第 2 部 CTD の概要

JAN あるいは販売名：	エンパグリフロジン
剤形・含量：	錠剤 ・ 10 mg
文書名：	2.5 臨床に関する概括評価
文書作成日：	27 December 2023

Proprietary confidential information
© 2023 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 © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次 2
略号一覧表 4
1. 製品開発の根拠 6
1.1 臨床データパッケージ 8
1.2 規制当局による助言 9
2. 生物薬剤学に関する概括評価 11
3. 臨床薬理に関する概括評価 12
4. 有効性の概括評価 13
4.1 有効性評価項目及び解析方法 13
4.1.1 1245-0137（EMPA-KIDNEY）試験 13
4.1.2 1245-0025（EMPA-REG OUTCOME）試験 14
4.2 患者集団 16
4.2.1 1245-0137（EMPA-KIDNEY）試験 16
4.2.2 1245-0025（EMPA-REG OUTCOME）試験 17
4.3 有効性の結果 18
4.3.1 1245-0137（EMPA-KIDNEY）試験 18
4.3.1.1 腎疾患進行又は判定された心血管死の初回発現までの期間（主要評価項目） 18
4.3.1.2 腎疾患進行の初回発現までの期間（その他の副次評価項目） 23
4.3.1.3 判定された心血管死までの期間（その他の副次評価項目） 25
4.3.1.4 判定された心血管死又は ESKD の初回発現までの期間（その他の副次評価項目） 26
4.3.1.5 ESKD の初回発現までの期間（その他の有効性評価項目） 28
4.3.1.6 全原因入院（初回及び再発）までの期間（重要な副次評価項目） 29
4.3.1.7 eGFR の経時変化（MMRM 解析） 32
4.3.1.8 eGFR の年間変化率（その他の有効性評価項目） 33
4.3.1.9 アルブミン尿の進行（その他の有効性評価項目，事後解析） 37
4.3.2 1245-0025（EMPA-REG OUTCOME）試験 37
5. 安全性の概括評価 43
5.1 安全性データの評価及び解析 43
5.2 安全性の結果 43
5.2.1 1245-0137 試験（EMPA-KIDNEY）試験 43
5.2.1.1 有害事象 43
5.2.1.2 特に注目すべき有害事象（AESI）及び特定の有害事象 46
5.2.1.3 臨床検査値の評価 51
5.2.1.4 バイタルサイン 52
5.2.1.5 特別な患者集団における安全性 52

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

5.2.2 1245-0025（EMPA-REG OUTCOME）試験 52
5.3 特別な状況下における安全性 53
5.3.1 薬物相互作用 53
5.3.2 妊娠及び授乳時の使用 53
5.3.3 過量投与 54
5.3.4 薬物乱用 54
5.3.5 離脱症状及び反跳現象 54
5.3.6 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 54
5.4 特定された副作用の要約 54
5.5 市販後データ 54
6. ベネフィットとリスクに関する結論 55
6.1 治療の背景 55
6.1.1 疾患又は症状 55
6.1.2 現行の治療 56
6.2 ベネフィット 58
6.2.1 幅広い患者に対して腎疾患進行又は心血管死のリスク低下を示す 58
6.2.2 様々な患者集団に対して腎保護作用を示す 64
6.2.3 UACR 値にかかわらず，幅広い患者に腎保護作用を示す 69
6.2.4 全原因入院のリスク低下を示す 72
6.3 リスク 74
6.4 ベネフィット・リスク評価 74
6.5 日本人患者におけるベネフィット・リスク 75
7. 参考文献 77

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

略号一覧表

ACEi	Angiotensin-converting enzyme inhibitor	アンジオテンシン変換酵素阻害薬
AE	Adverse event	有害事象
AESI	Adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
AF	Atrial fibrillation	心房細動
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
ARB	Angiotensin receptor blocker	アンジオテンシン受容体拮抗薬
BI	Boehringer Ingelheim	ベーリンガーインゲルハイム社
BIcMQ	Boehringer Ingelheim customized MedDRA Query	ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式
BMI	Body mass index	体格指数
CI	Confidence interval	信頼区間
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎臓病
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration	-
CTD	Common Technical Document	コモンテクニカルドキュメント
CTR	Clinical trial report	治験総括報告書
CV	Cardiovascular	心血管
DBP	Diastolic blood pressure	拡張期血圧
DMC	Data Monitoring Committee	データモニタリング委員会
ECG	Electrocardiogram	心電図
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EQ-5D	EuroQol 5 dimensions	-
ESKD	End-stage kidney disease	末期腎不全
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GFR	Glomerular filtration rate	糸球体濾過量
HbA1c	Hemoglobin A1c	糖化ヘモグロビン
HHF	Hospitalization for heart failure	心不全による入院
HR	Hazard ratio	ハザード比
ICH	International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ITT	Intention-to-treat	-
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes	国際的腎臓病ガイドライン機構
LLA	Lower limb amputation	下肢切断
LVF	Left ventricular failure	左室不全
MACE	Major adverse cardiovascular event	主要有害心血管イベント
MDRD	Modification of diet in renal disease	腎臓病への蛋白制限と血液管理の効果を調べた米国のランダム化比較試験
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	国際医薬用語集
MMRM	Mixed model with repeated measurements	混合反復測定効果モデル
MRA	Mineralocorticoid receptor antagonist	ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬
OC-AD	Observed case including data after treatment discontinuation	治験薬の投与中止後のデータを含む観測例
OC-OT	Observed case on treatment	治験薬投与中の観測例
OR	Objective response	客観的奏功
PBRER	Periodic benefit-risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告書
PT	Preferred term	基本語

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

p-y, PY	Patient-years	人・年
qd	Once daily	1 日 1 回
QoL	Quality of life	生活の質
RAS-inhibitors	Renin-angiotensin system inhibitors	レニン-アンジオテンシン系阻害薬
RS	Randomised Set	ランダム割付された集団
RS&I	Random slope and intercept model	-
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SBP	Systolic blood pressure	収縮期血圧
SD	Standard deviation	標準偏差
SGLT	Sodium-dependent glucose co-transporter	ナトリウム-グルコース共役輸送担体
SMQ	Standardized MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
SOP	Standard operating procedure	標準業務手順書
TS	Treated Set	治験薬を投与された集団
UACR	Urine albumin-to-creatinine ratio	尿中アルブミン／クレアチニン比

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 製品開発の根拠

エンパグリフロジン（ジャディアンス®）は，ベーリンガーインゲルハイム社（BI）が開発した経口投与可能な強力かつ選択性の高いナトリウム-グルコース共役輸送担体 2（SGLT2）阻害薬である。エンパグリフロジンは 2 型糖尿病や心不全治療薬として世界的に製造販売承認されており，広く臨床現場で使用されている。日本では，ジャディアンス®錠 10 mg 及び 25 mg が 2014 年 12 月に 2 型糖尿病の効能又は効果で承認され，ジャディアンス®錠 10 mg が 2021 年 11 月に慢性心不全の効能又は効果の追加承認を取得し，臨床現場で使用されている。

これまでの開発において，米国食品医薬品局（FDA）の「新規糖尿病治療薬の心血管系疾患発症リスク評価に関する新基準（2008 年 12 月）」に従って，長期投与時の心血管系に対する安全性を検討するために，心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者を対象とした EMPA-REG OUTCOME 試験（1245-0025 試験）を実施した。その結果，エンパグリフロジン投与により，3 つの主要有害心血管イベント（3-point MACE：心血管死，非致死性心筋梗塞，又は非致死性脳卒中）と心不全による入院（HHF）又は心血管死の複合エンドポイントのリスクが有意に低下することが示された。これらの結果はエンパグリフロジンの 2 用量群間（1 日 1 回 10 mg 又は 25 mg）で共に認められ，全般的な安全性についても 2 用量で同様であった。さらに，エンパグリフロジン投与により，腎症の新規発現又は悪化（顕性アルブミン尿の新規発現，血清クレアチニン値の倍増かつ推定糸球体濾過量［eGFR，MDRD 式に基づく］45 mL/min/1.73 m^2 以下，腎代替療法の開始，及び腎疾患による死亡からなる複合アウトカム）の発現リスクが有意に低下することが明らかとなった。本ベネフィットは，ベースラインでアンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEi）又はアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）の使用の有無別及びエンパグリフロジンの 2 用量群間で共通して認められており，高カリウム血症又は急性腎障害のリスク増加も認められなかった［CTD 5.4-03_P16-06807］。

エンパグリフロジンは血糖降下作用に加えて，近位尿細管でのナトリウムの再吸収を減少させ，遠位尿細管へのナトリウム送達を増加させる［CTD 5.4-05_P16-11566，CTD 4.3-15_P19-10736］。この作用はいくつかの生理機能に影響を与える可能性があり，尿細管糸球体フィードバック（TGF）の活性化と糸球体内圧の低下作用，一過性の尿中ナトリウム排泄や尿量の増加，心臓の前負荷と後負荷の双方への低下作用，交感神経活動のダウンレギュレーション，及びヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）値の低下や心筋リモデリング，充満圧，拡張機能に対する有益な効果によって確認される左心室壁応力の低下作用などが含まれるが，これらに限定されるものではない［CTD 5.4-02_P13-16965，CTD 5.4-04_P16-09198，CTD 5.4-07_P18-07484，CTD 5.4-11_P20-04404，CTD 5.4-34_R20-2070，CTD 5.4-35_R20-2071，CTD 4.3-03_P20-07681，CTD 5.4-16_P20-10570，CTD 5.4-17_P20-10664，CTD 5.4-19_P20-11047，CTD 5.4-20_P21-00369］。ヘマクリット値の増加，体重や血圧，尿酸の低下などのほかの作用も有益な効果として寄与する可能性もある［CTD 4.3-03_P20-07681，CTD 5.4-21_P21-09174］。これらのことを踏まえて，エンパグリフロジンの腎保護効果は，血糖降下作用とは独立した作用に起因するものであると考えられた。

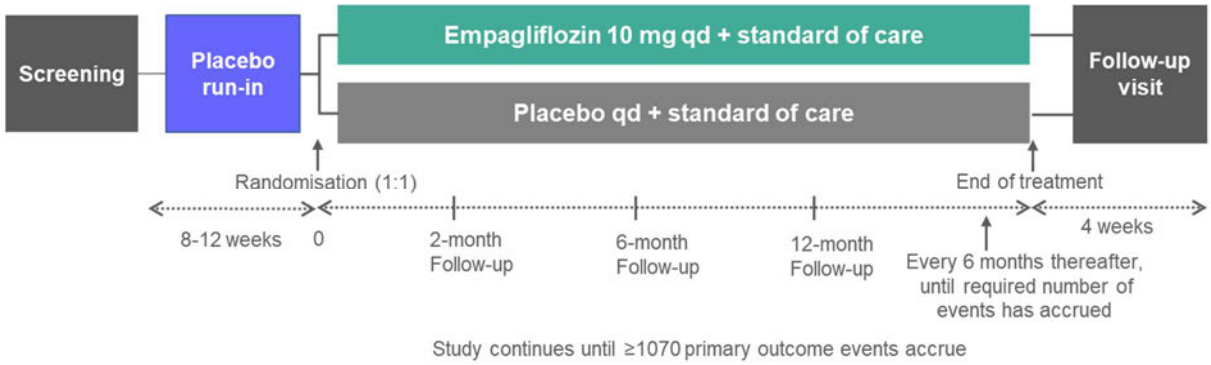
以上のことから，1245-0025 試験において心・腎関連イベントに対する有効性及び安全性が同等であった 2 用量のうち，より低曝露となる 10 mg を用いて，腎疾患進行及び心血管死のリスクの

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

低下に対するエンパグリフロジンの長期的な効果を検討するために，糖尿病合併の有無を問わない腎疾患進行のリスクがある慢性腎臓病（CKD）患者を対象として，第 III 相主要アウトカム試験である EMPA-KIDNEY 試験（1245-0137 試験）を開始した。1245-0137 試験は，国際共同，プラセボ対照，ランダム化（1:1，エンパグリフロジン 10 mg 群 : 3292 名，プラセボ群 : 3289 名，計 6581 名），二重盲検，並行群間比較臨床試験であった（図 1: 1）。なお，糖尿病合併の有無別に少なくともそれぞれ全体の 3 分の 1 以上の患者を組入れ，eGFR>45 mL/min/1.73m^2 の患者の組入れは全体の 3 分の 1 程度に制限した。

1245-0137 試験は，イベント主導型試験であり，主要アウトカムのイベント数が約 1070 件に達するまで実施するよう計画されていた。また，有効性のベネフィットを理由とした早期中止を検討するため，末期腎不全（ESKD）の初回発現数が 150 件に達した（約 60%の主要アウトカムが発現すると予測された）時点での有効性の中間解析の実施が計画されていた［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Section 9.7.1.3.5］。この計画どおり，ESKD の初回発現数が 150 件に達した後（この時点で目標イベント数に対して 58% [624/1070 件] の主要アウトカムが発現していた），有効性の中間解析が行われた（中間解析のデータベースロック : 20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日）。中間解析の結果，有効性のベネフィットを理由とした早期中止の基準を満たしたことから，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に独立データモニタリング委員会（DMC）により試験の早期中止が勧告され，20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日に BI の代表者を含む Executive Committee により最終決定がなされた。また，当初の計画に従い，早期中止決定後も，中央検査機関でのクレアチニン分析用の血液や腎機能状態などの追加データは最終フォローアップ来院にて収集された。最終フォローアップ来院は 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日より開始され，2022 年 7 月 5 日に終了した。最終データベースにはこれらの追加データも含まれ，本申請で示す仮説検定の結果は最終データベースを用いて実施した。

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



腎疾患進行のリスクがある CKD とは，スクリーニング Visit の 3 カ月以上前及びスクリーニング Visit 時に測定された各施設における検査結果を用いて，以下のいずれかを満たすときと定義した。

i. eGFR（CKD-EPI 式）が 20～<45 mL/min/1.73m²
ii. eGFR（CKD-EPI 式）が 45～<90 mL/min/1.73m² かつ尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）が ≥200 mg/g（又は尿中蛋白／クレアチニン比が≥300 mg/g）

eGFR（CKD-EPI）は 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration creatinine formula［CTD 5.4-28_R12-1392］を用いて推定
CKD-EPI：CKD-EPI 式，eGFR：推算糸球体濾過量，UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比，qd：1 日 1 回

図 1: 1　　1245-0137（EMPA-KIDNEY）試験の試験デザイン及び対象患者

今般，1245-0137 試験の結果から，エンパグリフロジンの CKD に対する有効性及び安全性が確認されたことから，慢性腎臓病に係る製造販売承認事項一部変更申請を行うこととした。

なお，CKD の医学的背景については，6.1 項に記載した。

1.1　　臨床データパッケージ

本承認申請の臨床データパッケージには，1245-0137 試験及び 1245-0025 試験の 2 試験を含めた（表 1.1: 1）。

1245-0137 試験は，CKD 患者を対象とした主たる第 III 相臨床試験として臨床データパッケージに含めた。1245-0025 試験は，心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相臨床試験であったが，主に CKD 患者に対するエンパグリフロジンの用量設定の根拠を構築するために臨床データパッケージに含めた。

1245-0137 試験には計 584 名，1245-0025 試験には計 83 名の日本人患者がランダム割付され，有効性・安全性解析に含まれた。なお，いずれの臨床試験も，治験実施計画書，ヘルシンキ宣言の倫理的原則を遵守し，医薬品規制調和国際会議の医薬品の臨床試験の実施の基準（ICH GCP），参加各国の規制要件，及び BI の標準業務手順書に従い実施した。

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.1: 1　　本承認申請に用いる臨床データパッケージ

試験番号（実施地域），略称	試験デザイン	対象	投与群	評価例数（日本人）	予定投与期間	有効性主要評価項目	試験期間（進行状況）	添付資料番号 資料区分
1245-0137（日本を含む国際共同），EMPA-KIDNEY	第 III 相，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較	腎疾患進行リスクがある CKD 患者[1]	Empa 10 mg	3292（292）	イベント主導型，主要アウトカムが 1070 件以上に達するまで	腎疾患進行の初回発現又は心血管死までの期間	2019 年 2 月～2022 年 7 月（完了）	CTD 5.3.5.1-01 評価
			プラセボ	3289（292）				
1245-0025（日本を含む国際共同），EMPA-REG OUTCOME	第 III 相，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較	心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者	Empa 10 mg	2345（31）	イベント主導型，主要アウトカムがおよそ 691 件に達するまで	心血管死，非致死性心筋梗塞，又は非致死性脳卒中の主要有害心血管イベント（3-point MACE）の初回発現までの期間	2010 年 8 月～2015 年 4 月（完了）	CTD 5.3.5.1-02 評価
			Empa 25 mg	2342（31）				
			プラセボ	2333（21）				

CKD：慢性腎臓病，Empa：エンパグリフロジン，MACE：主要有害心血管イベント，eGFR：推算糸球体濾過量，UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比

1　「eGFR が 20 以上 45 未満（mL/min/1.73m^2）」又は「eGFR が 45 以上 90 未満（mL/min/1.73m^2）かつ UACR が 200 以上（mg/g）」のいずれか

1.2　　規制当局による助言

[redacted]に関して，医薬品医療機器総合機構（以下，機構）と実施した[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，[redacted]）において，主に以下の助言を得た。本相談の議事録は［CTD1.13.2-01］を参照のこと。

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

- [redacted]

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

- [redacted]
- [redacted]
- 日本人 CKD 患者については，発生するすべての有害事象を収集すること[redacted]について，特に異論はない。
- 2 型糖尿病非合併患者に対して，規定された安全対策（低血糖，尿路感染等）を徹底する必要がある。
- [redacted]
- [redacted]少なくとも日本人 CKD 患者については投与開始後 4 週までの早期に visit を設定し，患者の状態や腎機能を確認する必要がある。
- [redacted]

上記の助言に基づき，日本人においては，本薬投与開始後最初の visit を 4 週以内に設定し，助言に沿った計画にて試験を実施した。

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2. 生物薬剤学に関する概括評価

生物薬剤学に関する新たな試験は実施していない。1245-0137 試験及び 1245-0025 試験では，承認された製剤（1245-0137 試験：10 mg 錠，1245-0025 試験：10 mg 錠，25 mg 錠）と同じ処方の製剤を使用した。

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

3. 臨床薬理に関する概括評価

臨床薬理に関する新たな試験は実施していない。また，1245-0137 試験では臨床薬理に関する解析も実施していない。

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

4. 有効性の概括評価

本項では主に 1245-0137 試験の有効性解析結果を治験総括報告書に基づき記載する。1245-0025 試験については，用量設定の根拠となる有効性解析結果に焦点をあてて記載する。各試験の詳細は，治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288，CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839］に記載した。

4.1 有効性評価項目及び解析方法

4.1.1 1245-0137（EMPA-KIDNEY）試験

本項（臨床に関する概括評価）では，1245-0137 試験の有効性に関して，以下に示す有効性評価項目の結果について主に記載する。以下に記載していない評価項目については［CTD 2.7.3］（臨床的有効性の概要）に記載した。

主要評価項目（検証的）

- 以下のいずれかのイベント（主要アウトカム）の初回発現までの期間
  - 腎疾患進行
  - 判定された心血管死

重要な副次評価項目（検証的）

- あらゆる原因による入院（以下，全原因入院）（初回及び再発）までの期間

その他の副次評価項目（探索的）

- 腎疾患進行の初回発現までの期間
- 判定された心血管死までの期間
- 判定された心血管死又は ESKD の初回発現までの期間

その他の有効性評価項目（探索的）

- ESKD の初回発現までの期間
- eGFR の変化

その他の有効性評価項目（事後解析，探索的）

- アルブミン尿の進行

腎疾患進行は，次の場合と定義した：ESKD，eGFR が 10 mL/min/1.73m^2 未満に持続的に低下，判定された腎疾患による死亡，又はランダム割付後に eGFR が 40%以上持続的に低下。

ESKD は，維持透析の開始又は腎移植の実施と定義した（詳細は［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Section 9.5.2.1.1］参照）。また，「持続的」とは，（a）予定されたフォローアップ来院時に 2 回連続して（30 日以上の間隔で）認められた場合，又は（b）予定された最終フォローアップ来院時，又は死亡，同意撤回若しくは追跡不能となる前の最終予定来院時に認められた場合，のいずれかを示すことと定義した。

全原因入院に加え，判定された全死因死亡までの期間，及び判定された HHF 又は判定された心血管死の初回発現までの期間の 2 項目を重要な副次評価項目として評価した。これらの結果は治

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

験総括報告書［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Section 11.1.2］に記載した。さらに，腎及び心血管イベント，糖尿病，痛風の発現までの期間，又は eGFR，尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR），糖化ヘモグロビン（HbA1c），EQ-5D のベースラインからの変化，などを含む項目を探索的に評価した。詳細は治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Section 9.5.2.1.3］に記載した。

1245-0137 試験は，主要評価項目（腎疾患進行又は判定された心血管死の初回発現までの期間）の相対的減少割合 18%を両側有意水準 0.05 及び検出力 90%で検出できるように設計され，そのためには少なくとも 1070 件の主要アウトカムが必要とされた。

主要評価項目に対する有意水準は 0.0017（両側）とした。主要評価項目に対する主解析の検定結果が統計学的に有意であったことから，重要な副次評価項目の解析では試験全体の第一種の過誤を制御するため Hochberg 法に従って有意水準は 0.0290（両側）から開始した。有意水準は事前に規定した中間解析時点までに集積された主要アウトカムの実際のイベント数に基づき，事前に規定していた α 消費関数に従って導出した。

特に指定のない限り，有効性の解析は Intention to Treat（ITT）の原則に従い，ランダム割付されたすべての患者（Randomised set［RS］，ランダム割付された投与群）を対象とし，フォローアップ期間に得られたすべての利用可能なデータ（OC-AD）を含めた。最終フォローアップ来院後のデータは含めなかった。

すべての死亡，並びに HHF，心筋梗塞，脳卒中，肝障害，ケトアシドーシス，下肢切断，重篤な性器感染症，及び急性腎障害の初回報告について，関連する標準業務手順書（SOP）の規定に従い，中央機関の臨床医により盲検下で判定を行った。

原則として，ベースライン値は，ランダム割付された治験薬の投与を開始する前に得られた最後の測定値と定義した（スクリーニング前の測定値は除く）。ベースラインの評価は治験薬の投与前に実施することとし，治験薬の投与開始日はランダム割付された日とした。

より詳細な解析方法については，試験解析計画書［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.9］に記載した。

日本人集団の解析

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

日本人集団の解析は，全体集団で行った解析を日本人集団でも同様に実施した（サブセット解析）。

4.1.2 1245-0025（EMPA-REG OUTCOME）試験

1245-0025 試験では，有効性評価項目を以下のとおり規定した。

主要評価項目（検証的）：

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

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

重要な副次評価項目（検証的）：

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

その他の副次評価項目（探索的）：

以下に示す各イベントの発現，及び初回発現までの期間

- 無症候性心筋梗塞 [1)]
- HHF
- UACR≥30 mg/g で定義されるアルブミン尿の新規発現
- UACR>300 mg/g で定義される顕性アルブミン尿の新規発現
- 腎症の新規発現又は悪化 [2)]，網膜光凝固の開始，硝子体出血，又は糖尿病関連の失明のいずれかで定義される微小血管の複合アウトカム

1）心筋梗塞を示唆する症状を伴わない，心電図［ECG］測定結果に基づく無症候性心筋梗塞の新規発現。解析は，ベースライン時に無症候性心筋梗塞又は問題となる心伝達系異常がなく，治験薬投与後の ECG 測定結果が得られた患者を対象とする
2）顕性アルブミン尿の新規発現，血清クレアチニン値がベースライン値の 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，又は，腎疾患による死亡，のいずれかと定義

その他の有効性評価項目（探索的）：

- 大血管の複合評価項目の各構成要素，微小血管の複合評価項目の各構成要素，心血管死又は HHF，及び全死因死亡，HbA1c，空腹時血漿グルコース，血圧など（すべての評価項目の一覧は治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Section 9.5.2.1.3］参照）

1245-0025 試験は，主要評価項目についてプラセボに対するエンパグリフロジン（10 mg 群と 25 mg 群を統合した群）の非劣性を，非劣性マージン 1.3，片側 α=0.025，検出力 90%で検出できるように設計され，そのためには少なくとも 691 件の判定された主要アウトカムの発現が必要であった。

1245-0025 試験での検定の片側有意水準 α=0.025 を維持するため，20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日にデータ固定して行われた中間解析では Haybittle-Peto 補正が使用され，α のうちの 0.0001 が使用され，残りの α 部分 0.0249 を最終解析に使用した。

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

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

有効性評価項目の解析方法は，臨床的有効性の概要［CTD 2.7.3］に要約した。より詳細な解析方法は，試験統計解析計画書［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.1］に記載した。

日本人集団の解析

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

日本人集団の解析は，全体集団で行った解析を日本人集団でも同様に実施した（サブセット解析）。

4.2 患者集団

4.2.1 1245-0137（EMPA-KIDNEY）試験

1245-0137 試験は，北米，ヨーロッパ，アジアの各地域で計 8 カ国（アメリカ，カナダ，ドイツ，イギリス，イタリア，中国，マレーシア，日本）の 241 施設で実施した。本申請資料では[redacted]施設の結果を示す（[redacted]）。計 6581 名の患者が，二重盲検下でエンパグリフロジン 10 mg（3292 名）又はプラセボ（3289 名）1 日 1 回投与のいずれかにランダム割付された。ランダム化には，年齢，性別，糖尿病合併の有無，eGFR 及び UACR（いずれもスクリーニング時の治験実施施設での検査結果に基づく），並びに地理的地域を因子とした最小化法を用いた。

