第 2 部 CTD の概要

JAN あるいは販売名：	エンパグリフロジン
剤形・含量：	錠剤 ・ 10 mg
文書名：	2.7.3 臨床的有効性の概要
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 6
1.　背景及び概観 8
1.1　臨床開発プログラムのデザイン 8
1.2　評価項目 10
1.2.1　1245-0137（EMPA-KIDNEY）試験 10
1.2.1.1　主要評価項目（検証的） 10
1.2.1.2　重要な副次評価項目（検証的） 10
1.2.1.3　その他の副次評価項目（探索的） 11
1.2.1.4　その他の有効性評価項目（探索的） 11
1.2.2　1245-0025（EMPA-REG OUTCOME）試験 13
1.3　解析方法 13
1.3.1　1245-0137（EMPA-KIDNEY）試験 13
1.3.1.1　主要評価項目（腎疾患進行の初回発現又は心血管死までの期間） 14
1.3.1.2　重要な副次評価項目 15
1.3.1.2.1　重要な副次評価項目（心不全による初回入院又は心血管死までの期間） 15
1.3.1.2.2　重要な副次評価項目（全原因入院［初回及び再発］の発現までの期間） 16
1.3.1.2.3　重要な副次評価項目（全死因死亡までの期間） 16
1.3.1.3　その他の副次評価項目（探索的） 16
1.3.1.4　その他の評価項目（探索的） 17
1.3.1.5　日本人集団での解析 18
1.3.2　1245-0025（EMPA-REG OUTCOME）試験 18
1.4　患者集団の特性 20
1.4.1　1245-0137（EMPA-KIDNEY）試験 20
1.4.1.1　全体集団の患者特性 20
1.4.1.1.1　患者の内訳 20
1.4.1.1.2　人口統計学的特性及びベースライン特性 22
1.4.1.1.2.1　人口統計学的結果 22
1.4.1.1.2.2　ベースライン特性及びベースライン値 23
1.4.1.1.3　併用薬 25
1.4.1.1.4　治験薬への曝露 25
1.4.1.2　日本人集団の患者特性 27
1.4.1.2.1　患者の内訳（日本人集団） 27
1.4.1.2.2　人口統計学的特性及びベースライン特性（日本人集団） 27
1.4.1.2.2.1　人口統計学的結果 27
1.4.1.2.2.2　ベースライン特性及びベースライン値 28

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

1.4.1.2.3 併用薬（日本人集団）.....30
1.4.1.2.4 治験薬への曝露（日本人集団）.....31
1.4.2 1245-0025（EMPA-REG OUTCOME）試験.....32
1.4.2.1 患者の内訳.....32
1.4.2.2 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性.....33
1.4.2.3 治験薬への曝露.....35
1.4.2.4 日本人集団の患者特性.....35
1.4.2.4.1 患者の内訳.....35
1.4.2.4.2 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性.....35
1.4.2.4.3 治験薬への曝露.....36
2. 個々の試験結果の要約.....37
2.1 1245-0137（EMPA-KIDNEY）試験.....37
2.1.1 全体集団の有効性評価結果.....37
2.1.1.1 主要評価項目：腎疾患進行又は心血管死の初回発現までの期間.....37
2.1.1.1.1 主要評価項目の主解析.....37
2.1.1.1.2 主要評価項目の感度分析.....39
2.1.1.1.3 主要評価項目のサブグループ解析.....39
2.1.1.2 重要な副次評価項目.....43
2.1.1.2.1 重要な副次評価項目：判定された全死因死亡までの期間.....43
2.1.1.2.1.1 判定された全死因死亡までの期間の主解析（検証的）.....43
2.1.1.2.1.2 判定された全死因死亡までの期間の感度分析.....44
2.1.1.2.1.3 判定された全死因死亡までの期間のサブグループ解析.....44
2.1.1.2.2 重要な副次評価項目：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.....45
2.1.1.2.2.1 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主解析（検証的）.....45
2.1.1.2.2.2 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感度分析.....46
2.1.1.2.2.3 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サブグループ解析.....46
2.1.1.2.3 重要な副次評価項目：全原因入院（初回及び再発）の発現までの期間.....46
2.1.1.2.3.1 全原因入院（初回及び再発）の発現までの期間の主解析（検証的）.....47
2.1.1.2.3.2 全原因入院（初回及び再発）の発現までの期間の感度分析.....48
2.1.1.2.3.3 全原因入院（初回及び再発）の発現までの期間のサブグループ解析.....49
2.1.1.3 その他の副次評価項目（探索的）.....49
2.1.1.3.1 腎疾患進行の初回発現までの期間.....49
2.1.1.3.2 判定された心血管死までの期間.....51
2.1.1.3.3 判定された心血管死又は ESKD の初回発現までの期間.....52

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

2.1.1.4 その他の有効性評価項目（探索的）.....54
2.1.1.4.1 その他の腎評価項目.....55
2.1.1.4.1.1 イベント発現までの期間.....55
2.1.1.4.1.2 eGFR の経時変化（MMRM 解析）.....56
2.1.1.4.1.3 eGFR の年間変化率.....57
2.1.1.4.1.4 UACR の経時変化.....61
2.1.1.4.1.5 アルブミン尿の進行（事後解析）.....62
2.1.1.4.2 判定された死因カテゴリー別の死亡までの期間.....63
2.1.1.4.3 判定された主要心血管イベントの初回発現までの期間.....63
2.1.1.4.4 判定された HHF の初回発現までの期間.....64
2.1.1.4.5 糖尿病の新規発症までの期間.....65
2.1.1.4.6 患者報告による痛風の初回発現までの期間.....65
2.1.1.4.7 HbA1c の経時変化.....65
2.1.1.4.8 QoL（EQ-5D）.....71
2.1.2 日本人集団の有効性評価結果.....71
2.1.2.1 主要評価項目：腎疾患進行又は心血管死の初回発現までの期間（日本人集団）.....71
2.1.2.1.1 主要評価項目の主解析（日本人集団）.....71
2.1.2.1.2 主要評価項目のサブグループ解析（日本人集団）.....72
2.1.2.2 重要な副次評価項目（日本人集団）.....75
2.1.2.2.1 重要な副次評価項目：判定された全死因死亡までの期間（日本人集団）.....75
2.1.2.2.1.1 判定された全死因死亡までの期間の主解析（検証的）（日本人集団）.....75
2.1.2.2.1.2 判定された全死因死亡までの期間のサブグループ解析（日本人集団）.....76
2.1.2.2.2 重要な副次評価項目：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（日本人集団）.....76
2.1.2.2.2.1 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主解析（検証的）（日本人集団）.....76
2.1.2.2.2.2 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サブグループ解析（日本人集団）.....78
2.1.2.2.3 重要な副次評価項目：全原因入院（初回及び再発）の発現までの期間（日本人集団）.....78
2.1.2.2.3.1 全原因入院（初回及び再発）の発現までの期間の主解析（検証的）（日本人集団）.....78
2.1.2.2.3.2 全原因入院（初回及び再発）の発現までの期間の感度分析（日本人集団）.....79
2.1.2.2.3.3 全原因入院（初回及び再発）の発現までの期間のサブグループ解析（日本人集団）.....80
2.1.2.3 その他の副次評価項目（探索的）（日本人集団）.....80
2.1.2.3.1 腎疾患進行の初回発現までの期間（日本人集団）.....80

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

2.1.2.3.2 判定された心血管死までの期間（日本人集団） 82
2.1.2.3.3 判定された心血管死又は ESKD の初回発現までの期間（日本人集団） 83
2.1.2.4 その他の有効性評価項目（探索的）（日本人集団） 84
2.1.2.4.1 その他の腎評価項目（日本人集団） 84
2.1.2.4.1.1 イベント発現までの期間 84
2.1.2.4.1.2 eGFR の経時変化（MMRM 解析）（日本人集団） 86
2.1.2.4.1.3 eGFR の年間変化率（日本人集団） 87
2.1.2.4.1.4 UACR の経時変化（日本人集団） 89
2.1.2.4.1.5 アルブミン尿の進行（事後解析）（日本人集団） 90
2.1.2.4.2 判定された死因カテゴリー別の死亡までの期間（日本人集団） 91
2.1.2.4.3 判定された主要心血管イベントの初回発現までの期間（日本人集団） 91
2.1.2.4.4 判定された HHF の初回発現までの期間（日本人集団） 92
2.1.2.4.5 糖尿病の新規発症までの期間（日本人集団） 92
2.1.2.4.6 患者報告による痛風の初回発現までの期間（日本人集団） 93
2.1.2.4.7 HbA1c の経時変化（日本人集団） 93
2.1.2.4.8 QoL（EQ-5D）（日本人集団） 99
2.2 1245-0025（EMPA-REG OUTCOME）試験 99
2.2.1 主要評価項目 99
2.2.2 重要な副次評価項目 101
2.2.3 副次評価項目及びその他の評価項目 102
2.2.3.1 死亡に関連した評価項目 102
2.2.3.2 心筋梗塞に関連した評価項目 103
2.2.3.3 脳卒中に関連した評価項目 104
2.2.3.4 心不全に関連した評価項目 105
2.2.3.5 腎症に関連した評価項目 106
2.2.4 日本人集団の結果 111
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 114
3.1 試験対象集団 114
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 114
3.3 部分集団における結果の比較 114
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 115
5. 効果の持続，耐薬性 124
6. 参考文献 125

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

略号一覧表

ACE (I)	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
ARB	Angiotensin receptor blocker	アンジオテンシン受容体拮抗薬
ARNI	Angiotensin receptor neprilysin blocker	アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬
AUC	Area under the concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BIcDQ	Boehringer Ingelheim custom Drug Query	ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした薬剤検索式
BMI	Body mass index	体格指数
CI	Confidence interval	信頼区間
CAD	Coronary artery disease	冠動脈疾患
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎臓病
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration	-
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	-
CTD	Common Technical Document	コモンテクニカルドキュメント
CV	Cardiovascular	心血管
DBP	Diastolic blood pressure	拡張期血圧
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4	ジペプチジルペプチダーゼ 4
DM	Diabetes Mellitus	糖尿病
DMC	Data Monitoring Committee	データモニタリング委員会
ECG	Electrocardiogram/electrocardiography	心電図
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
eGFR (CKD-EPI)	Glomerular filtration rate estimated by the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration creatinine formula	CKD-EPI 式に基づき算出した推算糸球体濾過量
Empa	Empagliflozin	エンパグリフロジン
EQ-5D	EuroQol 5 dimensions	-
EQ-5D-5L	EuroQol 5 dimensions 5 levels	-
EQ-VAS	EuroQol visual analogue score	-
ESKD	End-stage kidney disease	末期腎不全
FPG	Fasting plasma glucose	空腹時血糖
GLP-1	Glucagon-like peptide 1	グルカゴン様ペプチド 1
gMean	Geometric mean	幾何平均値
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
ITT	Intention-to-treat	-
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes	-
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
MedDRA/J	MedDRA Terminology bundled with Japanese Translation	国際医薬用語集日本語版
MI	Myocardial infarction	心筋梗塞
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

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

NC	Not calculated	-
NT-proBNP	N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide	ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 末端フラグメント
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
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PT	Preferred term	基本語
Pts	Patients	患者
p-y, PY	Patient-years	人・年
Q1	First quartile	第 1 四分位数
Q3	Third quartile	第 3 四分位数
qd	Once daily	1 日 1 回
QoL	Quality of life	生活の質
RAS	Renin-angiotensin system	レニン - アンジオテンシン系
RS	Randomised Set	ランダム割付された集団
RS&I	Random slope and intercept model	-
SBP	Systolic blood pressure	収縮期血圧
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差
SDG	Standard drug groupings	標準薬剤分類
SGLT2	Sodium-dependent glucose co-transporter-2	ナトリウム-グルコース共役輸送担体-2
SMQ	Standardized MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
TIA	Transient ischemic attack	一過性脳虚血発作
TS	Treated Set	治験薬を処方された集団（1245-0137 試験）／治験薬を投与された集団（1245-0025 試験）
UACR	Urine albumin / creatinine ratio	尿中アルブミン／クレアチニン比
UK	United Kingdom	英国
WHO-DD	World Health Organisation-Drug Dictionary	-

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

1. 背景及び概観

1.1 臨床開発プログラムのデザイン

慢性腎臓病（CKD）患者におけるエンパグリフロジンの有効性を評価するための臨床試験として，1245-0137（EMPA-KIDNEY）試験及び 1245-0025（EMPA-REG OUTCOME）試験の 2 試験を評価資料とした。これらの試験の概要を表 1.1: 1 に示す。

表 1.1: 1 有効性を評価した試験

試験番号（実施地域）	試験デザイン	対象	投与群	有効性評価患者数（日本人）	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	腎疾患進行のリスクがある CKD 患者 [1]	Empa 10 mg	3292（292）	腎疾患進行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）	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）			

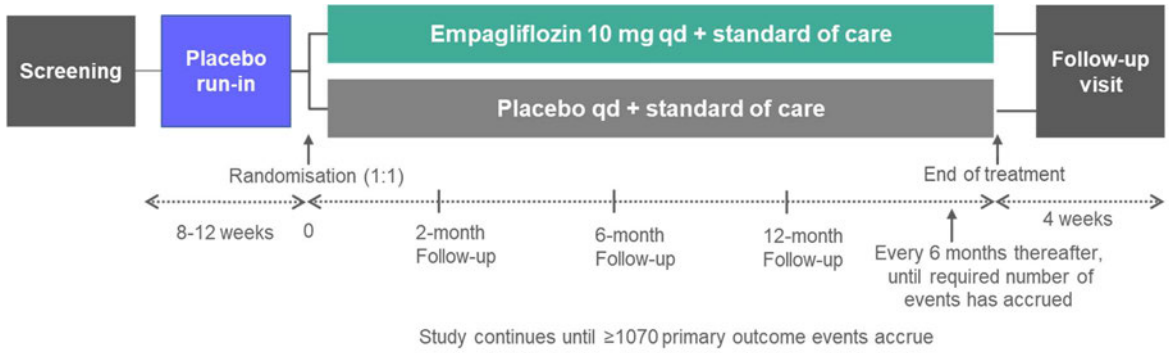
CKD：慢性腎臓病，CTD：コモンテクニカルドキュメント，eGFR：推算糸球体濾過量，Empa：エンパグリフロジン，MACE：主要有害心血管イベント，UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比

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

1245-0137 試験は，主要な第 III 相試験として臨床データパッケージに含めた。本試験は，腎疾患進行のリスクがある CKD 患者（糖尿病合併の有無は問わない）を対象に，エンパグリフロジン 10 mg を 1 日 1 回投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較するために実施された，イベント主導型，国際共同，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較試験であった。

1245-0137 試験の概要として，試験デザインを図 1.1: 1 に，主な選択基準を表 1.1: 2 に示す。なお，選択／除外基準の詳細は治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Section 9.3］を参照。

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



qd：1 日 1 回

図 1.1: 1　　1245-0137（EMPA-KIDNEY）試験の概要

表 1.1: 2　　主な適格基準

- 年齢 18 歳以上（日本では，年齢 20 歳以上）
- 腎疾患進行のリスクのある CKD 患者
  - eGFR（CKD-EPI 式）[1)]　20～<45 mL/min/1.73m^2，又は
  - eGFR（CKD-EPI 式）[1)]　45～<90 mL/min/1.73m^2 かつ UACR ≥200 mg/g（又は尿中蛋白／クレアチニン比≥300 mg/g）
- エンパグリフロジン（又はその他の SGLT2 阻害剤や SGLT1/2 阻害剤）による治療は必要ないと判断され，かつ，そのような治療が不適切ではないと判断された CKD 患者

CKD：慢性腎臓病，CKD-EPI：Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration，eGFR：推算糸球体濾過量，SGLT1：ナトリウム-グルコース共役輸送担体 1，SGLT2：ナトリウム-グルコース共役輸送担体 2，UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比

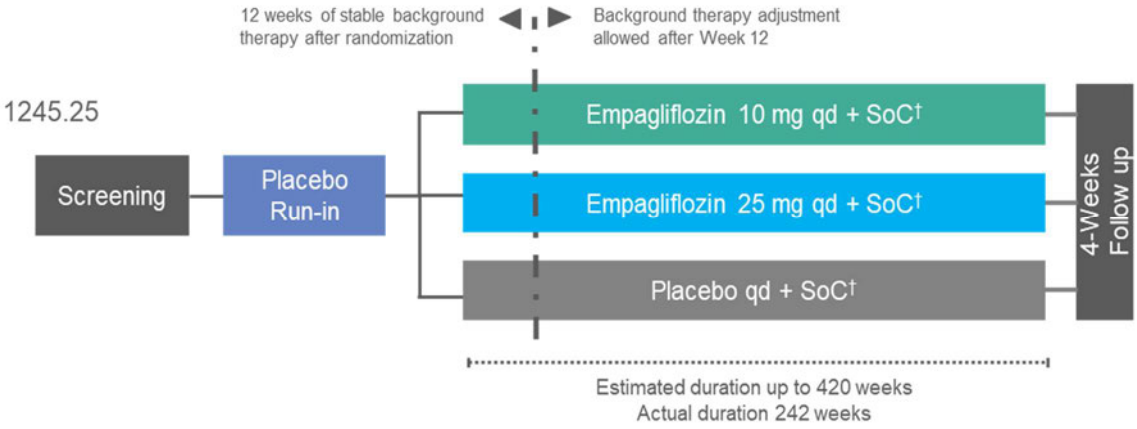
1）　eGFR の推定には，2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration creatinine formula［CTD 5.4-28_R12-1392］を用いた。

