン（TG）84（基準範囲：38～207），GLU 178，Na 138，K 4.5，Ca 8.9，IP 5.3，クレアチンホスホキナーゼ（CK/CPK）75（基準範囲：62～287），低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）59（基準範囲：86～140），A/G 比 1.4，高比重リポ蛋白コレステロール（HDL-C）22（基準範囲：41～96），CL 107，CRP 3.06，eGFR 22.6，F 式法による低比重リポ蛋白（LDL-CF）64（基準範囲：0～99999）。乳び，溶血，黄疸の値は 0 と報告された。白血球数 130.2，赤血球数 509，ヘモグロビン濃度 11.0，ヘマトクリット 37.2，MCV 73.1， MCH 21.6，MCHC 29.6，血小板数 26.6，赤血球分布幅（SD）57.6，赤血球分布幅（CV）22.5，血小板分布幅 13.4，平均血小板容積 11.5，大型血小板比率 37.0，血球分類は目視検査として報告された。初回の血液サンプルがないため，初回の血液サンプルからのリフレックス検査は実施しなかった。2019 年 9 月 18 日，肝損傷が報告さ

れた。2019 年 9 月 18 日，中央検査機関で検査を実施したところ，ALT は 86 U/L であった。2019 年 9 月 24 日，中央検査機関で検査を実施したところ，ALT は 17 U/L であった。2019 年 9 月 26 日，実施医療機関の検査施設にて検査を実施したところ，ALT は 23 U/L であった。フロセミド注射液及びドブタミンの使用を開始した。肝損傷に対して治療は行われなかった。2019 年 9 月 26 日，患者は肝損傷（2 回目）から回復した。心不全が回復するにつれて肝損傷は回復した。

治験担当医師は，心不全は未回復であることを確認した。したがって患者は入院した。

2019 年 10 月 26 日，心不全の治療後に肝損傷が回復したと報告された。2019 年 10 月 26 日，心不全増悪は未回復と判断された。

食欲不振に対して治験薬の投与は中止され，肝損傷（2 回目）に対して治験薬の投与は継続された。それ以外の事象に対して，治験薬の投与状況は非該当であった。

治験担当医師は，腎機能障害，肝損傷（1 回目及び 2 回目）及び食欲減退との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。腎機能障害は食欲不振が原因であったと考えられ，治験薬と関連なしと評価された。肝損傷は心不全増悪が原因と考えられた。患者の状態は検査中であり，食欲不振と治験薬の因果関係を評価するためのエビデンスはなかった。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と腎機能障害，肝損傷（1 回目及び 2 回目）及び食欲減退との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392002003

重篤な有害事象名：機械的イレウス（癒着性イレウス），譫妄（譫妄），前立腺癌（前立腺癌）

被験者背景：73 歳，男性

既往症：胃癌

合併症：不眠症

併用薬：なし

2019 年 3 月 22 日，患者をランダム化割付けし，同日 10：40，治験薬の投与を開始した。

2019 年 8 月 3 日，前立腺特異性抗原は 8.80 ng/mL であった。

癒着性イレウス発現前の治験薬の最終投与日は 2019 年 8 月 10 日であった。

患者はマイスリーを服用しており，マイスリーは併用被疑薬と判断した。

2019 年 8 月 10 日，患者に高度の癒着性イレウスが発現した。癒着性イレウスは，入院が必要なものであるため，重篤と考えられた。同日，腹痛が発現し，患者は腸閉塞及び癒着性イレウスにより入院となった。患者は救急車で来院した。患者は絶食中で，大建中湯を服用しており，またイレウスチューブを挿管していた。

2019 年 8 月 10 日，08：00，治験薬を中止した。

2019 年 8 月 14 日，患者に譫妄が発現した。譫妄は医学的に重要であり，重篤と考えられた。同日，セフメタゾールナトリウム注射液を投与し，イレウスチューブを抜去した。C-反応性蛋白は 9.59 であった。患者はマイスリー1 回 10 mg を頓服していた。同日，患者はマイリー20 mg を 1 回服用した。マイスリー服用後に譫妄が発現した。2019 年 8 月 15 日，マイスリーの用量を 2.5 mg に変更し，さらにベルソムラ 15 mg の服用を開始した。譫妄に対して治療を行った。

2019 年 8 月 15 日，治験薬を再開した。同日，食事の摂取が可能となり，腸閉塞から回復した。治験薬再開後，腸閉塞の再発はなかった。

2019 年 8 月 19 日，患者は譫妄から回復した。2019 年 8 月 21 日，患者は癒着性イレウスから回復した。患者は良好な状態に回復し退院した。予防のため，大建中湯の経口投与を継続した。

2019 年 9 月 24 日，前立腺生検を施行した。同日，グリソンスコアは 6（=3+3）10Y であり，病期分類の原発腫瘍（T）は 1，リンパ節転移（N）及び遠隔転移（M）はそれぞれ 0 であった。

前立腺癌発現前の治験薬の最終投与日は 2019 年 10 月 3 日であった。

2019 年 10 月 3 日，患者に高度の前立腺癌が発現した。前立腺癌は医学的に重要であり，重篤と考えられた。同日，前立腺生検の結果，腺癌と診断し，担当医が確認した。前立腺癌に対する治療は行われなかった。患者はまだ前立腺癌から回復していなかった。

2019 年 10 月 16 日，コンピュータ断層撮影（CT）スキャンを施行した。

癒着性イレウスのため，治験薬の投与を中止した。譫妄に対して治験薬の投与状況は非該当であった。前立腺癌発現後も治験薬は継続した。

譫妄発現後，マイスリーの用量を減量した。癒着性イレウス及び前立腺癌に対するマイスリーの

投与状況は報告されなかった。

治験担当医師は，治験薬と癒着性イレウス，譫妄及び前立腺癌との間に合理的な因果関係はないと評価した。報告時，患者は検査中であり，また，エビデンスが不足しているため，治験薬と癒着性イレウスとの因果関係は評価できなかった。癒着性イレウスの原因は胃癌手術と判断した。現時点で，譫妄の原因はマイスリーの過量投与と判断し，治験薬との因果関係はないと評価した。治験薬と前立腺癌との因果関係はないと評価した。

治験担当医師は，併用被疑薬のマイスリーと譫妄との間に合理的な因果関係があるかもしれないと評価した。

治験担当医師は，併用被疑薬のマイスリーと癒着性イレウス及び前立腺癌との因果関係は報告しなかった。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と癒着性イレウス，譫妄及び前立腺癌との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392003005

重篤な有害事象名：慢性心不全（慢性心不全増悪）

被験者背景：74 歳，男性

既往症：腎機能障害，高コレステロール血症

合併症：高尿酸血症，高血圧

併用薬：ロサルタンカリウム，フロセミド，フェブキソスタット，一硝酸イソソルビド，スピロノラクトン，カルベジロール，ランソプラゾール，ワルファリンカリウム，アジルバ

2018 年 1 月 28 日，患者をランダム化割付けした。2018 年 11 月 12 日，治験薬の投与を開始した。

2019 年 1 月 28 日，11：00，患者に慢性心不全増悪（駆出率の保たれた慢性心不全増悪）が発現した。慢性心不全増悪は医学的に重要であり，重篤と考えられた。同日は Visit 8（V8）であり，採血の結果，脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）は 476.8 pg/mL で，下肢浮腫を伴っていた。併用薬フロセミド 10 mg を追加投与し，1 日 1 リットル未満の水分摂取を指示した。

2020 年 1 月 6 日，Visit 8.1（V8.1）の来院時，BNP は 208.0 pg/mL であり，フロセミドは中止され，患者は無症状で回復した。

治験薬の投与は継続された。

治験担当医師は，治験薬と慢性心不全増悪との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。治験担当医師は，この事象は過剰な水分摂取によるものと考えた。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と慢性心不全増悪との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392003006

重篤な有害事象名：心不全（心不全増悪）

被験者背景：75 歳，男性

合併症：高血圧性腎疾患，腹部大動脈瘤，大動脈解離，高尿酸血症，胆石症，不眠症，狭心症，視野欠損，高脂血症，高血圧，頭痛，胃痛

併用薬：アピキサバン，ランソプラゾール，ロスバスタチンカルシウム，フロセミド，スピロノラクトン，フェブキソスタット，ベニジピン塩酸塩，ゾルピデム酒石酸塩，硝酸イソソルビド，アセトアミノフェン，カルベジロール，ボノプラザンフマル酸塩

2019 年 2 月 21 日，患者は Visit 1 のため来院した。

2019 年 3 月 14 日，Visit 2，患者をランダム化割付けし，同日 10：00，治験薬の投与を開始した。治験薬の投与は，2019 年 9 月 5 日に中止された。事象発現時，患者は治療後期であった。

2020 年 3 月 17 日，患者に中等度の心不全増悪が発現した。心不全増悪は医学的に重要なものであり，重篤と考えられた。治験薬投与終了時（EOT）Visit は同日であった。脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）は 656.7 と増加傾向にあり，体重の増加傾向が示唆された。患者にやや息切れを認め，心不全増悪と考えられた。フロセミド 20 mg が追加処方された。2020 年 4 月 14 日，患者はフォローアップのため来院した。BNP は 761.6 であり，体重は減少した。医師は，患者の問診から心不全が改善したと判断した。同日，患者は回復したが後遺症を認めた。

治験薬の投与状況は非該当であった。

治験担当医師は，治験薬と心不全増悪との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。有害事象のため，治験薬の投与は 2019 年 9 月 6 日から中止された。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と心不全増悪との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392004004

重篤な有害事象名：腎機能障害（腎機能低下），肝酵素異常（肝酵素異常），代謝性アシドーシス（代謝性アシドーシス），心室性頻脈（心室性頻脈）

被験者背景：57 歳，男性

既往症：なし

合併症：黄疸，薬物アレルギー（過敏反応）

併用薬：なし

2018 年 1 月 13 日，インフォームド・コンセントを取得した。Visit 1（スクリーニング）の来院時，患者のクレアチニン値は 60 μmol/L（基準範囲：59〜103 μmol/L）であった。

2018 年 2 月 5 日，患者をランダム化割付けし，同日 11：55，治験薬の投与を開始した。

2018 年 2 月 5 日，事象発現前の患者のベースライン値は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）46 U/L，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）50 U/L，アルカリホスファターゼ（ALP）58 IU, 総ビリルビン 23 μmol/L, 直接ビリルビン 5 μmol/L, 間接ビリルビン 17 μmol/L, アルブミン 4700 mg/dL，クレアチニン 66 μmol/L（実施医療機関の基準範囲：0.6〜1.10 mg/dL，中央検査機関の基準範囲：59〜103 μmol/L）であった。このとき，患者は実施医療機関で血液検査を受けなかった。

2019 年 6 月 17 日，細菌性肺炎に対してクラリスロマイシンの投与を開始した。

肝酵素異常発現前の治験薬の最終投与日は 2019 年 6 月 29 日であった。

2019 年 6 月 29 日，13：52，患者に肝酵素異常（1 回目）が発現した。肝酵素異常は，非重篤と考えられた。肝酵素の上昇は心不全の悪化によるものと考えられた。うっ血性心不全（CHF）の悪化と肝酵素の上昇のタイミングは互いに非常に近く，この事象が薬剤誘発性のみであると判断できなかった。同日, AST は 112 U/L, ALT は 170 U/L, γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（γ-GTP）は 115 U/L，総ビリルビンは 1.7 mg/dL（29 μmol/L），血小板は 16.2×10^4 であった。2019 年 7 月 1 日，患者は心不全増悪のため入院した。心不全の治療を開始し，クラリスロマイシンを中止した。肝酵素異常に対する治療は行われなかった。2019 年 7 月 16 日，10：00，患者は肝酵素異常

から回復した。同日, AST 及び ALT は 27 U/L, γ-GTP 79 U/L, 総ビリルビンは 1.5 mg/dL（26 μmol/L），血小板は 17.1×10^4 であった。

現行のレジメン下ではウイルス再燃のエビデンスは不明であり，B 型肝炎ウイルス／D 型肝炎ウイルス（HBV／HDV），B 型肝炎ウイルス／ヒト免疫不全ウイルス（HBV／HIV），C 型肝炎ウイルス／ヒト免疫不全ウイルス（HCV／HIV）などのウイルス共感染のエビデンスも認められなかった。肝生検は実施されなかった。Ishak の線維化スコア（0-6）及び Metavir スコア（0-4）の評価は有害事象発現前, 発現中及び回復後とも実施されなかった。有害事象発現中の Child-Pugh 分類の肝硬変スコアは A であった。

心室性頻脈発現前の治験薬の最終投与日は 2019 年 7 月 1 日であった。同日，患者は心不全増悪のため入院した。

2019 年 7 月 2 日，患者に心室性頻脈が発現した。心室性頻脈は医学的に重要なものであり，重篤と考えられた。心電図モニターにて心室性頻脈を認めた。患者に自覚症状はなく，事象は非持続的であった。心室性頻脈に対する治療は行われなかった。心室性頻脈の転帰は不明であった。

代謝性アシドーシス，腎機能低下及び肝酵素異常（2 回目）発現前の治験薬の最終投与日は 2019 年 7 月 17 日であった。

2019 年 7 月 18 日，04 : 13 に心停止，04 : 30 に心拍再開した。その後，患者は集中治療室（ICU）に入室した。

2019 年 7 月 18 日，患者に高度の代謝性アシドーシスが発現し，06 : 38，患者に高度の腎機能低下及び中等度の肝酵素異常（2 回目）が発現した。代謝性アシドーシス，腎機能低下及び肝酵素異常は医学的に重要なものであり，重篤と考えられた。臨床検査の結果，クレアチニン（CRE）は 3.31 mg/dL，推定糸球体濾過量（eGFR）は 16.4，AST は 14785 U/L，ALT は 8225 U/L，アルブミンは 3100 mg/dL，総ビリルビン（T-Bil）は 5.9 mg/dL であった。医師は，治療の優先度が最も高いため, 追跡調査のための来院はできないと判断した。血液ガス分析は pH 7.116, カリウム（K）6.6 mEq/L，血中グルコース（BS）40 mg/dL であった。その他，低血糖（グルコース 40 mg/dL）のほかの原因は認められなかったと報告された。代謝性アシドーシスに対し，炭酸水素ナトリウム静注（DIV）を開始した。腎機能低下及び肝酵素異常（2 回目）に対し，治療は行われなかった。代謝性アシドーシス，腎機能低下及び肝酵素異常（2 回目）の転帰は不明であった。患者の食事は無塩食とした。患者が心停止の状態にあるときに，一部の事象が発生し，低血糖も生じた。血液検査異常があり，他の理由はなく，以前と同じ薬剤を内服しており，薬剤の変更はなかった。

治験は 2019 年 7 月 18 日に中止された。

2019 年 7 月 19 日, 最大値又は最小値の患者の臨床検査パラメータは, 総ビリルビン 109.4 μmol/L 及び血小板数 4.1×10^4 であった。

2019 年 7 月 20 日，γ-GTP は 255 U，プロトロンビン時間（PT）は 5.26 秒であった。肝炎血清学的検査の結果は入手できず，肝生検は実施されなかった。ウイルス再燃及びウイルス共感染（HBV／HDV, HBV／HIV 及び HCV／HIV）のエビデンスは不明であった。事象発現時, Child-Pugh 分類スコアは B であり，事象回復後，Ishak の線維化スコア（0-6）及び Metavir スコア（0-4）の評価は適用されなかった。

2019 年 7 月 20 日，患者は不明の原因により死亡した。剖検は実施されなかった。

肝酵素異常（1 回目）の発現後，治験薬の投与は継続された。心室性頻脈の発現後，治験薬の投与は継続された。代謝性アシドーシス，腎機能低下及び肝酵素異常（2 回目）の発現後，治験薬の投与は中止された。

治験担当医師は，治験薬と腎機能低下，肝酵素異常（1 回目及び 2 回目），代謝性アシドーシス及び心室性頻脈との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。腎機能低下は心停止に関連している可能性がある。肝酵素異常は，心機能障害及び心停止による循環不全と関連している可能性がある。代謝性アシドーシスは，心停止及び急性腎不全と関連している可能性がある。すべての事象及び治験薬と時間的な関連性は認められなかったため, 因果関係は否定された。肝酵素の上昇は心不全の悪化によるものであった。心室性頻脈は心機能低下が原因であった。治験分担医師は，肝障害と抗生物質投与との間に因果関係があると考え，肝酵素異常も薬剤性肝障害と評価した。最終的な医師らの結論は，肝酵素異常（初回エピソード）は心不全悪化の肝うっ血によるものであり，事象名は薬剤誘発性肝障害から肝酵素異常に変更された。

規制当局への報告を目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と腎機能低下，肝酵素異常（1 回目及び 2 回目），代謝性アシドーシス及び心室性頻脈との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392005001

重篤な有害事象名：大腸腺腫（大腸腺腫）

被験者背景：71 歳，男性

既往症：なし

合併症：不眠症，非持続性心室性頻脈，家族性高コレステロール血症，甲状腺機能低下，低カリウム血症，高尿酸血症

併用薬：フロセミド，エチゾラム，カルベジロール，アミオダロン塩酸塩，クロピドグレル硫酸塩，ロスバスタチンカルシウム，エゼチミブ，イコサペント酸エチル，レボチロキシンナトリウム，ピモベンダン，グルコン酸カリウム，エプレレノン，アゾセミド，トルバプタン，フェブキソスタット，エボロクマブ，エナラプリルマレイン酸塩，ワルファリンカリウム，ドカルパミン

2001 年 3 月 21 日以降，患者はうっ血性心不全を有していた。

2017 年 10 月 5 日，インフォームド・コンセントを取得した。

2017 年 10 月 19 日，患者をランダム化割付けし，同日 10：20，治験薬の投与を開始した。

2019 年 3 月 7 日，便潜血陽性を 2 回認めた。2019 年 3 月 19 日，上部消化管内視鏡検査を実施したが，異常所見は認められなかった。

大腸腺腫発現前の治験薬の最終投与日は，2019 年 4 月 3 日であった。

2019 年 4 月 4 日，患者は Visit 10 のため来院した。

2019 年 4 月 16 日，13：30，患者は入院した。

2019 年 4 月 18 日，患者に大腸腺腫が発現した。大腸腺腫は，入院が必要なもの及び医学的に重要なものであるため，重篤と考えられた。大腸癌が疑われたため，同日に下部消化管内視鏡検査が予定された。下部消化管内視鏡検査を実施した。大腸腺腫と診断された。大腸腺腫に対して治療は行われなかった。大腸腺腫の治療は，次回の検査に基づきスケジュールを決定することになった。同日 16：00，患者は退院した。生検が行われなかったため，大腸癌の診断は確定できなかった。

2020 年 2 月 4 日，10：10，患者は入院した。2020 年 2 月 5 日，内視鏡的粘膜切除術（EMR）が予定された。2020 年 2 月 5 日，EMR を実施し，上行結腸 4 mm をコールドスネアポリペクトミーにて切除，上行結腸 6 mm を EMR にて切除，下行結腸 6 mm を EMR にて切除した。

2020 年 2 月 7 日，患者は排便時に便中に少量の血液を認めた。腹痛は認められなかった。

2020 年 2 月 10 日，病理組織学的検査で大腸腺腫疑いと診断された。

2020 年 2 月 13 日，患者は排便時に便中に血液を認めなかった。

2020 年 2 月 14 日，09：11，患者は大腸腺腫から回復し，同日同時刻に退院した。

治験薬の投与は継続された。

治験担当医師は，治験薬と大腸腺腫との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。大腸腺腫は治験薬／試験手順と関係がある可能性が低いため，因果関係は否定された。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と大腸腺腫との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392007001

重篤な有害事象名：脱水（脱水）

被験者背景：76 歳，男性

既往症：心筋梗塞，僧帽弁逆流，経皮的冠インターベンション

合併症：高血圧，2 型糖尿病，虚血性心疾患，うっ血性心不全，脂質異常

併用薬：アスピリン，ビソプロロールフマル酸塩，ロスバスタチンカルシウム，アゾセミド，スピロノラクトン，エナラプリルマレイン酸塩，テネリグリプチン臭化水素酸塩，ボグリボース

2017 年 3 月 14 日，患者は慢性心不全と診断された。

2018 年 4 月 12 日，ベースラインのガンマグルタミルトランスフェラーゼ（γ-GT）は 51 IE/L，直接ビリルビンは 0.3 mg/dL であった。

2018 年 4 月 25 日，患者をランダム化割付けし，同日 10 : 40，治験薬の投与を開始した。同日，ベースラインのアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）は 22 IE/L，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）は 17 IE/L，アルカリホスファターゼ（ALP）は 110 IE/L，総ビリルビンは 16 mg/dL，アルブミンは 43 mg/dL であった。ベースラインのコリンエステラーゼ（CHE），間接ビリルビン，プロトロンビン時間（PT）（国際標準比［INR］），抗平滑筋抗体（ASM），抗ミトコンドリア抗体（AMA），抗核抗体（ANA），アルファフェトプロテイン（AFP），癌胎児性抗原（CEA），血小板数はすべて不明であった。

2019 年 7 月 19 日，患者に中等度の脱水が発現した。脱水は入院が必要なものであるため，重篤と考えられた。2019 年 7 月 20 日頃から疲労及び食欲喪失を認めた。脱水に対して治療が行われた。

肝機能異常発現前の治験薬の最終投与日は，2019 年 7 月 23 日であった。

2019 年 7 月 23 日，15：18，患者に中等度の肝機能異常（肝機能障害）が発現した。肝機能異常は非重篤と考えられた。2019 年 7 月 23 日，患者は外来の定期受診のため来院した。同日，血液検査にて脱水及び肝機能検査値増加を認め，同日入院し，脱水に対して治療が行われた。肝機能異常に対して治療は行われなかった。補液を実施したところ，症状は改善した。疲労の症状を認めたが，悪心，嘔吐又は右上腹部の腹痛は認められなかった。身体診察を実施し，発疹，黄疸（皮膚及び強膜）又は腹部圧痛（びまん性，右上腹部）は認められなかった。肝腫大，脾腫，呼吸困難，肺音（断続性ラ音及びラ音），心音異常，末梢性浮腫，頚静脈拡張，腹水の徴候（最近の腹囲増加，体重増加）も認められなかった。また，身体診察にて血圧は 92/60 mmHg，体温は 36.6°C，心拍数は 75/分であった。2019 年 7 月 23 日，15：18，総ビリルビン（T-bil）は 2.6 mg/dL（基準範囲：0.2～1.3），AST は 72 U/L（基準範囲：13～33），ALT は 208 U/L（基準範囲：8～42）であった。同日，他の臨床検査値は，T-bil 2.5 mg/dL，ALT 207 U/L，直接ビリルビン 1.81 mg/dL（基準範囲：0～0.4）及び 1.9，AP 1271 U/L（基準範囲：115～359），γ-GT 445 IE/L であった。肝硬変，門脈圧亢進症，消化管静脈瘤，肝病変，肝細胞癌，門脈血栓症，ウイルス肝炎は認められなかった。非アルコール性脂肪性肝炎（脂肪肝），ギルバート症候群は認められず，精神状態の悪化，眠気，傾眠状態，羽ばたき振戦などの脳症の徴候及び症状も認められなかった。ヘマトクロマトーシス，胆石などの肝外病変を伴う胆道疾患及び膵疾患も認められなかった。肝臓合成能は以下のとおりであった：活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）は基準範囲内だったが，INR は基準範囲より大きく，PT は基準範囲より長く，血清アルブミンは基準範囲より少なかった。第 II，VII，IX，X 因子が基準範囲より少ないかどうか，アンチトロンビン III が基準範囲より少ないかどうかは不明であった。患者に血小板減少症，斑状出血，皮膚の過度の挫傷及び消化管（GI）出血（上部 GI，下部 GI，原因不明の GI 出血を含む）の病歴はなかった。鎌状赤血球症及びグルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症などの溶血性疾患もなく，新鮮ウイルス感染様疾患，最近の熱帯地域への旅行，マラリア，トリパノソーマ症，住血吸虫症などの感染症／感染性疾患もなかった。アレルギーはなく，1 型糖尿病，過去 3 カ月以内の輸血，自己免疫障害，娯楽薬使用，3 カ月以上の特別食，肝毒素への環境曝露（野生のキノコの採集）はなかった。肝炎の血清学的検査は不明であった。ウイルス再燃又は B 型肝炎ウイルス（HBV）／D 型肝炎ウイルス（HDV），HBV／ヒト免疫不全ウイルス（HIV），C 型肝炎ウイルス（HCV）／HIV などのウイルス共感染のエビデンスは認められなかった。肝生検の結果は入手不可であった。線維症及び肝硬変スコアも不明であった。黄疸（個人又は家族），遺伝性代謝疾患，代謝誘発性肝疾患（MASH），アルコール誘発性肝疾患，肝毒性が既知である薬剤の最近の投与，物質乱用／中毒，肝悪性腫瘍，肝外悪

性腫瘍，B／C 型肝炎の治療，又は熱帯諸国あるいは肝炎を風土病として有する国への旅行などの病歴はなかった。

2019 年 7 月 24 日，肝機能異常及び脱水に対して，治験薬の投与を中止した。

2019 年 7 月 25 日，ALT は 93 U/L（基準範囲 : 41 以下），AST は 22 U/L（基準範囲 : 37 以下），AP は 311 IU/L（基準範囲：40～129），T-bil は 23 μmol/L（基準範囲：21 以下），直接ビリルビンは 14 μmol/L（基準範囲 : 0～5），白血球数は 9.5×10^8/L（基準範囲 : 4.1～12.3），好中球は 83.3%（基準範囲：40.9～77.0），リンパ球は 9.9%（基準範囲：15.5～46.6），単球は 5.5%（基準範囲：3.1～12.5），好酸球は 1.3%（基準範囲：0.0～6.0），好塩基球は 0.0%（基準範囲：0.0～2.4），赤血球数 3.7×10^{12}/L（基準範囲：4.0～5.8），血小板数は 145×10^9/L（基準範囲：140～450），平均赤血球容積（MCV）は 88 fL（基準範囲 : 79～97），平均赤血球ヘモグロビン（MCH）は 29 pg/cell（基準範囲 : 26～34），平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）は 331 g/L（基準範囲 : 310～370），網状赤血球数は 25.9×10^9/L（基準範囲：13.5～123.0），アミラーゼは 141 U/L（基準範囲：28～100），リパーゼは 570 U/L（基準範囲 : 13～60），コレステロールは 3.52 mmol/L（基準範囲 : <5118），トリグリセリドは 2.70 mmol/L（基準範囲：<1.70）であった。

2019 年 7 月 29 日，AST は 20 IE/L，AP は 999 IE/L，T-bil は 1.1 mg/dL であった。

2019 年 7 月 30 日，脱水が改善したため，治験薬の投与を再開した。治験薬の再開後，症状の増悪は認められなかった。

2019 年 8 月 1 日，06 : 15，T-bil は 0.8 mg/dL（基準範囲 : 0.2～1.3），AST は 22 U/L（基準範囲：13～33），ALT は 31 U/L（基準範囲：8～42）であった。

2019 年 8 月 5 日，患者は肝機能異常及び脱水から回復し，同日，退院した。

治験担当医師は，治験薬と脱水との間に因果関係がある合理的な可能性があると評価した。脱水は治験薬の既知の副作用であり，治験薬との因果関係は否定できないと考えられた。

治験担当医師は，治験薬と肝機能異常との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。肝機能障害は脱水によって誘発されたと考えられ，治験薬と肝機能障害の因果関係は否定できると判断した。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と脱水との間に合理的な因果関係があると考えている。規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と肝機能異常との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392007002

重篤な有害事象名：心室性頻脈（非持続性心室性頻脈）

被験者背景：83 歳，男性

既往症：冠動脈バイパス（CABG），虚血性心疾患，低駆出率（EF）

合併症：便秘，高脂血症，糖尿病，内頚動脈狭窄，慢性腎臓病

併用薬：アスピリン（アセチルサリチル酸），ファモチジン，テルミサルタン，ピタバスタチン（ピタバスタチンカルシウム），アゾセミド，リナグリプチン，メトホルミン塩酸塩，センノシド（センノシド A+B），ビソプロロールフマル酸塩

2018 年 9 月 14 日，患者をランダム化割付けし，同日 10：20，治験薬の投与を開始した。非持続性心室性頻脈発現前の治験薬の最終投与日は 2020 年 1 月 10 日であった。

2020 年 1 月 10 日，患者に軽度の非持続性心室性頻脈が発現した。非持続性心室性頻脈は，医学的に重要なものであるため，重篤と考えられた。2020 年 3 月 3 日，患者はペースメーカーの検査のため定期受診し，医師は 2020 年 1 月 10 日及び 2020 年 1 月 24 日に，患者に非持続性心室性頻脈が発現したことを確認した。非持続性心室性頻脈に対して治療が行われた。2020 年 3 月 4 日，医師はビソプロロールフマル酸塩を 3.75 mg/日から 4.375 mg/日に増量した。患者は非持続性心室性頻脈から未回復であった。

治験薬の投与は継続された。

治験担当医師は，治験薬と非持続性心室性頻脈との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。患者は虚血性心疾患及び低 EF の既往歴を有していた。患者は非持続性心室頻拍（NSVT）のリスクがあった。治験薬の曝露時間と相対する非持続性心室性頻脈の発現時間は明らかになっていなかった。医師は治験薬との因果関係はないと判断した。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と非持続性心室性頻脈との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392010001

重篤な有害事象名：心不全（心不全増悪）

被験者背景：79 歳，男性

既往症：なし

合併症：高血圧，高コレステロール血症，高カリウム血症，腰痛，皮膚炎，閉塞性動脈硬化症，便秘，心室性頻脈

併用薬：プラビックス，フロセミド，ミカルディス，アミオダロン塩酸塩，酸化マグネシウム，シロスタゾール，ピモベンダン，タケキャブ，アトルバスタチン，カロナール，モーラス，リドメックス，ロコイド，ジフラール，オロパタジン塩酸塩，カリメート

過去に使用された医薬品：バファリンプレミアム

2015 年 12 月 9 日以降，患者は心不全を有していた。

2018 年 2 月 13 日，患者をランダム化割付けし，同日 12：50，治験薬の投与を開始した。腹痛発現前の治験薬の最終投与日は，2018 年 9 月 17 日であった。

2018 年 9 月 17 日，患者に腹痛が発現した。腹痛は非重篤と考えられた。患者は 2018 年 9 月 17 日以降に排便した。治験責任医師 （PI）は，イレウスではなく腹痛であると判断した。腹痛に対して治療は行われなかった。2018 年 10 月 9 日，患者は腹痛から回復した。

治験薬の投与は継続された。

心不全増悪発現前の治験薬の最終投与日は，2019 年 2 月 5 日であった。

2019 年 2 月 5 日，患者に心不全増悪が発現した。心不全増悪は，医学的に重要なものであるため，重篤と考えられた。同日，採血が行われ，2019 年 2 月 18 日に結果を受領した。2019 年 2 月 19 日，心不全増悪を評価した。心不全増悪に対して治療は行われなかった。心不全増悪の転帰は不明であった。

2019 年 3 月 5 日，脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）は 2 月より悪化した。心不全はさらに悪化していた。2019 年 3 月 5 日から 2019 年 3 月 27 日まで, 患者は心不全のためダイアート 30 mg を投与された。2019 年 3 月 6 日，心不全は悪化していた。

心室細動発現前の治験薬の最終投与日は 2019 年 3 月 27 日であった。

2019 年 3 月 27 日，16：45，患者に高度の心室細動が発現した。心室細動は，生命を脅かすもの及び死亡に至るものであるため，重篤と考えられた。心室細動はアウトカムイベントと考えられた。患者は救急搬送された。心室細動に対して治療は行われなかった。心室細動は心不全又は

狭心症に起因した。2019 年 3 月 28 日，患者は心室細動により死亡した。剖検は実施されなかった。

治験薬の投与は継続された。

治験担当医師は，治験薬と腹痛及び心不全増悪との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と腹痛及び心不全増悪との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392010002

重篤な有害事象名：前立腺癌（前立腺癌）

被験者背景：81 歳，男性

既往症：なし

合併症：高血圧，高コレステロール血症，2 型糖尿病，糖尿病性心筋症

併用薬：なし

2017 年 6 月 24 日以降，患者は心不全を有していた。

2018 年 7 月 9 日，患者をランダム化割付けし，同日 11：50，治験薬の投与を開始した。前立腺癌発現前の治験薬の最終投与日は，2018 年 8 月 20 日であった。

2018 年 8 月 20 日，患者に前立腺癌が発現した。前立腺癌は，医学的に重要なものであるため，重篤と考えられた。患者に前立腺癌が疑われた。2018 年 8 月 29 日の夜間，患者に血尿を認めた。2018 年 9 月 3 日，患者は血尿の発現を報告した。泌尿器科医に相談した。2018 年 9 月 12 日，患者は泌尿器科を受診した。尿検査にて膿尿を認め，精密検査が必要であると判断された。2018 年 11 月 8 日，コンピュータ断層撮影（CT）スキャンを実施したが，血尿の明確な原因は認められなかった。前立腺癌に対する治療は行われなかった。患者は未回復であった。

追跡調査の結果，前立腺特異性抗原（PSA）から前立腺癌の診断は確定されなかったと報告された。2018 年 12 月 10 日に実施された再検査にて，PSA 値は 12.10 ng/mL と高値を示した。経過観察が行われた。

2019 年 2 月 22 日，磁気共鳴画像（MRI）を実施した。癌の可能性は除外できなかった。

2019 年 6 月 10 日，PSA 値は 8.89 ng/mL であった。経過観察が行われた。

2019 年 10 月 25 日，患者は当面の追加検査を希望せず，退院した。

治験薬の投与は継続されたが，治験薬の最終投与日は 2019 年 2 月 17 日と報告された。

治験担当医師は，治験薬と前立腺癌との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。
当時，PSA 値の上昇も認められたが，他院で実施された膀胱鏡検査により癌は除外された。以前より患者の PSA 値は高かった。したがって，前立腺癌は治験薬と因果関係がないと考えられた。さらに，PSA 値及び症状は安定しており，患者は精密検査を希望していない。そのため，さらなる情報収集は困難であった。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と前立腺癌との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392012005

重篤な有害事象名：心不全増悪（心不全増悪）

被験者背景：84 歳，女性

既往症：体部白癬

合併症：高尿酸血症，本態性振戦，便秘，末梢性ニューロパチー，白内障，心筋梗塞，腰痛症，花粉症，アレルギー性鼻炎，虚血性心疾患

併用薬：バイアスピリン，デパケン R，アルダクトン A，カルベジロール，ランソプラゾール，フロセミド，フェブリク，ピモベンダン，ニコランジル，ワルファリン，センノシド，タリオン（ベポタスチンベシル酸塩），酸化マグネシウム，ジェニナック，イブプロフェン，アストミン（ジメモルファンリン酸塩），ムコダイン
併用薬とアルコールの併用はなかった。過去 3 カ月間，ハーブ系又は非ハーブ系のサプリメント及びビタミンの服用はなかった。アセトアミノフェンの服用もなかった。

過去に使用された医薬品：ピュルセンニド（センナアレキサンドリナ葉），イナビル（ラニナミビルオクタン酸塩），ホクナリン（ツルブテロール），アモキシシリン
過去に使用された医薬品とアルコールの併用はなかった。

患者に以下の症状は認められなかった：肝硬変，門脈圧亢進，消化管静脈瘤などの病因による肝硬変，肝病変又は肝細胞癌，門脈血栓症，ウイルス肝炎，非アルコール性脂肪性肝炎（脂肪肝），ジルベール症候群，脳症の徴候と症状（精神状態の悪化［錯乱，見当識障害など］，眠気［傾眠］，傾眠状態，羽ばたき振戦［運動失調症］），ヘモクロマトーシス，胆石，膵疾患などの胆道疾患，肝合成能の異常（第 II，VII，IX，X 因子<基準範囲，国際標準化比（INR）>基準範囲，血清アルブミン<基準範囲），血小板減少症，斑状出血，消化管出血（上部，下部及び原因不明），溶血性疾患（鎌状赤血球症，グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症），感染症（新鮮感染によるウイルス様疾患，直近の熱帯地域への渡航歴，マラリア，トリパノソーマ症，住血吸虫症），アレルギー，糖尿病（DM）1 型及び 2 型，輸血（過去 3 カ月以内），自己免疫障害，娯楽薬使用，特別食（3 カ月以上），肝毒素への環境曝露（野生のキノコの採集など），悪心，嘔吐，右上腹部の腹痛。活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）が基準範囲より長いかどうか，アンチトロンビン IIIi（AT-IIIi）が基準範囲より短いかどうか，皮膚に過剰な挫傷があるかどうかは不明であった。

2009 年 12 月 15 日以降，患者はうっ血性心不全を有していた。

2018 年 2 月 23 日，患者をランダム化割付けし，同日 15：35，治験薬の投与を開始した。

2018 年 12 月 14 日，患者の胸部 X 線は，うっ血陰性（–）と浸出液陰性（–）であり，心胸郭比（CTR）59.1%であった。

2019 年 1 月 18 日，患者に中等度の心不全増悪（1 回目）が発現した。心不全増悪は医学的に重要であり，重篤と考えられた。患者は，息切れの悪化，体重増加及び脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）の増加（予定来院時に 688.8）を呈した。胸部 X 線では，CTR は 59%であり，うっ血陰性，浸出液陽性であった。心不全増悪を認めた。塩分過剰摂取による体液貯留が疑われ，フロセミド 20 mg 錠を追加投与した。2019 年 1 月 19 日，心不全に対しフロセミド 40 mg 錠/日を経口投与した。2019 年 1 月 25 日，心不全増悪の改善が確認された。同日，胸部 X 線では CTR は 58.6%，うっ血陰性，浸出液陰性であった。2019 年 1 月 25 日，患者は心不全増悪（1 回目）から回復した。

2019 年 2 月 14 日，心不全増悪（2 回目）発現前最後の治験薬の投与が行われた。

2019 年 2 月 15 日，患者に心不全増悪（2 回目）が発現した。心不全増悪入院を必要とするもの及び医学的に重要なものであるため，重篤と考えられた。この事象はアウトカムイベントとみなされた。同日，Visit 8 の来院時，患者は息切れの悪化と BNP の増加（723.8）を訴えた。同日，胸部 X 線では CTR は 58.8%，うっ血陰性，浸出液陰性であった。心不全増悪はピモベンダン錠 2.5 mg で治療され，投与量が 1.25 mg から増量された。2019 年 2 月 15 日，血栓症予防のためワルファリン 1.75 mg/日の経口投与を開始した。2019 年 3 月 1 日，症状（息切れ）は BNP の減少に伴い改善した。ピモベンダン錠 2.5 mg/日は継続した。同日の BNP は 294.6 であった。患者は，心不全増悪

（2 回目）から未回復であった。2 回目の心不全増悪は，患者の食習慣が変化した結果，塩分過剰となり，体液が貯留し，心不全が悪化したことが原因であった。

2019 年 3 月 29 日，アレルギー性鼻炎に対し，タリオン OD 錠 10 mg/日を経口投与した。

2019 年 12 月 6 日，Visit 11.1 の来院時，息切れが増悪し，BNP は 425.2 とわずかに上昇した。フロセミド錠 40 mg を 50 mg に増量した。2019 年 12 月 26 日，患者は前回の来院時から体重が増加していた。フロセミド 20 mg 静注を投与した。フロセミド錠を 50 mg から 40 mg に減量した。体重が 54 kg を超える場合はフロセミド 40 mg を追加し，50 kg～54 kg の場合はフロセミド 20 mg を追加することとした。

2020 年 1 月 6 日，経過観察のため来院し，患者の息切れは改善し，胸部 X 線ではうっ血の改善が認められた。フロセミドは随時投与にて継続した（頓用）。

2020 年 1 月 24 日，フロセミドを随時投与から 50 mg/日の定期投与に変更した。

また，2020 年 2 月 5 日の心不全増悪は，肺炎に伴う感染によるものと考えられた。

2020 年 1 月 26 日，患者は発熱し，疲労の症状があった。

2020 年 1 月 27 日，引き続き 38.2°C の発熱があり，近医を受診した。インフルエンザ検査は陰性であったが，インフルエンザウイルス感染が疑われたため，イナビルの処方を受けた。

2020 年 1 月 28 日，一度は治まった発熱が再燃した。胸部 X 線を施行し，右肺に肺炎の徴候を認めた。ロセフィン 1 g を点滴投与し，アモキシシリンは中止し，ジェニナック 200 mg を 2 錠処方した。息切れに対しホクナリンテープが処方された。

2020 年 1 月 29 日，患者のプロトロンビン時間（PT）は基準範囲を上回った。

2020 年 2 月 1 日，血液検査にて白血球数（WBC）が 7000 から 11000 に増加した。

肝機能障害発現前の治験薬の最終投与日は 2020 年 2 月 4 日であった。

2020 年 2 月 5 日，患者に肝機能障害が発現した。肝機能障害は非重篤と考えられた。同日 02：00，患者は運動時呼吸困難のため救急を要請した。胸部コンピュータ断層撮影（CT）検査にて胸水の貯留と浸潤影が認められた。患者は肺炎と診断され，入院した。体液貯留及び感染症に起因する慢性心不全増悪と診断された。ドブタミン 2 μg/kg/分の投与を開始した。同日，血液検査を実

施したところ，脱水による肝機能障害を認め，臨床検査値は，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）92 U/L（基準範囲 : 7〜23），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）155 U/L（基準範囲 : 13〜30），直接ビリルビン 0.1 mg/dL（基準範囲 : 0.0〜0.4），総ビリルビン 0.6 mg/dL（基準範囲 : 0.4〜1.5），アルカリホスファターゼ 762 U/L（基準範囲 : 106〜322），クレアチニンキナーゼ（CK）83 U/L（基準範囲 : 41〜153），乳酸脱水素酵素 377 U/L（基準範囲 : 124〜222），ハプトグロビン 95 mg/dL（基準範囲 : 30〜200）であり，全血球数は，WBC 7.0 × 10^3/mL（基準範囲 : 3.3〜8.6），好中球 72.7%（基準範囲 : 37〜70），リンパ球 18.3%（基準範囲 : 19〜49），単球 4.6%（基準範囲 : 3〜9），好酸球 3.1%（基準範囲 : 1〜7），好塩基球 1.3%（基準範囲 : 0〜2），赤血球数（RBC）4.57 × 10^6/mL（基準範囲 : 3.86〜4.92），血小板数 199 × 10^3（基準範囲 : 158〜348），平均赤血球容積（MCV）89.3 fL（基準範囲 : 83.6〜98.2），平均赤血球ヘモグロビン（MCH）28.0 pg（基準範囲 : 27.5〜33.2），平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）31.4 g/dL（基準範囲 : 31.7〜35.3），網状赤血球数 3%（基準範囲 : 0.5〜2.0）であった。血液検査にて AST 154 U/L，ALT 93 U/L であった。肝機能障害に対し，治療は行われなかった。

2020 年 2 月 6 日，血液検査の結果は改善し，AST 43 U/L，ALT 64 U/L であった。同日，身体診察の結果は以下のとおりであった：血圧 105/50 mmHg，体温 36.6°C，心拍数（脈拍数）68 拍/分，体重増加 0.25 kg/日。同日，AST は 45 U/L（基準範囲 : ≤31），ALT は 63 U/L（基準範囲 : ≤33），アルカリホスファターゼは 200 IU/L（基準範囲 : 35〜104），総ビリルビンは 4 µmol/L（基準範囲 : ≤21），直接ビリルビンは 2 µmol/L（基準範囲 : 0〜5），乳酸脱水素酵素は 218 U/L（基準範囲 : ≤250），CK は 44 IU/L（基準範囲 : 26〜192），WBC は 7.8 × 10^9/L（基準範囲 : 4.1〜12.3），好中球は 81.3%（基準範囲 : 40.9〜77），リンパ球は 14.1%（基準範囲 : 15.5〜46.6），単球は 2.6%（基準範囲 : 3.1〜12.5），好酸球は 1.8%（基準範囲 : 0〜6），好塩基球は 0.2%（基準範囲 : 0〜2.4），RBC は 4.1 × 10^9/L（基準範囲 : 3.8〜5.4），血小板数は 175 × 10^9/L（基準範囲 : 140〜450），MCV は 88 fL（基準範囲 : 79〜98），MCH は 28 pg/cell（基準範囲 : 26〜34），MCHC は 321 g/L（基準範囲 : 310〜370），網状赤血球数は 118.9 × 10^9/L（基準範囲 : 13.5〜123.0），アルブミンは 31 g/L（基準範囲 : 35〜52），PT は 52.3 秒（基準範囲 : 9.4〜12.5），CK は 44IU/L（基準範囲 : 26〜192），アミラーゼは 25 U/L（基準範囲 : 28〜100），リパーゼは 36 U/L（基準範囲 : 13〜60），コレステロールは 2.85 mmol/L（基準範囲 : 5.18 未満），トリグリセリドは 1.40 mmol/L（基準範囲 : <1.7），ハプトグロビンは 0.7 g/dL（基準範囲 : 0.3〜2.0），血清中コリンエステラーゼ（ChE 血清）は 2560 IU/L（基準範囲 : 2376〜6592），コエルロプラスミンは 360mg/L（基準範囲 : 180〜530），トランスエフェリンは 2.43（2.00〜3.60 g/L），空腹時血糖は 6.1 mmol/L（4.6〜6.4），甲状腺刺激ホルモン（TSH）は 5.28 mIU/L（基準範囲 : 0.55〜4.78）であった。不明日，患者の A 型肝炎（Hep）検査は，抗免疫グロブリン M（IgM）陰性及び全抗 Hep A 陽性，B 型肝炎検査では，B 型肝炎表面抗原（HBsAg）陰性であり，デオキシリボ核酸（DNA）標的は検出されず，C 型肝炎検査では，C 型肝炎ウイルス（HCV）陰性であった。患者の肺音で断続性ラ音及びラ音を認め，呼吸困難，末梢浮腫，頚静脈怒張も認められた。一方，以下の症状は認められなかった：発疹，黄疸（皮膚及び強膜），腹部圧痛（びまん性又は右上腹部），肝腫大，脾腫，心音異常及び腹水

の徴候（腹囲の最近の増加など）。不明日，患者のハプトグロビンは 0.7 g/dL（基準範囲：0.3～2.0），ChE 血清は 2560 IU/L（基準範囲：2376～6592），CK は 44 IU/L（基準範囲：26～192），トランスエフェリンは 2.43（2.00～3.60 g/L），空腹時血糖は 6.1 mmol/L（4.6～6.4），甲状腺刺激ホルモン（TSH）は 5.28 mIU/L（基準範囲：0.55～4.78）であった。

2020 年 2 月 12 日，血液検査結果は改善し，AST 22 U/L，ALT 25 U/L，アルカリホスファターゼ 327 U/L，総ビリルビン 0.6 mg/dL，直接ビリルビン 0.1 mg/dL，乳酸脱水素酵素 149 U/L，WBC 9.8×10^3/mL，好中球 75.4%，リンパ球 17.3%，単球 4.5%，好酸球 2.4%，好塩基球 0.4%，RBC 4.62×10^6/mL，血小板数 184×10^3/mL，MCV 89.6 fL，MCH 27.9 pg，MCHC 31.2 g/dL，PT 15.2 秒であった。

2020 年 2 月 14 日，ドブタミン塩酸塩を中止した。患者の体重は 50.4 kg に減少した。胸部 X 線ではうっ血はなく，心胸郭比の低下が確認された。

2020 年 2 月 17 日，冠動脈造影にて，#7 の左前下行枝に 99%の狭窄が認められ，その灌流領域はバイアビリティが乏しい過去の梗塞領域であった。患者は経口薬で治療された。

2020 年 2 月 18 日，フロセミドを 40 mg に減量し，スピロノラクトンを 25 mg に増量した。

2020 年 2 月 18 日，血液検査結果は改善し，AST 12 U/L，ALT 12 U/L，アルカリホスファターゼ 271 U/L，総ビリルビン 0.5 mg/dL，直接ビリルビン 0.1 mg/dL，乳酸脱水素酵素 132 U/L，白血球数 6.0×10^3/mL，好中球 63.4%，リンパ球 21.9%，単球 8.9%，好酸球 5.1%，好塩基球 0.7%，RBC 4.54×10^6/mL，血小板数 153×10^3/mL，MCV 86.6 fL，MCH 28.4 pg，MCHC 32.8 g/dL，アルブミン 3.1 g/dL（基準範囲：4.1～5.1），空腹時血糖 108 mg/dL（基準範囲：73～109），コレステロール 141 mg/dL（基準範囲：142～248），トリグリセリド 174 mg/dL（基準範囲：30～117）及び甲状腺刺激ホルモン（TSH）値 13.500 μIU/mL（基準範囲：0.50～5.00）であった。同日，患者は肝機能障害から回復した。

2020 年 2 月 26 日，患者の状態は安定していたが，体力低下が認められた。そのため，リハビリテーションのために地元の病院に転院した。

治験薬の投与は継続された。

治験担当医師は，治験薬と心不全増悪（1 回目）及び肝機能障害との間に合理的な因果関係はないと評価した。治験担当医師によれば，肝機能障害は発熱に伴う脱水及び肺炎に起因する感染症が原因であったため，治験薬との因果関係は否定された。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と心不全増悪事象（1回目）及び肝機能障害との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392013001