ランダム割付された治験薬は，標準治療（国内／国際的なガイドラインに従う）への上乗せとして，試験の終了まで患者に投与された。試験の観察期間の中央値は約 24 カ月（約 2 年），治験薬への曝露期間の中央値は約 22 カ月（約 1.8 年）であった。

治験薬の投与を途中で中止した患者は，試験の終了までアウトカムイベントと生存状況が追跡された。ランダム割付された患者のうち 99.3%の患者の生存状況が追跡され，99.4%の患者で主要評価項目の追跡が完了した。これらの患者の割合は，投与群間で均衡がとれていた。治験薬の投与を中止した患者の割合（死亡による中止を含む）は 24.3%であり，エンパグリフロジン群（22.9%）でプラセボ群（25.7%）よりわずかに低かった。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 3.6%，致死性の有害事象による中止が 3.8%）及び不明（9.6%；大部分は，最終フォローアップ来院日の前日より前に服用を終了しているが服用を早期終了した理由が記録されていなかったことによる中止）であった。

割り付けられた患者の平均年齢は 63.3 歳（SD 13.9）で，男性が 66.8%，白人が 58.6%，アジア人が 35.9%，黒人／アフリカ系アメリカ人が 4.0%であった。体格指数（BMI）の平均値は 29.8（SD 6.8），ベースラインの eGFR（mL/min/1.73m^2）の平均値は 37.25 (SD 14.38) であった。2277 名（34.6%）の患者の eGFR は 30 未満であり，2921 名（44.4%）が 30 以上 45 未満，880 名（13.4%）が 45 以上 60 未満，503 名（7.6%）が 60 以上であった。UACR の中央値は 327.08 mg/g（Q1, Q3：48.31, 1061.55）であった。1327 名（20.2%）の患者は UACR が正常（30 mg/g 未満）であったが，1862 名（28.3%）が微量アルブミン尿（UACR が 30 mg/g 以上 300 mg/g 以下），3392 名（51.5%）

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

が顕性アルブミン尿（UACR が 300 mg/g を超える）であった。54.2%の患者は糖尿病の合併が無く，44.3%は 2 型糖尿病患者であり，1.0%が 1 型糖尿病患者であった。0.5%の患者では糖尿病の状態が不明であった。腎疾患の主な原因は糖尿病（全体で 30.9%）であり，次いで糸球体疾患（全体で 25.4%），高血圧／腎血管疾患（全体で 22.0%）であった。約 4 分の 1 の患者は心血管疾患の既往があった（全体で 26.8%）。ベースライン時で, 85.2%の患者がレニン-アンジオテンシン系（RAS）阻害薬（ACEi 又は ARB）による治療を受けていた。人口統計学的及びベースライン特性は，投与群間で均衡がとれていた［CTD 2.7.3_1.4.1.1.2 項］。

日本人集団

日本人登録患者 637 名のうち，584 名の患者が，二重盲検下でエンパグリフロジン 10 mg（292 名）又はプラセボ（292 名）1 日 1 回投与のいずれかにランダム割付された。ランダム割付された患者のうち，99.1%の患者で主要評価項目の追跡が完了した。これらの患者の割合は，投与群間で均衡がとれていた。治験薬の投与を中止した患者の割合（死亡による中止を含む）は，エンパグリフロジン群（13.4%）とプラセボ群（12.7%）で均衡がとれていた。治験薬投与の主な中止の理由は有害事象（非致死性の有害事象による中止が 3.9%，致死性の有害事象による中止が 1.5%）及び不明（3.3%）であった。

日本人集団におけるランダム割付された患者の平均年齢は 64.7 歳（SD 12.1）であり，全体集団と大きく変わらなかったが，男性の割合は 73.5%と全体集団に比べてわずかに高く，BMI の平均値は 25.2（SD 4.1）と全体集団に比べてやや低かった。ベースラインの eGFR（mL/min/1.73m^2）の平均値は 44.91（SD 17.95），129 名（22.1%）の患者の eGFR は 30 未満であり，210 名（36.0%）が 30 以上 45 未満，121 名（20.7%）が 45 以上 60 未満，124 名（21.2%）が 60 以上であり，全体集団に比べて eGFR が低下している患者の割合が若干低かった。UACR の中央値は 668.98 mg/g（Q1, Q3：284.48, 1479.37）であり，26 名（4.5%）の患者は UACR が正常，130 名（22.3%）が微量アルブミン尿，428 名（73.3%）が顕性アルブミン尿であり，全体集団に比べて UACR が正常の患者の割合が低く，顕性アルブミン尿の患者の割合が高かった。ベースラインでの糖尿病合併状況は，全体集団と同程度であり，糖尿病非合併の患者は 54.3%，2 型糖尿病合併は 43.5%であり，1 型糖尿病合併患者はおらず，2.2%の患者は糖尿病の状態が不明又は記録なしであった。

腎臓病の主な原因は, 日本人集団では糸球体疾患（33.4%）が多く, 次いで糖尿病（全体で 30.8%），高血圧／腎血管疾患（全体で 14.7%）であった。心血管疾患の既往があった患者は 14.9%と全体集団に比べて少なかった。ベースラインでの RAS 阻害薬による治療を受けていた患者の割合は，全体集団と同程度で 87.0%であった。なお，人口統計学的及びベースライン特性は，投与群間で均衡がとれていた［CTD 2.7.3_1.4.1.2.2 項］。

4.2.2 1245-0025（EMPA-REG OUTCOME）試験

1245-0025 試験は，日本を含むアジア，ヨーロッパ，ラテンアメリカ，北米，アフリカ，オーストラリア, ニュージーランドの 42 カ国の 609 施設で実施された。計 7028 名の 2 型糖尿病患者が，エンパグリフロジン 10 mg（2347 名），エンパグリフロジン 25 mg（2344 名），又はプラセボ（2337

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

名）1 日 1 回投与のいずれかにランダム割付された。ランダム化は，スクリーニング時の HbA1c 及び腎機能（eGFR），地理的地域，及びランダム化時の BMI で層別された［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Section 10］。

ランダム割付された治験薬は，標準治療（糖尿病，高血圧，高脂血症に対する治療を含む）への上乗せとして，患者に投与された。観察期間の中央値は約 3.1 年，治験薬への曝露期間の中央値は約 2.6 年であった。治験薬の最終投与後，患者は 30 日間追跡調査を受けることになっていた。各患者の追跡期間は，ランダム割付された日から，治験の終了が通知された後の最後の来院日（治験薬投与終了後 30 日を含む）までとした。

1245-0025 試験に参加した患者は，心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者であった。治験薬を投与された患者集団（Treated Set）の平均年齢は 63.1 歳（SD 8.6）で，女性が 28.5%，白人が 72.4%，アジア人が 21.6%，黒人／アフリカ系アメリカ人が 5.1%であった。心血管リスクが高いことを示す因子として，冠動脈疾患が 75.6%（心筋梗塞の既往が 46.6%），脳卒中の既往が 23.3%，末梢動脈障害が 20.8%の患者にみられた。患者のおよそ 4 分の 1（25.9%）はベースラインの eGFR（MDRD）が 60 mL/min/1.73m^2 未満（45 未満が 8.1%）であった。治験開始前，80.7%の患者は ACE 阻害薬/ARB，64.9%は β 遮断薬，43.2%は利尿薬による治療を受けていた。人口統計学及びベースライン特性は，投与群間で均衡がとれていた［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Section 10］。

日本人集団

1245-0025 試験にランダム割付された日本人患者は 83 名（10 mg 群：31 名，25 mg 群：31 名，プラセボ群：21 名）であり，全例に治験薬が投与された［CTD 2.7.3_1.4.2.4 項］。日本人集団の平均年齢は 66.4 歳（SD 8.7），女性の割合が 21.7%であった。eGFR が 60 mL/min/1.73m^2 未満の患者の割合は 8.4%と比較的少なく，BMI は 25.84 kg/m^2 と全体集団（30.62 kg/m^2）に比べて低かったが，それ以外のベースライン特性が全体集団と大きく異なることはなかった。

4.3 有効性の結果

4.3.1 1245-0137（EMPA-KIDNEY）試験

本項には，4.1.1 項で示した有効性評価項目の結果を記載する。有効性解析の詳細は［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288］に記載した。

4.3.1.1 腎疾患進行又は判定された心血管死の初回発現までの期間（主要評価項目）

中間解析時点までに集積された主要アウトカムの実際のイベント数に基づき，主要評価項目に対する有意水準は 0.0017（両側）とした。腎疾患進行又は心血管死を発現した患者の割合は，エンパグリフロジン群（430/3292 名，13.1%）でプラセボ群（553/3289 名，16.8%）より低かった。腎疾患進行又は心血管死のリスクは，エンパグリフロジンによる治療によりプラセボと比べて 27%低下し，その差は有意であった（HR：0.73，99.83% CI：0.59～0.89）（表 4.3.1.1: 1）。

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

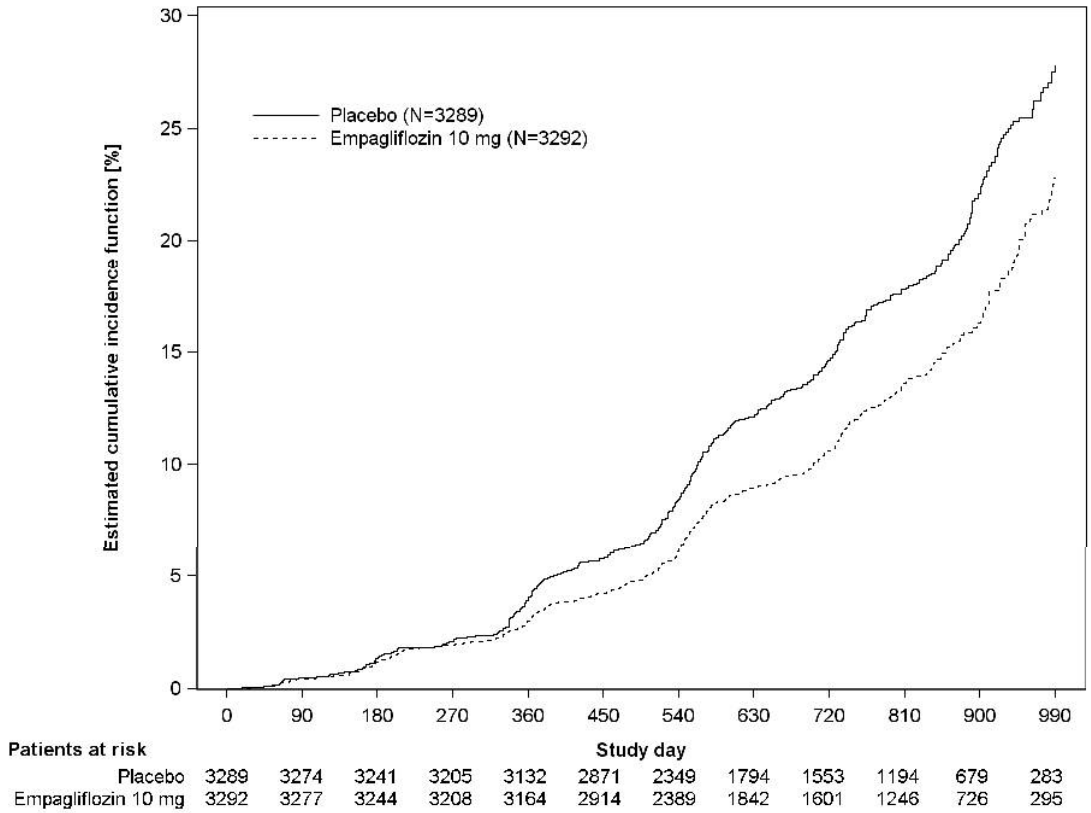
表 4.3.1.1: 1　腎疾患進行又は判定された心血管死の初回発現までの期間，Cox 回帰－RS（全体集団）

	Placebo	Empa 10 mg
Analysed participants, N (%)	3289 (100.0)	3292 (100.0)
Participants with event, N (%)	553 (16.8)	430 (13.1)
Kidney disease progression as the first event	499 (15.2)	382 (11.6)
CV death as the first event	54 (1.6)	48 (1.5)
Incidence rate per 100 years at risk (95% CI)	8.92 (8.19, 9.68)	6.85 (6.22, 7.51)
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.73 (0.64, 0.82)
(99.83% CI)[1]		(0.59, 0.89)
p-value		<0.0001
Sustained eGFR decline ≥40%, N (%)	470 (14.3)	357 (10.8)
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.70 (0.61, 0.81)
p-value		<0.0001
ESKD or sustained eGFR to <10 mL/min/1.73m^2, N (%)	220 (6.7)	157 (4.8)
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.69 (0.56, 0.85)
p-value		0.0004
CV death, N (%)	69 (2.1)	59 (1.8)
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.84 (0.60, 1.19)
p-value		0.3371
Renal death, N (%)	4 (0.1)	4 (0.1)

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，ESKD：末期腎不全
Cox 回帰モデルには，年齢，性別，ベースラインの糖尿病合併の有無，治験実施施設でのスクリーニング時の eGFR，治験実施施設でのスクリーニング時の UACR，地理的地域，及び投与群を因子として含めた。
1 99.83% CI は優越性を示すために必要な両側有意水準 0.0017 に対応する。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.2.1.1: 1～3, Table 15.2.4.2: 1, Table 15.2.4.1: 1, Table 15.2.3.2: 1, Table 15.2.4.6: 7

腎疾患進行又は心血管死の推定累積発現率は，ランダム割付の 1 年後から投与群間で乖離し始め，エンパグリフロジン群では治験期間を通してプラセボ群より低く維持された。(図 4.3.1.1: 1)。

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_ Figure 15.2.1.1: 1，CTD 5.3.5.1-03_J-R1718

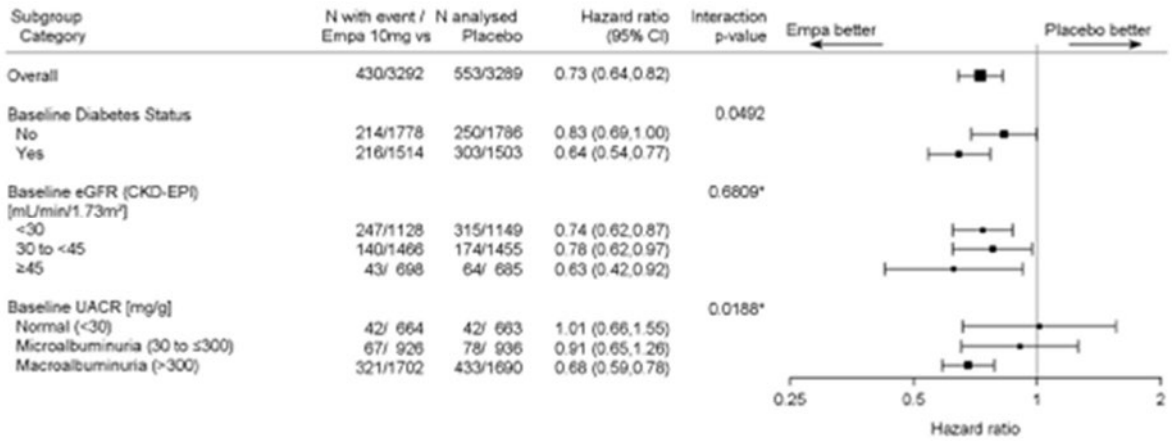
図 4.3.1.1: 1　腎疾患進行又は判定された心血管死の初回発現までの期間，推定累積発現関数（非心血管死及び非腎関連死を競合リスクとして考慮）－RS

探索的解析としてランダム割付から 1 年毎に長期の治療効果を評価した結果，治療効果が継続して認められ，エンパグリフロジンのプラセボに対するハザード比（95% CI）が 0～1 年は 0.74（0.57～0.95），1～2 年目は 0.68（0.57～0.82），2 年以降は 0.78（0.61～0.99）であった（交互作用の傾向検定は p=0.7528）［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Section 11.1.1］。

事前に規定した感度分析の結果，主要評価項目に対する主解析の頑健性が確認された［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Section 11.1.1］。

重要な部分集団のサブグループ解析では，ベースラインの eGFR 別のすべての部分集団でハザード比の 95%CI の上限は 1 を下回っていた。ベースラインの糖尿病合併の有無別では，糖尿病合併の有無にかかわらず治療効果がみとめられた。ベースラインの UACR 別では，UACR が高いほどエンパグリフロジンの治療効果が上昇する傾向がみられた（図 4.3.1.1: 2）。なお，サブグループ解析では多重性の調整は行っていない。

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



CI：信頼区間，Empa：エンパグリフロジン，eGFR (CKD-EPI)：CKD-EPI 式に基づき算出した推算糸球体濾過量，UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比
* 傾向検定
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_ Figure 15.2.1.3: 1

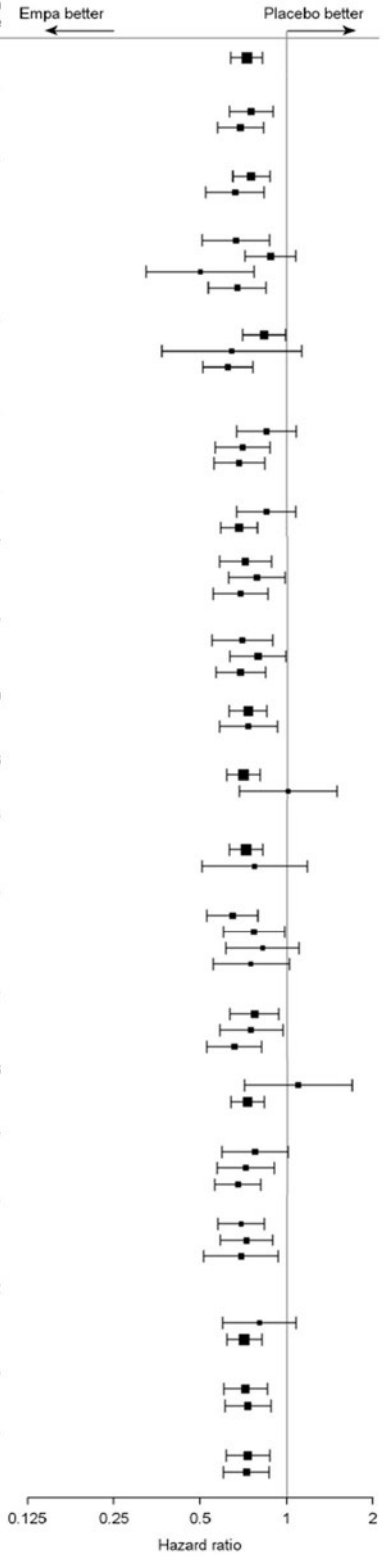
図 4.3.1.1: 2 主要評価項目（腎疾患進行又は判定された心血管死の初回発現までの期間）の重要な部分集団に対するサブグループ解析，Cox 回帰– RS（全体集団）

eGFR 低値の患者での治療効果について，さらに評価するために事後解析を実施した。1245-0137 試験では選択基準としてスクリーニングの少なくとも 3 カ月前及びスクリーニング時に記録された各施設の臨床検査結果で eGFR≥20 mL/min/1.73m^2 と設定したが，253 例のベースラインの eGFR が<20 mL/min/1.73m^2 であった。理由として，スクリーニング時に eGFR≥20 mL/min/1.73m^2 であった患者の eGFR 値がランダム割付まで（プラセボ導入期）に低下したこと，治験実施施設（スクリーニング時）と中央検査機関（ランダム割付時）で測定された eGFR 値に相違が生じたこと，個体内生理的変動などの可能性が考えられる。ベースラインの eGFR（mL/min/1.73m^2）が<20，20～<30，30～<45，及び≥45 の部分集団でのサブグループ解析で結果は同様の傾向を示しており，ハザード比（95% CI）は eGFR が<20 で 0.74（0.51～1.08），20～<30 で 0.74（0.62～0.89），30～<45 で 0.78（0.62～0.97），≥45 で 0.63（0.42～0.92）であった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.1_Table 7.5.4.2］。

他のサブグループ解析でも，部分集団（ランダム割付時の RAS 阻害薬使用の有無別及び腎疾患の原疾患別を含む）の結果は同様の傾向を示した（図 4.3.1.1: 3）。

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Subgroup Category	N with event / Empa 10mg vs	N analysed Placebo	Hazard ratio (95% CI)	Interaction p-value
Overall	430/3292	553/3289	0.73 (0.64,0.82)	
Age [years]				0.4987
<65	230/1498	284/1493	0.75 (0.63,0.90)	
≥65	200/1794	269/1796	0.69 (0.57,0.83)	
Sex				0.3576
Male	306/2199	390/2196	0.75 (0.65,0.88)	
Female	124/1093	163/1093	0.66 (0.52,0.84)	
Region				0.0701
North America	87/ 844	133/ 873	0.67 (0.51,0.87)	
Europe	188/1344	190/1304	0.88 (0.72,1.08)	
Japan	31/ 292	59/ 292	0.50 (0.32,0.77)	
Other Asia	124/ 812	171/ 820	0.67 (0.53,0.85)	
Race				0.0896
White	245/1939	273/1920	0.83 (0.70,0.99)	
Black/ African-American	20/ 128	31/ 134	0.65 (0.37,1.13)	
Asian	161/1182	240/1183	0.62 (0.51,0.76)	
Other including mixed race	4/ 43	9/ 52	NC.	
Baseline SBP [mmHg]				0.1833*
<130	126/1184	144/1204	0.85 (0.67,1.08)	
≥130 to <145	146/1122	175/1057	0.70 (0.56,0.87)	
≥145	158/ 986	234/1028	0.68 (0.56,0.84)	
Baseline SBP [mmHg]				0.1297
<130	126/1184	144/1204	0.85 (0.67,1.08)	
≥130	304/2108	409/2085	0.68 (0.59,0.79)	
Baseline DBP [mmHg]				0.7976*
<75	160/1284	195/1278	0.72 (0.58,0.88)	
≥75 to <85	134/1018	171/1030	0.78 (0.62,0.98)	
≥85	136/ 990	187/ 981	0.69 (0.55,0.86)	
Baseline BMI [kg/m²]				0.8203*
<25	120/ 789	146/ 814	0.70 (0.55,0.89)	
≥25 to <30	145/1164	172/1141	0.79 (0.63,0.99)	
≥30	165/1339	235/1334	0.69 (0.56,0.84)	
Prior CV disease				0.9809
No	308/2433	383/2386	0.73 (0.63,0.85)	
Yes	122/ 859	170/ 903	0.73 (0.58,0.93)	
History of heart failure				0.0916
No	380/2968	503/2955	0.70 (0.61,0.80)	
Yes	50/ 323	50/ 333	1.00 (0.68,1.49)	
History of peripheral arterial disease				0.7598
No	389/3048	507/3063	0.72 (0.63,0.82)	
Yes	41/ 244	46/ 226	0.77 (0.51,1.18)	
History of renal disease				0.5377
Diabetic kidney disease	159/1021	220/1013	0.65 (0.53,0.79)	
Glomerular disease	117/ 853	142/ 816	0.77 (0.60,0.98)	
Hypertensive/renovascular disease	82/ 706	96/ 739	0.82 (0.61,1.11)	
Other/Unknown	72/ 712	95/ 721	0.75 (0.55,1.02)	
Baseline HbA1c [mmol/mol]				0.2751*
<39	183/1329	228/1351	0.77 (0.63,0.94)	
≥39 to <48	112/ 989	132/ 949	0.75 (0.58,0.97)	
≥48	135/ 974	193/ 989	0.66 (0.53,0.82)	
Baseline KDIGO risk category				0.0746
Low, moderate or high	43/ 833	40/ 829	1.09 (0.71,1.68)	
Very high	387/2459	513/2460	0.73 (0.64,0.83)	
Baseline NT-proBNP [pg/mL]				0.4026*
<110	95/1243	127/1257	0.77 (0.59,1.01)	
≥110 to <330	130/1054	168/1055	0.72 (0.57,0.90)	
≥330	205/ 995	258/ 977	0.67 (0.56,0.81)	
Baseline Haematocrit [%]				0.9606*
<37	207/ 900	243/ 907	0.69 (0.58,0.84)	
≥37 to <41	151/1268	203/1267	0.72 (0.59,0.89)	
≥41	72/1124	107/1115	0.69 (0.51,0.93)	
RAS-inhibition use at randomisation				0.4652
No	81/ 471	97/ 506	0.80 (0.60,1.08)	
Yes	349/2821	456/2783	0.71 (0.62,0.82)	
Beta-blocker use at randomisation				0.8813
No	226/1900	299/1927	0.72 (0.60,0.85)	
Yes	204/1392	254/1362	0.73 (0.61,0.88)	
Diuretics use at randomisation				0.9257
No	231/1934	288/1837	0.73 (0.62,0.87)	
Yes	199/1358	265/1452	0.72 (0.60,0.87)	



Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

BMI：体格指数，CI：信頼区間，CV：心血管，DBP：拡張期血圧，SBP：収縮期血圧，Empa：エンパグリフロジン，HbA1c：糖化ヘモグロビン，KDIGO：Kidney Disease Improving Global Outcomes，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，RAS：レニン・アンジオテンシン系
イベント数が 14 件未満である場合，モデル／サブグループから除外された。
*傾向検定
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_ Figure 15.2.1.3: 2