注）　糖尿病（種類は問わない）を合併する患者と糖尿病を合併しない患者をそれぞれ全体の 3 分の 1 以上含め，eGFR が 45 mL/min/1.73m^2 を上回る患者の割合は全体の約 3 分の 1 までに制限した。

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試験であり, 主に 1245-0137 試験で用いたエンパグリフロジンの用量設定（10 mg を 1 日 1 回投与）の根拠を説明するため臨床データパッケージに含めた。

1245-0025 試験の概要として，試験デザインを図 1.1: 2 に示す。

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



qd：1 日 1 回，SoC：標準治療

図 1.1: 2　　1245-0025（EMPA-REG OUTCOME）試験の概要

両試験とも，日本の医療機関も参加し，1245-0137 試験では 584 名，1245-0025 試験では 83 名の日本人が有効性評価に含まれた。

本臨床的有効性の概要では，主要な評価結果として 1245-0137 試験の全体集団の有効性評価結果（2.1.1 項）に加えて，日本人集団の有効性評価結果（2.1.2 項）を示した。また，1245-0025 試験の全体集団（2.2.1 項）及び日本人集団（2.2.4 項）の有効性評価結果を示した。

1.2　　評価項目

1.2.1　　1245-0137（EMPA-KIDNEY）試験

1.2.1.1　　主要評価項目（検証的）

以下のいずれかのイベントの初回発現までの期間

- 腎疾患進行（末期腎不全［ESKD］[1)]，推算糸球体濾過量［eGFR］が 10 mL/min/1.73m^2 未満に持続的に低下 [2)]，判定された腎疾患による死亡，又はランダム割付後に eGFR がベースラインから 40%以上持続的に低下 [2)] のいずれか）
- 判定された心血管死

1） ESKD は，維持透析の開始又は腎移植の実施と定義した。

2） eGFR の低下における「持続的」の定義は，以下のいずれかとした。

- 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
- 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

1.2.1.2　　重要な副次評価項目（検証的）

- 判定された心不全による入院（HHF）又は判定された心血管死の初回発現までの期間
- 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

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

- 判定された全死因死亡までの期間

1.2.1.3 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

1.2.1.4 その他の有効性評価項目（探索的）

三次有効性評価項目

- 以下に定義する腎疾患進行の構成要素の初回発現までの期間
  - ESKD，eGFR の持続的な低下（<10 mL/min/1.73m^2），又は判定された腎疾患による死亡
  - ランダム割付後の eGFR が 40%以上持続的に低下
- 以下の期間別の eGFR 年間変化率
  - ベースラインから最終フォローアップ来院まで（全期間の傾き）
  - 2 カ月目の来院から最終フォローアップ来院まで（慢性期の傾き）
- ESKD 又は判定された全死因死亡の初回発現までの期間
- 腎疾患進行又は判定された全死因死亡の初回発現までの期間
- 判定された死因カテゴリー別の死亡までの期間
  - 心血管系死因（冠動脈疾患［心筋梗塞又はその他の冠動脈疾患］，その他の心疾患，脳卒中，その他の心血管系事象，心血管系事象と推定されるもの）
  - 非心血管系死因（腎臓，感染，癌，その他の医学的事象，その他の非医学的事象）
- 主要心血管イベント（判定された心血管死，心筋梗塞，脳卒中，又は HHF の複合と定義）の初回発現までの期間
- ランダム割付のための来院時までに糖尿病非合併の患者における糖尿病の新規発症（臨床的な診断［糖尿病関連の有害事象］，血糖降下薬による治療の開始，又は中央検査機関で測定した糖化ヘモグロビン（HbA1c）≥48 mmol/mol が 1 回以上のいずれかと定義）までの期間。ベースライン時に糖尿病非合併のすべての患者での解析に加えて，「正常血糖」と「前糖尿病」の患者に分けた解析（それぞれ HbA1c <39 mmol/mol［正常血糖］，≥39～<48 mmol/mol［前糖尿病］と定義）も行った。なお，糖尿病関連の有害事象は，国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）version 20.1 の高位グループ語「糖尿病合併症」の基本語（PT），及び高位語「真性糖尿病（亜型を含む）」と定義した。また，血糖降下薬にはインスリン，スルホニル尿素薬，ビグアナイド薬，チアゾリジン薬，アカルボース又はその類似化合物，グリニド薬，グルカゴン様ペプチド 1（GLP-1）受容体作動薬，及びジペプチジルペプチダーゼ 4（DPP-4）阻害薬を含めた。また，ランダム割付のための来院時の糖尿病合併は，糖尿病（種類は問わない）の臨床診断がある（患者報告の糖尿病歴又は糖尿病関連の事象がある），血糖降下薬を使用している，又はベースライン HbA1c が≥48 mmol/mol のいずれかと定義した。

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

- 患者報告による痛風発作（MedDRA/J PT での「痛風」,「痛風性関節炎」又は「痛風結節」と定義）の初回発現までの期間

生化学的有効性評価項目

以下の項目について，エンパグリフロジンの効果をプラセボと比較した。

- ランダム割付，2 カ月，18 カ月，及び最終フォローアップ来院時の尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）
- ランダム割付，2 カ月，18 カ月，及び最終フォローアップ来院時の HbA1c
- 予定された各フォローアップ来院時の eGFR のベースラインからの調整平均変化量
- 最終フォローアップ来院の 4 週後までの期間の eGFR 年間変化率（英国［UK］での生存患者でのサブセット）
- 最終フォローアップ来院の 4 週後の UACR（UK での生存患者でのサブセット）

生活の質（QoL）（EuroQol 5 dimensions［EQ-5D］）

健康関連 QoL の EQ-5D 5 levels（EQ-5D-5L）質問票で評価した，EQ-5D 項目スコア（カテゴリカル値）と EuroQol visual analogue score（EQ-VAS）スコア（連続値）を用いた。

主要評価項目とわずかに条件が異なり，治験実施計画書に定義されていない評価項目（用語の定義は主要評価項目に同じ）

- 以下のいずれかのイベントの初回発現までの期間
  - 腎疾患進行（ESKD，eGFR の持続的な低下［<10 mL/min/1.73m^2］，判定された腎疾患による死亡，又はランダム割付後の eGFR が 50%以上持続的に低下のいずれか）
  - 判定された心血管死
- 以下のいずれかのイベントの初回発現までの期間
  - 腎疾患進行（ESKD，eGFR の持続的な低下［<10 mL/min/1.73m^2］，判定された腎疾患による死亡，又はランダム割付後の eGFR が 57%以上持続的に低下のいずれか）
  - 判定された心血管死
- 腎疾患進行（ESKD，eGFR の持続的な低下［<10 mL/min/1.73m^2］，判定された腎疾患による死亡，又はランダム割付後の eGFR が 50%以上持続的に低下のいずれか）の初回発現までの期間
- 腎疾患進行（ESKD，eGFR の持続的な低下［<10 mL/min/1.73m^2］，判定された腎疾患による死亡，又はランダム割付後の eGFR が 57%以上持続的に低下のいずれか）の初回発現までの期間
- 判定された HHF の初回発現までの期間
- 判定された HHF（初回及び再発）までの期間
- ESKD 又は eGFR の持続的な低下（<10 mL/min/1.73m^2）の初回発現までの期間
- ESKD 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

- eGFR の持続的な低下（<10 mL/min/1.73m^2）の初回発現までの期間

1.2.2 1245-0025（EMPA-REG OUTCOME）試験

主要評価項目（検証的）：

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

重要な副次評価項目（検証的）：

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

その他の副次評価項目（探索的）：

以下に示す各イベントの発現，及び初回発現までの期間

- 無症候性心筋梗塞 [1)]
- 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
- 腎症の悪化又は新規発現 [2)]，網膜光凝固の開始，硝子体出血，又は糖尿病関連の失明のいずれかで定義される微小血管の複合アウトカム

1）心筋梗塞を示唆する症状を伴わない，心電図（ECG）測定結果に基づく無症候性心筋梗塞の新規発現。解析は，ベースライン時に無症候性心筋梗塞又は問題となる心伝達系異常がなく，治験薬投与後の ECG 測定結果が得られた患者を対象とする
2）顕性アルブミン尿の新規発現，血清クレアチニン値がベースライン値の 2 倍かつ eGFR（Modification of diet in renal disease［MDRD］式に基づく）≤45 mL/min/1.73m^2，持続的腎代替療法の開始，又は，腎疾患による死亡，のいずれかと定義

その他の有効性評価項目（探索的）：

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

1.3 解析方法

1.3.1 1245-0137（EMPA-KIDNEY）試験

本試験では，主要評価項目（腎疾患進行又は判定された心血管死のいずれかのイベントの初回発現までの期間）の相対的減少を 18%としたとき，両側有意水準 5%（α=0.05）で検出力が 90%となるために必要なイベント数は少なくとも 1070 件であると算出された。

本試験では中間解析が計画されており，有効性のベネフィットを理由とした早期中止の基準が規定されていた。この規定に従い，ESKD が 150 件発現した時点で中間解析が行われた（上述した 1070 件の主要評価項目の必要イベント数に対して中間解析時点で，58%[624/1070 件]が発現）。

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

中間解析の結果，早期中止の条件を満たしたことから，データモニタリング委員会（DMC）により本試験の早期中止が勧告された。本文書においては，上述の解析を中間解析，中間解析後のフォローアップ来院を含めて実施した解析を最終解析と定義する。

主要評価項目及び 3 つの重要な副次評価項目の解析には階層型検定を適用し，プラセボに対するエンパグリフロジンの優越性を検証した。また，事前に規定した α 消費関数に基づき，最終解析時点までに集積された実際のイベント数に基づいて算出された主要評価項目及び重要な副次評価項目のそれぞれに対する有意水準は，0.0017（両側）及び 0.0290（両側）であった。重要な副次評価項目の解析に対しては Hochberg 法を用いて多重性を調整した。なお，主要評価項目及び 3 つの重要な副次評価項目以外の解析に対しては多重性の調整は行っていないためその解釈は探索的なものとして取り扱うが，記載の便宜上，本文書内では p 値が両側 0.05 を下回っている場合には「有意な」という表現を用いた。

フォローアップ期間におけるイベントの初回発現までの期間を評価するための時間事象分析には，生存時間解析法を用いた。プラセボに対するエンパグリフロジンのハザード比の推定には，投与群及びランダム化の最小化法で用いた因子（年齢，性別，糖尿病合併の有無，eGFR，UACR，及び地理的地域）を共変量として調整した Cox 比例ハザード回帰モデル（以降，用語統一のため「Cox 回帰」とする）を用い，ハザード比の推定値を 95%信頼区間（CI）とともに示した。必要に応じて，累積発現関数及び／又は Kaplan-Meier 曲線を作成した。

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。

連続変数である血圧及び生化学的有効性評価項目の解析は，投与群間の平均値（必要に応じて適切に変換した値）の差を評価した。

また，サブグループ解析に関しては，主要な解析に用いた Cox 回帰モデルと同じモデルに部分集団及び部分集団と投与群の交互作用項を加えたモデルを用いて，ハザード比の推定値を対応する 95% CI 及び部分集団と投与群の交互作用項に対する p 値とともに示した。加えて，ランダム化因子がサブグループ変数と同じである場合，そのランダム化因子は解析モデルから除外した。サブグループ解析において，イベント数が 14 件未満のカテゴリーは解析モデルに含めず，また，カテゴリーが 1 つしか残らなかった場合，その部分集団に対するサブグループ解析は実施しなかった。

1.3.1.1 主要評価項目（腎疾患進行の初回発現又は心血管死までの期間）

主要評価項目の主解析では，ランダム化の最小化法で用いた因子（投与群，年齢，性別，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，及び治験実施施設でのスクリーニング時の UACR，及び地理的地域［北米，ヨーロッパ，日本，その他のアジア地域］）を共変量として調整した Cox 回帰を用いた。ハザード比の推定値を 95% CI とともに示した。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からフォローアップ期間中に得られたすべてのデータ（治験薬の投与中止後のデータを含む観測例［OC-AD］）を使用し，最終フォローアップ来院時よりも後に発生した事象は解析に含めなかった。

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

感度分析として，以下の解析を行った。

- 主解析と同様であるが，eGFR の持続的な低下について中央検査機関で測定した eGFR のみに基づいた Cox 回帰
- 主解析と同様であるが，eGFR の持続的な低下について治験実施施設で測定した eGFR のみに基づいた主解析と同じモデルでの解析
- 共変量として投与群のみを含めた Cox 回帰
- 主要アウトカムの発現がなく，治験終了前に追跡不能となった患者に対して多重補完法を用いた Cox 回帰
- Fine-Gray による競合リスクモデル（非心血管死及び非腎関連死を競合リスクとする）
- 主要アウトカムの発現がなく，治験終了前に追跡不能となった患者に対してガンマ補完法（インピュテーション）を用いた解析
- 主解析と同様であるが，有害事象として新型コロナウイルス感染症 [1)] が報告される 7 日前までのイベントのみを含めた解析
- 主解析と同様であるが，有害事象として新型コロナウイルス感染症が報告される 7 日前まで及び 28 日後からのイベントのみを含めた解析

1）MedDRA の version 20.1 には新型コロナウイルス感染症の有害事象の記録に利用可能な用語がなかったため，用語「Coronavirus test positive（コロナウイルス検査陽性）」，「COVID-19（COVID-19）」及び「Coronavirus pneumonia（コロナウイルス性肺炎）」を追加して使用可能とした。有害事象としての新型コロナウイルス感染症の報告には，Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2（SARS-CoV-2）検査陽性であったすべての患者を含めた。

主要評価項目は，年齢，性別，地理的地域，人種，ベースラインの血圧，ベースラインの体格指数（BMI），病歴，ベースラインの臨床検査値，ランダム割付のための来院時の併用薬についてサブグループ解析を行った。特に重要な部分集団は，糖尿病合併の有無，ベースラインの eGFR，及びベースラインの UACR であった。

1.3.1.2 重要な副次評価項目

主要評価項目に対する統計学的な有意差が示されたため，試験全体の第一種の過誤を制御するため，ランダム割付されたすべての患者の OC-AD を使用して，Hochberg ステップアップ法を用いて重要な副次評価項目の解析を実施した。

1.3.1.2.1 重要な副次評価項目（心不全による初回入院又は心血管死までの期間）

本評価項目では，主要評価項目の解析に準じて同様の解析を実施した。

感度分析として，以下の解析を行った。

- 主解析と同様であるが，共変量として投与群のみを含めた Cox 回帰
- 主要アウトカムの発現がなく，治験終了前に追跡不能となった患者に対して多重補完法を用いた Cox 回帰
- Fine-Gray による競合リスクモデル（非心血管死を競合リスクとする）

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

- 主解析と同様であるが，有害事象として新型コロナウイルス感染症（陽性判定及びコロナウイルスによる肺炎を含む）が報告される 7 日前までのイベントのみを含めた解析
- 主解析と同様であるが，有害事象として新型コロナウイルス感染症が報告される 7 日前まで及び 28 日後からのイベントのみを含めた解析

また，主要評価項目と同様にサブグループ解析を実施した。

1.3.1.2.2 重要な副次評価項目（全原因入院［初回及び再発］の発現までの期間）

解析計画書に詳述のとおり，被験者固有の Frailty によって入院の再発と全死因死亡間の従属関係を考慮したセミパラメトリックモデルの一種である Joint Frailty モデルを用いて全原因入院を解析した。

感度分析として，以下の解析を行った。

- 共変量として投与群のみを含めたセミパラメトリック Joint Frailty モデル
- パラメトリック Joint Gamma-frailty モデル
- 主解析と同様であるが，有害事象の新型コロナウイルス感染症による入院を除外した解析

また，主要評価項目と同様にサブグループ解析を実施した。

1.3.1.2.3 重要な副次評価項目（全死因死亡までの期間）

本評価項目では，主要評価項目の解析に準じて同様の解析を実施した。

感度分析としては，以下の解析を行った。

- 主解析と同様であるが，共変量として投与群のみを含めた Cox 回帰
- イベントの発現がなく，治験終了前に追跡不能となった患者に対して多重補完法を用いた Cox 回帰
- 主解析と同様であるが，有害事象として新型コロナウイルス感染症（陽性判定及びコロナウイルスによる肺炎を含む）が報告される 7 日前までのイベントのみを含めた解析
- 主解析と同様であるが，有害事象として新型コロナウイルス感染症が報告される 7 日前まで及び 28 日後からのイベントのみを含めた解析

また，主要評価項目と同様にサブグループ解析を実施した。

1.3.1.3 その他の副次評価項目（探索的）

その他の副次評価項目については，主要評価項目と同様の解析を実施した。ただし，これらの項目について多重性を調整した仮説検定は行っておらず，主要評価項目や重要な副次評価項目の解析の補足的な解析と位置づけた。すべてのその他の副次評価項目は，ランダム割付されたすべての患者からフォローアップ期間中に得られたすべてのデータ（OC-AD）を使用して解析した。