重篤な有害事象名：心不全（心不全増悪）

被験者背景：73 歳，男性

合併症：なし

既往歴：なし

併用薬：なし

過去に使用された医薬品：なし

2018 年 1 月 26 日，患者をランダム化割付けし，同日 11：10，治験薬の投与を開始した。治験薬は 2018 年 9 月 23 日まで投与した。心不全は，治験薬による治療終了後に発現した。

2018 年 11 月 12 日，患者に心不全増悪が発現した。心不全増悪は，医学的に重要なものであり，重篤と考えられた。2018 年 11 月 13 日，ダイアート 30～60 mg 及びスピロノラクトン 12.5～25 mg が投与された。2018 年 12 月 11 日，スピロノラクトンを 25 mg から 12.5 mg に変更した。2019 年 1 月 22 日，サムスカ 7.5 ～10.75 mg が追加され，2019 年 2 月 26 日に 10.75 mg から 15 mg に変更された。同日，ダイアートも 60 mg から 30 mg に減量した。患者は未回復であった。

2019 年 3 月 26 日，スピロノラクトン 12.5～25 mg 及びダイアート 30～60 mg が再び投与された。

2019 年 4 月 9 日，16：30，治験薬の投与を再開した。

2019 年 4 月 24 日，ダイアートを 60 mg から 15 mg に減量した。転帰は寛解であった。

2019 年 11 月 5 日，ラシックス 10 mg を静脈内投与し，ダイアートを 15 mg から 30 mg に変更した。2019 年 12 月 3 日，ラシックス 20 mg を静脈内投与し，ダイアートを 30 mg から 60 mg に変更した。

2019 年 12 月 24 日，ダイアートを 60 mg から 30 mg に減量した。

2020 年 2 月 25 日，ダイアートを 30 mg から 60 mg に増量した。

2020 年 4 月 22 日，ダイアートを 60 mg から 90 mg に増量した。

治験薬の投与状況は非該当であった。

治験担当医師は，治験薬と心不全増悪との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。心不全は，終了前の利尿薬の減量及び梗塞治療薬の中止により発現した。心不全増悪は治験薬と関連なしと結論付けられた。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と心不全増悪との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392013004

重篤な有害事象名：外傷性骨折（外傷性骨折［第 1 腰椎］），鼠径ヘルニア（左鼠径ヘルニア）

被験者背景：78 歳，男性

既往症：なし

合併症：なし

併用薬：なし

2018 年 9 月 10 日，患者をランダム化割付けした。2018 年 9 月 11 日，10 : 30，治験薬の投与を開始した。外傷性骨折（第 1 腰椎）発現前の治験薬の最終投与日は 2019 年 12 月 19 日であった。

2019 年 12 月 19 日，患者に中等度の外傷性骨折（第 1 腰椎）が発現した。外傷性骨折（第 1 腰椎）は，入院が必要なものであるため，重篤と考えられた。同日，患者は転倒した。2019 年 12 月 20 日，患者は保存的治療目的で入院した。

2020 年 2 月 3 日，患者は入院した。

2020 年 2 月 4 日，患者に中等度の左鼠径ヘルニアが発現した。左鼠径ヘルニアは，入院が必要なものであるため，重篤と考えられた。同日，患者は左鼠径ヘルニア根治手術を受けた。2020 年 2 月 10 日，患者は転院した。左鼠径ヘルニアに対して治療を行った。2020 年 2 月 18 日，患者の状態は安定しており，左鼠径ヘルニアの治療を完了した。同日，患者は左鼠径ヘルニアから回復した。

治験薬の投与は継続された。

2020 年 3 月 7 日，患者は心不全の治療のため，他院へ転院した。2020 年 3 月 11 日，歩行リハビリテーションを開始した。2020 年 3 月 19 日，歩行時に疼痛は認められなかった。外傷性骨折（第 1 腰椎）に対して治療を行った。2020 年 3 月 19 日，歩行時に疼痛は認められなかった。外傷性骨折（第 1 腰椎）に対して治療を行った。2020 年 4 月 3 日，患者はリハビリテーションの継続のため他院に転院した。リハビリテーションにより患者の状態は安定し，患者は外傷性骨折（第 1 腰椎）から回復したが後遺症を認めた。

治験薬の投与は継続された。

治験担当医師は，治験薬と外傷性骨折（第 1 腰椎）との間に合理的な因果関係はないと評価した。治験担当医師は，外傷性骨折（第 1 腰椎）は偶発的な事象であると述べた。治験担当医師は，治験薬と左鼡径ヘルニアとの間に合理的な因果関係はないと評価した。治験薬と左鼡径ヘルニアとは一時的にも関連していなかったため，因果関係は関連なしと評価した。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と外傷性骨折（第 1 腰椎）との間に合理的な因果関係はないと考えている。規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と左鼡径ヘルニアとの間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392015001

重篤な有害事象名：貧血（貧血増悪）

被験者背景：76 歳，男性

既往症：なし

合併症：両眼の緑内障，高コレステロール血症，糖尿病，甲状腺機能亢進症，黄斑変性（左），両側性白内障

併用薬：カンデサルタン，カルベジロール，ゼチーア，バイアスピリン，ピタバスタチンカルシウム，ランソプラゾール，ジャヌビア，メトホルミン塩酸塩 MT，チアマゾール，アイリーア，エイゾプト，タプロスミニ，カリーユニ（ピレノキシン），ガチフロ

2018 年 2 月 16 日，患者をランダム化割付けし，同日，治験薬の投与を開始した。貧血発現前の治験薬の最終投与日は 2019 年 6 月 13 日であった。

2019 年 6 月 14 日，患者に軽度の貧血増悪が発現した。入院が必要なものであるため，重篤と考えられた。同日，患者は臨床検査のために来院し，実施医療機関の検査施設にて血液検査を実施したところ，ヘモグロビン値は 12.1 g/dL であり，前回の来院時と比較したところ，低下していた。貧血増悪に対する治療は実施されなかった。

2019 年 7 月 19 日，便潜血検査を 2 回実施したところ，いずれも陽性であった。

2019 年 8 月 2 日，患者は消化器内科へ紹介された。

2019 年 8 月 16 日，腹部コンピュータ断層撮影スキャンを実施したが，貧血の原因は見つからなかった。

2019 年 10 月 8 日，患者は予定どおり入院し，結腸内視鏡検査を施行した。2019 年 10 月 9 日，結腸内視鏡検査で貧血の原因は見つからず，同日，患者は退院した。

2019 年 11 月 22 日，患者は経過観察のために再来院し，実施医療機関の検査施設にて血液検査を実施したところ, ヘモグロビン値は 13.4 g/dL であり, 2019 年 6 月 14 日の値と比較したところ，改善していた。貧血は改善したと判断した。同日，患者は貧血増悪から回復した。

治験薬の投与状況は，貧血増悪のために継続された。

治験担当医師は, 治験薬と貧血増悪との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。その他の要因として，治験薬の作用機序を挙げた。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と貧血増悪との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392016006

重篤な有害事象名：譫妄（譫妄）

被験者背景：72 歳，男性

既往症：頭蓋骨骨折，胃潰瘍，胃部分切除，盲腸手術，痔瘻，水頭症，腹部大動脈瘤，細菌性髄膜炎，白内障，ウイルス性髄膜炎，完全房室ブロック，発作性心房細動，心房粗動，心臓カテーテルアブレーション，心臓ペースメーカー挿入，うっ血性心不全

合併症：腰椎椎間板ヘルニア，慢性歯周炎，良性耳下腺腫瘍，不眠症，拡張型心筋症，心室性頻脈，くも膜下出血，2 型糖尿病，本態性高血圧症，糖尿病性腎症，こむら返り，便秘

併用薬：アミオダロン塩酸塩，ボノプラザンフマル酸塩，リバーロキサバン，グリクラジド，ルビプロストン，エナラプリルマレイン酸塩，スピロノラクトン，芍薬甘草湯，ビソプロロール

2017 年 9 月 9 日，患者は慢性心不全と診断された。

2019 年 4 月 25 日，患者をランダム化割付けし，同日 11：45，治験薬の投与を開始した。

2019 年 8 月 15 日，慢性心不全増悪のため，患者は入院した。呼吸困難を認めたため，酸素カニューレ 15 L/分の投与を開始した。また，カルペリチド 100 ug，フロセミド 20 mg，ドブタミン 3 mL/h を静脈内投与した。

譫妄発現前の治験薬の最終投与日は 2019 年 8 月 17 日であった。

2019 年 8 月 17 日，10：16，患者に譫妄が発現した。譫妄は医学的に重要なものであるため，重篤と考えられた。患者は仕事に行くと言い，夜間に起床した。患者に入院しているため仕事に行けないことを説明したが，患者はその状況を受け入れなかった。患者自身で点滴を抜去した。ハロペリドールを注入した。治験担当医師は患者に譫妄が発現したと考え，トラゾドン 25 mg の投与を開始した。過去には，便潜血陽性を認めていた。譫妄に対して治療が行われた。2019 年 8 月 24 日，10：00，患者は回復した。同日，患者は慢性心不全増悪から回復し，退院した。

治験薬の投与は継続された。

治験担当医師は，治験薬と譫妄との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と譫妄との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392018004

重篤な有害事象名：腎不全（腎不全），鼠径ヘルニア（鼠径ヘルニア），腎機能障害（腎機能低下）

被験者背景：67 歳，男性

既往症：なし

合併症：便秘，拡張型心筋症

併用薬：カルベジロール

2010 年 1 月 18 日以降，患者は心不全を有していた。

2018 年 3 月 19 日，患者からインフォームド・コンセントを取得した。同日，Visit 1 の来院時，院内の検査結果にて，クレアチニンは 1.03 mg/dL であった。

2018 年 4 月 4 日，患者をランダム化割付けし，同日 10：37，治験薬の投与を開始した。

2019 年 3 月 6 日，16：00，患者に鼠径ヘルニアが発現した。鼠径ヘルニアは，入院が必要なものであるため，重篤と考えられた。2019 年 3 月 13 日，患者は排便時に右下腹部に腹部膨満感を認め，実施医療機関の外科を受診した。3 カ月前から便秘が発生していた。2019 年 4 月 10 日，手術のため患者は入院した。エドキサバンは手術のため一時的に中止した。2019 年 4 月 11 日，治験薬及びカルベジロール錠を除くすべての薬剤を一時的に中止した。脊髄麻酔下でダイレクト・クーゲル法を実施した。術後，創部痛，悪心，嘔吐は認められなかった。セファゾリン 1 g バッグを 1 回点滴投与した。患者は自力で排尿が不可能であったため，膀胱カテーテルを挿入した。2019 年 4 月 12 日の朝, 患者は朝食の摂取を再開した。エドキサバン以外の処方薬を 1 日 1 回（OD）にて再開した。自然排尿が認められた。外科医はロキソプロフェン 60 mg 錠の 1 日 3 回及びグリマック混合顆粒 0.5 g の 1 日 3 回の投与を追加した。2019 年 4 月 13 日，エドキサバンの処方を OD にて再開した。2019 年 4 月 15 日，患者は経過良好で退院した。患者は外来で経過観察をすることになった。2019 年 4 月 15 日，10：00，患者は鼠径ヘルニアから回復した。

2019 年 3 月 29 日，Visit 8.1 の来院時，中央検査部による検査の結果，クレアチニンは 94 μmol/L であった。

2019 年 4 月 26 日，16：30，患者に軽度の腎不全が発現した。腎不全は，入院が必要なものであるため，重篤と考えられた。臨床検査にて，ベースラインのクレアチニンは 102 μmol/L であった。患者は全身倦怠感及び食欲不振のため来院した。胸部 X 線，心エコー及び心電図に著明な増悪は認められなかった。クレアチニン（Cr）は 1.61，血中尿素窒素（BUN）は 41 であり，脱水による腎不全と診断された。増悪予防の治療のため，患者は入院した。患者の血圧は通常値よりも低かった。そのため，収縮期血圧を約 80～100 mmHg にて維持するために，約 3 μg/kg/分のドパミンを含む生理食塩水 750 mL/日を点滴投与した。2019 年 4 月 28 日，ドパミン塩酸塩の投与を中止した。不明日，ドブタミン塩酸塩 1.0 mL/h の投与を開始した。2019 年 5 月 1 日，ドブタミン塩酸塩を 1.0 mL/h から 0.5 mL/h に減量し，中止した。2019 年 5 月 7 日，10：00，患者は腎不全から回復した。同日，患者は退院を希望した。

腎機能低下発現前の治験薬の最終投与日は 2019 年 5 月 29 日であった。

2019 年 6 月 16 日，04 : 00 頃，患者は自宅のトイレで意識を消失した。救急車が到着したとき，心停止が認められた。救助チームはラリンジアルマスク（LMA）で気道を確保し，自動心臓マッサージ器で心臓マッサージを実施した。04：33，患者は病院に到着した。病院到着時，患者に無脈性電気活動（PEA）が認められた。麻酔科医は患者に安全な血管アクセスを確保し，麻酔科医がアドレナリン 5A を使用したとき，患者の心拍が再開した。当時の血圧（BP）は約 80 であった。また，麻酔科医は，来院時死亡（DOA）20 ガンマ及びアトロピンなどを使用し，その後，患者の自発呼吸が認められた。バッグバルブマスクは継続された。

2019 年 6 月 16 日，04：58，患者に高度の腎機能低下が発現した。腎機能低下は，医学的に重要なものであるため，重篤と考えられた。同日，患者のクレアチニンは 3.33 mg/dL であった。本事象の検査結果は実施医療機関で測定されたものであり，中心検査部による測定ではなかった。腎機能低下に対して治療は行われなかった。同日，06：22，心電図及び血液ガスの結果，高カリウム血症による心停止が認められた。06：51，麻酔科医は患者の家族に状況を説明した。患者の家族は，延命のための治療は望まず，人工呼吸を望まないと言った。患者に装着したバッグバルブマスクによる人工呼吸処置を抜去し，自発呼吸とした。患者は薬物置換治療のために入院した。その後，患者の意識は認められなかった。酸素 5 L を継続投与した。2019 年 6 月 16 日，急性循環不全に対して，ドパミン塩酸塩 200 mL 及び塩酸ナトリウム 500 mL がチューブ（T）ピースを使用して静脈ルートを介して投与された。腎機能低下の転帰は不明であった。

2009 年 6 月 16 日，08：42，患者に拡張型心筋症増悪が発現した。拡張型心筋症増悪は，致死的転帰のため重篤と考えられた。また，本事象はアウトカムイベントと考えられた。拡張型心筋症増悪に対して治療が行われた。同日，15：00，血圧（BD）は 61/19，心拍数（HR）は 50，末梢毛細血管の酸素飽和度（SpO2）は 90%であった。全身発汗及び自発呼吸が認められたが，努力様呼吸であった。15：30，HR は 30 であり，徐脈が認められ，SpO2 の測定は可能であったが不安定であった。15：40，患者の呼吸停止を確認した。15：48，瞳孔拡張，呼吸停止，心停止が認められ，死亡が確認された。2019 年 6 月 16 日，15：48，患者は拡張型心筋症増悪により死亡した。剖検は実施されなかった。拡張型心筋症は既存の疾患であった。治験薬を含むすべての薬剤は中止された。治験薬の回収及び薬剤の確認は未実施であった。患者が死亡したため，その後の追跡調査は不可能であった。

鼡径ヘルニア及び腎不全に対して，治験薬の投与は継続された。治験薬の投与は，腎機能低下の発現後に中止された。

治験担当医師は，治験薬と鼠径ヘルニア，腎不全及び腎機能低下との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。鼠径ヘルニアは，加齢及び便秘による組織の衰弱に関連したものであり，治験薬との因果関係は否定された。また，治験担当医師は，キーコードを開封する必要はなく，治験薬の処方を継続したと述べた。事象（腎不全）と治験薬との間に直接的な関係はないと考えられる。腎不全は，家族からの激しい精神的ストレスにより誘発された食欲不振による脱水が原因であった。このような理由で，患者は脱水による腎不全を発現した。治験担当医師は，腎機能低下と治験薬との因果関係はないと考えた。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と鼠径ヘルニア，腎不全及び腎機能低下との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392018009

重篤な有害事象名：譫妄（譫妄），心不全（心不全増悪），播種性結核（粟粒結核），脊椎炎（脊椎炎）

被験者背景：83 歳，女性

既往症：なし

合併症：C 型肝炎，鉄欠乏性貧血，不眠症，心房細動，便秘

併用薬：アセトアミノフェン，ランソプラゾール（トーワ），フロセミド（テバ），フェロ・グラデュメット，アモバン，イグザレルト，酸化マグネシウム

過去に使用された医薬品：クリンダマイシンリン酸エステル

2017 年 12 月 19 日，患者はうっ血性心不全と診断された。同日，ウイルス性肝炎の検査を実施したところ，C 型肝炎 15-53 CDI が認められた。

2018 年 4 月 18 日，医師は患者からインフォームド・コンセントを取得した。

2019 年 2 月 18 日，治験への参加同意書を取得した。

2019 年 3 月 4 日，患者をランダム化割付けした。同日 12：10，治験薬の投与を開始した。

2019 年 4 月 15 日，16：00，患者に軽度の心不全増悪（1 回目）が発現した。心不全増悪は医学的に重要なものであるため，重篤と考えられた。約 1 週間前，試験のため受診したとき，患者は自宅の階段を上った際の息切れを認めていた。患者は夜間に息苦しさを認めたり，眠れなかった

りしたということはなかったようであった。胸部 X 線（XP）を施行し，心肥大及び増悪が認められた。心不全増悪に対して，朝食後にアゾセミド 30 mg 投与が行われ，フロセミド 40 mg 2 錠は，朝食後 1.5 錠の投与に変更した。さらに，朝食後の 0.5 mg ビソプロロールフマル酸塩 2.5 mg を 0.625 mg 1 錠に減量した。忍容可能な症状から重症度は軽度と考えられた。事象が発現したため，患者は外来患者として観察された。患者は無症状で落ち着いていた。2019 年 8 月 5 日，胸部 XP 及び N 末端プロホルモン（NT-pro）検査を実施した。2019 年 8 月 5 日，11 : 38，患者は回復した。

2019 年 5 月頃より食欲減退が認められた。2019 年 9 月末より背部痛及び疲労が認められた。

2019 年 10 月 4 日，17 : 45，患者に脊椎炎が発現した。脊椎炎は入院が必要なものであるため，重篤と考えられた。症状持続のため，患者は来院した。C-反応性蛋白質（CRP）は 6.95 に増加した。胸腹部コンピュータ断層撮影（CT）及び細菌検査を実施した。患者は入院し，結果を待った。2019 年 10 月 9 日，背部痛が持続したため，整形外科を受診した。CT 結果は胸腰椎の脊椎炎疑いであった。胸腰部磁気共鳴画像法（MRI）を実施し，患者は腰部化膿性脊椎炎と診断された。2019 年 10 月 10 日，アンピシリンナトリウム 0.5 g 1 日 3 回の投与を開始した。2019 年 10 月 11 日，ダーメンコルセットを装着した。2019 年 10 月 23 日，背部痛は軽減し，発熱は認められなかった。アンピシリンナトリウム 0.5 g 1 日 3 回を完了し，レボフロキサシン水和物 500 g を朝食後に 1 日 1 回処方した。2019 年 11 月 6 日，血液検査を実施したところ，CRP は低下していた。胸腰部 CT を実施し，椎体終板の破壊が認められないことを確認した。脊椎炎に対して治療が行われた。同日，患者は経過良好にて退院した。転帰は不明であった。

2019 年 11 月 13 日, 患者は腰部化膿性脊椎炎のため退院したが, 再入院した。C-反応性蛋白（CRP）の上昇及び腰痛が認められた。クリンダマイシンリン酸エステル 600 mg を投与し，2019 年 12 月 4 日に中止した。

2019 年 11 月 25 日，患者は退院後の経過観察のため来院した。患者は再び腰痛を訴えた。血液検査を実施し，CRP 値は退院時の 3.27 から 8.32 に上昇していた。

2019 年 11 月 25 日から 2019 年 12 月 4 日まで，患者はクリンダマイシンリン酸エステルを内服し，2019 年 12 月 10 日にセファレキシンの投与を開始した。

フォローアップの報告では，患者に依然として腰痛が認められた。高度の疼痛が認められたときには，ブプレノルフィン塩酸塩を注射した。

心不全増悪（2 回目）発現前の治験薬の最終投与日は，2019 年 12 月 4 日であった。同日 07 : 28, 検査施設にて血液検査を実施し, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）は 1937 U/L

の高値（H），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）は 819 U/L の高値（H）であり，肝機能障害を認めた。

2019 年 12 月 4 日，16：01，患者に心不全増悪（2 回目）が発現した。心不全増悪は医学的に重要なものであるため，重篤と考えられた。同日同時刻，肝機能障害も認められた。肝機能障害は非重篤と考えられた。この増悪の原因として，薬剤と心不全増悪の 2 つの可能性が考えられた。ドブタミン塩酸塩 24 mL/日及びフロセミド 24 mL/日の投与を開始した。心不全増悪及び肝機能障害に対して，治療が行われた。心不全増悪（2 回目）の転帰は不明であった。

2019 年 12 月 05 日, 07:26, 心不全を評価するために再度血液検査を実施した結果, AST 989 U/L（H），ALT 639 U/L（H），脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）22209 pg/mL であった。2019 年 12 月 6 日，07：33，AST は 516 U/L（H），ALT は 510 U/L（H）であった。2009 年 12 月 8 日，06：54，AST は 151 U/L（H），ALT は 273 U/L（H）であった。

2019 年 12 月 10 日，07：32，AST は 59 U/L（H），ALT は 144 U/L（H）であった。

2019 年 12 月 10 日，11：10，臨床検査値は，赤血球分布幅（RDW）20.7%（基準範囲：11.6～14.8），リンパ球 12.6%（15.5～46.6），単球 4.9%（3.1～12.5），好酸球 6.1%（0.0～6.0），絶対リンパ球数 0.96 × 10^9/L（1.02～3.36），ALT 136 IU/L（≤33），AST 63 IU/L（≤31），アルブミン 33 g/dL（35～52），アルカリホスファターゼ 119 IU/L（35～104）であった。

2019 年 12 月 13 日，07：31，AST は 39（H）U/L，ALT は 79（H）U/L であった。2019 年 12 月 18 日，07：24，AST は 29，ALT は 33（H）であった。2009 年 12 月 20 日，07：24，AST 及び ALT はともに 23 U/L であった。

過去 3 カ月間のアルコール摂取，ハーブ系サプリメント及び非ハーブ系サプリメント，ビタミン類の摂取はすべてなしと報告された。患者に門脈圧亢進症，消化管静脈瘤，肝病変又は肝細胞癌，門脈血栓症，非アルコール性脂肪性肝炎（脂肪肝），及びジルベール症候群など，いかなる病因の肝硬変も認められなかった。錯乱及び失見当識などの精神状態の悪化，眠気（傾眠），傾眠状態，羽ばたき振戦（固定姿勢保持困難）などの脳症の徴候及び症状は認められなかった。ヘモクロマトーシス，胆石及び膵疾患などの胆道疾患；第 II，VII，IX，X 因子<基準範囲，INR 基準範囲，APTT>基準範囲，AT-IIIi<基準範囲，血清アルブミン<基準範囲，皮膚の過度の挫傷などの肝合成能の異常はすべて不明であった。血小板減少症，斑状出血，上部，下部，原因不明の消化管（GI）出血などの胃腸出血，鎌状赤血球症及びグルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症などの溶血性疾患は認められなかった。新鮮ウイルス感染様疾患，直近の熱帯への渡航歴，マラリア，トリパノソーマ症，住血吸虫症などの感染症，特異的なアレルギーも認められなかった。1 型又は 2 型糖尿病，虚血性心疾患，過去 3 カ月以内の輸血，自己免疫疾患，娯楽薬使用は認められな

かった。過去 3 カ月間，患者が特殊食を摂取していたかどうかは不明であり，野生のキノコの採集など，肝臓毒素への環境曝露はなかった。疲労，悪心，嘔吐，右上腹部の腹痛などの現症は認められなかった。

身体診察では，発疹，皮膚又は強膜の黄疸，びまん性又は右上腹部の腹部圧痛，肝腫大，脾腫，呼吸困難，断続性ラ音及びラ音などの肺音，心音異常，末梢性浮腫，頚静脈拡張，最近の腹囲及び体重増加などの腹水の徴候は認められなかった。血圧 128/64 mmHg，体温 36.5°C，心拍数 64/分，腹水の徴候，ALT 639 U/L（6～27），AST 989 U/L（13～33），直接ビリルビン 0.3 mg/dL（0～0.3），総ビリルビン 0.6 mg/dL（0.2～1.2），アルカリホスファターゼ 414 IU/L（1.6～35），クレアチンキナーゼ 2.48 mg/dL（0.36～1.06），乳酸脱水素酵素 727 IU/L（100～200），白血球数 9.26×10^3/μL，好中球 83.0%，リンパ球 7.0%（17.0～45.0），単球 4.0%（3.01～10.0），好酸球 5.0%（0.0～5），好塩基球 0.0%（0.0～2.0），赤血球数 3.91×10^6/U（3.90～4.7），血小板数 38.3×10^4/U（15.0～45.0），平均赤血球容積（MCV）85.4 fL（85.0-100.0），平均赤血球ヘモグロビン（MCH）26.8 pg（27.0～32.0），平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）31.4 g/dL（28.0～36.0）であった。

2019 年 12 月 20 日，07：24，患者は肝機能障害から回復した。同日，AST，ALT は正常値に回復した。

2020 年 1 月 6 日，16：40，患者に譫妄が発現した。譫妄は医学的に重要なものであるため，重篤と考えられた。同日，患者に譫妄症状ありと判断された。譫妄に対して治療は行われなかった。譫妄の転帰は不明であった。

2020 年 1 月 31 日，18：08，患者に高度の粟粒結核（1 回目）が発現した。粟粒結核は医学的に重要なもの及び入院が必要なものであるため，重篤と考えられた。患者は腰部化膿性脊椎炎のため入院した。入院中，胸腹部 CT，肝生検及び胃液培養により粟粒結核と診断された。粟粒結核に対して治療が行われた。

2020 年 2 月 3 日，08：00，治験薬の投与は中止された。

2020 年 2 月 4 日，CRP は 2.57 mg/dL であった。2020 年 2 月 5 日，治療のため他院に転院した。2020 年 2 月 6 日，他院にて化学療法を開始した。経過は順調であったが，2020 年 2 月 16 日に患者は呼吸困難を訴えた。2020 年 2 月 21 日，主治医は化学療法を中止した。

2020 年 3 月 4 日，患者は粟粒結核（1 回目）から回復したが後遺症が認められた。

2020 年 3 月 5 日，患者に粟粒結核（2 回目）が発現した。粟粒結核は入院が必要なもの，医学的に重要なもの及び死亡により重篤と考えられた。粟粒結核に対して治療が行われた。朝，呼吸

状態が悪化し，夜の 19：56，粟粒結核（2 回目）のため死亡した。2020 年 3 月 10 日，他院から手紙を受領した。剖検情報は報告されていない。

治験薬の投与は中止された。

治験担当医師は，治験薬と心不全増悪（1 回目及び 2 回目），肝機能障害，譫妄との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。治験担当医師は，心不全増悪（1 回目）は加齢及び塩分の過剰摂取によるものであり，治験薬との因果関係はないと述べた。治験担当医師は，抗生物質が肝機能障害の原因であり，抗生物質の中止によって肝機能はわずかに改善したと述べた。患者の全身状態は感染のため悪化していった。このような全身状態悪化は，心不全増悪につながる場合がある。譫妄の原因は，患者の年齢及び長期の入院による可能性があり，治験薬との因果関係はなかった。

治験担当医師は，治験薬と脊椎炎及び粟粒結核との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。治験担当医師は，事象は加齢によるものであり，治験薬との因果関係はないと報告した。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と心不全増悪（1 回目及び 2 回目），肝機能障害，譫妄との間に合理的な因果関係はないと考えている。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と脊椎炎及び粟粒結核との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392018013

重篤な有害事象名：骨転移（骨転移），前立腺癌（前立腺癌），心不全（心不全増悪）

被験者背景：81 歳，男性

既往症：ステント留置

合併症：狭心症

併用薬：アスピリン（アセチルサリチル酸）

2018 年 6 月 6 日，患者をランダム化割付けし，同日 10：05，治験薬の投与を開始した。

2020 年 3 月 8 日の夕方，胸痛の症状が認められた。

2020 年 3 月 9 日，07：49，患者は不安定狭心症のため入院した。不安定狭心症は適用除外事象と考えられた。早朝にニトログリセリンを投与したが改善しなかった。検査のため患者は入院した。不安定狭心症に対して治療が行われた。患者は不安定狭心症から未回復であった。

2020 年 3 月 10 日，14：11，患者に前立腺癌が発現した。前立腺癌は，医学的に重要なものであるため，重篤と考えられた。胸腹部コンピュータ断層撮影（CT）を実施し，前立腺癌が疑われた。2020 年 3 月 10 日，前立腺特異抗原（PSA）は 228.00 ng/mL であった。前立腺癌に対して治療は行われなかった。患者は前立腺癌から未回復であった。

骨転移及び心不全増悪発現前の治験薬の最終投与日は，2020 年 3 月 18 日であった。2020 年 3 月 18 日，09：00，治験薬の投与を中止し，患者は試験を終了した。心不全増悪は治験薬による治療終了後に発現した。

2020 年 3 月 19 日，患者は治験薬投与終了時（EOT）Visit にて来院した。

2020 年 3 月 27 日，14：28，患者にステージ分類 T3aN0M1b の中等度の骨転移が発現した。骨転移は，医学的に重要なものであるため，重篤と考えられた。同日，磁気共鳴画像（MRI）にて，前立腺の左半部から突出する不規則な腫瘤が認められ，前立腺癌の多発性骨転移であると考えられた。骨盤骨に広範な異常が認められ，骨転移と考えられた。骨シンチグラフィにて，脊椎，肋骨及び骨盤骨に多くの異常集積が認められた。同日，患者は過去のステント留置に対してアスピリンを予防的に内服していたため，生検は実施できなかった。臨床所見から前立腺癌の診断が確定された。骨転移に対して治療は行われなかった。患者は骨転移から未回復であった。

2020 年 4 月 3 日，デガレリクス酢酸塩を皮下投与した。

2020 年 4 月 13 日，10：44，患者に心不全増悪が発現した。心不全増悪は，医学的に重要なものであるため，重篤と考えられた。2020 年 4 月 13 日，患者は浮腫及び関節痛のため来院し，心不全増悪が疑われた。いずれの検査でも明らかな心不全増悪は認められなかった。増悪の原因が心不全によるものか，ホルモン療法によるものかは不明であった。2020 年 4 月 16 日，患者は本試験の最終追跡調査のために来院したが，状態に変化はなかった。心不全増悪に対して治療が行われた。患者は未回復であった。

前立腺癌及び骨転移に対して治験薬の投与は継続された。しかしながら，治験薬の最終投与日は 2020 年 3 月 18 日の 09：00 と報告された。心不全増悪に対して治験薬の投与状況は非該当であった。

治験担当医師は，治験薬と前立腺癌及び骨転移との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。骨転移は前立腺癌によるものであった。治験担当医師は，治験薬と心不全増悪との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。治験担当医師は，心不全増悪は加齢によるものと考えた。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と前立腺癌及び骨転移との間に合理的な因果関係はないと考えている。規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と心不全増悪との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392021001

重篤な有害事象名：薬物性肝障害（薬物性肝障害），感染性脊椎炎（感染性脊椎炎）

被験者背景：73 歳，男性

既往症：感染性脊椎炎

合併症：CRP 増加，2 型糖尿病，花粉症，変形性腰椎症，無症候性心筋虚血，高尿酸血症，高コレステロール血症，逆流性食道炎，高カリウム血症，不眠症

併用薬：グラクティブ，セイブル，バイアスピリン，フェブリク，リバロ，レニベース，ワルファリン，ランソプラゾール，フロセミド，ビソプロロールフマル酸塩，インスリンアスパルト，インスリンデグルデク，ケイキサレート，エチゾラム，トレシーバフレックスタッチ，ノボラピッド，ヘパリンナトリウム

2014 年 6 月 17 日以降，患者は慢性心不全を有していた。

2018 年 3 月 14 日，患者をランダム化割付けし，同日，治験薬の投与を開始した。

化膿性脊椎炎発現前の治験薬の最終投与日は 2018 年 12 月 23 日であった。

代替被疑薬と判断されたキュビシンも投与されていた。

2018 年 12 月 23 日，患者に感染性脊椎炎が発現した。入院が必要なものであるため重篤と考えられた。感染性脊椎炎は，さらに腰椎化膿性脊椎炎と記載された。同日，患者は背部痛を訴えた。2018 年 12 月 26 日，患者は来院し，臨床検査，コンピュータ断層撮影（CT），磁気共鳴映像（MRI）検査を施行した。その結果，整形外科医により腰椎化膿性脊椎炎と診断され，患者は入院した。腰椎化膿性脊椎炎に対し，セフトリアキソンナトリウム水和物の静注投与を開始した。2018 年 12 月 30 日から 2019 年 1 月 6 日まで，腰痛の症状に対しセレコックス錠を投与した。2019 年 1 月 9

日，Visit 7 の来院を実施した。セフトリアキソンナトリウム水和物の静注投与を継続した。症状はほとんど消失した。2019 年 1 月 16 日，C-反応性蛋白（CRP）がわずかに増加したが，症状と疼痛はなかった。セフトリアキソンの静注投与をナトリウム水和物からメロペネムに変更した。

2019 年 1 月 18 日，疼痛が再出現したため，腰椎化膿性脊椎炎に対し，セレコックス錠 100 mg の 1 日 1 回の経口投与とメロペネム 2 g/日の静注投与を 2019 年 1 月 18 日から 2019 年 1 月 29 日まで再開した。

2019 年 1 月 22 日，CRP 増加が継続したため，腰部化膿性脊椎炎に対し，2019 年 1 月 22 日から 2019 年 2 月 9 日までキュビシン 350 mg を 1 日 1 回静注投与した。

薬物性肝障害発現前の治験薬の最終投与日は，2019 年 1 月 27 日であった。

2019 年 1 月 28 日，患者に軽度の薬物性肝障害が発現した。医学的に重要なものであるため，重篤と考えられた。同日，肝合成の臨床検査で，活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）は基準範囲より長く，血清アルブミンは基準範囲より少なく，国際標準比（INR）及びプロトロンビン時間は基準範囲内であった。肝臓での合成について，第 II，VII，IX，X 因子及びアンチトロンビン IIIi（AT-IIIi），が基準範囲内かどうかは不明であった。同日，血液検査にて，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）198 IU/L（基準範囲：7〜38 IU/L），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）151 IU/L（基準範囲 : 8〜40 IU/L）の肝障害を認めた。再検査を実施し，ALT は 152 IU/L，AST は 197 IU/L であったが，肝機能検査値上昇のため CRP は低下していた。同日，腹部超音波検査を施行した。その結果，慢性肝障害が疑われた。患者は何の症状も訴えなかった。同日，薬物性肝障害に対し，強力ネオミノファーゲンシーP 20 mL を 40 mL/日にて静脈内投与した。

2019 年 1 月 29 日，治験担当医師により記入された潜在的薬物性肝障害（DILI）のチェックリストには，患者の飲酒歴はなかったとの記載があった。同日，メロペネムをフィニバックスに変更し，治療を継続した。

肝硬変，門脈圧亢進症，消化管静脈瘤，肝病変又は肝細胞癌，門脈血栓症，ウイルス肝炎，非アルコール性脂肪性肝炎（脂肪肝），ジルベール症候群や精神状態の悪化（錯乱又は失見当識），眠気（傾眠），傾眠状態，羽ばたき振戦（固定姿勢保持困難），ヘモクロマトーシスなどの脳症の徴候及び症状，胆石及び膵疾患などの胆道疾患，血小板減少症，斑状出血，皮膚の過度の挫傷，上部，下部，原因不明の消化管出血，鎌状赤血球症，グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症などの溶血性疾患の既往歴及び診断は認められなかった。また，新鮮感染によるウイルス様疾患，直近の熱帯地域への渡航歴，マラリア，トリパノソーマ症，住血吸虫症などの感染症は認められなかったと報告された。さらに，1 型糖尿病，うっ血性心不全，虚血性心疾患，過去 3 カ月以内の

輸血，自己免疫障害，娯楽薬使用，3 カ月以上の特殊食，野生のキノコの採集などの肝毒素への環境曝露，疲労，悪心，嘔吐，右上腹部痛などの症状も認められなかった。

発疹，皮膚及び強膜の黄疸，びまん性の右上腹部の腹部圧痛，肝腫大，脾腫，呼吸困難，肺音（断続性ラ音，ラ音など），心音（異常），末梢性浮腫，頚静脈怒張，最近の腹囲及び体重増加を含む腹水の徴候は認められなかった。A 型肝炎，B 型肝炎，C 型肝炎，D 型肝炎，E 型肝炎などの免疫学的検査，抗核抗体（ANA），抗平滑筋抗体，抗肝腎ミクロソーム（LKM）抗体，抗ミトコンドリア抗体についての報告はなかった。同日の血液学的検査では，白血球（WBC）は 3.6×10^9/L（基準範囲：4.1～12.3），ヘモグロビンは 129 g/L（基準範囲：130～177），赤血球分布幅（RDW）は 16.8%（11.6～14.8），単球は 14.2%（基準範囲：3.1～12.5），好酸球は 10.4%（基準範囲：0.0～6.0），好中球絶対数は 1.75×10^9/L（基準範囲：2.03～8.36），リンパ球絶対数が 0.94×10^9/L（基準範囲：1.02～3.36），網状赤血球が 0.2%（0.3～2.8），網状赤血球絶対数が 9.0×10^9/L（13.5～123.0），アルブミンが 32 g/L（35～52），AST が 199 U/L（基準範囲：≤37），アルカリホスファターゼが 117 IU/L（40～129），クレアチンホスホキナーゼ（CPK）が 38 IU/L（39～308），総アミラーゼが 57 U/L（28～100），リパーゼが 27 U/L（13～60）であった。

2019 年 1 月 29 日，国際標準比（INR）は 1.19 秒，プロトロンビン時間は 13.1，抗 A 型肝炎ウイルス（HAV）は陽性，トランスフェリンは 1.95（2.00～3.60 g/L），コリンエステラーゼは 3004 IU/L（3342～7582），アセトアミノフェンは 66 未満（66～132 μmol/L）であった。

2019 年 1 月 31 日，CRP はさらに低下し，血液検査にて AST は 229 IU/L，ALT は 193 IU/L とさらに上昇した。

不明日，身体的診察にて，血圧は 92/50 mmHg，体温は 36.0°C，心拍数又は脈拍数は 72/分であった。

2019 年 2 月 1 日，AST は 221 IU/L，ALT は 193 IU/L，アルカリホスファターゼは 338 IU/L，総ビリルビンは 0.30 mg/dL（基準範囲：0.2～1.05），直接ビリルビンは 0.08 mg/dL（基準範囲：0.1～0.3）であった。抗生物質の変更により肝障害の悪化は終了したと思われるため，治験担当医師は薬物性肝障害と判断した。抗生物質治療をそのまま継続した。

2019 年 2 月 4 日，AST は 127 IU/L，ALT は 151 IU/L，乳酸脱水素酵素（LDH）は 148 IU/L（119～229）であった。

2019 年 2 月 5 日，フィニバックス 0.5 g/日から 1 日 2 回を，1 日 3 回に増量した。

2019 年 2 月 7 日，ALT は 175 IU/L，AST は 191 IU/L，アルカリホスファターゼは 337 IU/L，総ビリルビンは 0.41 mg/dL，LDH は 341 IU/L であった。肝障害増悪が認められ，乳酸脱水素酵素は 341 IU/L であった。同日，フィニバックスを 1.0 g/日に減量した。

2019 年 2 月 8 日，腹部コンピュータ断層撮影（CT）を施行した。その結果，肝胆道系に明らかな異常所見はなかった。

2019 年 2 月 9 日，AST は 312 IU/L，ALT は 276 IU/L であった。

2019 年 2 月 10 日，AST は 192 IU/L，ALT は 229 IU/L であった。肝機能検査値は改善していた。肝機能検査値の上昇はキュビシンによるものと判断され，同日にキュビシンを中止した。

2019 年 2 月 12 日，AST は 219 IU/L，ALT は 220 IU/L であった。

2019 年 2 月 13 日，高値の肝機能検査値を伴う肝障害が長期化したため，抗生物質の投与を中止し，経過観察を継続した。同日，CRP は低下していた。フィニバックスの投与を中止した。腹部 CT 及び MRI を施行した。CT では，前回の CT に比べ有意な変化はなく，MRI では，L4／5 における信号の増加が改善された。画像所見では改善したと思われた。不明日，腹部 CT 及び MRI を施行した。画像所見では改善したと思われた。同日，CRP が基準範囲内であったことが報告された。患者は，起床時のみ背部痛を認め，肝機能検査値は改善していた。

2019 年 2 月 14 日の AST は 143 IU/L，ALT は 169 IU/L であった。

2019 年 2 月 18 日，AST は 77 IU/L，ALT は 96 IU/L であり，肝機能検査値は改善していた。

不明日，アルカリホスファターゼは 369 IU/L，総ビリルビンは 0.43 mg/dL，乳酸脱水素酵素は 158 IU/L であった。

2019 年 2 月 21 日，AST は 41 IU/L，ALT は 52 IU/L，アルカリホスファターゼは 315 IU/L，総ビリルビンは 0.49 mg/dL，乳酸脱水素酵素は 146 IU/L であった。肝機能検査値が改善したことから，肝障害は回復していると考えられた。

2019 年 2 月 25 日，AST は 33 IU/L，ALT は 31 IU/L，アルカリホスファターゼは 283 IU/L，総ビリルビンは 0.54 mg/dL（基準範囲：0.2〜1.05），乳酸脱水素酵素は 148 IU/L であった。

2019 年 2 月 26 日，強力ネオミノファーゲンシーP の投与を中止した。

2019 年 3 月 4 日，AST は 25 IU/L，ALT は 14 IU/L であった。同日，患者は薬物性肝障害から回復した。

2019 年 3 月 6 日，腰痛の増悪はなかったが，治療後の肝機能検査値が基準範囲内となったことから，回復したと判断した。

2019 年 3 月 8 日，患者の CRP は基準範囲内であり，腰痛は運動開始時のみ軽度に認められなかった。患者は症状が改善していたため退院した。

2019 年 3 月 14 日，治験薬の投与を中止した。患者が治験継続の意思がないと訴えたため，治験薬の投与を中止した。

2019 年 3 月 15 日，Visit 8 の来院を実施した。運動開始時の背部痛は軽度に持続していた。

2019 年 4 月 1 日，CRP は基準範囲内であった。X 線検査（X-P）を実施したが，結果に変化はなかった。症状が消失したため，転帰は回復と考えられた。2019 年 4 月 1 日，患者は感染性脊椎炎から回復し，治験薬は返却され，3 月 15 日から 3 月 20 日まで，患者の意思により投薬が中止されたことが確認された。

薬物性肝障害及び感染性脊椎炎に対し，治験薬の投与は継続された。薬物性肝障害及び感染性脊椎炎に対し，代替被疑薬のキュビシンを中止した。

治験担当医師は，治験薬と脊椎炎との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。以前にも患者に脊椎炎が発現しており，作用機序においても，治験薬との因果関係はないと考えられた。

治験担当医師は，治験薬と薬物性肝障害との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。患者は 42 週間前から治験薬を服用しており，この期間に肝機能検査値の上昇は認められなかった。したがって，治験薬及び治験手順は薬物性肝障害と関連なしと考えられた。

治験担当医師は，キュビシンと脊椎炎との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。治験担当医師は，キュビシンと薬物性肝障害との間に因果関係がある合理的な可能性はあると評価した。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と脊椎炎及び薬物性肝障害との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392025001

重篤な有害事象名：譫妄（譫妄），発熱（原因不明の発熱）

被験者背景：85 歳，男性

既往症：なし

合併症：なし

併用薬：なし

2017 年 11 月 27 日，患者をランダム化割付けし，同日 11：40，治験薬の投与を開始した。譫妄及び肺炎発現前の治験薬の最終投与日は 2019 年 4 月 27 日であった。

2019 年 4 月 28 日，患者に中等度の譫妄及び肺炎が発現した。譫妄は医学的に重要であり，重篤と考えられた。肺炎は，入院が必要なものであるため，重篤と考えられた。肺炎は，アウトカムイベントと判断された。認知障害は新たな有害事象とみなされ，患者との相互理解が困難となることから，治験薬は永続的な中止との判断となった。譫妄及び肺炎に対する治療を行った。同日，スルバシリンの投与を開始した。

2009 年 5 月 9 日，08：00，治験薬の投与を中止した。

2019 年 5 月 10 日，治験終了（EOS）Visit を実施した。2019 年 5 月 17 日，患者はアウトカムイベントの肺炎から回復した。

2019 年 5 月 22 日，患者に原因不明の軽度の発熱が発現した。発熱は，入院が必要なものであるため，重篤と考えられた。発熱は治験薬による治療終了後に発現した。同日，発熱を認めた。喀痰培養及び尿培養に異常はみられず，明らかな感染源はなかった。冷却及び解熱剤の内服で解熱した。報告時，発熱は認められなかった。同日の C 反応性蛋白（CRP）は 1.32 mg/dL（基準範囲：0.00～0.14）であった。発熱に対する治療を行ったが，詳細は明らかにされなかった。2019 年 5 月 24 日，CRP は 5.24 mg/dL であった。2019 年 5 月 28 日，患者は譫妄及び原因不明の発熱から回復した。

譫妄に対して治験薬は継続した。原因不明の発熱に対する治験薬の投与状況は非該当であった。

治験担当医師は，治験薬と譫妄及び原因不明の発熱との間に合理的な因果関係はないと評価した。譫妄は，高齢者に認められる事象と考えられるため，治験薬と譫妄との因果関係は否定された。治験薬への曝露期間に対して，原因不明の発熱の妥当な発現時期は明確ではなかった（発熱

は治験薬投与中止から数週間後に発現した）。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と譫妄及び原因不明の発熱との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392025005

重篤な有害事象名：腹膜炎（汎発性腹膜炎），穿孔性虫垂炎（穿孔性虫垂炎）

被験者背景：69 歳，男性

既往症：なし

合併症：なし

併用薬：なし

2019 年 6 月 25 日，患者をランダム化割付けし，同日 11：15，治験薬の投与を開始した。汎発性腹膜炎及び穿孔性虫垂炎発現前の治験薬の最終投与日は 2020 年 2 月 23 日であった。

2020 年 2 月 24 日，患者に高度の汎発性腹膜炎及び穿孔性虫垂炎が発現した。入院が必要なものであるため，重篤と考えられた。患者は腹腔鏡下虫垂切除術を受けた。治療として，術前にワイスタールが静脈内投与された。2020 年 3 月 12 日，患者は汎発性腹膜炎及び穿孔性虫垂炎から回復した。

治験薬の投与は継続された。

治験担当医師は，治験薬と汎発性腹膜炎及び穿孔性虫垂炎との間の因果関係について合理的な可能性はないと評価した。治験担当医師は，治験薬への曝露期間に対して，汎発性腹膜炎及び穿孔性虫垂炎の妥当な発現時期は明確ではなかったと報告した。

規制当局への報告目的のため，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と汎発性腹膜炎及び穿孔性虫垂炎との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392028002

重篤な有害事象名：皮膚有棘細胞癌（皮膚有棘細胞癌），頭位性回転性めまい（良性発作性頭位性回転性めまい），光線角化症（光線角化症），肩回旋筋腱板症候群（肩回旋筋腱板断裂［左肩］），低心拍出量症候群（低心拍出量症候群），心室性頻脈（心室性頻脈）

被験者背景：77 歳，男性

既往症：なし

合併症：低カリウム血症，高コレステロール血症，胆嚢炎，不眠症，高脂血症，気管支炎，良性前立腺肥大症，頭痛，白内障，角膜炎，良性発作性頭位性回転性めまい

併用薬：アスピリン（アセチルサリチル酸），スピロノラクトン，エプレレノン，アゾセミド，塩化カリウム，ランソプラゾール，エゼチミブ，ウルソデオキシコール酸，カルベジロール，エチゾラム，ベザフィブラート，チクロピジン塩酸塩，L-カルボシステイン，シロドシン，エルサメット，アセトアミノフェン，ロキソプロフェンナトリウム水和物，レバミピド，ピレノキシン，ヒアルロン酸ナトリウム，ベタヒスチンメシル酸塩，メコバラミン，トルバプタン，フルオセミド，クロラムフェニコール，フラジオマイシン硫酸塩，プレドニゾロン（細菌感染予防，外用，2018 年 6 月 21 日から継続中）

