第 2 部 CTD の概要

JAN あるいは販売名：	エンパグリフロジン
剤形・含量：	錠剤・10 mg
文書名：	2.7.2 臨床薬理の概要
文書作成日：	20 November 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 3
1. 背景及び概観 4
2. 個々の試験結果の要約 11
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 12
4. 特別な試験 13
5. 付録 14

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

略号一覧表

AUC	Area under the concentration-time curve	濃度時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎臓病
CL_R	Renal clearance of the analyte	腎クリアランス
C_{max}	Maximum measured concentration of the analyte in plasma	最高血漿中濃度
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
fe	Fraction of the analyte excreted in urine	尿中排泄率
HFpEF	Heart failure with preserved ejection fraction	駆出率が保持された慢性心不全
HFrEF	Heart failure with reduced ejection fraction	駆出率が低下した慢性心不全
NT-proBNP	N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
$t_{1/2}$	Terminal half-life of the analyte	消失半減期
t_{max}	Time from dosing to the maximum concentration of the analyte in plasma	最高血漿中濃度到達時間
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. 背景及び概観

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。

これまでに得られた薬物動態（PK）データを用いて，日本人と外国人の慢性腎臓病（CKD）患者の PK に関して考察するために，エンパグリフロジンを健康成人，2 型糖尿病患者，腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者に投与したときの日本人と外国人における PK の比較，さらに 2 型糖尿病患者にエンパグリフロジン投与時の PK に対するベースライン時における尿中アルブミン/クレアチニン比（UACR）の影響について以下に記載した。

健康成人［CTD1.13.1-01_ジャディアンス錠承認時申請資料第 2 部］

白人（1245-0001 試験）及び日本人（1245-0005 試験）の健康被験者を対象として，単回経口投与後のエンパグリフロジンの PK が評価された（表 1: 1）。エンパグリフロジンの曝露量（$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}）は，日本人の方が白人に比べて 1.2 倍～1.7 倍高かった。エンパグリフロジンの消失半減期及び腎クリアランスは同程度であった。ここでみられた白人と日本人健康被験者の曝露量の違いの一因として，体重の違いが考えられた。1245-0001 試験の白人の平均体重は 81.0 kg で，1245-0005 試験の日本人の平均体重は 62.7 kg であった。

表 1: 1 エンパグリフロジン単回経口投与後の白人及び日本人健康被験者での，エンパグリフロジンの PK パラメータ（平均［%CV］）の比較

パラメータ	10 mg		25 mg		100 mg	
	白人 [a] (n=6)	日本人 [a] (n=6)	白人 [a] (n=6)	日本人 [a] (n=6)	白人 [a] (n=5)	日本人 [a] (n=6)
$AUC_{0-\infty}$	1730	2670	3830	6180	16500	22800
(nmol·h/L)	(21.8)	(10.6)	(21.5)	(13.4)	(14.5)	(25.5)
C_{max}	226	379	505	661	2500	2980
(nmol/L)	(20.4)	(19.4)	(25.9)	(10.4)	(26.7)	(31.2)
t_{max} [b]	1.50	1.50	2.05	2.00	1.00	2.50
(h)	(0.983-2.03)	(1.00-3.00)	(1.00-3.02)	(1.00-4.00)	(0.750-3.00)	(0.750-4.00)
$t_{1/2}$	13.1	9.88	10.2	11.7	10.6	11.6
(h)	(30.9)	(29.7)	(20.9)	(30.1)	(23.5)	(31.9)
fe_{0-72}	18.6	21.3	15.0	22.9	18.0	22.9
（投与量に対する割合［%］）	(13.2)	(14.7)	(16.0)	(16.7)	(23.5)	(17.7)
$CL_{R,0-72}$	41.1	29.9	37.7	34.8	40.7	38.7
(mL/min)	(10.1)	(16.2)	(24.9)	(16.8)	(22.3)	(19.0)

a） 白人のデータは 1245-0001 試験［CTD 1.13.1-01_ジャディアンス®錠承認時申請資料第 5 部_U08-1237］から，日本人のデータは 1245-0005 試験［CTD 1.13.1-01_ジャディアンス®錠承認時申請資料第 5 部 U09-3056］から引用。