腎疾患進行の初回発現までの期間及び判定された心血管死までの期間について，主要評価項目と同様のサブグループ解析を実施した。重要な部分集団である糖尿病合併の有無，ベースラインの eGFR，ベースラインの UACR の部分集団については，判定された心血管死又は ESKD の初回発現までの期間についても解析した。

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

1.3.1.4 その他の評価項目（探索的）

三次有効性評価

特に記載のない場合は，ランダム割付されたすべての患者からフォローアップ期間中に得られたすべてのデータ（OC-AD）を使用して以下の方法で解析した。

評価項目までの期間：

主要評価項目と同様の方法で解析を実施した。

eGFR の年間変化率：

eGFR の年間変化率は, 以下の期間のそれぞれに対して, 中央検査機関で測定したすべての eGFR データ（ESKD 発現後に測定されたデータを除く）を用い，主要評価項目の解析に用いた共変量と同じ共変量で調整した shared parameter model により解析した。

- ベースラインから最終フォローアップ来院まで（以下，全期間の傾き）
- 2 カ月目の来院から最終フォローアップ来院まで（以下，慢性期の傾き）

主要評価項目と同様のサブグループ解析，及び別途計画された以下の感度解析も行った。

- 主解析と同様であるが，治験薬投与中の患者のデータ（治験薬投与中の観測例［OC-OT］）のみを使用した解析
- Random Slope and Intercept（RS&I）モデルを用い，ESKD 又は死亡による潜在的な情報のある打ち切りを考慮しない解析。全期間の傾き及び慢性期の傾きのそれぞれについて OC-AD 及び OC-OT を用いて解析した。
- 主解析と同様であるが，治験実施施設で測定した eGFR を用いた解析。全期間の傾き及び慢性期の傾きのそれぞれについて OC-AD 及び OC-OT を用いて解析した。

RS&I モデルを用いて, 全期間の傾き及び慢性期の傾きに対する治験薬の投与終了の影響を評価する探索的解析も行った。本解析は治験薬の投与終了後の eGFR データ（最終フォローアップ来院の 4 週間後，又は完全に投与を中止した場合はそれ以前に測定）が得られた UK の患者でのみ実施した。治験実施施設で測定されたデータのみを使用し，治験薬投与終了後最初の測定値は除外した。投薬終了後の値と投薬中の値と区別するため, 解析モデルに時間に関連する因子を含め, リバウンド効果を推定した。

生化学的有効性評価

UACR，HbA1c，及び eGFR の各臨床検査項目のベースラインからの変化を，混合反復測定効果モデル（MMRM）アプローチにより評価した。治療効果は，投与群間での平均スコアの差の平均値の推定値で表し，また，対応する 95% CI 及び p 値も示した。主解析にはランダム割付されたすべての患者からフォローアップ期間中に得られたすべてのデータを使用し，治験薬を投与したす

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

べての患者から得られたデータについての解析及びサブグループ解析も行った。詳細は治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Section 9.7.1.3.3］を参照。

QoL

ランダム割付されたすべての患者から得られた 5 つの EQ-5D 項目スコア（カテゴリカル値）と EQ-VAS スコア（連続値）を記述的に要約した。

1.3.1.5 日本人集団での解析

日本人集団の解析における日本人は，日本の治験実施施設で登録され，かつ人種がアジア人である患者と定義した。日本人集団の解析は，特に断りのない限り全体集団で行った解析を日本人集団に当てはめることにより行った（サブセット解析）。

1.3.2 1245-0025（EMPA-REG OUTCOME）試験

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

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

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

主要評価項目の主解析は，投与群（10 mg 群及び 25 mg 群を統合したエンパグリフロジン統合群又はプラセボ群），年齢，性別，ベースラインの HbA1c カテゴリー（<8.5%又は≥8.5%），ベースラインの BMI カテゴリー（<30 又は≥30 kg/m^2），ベースラインの腎機能カテゴリー（正常：eGFR ≥90 mL/min，軽度障害：60 mL/min≤ eGFR ≤89 mL/min，中等度障害：30 mL/min≤ eGFR ≤59 mL/min），及び地理的地域（北米［オーストラリア及びニュージーランドを含む］，ラテンアメリカ，ヨーロッパ，アフリカ，アジア）を因子とする Cox 比例ハザード回帰モデルを用いて，用量統合したエンパグリフロジンとプラセボを比較した。主解析は，治験薬を投与された集団（Treated Set［TS］）に対して実施した。ITT の原則に従い，治験の完了までに認められたすべてのイベントを解析に含め，ランダム割付された投与群で解析した。重要な副次評価項目及びその他の副次評価項目は，主要評価項目と同じ因子を含めた Cox 比例ハザード回帰モデルを用いて解析した。

主要評価項目及び関連するアウトカムイベントの解析は，さらに，治験薬の最終投与から 30 日後まで又は各患者の追跡期間の終了時（いずれか早い方）までに発現したイベントのみを含めて，

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

TS 及び On-treatment Set を対象として行った。On-treatment set には，治験薬の総投与期間が 30 日以上の患者を含めた（図 1.3.2: 1）。また，主要評価項目の解析は，治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）でも行った。これらの解析では，用量統合したエンパグリフロジンとプラセボの比較，及び個々のエンパグリフロジン用量とプラセボの比較を行った。エンパグリフロジンの 2 用量とプラセボを 1 つのモデル内で検討した。Kaplan-Meier 推定値と，競合リスクとして非心血管死で補正した累積発現関数推定値を算出した。

副次評価項目とその他の探索的な心血管系及び微小血管評価項目は，主解析と同様な Cox 比例ハザードモデルを用いて TS を対象に解析した。重要な副次評価項目以外のすべての副次評価項目などは探索的なものであり，多重仮説検定の補正を行わなかった。しかしながら，記載の便宜上，本文書内では p 値が片側 0.025 を下回っている場合には「有意な」という表現を用いた。

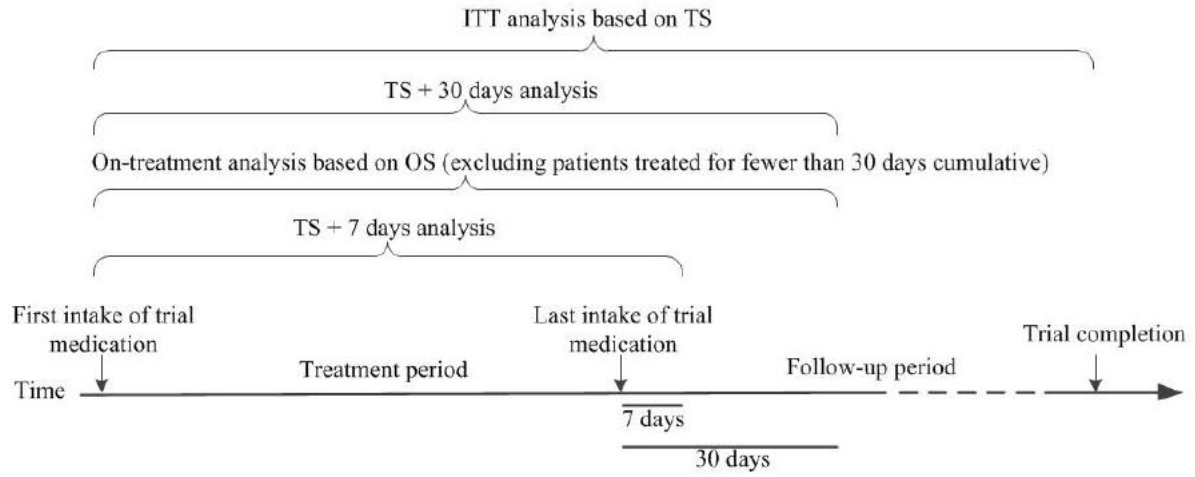


図 1.3.2: 1　　Treated Set 及び On-treatment Set に基づく解析（1245-0025 試験）

解析方法の詳細は，治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Section 9.7］を参照。

日本人集団での解析

日本人集団の解析における日本人は，日本の治験実施施設で登録され，かつ人種がアジア人である患者と定義した。また，東アジア（香港，日本，台湾，及び韓国）の治験実施施設で登録され，かつ人種がアジア人である患者を東アジア人と定義した。日本人集団，東アジア人集団，アジア人集団の解析は，全体集団で行った解析をそれらの集団に当てはめることにより行った（サブセット解析）。

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

1.4 患者集団の特性

1.4.1 1245-0137（EMPA-KIDNEY）試験

1.4.1.1 全体集団の患者特性

1.4.1.1.1 患者の内訳

本試験は，北米，ヨーロッパ，及びアジアの各地域から計 8 カ国で実施された多施設共同試験であった（表 1.4.1.1.1: 1）。

表 1.4.1.1.1: 1 地理的地域別のランダム割付された患者数（1245-0137 試験）－Screened Set（全体集団）

Geographical region	Patients screened	Patients randomised
Total	8228 (100.0)	6581 (100.0)
North America	2306 (28.0)	1717 (26.1)
United States	1660 (20.2)	1229 (18.7)
Canada	646 (7.9)	488 (7.4)
Europe	3364 (40.9)	2648 (40.2)
Germany	1555 (18.9)	1269 (19.3)
United Kingdom	1514 (18.4)	1133 (17.2)
Italy	295 (3.6)	246 (3.7)
Japan	637 (7.7)	584 (8.9)
Other Asia	1921 (23.3)	1632 (24.8)
China	1195 (14.5)	986 (15.0)
Malaysia	726 (8.8)	646 (9.8)

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.1.1: 4

患者は，年齢，性別，糖尿病合併の有無，eGFR 及び UACR（ともに治験実施施設でのスクリーニング時の測定結果に基づく），及び地理的地域について投与群間で均衡がとれるように，最小化法を用いてランダム割付された。ただし，最小化法のエラーにより，20[redacted]年[redacted]以降の登録患者はすべて地理的地域が北米としてランダム割付されていた［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.1.1: 3］。したがって，主解析モデルでは最小化法による地理的地域ではなく，患者の実際の地理的地域を用いた［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Section 9.8.2］。

登録患者 8228 名のうち，1647 名がランダム割付されず，最も多かった理由はスクリーニング時の検査結果不適格であった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.1.1: 2］。ランダム割付された患者 6581 名のうち，死亡した 315 名を含む 6540 名（99.4%）が試験を完了した。治験薬が投与された 6581 名の患者のうち，1598 名（24.3%）が治験薬の投与を中止した（死亡した患者を含む）。治験薬の投与を中止した主な理由は有害事象（7.3%）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載されていなかったことによる中止）であった（表 1.4.1.1.1: 2）。

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

表 1.4.1.1.1: 2　患者の内訳（1245-0137 試験）－Screened Set（全体集団）

	Placebo N (%)	Empa 10 mg N (%)	Total N (%)
Screened			8228
Randomised	3289 (100.0)	3292 (100.0)	6581(100.0)
Completed trial or died[1)]	3271 (99.5)	3269 (99.3)	6540 (99.4)
Died	167 (5.1)	148 (4.5)	315 (4.8)
Prematurely discontinued trial	18 (0.5)	23 (0.7)	41 (0.6)
Lost to follow-up[2)]	9 (0.3)	9 (0.3)	18 (0.3)
Consent withdrawn	9 (0.3)	14 (0.4)	23 (0.3)
Treated	3289(100.0)	3292(100.0)	6581(100.0)
Completed treatment	2445(74.3)	2538 (77.1)	4983 (75.7)
Prematurely discontinued study medication	844 (25.7)	754 (22.9)	1598 (24.3)
Study drug stopped, reason missing[3)]	335 (10.2)	294 (8.9)	629 (9.6)
Adverse event	247 (7.5)	236 (7.2)	483 (7.3)
Serious fatal events	129 (3.9)	120 (3.6)	249 (3.8)
Non-fatal events	118 (3.6)	116 (3.5)	234 (3.6)
Other reason	262 (8.0)	224 (6.8)	486 (7.4)
Participant wishes	88 (2.7)	68 (2.1)	156 (2.4)
Doctor advice	38 (1.2)	40 (1.2)	78 (1.2)
Participant concerned about study treatment	23 (0.7)	28 (0.9)	51 (0.8)
Contraindicated drug started	32 (1.0)	18 (0.5)	50 (0.8)
Cannot attend clinic because moving out of the area	15 (0.5)	9 (0.3)	24 (0.4)
Cannot attend clinic because of personal problems	8 (0.2)	16 (0.5)	24 (0.4)
Other[4)]	58 (1.8)	45 (1.4)	103 (1.6)

Empa：エンパグリフロジン
1)　主要イベントが発現した患者，又は試験終了若しくは死亡までに主要評価項目が追跡された患者
2)　主要評価項目の追跡が完全ではなかった患者
3)　投与中止の記録日が最終フォローアップ来院の 1 日より前の患者は治験薬投与中止例とした。
4)　Total 欄の患者数が 20 例未満のカテゴリーを含む。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.1.1: 1

適切な医学的治療を行うため又は患者の安全性を確保するために，患者の実際の投与群を知る必要が生じた場合は，治験担当医師は割り付けられた治験薬について緊急時の盲検解除を求めることが可能であった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Section 9.4.1.5.2］。本試験中，3 名の治験薬コードが治験担当医師により開鍵され，理由は有害事象（患者#900036356）及びその他の理由（患者#900005445 及び患者#900025652）であった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.2.1_Listing 3］。

新型コロナウイルス感染症パンデミックが来院及び治験薬の供給に及ぼす影響

本試験では，ランダム割付された患者 6581 名のうち，2828 名は新型コロナウイルス感染症パンデミック前の割付例，3753 名は新型コロナウイルス感染症パンデミック後の割付例であった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.1.1: 5］。なお，新型コロナウイルス感染症パンデミックによる患者登録の一時停止及び再開の時期は［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験

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

_c43233288_Section 9.8.3］，新型コロナウイルス感染症パンデミックに関連する治験薬の服薬遵守に関する情報は［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Section 10.6］を参照。

1.4.1.1.2 人口統計学的特性及びベースライン特性

本試験でランダム割付された患者集団（Randomised Set［RS］）の人口統計学的特性，ベースライン特性，病歴，及び併用薬の使用状況は投与群間で均衡がとれていた。詳細を以降の項に記載する。ベースラインはランダム割付された日又はそれ以前に得られた利用可能な最後の測定値と定義した。

1.4.1.1.2.1 人口統計学的結果

患者の約 3 分の 2（66.8%）は男性であった。58.6 %が白人であり，65 歳以上は 54.6%，75 歳以上は 22.9%であった（表 1.4.1.1.2.1: 1）。

表 1.4.1.1.2.1: 1 人口統計学的結果（1245-0137 試験）－RS（全体集団）

	Placebo	Empa 10 mg	Total
Number of patients, N (%)	3289 (100.0)	3292 (100.0)	6581 (100.0)
Sex, N (%)			
Male	2196 (66.8)	2199 (66.8)	4395 (66.8)
Female	1093 (33.2)	1093 (33.2)	2186 (33.2)
Race (summary), N (%)			
White	1920 (58.4)	1939 (58.9)	3859 (58.6)
Asian	1183 (36.0)	1182 (35.9)	2365 (35.9)
Black or African American	134 (4.1)	128 (3.9)	262 (4.0)
Other including mixed race	52 (1.6)	43 (1.3)	95 (1.4)
Ethnicity[1)] , N (%)			
Not Hispanic/Latino	723 (22.0)	708 (21.5)	1431 (21.7)
Hispanic/Latino	119 (3.6)	103 (3.1)	222 (3.4)
Region, N (%)			
North America	873 (26.5)	844 (25.6)	1717 (26.1)
Europe	1304 (39.6)	1344 (40.8)	2648 (40.2)
Japan	292 (8.9)	292 (8.9)	584 (8.9)
Other Asia	820 (24.9)	812 (24.7)	1632 (24.8)
Age [years], mean (SD)	63.3 (13.9)	63.4 (13.9)	63.3 (13.9)
<65, N (%)	1493 (45.4)	1498 (45.5)	2991 (45.4)
<50	579 (17.6)	561 (17.0)	1140 (17.3)
50 to <65	914 (27.8)	937 (28.5)	1851 (28.1)
≥65, N (%)	1796 (54.6)	1794 (54.5)	3590 (54.6)
65 to <75	1041 (31.7)	1039 (31.6)	2080 (31.6)
≥75	755 (23.0)	755 (22.9)	1510 (22.9)
Smoking status [N (%)]			
Smokes regularly	350 (10.6)	322 (9.8)	672 (10.2)
No longer smokes regularly	1125 (34.2)	1131 (34.4)	2256 (34.3)
No	1814 (55.2)	1838 (55.8)	3652 (55.5)

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

表 1.4.1.1.2.1: 1　人口統計学的結果（1245-0137 試験）－RS（全体集団）（続き）

	Placebo	Empa 10 mg	Total
Alcohol status [N, (%)]			
Drinks regularly	644 (19.6)	619 (18.8)	1263 (19.2)
No longer drinks regularly	671 (20.4)	726 (22.1)	1397 (21.2)
No	1974 (60.0)	1946 (59.1)	3920 (59.6)

Empa：エンパグリフロジン，SD：標準偏差
1)　民族は米国及びカナダの治験実施施設でのみ記録した。
データが得られなかった患者は集計に含めていない。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.1.4: 1