図 4.3.1.1: 3　主要評価項目（腎疾患進行又は判定された心血管死の初回発現までの期間）のサブグループ解析，Cox 回帰– RS（全体集団）

日本人集団

日本人集団では，腎疾患進行又は心血管死を発現した患者の割合は，エンパグリフロジン群（31/292 名，10.6%）でプラセボ群（59/292 名，20.2%）より低かった。腎疾患進行又は心血管死の発現リスクは，日本人集団においても，エンパグリフロジンによる治療によりプラセボと比べて有意に低下した（HR：0.44，95% CI：0.28～0.69，p=0.0004）。詳細は［CTD 2.7.3_2.1.2.1.1 項］に記載した。

4.3.1.2　腎疾患進行の初回発現までの期間（その他の副次評価項目）

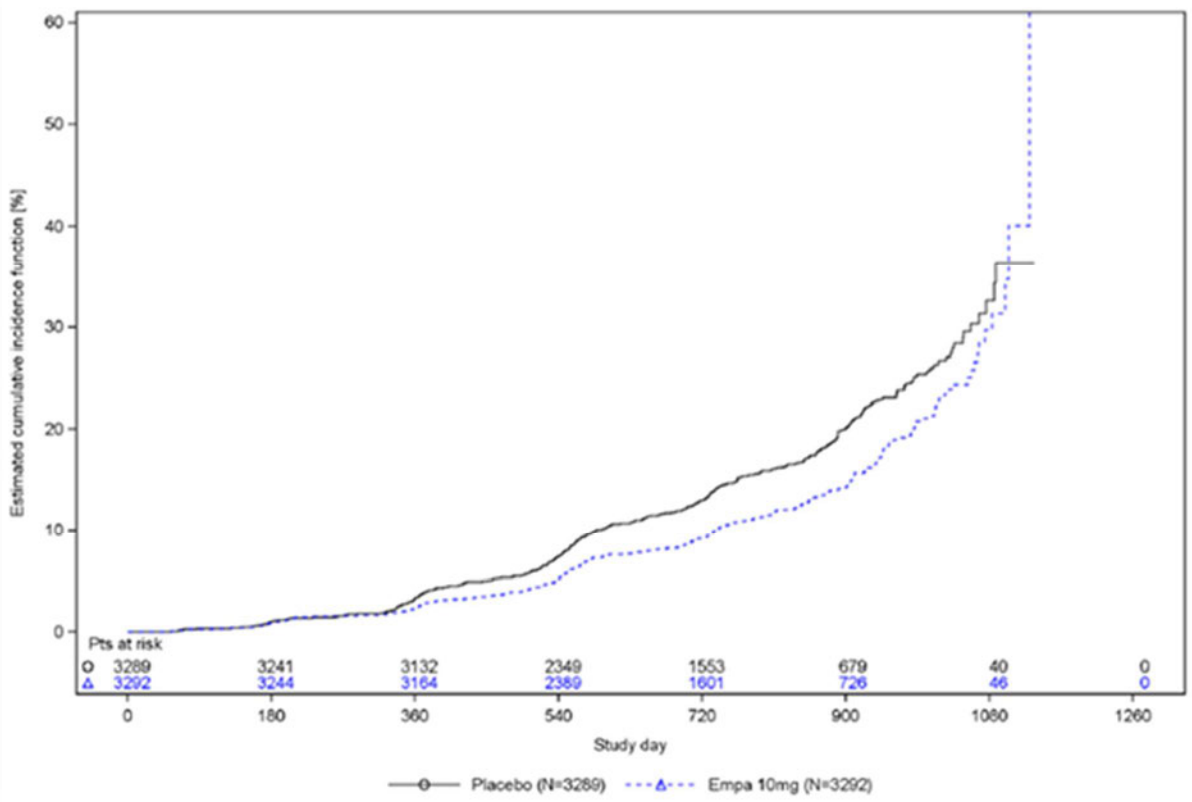
腎疾患進行を発現した患者の割合は，エンパグリフロジン群（382/3292 名，11.6%）でプラセボ群（499/3289 名，15.2%）より低く，エンパグリフロジンにより腎疾患進行の発現リスクはプラセボと比べて有意に低下した（表 4.3.1.2: 1）。腎疾患進行の推定累積発現率はランダム割付の約 1 年後からエンパグリフロジン群とプラセボ群の間で乖離が明らかとなり，患者数が減少して安定した推定値が得られなくなるまで維持された（図 4.3.1.2: 1）。

表 4.3.1.2: 1　腎疾患進行の初回発現までの期間，Cox 回帰－RS（全体集団）

	Placebo	Empa 10 mg
Analysed participants, N (%)	3289 (100.0)	3292 (100.0)
Participants with event, N (%)	499 (15.2)	382 (11.6)
Incidence rate per 100 years at risk (95% CI)	8.05 (7.36, 8.77)	6.08 (5.49, 6.71)
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.71 (0.62, 0.81)
p-value		<0.0001

CI：信頼区間，Empa：エンパグリフロジン
Cox 回帰モデルには，年齢，性別，ベースラインの糖尿病合併の有無，治験実施施設でのスクリーニング時の eGFR，治験実施施設でのスクリーニング時の UACR，地理的地域，及び投与群を因子として含めた。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.2.3.1: 1

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



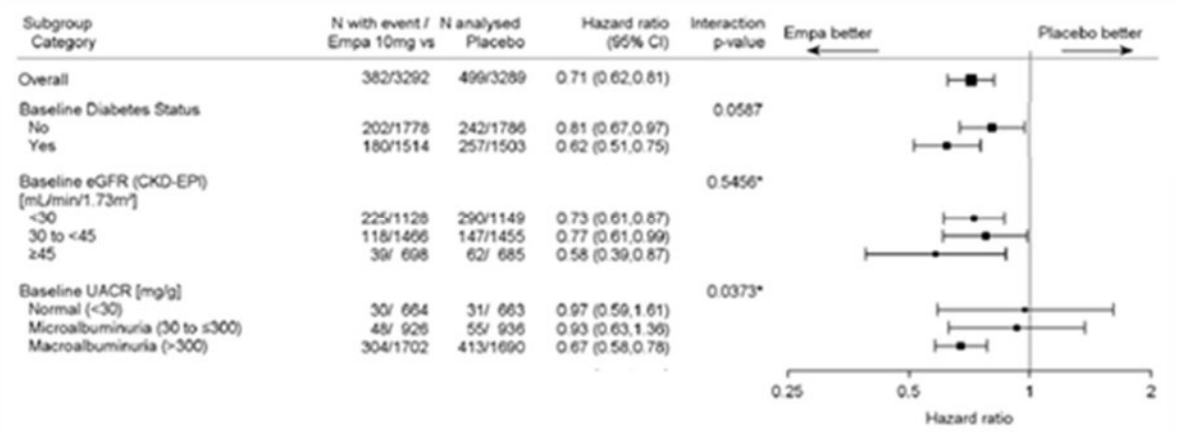
Empa：エンパグリフロジン
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Figure 15.2.3.1: 1

図 4.3.1.2: 1　腎疾患進行の初回発現までの期間，推定累積発現関数（非腎関連死を競合リスクとして考慮）－RS（全体集団）

重要な部分集団のサブグループ解析では，ベースラインでの糖尿病合併の有無別及びベースラインの eGFR 別のすべての部分集団でハザード比の 95% CI の上限は 1 を下回っていた。ベースラインの UACR 別では，ベースラインの UACR が高いほどエンパグリフロジンによる腎疾患進行抑制が顕著である傾向がみられた（図 4.3.1.2: 2）。

他のサブグループ解析では，すべての部分集団でハザード比の点推定値は 1 を下回った［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Section 11.1.2.4］。

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



CI：信頼区間，eGFR (CKD-EPI)：CKD-EPI 式に基づき算出した推算糸球体濾過量，Empa：エンパグリフロジン，UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比
* 傾向検定
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Figure 15.2.3.1: 3

図 4.3.1.2: 2 腎疾患進行の初回発現までの期間の重要な部分集団に対するサブグループ解析，Cox 回帰－RS（全体集団）

日本人集団

日本人集団において，腎疾患進行を発現した患者の割合は，全体集団と同様，エンパグリフロジン群（29/292 名，9.9%）でプラセボ群（58/292 名，19.9%）より低く，エンパグリフロジンにより腎疾患進行の発現リスクはプラセボと比べて低下した（HR：0.41，95% CI：0.25～0.65）。詳細は［CTD 2.7.3_2.1.2.3.1 項］に記載した。

4.3.1.3 判定された心血管死までの期間（その他の副次評価項目）

心血管死と判定された患者の割合は，エンパグリフロジン群（59/3292 名，1.8%）及びプラセボ群（69/3289 名，2.1%）ともに低く，投与群間差があることを明確に示す結果は得られなかった（表 4.3.1.3: 1）。判定された心血管死までの期間の推定累積発現関数は［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Figure 15.2.3.2: 1］を参照のこと。

表 4.3.1.3: 1 判定された心血管死までの期間，Cox 回帰－RS（全体集団）

	Placebo	Empa 10 mg
Analysed participants, N (%)	3289 (100.0)	3292 (100.0)
Participants with event, N (%)	69 (2.1)	59 (1.8)
Incidence rate per 100 years at risk (95% CI)	1.07 (0.83, 1.34)	0.91 (0.69, 1.16)
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.84 (0.60, 1.19)
p-value		0.3371

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，性別，ベースラインの糖尿病状態，治験実施施設でのスクリーニング時の eGFR，治験実施施設でのスクリーニング時の UACR，地理的地域，及び投与群を因子として含めた。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.2.3.2: 1

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

判定された心血管死までの期間のサブグループ解析では，イベント発現患者数は非常に少数であった。結果は［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Figure 15.2.3.2: 3］に記載した。

日本人集団

日本人集団では，心血管死と判定された患者の割合は，エンパグリフロジン群（3/292 名，1.0%）及びプラセボ群（1/292 名，0.3%）ともに低かった。詳細は［CTD 2.7.3_2.1.2.3.2 項］に記載した。

4.3.1.4 判定された心血管死又は ESKD の初回発現までの期間（その他の副次評価項目）

心血管死又は ESKD に至った患者の割合は，エンパグリフロジン群（163/3292 名，5.0%）でプラセボ群（216/3289 名，6.6%）より低かった。心血管死及び ESKD のリスクは，エンパグリフロジン群でプラセボ群に比べ有意に低下した（HR：0.73，95% CI：0.60～0.90，p=0.0026，表 4.3.1.4: 1）。

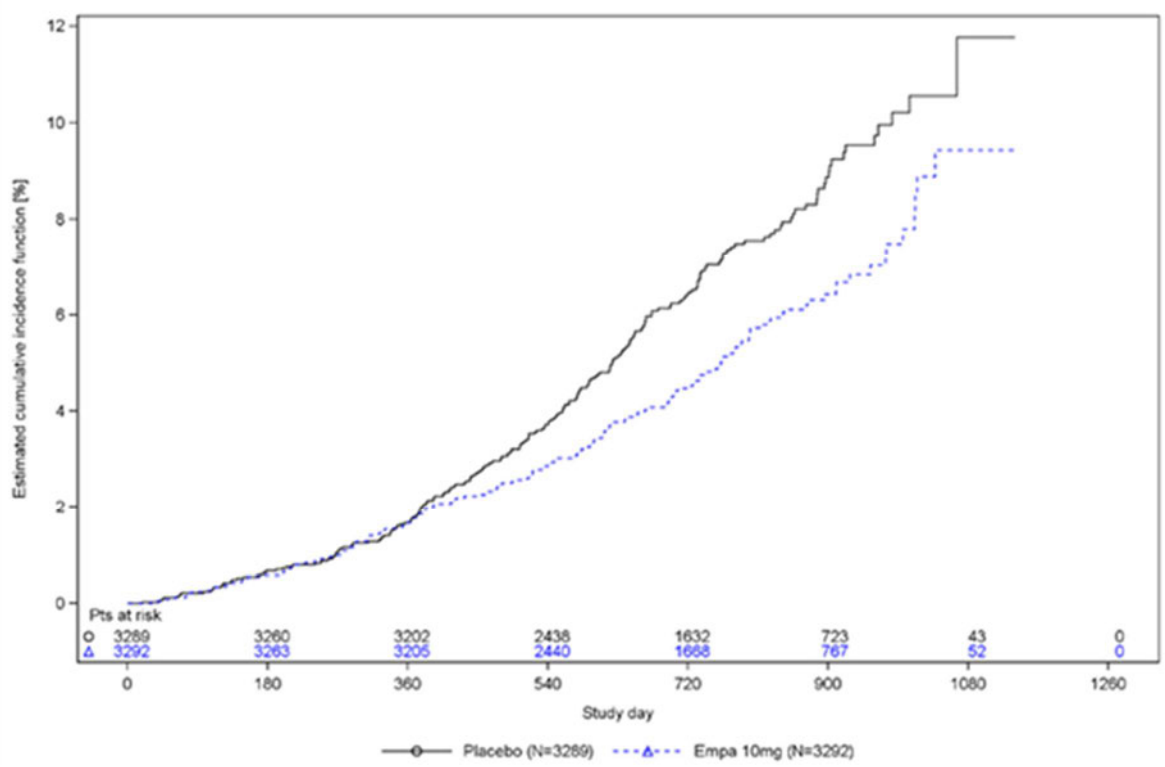
表 4.3.1.4: 1 判定された心血管死又は ESKD の初回発現までの期間，Cox 回帰－RS（全体集団）

	Placebo	Empa 10 mg
Analysed participants, N (%)	3289 (100.0)	3292 (100.0)
Participants with event, N (%)	216 (6.6)	163 (5.0)
ESKD only	157 (4.8)	108 (3.3)
CV death only	59 (1.8)	55 (1.7)
Incidence rate per 100 years at risk (95% CI)	3.40 (2.96, 3.87)	2.55 (2.17, 2.96)
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.73 (0.60, 0.90)
p-value		0.0026

CI：信頼区間，CV：心血管，Empa：エンパグリフロジン，ESKD：末期腎不全
Cox 回帰モデルには，年齢，性別，ベースラインの糖尿病合併の有無，治験実施施設でのスクリーニング時の eGFR，治験実施施設でのスクリーニング時の UACR，地理的地域，及び投与群を因子として含めた。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.2.3.3: 1～2

心血管死又は ESKD の推定累積発現率はランダム割付の約 1 年後からエンパグリフロジン群とプラセボ群の間で乖離が明らかとなり，エンパグリフロジン群では，治験期間を通してプラセボ群と比較して低く維持された（図 4.3.1.4: 1）。

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

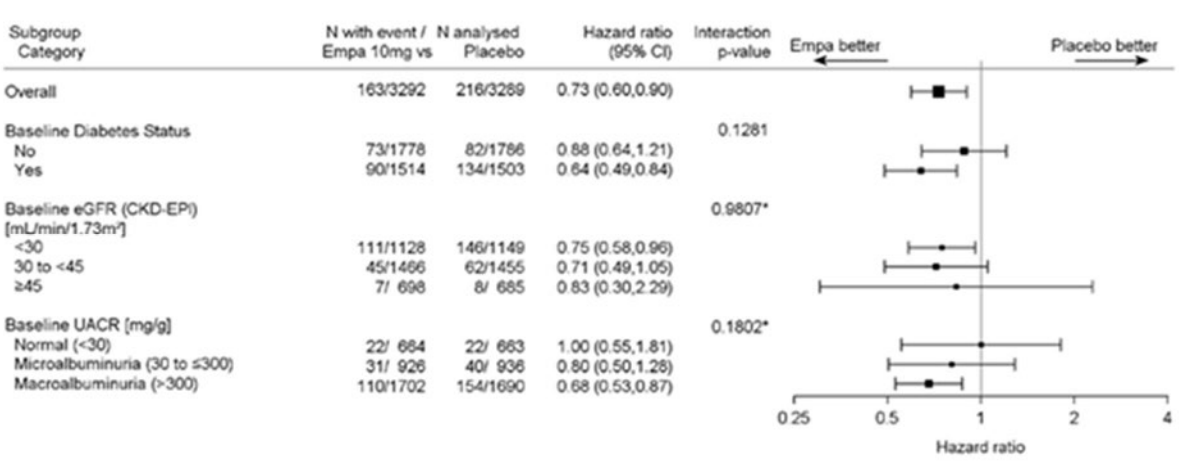


Empa：エンパグリフロジン
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Figure 15.2.3.3: 1

図 4.3.1.4: 1　　判定された心血管死又は ESKD 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（全体集団）

重要な部分集団のサブグループ解析では，すべての部分集団で同様の結果を示した（交互作用 p>0.05）（図 4.3.1.4: 2）。

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



CI：信頼区間，eGFR (CKD-EPI)：CKD-EPI 式に基づき算出した推算糸球体濾過量，Empa：エンパグリフロジン，UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比
* 傾向検定
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Figure 15.2.3.3: 3

図 4.3.1.4: 2 判定された心血管死又は ESKD の初回発現までの期間の重要な部分集団に対するサブグループ解析，Cox 回帰－RS（全体集団）

eGFR 低値の患者での治療効果をさらに評価するために事後解析を実施した。ベースラインの eGFR（mL/min/1.73m^2）が<20，20～<30，30～<45，及び≥45 の部分集団でのサブグループ解析で同様の結果を示しており，エンパグリフロジンのプラセボに対するハザード比（95% CI）は eGFR が<20 で 0.74（0.46～1.19），20～<30 で 0.77（0.58～1.04），30～<45 で 0.72（0.49～1.05），≥45 で 0.83（0.30～2.29）であった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Section11.1.2.6］。

日本人集団

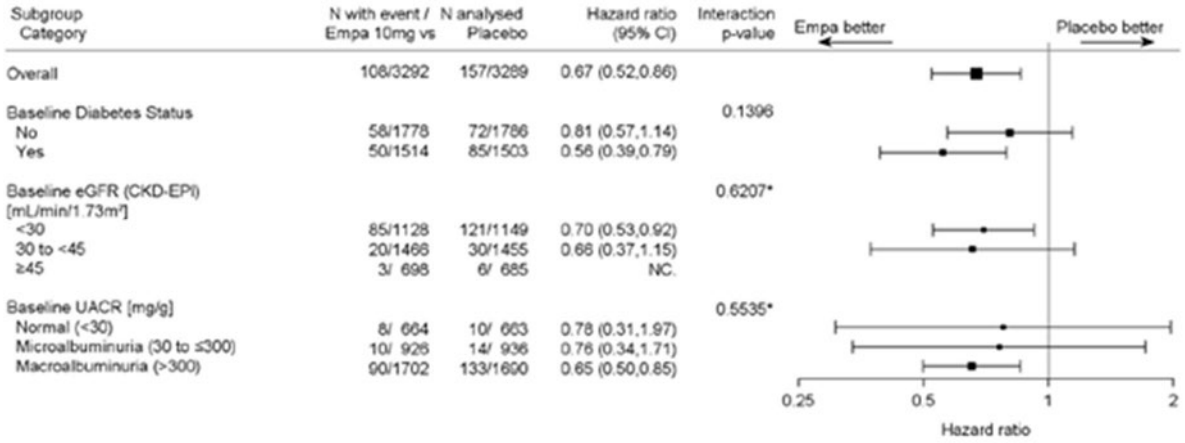
日本人集団においても，全体集団と同様に心血管死又は ESKD に至った患者の割合は，エンパグリフロジン群（10/292 名，3.4%）でプラセボ群（15/292 名，5.1%）より低かった（HR：0.72，95% CI：0.31～1.68）。詳細は［CTD 2.7.3_2.1.2.3.3 項］に記載した。

4.3.1.5 ESKD の初回発現までの期間（その他の有効性評価項目）

エンパグリフロジンにより，その他の有効性評価項目である ESKD の発現リスクはプラセボに比べて低下した（HR：0.67，95% CI：0.52～0.86，p=0.0014）［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 11.1.3.1.1: 1］。

重要な部分集団のサブグループ解析（事後解析）では，主解析と同様の傾向を示した（図 4.3.1.5: 1）。

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



CI：信頼区間，eGFR (CKD-EPI)：CKD-EPI 式に基づき算出した推算糸球体濾過量，Empa：エンパグリフロジン，UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比，NC：not calculated
* 傾向検定
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_ Appendix 16.1.13.1_Figure 7.5.1.1

図 4.3.1.5: 1 ESKD の初回発現までの期間の重要な部分集団に対するサブグループ解析 Cox 回帰（事後解析）-RS（全体集団）

日本人集団

日本人集団で ESKD に至った患者の割合は，全体集団と同様に，エンパグリフロジン群（8 名，2.7%）でプラセボ群（14 名，4.8%）より低かった（HR：0.59，95% CI：0.23～1.48）［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.4.16.2］。

4.3.1.6 全原因入院（初回及び再発）までの期間（重要な副次評価項目）

重要な副次評価項目である全原因入院（初回及び再発）までの期間は，入院の再発と全死因死亡との間の従属関係を考慮した Joint Frailty モデルを用いて解析した。全原因入院に至った患者の割合は，エンパグリフロジン群（838/3292 名，25.5%）でプラセボ群（894/3289 名，27.2%）より低く，全原因入院（初回及び再発）の総発現件数もエンパグリフロジン群（1608 件）でプラセボ群（1887 件）より低かった。全原因入院の発現リスクは，エンパグリフロジン群でプラセボ群に比べて有意に低下した（p=0.0025 であり，本解析に用いた有意水準である 0.0097 を下回った）（表 4.3.1.6: 1）。

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

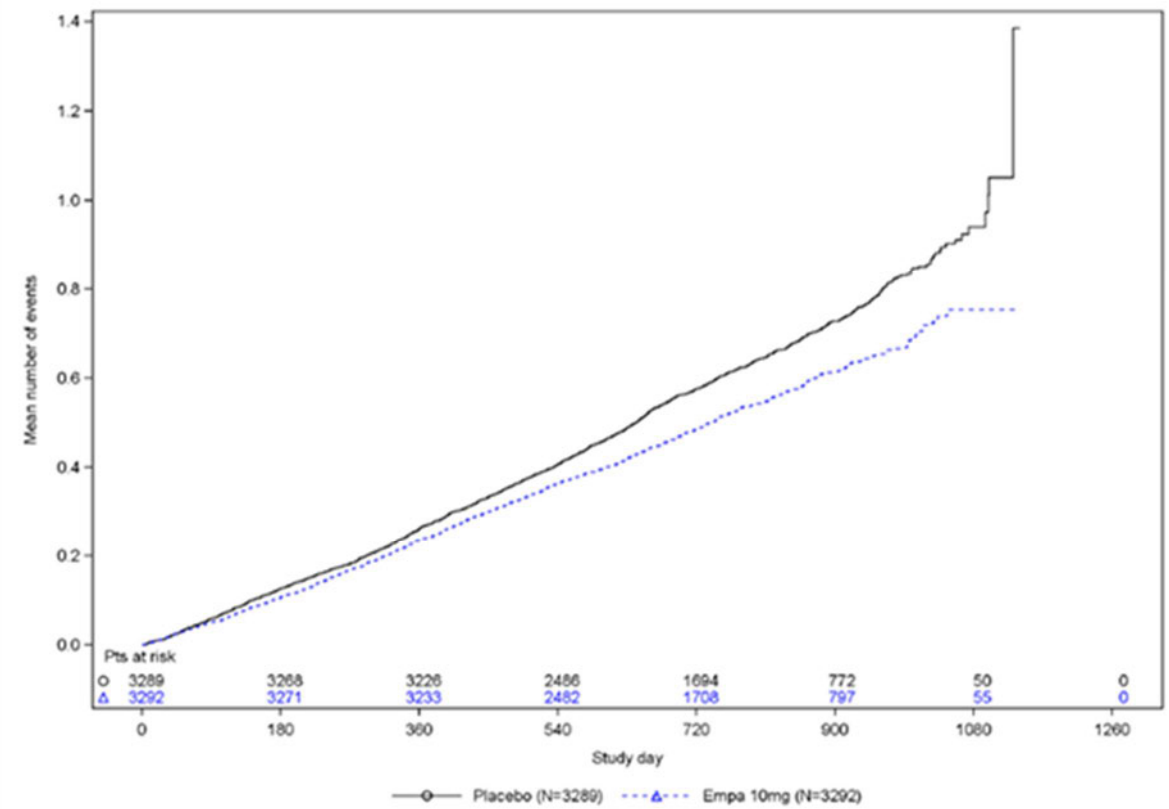
表 4.3.1.6: 1　全原因入院（初回及び再発），Joint Frailty モデルーRS（全体集団）

	Placebo	Empa 10 mg
Analysed participants, N (%)	3289 (100.0)	3292 (100.0)
Total number of hospitalisations, N	1887	1608
Participants with all-cause hospitalisations then adjudicated death, N (%)	136 (4.1)	120 (3.6)
Participants with all-cause hospitalisations only, N (%)	894 (27.2)	838 (25.5)
Participants with adjudicated death only, N (%)	31 (0.9)	28 (0.9)
Hazard ratio vs placebo of all-cause hospitalisations (95% CI)		0.86 (0.78, 0.95)
(99.03% CI)[1)]		(0.76, 0.98)
p-value		0.0025
Hazard ratio vs placebo of adjudicated death (95% CI)		0.92 (0.71, 1.20)

CI：信頼区間，Empa：エンパグリフロジン
Joint Frailty モデル（終末イベント［死亡］の原因となる再発入院の解析）には，年齢，治験実施施設でのスクリーニング時の UACR（対数），治験実施施設でのスクリーニング時の eGFR，投与群，性別，ベースラインの糖尿病合併の有無，地理的地域を因子として含めた。全原因入院と判定された死亡との Frailty の推定従属指数（α）は 1.67，Frailty の推定分散値（ω）は 1.86。
1)　99.03% CI は優越性を示すために必要な両側有意水準 0.0097 に相当
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.2.2.2.1: 1