b） 中央値（範囲）

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

2 型糖尿病患者［CTD1.13.1-01_ジャディアンス錠承認時申請資料第 2 部］

エンパグリフロジンの PK はさらに，2 型糖尿病患者で外国人（主に白人。黒人，アジア人を 1 名ずつ含む，1245-0004 試験）及び日本人（1245-0015 試験）を対象に評価されている。これらの外国人及び日本人患者を対象とした 4 週間反復投与試験を以下に要約した（表 1: 2）。健康被験者で認められた傾向と同様，日本人患者は外国人患者に比べてエンパグリフロジンの曝露量（$AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$）は 1.3 倍～1.6 倍高かった。ここでも，日本人の平均体重（68.5 kg）が外国人の平均体重（93.1 kg）に比べ低かったことで，薬物の曝露量に認められた違いの一部を説明することができると考えられた。

表 1: 2　エンパグリフロジン反復経口投与後の外国人及び日本人 2 型糖尿病患者でのエンパグリフロジンの PK パラメータ（平均［%CV］）の比較

パラメータ	10 mg		25 mg	
	外国人 [a] (n=16)	日本人 [a] (n=18)	外国人 [a] (n=16)	日本人 [a] (n=17)
$AUC_{\tau,ss}$ (nmol ·h/L)	1870 (15.9)	2610 (16.2)	4740 (21.2)	6460 (21.1)
$C_{max,ss}$ (nmol/L)	259 (24.8)	407 (25.8)	687 (18.4)	869 (30.2)
$t_{max,ss}$ [b] (h)	1.50 (0.983-4.00)	1.50 (0.967-4.00)	1.50 (0.750-3.02)	1.50 (0.967-6.00)
$t_{1/2,ss}$ (h)	13.2 (44.7)	14.3 (38.3)	13.3 (32.6)	18.0 (40.7)
$fe_{0-24,ss}$ （投与量に対する割合［%］）	18.3[c] (25.0)	21.9 (19.2)	17.8 (17.8)	21.4 (24.7)
$CL_{R,\tau,ss}$ (mL/min)	37.0[c] (31.1)	32.0 (27.2)	36.2 (26.3)	31.4 (27.7)

a)　外国人のデータは 1245-0004 試験［CTD 1.13.1-01_ジャディアンス®錠承認時申請資料第 5 部 U09-1970］から，日本人のデータは 1245-0015 試験［CTD 1.13.1-01_ジャディアンス®錠承認時申請資料第 5 部 U10-2326］から引用した。
b)　中央値（範囲）
c)　n=15

腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者［CTD1.13.1-01_ジャディアンス錠承認時申請資料第 2 部］

エンパグリフロジンの PK は，腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者で白人（1245-0012 試験），日本人（1245-0053 試験）を対象に評価されている（1245-0012 試験の高度腎機能障害患者群には 2 型糖尿病を合併していない患者 4 名を含む）。各試験における PK パラメータの記述統計量を以下に要約した（表 1: 3）。腎機能障害の程度ごとに白人と日本人の結果を比較すると，エンパグリフロジンの t_{max}，消失半減期及び腎クリアランスは，おおむね同程度であった。エンパグリフロジンの曝露は用量に比例して増加することから投与量補正した $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} を比較した。健康被験者及び 2 型糖尿病患者で認められた傾向と同様，日本人患者は白人患者に比べてエンパグリフロジンの曝露量（$AUC_{0-\infty,norm}$及び$C_{max,norm}$）は 1.4 倍～1.7 倍高かった。日本人の平均体重（63.30 kg）が白人の平均体重（79.17 kg）に比べ低かったこと及び日本人の平均年齢（65.5 歳）が白人の平均