1.4.1.1.2.2　ベースライン特性及びベースライン値

ベースラインの eGFR の平均値は 37.25（標準偏差［SD］14.38）mL/min/1.73m^2 であった。患者の 34.6% は eGFR が <30 mL/min/1.73m^2，44.4% は 30 ～ <45 mL/min/1.73m^2，13.4% は 45 ～ <60 mL/min/1.73m^2，7.6%は≥60 mL/min/1.73m^2 であった。UACR の中央値は 327.08 mg/g（第 1 四分位数［Q1］，第 3 四分位数［Q3］：48.31，1061.55）であり，UACR 正常は 20.2%，微量アルブミン尿は 28.3%，顕性アルブミン尿は 51.5%の患者にみられた。糖尿病非合併の患者は 54.2%，2 型糖尿病合併は 44.3%，1 型糖尿病合併は 1.0%であり，0.5%の患者は糖尿病合併の有無が不明又は記録なしであった。腎疾患の主因は糖尿病（30.9%）であり，次いで糸球体疾患（25.4%），高血圧性／腎血管性疾患（22.0%）であった。患者の約 4 分の 1（26.8%）が心血管疾患の病歴，10.0%が心不全の病歴を有していた（表 1.4.1.1.2.2: 1）。

表 1.4.1.1.2.2: 1　ベースライン特性（1245-0137 試験）－RS（全体集団）

	Placebo	Empa 10 mg	Total
Number of participants, N (%)	3289 (100.0)	3292 (100.0)	6581 (100.0)
eGFR [mL/min/1.73m^2], mean (SD)	37.20 (14.35)	37.31 (14.41)	37.25 (14.38)
<30, N (%)	1149 (34.9)	1128 (34.3)	2277 (34.6)
≥30 to <45, N (%)	1455 (44.2)	1466 (44.5)	2921 (44.4)
≥45 to <60, N (%)	438 (13.3)	442 (13.4)	880 (13.4)
≥60, N (%)	247 (7.5)	256 (7.8)	503 (7.6)
UACR [mg/g], median (Q1, Q3)	324.09 (53.09, 1063.04)	329.90 (46.23, 1061.00)	327.08 (48.31, 1061.55)
Normal (<30), N (%)	663 (20.2)	664 (20.2)	1327 (20.2)
Microalbuminuria (≥30 to ≤300), N (%)	936 (28.5)	926 (28.1)	1862 (28.3)
Macroalbuminuria (>300), N (%)	1690 (51.4)	1702 (51.7)	3392 (51.5)
KDIGO risk category, N (%)			
Low risk	2 (0.1)	2 (0.1)	4 (0.1)
Moderately increased risk	115 (3.5)	140 (4.3)	255 (3.9)
High risk	712 (21.6)	691 (21.0)	1403 (21.3)
Very high risk	2460 (74.8)	2459 (74.7)	4919 (74.7)
NT-proBNP [pg/mL], median (Q1, Q3)	158.7 (67.9, 417.6)	162.3 (69.9, 422.8)	160.8 (69.1, 419.8)
<110, N (%)	1257 (38.2)	1243 (37.8)	2500 (38.0)
≥110 to <330, N (%)	1023 (31.1)	1024 (31.1)	2047 (31.1)
≥330, N (%)	977 (29.7)	995 (30.2)	1972 (30.0)

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

表 1.4.1.1.2.2: 1　ベースライン特性（1245-0137 試験）－RS（全体集団）（続き）

	Placebo	Empa 10 mg	Total
HbA1c [mmol/mol], mean (SD)	45.0 (13.7)	45.0 (13.5)	45.0 (13.6)
<39, N (%)	1351 (41.1)	1329 (40.4)	2680 (40.7)
≥39 to <48, N (%)	893 (27.2)	931 (28.3)	1824 (27.7)
≥48, N (%)	989 (30.1)	974 (29.6)	1963 (29.8)
Haematocrit [%], mean (SD)	39.1 (5.1)	39.1 (5.1)	39.1 (5.1)
<37, N (%)	907 (27.6)	900 (27.3)	1807 (27.5)
≥37 to < 41, N (%)	940 (28.6)	946 (28.7)	1886 (28.7)
≥41, N (%)	1115 (33.9)	1124 (34.1)	2239 (34.0)
SBP [mmHg], mean (SD)	136.6 (18.4)	136.4 (18.2)	136.5 (18.3)
<130, N (%)	1204 (36.6)	1184 (36.0)	2388 (36.3)
≥130 to <145, N (%)	1057 (32.1)	1122 (34.1)	2179 (33.1)
≥145, N (%)	1028 (31.3)	986 (30.0)	2014 (30.6)
DBP [mmHg], mean (SD)	78.1 (11.9)	78.1 (11.7)	78.1 (11.8)
<75, N (%)	1278 (38.9)	1284 (39.0)	2562 (38.9)
≥75 to <85, N (%)	1030 (31.3)	1018 (30.9)	2048 (31.1)
≥85, N (%)	981 (29.8)	990 (30.1)	1971 (29.9)
BMI [kg/m^2], mean (SD)	29.8 (6.9)	29.7 (6.7)	29.8 (6.8)
<25, N (%)	814 (24.7)	789 (24.0)	1603 (24.4)
≥25 to <30, N (%)	1134 (34.5)	1155 (35.1)	2289 (34.8)
≥30, N (%)	1334 (40.6)	1339 (40.7)	2673 (40.6)
Waist circumference [cm], mean (SD)	102.7 (17.1)	102.9 (17.3)	102.8 (17.2)
Hip circumference [cm], mean (SD)	107.3 (14.8)	107.4 (14.8)	107.4 (14.8)
Baseline diabetes status[1)] , N (%)			
Non-diabetic	1786 (54.3)	1778 (54.0)	3564 (54.2)
Diabetic	1503 (45.7)	1514 (46.0)	3017 (45.8)
Type 1 DM	34 (1.0)	34 (1.0)	68 (1.0)
Type 2 DM	1455 (44.2)	1460 (44.3)	2915 (44.3)
Other/Unknown	14 (0.4)	20 (0.6)	34 (0.5)
Time since DM diagnosis [years], N (%)			
≤1	38 (1.2)	38 (1.2)	76 (1.2)
>1 to <5	136 (4.1)	148 (4.5)	284 (4.3)
≥5 to 10	248 (7.5)	252 (7.7)	500 (7.6)
>10	1038 (31.6)	1026 (31.2)	2064 (31.4)
Primary cause of kidney disease, N (%)			
Diabetic	1013 (30.8)	1021 (31.0)	2034 (30.9)
Glomerular	816 (24.8)	853 (25.9)	1669 (25.4)
Hypertensive/renovascular	739 (22.5)	706 (21.4)	1445 (22.0)
Other/unknown	721 (21.9)	712 (21.6)	1433 (21.8)
Prior CV disease[2)] , N (%)	903 (27.5)	859 (26.1)	1762 (26.8)
Myocardial infarction	350 (10.6)	351 (10.7)	701 (10.7)
Heart failure	333 (10.1)	323 (9.8)	656 (10.0)
Peripheral arterial disease	226 (6.9)	244 (7.4)	470 (7.1)
Stroke	215 (6.5)	189 (5.7)	404 (6.1)
Transient ischaemic attack	180 (5.5)	152 (4.6)	332 (5.0)

BMI：体格指数，CV：心血管，DBP：拡張期血圧，DM：糖尿病，eGFR：推算糸球体濾過量，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 末端フラグメント，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数，SBP：収縮期血圧，SD：標準偏差，UACR：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

ベースラインの臨床検査値はすべて中央検査機関で測定した（治験実施施設で測定したヘマトクリットを除く）。eGFR 及び UACR について中央検査機関で測定したベースラインのデータがない場合，治験実施施設での測定データを用いた。
データが得られなかった患者は集計に含めていない。

1) ベースラインの糖尿病合併の有無は，患者報告による病歴，糖尿病関連の有害事象，血糖降下薬の使用，又はベースラインの HbA1c が≥48 mmol/mol に基づき定義した。患者報告による病歴で糖尿病の種類が記録されていない場合，又は糖尿病のデータが患者報告による病歴に基づくものではない場合は，2 型糖尿病とした。
2) ベースラインでの疾患の有無は，患者報告による病歴で記載されている場合，又はプラセボ導入期での有害事象として認められた場合を「疾患あり」とした。

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.1.4: 2～6

1.4.1.1.3 併用薬

ベースラインでの併用薬の使用状況は投与群間で均衡がとれていた［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.1.4: 7］。多くの患者がベースラインでレニン - アンジオテンシン系（RAS）阻害薬を使用しており，使用割合は全体で 85.2%であった（表 1.4.1.1.3: 1）。

表 1.4.1.1.3: 1 ベースラインでの重要な併用薬（1245-0137 試験）－RS（全体集団）

	Placebo	Empa 10 mg	Total
Number of participants	3289 (100.0)	3292 (100.0)	6581 (100.0)
RAS-inhibitors, N (%)	2783 (84.6)	2821 (85.7)	5604 (85.2)
Diuretics, N (%)	1452 (44.1)	1358 (41.3)	2810 (42.7)
Beta-blockers, N (%)	1362 (41.4)	1392 (42.3)	2754 (41.8)
Drugs used in diabetes, N (%)	1332 (40.5)	1340 (40.7)	2672 (40.6)

ACEI：アンジオテンシン変換酵素阻害薬，ARB：アンジオテンシン受容体拮抗薬，ARNI：アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬，BIcDQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした薬剤検索式，Empa：エンパグリフロジン，RAS：レニン - アンジオテンシン系，SDG：標準薬剤分類，WHO-DD：World Health Organisation-Drug Dictionary
RAS 阻害薬は WHO-DD SDG の ACEI，ARB，及びレニン阻害薬，BIcDQ の ARNI と定義した。
β 遮断薬，利尿薬，及び糖尿病薬はユーザー定義の「Drugsam」コーディング辞書を用いて定義した。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.1.4: 9

1.4.1.1.4 治験薬への曝露

最終フォローアップ来院までの追跡期間の中央値は，両投与群ともに約 24 カ月であり，98%の患者が 1 年以上，51%の患者が 2 年以上追跡された（表 1.4.1.1.4: 1）。

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

表 1.4.1.1.4: 1　最終フォローアップ来院までの追跡期間（1245-0137 試験）－RS（全体集団）

	Placebo	Empa 10 mg	Total
Number of participants, N (%)	3289 (100.0)	3292 (100.0)	6581 (100.0)
Observation time categories, N (%)			
≥8 weeks	3286 (99.9)	3290 (99.9)	6576 (99.9)
≥26 weeks	3268 (99.4)	3271 (99.4)	6539 (99.4)
≥52 weeks	3225 (98.1)	3231 (98.1)	6456 (98.1)
≥78 weeks	2424 (73.7)	2411 (73.2)	4835 (73.5)
≥104 weeks	1663 (50.6)	1670 (50.7)	3333 (50.6)
≥130 weeks	707 (21.5)	727 (22.1)	1434 (21.8)
≥156 weeks	34 (1.0)	33 (1.0)	67 (1.0)
Observation time [months]			
Median (Q1, Q3)	24.30 (18.03, 29.70)	24.33 (18.00, 29.82)	24.33 (18.00, 29.73)
Mean (SD)	23.88 (6.94)	23.92 (6.95)	23.90 (6.95)
Total observation time [years]	6451.2	6468.0	12919.2

Empa：エンパグリフロジン，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数，SD：標準偏差
追跡期間は，治験薬の曝露期間にかかわらず，ランダム割付から最終フォローアップ来院までの期間とした。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.1.5: 2

本試験で治験薬の処方を受けた患者集団（TS）の治験薬への曝露期間の中央値は，両投与群ともに約 22 カ月であり，曝露期間が 1 年以上の患者は 91%，2 年以上の患者は 44%であった（表 1.4.1.1.4: 2）。

表 1.4.1.1.4: 2　治験薬への曝露期間（1245-0137 試験）－TS（全体集団）

	Placebo	Empa 10 mg	Total
Number of participants, N (%)	3289 (100.0)	3292 (100.0)	6581 (100.0)
Exposure categories, N (%)			
≥8 weeks	3259 (99.1)	3250 (98.7)	6509 (98.9)
≥26 weeks	3158 (96.0)	3149 (95.7)	6307 (95.8)
≥52 weeks	2993 (91.0)	2999 (91.1)	5992 (91.0)
≥78 weeks	2152 (65.4)	2159 (65.6)	4311 (65.5)
≥104 weeks	1436 (43.7)	1457 (44.3)	2893 (44.0)
≥130 weeks	588 (17.9)	605 (18.4)	1193 (18.1)
≥156 weeks	25 (0.8)	28 (0.9)	53 (0.8)
Duration of exposure [months]			
Median (Q1, Q3)	21.53 (16.73, 28.87)	21.82 (16.85, 28.93)	21.73 (16.80, 28.90)
Mean (SD)	22.05 (8.08)	22.13 (8.16)	22.09 (8.12)
Total exposure [years]	5957.9	5983.1	11941.1

Empa：エンパグリフロジン，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数，SD：標準偏差
曝露期間は，治験薬の投与開始日から投与中止日までとした。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.1.5: 1

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

1.4.1.2 日本人集団の患者特性

1.4.1.2.1 患者の内訳（日本人集団）

1245-0137 試験での日本人登録患者 637 名のうち，53 名がランダム割付されず，最も多かった理由はスクリーニング時の検査結果不適格であった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.1.1.2］。ランダム割付された日本人患者 584 名のうち，死亡した 14 名を含む 579 名（99.1%）が試験を完了した（表 1.4.1.2.1: 1）。治験薬が投与された 584 名の日本人患者のうち，76 名（13.0%）が治験薬の投与を中止した（死亡した患者を含む）。治験薬の投与を中止した理由として最も多かったのは有害事象（5.5%）であった（表 1.4.1.2.1: 1）。

表 1.4.1.2.1: 1 患者の内訳（1245-0137 試験）－Screened set（日本人集団）

	Placebo N (%)	Empa 10 mg N (%)	Total N (%)
Screened			637
Randomised	292 (100.0)	292 (100.0)	584 (100.0)
Completed trial or died[1)]	289 (99.0)	290 (99.3)	579 (99.1)
Died	7 (2.4)	7 (2.4)	14 (2.4)
Prematurely discontinued trial	3 (1.0)	2 (0.7)	5 (0.9)
Lost to follow-up[2)]	0	0	0
Consent withdrawn	3 (1.0)	2 (0.7)	5 (0.9)
Treated	292 (100.0)	292 (100.0)	584 (100.0)
Completed treatment	255 (87.3)	253 (86.6)	508 (87.0)
Prematurely discontinued study medication	37 (12.7)	39 (13.4)	76 (13.0)
Study drug stopped, reason missing	10 (3.4)	9 (3.1)	19 (3.3)
Adverse event	15 (5.1)	17 (5.8)	32 (5.5)
Serious fatal events	5 (1.7)	4 (1.4)	9 (1.5)
Non-fatal events	10 (3.4)	13 (4.5)	23 (3.9)
Other reason	12 (4.1)	13 (4.5)	25 (4.3)

Empa：エンパグリフロジン
1） 主要イベントが発現した患者，又は試験終了若しくは死亡までに主要評価項目が追跡された患者
2） 主要評価項目の追跡が完全ではなかった患者
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.1.1.1

1.4.1.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性（日本人集団）

1.4.1.2.2.1 人口統計学的結果

日本人集団では患者の 73.5%が男性であった。65 歳以上は 58.4%，75 歳以上は 23.8%であった（表 1.4.1.2.2.1: 1）。

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

表 1.4.1.2.2.1: 1　人口統計学的結果（1245-0137 試験）－RS（日本人集団）

	Placebo	Empa 10 mg	Total
Number of patients, N (%)	292 (100.0)	292 (100.0)	584 (100.0)
Sex, N (%)			
Male	219 (75.0)	210 (71.9)	429 (73.5)
Female	73 (25.0)	82 (28.1)	155 (26.5)
Age [years], mean (SD)	65.7 (11.8)	63.7 (12.3)	64.7 (12.1)
<65, N (%)	112 (38.4)	131 (44.9)	243 (41.6)
<50	37 (12.7)	43 (14.7)	80 (13.7)
50 to <65	75 (25.7)	88 (30.1)	163 (27.9)
≥65, N (%)	180 (61.6)	161 (55.1)	341 (58.4)
65 to <75	107 (36.6)	95 (32.5)	202 (34.6)
≥75	73 (25.0)	66 (22.6)	139 (23.8)
Smoking status [N (%)]			
Smokes regularly	60 (20.5)	46 (15.8)	106 (18.2)
No longer smokes regularly	114 (39.0)	114 (39.0)	228 (39.0)
No	118 (40.4)	131 (44.9)	249 (42.6)
Alcohol status [N, (%)]			
Drinks regularly	100 (34.2)	110 (37.7)	210 (36.0)
No longer drinks regularly	75 (25.7)	66 (22.6)	141 (24.1)
No	117 (40.1)	115 (39.4)	232 (39.7)

Empa：エンパグリフロジン，SD：標準偏差
データが得られなかった患者は集計に含めていない。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.1.4.1