全原因入院の平均累積発現はランダム割付後早期の段階でエンパグリフロジン群とプラセボ群の間で乖離し始め，エンパグリフロジン群では治験期間を通してプラセボ群より低く維持された。（図 4.3.1.6: 1）。

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

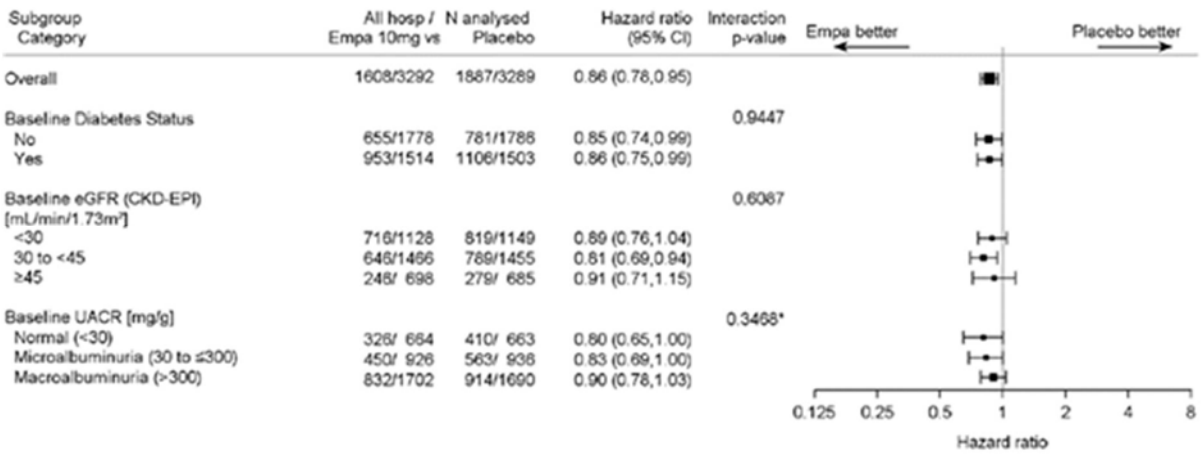


引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Figure 15.2.2.2.1: 1

図 4.3.1.6: 1　　全原因入院までの期間，平均累積関数－RS（全体集団）

重要な部分集団のサブグループ解析では，すべての部分集団でハザード比は 1 を下回り，同様の傾向を示した（図 4.3.1.6: 2）。サブグループ解析では多重性の調整は行わなかった。

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



CI：信頼区間，eGFR (CKD-EPI)：CKD-EPI 式に基づき算出した推算糸球体濾過量，Empa：エンパグリフロジン，UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比
* 傾向検定
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Figure 15.2.2.2.3: 1

図 4.3.1.6: 2 全原因入院（初回及び再発）の発現までの期間の重要な部分集団に対するサブグループ解析，判定された死亡との従属関係を考慮した Joint Frailty モデルーRS（全体集団）

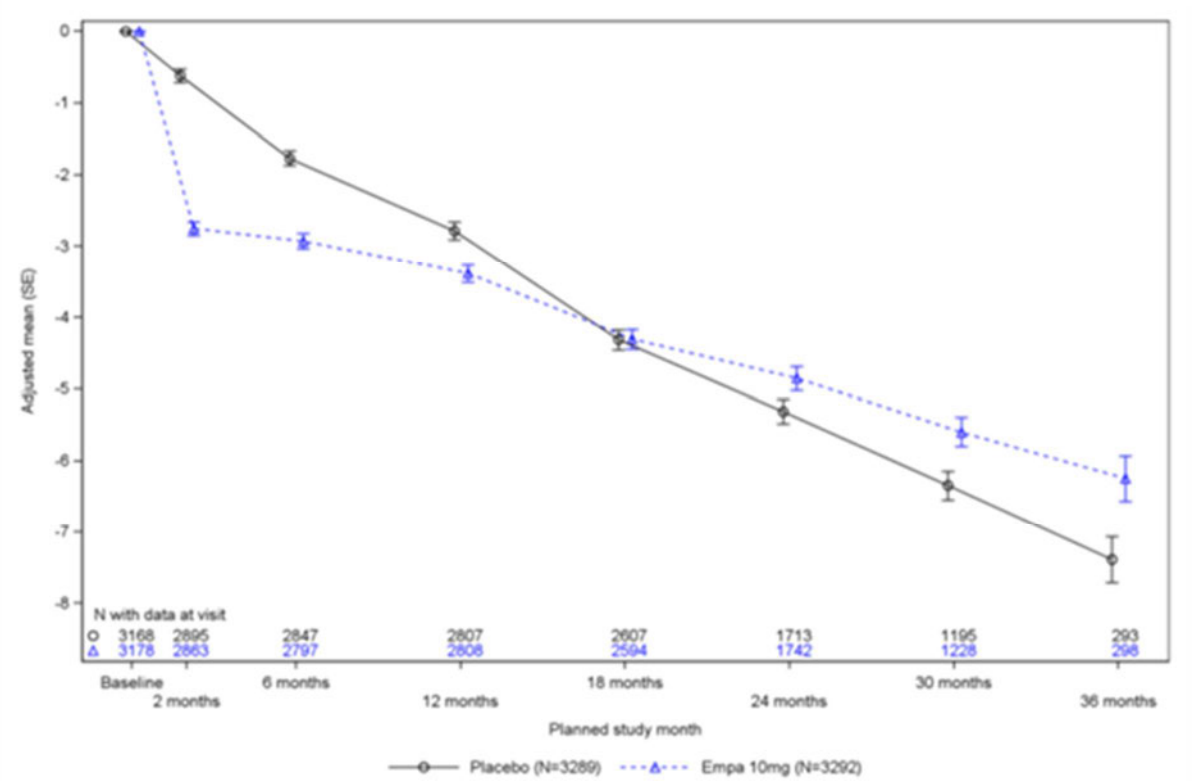
日本人集団

日本人集団では，全原因入院が発現した患者の割合はエンパグリフロジン群（77/292 名，26.4%）とプラセボ群（73/292 名，25.0%）で同等であったが，全原因入院の総発現件数（初回及び再発）はエンパグリフロジン群（128 件）でプラセボ群（150 件）より少なかった。なお，HHF の発現と全死因死亡の依存度合いを含む Joint Frailty モデルによるハザード比は，全死因死亡の発現が少なかったため算出されなかった。詳細は［CTD 2.7.3_2.1.2.2.3 項］に記載した。

4.3.1.7 eGFR の経時変化（MMRM 解析）

プラセボ群では試験期間を通じて eGFR が経時的に低下した。エンパグリフロジン群では eGFR の初期低下がみられたが，その後の eGFR 低下はプラセボ群より緩やかであり，eGFR のベースラインからの調整平均変化量は 18 カ月以降にプラセボ群と比較してエンパグリフロジン群で小さくなった（図 4.3.1.7: 1）。

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



Empa：エンパグリフロジン，SE：標準誤差
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Figure 15.2.4.10.3: 1

図 4.3.1.7: 1　eGFR（mL/min/1.73m^2）のベースラインからの経時的な変化量，中央検査機関での測定値を用いた MMRM 解析－RS（OC-AD）（全体集団）

4.3.1.8　eGFR の年間変化率（その他の有効性評価項目）

eGFR の年間変化率は，ESKD 発現前に中央検査機関で測定したすべての eGFR データを用いて shared parameter model（ESKD 又は死亡を競合イベントとして考慮）により解析した。

全期間の傾きはベースラインから最終フォローアップ来院までの期間に対して解析し，切片は，モデルによる投与群ごとのベースラインの eGFR（平均値）を反映している（表 4.3.1.8: 1）。解析では一本の直線関係を仮定しているが，エンパグリフロジン群での全期間の傾きの結果は，急性期の急勾配な eGFR 低下（Initial dip）により仮定した一本の直線関係が成立していないと考えられる（4.3.1.7 項）。

これに対して，慢性期の傾きは 2 カ月目の来院から最終フォローアップ来院までの期間に対して解析した。慢性期の傾きの解析での切片は，ベースラインから 2 カ月目の来院までの投与群ごとの平均変化量を反映しており，最初の 2 カ月の初期の低下として解釈できる。初期の低下はエンパグリフロジン群（−2.31 mL/min/1.73m^2）でプラセボ群（−0.23 mL/min/1.73m^2）より大きかった（表 4.3.1.8: 1）。2 カ月目以降の来院での eGFR の年間変化率（慢性期の傾き）のモデルでは，慢性期の eGFR 低下はほぼ線形性を示した。慢性期の傾きでは，eGFR 低下はプラセボ群でエンパグリフロジン群より大きく，1 年あたりの投与群間差は 1.36 mL/min/1.73m^2（95% CI : 1.14～1.58），

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

エンパグリフロジン群のプラセボ群に対する相対差は−50%（95% CI：−56%～−43%）であった（表 4.3.1.8: 1）。

表 4.3.1.8: 1　eGFR（mL/min/1.73m^2］の年間変化率，shared parameter モデル（ESKD 又は死亡を競合イベントとして考慮）－RS（OC-AD）（全体集団）

	Placebo	Empa 10 mg
Total slope (from baseline to final follow-up)		
Analysed participants, N	3289	3292
Intercept, estimate (95% CI)	37.25 (36.79, 37.70)	36.10 (35.65, 36.56)
Slope [/year], estimate (95% CI)	-2.90 (-3.05, -2.75)	-2.16 (-2.31, -2.01)
Difference vs placebo (95% CI)		0.74 (0.53, 0.95)
p-value		<0.0001
Relative difference vs placebo (95% CI) *		-0.26 (-0.32, -0.19)
p-value		<0.0001
Chronic slope (from 2 months to final follow-up)		
Analysed participants, N	3202	3207
Intercept, estimate (95% CI)	-0.23 (-0.41, -0.05)	-2.31 (-2.48, -2.13)
Slope [/year], estimate (95% CI)	-2.74 (-2.90, -2.58)	-1.37 (-1.53, -1.22)
Difference vs placebo (95% CI)		1.36 (1.14, 1.58)
p-value		<0.0001
Relative difference vs placebo (95% CI) *		-0.50 (-0.56, -0.43)
p-value		<0.0001

CI：信頼区間，Empa：エンパグリフロジン
全期間の傾きのモデルには，年齢，性別，ベースランの糖尿病合併の有無，治験実施施設でのスクリーニング時の UACR，地理的地域，投与群，及び投与群×時間の交互作用を因子として含めた。
慢性期の傾きのモデルには，ベースラインの eGFR，ベースラインの eGFR×時間の交互作用，年齢，ベースラインの糖尿病合併の有無，性別，治験実施施設でのスクリーニング時の UACR，地理的地域，投与群，及び投与群×時間の交互作用を因子として含めた。
* 要約量として相対差（プラセボ群の傾きに対する群間の治療効果の差の比）を事後的に追加した。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.2.4.3.1: 1～2

感度分析

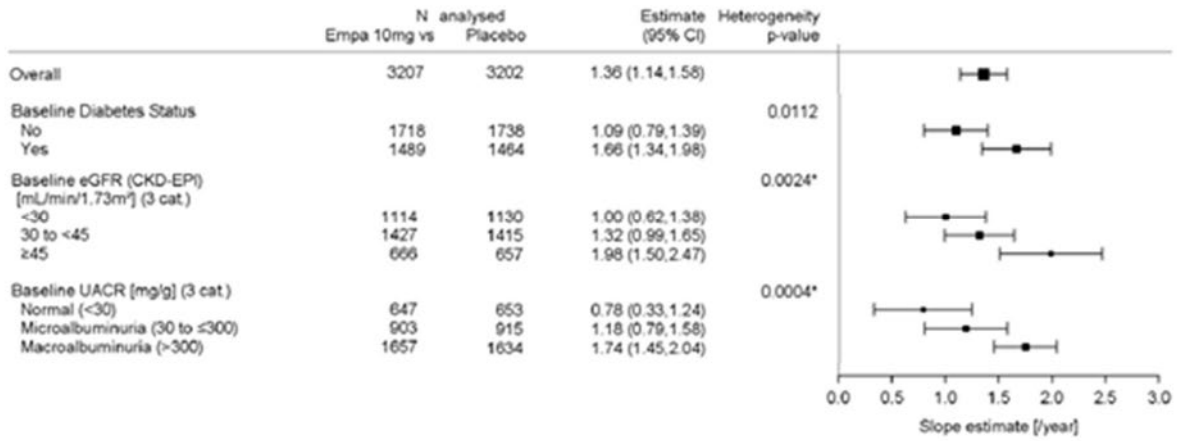
eGFR の年間変化率のすべての感度分析の結果は，主解析の結果と同様の傾向を示した。また，治験実施施設で測定した eGFR データでの結果は中央検査機関で測定したデータでの結果（表 4.3.1.8: 1）と同様の傾向を示した。治験実施施設で測定した eGFR データでは，2 カ月目の来院から最終フォローアップ来院までの期間での eGFR の年間変化率（慢性期の傾き）の 1 年あたりの投与群間差は 1.44 mL/min/1.73m^2（95% CI：1.21～1.67），エンパグリフロジン群のプラセボ群に対する相対差は−55%（95% CI：−61%～−48%）であった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.2.4.3.2: 8］。

サブグループ解析

全期間の傾き及び慢性期の傾きについてサブグループ解析を実施した結果［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Figure 15.2.4.3.3: 1～2］，すべての部分集団で，傾きの低下はプラセボ群でエンパグリフロジン群より大きかった。重要な部分集団でのサブグループ解析では，ベ

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ースラインの eGFR 及び UACR が高い部分集団ほど，また，糖尿病合併の部分集団で，エンパグリフロジン群とプラセボ群の傾き（慢性期）の 1 年あたりの投与群間差が大きかった（図 4.3.1.8: 1）。



CI：信頼区間，eGFR (CKD-EPI)：CKD-EPI 式に基づき算出した推算糸球体濾過量，Empa：エンパグリフロジン，UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比
* すべての部分集団に跨る傾向検定
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Figure 15.2.4.3.3: 2

図 4.3.1.8: 1 eGFR の年間変化率（2 カ月目の来院から最終フォローアップ来院までの期間での慢性期の傾き）の重要な部分集団に対するサブグループ解析のフォレストプロット（ESKD 又は死亡を競合イベントとして考慮）ーRS（OC-AD）（全体集団）

eGFR の年間変化率（慢性期の傾き）のより網羅的な事後解析では，プラセボ群に対するエンパグリフロジン群の相対差は，ベースラインの UACR が正常な部分集団で−88%（95% CI：−125%～−51%），ベースラインで微量アルブミンがみられた部分集団で−70%（95% CI：−87%～−53%），ベースラインで顕性アルブミンがみられた部分集団で−43%（95% CI：−48%～−37%）であった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.1_Table 7.4.3.3.3.9］。ベースラインの eGFR 別の部分集団では，相対差は−35%（<30 mL/min/1.73m^2 の部分集団）～−55%（≥45 mL/min/1.73m^2 の部分集団）の範囲であった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.1_Table 7.4.3.3.3.8］。ベースラインの糖尿病合併の有無別の相対差は，糖尿病非合併の部分集団で−40%，糖尿病合併の部分集団で−61%であった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.1_Table 7.4.3.3.2.7］。

治験薬投与終了後の eGFR データが得られた英国患者での探索的解析

UK から参加した患者は，サブセットとして最終フォローアップ来院の 4 週間後（治験薬投与終了後）に治験実施施設で eGFR を測定し，このデータを用いて eGFR の年間変化率を Random slope

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

and intercept model（RS&I）モデルにより評価した。解析では ESKD 又は死亡の競合イベントがないことを仮定した。

2 カ月目の来院から最終フォローアップ来院の 4 週間後までの期間に対して RS&I モデルを用いて解析した結果，エンパグリフロジン群でリバウンド効果がみられた（表 4.3.1.8: 2）。治験薬投与終了後のリバウンド効果は，投与群ごとに治験薬投与期間の最終値と治験薬投与終了後の最初の値との間の平均変化量として示される。エンパグリフロジン群では，治験薬投与終了後のリバウンド効果（1.07 mL/min/1.73m^2）により，初期の eGFR 低下（−1.98 mL/min/1.73m^2）が約 50%回復したが，プラセボ群ではリバウンド効果はみられず eGFR 低下が持続し，投与群間差は 1.76 mL/min/1.73m^2（95% CI：1.16～2.36）であった。

本サブセットで全期間の傾きも算出したが，エンパグリフロジン群での結果は，急性期の eGFR 低下で生じた急勾配により一本の直線関係が成立していない［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.2.4.3.4: 1］。

表 4.3.1.8: 2　治験実施施設で測定した eGFR（mL/min/1.73m^2）の年間変化率（リバウンド期を含む慢性期の傾き），RS&I モデルーRS（治験薬投与終了後の eGFR データが得られた UK 患者）

	Placebo	Empa 10 mg
Chronic slope (from 2 months to 4 weeks post final follow-up)		
Analysed participants, N	341	387
Intercept, estimate (95% CI)	−0.78 (−1.30, −0.26)	−1.98 (−2.47, −1.49)
Slope [/year], estimate (95% CI)	−1.86 (−2.21, −1.51)	−1.10 (−1.43, −0.77)
Treatment by time interaction		
Empa 10 mg vs placebo slope [/year], estimate (95% CI)		0.76 (0.28, 1.24)
Post-treatment rebound, estimate (95% CI)	−0.68 (−1.12, −0.25)	1.07 (0.66, 1.48)
Treatment by post-treatment rebound interaction		
Difference vs placebo (95% CI)		1.76 (1.16, 2.36)

CI：信頼区間，Empa：エンパグリフロジン
慢性期の傾きのモデルには，ベースラインの eGFR を線形性の共変量として，ベースラインの eGFR×時間の交互作用，年齢，ベースラインの糖尿病状態，性別，治験実施施設でのスクリーニング時の UACR，時間×投与群の交互作用，及び投与群×治験薬投与終了後のリバウンドの交互作用を因子として含め，切片及び傾きは患者によるランダム効果を含めた。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.2.4.3.4: 2

日本人集団

日本人集団では，全体集団と同様にエンパグリフロジン群の eGFR 減少の傾きは一本の直線関係にはなく，2 カ月目以降の慢性期の傾きは線形であった。日本人集団においても，ベースラインから 2 カ月間の急性期の eGFR 減少の傾きはプラセボ群よりエンパグリフロジン群で大きく，2 カ月目以降の慢性期の傾きはエンパグリフロジン群よりプラセボ群で大きかった。慢性期の 1 年あたりの傾きの投与群間差は 1.85 mL/min/1.73m^2（95% CI：1.19～2.51），エンパグリフロジン群のプラセボ群に対する相対差は−52%（95% CI：−67%～−38%）であった。詳細は［CTD 2.7.3_2.1.2.4.1.3 項］に記載した。

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

4.3.1.9 アルブミン尿の進行（その他の有効性評価項目，事後解析）

疾患進行の観点からベースラインで正常アルブミン尿又は微量アルブミン尿であった患者での治療効果を評価する事後解析を実施した［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Section 9.8.4］。ベースラインに対してフォローアップ期間の最終値でアルブミン尿のカテゴリーが高くなった患者の割合は，エンパグリフロジン群（385/1523 名，25.3%）でプラセボ群（473/1519 名，31.1%）より低かった。ベースラインで正常アルブミン尿又は微量アルブミン尿であった患者では，エンパグリフロジン投与によりアルブミン尿の進行リスクがプラセボに比べて 19%低下した（HR：0.81，95% CI：0.72～0.91）（表 4.3.1.9: 1）。

表 4.3.1.9: 1 ベースラインに対するフォローアップ期間の最終値でのアルブミン尿の進行（1 カテゴリー以上）－RS（OC-AD，ベースラインで正常アルブミン尿又は微量アルブミンの患者）（全体集団）

	Placebo	Empa 10 mg
Analysed participants, N (%)	1519 (100.0)	1523 (100.0)
Participants with normal UACR at baseline, N (%)	630 (100.0)	631 (100.0)
Progression to microalbuminuria, N (%)	205 (32.5)	169 (26.8)
Progression to macroalbuminuria, N (%)	15 (2.4)	13 (2.1)
Participants with microalbuminuria at baseline, N (%)	889 (100.0)	892 (100.0)
Progression to macroalbuminuria, N (%)	253 (28.5)	203 (22.8)
Total participants with progression in albuminuria, N (%)	473 (31.1)	385 (25.3)
Risk ratio vs placebo (95% CI)		0.812 (0.724, 0.910)
p-value*		0.0003

CI：信頼区間，Empa：エンパグリフロジン
* χ^2 検定
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.1_Table 7.5.3.1～2

日本人集団

4.2.1 項で述べたように，日本人集団ではベースライン時に顕性アルブミン尿の患者の割合が高く，この解析の対象となるベースラインで正常アルブミン尿又は微量アルブミン尿であった患者はエンパグリフロジン群で 73 名，プラセボ群で 76 名にとどまった。アルブミン尿が進行した（ベースラインに対してフォローアップ期間の最終値でアルブミン尿のカテゴリーが高くなった）患者の割合はエンパグリフロジン群で 39.7%（29/73 例），プラセボ群で 34.2%（26/76 例）であり，エンパグリフロジンのプラセボに対するハザード比は 1.161（95% CI：0.762～1.769）であった。詳細は［CTD 2.7.3_2.1.2.4.1.5 項］に記載した。

4.3.2 1245-0025（EMPA-REG OUTCOME）試験

主要評価項目である 3-point MACE の発現は，エンパグリフロジン 10 mg 群と 25 mg 群を統合したエンパグリフロジン統合群で 4687 名中 490 名（10.5%），プラセボ群で 2333 名中 282 名

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

（12.1%）にみられ，エンパグリフロジン統合群のプラセボ群に対する優越性が示された（表 4.3.2: 1）。

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

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

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

CI：信頼区間，Empa：エンパグリフロジン，MACE：主要有害心血管イベント，HR：ハザード比
1）　中間解析により減少した片側 α=0.0249 に基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 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各用量群（10 mg 群及び 25 mg 群）別の主要評価項目及び重要な副次評価項目の探索的解析の結果は，エンパグリフロジン統合群の結果と一致しており，用量群間に意味のある違いはみられなかった（表 4.3.2: 2）。

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

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

CI：信頼区間，Empa：エンパグリフロジン，MACE：主要有害心血管イベント，HR：ハザード比
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_1245-0025 試験_c02695839_Table 11.1.1.1: 3，11.1.2.1.1: 3

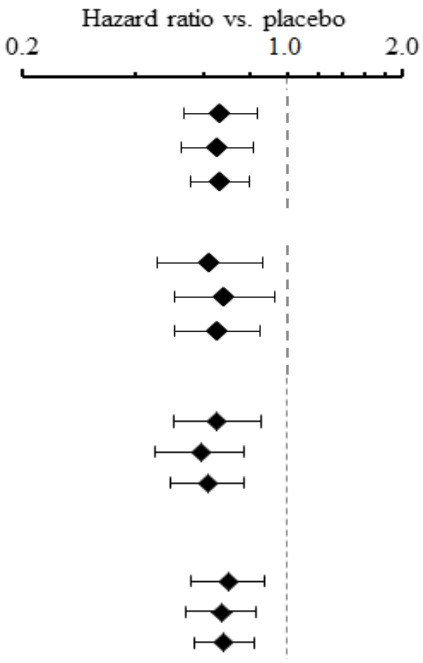
Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

主要評価項目（3-point MACE）の結果は，主に心血管死に起因しており，非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中については有意な群間差はみられなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 11.1.1.1: 2］。

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

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

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



CI：信頼区間，CV：心血管，Empa：エンパグリフロジン，MACE：主要有害心血管イベント，HR：ハザード比
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.2.4.1.1: 1～2，15.2.4.1.5:1～2，15.2.4.1.10: 1～2，15.2.3.2: 1～2

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

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

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

腎疾患の進行に関連する評価項目

腎疾患の進行に関連する評価項目についても開鍵前に規定し，探索的に検討した。探索的な腎の評価項目は，「顕性アルブミン尿（「UACR が 300 mg/g 超」と定義）の新規発現」，「血清クレアチニンがベースラインの 2 倍，かつ eGFR が 45 mL/min/1.73m^2 以下」，「持続的腎代替療法の開始」及び「腎疾患による死亡」からなる複合評価項目である「腎症の新規発現又は悪化」などであった。「腎症の新規発現又は悪化」のリスクは，プラセボと比較してエンパグリフロジンで低下した（HR：0.61，95% CI：0.53～0.70）。この結果には，発現したイベント数が少なかった腎疾患による死亡（計 3 名のみ）を除くすべての構成因子が影響しており，その多くは顕性アルブミン尿の新規発現であった（表 4.3.2: 4）。また，これらの結果は，エンパグリフロジンの用量群別でもおおむね同様の傾向を示した［CTD 2.7.3_表 2.2.3.5: 1］。

表 4.3.2: 4　　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

	Placebo	All Empa
New or worsening nephropathy, N (%) [incidence/1000 y]	388/2061 (18.8) [76.0]	525/4124 (12.7) [47.8]
HR vs. placebo (95% CI)		0.61 (0.53, 0.70)
Nominal p−value		<0.0001
New onset of macroalbuminuria[1], N (%) [incidence/1000 y]	330/2033 (16.2) [64.9]	459/4091 (11.2) [41.8]
HR vs. placebo (95% CI)		0.62 (0.54, 0.72)
Nominal p−value		<0.0001
Doubling of s. creatinine with eGFR of 45 mL/min/1.73m^2, N (%) [incidence /1000 y]	60/2323 (2.6) [9.7]	70/4645 (1.5) [5.5]
HR vs. placebo (95% CI)		0.56 (0.39, 0.79)
Nominal p−value		0.0009
Initiation of renal replacement therapy, N (%) [incidence/1000 y]	14/2333 (0.6) [2.1]	13/4687 (0.3) [1.0]
HR vs. placebo (95% CI)		0.45 (0.21, 0.97)
Nominal p−value		0.0409
Death due to renal disease[2], N (%) [incidence /1000 y]	0/2333 (0) [0.0]	3/4687 (0.1) [0.2]
HR vs. placebo (95% CI)		NC
Nominal p−value		NC