2018 年 6 月 7 日，患者をランダム化割付けし，同日 11：45，治験薬の投与を開始した。扁平上皮癌発現前の治験薬の最終投与日は 2018 年 6 月 21 日であった。

2018 年 6 月 21 日，患者に皮膚有棘細胞癌が発現した。皮膚有棘細胞癌は，入院が必要なものであるため，重篤と考えられた。同日，組織検査を施行し，皮膚有棘細胞癌と診断した。2018 年 7 月 26 日，患者は患部除去目的で入院した。リドカイン 1%エピネフリン（EP）で局所麻酔を行い，表在性筋膜群（SMAS）の筋膜の周囲から腫瘍を剥離及び完全に切除し，皮膚の真皮層を含む皮膚縫合を行い，手術を終了した。切除した組織標本に病理学的検査を施行した。細菌感染の予防のため，セファゾリンナトリウムを静注した。同日，病理学的検査により，皮膚有棘細胞癌は右頬の扁平上皮癌であることを確認した。2018 年 7 月 27 日，右頬の扁平上皮癌は軽快と判断し，退院を許可した。2018 年 7 月 28 日，患者の状況を考慮の上，患者は退院した。細菌感染予防のためセファクロルを処方した。右頬の扁平上皮癌に対して治療を行った。2018 年 8 月 2 日，抜糸を予定していた。同日，抜糸を決定し，同日 09：44，患者は右頬の扁平上皮癌から回復した。

2018 年 8 月 2 日，09：44，患者に光線角化症が発現した。光線角化症は，入院が必要なものであるため，重篤と考えられた。同日の組織検査により，左頬の角化症と診断した。症状は試験開始前にみられていたが，患者は 2018 年 8 月 2 日の時点で心配し始めていた。2018 年 9 月 3 日，患者は患部除去目的で入院した。リドカイン 1% EP で局所麻酔を行い，表在性筋膜群（SMAS）

の筋膜の周囲から腫瘍を剥離及び完全に切除し，皮膚の真皮層を含む皮膚縫合を行い，手術を終了した。切除した組織標本に病理学的検査を施行した。細菌感染の予防のため，セファゾリンナトリウムを静注した。左頬の角化症に対して治療を行った。2018 年 9 月 4 日，頚部腫脹を認めたことから，頚部エコーを施行した。エコー検査では，リンパ節の腫脹の有無を判断することは困難であった。2018 年 9 月 5 日，左頬の角化症は軽快と判断し，患者は退院した。細菌感染予防のため，セファクロルを処方した。縫合糸の除去は 2018 年 9 月 12 日に予定された。2018 年 9 月 12 日，09：58，患者は左頬の角化症から回復した。

2018 年 9 月 29 日，08：30，患者に中等度の良性発作性頭位性回転性めまいが発現した。良性発作性頭位性回転性めまいは，入院が必要なものであるため，重篤と考えられた。朝の起床後，回転性めまいがあり，13：05 に緊急受診した。炭酸水素ナトリウム及び塩酸メトクロプラミドによる治療で症状は改善した。17：30，患者は安静と投薬調整のため入院した。入院後，ATP（アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物）及びビタメジン（リン酸チアミンジスルフィド，ピリドキシン塩酸塩，シアノコバラミン）を静注した。患者は未回復であった。

2018 年 10 月 1 日，磁気共鳴画像（MRI）を施行したが，小脳脳幹部に急性期梗塞はみられなかった。右中大脳動脈 M2 枝に以前からの動脈瘤がみられた。2018 年 10 月 3 日，患者は ENT（耳鼻咽喉科）センターを受診したが，聴覚に異常はなかった。眼振の発現状況と所見に基づき，良性発作性頭位性回転性めまいと診断した。2018 年 10 月 7 日，退院可能と判断し，天候及び患者の希望により，退院が予定された。2008 年 10 月 8 日，患者の希望で退院した。経過観察において，患者の症状は持続していたと報告された。患者は通常診療で受診した。

2018 年 11 月 15 日，良性発作性頭位性回転性めまいに対して，ベタヒスチンメシル酸塩 36 mg を経口投与した。

肩回旋筋腱板断裂（左肩）発現前の治験薬の最終投与日は 2018 年 11 月 25 日あった。

2018 年 11 月 26 日，患者に肩回旋筋腱板断裂（左肩）が発現した。肩回旋筋腱板断裂（左肩）は，入院が必要なものであるため，重篤と考えられた。同日，肩痛が出現した。

慢性気管支炎の急性増悪発現前の治験薬の最終投与日は，2018 年 12 月 9 日であった。

2018 年 12 月 9 日，患者に中等度の慢性気管支炎の急性増悪が発現した。慢性気管支炎の急性増悪は，入院が必要なものであるため，重篤と考えられた。また，慢性気管支炎の急性増悪は本試験のアウトカムイベントとみなされた。2018 年 12 月 11 日，セフポドキシムプロキセチル及びデキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物を処方した。2018 年 12 月 12 日，患者は鼻炎症状及び咳嗽のため受診した。臨床検査値及び胸部 X 線検査の結果から，慢性気管支炎の急性増悪と診

断した。慢性気管支炎の急性増悪は偶発的な感染によるものであった。不明日，白血球数（WBC）は 8400，C 反応性蛋白質（CRP）は 10.2 及び喀痰細胞診はクラス 1 で，特に好中球が多く強い炎症反応がみられた。細菌検査により，β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性（BLNAR）のインフルエンザ菌を認めた。2018 年 12 月 17 日，患者は咳嗽が続いたため，再度受診した。同日，14：30，治療を希望したため，患者は入院した。臨床検査値の WBC は 6900 及び CRP は 7.47 であった。2018 年 12 月 21 日まで，セフォチアム塩酸塩の静注療法を実施した。2018 年 12 月 21 日，WBC は 7800 及び CRP は 1.32 であった。慢性気管支炎の急性増悪は偶発的な感染によるものであった。

2018 年 12 月 25 日，11：00，患者は慢性気管支炎の急性増悪から回復し，同日，退院した。

2019 年 2 月 14 日，患者は肩痛のため他院を受診した。肩関節周囲炎に対して精製ヒアルロン酸ナトリウム及びリドカインを局所注射した。

2019 年 3 月 4 日，良性発作性頭位性回転性めまいに対してメコバラミン 1.5 mg を経口投与した。

2019 年 4 月 18 日，左肩に対して MRI を施行した。その結果に基づき，肩関節周囲炎を左肩回旋筋腱板断裂に変更した。

2019 年 5 月 30 日，患者は術前心カテーテル検査及び左肩回旋筋腱板断裂の手術のため，他院に入院した。

治験薬の最終投与日は 2019 年 5 月 30 日であった。

2019 年 6 月 3 日，患者に電話で連絡したところ，5 月 31 日に心カテーテル検査を受け，6 月 1 日に退院したことが報告された。患者は左肩回旋筋腱板断裂のため，後日，入院する予定であった。2019 年 7 月 16 日，患者は左肩回旋筋腱板断裂の手術のため入院した。2019 年 7 月 17 日，患者は左肩回旋筋腱板断裂の手術を受けた。2019 年 7 月 29 日，患者は退院した。経過観察時，患者は退院し，リハビリテーションを開始したとの報告があった。患者は疼痛が持続していることを報告した。左肩回旋筋腱板断裂に対して治療を行った。患者は未回復であった。

治験薬の投与は継続された。

2019 年 12 月 31 日，患者は体調不良であった。

2020 年 1 月 9 日，患者は塩分過剰摂取による心不全増悪のため入院した。患者は Visit 10.1 を体調不良の状態で来院し，下肢浮腫を認めたことを報告した。

心室性頻脈発現前の最終投与日は 2020 年 1 月 11 日であった。

2020 年 1 月 12 日，患者は心室性頻脈を発現した。心室性頻脈は医学的に重要であり，重篤と考えられた。心電図（ECG）により心室性頻脈を確認した。心室性頻脈に対して治療を行わなかった。同日，患者は心室性頻脈から回復した。

低心拍出量症候群発現前の最終投与日は 2020 年 1 月 13 日であった。

2020 年 1 月 14 日，患者は低心拍出量症候群を発現した。低心拍出量症候群は医学的に重要であり，重篤と考えられた。心臓リハビリテーションにより低心拍出量症候群を確認した。低心拍出量症候群に対して治療を行わなかった。同日，患者は低心拍出量症候群から回復した。

治験薬の投与は継続された。

2020 年 3 月 11 日，11：00，治験薬の投与を中止した。

治験担当医師は，治験薬と皮膚有棘細胞癌，光線角化症，良性発作性頭位性回転性めまい及び肩回旋筋腱板断裂との間に因果関係はないと評価した。皮膚有棘細胞癌及び光線角化症の症状は，本治験への登録前から認められていたことを確認した。末梢性回転性めまいは脳血管障害に起因するものではなかったことから，身体所見とみなした。肩回旋筋腱板断裂の理論的根拠は加齢による偶発的なものであった。治験担当医師は，治験薬と低心拍出量症候群及び心室性頻脈との間に合理的な因果関係はないと評価した。心不全増悪は，塩分の過剰摂取に起因していた。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と皮膚有棘細胞癌，光線角化症，良性発作性頭位性回転性めまい及び肩回旋筋腱板断裂との間に合理的な因果関係はないと考えている。規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と低心拍出量症候群及び心室性頻脈の間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392028004

重篤な有害事象名：なし

被験者背景：93 歳，男性

既往症：なし

合併症：高尿酸血症，高コレステロール血症，高血圧，皮膚乾燥，頭部脂漏性皮膚炎，殿部の挫傷

併用薬：クロピドグレル硫酸塩，フロセミド，スピロノラクトン，エソメプラゾールマグネシウム，アスピリン（アセチルサリチル酸），フェブキソスタット，カルベジロール，トルバプタン，ロスバスタチンカルシウム，アムロジピンベシル酸塩，ヘパリン類似物質，白色ワセリン，ジフルプレドナート，プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル，ケトコナゾール，クロラムフェニコール／フラジオマイシン硫酸塩／プレドニゾロン（皮膚乾燥の治療のため 2019 年 7 月 11 日から局所投与開始）

2018 年 12 月 17 日，患者は同意し，試験を開始した。

2019 年 1 月 10 日，患者をランダム化割付けし，同日 11：45，治験薬の投与を開始した。患者は代替被疑薬と判断されたジクロフェナクナトリウムも内服していた。

2019 年 8 月 21 日，転倒事故が発生した。

2019 年 8 月 25 日，疼痛が認められ，殿部の挫傷が発現したとの報告があった。

腎機能障害発現前の治験薬の最終投与日は，2019 年 8 月 28 日であった。

2019 年 8 月 29 日，10：29，患者に腎機能低下が発現した。腎機能低下は非重篤と考えられた。同日，Visit 6 の来院時，疼痛のため食欲減退が認められ，体重減少が確認された。2019 年 9 月 2 日，臨床試験の結果，推定糸球体濾過量（EGFR）は 19，クレアチニンは 246 μmol/L であることが確認された。2019 年 9 月 3 日，院内臨床検査にて，クレアチニンは 2.15 mg/dL（基準範囲：0.65～1.07 mg/dL）であった。ジクロフェナクナトリウムはアセトアミノフェンに変更された。1 週間後に再検査が予定された。腎機能低下に対して治療は行われなかった。

2019 年 11 月 7 日，Visit 7 の来院時，食欲回復を確認した。同日，臨床検査を実施し，2019 年 11 月 12 日に受領した結果から，2009 年 11 月 7 日に腎機能低下が回復したと判断された。

治験薬及びジクロフェナクナトリウムの投与は継続された。

治験担当医師は，治験薬と腎機能低下との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。疼痛及び殿部の挫傷のため，運動能力の低下に伴い食欲が低下し，水分摂取量が減少した。患者は脱水状態となったため，腎機能が低下したと考えられた。食欲減退及びジクロフェナクナトリウムの使用は腎機能に悪影響を及ぼした。

治験担当医師は，ジクロフェナクナトリウムと腎機能低下との間に因果関係がある合理的な可能性があると評価した。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と腎機能低下との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392029003

重篤な有害事象名：心不全（心不全増悪）

被験者背景：85 歳，男性

既往症：なし

合併症：慢性心房細動，高尿酸血症，高血圧，糖尿病，慢性腎不全，鉄欠乏性貧血，湿疹，高脂血症，爪白癬，高コレステロール血症

併用薬：ダイアート，プラビックス，アトルバスタチン，ランソプラゾール，エナラプリルマレイン酸塩，フルイトラン，サムスカ，アーチスト，ピモベンダン，トラゼンタ，クエン酸第一鉄ナトリウム（NA），ウリアデック，シュアポスト，クレナフィン，アルメタ，クレメジン，ワルファリン，ルリコン，ヒルドイド，マイザー

2010 年 2 月 9 日以降，患者は慢性心不全を有していた。

2017 年 12 月 27 日，患者はインフォームド・コンセント（IC）を提出し，Visit 1 の来院を実施した。

2018 年 1 月 17 日，患者をランダム化割付けし，Visit 2 の来院を実施し，同日 11：45，治験薬の投与を開始した。心不全増悪発現前の治験薬の最終投与日は，2018 年 10 月 2 日であった。

2018 年 10 月 3 日，患者に軽度の心不全増悪が発現した。心不全増悪は医学的に重要なものであるため，重篤と考えられた。同日，患者は Visit 6 と Visit 7 の間に予定外の来院を実施した。脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）値に変化は認められなかったが，体重は 62.7 kg から 63.3 kg に増加した。血圧が比較的低かったため，ループ利尿薬の代わりにサムスカを 7.5 mg から 15 mg に増量した。心不全増悪に対して治療は行われなかった。2018 年 11 月 7 日，Visit 7 の来院を実施した。患者の体重は減少し，息切れは認められなかった。2018 年 11 月 7 日，患者は心不全増悪から回復した。

2018 年 12 月 12 日，患者は Visit 7 と Visit 8 の間に予定外の来院を実施した。自覚症状及び体重に変化は認められなかったが，BNP 値は 566.1 から 816.7 に増加した。医師は患者に心臓に負荷のかかる運動を避けるように説明した。

2019 年 1 月 16 日，患者に心不全増悪（2 回目）が発現した。心不全増悪は医学的に重要なもの及び入院が必要なものであるため，重篤と考えられた。心不全増悪はアウトカムイベントと考えられた。同日，Visit 8 の来院を実施した。患者の体重は 62.3 から 68.5 に増加した。呼吸困難は認められなかったが，末梢性浮腫を認め，尿が少し溢流する傾向があった。心不全増悪に対して治療は行われなかった。フルイトランの投与量を 1 mg から 2 mg に増量した。患者は心不全増悪（2 回目）から未回復であった。報告の 1 週間前，患者は呼吸困難を認め，日常生活に支障をきたしたため，2019 年 2 月 1 日に救急外来を受診した。

治験薬の投与は継続された。

治験担当医師は，治験薬と心不全増悪との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と心不全増悪との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392029005

重篤な有害事象名：胆管炎（胆管炎），大腸菌性菌血症（大腸菌性菌血症）

被験者背景：80 歳，男性

既往症：十二指腸癌，胆管癌

合併症：陳旧性心筋梗塞，低カリウム血症，鉄欠乏性貧血，慢性腎臓病，失語症，糖尿病，大脳皮質基底核変性症，甲状腺機能低下，高血圧，高脂血症，心室性期外収縮，狭心症，心原性脳塞栓症，肩関節周囲炎

併用薬：サムスカ，クレストール，プラビックス，ダイアート，セララ，スローケー，アミオダロン塩酸塩，アーチスト，グリメピリド，チラーヂン S，ワルファリン，ネキシウム，ロキソニン，ビルダグリプチン，メトホルミン塩酸塩

2015 年 12 月 13 日，慢性うっ血性心不全が認められた。

2018 年 9 月 10 日，患者からインフォームド・コンセント（IC）を取得し，Visit 1 の来院を実施した。

2018 年 10 月 1 日（Visit 2），患者をランダム化割付けし，同日 12：20，治験薬の投与を開始した。

2019 年 3 月 26 日，患者に高度の大腸菌性菌血症が発現した。大腸菌性菌血症は入院が必要なものであるため，重篤と考えられた。同日，発熱が認められた。大腸菌性菌血症に対して治療が行われた。大腸菌性菌血症の転帰は不明であった。

2019 年 3 月 28 日，01：00，呼吸困難が認められた。

胆管炎発現前の治験薬の最終投与日は，2019 年 3 月 28 日であった。

2019 年 3 月 29 日，患者は来院した。05：00，呼吸困難が軽減しなかったため，患者は救急外来を受診した。血液検査の結果，C-反応性蛋白質（CRP）は 19.00，プロトロンビン時間-国際標準比（PT-INR）は 15.55 であり，通常よりはるかに高かった。感染のため，凝固のバランスが崩壊していると考えられた。肺臓炎又は尿路感染のエビデンスは認められなかった。酸素化不良ではなかったが，ワルファリンの効果が長引いたため，入院となった。便貯留が腸内で発生した。2019 年 3 月 29 日，腸内細菌叢の乱れが疑われたため，セフトリアキソンナトリウム 1 g の静脈内投与を開始した。2019 年 3 月 30 日，大腸菌（E. coli）が血液培養サンプルから検出された。

2019 年 4 月 1 日，セフトリアキソンナトリウム 1 g をセフメタゾールナトリウム 1 g の点滴静注に変更した。

2019 年 4 月 3 日，患者の全身状態は改善していた。

2019 年 4 月 3 日，抗生物質療法を継続した。セフメタゾールナトリウム 1 g 静注により肝障害が発現した。

2009 年 4 月 9 日，抗生物質療法を中止した。

2019 年 4 月 12 日，患者は無熱となった。患者は体調良好と述べた。

2019 年 4 月 14 日，再度発熱が認められた。メロペネム 0.5 g の点滴静注を開始した。

2019 年 4 月 16 日，解熱が認められた。炎症反応は改善した。CRP 値は 6.39 であった。点滴投与は継続された。患者は発熱し，メロペネム 0.5 g の点滴静注を中止した。ガリウムシンチグラフィは，次回の発熱時に原因を調べるために実施されることになった。

2019 年 4 月 25 日，再度発熱が認められた。メロペネム 0.5 g の点滴静注を再開した。検査室は，患者にとってガリウムシンチグラフィは不可能であるとの見解を示した。

2019 年 4 月 26 日，抗生物質療法なしでは患者の状態をコントロールできず，改善は認められなかった。全身状態不良のため，2019 年 4 月 27 日より治験薬の一時中止を決定した。メロペネム投与により解熱した。同日，降圧剤及び利尿剤は血圧低下のため中止した。

2019 年 5 月 7 日，Visit 6 の来院を実施した。来院時，治験薬の再投与は行わなかった。

2019 年 5 月 8 日，抗生物質療法を継続した。

2019 年 5 月 10 日，ターミナルケア及び当初計画されていたリハビリテーションのため，患者は他院に転院した。

末梢静脈ルートの維持が困難であり，心血管（CV）留置を行った。

2019 年 5 月 29 日，患者に胆管炎が発現した。胆管炎は死亡のため重篤と考えられた。胆管炎に対して治療が行われた。胆管炎は治験薬による治療終了後に発現した。転院先の病院で胆管炎の悪化により死亡したと報告された。剖検は実施されなかった。

2019 年 5 月 31 日，治験責任医師（PI）が患者の死亡を知った。

2019 年 4 月 27 日，大腸菌性菌血症の発現後，治験薬を中止した。胆管炎発現後の治験薬投与状況は非該当であった。

治験担当医師は，治験薬と大腸菌性菌血症及び胆管炎との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。作用機序において，PI は治験薬との因果関係はないと判断した。2019 年 4 月 27 日より治験薬の服用を中止したため，PI は治験薬と胆管炎との因果関係はないと判断した。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と大腸菌菌血症及び胆管炎との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392032001

重篤な有害事象名：慢性心不全（慢性心不全増悪）

被験者背景：72 歳，男性

既往症：なし

合併症：陳旧性心筋梗塞，高血圧，高脂血症，糖尿病，慢性副鼻腔炎，高尿酸血症，便秘，脳梗塞

併用薬：バイアスピリン，クロピドグレル，ラベプラゾール NA，クレストール OD，ビソプロロールフマル酸塩，リクシアナ，エナラプリルマレイン酸塩，カルボシステイン，タリオン，クラリスロマイシン，フェブリク，酸化マグネシウム

2017 年 9 月 28 日，同意書を取得した。2017 年 11 月 2 日，患者をランダム化割付けした。同日 11：45，治験薬の投与を開始した。慢性心不全発現前の治験薬の最終投与日は，2018 年 5 月 17 日であった。

2018 年 5 月 18 日，患者に軽度の慢性心不全増悪が発現した。その他の基準により，慢性心不全増悪は重篤と考えられた。呼吸困難が認められ，患者は緊急受診した。軽度の心不全増悪が疑われた。慢性心不全の治療として利尿薬が処方された。2018 年 6 月 14 日，症状が消失し，患者は慢性心不全から回復したことが確認された。

治験薬の投与は継続された。

治験担当医師は，治験薬と慢性心不全との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。慢性心不全は，原疾患の悪化によるものに相違ない。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と慢性心不全との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392033002

重篤な有害事象名：慢性心不全（慢性心不全増悪），心房血栓症（左心耳血栓症）

被験者背景：81 歳，男性

既往症：なし

合併症：心房細動

併用薬：なし

過去に使用された医薬品：なし

2018 年 7 月 23 日，書面によるインフォームド・コンセントを取得した。

2018 年 8 月 6 日（Visit 2），患者をランダム化割付けし，同日 11：05，治験薬の投与を開始した。慢性心不全増悪（1 回目）発現前の治験薬の最終投与日は，2019 年 11 月 24 日であった。

2019 年 12 月 13 日，患者の体重は 61.3 kg であった。

2019 年 12 月 27 日，15：05，患者に中等度の慢性心不全増悪（1 回目）が発現した。慢性心不全増悪は，医学的に重要なものであるため，重篤と考えられた。2019 年 12 月 27 日，浮腫及び呼吸困難の症状が認められた。脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）は 228.1 pg/mL であった。患者の体重は 64.4 kg に増加した。胸部 X 線にて，胸部うっ血の増悪が明らかになった。アゾセミドを 45 mg から 60 mg（経口）に増量し，芍薬甘草湯を 7.5 g から 2.5 g（経口）に減量した。

2020 年 1 月 6 日，浮腫及び呼吸困難の症状が増悪した。体重は減少しなかった（64.3 kg）。胸部 X 線にて，胸部うっ血の増悪を認めた。BNP 値は 366.5 pg/mL に増加した。同日，患者は慢性心不全増悪（1 回目）から回復したが，後遺症が認められた。

2020 年 1 月 7 日, 患者は慢性心不全増悪のため受診した。ニトログリセリンを静脈内投与した。

2020 年 2 月 17 日，患者は予定されていた検査のため，実施医療機関を受診した（臨時来院）。BNP 値は増加し，胸部 X 線にて胸水が確認された。慢性心不全増悪のため入院した。

左心耳血栓症発現前の治験薬の最終投与日は，2020 年 3 月 3 日であった。

2020 年 3 月 3 日，14：34，患者に軽度の左心耳血栓症が発現した。左心耳血栓症は，医学的に重要なものであるため，重篤と考えられた。同日，僧帽弁不全に対するマイトラクリップを用いた経皮的僧帽弁形成術の実施を検討するために，経食道心エコーを実施した。検査後，左心耳血栓症が疑われた。2020 年 3 月 9 日，左心耳血栓症に対して，ヘパリンナトリウムの静脈内注入療法を開始した。患者は未回復であった。

2020 年 3 月 17 日，僧帽弁不全に対して経皮的僧帽弁形成術が計画された。しかし，術前の心エコー検査で血栓は減少したものの，左心耳に残存していたため中止した。経皮的僧帽弁形成術は，継続的な抗凝固療法及び観察により血栓の消失が確認された後に実施されることになった。抗凝固療法としてワルファリン 2 mg の投与を開始した。

2020 年 4 月 2 日，経食道心エコーを実施した。血栓は左心耳に残存していた。

左心耳血栓症については，定期的な来院時に経過観察を行うこととし，本試験の追跡調査は不要とした。本事象は，この最終報告をもってクローズされた。

試験終了に伴い，2020 年 4 月 6 日の 07 : 10 に治験薬の投与を中止した。重篤な有害事象（SAE）のため治験薬の投与を中止したという事実はなかった。

慢性心不全増悪（2 回目）発現前の治験薬の最終投与日は，2020 年 4 月 6 日であった。

2020 年 4 月 28 日，09 : 32，患者に軽度の慢性心不全増悪（2 回目）が発現した。慢性心不全増悪は，医学的に重要なものであるため，重篤と考えられた。本事象は治療後の時期に発現した。2020 年 4 月 28 日，患者は体重増加を訴えた。診察の結果，下肢浮腫が認められた。X 線写真にて増悪は認められなかったが，治験担当医師は，体重増加は心不全増悪を反映していると判断した。慢性心不全増悪に対して治療は行われなかった。2020 年 5 月 7 日，患者は回復したが，後遺症が認められた。

2020 年 5 月 8 日，患者は体重増加及び歩行中の息切れを主訴に，予約なしで受診した。診察の結果，下肢浮腫の増悪が認められた。血液検査にて BNP の上昇が認められた。心不全は以前より悪化していると考えられ，患者の状態は入院を要した。同日，患者は入院した。

治験薬の投与状況は，慢性心不全増悪（1 回目）に対して継続され，慢性心不全増悪（2 回目）に対しては非該当であった。

治験担当医師は，治験薬と慢性心不全増悪（1 回目及び 2 回目）との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。慢性心不全増悪の主な原因は，原疾患の自然経過と考えられた。治験担当医師は，治験薬と左心耳血栓症との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。左心耳血栓症は心房細動などの合併症が原因であった。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と慢性心不全増悪（1 回目及び 2 回目）との間に合理的な因果関係はないと考えている。規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と左心耳血栓症との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392033008

重篤な有害事象名：尿管結石症（尿管結石［右］）

被験者背景：66 歳，男性

既往症：なし

合併症：なし

併用薬：なし

過去に使用された医薬品：なし

2019 年 2 月 5 日，書面によるインフォームド・コンセントを取得した。

2019 年 2 月 19 日，Visit 2 の来院を実施し，患者をランダム化割付けした。同日 13 : 48 から 2020 年 3 月 23 日 15 : 00 まで，治験薬を投与した。

2020 年 3 月 26 日，患者に軽度の尿管結石（右）が発現した。尿管結石は，入院が必要なものであるため，重篤と考えられた。同日，患者は右腰痛を主訴に来院した。腹部コンピュータ断層撮影（CT）スキャンにて尿管結石が認められた。2020 年 3 月 27 日，患者は術前処置として尿管ステント挿入のため入院し，同日，尿管ステント挿入を施行した。2020 年 3 月 28 日，患者は退院した。2020 年 4 月 21 日，患者は経過観察のため来院した。5 月に右尿管結石の除去手術が予定された。尿管結石に対して治療が行われた。患者は外来に定期受診し，2020 年 5 月 6 日に右尿管結石の除去のため他院に入院したと報告した。2020 年 5 月 7 日，右尿管結石に対して経尿道的尿管結石砕石術（TUL）を施行した。2020 年 5 月 13 日，患者は尿管結石から回復し，同日に退院した。

2020 年 6 月 30 日，患者は外来を定期受診した。

治験薬の投与状況は非該当であった。

治験担当医師は，治験薬と尿管結石との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。本事象は自然発生と考えられ，治験薬との因果関係はないと判断された。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と尿管結石との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392042002

重篤な有害事象名：痔核（内痔核）

被験者背景：60 歳，女性

既往症：なし

合併症：なし

併用薬：なし

2008 年 9 月 20 日，患者は慢性心不全を有していた。

2017 年 9 月 6 日，Main version 1.0 及び Biio bank version 2.0 の同意書を取得した。

2017 年 9 月 22 日，Main version 2.0 の同意書を取得した。患者をランダム化割付けし，同日 11：45，治験薬の投与を開始した。

2017 年 11 月 17 日，Main version 3.0 の同意書を取得した。

2018 年 5 月 10 日，Main version 4.0 の同意書を取得した。

2018 年 5 月 22 日，Main version 4.1 の同意書を取得した。

2018 年 9 月 20 日，Main version 5.0 及び Biio bank version 3.0 の同意書を取得した。

2018 年 10 月 9 日，患者に軽度の内痔核が発現した。入院が必要なものであるため，重篤と考えられた。内痔核のため，患者は入院を要することが確認された。同日，ポステリザン（ヒドロコルチゾン）を投与した。内痔核に関連する出血部位を特定するため，入院を伴う結腸内視鏡検査が計画された。

2019 年 1 月 10 日，Main version 6.0 及び Biio bank version 4.0 の同意書を取得した。

2019 年 3 月 8 日，ボラザ G 軟膏を開始した。

2019 年 4 月 2 日，出血部位の特定のため，2019 年 4 月 4 日から検査入院することが決定した。

2019 年 4 月 4 日，患者は結腸内視鏡検査のため入院した。

2019 年 4 月 5 日，結腸内視鏡検査のため，ポタコール R 500 mL，ペチジン塩酸塩 35 mg，ラキソベロン 75 mg をすべて静脈内投与し，同日，すべての薬剤を中止した。2019 年 4 月 6 日，患者は内痔核より回復し，同日，患者の希望により異常所見なく退院した。

治験薬の投与は継続された。

治験担当医師は，治験薬と内痔核との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。治験薬への曝露期間に対して，内痔核の妥当な発現時期は明確ではなかった。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と内痔核との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392042006

重篤な有害事象名：白内障（白内障［左］）

被験者背景：74 歳，男性

既往症：なし

合併症：ドライアイ

併用薬：ヒアレイン

2018 年 6 月 12 日，臨床試験への参加についてインフォームド・コンセントを取得した。

2018 年 6 月 28 日，患者をランダム化割付けし，同日 10：32，治験薬の投与を開始した。白内障発現前の治験薬の最終投与日は，2019 年 10 月 2 日であった。

2019 年 10 月 2 日，14：13，患者に軽度の白内障（左）が発現した。白内障は，入院が必要なものであるため，重篤と考えられた。遠見視力検査にて，右視力（RV）は 0.4（矯正不能［n.c.］），左視力は 0.04（0.15×Sph-7.0D=cly DA×140 度）であり，右眼圧（RT）は平均 11.7 mmHg，左眼圧（LT）は平均 11.0 mmHg であった。2020 年 1 月 20 日，患者は治療のため他院に入院した。2020 年 1 月 21 日，左眼（L）の超音波水晶体乳化吸引術（PEA）及び眼内レンズ（IOL）の手術を施行した。2020 年 1 月 22 日，患者は回復した。白内障に対して治療が行われた。患者は順調に治療を完了し，同日に退院した。

治験薬の投与は継続された。

治験担当医師は，治験薬と白内障（左）との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。白内障（左）は，加齢により発現したと判断された。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と白内障（左）との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392043005

重篤な有害事象名：心不全（心不全増悪）

被験者背景：78 歳，男性

既往症：なし

合併症：なし

併用薬：なし

過去に使用された医薬品：なし

2018 年 11 月 5 日，患者をランダム化割付けし，同日 12：50，治験薬の投与を開始した。

2019 年 9 月 30 日，患者に軽度の脱水が発現した。脱水は非重篤と考えられた。脱水に対して治療が行われた。患者は未回復であった。

治験薬の投与は継続された。

心不全増悪発現前の治験薬の最終投与日は，2019 年 10 月 21 日であった。

2019 年 10 月 21 日，14：25，患者に軽度の心不全増悪が発現した。心不全増悪は，医学的に重要なものであるため，重篤と考えられた。同日，定期受診時に，患者は呼吸困難増悪を訴えた。心電図にて心房細動の再発が認められたため，治験分担医師は患者の状態を心不全増悪と判断した。2019 年 10 月 24 日，心房細動に対して除細動を実施し，患者の心臓リズムは心房細動から洞調律に戻り，除細動後も洞調律が持続した。患者は外来にて臨床経過観察を継続し，心不全増悪を予防するため，2019 年 12 月 17 日に心房細動に対してカテーテルアブレーションを実施することになった。心不全増悪に対して治療が行われた。2019 年 11 月 11 日，13：11，患者は回復した。

治験薬の投与は継続された。

治験担当医師は，治験薬と脱水との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。治験担当医師は，治験薬と心不全増悪との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。心不全増悪は心房細動によるものであった。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と心不全増悪との間に合理的な因果関係はないと考えている。規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と脱水との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392045002

重篤な有害事象名：双極性障害（双極性障害の悪化［増悪］），創離開（創離開）

被験者背景：52 歳，男性

既往症：なし

合併症：双極性障害，神経障害性疼痛，慢性疼痛，狭心症，不眠症，高尿酸血症，便秘，糖尿病，高コレステロール血症，心室性頻脈，高血圧，心筋梗塞，心房細動，慢性腎不全

併用薬：ラモトリギン，ビソプロロールフマル酸塩，プレガバリン，トラマドール塩酸塩，アセトアミノフェン，ジルチアゼム（ジルチアゼム塩酸塩），ニコランジル，エスゾピクロン，フェブキソスタット，アスピリン（アセチルサリチル酸），ランソプラゾール，エナラプリルマレイン酸塩，フロセミド，酸化マグネシウム，ベプリジル塩酸塩，ワルファリンカリウム，シタグリプチンリン酸塩，ニトログリセリン，プラバスタチンナトリウム，トルバプタン，ピモベンダン，テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物

2010 年 2 月 5 日，患者は慢性心不全と診断された。

2018 年 1 月 30 日，患者をランダム化割付けした。同日 09：40，治験薬の投与を開始した。

2019 年 8 月 28 日，患者に軽度の双極性障害（双極性障害の悪化）（増悪）（1 回目）が発現した。双極性障害は非重篤と考えられた。2019 年 8 月下旬，患者は目の前で車が突っ込んでくる交通事故を目撃した。患者は元々双極性障害の合併症を有していたため，身体的損傷はなかったが不安障害を発症した。双極性障害に対する治療は報告されなかった。2019 年 10 月 29 日，患者は双極性障害（増悪）（1 回目）から回復した。

試験に参加する前，患者は植込み型除細動器（ICD）を既に装着していたが，2019 年 9 月，バッテリー不足のため，新しい ICD を挿入した。

2019 年 10 月 29 日，患者に高度の心不全増悪が発現した。心不全増悪は入院が必要なもの及び医学的に重要なものであるため，重篤と考えられた。心不全増悪はアウトカムイベントとして判断された。増悪の診断は，血中酸素飽和度の低下及び肺うっ血によるものであった。同日，患者

は来院した。治験担当医師は，血液中の酸素濃度が下がり続けた（低酸素症）ため酸素ボンベを使用したこと，在宅酸素療法を導入すべきことを精神科から聞いた。低酸素症は心不全増悪によるものと考えられ，在宅酸素療法も実施医療機関で行った。治験担当医師は，精神科と同じ病院の循環器科から，心不全増悪に対して利尿薬（フロセミド）を静脈内投与したと聞いた。心不全増悪に対して治療が行われた。患者は心不全増悪から未回復であった。

2019 年 10 月 30 日，患者に中等度の双極性障害（双極性障害の悪化）（増悪）（2 回目）が発現した。双極性障害は入院が必要なものであるため，重篤と考えられた。双極性障害に対してラミクタールを増量したが，症状は悪化した。双極性障害に対して治療が行われた。薬物療法による治療を実施していたが，同日に他の精神科病院に入院することになった。入院中，他の疾患に対する薬剤を処方する必要があった。その結果，心不全増悪も同時に確認され，他の精神科病院及び循環器科に情報を提供した。

2019 年 12 月 20 日，患者は双極性障害（増悪）（2 回目）から回復した。同日，患者は他の精神科病院から退院した。

2019 年 12 月 25 日，他院の精神科情報を持って患者は来院した。

2020 年 1 月 9 日，心不全増悪により他院に入院した。

2020 年 3 月 6 日，患者に創離開が発現した。創離開は入院が必要なものであるため，重篤と考えられた。本事象の詳細は，ICD 挿入による創離開として記述された。同日，ICD 周囲の創傷が治癒していなかったため，患者は他院に入院した。他院にて血腫除去及び輸血を実施した。血腫，感染及び ICD 周囲の創傷に認められた創離開のため，テイコプラニン及びミノサイクリンを投与した。本報告時点にて，ミノサイクリン塩酸塩を投与中であった。創離開に対する治療は報告されなかった。2020 年 3 月 23 日，患者は回復し，退院した。

2020 年 4 月 1 日，他院から入院中の薬剤情報及び治療報告を受領した。

双極性障害の悪化（2 回目）及び創離開発現後は治験薬の投与を継続したが，双極性障害の悪化（1 回目）発現後の治験薬の投与状況は報告されなかった。

治験担当医師は，治験薬と双極性障害の悪化（2 回目）との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。心不全増悪の理論的根拠として，本剤の作用機序を考慮すると因果関係はないと判断した。双極性障害の理論的根拠として，関連する薬剤以外の原因が特定されていることから因果関係が否定された。

治験担当医師は，治験薬投与と双極性障害の悪化（1 回目）の因果関係を報告しなかった。

治験担当医師は，治験薬と創離開との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。創離開はICD挿入による物理的な事象であった。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と双極性障害の悪化（1回目及び2回目）との間に合理的な因果関係はないと考えている。
規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と創離開との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392050007

重篤な有害事象名：混合性難聴（混合性難聴）

被験者背景：68歳，男性

既往症：なし

合併症：高コレステロール血症，高尿酸血症

併用薬：バイアスピリン，アトルバスタチン，エナラート，アロプリノール，カルベジロール

2019年7月17日（Visit 1），臨床試験に参加するため，患者からインフォームド・コンセントを取得した。

2019年8月7日（Visit 2），患者をランダム化割付けし，同日10：45，治験薬の投与を開始した。

混合性難聴発現前の治験薬の最終投与日は，2019年9月30日であった。

2019年9月30日，患者に軽度の混合性難聴が発現した。医学的に重要なものであるため，重篤と考えられた。患者は難聴を自覚し，耳鼻咽喉科外来を受診した。2019年10月2日，アレルギー性鼻炎が疑われ，治療を開始した。2019年10月16日，改善傾向が認められ，治療を継続した。2019年11月15日，左耳の症状はわずかに悪化し，治療を継続した。2019年12月13日，変化は認められず，耳鼻咽喉科外来の治療を一時的に終了した。2019年12月28日，左鼓膜切開を施行したが，効果は一時的なものであった。2020年2月4日，患者の希望により左鼓膜切開を再施行した。切開後，一時的なめまい及び嘔吐を認めたが，すぐに改善した。

鼓膜切開後に患者の聴力は改善したため，患者は回復したと判断され，報告時まで再発は認められなかった。2020年4月14日，患者は混合性難聴から回復した。

2020 年 3 月 15 日，11：00，治験薬の投与を中止した。

治験担当医師は，治験薬と混合性難聴との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。治験薬への曝露期間に対して，混合性難聴の妥当な発現時期は明確ではなかった。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と混合性難聴との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392051001

重篤な有害事象名：心不全（心不全増悪）

被験者背景：67 歳，男性

既往症：なし

合併症：なし

併用薬：なし

2018 年 2 月 1 日，患者をランダム化割付けし，同日 11：40，治験薬の投与を開始した。心不全増悪発現前の最終投与日は 2018 年 6 月 30 日であり，同日，患者は慢性閉塞性肺疾患（COPD）のため入院した。

2018 年 7 月 1 日，患者に中等度の心不全増悪が発現した。その他の基準により，心不全増悪は重篤と考えられた。2018 年 7 月 3 日，尿量が少なく，胸水を認めたため，利尿剤を追加投与した。2018 年 7 月 4 日，尿量は正常化した。胸水は改善した。心不全増悪に対して治療が行われた。2018 年 7 月 4 日，患者は心不全増悪から回復した。

2018 年 7 月 1 日，治験薬の投与は中止された。

治験担当医師は，心不全増悪と治験薬との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。心不全増悪は，原疾患の悪化によるものと考えている。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，心不全増悪と治験薬との因果関係の合理的な可能性はないと考えている。

被験者番号 2392051004

重篤な有害事象名：白内障（白内障［右］，白内障［左］），遠隔転移を伴う膵癌（遠隔転移を伴う膵癌）

被験者背景：76 歳，男性

既往症：なし

合併症：なし

併用薬：なし

2018 年 3 月 8 日，患者をランダム化割付けし，同日 12：20，治験薬の投与を開始した。白内障（右）は，滞留期間を含む治療中に発現した。白内障（右），白内障（左）及び遠隔転移を伴う膵癌発現前の治験薬の最終投与日は，2018 年 7 月 13 日，2018 年 7 月 27 日及び 2019 年 8 月 22 日であった。

2018 年 6 月 19 日，患者は右眼白内障手術のため 7 月 13 日に入院が予定された。白内障（右）発現前の治験薬の最終投与日は，2018 年 7 月 13 日であった。

2018 年 7 月 13 日，11：00，患者に白内障（右）が発現した。白内障は，入院が必要なものであるため，重篤と考えらえた。白内障（右）に対して治療が行われた。2018 年 7 月 14 日，12：30，患者は白内障（右）から回復した。

2018 年 7 月 27 日，11：00，患者に軽度の白内障（左）が発現した。同日，患者は白内障（左）のため入院した。同日，白内障（左）に対して，左眼の白内障手術を実施した。2018 年 7 月 28 日，10：40，患者は白内障（左）から回復し，退院した。

治験薬の投与は継続された。

2019 年 6 月 25 日，経皮的冠動脈インターベンション（PCI）前のコンピュータ断層撮影（CT）検査で膵尾部の腫大の所見が認められた。治験担当医師は，患者に消化器専門医の診察を受けるよう提案した。

遠隔転移を伴う膵癌発現前の治験薬の最終投与日は，2019 年 8 月 22 日であった。

2019 年 8 月 22 日，患者に軽度の遠隔転移を伴う膵癌が発現した。入院が必要なもの，医学的に重要なもの，死に至るものであるため，重篤と考えらえた。患者は入院し，緊急治療室（ER）

又は急病診療所を受診した。同日，Visit 10 の来院時，治験担当医師は患者を消化器病専門医に紹介した。同日，患者は全血球算定を行った。白血球数（WBC）5.2（10^3/μL），赤血球数（RBC）5.25（10^6/μL），ヘモグロビン（Hb）13.9（g/dL），血小板 155（10^3/μL），ヘマトクリット（Ht）43.9%，平均赤血球容積（MCV）83.6 fL，平均赤血球ヘモグロビン（MCH）26.5 pg，平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）31.7%, エラスターゼ 1 323 ng/dL, 免疫グロブリン G（Ig-G）1704 mg/dL, 免疫グロブリン A（Ig-A）255 mg/dL，免疫グロブリン M（Ig-M）73 mg/dL，癌胎児性抗原（CEA）6.9 ng/mL，糖鎖抗原（CA）19-9>12000 u/mL，DUPAN2≥1600（u/mL），Ig-G4 は 24.3 mg/dL であり，陰性であった。患者は消化器内科を受診し，腫瘍マーカー検査を受けた。2019 年 9 月 9 日，予定されていた超音波内視鏡検査にて，膵尾部の腫脹の所見が認められ，自己免疫性膵炎又は癌の可能性が示唆された。2019 年 9 月 13 日，造影 CT が施行された。2019 年 9 月 25 日，患者は超音波内視鏡下針穿刺吸引法（EUS-FNA）のため入院した。同日，病理検査で線維化を伴う中分化型腺癌が認められた。2019 年 9 月 26 日，患者は退院したが，未回復であった。

2019 年 9 月 28 日，磁気共鳴画像（MRI）を施行した。2019 年 10 月 2 日，切除不能な膵癌が報告された。遠隔転移を伴う膵癌は化学療法により治療され，消化器専門医によって肝転移が確認された。2019 年 10 月 9 日，患者は化学療法のため入院したと報告された。2019 年 10 月 10 日，化学療法薬はゲムシタビン塩酸塩とパクリタキセルであると報告された。2019 年 10 月 11 日，患者は退院し，その後，外来クリニックで化学療法が予定された。

2019 年 10 月 16 日，10：00，癌治療が優先されたため，治験薬の投与を中止した。

2019 年 10 月 17 日，主治医との協議の結果，治験薬投与終了（EOT）を実施した。

2019 年 10 月 24 日に化学療法が予定されていたが，患者の娘のみが来院した。前回の化学療法後の副作用が高度であったため，患者は通院が困難であった。同日，患者は紹介状により他院を受診し，入院した。検査値及び治療は不明であった。

電話連絡によるフォローアップでは，さらなる追跡は不可能であるとの言及があった。2019 年 11 月 12 日，フォローアップのための来院が予定されていたが，患者は来院しなかった。患者の家族によると，患者は他院に入院していたため来院しなかった。治験コーディネーターは，本報告の前日から患者へ電話をしたがつながらず，同日，患者の娘にも連絡した。

2019 年 12 月 16 日，患者は遠隔転移を伴う膵癌のため死亡した。患者は 2019 年 12 月 16 日に死亡したと他院から情報を提供された。剖検情報は報告されなかった。

治験薬の投与は中止された。

治験担当医師は，治験薬と白内障（右）及び白内障（左）との間に因果関係はないと評価した。白内障（右）及び白内障（左）は加齢によるものであり，治験薬と白内障（右）及び白内障（左）との因果関係は認められなかった。治験担当医は，治験薬と遠隔転移を伴う膵癌との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。治験薬への曝露期間に対して，遠隔転移を伴う膵癌の発現時期は妥当ではなかった

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と白内障（右），白内障（左）との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と遠隔転移を伴う膵癌との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392051007

重篤な有害事象名：緑内障（緑内障）

被験者背景：70 歳，男性

既往症：なし

合併症：なし

併用薬：なし

過去に使用された医薬品：なし

2018 年 9 月 13 日，患者をランダム化割付けし，同日 10：35，治験薬の投与を開始した。

2019 年 4 月，患者に軽度の側腹部痛が発現した。側腹部痛は，非重篤と考えられた。側腹部痛に対して治療は行われなかった。患者は未回復であった。

治験薬の投与は継続された。

緑内障発現前の治験薬の最終投与日は，2019 年 10 月 20 日であった。

2019 年 10 月 21 日，患者に軽度の緑内障が発現した。緑内障は，医学的に重要なものであるため，重篤と考えられた。2019 年 10 月 21 日，他院で緑内障が指摘された。2019 年 12 月 3 日，患者は治験コーディネーター（SC）に電話し，2019 年 12 月 2 日に他院で点眼薬（オミデネパグイソプロピル）を開始したことを伝えた。2020 年 1 月 24 日，患者は SC に電話し，緑内障の点眼薬

が変更され，緑内障は悪化しなかったことを伝えた。眼圧が低下しないため点眼薬を変更した。緑内障に対して治療が行われた。患者は緑内障から未回復であった。

2020 年 3 月 4 日，11：00，治験薬の投与を中止した。

2020 年 3 月 5 日，患者は治験薬投与終了時（EOT）Visit の来院を実施した。2020 年 4 月 2 日，患者は経過観察のため来院し，症状は安定し，治療に変更はなかったと報告された。眼科では定期的に経過観察を行う予定であったため，本試験では追跡調査の必要はないと決定した。

緑内障の発現後，治験薬の投与は継続された。

治験担当医師は，治験薬と側腹部痛との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。治験担当医師は，治験薬と緑内障との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。加齢が緑内障の原因になった可能性が高い。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と側腹部痛との間に合理的な因果関係はないと考えている。規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と緑内障との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392056002

重篤な有害事象名：急性腎障害（急性腎不全），尿閉（尿閉）

被験者背景：71 歳，男性

既往症：心筋梗塞

合併症：2 型糖尿病，糖尿病性腎症，高尿酸血症，高コレステロール血症，貧血，アルコール摂取，虚血性心疾患

併用薬：バイアスピリン，ニューロタン，カルベジロール，フェブリク，アトルバスタチン，フロセミド，オングリザ，ゼチーア，持続型赤血球造血刺激因子製剤（NESP）

飲酒歴：アルコール（5%）350 mL 1 日 1 回

過去に使用された医薬品：エブランチル，アボルブ，ウブレチド

患者は 1985 年以降，2 型糖尿病，2015 年 7 月 16 日以降，虚血性心疾患を有していた。

2018 年 3 月 9 日，同意取得後，Visit 1（V1）を実施した。

2018 年 3 月 23 日，V2 を実施し，患者をランダム化割付けした。同日，治験薬の投与を開始した。急性腎不全及び尿閉発現前の治験薬の最終投与日は，2018 年 4 月 5 日であった。