1.4.1.2.2.2　ベースライン特性及びベースライン値

日本人集団ではベースラインの eGFR の平均値は 44.91（SD 17.95）mL/min/1.73m^2 であった。患者の 22.1%は eGFR が<30 mL/min/1.73m^2，36.0%は 30～<45 mL/min/1.73m^2，20.7%は 45～<60 mL/min/1.73m^2，21.2%は≥60 mL/min/1.73m^2 であった。UACR の中央値は 668.98 mg/g（Q1, Q3：284.48，1479.37）であり，UACR 正常は 4.5%，微量アルブミン尿は 22.3%，顕性アルブミン尿は 73.3%の患者にみられた。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%の患者は糖尿病合併の有無が不明又は記録なしであった。腎疾患の主因は糸球体疾患（33.4%）であり，次いで糖尿病（30.8%），高血圧性／腎血管性疾患（14.7%）であった。日本人患者の 14.9%が心血管疾患の病歴，4.6%が心不全の病歴を有していた（表 1.4.1.2.2.2: 1）。

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

表 1.4.1.2.2.2: 1　ベースライン特性（1245-0137 試験）－RS（日本人集団）

	Placebo	Empa 10 mg	Total
Number of participants, N (%)	292 (100.0)	292 (100.0)	584 (100.0)
eGFR [mL/min/1.73m^2], mean (SD)	43.99 (18.22)	45.82 (17.67)	44.91 (17.95)
<30, N (%)	70 (24.0)	59 (20.2)	129 (22.1)
≥30 to <45, N (%)	109 (37.3)	101 (34.6)	210 (36.0)
≥45 to <60, N (%)	55 (18.8)	66 (22.6)	121 (20.7)
≥60, N (%)	58 (19.9)	66 (22.6)	124 (21.2)
UACR [mg/g], median (Q1, Q3)	587.74 (277.01, 1682.75)	737.73 (288.89, 1394.43)	668.98 (284.48, 1479.37)
Normal (<30), N (%)	11 (3.8)	15 (5.1)	26 (4.5)
Microalbuminuria (≥30 to ≤300), N (%)	70 (24.0)	60 (20.5)	130 (22.3)
Macroalbuminuria (>300), N (%)	211 (72.3)	217 (74.3)	428 (73.3)
KDIGO risk category, N (%)			
Low risk	0	0	0
Moderately increased risk	14 (4.8)	15 (5.1)	29 (5.0)
High risk	64 (21.9)	78 (26.7)	142 (24.3)
Very high risk	214 (73.3)	199 (68.2)	413 (70.7)
NT-proBNP [pg/mL], median (Q1, Q3)	103.4 (45.1, 215.3)	82.8 (39.3, 217.7)	94.7 (42.2, 216.2)
<110, N (%)	153 (52.4)	169 (57.9)	322 (55.1)
≥110 to <330, N (%)	87 (29.8)	71 (24.3)	158 (27.1)
≥330, N (%)	49 (16.8)	51 (17.5)	100 (17.1)
HbA1c [mmol/mol], mean (SD)	45.1 (11.5)	43.5 (9.9)	44.3 (10.7)
<39, N (%)	102 (34.9)	114 (39.0)	216 (37.0)
≥39 to <48, N (%)	92 (31.5)	100 (34.2)	192 (32.9)
≥48, N (%)	94 (32.2)	77 (26.4)	171 (29.3)
Haematocrit [%], mean (SD)	40.0 (5.2)	40.2 (4.8)	40.1 (5.0)
<37, N (%)	67 (22.9)	66 (22.6)	133 (22.8)
≥37 to < 41, N (%)	96 (32.9)	89 (30.5)	185 (31.7)
≥41, N (%)	126 (43.2)	134 (45.9)	260 (44.5)
SBP [mmHg], mean (SD)	135.7 (17.2)	133.9 (16.4)	134.8 (16.8)
<130, N (%)	109 (37.3)	119 (40.8)	228 (39.0)
≥130 to <145, N (%)	91 (31.2)	102 (34.9)	193 (33.0)
≥145, N (%)	92 (31.5)	71 (24.3)	163 (27.9)
DBP [mmHg], mean (SD)	78.6 (12.5)	77.8 (11.6)	78.2 (12.0)
<75, N (%)	120 (41.1)	125 (42.8)	245 (42.0)
≥75 to <85, N (%)	78 (26.7)	82 (28.1)	160 (27.4)
≥85, N (%)	94 (32.2)	85 (29.1)	179 (30.7)
BMI [kg/m^2], mean (SD)	25.3 (4.0)	25.2 (4.1)	25.2 (4.1)
<25, N (%)	160 (54.8)	160 (54.8)	320 (54.8)
≥25 to <30, N (%)	99 (33.9)	95 (32.5)	194 (33.2)
≥30, N (%)	33 (11.3)	37 (12.7)	70 (12.0)
Waist circumference [cm], mean (SD)	89.0 (11.3)	89.1 (14.0)	89.0 (12.7)
Hip circumference [cm], mean (SD)	97.0 (7.8)	97.4 (11.0)	97.2 (9.6)

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

表 1.4.1.2.2.2: 1　ベースライン特性（1245-0137 試験）－RS（日本人集団）（続き）

	Placebo	Empa 10 mg	Total
Baseline diabetes status[1)] , N (%)			
Non-diabetic	149 (51.0)	168 (57.5)	317 (54.3)
Diabetic	143 (49.0)	124 (42.5)	267 (45.7)
Type 1 DM	0	0	0
Type 2 DM	137 (46.9)	117 (40.1)	254 (43.5)
Other/Unknown	6 (2.1)	7 (2.4)	13 (2.2)
Time since DM diagnosis [years], N (%)			
≤1	2 (0.7)	3 (1.0)	5 (0.9)
>1 to <5	14 (4.8)	14 (4.8)	28 (4.8)
≥5 to 10	23 (7.9)	17 (5.8)	40 (6.8)
>10	100 (34.2)	89 (30.5)	189 (32.4)
Primary cause of kidney disease, N (%)			
Diabetic	97 (33.2)	83 (28.4)	180 (30.8)
Glomerular	93 (31.8)	102 (34.9)	195 (33.4)
Hypertensive/renovascular	45 (15.4)	41 (14.0)	86 (14.7)
Other/unknown	57 (19.5)	66 (22.6)	123 (21.1)
Prior CV disease[2)] , N (%)	49 (16.8)	38 (13.0)	87 (14.9)
Myocardial infarction	14 (4.8)	15 (5.1)	29 (5.0)
Heart failure	12 (4.1)	15 (5.1)	27 (4.6)
Peripheral arterial disease	8 (2.7)	5 (1.7)	13 (2.2)
Stroke	25 (8.6)	13 (4.5)	38 (6.5)
Transient ischaemic attack	5 (1.7)	0	5 (0.9)

BMI：体格指数，CV：心血管，DBP：拡張期血圧，DM：糖尿病，eGFR：推算糸球体濾過量，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 末端フラグメント，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数，SBP：収縮期血圧，SD：標準偏差，UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比
ベースラインの臨床検査値はすべて中央検査機関で測定した（治験実施施設で測定したヘマトクリットを除く）。eGFR 及び UACR について中央検査機関で測定したベースラインのデータがない場合，ランダム割付された日又はそれ以前に得られた治験実施施設での測定データを用いた。
データが得られなかった患者は集計に含めていない。
1)　ベースラインの糖尿病合併の有無は，患者報告による病歴，糖尿病関連の有害事象，血糖降下薬の使用，又はベースラインの HbA1c が≥48 mmol/mol に基づき定義した。患者報告による病歴で糖尿病の種類が記録されていない場合，又は糖尿病のデータが患者報告による病歴に基づくものではない場合は，2 型糖尿病とした。
2)　ベースラインでの疾患の有無は，患者報告による病歴で記載されている場合，又はプラセボ導入期での有害事象として認められた場合を「疾患あり」とした。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.1.4.2～6

1.4.1.2.3　併用薬（日本人集団）

日本人集団では，ベースラインでの併用薬の使用状況は投与群間で均衡がとれていた［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.1.4.7］。全体集団と同様に，多くの日本人患者がベースライン時に RAS 阻害薬を使用しており，使用割合は全体で 87.0%であった（表 1.4.1.2.3: 1）。

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

表 1.4.1.2.3: 1　ベースライン時の重要な併用薬（1245-0137 試験）－RS（日本人集団）

	Placebo	Empa 10 mg	Total
Number of participants	292 (100.0)	292 (100.0)	584 (100.0)
RAS-inhibitors, N (%)	257 (88.0)	251 (86.0)	508 (87.0)
Diuretics, N (%)	63 (21.6)	57 (19.5)	120 (20.5)
Beta-blockers, N (%)	43 (14.7)	51 (17.5)	94 (16.1)
Drugs used in diabetes, N (%)	133 (45.5)	113 (38.7)	246 (42.1)

ACEI：アンジオテンシン変換酵素阻害薬，ARB：アンジオテンシン受容体拮抗薬，ARNI：アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬，BIcDQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした薬剤検索式，Empa：エンパグリフロジン，RAS：レニン - アンジオテンシン系，SDG：標準薬剤分類，WHO-DD：World Health Organisation-Drug Dictionary
RAS 阻害薬は WHO-DD SDG の ACEI，ARB，及びレニン阻害薬，BIcDQ の ARNI と定義した。
β 遮断薬，利尿薬，及び糖尿病薬はユーザー定義の「Drugsam」コーディング辞書を用いて定義した。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.1.4.9

1.4.1.2.4　治験薬への曝露（日本人集団）

日本人集団での最終フォローアップ来院までの追跡期間の中央値は，両投与群ともに 26～27 カ月であり，99%の患者が 1 年以上，74%の患者が 2 年以上追跡された（表 1.4.1.2.4: 1）。

表 1.4.1.2.4: 1　最終フォローアップ来院までの追跡期間（1245-0137 試験）－RS（日本人集団）

	Placebo	Empa 10 mg	Total
Number of participants, N (%)	292 (100.0)	292 (100.0)	584 (100.0)
Observation time categories, N (%)			
≥8 weeks	292 (100.0)	292 (100.0)	584 (100.0)
≥26 weeks	292 (100.0)	290 (99.3)	582 (99.7)
≥52 weeks	291 (99.7)	289 (99.0)	580 (99.3)
≥78 weeks	279 (95.5)	264 (90.4)	543 (93.0)
≥104 weeks	217 (74.3)	214 (73.3)	431 (73.8)
≥130 weeks	7 (2.4)	11 (3.8)	18 (3.1)
≥156 weeks	0	0	0
Observation time [months]			
Median (Q1, Q3)	26.63 (24.07, 28.03)	26.40 (23.82, 27.80)	26.62 (24.02, 28.03)
Mean (SD)	25.54 (3.64)	25.05 (4.32)	25.30 (4.00)
Total observation time [years]	612.5	600.9	1213.4

Empa：エンパグリフロジン，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数，SD：標準偏差
追跡期間（大多数の有効性評価項目で使用）は，ランダム割付から最終フォローアップ来院までの期間とした。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.1.5.2

日本人集団での治験薬への曝露期間の中央値は，両投与群ともに約 26 カ月であり，曝露期間が 1 年以上の患者は 94%，2 年以上の患者は 68%であった（表 1.4.1.2.4: 2）。

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

表 1.4.1.2.4: 2　治験薬への曝露期間（1245-0137 試験）－TS（日本人集団）

	Placebo	Empa 10 mg	Total
Number of participants, N (%)	292 (100.0)	292 (100.0)	584 (100.0)
Exposure categories, N (%)			
≥8 weeks	290 (99.3)	290 (99.3)	580 (99.3)
≥26 weeks	288 (98.6)	280 (95.9)	568 (97.3)
≥52 weeks	281 (96.2)	269 (92.1)	550 (94.2)
≥78 weeks	267 (91.4)	243 (83.2)	510 (87.3)
≥104 weeks	200 (68.5)	196 (67.1)	396 (67.8)
≥130 weeks	6 (2.1)	8 (2.7)	14 (2.4)
≥156 weeks	0	0	0
Duration of exposure [months]			
Median (Q1, Q3)	26.17 (23.52, 27.80)	26.12 (21.15, 27.57)	26.13 (22.78, 27.75)
Mean (SD)	24.63 (5.03)	23.54 (6.52)	24.08 (5.85)
Total exposure [years]	590.6	564.6	1155.2

Empa：エンパグリフロジン，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数，SD：標準偏差
曝露期間は，治験薬の投与開始日から投与中止日までとした。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.1.5.1

1.4.2　1245-0025（EMPA-REG OUTCOME）試験

1245-0025（EMPA-REG OUTCOME）試験の対象は，18 歳以上（日本では 20 歳以上，インドでは 18 歳以上 65 歳以下）の男女, BMI が 45 kg/m^2 以下, eGFR（MDRD 式による）が 30 mL/min/1.73m^2 以上の 2 型糖尿病患者であった。糖尿病の基礎治療を受けていない場合はスクリーニング時の HbA1c が 7.0～9.0%，受けている場合はスクリーニング時の HbA1c 7.0～10.0%であり，以下のいずれかの心血管の高リスク因子を有していることが選択基準として設定されていた。

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

1.4.2.1　患者の内訳

1245-0025 試験には計 11531 名の患者が登録され，7028 名がランダム割付され，7020 名に治験薬が投与された。

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

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

治験薬の投与を途中で中止した患者の割合は，エンパグリフロジンの 2 用量群（10 mg 群：23.7%，25 mg 群：23.1%）よりプラセボ群（29.3%）で高かった。治験薬投与の主な中止理由は有害事象であった（10 mg 群：11.4%，25 mg 群：11.7%，プラセボ群：13.0%）［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.1.1: 1］。

表 1.4.2.1: 1　　患者の内訳（1245-0025 試験）－Screened Set

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

Empa：エンパグリフロジン，MACE：主要有害心血管イベント
1)　3 名の患者はプラセボ導入期の治験薬を投与された記録がなかったがランダム割付された。
2)　53 名のうち 3 名では，非致死性の 3-point MACE のイベントが報告され，その後，生存状況が追跡できなかった。
3)　同意撤回，治験実施施設の閉鎖（他施設への移管なし），又はその他の理由による 3-point MACE イベントの追跡不能により，3-point MACE イベントの追跡情報が全試験期間で得られなかった。
これら計 211 名の患者のうち，161 名では生存状況の情報は得られた。すなわち，3-point MACE のイベントの追跡情報と生存状況の追跡情報がいずれも得られなかった患者は計 50 名であった。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.1.1: 1～2，5

1.4.2.2　　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

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

全体集団の 71.5%の患者は男性であり，人種は 72.4%が白人，21.6%がアジア人，5.1%が黒人／アフリカ系アメリカ人であった。年齢の平均は 63.1 歳（SD 8.6）であり，65 歳以上の高齢者は 44.5%（75 歳以上は 9.3%）であった。

心血管リスクが高いことを示す因子として，冠動脈疾患が 75.6%（心筋梗塞の既往は 46.6%），脳卒中の既往が 23.3%，末梢動脈障害が 20.8%の患者にみられた。また，重要な病歴として，91.4%の患者に高血圧がみられた。

ベースラインの HbA1c の平均値は 8.07%（SD 0.85），FPG の平均値は 152.9 mg/dL（SD 43.8），BMI の平均値は 30.62 kg/m^2（SD 5.26）であった。eGFR（MDRD）が 90 mL/min/1.73m^2 以上（正常）の患者は 21.9%，60～<90 mL/min/1.73m^2（軽度障害）の患者は 52.2%，60 mL/min/1.73m^2 未満に低下していた患者は 25.9%（うち，45～<60 mL/min/1.73m^2［CKD ステージ 3a］は 17.8%，

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

<45 mL/min/1.73m^2［CKD ステージ 3b 以降］は 8.1%）であった。UACR による正常アルブミン尿（<30 mg/g）は 59.4%，微量アルブミン尿（30～≤300 mg/g）は 28.7%，顕性アルブミン尿（>300 mg/g）は 11.0%の患者にみられた。血圧がコントロールされていた（すなわち 140/90 mmHg 未満）患者は 61.3%であり，ベースライン時に降圧薬を投与されていた患者は 95.0%，高脂血症治療薬を投与されていた患者は 81.0%であった。降圧薬として，アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬（ACEI）/アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）が 80.7%，β 遮断薬が 64.9%，利尿薬が 43.2%の患者で使用されていた（表 1.4.2.2: 1，［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Section 10.4］）。