CI：信頼区間，eGFR：MDRD 式に基づき算出した推算糸球体濾過量，Empa：エンパグリフロジン，HR：ハザード比

1) UACR >300 mg/g

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_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.2.3.4: 1，15.2.4.2.4: 1，15.2.4.2.5: 1，15.2.4.2.6: 1，15.2.4.2.7: 1

ベースラインの腎機能別の「心血管死」及び「腎症の新規発現又は悪化」

エンパグリフロジンによる「心血管死」又は「腎症の新規発現又は悪化」のリスク低下は，ベースラインで eGFR<60 mL/min/1.73m^2 又は微量アルブミン尿（UACR 30～300 mg/g），顕性アルブミン尿（UACR>300 mg/g）を呈している患者でも認められ，ベースラインの腎機能（eGFR に基づく）又は腎障害の程度（UACR に基づく）は，交互作用の p 値から，プラセボと比較した際のエンパグリフロジンの治療効果に影響しないことが示唆された（表 4.3.2: 5 参照）。

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 4.3.2: 5　ベースラインの eGFR 又は UACR 別の「心血管死」又は「腎症の新規発現又は悪化」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

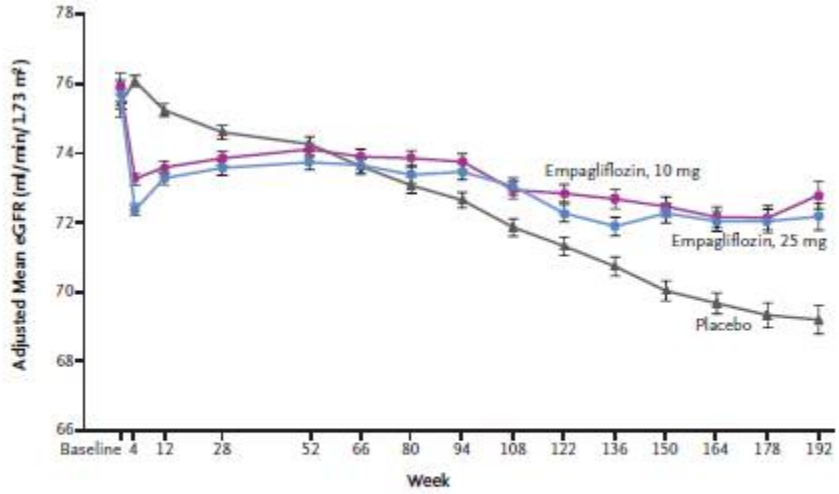
	Empagliflozin		Placebo			
	Patients with Events	Rate/ 1000 PY	Patients with Events	Rate/ 1000 PY	HR (95% CI)	Interaction *p*-value
CV death, overall	172/4687 (3.7%)	12.4	137/2333 (5.9%)	20.2	0.62 (0.49, 0.77)	
eGFR ≥60	97/3473 (2.8%)	9.4	89/1726 (5.2%)	17.7	0.53 (0.40, 0.71)	0.2516
eGFR 45 to <60	49/831 (5.9%)	19.8	30/418 (7.2%)	24.5	0.82 (0.52, 1.29)	
eGFR 30 to 45*	26/381 (6.8%)	24.0	18/189 (9.5%)	33.2	0.71 (0.39, 1.30)	
UACR <30 mg/g	81/2789 (2.9%)	9.8	52/1382 (3.8%)	12.7	0.77 (0.55, 1.09)	0.2158
UCAR 30 to 300 mg/g	48/1338 (3.6%)	12.2	49/675 (7.3%)	25.1	0.49 (0.33, 0.73)	
UACR >300 mg/g	42/509 (8.3%)	28.7	36/260 (13.8%)	50.8	0.55 (0.35, 0.86)	
New or worsening nephropathy, overall	525/4124 (12.7%)	47.8	388/2061 (18.8%)	76.0	0.61 (0.53, 0.70)	
eGFR ≥60	333/3141 (10.6%)	39.2	237/1564 (15.2%)	59.4	0.65 (0.55, 0.77)	0.5162
eGFR 45 to <60	127/707 (18.0%)	68.7	93/341 (27.3%)	119.8	0.55 (0.42, 0.72)	
eGFR 30 to 45*	65/276 (23.6%)	99.4	58/156 (37.2%)	170.6	0.58 (0.40, 0.82)	
UACR <30 mg/g	109/2789 (3.9%)	14.3	89/1382 (6.4%)	24.3	0.58 (0.44, 0.77)	0.9449
UCAR 30 to 300 mg/g	373/1338 (27.9%)	114.6	267/675 (39.6%)	194.4	0.56 (0.48, 0.66)	
UACR >300 mg/g	33/509 (6.5%)	24.9	28/260 (10.8%)	46.8	0.53 (0.32, 0.87)	

CI：信頼区間，CV：心血管，eGFR：推算糸球体濾過量，HR：ハザード比，MDRD：腎臓病への蛋白制限と血液管理の効果を調べた米国のランダム化比較試験，PY：人・年，UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比
*　eGFR <30 mL/min/1.73m^2 の患者（エンパグリフロジン群 21 例及びプラセボ群 6 例）を含めた。
カテゴリー分けに用いた eGFR（mL/min/1.73m^2）は MDRD 式に基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-04_RU0566_Tables 87.2.1.3，87.8.1.3，CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Tables 15.2.4.1.1: 1，15.2.4.2.4: 1，Appendix 16.1.9.2_Table 7.4.1.16.13.3，CTD 5.3.5.1-04_RU0712_Table 80.3.3

eGFR に基づく腎機能の推移

プラセボを投与した患者では，観察期間中 eGFR が経時的に低下した。一方，エンパグリフロジンを投与した患者では，いずれの用量でも長期の追跡期間全体において eGFR は安定していた。eGFR の調整平均値の推移の解析結果では，プラセボ群は年間約 2 mL/min/1.73m^2 の持続的な eGFR の低下を示し，腎機能の自然悪化が示唆された。一方，エンパグリフロジン群では，投与開始 4 週後に eGFR がベースラインから約 3 mL/min/1.73m^2 低下したが，その後は観察期間を通して安定していた（図 4.3.2: 1）。また，エンパグリフロジン群では，投与終了約 30 日後（追跡期間）に eGFR がベースライン値に戻ったのに対し，プラセボ群では変化がみられなかった（図 4.3.2: 2）。以上の結果から，エンパグリフロジン投与でみられた初期の eGFR 低下は可逆的な変化（SGLT2 阻害薬の作用を考慮すると血行動態の変化と推察される）によるものであり，エンパグリフロジン投与が長期的には腎機能を維持する可能性が示唆された。この傾向は eGFR が 60 mL/min/1.73m^2 未満の患者でも同様であった［CTD 2.7.3_図 2.2.3.5: 3］。

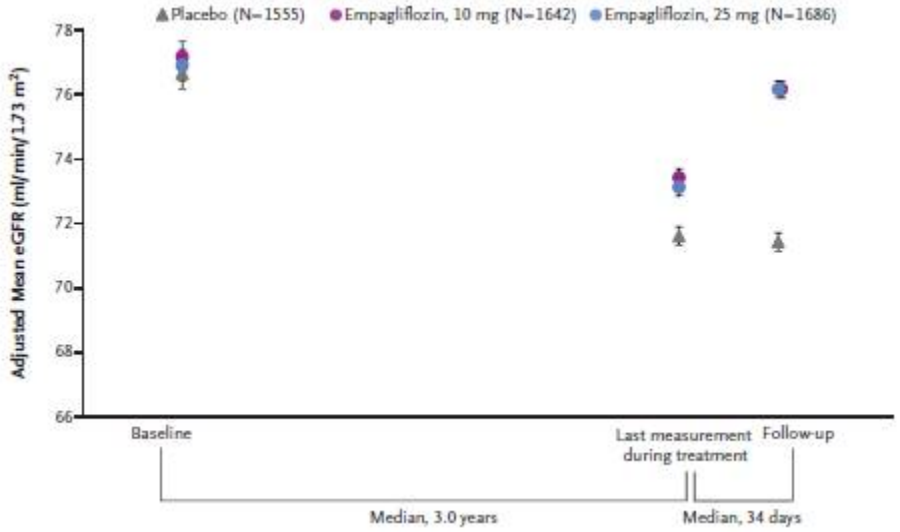
Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



No. at Risk															
Placebo	2323	2295	2267	2205	2121	2064	1927	1981	1763	1479	1262	1123	977	731	448
Empagliflozin, 10 mg	2322	2290	2264	2235	2162	2114	2012	2064	1839	1540	1314	1180	1024	785	513
Empagliflozin, 25 mg	2322	2288	2269	2216	2156	2111	2006	2067	1871	1563	1340	1207	1063	838	524
No. in Follow-up Analysis															
Total	7020	7020	6996	6931	6864	6765	6696	6651	6068	5114	4443	3961	3488	2707	1703

eGFR：推算糸球体濾過量
引用元：CTD5.4-03_P16-06807

図 4.3.2: 1　　MMRM による eGFR (CKD-EPI) 値の経時推移– TS (OC-AD)



eGFR：推算糸球体濾過量
引用元：CTD5.4-03_P16-06807

図 4.3.2: 2　　eGFR (CKD-EPI) のベースライン値（未調整），最終投与日，最終フォローアップ日（投与終了 30 日後），ANCOVA– TS（いずれの測定値も有する患者のみ，OR）

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

5. 安全性の概括評価

本項では，CKD 患者を対象として実施した 1245-0137 試験の結果に焦点をあてて記載する。1245-0137 試験及び 1245-0025 試験の詳細は，治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288，CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839］を参照。

5.1 安全性データの評価及び解析

安全性の解析は，治験薬投与下（treatment-emergent）のデータに基づくことを原則として，1245-0137 試験ではランダム割付された治験薬を処方されたすべての患者，1245-0025 試験ではランダム割付された治験薬を投与されたすべての患者からなる Treated Set（TS）を解析対象集団とした。人口統計学的特性及びその他の特性は，1245-0137 試験ではランダム割付されたすべての患者からなる Randomised Set（RS）について，1245-0025 試験では TS について記述的に要約した。また，1245-0137 試験では，事前に規定した特定の有害事象について TS 及び RS の両方の集団に対して要約した。有害事象の解析は，特に他に規定しない限り，「治験薬投与中（on-treatment）」の有害事象（治験薬の初回投与開始日から最終投与日の 7 日後までに発現した有害事象）に限定して行った。また，曝露量で調整した有害事象として，100 人・年あたりの発現率も示した。

1245-0137 試験では，事前に規定した非重篤有害事象（治験薬の投与中止に至った有害事象，骨折，重症低血糖，痛風，症候性の脱水，特に注目すべき有害事象［肝障害，ケトアシドーシス，下肢切断］）及び重篤な有害事象のみを収集した［CTD 2.7.4_1.1.2.4 項］。ただし，日本人集団については，日本人 CKD 患者での安全性プロファイルをより精査するために，本試験で発現したすべての非重篤な有害事象も収集した。本項では，事前に規定した非重篤な有害事象及び重篤な有害事象について解析した全体集団及び日本人集団の結果に加えて，日本人集団でのすべての非重篤な有害事象の結果を含めた。

5.2 安全性の結果

5.2.1 1245-0137 試験（EMPA-KIDNEY）試験

5.2.1.1 有害事象

患者の内訳，人口統計学的特性及びベースライン特性，治験薬への曝露については，［CTD 2.7.4_1.2.1 項，CTD 2.7.4_1.2.2 項］に記載した。

全体集団及び日本人集団で，事前に規定した非重篤な有害事象及び重篤な有害事象（以下，有害事象）の発現割合は，エンパグリフロジン群とプラセボ群で同程度であった（表 5.2.1.1: 1）。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，いずれの投与群も低かった。重篤な有害事象の発現割合は，投与群間で同程度であった。

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 5.2.1.1: 1　有害事象の要約（1245-0137 試験）－TS（全体集団及び日本人集団）

Category of AEs	All		Japanese	
	Placebo N (%)	Empa 10 mg N (%)	Placebo N (%)	Empa 10 mg N (%)
Number of participants	3289 (100.0)	3292 (100.0)	292 (100.0)	292 (100.0)
Participants with any serious and prespecified non-serious AEs	1516 (46.1)	1444 (43.9)	111 (38.0)	110 (37.7)
Investigator-defined drug-related AEs	59 (1.8)	79 (2.4)	6 (2.1)	11 (3.8)
AEs leading to discontinuation of study medication	240 (7.3)	232 (7.0)	14 (4.8)	17 (5.8)
Participants with SAEs[1)]	1164 (35.4)	1086 (33.0)	91 (31.2)	88 (30.1)
Results in death	93 (2.8)	88 (2.7)	1 (0.3)	2 (0.7)
Is life threatening	33 (1.0)	36 (1.1)	4 (1.4)	2 (0.7)
Persistent or significant disability/incapacity	17 (0.5)	14 (0.4)	2 (0.7)	0
Requires or prolongs hospitalisation	934 (28.4)	850 (25.8)	76 (26.0)	74 (25.3)
Congenital anomaly or birth defect	1 (<0.1)	0	0	0
Other medically important serious event[2)]	315 (9.6)	308 (9.4)	38 (13.0)	28 (9.6)

AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン，SAE：重篤な有害事象
重篤な有害事象及び事前に規定した非重篤有害事象。
1)　重篤性の基準を満たす理由は 1 つのみ選択可能としており，すべての死亡に至った有害事象で「Results in death」という重篤性の基準が選択されたわけではない。死亡に至った有害事象の発現割合は，全体集団でエンパグリフロジン群 3.8%（126 名），プラセボ群 4.1%（135 名）であり，日本人集団でエンパグリフロジン群 1.4%（4 名），プラセボ群 1.7%（5 名）であった。
2)　定義は CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Section 9.5.3.2.1 を参照。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.1: 1，Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.2.1.1

また，日本人集団では，事前に規定した非重篤な有害事象に加えて，すべての非重篤有害事象も収集した。すべての非重篤有害事象を含む有害事象の発現割合は，エンパグリフロジン群とプラセボ群で同じであった（エンパグリフロジン群：68.5%，プラセボ群：68.5%，以下同順）［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.6.1.1.1］。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（10.6%，3.4%）。

比較的よくみられる有害事象

全体集団で最もよくみられた有害事象は，器官別大分類で「代謝および栄養障害」（12.6%, 13.5%）であり，次いで「感染症および寄生虫症」（10.8%，9.8%），「臨床検査」（5.4%，6.1%），「腎および尿路障害」（4.8%，5.5%）であった。基本語では，いずれかの群で 3.0%以上の患者にみられた有害事象は，痛風（7.0%，8.1%），コロナウイルス感染（3.0%，3.3%）及び急性腎障害（2.8%，3.6%）であった［CTD 2.7.4_表 2.1.1.1: 1］。

日本人集団で最もよくみられた有害事象は，器官別大分類で「外科および内科処置」（10.3%，16.8%）であり，次いで「代謝および栄養障害」（6.2%，6.2%），「臨床検査」（4.1%，6.5%）及び「心臓障害」（3.1%，4.8%）であった。基本語では，いずれかの群で 3.0%以上の患者にみられ

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

た有害事象は，低血糖（3.1%，2.1%）及び白内障手術（2.7%，5.1%）であった［CTD 2.7.4_表 2.2.1.1: 1］。

日本人集団で，すべての非重篤有害事象を含む有害事象で最もよくみられたものは，器官別大分類で「感染症および寄生虫症」（22.3%， 19.2%）であり，次いで「胃腸障害」（13.0%，19.2%）及び「外科および内科処置」（10.3%，17.5%）であった。基本語では，いずれかの群で 3.0%以上の患者にみられた有害事象は，疼痛（4.1%，4.5%），背部痛（4.1%，4.1%），発熱（3.8%，3.8%），高カリウム血症（3.4%，3.1%），下痢（3.4%，1.7%），低血糖（3.1%，2.1%），上気道感染（2.4%，3.4%），白内障手術（2.7%，5.1%），浮腫（1.7%，3.8%），便秘（1.4%，4.8%），腎性貧血（1.4%，4.1%），血中クレアチニン増加（1.4%，3.8%），動静脈シャント手術（1.4%，3.1%）及び腹痛（1.0%，3.1%）であった［CTD 2.7.4_2.2.1.1 項］。

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

全体集団で，治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判定された有害事象のうち，エンパグリフロジン群でプラセボ群より発現割合が 0.1%超高かったものは，器官別大分類で「感染症および寄生虫症」（0.5%，0.2%）及び「皮膚および皮下組織障害」（0.2%，0.1%未満）であった。基本語では，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判定された有害事象で最もよくみられたものは，両投与群で低血糖であった（0.3%，0.4%）。その他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の発現割合は，いずれも各投与群で 0.2%以下であった［CTD 2.7.4_2.1.1.1 項］。

日本人集団で，治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判定された有害事象のうち，エンパグリフロジン群でプラセボ群より発現例数が 2 名以上多かったものは，器官別大分類で「一般・全身障害および投与部位の状態」（0.7%，0%）及び「皮膚および皮下組織障害」（0.7%，0%）であった。基本語では，いずれかの投与群で 2 名以上に発現したものは，低血糖（1.0%，0.7%），口渇（0.7%，0%）のみであった［CTD 2.7.4_2.2.1.1 項］。

日本人集団で，すべての非重篤有害事象を含む有害事象のうち，治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判定された有害事象で，いずれかの投与群で 3 名以上に発現したものは，基本語で口渇（1.7%［5 名］，0%），多尿（1.4%［4 名］，0.3%［1 名］）及び低血糖（1.0%［3 名］，0.7%［2 名］）であった［CTD 2.7.4_2.2.1.1 項］。

治験薬の投与中止に至った有害事象

全体集団で，治験薬の投与中止に至った有害事象（すべての非重篤有害事象を含む）のうち，いずれかの投与群で 0.5%以上に発現したものは，コロナウイルス感染（0.5%，0.6%）及び心突然死（0.4%，0.5%）であった［CTD 2.7.4_表 2.1.1.1: 2］。

日本人集団で，治験薬の投与中止に至った有害事象（すべての非重篤有害事象を含む）のうち，いずれかの投与群で 2 名以上に発現したものは，口渇（0.7%［2 名］，0%），虚血性脳卒中（0.7%［2 名］，0%）及び末期腎疾患（0.3%［1 名］，0.7%［2 名］）であった［CTD 2.7.4_表 2.2.1.1: 2］。

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

重篤な有害事象

全体集団で最もよくみられた重篤な有害事象は，器官別大分類で「感染症および寄生虫症」（9.0%，9.0%）であり，次いで「心臓障害」（5.4%，6.1%）及び「腎および尿路障害」（4.8%，5.4%）であった。基本語では，いずれかの投与群で 2%以上に発現した重篤な有害事象は，コロナウイルス感染（3.0%，3.3%），急性腎障害（2.8%，3.6%），血中カリウム増加（2.3%，2.6%）であった［CTD 2.7.4_表 2.1.1.2: 1］。

日本人集団で最もよくみられた重篤な有害事象は，器官別大分類で「外科および内科処置」（10.3%，16.8%）であり，次いで「臨床検査」（3.8%，6.5%）であった。基本語では，いずれかの投与群で 2%以上に発現した重篤な有害事象は，白内障手術（2.7%，5.1%），動静脈シャント手術（1.4%，3.1%），血中クレアチニン増加（1.0%，3.1%），心不全（1.0%，2.4%）及び腸ポリープ切除（1.0%，2.1%）であった［CTD 2.7.4_表 2.2.1.2: 1］。

5.2.1.2 特に注目すべき有害事象（AESI）及び特定の有害事象

特定の医学的概念に関連するすべての事象を網羅的に評価するため，AESI 及び特定の有害事象の解析は，中央判定による結果，治験担当医師の判断による事象，MedDRA 標準検索式（SMQ），ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式（BIcMQ，SMQ が存在しない場合に使用），及びその他の定義の組合せを用いて行った［CTD 2.7.4_2.1.2 項］。

全体集団では，肝障害（中央判定による），重篤な尿路感染（狭域サブ BIcMQ），重篤な性器感染（中央判定による），重症低血糖（狭域 SMQ），及び尿路の悪性腫瘍（広域サブ BIcMQ）の発現割合はエンパグリフロジン群とプラセボ群で同程度であった（表 5.2.1.2: 1）。AESI と特定の有害事象の個々のカテゴリーでは，重篤な有害事象の発現割合は両投与群でおおむね同程度であった。治験薬の投与中止に至った AESI 及び特定の有害事象は，いずれのカテゴリーにおいてもほとんどみられなかった。

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 5.2.1.2: 1　　特に注目すべき有害事象（AESI）及び特定の有害事象の要約－TS（全体集団及び日本人集団）

	All				Japanese			
Category of AESIs and specific AEs	Placebo		Empa 10 mg		Placebo		Empa 10 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Number of participants	3289 (100.0)		3292 (100.0)		292 (100.0)		292 (100.0)	
Liver injury (adjudicated, AESI)	12 (0.4)	0.20	13 (0.4)	0.22	0	0	2 (0.7)	0.35
Serious	7 (0.2)	0.12	5 (0.2)	0.08	0	0	1 (0.3)	0.18
Up to 30 days after treatment discontinuation	12 (0.4)	0.20	13 (0.4)	0.22	0	0	2 (0.7)	0.35
Ketoacidosis (adjudicated, AESI)	1 (<0.1)	0.02	6 (0.2)	0.10	0	0	0	0
Serious	1 (<0.1)	0.02	6 (0.2)	0.10	0	0	0	0
Leading to discontinuation	0	0	0	0	0	0	0	0
Lower limb amputation (adjudicated, AESI)	14 (0.4)	0.24	26 (0.8)	0.44	0	0	2 (0.7)	0.35
Leading to discontinuation	1 (<0.1)	0.02	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Up to final follow up visit	19 (0.6)	0.30	28 (0.9)	0.44	0	0	2 (0.7)	0.33
Gout (user-defined)	303 (9.2)	5.38	270 (8.2)	4.77	2 (0.7)	0.34	4 (1.4)	0.71
Serious	7 (0.2)	0.12	8 (0.2)	0.13	0	0	0	0
Leading to discontinuation	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Hyperkalaemia (user-defined)								
Serious	96 (2.9)	1.62	85 (2.6)	1.43	1 (0.3)	0.17	1 (0.3)	0.18
Leading to discontinuation	2 (0.1)	0.03	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0
Serious urinary tract infection (narrow-sub BIcMQ)	47 (1.4)	0.79	42 (1.3)	0.70	2 (0.7)	0.34	1 (0.3)	0.18
Leading to discontinuation	5 (0.2)	0.08	3 (0.1)	0.05	1 (0.3)	0.17	1 (0.3)	0.18
Serious genital infection (adjudicated)	0	0	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Volume depletion (narrow-sub BIcMQ)	90 (2.7)	1.52	98 (3.0)	1.65	5 (1.7)	0.85	7 (2.4)	1.25
Hypotension (narrow-sub BIcMQ, subset of volume depletion)	22 (0.7)	0.37	22 (0.7)	0.37	0	0	1 (0.3)	0.18
Serious	41 (1.2)	0.69	46 (1.4)	0.77	2 (0.7)	0.34	3 (1.0)	0.53
Leading to discontinuation	1 (<0.1)	0.02	2 (0.1)	0.03	0	0	0	0

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 5.2.1.2: 1　特に注目すべき有害事象（AESI）及び特定の有害事象の要約－TS（全体集団及び日本人集団）（続き）

Category of AESIs and specific AEs	All				Japanese			
	Placebo		Empa 10 mg		Placebo		Empa 10 mg	
	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs	N (%)	Rate/100 pt-yrs
Symptomatic dehydration (user-defined)	70 (2.1)	1.18	80 (2.4)	1.35	5 (1.7)	0.85	6 (2.1)	1.07
Severe hypoglycaemic events (narrow SMQ)	72 (2.2)	1.21	73 (2.2)	1.22	6 (2.1)	1.02	9 (3.1)	1.61
Serious	14 (0.4)	0.23	13 (0.4)	0.22	1 (0.3)	0.17	1 (0.3)	0.18
Leading to discontinuation	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	0	0	0	0
Bone fracture events (user-defined)	106 (3.2)	1.79	120 (3.6)	2.03	13 (4.5)	2.22	16 (5.5)	2.89
Serious	49 (1.5)	0.82	52 (1.6)	0.87	6 (2.1)	1.01	7 (2.4)	1.24
Leading to discontinuation	2 (0.1)	0.03	1 (<0.1)	0.02	1 (0.3)	0.17	0	0
Bone fracture events (narrow BIcMQ) up to trial completion	123 (3.7)	1.87	135 (4.1)	2.05	14 (4.8)	2.26	17 (5.8)	2.81
Urinary tract malignancy up to trial completion (broad sub-BIcMQ)	15 (0.5)	0.22	19 (0.6)	0.28	0	0	1 (0.3)	0.16