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

年齢（55.8 歳）に比べて高かったことで，薬物の曝露量に認められた違いの一部を説明することができると考えられた。日本人，白人ともに腎機能障害による C_{max} への大きな影響はみられなかった。また高度腎機能障害を有する日本人 2 型糖尿病患者で，腎機能正常な日本人 2 型糖尿病患者に比べてエンパグリフロジンの曝露量（AUC）は最大 52%上昇し，この結果は，白人腎機能正常及び腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者を対象とした試験でみられた傾向（AUC が最大 66%上昇）と一致しており，腎機能障害がエンパグリフロジンの PK に及ぼす影響には，顕著な人種差がないことが示唆された。

表 1: 3　エンパグリフロジン単回経口投与後の白人及び日本人の腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者でのエンパグリフロジンの PK パラメータ（平均［%CV］）の比較

	正常腎機能		軽度腎機能障害		中等度腎機能障害		高度腎機能障害	
eGFR の範囲	≥90 mL/min/1.73m^2		60 to <90 mL/min/1.73m^2		30 to <60 mL/min/1.73m^2		<30 mL/min/1.73m^2	
	白人 [a]	日本人 [a]	白人 [a]	日本人 [a]	白人 [a]	日本人 [a]	白人 [a]	日本人 [a]
	n=8	n=8	n=9	n=8	n=7	n=8	n=8	n=8
$AUC_{0-\infty,norm}$	212	302	254	389	260	432	354	487
(nmol*h/L/mg)	(16.4)	(14.9)	(20.8)	(14.7)	(25.1)	(9.18)	(17.8)	(40.1)
$C_{max,norm}$	24.8	42.8	30.0	41.1	25.8	40.0	30.4	42.8
(nmol/L/mg)	(23.5)	(18.1)	(29.4)	(34.4)	(37.9)	(26.4)	(31.6)	(42.3)
t_{max} [b]	1.00	2.50	2.50	2.50	2.00	2.50	2.00	3.25
(h)	(1.00-3.00)	(1.00-2.50)	(2.00-4.00)	(1.00-4.00)	(1.50-3.00)	(0.667-6.00)	(0.667-4.00)	(1.00-6.00)
$t_{1/2}$	19.9	19.1	24.6	18.4	23.8	24.3	27.9	19.4
(h)	(58.8)	(56.7)	(84.5)	(33.7)	(87.9)	(39.2)	(76.8)	(44.7)
fe_{0-96}	16.1	19.1 [c]	11.7	16.8 [c]	7.69	14.6	3.64	5.41 [d]
(%)	(26.7)	(16.5)	(36.4)	(19.7)	(70.1)	(27.7)	(36.1)	(45.3)
$CL_{R,0-96}$	28.5	24.1 [c]	18.6	16.4 [c]	11.8	13.2	3.95	4.45 [d]
(mL/min)	(20.5)	(25.3)	(46.9)	(23.8)	(69.6)	(33.3)	(30.6)	(47.4)

eGFR: estimated glomerular filtration rate

a）白人のデータ（エンパグリフロジン 50 mg 投与）は 1245-0012 試験［CTD 1.13.1-01_ジャディアンス®錠承認時申請資料第 5 部 U10-2920］から，日本人のデータ（エンパグリフロジン 25 mg 投与）は 1245-0053 試験［CTD 1.13.1-01_ジャディアンス®錠承認時申請資料第 5 部 U13-1584］から作成した。

b）中央値（範囲）

c）n=7

d）n=6

注：1245-0053 試験において腎不全／末期腎障害患者でのデータは検討されなかったため，1245-0012 試験の腎不全／末期腎機能障害患者の結果は示していない。1245-0012 試験の高度腎機能障害患者群には 2 型糖尿病を合併していない患者 4 名を含む。

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

母集団 PK 解析による PK に及ぼす人種の影響［CTD1.13.1-01_ジャディアンス錠承認時申請資料第 2 部］

母集団 PK 解析から，BMI の違いを考慮した上で，さらに人種はエンパグリフロジンの PK に対し，軽微であるが統計学的に有意な影響を及ぼすことが示唆された。この母集団 PK 解析用データセットの日本人と白人の BMI の中央値はそれぞれ 24.8 kg/m^2 と 31.5 kg/m^2 であった。日本人と白人で BMI を 25 kg/m^2 と同一の値に仮定した場合，白人患者と比較した日本人患者の $AUC_{\tau,ss}$ の変化は+7.15%（95% CI：2.40～11.8%）と小さかった。したがって，人種の影響は，臨床的に問題となるとは考えられなかった。