表 1.4.2.2: 1　人口統計学的及びベースライン特性（1245-0025 試験）－TS

Demographic or baseline variable	All patients	Demographic or baseline variable	All patients
Total treated patients, N (%)	7020 (100.0)	With CV high-risk factor, N (%)	6964 (99.2)
Sex, N (%)		Coronary artery disease (CAD)	5308 (75.6)
Male	5016 (71.5)	Multi-vessel CAD	3279 (46.7)
Female	2004 (28.5)	History of MI	3273 (46.6)
Race, N (%)		Coronary artery bypass graft	1738 (24.8)
White	5081 (72.4)	Single-vessel CAD	736 (10.5)
Asian	1517 (21.6)	History of stroke	1637 (23.3)
Black/African American	357 (5.1)	Peripheral artery disease	1461 (20.8)
Amer. Indian/Alaska Native	54 (0.8)	Atrial Fibrillation at baseline	389 (5.5)
Nat.Hawaiian or other Pacific	10 (0.1)	HbA1c [%], mean (SD)	8.07 (0.85)
Ethnicity, N (%)		FPG [mg/dL], mean (SD)	152.9 (43.8)
Not Hispanic/Latino	5747 (81.9)	BMI [kg/m^2], mean (SD)	30.62 (5.26)
Hispanic/Latino	1265 (18.0)	Body weight [kg]	86.34 (18.94)
Region, N (%)		History of hypertension, N (%)	6419 (91.4)
Europe	2885 (41.1)	SBP <140 and DBP <90 mmHg, N (%)	4306 (61.3)
North America	1394 (19.9)	UACR category, N (%)	
Asia	1347 (19.2)	Normal (<30 mg/g)	4171 (59.4)
Latin America	1081 (15.4)	Microalbuminuria (30 to 300 mg/g)	2013 (28.7)
Africa	313 (4.5)	Macroalbuminuria (>300 mg/g)	769 (11.0)
Age [years], mean (SD)	63.1 (8.6)	Medication use at baseline, N (%)	
Age category, N (%)		Antidiabetic background medication	6891 (98.2)
<50 years	439 (6.3)	Metformin	5193 (74.0)
50 to <65 years	3454 (49.2)	Insulin	3387 (48.2)
65 to <75 years	2475 (35.3)	Sulphonylurea	3006 (42.8)
≥75 years	652 (9.3)	DPP-4 inhibitor	796 (11.3)
eGFR (MDRD) category, N (%)		Antihypertensives	6667 (95.0)
≥90 mL/min/1.73m^2	1538 (21.9)	ACE inhibitors/ARBs	5666 (80.7)
60 to <90 mL/min/1.73m^2	3661 (52.2)	Beta-blockers	4554 (64.9)
45 to <60 mL/min/1.73m^2	1249 (17.8)	Diuretics	3035 (43.2)
30 to <45 mL/min/1.73m^2	543 (7.7)	Calcium channel blockers	2317 (33.0)
<30 mL/min/1.73m^2	27 (0.4)	MRA	441 (6.3)
eGFR (MDRD)		Lipid-lowering drugs	5684 (81.0)
[mL/min/1.73m^2], mean (SD)	74.04 (21.41)	Anticoagulants	6252 (89.1)

ACE：アンジオテンシン変換酵素，ARB：アンジオテンシン受容体拮抗薬，BMI：体格指数，CAD：冠動脈疾患，CV：心血管，DBP：拡張期血圧，DPP-4：ジペプチジルペプチダーゼ 4，eGFR：推算糸球体濾過量，FPG：空腹時血糖，HbA1c：糖化ヘモグロビン，MDRD：腎臓病への蛋白制限と血液管理の効果を調べた米国のランダム化比較試験，MI：心筋梗塞，MRA：ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬，SBP：収縮期血圧，SD：標準偏差，UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比

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

データが得られなかった患者は集計に含めていない。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.1.4.1: 1，15.1.4.2: 1～2，4，15.1.4.3: 1，4，15.2.4.3.8: 6

1.4.2.3 治験薬への曝露

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

表 1.4.2.3: 1 追跡期間（1245-0025 試験）－TS

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

Empa：エンパグリフロジン，SD：標準偏差
追跡期間は，最後に観察された日−ランダム割付された日+1 日として算出した。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.1.5: 2

治験薬の曝露期間（一時的な休薬期間を含む）の中央値は，いずれの投与群でも約 2.6 年であった。大多数の患者（約 90%）が少なくとも 52 週間治験薬の投与を受け，約 75%の患者は 104 週以上治験薬の投与を受けた［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.1.5: 1］。

1.4.2.4 日本人集団の患者特性

1.4.2.4.1 患者の内訳

1245-0025 試験には計 91 名の日本人患者が登録され，83 名がランダム割付され，全例に治験薬が投与された（10 mg 群：31 名，25 mg 群：31 名，プラセボ群：21 名）。

治験薬が投与された患者全例（100.0%）が治験を完了した（主要評価項目の追跡を完了した）。治験薬の投与を中止した患者の割合はエンパグリフロジン 10 mg 群で最も低かった（10 mg 群：9.7%，25 mg 群：29.0%，プラセボ群：28.6%）。治験薬投与の主な中止理由は有害事象であった（10 mg 群：9.7%，25 mg 群：22.6%，プラセボ群：19.0%）［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.1.1］。

1.4.2.4.2 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

日本人患者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，3 投与群間でばらつきがみられた項目があったが，全体として男性の割合は 78.3%（65/83 名），平均年齢は 66.4 歳（SD 8.7），

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

65 歳以上の高齢者は 63.9%（75 歳以上は 12.0%）であった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.1.2］。心血管リスクが高いことを示す因子として，冠動脈疾患が 69.9%（心筋梗塞の既往は 31.3%），脳卒中の既往が 34.9%，末梢動脈障害が 19.3%の患者にみられた［CTD 5.3.5.1-04_RU1870_Table 67.1.1.1］。

ベースラインの HbA1c の平均値は 7.71%（SD 0.57），FPG の平均値は 149.6 mg/dL（SD 31.8），BMI の平均値は 25.84 kg/m^2（SD 3.32）であった。eGFR（MDRD）が 90 mL/min/1.73m^2 以上（正常）の患者は 27.7%，60～<90 mL/min/1.73m^2（軽度障害）の患者は 63.9%，60 mL/min/1.73m^2 未満に低下していた患者は 8.4%（全員が 45～<60 mL/min/1.73m^2［CKD ステージ 3a］であり，<45 mL/min/1.73m^2［CKD ステージ 3b 以降］の患者はいなかった）であった。UACR による正常アルブミン尿（<30 mg/g）は 43.4%，微量アルブミン尿（30 to ≤300 mg/g）は 38.6%，顕性アルブミン尿（>300 mg/g）は 18.1%の患者にみられた。血圧がコントロールされていた（すなわち 140/90 mmHg 未満）患者は 42.2%であった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.1.2～3］。

1.4.2.4.3 治験薬への曝露

日本人患者の追跡期間の中央値はエンパグリフロジンの 2 用量群でいずれも 2.15 年，プラセボ群で 2.05 年であった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.3.1.2］。

治験薬の曝露期間（一時的な休薬期間を含む）の中央値は，エンパグリフロジン 10 mg 群で 2.05 年，25 mg 群で 2.03 年，プラセボ群で 1.86 年であった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.3.1.1］。

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

2.1 1245-0137（EMPA-KIDNEY）試験

特に指定のない限り，有効性解析は ITT の原則に従い，RS を対象とし，最終フォローアップ来院までの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よりも後に発生した事象は解析に含めなかった。

2.1.1 全体集団の有効性評価結果

2.1.1.1 主要評価項目：腎疾患進行又は心血管死の初回発現までの期間

主要評価項目は，腎疾患進行（以下のいずれかと定義：ESKD，eGFR が 10 mL/min/1.73m^2 未満に持続的に低下，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）又は判定された心血管死のいずれかのイベントの初回発現までの期間であった（ESKD 及び「持続的」の定義は，1.2.1.1 項を参照）。

DMC 用の中間解析時点で観察された主要アウトカムの実際のイベント数に基づき，主要評価項目で優越性を示すための有意水準は 0.0017（両側）とした。

2.1.1.1.1 主要評価項目の主解析

主要評価項目の主解析として，ランダム割付されたすべての患者からフォローアップ期間中に得られたすべてのデータ（最終フォローアップ来院後のデータは，解析に含めなかったが，リストに示した）を用いた Cox 回帰を行った。

腎疾患進行又は心血管死が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%）より低く，エンパグリフロジンにより腎疾患進行又は心血管死の発現リスクはプラセボに比べて有意に低下した（ハザード比 0.73，99.83% CI：0.59～0.89）（表 2.1.1.1.1: 1）。

表 2.1.1.1.1: 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の Cox 回帰（1245-0137 試験）－RS（全体集団）

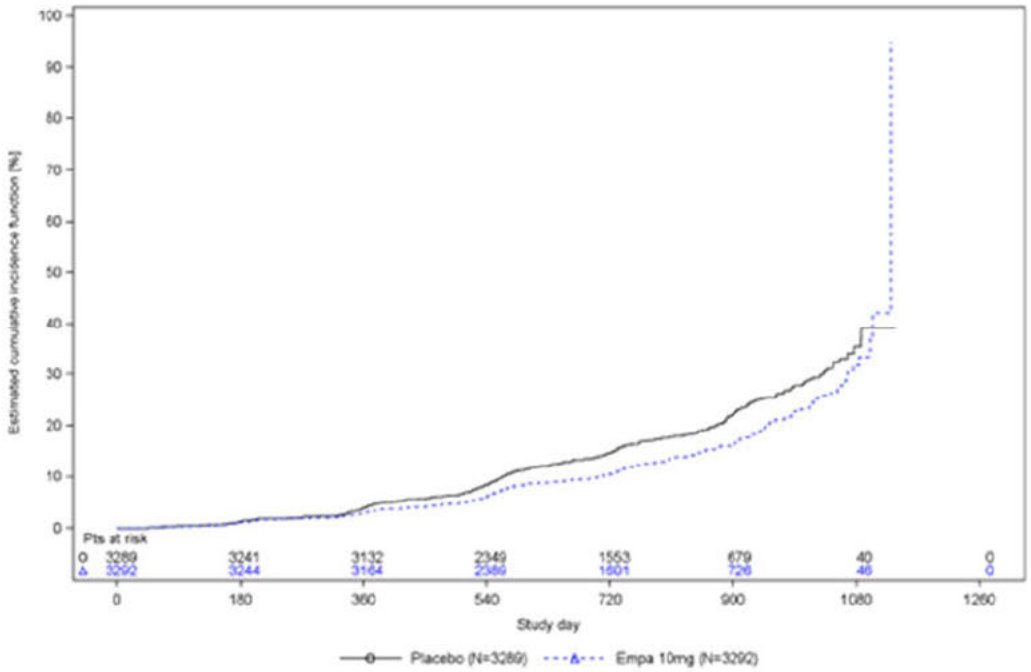
	Placebo	Empa 10 mg
Analysed participants, N (%)	3289 (100.0)	3292 (100.0)
Participants with event, N (%)	553 (16.8)	430 (13.1)
Kidney disease progression as the first event[1)]	499 (15.2)	382 (11.6)
ESKD only	62 (1.9)	47 (1.4)
eGFR reduction <10 mL/min/1.73m² and ≥40%	67 (2.0)	43 (1.3)
eGFR reduction to <10 mL/min/1.73m² only	1 (<0.1)	1 (<0.1)
eGFR reduction ≥40% only	369 (11.2)	291 (8.8)
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)[2)]		(0.59, 0.89)
p-value		<0.0001

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

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

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）評価項目に寄与する構成要素が複数の場合，同日での発現であった。
2）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

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 2.1.1.1.1: 1）。



Empa：エンパグリフロジン，Pts：患者
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Figure 15.2.1.1: 1

図 2.1.1.1.1: 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）（1245-0137 試験）－RS（全体集団）

評価項目イベントの発現がなかった患者での打ち切りの累積確率は投与群間で同様であった（［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Figure 15.2.1.2: 2］で曲線は重なっている）。

主要評価項目に対するハザード比が経時的に変動するかを探索するために，ランダム割付からの期間で探索的解析を実施した。年別のハザード比（95% CI）の値は同様であり（1 年目は 0.74［0.57～0.95］，2 年目は 0.68［0.57～0.82］，3 年目以降は 0.78［0.61～0.99］），全体での結果と同様の傾向を示した［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_ c43233288_Table 15.2.1.4: 1］。

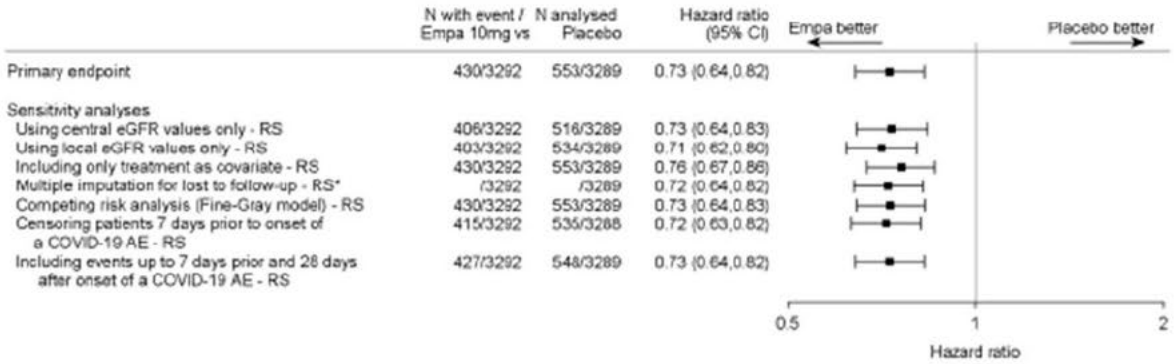
単独の副次評価項目としての腎疾患進行の初回発現までの期間，及び心血管死までの期間の評価については，それぞれ 2.1.1.3.1 項及び 2.1.1.3.2 項に記載する。副次評価項目である判定された

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

心血管死又は ESKD の初回発現までの期間は 2.1.1.3.3 項に要約する。主要評価項目の構成要素を評価するその他の複合評価項目は 2.1.1.4.1 項に記載する。

2.1.1.1.2 主要評価項目の感度分析

感度分析（1.3.1.1 項で規定）は探索的に行った。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（ハザード比及び CI が同様の値であった）（図 2.1.1.1.2: 1）。新型コロナウイルス感染症の有害事象の発現は主解析の結果に重大な影響を及ぼさなかった。



AE：有害事象，CI：信頼区間，COVID-19：Coronavirus Disease 2019，eGFR：推算糸球体濾過量，Empa：エンパグリフロジン，RS：ランダム割付された集団
* 個々の補完によりイベント数が異なる可能性があるため，イベントを発現した患者数を 1 つに定義することはできない
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Figure 15.2.1.2: 1

図 2.1.1.1.2: 1 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）の感度分析（1245-0137 試験）－RS（全体集団）

感度分析（tipping point analysis）では，主解析で得られた全体での有意な治療効果が覆される可能性は示されなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.2.1.2: 8］。主要アウトカムの発現がなく追跡不能となりデータを補完する必要があった患者数は，エンパグリフロジン群で 23 名，プラセボ群で 18 名であった。

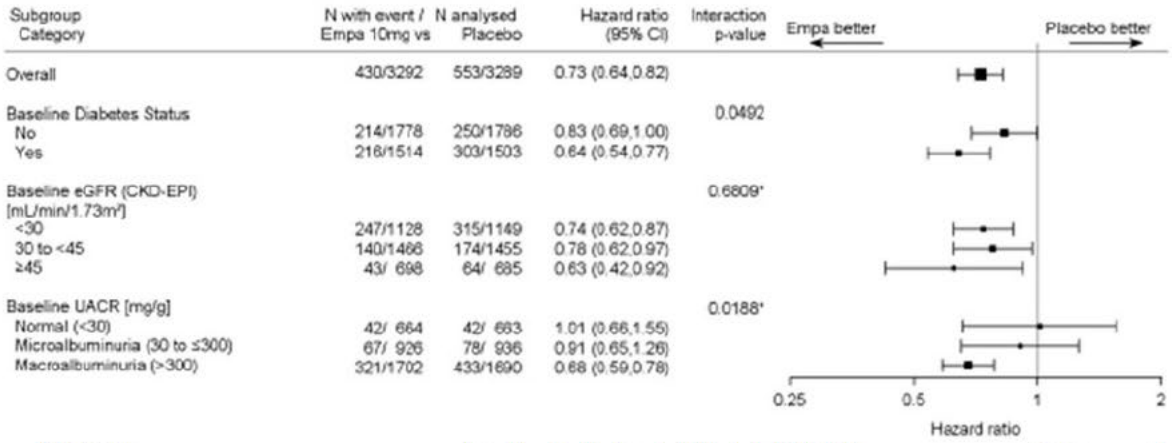
実際の地理的地域ではなく，ランダム化の最小化法で使用した地理的地域に基づく感度分析（事後）の結果（ハザード比 0.73，95% CI：0.64～0.83，p<0.0001）［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.1_Table 7.5.5.1］は，主解析の結果と同様であった。

2.1.1.1.3 主要評価項目のサブグループ解析

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（糖尿病合併の患者：ハザード比 0.64，p<0.0001，糖尿

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

病非合併の患者：ハザード比 0.83，p=0.0443）[Appendix 16.1.13.1, Table 7.1.4.2.7] 。ベースラインの UACR 別では，UACR が高いほど治療効果が上昇する傾向がみられた（図 2.1.1.1.3: 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
* 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 2.1.1.1.3: 1 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（1245-0137 試験）ー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［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Section 9.8.4］。本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 であることと設定しているが，ベースラインの eGFR が<20 mL/min/1.73m^2 であった患者が 253 例含まれた。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］。