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

フォローアップ来院時に事象の中央判定を終了した。中央判定による事象では，その後の残存効果期間は考慮しなかった。

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.3.1: 1～3，15.3.1.2.3.2: 1～2，15.3.1.2.3.3: 1，3～4，15.3.1.2.5.3: 1～3，15.3.1.2.5.4: 6～7，15.3.1.2.4.6: 1，15.3.1.2.5.6: 1～3，5，15.3.1.2.5.7: 2，15.3.1.2.5.8: 1，4～6，13，15.3.1.2.5.10: 1～3，15.3.1.2.5.11: 1～2， Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.2.3.1.1～3，4.3.1.2.5.2.1～3，4.3.1.2.3.3.1，3～4，4.3.1.2.5.10.1～3，4.3.1.2.5.11.1～2，4.3.1.2.5.4.6～7，4.3.1.2.4.6.1，4.3.1.2.5.8.1，4～6，13，4.3.1.2.5.3.1～3，4.3.1.2.5.6.1～3，5，4.3.1.2.5.7.2

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

下肢切断，体液量減少，骨折，ケトアシドーシスについて，以下に示す。

下肢切断

全体集団では，下肢切断（AESI, 中央判定による）の発現割合は，エンパグリフロジン群で 0.8%，プラセボ群で 0.4%であった（表 5.2.1.2: 1）。基本語で最もよくみられた事象は，いずれの投与群でも足指切断であった。事象を発現した患者の大部分は糖尿病を有していた。下肢切断（AESI, 中央判定による）の初回発現までの期間の 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群のハザード比は 1.43（95% CI：0.80～2.57）であった（RS，OC-AD）［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.1.2.3: 1］。切断に至った有害事象として最もよくみられたものは，糖尿病性足病変，糖尿病性足感染，及びその他の感染症であった。プラセボ群と比較してエンパグリフロジン群で発現割合が高かったものは，糖尿病性足病変，創傷感染，及びその他の感染症であった。

エンパグリフロジンによる治療が下肢切断に及ぼす影響をさらに検討するため事後解析として，4 件の大規模試験（1245-0137 試験，1245-0025 試験，1245-0121［EMPEROR-Reduced］試験，及び 1245-0110［EMPEROR-Preserved］試験）によるメタアナリシスを実施した［CTD 2.7.4_2.1.2.1.3 項］。解析の結果，以下が示された。

- 治験薬投与中の下肢切断の初回発現までの期間（Cox 回帰）では，プラセボを投与した患者と比較してエンパグリフロジンを投与した患者で下肢切断のリスクの増加はみられなかった（HR：1.16，95% CI：0.86～1.57）。また，試験と治療の交互作用項は統計学的に有意でなかったことから（交互作用項の p=0.34），治療が下肢切断に及ぼす影響に試験間で違いがあるというエビデンスは認められなかった。
- 最終フォローアップ（1245-0137 試験の最終フォローアップ来院）までの下肢切断の初回発現までの期間（Cox 回帰）では，ハザード比 1.05（95% CI：0.81～1.36）であった。試験間に統計学的に有意な差はなく，異質性のエビデンスはなかった（交互作用 p=0.38）。
- エンパグリフロジンを投与した患者では，プラセボを投与した患者と比較して特定のサブグループ（ベースラインの糖尿病合併の有無，腎機能又は心不全の有無）で下肢切断のリスクが高まるというエビデンスはなかった。
- 切断に至らなかった症例も含め，切断に関連する可能性のある有害事象（血管関連有害事象，糖尿病性足病変，感染，創傷／感染，及び神経障害）は，下肢切断に関する Article 20 の照会の結果として EMA が設定した基本語のリストに基づいて特定した。4 件の試験において，これらのカテゴリーの事象の発現割合の増加傾向はみられなかった。
- 脱水と下肢切断の発現との間に関連はなかった。

日本人集団では，エンパグリフロジン群の 0.7%（2 名）に下肢切断が発現した（基本語：下肢切断及び足指切断，各 1 名）（表 5.2.1.2: 1）。プラセボ群では，下肢切断の発現はなかった。

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

体液量減少

全体集団では，体液量減少（狭域サブ BIcMQ）の発現割合は，エンパグリフロジン群で 3.0%，プラセボ群で 2.7%であった（表 5.2.1.2: 1）。基本語で最もよくみられた事象は，いずれの投与群でも脱水（2.2%, 2.0%）であった。重篤な体液量減少の発現割合は投与群間で同程度であり（1.4%, 1.2%），治験薬の投与中止に至った体液量減少は，いずれの投与群でも低かった（0.1%，0.1%未満）。

日本人集団では，体液量減少（狭域サブ BIcMQ）の発現割合は，エンパグリフロジン群で 2.4%，プラセボ群で 1.7%であった（表 5.2.1.2: 1）。日本人集団でも同様に，基本語で最もよくみられた事象は，脱水（2.1%, 1.7%）であった。重篤な体液量減少は，エンパグリフロジン群で 3 名（1.0%），プラセボ群で 2 名（0.7%）にみられた。治験薬の投与中止に至った体液量減少は，いずれの投与群でも発現しなかった。

全体集団では，低血圧（狭域サブ BIcMQ）の発現割合は投与群間で同一（0.7%）であった（表 5.2.1.2: 1）。重篤な低血圧の発現割合は投与群間で同程度（0.7%，0.6%）であり，治験薬の投与中止に至った事象は，各投与群で 1 名ずつであった。

日本人集団では，低血圧（狭域サブ BIcMQ）及び重篤な低血圧は，いずれもエンパグリフロジン群で 1 名（0.3%）に発現し，プラセボ群では発現しなかった（表 5.2.1.2: 1）。治験薬の投与中止に至った事象は，いずれの投与群でも発現しなかった。

全体集団では，症候性の脱水（user-defined）の発現割合は，エンパグリフロジン群で 2.4%，プラセボ群で 2.1%であった（表 5.2.1.2: 1）。治験薬の投与中止に至った事象は，エンパグリフロジン群で 1 名（0.1%未満）に発現し，プラセボ群では発現しなかった。

日本人集団では，症候性の脱水（user-defined）の発現割合は，エンパグリフロジン群で 2.1%，プラセボ群で 1.7%であった（表 5.2.1.2: 1）。治験薬の投与中止に至った事象は，いずれの投与群でも発現しなかった。

全体集団では，重篤な症候性の脱水（user-defined）の初回発現までの期間の 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群のハザード比は 1.25（95% CI：0.73～2.14）であった（RS，OC-AD）［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.1.1.5: 1］。症候性の脱水（user-defined）の初回発現までの期間の 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群のハザード比は 1.10（95% CI：0.81～1.51）であった（RS，OC-AD）［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.1.3.3: 1］。

日本人集団では，重篤な症候性の脱水（user-defined）及び症候性の脱水（user-defined）を発現した患者が少ないため，これらの事象の初回発現までの期間の Cox 回帰に基づくハザード比は算出されなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.1.1.5.1, 4.3.1.1.3.3.1］。

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

骨折

全体集団では，骨折（特定の有害事象）の発現割合は，エンパグリフロジン群で 3.6%，プラセボ群で 3.2%であった（表 5.2.1.2: 1）。骨折の有害事象の初回発現までの期間の 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群のハザード比は 1.07（95% CI：0.83～1.36）であった（RS，OC-AD）［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.1.3.1: 1］。

日本人集団では，骨折（特定の有害事象）の発現割合は，エンパグリフロジン群で 5.5%，プラセボ群で 4.5%であった（表 5.2.1.2: 1）。日本人集団では，骨折の有害事象の初回発現までの時間の 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群のハザード比は 1.25（95% CI：0.60～2.60）であった（RS, OC-AD）［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.1.3.1.1］。

ケトアシドーシス

全体集団では，ケトアシドーシス（中央判定による）の発現率は低く，エンパグリフロジン群で 6 名（0.10 pt-yrs），プラセボ群では 1 名（0.02 pt-yrs）に発現した（表 5.2.1.2: 1）。基本語では，エンパグリフロジン群の 5 名及びプラセボ群の 1 名が「糖尿病性ケトアシドーシス」であり，エンパグリフロジン群の残り 1 名は「ケトアシドーシス」であった。このエンパグリフロジン群の 1 名（非糖尿病）は，72 歳の女性患者で，左室不全，虚血性心疾患及び Stage IV の CKD などの複数の疾患を有していた。重大な体重減少及び経口摂取不良が数日続いた後に，嘔吐及び脱水症状を発現し，急性腎障害及びケトアシドーシスと診断され，入院が必要となった。治験薬の投与は中断され，当該患者は回復した。当該事象は中央判定によりケトアシドーシスと確定された［CTD 2.7.4_2.1.2.1.2 項］。

日本人集団では，ケトアシドーシス（中央判定による）及びケトアシドーシスが疑われる事象（狭域 BIcMQ，特定の有害事象）は発現しなかった。

5.2.1.3 臨床検査値の評価

1245-0137 試験では, すべての治験実施施設の患者を対象として, 血中クレアチニン, カリウム, 肝酵素及びビリルビンが測定され，患者全体の約 20%（英国の患者）を対象として，ヘマトクリット，ヘモグロビン，リン，ナトリウム及び補正カルシウムが測定された［CTD 2.7.4_3.1 項］。英国の患者で測定されたヘモグロビン値及びヘマトクリット値は，プラセボ群と比較してエンパグリフロジン群で高く, エンパグリフロジン群ではベースラインからの増加がみられたのに対し, プラセボ群では低下がみられた。全体集団において，その他の安全性臨床検査項目では，意味のある変化はみられなかった。

日本人集団での臨床検査値の評価は，全体集団と同様に意味のある変化はみられなかった。

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

5.2.1.4 バイタルサイン

全体集団では，両投与群ともに，体重の経時的な減少がみられた［CTD 2.7.4_4.1 項］。ベースラインからの調整平均変化量は，エンパグリフロジン群で−1.55 kg，プラセボ群で−0.68 kg であった（MMRM 解析，RS，OC-AD）。

日本人集団でも同様に，両投与群ともに，体重の経時的な減少がみられた［CTD 2.7.4_4.2 項］。ベースラインからの調整平均変化量は，エンパグリフロジン群で−1.63 kg，プラセボ群で−0.34 kg であった（MMRM 解析，RS，OC-AD）。

全体集団では，両投与群ともに，試験期間を通して収縮期血圧及び拡張期血圧の減少がみられた。収縮期血圧のベースラインからの調整平均変化量は，エンパグリフロジン群で−3.9 mmHg，プラセボ群で−1.3 mmHg であった（MMRM 解析，RS，OC-AD）。拡張期血圧のベースラインからの調整平均変化量は，エンパグリフロジン群で−1.6 mmHg，プラセボ群で−1.2 mmHg であった（MMRM 解析，RS，OC-AD）。

日本人集団でも同様に，両投与群ともに，試験期間を通して収縮期血圧及び拡張期血圧の減少がみられた。収縮期血圧のベースラインからの調整平均変化量は，エンパグリフロジン群で−5.6 mmHg，プラセボ群で−2.1 mmHg であった（MMRM 解析，RS，OC-AD）。試験期間を通した拡張期血圧のベースラインからの調整平均変化量は，エンパグリフロジン群で−3.7 mmHg，プラセボ群で−3.4 mmHg であった（MMRM 解析，RS，OC-AD）。

5.2.1.5 特別な患者集団における安全性

人口統計学的及びベースライン特性別に，有害事象のサブグループ解析を行った。検討した背景因子には，年齢，性別，人種，ベースラインの BMI，ベースラインの糖尿病合併の有無，ベースラインの eGFR 値，ベースラインの UACR，地域，ベースラインの RAS 阻害薬の使用，ベースラインの利尿薬の使用が含まれた。

すべての部分集団で，全体集団でみられた有害事象プロファイルと同様の傾向がみられた。

5.2.2 1245-0025（EMPA-REG OUTCOME）試験

1245-0025 試験で認められた有害事象, 治験薬と因果関係ありの有害事象, 重症度別の有害事象, 投与中止に至った有害事象, 重篤な有害事象, 死亡, AESI について［CTD.2.7.4_2.3 項］に示した。1245-0025 試験で評価した AESI は，腎機能低下，肝障害，尿路感染，性器感染，低血糖事象，骨折，体液量減少，悪性腫瘍，過敏症，静脈塞栓及び血栓性有害事象，糖尿病性ケトアシドーシスであった（結果は［CTD 2.7.4_2.3.2 項］参照）。

全体集団では，有害事象，重篤な有害事象，及び死亡に至った有害事象の発現率は，プラセボ群と比較してエンパグリフロジンの 2 用量群で低かった。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，プラセボ群と比較してエンパグリフロジン投与群で高かった。その他の有害事象カテゴリーについては，発現率は 3 投与群間で大きく異なることはなかった。日本人集団では，ほぼ全症例で 1 件以上の有害事象が認められた。治験担当医師により治

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

験薬と因果関係ありと判定された有害事象の発現割合及び発現率は，エンパグリフロジンの 2 用量群よりプラセボ群でやや高かった。治験薬の投与中止に至った有害事象，重篤な有害事象，死亡に至った有害事象，及び高度の有害事象については，発現割合及び発現率は 3 投与群間で大きく異なることはなかった。

また，1245-0025 試験には，ベースラインでの eGFR が 45 以上 60 未満（mL/min/1.73m^2）（CKD ステージ 3a）の患者 1249 名，eGFR が 45 未満（mL/min/1.73m^2）の患者 570 名（このうち 543 名の患者の eGFR は 30 以上 45 未満［mL/min/1.73m^2］，CKD ステージ 3b）が含まれており，これらの患者についても評価した。エンパグリフロジン群の安全性プロファイルは，全体集団とベースラインの eGFR 別の集団（<45 mL/min/1.73m^2，45～<60 mL/min/1.73m^2）で同様であった。有害事象全体の発現割合は CKD ステージ 3 の患者と全体集団で同程度であり，有害事象発現のリスクはプラセボ群と比較してエンパグリフロジン群で高くはなかった。AESI は，全体集団と比べてベースラインの eGFR が 45 未満，45 以上 60 未満（mL/min/1.73m^2）の患者において，「急性腎不全（狭域 SMQ）」の発現が多くみられたが，プラセボ群に比べてエンパグリフロジン投与群において発現割合は低かった。「尿路感染（BIcMQ）」や「低血糖事象（confirmed hypoglycaemia）」では，全体集団と比べてベースラインの eGFR が 45 未満，45 以上 60 未満（mL/min/1.73m^2）の患者において発現がやや多くみられたが，プラセボ群と比べてエンパグリフロジン投与群での発現割合は低いか，同程度であった。これら以外の AESI の全発現割合は，全体集団とベースラインの eGFR が 45 未満，45 以上 60 未満（mL/min/1.73m^2）の患者で同程度であった。なお，「性器感染（BIcMQ）」の発現割合については，全体集団と同様にベースラインの eGFR が 45 未満，45 以上 60 未満（mL/min/1.73m^2）の患者においても，プラセボ群と比較してエンパグリフロジン群で高かった。また，エンパグリフロジンの 2 つの用量（10 mg 及び 25 mg）での安全性プロファイルは同様であった。全体集団及びベースラインでの eGFR 別の有害事象の要約及び AESI の発現割合を［CTD 2.7.4_図 2.3.3: 1］に示した。

5.3 特別な状況下における安全性

5.3.1 薬物相互作用

1245-0137 試験及び 1245-0025 試験ではエンパグリフロジンの薬物間相互作用は検討しなかった。エンパグリフロジンの薬物間相互作用は最新の電子化された添付文書を参照のこと。また，1245-0137 試験でベースラインでの RAS 阻害薬及び利尿薬の使用別にみた有害事象の発現は，それぞれ［CTD 2.7.4_5.2.2 項］及び［CTD 2.7.4_5.2.3 項］に示した。

5.3.2 妊娠及び授乳時の使用

1245-0137 試験及び 1245-0025 試験では妊婦及び授乳婦を対象から除外した。妊娠の可能性のある女性は，試験中に許容できる避妊法を行うものとした。女性が妊娠した場合は，治験を中止し，当該女性を出産又は妊娠終了まで追跡することとした。

妊婦及び授乳時のエンパグリフロジンの使用は最新の電子化された添付文書及び［CTD 1.13.1-01_ジャディアンス®錠初回承認時申請資料第 2 部］を参照のこと。

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

5.3.3 過量投与

1245-0137 試験及び 1245-0025 試験ではエンパグリフロジンの過量投与は特に検討しなかった。

エンパグリフロジンの過量投与は［CTD 1.13.1-01_ジャディアンス®錠承認時申請資料第 2 部］を参照のこと。

5.3.4 薬物乱用

エンパグリフロジンは規制物質ではない。1245-0137 試験及び 1245-0025 試験ではエンパグリフロジンの乱用について特に検討しなかった。

5.3.5 離脱症状及び反跳現象

1245-0137 試験及び 1245-0025 試験ではエンパグリフロジン投与での離脱症状及び反跳現象は特に検討しなかった。

5.3.6 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

1245-0137 試験及び 1245-0025 試験ではエンパグリフロジン投与での自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害は特に検討しなかった。

5.4 特定された副作用の要約

2 型糖尿病患者及び心不全患者での臨床試験及び市販後データに基づくエンパグリフロジンの副作用は，最新の電子化された添付文書に記載されている。CKD 患者を対象とした臨床試験では，新たな副作用は特定されなかった。

5.5 市販後データ

2 型糖尿病患者及び心不全患者での市販後データは定期的ベネフィット・リスク評価報告書（PBRER）［CTD 5.3.6-01］及び新医療用医薬品に関する安全性定期報告書［CTD 5.3.6-02，CTD 5.3.6-03］を参照のこと。

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

CKD は，腎機能の低下を特徴とする進行性の疾患である。疾患の進行に関連する種々の変数の中でも，アルブミン尿の増加や GFR の低下が最も重要である。CKD の原因は様々で，代表的な慢性疾患も含まれる。最も多い原因は糖尿病であり，動脈性高血圧と糸球体疾患なども含まれる［CTD 4.3-44_R17-2623］。Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 clinical practice guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease［CTD 4.3-47_R13-4387］では，CKD は腎臓の構造又は機能の異常が 3 カ月を超える場合と定義され，腎障害に対する指標や GFR 低下の基準が示されている。

日本においても，同様の指標を用いて，日本腎臓学会が発刊している「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018」［CTD 5.4-40_R21-1965］により，CKD は以下の（1），（2）のいずれか又は両方が 3 カ月以上持続することで診断する，と定義されている。

（1）尿異常，画像診断，血液，病理で腎障害の存在が明らか，特に 0.15 g/gCr 以上の蛋白尿（30 mg/gCr 以上のアルブミン尿）の存在が重要

（2）GFR<60 mL/分/1.73m^2

CKD は公衆衛生上の大きな課題であり，アンメットメディカルニーズの高い疾患である。CKD の有病率は全世界人口の 10%以上であり，人口の高齢化や糖尿病患者の増加に伴い増加している［CTD 5.4-32_R19-1388］。他の慢性疾患と同様に，年齢とともに CKD のリスクは高まり，有病率は 60 歳以上で 20%，70 歳以上で 35%と報告されている［CTD 4.3-41_R17-2620］。CKD は，予後不良であり，治療費も高額である。2017 年の Global Burden of Disease 調査によると，CKD の年齢調整死亡率は（人口 10 万対）16 であり，2017 年には約 120 万人が CKD のために死亡したと報告されている［CTD 4.3-43_R19-4241］。死因の予測に関する最近の研究では，2040 年までに CKD は世界で第 5 位の死因となり，死亡者数は 300 万人まで増加すると予測されている［CTD 4.3-42_R19-4218］。医療費に関して，米国では 66 歳以上の CKD 患者 1 人あたりの年間医療費（ESKD に対する費用を除く）は，CKD を合併していない人に比べて約 2 倍高く，CKD の総医療費のうち，入院医療費の占める割合が大きいとの調査結果がある［CTD 5.4-43_R22-2570］。さらに慢性透析や腎移植でも，高額な医療費がかかる［CTD 5.4-38_R21-1882，CTD 5.4-33_R19-2615］。

日本の CKD の有病率は，平成 23 年度厚生労働省 CKD の早期発見・予防・治療標準化・進展阻止に関する研究班の調査で，2005 年の成人人口の約 12.9%（約 1330 万人），成人の約 8 人に 1 人が CKD であると推計されている［CTD 5.4-39_R21-1964，CTD 5.4-40_R21-1965］。さらに，Nagai らの最新の報告では高齢化に伴い，2015 年時点で約 14.6%（約 1480 万人）と，さらに増加している［CTD 5.4-45_R22-4039］。CKD による死亡に関しては，厚生労働省の人口動態統計によると，日本人の死因別死亡数の第 8 位は腎不全（2021 年時点）であり，1 年間で約 3 万人が死亡したと報告されている［CTD 5.4-46_R22-4117］。加えて，腎疾患の末期像である透析患者は，100 万人当たりの維持透析患者数において，日本は台湾に次いで世界 2 位（2020 年時点）であり［CTD 5.4-55_R22-4425］，総慢性維持透析患者数は 2020 年末には約 35 万人（人口 100 万人あたり，約 2,754

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

人）に至っている［CTD 5.4-47_R22-4118］。そのため，透析医療にかかる医療費は約 1.6 兆円と高く，日本の総医療費の約 4%を占めると概算される［CTD 5.4-50_R22-4201, CTD 5.4-52_R22-4236］。このように，日本においても，CKD は医療上及び医療経済上の大きな課題である。

CKD 患者は，腎機能の低下に伴い，予後や QoL，医療資源の利用に大きな影響を与える様々な合併症や併存疾患を発症することが多い［CTD 4.3-49_R15-5162，CTD 5.4-30_R17-2624］。実際，あらゆる原因による入院の発生率において，CKD 患者は非 CKD 患者に比べ 2 倍以上高く，入院後の生存率も低い。入院の主な理由は心血管疾患や感染症によるとの報告がある［CTD 5.4-43_R22-2570］。中でも心血管イベントや心血管死のリスクは CKD の進行に伴い増加し，ESKD や慢性透析治療において最もリスクが高まる［CTD 5.4-27_R10-5394，CTD 4.3-48_R17-2621］。加えて，CKD 患者は心血管疾患で死亡することが多く，最も多い死因は心不全であった［CTD 4.3-48_R17-2621］。

また，国内の CKD 患者がかかえている負担を明らかにするために，維持透析療法や腎移植を受けていない日本人 CKD 患者 342 名を対象に，CKD の診断や治療に関する経験及び日常生活の負担に関する調査研究を実施した［CTD 5.4-49_R22-4176］。この研究により，塩分摂取や蛋白摂取に関する食事制限や行動制限が日常生活での大きな負担となっていること，CKD に対する周囲の理解不足や将来起こり得る透析や腎移植への不安が，大きな心理的負担となっていることが明らかとなった。さらに，腎機能低下により合併症の治療に使用する薬剤が制限された経験や，治療費に関する経済的負担の大きさについても報告され，CKD 患者が直面している負担や CKD 治療の困難さが明らかにされた。

以上，CKD は有病率が高く，進行性の重篤な疾患で，医療経済上の負荷や患者の心理的，身体的負担も大きい，日本を含めた世界的な公衆衛生上の課題である。したがって，CKD の進行を遅延させることは，心血管リスク及び死亡率の低下に繋がるだけでなく，ESKD に伴う透析療法への進展を抑制するという観点から患者の QoL 及び医療経済的にも極めて重要である。

6.1.2 現行の治療

CKD の進行抑制に対する治療は，薬物療法及び生活習慣の是正などの集学的治療が必要とされている［CTD 5.4-40_R21-1965，CTD 5.4-48_R22-4119］。

薬物療法としては，KDIGO clinical practice guideline［CTD 5.4-24_P22-08628，CTD 4.3-47_R13-4387］にて，ACEi 又は ARB による RAS 阻害が糖尿病，高血圧，アルブミン尿を有する患者に対して推奨されるなど，標準治療として広く用いられている。これらの薬剤は，糖尿病を合併する CKD 患者において，アルブミン尿の高度な増加又は血清クレアチニンの倍加に関して，CKD の進行を遅らせることが臨床試験にて示されている［CTD 5.4-01_P01-05394, CTD 5.4-26_R02-2101, CTD 5.4-25_R02-0327］。ただし，高度なアルブミン尿を呈する患者においては，ACEi／ARB による ESKD 発生率の低下は有意ではなく，また軽度なアルブミン尿を呈する患者におけるランダム化臨床試験でのエビデンスはない［CTD 5.4-24_P22-08628］。さらに，これらの試験では，心血管死，心血管イベント，重篤な有害事象などの重要なアウトカムについてはほとんど報告されていない。また，ACEi／ARB による治療では，忍容性のある限り最大承認用量まで漸増する必要が

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ある［CTD 5.4-13_P20-09106］。ACEi と ARB の併用療法に関しては，単剤療法と比較して腎臓や心血管系へのベネフィットを示さず，高カリウム血症や急性腎障害を引き起こす可能性があることを踏まえて，CKD の治療には推奨されていない［CTD 5.4-29_R13-5085］。

日本においては，一部の ACEi 又は ARB が糖尿病性腎症の効能・効果で承認されるにとどまるものの，ACEi 及び ARB はエビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018［CTD 5.4-40_R21-1965］で推奨降圧薬として取り上げられており，多くの CKD 患者に使用されている。

近年，CKD の進行抑制に関わるいくつかの薬剤がアウトカム試験の結果を元に，世界的に承認されている。日本では，慢性腎臓病の適応にて 2021 年 8 月にダパグリフロジン（SGLT2 阻害薬），2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病の適応にて 2022 年 3 月にフィネレノン（ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬；MRA）及び 2022 年 6 月にカナグリフロジン（SGLT2 阻害薬）が承認された。