2018 年 4 月 6 日，患者に急性腎不全及び中等度の尿閉が発現した。急性腎不全は入院が必要なもの及び医学的に重要なものであるため重篤と考えられ，尿閉は入院が必要なものであるため重篤と考えられた。同日，V2.1 を実施した。院内検査にて，クレアチニン値は 5.14 mg/dL と上昇した。腎臓コンピュータ断層撮影（CT）を実施し，患者は急性腎不全及び尿閉のため入院した。点滴治療を開始した。CT の報告によれば，前立腺肥大症及び膀胱拡大，両側腎盂，尿管拡張による尿閉が疑われた。2018 年 4 月 7 日, 採血を実施したところ, クレアチニンは 4.51 mg/dL であった。2018 年 4 月 8 日，血圧コントロール目的でニューロテン錠を中止した。2018 年 4 月 9 日，採血を実施したところ，クレアチニンは 2.79 mg/dL であった。2018 年 4 月 10 日，点滴治療を終了した。同日，カロナール錠 400 mg を開始したが同日終了し，アルコールとの併用はなかった。2018 年 4 月 11 日，クレアチニンは 2.51 mg/dL であった。2018 年 4 月 20 日，クレアチニンは 2.67 mg/dL であった。腎機能は改善された。急性腎不全及び尿閉に対して治療が行われた。2018 年 4 月 21 日，患者は両事象から回復した。

治験担当医師は，事象は腎不全後のものであり，脱水の徴候は認められなかったと報告した。患者はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）を服用していた。腹部画像検査を実施した結果，前立腺肥大及び膀胱内の尿貯留が認められた。急性出血事象は認められなかった。腎生検は実施しなかった。

2018 年 5 月 15 日，患者に肝機能障害が発現した。肝機能障害は非重篤と考えられた。患者は入院しなかった。同日（Visit 3），血液検体（中央検査機関）を採取した。院内検査の結果，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）は 102 IU/L であった。同日 09 : 05, 血液学的検査にて，白血球数（WBC）12.5 × 10^9/L（基準範囲：4.1〜12.3），ヘモグロビン 111 g/L（低値）（基準範囲：130〜177），ヘマトクリット 0.34 v/v（低値）（基準範囲：0.37〜0.50），赤血球数（RBC）3.8 × 10^{12}/L（低値）（基準範囲：4.0〜5.8），血小板数 196 × 10^9/L（基準範囲：140〜450），好中球 81.0%（高値）（基準範囲：40.9〜77.0），リンパ球 11.0%（低値）（基準範囲：15.5〜46.6），単球 5.0%（基準範囲：3.1〜12.5），好酸球 2.6%（基準範囲：0.0〜6.0），好塩基球 0.4%（基準範囲：0.0〜2.4），好中球絶対数 10.13 × 10^9/L（高値）（基準範囲：2.03〜8.36），リンパ球絶対数 1.38 × 10^9/L（基準範囲：1.02〜3.36），単球絶対数 0.63 × 10^9/L（基準範囲：0.18〜0.90），好酸球絶対数 0.33 × 10^9/L（基準範囲 : 0.00〜0.56），好塩基球絶対数 0.05 × 10^9/L（基準範囲 : 0.00〜0.17），網赤血球 1.7%（基準範囲：0.3〜2.8），網赤血球絶対数 64.6 × 10^9/L（基準範囲：13.5〜123.0）であった。生化学検査にて，ナトリウム 140 mmol/L（基準範囲：135〜147），カリウム 4.6 mmol/L（基準範囲：3.3〜5.1），クロール 107 mmol/L（基準範囲：97〜110），重炭酸塩 19 mmol/L（基準範囲：19〜29），血中尿素窒素（BUN）／クレアチニン 17.85 mmol/L（高値）（基準範囲：2.86

～8.21），クレアチニン 225 μmol/L（高値）（基準範囲：59～103），グルコース 5.8 mmol/L（基準範囲 : 4.6～6.4），カルシウム 2.18 mmol/L（低値）（基準範囲 : 2.20～2.55），リン酸塩 0.87 mmol/L（基準範囲 : 0.81～1.45），マグネシウム 0.88 mmol/L（基準範囲 : 0.65～1.05），総蛋白 66 g/L（基準範囲 : 60～80），アルブミン 39 g/L（基準範囲 : 35～52），総ビリルビン 11 μmol/L（基準範囲 : 21 以下），直接ビリルビン 4 μmol/L（基準範囲：0～5），ALT 238 U/L（高値）（基準範囲：41 以下），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）106 U/L（高値）（基準範囲 : 37 以下），アルカリホスファターゼ 133 IU/L（高値）（基準範囲 : 40～129），乳酸脱水素酵素（LDH）335 U/L（高値）（基準範囲：250 以下），クレアチンホスホキナーゼ（CPK）205 IU/L（基準範囲：39～308），尿酸 446 μmol/L（高値）（基準範囲：202～416），推定糸球体濾過量（eGFR）24 mL/分（低値）（基準範囲：60 以上）であった。肝機能障害に対して治療は行われなかった。2018 年 6 月 1 日，患者は肝機能障害から回復した。

2018 年 5 月 17 日，09：30，臨床検査結果を確認した。

2018 年 5 月 18 日，門脈圧亢進症及び消化管静脈瘤，肝病変又は肝細胞癌，門脈血栓症，ウイルス肝炎，非アルコール性脂肪性肝炎（脂肪肝）及びジルベール症候群などの病因による肝硬変は認められなかった。精神状態の悪化（錯乱及び失見当識など），眠気（傾眠），傾眠状態，羽ばたき振戦（固定姿勢保持困難）などの脳症の徴候又は症状及びヘモクロマトーシス，胆石及び膵疾患などの胆道疾患は認められなかった。肝臓合成能に関しては，第 II，VII，IX，I 因子，国際標準化比（INR），活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT），プロトロンビン時間（PT），アンチトロンビン（ATIII）はすべて不明であった。血清アルブミン，血小板減少症，斑状出血，皮膚の過度の挫傷，上部，下部の消化管出血，原因不明の消化管（GI）出血及び鎌状赤血球症，グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症などの溶血性疾患は認められなかった。新鮮ウイルス感染様疾患，直近の熱帯への渡航歴，マラリア，トリパノソーマ症，住血吸虫症などの感染症及びアレルギーは認められなかった。患者は 1 型糖尿病と虚血性心疾患を有していた。うっ血性心不全，過去 3 カ月以内の輸血，自己免疫疾患，娯楽薬使用，3 カ月以上の特殊食の使用，野生のキノコの採取のような肝臓毒物への環境曝露は認められなかった。疲労，悪心，嘔吐，右上腹部の腹痛の症状はなかった。

身体診察にて，発疹，皮膚又は強膜の黄疸，びまん性又は右上腹部の腹部圧痛，肝腫大，脾腫，呼吸困難，断続性ラ音及びラ音などの肺音，心音異常，末梢性浮腫，頚静脈拡張，最近の腹囲及び体重増加などの腹水の徴候は認められなかった。血圧は 142/80，体温は 36.2，心拍数（脈拍数）は 81 であった。

2018 年 5 月 18 日，血液検体を採取したところ，ALT 102 U/L（基準範囲：4～43），AST 31 U/L（基準範囲：7～38），総ビリルビン 0.7 mg/dL（基準範囲：0.2～1.2），アルカリホスファターゼ 399 U/L（基準範囲 : 104～338），乳酸脱水素酵素 295 U/L（基準範囲 : 119～229），WBC $8.7 \times 10^3/\mu L$

（基準範囲：3.5～9），好中球 5850/μL，リンパ球 1830/μL，単球 450/μL，好酸球 550/μL，好塩基球 40/μL，RBC 423 × 10^4/μL（基準範囲：430～570），血小板 25.8 × 10^4/μL（基準範囲：13～37），平均血球容積（MCV）89 fL（基準範囲：80～101），平均赤血球ヘモグロビン（MCH）28.1 pg（基準範囲：27～34），平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）36.1%（基準範囲：4.1～31～36）であった。

2018 年 5 月 18 日，10：00，血液学的検査にて，WBC 9.3 × 10^9/L，ヘモグロビン 125 g/L，ヘマトクリット 0.38 v/v，RBC 4.2 × 10^{12}/L，MCV 90 fL（基準範囲：79～97），MCH 30 pg/cell，MCHC 330 g/L（基準範囲：310～370），赤血球分布幅（RDW）16.4%（基準範囲：11.6～14.8），血小板数 237 × 10^9/L（基準範囲：140～450），好中球 70.5%，リンパ球 17.8%，単球 5.8%，好酸球 5.5%，好塩基球 0.4%，好中球絶対数 6.56 × 10^9/L，リンパ球絶対数 1.66 × 10^9/L，単球絶対数 0.54 × 10^9/L，好酸球絶対数 0.51 × 10^9/L，好塩基球絶対数 0.04 × 10^9/L，網状赤血球 1.6%，網状赤血球絶対数 67.2 × 10^9/L，アルブミン 45 g/L，総ビリルビン 7 μmol/L，直接ビリルビン 2 μmol/L，ALT 104 U/L，AST 32 U/L，γ グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）94 U/L（基準範囲：8～61），アルカリホスファターゼ 133 IU/L，LDH 335 U/L，CPK 175 IU/L，総アミラーゼ 86 U/L（基準範囲：28～100），リパーゼ 54 U/L（基準範囲：13～60），コレステロール 5.52 mmol/L（基準範囲：<5.18），トリグリセリド 1.64 mmol/L（基準範囲：<1.70）であった。

2018 年 5 月 31 日，10：30，クレアチニンは 254 μmol/L，総ビリルビンは 6 μmol/L，直接ビリルビンは 2 μmol/L，ALT は 14 IU/L，AST は 10 IU/L，アルカリホスファターゼは 82 IU/L，eGFR は 21 mL/分であった。

治験薬の投与は継続された。

治験担当医師は，治験薬と急性腎不全，尿閉及び肝機能障害との間に因果関係はないと評価した。治験担当医師は，治験薬への曝露期間に対して急性腎不全が発現したことと，治験薬の投与が継続されたにもかかわらず，急性腎不全が消失したことに妥当な期間があると考慮した。治験薬の投与は継続されたが，肝機能障害は消失した。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と急性腎不全，尿閉及び肝機能障害との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392056006

重篤な有害事象名：失神（神経調節性失神），十二指腸潰瘍（十二指腸潰瘍）

被験者背景：66 歳，男性

既往症：なし

合併症：高尿酸血症，高血圧，狭心症，胃潰瘍，糖尿病，慢性腎不全

併用薬：フロセミド，フェブリク，バイアスピリン，アジルサルタン，アムロジピンベシル酸塩，ジゴシン，カンデサルタン，スピロノラクトン，カルベジロール，一硝酸イソソルビド，エリキュース，タケキャブ

2019 年 1 月 25 日，インフォームド・コンセントを取得した。2019 年 2 月 18 日，患者をランダム化割付けし，同日，治験薬の投与を開始した。十二指腸潰瘍発現前の治験薬の最終投与日は，2019 年 2 月 21 日であった。

2019 年 2 月 21 日，患者に高度の十二指腸潰瘍が発現した。入院が必要なものであるため，重篤と考えられた。同日，患者は緊急治療室を受診し，上腹部痛を訴えた。同日，血液サンプルを採取し，腹部超音波検査，心エコー検査，腹部コンピュータ断層撮影（CT）及び心電図（ECG）も実施した。患者は胆石仙痛と診断され，消化器内科に紹介された。

2019 年 2 月 22 日，患者は消化器内科を受診した。腹部超音波検査及び腹部磁気共鳴画像法（MRI）が予定され，同日，十二指腸潰瘍に対して，スコポラミンブチルブロマイドによる治療が行われた。2019 年 2 月 28 日，心窩部痛は改善せず，アセトアミノフェンを開始した。

2019 年 3 月 1 日，胃内視鏡検査を施行し，患者は十二指腸潰瘍と診断された。患者は治療目的で入院し，食物及び水分の摂取は禁止となった。同日，治験薬の投与は中止された。

2019 年 3 月 2 日，疼痛は改善した。手術は行われなかったが，穿孔と診断された。十二指腸潰瘍の一連の症状である穿孔と腹膜炎のため，抗生剤治療を開始した。2019 年 3 月 3 日，外科医の意見に基づき，緊急手術は推奨されなかった。治療を継続した。2019 年 3 月 7 日，CT を施行し，血液サンプルを採取した。白血球（WBC）は 15.4 10^3/μL から 3.8 10^3/μL に減少した。2019 年 3 月 13 日，内服薬の投与を再開した。2019 年 3 月 15 日，食事の摂取を開始した。2019 年 3 月 16 日，抗生剤の投与が終了した。2019 年 3 月 18 日，CT で浮腫の改善が認められた。2019 年 3 月 25 日，胃内視鏡検査を施行したところ，十二指腸潰瘍は改善した。

2019 年 3 月 26 日，治験薬の投与を再開した。

神経調節性失神発現前の治験薬の最終投与日は 2019 年 3 月 30 日であった。

2019 年 3 月 30 日，患者は十二指腸潰瘍から回復した。同日，患者は退院した。

2019 年 3 月 31 日，患者に軽度の神経調節性失神が発現した。入院が必要なものであるため，重篤と考えられた。同日，患者より暗黒感及び嘔吐の訴えがあり，血液サンプルを採取した。ECG 及び腹部 CT を施行した。有意な変化は認められなかった。患者は神経調節性失神と診断され，経過観察のため入院した。神経介在性失神に対して治療が行われた。2019 年 4 月 1 日，症状は改善した。2019 年 4 月 1 日，患者は神経調節性失神から回復した。症状は改善し，同日，患者は退院した。

十二指腸潰瘍の発現後，治験薬の投与を中止した。神経調節性失神の発現後も治験薬の投与は継続された。

治験担当医師は，治験薬と十二指腸潰瘍及び神経調節性失神との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。神経調節性失神は偶発的なものであった。

規制当局への報告を目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬投与と十二指腸潰瘍及び神経調節性失神との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392057003

重篤な有害事象名：慢性心不全（慢性心不全増悪）

被験者背景：69 歳，男性

既往症：なし

合併症：なし

併用薬：なし

2018 年 6 月 1 日，患者をランダム化割付けし，同日 10：36，治験薬の投与を開始した。

慢性心不全増悪発現前の治験薬の最終投与日は 2020 年 3 月 1 日であった。同日 11：00，治験薬の投与は中止された。慢性心不全増悪は治験薬による治療終了後に発現した。

2020 年 3 月 23 日，患者に慢性心不全増悪が発現した。医学的に重要なものであるため，重篤と考えられた。2020 年 4 月 6 日，検査結果にて心不全増悪を認めた。本報告の 2 週間前，患者は自覚症状があった。慢性心不全増悪に対し治療が行われた。2020 年 4 月 27 日，患者は来院した。治験薬の効果により，心不全の症状は改善した。同日，患者は慢性心不全増悪から回復した。

治験薬の投与状況は非該当であった。

治験担当医師は，治験薬と慢性心不全増悪との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と慢性心不全増悪との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392057005

重篤な有害事象名：頭蓋内動脈瘤（脳動脈瘤，非破裂性）

被験者背景：65 歳，男性

既往症：脳卒中

合併症：なし

併用薬：なし

2018 年 8 月 6 日，患者をランダム化割付けし，同日 11：00，治験薬の投与を開始した。脳動脈瘤，非破裂性発現前の治験薬の最終投与日は 2020 年 2 月 17 日であった。

2020 年 2 月 17 日，患者に脳動脈瘤，非破裂性が発現した。医学的に重要なものであるため，重篤と考えられた。2020 年 2 月 18 日，術後の経過観察目的で，患者は来院した。検査の結果，動脈瘤の増加が確認された。脳動脈瘤，非破裂性に対して治療が行われた。

2020 年 3 月 15 日，11：00，治験終了のため治験薬の投与を中止した。

2020 年 3 月 16 日，治験薬投与終了（EOT）を実施した。2020 年 4 月 8 日，フォローアップを実施した。2020 年 4 月 19 日，患者は治療のため入院した。2020 年 4 月 20 日，コイル塞栓術を施行した。2020 年 4 月 25 日，患者は脳動脈瘤，非破裂性から回復し，同日，退院した。

治験薬の投与は継続された。

治験担当医師は，治験薬と脳動脈瘤，非破裂性との因果関係について合理的な可能性はないと評価した。

規制当局への報告目的のため，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と脳動脈瘤，非破裂性との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392059001

重篤な有害事象名：譫妄（譫妄）

被験者背景：88 歳，男性

既往症：発作性心房細動

合併症：高血圧，2 型糖尿病，肺炎，高コレステロール血症，便秘，不眠症

併用薬：タケプロン，クレストール，ブロプレス，メインテート，ラシックス，アムロジピン，センノシド，ロゼレム，ベルソムラ

過去に使用された医薬品：バイアスピリン，リクシアナ

2017 年 4 月 20 日，患者は心不全と診断された。

2018 年 3 月 15 日，患者をランダム化割付けし，同日 10：45，治験薬の投与を開始した。譫妄発現前の治験薬の最終投与日は 2019 年 4 月 10 日であった。

2019 年 4 月 10 日，16：35，患者は肺炎（増悪）を発現した。肺炎（増悪）は，入院が必要なものであるため，重篤と考えられた。また，肺炎（増悪）はアウトカムイベントと判断された。患者が来院し，血液検査を施行したところ，白血球（WBC）及び C 反応性蛋白（CRP）の増加が認められた。コンピュータ断層撮影（CT）では浸潤影が認められた。市中肺炎により入院が確定された。胸膜炎の発症は肺炎と関連しており，抗生物質治療を開始した。2019 年 4 月 10 日，ソルデム 3A 500 mL/日及びスルバシリン 3 g 9 mL/日を静注投与した。2019 年 4 月 11 日，アスベリン 60 mg 錠 1 日 1 回の経口投与を開始した。2019 年 4 月 12 日までソルデム 3A を投与し，同日，生理食塩水 60 mL/日の静脈内投与, ロキソマリン 180 mg 錠 1 日 1 回の経口投与, レバメピド 300 mg 錠 1 日 1 回の投与を開始した。肺炎に対して，上記の薬剤をすべて投与した。

2019 年 4 月 15 日，05：43，患者は軽度の譫妄を発現した。医学的に重要なものであるため，重篤と考えられた。患者はドレーンを自力で抜去したが，自分の行動を思い出せなかった。同日 11：40，呼吸器科医は臨床試験スタッフに連絡した。アスベリンを 2019 年 4 月 17 日まで，ロキソマリン及びレバミピドを 2019 年 4 月 22 日まで投与し，2019 年 4 月 23 日，スルバシリン及び生理食塩水の投与を中止した。これらの薬剤はすべて肺炎の治療のため投与された。譫妄に対する治療は行われなかった。2019 年 4 月 24 日，肺炎の回復が確認されたため，患者は退院した。2019 年 4 月 24 日，10：23，譫妄を引き起こしたストレスが排除されたため，患者は譫妄から回

復した。2019 年 5 月 9 日，10 : 27，胸部 X 線所見での肺炎像の消失及び CRP 値の正常化により，肺炎の回復が確認された。

治験薬の投与は継続された。

治験担当医師は，治験薬と譫妄との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。譫妄は肺炎による入院中に発現したと考えられた。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と譫妄との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392061001

重篤な有害事象名：心不全（心不全増悪）

被験者背景：77 歳，男性

既往症：感冒

合併症：拡張型心筋症，萎縮性胃炎，両下肢痙攣，耐糖能異常，狭心症，脂質異常症

併用薬：アスピリン（アセチルサリチル酸），ランソプラゾール，ペリドプリルエルブミン，アトルバスタチン，カルベジロール，トリクロルメチアジド，アゾセミド，フランドル，スピロノラクトン，芍薬甘草湯

過去に使用された医薬品：龍角散

2018 年 5 月 15 日，スクリーニング（Scr）テストの同意書を取得した。

2018 年 6 月 12 日，患者をランダム化割付けし，同日 12：25，治験薬の投与を開始した。

2018 年 11 月 13 日，Visit 5 の来院時，脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）／化学発光免疫測定法（CLIA）値は 43.5 pg/mL であった。

2019 年 1 月 22 日，09 : 56，患者に軽度の心不全増悪（1 回目）が発現した。医学的に重要なものであるため，重篤と考えられた。患者に下肢浮腫が発現した。同日，Visit 6 の来院時，院内臨床検査にて BNP／CLIA 値は f 122.3 pg/mL であった。BNP 値の悪化により慢性心不全の軽度増悪が認められたと判断され，下肢浮腫の発現が認められた。心不全増悪（1 回目）に対する治療は行われなかった。

2019 年 3 月 26 日，Visit 7 の来院時，院内臨床検査にて BNP／CLIA 値は 159.3 pg/mL であり，前回よりも高値であった。体重は 72.9 kg と前回（2019 年 1 月 29 日）の測定値を 400 g 上回り，軽度の増加が認められた。

2019 年 6 月 4 日, Visit 8 の来院時, 院内臨床検査にて BNP／CLIA 値は 129.4 pg/mL に改善した。体重は 70.8 kg で，下肢浮腫の改善も認められた。下肢浮腫，体重減少，BNP／CLIA 値低下の改善から，慢性心不全の軽度増悪は改善したと判断した。同日 10 : 10，患者は心不全増悪（1 回目）から回復した。

2019 年 10 月 1 日，Visit 9.1 の来院時，院内臨床検査にて BNP／CLIA 値は 142.3 pg/mL であった。

2020 年 1 月 21 日，10 : 14，患者に軽度の心不全増悪（2 回目）が発現した。医学的に重要なものであるため，重篤と考えられた。同日，Visit 10 の来院時，院内臨床検査にて BNP／CLIA 値は 274.7 pg/mL であった。BNP 値の上昇及び下肢浮腫の増悪により，慢性心不全の軽度増悪が認められた。2020 年 3 月 17 日，院内臨床検査にて BNP／CLIA 値は 828.9 pg/mL と BNP は増加し，下肢浮腫は残存していたが，薬剤は変更せず，減塩指示にて経過観察を行った。2020 年 4 月 21 日，院内臨床検査にて BNP／CLIA 値は 275.6 pg/mL であった。慢性心不全の回復は，塩分減量及び服薬遵守による BNP 及び下肢浮腫の改善によるものと判断した。心不全増悪（2 回目）に対する治療は行われなかった。同日，09：40，患者は心不全増悪（2 回目）から回復した。

治験薬の投与は継続された。しかしながら，2020 年 3 月 16 日，10：00 に治験薬の投与を中止したと報告された。

治験担当医師は，治験薬と心不全増悪（1 回目及び 2 回目）との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。自覚症状は不良であったが，血清 BNP 値のわずかな上昇と軽度の痙攣及び浮腫が認められた。提供された根拠は，病歴を考慮すると，軽度の心不全増悪は冬による寒冷刺激に起因する可能性がある。薬剤の追加や投与量の変更を必要としたのは増悪エピソードではなかったため，処方変更はなく経過観察を要した。心不全増悪（2 回目）については，患者は職場で一泊する機会が多かった。そのため，年末の過重労働が主な要因と考えられた。冬の寒さが厳しく，末梢血管収縮に伴う負荷の増加も関与していると考えられた。さらに，飲酒や塩分の多い食事に関するエピソードもあり，塩分の過剰摂取も悪化要因と考えられた。上記の理由により心不全増悪（2 回目）が発現したと考えられ，治験薬との因果関係は否定できる。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と心不全増悪（1 回目及び 2 回目）との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392061002

重篤な有害事象名：慢性心不全（慢性心不全増悪）

被験者背景：75 歳，男性

既往歴：上部内視鏡検査

合併症：胸骨骨折，発作性心房細動，不眠症，萎縮性胃炎，結腸憩室症，内痔核，骨粗鬆症，大動脈弁置換，腰痛

併用薬：エナラプリルマレイン酸塩，カルベジロール，アミオダロン塩酸塩，アゾセミド，リクシアナ

過去に使用された医薬品：ブロチゾラム，MS，センノシド，モビプレップ，ペチジン塩酸塩，ナロキソン塩酸塩，エディロール，リセドロン酸ナトリウム

2018 年 7 月 18 日，コアスクリーニングの同意を取得した。

2018 年 8 月 8 日，患者をランダム化割付けし，同日 12：40，治験薬の投与を開始した。

2019 年 5 月 29 日，11：14，患者に慢性心不全増悪（駆出率低下を伴う慢性心不全増悪）が発現した。慢性心不全増悪は医学的に重要であり，重篤と考えられた。同日，Visit 7 の来院時，院内臨床検査にて脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）/臨床検査改善（CLIA）値 925.3 PG/Midline（ML）の増加を認めた。直近の院内臨床検査にて BNP/CLIA 値は 599.2 PG/ML であった。胸部 X 線で両側胸水を認め，慢性心不全増悪と判断された。2019 年 7 月 31 日，Visit 8 の来院時，臨床検査にて BNP/CLIA 値 315.8 PG/ML と数値に改善が認められた。胸部レントゲンにて胸水及び浮腫の消失を認め，駆出率低下を伴う慢性心不全増悪は軽快したと判断された。慢性心不全増悪に対して治療は行われなかった。2019 年 7 月 31 日，12：32，患者は回復した。

治験薬の投与は継続された。

治験担当医師は，治験薬と心不全慢性増悪との間に合理的な因果関係はないと評価した。患者に血清 BNP 値の増加を認め，胸部 X 線にて両側胸水を認めた。胸水が認められたため，慢性心不全増悪は塩分の過剰摂取によるものと考えられた。浮腫発現時の使用目的でアゾセミド 15 mg を追加し，経過観察を実施した。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と慢性心不全増悪との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392062002

重篤な有害事象名：肝障害（肝障害），譫妄（譫妄），くも膜下出血（外傷性くも膜下出血），慢性腎臓病（慢性腎不全の悪化），外傷性骨折（外傷性骨折）

被験者背景：77 歳，男性

既往症：なし

合併症：心房細動，血小板減少症，虚血性心疾患，アルコール摂取，呼吸困難，体重増加，慢性腎臓病，不眠症，良性前立腺肥大症，高脂血症，慢性胃炎，便秘，逆流性食道炎，尿路感染症，ジスキネジア，過活動膀胱

併用薬：バイアスピリン，イグザレルト，ランソプラゾール，スピロノラクトン，ナフトピジル，プラバスタチンナトリウム，フロセミド，スルピリド，ベタニス，ブロチゾラム，マグミット，アルロイド G，デゾラム，サムスカ，ベシケア，レボフロキサシン，ドブポン，ラクテック，セレネース，ベルソムラ

2013 年 9 月，患者に心不全が認められた。

2018 年 1 月 11 日，患者は治験に登録され，Visit 1（V1）の来院を実施した。2018 年 1 月 31 日，Visit 2（V2）の来院を実施した。患者をランダム化割付けし，同日 10：00，治験薬の投与を開始した。

2018 年 10 月 2 日，16：26，患者に中等度の肝障害及び心不全の悪化が発現した。入院が必要なものであり，医学的に重要なものであるため，重篤と考えらえた。また，心不全の悪化はアウトカムイベントと判断された。患者は，腰痛，悪心の症状のため他院を受診し，心不全の疑いで当院に来院した。患者は，心不全の悪化のため入院した。さらに肝障害の所見が確認されたと報告された。胸部 X 線の結果，肺うっ血及び心拡大（心胸比［CTR］67%）を認めた。胸部コンピュータ断層撮影（CT）の結果，右胸水を認め，血液検査の結果は，トロポニン 0.115（基準値：0～0.026），脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）1116.6 pg/mL（基準値：0～18.4）であった。肝機能検査値は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）479 U/L（基準値：13～33），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）350 U/L（基準値：8～42），総ビリルビン（T-Bil）1.8 mg/dL（基準範囲：0.2～1.2）及びガンマグルタミルトランスペプチダーゼ（γ-GT）66 U/L（基準範囲：10～47）であった。肝障害及び心不全の悪化に対して，フロセミド注射液 20 mg 及びドブポン注射液 0.3%シリンジ 50 mL の点滴投与による治療を開始した。同日，肝機能の低下は心不

全の悪化によるものと判断された。腎機能の低下が認められ，有害事象の慢性腎不全が発現した。同日，初回の血液サンプルのリフレックス検査が行われ，その結果は，アルカリホスファターゼ 273 U/L（基準範囲 : 115〜359），クレアチンキナーゼ（CRE）2.15 mg/dL（基準範囲 : 0.6〜1.1），乳酸脱水素酵素（LDH）1221 U/L（基準範囲 : 119〜229），白血球数（WBC）5.3 10^3μL（基準値 : 4.0〜8.5），赤血球数（RBC）2.94 10^6/μL（基準範囲 : 4.10〜5.50），血小板数 107 10^9/μL（基準範囲 : 130〜400），平均赤血球容積（MCV）99.7 fL（基準範囲 : 80.0〜94.0），平均赤血球ヘモグロビン（MCH）33.3 pg（基準範囲 : 30.0〜38.0），平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）33.4 g/dL（基準範囲 : 3.4〜38.0）であった。同じ検体を使用して，初回の採血サンプルのリフレックス検査を再度行うことはできず，推定糸球体濾過量（eGFR）は 24.1（基準値 : 60〜）であった。腹部 CT 所見では腎萎縮を認めなかった。直接ビリルビン，アセトアミノフェン値，ハプトグロビン，全血球数，好中球，リンパ球，単球，好酸球，好塩基球，網状赤血球数の検査は実施されなかった。2018 年 10 月 2 日以来，患者はアルコールを摂取しなかった。肝障害に対し治験薬に取られた処置として，治験薬の投与は継続された。

2018年10月3日, 初回の血液サンプルのリフレックス検査が行われ, ALT 582 U/L, AST 665 U/L, 直接ビリルビン 1.1 mg/dL（基準範囲 : 0.0〜0.4）, アルカリホスファターゼ 284 U/L, CRE 2.07 mg/dL, LDH 975 U/L, WBC 5.0 10^3/μL, アセトアミノフェン値, RBC 3.09 10^6/μL, 血小板 106 10^3/μL, MCV 101.0 fL, MCH 33.7 pg, MCHC 33.3 g/dL であり，ハプトグロビン，全血球数，好中球，リンパ球，単球，好酸球，好塩基球，網状赤血球数の検査は実施されなかった。身体的診察では，発疹，皮膚及び強膜の黄疸，びまん性及び右上腹部の腹部圧痛，肝腫大，脾腫，ラ音などの肺音，心音異常，末梢性浮腫，頚静脈拡張，最近の腹囲増加などの腹水の徴候は認められなかった。患者の体重は 63.9 kg に増加していた。患者の血圧は 96/53 水銀柱ミリメートル（mmHg），体温は 36.3°C，心拍数又は脈拍数は 70/分であった。呼吸困難及び断続性ラ音などの肺音を認めた。ALT 532 U/L（基準範囲 : ≤41），AST 562 U/L（基準範囲 : ≤37），アルカリホスファターゼ 91 U/L（基準範囲 : 40〜129），T-Bil 27 μmol/L（基準範囲 : ≤21），直接ビリルビン 11 μmol/L（基準範囲 : 0〜5），LDH 805 U/L（基準範囲 : ≤250），CRE 203 UI/L（基準範囲 : 39〜308），WBC 4.9 × 10^9/L（基準範囲 : 4.1〜12.3），好中球 3.68 × 10^9/L（基準範囲 : 2.03〜8.36），リンパ球 0.51 × 10^9/L（基準範囲 : 1.02〜3.36），単球 0.66 × 10^9/L（基準範囲 : 0.18〜0.90），好酸球 0.04 × 10^9/L（基準範囲 : 0〜0.56），好塩基球 0.00 × 10^9/L（基準範囲 : 0〜0.17），RBC 3.0 × 10^{12}/L（基準範囲 : 4〜5.8），血小板 111 × 10^9/L（基準範囲 : 140〜450），MCV 106 fL（基準範囲 : 79〜97），MCH 34 pg/cell（基準範囲 : 26〜34），MCHC 317 g/L（基準範囲 : 310〜370），網状赤血球数 60.0 × 10^9/L（基準範囲 : 13.5〜123），アルブミン 41 g/L（基準範囲 : 35〜52），国際標準比（INR）2.82（基準範囲 : 0.80〜1.2），セルロプラスミン 300 mg/L（基準範囲 : 180〜360），α-1 アンチトリプシン 1.40 g/L（基準範囲 : 0.83〜1.99），トランスフェリン 2.47 g/L（基準範囲 : 2〜3.6），アミラーゼ 47 U/L（基準範囲 : 28〜100），リパーゼ 50 U/L（基準範囲 : 13〜60），空腹時血糖 10.7 mmol/L（基準範囲 : 4.6〜6.4），コレステロール 3.55 mmol/L（基準範囲 : <5.18），トリグリセリド 0.85 mmol/L（基準範囲 : <1.7），甲状腺刺激ホルモン（TSH）1.59 mIU/L（基準範囲 : 0.55〜4.78）であった。

免疫学的検査にて, 患者は A 型肝炎の抗免疫グロブリン M（IgM）, B 型肝炎表面抗原（HbsAg）, 及び C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体に対して陰性であった。同日，肝硬変の病因となる肝硬変, 門脈圧亢進，消化管静脈瘤，肝病変又は肝細胞癌，ウイルス肝炎，非アルコール性脂肪性肝炎（脂肪肝），ジルベール症候群，錯乱や失見当識などの精神状態の悪化などの脳症の徴候及び症状, 眠気（傾眠），傾眠状態，羽ばたき振戦（固定姿勢保持困難），ヘモクロマトーシス，胆石及び膵疾患などの胆道疾患，斑状出血，皮膚の過剰な挫傷，上部，下部消化管出血及び原因不明の消化管出血，鎌状赤血球症などの溶血性疾患は認められなかった。門脈血栓症，肝合成，第 II，VII，IX，X 因子，アンチトロンビン（ATIII）及びグルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症は不明であった。患者は新鮮感染によるウイルス様疾患，直近の熱帯地域への渡航歴，マラリア，トリパノソーマ症, 住血吸虫症などの感染症及びアレルギーに罹患していなかった。1 型糖尿病, 2 型糖尿病, 過去 3 カ月以内の輸血，自己免疫障害，娯楽薬使用，3 カ月以上の特別食，野生のキノコの採取のような肝毒素への環境曝露は認められなかった。疲労，嘔吐，右上腹部痛の症状はなかった。患者に悪心の症状が認められた。2018 年 10 月 5 日，ALT 322 U/L，AST 122 U/L，アルカリホスファターゼ 252 IU/L，T-Bil 1.6 mg/dL，LDH 327 U/L，CRE 111 IU/L（基準範囲：62～287），WBC 7.7 × 10^3/μL, RBC 2.93 × 10^6/μL, 血小板 133 × 10^3/μL, MCV 100.3 fL, MCH 33.4 pg, MCHC 33.3 g/dL であった。2018 年 10 月 9 日，ALT 144 U/L，AST 30 U/L，アルカリホスファターゼ 224 IU/L，T-Bil 1.2 mg/dL, LDH 213 U/L, CRE 46 IU/L, WBC 4.8 × 10^3/μL, RBC 3.28 × 10^6/μL, 血小板 144 × 10^3/μL, MCV 101.5 fL，MCH 33.5 pg，MCHC 33.0 g/dL であった。2018 年 10 月 10 日，心不全の改善傾向が認められた。点滴による治療は終了した。尿道カテーテルの抜去後から頻尿を認め，過活動膀胱の悪化と診断され, ALT 100 U/L, AST 26 U/L, アルカリホスファターゼ 68 IU/L, T-Bil 14 μmol/L, 直接ビリルビン 6 μmol/L，CRE 47 IU/L であった。2018 年 10 月 12 日，ALT 81 U/L，AST 38 U/L，アルカリホスファターゼ 212 IU/L, T-Bil 1.5 mg/dL, LDH 282 U/L, CRE 102 IU/L, WBC 5.3 × 10^3/μL, RBC 2.95 × 10^6/μL，血小板 171 × 10^3/μL，MCV98 fL，MCH 32.9 pg，MCHC 33.6 g/dL，アルブミン 3.8 g/dL（基準範囲：3.9～4.9）であった。

2018 年 10 月 15 日，11：00，患者に中等度の慢性腎不全の悪化が発現した。医学的に重要であり，入院期間の延長が必要なものであるため，重篤と考えらえた。慢性腎不全の悪化に対する治療が行われた。同日，15：30，患者に中等度の譫妄が発現した。医学的に重要であり，入院が必要なものであるため，重篤と考えらえた。患者は精神科を受診し，譫妄と診断された。ゾルピデム，スルピリド，ブロチゾラムの投与が中止され，トラゾドンの投与が開始された。譫妄に対する治療が行われた。同日，点滴による治療は終了した。頻尿による活動量増加に起因する心不全の再発，肝障害の再発，慢性腎不全の悪化を認めた。夜間に頻繁にトイレに行くことにより，不眠症状が悪化した。同日, AST 708 U/L, ALT 712 U/L, T-Bil 2.7 mg/dL, γ-GT 58 U/L, LDH 1924 U/L, CRE 3.04 mg/dL，eGFR 16.5，アルカリホスファターゼ 277 U/L，CRE 288 U/L，WBC 7.7 × 10^3/μL, RBC 2.98 × 10^6/μL，血小板 166 × 10^3/μL，MCV 99.3 fL，MCH 33.2 pg，MCHC 33.4 g/dL，アルブミン 3.9 g/dL であった。2018 年 10 月 16 日，ALT 956 U/L，AST 694 U/L，アルカリホスファターゼ

268 IU/L，T-Bil 1.3 mg/dL，LDH 970 U/L であった。患者の体重は 61 kg であった。飲酒量は 350 mL（5%, 毎日）であった。患者は, 正常値以上の INR, 活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）, プロトロンビン時間（PT），血清アルブミン，血小板減少を有していた。同日，ALT 878 U/L，AST 673 U/L，アルカリホスファターゼ 84 IU/L，直接ビリルビン 10 μmol/L，LDH 857 U/L，CRE 159 IU/L であった。2018 年 10 月 18 日，ALT 489 U/L，AST 134 U/L，アルカリホスファターゼ 247 IU/L，T-Bil 1.1 mg/dL，LDH 293 U/L，CRE 107 IU/L，WBC 4.7 × 10^3/μL，RBC 3.26 × 10^6/μL，血小板 159 × 10^3/μL，MCV 100 fL，MCH 32.5 pg，MCHC 32.5 g/dL，アルブミン 3.6 g/dL であった。2018 年 10 月 22 日, ALT 202 U/L, AST 60 U/L, アルカリホスファターゼ 215 IU/L, T-Bil 1.4 mg/dL, LDH 238 U/L, WBC 4.8 × 10^3/μL, RBC 3.46 × 10^6/μL, 血小板 104 × 10^3/μL, MCV 98.6 fL, MCH 32.7 pg, MCHC 33.1 g/dL，アルブミン 3.7 g/dL であった。2018 年 10 月 23 日，ALT 147 U/L，AST 52 U/L，アルカリホスファターゼ 66 IU/L，T-Bil 19 μmol/L，直接ビリルビン 8 μmol/L であった。2018 年 10 月 26 日，ALT 82 U/L，AST 28 U/L，アルカリホスファターゼ 236 IU/L，T-Bil 1.8 mg/dL，LDH 236 U/L，CRE 30 U/L，WBC 5.8 × 10^3/μL，RBC 3.33 × 10^6/μL，血小板 104 × 10^3/μL，MCV 99.1 fL，MCH 33 pg，MCHC 33.3 g/dL，アルブミン 3.5 g/dL であった。2018 年 10 月 29 日，ALT 50 U/L，AST 27 U/L, アルカリホスファターゼ 233 IU/L, T-Bil 1.0 mg/dL, LDH 213 U/L, WBC 3.6 × 10^3/μL，RBC 3.21 × 10^6/μL，血小板 123 × 10^3/μL，MCV 98.4 fL，MCH 33 pg，MCHC 33.5 g/dL，アルブミン 3.4 g/dL であった。2018 年 10 月 30 日, ALT 49 U/L, AST 32 U/L, アルカリホスファターゼ 76 IU/L, T-Bil 13 μmol/L，直接ビリルビン 6 μmol/L。2018 年 11 月 5 日，ALT 31 U/L，AST 24 U/L，アルカリホスファターゼ 234 IU/L, T-Bil 1.1 mg/dL, LDH 216 U/L, WBC 4.1 × 10^3/μL, RBC 3.43 × 10^6/μL, 血小板 82 × 10^3/μL, MCV 98.5 fL, MCH 33.5 pg, MCHC 34 g/dL, アルブミン 3.7 g/dL, γ-GT 36 U/L, CRE 1.45 mg/dL，eGFR 37.1 であった。2018 年 11 月 6 日，ALT 28 U/L，AST 25 U/L，アルカリホスファターゼ 67 IU/L，T-Bil 13 μmol/L，直接ビリルビン 6 μmol/L であった。2018 年 11 月 9 日，門脈圧亢進症などの肝硬変の病因，消化管静脈瘤，肝病変及び肝細胞癌，ウイルス肝炎，非アルコール性脂肪性肝炎（脂肪肝），ジルベール症候群は認められず，門脈血栓症についても不明であった。錯乱及び失見当識などの精神状態の悪化，眠気（傾眠），傾眠状態，羽ばたき振戦（固定姿勢保持困難）などの脳症の徴候及び症状は認められなかった。ヘモクロマトーシス，胆石及び膵疾患などの胆道疾患は認められなかった。肝合成については，第 II，VII，IX，X 因子が基準範囲未満であるか，INR，APTT，プロトロンビン時間（PT）は基準範囲以上であるか，ATIII は基準範囲未満であるかは不明だった。血清アルブミンは基準範囲未満であった。血小板減少も認められたが，斑状出血及び皮膚の過剰な挫傷は認められなかった。上部，下部消化管（GI）出血，原因不明の GI 出血，鎌状赤血球症などの溶血性疾患もなく，グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症は不明であった。患者は新鮮感染によるウイルス様疾患，直近の熱帯地域への渡航歴，マラリア，トリパノソーマ症，住血吸虫症などの感染症及びアレルギーに罹患していなかった。1 型糖尿病，2 型糖尿病，過去 3 カ月以内の輸血，自己免疫障害，娯楽薬使用，3 カ月以上の特別食，野生のキノコの採取のような肝毒素への環境曝露は認められなかった。患者に悪心，嘔吐，右上腹部痛の症状はなかった。身体的診察では，発疹及び黄疸は認められなかった。腹部圧痛，肝腫大，脾腫は認められなかった。血圧は 98/56 mmHg，体温は 36.3°C，心拍数（脈拍数）は 58/分で

あった。断続性ラ音やラ音などの肺音，心音異常，末梢性浮腫，頚静脈拡張，最近の腹囲増加及び体重増加などの腹水の徴候も認められなかった。患者の体重は 58 kg であった。心不全の回復により，肝うっ血が改善した。肝うっ血の改善により肝機能低下が回復した。身体症状の改善，薬剤の調節による不眠症の改善，譫妄の改善が認められた。腎機能検査値も改善した。2018 年 11 月 9 日，患者は肝障害，譫妄，慢性腎不全の悪化から回復し，退院した。慢性腎不全の悪化及び譫妄に対し治験薬の投与は継続された。

2019 年 1 月 3 日，09：00，治験薬の投与が中止された。

2019 年 1 月 3 日，17：40，患者に中等度の外傷性くも膜下出血及び中等度の外傷性骨折が発現した。入院が必要なものであるため，重篤と考えらえた。本事象の詳細は，左外傷性骨折として記述された。患者は自宅で転倒し，救急車で病院に搬送され，入院した。頭部及び腹部 CT の画像検査にて，くも膜下出血及び左 7～8 の外傷性骨折を認めた。安静及び治療のため，患者は入院した。グラスゴーコーマスケール（GCS）などの神経学的スケールの結果は，E4V4M6 であった。ラクテック 500 mL（80 mL/h）の静注点滴及びファモチジン 20 mg の静注点滴（i.v.）が開始された。頭部出血拡大時に外科手術が検討され，薬剤の投与及び飲食をすべて中止した。症状は未回復であったが，寛解が認められた。外傷性骨折に対する治療は行われなかった。くも膜下出血に対する治療は行われた。

2019 年 1 月 10 日，09：00，治験薬の投与が再開された。

2019 年 1 月 20 日，12：29，患者は外傷性くも膜下出血から回復した。治験責任医師（PI）は，患者が 2019 年 1 月 20 日に退院した旨の情報を入手した。

2019 年 1 月 20 日，21：03，患者に中等度の起立性低血圧が発現した。入院が必要なものであるため，重篤と考えらえた。起立性低血圧及び悪心が認められた。血圧は 95/36，脈拍数は 65 であった。頭部 CT では出血性病変は認められなかった。起立性低血圧はアウトカムイベントと判断された。起立性低血圧に対する治療が行われた。

2019 年 2 月 15 日，10：56，患者は外傷性骨折から回復した。骨折部位の疼痛の訴えはなかった。2019 年 2 月 19 日，血圧は 101/64 であった。

2019 年 3 月 14 日，患者は起立性低血圧から回復した。

治験薬の投与は継続された。

治験担当医師は，治験薬とくも膜下出血，外傷性骨折，譫妄，肝障害及び慢性腎不全の悪化との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。心機能低下は慢性心不全によるものであり，生活習慣の悪化により偶発的に発症したと考えられた。肝機能低下は心不全の悪化によるものと考えられた。心不全の悪化に起因する血流量の減少により，慢性腎不全の悪化が発現した。慢性腎不全の悪化は身体症状の発現及び悪化により発症したと判断された。治験薬の薬理作用，くも膜下出血を誘発する要因を検討するのは困難であること，転倒は加齢による身体機能の低下に起因するものであったことから，くも膜下出血の因果関係は否定できると判断された。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬とくも膜下出血，外傷性骨折，譫妄，肝障害及び慢性腎不全の悪化との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392062008

重篤な有害事象名：糖尿病（糖尿病増悪），心不全（心不全増悪）

被験者背景：56 歳，男性

既往症：なし

合併症：糖尿病，高尿酸血症，胆石，脂質異常症

併用薬：バイアスピリン，ネキシウム（エソメプラゾールマグネシウム），フロセミド，アゾセミド，スピロノラクトン，ビソプロロールフマル酸塩，ピモベンダン，フェブリク，ウルソデオキシコール酸，ワルファリン，ロスバスタチン，イニシンク，メトグルコ，ノボラピッドミックス，インスリングラルギン BS

2018 年 9 月 5 日，患者は本試験に登録され，Visit 1 を実施した。

2018 年 9 月 26 日，Visit 2 を実施し，患者をランダム化割付けした。同日 11：20，治験薬の投与を開始した。

2018 年 9 月 26 日，患者の血糖（BS）は 145 mg/dL（基準範囲：73～109 mg/dL），糖化ヘモグロビン（HbA1c）National Glycohemoglobin Standardization Program 値（NGSP）は 8.0%（基準範囲：4.9～6.0%），体重は 64.5 kg であった。

2018 年 10 月 17 日，病院検査値は，BS 186 mg/dL，HbA1c（NGSP）8.8%，体重 60.8 kg であった。

2018 年 11 月 21 日，10：09，患者に中等度の糖尿病増悪（糖尿病の悪化）が発現した。糖尿病増悪は入院が必要なものであるため，重篤と考えられた。同日，患者は Visit 3 を実施し，病院検査値は BS 202 mg/dL，HbA1c（NGSP）9.0%，体重 60.5 kg であった。糖尿病が悪化し，血糖コントロール目的で入院が必要であったが，患者は便宜上の理由で入院を拒否した。糖尿病増悪に対して治療が行われた。

2018 年 12 月 19 日，Visit 4 の来院時，院内検査にて BS は 238 mg/dL，HbA1c（NGSP）は 9.5%，体重は 60.5 kg であった。2019 年 1 月 30 日，BS は 259 mg/dL，HbA1c（NGSP）は 11.0%，体重は 60.4 kg であった。2019 年 3 月 6 日，Visit 5 の来院時，BS は 246 mg/dL，HbA1c（NGSP）は 10.6%，体重は 61.0 kg であった。トルリシティ皮下注アテオス 0.75 mg/日及びメトグルコ 750 mg/日の投与を開始した。

2019 年 5 月 8 日，Visit 6 の来院時，BS は 402 mg/dL，体重は 59.3 kg であった。トルリシティ皮下注アテオス 0.75 mg/日を中止した。

2019 年 5 月 20 日，BS は 406 mg/dL，体重は 68.4 kg であった。インスリンを導入するため，入院した。2019 年 5 月 21 日，BS は 328 mg/dL（基準値：73～109 mg/dL），血清 C ペプチドは 3.71（基準値：0.61～2.09 ng/mL），インスリンは 2.88（基準値：1.84～12.2 μIU/mL）であった。

2019 年 5 月 22 日，ノボラピッド注イノレット及びインスリングラルギン BS 注を開始した。病院検査値は，C ペプチド量 30.3（基準値：29.2～167 μg/日）であった。2019 年 5 月 27 日，抗 GAD 抗体は 5.0 未満（基準値：～5.0 U/mL），インスリン抗体は 0.4 未満（基準値：～0.4 U/mL）であった。

2019 年 5 月 28 日，メトグルコ 750 mg/日を追加し，1 日量を 750 mg から 1500 mg に増量した。

2019 年 6 月 3 日，患者は退院した。ノボラピッド注イノレットの単位数は 10-5-5-0，インスリングラルギン BS 注射液の単位数は 0-0-10-0 であった。症状は回復していなかったが，軽快していた。

2019 年 7 月 17 日，10：00，患者は糖尿病増悪から回復した。同日，BS は 164 mg/dL，HbA1c（NGSP）は 8.20%，体重は 61.2 kg であった。血中グルコース濃度は悪化前の値まで改善した。