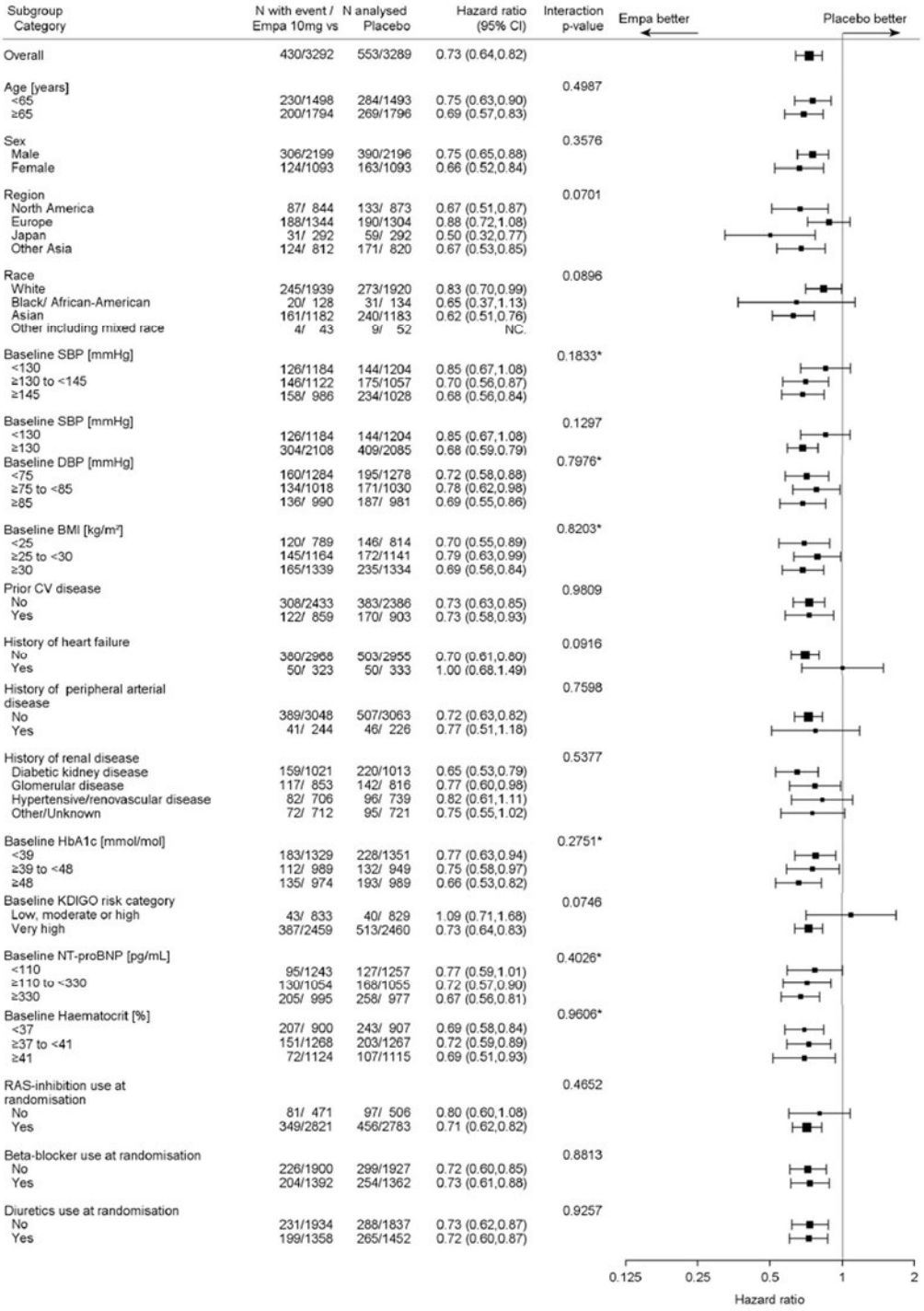
また，アルブミン尿が軽度である患者での治療効果をさらに評価するために事後解析を実施した。ベースラインの UACR が<200 mg/g 及び≥200 mg/g の部分集団でのサブグループ解析で結果は同様であり，ハザード比（95% CI）は UACR が<200 mg/g で 0.87（0.66～1.15），≥200 mg/g で 0.71（0.62～0.82）であった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.1_Table 7.5.2.2］。

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

ベースラインのアルブミン尿が軽度であった患者に対するエンパグリフロジンの腎保護効果のエビデンスは, eGFR の年間変化率の解析（2.1.1.4.1.3 項）及びアルブミン尿の進行の解析（2.1.1.4.1.5 項）で確認されている。

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）の結果は全体集団の結果と同様の傾向を示した（図 2.1.1.1.3: 2）。サブグループ解析では各部分集団に含まれる症例数が全体集団と比べて相対的に少なくなるため，治療効果の推定値に対するバラツキが大きくなることに留意されたい。

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，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，NC：not calculated，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，SBP：収縮期血圧
イベント数が 14 件未満である場合，モデルを用いた解析は実施されなかった。
* 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 2.1.1.1.3: 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）のサブグループ解析，Cox 回帰（1245-0137 試験）－RS（全体集団）

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

2.1.1.2 重要な副次評価項目

主要評価項目に関してプラセボに対するエンパグリフロジンの統計学的な有意差（p<0.0017）が示されたため，重要な副次評価項目に対して検証的な統計学的検定を実施した。重要な副次評価項目の検定順序及び両側有意水準は Hochberg 法を用いて決定した。p 値が最大のものから p 値が最小のものに向かって検定を進め，有意水準は，1 つ目の重要な副次評価項目で 0.0290，2 つ目の重要な副次評価項目で 0.0145（1 つ目の重要な副次評価項目で統計学的な有意差が得られなかった場合），3 つ目の重要な副次評価項目で 0.0097（2 つ目の重要な副次評価項目で統計学的な有意差が得られなかった場合）であった。

2.1.1.2.1 重要な副次評価項目：判定された全死因死亡までの期間

階層型検定の 1 つ目の重要な副次評価項目（すなわち，3 つの重要な副次評価項目の中で p 値が最大であった項目）は，判定された全死因死亡までの期間であった。

2.1.1.2.1.1 判定された全死因死亡までの期間の主解析（検証的）

全死因死亡と判定された患者の割合は，エンパグリフロジン群（148/3292 名，4.5%）でプラセボ群（167/3289 名，5.1%）より低かったが，エンパグリフロジン群での全死因死亡のリスク低下はプラセボ群に比べて有意ではなかった（p=0.2146 であり，有意水準である 0.0290 を超えた）（表 2.1.1.2.1.1: 1）。エンパグリフロジン群及びプラセボ群の全死因死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.1.1.2.1.1: 1 に示す。

表 2.1.1.2.1.1: 1 判定された全死因死亡までの期間，Cox 回帰（1245-0137 試験）－RS（全体集団）

	Placebo	Empa 10 mg
Analysed participants, N (%)	3289 (100.0)	3292 (100.0)
Participants with event, N (%)	167 (5.1)	148 (4.5)
Incidence rate per 100 years at risk (95% CI)	2.59 (2.21, 3.00)	2.29 (1.93, 2.67)
Hazard ratio vs. placebo (95% CI)		0.87 (0.70, 1.08)
(97.10% CI)[1]		(0.68, 1.11)
p-value		0.2146

CI：信頼区間，eGFR：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
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） 97.10% CI は優越性を示すために必要な両側有意水準 0.0290 に対応する。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.2.2.3.1: 1

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

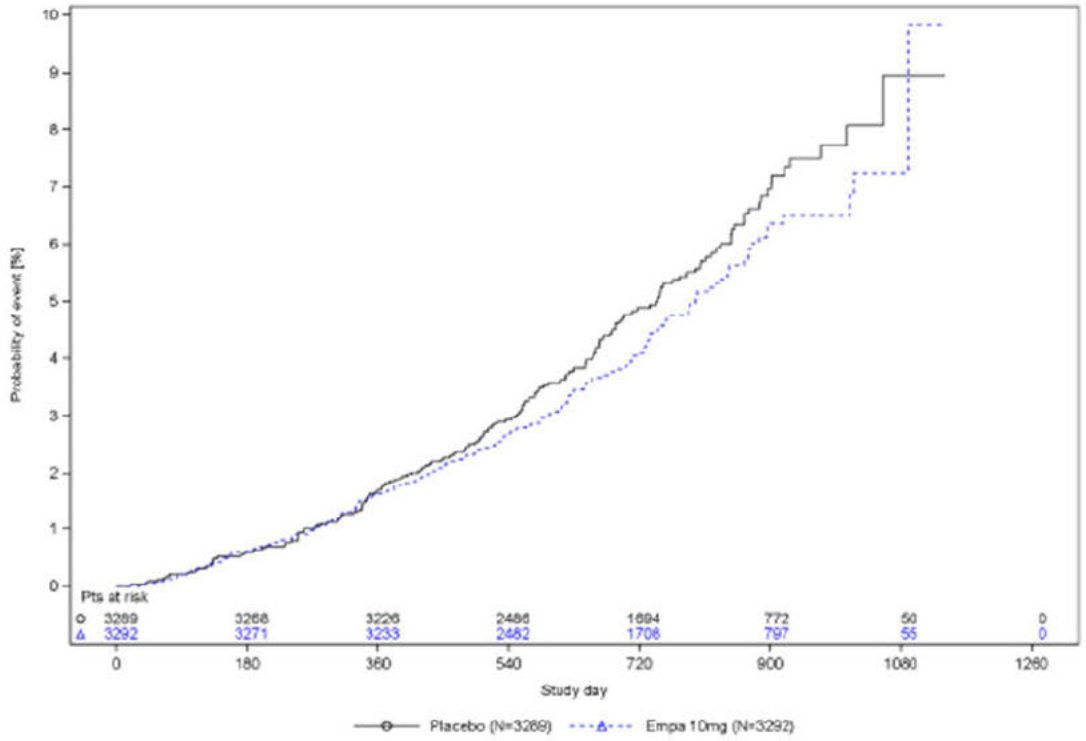


Figure 15.2.2.3.1: 1 Kaplan-Meier estimate of time to adjudicated death from any cause - RS
Events confirmed or unrefuted by adjudication are considered as an endpoint event.

Empa：エンパグリフロジン，Pts：患者
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Figure 15.2.2.3.1: 1

図 2.1.1.2.1.1: 1　判定された全死因死亡までの期間，Kaplan-Meier 曲線（1245-0137 試験）－RS（全体集団）

判定された死亡までの期間を死因別（心血管死及び非心血管死）に 2.1.1.4.2 項に示す。

2.1.1.2.1.2　判定された全死因死亡までの期間の感度分析

感度分析は探索的に行った。判定された全死因死亡までの期間のすべての感度分析の結果は，主解析の結果と同様の傾向を示した［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Figure 15.2.2.3.2: 1］。

2.1.1.2.1.3　判定された全死因死亡までの期間のサブグループ解析

重要な部分集団のサブグループ解析の結果は，全体集団の結果と同様の傾向を示した［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Figure 15.2.2.3.3: 1］。

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

2.1.1.2.2 重要な副次評価項目：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

階層型検定の 2 つ目の重要な副次評価項目（すなわち，3 つの重要な副次評価項目の中で p 値が 2 番目に大きかった項目）は，判定された心 HHF 又は判定された心血管死の初回発現までの期間であった。

2.1.1.2.2.1 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主解析（検証的）

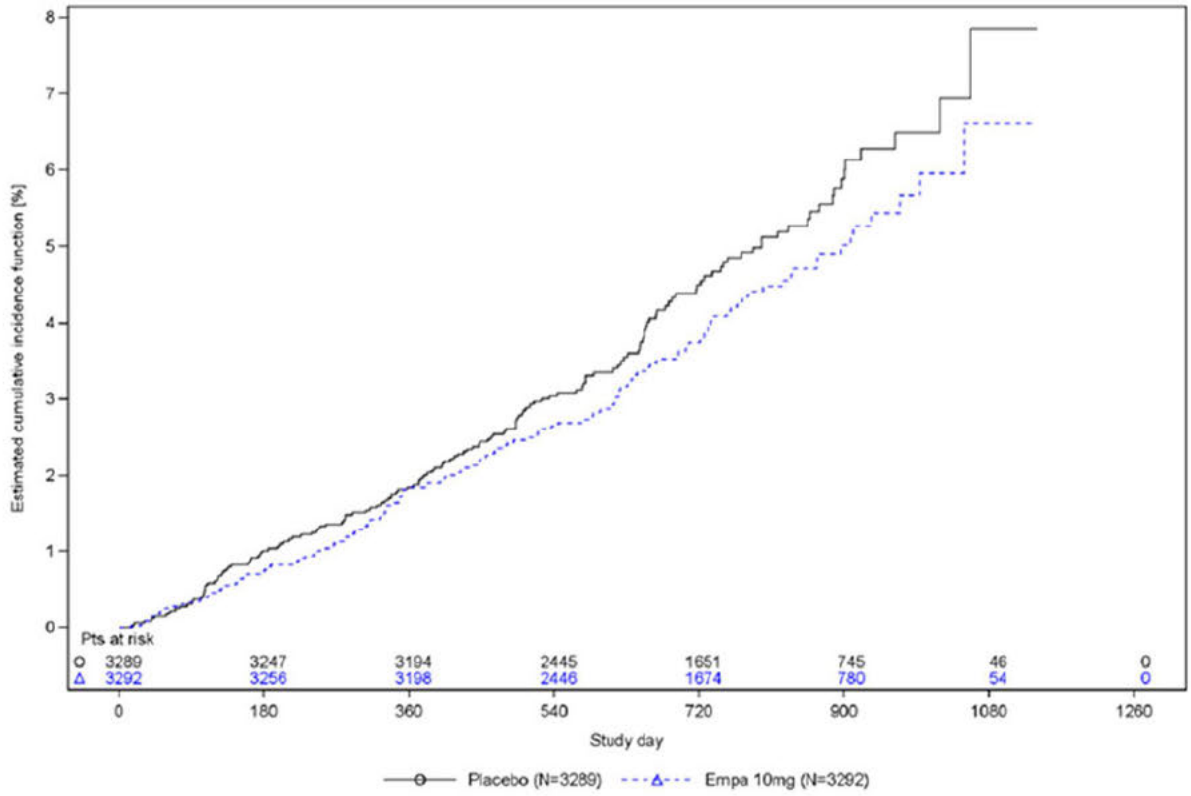
HHF 又は心血管死と判定された患者の割合は，エンパグリフロジン群（131/3292 名，4.0%）でプラセボ群（150/3289 名，4.6%）より低かったが，エンパグリフロジン群での HHF 又は心血管死のリスク低下はプラセボ群に比べて有意ではなかった（p=0.1852 であり，有意水準である 0.0145 を超えた）（表 2.1.1.2.2.1: 1）。エンパグリフロジン群及びプラセボ群の判定された HHF 又は判定された心血管死の推定累積発現率を図 2.1.1.2.2.1: 1 に示す。

表 2.1.1.2.2.1: 1 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，Cox 回帰（1245-0137 試験）－RS（全体集団）

	Placebo	Empa 10 mg
Analysed participants, N (%)	3289 (100.0)	3292 (100.0)
Participants with event, N (%)	150 (4.6)	131 (4.0)
HHF as the first event	105 (3.2)	87 (2.6)
CV death as the first event	45 (1.4)	43 (1.3)
Both on the same day	0	1 (<0.1)
Incidence rate per 100 years at risk (95% CI)	2.35 (1.99, 2.75)	2.05 (1.71, 2.41)
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.85 (0.67, 1.08)
(98.55% CI)[1)]		(0.64, 1.14)
p-value		0.1852

CI：信頼区間，CV：心血管，eGFR：推算糸球体濾過量，Empa：エンパグリフロジン，HHF：心不全による入院，UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比
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） 98.55% CI は優越性を示すために必要な両側有意水準 0.0145 に対応する。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.2.2.1.1: 1～2

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，Pts：患者
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Figure 15.2.2.1.1: 1

図 2.1.1.2.2.1: 1　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，推定累積発現関数（非心血管死を競合リスクとして考慮）（1245-0137 試験）ーRS（全体集団）

2.1.1.2.2.2　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感度分析

感度分析は探索的に行い，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［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Figure 15.2.2.1.2: 1］。

2.1.1.2.2.3　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サブグループ解析

重要な部分集団のサブグループ解析の結果は，全体集団の結果と同様の傾向を示した［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Figure 15.2.2.1.3: 1］。他のサブグループ解析の結果は［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Figure 15.2.2.1.3: 2］を参照のこと。

2.1.1.2.3　重要な副次評価項目：全原因入院（初回及び再発）の発現までの期間

階層型検定の 3 つ目の重要な副次評価項目（すなわち，3 つの重要な副次評価項目の中で p 値が最小であった項目）は，全原因入院の発現までの期間であった。

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

2.1.1.2.3.1 全原因入院（初回及び再発）の発現までの期間の主解析（検証的）

主解析は，全原因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 モデルであり，ランダム割付されたすべての患者の OC-AD を使用した。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（838/3292 名，25.5%）でプラセボ群（894/3289 名，27.2%）より低く，全原因入院の総発現件数（初回及び再発）もエンパグリフロジン群（1608 件）でプラセボ群（1887 件）より少なかった。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 2.1.1.2.3.1: 1）。

全原因入院の平均累積発現率はランダム割付後まもなくエンパグリフロジン群とプラセボ群の間で乖離し始め，試験期間を通して維持された（図 2.1.1.2.3.1: 1）。