MRA は KDIGO 2022 clinical practice guideline［CTD 5.4-24_P22-08628］において，RAS 阻害薬で治療中の eGFR ≥25 mL/min/1.73m^2 かつ UACR>30 mg/g，血清カリウム濃度が正常の 2 型糖尿病患者の追加治療薬として推奨されている。MRA のフィネレノンは，2 つのアウトカム試験のうち，糖尿病性腎症患者を対象とした FIDELIO-DKD 試験において，主要評価項目（腎複合エンドポイント）で統計学的に有意な差を示した［CTD 5.4-36_R20-3706］。一方，別のアウトカム試験である，糖尿病性腎症患者を対象とした FIGARO-DKD 試験においては，主要評価項目（心血管複合エンドポイント）で統計学的に有意な差を示したものの，主な副次評価項目であった腎複合エンドポイントにおいてはプラセボ群に対する統計学的な差はなかった［CTD 5.4-42_R22-0693］。

SGLT2 阻害薬に関しては，KDIGO 2022 clinical practice guideline［CTD 5.4-24_P22-08628］にて，2 型糖尿病かつ eGFR≥20 mL/min/1.73m^2 の CKD 患者に対して使用が推奨されている。SGLT2 阻害薬のカナグリフロジンは，eGFR30～<90 mL/min/1.73m^2 かつ UACR>300 mg/g の 2 型糖尿病患者を対象とした CREDENCE 試験において，腎疾患の進行又は心血管死のリスクを低下させた［CTD 5.4-31_R19-1356］。別の SGLT2 阻害薬であるダパグリフロジンは，eGFR 25~75 mL/min/1.73m^2 かつ UACR≥200 mg/g の患者を対象とした DAPA-CKD 試験において，腎疾患の進行又は心血管死のリスクを低下させた［CTD 5.4-37_R21-1080］。しかしながら，正常や微量のアルブミン尿を呈する患者又は低 eGFR の患者におけるカナグリフロジン，ダパグリフロジンの CKD の進行抑制に対するエビデンスはいまだ不足している［CTD 5.4-41_R21-4294，CTD 5.4-44_R22-2595］。

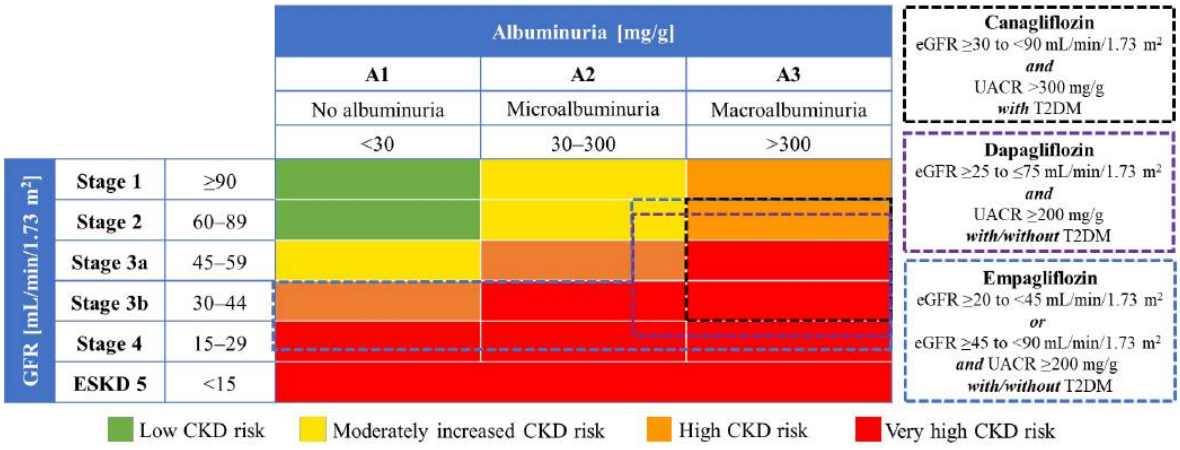
以上，より幅広い CKD 患者，具体的には，糖尿病非合併患者，正常や微量アルブミン尿，又は低 eGFR の患者において，CKD の進行抑制に対するエビデンスが確立された薬剤が依然として求められている。

1245-0137 試験は，カナグリフロジンやダパグリフロジンのアウトカム試験と比較して，糖尿病非合併，低 eGFR や正常又は微量アルブミン尿の患者を含む，より幅広い CKD 患者を組み入れており（図 6.1.2: 1），エンパグリフロジンは上記のアンメットメディカルニーズを充足する CKD 治療薬として期待される。

2022 年 11 月 29 日，日本腎臓学会より「CKD 治療における SGLT2 阻害薬の適正使用に関する recommendation」［CTD 5.4-51_R22-4202］が発出された。1245-137 試験で得られた公表済みのエ

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ビデンスは，この recommendation の機軸の一つとして使用されている。糖尿病合併 CKD 患者においてはアルブミン尿，腎機能に関係なく，クリニカルエビデンスを有する SGLT2 阻害薬の積極的な使用を考慮すること，糖尿病非合併の蛋白尿陽性 CKD 患者においても原疾患の治療に加えて同様の使用を考慮することとされている。また，1245-137（EMPA-KIDNEY）試験において正常アルブミン尿の患者に対して eGFR の慢性期の傾きの低下がプラセボと比較して緩徐であったことから，正常アルブミン尿の患者でも有効性が期待されると述べられている。



本図は，KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline （CTD 5.4-24_P22-08628）に基づく
引用元：CTD 5.4-31_ R19-1356，CTD 5.4-37_R21-1080

図 6.1.2: 1　　エンパグリフロジン，ダパグリフロジン，カナグリフロジンのアウトカム試験における患者層

6.2　　ベネフィット

1245-0137 試験の結果及び公表済みのその他の第 III 相臨床試験（心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者を対象とした 1245-0025 試験，駆出率が低下した慢性心不全患者を対象とした EMPEROR-Reduced 試験，及び駆出率が保持された慢性心不全患者を対象とした EMPEROR-Preserved 試験）で累積されたエビデンスにより，エンパグリフロジンによる治療は，異なる患者集団における心腎に対するベネフィットを有することが示された。特に，1245-0137 試験では，過去の臨床試験の対象でなかった部分集団を含む，幅広い CKD 患者に対しても，エンパグリフロジンによる治療の意義が確認された。

主なベネフィットを以下に詳述する。

6.2.1　　幅広い患者に対して腎疾患進行又は心血管死のリスク低下を示す

1245-0137 試験において，エンパグリフロジンによる治療は，ベースライン時の糖尿病合併の有無や eGFR 値，腎疾患の原疾患，RAS 阻害薬の使用の有無にかかわらず，幅広い CKD 患者におい

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

て，腎疾患進行又は心血管死のリスクを統計学的に有意かつ臨床的に意味のある差で低下させることが示された。特筆すべき点は，現時点で治療選択肢の少ない重度の腎機能障害患者（ベースラインの eGFR<20 mL/min/1.73m^2 の患者も含む）においても，エンパグリフロジンによる治療効果が確認されたことである。また，ESKD 又は心血管死，ESKD を含めて，主要評価項目のすべての構成要素が腎疾患進行又は心血管死のリスク低下に寄与した。さらに腎臓固有の臨床評価項目である ESKD や ESKD 又は心血管死の副次評価項目に対しても，エンパグリフロジンの治療効果が主要評価項目と同様に確認された。同様の治療効果は，2 型糖尿病患者や慢性心不全患者を対象とした試験でも確認されていた（表 6.2.1: 1）。

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 6.2.1: 1　　エンパグリフロジン投与による，幅広い患者に対する腎疾患進行又は心血管死のリスク低下のエビデンス

EMPA-KIDNEY 試験のエビデンス	**その他の第 III 相臨床試験のエビデンス**
• 腎疾患進行又は心血管死の初回発現までの期間（主要評価項目）：HR 0.73（99.83% CI：0.59～0.89；p<0.0001） – ベースラインの eGFR 別（交互作用 p=0.6809），腎疾患の原疾患別（交互作用 p=0.5377），RAS 阻害薬の使用の有無別（交互作用 p=0.4652）の部分集団間で同様の治療効果が認められた – 糖尿病合併の有無にかかわらず，ハザード比の点推定値は 1 を下回った（糖尿病非合併の患者で HR 0.83［95%CI：0.69～1.00；p=0.0443］，糖尿病合併の患者で HR 0.64［0.54～0.77；p<0.0001］） – ベースラインの eGFR 別（<20，20～<30，30～<45，≥45 mL/min/1.73m^2）の部分集団間で同様の治療効果が認められた（交互作用 p=0.7094）（事後解析）	• 1245-0025 試験；腎エンドポイント[1] 又は心血管死：HR 0.61（95% CI：0.51～0.73）［CTD 4.3-02_P20-07032］ – ベースラインで顕在的な糖尿病性腎症（DKD），非顕在的な DKD，“その他”[2] の部分集団間で同様の治療効果が認められた（交互作用 p=0.4265）

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 6.2.1: 1　エンパグリフロジン投与による，幅広い患者に対する腎疾患進行又は心血管死のリスク低下のエビデンス（続き）

EMPA-KIDNEY 試験のエビデンス	その他の第 III 相臨床試験のエビデンス
• 腎疾患進行の初回発現までの期間（副次評価項目）：HR 0.71（95% CI：0.62～0.81；p<0.0001） – ベースラインの糖尿病合併の有無別（交互作用 p=0.0587），eGFR 別（交互作用 p=0.5456），腎疾患の原疾患（交互作用 p=0.6284），RAS 阻害薬の使用の有無別（交互作用 p=0.3198）の部分集団間で同様の治療効果が認められた	• 1245-0025 試験；腎複合エンドポイント[3]：HR 0.55（95% CI：0.41～0.73；p<0.0001）［CTD 5.4-10_P19-08399］ – ベースラインの eGFR 別（<60，≥60 mL/min/1.73m^2）（交互作用 p=0.71），UACR 別（<30，30~300，>300 mg/g）（交互作用 p=0.98），RAS 阻害薬の使用の有無別（交互作用 p=0.97）の部分集団間で同様の治療効果が認められた • EMPEROR-Reduced 試験；腎複合エンドポイント[4]：HR 0.50（95% CI：0.32～0.77）［CTD 5.4-14_P20-09871］ • ベースラインの eGFR 別（<30，30～<45，45～<60，60～<90，≥90 mL/min/1.73m^2）（交互作用 p=0.74），UACR 別（<30，30~300，>300 mg/g）（交互作用 p=0.16），CKD 合併の有無別（交互作用 p=0.78）［CTD 5.4-14_P20-09871］，糖尿病合併の有無別（交互作用 p=0.65）［CTD 5.4-15_P20-10438］の部分集団間で同様の治療効果が認められた

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 6.2.1: 1　エンパグリフロジン投与による，幅広い患者に対する腎疾患進行又は心血管死のリスク低下のエビデンス（続き）

EMPA-KIDNEY 試験のエビデンス	その他の第 III 相臨床試験のエビデンス
• 心血管死の発現までの期間（副次評価項目）：HR 0.84（95% CI：0.60～1.19；p=0.3371） • ベースラインの eGFR 別（傾向検定 p=0.7696），UACR 別（傾向検定 p=0.5536）の部分集団間で同様の治療効果が認められた	• 1245-0025 試験；心血管死：HR 0.62（95% CI：0.49～0.77；p<0.001）［CTD 4.3-01_P15-09840］ – ベースラインの eGFR 別（<60，60～<90，≥90 mL/min/1.73m^2）（交互作用 p=0.15），UACR 別（<30，30～300，>300 mg/g）（交互作用 p=0.22），HbA1c 別（<8.5%，≥8.5%）（交互作用 p=0.51）の部分集団間で同様の治療効果が認められた • EMPEROR-Reduced 試験；心血管死：HR 0.92（95% CI：0.75～1.12）［CTD 5.4-14_P20-09871］ • ベースラインの CKD 合併の有無別（交互作用 p=0.53）［CTD 5.4-14_P20-09871］，糖尿病合併の有無別（交互作用 p=0.98）［CTD 5.4-15_P20-10438］の部分集団間で同様の治療効果が認められた
• ESKD 又は心血管死（副次評価項目）：HR 0.73（95% CI：0.60～0.90；p=0.0026） – ベースラインの糖尿病合併の有無別（交互作用 p=0.1281），eGFR 別（交互作用 p=0.9807）の部分集団間で同様の治療効果が認められた • ベースラインの eGFR 別（<20，20～<30，30～<45，≥45 mL/min/1.73m^2）の部分集団間で同様の治療効果が認められた（交互作用 p=0.9756）（事後解析）	• 1245-0025 試験；腎複合エンドポイント[5] 又は心血管死：HR 0.57（95% CI：0.47～0.70）［CTD 4.3-02_P20-07032］ • ベースラインで顕在的な DKD，非顕在的な DKD，“その他”の患者の部分集団間で同様の治療効果が認められた（交互作用 p=0.1582）

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 6.2.1: 1　　エンパグリフロジン投与による，幅広い患者に対する腎疾患進行又は心血管死のリスク低下のエビデンス（続き）

EMPA-KIDNEY 試験のエビデンス	**その他の第 III 相臨床試験のエビデンス**
• ESKD（その他の評価項目）：HR 0.67（95% CI：0.52～0.86；p=0.0014） • ベースラインの糖尿病合併の有無別（交互作用 p=0.1396），eGFR 別（交互作用 p=0.6207），UACR 別（交互作用 p=0.5535）の部分集団間で同様の治療効果が認められた	• 1245-0025 試験；腎代替療法の開始：HR 0.45（95% CI：0.21～0.97；p=0.04）［CTD 5.4-03_P16-06807］

1　eGFR が 10 mL/min/1.73m^2 未満に持続的に低下，ベースラインから eGFR が 40%以上持続的に低下，腎代替療法の開始，腎疾患による死亡のいずれかと定義
2　顕在的な DKD は eGFR によらず UACR>300 mg/g，非顕在的な DKD は eGFR<60 mL/min/1.73m^2 かつ UACR≤300 mg/g，その他は eGFR≥60 mL/min/1.73m^2 かつ UACR≤300 mg/g と定義
3　ベースラインから eGFR が 40%以上持続的に低下，腎代替療法の開始，腎疾患による死亡のいずれかと定義
4　eGFR が 15 mL/min/1.73m^2 未満に持続的に低下（ベースラインの eGFR≥30 mL/min/1.73m^2 の患者）又は eGFR が 10 mL/min/1.73m^2 未満に持続的に低下（ベースラインの eGFR<30 mL/min/1.73m^2 の患者），ベースラインから eGFR が 40%以上持続的に低下，維持透析の開始，腎移植の実施のいずれかと定義
5　eGFR が 15 mL/min/1.73m^2 未満に持続的に低下，ベースラインから血清クレアチニンの倍増，腎代替療法の開始，腎疾患による死亡のいずれかと定義

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1245-0137 試験において，ベースラインの UACR が低値の患者では，腎疾患進行及び心血管死の発現割合が低かった。主要評価項目に対するサブグループ解析では，ベースラインの UACR が高値の患者ほど，治療効果が高くなる傾向が認められた（傾向性の検定の p 値は 0.0188）。しかしながら，心血管死，ESKD の評価項目，ESKD 又は心血管死の複合評価項目に対する治療効果は，ベースラインの UACR 別の部分集団間で同様に認められた（それぞれ，交互作用 p=0.5536，p=0.5535，p=0.1802）。

同様に，他の第 III 相試験における腎複合エンドポイントに対する本剤の治療効果は，ベースラインの UACR 別の部分集団間で同様に認められており，1245-0025 試験での交互作用の p 値は 0.83［CTD 5.4-10_P19-08399］，EMPEROR-Reduced 試験では 0.16［CTD 5.4-14_P20-09871］であった（それぞれの試験の腎複合エンドポイントの定義については表 6.2.1: 1 を参照）。

上記のアウトカムの結果に加えて，UACR が低値の患者に対するエンパグリフロジンの腎保護効果は，腎疾患進行に関する代替評価項目の eGFR の慢性期の傾きとアルブミン尿の悪化によって示されたエビデンスにおいても支持された（6.2.3 項参照）。

6.2.2 様々な患者集団に対して腎保護作用を示す

eGFR の慢性期の傾きの低下が 1 年あたり 0.5 mL/min/1.73m^2 を超えることは，ESKD などの臨床的アウトカムと関連し，臨床的に意味のある差と考えられている［CTD 5.4-09_P19-06054，CTD 5.4-12_P20-05827］。1245-0137 試験の eGFR の年間変化率（慢性期の傾き）の結果から，ベースライン時の糖尿病合併の有無や eGFR の値，腎疾患の原疾患にかかわらず幅広い CKD 患者において，エンパグリフロジンはプラセボに比べて臨床的に意味のある差で eGFR の低下を遅延させることが示された（4.3.1.8 項及び表 6.2.1: 1）。また，エンパグリフロジンの治療では，全体集団及び部分集団にわたって，急性腎障害の発現割合は共通して低かった（表 6.2.1: 1）。同様の治療効果は，2 型糖尿病患者や慢性心不全患者を対象とした他の第 III 相試験でも確認されていた（表 6.2.2: 1）。

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 6.2.2: 1　　エンパグリフロジン投与による，幅広い患者に対する腎保護作用のエビデンス

EMPA-KIDNEY 試験のエビデンス	その他の第 III 相臨床試験のエビデンス
• eGFR の年間変化率（慢性期の傾き）（その他の評価項目）：プラセボに対してエンパグリフロジンは eGFR の傾きを低下させた；群間差は 1.36（95% CI：1.14～1.58）mL/min/1.73m^2/yr，プラセボとの相対差（事後解析）は−50%（95% CI：−56%～−43%）であった	• 1245-0025 試験；エンパグリフロジンは eGFR の傾きを低下させた；群間差は 1.682（95% CI：1.349～2.016）mL/min/1.73m^2/yr［CTD 5.4-08_P18-09763］ • EMPEROR-Reduced 試験；エンパグリフロジンは eGFR の傾き（重要な副次評価項目）を低下させた；群間差は 1.73（95% CI：1.10～2.37）mL/min/1.73m^2/yr［CTD 4.3-03_P20-07681, CTD 5.4-14_P20-09871］ • EMPEROR-Preserved 試験；エンパグリフロジンは eGFR の傾き（重要な副次評価項目）を低下させた；群間差は 1.36（95% CI：1.06～1.66）mL/min/1.73m^2/yr［CTD 4.3-04_P21-08234］

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 6.2.2: 1　エンパグリフロジン投与による，幅広い患者に対する腎保護作用のエビデンス（続き）

EMPA-KIDNEY 試験のエビデンス	その他の第 III 相臨床試験のエビデンス
• eGFR の慢性期の傾きに対する治療効果は，ベースラインで eGFR が高いほど又は糖尿病合併の患者でベネフィットが高くなる傾向があった – eGFR：プラセボに対する群間差（mL/min/1.73m^2/yr）は，eGFR <30 mL/min/1.73m^2 の患者で 1.00（95% CI：0.62～1.38），eGFR 30～<45 mL/min/1.73m^2 の患者で 1.32（0.99～1.65），eGFR ≥45 mL/min/1.73m^2 の患者で 1.98（1.50～2.47）；傾向検定 p=0.0024 – 糖尿病：プラセボに対する群間差（mL/min/1.73m^2/yr）は，ベースラインで糖尿病非合併の患者で 1.09（95% CI：0.79～1.39），糖尿病合併の患者で 1.66（1.34～1.98）；異質性 p=0.0112	• 1245-0025 試験；CKD[1] 又は DKD[2] 合併の有無別の部分集団での eGFR の慢性期の傾きに対する治療効果［CTD 5.4-08_P18-09763，CTD 4.3-02_P20-07032］ – CKD[1]：プラセボに対する群間差（mL/min/1.73m^2/yr）は，非 CKD 患者で 1.504（95% CI：1.113～1.895），CKD 患者で 2.241（1.598～2.883）；交互作用 p=0.0549 – DKD[2]：プラセボに対する群間差（mL/min/1.73m^2/yr）は，顕在的な DKD 患者で 4.404（95% CI：3.373～5.434），非顕在的な DKD 患者で 1.286（0.601～1.970），“その他”の患者で 1.277（0.948～1.605）；交互作用 p<0.0001 • EMPEROR-Reduced 試験；ベースラインでの CKD[1] 又は糖尿病合併の有無別，eGFR 別の部分集団での eGFR の慢性期の傾きに対する治療効果［CTD 5.4-14_P20-09871，CTD 5.4-15_P20-10438］ • CKD[1]：プラセボに対する群間差（mL/min/1.73m^2/yr）は，CKD 患者で 1.11（95% CI：0.23～1.98），非 CKD 患者で 2.41（1.49～3.32）；交互作用 p=0.045

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 6.2.2: 1　　エンパグリフロジン投与による，幅広い患者に対する腎保護作用のエビデンス（続き）

EMPA-KIDNEY 試験のエビデンス	**その他の第 III 相臨床試験のエビデンス**
	– eGFR：プラセボに対する群間差（mL/min/1.73m^2/yr）は，eGFR ≥90 mL/min/1.73m^2 の患者で 1.96（95% CI：0.16～3.76），eGFR 60～<90 mL/min/1.73m^2 の患者で 2.49（1.49～3.49），eGFR 45～<60 mL/min/1.73m^2 の患者で 1.62（0.35～2.89），eGFR 30～<45 mL/min/1.73m^2 の患者で 0.43（−1.06～1.93），eGFR <30 mL/min/1.73m^2 の患者で 0.63（−2.31～3.56）；傾向検定 p=0.033 • 糖尿病：プラセボに対する群間差（mL/min/1.73m^2/yr）は，糖尿病非合併の患者で 1.27（95% CI：0.38～2.16），糖尿病合併の患者で 2.21（1.31～3.10）；交互作用 p=0.15
• 部分集団における eGFR の慢性期の傾きにおける相対差に対する治療効果（事後解析）： – eGFR：エンパグリフロジンは，ベースラインの eGFR 別の部分集団において，eGFR の傾きの低下を 35%（eGFR <30 mL/min/1.73m^2 の患者）～55%（eGFR≥45 mL/min/1.73m^2 の患者）減弱させた。 – 糖尿病：エンパグリフロジンは，ベースラインの UACR 別の部分集団において，eGFR の傾きの低下を 40%（糖尿病非合併の患者）～61%（糖尿病患者）減弱させた。	• 1245-0025 試験及び EMPEROR-Reduced 試験，EMPEROR-Preserved 試験にて比較可能な結果はない

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 6.2.2: 1　エンパグリフロジン投与による，幅広い患者に対する腎保護作用のエビデンス（続き）

EMPA-KIDNEY 試験のエビデンス	その他の第 III 相臨床試験のエビデンス
• 重篤な急性腎障害の発現率は，エンパグリフロジン群で概して低かった（エンパグリフロジン群：1.57/100 pt-yrs，プラセボ群：1.98/100 pt-yrs） – 重篤な急性腎障害の発現率は，部分集団間でも一貫して低かった • 重篤な急性腎障害の初回発現までの時間は，エンパグリフロジン群でプラセボ群より遅い傾向が見て取れた（HR 0.78，95% CI：0.60～1.00）；推定累積発現率は，ランダム割付の 1 年後から投与群間で乖離し始め，その後の試験期間を通じて維持された	• 1245-0025 試験；急性腎障害に対する治療効果：発現率比 0.58（95% CI：0.38～0.90）［CTD 4.3-02_P20-07032］ – eGFR：ベースラインの eGFR<60 mL/min/1.73m^2 の患者（エンパグリフロジン群：0.9/100 pt-yrs，プラセボ群：1.6/100 pt-yrs），eGFR≥60 mL/min/1.73 m^2 の患者（エンパグリフロジン群：0.2/100 pt-yrs，プラセボ群：0.4/100 pt-yrs）［CTD 5.4-03_P16-06807］ • EMPEROR-Reduced 試験；急性腎障害の発現割合はエンパグリフロジン群で低かった：HR 0.66（95% CI：0.45～0.96）［CTD 5.4-14_P20-09871］ • EMPEROR-Preserved 試験；急性腎障害の発現割合はエンパグリフロジン群で低かった：HR 0.73（95% CI：0.56～0.95；p=0.0193）［CTD 5.4-22_P21-10145］ • CKD[1]：非 CKD 患者で HR 0.66（95% CI：0.38～1.15），CKD 患者で HR 0.76（95% CI：0.56～1.02）

1　EMPA-KIDNEY 試験以外の試験では，CKD は eGFR<60 mL/min/1.73m^2，UACR>300 mg/g と定義
2　顕在的な DKD は eGFR によらず UACR>300 mg/g，非顕在的な DKD は eGFR<60 mL/min/1.73m^2 かつ UACR≤300 mg/g，その他は eGFR≥60 mL/min/1.73m^2 かつ UACR≤300 mg/g と定義

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

6.2.3 UACR 値にかかわらず，幅広い患者に腎保護作用を示す

1245-0137（EMPA-KIDNEY）試験の結果，エンパグリフロジンによる治療は，アルブミン尿が顕著でない患者においても有効であると考えられたが，同時にアルブミン尿が顕著でないような腎機能低下の速度が遅い（そのため，アウトカムイベントの発現数も少ない）患者に対しては，イベントの集積に十分な試験期間が確保できなかった可能性が示唆された。このような状況下において，eGFR の慢性期の傾きに対する効果は，腎保護作用を評価するためのより感度の高いエンドポイントとして機能すると考えられる。6.2.2 項でも述べたように，1 年あたり 0.5 mL/min/1.73m^2 を超える eGFR の慢性期の傾きの低下は，臨床的に意味のある差と考えられている。