2019 年 11 月 11 日，Visit 8.1 の来院時，患者の体重は 63.3 kg であった。

2020 年 1 月 14 日，10：59，患者に軽度の心不全増悪（心不全の悪化）が発現した。心不全増悪は医学的に重要なものであるため，重篤と考えられた。同日，患者は Visit 9.1 を実施し，体重

67.0 kg（+3.7 kg）の体重増加が認められた。同日，患者にニューヨーク心臓協会（NYHA）分類3の労作性呼吸困難が認められ，血清脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）は647.0 pg/mLであった。胸部X線にて軽度の肺うっ血を認めたが心拡大に顕著な変化はみられず，心電図（ECG）では洞調律及び心室性期外収縮が認められた。2020年3月11日，患者は治験薬投与終了（EOT）のため来院し，体重は65.5 kg（-1.5 kg），労作性呼吸困難は改善（NYHA分類：2），血清BNPは402.2 pg/mLであった。2020年4月7日，患者はフォローアップ（FU）のため来院し，それ以降心不全症状は認められず，脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント（NT-pro-BNP）は5792 pg/mLであった。心不全に対して治療は行われなかった。2020年4月7日，患者は心不全増悪から回復した。

治験薬の投与は継続された。

治験担当医師は，治験薬と糖尿病増悪及び心不全増悪との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。治験薬の作用機序から因果関係は否定できた。また，体重減少により，糖尿病に対する患者の意識が低下し，このことが過食の原因になった。正月祝いのため，患者は心不全に対する食事制限を行うことができず，そのため徐々に体重が増え始め，心不全が悪化した。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と糖尿病増悪及び心不全増悪との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392063001

重篤な有害事象名：脳出血（脳出血）

被験者背景：71歳，男性

合併症：糖尿病，高血圧性腎疾患，腎機能障害，アレルギー性結膜炎，アレルギー性鼻炎，脂質異常症，陳旧性心筋梗塞，高血圧

併用薬：ビソプロロールフマル酸塩，タケキャブ，アゾセミド，ニフェジピン，リバロ
過去に使用された医薬品：クレストール

2018年3月30日，患者をランダム化割付けし，同日10：20，治験薬の投与を開始した。脳出血発現前の治験薬の最終投与日は，2020年3月6日であった。同日11：00，治験薬の投与を中止した。脳出血は治験薬による治療終了後に発現した。

患者は，その他の被疑薬と考えられるエフィエント及びバイアスピリンも内服していた。

2020 年 3 月 26 日，患者に高度の脳出血が発現した。脳出血は，死亡により重篤と考えられた。07：10，患者は気を失った状態で発見され，緊急搬送された。頭部コンピュータ断層撮影（CT）の結果，左被殻出血，脳室穿孔及び水頭症が認められた。治療を実施したが，11：28，患者は脳出血により死亡した。剖検を実施した。

治験薬の投与状況は非該当であった。エフィエント及びバイアスピリンの投与状況は報告されなかった。

治験担当医師は，治験薬と脳出血との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。治験薬の投与終了から 2 週間以上経過していたため，治験薬との因果関係は否定できた。

治験担当医師は，エフィエント及びバイアスピリンと脳出血との間に因果関係がある合理的な可能性があると評価した。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と脳出血との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392064001

重篤な有害事象名：心不全（心不全増悪）

被験者背景：86 歳，男性

既往症：なし

合併症：高尿酸血症，不眠症，脊柱管狭窄症，前立腺肥大，便秘

併用薬：エナラプリル，カルベジロール，バイアスピリン，エソメプラゾール，マグネシウム，フェブキソスタット，ブロチゾラム，プレガバリン，メコバラミン，シロドシン，麻子仁丸，アゾセミド，ロスバスタチンカルシウム

2018 年 2 月 7 日，11：46，治験薬の投与を開始し，2020 年 3 月 3 日，10：30 まで投与した。

心不全増悪発現前の治験薬の最終投与日は，2020 年 3 月 3 日であった。心不全増悪は，治験薬による治療終了後に発現した。

2020 年 4 月 1 日，患者に心不全増悪が発現した。心不全増悪は，医学的に重要なものであるため，重篤と考えられた。患者に労作性呼吸困難増悪が認められた。胸部 X 線にて両側胸水を認め，アゾセミドを 30 mg/日から 60 mg/日に増量して治療を行った。アゾセミドの投与量を増量した 1

週間後，両側胸水は減少した。アゾセミド 60 mg をさらに 5 週間継続投与した。2020 年 5 月 13 日，最終的に胸水は消失し，同日，労作性呼吸困難増悪は軽快し，患者は心不全増悪から回復した。

治験薬の投与状況は非該当であった。

治験担当医師は，治験薬と心不全増悪との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と心不全増悪との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392064009

重篤な有害事象名：心不全（心不全増悪）

被験者背景：68 歳，男性

既往症：なし

合併症：心房細動，高尿酸血症，逆流性食道炎

併用薬：エナラプリル，フェブキソスタット，アゾセミド，ランソプラゾール，リバーロキサバン，トルバプタン，ビソプロロール

2019 年 3 月 12 日，患者をランダム化割付けし，同日 10：58，治験薬の投与を開始した。

心不全増悪発現前の治験薬の最終投与日は 2020 年 3 月 11 日であり，同日 10：00 に治験薬の投与は中止された。

2020 年 4 月 8 日，患者に軽度の心不全増悪が発現した。心不全増悪は，医学的に重要なものであるため，重篤と考えられた。患者に労作性呼吸困難増悪が認められた。フォローアップ来院時，胸部 X 線にて両側胸水が認められた。アゾセミドを 1 日 15 mg から 30 mg に増量した。2020 年 4 月 15 日，胸部 X 線にて胸水の消失が認められた。患者は労作性呼吸困難の軽減を報告した。したがって，患者は回復したと考えられた。心不全増悪に対して治療が行われた。不明日，患者は心不全増悪から回復した。

治験薬の投与状況は非該当であった。

治験担当医師は，治験薬と心不全増悪との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。治験担当医師は，治験薬の投与を中止した後に心不全増悪が発現したと述べた。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と心不全増悪との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392064013

重篤な有害事象名：イレウス（イレウス）

被験者背景：80 歳，男性

既往症：結腸瘻造設

合併症：結腸癌，高尿酸血症，高血圧，気管支喘息，前立腺肥大，慢性閉塞性肺疾患，紫斑

併用薬：フェブキソスタット，ビソプロロールフマル酸塩，ボノプラザンフマル酸塩，ドキサゾシンメシル酸塩，アムロジピンベシル酸塩，テルミサルタン，アゾセミド，トルバプタン，モンテルカストナトリウム，シロドシン，ビランテロールトリフェニル酢酸塩，デュタステリド，ヒルドイド

2019 年 9 月 30 日，患者をランダム化割付けし，同日 11：18，治験薬の投与を開始した。

2019 年 12 月 6 日，治験薬の投与は中止された。イレウス（1 回目）発現前の治験薬の最終投与日は，2019 年 12 月 6 日であった。

2019 年 12 月 6 日，患者に中等度のイレウス（1 回目）が発現した。イレウスは，同日の入院期間の延長により重篤と考えられた。患者は実施医療機関に電話をかけ，1 週間前からの腹部膨満及び便秘を訴えた。同日，治験薬の投与は中止された。患者は再来院し，血液生化学検査にて炎症所見は認められなかったが，腹部 X 線にて大量の残便及び小腸に鏡面形成像が認められた。造影剤を用いた腹部コンピュータ断層撮影（CT）にて，軽度の粘膜浮腫を伴う小腸閉塞疑いが認められた。その後，患者はさらなる評価及び治療のために入院した。

患者は絶食及び漢方薬の使用を指示され，2019 年 12 月 8 日から治療として大建中湯を開始した。入院 2 日後，排便を認めた。腹部症状は徐々に軽快した。患者は食事の再開を許可された。2019 年 12 月 16 日，11：30，患者はイレウス（1 回目）から回復し，退院した。

2019 年 12 月 17 日から治験薬の投与が再開された。イレウス（2 回目）発現前の治験薬の最終投与日は，2020 年 2 月 5 日であった。

2020 年 2 月 5 日，患者にイレウス（2 回目）が発現した。イレウスは，同日入院が必要であったため，重篤と考えられた。イレウス（2 回目）は，治験薬による治療終了後に発現した。患者は腹痛を主訴に来院し，腹部 X 線にて小腸に鏡面形成像を認め，腹部 CT にてイレウスの再発が疑われた。血液生化学検査にて，炎症所見は認められなかった。漢方薬の大建中湯の投与量を 2 倍に増量し，患者は腹部症状のフォローアップのため翌日に来院するように指示された。翌日の腹部 X 線にて，鏡面形成像は明確ではなかった。大建中湯の増量後，患者は定期的に排便したと報告した。治験薬投与終了時（EOT）のフォローアップ来院時，患者に腹痛及び悪心は認められなかった。

2020 年 3 月 1 日，10：00，治験薬の投与は中止された。

2020 年 4 月 6 日，患者はイレウス（2 回目）から回復した。

治験担当医師は，治験薬とイレウス（1 回目及び 2 回目）との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。治験担当医師は，治験薬投与後に便秘傾向が出現し，大量の残便により小腸閉塞が生じた可能性があると報告した。臨床経過からイレウスの主な原因は過去の手術による腸管癒着であることが示唆された。したがって，治験薬との因果関係はないと考えられた。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬とイレウス（1 回目及び 2 回目）との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392066001

重篤な有害事象名：心疾患による浮腫（心疾患による下肢浮腫），譫妄（譫妄）

被験者背景：78 歳，男性

既往症：偽痛風（左足関節），白内障，右耳難聴，人工内耳植込み，網膜レーザー凝固，椎間板ヘルニア，歯槽膿漏，歯痛

合併症：高ビリルビン血症，甲状腺機能低下症，逆流性食道炎，高尿酸血症，不眠症，慢性腎臓病，2 型糖尿病，高血圧，高コレステロール血症，陳旧性心筋梗塞，帯状疱疹

併用薬：ピモベンダン，チラーヂン S，デノパミン，ランソプラゾール，アトルバスタチン，タナトリル，バイアスピリン，カルベジロール，フェブリク，フルニトラゼパム，カロナール，ラシックス，ドブタミン塩酸塩，ヘパリンナトリウム，ドパミン塩酸塩

過去に使用された医薬品：アメナリーフ，アモキシシリン，ジゴシン，ハーフジゴキシン KY

2018 年 2 月 23 日，患者は治験に参加することに合意した。スクリーニング試験を実施した。同日，心エコーを実施し，両側胸水を認めた。

2018 年 3 月 9 日，患者をランダム化割付けし，同日 11：10，治験薬の投与を開始した。

患者は代替被疑薬と判断されたフロセミド，ルプラック，サムスカ，アゾセミド，トリクロルメチアジドも内服していた。

2018 年 3 月 9 日，患者に心不全増悪が発現した。入院が必要なものであるため，重篤と考えられた。心不全増悪はアウトカムイベントと判断された。同日，患者に心疾患による下肢浮腫が発現した。医学的に重要なものであるため，重篤と考えられた。患者は心不全を患っていた。そのため，下肢浮腫の出現と消失を繰り返した。治験薬の投与が中止された後も，下肢浮腫は消失しなかった。患者が入院し，安静にしたところ，下肢浮腫は消失した。入院の理由は，浮腫の治療ではなく心不全増悪のためであった。浮腫のみのための入院は不要であった。心不全増悪に対して治療は行われなかった。

2018 年 4 月 8 日，09：30，治験薬の投与は中止された。

2018 年 4 月 27 日，患者は治験薬投与終了時（EOT）visit を実施した。

2018 年 5 月 22 日，患者はフォローアップのため来院した。

2018 年 6 月 1 日から 2018 年 6 月 22 日まで, 患者は心不全のため入院した。2018 年 6 月 22 日，患者は心不全増悪及び下肢浮腫から回復した。同日，検査時，下肢浮腫を認めた。

2018 年 7 月 18 日，患者は心不全のため再入院した。併用薬の増量又は追加は行わなかった。

譫妄（1 回目及び 2 回目）は治験薬による治療終了後に発現した。

2018 年 11 月 10 日，23：04，患者に中等度の譫妄（1 回目）が発現した。医学的に重要なものであるため，重篤と考えられた。同日，譫妄症状を認めた。譫妄（1 回目）に対して治療は行われなかった。2018 年 11 月 11 日，14：24，患者は譫妄（1 回目）から回復し，譫妄症状は消失した。

2018 年 11 月 28 日，08：30，患者に中等度の譫妄（2 回目）が発現した。医学的に重要なものであるため，重篤と考えられた。患者は心不全末期であることから，今後，譫妄症状が出現する

可能性があると報告された。譫妄（2 回目）に対して治療は行われなかった。譫妄（2 回目）の転帰は不明であった。譫妄（2 回目）の転帰は，回復とは判断されなかった。

2018 年 12 月 6 日，患者は心不全により死亡した。心不全もアウトカムイベントと判断された。心不全に対する治療は報告されなかった。剖検情報は報告されなかった。

治験薬の投与状況は，譫妄（1 回目及び 2 回目）は非該当，下肢浮腫は投与中止であった。

サムスカ及びフロセミドの投与状況は，全事象で報告されなかった。トリクロルメチアジド及びアゾセミドの投与状況は，譫妄（1 回目及び 2 回目）は非該当，下肢浮腫については報告されなかった。ルプラックの投与状況は，譫妄（2 回目）は非該当，譫妄（1 回目）及び下肢浮腫については報告されなかった。

治験担当医師は，治験薬と譫妄（1 回目及び 2 回目）及び下肢浮腫との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。その理由として，治験薬が最後に投与されてからかなりの日数が経過しているためであった。譫妄（1 回目及び 2 回目）及び下肢浮腫と治験薬及び臨床試験デザインとの間の因果関係は否定できる。譫妄は心不全増悪によって引き起こされた。治験担当医師は，フルオセミド，ルプラック，サムスカ，アゾセミド，トリクロルメチアジドと，譫妄（1 回目及び 2 回目）及び心疾患による下肢浮腫との間に因果関係がある合理的な可能性はあると評価した。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と譫妄（1 回目及び 2 回目）及び心疾患による下肢浮腫との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392067003

重篤な有害事象名：脳梗塞（脳梗塞），心室性頻脈（心室性頻脈）

被験者背景：79 歳，女性

既往症：なし

合併症：糖尿病，高コレステロール血症，不眠症，脳梗塞

併用薬：カンデサルタンシレキセチル，カルベジロール，トラゼンタ，エリキュース，ルプラック，ロスバスタチン，ゾルピデム酒石酸塩

2018 年 3 月 30 日，患者の同意を取得した。2018 年 4 月 13 日，患者をランダム化割付けし，同日 12：15，治験薬の投与を開始した。

2018 年 9 月 19 日，患者に軽度の心室性頻脈が発現した。心室性頻脈は医学的に重要なものであるため，重篤と考えられた。不整脈を指摘され救急科を受診した。心室性頻脈と診断された。カルベジロールを 10 mg に増量した。2018 年 10 月 9 日，ソタコールを開始した。2019 年 2 月 1 日，心電図を確認したところ，心室性頻脈は消失した。同日，患者は心室性頻脈から回復した。

脳梗塞発現前の治験薬の最終投与日は，2019 年 10 月 28 日であった。

2019 年 11 月 12 日，介護施設の入り口で，患者はスタッフに奇妙な行動をとったため，来院を勧められ，外来クリニックを受診した。認知症が疑われ，患者は早期認知症外来クリニックを紹介された。

2019 年 11 月 14 日，患者に脳梗塞が発現した。脳梗塞は医学的に重要なものであるため，重篤と考えられた。同日，患者は早期認知症外来クリニックを受診し，脳梗塞又は脳腫瘍疑いでコンピュータ断層撮影（CT）スキャンを実施した。同日，治験薬の投与を中止した。脳梗塞に対して治療は行われなかった。患者は未回復であった。

2019 年 11 月 15 日，治験薬の服用が困難と判断し，治験薬の投与を中止し，治験薬投与終了（EOT）とした。

2019 年 11 月 26 日，再検討の結果，認知機能低下は脳梗塞疑いによるものであり，認知症疑いは撤回されたと報告された。フォローアップ中，患者の診断は依然として脳梗塞疑いであった。最終診断は確定していない。

治験薬の投与は継続された。

治験担当医師は，治験薬と脳梗塞との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。脳梗塞の病歴があったため，治験薬との因果関係はないと判断した。
治験担当医師は，治験薬と心室性頻脈との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。脳梗塞の病歴があったため，治験薬との因果関係はないと判断した

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と脳梗塞との間に合理的な因果関係はないと考えている。
規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と心室性頻脈との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392067005

重篤な有害事象名：鼡径ヘルニア（鼡径ヘルニア［悪化］），うっ血性肝障害（肝臓うっ血），心不全（心不全増悪），心室性頻脈（再発心室性頻脈［悪化］）

被験者背景：70 歳，男性

合併症：鼡径ヘルニア，心室性頻脈，肥大型心筋症，高脂血症，高尿酸血症，慢性胃炎，花粉症，末梢性浮腫，頚静脈拡張

併用薬：アミオダロン塩酸塩，カルベジロール，ロスバスタチン，アゾセミド，スピロノラクトン，ワルファリン，フェブリク，シメチジン，マーロックス（水酸化アルミニウム，水酸化マグネシウム），エバステル

患者はうっ血性心不全を有していた。

2018 年 8 月頃，患者は左鼡径部の腫脹，疼痛のため，入院した。

2018 年 9 月 28 日，インフォームド・コンセントを取得した。

2018 年 10 月 12 日，患者をランダム化割付けし，同日 10：10，治験薬の投与を開始した。鼡径ヘルニア（悪化）発現前の治験薬の最終投与日は 2018 年 12 月 4 日であった。

2018 年 12 月 4 日，患者に中等度の鼡径ヘルニア（悪化）が発現した。鼡径ヘルニアは入院が必要なものであるため，重篤と考えられた。同日，病院にて手術適応と判断された。

2019 年 1 月 4 日，患者は手術目的で入院し，治験薬の投与を継続した。2019 年 1 月 5 日，ワルファリンを一時中断し，代用としてヘパリンを開始した。2019 年 1 月 11 日，鼡径ヘルニアの根治手術を施行した。2019 年 1 月 12 日，ワルファリンの投与を再開した。2019 年 1 月 19 日，患者は術後，良好な経過を辿り退院した。鼡径ヘルニアに対し治療が行われた。同日，患者は鼡径ヘルニアから回復した。

肝臓うっ血及び心室性頻脈発現前の治験薬の最終投与日は 2019 年 9 月 8 日であった。

2019 年 9 月 8 日，患者に中等度の肝臓うっ血が発現したが。肝臓うっ血は非重篤と考えられた。本事象は導入期に発現した。同日，患者は 4 日前から続く下痢，体重増加，浮腫，及び呼吸困難のため受診した。患者は心不全増悪のため入院した。採血にて肝機能値を得た。同日，プロトロ

ンビン時間（INR）>基準範囲，活性化部分トロンボプラスチン時間>基準範囲，プロトロンビン時間>基準範囲を含む肝臓合成能が認められた。肝臓うっ血に対し治療が行われた。

2019 年 9 月 8 日，15：17，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）226 U/L（高値）（基準範囲：13～30 U/L），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）293 U/L（高値）（基準範囲：10～42 U/L），直接ビリルビン 0.7 mg/dL（高値）（基準範囲：0.0～0.3 mg/dL），総ビリルビン 1.9 mg/dL（高値）（基準範囲：0.4～1.5 mg/dL），クレアチニン 1.77 mg/dL（高値）（基準範囲：0.65～1.07），乳酸脱水素酵素（LD）400 U/L（高値）（基準範囲：124～222 U/L），白血球数 9.8 × 10^3/μL（高値）（基準範囲：3.3～8.6 × 10^3/μL），好中球 82.0%，（高値）（基準範囲：38～71.8%），リンパ球 9.2%（低値）（基準範囲：18.9～49.7%），好酸球 0.1%（低値）（基準範囲：0.5～9.6%），好塩基球 0.1%，（低値）（基準範囲：0.2～3.6%），平均赤血球容積 78.6 fL，（低値）（基準範囲：83.6～98.2 fL），平均赤血球ヘモグロビン 25.9 pg（低値）（基準範囲：27.5～33.2 pg），赤血球分布幅 17.8%（高値）（基準範囲：11.5～14.5%）であった。

2019 年 9 月 9 日，患者は門脈圧亢進症及び消化管静脈瘤，肝病変又は肝細胞癌，門脈血栓症，ウイルス性肝炎，非アルコール性脂肪性肝炎（脂肪肝）及びジルベール症候群を含むあらゆる病因の肝硬変の病歴を有していなかった。また，患者には精神状態の悪化，眠気（傾眠），傾眠状態，羽ばたき振戦（固定姿勢保持困難）などの脳症の徴候及び症状も認められなかった。また，ヘマトクロマトーシス，胆石，膵疾患などの胆道疾患も認められなかった。第 II 因子，第 VII 因子，第 IX 因子，第 X 因子<基準範囲及び AT-IIIi<基準範囲を含む肝臓合成能は不明であり，血清アルブミン<基準範囲はなかった。患者には血小板減少症，斑状出血，皮膚の過剰な挫傷，上部消化管出血，下部消化管出血，不明な部位の消化管出血の既往はなかった。患者は鎌状赤血球症，グルコース 6 リン酸デヒドロゲナーゼ欠損症などの溶血性疾患はなかった。患者は新鮮ウイルス感染様疾患，熱帯への直近の渡航歴，マラリア，トリパノソーマ症，住血吸虫症などの感染症の既往はなかった。患者はアレルギー，1 型及び 2 型糖尿病，虚血性心疾患，過去 3 カ月以内の輸血，自己免疫疾患，娯楽薬使用，及び 3 カ月以上の特別食の既往はなかった。また，患者は肝臓毒素への環境曝露又は野生キノコの採集もなかった。患者は，吐き気及び嘔吐の症状を呈したが，疲労及び右上腹部の腹痛の症状はない。同日，身体診察が行われた。患者に発疹，皮膚及び強膜の黄疸，腹部圧痛（びまん性）はなかった。血圧 116/69 mmHg，体温 36°C，心拍数（脈拍数）88 / 分であった。患者には呼吸困難があったが，肺音（断続性ラ音及びラ音）はなく，末梢浮腫，頚静脈拡張及び体重増加があったが，心音に異常はなく，腹囲の最近の増加のような腹水の徴候はなかった。アルコール摂取の詳細及び過去 3 カ月間に摂取されたハーブ系，非ハーブ系サプリメント及びビタミンのリストに関する情報はなく，アセトアミノフェンの使用は該当しなかった。同日 09：30，AST 179 U/L（高値），ALT 293 U/L（高値），直接ビリルビン 0.6 mg/dL（高値），総ビリルビン 1.7 mg/dL（高値），クレアチニン 1.78 mg/dL（高値），LD 345 U/L（高値），白血球数 10.4 × 10^3/μL（高値），好中球 85.6%，リンパ球 7.7%（低値），好酸球 0.2%（低値），平均

赤血球容積 80.3 fL（低値），平均赤血球ヘモグロビン 25.8 pg（低値），赤血球分布幅 18.0%（高値）であった。

2019 年 9 月 10 日，腹部超音波検査が実施され，同日 14：07，患者は臨床検査を受け，白血球（WBC）10.4 × 10^9/L（基準範囲：4.1～12.3），ヘモグロビン 113 g/L（低値）（基準範囲：130～177），ヘマトクリット 0.36 V/V（低値）（基準範囲：0.37～0.50），赤血球（RBC）4.3 × 10^{12}/L（4.0～5.8），平均赤血球容積（MCV）84 fL（79～97），平均赤血球ヘモグロビン（MCH）26 pg/cell（26～34），平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）313 g/L（310～70），赤血球分布幅（RDW）19.8%（高値）（11.6～14.8），血小板数 170 × 10^9/L（140～450），好中球 88.3%（高値）（40.9-77.0），リンパ球 4.3%（低値）（15.5～46.6），単球 7.1%（3.1～12.5），好酸球 0.3%（0.0～6.0），好塩基球 0.0%（0.0～2.4），好中球絶対数 9.18 × 10^9/L（2.03～8.36），リンパ球絶対数 0.45 × 10^9/L（1.02～3.36），単球絶対数 0.74 18 × 10^9/L（0.18～0.90），好酸球絶対数 0.03 18 × 10^9/L（0.00～0.56），好塩基球絶対数 0.00 18 × 10^9/L（0.00～0.17），網状赤血球 3.0%（高値）（0.3～2.8），網状赤血球絶対数 129.0 × 10^9/L（高値）（13.5～123.0），アルブミン 43 g/L（35～52），総ビリルビン 22 μmol/L（高値）（<21），直接ビリルビン 8 μmol/L（高値）（0～5），ALT 241 U/L（<41），AST 125 U/L（≤37），アルカリホスファターゼ 105 U/L（40～129），乳酸脱水素酵素（LDH）309 U/L（高値）（≤250），クレアチンキナーゼ（CPK）402 IU/L（高値）（39～308），総アミラーゼ 42 U/L（28～100），リパーゼ 90 U/L（高値）（13～60），コレステロール 4.56 mmol/L（<5.18），トリグリセリド 0.82 mmol/L（<1.70）であった。同日 02：45，患者は腹部超音波検査を受け，胆嚢が萎縮していることがわかった。壁のエコーレベルは上昇し，壁は浮腫状で，非常に肥厚していた。信号空隙領域が壁に観察された。内壁はやや不整であった。しかし，慢性胆嚢炎と胆嚢腺筋症が疑われた。

2019 年 9 月 12 日，腫瘍マーカー検査が実施された。

2019 年 9 月 13 日，患者は慢性胆嚢炎のための腹部及び骨盤領域のコンピュータ断層撮影（CT）を受け，肝臓に嚢胞の所見が認められた。左副腎はわずかに腫大していた。著明な心肥大が認められ，左心肥大が顕著であった。心嚢水が認められた。これは前回と同じであった。

2019 年 9 月 17 日，腹部 CT が行われ，その結果から，悪性を示唆する所見は認められなかった。

2019 年 9 月 18 日，アルブミン 42 g/L，総ビリルビン 13 μmol/L，直接ビリルビン 5 μmol/L，ALT 76 U/L（高値），AST52 U/L（高値），アルカリホスファターゼ 120 IU/L，LDH 265 U/L（高値），CPK59 IU/L，総アミラーゼ 65 U/L（28～100），リパーゼ 116 U/L（高値），コレステロール 4.09 mmol/L，トリグリセリド 0.96 mmol/L であった。

2019 年 9 月 21 日，患者は心不全増悪から回復し，退院した。

2019 年 9 月 24 日, 10:30, アルブミン 41 g/L, 総ビリルビン 8 μmol/L, 直接ビリルビン 4 μmol/L, ALT 56 U/L（高値）, AST 47 U/L（高値）, アルカリホスファターゼ 117 IU/L, LDH 226 U/L, CPK57 IU/L, 総アミラーゼ 65 U/L, リパーゼ 109 U/L（高値）, コレステロール 4.35 mmol/L, トリグリセリド 0.95 mmol/L であった。

2019 年 9 月 27 日, 再発心室性頻脈（悪化）が発現した。心室性頻脈は医学的に重要なものであるため, 重篤と考えられた。同日, 心室性頻脈が確認された。2019 年 10 月 11 日, 患者は循環器外来を受診した。心室性頻脈に対し, 治療は行われなかった。患者は心室性頻脈から未回復であった。

2019 年 10 月 2 日, 11:00, アルブミン 44 g/L, 総ビリルビン 5 μmol/L, 直接ビリルビン 3 μmol/L, ALT 39 U/L, AST 42 U/L（高値）, アルカリホスファターゼ 113 IU/L, LDH 211 U/L, CPK 71 IU/L, 総アミラーゼ 57 U/L, リパーゼ 87 U/L（高値）, コレステロール 5.36 mmol/L（高値）, トリグリセリド 1.68 mmol/L であった。

2019 年 10 月 11 日, B 型肝炎ウイルスコア（HBc）抗体陽性（高値）, 空腹時血漿グルコース 7.2（高値）（基準範囲：4.6～6.4 mmol/L）, アセトアミノフェン 66 未満（低値）（基準範囲：66～132 μmol/L）, コリンエステラーゼ 2413（低値）（基準範囲：3342～7582 IU/L）, セルロプラスミン 380（高値）（基準範囲：180～360 mg/L）であった。

2019 年 10 月 13 日, リンパ球 13.4（低値）（基準範囲：15.5～46.6%）, 好酸球 12.5（高値）（基準範囲：0.0～6.0%）, 好酸球絶対数 1.01（高値）（0.00～0.56 × 10^9/L）, 尿素窒素（尿素）8.68（高値）（基準範囲：2.86～8.21 mmol/L）, クレアチニン 133（高値）（基準範囲：59～103 mmol/L）, マグネシウム 1.06（高値）（基準範囲：0.65～1.05 mmol/L）, 尿酸 125（低値）（基準範囲：202～416 μmol/L）, 推定糸球体濾過量（eGFR）／1.73m^2CKD（慢性腎臓病）46（低値）（基準範囲：≥60 mL/分）, コレステロール 6.45（高値）（基準範囲：<5.18 mmol/L）, 高比重リポ蛋白（HDL-C）1.89（基準範囲：≥1.04 mmol/L）, 低比重リポ蛋白（LDL-C）（計算値）4.01（高値）（基準範囲：<3.37 mmol/L）であった。

2019 年 10 月 30 日, 17:42, クレアチニン 137（基準範囲：59～103 μmol/L）, eGFR/1.73m^2CKD-EPI（病疫学）コラボレーション 44（基準範囲：≥60 mL/分）, これらの結果に基づき慢性腎臓病との見解であった。

2019 年 10 月 31 日, 患者は肝臓うっ血から回復した。

2020 年 4 月 2 日，08：00，治験は中止された。心不全増悪発現前の治験薬の最終投与日は同日であった。

2020 年 4 月 4 日，患者は貧血のためフェロ・グラデュメット 105 mg，1 日 1 回経口投与を開始した。

2020 年 5 月 1 日，患者に心不全増悪（心不全悪化）が発現した。心不全増悪は医学的に重篤と考えられた。同日，患者は経過観察のため来院した。患者は 2 週間前から息切れが続いていた。胸部 X 線にて右胸水を認め，利尿剤を追加処方され帰宅した。2020 年 5 月 8 日，患者は検査を受け，右胸水の増加が認められた。2020 年 5 月 11 日，患者は加療目的で入院した。心不全増悪に対し治療が行われた。患者は心不全増悪から未回復であった。

治験薬の投与は鼠径ヘルニア，肝臓うっ血及び再発心室性頻脈の発現後も継続された。心不全増悪後の治験薬の投与状況は非該当であった。

治験担当医師は，治験薬と鼠径ヘルニア（悪化），肝臓うっ血，再発心室性頻脈，及び心不全増悪との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。肝臓うっ血は心不全の増悪によるものと考えられた。鼠径ヘルニアの発現は，試験に同意する以前のものであったため，治験薬との因果関係はないと判定された。心室性頻脈の既往歴があり，再発のため，治験薬との因果関係はないと判定された。心不全増悪は治験薬の投与終了後に発現した。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と鼠径ヘルニア（悪化），肝臓うっ血，再発心室性頻脈，及び心不全増悪との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392069007

重篤な有害事象名：心不全（心不全増悪）

被験者背景：80 歳，男性

既往症：なし

合併症：甲状腺機能低下症，結腸憩室，大腸腺腫，糖尿病，甲状腺機能低下症，発作性心房細動

併用薬：カルベジロール，フロセミド，トリクロルメチアジド，エナラプリルマレイン酸塩，レボチロキシンナトリウム，エドキサバントシル酸塩，ベプリジル塩酸塩，シタグリプチンリン酸塩

2019 年 5 月 22 日，患者をランダム化割付けし，同日 11：50，治験薬の投与を開始した。2020 年 3 月 10 日，治験薬の投与を中止し，心不全増悪発現前の治験薬の最終投与日となった。

2020 年 4 月 8 日，11：24，患者に軽度の心不全増悪が発現した。心不全増悪は医学的に重要なものであるため，重篤と考えられた。心不全増悪は治験薬による治療終了後に発現した。報告の 2 週間前より，患者は労力を要する仕事のため煩わしさを感じていた。2020 年 4 月 8 日，患者はフォローアップのため来院し，血液検査を実施したところ，脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）は 663.2，ヘモグロビン A1c（HbA1c）は 6.5 であった。心不全増悪に対して治療が行われた。患者は心不全増悪から未回復であった。

2020 年 5 月 8 日，患者はフォローアップのため来院し，血液検査を実施した。浮腫は認められず，血液検査の結果，BNP は 548.8，HbA1c は 6.9 であった。心不全は悪化せず，変化はなかった。治験としての追跡調査は終了した。

治験薬の投与状況は非該当であった。

治験担当医師は，治験薬と心不全増悪との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。再検討の結果，治験薬との因果関係は関連なしに変更された。心不全増悪は治験薬の投与終了後に発現した。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と心不全増悪との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392075001

重篤な有害事象名：開放隅角緑内障（原発性開放隅角緑内障［増悪］）

被験者背景：63 歳，男性

既往症：なし

合併症：2 型糖尿病，神経因性膀胱，前立腺肥大，左肩拘縮，高血圧，高コレステロール血症，心筋梗塞，糖尿病性腎症，脳卒中

併用薬：アーチスト，トラゼンタ，クロピドグレル，ダイアート，ピタバスタチン CA，セララ，ロトリガ，コバシル（ペリンドプリルエルブミン）

2016 年 4 月 7 日以降，患者は慢性心不全を有していた。

2018 年 11 月 29 日，患者をランダム化割付けし，同日 11：53，治験薬の投与を開始した。

原発性開放隅角緑内障発現前の治験薬の最終投与日は，2019 日 5 月 8 日であった。

2019 年 5 月 24 日，遠視性乱視及び糖尿病網膜症が認められた。

2019 年 5 月 24 日，15：03，患者に原発性開放隅角緑内障（増悪）が発現した。原発性開放隅角緑内障は，医学的に重要なものであるため，重篤と考えられた。原発性開放隅角緑内障に対して治療が行われた。患者は未回復であった。

2020 年 3 月 13 日，12：00，原発性開放隅角緑内障のため，治験薬の投与は中止された。2020 年 4 月 18 日，患者は試験を終了した。

治験担当医師は，治験薬と原発性開放隅角緑内障（増悪）との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。原発性開放隅角緑内障は原発性であり，他の疾患又は薬剤が原因とは考えにくいため，治験薬との因果関係は否定できる。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と原発性開放隅角緑内障（増悪）との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392075005

重篤な有害事象名：腹膜炎（穿孔性腹膜炎），播種性血管内凝固（播種性血管内凝固），心不全（心不全増悪），腎機能障害（腎機能低下），敗血症性ショック（敗血症例ショック）

被験者背景：59 歳，女性

既往症：創傷感染

合併症：胃潰瘍，脂質異常症，下肢膿痂疹，関節リウマチ，骨粗鬆症，脳卒中，下腿潰瘍（下肢），高血圧性腎疾患，術後痛，薬剤誘発性高血糖，低カリウム血症，高血圧，高コレステロール血症，胃潰瘍，糖尿病，毛包炎

併用薬：オメプラール（オメプラゾール），フェンタニル，ヒューマリン R，塩化カリウム（KCL），ロキソプロフェン NA，カロナール，アーチスト，エパデール S，ニフェジピン，ピタバスタチンカルシウム OD，コバシル，クロピドグレル，ダイアート，ランソプラゾール，スピロノラクトン，エナラプリルマレイン酸塩，アクアチム，ゲンタマイシン硫酸塩，リマチル，セレコックス

過去に使用された医薬品：プレドニゾロン，セパミット，アセリオ，ソセゴン，セルシン，セフメタゾールナトリウム，リドカイン，アナペイン

2018 年 9 月 14 日，患者にうっ血性心不全が認められた。

2019 年 4 月 16 日，患者をランダム化割付けし，同日 13：48，治験薬の投与を開始した。穿孔性腹膜炎発現前の治験薬の最終投与日は，2019 年 5 月 21 日であった。不明日（試験開始時），クレアチニンのベースライン値は 74 μmol/L であった。

2019 年 5 月 21 日の夕方から，患者に腹痛が発現した。2019 年 5 月 22 日，治験薬の投与は中止された。

2019 年 5 月 26 日，13：21，患者に高度の穿孔性腹膜炎が発現した。穿孔性腹膜炎は入院が必要なものであるため，重篤と考えられた。患者はしばらくの間自宅で耐えたが，症状が改善しなかったため救急科に紹介された。患者は入院し，精密検査の結果，S 状結腸穿孔性腹膜炎と診断された。手術後，胸部 X 線写真にてうっ血の徴候が認められ，心不全増悪を確認した。腹膜炎の原因は不明であった。S 状結腸腹膜炎の手術後，点滴治療を実施した。患者の状態が改善した後，病院食を開始した。患者は食事摂取が可能であった。2019 年 5 月 26 日，ソリューゲン F，アルチバ，エスラックス，ソル・コーテフ，カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム，トラネキサム酸注射液，ゲンタシン，アルブミナー5%静注（i.v.）注射液，プロポフォール，ニカルジピン塩酸塩（HCL），シーパラ及びヴィーン D 輸液がすべて静脈内投与された。アルチバ，エスラックス，プロポフォールの適応は人工呼吸器装着状態での鎮静であり，すべて静脈内経路を介して投与された。同日，ソリューゲン F，アルチバ，エスラックス，ソル・コーテフ，カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム，トラネキサム酸注射液，アルブミナー5% i.v.注射液，ニカルジピン HCL，アルチバ，エスラックスはすべて中止された。同日，セフメタゾールナトリウムも投与した。2019 年 5 月 27 日，アルブミナー25% i.v.注射液及びソルデム 3A による治療を行った。ヴィーン D 輸液は 2019 年 5 月 27 日まで使用した。

2019 年 5 月 27 日，09：00，患者に高度の心不全増悪が発現した。心不全増悪は医学的に重要なものであるため，重篤と考えられた。同日，ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド（HANP）静脈内投与（i.v.）及びフロセミド i.v.による治療を開始し，2019 年 5 月 28 日まで行った。2019 年 5 月 28 日，ビーフリード輸液を投与し，フロセミドを中止した。

2019 年 5 月 28 日，08：55，患者に播種性血管内凝固が発現した。播種性血管内凝固は医学的に重要なものであるため，重篤と考えられた。同日，リコモジュリン注射液を静脈内投与した。

2019 年 5 月 28 日，セフメタゾールナトリウム及びソルデム 3A を中止したが，2019 年 5 月 28 日，ソル・コーテフ i.v.を再開した。2019 年 5 月 29 日，アルブミナー25% i.v.注射液を中止した。

2019 年 5 月 30 日，プロポフォール及びソル・コーテフを中止した。

2019 年 6 月 1 日，ゲンタシンを中止した。

2019 年 6 月 2 日，患者は播種性血管内凝固から回復し，同日，リコモジュリン注射液を中止した。

2019 年 6 月 4 日，シーパラを中止した。

2019 年 6 月 8 日，15：00，患者に心不全増悪が発現し，同日，HANP 注射液を中止した。

2019 年 6 月 18 日，S 状結腸穿孔性腹膜炎に対して，静脈内経路でヴィーン D 輸液を再開した。

2019 年 6 月 27 日～2019 年 7 月 2 日，S 状結腸穿孔性腹膜炎に対して，ソルデム 3A を静脈内投与した。

2019 年 7 月 5 日，ビーフリード輸液を中止した。

2019 年 7 月 23 日，07：25，患者に中等度の敗血症性ショック及び中等度の腎機能低下が発現した。両事象とも医学的に重要なものであるため，重篤と考えられた。発現の同日，病院の臨床検査結果にてクレアチニン値は 5.21 mg/dL であった。2019 年 7 月 24 日，腎機能低下及び敗血症の治療のため，ICU で透析を開始した。2019 年 8 月 7 日，病院の臨床検査結果にて，クレアチニン値は 0.64 mg/dL と回復した。したがって，患者の尿量及び腎機能の改善が確認された。2019 年 8 月 13 日，抗生物質及び利尿剤の投与後，尿量及び腎機能の改善が認められたため，回復とみなされた。低血糖症状は敗血症性ショックによるものであった（重篤な有害事象ではなかった）。低血糖発現時に治験薬を投与しておらず，後に点滴治療を開始した。敗血症性ショック及び腎機能低下に対する治療は行われなかった。2019 年 8 月 13 日，19：00，患者は敗血症性ショック及び腎機能低下から回復した。

2019 年 10 月 25 日，15：00，患者は S 状結腸穿孔性腹膜炎から回復した。2019 年 11 月 11 日，入院後の経過が良好であったため，患者は他施設に転院した。

治験薬の投与状況は，すべての事象に対して非該当であった。

治験担当医師は，治験薬と穿孔性腹膜炎，心不全増悪，播種性血管内凝固，敗血症性ショック及び腎機能低下との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。心不全増悪は併用薬によるものと考えられた。プレドニゾロン錠の経口投与の影響により腸管穿孔が生じたため，穿孔性腹膜炎と治験薬との因果関係は否定された。播種性血管内凝固の根拠は，術後の経過によるものと考えられた。腎機能低下は術後の患者の状態が原因であったことに加えて，治験薬の曝露時間と相対する腎機能低下の発現時間が明らかになっておらず，腎機能低下と試験の因果関係は否定できる。

規制当局への報告目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と穿孔性腹膜炎，心不全増悪，播種性血管内凝固，敗血症性ショック及び腎機能低下との間に合理的な因果関係はないと考えている。

被験者番号 2392076002

重篤な有害事象名：肝機能異常（肝機能障害），胆管結石（総胆管結石）

被験者背景：79 歳，男性

既往症：なし

合併症：高コレステロール血症，脂質異常症，便秘，高血圧，ヘバーデン結節，萎縮性胃炎，前立腺腫大，高尿酸血症，糖尿病，循環器系障害，黄疸

併用薬：メインテート，ロスバスタチン，ニューロタン，ユリノーム，テネリア，ダイアート，クロピドグレル，ランソプラゾール，ラックビー，サアミオン，ボグリボース，イコサペント酸エチル

過去に使用された医薬品：なし

2019 年 1 月 17 日，同意書を取得し，Visit 1 を実施した。

2019 年 1 月 25 日より黄疸が出現したが，患者の自己判断で経過観察となった。

2019 年 1 月 31 日，Visit 2 を実施し，患者をランダム化割付けした。同日 11：50，治験薬が投与された。

2019 年 2 月 4 日，検査にてビリルビン上昇は指摘されなかった。

2019年2月14日,臨床検査を実施したところ,アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)は21 IE/L，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）は10 IE/L，γ-グルタミルトランスフェラーゼ(γ-GT)は27 IE/L,アルカリホスファターゼ(ALP)は69 IE/L,総ビリルビン(Bili)は14 mg/dLであった。

肝機能障害発現前の治験薬の最終投与日は，2019年2月24日であった。

2019年2月25日，患者に軽度の肝機能障害が発現した。肝機能障害は入院が必要なものであるため重篤と考えられた。2019年2月27日，患者は全身性黄疸増悪のため救急外来を受診し，その後入院となった。黄疸結膜が認められた。心電図検査及び血液検査を実施した。胸やけを訴えた。プリンペラン注5 mgを投した。肝機能障害に対して治療が行われた。ソリタ-T1を点滴静注にて投与した。

治験薬は，2019年2月27日11：00まで投与された。総胆管結石発現前の治験薬の最終投与日は，2019年2月27日であった。

2019年2月28日，総胆管結石が発現した。総胆管結石は入院が必要なものであるため重篤と考えられた。同日，採血，採尿，腹部・心臓超音波検査，X線撮影を実施した。胆嚢腫脹を認め，閉塞性黄疸が示唆された。そのため，患者は他院に転院した。同日，検査の結果，ASTは62 IE/l,ALTは82 IE/L，総Biliは4.6 mg/dL，アルブミンは3800 mg/dL，プロトロンビン時間（国際標準比）（PT（INR））は0.98秒，癌胎児性抗原（CEA）は7.4 μg/Lであった。医師が腹部超音波検査及びコンピュータ断層撮影（CT）画像で総胆管結石を確認した日を発現日とした。無症状のため，2019年2月28日以前に検査は実施されなかった。したがって，総胆管結石の診断日は2019年2月28日とみなされた。B型肝炎表面抗原（HBsAg）とB型肝炎表面抗体（anti-HBs）は陰性であった。現在のレジメン下ではウイルス再燃のエビデンスはなく，B型肝炎ウイルス／D型肝炎ウイルス（HBV／HDV），B型肝炎ウイルス／ヒト免疫不全ウイルス（HBV／HIV），C型肝炎ウイルス／ヒト免疫不全ウイルス（HCV／HIV）などのウイルス共感染のエビデンスもなかった。また，肝生検の所見もなかった。総胆管結石に対して治療が行われた。総胆管結石の転帰は不明であった。

治験薬は，肝機能障害の発現後に中止された。総胆管結石発現後の治験薬の投与状況は報告されなかった。

2019年3月1日，患者は腹部CT，腹部超音波検査，ファイバー胃内視鏡，磁気共鳴胆管膵管造影を受けた。胆嚢腫大，胆嚢結石，総胆管結石症を認めた。抗血栓薬（クロピドグレル，サアミオン，イコサペント酸エチル）を継続し，ヘパリンの持続注入を行った。

2019 年 3 月 2 日，心エコー検査を実施した。

2019 年 3 月 4 日，内視鏡的逆行性胆管膵管造影を施行した。傍乳頭部十二指腸憩室を認めた。急性胆管炎に対して，微小切開内視鏡下乳頭切開術と胆道ステント留置術を施行した。2019 年 3 月 10 日，患者は肝機能障害から回復し，同日，退院した。

2019 年 3 月 14 日，心電図検査及び X 線画像検査を実施した。治験担当医師は，総胆管結石症に起因する肝機能障害を治療し，症状が消失したため，肝機能障害から回復したと判断した。

2019 年 3 月 14 日，11：55，治験薬の投与を再開した。

2019 年 3 月 22 日，Visit 3.1 を実施した。

2019 年 4 月 1 日，胆石破砕術及び内視鏡的乳頭拡張術のため入院した。持続点滴にてヘパリン投与開始。2019 年 4 月 5 日，ヘパリンの治療を完了し，内視鏡的逆行性胆管膵管造影（ERCP）を行った。ステントを抜去した。幅 7 Fr，長さ 9cm のステントを再度留置した。

心室細動発現前の治験薬の最終投与日は 2019 年 4 月 7 日であった。

2019 年 4 月 7 日, 患者に心室細動が発現した。心室細動は致死的転帰により重篤と考えられた。また，この事象はアウトカムイベントとみなされた。10：30，特発性心室性不整脈は，患者の病歴に関連する左心機能障害から生じた。患者は意識を失った。体温（KT）は 36.9，心拍数（HR）は 109 bpm，血圧は 67/41 mmHg，パルスオキシメータ（SP02）は 9.7%であった。10：56，アデホス−L コーワ注 40 mgl/2A 及び塩化ナトリウム 9 mL を静脈内投与した。患者の心拍数は 200 bpm であった。11：00，塩化ナトリウム 50 mL 及びジゴキシン 1A を投与した。11：30，塩化ナトリウム 100 及びノルアドレナリン 5A 1.0 mL/h を投与した。心拍数は 200 bpm，血圧は 66/44 mmHg であった。11:52, 塩化ナトリウム 8 mL 及びアデホス−L コーワ注 40 mg/5 mL を静脈内投与した。心拍数は 193 bpm, 血圧は 117/44 mmHg であった。12:00, バイタルサインは, 血圧 127/63 mmHg, 心拍数 197 bpm であった。14：14，左心機能障害により，最初に特発性心室頻拍が誘発され，心室細動に移行し, 患者の死亡に至ったことから, 本事象は治験薬との因果関係なしと評価された。心室細動に対する治療は報告されなかった。2019 年 4 月 7 日，患者は心室細動により死亡した。剖検は実施されなかった。

治験担当医師は，治験薬と肝機能障害との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。2019 年 2 月 25 日より嘔気が出現し，2019 年 2 月 27 日の来院時に肝機能障害，黄疸が確認されたため，新規に開始された薬剤である治験薬との時間的関連性が推察され，この時点では治験薬との因果関係は否定されなかった。しかし，さらなる検査により，総胆管結石症としての急性

胆嚢炎及び胆管炎が原因であることが明らかになった。したがって，治験担当医師は治験薬との因果関係は否定できると評価した。

治験担当医師は，治験薬と総胆管結石との間に因果関係がある合理的な可能性はないと評価した。治験参加前に総胆管結石が発生していた。治験担当医師は，時間的な関連性から治験薬との関連性は否定できると評価した。

規制当局への報告を目的として，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と肝機能障害及び総胆管結石との間に合理的な因果関係はないと考えている。