ベースライン時の UACR の PK への影響

ベースライン時の UACR 区分ごとのトラフ時の血漿中エンパグリフロジン濃度の記述統計量を表 1:4 に要約した。血漿中エンパグリフロジン濃度が測定され，かつベースライン時の UACR が測定された 2 型糖尿病患者を対象とした 3 つの臨床試験（1245-0025, 1245-0029, 1245-0036 試験）を対象とした。エンパグリフロジンの曝露は用量に比例して増加することから，投与量補正したトラフ時の血漿中濃度を比較した。これらの試験には，日本人の PK データが含まれなかったため，外国人でのデータを要約した。投与量補正したトラフ時の血漿中濃度の幾何平均値はベースライン時の UACR が高いグループほど若干高くなる傾向がみられた。しかしながら個人間変動が大きく，UACR グループ間で濃度の分布は重なっており，血漿中濃度の上昇は最大でも 34%であった。さらに，この結果の解釈には，これまでに実施された母集団 PK 解析の結果からエンパグリフロジンの PK に対して統計学的に有意な影響を及ぼすことが認められている「推算糸球体濾過量（eGFR）」及び「人種」というような背景因子に関しても考慮する必要がある。UACR が 300 mg/g 超のグループにおいて eGFR が 45 mL/min/1.73m^2 未満の患者が占める割合は 27.4%であり，UACR が 30 mg/g 未満のグループ（7.2%）に比べて高く，ベースライン時の eGFR 値の中央値は UACR 30 mg/g 未満，30 以上 300 mg/g 以下，300 mg/g 超のグループでそれぞれ 73.2，69.0，57.9 mL/min/1.73m^2 であった。さらにアジア人の割合は UACR が 300 mg/g 超のグループで若干高かった（30 mg/g 未満：19.7%，30 以上 300 mg/g 以下：25.2%，300 mg/g 超：32.2%）［CTD 5.3.5.3-01_c42134099］。

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

表 1: 4 ベースライン時の UACR 区分ごとの投与量補正したトラフ時の血漿中エンパグリフロジン濃度の記述統計量の要約

ベースライン時の UACR	投与量補正したトラフ時の血漿中エンパグリフロジン濃度：$C_{pre,ss,norm}$ (nmol/L/mg)				
	N	gMean	gCV(%)	Median	Minimum-Maximum
< 30 mg/g	1215	3.46	84.4	3.31	(0.0940-82.4)
>=30 and <=300 mg/g	574	3.97	79.8	3.73	(0.268-61.6)
>300 mg/g	241	4.64	98.8	4.36	(0.464-92.5)

注：一名の患者あたり $C_{pre,ss,norm}$ の値が 2 つある場合（例：$C_{pre,ss,norm,84}$ と $C_{pre,ss,norm,364}$），その幾何平均値を $C_{pre,ss,norm}$ とした

引用元：CTD 5.3.5.3-02_c42134097（1245-0025 試験［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839］，1245-0029 試験［CTD 1.13.1-02 ジャディアンス®錠承認事項一部変更承認時申請資料第 5 部 c15156050］，1245-0036 試験［CTD 1.13.1-01_ジャディアンス®錠承認時申請資料第 5 部 U12-1522］のデータより作成）

以上より，ベースライン時の UACR が高い患者では低い患者に比べてやや曝露が高かった程度であり，その理由を少なくとも一部は血漿中濃度が高くなる要因として知られている既知の背景因子（eGFR，人種）で説明できると考えられた。また，先に述べたように，エンパグリフロジンの PK に臨床的に問題となるような人種差はみられていないことを踏まえると，ベースライン時の UACR が PK に及ぼす影響が，外国人と日本人で異なるとは考えにくく，外国人でみられた結果は日本人でもみられると考えられる。