1245-0137（EMPA-KIDNEY）試験において，エンパグリフロジンによる治療は，ベースラインの UACR 別のすべての部分集団にわたって eGFR の低下を遅延させた（表 6.2.3: 1）。eGFR の傾きにおける絶対的な投与群間差は，ベースラインの UACR が高い患者ほど大きかった（UACR 正常：0.78［95% CI：0.33～1.24］，微量アルブミン尿：1.18［0.79～1.58］，顕性アルブミン尿：1.74［1.45～2.04］）が，eGFR の傾きに対する治療効果の相対差はベースラインの UACR が低い患者で大きかった（UACR 正常：88%，微量アルブミン尿：70%，顕性アルブミン尿：43%）。さらに，エンパグリフロジンはベースラインの UACR が低い患者において，アルブミン尿の悪化のリスクを低下させた。アルブミン尿の程度が高いほど，より急速な腎機能の低下や ESKD，心血管イベントが発現しやすいことを踏まえると，この効果は臨床的に重要である。なお，これらと同様の治療効果は，2 型糖尿病患者や慢性心不全患者を対象とした他の第 III 相試験でも確認されていた。

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 6.2.3: 1　エンパグリフロジン投与による，アルブミン尿の低値の患者に対する腎保護作用のエビデンス

EMPA-KIDNEY 試験のエビデンス	その他の第 III 相臨床試験のエビデンス
• eGFR の慢性期の傾きに対する治療効果は，ベースラインの UACR 別の部分集団間において，ベースラインで UACR が高いほど治療効果が高くなる傾向があった – UACR：プラセボに対する群間差（mL/min/1.73m^2/yr）は，UACR が正常値の患者で 0.78（95% CI：0.33～1.24），微量アルブミン尿の患者で 1.18（0.79～1.58），顕性アルブミン尿の患者で 1.74（1.45～2.04）；傾向検定 p=0.0004	• 1245-0025 試験；ベースラインの UACR 別の部分集団における eGFR の慢性期の傾きに対する治療効果［CTD 5.4-08_P18-09763］ – UACR：プラセボに対する群間差（mL/min/1.73m^2/yr）は，アルブミン尿が正常の患者で 1.226（95% CI：0.797～1.655），微量アルブミン尿の患者で 2.305（1.661～2.950），顕性アルブミン尿の患者で 4.769（3.537～6.002）；交互作用 p<0.0001 • EMPEROR-Reduced 試験；ベースラインの UACR 別の部分集団における eGFR の慢性期の傾きに対する治療効果［CTD 5.4-14_P20-09871］ – UACR：プラセボに対する群間差（mL/min/1.73m^2/yr）は，アルブミン尿が正常の患者で 2.09（95% CI：1.24～2.93），微量アルブミン尿の患者で 1.23（0.14～2.33），顕性アルブミン尿の患者で 1.40（−0.58～3.37）；傾向検定 p=0.29
• ベースラインの UACR 別の部分集団における eGFR の慢性期の傾きに対する治療効果の相対差（事後解析）： – UACR：プラセボに対する相対差は，UACR が正常値の患者で 88%，微量アルブミン尿の患者で 70%，顕性アルブミン尿の患者で 43%	• 1245-0025 試験及び EMPEROR-Reduced 試験， EMPEROR-Preserved 試験にて比較可能な結果はない

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 6.2.3: 1　エンパグリフロジン投与による，アルブミン尿の低値の患者に対する腎保護作用のエビデンス（続き）

EMPA-KIDNEY 試験のエビデンス	その他の第 III 相臨床試験のエビデンス
• エンパグリフロジンはベースラインで正常又は微量アルブミン尿であった患者において，より高いアルブミン尿期へ悪化するリスクを低下させた（事後解析）；プラセボ群に対するリスク比 0.81（95% CI：0.72～0.91）；p=0.0003	• 1245-0025 試験；正常アルブミン尿から微量又は顕性アルブミン尿への持続的悪化するリスクはエンパグリフロジン群で低下した（HR 0.84，95% CI：0.74～0.95；p=0.0077）［CTD 5.4-06_P17-07529］ • EMPEROR-Pooled[1] 解析；エンパグリフロジンは，ベースラインで正常及び微量アルブミン尿の患者が顕性アルブミン尿への悪化するリスクを低下した（HR 0.81，95% CI：0.70～0.94；p=0.005) ［CTD 5.4-23_P22-07332］

1　EMPEROR-Reduced 試験及び EMPEROR-Preserved 試験

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

6.2.4 全原因入院のリスク低下を示す

1245-0137 試験において，エンパグリフロジンによる治療は，ベースライン時の糖尿病合併の有無，eGFR や UACR 値にかかわらず，幅広い CKD 患者において，全原因入院（初回及び再発）のリスクをプラセボ群と比べて有意に低下した。同様の治療効果は，2 型糖尿病患者や慢性心不全患者を対象とした他の第 III 相試験でも確認されていた（表 6.2.4: 1）。

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 6.2.4: 1　　エンパグリフロジン投与による，様々な患者集団に対する全原因入院のリスク低下のエビデンス

EMPA-KIDNEY 試験のエビデンス	その他の第 III 相臨床試験のエビデンス
• 全原因入院（初回及び再入院）の発現までの期間（重要な副次評価項目）：HR 0.86（99.03% CI：0.76～0.98；p=0.0025） – ベースラインの糖尿病合併の有無別（交互作用 p=0.9447），eGFR 別（交互作用 p=0.6087），UACR 別（交互作用 p=0.3468）の部分集団間で同様の治療効果が認められた	• 1245-0025 試験；全原因入院（初回及び再入院）：HR 0.83（95% CI：0.76～0.91；p<0.0001）［CTD 5.4-18_P20-10685］ • EMPEROR-Reduced 試験；全原因入院（初回及び再入院）：HR 0.85（95% CI：0.75～0.95）［CTD 4.3-03_P20-07681］ • EMPEROR-Preserved 試験；全原因入院（初回及び再入院）：HR 0.93（95% CI：0.85～1.01）［CTD 4.3-04_P21-08234］

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

6.3 リスク

エンパグリフロジンの 2 型糖尿病患者及び心不全患者に対する安全性は，臨床試験と市販後（22,181,619 人・年［最新の PBRER の 2022 年 4 月時点］）の両方において確立されている。臨床開発のプログラムにて，2022 年 4 月時点で，推定 17,327 名の 2 型糖尿病患者，1,356 名の 1 型糖尿病患者，7,221 名の心不全患者，3,305 名の CKD 患者に対してエンパグリフロジンが投与されている。

1245-0137 試験では，中央値で約 22 カ月の曝露期間を通して，エンパグリフロジン 10 mg の忍容性は良好であった。

人口統計学的特性，ベースライン特性，ベースライン時の特定の薬剤の使用の有無別の部分集団における有害事象の発現状況は，全体集団の全体的な有害事象プロファイルとおおむね同様の傾向を示した。特筆すべき点は，ベースライン時の eGFR が 20 mL/min/1.73m^2 未満の患者の部分集団における有害事象プロファイルも，全体集団の全体的な有害事象プロファイルと同様の傾向を示していたことである。

肝障害，重篤な尿路感染，重篤な高カリウム血症，重篤な性器感染，重症低血糖，痛風，尿路の悪性腫瘍の発現割合は，エンパグリフロジン群とプラセボ群で同程度であった。

1245-0137 試験における症候性及び重篤な脱水の発現割合の数値的な増加は, エンパグリフロジンの既知の安全性プロファイルと類似している。

骨折の発現割合は，エンパグリフロジン群でプラセボ群より数値的に高かったが，特定の部分集団で骨折の発現割合が高いという傾向は認められなかった。

1245-0137 試験では, 下肢切断の発現割合がエンパグリフロジン群でプラセボ群より数値的に高かった。しかしながら，4 つの大規模臨床試験（1245-0137 試験，1245-0025 試験，1245-0121［EMPEROR-Reduced］試験，1245-0110［EMPEROR-Preserved］試験）を用いたメタアナリシスでは，エンパグリフロジンがプラセボに比べて下肢切断のリスクが高いことを示す結果は得られなかった。

ケトアシドーシスは少数の患者でのみ発現し，そのほとんどは糖尿病合併の患者であった。なお，1245-0137 試験では，非糖尿病合併患者において，エンパグリフロジン群の 1 名ではあるが，ケトアシドーシスの発現が報告されている。

以上のように，1245-0137 試験において，エンパグリフロジンの新たな安全性上の懸念は特定されなかった。エンパグリフロジンの CKD 患者に対する安全性プロファイルは，これまでに検討された患者集団（2 型糖尿病患者及び慢性心不全患者）とおおむね同様の傾向を示していた。

6.4 ベネフィット・リスク評価

1245-0137（EMPA-KIDNEY）試験の結果に基づく，エンパグリフロジンの治療のベネフィットは，糖尿病非合併，UACR や eGFR が低値の患者を含む幅広い患者に対する，腎疾患進行又は心血管死のリスク低下，（腎疾患進行に関する代替エンドポイントとして認められている eGFR の慢性期の傾きやアルブミン尿の病期の進行の結果に基づく）腎保護作用，全原因入院のリスク低

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

下などがある。1245-0137 試験で示された，これらの重要なベネフィットは，2 型糖尿病患者や慢性心不全患者でみられたものとおおむね同様の傾向を示していた。

エンパグリフロジンの投与は総じて安全で，忍容性は良好であった。さらに，CKD 患者におけるエンパグリフロジンの安全性プロファイルは，2 型糖尿病や心不全患者における既知の安全性プロファイルと同様の傾向を示していた。

以上，エンパグリフロジンのベネフィット・リスクは幅広い CKD 患者において肯定的であり，特に他の SGLT2 阻害薬の主要なアウトカム試験と比べて，糖尿病非合併の患者や正常／微量アルブミン尿の患者，eGFR の低い患者など，より幅広い CKD 患者に対して本剤のベネフィットが確認された点は重要である。エンパグリフロジンは現在のアンメットメディカルニーズを充足する，新規 CKD 治療薬になると考えられる。

6.5 日本人患者におけるベネフィット・リスク

1245-0137（EMPA-KIDNEY）試験には，584 名（全体集団の約 8.9%）日本人患者が参加し，他の SGLT2 阻害薬の CKD 患者を対象とした大規模臨床試験と比べて，より多くの日本人患者が登録された。

日本人集団の主な特性として，全体集団と比べて女性の割合及び平均 BMI がやや低かったが，平均年齢，ベースラインの血圧などのその他の項目はおおむね同程度であり，eGFR の平均値はやや高く，UACR の中央値は高かったが，KDIGO risk category（Low，Moderate，High，Very high）の各 category に含まれる患者の割合はおおむね同程度であった。また，腎疾患の原疾患別の患者の割合は，全体集団と比べて，糖尿病では同程度であったが，糸球体疾患ではやや高く，高血圧／腎血管疾患ではやや低かった。2 型糖尿病合併の割合は全体集団と同程度であったが，心血管系疾患や心不全，末梢動脈疾患の既往はやや少なかった［CTD 2.7.3_1.4.1.2.2 項, 1.4.1.2.3 項］。ベースライン時の RAS 阻害薬の使用割合は，全体集団と比べて同程度であった。なお，SGLT2 阻害剤の使用は試験の除外基準に該当し，フィネレノンは被験者組入れ時点で未承認であり，使用した患者はいなかった［CTD 2.7.3._1.4.1.2.4 項］。

主要評価項目の「腎疾患進行又は心血管死の初回発現までの期間」では，日本人集団においても本剤の治療効果が確認された（HR：0.44，95% CI：0.28～0.69，p=0.0004）（4.3.1.1 項）。さらに，例数は少ないものの，eGFR<30 mL/min/1.73 m^2 の日本人部分集団においても，本剤の治療効果が認められた［CTD 2.7.3_2.1.2.1.2 項］。また，主なベネフィット（6.2 項）で記載した重要な副次評価項目の「全原因入院（初回及び再入院）の発現までの期間」，及び副次評価項目である「腎疾患進行の初回発現までの期間」，「心血管死又は ESKD までの期間」，「ESKD までの初回発現までの期間」では，全体集団と同様，日本人集団でもリスク低下の傾向がみられた（4.3.1.2 項，4.3.1.4 項，4.3.1.5 項，4.3.1.6 項）。なお，「心血管死までの期間」については，両投与群で発現例数が少なく，評価は困難であった（4.3.1.3 項）。腎疾患進行に関する代替エンドポイントとして認められている eGFR の傾きについても，日本人集団は全体集団とおおむね同様の結果が示された（4.3.1.7 項）。

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

日本人集団の安全性評価では，有害事象の発現状況はおおむね全体集団と類似しており，ほとんどの有害事象カテゴリーの発現頻度はエンパグリフロジン群とプラセボ群で大きな違いはみられなかった（5.2 項）。また，日本人集団のすべての有害事象の発現状況からも，新たな安全性の懸念は認められなかった。

以上より，日本人集団における結果は全体集団と同様であり，全体集団におけるベネフィット・リスクの結論は日本人集団にも当てはまる。

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

7. 参考文献

P01-05394 Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of patient-level data. Ann Intern Med. 2001;135(2):73-87. (CTD 5.4-01)

P13-16965 Cherney DZI, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, Lee A, et al. Rena hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. Circulation. 2014;129(5):587-597. (CTD 5.4-02)

P15-09840 Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J of Med. 2015;373(22):2117-2128. (CTD 4.3-01)

P16-06807 Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, Eynatten M von, Mattheus M, et al, EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J of Med. 2016;375(4):323-334. (CTD 5.4-03)

P16-09198 Heerspink HJL, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZI. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms and clinical applications. Circulation. 2016;134(10):752-772. (CTD 5.4-04)

P16-11566 Heise T, Jordan J, Wanner C, Heer M, Macha S, Mattheus M, et al. Pharmacodynamic effects of single and multiple doses of empagliflozin in patients with type 2 diabetes. Clinical Therapeutics. 2016;38(10):2265-2276. (CTD 5.4-05)

P17-07529 Cherney DZI, Zinman B, Inzucchi SE, Koitka-Weber A, Mattheus M, Eynatten M von, et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes and Endocrinology. 2017;5:610-621. (CTD 5.4-06)

P18-07484 Zelniker TA, Braunwald E. Cardiac and renal effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in diabetes: JACC state-of-the-art review. Journal of the Am J Cardiol. 2018;72(15)1845-1855. (CTD 5.4-07)

P18-09763 Wanner C, Heerspink HJL, Zinman B, Inzucchi SE, Koitke-Weber A, Mattheus M, et al, EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and kidney function decline in patients with type 2 diabetes: a slope analysis from the EMPA-REG OUTCOME trial. J Am Soc Nephrol. 2018;29(11):2755-2769. (CTD 5.4-08)

P19-06054 Inker LA, Heerspink HJL, Tighiouart H, Levey AS, Coresh J, Gansevoort RT, et al. GFR slope as a surrogate end point for kidney disease progression in clinical trials: a meta-analysis of treatment effects of randomized controlled trials. J Am Soc Nephrol. 2019;30(9):1735-1745. (CTD 5.4-09)

P19-08399 Perkovic V, Koitka-Weber A, Cooper ME, Schernthaner G, Pfarr E, Woerle HJ, et al. Choice of endpoint in kidney outcome trials: considerations from the EMPA-REG OUTCOME trial. Nephrology Dialysis Transplant. 2020;35(12):2103-2111. (CTD 5.4-10)

P19-10736 Thomson SC, Vallon V. Renal Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter Inhibitors. Am J Cardiol 2019;124(Suppl 1): S28-S35. (CTD 4.3-15)

P20-04404 Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, Fleming J, Mahoney D, Maulion C, et al. Empagliflozin in heart failure: diuretic and cardiorenal effects. Circulation. 2020;142(11):1028-1039. (CTD 5.4-11)

P20-05827 Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, Inker LA, Heerspink HL, Grams ME, et al. Change in albuminuria and GFR as end points for clinical trials in early stages of CKD: a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation in collaboration with

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. Am J Kidney Dis 2020;75(1):84-104. (CTD 5.4-12)

P20-07032 Wanner C, Inzucchi SE, Zinman B, Koitka-Weber A, Mattheus M, George JT, et al. Consistent effects of empagliflozin on cardiovascular and kidney outcomes irrespective of diabetic kidney disease categories: insights from the EMPA-REG OUTCOME trial. Diabetes Obes Metab. 2020;22(12):2335-2347. (CTD 4.3-02)

P20-07681 Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med. 2020;383(15):1413-1424. (CTD 4.3-03)

P20-09106 KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. Kidney Int 2020;984(Suppl): S1-S115. (CTD 5.4-13)

P20-09871 Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Zeller C, Anker SD, Butler J, et al. Cardiac and kidney benefits of empagliflozin in heart failure across the spectrum of kidney function: insights from EMPEROR-reduced. Circulation. 2021;143(4):310-321. (CTD 5.4-14)

P20-10438 Anker SD, Butler J, Filippatos G, Khan MS, Marx N, Lam CSP, et al. Effect of empagliflozin on cardiovascular and renal outcomes in patients with heart failure by baseline diabetes status - results from the EMPEROR-reduced trial. Circulation. 2021;143(4):337-349. (CTD 5.4-15)

P20-10570 Lee MMY, Brooksbank KJM, Wetherall K, Mangion K, Roditi G, Campbell RT, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular volumes in patients with type 2 diabetes, or prediabetes, and heart failure with reduced ejection fraction (SUGAR-DM-HF). Circulation. 2021;143(6):516-525 (CTD 5.4-16)

P20-10664 Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena JA, Garcia-Ropero A, Mancini D, Pinney S, et al, EMPA-TROPISM (ATRU-4) Investigators. Randomized trial of empagliflozin in nondiabetic patients with heart failure and reduced ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2021;77(3): 243-255. (CTD 5.4-17)

P20-10685 McGuire DK, Zinman B, Inzucchi SE, Wanner C, Fitchett D, Anker SD, et al. Effects of empagliflozin on first and recurrent clinical events in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a secondary analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2020;8:949-959. (CTD 5.4-18)

P20-11047 Omar M, Jensen J, Frederiksen PH, Kistorp C, Videbaek L, Poulsen MK, et al. Effect of empagliflozin on hemodynamics in patients with heart failure and reduced ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2020;76(23):2740-2751. (CTD 5.4-19)

P21-00369 Rau M, Thiele K, Hartmann NUK, Schuh A, Altiok E, Moellmann J, et al. Empagliflozin does not change cardiac index nor systemic vascular resistance but rapidly improves left ventricular filling pressure in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study. Cardiovasc Diabetol. 2021;20(1):6. (CTD 5.4-20)

P21-08234 Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2021;385(16):1451-1461. (CTD 4.3-04)

P21-09174 Ferreira JP, Inzucchi SE, Mattheus M, Meinicke T, Steubl D, Wanner C, et al. Empagliflozin and uric acid metabolism in diabetes: a post-hoc analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. Diabetes Obes Metab. 2022;24(1):135-141. (CTD 5.4-21)

P21-10145 Zannad F, EMPEROR-Preserved Executive Committee, Trial Committees, Investigators and Coordinators. EMPEROR-preserved: empagliflozin and outcomes in heart failure with EF >40% and chronic kidney disease. Kidney Week 2021, Ann Mtg of the American Society of Nephrology, Virtual, 04 Nov 2021 - 07 Nov 2021. (CTD 5.4-22)

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

P22-07332 Ferreira JP, Zannad F, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Brueckmann M, et al. Association of empagliflozin treatment with albuminuria levels in patients with heart failure: a secondary analysis of EMPEROR-Pooled. JAMA Cardiol. 2022;7(11):1148-1159. (CTD 5.4-23)

P22-08628 KDIGO Executive Committee. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. Kidney Int. 2022;102(Suppl 5): S1-S127. (CTD 5.4-24)

R02-0327 Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw D de, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2001;345(12):861-869. (CTD 5.4-25)

R02-2101 Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB et al, Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med. 2001; 345(12):851-860. (CTD 5.4-26)

R10-5394 Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med. 2004;351(13):1296-1305. (CTD 5.4-27)

R12-1392 Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009; 150(9):604-612. (CTD 5.4-28)

R13-4387 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2013;3(1):1-150. (CTD 4.3-47)

R13-5085 Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. N Engl J Med. 2013;369(20):1892-1903. (CTD 5.4-29)

R15-5162 Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJG, Chalmers J, Heerspink HJL, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. Lancet. 2012;380(9854):1662-1673. (CTD 4.3-49)

R17-2620 Eckhardt KU, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Köttgen A, Levey AS, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. Lancet 2013;382(9887):158-169. (CTD 4.3-41)

R17-2621 Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet 2010;375(9731):2073-2081. (CTD 4.3-48)

R17-2623 Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. Lancet 2013;382(9888):260-272. (CTD 4.3-44)

R17-2624 Levin A, Tonelli M, Bonventre J, Coresh J, Donner JA, Fogo AB, et al. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. Lancet. 2017;390(10105):1888-1917. (CTD 5.4-30)

R19-1356 Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2019;380(24):2295-2306. (CTD 5.4-31)

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

R19-1388 Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and meta-analysis. Plos One. 2016;11(7):e0158765 (CTD 5.4-32)

R19-2615 Kerr M, Bray B, Medcalf J, O'Donoghue DJ, Matthews B. Estimating the financial cost of chronic kidney disease to the NHS in England. Nephrol Dial Transplant. 2012;27(Suppl 3): III73-80. (CTD 5.4-33)

R19-4218 Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016 - 40 for 195 countries and territories. Lancet 2018;392(10159):2052-2090. (CTD 4.3-42)

R19-4241 GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980 - 2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet 2018;392:1736-1788. (CTD 4.3-43)

R20-2070 Walters TE, Lee G, Spence S, Larobina M, Atkinson V, Antippa P, et al. Acute atrial stretch results in conduction slowing and complex signals at the pulmonary vein to left atrial junction: insights into the mechanism of pulmonary vein arrhythmogenesis. Circ Arrhythmia Electrophysiol. 2014;7(6):1189-1197. (CTD 5.4-34)

R20-2071 Kaseda S, Zipes DP. Contraction-excitation feedback in the atria: a cause of changes in refractoriness. J Am Coll Cardiol. 1988;11(6):1327-36. (CTD 5.4-35)

R20-3706 Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. N Eng J Med. 2020;383(23):2219-2229. (CTD 5.4-36)

R21-1080 Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med. 2020;383(15):1436-1446. (CTD 5.4-37)

R21-1882 Kent S, Schlackow I, Lozano-Kuehne J, Reith C, Emberson J, Haynes R, et al. What is the impact of chronic kidney disease stage and cardiovascular disease on the annual cost of hospital care in moderate-to-severe kidney disease? BMC Nephrol. 2015;16:65. (CTD 5.4-38)

R21-1964 Imai E, Horio M, Watanabe T, Iseki K, Yamagata K, Hara S, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. Clin Exp Nephrol 2009; 13(6):621-630. (CTD 5.4-39)

R21-1965 Evidence-based clinical practice guideline for CKD 2018. https://cdn.jsn.or.jp/data/CKD2018.pdf (access date:21 May 2021); Japanese Society of Nephrology; 2018. (CTD 5.4-40)

R21-4294 Wheeler DC, Stefansson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(1):22-31. (CTD 5.4-41)

R22-0693 Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. N Engl J Med. 2021;385(24):2252-2263. (CTD 5.4-42)

R22-2570 National Institutes of Health. 2021 USRDS annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States: chronic kidney disease. 2021 (CTD 5.4-43)

R22-2595 Heerspink HJL, Jongs N, Chertow GM, Langkilde AM, McMurray JJV, Correa-Rotter R, et al. Effect of dapagliflozin on the rate of decline in kidney function in patients with

Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(11):743-754. (CTD 5.4-44)

R22-4039 Nagai K, Asahi K, Iseki K, Yamagata K. Estimating the prevalence of definitive chronic kidney disease in the Japanese general population. Clin Exp Nephrol. 2021; 25(8):885-892. (CTD 5.4-45)

R22-4117 厚生労働省. 令和 3 年（2021）人口動態統計（確定数）の概況. https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei21/dl/15_all.pdf (access date: 25 Nov 2022); 2022.（CTD 5.4-46）

R22-4118 花房規男，阿部雅紀，常喜信彦，星野純一，菊地勘，後藤俊介ほか. わが国の慢性透析療法の現状（2020 年 12 月 31 日現在）. 透析会誌. 2021;54(12):611-657.（CTD 5.4-47）

R22-4119 和田健彦. CKD の診断の意義と保存期治療戦略. 内科. 2021;128(5):961-964.（CTD 5.4-48）

R22-4176 Yagi N, Shukunobe T, Nishimura S, Mima A. Experience and daily burden of patients with chronic kidney disease not receiving maintenance dialysis or renal transplantation. Advances in Therapy 2022 Nov 29. [Epub ahead of print]; Clin Exp Nephrol 2021; 25:885-892. (CTD 5.4-49)

R22-4201 厚生労働省.令和 2（2020）年度 国民医療費の概況. https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/20/dl/data.pdf (access date: 02 Dec 2022); 2022.（CTD 5.4-50）

R22-4202 日本腎臓学会 CKD 治療における SGLT2 阻害薬の適正使用に関する recommendation（策定 2022 年 11 月 29 日）. https://jsn.or.jp/medic/data/SGLT2_recommendation20221129.pdf (access date: 02 Dec 2022); Japanese Society of Nephrology; 2022.（CTD 5.4-51）

R22-4236 太田圭洋，山川智之，土谷晋一郎，安藤亮一，甲田豊，小林真也ほか. 第 25 回透析医療費実態調査報告. 日透医誌. 2021; 36(3): 512-519（CTD 5.4-52）

R22-4425 United States Renal Data System. End Stage Renal Disease: Chapter 11 International Comparisons. 2022 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2022. https://usrds-adr.niddk.nih.gov/2022/end-stage-renal-disease/11-international-comparisons (access date: 16 Dect 2022); 2022（CTD 5.4-55）