1245.25 試験

被験者番号 68384

重篤な有害事象名：十二指腸潰瘍（十二指腸潰瘍），十二指腸穿孔（十二指腸穿孔），腹膜炎（急性腹膜炎［軽度］）

被験者背景：67 歳，男性，身長 171 cm，体重 65 kg

合併症：糖尿病網膜症，脳血管疾患（虚血性脳卒中又は出血性卒中，2009 年），高血圧，脂質異常症（2009 年），腰痛症（1971 年），右肩関節周囲炎（2009 年），高尿酸血症（2009 年），前立腺肥大症（2010 年），白癬（2011 年），代謝性疾患

糖尿病治療薬：ジペプチジルペプチダーゼ 4 阻害薬（50 mg），メトホルミン（250 mg），スルホニル尿素薬（グリメピリド，1 mg）

十二指腸潰瘍発現前 2 週間以内に使用した併用薬：ロキソニン（ロキソプロフェン），アロチーム（アロプリノール），アトルバスタチン，プレタール（シロスタゾール），クレンブテロール，アボルブ（デュタステリド），ユリーフ（シロドシン），ベシケア（ソリフェナシン），トリクロルメチアジド，コリネール（ニフェジピン），セレニカ-R（バルプロ酸）

治験薬：エンパグリフロジン 25 mg

治験薬投与状況：2013 年 2 月 5 日投与開始，投与中止。

2013 年 2 月 5 日，エンパグリフロジン 25 mg の盲検治療を開始した。

2013 年 2 月 28 日，ランダム化割付けから 24 日目，患者は重度の**十二指腸潰瘍**，重度の**十二指腸穿孔**及び軽度の急性腹膜炎（基本語：**腹膜炎**）と診断された。治験薬の投与は直ちに中止された。十二指腸穿孔はストレスと多剤併用により発現した十二指腸潰瘍によるものであり，患者は入院となったため重篤と考えられた。急性腹膜炎は，十二指腸穿孔に続発したもので，医学的に重要であり，重篤と考えられた。この時点で持続している事象はなかった。突然の左上腹部痛の症状が認められ，腹部コンピュータ断層撮影（CT）で消化管穿孔を示唆する遊離ガスが認められた。治療には，腹部安静（絶食），静脈内補液，安静，プロトンポンプ阻害薬（ラベプラゾール），セフメタゾール，ソセゴン（ペンタゾシン），ロキソプロフェンが含まれた。2013 年 3 月 1 日，患者に 38.3℃ の発熱が認められた。2013 年 3 月 3 日，腹部造影 CT で胃周囲の遊離ガスを伴う浮腫性胃粘膜腫脹とダグラス窩内の体液貯留が認められた。1 週間後に体温は正常化（36.7℃）し，腹部 CT を再施行したところ，「腹部の多発性膿瘍（肝臓及び骨盤）」が認められた。2013 年 3 月 13 日，患者は腹腔内膿瘍に対して超音波（US）ガイド下経皮的穿刺吸引術を受けた。黄色がかった液体 80 mL が採取され，その培養では細菌増殖は認められず，翌日抗生物質治療はオーグ

メンチン（アモキシシリン／クラブラン酸）に切り替えられた。患者の状態は改善し，2013 年 3 月 17 日に退院した。2013 年 4 月 9 日，食道胃十二指腸内視鏡検査で穿孔部位と推定される十二指腸潰瘍の治癒が認められ，十二指腸潰瘍及び十二指腸穿孔は回復したと判断された。2013 年 8 月 20 日，患者は急性腹膜炎から回復した。

2013 年 2 月 28 日，ランダム化割付けから 25 日目，患者は十二指腸潰瘍，十二指腸穿孔及び急性腹膜炎のため，治験薬の投与を中止した。2015 年 3 月 31 日，患者は治験実施計画書に従い試験を完了した。

治験担当医師は，十二指腸潰瘍，十二指腸穿孔，及び急性腹膜炎と治験薬との因果関係はないと評価した。十二指腸潰瘍はストレス及び多剤投与によるものである可能性が最も高く，十二指腸穿孔はトリクロルメチアジド，コリネール（ニフェジピン），アロチーム（アロプリノール），アトルバスタチン，セレニカ-R（バルプロ酸），プレタール（シロスタゾール），ベシケア（ソリフェナシン），クレンブテロール，アボルブ（デュタステリド），ユリーフ（シロドシン），メトグルコ，グリメピリド及びジャヌビア（シタグリプチン）の併用被疑薬と関連があると評価した。

被験者番号 68388

重篤な有害事象名：冠動脈疾患（冠動脈疾患の悪化），腸炎（急性腸炎）

被験者背景：69 歳，女性，身長 154 cm，体重 63 kg

合併症：糖尿病網膜症，多枝冠動脈疾患（2012 年 7 月 9 日，2006 年 3 月 8 日以降），冠動脈拡張，脳血管疾患，多発性脳梗塞（2006 年 5 月 25 日以降），口内炎（2009 年 7 月以降），便秘（2007 年 4 月 26 日以降），脂肪肝（2007 年 4 月 12 日以降），変形性膝関節症（2004 年 12 月 7 日以降），骨粗鬆症（2007 年 11 月 21 日以降），脊椎すべり症（1989 年以降），閉経（1996 年以降）

糖尿病治療薬：スルホニル尿素薬（グリクラジド）1 日総量 20 mg，ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬（シタグリプチンリン酸塩）1 日総量 50 mg，メトホルミン 1 日総量 500 mg

冠動脈疾患の悪化発現前 2 週間以内に使用した併用薬：アスピリン（アセチルサリチル酸），フォサマック（アレンドロン酸），アローゼン（センノシド），ハイシー（アスコルビン酸），プラビックス（クロピドグレル），ニコランマート（ニコランジル），ビタメジン（ベンフォチアミン／ビタミン B12／ビタミン B6），ムコスタ（レバミピド），アルツディスポ（ヒアルロン酸ナトリウム），SP トローチ（デカリニウム塩化物）

治験薬：エンパグリフロジン 25 mg

治験薬投与状況：2013 年 4 月 5 日投与開始，中断，再開。

2013 年 4 月 05 日，エンパグリフロジン 25 mg の投与を開始した。

2014 年 2 月 22 日，ランダム化割付けから 324 日目，患者は軽度の冠動脈疾患の悪化（基本語：**冠動脈疾患**）と診断された。患者は 19 日後に入院に至ったため，冠動脈疾患の悪化は重篤と考えられた。この時点で唯一持続していた事象は，軽度の咽頭不快感（基本語：口腔咽頭不快感）（発現日：2013 年 10 月 1 日）であった。2013 年 9 月以降，患者は労作時胸部不快感を自覚していた。2 週間前，左胸部の刺激痛が出現した。2014 年 3 月 8 日，心臓コンピュータ断層撮影（CT）を実施したところ，左回旋枝（LCx）の狭窄が認められ，左前下行枝及び右冠動脈の狭窄が疑われた。2014 年 3 月 13 日，患者は経皮的冠インターベンション（PCI）のために入院した。2014 年 3 月 14 日，冠動脈造影で LCx の#11 に 90%の狭窄が認められた。同日，90%狭窄を伴う LCx の#11 に対して PCI を実施し，狭窄は 0%になった。PCI 中にオイパロミン（イオパミドール）及び塩化ナトリウムが投与された。冠動脈疾患の悪化は，原疾患によるものと報告された。2014 年 3 月 15 日，ランダム化割付けから 345 日目，患者は冠動脈疾患の悪化から回復し，同日に退院した。

2014 年 6 月 3 日，ランダム化割付けから 425 日目，患者に軽度の急性腸炎（基本語：**腸炎**）が発現した。患者は 1 日後に入院に至ったため，急性腸炎は重篤と考えられた。この時点で持続していた事象は，口腔咽頭不快感及び軽度の飛蚊症（基本語：硝子体浮遊物）（発現日：2014 年 4 月 26 日）であった。患者に上腹部痛及び嘔吐が発現した。患者は病院に搬送された。臨床検査結果にて，C-反応性蛋白の増加が認められた。臨床検査値，正常範囲及び単位は報告されなかった。腹部 CT で小腸拡張が認められた。急性腸炎の臨床診断が下された。急性腸炎は食中毒によるものと報告された。経鼻胃管挿入が行われた。患者は，絶食，床上安静及び静脈内輸液蘇生の処置を受けていた。急性腸炎に対して，プリンペラン（メトクロプラミド），ソルデム 3A（糖／塩化カリウム／塩化ナトリウム）及びラクテック（電解液）が投与された。2014 年 6 月 4 日，1：40，患者は治療のため入院し，9：20 頃，腹痛は消失した。2014 年 6 月 5 日，患者は朝から食事摂取を開始した。2014 年 6 月 6 日，食事摂取再開後，腹部症状は認められなかった。2014 年 6 月 6 日，ランダム化割付けから 428 日目，患者は急性腸炎から回復し，同日に退院した。

2015 年 1 月 15 日，ランダム化割付けから 651 日目，プロトコールに従って治験薬の最終投与が行われ，2015 年 2 月 20 日，試験を終了した。

冠動脈疾患の悪化及び急性腸炎に対し治験薬の投与に変更はなかった。しかし，治験薬は 2014 年 6 月 3 日に一時的に中断され，2014 年 6 月 6 日に再開された。

治験担当医師は，冠動脈疾患の悪化及び急性腸炎と治験薬との因果関係はないと評価した。

被験者番号 68401

重篤な有害事象名：回転性めまい（回転性めまい）

被験者背景：74 歳，男性，身長 153 cm，体重 59 kg

合併症：虚血性脳卒中又は出血性卒中（脳血管疾患）（2009 年 7 月 6 日），咳嗽（2012 年 9 月 24 日以降），便秘（2009 年 9 月 10 日以降），胆嚢ポリープ（2005 年 11 月 24 日以降），外尿道口狭窄（2012 年 6 月 17 日以降），腰部脊柱管狭窄症（2008 年 2 月 28 日以降），白内障（2010 年 1 月 5 日以降）

糖尿病治療薬：ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬（シタグリプチン）1 日総量 50 mg，スルホニル尿素薬（グリメピリド）1 日総量 2 mg

回転性めまい発現前 2 週間以内に使用した併用薬：プレタール（シロスタゾール），エパデール S（イコサペント酸エチル），ロートクール 40α（ビタミン E／ビタミン B6／ナトリウム／カリウム），ダイオウ（Rheum palmatum），キジツ（Citrus aurantium），コウボク（Magnolia officinalis 樹皮）

治験薬：エンパグリフロジン 10 mg

治験薬投与状況：2012 年 11 月 2 日投与開始，投与中止。

2012 年 11 月 2 日，エンパグリフロジン 10 mg の投与を開始した。

2014 年 10 月 3 日，ランダム化割付けから 701 日目，患者に中等度の**回転性めまい**が発現した。患者は同日に入院したため，回転性めまいは重篤と考えられた。同日（2014 年 10 月 3 日），回転性めまいによる軽度の嘔吐も発現した。同日，頭部コンピュータ断層撮影を実施したところ，新たな脳梗塞や出血は認められなかった。しかし，患者は自立できなかったため，精査目的で入院となった。磁気共鳴画像を実施したが，新たな脳梗塞は示されなかった。翌日（2014 年 10 月 4 日），患者は耳鼻咽喉科に紹介され，末梢性回転性めまいと診断された。また，末梢性回転性めまいはおそらく気候の変化に起因すると報告された。回転性めまいに対して治療は行われなかったが，回転性めまいの発現中，ソルデム 3a（糖／塩化カリウム／ナトリウム）が投与された。

2014 年 10 月 04 日，ランダム化割付けから 702 日目，患者は回転性めまいから回復し，同日に退院した。

2015 年 3 月 6 日，ランダム化割付けから 855 日目，プロトコールに従って治験薬の最終投与が行われ，2015 年 4 月 6 日，治試験を終了した。

回転性めまいに対し治験薬の投与に変更はなかった。

治験担当医師は，めまいと治験薬との因果関係はないと評価した。

被験者番号 68422

重篤な有害事象名：小脳梗塞（小脳梗塞），脳幹梗塞（脳幹梗塞），死亡（原因不明の死亡）

被験者背景：60 歳，男性，身長 165 cm，体重 71 kg

合併症：糖尿病性腎症，糖尿病網膜症，脂質異常症（2006 年 3 月 17 日以降），高血圧（2002 年 3 月以降），冠動脈疾患，労作性狭心症（2011 年 2 月 2 日），経皮的冠動脈形成（2011 年 2 月 2 日），心筋梗塞（2011 年 11 月 16 日），心不全，冠動脈バイパス移植（2011 年 11 月 30 日），小脳梗塞（2011 年 12 月 12 日），高尿酸血症，多血症（2012 年 11 月 10 日以降），脊柱損傷，脊柱損傷の後遺症（1992 年以降），白内障

糖尿病治療薬：α-グルコシダーゼ阻害薬 1 日総量 0.60 mg，スルホニル尿素薬 1 日総量 2 mg

小脳梗塞発症前 2 週間以内に使用した併用薬：バイアスピリン（アセチルサリチル酸），アーチスト（カルベジロール），ヘルベッサー（ジルチアゼム塩酸塩），フランドルテープ（硝酸イソソルビド），タケプロン OD（ランソプラゾール），カリーユニ（ピレノキシン），プラビックス（クロピドグレル硫酸塩）

治験薬：エンパグリフロジン 25 mg

治験薬投与状況：2012 年 12 月 1 日投与開始，投与中止。

2012 年 12 月 1 日，エンパグリフロジン 25 mg の投与を開始した。

2013 年 8 月 13 日，ランダム化割付けから 256 日目，患者に中等度の**小脳梗塞**が発現した。入院期間が延長されたため，小脳梗塞は重篤と考えられた。患者は約 4 週間後に入院した。この時点で持続していた事象は，軽度の右黄斑出血（基本語：網膜出血）（発現日：2013 年 2 月 25 日）及び軽度の糖尿病性腎症の悪化（基本語：糖尿病性腎症）（発現日：2013 年 6 月 15 日）であった。2013 年 8 月 13 日，患者はめまいと耳鳴を感じた。2013 年 8 月 31 日，これらの症状は改善しなかったため，患者は来院した。同日（2013 年 8 月 31 日），頭部コンピュータ断層撮影（CT）で左側に慢性硬膜下血腫が認められ，患者は軽度の慢性硬膜下出血（基本語：硬膜下出血）と診断され，経過観察のため帰宅した。2013 年 9 月 2 日，患者は座位から起き上がる際に回転性めまいにより転倒したため救急外来（ER）を受診した。同日（2013 年 9 月 2 日），頭部 CT スキャンを実施したところ，2013 年 8 月 31 日の結果と比較して，慢性硬膜下血腫の増大は認められず，回転性めまいは末梢性と診断された。患者は輸血後に帰宅した。2013 年 9 月 7 日，患者は治験実

施医療機関を受診した。症状は改善しなかったため，同日（2013 年 9 月 7 日），頭部 CT スキャンと脳磁気共鳴画像（MRI）を施行したところ，左側の硬膜下血腫の改善，両大脳半球の新たな梗塞，右前頭葉の陳旧性脳梗塞が認められたため，同日入院となった。小脳梗塞のため，治験を中止した。

小脳梗塞の症状に対し，ベタヒスチンメシル酸塩，プリンペラン（塩酸メトクロプラミド）が投与された。また, 小脳梗塞発現中, ソリタ-T1（グルコース／乳酸ナトリウム／塩化ナトリウム），ソルデム 3A（糖／塩化カリウム／乳酸ナトリウム），デュオアクティブ（創傷治療），コニール（ベニジピン塩酸塩），アムロジン （アムロジピンベシル酸塩）が投与された。小脳梗塞の急性期が過ぎた後，患者は水分補給療法とリハビリテーションを受けた。2013 年 9 月 9 日，リハビリテーションを開始した。同日（2013 年 9 月 9 日），患者に軽度の皮膚剥離（基本語：皮膚剥脱）が発現した。2013 年 10 月 10 日，上下肢の運動失調及び回転性めまいにより，患者はリハビリテーション目的で他院に転院した。

2013 年 10 月 11 日，ランダム化割付けから 315 日目，患者は中等度の**脳幹梗塞**と診断された。脳幹梗塞はその他同等の医学的基準により重篤と考えられた。また，2013 年 10 月 11 日に，患者に中等度の神経因性膀胱及び中等度の高次脳機能障害（基本語：精神的機能障害）が発現した。この時点で持続していた事象は網膜出血，糖尿病性腎症，硬膜下出血であった。脳幹梗塞の発現中，患者は治験薬を休薬していた。

2013 年 10 月 11 日, 左側顔面麻痺を認めた。MRI スキャンで左脳幹に新たな梗塞が確認された。運動失調及び回転性めまいに加え，高次脳機能障害（記憶障害及び課題遂行能力の低下），意欲の低下，頚髄症による痙性及び廃用性の全身筋力低下が認められた。治療の過程で，患者は一定数の運動を行うことができるようになり，全体的な症状の改善が観察された。2014 年 3 月 7 日，患者はリハビリテーションにより改善傾向にあるため，入院期間を 1 カ月延長することを決定した。患者の状態は，一般的な日常生活動作のためにある程度の援助を必要とする程度であった。全四肢の筋力は, 徒手筋力テストにてグレード 3 であり, 運動中に四脚杖で歩くことができたが, 中程度の介助が必要であった。

2014 年 4 月 7 日にメトホルミンが糖尿病の基礎治療に追加され，メトホルミン投与開始後に改善が認められたため，グリメピリドの用量が減量された。同日（2014 年 4 月 7 日），一定の介助は必要であったが機能改善が認められたため，患者は退院した。2014 年 4 月 19 日，患者は脳神経外科，心血管外科の診察を受け，リハビリテーションによる機能改善が認められたと報告された。2014 年 4 月 23 日，患者は，在宅での長期介護が困難であったため，介護施設に入院した。

2014 年 5 月 16 日，患者に軽度の発熱が発現した。

尿路感染症が発熱の原因と診断され，検査が実施された。再度 CT と MRI を実施し，右小脳の新たな梗塞病変を確認した。患者は意識障害の状態であり，呼びかけに応じて目を開けると報告された。医師は，患者に生じている日常生活動作の低下や意識障害は，新たな脳梗塞によるものであると考えた。また，患者の医学的状態は重症であり，意識不明状態のままで改善は認められなかった。脳幹梗塞に対して治療薬は投与されなかったが，脳幹梗塞及び小脳梗塞の発現中，メチコバール（メコバラミン），マグミット（酸化マグネシウム），フェブリク（フェブキソスタット），ウブレチド（ジスチグミン臭化物），ダイアート（アゾセミド），アジルバ（アジルサルタン）が投与された。

2014 年 11 月 19 日，ランダム化割付けから 719 日目，患者は不明の原因により死亡した（基本語：**死亡**）。死亡時，小脳梗塞及び脳幹梗塞は未回復あった。剖検は実施されなかった。2014 年 11 月 21 日，患者の家族に電話で患者の安否を確認したところ，2014 年 11 月 19 日に死亡したことが報告された。

2013 年 9 月 6 日, ランダム化割付けから 280 日目, 小脳梗塞のため治験は中止された。患者は，脳幹梗塞及び死亡発現時，治験薬を投与されていなかった。

治験担当医師は，小脳梗塞，脳幹梗塞及び死亡と治験薬との因果関係はないと評価した。

被験者番号 68426

重篤な有害事象名：倦怠感（全身倦怠），頚動脈狭窄（頚動脈狭窄）

被験者背景：75 歳，女性，身長 153 cm，体重 60 kg

合併症：糖尿病性腎症，糖尿病性ニューロパチー，糖尿病網膜症，脂質異常症，高血圧，冠動脈疾患，心筋梗塞（1996 年 7 月 22 日），冠動脈バイパス移植（1996 年 8 月 19 日），末梢動脈閉塞性疾患（2011 年 5 月 31 日），便秘，爪白癬，嵌入爪，腰痛症，閉経，緑内障，慢性結膜炎，ドライアイ

糖尿病治療薬：インスリン 1 日総量 28 IU

全身倦怠発現前 2 週間以内に使用した併用薬：バイアスピリン（アセチルサリチル酸），フロセミド，ティアバランス（ヒアルロン酸ナトリウム），モーラス（ケトプロフェン），アスタット（ラノコナゾール），クラビット（レボフロキサシン），マグミット（酸化マグネシウム），ニフェジピン，プラバスタチンナトリウム，ザンタック（ラニチジン），ムコスタ（レバミピド），ラミテクト（テルビナフィン塩酸塩），ディオバン（バルサルタン），レスキュラ（ウノプロストン）

治験薬：エンパグリフロジン 25 mg

治験薬投与状況：2013 年 4 月 2 日投与開始，中断，再開，中断，再開。

2013 年 4 月 2 日，エンパグリフロジン 25 mg による盲検治療を開始した。

2013 年 7 月 25 日，ランダム化割付けから 115 日目，患者に軽度の全身倦怠感（基本語：**倦怠感**）が発現した。倦怠感は，詳細不明の既存の疾患によるものであると報告された。倦怠感が発現したため，治験薬の投与は一時的に中断された。倦怠感に対する治療は行われなかったが，倦怠感発現中に，ブロプレス（カンデサルタンシレキセチル），レバミピド，セファドール（ジフェニドール塩酸塩），インテナース（インドメタシン），カロナール（アセトアミノフェン），ロキソニン（ロキソプロフェンナトリウム二水和物）及び酸化マグネシウムが投与された。

また，倦怠感発現中に，患者に軽度の回転性めまい（発現日：2014 年 10 月 1 日），軽度の股関節痛（基本語：関節痛）（発現日：2014 年 10 月 13 日）及び軽度の症候性低血糖（基本語：低血糖）（発現日：2014 年 10 月 21 日）が発現した。

2015 年 1 月 27 日，ランダム化割付けから 666 日目，患者は中等度の**頚動脈狭窄**と診断された。頚動脈狭窄は医学的に重要であり，重篤と考えられた。この時点で持続していた事象は，回転性めまい及び関節痛であった。頚動脈狭窄発現中，患者は治験薬を休薬していた。2015 年 1 月 27 日，患者は最終経過観察のため来院し，頭部ふらふら感を感じた。観察の結果，患者は脳神経外科に紹介された。2015 年 1 月 27 日，頚動脈超音波検査で，右外頚動脈，左内頚動脈及び左鎖骨下動脈に中等度の狭窄を認めた。さらに，同日（2015 年 1 月 27 日），磁気共鳴画像検査で，両側内頚動脈に高度狭窄を認め，患者は帰宅した。翌日（2015 年 2 月 28 日），患者は頭部ふらふら感のため再度来院した。2015 年 4 月 3 日，頭部ふらふら感は改善した。以前の検査結果及び症状から，頚動脈狭窄が疑われた。頚動脈狭窄は改善しなかったが，患者の症状は安定していた。頚動脈狭窄に対する治療は行われなかったが，頚動脈狭窄発現中に，カンデサルタン及びベタヒスチンメシル酸塩が投与された。

最終報告の時点で，倦怠感及び頚動脈狭窄は未回復であった。

2015 年 1 月 26 日，ランダム化割付けから 665 日目，プロトコールに従って治験薬の最終投与が行われ，2015 年 3 月 3 日，試験を終了した。

2013 年 10 月 14 日, 倦怠感のため治験薬は一時的に中断され, 2013 年 11 月 26 日に再開された。2014 年 12 月 22 日，治験薬は再度中断され，2015 年 1 月 6 日に再度再開されたが，患者は治験薬の服用を忘れた。頚動脈狭窄発現中，患者は治験薬を休薬していた。

治験担当医師は，倦怠感及び頚動脈狭窄と治験薬との因果関係はないと評価した。

被験者番号 68441

重篤な有害事象名：筋痙直（痙直［左足］）

被験者背景：36 歳，女性，身長 161 cm，体重 83 kg

合併症：肥満，高脂血症，高血圧，脳血管疾患（虚血性脳卒中又は出血性卒中／脳梗塞，2006 年 11 月 26 日以降），片頭痛，不眠症，パニック障害

糖尿病治療薬：α グルコシダーゼ阻害薬（ボグリボース）1 日総量 0.6 mg，メトホルミン 1 日総量 500 mg

左足痙直発現前 2 週間以内に使用した併用薬：バイアスピリン（アセチルサリチル酸），ソレントミン（ブロチゾラム），イブ（イブプロフェン），プラバスタチンナトリウム，ディオバン（バルサルタン）

治験薬：エンパグリフロジン 10 mg

治験薬投与状況：2012 年 10 月 20 日投与開始。

2012 年 10 月 20 日，エンパグリフロジン 10 mg の投与を開始した。

2013 年 7 月 31 日，ランダム化割付けから 285 日目，患者に中等度の左足痙直（基本語：**筋痙直**）が発現した。患者は入院したため，左足痙直は重篤と考えられた。具体的な入院日は報告されなかった。患者は脳梗塞の後遺症と考えられる不全麻痺の状態であった。2013 年 8 月 17 日，患者は軽度の右鵞足炎（基本語：腱炎）を併発していると診断された。2013 年 9 月 3 日から，患者は左下肢痙直のため神経ブロック療法及びリハビリテーション療法を受けた。2013 年 9 月 20 日，患者に 1 回目の軽度の上気道感染（基本語：上気道感染）が発現した。2014 年 1 月 1 日，患者に 2 回目の軽度の上気道感染（基本語：上気道感染）が発現した。2014 年 2 月 17 日，患者はボトックス（オナボツリヌムトキシン A）による治療を受け，副作用の観察のため入院した。2014 年 2 月 18 日，ボトックス療法の副作用はなく，神経ブロック療法の効果も良好であり，ボトックス療法の効果も期待どおりであったため，患者は退院した。2014 年 5 月 9 日又は 2014 年 5 月 10 日，2014 年 2 月 17 日のボトックス注射の効果が不十分であったため，患者は再び左下肢にボトックス注射を受けた。2 回目のボトックス注射による副作用はなかったため，患者は帰宅した。2014 年 9 月 25 日，患者に 3 回目の軽度の上気道感染（基本語：上気道感染）が発現した。2014 年 10 月 2 日，主治医は 3 回目のボトックス療法を実施したが，ボトックス療法の副作用はなかったため，患者は帰宅した。患者は軽度の左第 4 指の接触皮膚炎（基本語：接触皮膚炎）（発現日：

2015 年 1 月 1 日）及び軽度の A 型インフルエンザウイルス感染（基本語：インフルエンザ）（発現日：2015 年 1 月 28 日）と診断された。2015 年 3 月 12 日，主治医は 4 回目のボトックス療法を実施したが，ボトックス治療の副作用はなかったため，患者は帰宅した。左足痙直に対して，マーカイン（ブピバカイン塩酸塩）による治療が行われた。さらに，左足痙直の発現中，エチゾラム，オルメテック（オルメサルタンメドキソミル），メロキシカム，テプレノン，ヒスタミンエースカプセル（クレマスチンフマル酸塩／アセトアミノフェン／塩化リゾチーム），タッチロン（ケトプロフェン），SP トローチ（デクリニウム塩化物），ロキソニン（ロキソプロフェンナトリウム），カームダン（アルプラゾラム），ジキナ顆粒（アセトアミノフェン／クロルフェニラミンマレイン酸塩／ジヒドロコデインリン酸塩／dl-メチルエフェドリン塩酸塩），ガスター（ファモチジン），プレドニゾロン，クラリス（クラリスロマイシン），オノン（プランルカスト半水和物），セフカペンピボキシル塩酸塩，トラネキサム酸，サラザック（サリチルアミド／アセトアミノフェン／無水カフェイン／プロメタジンメチレンジオキシサリチル酸塩），マイザー（ジフルプレドナート），アクアチム（ナジフロキサシン），オラセフ（セファレキシン），エピナスチン塩酸塩，ナパ（アセトアミノフェン），ブロチゾラム及びタミフル（オセルタミビルリン酸塩）が投与された。

最終報告の時点で，左足痙直は未回復であった。

2015 年 2 月 11 日，ランダム化割付けから 845 日目，プロトコールに従って治験薬の最終投与が行われ，2015 年 3 月 19 日，試験を終了した。

左足痙直に対し治験薬の投与に変更はなかった。

治験担当医師は，左足痙直と治験薬との因果関係はないと評価した。

被験者番号 68443

重篤な有害事象名：うっ血性心不全（うっ血性心不全），心筋虚血（虚血性心疾患）

被験者背景：74 歳，男性，身長 148 cm，体重 58 kg

合併症：糖尿病網膜症，糖尿病性腎症，高脂血症（2007 年 11 月 13 日以降），高血圧，うっ血性心不全（2012 年 10 月 11 日～2012 年 11 月 22 日），慢性心不全，冠動脈疾患，心筋梗塞（1997 年），脳血管疾患（虚血性脳卒中又は出血性卒中，2010 年 2 月 16 日），末梢神経障害（非糖尿病性），肺炎（2012 年 10 月 10 日），急性気管支炎（2012 年 10 月 7 日），貧血

糖尿病治療薬：スルホニル尿素薬 1 日総量 7.5 mg，α-グルコシダーゼ阻害薬 1 日総量 150 mg

うっ血性心不全発現前 2 週間以内に使用した併用薬：バイアスピリン（アセチルサリチル酸），フランドルテープ（硝酸イソソルビド），ローコール（フルバスタチン），フルイトラン（トリクロルメチアジド)

治験薬：エンパグリフロジン 10 mg

治験薬投与状況：2012 年 10 月 24 日投与開始，投与中止。

2012 年 10 月 24 日，エンパグリフロジン 10 mg による盲検治療を開始した。

2015 年 2 月 23 日，ランダム化割付けから 853 日目，患者は中等度の**うっ血性心不全**と診断された。患者は同日入院したため，うっ血性心不全は重篤と考えられた。うっ血性心不全発現中，患者は治験薬を休薬していた。治験担当医師は，事象は治験薬を中止したことにより発現した可能性があると判断した。したがって，治験薬の利尿作用は消失していた。患者は屋外で仕事中に圧迫感を感じた。患者は転倒して咳嗽を認めた。2015 年 2 月 22 日，患者は咳嗽及び胸部圧迫感のため救急外来を受診した。胸部 X 線にて胸水を認め，脳性ナトリウム利尿ペプチドの測定結果は 251 であった（単位及び正常範囲は報告されなかった）。2015 年 2 月 23 日，患者は入院した。心電図にて ST 上昇を認め，心エコーにて前壁右下にびまん性の軽度運動低下を認めた。2015 年 2 月 23 日のコンピュータ断層撮影にて，肺門部に顕著なすりガラス陰影，両側冠動脈の石灰化及び胸水を認めた。これらの所見により，大動脈弁の石灰化及び心不全が疑われた。うっ血性心不全に対してアタラックス-P（ヒドロキシジン塩酸塩），酸素，シグマート（ニコランジル），ソルデム 1（ブドウ糖／L-乳酸ナトリウム／塩化ナトリウム），ハンプ（カルペリチド），ダイアート（アゾセミド）及びスピロノラクトンが投与され，うっ血性心不全発現中，ヒアレイン（ヒアルロン酸ナトリウム），ヘパリン，オイパロミン（イオパミドール），ニトロール（硝酸イソソルビド），キシロカイン（リドカイン塩酸塩），ニコランマート（ニコランジル）及びリバロ（ピタバスタチンカルシウム）が投与された。2015 年 3 月 6 日，心カテーテル検査にて左前下行枝に 75%及び左回旋枝に 90%の狭窄を認め，駆出率は 29%であった。

2015 年 3 月 6 日，ランダム化割付けから 864 日目，患者は重度の虚血性心疾患（基本語：**心筋虚血**）と診断された。入院期間が延長されたため，虚血性心疾患は重篤と考えられた。診断，臨床検査又は処置に関する詳細は報告されなかった。虚血性心疾患発現中，患者は治験薬を休薬していた。虚血性心疾患に対して，フォルセニッド（センノシド A+B），レシカルボン，ゾピクロン，アルブミナー（ヒトアルブミン），セファゾリンナトリウム，ドブタミン，イノバン（ドパミン塩酸塩），フェンタニル，ニトロール（硝酸イソソルビド），ノルエピネフリン，プロポフォール，テイコプラニン，ボルヒール，エフェドリン塩酸塩，ケイツー（メナテトレノン），パパベリン塩酸塩，ノバミン（プロクロルペラジン），プロタミン，アルチバ（レミフェンタニル塩酸塩），エスラックス（ロクロニウム臭化物），含糖酸化鉄，セボフレン（セボフルラン），リカバリン（トラネキサム酸），酸素及び血漿が投与され，輸血が行われた。

2015 年 3 月 14 日，ランダム化割付けから 872 日目，患者はうっ血性心不全から回復し，退院した。冠動脈バイパス移植（CABG）のための再入院が予定されたが，詳細は入手できなかった。

最終報告の時点で，虚血性心疾患は未回復であった。

2015 年 2 月 17 日，ランダム化割付けから 847 日目，プロトコールに従って治験薬の最終投与が行われ，2015 年 3 月 24 日，試験を終了した。

うっ血性心疾患及び虚血性心疾患の発現中，患者は治験薬を休薬していた。

治験担当医師は，うっ血性心不全と治験薬との因果関係はあると評価した。治験担当医師は，虚血性心疾患と治験薬との因果関係はないと評価した。

被験者番号 68446

重篤な有害事象名：狭心症（労作性狭心症），無症候性心筋梗塞（最近の心筋梗塞［無症候性］）

被験者背景：63 歳，女性，身長 158 cm，体重 58 kg

合併症：糖尿病性腎症，糖尿病網膜症，高脂血症（2006 年 4 月 24 日），高血圧（2012 年 7 月 25 日），脳血管疾患（虚血性脳卒中又は出血性卒中，2012 年 7 月 22 日），便秘，変形性関節症，下肢（限局性）筋肉痛，閉経，眼脂，白内障

糖尿病治療薬：α グルコシダーゼ阻害薬（ボグリボース）1 日総量 0.90 mg，メトホルミン 1 日総量 500 mg

労作性狭心症発現前 2 週間以内に使用した併用薬：ロキソニンテープ（ロキソプロフェン），カリーユニ（ピレノキシン），プロラノン（プラノプロフェン），プラビックス（クロピドグレル硫酸塩），コーラック（ビサコジル），ブロプレス（カンデサルタンシレキセチル），リバロ（ピタバスタチンカルシウム），ノルバスク（アムロジピンベシル酸塩），マグラックス（酸化マグネシウム），アローゼン（センナ），ミオコール（ニトログリセリン），オイパロミン 370（イオパミドール），コアベータ（ランジオロール塩酸塩）

治験薬：エンパグリフロジン 10 mg

治験薬投与状況：2013 年 1 月 10 日投与開始，投与中止。

2013 年 1 月 10 日，エンパグリフロジン 10 mg の投与を開始した。

2014 年 7 月 28 日，ランダム化割付けから 565 日目，患者は重度の労作性狭心症（基本語：**狭心症**）と診断された。患者は 1 日後に入院となったため，労作性狭心症は重篤と考えられた。この時点で持続していた有害事象は，軽度の便秘の悪化（基本語：便秘）（発現日：2013 年 1 月 10 日）及び中等度の左足関節捻挫（基本語：靭帯捻挫）（発現日：2014 年 1 月 25 日）であった。狭心症のため，治験薬の投与を中止した。

2014 年 7 月 23 日，心電図にて T 波逆転を認めたが，異常 Q 波及び ST 低下は認められなかった。患者は無症状であった。2014 年 7 月 26 日，冠動脈コンピュータ断層撮影にて，右冠動脈（RCA），左主幹及び左前下行枝（LAD）に重度の狭窄（約 75～90%と推定）を伴う混合型プラークを認めた。さらに，患者は冠動脈の 3 枝病変が疑われ，狭窄と 3 枝冠動脈石灰化を伴うことが報告された。治験担当医師は心筋虚血を疑った。

2014 年 7 月 29 日，患者は精査目的で入院し，冠動脈造影（CAG）検査を受けた。

2014 年 7 月 30 日，ランダム化割付けから 567 日目，患者は軽度の最近の心筋梗塞（無症候性）（基本語：**無症候性心筋梗塞**）と診断された。患者は入院に至ったため，無症候性心筋梗塞は重篤と考えられた。この時点で持続していた事象は，便秘及び靭帯捻挫であった。無症候性心筋梗塞のため，治験薬は中止された。患者は右房から CAG を受け，冠動脈石灰化を伴う RCA の多発びまん性 75%狭窄，LAD の 50%狭窄，左冠動脈回旋枝の末梢びまん性 50～75%狭窄，及び心尖部肥大が認められた。狭心症及び無症候性心筋梗塞が確認された。

2014 年 7 月 31 日，患者は冠動脈造影後の身体状態に変化なく退院した。2014 年 8 月 12 日，患者は軽度歯髄炎と診断された。2014 年 8 月 12 日，治験担当医師は有害事象の診断を，陳旧性心筋梗塞の疑いから最近の心筋梗塞の疑いに変更した。2014 年 8 月 19 日，患者は冠動脈バイパス移植（CABG）のために再び入院した。2014 年 8 月 27 日に CABG を施行し，患者の左内胸動脈（LITA）と LAD，伏在静脈グラフト（SVG）と RCA，及び SVG□左回旋（LCx）を吻合した。

2014 年 8 月 31 日，軽度の迷走神経反射（一過性の意識消失）（基本語：失神寸前の状態）と診断された。2014 年 9 月 12 日，患者は手術後に確定 CAG を受け，LITA-LAD，SVG-RCA，及び SVG-4 房室結節枝のグラフトの開存性は良好であった。狭心症に対し，ニコランマート（ニコランジル）が投与された。無症候性心筋梗塞に対し，バイアスピリン（アセチルサリチル酸），フォルセニッド（センノシド A／B），ゾピクロン，テレミンソフト（ビサコジル），ブミネート（アルブミン），チチナ（カルバゾクロム），ラセナゾリン（セファゾリン），エフェドリン塩酸塩，ヴィーン F（ナトリウム／カリウム／カルシウム／塩化物／酢酸塩），フロセミド，バソレーター（ニトログリセリン），ヘスパンダー（ヒドロキシエチルデンプン），ネオシネジン（フェニレフリン），プロタミン，アルチバ（レミフェンタニル），エスラックス（ロクロニウム），セボフレン（セボフルラン），メイロン 8.4%（炭酸水素ナトリウム），リカバリン（トラネキサム

酸），ニトロール（硝酸イソソルビド），オメプラール（オメプラゾール），新鮮凍結血漿，プロポフォール，濃厚赤血球，シグマート（ニコランジル），ドブタミン，イノバン（ドパミン），オノアクト（ランジオロール），ノルアドレナリン，ハンプ（カルペリチド），セツ（セチリジン），フェンタニル，テイコプラニン，ソルデム 3a（糖／塩化カリウム／ナトリウム），ソルデム 1（グルコース／塩化ナトリウム／乳酸ナトリウム），酸素，アルブミナー（アルブミン），ソルコーテフ（ヒドロコルチゾン），ネオプラミル（メトクロプラミド），ヘパリンナトリウム，アーチスト（カルベジロール），ランソプラゾール，スローケー（塩化カリウム），スピロノラクトン，ワルファリン，グルコース，フェジン（ショ糖鉄），ミラクリッド（ウリナスタチン），パントール（デクスパンテノール），クエン酸第一鉄ナトリウム，ピオクタニン（メチルロザニリン），ソレントミン（ブロチゾラム），ゾルピデム，ロゼレム（ラメルテム）が投与され，リハビリテーション療法が行われた。また，狭心症及び無症候性心筋梗塞の発現中，キシロカイン（リドカイン）及びペリオドン（シンコカイン塩酸塩／パラホルムアルデヒド）も投与された。

治験担当医師は，高い気温による脱水状態及び治験薬の薬理作用により狭心症及び無症候性心筋梗塞が発現したと報告した。

2014 年 9 月 17 日，ランダム化割付けから 616 日目，患者は狭心症及び無症候性心筋梗塞から回復し，同日退院した。

2014 年 8 月 6 日，ランダム化割付けから 574 日目の狭心症及び無症候性心筋梗塞のため，治験薬は中止された。

治験担当医師は，狭心症及び無症候性心筋梗塞と治験薬との因果関係はあると評価した。

被験者番号 68462

重篤な有害事象名：2 型糖尿病（2 型糖尿病の悪化），肝機能異常（肝機能障害），乳癌（左乳癌［悪性］，胆管癌（胆管癌［悪性］））

被験者背景：71 歳，女性，身長 150 cm，体重 60 kg

合併症：糖尿病性腎症，糖尿病網膜症，脂肪肝（2011 年 4 月 14 日以降），黄疸，高コレステロール血症（1983 年以降），高血圧（1983 年），狭心症（2007 年），冠動脈疾患（虚血性心疾患，2007 年以降），冠動脈バイパス移植（2012 年 11 月 1 日），腸管運動障害，トリコフィトン感染症（2011 年 4 月 14 日以降），変形性膝関節症（1990 年以降），肩腕症候群（2010 年 4 月 14 日以降），不眠症（2010 年 1 月 12 日以降），白内障（2004 年以降），疲労

糖尿病治療薬：ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬（シタグリプチン），1 日総量 50 mg，メトホルミン 1 日総量 750 mg，スルホニル尿素薬（グリメピリド）1 日総量 3 mg

2 型糖尿病の悪化発現前 2 週間以内に使用した併用薬 : バイアスピリン（アセチルサリチル酸），アムロジピン，ビオフェルミン（ビフィズス菌／フェカリス菌／アシドフィルス菌），メインテート（ビソプロロールフマル酸塩），ブロプレス（カンデサルタンシレキセチル），ゼチーア（エゼチミブ），セルタッチ（フェルビナク），ヒアレイン（ヒアルロン酸ナトリウム），ニトロール（硝酸イソソルビド），アダラート（ニフェジピン），リスミー（リルマザホン塩酸塩），チクロピジン塩酸塩

治験薬：エンパグリフロジン 25 mg

治験薬投与状況：2012 年 12 月 3 日投与開始，投与中止。

2012 年 12 月 3 日，エンパグリフロジン 25 mg の投与を開始した。

2014 年 3 月 5 日，ランダム化割付けから 458 日目，患者は中等度の 2 型糖尿病の悪化（基本語：**2 型糖尿病**）と診断された。患者は 26 日後に入院したため，2 型糖尿病の悪化は重篤と考えられた。この時点で唯一持続していた事象は，軽度の高血圧の悪化（発現日：2013 年 4 月 20 日）であった。

治験担当医師は，グリコヘモグロビン（HbA1c）が試験開始後に低下したが，その後徐々に上昇したと報告した。患者は食事療法及び運動療法の遵守を指示されたが，HbA1c はさらに上昇した。2014 年 3 月 31 日，患者は血糖コントロールの悪化により入院した。患者は再度栄養指導を受け，血糖コントロールは徐々に改善した。2 型糖尿病の悪化に対する治療は行われなかった。

臨床検査結果（HbA1c 及び血糖）を表 1 に示した。

Laboratory parameter	HbA1c	Blood glucose	Blood glucose						Comments
			Before Breakfast	After Breakfast	Before lunch	After lunch	Before dinner	After dinner	
Normal range, units	- %	- mg/dL	80-112 mg/dL*						
02 Nov 2012	-	141*# (high*)	-	-	-	-	-	-	
06 Nov 2012	9.0*# (high*)	-	-	-	-	-	-	-	
07 Nov 2012	9	-	-	-	-	-	-	-	Screening
15 Nov 2012	-	162	-	-	-	-	-	-	Run-in
03 Dec 2012	8.8	210	-	-	-	-	-	-	Start of study drug

Laboratory parameter	HbA1c	Blood glucose	Blood glucose						Comments
			Before Breakfast	After Breakfast	Before lunch	After lunch	Before dinner	After dinner	
Normal range, units	- %	- mg/dL	80-112 mg/dL*						
08 Jan 2014	8.8*# (high*)	134*# (high*)	-	-	-	-	-	-	
05 Mar 2014	8.7	153	-	-	-	-	-	-	
	9.0*# (high*)	149*#	-	-	-	-	-	-	
31 Mar 2014	-	-	**162***	**241***	**133***	**134***	**184***	**259***	
01 Apr 2014	8.9*# (high*)	157*# (high*)	-	-	-	-	-	-	
04 Apr 2014	-	-	**148***	216* [b]	-	161* [b]	-	214* [b]	
09 Apr 2014	-	-	**148***	-	-	-	-	-	
14 Apr 2014	-	130*# (high*)	**135***	208* [b]	85* [b]	155* [b]	158* [b]	167* [b]	
16 Apr 2014	-	-	**135***	-	-	-	-	-	
20 May 2014	-	-	-	-	-	-	-	-	End of study drug
24 Dec 2014	6.4	-	-	-	-	-	-	-	

'-' represents values not reported; * values from SAE report; # units and normal range not reported, b: normal range not reported

2014 年 4 月 1 日，ランダム化割付けから 485 日目，患者は中等度の肝機能障害（基本語：**肝機能異常**）と診断された。肝機能障害は医学的に重要であり，重篤と考えられた。この時点で唯一持続していた事象は高血圧であった。また，同日（2014 年 4 月 1 日），患者に軽度の右肘関節腫脹（基本語：関節腫脹），中等度の黄疸（基本語：黄疸）及び中等度の疲労が発現した。肝機能障害のため，治験薬の投与は永続的に中止された。2014 年 4 月 1 日，2 型糖尿病の悪化による入院中，血液検査で肝機能異常が明らかになった。当初，肝機能検査異常は，合併症の脂肪肝によるものと疑われた。2014 年 4 月 7 日，患者は軽度の胆石症（基本語：胆石症）と診断された。2014 年 4 月 8 日，患者はコンピュータ断層撮影（CT）スキャンを受けた（検査結果は報告されなかった）。3 日後の 2014 年 4 月 11 日，患者は磁気共鳴胆道膵管撮影（MRCP）を受けた。2014 年 4 月 15 日，MRCP で肝門部の狭窄が認められ，胆管癌が疑われた。肝機能異常の原因を再考し，胆管癌による肝門部狭窄によるものと判断された。

2014 年 4 月 18 日，ランダム化割付けから 502 日目，患者は 2 型糖尿病の悪化から回復し，同日，退院した。2014 年 4 月 24 日，患者は再度 CT スキャンを受けた。翌日（2014 年 4 月 25 日），患者は心エコー検査を受けた（検査結果は報告されなかった）。2014 年 5 月 8 日，患者は精査目的で入院した。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランス

フェラーゼ（ALT）値が基準値上限の 5 倍を超えていることが確認された。肝機能障害は，胆管癌の疑い及び AST 及び ALT 値上昇に起因していた。同日（2014 年 5 月 8 日），治験担当医師は閉塞性黄疸を認め，肝機能障害と判断した。また，同日（2014 年 5 月 8 日），肝機能障害のためスルホニル尿素薬による糖尿病治療を中止した。2014 年 5 月 8 日，国際標準比は 1.13 IU/L，コリンエステラーゼ値は 332 IU/L（正常範囲［NR］:185～431 IU/L）であった。空腹時血糖値は 216 mg/dL（NR：80～112 mg/dL）であった。4 日後の 2014 年 5 月 12 日，アミラーゼ値は 92 IU/L（NR：37～125 IU/L）であった。2014 年 5 月 13 日，クレアチンキナーゼ（筋脳）は 4 IU/L（NR : 25 IU/L），コエルロプラスミンは 44.3（単位及び NR は報告されなかった）及びトランスフェリンは 44.3（単位及び NR は報告されなかった）であった。患者は肝機能障害に対してウルソデオキシコール酸による治療を受けた。退院日に関する詳細は報告されなかった。

臨床検査結果（総ビリルビン，AST，ALT，アルカリホスファターゼ（ALP），乳酸脱水素酵素（LDH），クレアチンキナーゼ（CK），γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）及びリパーゼ）を表 2 に示した。

Laboratory parameter	Bilirubin total	AST	ALT	ALP	LDH	CK	GGT	Lipase	Comment
Normal range, units	3-21 µmol/L	10-36 IU/L	6-37 IU/L	40-100 IU/L	80-240 IU/L	24-160 IU/L	9-55 IU/L	0-60 U/L	
11 Jul 2011	0.23#**	22#**	16#**	-	-	-	-	-	
02 Nov 2012	-	30#**	**31**#** (high)**	-	-	-	75#** (high)**	-	
07 Nov 2012	-	35	32	80	-	-	-	-	Screening
15 Nov 2012	3	**41**	37	92	209	69	-	**76**	Run-in
03 Dec 2012	3	**39**	**43**	**103**	207	64	-	**66**	Start of study drug
28 Dec 2012	-	34	**38**	**102**	-	-	**87**	-	
27 Feb 2013	5	32	31	85	186	64	-	48	
12 Jun 2013	3	28	29	89	190	68	-	50	
04 Dec 2013	5	30	**41**	97	191	74	-	53	
05 Mar 2014	**2**	35	36	96	184	53	-	42	
01 Apr 2014	-	**42**#** (high)**	**89**#** (high)**	-	-	-	**707**#** (high)**	-	
14 Apr 2014	0.41#**	33#**	**43**#** (high)**	-	-	-	**1062**#** (high)**	-	
Unspecified day	**0.30**** (NR: 0.45-1.20 mg/dL)	**13**** (NR: 23-33 IU/L)	**6**** (NR: 10-27 IU/L)	**115**** (NR: 359-496 IU/L)	**119**** (NR: 141-229 IU/L)		**10**** (NR: 47-176 IU/L)		