健康成人，腎機能が正常な 2 型糖尿病患者，腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者において日本人と外国人の PK に臨床的に問題となる違いはみられなかった。また，外国人でベースライン時の UACR による PK への大きな影響はみられず，日本人でも同様であると推察された。さらに，これまでに実施された母集団 PK 解析の結果から，BMI，年齢，性別，人種，総蛋白，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，eGFR がエンパグリフロジンの PK に対して統計学的に有意な影響を及ぼすことが認められたが，PK に基づく用量調節は不要であると考えられている［CTD1.13.1-01_ジャディアンス錠承認時申請資料第 2 部］。

よって，日本人と外国人の CKD 患者の PK に大きな違いはないと考えられる。

なお，本結論は CTD2.7.3_4 項に記載の 1245-0137 試験及び CKD 患者に対する本剤の用法・用量の適切性を支持するものである。

さらに，CKD 患者において 2 型糖尿病の合併の有無が本剤の PK に影響を及ぼす可能性について以下に考察する。

上述した通り，これまでに実施された母集団 PK 解析の結果から，BMI，年齢，性別，人種，総蛋白，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，eGFR がエンパグリフロジンの PK に対して統計学的に有意な影響を及ぼすことが示唆されたが，PK に基づく用量調節は不要であると考えられている［CTD 1.13.1-01_ジャディアンス錠承認時申請資料第 2 部］。

CKD 患者における 2 型糖尿病の合併の有無により想定される背景因子（人口統計学的特性及びベースライン時の値）の違いを挙げるために 1245-0137 試験に参加した CKD 患者の背景因子を 2

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

型糖尿病の合併の有無で比較した（表 1: 5）。年齢，体格（体重及び BMI），ベースライン時の UACR, ベースライン時の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）を除いた背景因子に，2 型糖尿病の合併の有無による大きな違いはなかった。2 型糖尿病を合併している CKD 患者は，合併していない患者に比べて年齢は若干（15%）高く，体格は若干大きく（体重は 12%，BMI は 14%），ベースライン時の UACR は 33%低く，ベースライン時の NT-proBNP は 63%高かった。年齢及び体格（体重及び BMI）の若干の違いが PK に及ぼす影響は小さいと考えられた。上述したように，ベースライン時の UACR による PK への大きな影響はみられなかったこと及び UACR の区分ごとの CKD 患者の割合に 2 型糖尿病の合併の有無による大きな違いはなかったことから，ベースライン時の UACR の違いによる PK への影響は大きくないと考えられた。左室駆出率が低下した慢性心不全（HFrEF）患者を対象とした 1245-0121 試験及び左室駆出率が保持された慢性心不全（HFpEF）患者を対象とした 1245-0110 試験においてトラフ時の血漿中エンパグリフロジン濃度と NT-proBNP の間に正の相関が認められているものの弱い相関関係であること［CTD 1.13.1-02_ジャディアンス錠承認事項一部変更承認時資料第 2 部］及び［CTD 5.3.5.3-03_c36415368］，ベースライン時の NT-proBNP の個人間のバラつきが大きいことを考慮すると，ベースライン時 NT-proBNP の PK に及ぼす影響は小さいと推察される。

表 1: 5　1245-0137 試験に参加した CKD 患者の背景因子（人口統計学的特性及びベースライン値）の 2 型糖尿病の合併の有無による比較

Baseline T2DM status	No	Yes
Number of patients, N (%)	3666 (100.0)	2915 (100.0)
Sex, N (%)		
Male	2442 (66.6)	1953 (67.0)
Female	1224 (33.4)	962 (33.0)
Race (summary), N (%)		
White	2121 (57.9)	1738 (59.6)
Asian	1406 (38.4)	959 (32.9)
Black or African American	92 (2.5)	170 (5.8)
Other including mixed race	47 (1.3)	48 (1.6)
Age [years], mean (SD)	59.3 (15.3)	68.3 (9.7)
<65, N (%)	2108 (57.5)	883 (30.3)
<50	1014 (27.7)	126 (4.3)
50 to <65	1094 (29.8)	757 (26.0)
≥65, N (%)	1558 (42.5)	2032 (69.7)
65 to <75	875 (23.9)	1205 (41.3)
≥75	683 (18.6)	827 (28.4)
Smoking status [N (%)]		
Smokes regularly	407 (11.1)	265 (9.1)
No longer smokes regularly	1139 (31.1)	1117 (38.3)
No	2120 (57.8)	1532 (52.6)
Alcohol status [N, (%)]		
Drinks regularly	832 (22.7)	431 (14.8)
No longer drinks regularly	713 (19.4)	684 (23.5)
No	2121 (57.9)	1799 (61.7)