Laboratory parameter	Bilirubin total	AST	ALT	ALP	LDH	CK	GGT	Lipase	Comment
Normal range, units	3-21 µmol/L	10-36 IU/L	6-37 IU/L	40-100 IU/L	80-240 IU/L	24-160 IU/L	9-55 IU/L	0-60 U/L	
24 Apr 2014	-	**138**#** (high)**	**138**#** (high)**	**1782**#** (high)**	**254**#** (high)**	-	**2084.2**#** (high)**	-	
08 May 2014	-	**254**#** (high)**	**314**#** (high)**	2189[a]**	**333**#** (high)**	**33**#** (low)**	**3756.8**#** (high)**	-	
12 May 2014	-	-	-	**1769**[a]**	-	-	-	-	
13 May 2014	-	-	-	-	-	**25**[b]**	-	51#**	
20 May 2014	-	-	-	-	-	-	-	-	End of study drug
29 May 2014	-	**46**#** (high)**	**43**#** (high)**	-	-	-	**989.4**# (high)**	-	
24 Dec 2014	5	31	15	**178**	177	32	-	46	
28 Jan 2015	7	22	11	**149**	142	26	**145**	48	

'-' indicates values not reported; * indicate no units; values in bold indicate abnormal values; ** values are taken from SAE report; [a] normal range for ALP was 115-359 IU/L; [b] normal range for CK was 45-163 IU/L, #: units and normal range not reported

2014 年 5 月 16 日，ランダム化割付けから 530 日目，患者は重度の悪性左乳癌（基本語 : **乳癌**）と診断された。患者は再入院となったため，悪性左乳癌は重篤と考えられた。具体的な入院日は報告されなかった。この時点で持続していた事象は，高血圧，黄疸，疲労及び胆石症であった。悪性左乳癌発現日（2014 年 5 月 16 日），CT スキャン（2014 年 4 月 24 日実施）で胸部に陰影が認められた。細胞診の結果，左乳癌（1.5 cm，NTD2 cm，Tc1N0M0，ステージ I）が認められた。腫瘍は小さく，転移がないことが示唆された。患者は乳癌に対してフェマーラ（レトロゾール）による治療を受けた。退院日に関する詳細は報告されなかった。2014 年 7 月 29 日，患者は，胆管癌のため，拡大肝右葉切除及び胆管切除を受けた。

2014 年 8 月 7 日，ランダム化割付けから 613 日目，患者は重度の悪性胆管癌（基本語 : **胆管癌**）と診断された。患者は再入院となったため，悪性胆管癌は重篤と考えられた。具体的な入院日は報告されなかった。胆管癌の発現中，患者は治験薬を休薬していた。この時点で持続していた事象は，高血圧，黄疸及び疲労であった。同日（2014 年 8 月 7 日），組織診断により，20×10 mm，ステージ IVA，細胞診 T4N0M0 及びクラス III の胆管癌が明らかになり，悪性胆管癌と診断された。患者は胆管癌に対し放射線療法を受けた。2014 年 11 月 28 日，患者は癌センターから退院した。2015 年 1 月 28 日，ランダム化割付けから 787 日目，患者は胆管癌から回復した。肝機能障害，乳癌及び胆管癌の発現中に，ネキシウム（エソメプラゾールマグネシウム），ヒルドイド（ヘパリン類似物質），ビオスリー（細菌），マグミット（酸化マグネシウム），カロナール（アセトアミノフェン）及びアンブロキソールが投与された。

最終報告の時点で，肝機能障害及び乳癌は未回復であった。

2 型糖尿病の悪化及び乳癌に対し治験薬の投与に変更はなかった。2014 年 5 月 20 日，ランダム化割付けから 534 日目，肝機能障害のため，治験薬の投与は永続的に中止された。胆管癌の発現中，患者は治験薬を休薬していた。

2015 年 1 月 28 日，プロトコールに従って試験を終了した。

治験担当医師は，2 型糖尿病の悪化，肝機能障害，乳癌及び胆管癌と治験薬との因果関係はないと評価した。

被験者番号 68465

重篤な有害事象名：狭心症（労作性狭心症）

被験者背景：65 歳，男性，身長 159 cm，体重 66 kg

合併症：高脂血症（2008 年 11 月 25 日以降），高血圧，狭心症（2011 年 4 月 25 日），冠動脈疾患，冠動脈バイパス移植（2011 年 11 月 16 日），睡眠時無呼吸症候群（2008 年 11 月 25 日以降），逆流性食道炎（2011 年 5 月 24 日以降），脂肪肝（2010 年 1 月 18 日以降），左副腎腫瘍（良性）（2008 年 11 月 25 日以降），食物アレルギー（2011 年以降），白内障（2008 年 11 月 4 日以降），近視性乱視（2008 年 11 月 4 日以降）

糖尿病治療薬：ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬（シタグリプチンリン酸塩）1 日総量 100 mg

狭心症発現前 2 週間以内に使用した併用薬：バイアスピリン（アセチルサリチル酸），アテレック（シルニジピン），プラビックス（クロピドグレル硫酸塩），ネキシウム（エソメプラゾールマグネシウム），ニコランマート（ニコランジル），オルメテック（オルメサルタンメドキソミル）

治験薬：エンパグリフロジン 25 mg

治験薬投与状況：2013 年 2 月 1 日投与開始，投与中止。

2013 年 2 月 1 日，エンパグリフロジン 25 mg の投与を開始した。

2013 年 12 月 28 日，ランダム化割付けから 331 日目，患者は中等度の労作性狭心症（基本語：**狭心症**）と診断された。患者は 30 日後に入院したため，労作性狭心症は重篤と考えられた。この時点で唯一持続していた事象は，軽度の趾爪皮下血腫（基本語：皮下血腫）（発現日：2013 年 7

月 23 日）であった。狭心症は，合併症である狭心症の進行と報告された。2013 年 12 月 28 日，患者に労作時胸痛を認め，2014 年 1 月 6 日にも再び認めた。狭心症に対してミオコール（ニトログリセリン）及びフランドルテープ（硝酸イソソルビド）による治療が行われた。治療に対する反応は良好であった。しかしながら，その後，胸痛は安静時にも認められるようになった。

2014 年 1 月 27 日，患者は検査のため入院した。同日（2014 年 1 月 27 日），患者は軽度の便潜血陽性と診断された。さらに，心電図検査にて洞調律及び非特異的 T 波異常を認めた。血圧脈波分析にて左右足動脈の硬化が疑われた。2014 年 1 月 28 日，心筋シンチグラフィにて虚血が疑われた。同日（2014 年 1 月 28 日），心エコー検査にて左室壁運動異常を認めた。2014 年 1 月 29 日，冠動脈造影及びカテーテル検査にて，左回旋枝の#13 に 90%の高度狭窄を認めた。2014 年 1 月 31 日，患者は軽度の十二指腸ポリープ，軽度の食道裂孔ヘルニア（基本語：裂孔ヘルニア）及び軽度の便秘と診断された。2014 年 2 月 3 日，患者は軽度の痔核と診断された。

2014 年 2 月 7 日，経皮的冠インターベンション（PCI）が行われた。PCI 後の狭窄は 0%であった。同日（2014 年 2 月 7 日），患者は軽度の穿刺部位血腫（基本語：穿刺部位出血）及び軽度の穿刺部位皮下出血（基本語：穿刺部位出血）と診断された。2014 年 2 月 8 日，ステント留置により左回旋枝の外側枝血管 1 本が閉塞していた。同日（2014 年 2 月 8 日），クレアチンホスホキナーゼ（CPK）487 及びクレアチンキナーゼ MB（CK-MB）49.4 であった（CPK 及び CK-MB の単位及び正常範囲は報告されなかった）。翌日（2014 年 2 月 9 日），CPK 287 及び CK-MB 23.6 であった（CPK 及び CK-MB の単位及び正常範囲は報告されなかった）。事象発現中，塩化タリウム（Ti 201），ニトロール（三硝酸グリセリン），オイパロミン（イオパミドール），ペンレステープ（リドカイン），キシロカイン（リドカイン塩酸塩），ポビドンヨード，ソルラクト（塩化ナトリウム／乳酸ナトリウム／塩化カリウム／塩化カルシウム二水和物），ガスコン（ジメチコン），ミンクリア（レボメントール），プロナーゼ，炭酸水素ナトリウム，センノシド A+B，ラキソベロン（ピコスルファートナトリウム），グルカゴン，モビプレップ（ポリエチレングリコール），アクチット，ニトプロ（ニトロプルシドナトリウム）及びニコランジルが投与された。2014 年 2 月 10 日，ランダム化割付けから 375 日目，患者は狭心症から回復し，退院した。

2015 年 3 月 5 日，ランダム化割付けから 763 日目，プロトコールに従って治験薬の最終投与が行われ，2015 年 4 月 6 日，試験を終了した。

狭心症に対し治験薬の投与に変更はなかった。

治験担当医師は，狭心症と治験薬との因果関係はないと評価した。

被験者番号 68466

重篤な有害事象名：起立性低血圧（体位性低血圧），肩回旋筋腱板症候群（肩回旋筋腱板断裂）

被験者背景：60 歳，男性，身長 160 cm，体重 65 kg

合併症：高脂血症（2011 年 2 月 10 日以降），高血圧，狭心症（2011 年 1 月 25 日），冠動脈疾患，冠動脈バイパス移植（2012 年 1 月 23 日），歯肉腫脹（2012 年 8 月 7 日以降），びらん性胃炎（2008 年 4 月 2 日以降），慢性膵炎（2008 年 4 月 2 日以降），膵嚢胞（2008 年 4 月 2 日以降），脂肪肝（2008 年 4 月 2 日以降），肝嚢胞（2008 年 4 月 16 日以降），高尿酸血症（2010 年 2 月 8 日以降），腎嚢胞（2008 年 4 月 16 日以降），腰痛症（2011 年 7 月 12 日以降）

糖尿病治療薬：なし

体位性低血圧発現前 2 週間以内に使用した併用薬：バイアスピリン（アセチルサリチル酸），ザイロリック（アロプリノール），メインテート（ビソプロロールフマル酸塩），プラビックス（クロピドグレル硫酸塩），ニトロール（硝酸イソソルビド），アイトロール（一硝酸イソソルビド），モーラステープ（ケトプロフェン），タケプロン（ランソプラゾール），オルメテック（オルメサルタンメドキソミル），クレストール（ロスバスタチンカルシウム），アダラート-CR（ニフェジピン）

治験薬：エンパグリフロジン 10 mg

治験薬投与状況：2013 年 3 月 5 日投与開始。

2013 年 3 月 5 日，エンパグリフロジン 10 mg の投与を開始した。

2013 年 4 月 9 日，ランダム化割付けから 36 日目，患者は軽度の体位性低血圧（基本語：**起立性低血圧**）と診断された。この事象は，アダラート-CR（ニフェジピン）による治療が原因であると考えられた。この時点で唯一持続していた事象は，軽度の歯肉腫脹（基本語：歯肉腫脹）（発現日：2013 年 2 月 19 日）であった。2013 年 4 月 9 日のバイタルサインは入手できなかったが，2013 年 4 月 23 日の平均血圧は 120/74 mmHg，脈拍数は 50 bpm であった。体位性低血圧に対する治療は行われなかった。2013 年 4 月 30 日，ランダム化割付けから 57 日目，患者は体位性低血圧から回復した。

2014 年 2 月（日付不明），ランダム化割付けから 348 日目（正確な日付は入手できなかったため，ランダム化割付けからの日数は発現日を 2014 年 2 月 15 日と判断して計算した），患者は中等度の肩回旋筋腱板断裂（基本語：**肩回旋筋腱板症候群**）と診断された。患者は後に入院に至ったため，この事象は重篤と考えられた。具体的な入院日は報告されなかった。この時点で唯一持続していた事象は，歯肉腫脹であった。2014 年 2 月（日付不明），患者は雪道で転倒した。転倒

は軽度と考えられた。患者は整形外科医の診察を受け，肩回旋筋腱板断裂と診断されたが，診断パラメータに関する詳細は入手できなかった。治験担当医師は，雪道で転倒したことによる偶発的事象であると評価した。緊急治療は必要とされず，2014 年 2 月（日付不明），患者は転倒から回復した。また，患者に軽度の感冒（基本語：鼻咽頭炎）（発現日：2014 年 2 月 22 日）及び軽度の下痢（発現日：2014 年 9 月 5 日）が発現した。2014 年 12 月 16 日，患者は肩に異常を感じ，肩回旋腱板断裂の手術のため入院した。入院翌日（2014 年 12 月 17 日），患者は肩回旋筋腱板断裂の手術を受けた。2014 年 12 月 25 日，破傷風トキソイドが投与され，患者はリハビリテーション療法を受けるため転院した。また，肩回旋筋腱板症候群の発現中に，コニール（ベニジピン塩酸塩），ビオフェルミン（ビフィズス菌）及びフェブリク（フェブキソスタット）が投与された。患者はリハビリテーションのために毎日病院を訪れていた。2015 年 1 月 17 日，患者は退院した。

最終報告の時点で，肩回旋筋腱板断裂は未回復であった。

2015 年 1 月 05 日，ランダム化割付けから 672 日目，プロトコールに従って治験薬の最終投与が行われ，2015 年 2 月 10 日，試験を終了した。

体位性低血圧及び肩回旋筋腱板症候群に対し治験薬の投与に変更はなかった。

治験担当医師は，体位性低血圧及び肩回旋筋腱板症候群と治験薬との因果関係ないと評価した。

被験者番号 68502

重篤な有害事象名：膵癌（悪性膵癌），間質性肺疾患（間質性肺炎）

被験者背景：70 歳，男性，身長 160 cm，体重 67 kg

合併症：糖尿病性網膜症，高脂血症（2009 年 7 月），高血圧（2008 年），心房細動，脳血管疾患（虚血性脳卒中又は出血性卒中，2008 年 4 月 10 日），小脳出血（2008 年 4 月 11 日），接触皮膚炎，両側性白内障，元喫煙者（1 日 20 本，48 年間，2010 年喫煙中止）

家族歴：胃癌（母），咽頭癌（姉妹）

糖尿病治療薬：メトホルミン 1 日総量 750 mg，スルホニル尿素薬（グリメピリド）1 日総量 1 mg

膵癌発現前 2 週間以内に使用した併用薬：アルフロシン（ドキサゾシンメシル酸塩），リバロ（ピタバスタチンカルシウム），パリエット（ラベプラゾールナトリウム），ミカムロ（テルミサルタン／アムロジピン）

治験薬：エンパグリフロジン 25 mg

治験薬投与状況：2013 年 1 月 9 日投与開始，投与中止。

2013 年 1 月 9 日，エンパグリフロジン 25mg の投与を開始した。

2013 年 9 月 9 日，ランダム化割付けから 244 日目，患者は中等度の悪性膵癌（基本語：**膵癌**）と診断された。患者は 6 週間後に入院し，19 週間後に死亡に至ったため，この事象は重篤と考えられた。膵癌のため，治験薬は中止された。患者に下腹部不快感を 10 日間認めていた。2013 年 9 月 19 日，患者は消化器内科専門医の診察を受け，腸管疾患に対して治療薬が処方された。7 日後の 2013 年 9 月 26 日，患者はコンピュータ断層撮影（CT）スキャン，腹部超音波検査及び血液検査を受けた。さらに 7 日後の 2013 年 10 月 3 日，消化器内科専門医は膵癌を疑った。CT スキャンでは，膵頭部癌を認め，上腸間膜動脈浸潤は陽性であった。癌抗原 19-9（CA19-9）は，2 未満（単位は報告されなかった）であった。腹部超音波検査では，所見は認められなかった。

9 日後の 2013 年 10 月 12 日，外科医は膵癌の診断を確定した。膵癌の疑いは，これまで所見が認められていなかった磁気共鳴画像法及び超音波検査によっても確認されたが，後に膵頭部癌と判明した。膵癌が進行期であったため，試験開始前に膵頭部癌が疑われたと報告された。膵癌はステージ 4 に分類されたが，試験開始前に膵癌の所見は認められなかった（TNM 分類は報告されなかった）。

3 日後の 2013 年 10 月 15 日，患者は入院し，ジェムザール（ゲムシタビン塩酸塩）による抗癌治療 3 コース中 1 コース目を開始した。膵癌のため，治験薬は永続的に中止された。また，膵癌の発現中，患者はブロチゾラム，デキサルチン（デキサメタゾン），フェロミア（クエン酸第一鉄），オキシコンチン塩酸塩，リパクレオン（パンクレリパーゼ），ポステリザン（大腸菌細胞成分／代謝産物），センナリド（センノシド A+B／カルシウム），リンデロン VG（ベタメタゾン 17α-吉草酸エステル／ゲンタマイシン硫酸塩），イオベリン（イオヘキソール），ミヤ BM（酪酸菌），バロス（ジメチコン／炭酸水素ナトリウム），グルカゴン，ブスコパン（ブチルスコポラミン），アネトカイン（リドカイン塩酸塩），ムーベン（ポリエチレングリコール電解質洗浄液），シンラック（ピコスルファートナトリウム），デキサート（デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム），ポララミン（d-クロルフェニラミンマレイン酸塩），ソリューゲン F（酢酸リンゲル液），スリノフェン（ロキソプロフェンナトリウム），レバミピド，オキシノルム（オルゴテイン）及びビースリミン（リオジアミン）で治療された。

4 日後の 2013 年 10 月 19 日，患者は良好な身体状態で退院した。患者は軽度の化学療法後脱毛症（基本語：脱毛症）（発現日：2013 年 11 月 1 日），軽度の発疹（発現日：2013 年 11 月 4 日），軽度の口内炎（発現日：2013 年 12 月 1 日），軽度の貧血（発現日：2013 年 12 月 19 日）及び軽度の痔核（発現日：2013 年 12 月 21 日）と診断された。これらの事象はいずれも抗癌剤ジェムザール（ゲムシタビン塩酸塩）の副作用によるものであったと報告された。

臨床検査結果（総ビリルビン，直接ビリルビン，アスパラギン酸アミノトランスアミナーゼ（AST），アラニンアミノトランスアミナーゼ（ALT），アルカリホスファターゼ（ALP），乳酸脱水素酵素（LDH），クレアチンキナーゼ（CK），総クレアチンキナーゼ（総 CPK）及び，γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGTT））を表 1 に示した。

Laboratory parameter	Bilirubin total	Direct bilirubin	AST	ALT	ALP	LDH	CK	CPK total	GGT	Comments
Normal range (units)	3-21 (µmol/L)	-	10-45 (IU/L)	6-48 (IU/L)	45-145 IU/L	80-240 IU/L	20-203 IU/L	-	-	
Normal range (units)	0.2-1.2* (mg/dL)	0-0.4* No unit	8-38* (U/L)	4-43* (U/L)	110-354* (U/L)	121-245* (U/L)	38-196* No unit	20-203* (UI/L)	1.1-2.3* No unit	
12 Dec 2012	-	-	24	27	69	-	-	-	-	Screening
19 Dec 2012	12	-	32	38	66	213	**223**	-	-	Run-in
20 Dec 2012	-	-	-	-	-	-	-	**223***	-	-
09 Jan 2013	14	-	26	31	76	215	187	-	-	Start of study drug
10 Jan 2013	-	-	-	-	-	-	-	187*	-	-
13 Feb 2013	-	-	21	20	68	-	-	-		
10 Apr 2013	10	-	21	23	84	194	102	-		
31 Jul 2013	14 0.8*	-	18	17	79	186	89	-	-	-
26 Sep 2013	0.9*	-	18*	17*	315*	185*	-	-	-	-
15 Oct 2013	0.4*	0.2*	17*	18*	301*	158*	-	-	1.3*	-
17 Oct 2013	0.8*	0.3*	-	-	-	-	-	-	-	-
31 Oct 2013	0.4*	0.1*	35*	**55***	279*	170*	-	-	-	-
28 Nov 2013	0.4*	0.1*	30*	36*	331*	**256***	-	-	-	-
19 Dec 2013	0.4*	0.2*	24*	24*	296*	239*	-	-	-	-
07 Jan 2014	1.1*	0.1*	**43***	42*	**423***	**422***	**219***	-	-	-
08 Jan 2014	-	-	-	-	-	-	-	-	-	End of study drug
14 Jan 2014	-	-	**88***	**112***	291*	**808***	-	-	-	-

'-' values are not reported; bold values indicate abnormal values; *: laboratory values taken from SAE report

臨床検査結果（リパーゼ，リパーゼ I 群，C-反応性蛋白（CRP），アミラーゼ，癌胎児性抗原（CEA 及び CA19-9）を表 2 に示した。

Laboratory parameter	Lipase	Lipase group I	CRP	Amylase	CEA	CA19-9	Comment
Normal range (units)	0-60(UI/L)	-	0-3(mg/L)	110-354 (NU)	-		
Normal range (NR), (units)	-	0-60* (UI/L)	0-0.3 [a*], 0-0.8 [b*]	38-136*	0-12 ng/mL[c], 0-5[d]	0-37	
12 Dec 2012	-	-	-	-	-	-	Screening
19 Dec 2012	**85**	-	-	-	-	-	Run-in
20 Dec 2012		**95***	-	-	-	-	-

Laboratory parameter	Lipase	Lipase group I	CRP	Amylase	CEA	CA19-9	Comment
Normal range (units)	0-60(UI/L)	-	0-3(mg/L)	110-354 (NU)	-		
Normal range (NR), (units)	-	0-60* (UI/L)	0-0.3 a*, 0-0.8b*	38-136*	0-12 ng/mLc, 0-5d	0-37	
09 Jan 2013	**71**	-	0.49	-	-	-	Start of study drug
10 Jan 2013	-	**71***	-	-	-	-	-
10 Apr 2013	60	-	-	-	-	-	
31 Jul 2013	37	-	-	-	-	-	-
26 Sep 2013	-	-	**0.76 a***	-	12c*	-	-
15 Oct 2013	-	-	**1.69 a***	-	-	-	-
17 Oct 2013	-	-	**2.09 a***	-	-	-	-
31 Oct 2013	-	-	**4.44 b***	-	**14.2 d***	20*	-
28 Nov 2013	-	-	**4.05 b***	-	-		-
29 Nov 2013	-	-	-	-	**28.6 d***	20*	-
19 Dec 2013	-	-	**5.73 a***	-	**22.1 d***	20*	-
07 Jan 2014	-	-	**14.62 a***	38*	-	-	-
08 Jan 2014	-	-	-	-	-		End of study drug
14 Jan 2014	-	-	**1.63 b***	-	-	-	-

'-' values are not reported; bold values indicate abnormal values, "a" and "b" values with respective normal range for which unit are not reported, "c": normal range for this is 0 12 ng/mL, "d" normal range for this is 0-5 for which unit is not reported, *: laboratory values taken from SAE report

2014 年 1 月 7 日，ランダム化割付けから 364 日目，患者は重度の間質性肺炎（基本語：**間質性肺疾患**）と診断された。患者は再度入院に至ったため，この事象は重篤と考えられた。具体的な入院日は報告されなかった。この時点で持続していた事象は，脱毛症，発疹，口内炎，貧血及び痔核であった。2014 年 1 月 7 日，患者は呼吸困難のため，緊急来院した。同日（2014 年 1 月 7 日），外科医は，癌の転移と考えられる癌性リンパ管症と判断し，患者を総合病院に入院させた。その後，CT スキャンにより，肺水腫及び肺炎の疑いが明らかとなった。膵癌は軽度に進行していた。翌日（2014 年 1 月 8 日），血液検査及び胸水分析を実施したところ，間質性肺炎の血清マーカー（KL-6）は 409（正常範囲及び単位は報告されなかった）であり，胸水細胞診はクラス I であった。同日（2014 年 1 月 8 日），呼吸状態は不安定であった。患者は，間質性肺炎に対してソル・コーテフ（ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム），キョーフィリン（アミノフィリン），ラシックス（フロセミド），メチルプレドニゾロン，プレドニン（プレドニゾロン）及びゾシン（ピペラシリン／タゾバクタム）で治療された。また，膵癌及び間質性肺炎の発現中に，オメプラール（オメプラゾールナトリウム），パリエット（ラベプラゾールナトリウム），レバミピド，イノバン（ドパミン塩酸塩），アドレナリン及びトリフリード（糖質／電解質）が投与された。

治療後，患者の状態は改善したため，診断は癌性リンパ管症から間質性肺炎に変更された。呼吸状態も不安定であると判断された。間質性肺炎は，免疫抑制抗癌剤ジェムザール（ゲムシタビン塩酸塩）によるものと考えられた。

2014 年 1 月 9 日，間質性肺炎のため，抗癌剤治療を中止した。同日に肺炎は改善した。2 日後の 2014 年 1 月 11 日，患者の呼吸状態は安定した。6 日後の 2014 年 1 月 17 日，酸素投与を中止した。

臨床検査結果（血漿ブドウ糖，白血球（WBC），好中球，好酸球，好塩基球，リンパ球及び単球）を表 3 に示した。

Laboratory parameter	Plasma glucose	WBC	Neutrophils	Eosinophils	Basophils	Lymphocytes	Monocytes	Comment
Normal range (units)	- (mg/dL)	4.10-12.3 $\times10^9$/L	2.03-8.36 $\times10^9$/L	0-0.56 $\times10^9$/L	0-0.17 $\times10^9$/L	1.02-3.36 $\times10^9$/L	0.18-0.9 $\times10^9$/L	
Normal range, (units)	82-115* -	39-98 $\times10^2$/μL*	44-72 (No unit)*	0-10 (No unit)*	-	18-59 (No unit)*	0-12 (No unit)*	
19 Dec 2012	135	5.2	3.56	0.03	0.01	1.38	0.23	Run-in
09 Jan 2013	139	4.9	2.76	0.07	0.01	1.84	0.26	Start of study drug
31 Jul 2013	**131***	5.4	3.27	0.04	0.02	1.84	0.24	-
26 Sep 2013	-	70*	-	-	-	-	-	-
17 Oct 2013	-	-	**74.2***	-	-	-	-	-
24 Oct 2013	-	43*	-	-	-	-	-	-
31 Oct 2013	-	**34***	-	-	-	-	-	-
29 Nov 2013	-	50*	-	-	-	-	-	-
19 Dec 2013	-	49*	**73.5***	1.0*	-	**16.9***	8.6*	-
26 Dec 2013	-	75*	**84.8***	0.5*	-	**10.3***	4.3*	-
07 Jan 2014	**395* (NR 60-109)**	**151***	-	-	-	-	-	-
08 Jan 2014	-	-	-	-	-	-	-	End of study drug
14 Jan 2014	-	**244***	**85***	-	-	**6***	-	-

‘-’: values are not reported; bold values indicate abnormal range,*: laboratory values taken from SAE report

2014 年 1 月 19 日，患者の心拍数は 169 bpm であり，頻呼吸が発現した。再度酸素投与を開始し，徐々に心拍数が低下した。同日（2014 年 1 月 19 日），ランダム化割付けから 376 日目，患者に呼吸停止が発現し，患者は膵癌により死亡した。剖検は実施されなかった。間質性肺炎の転帰は患者の死亡時点まで不明であった。

間質性肺炎に対し治験薬の投与に変更はなかったが，間質性肺炎に対する治験薬の処置は非該当である。2014 年 1 月 8 日，ランダム化割付けから 365 日目，膵癌のため，治験薬は永続的に中止された。しかし，2013 年 12 月 10 日（ランダム化割付けから 336 日目），膵癌のため，治験薬は中止された。

治験担当医師は，膵癌及び間質性肺炎と治験薬との因果関係ないと評価した。進行癌のため，試験開始前に膵頭部癌が疑われた。したがって，膵癌と治験薬との因果関連は否定できると評価

した。また，間質性肺炎については，この現象は癌の転移と考えられ，ジェムザールの副作用と考えられることから，治験薬との因果関係は否定できると評価した。

被験者番号 68522

重篤な有害事象名：硬膜下血腫（慢性硬膜下血腫）

被験者背景：78 歳，男性，身長 167 cm，体重 76 kg

合併症：高脂血症，高血圧，脳血管疾患（虚血性脳卒中又は出血性卒中）（2004 年 3 月 26 日），動脈硬化症，狭心症，心肥大，脳梗塞後遺症，アレルギー性鼻炎，萎縮性胃炎，脂肪肝，高尿酸血症，近視，白内障，浮腫

糖尿病治療薬：インスリン 1 日総量 27 IU，ジベトス（ブホルミン塩酸塩）1 日総量 100 mg

硬膜下血腫発現前 2 週間以内に使用した併用薬：ザイロリック（アロプリノール），シンメトレル（アマンタジン塩酸塩），リピトール（アトルバスタチンカルシウム），アーチスト（カルベジロール），ラシックス（フロセミド），ガスロン N（イルソグラジンマレイン酸塩），ニトロール R（硝酸イソソルビド），ザンタック（ラニチジン塩酸塩），ディオバン（バルサルタン），ワルファリン，ノルバスク（アムロジピンベシル酸塩）

治験薬：エンパグリフロジン 10 mg

治験薬投与状況：2012 年 12 月 26 日投与開始。

2012 年 12 月 26 日，エンパグリフロジン 10 mg の投与を開始した。

2014 年 5 月 7 日，ランダム化割付けから 498 日目，患者は中等度の慢性硬膜下血腫（基本語：**硬膜下血腫**）と診断された。慢性硬膜下血腫は医学的に重要であり，重篤と考えられた。患者は 2013 年 9 月 27 日に転倒し左頭部をぶつけてから，時々めまいを訴えていた。2013 年 10 月 2 日，患者は頭部コンピュータ断層撮影（CT）スキャンを受けた。2007 年の CT スキャンと比較し，脳実質の萎縮の進行が認められ，低吸収域が全体的にわずかにみられた。さらに，左大脳脚の萎縮の進行をもたらす左中大脳動脈領域の優位な陳旧性脳梗塞領域が認められた。右椎骨動脈に顕著な石灰化プラークが認められ，最近の後頭部打撲に関連した急性病変は認められなかった。2013 年 12 月，患者は頭部磁気共鳴映像法を受けたが，出血は認められなかった。また，2 カ月後より，患者にもの忘れを認めた。2014 年 5 月 7 日，長谷川式認知症スケールのスコアは 13 点であり，同日（2014 年 5 月 7 日），患者は慢性硬膜下血腫に起因する中等度の認知症と診断された。事象発現日（2014 年 5 月 7 日），患者は頭部 CT スキャンを受け，高度の脳萎縮，右側の慢性硬膜下血腫及び脳正中線偏位が認められた。陳旧性梗塞は左前頭葉及び頭頂後頭葉においても報告された。2014 年 5 月 7 日及び 2014 年 6 月 4 日のトロンボテストは，それぞれ 17.8%及び 44.9%であっ

た（正常範囲は報告されなかった）。2014 年 6 月 26 日，患者は再度 CT スキャンを受け，血腫は吸収傾向であることが確認されたため，フォローアップが必要であった。患者は血栓予防のためにワルファリン及びバイアスピリン（アセチルサリチル酸）で治療され，硬膜下血腫の発現中にムコスタ（レバミピド）も投与された。2013 年 9 月 4 日に投与開始されたワルファリンが併用被疑薬と考えられた。したがって，ワルファリンの用量は 2014 年 5 月 7 日から 2014 年 6 月 3 日まで 2.5 mg から 1.5 mg に減量され，2014 年 6 月 4 日から 2014 年 7 月 8 日まで，さらに 1.0 mg に減量された。その後，2014 年 7 月 9 日から 2014 年 8 月 6 日まで 0.5 mg に減量され，2014 年 8 月 7 日に投与中止された。フォローアップは 2014 年 12 月 25 日に病院で終了したと報告された。2015 年 2 月 18 日，患者はフォローアップのため来院した。慢性硬膜下血腫は回復傾向にあり，状態は安定しているため，フォローアップは十分であると報告された。

最終報告の時点で，慢性硬膜下血腫は未回復であった。

2015 年 1 月 13 日，ランダム化割付けから 749 日目，プロトコールに従って治験薬の最終投与が行われ，2015 年 2 月 18 日，試験を終了した。

慢性硬膜下血腫に対し治験薬の投与に変更はなかった。

治験担当医師は，慢性硬膜下血腫と治験薬との因果関係はないと評価した。治験担当医師は，慢性硬膜下血腫とワルファリンとの因果関係はあると評価した。

被験者番号 68524

重篤な有害事象名：心不全（心不全），徐脈（徐脈），一過性脳虚血発作（一過性脳虚血発作）

被験者背景：72 歳，男性，身長 173 cm，体重 87 kg

合併症：糖尿病性網膜症，高脂血症（脂質異常症），高血圧，動脈硬化症，虚血性心疾患（2010 年 10 月 12 日以降），ステント留置を伴う経皮的冠インターベンション（2010 年 11 月 17 日，2010 年 12 月 8 日，2012 年 1 月 8 日），心筋梗塞（2012 年 1 月 8 日），多枝冠動脈疾患（2012 年 1 月 8 日），心房粗動，小脳梗塞（2012 年 9 月 11 日），結腸ポリープ，萎縮性胃炎，裂孔ヘルニア，脂肪肝，腰痛，白内障，浮腫，元喫煙者

糖尿病治療薬：インスリン（グラルギン 1 日総量 56 IU，アスパルト 1 日総量 20 IU），メトホルミン 1 日総量 1500 mg，スルホニル尿素薬（グリメピリド）1 日総量 3 mg

心不全及び徐脈の発現前 2 週間以内に使用した併用薬:プラビックス（クロピドグレル重硫酸塩），シグマート（ニコランジル），リバロ（ピタバスタチンカルシウム），ワルファリン，バイアス

ピリン（アセチルサリチル酸），ハーフジゴキシン KY（ジゴキシン），アダラート-CR（ニフェジピン），及びメインテート（ビソプロロールフマル酸塩）

治験薬：エンパグリフロジン 10 mg

治験薬投与状況：2013 年 4 月 2 日投与開始，中断，再開，投与中止。

2013 年 4 月 2 日，エンパグリフロジン 10 mg の投与を開始した。

2013 年 4 月 26 日，ランダム化割付けから 25 日目，重度の**心不全**及び重度の**徐脈**を発現した。患者は 3 日後に入院となったため，両事象とも重篤と考えられた。併発している有害事象は報告されなかった。心不全及び徐脈のため，治験薬は一時的に中断された。2013 年 4 月 26 日，患者は頭部圧迫感及び息切れを経験した。これらの症状は食欲喪失を伴っていた。2013 年 4 月 28 日，患者は横臥時に不快感を感じたが，座位で不快感は消失した。患者の症状は 2012 年 4 月 29 日に続き，患者は救急外来（ER）を受診した。ER では，上肢から始まり上体全体に広がる痙攣を認めた。痙攣は数秒後に鎮静化したが，再発した。小脳梗塞の既往があったため，複雑部分発作を疑い，セルシンで治療した後，ハイケア病棟（HCU）に入院した。ER でのバイタルサイン及び身体所見は報告されなかった。HCU では約 10 秒の心停止が確認された。患者の心電図（ECG）は，心拍数約 60 bpm で，III 誘導及び aVF 誘導における q 波及び逆 T 波を示し心房粗動を認めたが，これらは以前の ECG と同様であった。患者の胸部 X 線は心不全を示唆する詳細不明の徴候を明らかにした。一時心停止の間に意識消失を伴う眼球の突出が観察され，したがって徐脈がこれらの症状の原因であると考えられた。その後，同日（2013 年 4 月 29 日）に徐脈のため体外ペースメーカー挿入を施行し，その後，冠動脈疾患集中治療室（CCU）に移動した。同日（2013 年 4 月 29 日），抗糖尿病薬のスルホニル尿素薬及びメトホルミンは，心不全及び徐脈のため中止された。また，ハーフジゴキシン KY（ジゴキシン）も中止した。さらに，不明日に脳性ナトリウム利尿ペプチドが 389.6 pg/mL（正常範囲：報告なし）で測定された。CCU では，患者の血圧は 135／74 mmHg，心拍数は 70 bpm，酸素飽和度は 3 L 経鼻気管内酸素下で 96%であった。2013 年 4 月 30 日，心エコー検査を実施したところ，駆出率 57%の軽度の左室肥大と軽度の三尖弁逆流が認められた。2013 年 5 月 2 日，患者の抗糖尿病薬であるスルホニル尿素薬は 3 mg の用量で再開され，その後ペースメーカー挿入のため，2013 年 5 月 6 日に中止された。2013 年 5 月 7 日に冠動脈コンピュータ断層撮影（CT）血管造影を受けたが，ステント内再狭窄は認められなかった。その後，同日（2013 年 5 月 7 日）に磁気共鳴画像法に適合した永久ペースメーカーの挿入に成功した。患者は，心不全に対して不明の治療を受けた。また，心不全及び徐脈の発現中，セルシン（ジアゼパム），ケイツーN（メナテトレノン），塩化カリウム，ソルデム 1（グルコース／塩化ナトリウム／乳酸ナトリウム），ソルデム 3a（乳酸ナトリウム／塩化カリウム／糖），グルコース，ヘパリンナトリウム，タナトリル（イミダプリル），ビタメジン（ベンフォチアミン／ビタミン B12／ビタミン B6），ラセナゾリン（セファゾリンナトリウム），塩化ナトリウム，ロキソニン（ロキソプロフェン）が投与された。併用薬のうちプラビックス（クロピドグレル重硫酸塩），シグ

マート（ニコランジル），リバロ（ピタバスタチンカルシウム），ワルファリンは，不明の事象（徐脈又は心不全）のため，2013 年 4 月 29 日から一時的に中断された。プラビックスは 2013 年 5 月 14 日に再開され，ワルファリンは 2013 年 5 月 9 日に再開された。シグマートとリバロは 2013 年 5 月 1 日に再開され，2013 年 5 月 6 日から 5 月 9 日にかけて再度一時的に中断された。2013 年 5 月 10 日，患者の抗糖尿病薬であるスルホニル尿素薬とメトホルミンを，それぞれ 3 mg と 1500 mg の用量で再開した。

2013 年 5 月 14 日，ランダム化割付けから 43 日目，患者に軽度の**一過性脳虚血発作**（TIA）が発現した。この事象は，その他同等の医学的基準により重篤と考えられた。併発している有害事象は報告されなかった。治験薬は一過性脳虚血発作の発現中に中止された。 2013 年 5 月 14 日，患者は左下肢上部の麻痺を経験し，これは同日のリハビリテーション中に確認された。発症から 1 時間後に麻痺は改善したと報告された。同日（2013 年 5 月 14 日）に実施された脳の CT スキャンでは，異常は認められず，不特定の日に実施された頸動脈二重超音波検査では，有意な狭窄は認められなかった。神経学的診察を行い， TIA と診断された。TIA に対する治療は行われなかった。その後，2013 年 5 月 14 日に患者は一過性脳虚血発作から回復した。

2013 年 5 月 16 日，ランダム化割付けから 45 日目，患者は心不全及び徐脈から回復し，同日，退院した。

2015 年 1 月 18 日，ランダム化割付けから 657 日目，プロトコールに従って治験薬の最終投与が行われ，2015 年 2 月 24 日，試験を終了した。

2013 年 4 月 28 日，心不全及び徐脈のため，治験薬は一時的に中断され，2013 年 5 月 21 日に再開された。患者は一過性脳虚血発作の発現中，治験薬を中断していた。

治験担当医師は，徐脈及び心不全と治験薬との因果関係があると評価し，一過性脳虚血発作と治験薬との因果関係はないと評価した。

治験担当医師は，ハーフジゴキシン KY（ジゴキシン）と徐脈との因果関係があると評価した。

被験者番号 68544

重篤な有害事象名：開放骨折（右下肢開放骨折［外傷性］）

被験者背景：71 歳，男性，身長 154 cm，体重 70 kg

合併症：脂質異常症（1999 年以降），高血圧（1997 年以降），多枝冠動脈疾患（2007 年 5 月 25 日），陳旧性心筋梗塞（2007 年 4 月 6 日），加齢黄斑変性（2012 年以降）

糖尿病治療薬：ジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害薬 1 日総量 25 mg

開放骨折発現前 2 週間以内に使用した併用薬：アスピリン（アセチルサリチル酸），アムロジピンベシル酸塩，シンバスタチン，テモカプリル塩酸塩

治験薬：エンパグリフロジン 10 mg

治験薬投与状況：2013 年 2 月 15 日投与開始，中断，再開。

2013 年 2 月 15 日，エンパグリフロジン 10 mg の投与を開始した。

2013 年 10 月 28 日，ランダム化割付けから 256 日目，患者に中等度の右下肢開放骨折（外傷性）（基本語：**開放骨折**）が発現した。患者は入院したため，開放骨折は重篤と考えられた。入院日は報告されなかった。同日（2013 年 10 月 28 日），開放骨折の発現より前に，患者自身の不注意により患者に軽度の転倒を認めた。開放骨折により，治験薬は一時的に中断された。患者は脚立から落ち，右下肢開放骨折（外傷性）により負傷し，緊急手術を受けた。2013 年 11 月 11 日，患者は開放骨折の治療を受けていた近医を受診し，開放骨折に対する追加手術として，右脛骨及び腓骨骨折に対する侵襲的治療を受けた。治験担当医師は，通院を避けるために患者が回復するまで入院期間を延長する必要があると示唆した。2013 年 12 月 29 日，患者は他院から退院した。2014 年 4 月から，患者は運動を開始した。2014 年 5 月 21 日，ランダム化割付けから 461 日目，患者は開放骨折から回復した。

2015 年 1 月 29 日，ランダム化割付けから 714 日目，プロトコールに従って治験薬の最終投与が行われ，2015 年 3 月 6 日，試験を終了した。2013 年 11 月 21 日，右下肢開放骨折（外傷性）のため治験薬を一時的に中断し，2014 年 1 月 10 日に再開した。

治験担当医師は，右下肢開放骨折（外傷性）と治験薬との因果関係はないと評価した。

被験者番号 68561

重篤な有害事象名：冠動脈再狭窄（冠動脈ステント内再狭窄）

被験者背景：65 歳，男性，身長 157 cm，体重 60 kg

合併症：高脂血症（2000 年 8 月 21 日以降），高血圧，単枝冠動脈疾患（2012 年 5 月 15 日），冠動脈造影（2012 年 8 月 28 日），狭心症（2000 年 8 月 21 日以降），腹部大動脈瘤（2002 年 10 月 23 日以降），睡眠時無呼吸症候群（2011 年 6 月 7 日以降），アレルギー性鼻炎（2003 年 3 月 19 日以降），造影剤アレルギー（2004 年 5 月 11 日以降），白癬（2011 年 8 月以降），関節痛（2002 年 8 月 6 日以降），ドライアイ（2011 年以降），元喫煙者（1997 年 1 月まで，喫煙歴：60 pack-years）

糖尿病治療薬：α グルコシダーゼ阻害薬 1 日総量 0.9 mg，ジペプチジルペプチダーゼ 4 阻害薬 1 日総量 25 mg

冠動脈ステント内再狭窄発現前 2 週間以内に使用した併用薬：バイアスピリン（アセチルサリチル酸），ムコソルバン（アンブロキソール塩酸塩），リピトール（アトルバスタチンカルシウム），コニール（ベニジピン塩酸塩），リンデロン（ベタメタゾン），プラビックス（クロピドグレル硫酸塩），マーズレン S（グルタミン／アズレンスルホン酸ナトリウム），ニトロダーム（ニトログリセリン），ヒアレイン点眼液（ヒアルロン酸ナトリウム），フランドール（二硝酸イソソルビド），モーラステープ（ケトプロフェン），コールタイジン（プレドニゾロン／塩酸テトラヒドロゾリン），リドカイン，ルリコン（ルリコナゾール），ネオビタカイン（シンコカイン／サリチル酸ナトリウム），ニトロペン（ニトログリセリン），フェルナビオンテープ（フェルビナク），ロキソニンテープ（ロキソプロフェン）

治験薬：エンパグリフロジン 10 mg

治験薬投与状況：2012 年 10 月 10 日投与開始，投与中止。

2012 年 10 月 10 日，エンパグリフロジン 10 mg の投与を開始した。

2014 年 4 月 22 日，ランダム化割付けから 560 日目，患者に中等度の冠動脈ステント内再狭窄（基本語：**冠動脈再狭窄**）が発現した。患者は同日に入院したため，冠動脈再狭窄は重篤と考えられた。この時点で唯一持続していた事象は，軽度の左膝痛（基本語：関節痛）（発現日：2013 年 1 月 19 日）であった。既存の動脈硬化の進行が報告された。2014 年 4 月 22 日，患者は診断的冠動脈造影を受け，#13 で 90%の冠動脈ステント内閉塞が明らかとなり，左心室造影術では無収縮が明らかとなった。胸部症状は陰性であった。同日（2014 年 4 月 22 日），患者は右冠動脈の経皮的冠インターベンション（PCI）を受け，単純古典的バルーン血管形成術及び薬剤溶出バルーンにより左冠動脈の回旋枝#13 の病変を拡張した。冠動脈再狭窄の発現中，ニトロール（ニトログリセリン），ヘパリンナトリウム，オムニパーク（イオヘキソール），キシロカイン（リドカイン塩酸塩），ペントシリン（ピペラシリンナトリウム），イソジン（ポビドンヨード），ニトロダーム（ニトログリセリン），オーツカ（塩化ナトリウム）が投与された。2014 年 4 月 23 日，術後の状態は安定していた。同日（2014 年 4 月 23 日），ランダム化割付けから 561 日目，患者は冠動脈再狭窄から回復し，退院した。同日，アモバン（ゾピクロン）を投与された。

2015 年 2 月 17 日，ランダム化割付けから 861 日目，プロトコールに従って治験薬の最終投与が行われ，2015 年 3 月 25 日，試験を終了した。

動脈ステント内再狭窄に対し治験薬の投与に変更はなかった。

患者は狭心症及び危険因子となる基礎疾患を有していたため，治験担当医師は，冠動脈再狭窄と治験薬との因果関係はないと評価した。

被験者番号 68564

重篤な有害事象名：狭心症（狭心症の悪化），冠動脈再狭窄（ステント内冠動脈再狭窄）

被験者背景：73 歳，男性，身長 166 cm，体重 75 kg

合併症：糖尿病性網膜症，高脂血症（2009 年 8 月 15 日以降），高血圧，多枝冠動脈疾患（2001 年 3 月 1 日），心筋梗塞（2001 年 3 月 1 日，2001 年 3 月 26 日），狭心症（2001 年 3 月 27 日以降），冠動脈ステント留置（2001 年 3 月 27 日，2001 年 8 月 7 日，2006 年 6 月 6 日，2006 年 6 月 7 日，2007 年 4 月 24 日，2007 年 12 月 25 日，2010 年 5 月 17 日），単純古典的バルーン血管形成術（POBA）（2001 年 4 月 23 日，2001 年 3 月 27 日，2008 年 8 月 5 日），アレルギー性鼻炎（2011 年 12 月 9 日），慢性副鼻腔炎（2011 年 12 月 9 日），遠心性環状紅斑（2008 年 10 月 7 日），アレルギー性結膜炎（2011 年 12 月 9 日）

糖尿病治療薬：インスリン 1 日総量 36 IU 及びメトホルミン 1 日総量 500 mg

狭心症発現前 2 週間以内に使用した併用薬：カルブロック（アゼルニジピン），C-チステン（カルボシステイン），クラリスロマイシン，ボアラ（デキサメタゾン吉草酸エステル），ピーマーゲン配合散（消化酵素配合剤），アレルオフ（エピナスチン塩酸塩），ヒルドイドクリーム（ヘパリン類似物質），ニトロール R（硝酸イソソルビド），クレストール（ロスバスタチンカルシウム），パナルジン（チクロピジン塩酸塩），ケラチナミンコーワ（尿素），ディオバン（バルサルタン），インタール（クロモグリク酸ナトリウム），リチーム（リゾチーム塩酸塩），フルチカゾン，イグザレルト（リバーロキサバン）

治験薬：エンパグリフロジン 10 mg

治験薬投与状況：2013 年 1 月 11 日投与開始，投与中止。

2013 年 1 月 11 日，エンパグリフロジン 10 mg の治療を開始した。

2013 年 10 月 29 日，ランダム化割付けから 292 日目，患者は中等度の狭心症の悪化（基本語：**狭心症**）と診断された。同日（2013 年 10 月 29 日），患者は入院したため，狭心症は重篤と考えられた。併発している有害事象は報告されなかった。2013 年 10 月 29 日，診断的冠動脈造影（CAG）を施行したところ，右冠動脈（RCA）近位部のステント内再狭窄（ISR）が 25～50%，RCA 中位部の ISR が 25～50%，RCA 遠位部の ISR が 75%，房室結節枝近位部の ISR が 25%，房室結節中位部の ISR が 90%であり，これらは既存のアテローム性動脈硬化症の進行によるものであった。一方，左主幹部の ISR が 25～50%，左回旋枝の ISR が 25%，左前下行枝（LAD）中位部の ISR が

50%，中位及び近位 LAD の ISR が 25%であった。さらに，左室造影は軽度の運動過多を明らかにした。その後，2013 年 10 月 29 日に遠位 RCA の管状病変に対して経皮的冠インターベンション（PCI）を実施した。2010 年 5 月 17 日に実施された CAG と比較して，遠位 RCA の病変の進行が観察された。さらに，左橈骨動脈から経橈骨動脈インターベンション（TRI）を行った。光周波数領域イメージング（OFDI）では，最小内腔径部位（MLD）は線維性プラークを伴う偏心性で，内径は 1.74×1.10（内腔断面積［CSA］：1.5 mm^2）であった。拡張及びステント留置後の MLD の内径は，OFDI で後に観察したところ 2.43×2.64（管腔 CSA:：4.9 mm^2）であった。最終画像診断では，心筋梗塞血栓溶解分類（TIMI）グレード III の十分な血流が確認され，処置が終了した。患者のカナダ心臓血管学会分類はクラス I であった。狭心症の発現中，バイアスピリン（アセチルサリチル酸），ノボヘパリン（ヘパリンナトリウム），オムニパーク（イオヘキソール），ニトロール（硝酸イソソルビド），キシロカイン（リドカイン塩酸塩），ペントシリン（ピペラシリンナトリウム），イソジン（ポビドンヨード），大塚生理食塩水（塩化ナトリウム），アクチット（マルトース一水和物），ゲンタシン（ゲンタマイシン硫酸塩）が投与された。2013 年 10 月 30 日，ランダム化割付けから 293 日目，患者は狭心症の悪化から回復した。退院日に関する詳細は報告されなかった。

2014 年 4 月 15 日，ランダム化割付けから 460 日目，患者は重度のステント内冠動脈再狭窄（基本語：**冠動脈再狭窄**）と診断された。同日（2014 年 4 月 15 日），患者は入院したため，冠動脈再狭窄は重篤と考えられた。併発している有害事象は報告されなかった。再狭窄は，随時起こり得る事象であることが報告されている。同日（2014 年 4 月 15 日），右橈骨動脈から TRI を施行し，患者はフォローアップ CAG を受けた。CAG にて遠位 RCA の ISR を認めた。最初の OFDI は，内径：0.86×0.74 の MLD 領域においてステント（遠位 RCA に位置する）近位端での内膜増殖を示した。さらに，薬物溶出バルーンを用いて POBA を受け，最終 OFDI は MLD 領域で 5.0 mm^2 の管腔 CSA を示した。その後，造影は TIMI グレード III の末梢への良好な血流を明らかにした。冠動脈再狭窄発現中，患者はガスター（ファモチジン），ニトロダーム（ニトログリセリン），及びヘパリンナトリウムで治療された。2014 年 4 月 16 日，ランダム化割付けから 461 日目，患者の術後経過は安定していた。同日（2014 年 4 月 16 日），患者は冠動脈再狭窄から回復し，退院した。

2015 年 2 月 3 日，ランダム化割付けから 754 日目，プロトコールに従って治験薬の最終投与が行われ，2015 年 3 月 11 日に試験を終了した。

狭心症増悪及び冠動脈再狭窄に対し治験薬の投与に変更はなかった。

治験担当医師は，狭心症の悪化及び冠動脈再狭窄と治験薬との因果関係はないと評価した。

被験者番号 68566

重篤な有害事象名：脳梗塞（陳旧性脳梗塞），不安定狭心症（不安定狭心症）

被験者背景：65 歳，男性，身長 164 cm，体重 69 kg

合併症：高脂血症（2008 年 8 月 27 日以降），多枝冠動脈疾患（2012 年 11 月 20 日），狭心症（1994 年 10 月 11 日以降），冠動脈コンピュータ断層撮影（CT）血管造影にて右冠動脈（RCA）#2 に 50%の狭窄，RCA#3 に 75～80%の狭窄，RCA#4 房室（AV）に 50～75%の狭窄，左前下行枝（LAD）#6 に 50%の狭窄，LAD#7 に 50%の狭窄，LAD#10 に 50～75%の狭窄，LAD#12 に 90%の狭窄及び LAD#13 に 50%の狭窄（LAD#5 は報告されなかった）（2012 年 10 月 10 日），慢性気管支炎（2012 年 11 月 21 日以降），元喫煙者（1996 年 10 月喫煙中止，喫煙歴 36.3 pack-years）

糖尿病治療薬：α グルコシダーゼ阻害薬（ミグリトール）1 日総量 150 mg，ジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害薬（アログリプチン安息香酸塩）1 日総量 25 mg

脳梗塞発現前 2 週間以内に使用した併用薬：バイアスピリン（アセチルサリチル酸），リピトール（アトルバスタチンカルシウム），プラビックス（クロピドグレル硫酸塩），ヘルベッサーR（ジルチアゼム塩酸塩），ネキシウム（エソメプラゾール）

治験薬：エンパグリフロジン 25 mg

治験薬投与状況：2013 年 2 月 20 日投与開始。

2013 年 2 月 20 日，エンパグリフロジン 25 mg の投与を開始した。

2013 年 10 月 30 日，ランダム化割付けから 253 日目，患者は軽度の陳旧性脳梗塞（基本語：**脳梗塞**）と診断された。脳梗塞は医学的に重要であり，重篤と考えられた。脳梗塞は既存の動脈硬化症の進行によるものであった。2013 年 10 月 30 日，患者は細かい作業中に左手を動かすことが困難であった。2013 年 12 月 20 日，患者は脳磁気共鳴画像（MRI）及び頭頚部 MRI を受け，右被殻に放射冠の陳旧性梗塞（非急性）が認められた。左手の動作困難の原因は認められなかったため，頭部 MRI の結果により診断された「脳梗塞の既往」によるものと推測された。2014 年 1 月 29 日，患者に軽度の便秘を認めた。脳梗塞に対する治療は行われなかった。

2014 年 2 月 5 日，ランダム化割付けから 351 日目，患者は中等度の不安定狭心症（基本語：**不安定狭心症**）と診断された。患者は 34 日後に入院したため，不安定狭心症は重篤と考えられた。不安定狭心症は既存の動脈硬化症の進行によるものであった。この時点で唯一持続していた事象は，便秘であった。2014 年 2 月 5 日，患者に労作時胸部症状を認めた。2014 年 2 月 19 日，臨床検査結果にて，トロポニン T6.9 ng/L（正常範囲：0.00～14.00 ng/L）であった。2014 年 2 月 24 日に実施された CT 血管造影にて，左主幹部（LMT）及び LAD#7 の状態は，以前の血管造影と比較

して悪化しており，RCA のステント再狭窄の可能性が示唆された。RCA#2 に 50%の狭窄，RCA#3 に 50～75%の狭窄，RCA#4 の房室結節枝に 50%の狭窄，LAD#5 に 75%の狭窄，LAD#7 に 75%の狭窄，LAD#10 に 75%の狭窄，LAD#12 に 90%の狭窄及び LAD#13 に 25～50%の狭窄を認めた（LAD#6 は報告されなかった）。冠動脈 CT 血管造影の結果からも，不安定狭心症と診断された。2014 年 3 月 11 日，患者は入院し，LAD 及び LMT に対する単純古典的バルーン血管形成術及びステント挿入を伴う経皮的冠インターベンション（PCI）を受けた。また，脳梗塞及び不安定狭心症の発現中，患者に軽度のインフルエンザ（発現日：2014 年 2 月 18 日）及び軽度の不眠（発現日：2014 年 3 月 12 日）を認めた。脳梗塞及び不安定狭心症の発現中，葛根湯，イナビル（ラニナミビル），アローゼン（センナ及びセンナジツ），ミオコール（三硝酸グリセリル），ヘパリンナトリウム，イオパミロン（イオパミドール），コアベータ（ランジオロール塩酸塩），インデラル（プロプラノロール塩酸塩），ガスター（ファモチジン），キシロカイン（リドカイン塩酸塩），イソジン（ポビドンヨード），オーツカ（塩化ナトリウム），ワソラン（ベラパミル塩酸塩），ニトロダーム（ニトログリセリン），ニトロール（硝酸イソソルビド），アクチット（マルトース水和物），ペントシリン（ピペラシリンナトリウム），ゲンタシン（ゲンタマイシン硫酸塩）及びリスミー（リルマザホン塩酸塩）が投与された。

2014 年 3 月 15 日，ランダム化割付けから 389 日目，患者は不安定狭心症から回復し，同日，退院した。

2014 年 10 月 1 日，脳梗塞の発現中，患者に軽度の感冒（基本語：上咽頭炎）を認めた。

最終報告の時点で，脳梗塞は未回復であった。

2015 年 2 月 24 日，ランダム化割付けから 735 日目，プロトコールに従って治験薬の最終投与が行われ，2015 年 4 月 1 日，試験を終了した。

脳梗塞及び不安定狭心症に対し治験薬の投与に変更はなかった。

治験担当医師は，脳梗塞及び不安定狭心症と治験薬との因果関係はないと評価した。治験担当医師は，陳旧性脳梗塞は治験薬投与後に発現したものの，既存の動脈硬化症の進行に起因する可能性があると評価した。

被験者番号 68590

重篤な有害事象名：脳幹出血（脳幹出血）

被験者背景：77 歳，男性，身長 158 cm，体重 58 kg

合併症：糖尿病性腎症，脂質異常症（2009 年以降），高血圧，心房細動（2007 年以降），心筋梗塞（2002 年 11 月 9 日），心筋梗塞後狭心症（2002 年以降），冠動脈疾患，完全右脚ブロック（2008 年以降），C 型肝炎（2003 年以降），慢性又は再発性生殖器感染症，変形性脊椎症（2003 年以降）

糖尿病治療薬：α グルコシダーゼ阻害薬 1 日総量 0.90 mg，ジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害薬 1 日総量 50 mg，スルホニル尿素薬 1 日総量 80 mg

脳幹出血発現前 2 週間以内に使用した併用薬：バスアミン（アセチルサリチル酸），プラビックス（クロピドグレル重硫酸塩），ミリステープ（ニトログリセリン），ニザチジン，メバトール（プラバスタチンナトリウム），ワルファリン，ビソプロロールフマル酸塩

治験薬：エンパグリフロジン 10 mg

治験薬投与状況：2013 年 3 月 12 日投与開始，投与中止。

2013 年 3 月 12 日，エンパグリフロジン 10 mg の投与を開始した。

2014 年 7 月 25 日，ランダム化割付けから 501 日目，患者は**脳幹出血**と診断された。脳幹出血は，死亡に至るものであったため重篤と考えられた。有害事象の併発は報告されなかった。脳幹出血のため，治験は中止された。事象発現日（2014 年 7 月 25 日）に，患者は夕食後に意識障害，構音困難があり，来院した。患者の心電図（ECG）は 88 bpm の心拍数を示した。酸素飽和度は 100%であった。治験担当医師は，本事象は高血圧を合併しており，抗血小板薬及び抗凝固薬の併用薬が原因因子となった可能性があると報告した。患者は頭部コンピュータ断層撮影を受け，脳幹出血を認め，入院となった。脳幹出血の発現中，ミリスロール（ニトログリセリン），ポタコール R（電解質／マルトース），酸素が投与された。入院時より呼吸不良で，気管内挿管を施行したが，呼吸の改善を認めず，心拍数は低下した。

患者の妻から蘇生不要の指示があり，その後，2014 年 7 月 25 日に患者は死亡した。剖検は実施されなかった。

2014 年 7 月 25 日，ランダム化割付けから 501 日目，脳幹出血のため，治験は中止された。

治験担当医師は，脳幹出血と治験薬との因果関係はないと評価した。

被験者番号 68591

重篤な有害事象名：脳梗塞（脳梗塞），肺塞栓症（肺塞栓症），肺の悪性新生物（悪性肺癌）

被験者背景：78 歳，女性，身長 151 cm，体重 59 kg

合併症：脳血管疾患，脂質異常症（2013 年），高血圧，左側深部静脈血栓症（2013 年），蜂巣炎（2013 年），変形性膝関節症（2007 年），腰痛症（2007 年），肩痛（2008 年），腎結石（2008 年），下肢静脈瘤（2003 年）

飲酒・喫煙歴：喫煙歴なし。飲酒量：コップ 2 杯/日

家族歴：癌の家族歴は不明。

糖尿病治療薬：報告されず

脳梗塞発現前 2 週間以内に使用した併用薬：アムロジピンベシル酸塩，プラビックス（クロピドグレル硫酸塩），ラシックス（フロセミド），アドフィードパップ（フルルビプロフェン），リバロ（ピタバスタチンカルシウム），ミカルディス（テルミサルタン），ワルファリン

治験薬：エンパグリフロジン 25 mg

治験薬投与状況：2013 年 4 月 2 日投与開始，投与中止。

2013 年 4 月 2 日，エンパグリフロジン 25 mg の投与を開始した。

2013 年 4 月 21 日，ランダム化割付けから 20 日目，患者に重度の**脳梗塞**が発現した。患者は入院したため，脳梗塞は重篤と考えられた。この時点で持続している事象はなかった。2013 年 4 月 17 日から継続していた食欲減退のため，2013 年 4 月 21 日に緊急外来を受診した。頭部 MRI では右後頭葉皮質と左頭頂葉皮質における脳梗塞を認め，血液検査で凝固能亢進を認めたため，患者は緊急入院となった。

2013 年 4 月 22 日，ランダム化割付けから 21 日目，脳梗塞の精査中に，医学的に重要である重篤な中等度の**肺塞栓症**及び重度の悪性肺癌（基本語：**肺の悪性新生物**）(ステージ III 又はステージ IV)と診断された。悪性肺癌は，即座に生命を脅かし，患者が死亡に至るものであったため，重篤と考えられた。悪性腫瘍（Trousseau 症候群）に伴う凝固能亢進に起因する多発性脳梗塞と仮診断された。実施された検査及びそれらの結果に関する追加情報は提供されなかった。TNM 分類は不明であり，腫瘍の悪性度又は分類に関する更なる情報は提供されなかった。患者には血栓症予防のためヘパリン及びワルファリンが投与されたが，肺癌に対する治療は化学療法を含めて行われなかった。患者の家族は，患者へ病状を知らせたくなかったと報告された。したがって，診察や治療を開始したり，患者をホスピスに紹介したりすることができず，結果として神経科での経過観察となった。患者に四肢の麻痺はないが，食欲減退及び自発性欠如が発現し，院内医療ソーシャルワーカーを介して回復期病棟への転院が推奨された。

2013 年 4 月 24 日，患者は軽度の便秘と診断され，プルゼニド（センナ葉)で治療された。

2013 年 5 月 11 日，患者は脳梗塞から回復したと報告され，同日，退院した。患者は治験の同意を撤回したと報告された。

2013 年 5 月 14 日，治験早期中止のため来院した。

2013 年 6 月 11 日，患者は肺癌により死亡した。剖検は実施されなかった。
治験薬の最終投与日は 2013 年 4 月 21 日であった。

治験担当医師は，脳梗塞と治験薬との因果関係はある，肺塞栓症及び悪性肺癌と治験薬との因果関係はないと評価した。

被験者番号 68602

有害事象名：脳梗塞（無症候性脳梗塞）

被験者背景：56 歳，男性，身長 166 cm，体重 66 kg

合併症：糖尿病性腎症，脳血管疾患（虚血性脳卒中又は出血性卒中）（多発性脳梗塞，2012 年 5 月 28 日），元喫煙者（1986 年 7 月喫煙中止，喫煙歴 75 pack-years），脂質異常症，高血圧，閉塞性動脈硬化症（2012 年 6 月 16 日），頚動脈閉塞（2012 年 5 月 28 日），末梢動脈閉塞性疾患（2012 年 6 月 15 日），末梢神経炎，便秘，胆石症，脂肪肝，湿疹，不眠症，近視性乱視，白内障

糖尿病治療薬：メトホルミン 1 日総量 500 mg

事象発現前 2 週間以内に使用した併用薬：バイアスピリン（アセチルサリチル酸），シンメトレル（アマンタジン塩酸塩），アンテベート（ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル），クロピドグレル硫酸塩，エパデール S（エイコサペンタエン酸エチルエステル），エナラプリルマレイン酸塩，エソメプラゾールマグネシウム水和物，ヒルドイド（ヘパリン類似物質），酸化マグネシウム，メチコバール（メコバラミン），アトルバスタチン，センノシド A／センノシド B

治験薬：エンパグリフロジン 25 mg

治験薬投与状況：2012 年 10 月 26 日投与開始，投与中止。

2012 年 10 月 26 日，エンパグリフロジン 25 mg の投与を開始した。

2014 年 7 月 18 日，ランダム化割付けから 631 日目，患者は軽度の無症候性脳梗塞（基本語：**脳梗塞**）と診断された。無症候性脳梗塞は，その他同等の医学的基準により重篤と考えられた。この時点で持続していた事象は，軽度の糖尿病網膜症（発現日：2013 年 8 月 27 日）及び軽度のヘリコバクター・ピロリ検査陽性（基本語：ヘリコバクター検査陽性）（発現日：2014 年 2 月 26 日）であった。無症候性脳梗塞のため治験は中止された。同日，頭部磁気共鳴画像（MRI）を行い，2014 年 1 月 15 日の MRI と比較し，左前頭葉の新規病変による多発性脳梗塞を認めた。無症候性脳梗塞に対する治療は行われなかった。事象発現日当日，患者は無症候性脳梗塞から回復した。

2014 年 7 月 17 日，ランダム化割付けから 630 日目，無症候性脳梗塞のため治験は中止された。

治験担当医師は，無症候性脳梗塞と治験薬との因果関係はないと評価した。

被験者番号 68605

重篤な有害事象名：不安定狭心症（不安定狭心症悪化の疑い），腎機能障害（腎機能悪化）起立性低血圧（起立性低血圧），結腸癌（大腸癌）

被験者背景：66 歳，男性，身長 160 cm，体重 67 kg

合併症：糖尿病性腎症，糖尿病性ニューロパチー，糖尿病網膜症，高コレステロール血症，脂質異常症，高血圧，不安定狭心症，冠動脈疾患，不整脈，閉塞性動脈硬化症，胸痛，冠動脈バイパス移植（2010 年 7 月 6 日），末梢動脈閉塞性疾患（2007 年 5 月 25 日），末梢神経炎，慢性気管支炎，喀血，便秘，逆流性食道炎，大腸ポリープ切除（約 10 年以上前），貧血，花粉症，頚椎及び腰椎椎間板ヘルニア，頚椎症，頚腕症候群，こむら返り，左肩関節周囲炎，不眠症，白内障

糖尿病治療薬：ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬（ビルダグリプチン）1 日総量 50 mg，インスリン 1 日総量 40 IU，メトホルミン 1 日総量 500 mg，

不安定狭心症発現前 2 週間以内に使用した併用薬：ビソプロロールフマル酸塩，プレタール（シロスタゾール），プラビックス（クロピドグレル硫酸塩），ドルゾラミド塩酸塩，エパデール S（エイコサペンタエン酸エチルエステル），スミルスチック（フェルビナク），フランドル（硝酸イソソルビド），アイトロール（一硝酸イソソルビド），カリクロモン（カリジノゲナーゼ），モーラス（ケトプロフェン），シグマート（ニコランジル），サクベルコート（プロブコール），クレストール（ロスバスタチンカルシウム），タプロス（タフルプロスト），ミカルディス（テルミサルタン），チモロールマレイン酸塩，ユベラ N（トコフェロールニコチン酸エステル），ワソラン（ベラパミル塩酸塩），カルシタミン（アルファカルシドール），リリカ（プレガバリン），芍薬甘草湯，シルニジピン，ネキシウム（エソメプラゾールマグネシウム），クラリスロ

マイシン，アンブロキソール塩酸塩，ジメモルファンリン酸塩，ロキソプロフェンナトリウム水和物

治験薬：エンパグリフロジン 10 mg

治験薬投与状況：2012 年 11 月 7 日投与開始。

2012 年 11 月 7 日，エンパグリフロジン 10 mg の投与を開始した。

2012 年 12 月 28 日，ランダム化割付けから 52 日目，患者は軽度の不安定狭心症悪化の疑い（基本語：不**安定狭心症**）と診断された。患者は同日入院したため，不安定狭心症悪化の疑いは重篤と考えられた。この時点で唯一持続していた事象は，軽度の末梢性浮腫（1 回目）（発現日：2012 年 12 月 5 日）であった。12 月中旬以降，患者に下肢及び手背の浮腫を認めていた。さらに，患者に運動中の呼吸困難及び胸痛を認めた。血圧 161/62 mmHg，心拍数 80 bpm 及び酸素飽和度 85～96%であった。2012 年 12 月 28 日，M モード心エコー及び 2D ドップラー心エコーにて，左心房の拡張を認めた。同日，冠動脈血管造影にて，右冠動脈口に 25%，左回旋枝に 50%及び両ステントに 0～25%の狭窄を認めた。有意な狭窄は認めなかった。カテーテル留置完了後，患者は胸痛を訴えた。モニターに変化は見られず，痛みも速やかに消失したため，患者の状態を観察した。脳性ナトリウム利尿ペプチド 35.9 pg/mL（正常範囲：<18.4 pg/mL）及びクレアチンホスホキナーゼ（CPK）318 IU/L であった。CPK の正常範囲及び単位は報告されなかった。不安定狭心症に対する治療は行われなかったが，血管造影に対してヘパリンナトリウム，イオパミドール，ニトロール（一硝酸イソソルビド），リドカイン及びノボ・硫酸プロタミン（プロタミン硫酸塩）が投与され，事象発現中，メフルシドが投与された。事象発現中，患者に軽度の低血糖（1 回目）（発現日：2013 年 1 月 13 日）及び軽度の感冒（基本語：上咽頭炎）（発現日：2013 年 1 月 17 日）が発現した。

2013 年 2 月 1 日，ランダム化割付けから 87 日目，患者は不安定狭心症から回復した。退院日に関する詳細は報告されなかった。

2013 年 4 月 10 日，ランダム化割付けから 155 日目，患者は軽度の腎機能悪化（基本語：**腎機能障害**）を発現した。この時点で唯一持続していた事象は，軽度の末梢性浮腫（2 回目）（発現日：2013 年 2 月 1 日）であった。腎機能障害に対する治療は行われなかったが，事象発現中，ムコサール-L（アンブロキソール塩酸塩），イオパミロン（イオパミドール），塩化ナトリウム，インフルエンザワクチン，ラクテック G，ノイロトロピン（ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液），キシロカイン（リドカイン塩酸塩）及びビタメジンが投与された。尿検査結果（比重，ブドウ糖，血液，上皮細胞，微生物，円柱及び結晶）は報告されなかった。2013 年 2 月 1 日及び 2013 年 5 月 24 日の尿検査にて，硝子円柱 1+を認めた。

臨床検査結果（尿素，血清クレアチニン，血清カリウム，糸球体濾過率（GFR）及びクレアチニンクリアランス）を表 1 に示した。

Laboratory Parameter	Urea	Serum creatinine	Serum potassium	GFR	Creatinine clearance	Comment
Normal range, units	2.86-8.21 mmol/L	44-115 μ mol/L	3.60-5.50 mmol/L	N/A mL/min/1.73 m^2	NA mL/min	
19 Oct 2012	-	112	-	59	55	Screening
24 Oct 2012	7.85	105	4.5	63	59	Run-in
07 Nov 2012	**8.93**	106	4.6	63	58	Start of study drug
30 Nov 2012	-	**136**	-	46	45	
01 Feb 2013	**9.28**	112	4.3	59	55	
24 May 2013	**9.64**	**136**	4.8	46	46	
08 Nov 2013	8.21	109	4.8	60	55	
14 Feb 2014	**8.93**	**126**	4.8	50	47	
19 Feb 2014	**11.07**	**141**	5.5	44	42	
23 May 2014	**9.64**	**133**	4.8	47	45	
25 Aug 2014	7.50	106	4.8	62	56	
05 Dec 2014	7.85	**128**	5.2	49	46	
08 Jan 2015	-	-	-	-	-	End of study drug
09 Jan 2015	**11.78**	**133**	5.0	47	46	
13 Feb 2015	**9.28**	**121**	5.3	53	52	

"-": Laboratory values were not reported; Values in bold indicate abnormal values; NA: normal range not available

腎機能障害の発現中，顕微鏡的尿検査結果（赤血球，白血球エステラーゼ及び白血球）は正常範囲内であった。

尿検査結果（蛋白，ケトン体，pH 及び亜硝酸塩）を表 2 に示した。

Laboratory parameter	Protein	Ketone	pH	Nitrite	Comments
Normal range, units	0.00-0.50 No unit	0.00-0.00 No unit	5.00-8.00 No unit	0.00-0.00 No unit	
19 Oct 2012	**+2**	Negative	6.0	Negative	Screening
24 Oct 2012	**+2**	Negative	6.0	Negative	Run-in
07 Nov 2012	**+2**	Negative		Negative	Start of study drug
01 Feb 2013	**+2**	Negative		Negative	
24 May 2013	**+2**	Negative		Negative	
08 Nov 2013	**+2**	Negative		Negative	
14 Feb 2014	**+1**	Negative	6.0	Negative	
23 May 2014	**Trace**	**+1**	5.5	Negative	
25 Aug 2014	**Trace**	Negative	6.0	Negative	
05 Dec 2014	**+1**	Negative	6.0	Negative	
08 Jan 2015	-	-	-	-	End of study drug
09 Jan 2015	**Trace**	Negative	6.0	Negative	
13 Feb 2015	**+2**	Negative	6.5	Negative	

"-": Laboratory values were not reported; Values in bold indicate abnormal values

2013 年 6 月 7 日，事象発現中，患者は軽度の低血糖（2 回目）と診断された。

2013 年 6 月 21 日，ランダム化割付けから 227 日目，患者は軽度の**起立性低血圧**を発現した。この日のバイタルサインは報告されなかった。この時点で唯一持続していた事象は，末梢性浮腫（2 回目）であった。起立性低血圧に対する治療は行われなかった。

腎機能障害及び起立性低血圧の発現中，患者は軽度の外傷性第 9 肋骨骨折（基本語 : 肋骨骨折）（発現日 : 2013 年 8 月 30 日）及び軽度の緊張性頭痛（発現日 : 2014 年 1 月 7 日）と診断された。

2014 年 2 月 20 日，ランダム化割付けから 471 日目，患者は中等度の大腸癌（基本語 : **結腸癌**）と診断された。患者は入院したため，大腸癌は重篤と考えられた。この時点で持続していた事象は，末梢性浮腫（2 回目）及び緊張性頭痛であった。プレタール（シロスタゾール），プラビックス（クロピドグレル硫酸塩）及びエパデール-S（エイコサペンタエン酸エチルエステル）が併用被疑薬と考えらえた。

2014 年 2 月 20 日，患者は定期健康診断のため他院を受診した。健康診断にて，潜血結果は陽性であり，上部消化管造影 X 線に異常を認めた。

2014 年 3 月 12 日，医師は精密検査のため消化器専門医の診察を勧めた。2014 年 3 月 24 日，消化器内科受診時，大腸内視鏡検査及び上部消化管内視鏡検査の方針となった。2014 年 4 月 1 日，患者は検査のため入院し，大腸内視鏡検査が行われた。翌日（2014 年 4 月 2 日），上部消化管内視鏡検査が行われ，患者は退院した。2014 年 4 月 7 日，患者はフォローアップのために消化器内科を受診した。上部消化管内視鏡検査の結果は，2013 年 1 月 9 日の結果と比較して変化は認めなかったが，大腸内視鏡検査の結果，結腸ポリープを認めた。医師は外科医の診察を勧め，2014 年 4 月 8 日，生検結果の明確化及び事象名を再検討した。

2014 年 4 月 18 日，生検にて腺癌及び限局性重症異形成を伴う管状腺腫を認め，盲腸癌及び上行結腸のポリープと診断された。2014 年 4 月 21 日，事象名を大腸癌と再検討した。

2014 年 5 月 2 日，患者は腹腔鏡下手術のため入院し，2014 年 5 月 13 日，腹腔鏡下手術が行われた。2014 年 5 月 29 日，術後経過良好のため患者は退院した。

2014 年 6 月 12 日，医師は癌再発予防のため化学療法が必要であると判断し，ゼローダ（カペシタビン）による化学療法を開始した。2014 年 8 月 14 日，副作用により化学療法剤を TS-1（テガフール／ギメラシル／オテラシルカリウム）に変更した。同日の臨床検査結果にて，癌胎児性抗原（CEA）2.3 ng/mL 及び糖鎖抗原（CA19-9）2 U/mL であった。2014 年 8 月 21 日，副作用により化学療法を中止した。2014 年 9 月 18 日, 臨床検査結果にて, CEA 2.2 ng/mL 及び CA19-9 4 U/mL であった。2014 年 11 月 6 日，臨床検査結果にて，CEA 2.7 ng/mL 及び CA19-9 5 U/mL であった。2014 年 12 月 12 日，臨床検査結果にて，CEA 3.1 ng/mL 及び CA19-9 6 U/mL であった。同日の腹

部コンピュータ断層撮影にて，大腸癌の再発は認めなかった。2015 年 1 月 8 日，外科受診時，臨床検査結果にて，CEA 3.2 ng/mL 及び CA19-9 4 U/mL であった。抗血小板薬が潜血陽性の原因と考えられた。

腎機能障害，起立性低血圧及び結腸癌の発現中，患者は軽度の低血糖（3 回目）（発現日：2014 年 5 月 2 日），軽度の腹痛（発現日：2014 年 5 月 13 日），軽度の手足症候群（基本語：手掌・足底発赤知覚不全症候群）（発現日：2014 年 6 月 28 日），軽度の白血球数減少（発現日：2014 年 7 月 3 日），軽度の口内炎（発現日：2014 年 7 月 8 日）及び軽度の低血糖（4 回目）（発現日：2014 年 7 月 22 日）と診断された。

結腸癌に対して，ネリプロクト（ジフルコルトロン／リドカイン）が投与された。さらに，事象発現中，ラキソベロン（ピコスルファートナトリウム），ガスコン（ジメチコン），グルカゴン，マグコロール P（クエン酸マグネシウム），ガスモチン（モサプリドクエン酸塩），ミンクリア（l-メントール），プロナーゼ MS（プロナーゼ），炭酸水素ナトリウム，センノシド A+B，モービック（メロキシカム），フェロミア（硫酸第一鉄），メチコバール（メコバラミン），オパルモン（リマプロストアルファデクス），セレコックス（セレコキシブ），ムコスタ（レバミピド），ブドウ糖，酸化マグネシウム，ボルタレン（ジクロフェナクジエチルアミン），イコサペント酸エチル，ニコランマート（ニコランジル），ロレナック（塩化ナトリウム／塩化カリウム／炭酸水素ナトリウム／無水硫酸ナトリウム），セフメタゾン（セフメタゾールナトリウム），エホチール（エチレフリン塩酸塩），フェンタニル，ロピオン（フルルビプロフェンアキセチル），アタラックス-P（ヒドロキシジン塩酸塩），ペルジピン（ニカルジピン塩酸塩），イソジン（ポビドンヨード），プロポフォール，アルチバ（レミフェンタニル塩酸塩），エスラックス（ロクロニウム臭化物），アナペイン（ロピバカイン塩酸塩水和物），セボフレン（セボフルラン），ブリディオン（スガマデクスナトリウム），ヒルドイド（アルギン酸ナトリウム硫酸塩），酸素，ヴィーン D（ナトリウム／カリウム／カルシウム／塩素イオン／酢酸塩／ブドウ糖），重炭酸リンゲル液，ケナログ（トリアムシノロンアセトニド），ゾルピデム酒石酸塩，アテディオ（バルサルタン／シルニジピン），カルボシステイン及びナトリックス（インダパミド）が投与された。

2015 年 1 月 19 日，ランダム化割付けから 804 日目，患者は結腸癌から回復した。治験担当医師は，結腸癌は回復し，症状は安定しており，再発は認められていないと判断した。

最終報告の時点で，腎機能障害及び起立性低血圧は未回復であった。

不安定狭心症，腎機能障害，起立性低血圧及び結腸癌に対し治験薬の投与に変更はなかった。2015 年 1 月 8 日，ランダム化割付けから 793 日目，プロトコールに従って治験薬の最終投与が行われ，2015 年 2 月 13 日，試験を終了した。

治験担当医師は，不安定狭心症，腎機能障害，起立性低血圧及び結腸癌と治験薬との因果関係はないと評価した。

治験担当医師は，結腸癌とプレタール（シロスタゾール），プラビックス（クロピドグレル硫酸塩）及びエパデール S（エイコサペンタエン酸エチルエステル）との因果関係はあると評価した。

被験者番号 68642

重篤な有害事象名：起立性低血圧，心筋梗塞，狭心症（労作性狭心症）

被験者背景：73 歳，女性，身長 149 cm，体重 61 kg

合併症：糖尿病網膜症，高脂血症（1997 年 7 月 29 日），高血圧（1991 年 9 月 3 日），陳旧性心筋梗塞（1995 年 10 月 17 日），末梢動脈閉塞性疾患（2008 年 5 月 24 日），冠動脈疾患，気管支喘息，橋本病

糖尿病治療薬：ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬（シタグリプチンリン酸塩）1 日総量 50 mg，メトホルミン 1 日総量 750 mg，スルホニル尿素薬（グリメピリド）1 日総量 1 mg

起立性低血圧発現前 2 週間以内に使用した併用薬：バイアスピリン（アセチルサリチル酸），シムビコート（ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩），ムコダイン（カルボシステイン），チラーヂン S（レボチロキシンナトリウム），プロレナール（マルチビタミン／ミネラル），ネキシウム（エソメプラゾール），ミコンビ（ヒドロクロロチアジド／テルミサルタン），ロレルコ（プロブコール）

治験薬：エンパグリフロジン 25 mg

治験薬投与状況：2012 年 12 月 18 日投与開始，投与中止。

2012 年 12 月 18 日，エンパグリフロジン 25 mg の投与を開始した。

2013 年 4 月 2 日，ランダム化割付けから 106 日目，患者は軽度の**起立性低血圧**と診断された。この時点で唯一持続していた事象は，軽度の動悸（発現日：2013 年 3 月 10 日）であった。平均血圧は 138/69 mmHg，脈拍は 73 bpm であった。起立性低血圧に対する治療は行われなかったが，事象発現中，マグラックス（酸化マグネシウム）投与，歯科治療及びコルセット装着が行われた。2013 年 4 月 16 日，軽度の便秘を認めた。その後，2013 年 6 月 24 日，中等度の義歯の脱落（基本語：歯の脱落）が報告された。2013 年 7 月 20 日，軽度の腰痛症（基本語：背部痛）を認めた。

2013 年 9 月 19 日，ランダム化割付けから 276 日目，患者は重度の**心筋梗塞**と診断された。患者は同日入院したため，心筋梗塞は重篤と考えられた。この時点で持続していた事象は，便秘及び歯の脱落であった。バイタルサイン及び心臓バイオマーカーは報告されなかった。2013 年 4 月，モービッツ 2 型房室ブロックを確認するために，患者はホルター心電図（ECG）を一晩装着され，RR 間隔は最長で 2 秒未満であった。患者は 2013 年 8 月から労作性息切れを患っていた。2013 年 8 月 20 日，負荷試験中に再検査した ECG にて，上室性期外収縮（I，II，aVL 及び V3～V6 誘導における ST-T 異常及び QT 延長の疑い）を認めた。2013 年 9 月 17 日，再検査した ECG にて，心拍数 68 bpm 及び上室性期外収縮を認めた。同日，心エコーの結果，駆出率は 57%であった。左室（LV）壁運動は，心尖部前壁中隔部から心尖部にかけて，重度運動低下から無動がみられた。ドップラー検査にて，拡張能はわずかに低下し，大動脈弁硬化症が認められたが，大動脈開口に制限は認めなかった。前壁中隔陳旧性心筋梗塞もみられたが，LV 収縮性は維持されていた。

2013 年 9 月 24 日，冠動脈造影（CAG）の結果，左前下行枝（LAD）に 50～75%のびまん性狭窄及び左回旋枝に 90%の狭窄を認めた。2013 年 10 月 3 日，経皮的冠インターベンション（PCI）を行い，左回旋枝にステントを留置した。その後，造影血管内超音波検査にて PCI 後の問題は認めなかったが，LAD の末梢にびまん性の中等度から部分的に進行した狭窄を認めた。心筋血流負荷を評価するために，心筋血流シンチグラフィが予定された。心筋梗塞及び起立性低血圧の発現中に，ノボ・ヘパリン（ヘパリンナトリウム），オムニパーク（イオヘキソール），ニトロール（硝酸イソソルビド），キシロカイン（リドカイン塩酸塩），乳酸リンゲル液，プラビックス（クロピドグレル硫酸塩），アタラックス-P（ヒドロキシジンエンボナート／ヒドロキシジン塩酸塩），イオパミロン（イオパミドール），クレストール（ロスバスタチンカルシウム）及びミカルディス（テルミサルタン）が投与された。

2013 年 10 月 7 日，ランダム化割付けから 294 日目，患者は心筋梗塞から回復した。退院日に関する詳細は報告されなかった。回復後，心筋梗塞に対してフランドル（硝酸イソソルビド）が投与された。

2013 年 10 月 11 日，負荷心筋シンチグラフィの結果，心尖部前壁における不完全な再分布現象及び中隔における再分布現象（LAD 領域における虚血）を認めた。

2013 年 10 月 30 日，ランダム化割付けから 317 日目，患者は起立性低血圧から回復した。この日のバイタルサイン検査は報告されなかった。

2014 年 4 月 23 日，ランダム化割付けから 492 日目，患者は中等度の労作性狭心症（基本語：**狭心症**）を発現した。患者はその後，2014 年 5 月 28 日に入院したため，労作性狭心症は重篤と考えられた。この時点で持続していた事象は，歯の脱落，軽度の胸部接触皮膚炎（基本語：接触皮膚炎）（発現日：2013 年 12 月 1 日）及び軽度のヘモグロビン減少（基本語：ヘモグロビン減

少）（発現日：2014 年 3 月 18 日）であった。バイタルサイン及び心臓バイオマーカーは報告されなかった。2014 年 4 月 23 日，ECG 検査にて，心拍数は 66 bpm，V4～V6 の T 波は陰性であり，QT 延長を認めた。2014 年 4 月 24 日，CAG の結果，左冠動脈に 90%の狭窄を認め，PCI が必要であった。2014 年 4 月 25 日，患者は退院した。労作性狭心症に対する治療は行われなかったが，労作性狭心症の発現中，フェロミア（硫酸第一鉄），ニトロペン（三硝酸グリセリル），ラクテック（電解液），ネリゾナ（ジフルコルトロン吉草酸エステル），フエナゾール（ウフェナマート）が投与された。

2014 年 5 月 28 日，患者は再入院した。2014 年 5 月 29 日，予定より早く経皮的血管形成術を行い，収縮した血管を拡張し，良好な結果が得られた。翌日，患者は退院した。2014 年 7 月 14 日，軽度の便秘を認め，軽度の胃炎と診断された。また，労作性狭心症の発現中，セルベックス（テプレノン），塩化ナトリウム，新レシカルボン坐剤（炭酸水素ナトリウム／リン酸ナトリウム），アスベリン（チペピジンヒベンズ酸塩），トランサミン（トラネキサム酸）及びオムニパーク（イオヘキソール）が投与された。2014 年 8 月 19 日，患者はフォローアップのため来院したが，無症状であった。患者に感冒（基本語：上咽頭炎）（発症日：2014 年 10 月 26 日及び 2014 年 12 月 20 日）が 2 回発現した。2015 年 1 月 28 日，患者は経皮的冠動脈形成術のため循環器内科に入院したが，2015 年 1 月 29 日，心カテーテル検査にてステントの開存性は良好であった。翌日，患者は安定した状態で退院した。2015 年 2 月 3 日，ランダム化割付けから 778 日目，患者は労作性狭心症から回復した。

2015 年 1 月 5 日，ランダム化割付けから 749 日目，プロトコールに従って治験薬の最終投与が行われ，2015 年 2 月 7 日，試験を終了した。

起立性低血圧，心筋梗塞及び労作性狭心症に対し治験薬の投与に変更はなかった。

治験担当医師は，起立性低血圧，心筋梗塞及び労作性狭心症と治験薬との因果関係はないと評価した。

被験者番号 68643

重篤な有害事象名：狭心症（労作性狭心症）

被験者背景：62 歳，女性，身長 149 cm，体重 62 kg

合併症：糖尿病性腎症，糖尿病性末梢性ニューロパチー（1997 年 2 月 3 日），高脂血症（1993 年 5 月 7 日），高血圧（1996 年 10 月 7 日），狭心症（2007 年 2 月 7 日），多枝冠動脈疾患（2007 年 2 月 7 日），末梢動脈閉塞性疾患（2009 年 4 月 6 日），下肢閉塞性動脈硬化症（2008 年 6 月 17 日），浮動性めまい，アレルギー性鼻炎，慢性又は再発尿路感染

糖尿病治療薬：α グルコシダーゼ阻害薬（アカルボース）1 日総量 300 mg，インスリン（アスパルト／アスパルトプロタミン）1 日総量 65 IU 及びメトホルミン 1 日総量 750 mg

労作性狭心症発現前 2 週間以内に使用した併用薬：バイアスピリン（アセチルサリチル酸），メインテート（ビソプロロールフマル酸塩），プレタール（シロスタゾール），リーゼ（クロチアゼパム），カルデナリン（ドキサゾシンメシル酸塩），キネダック（エパルレスタット），ガスターD（ファモチジン），ナトリックス（インダパミド），フランドルテープ（硝酸イソソルビド），シグマート（ニコランジル），オルメテック（オルメサルタンメドキソミル），リバロ（ピタバスタチンカルシウム），ムコスタ（レバミピド），インドメタシン，アムロジン（アムロジピンベシル酸塩），エリザス（デキサメタゾンシペシル酸エステル），カルデナリン（ドキサゾシンメシル酸塩），アデホス（アデノシン三リン酸二ナトリウム），フスタゾール（クロペラスチン塩酸塩），アレグラ（フェキソフェナジン塩酸塩），アイトロール（一硝酸イソソルビド），キプレス（モンテルカストナトリウム），アズノール（アズレンスルホン酸ナトリウム）

治験薬：エンパグリフロジン 25 mg

治験薬投与状況：2013 年 1 月 8 日投与開始，投与中止。

2013 年 1 月 8 日，エンパグリフロジン 25 mg の投与を開始した。

2015 年 1 月 26 日，ランダム化割付けから 749 日目，患者に重度の労作性狭心症（基本語：**狭心症**）が発現した。患者は同日入院したため，労作性狭心症は重篤と考えられた。この時点で唯一持続していた事象は，軽度の慢性膀胱炎（基本語：膀胱炎）（発現日：2014 年 7 月 22 日）であった。2014 年 10 月 28 日以降，患者は坂道を歩いて上る際に胸部症状を訴えたが，アイトロール（一硝酸イソソルビド）では消失しなかった。2014 年 12 月 16 日，胸部症状が持続し，患者は狭心症の既往歴を有するため，心カテーテル検査を受けることが推奨された。

2015 年 1 月 26 日，患者は心カテーテル検査のため入院した。2015 年 1 月 28 日，心カテーテル検査が行われ，左主幹部遠位部及び三分岐部前部に石灰化結節を伴う重度の狭窄（#4 後下行枝及び回旋枝の狭窄）が認められ，三枝疾患と診断された。2015 年 2 月 12 日，心電図の測定を行った（詳細は報告されなかった）。同日，労作性狭心症及び三枝疾患による動脈狭窄に対して冠動脈バイパス移植が行われた。

労作性狭心症に対して，ニトロール（一硝酸イソソルビド），バイアスピリン（アセチルサリチル酸），フランドルテープ（硝酸イソソルビド）及びシグマート（ニコランジル）の投与が継続された。さらに，労作性狭心症の発現時，ラクテック（電解液），ノボ・ヘパリン（ヘパリンナトリウム），KN3 号輸液（塩化カリウム／塩化ナトリウム／L-乳酸ナトリウム／ブドウ糖），マグラックス（酸化マグネシウム），パノトシン（パンテチン），カタリン K（ピレノキシンナ

トリウム），ザラカム（ラタノプロスト／チモロール），セファメジン（セファゾリン），フェンタニル，ボルベン（ヒドロキシエチルデンプン），アルチバ（レミフェンタニル塩酸塩），炭酸水素ナトリウム，ラシックス（フロセミド），ノルエピネフリン，プロポフォール，ニカルジピン，ドブプム（ドブタミン塩酸塩），ハンプ（カルペリチド），パンテノール，セファゾリンナトリウム水和物, Osmosal（塩化ナトリウム／クエン酸ナトリウム／ブドウ糖／塩化カリウム），プレセデックス（デクスメデトミジン塩酸塩），ネキシウム（エソメプラゾール），アルダクトン A（スピロノラクトン），ルネスタ（エスゾピクロン），ロキソニン（ロキソプロフェンナトリウム二水和物），クリノリル（スリンダック），MS 冷シップ（カンフル／メントール／サリチル酸メチル），レバミピド，アミティーザ（ルビプロストン）及びシロスタゾールが投与された。2015 年 3 月 17 日，ランダム化割付けから 799 日目，患者は労作性狭心症から回復した。退院日に関する詳細は報告されなかった。

2015 年 2 月 2 日，ランダム化割付けから 756 日目，プロトコールに従って治験薬の最終投与が行われ，2015 年 3 月 17 日，試験を終了した

労作性狭心症に対し治験薬の投与に変更はなかった

治験担当医師は，労作性狭心症と治験薬との因果関係はないと評価した。

被験者番号 68647

重篤な有害事象名：硝子体混濁（右硝子体混濁），白内障（右白内障）

被験者背景：73 歳，女性，身長 147 cm，体重 46 kg

合併症：糖尿病性ニューロパチー，糖尿病網膜症（2003 年 3 月以降），両側性白内障（2003 年 3 月以降），両側性白内障手術（2003 年 8 月），高脂血症（2011 年 12 月 2 日），高血圧，多枝冠動脈疾患（2012 年 3 月 22 日），冠動脈バイパス移植（2012 年 3 月 22 日），不眠症（2003 年 6 月 11 日），慢性胃炎（2004 年 4 月 1 日），両側性感音難聴（2011 年 11 月 18 日）

糖尿病治療薬：インスリン（アスパルト及びグラルギン）1 日総量 20 U

右白内障及び右硝子体混濁発現前 2 週間以内に使用した併用薬：バイアスピリン（アセチルサリチル酸），セレコックス（セレコキシブ），プレタール（シロスタゾール），ジクアス（ジクアホソルテトラナトリウム），フランドルテープ（硝酸イソソルビド），モーラステープ（ケトプロフェン），タケプロン OD（ランソプラゾール），シグマート（ニコランジル），マルチナ（プラノプロフェン），マイスリー（ゾルピデム酒石酸塩）

治験薬：エンパグリフロジン 10 mg

治験薬投与状況：2013 年 3 月 15 日投与開始，投与中止。

2013 年 3 月 15 日，エンパグリフロジン 10 mg の投与を開始した。

2013 年 10 月 4 日，ランダム化割付けから 204 日目，患者に重度の右硝子体混濁（基本語：**硝子体混濁**）及び重度の右白内障（基本語：**白内障**）が発現した。患者は 2 カ月後に入院したため，硝子体混濁及び白内障は重篤と考えられた。この時点で唯一持続していた事象は，軽度の腰部脊柱管狭窄症（基本語：腰部脊柱管狭窄症）（発現日：2013 年 6 月 7 日）であった。2013 年 8 月，硝子体混濁及び続発性白内障発現により，右視力に障害を認めた。2013 年 12 月 3 日，患者は入院した。2013 年 12 月 11 日，右硝子体混濁のため右眼の茎組織切断を伴う硝子体切除を受けた。右白内障と診断されたが，治療は行われなかった。硝子体切除後に感染症や出血は認められなかったが，術後の眼圧低下のため，入院期間が数日間延長された。

硝子体混濁及び白内障は糖尿病合併症の悪化と考えられた。術前治療として硫酸アトロピン，ベストロン（セフメノキシム塩酸塩），サイプレジン（シクロペントラート塩酸塩），ガチフロ（ガチフロキサシン），ミドリン P（フェニレフリン塩酸塩／トロピカミド）及びネオシネジン（フェニレフリン塩酸塩）が投与され，硝子体切除後の感染予防としてペントシリン（ピペラシリンナトリウム），塩化ナトリウム，セフォチアムヘキセチル塩酸塩，リンデロン A（ベタメタゾン／ネオマイシン硫酸塩），クラビット（レボフロキサシン）及びネバナック（ネパフェナク）が投与された。

2013 年 12 月 20 日，ランダム化割付けから 281 日目，患者は右白内障及び右硝子体混濁から回復し，退院した。

2015 年 1 月 4 日，ランダム化割付けから 661 日目，プロトコールに従って治験薬の最終投与が行われ，2015 年 2 月 6 日，試験を終了した。

右白内障及び右硝子体混濁に対し治験薬の投与に変更はなかった。

治験担当医師は，右白内障及び右硝子体混濁と治験薬との因果関係はないと評価した。