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

1245-0137 試験に参加した CKD 患者の背景因子（人口統計学的特性及びベースライン値）の 2 型糖尿病の合併の有無による比較（続き）

Baseline T2DM status	No	Yes
BMI [kg/m^2], mean (SD)	28.0 (6.0)	31.9 (7.1)
<25, N (%)	1175 (32.1)	428 (14.7)
≥25 to <30, N (%)	1405 (38.3)	884 (30.3)
≥30, N (%)	1079 (29.4)	1594 (54.7)
Body weight [kg], mean (SD)	79.9 (19.4)	89.5 (22.5)
eGFR (CKD EPI) [mL/min/1.73m^2], mean (SD)	38.56 (15.22)	35.62 (13.07)
<30, N (%)	1173 (32.0)	1104 (37.9)
≥30 to <45, N (%)	1593 (43.5)	1328 (45.6)
≥45 to <60, N (%)	555 (15.1)	325 (11.1)
≥60, N (%)	345 (9.4)	158 (5.4)
UACR [mg/g], median (Q1, Q3)	378.65 (61.38, 1040.18)	252.46 (38.64, 1124.53)
Normal (<30), N (%)	695 (19.0)	632 (21.7)
Microalbuminuria (≥30 to ≤300), N (%)	947 (25.8)	915 (31.4)
Macroalbuminuria (>300), N (%)	2024 (55.2)	1368 (46.9)
KDIGO risk category, N (%)		
Low risk	1 (<0.1)	3 (0.1)
Moderately increased risk	169 (4.6)	86 (3.0)
High risk	804 (21.9)	599 (20.5)
Very high risk	2692 (73.4)	2227 (76.4)
NT-proBNP [pg/mL], median (Q1, Q3)	128.5 (55.7, 323.4)	209.6 (89.7, 551.9)
<110, N (%)	1602 (43.7)	898 (30.8)
≥110 to <330, N (%)	1126 (30.7)	921 (31.6)
≥330, N (%)	893 (24.4)	1079 (37.0)

T2DM: type 2 diabetes mellites
BMI: body mass index
eGFR: estimated glomerular filtration rate
UACR: urine albumin to creatinine ratio
KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes
NT-proBNP: N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide
引用元：CTD 5.3.5.1-10_c43335513

さらに，エンパグリフロジンの曝露量（AUC 及び C_{max}）は，2 型糖尿病患者（1245-0002 試験）の方が健康被験者（1245-0001 試験）に比べわずかに高かったものの，t_{max} と $t_{1/2}$ には大きな違いはなく，健康被験者と患者間でエンパグリフロジンの曝露量に認められたわずかな差は，健康被験者を対象とした試験の結果を患者集団に外挿することを制限するものではないと考えられた［CTD1.13.1-01_ジャディアンス錠承認時申請資料第 2 部］。つまり，エンパグリフロジンの PK は両者で大きく変わらないと考えられる。また，HFrEF 患者を対象とした 1245-0121 試験［CTD 1.13.1-02_ジャディアンス錠承認事項一部変更承認時資料第 2 部］及び HFpEF 患者を対象とした 1245-0110 試験［CTD 5.3.5.1-09_1245-0110 試験_c31803238］においても，エンパグリフロジンの曝露量は糖尿病の合併患者と非合併患者で類似していた。

以上より，2 型糖尿病の合併の有無が CKD 患者のエンパグリフロジンの PK に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

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

2. 個々の試験結果の要約

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

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

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

4. 特別な試験

該当なし

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

5. 付録

該当なし