表 2.1.1.2.3.1: 1 全原因入院（初回及び再発）及び判定された死亡，Joint Frailty モデル（1245-0137 試験）－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)

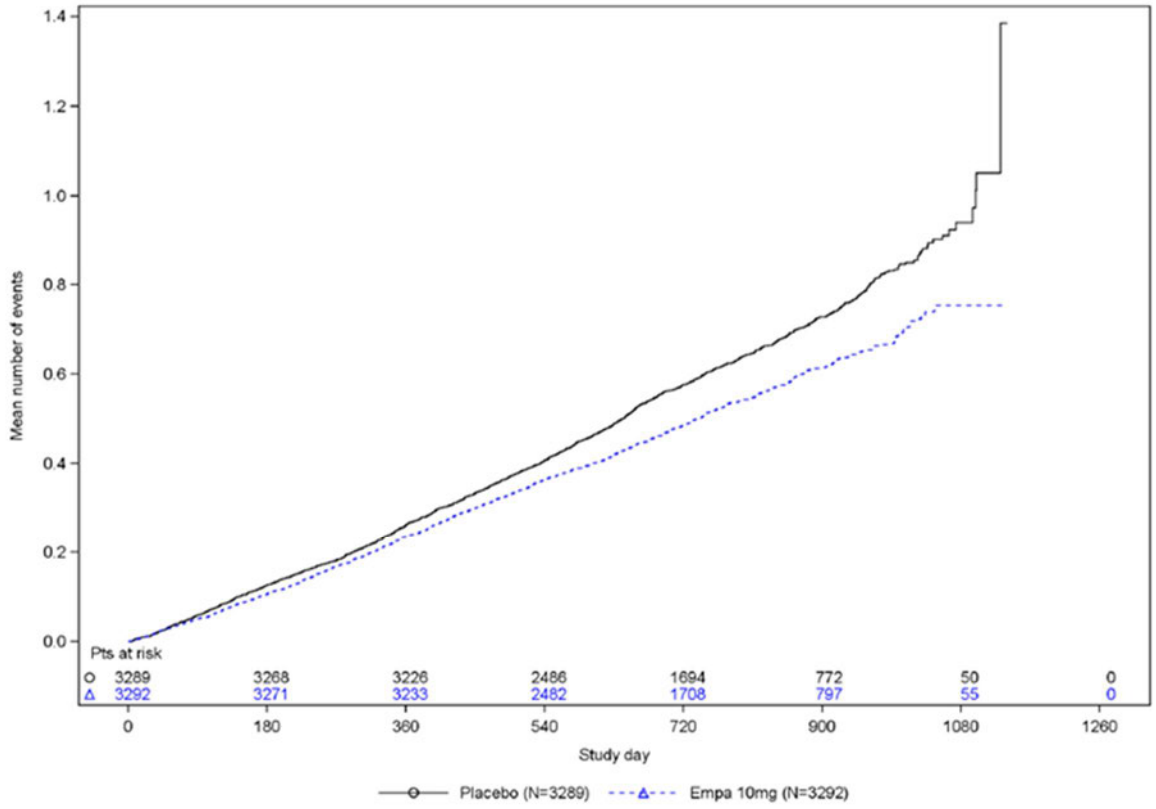
CI：信頼区間，eGFR：推算糸球体濾過量，Empa：エンパグリフロジン，UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比

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，及び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 に対応する。

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.2.2.2.1: 1

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

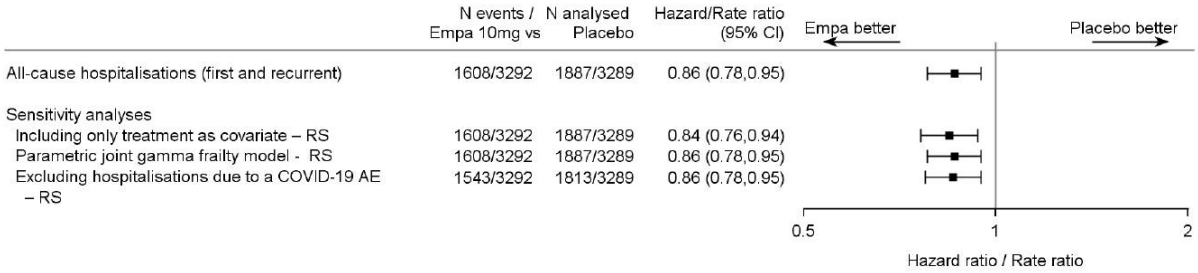


Empa：エンパグリフロジン，Pts：患者
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Figure 15.2.2.2.1: 1

図 2.1.1.2.3.1: 1　全原因入院（初回及び再発）の発現までの期間，平均累積発現関数（1245-0137 試験）－RS（全体集団）

2.1.1.2.3.2　全原因入院（初回及び再発）の発現までの期間の感度分析

全原因入院の発現までの期間の感度分析の結果は，主解析の結果と同様であった（図 2.1.1.2.3.2: 1）。



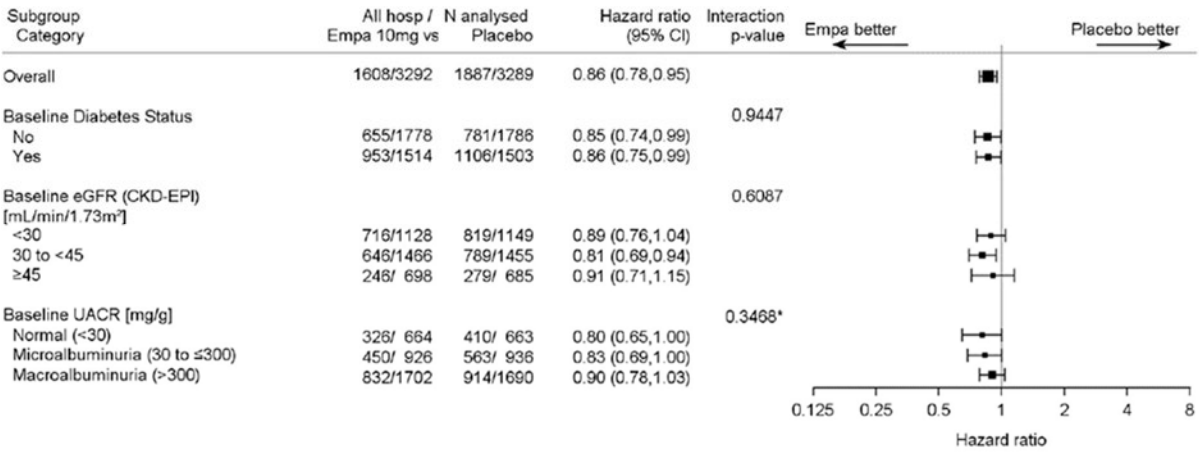
AE：有害事象，CI：信頼区間，COVID-19：Coronavirus Disease 2019，Empa：エンパグリフロジン，RS：ランダム割付された集団
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Figure 15.2.2.2.2: 1

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

図 2.1.1.2.3.2: 1　全原因入院（初回及び再発）及び判定された死亡の発現までの期間の感度分析（1245-0137 試験）－RS（全体集団）

2.1.1.2.3.3　全原因入院（初回及び再発）の発現までの期間のサブグループ解析

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，全体集団の結果と同様の傾向を示した（図 2.1.1.2.3.3: 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
*　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 2.1.1.2.3.3: 1　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（1245-0137 試験）－RS（全体集団）

2.1.1.3　その他の副次評価項目（探索的）

2.1.1.3.1　腎疾患進行の初回発現までの期間

主解析

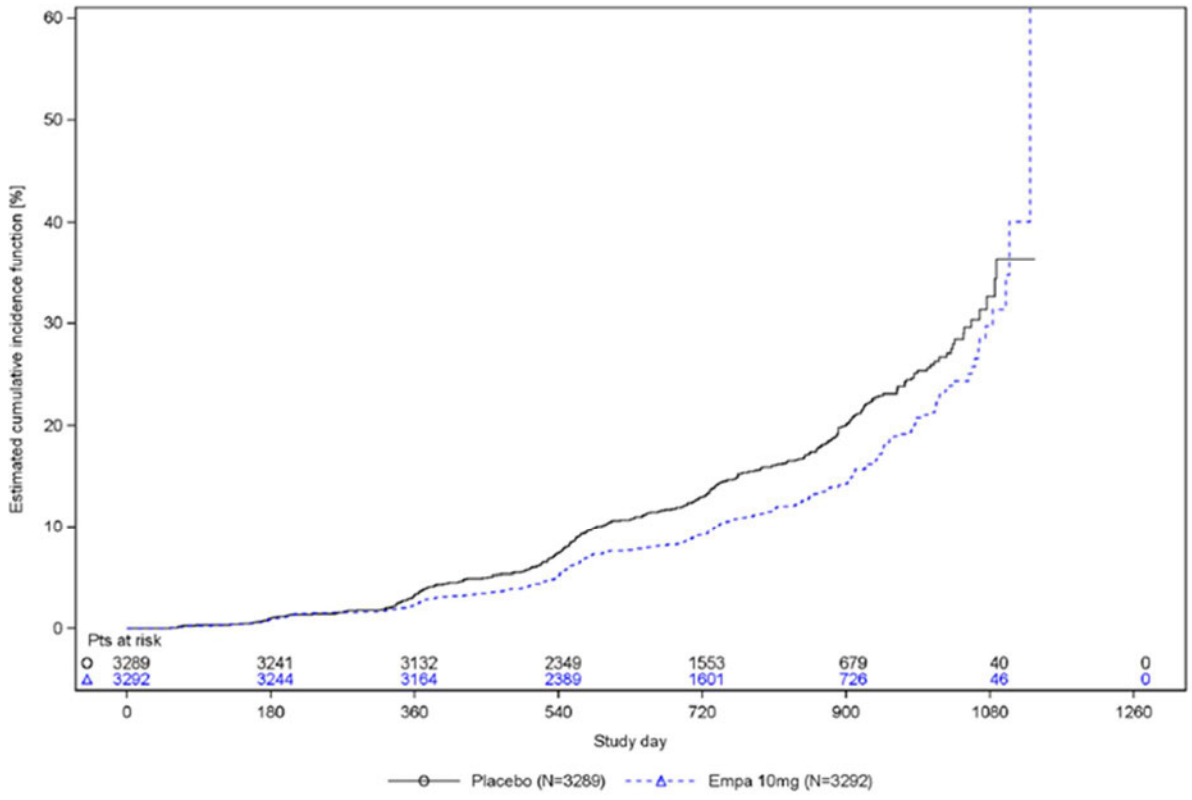
腎疾患進行を発現した患者の割合は，エンパグリフロジン群（382/3292 名，11.6%）でプラセボ群（499/3289 名，15.2%）より低く，腎疾患進行が発現するまでの期間のプラセボに対するエンパグリフロジンのハザード比は有意に 1 を下回った（ハザード比 0.71, 95% CI: 0.62～0.81, p<0.0001, 表 2.1.1.3.1: 1）。腎疾患進行の推定累積発現率はランダム割付の約 1 年後からエンパグリフロジン群とプラセボ群の間で乖離が明らかとなり，患者数が減少して安定した推定値が得られなくなるまで維持された（図 2.1.1.3.1: 1）。

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

表 2.1.1.3.1: 1　腎疾患進行の初回発現までの期間，Cox 回帰（1245-0137 試験）－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，eGFR：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
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



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

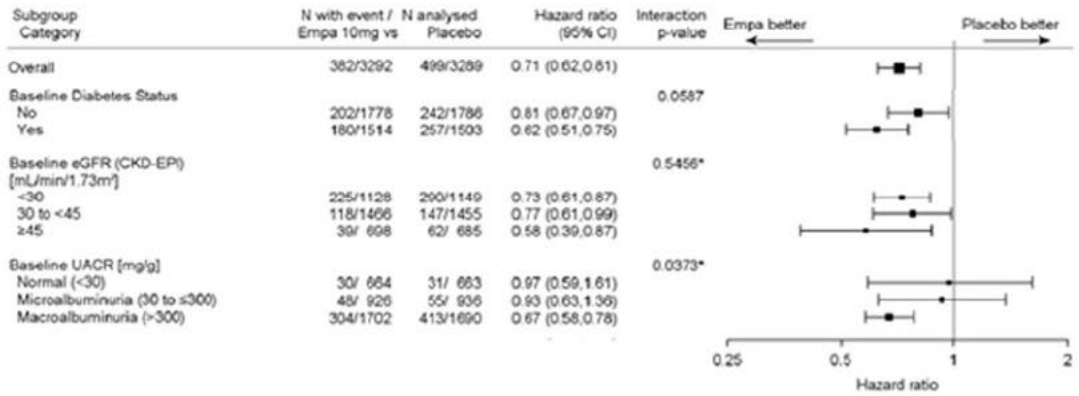
図 2.1.1.3.1: 1　腎疾患進行の初回発現までの期間，推定累積発現関数（非腎関連死を競合リスクとして考慮）（1245-0137 試験）－RS（全体集団）

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

サブグループ解析

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 が高いほど治療効果が上昇する傾向がみられた（図 2.1.1.3.1: 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_Figure 15.2.3.1: 3］。



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 2.1.1.3.1: 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（1245-0137 試験）ーRS（全体集団）

2.1.1.3.2 判定された心血管死までの期間

主解析

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 2.1.1.3.2: 1）。判定された心血管死までの期間の推定累積発現率は［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Figure 15.2.3.2: 1］を参照のこと。

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

表 2.1.1.3.2: 1　判定された心血管死までの期間，Cox 回帰（1245-0137 試験）－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，eGFR：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
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 15.2.3.2: 1

サブグループ解析

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り，結果は［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Figure 15.2.3.2: 3］を参照のこと。

2.1.1.3.3　判定された心血管死又は ESKD の初回発現までの期間

主解析

心血管死又は ESKD を発現した患者の割合は，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%）より低く，心血管死又は ESKD が発現するまでの期間のプラセボに対するエンパグリフロジンのハザード比は有意に 1 を下回った（ハザード比 0.73，95% CI：0.60～0.90，p=0.0026）（表 2.1.1.3.3: 1）。

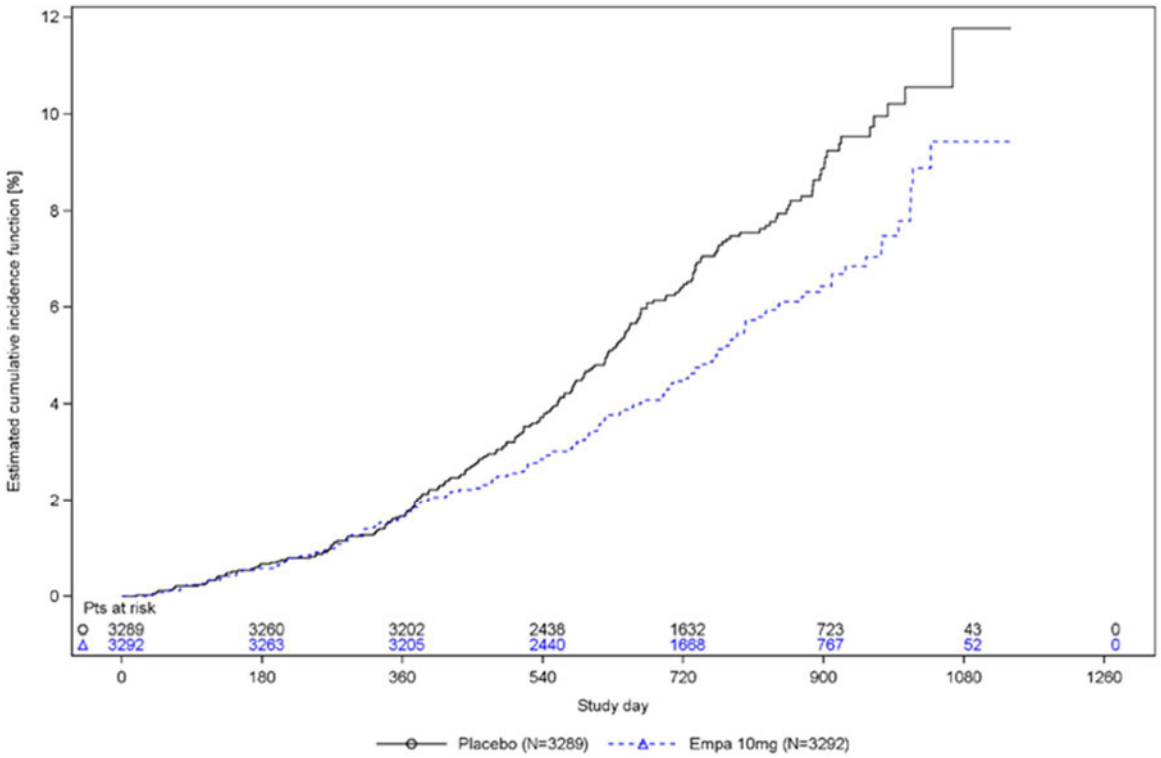
心血管死又は ESKD の推定累積発現率はランダム割付の約 1 年後からエンパグリフロジン群とプラセボ群の間で乖離が明らかとなり，患者数が減少して安定した推定値が得られなくなるまで維持された（図 2.1.1.3.3: 1）。

表 2.1.1.3.3: 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（1245-0137 試験）－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，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，UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比
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

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



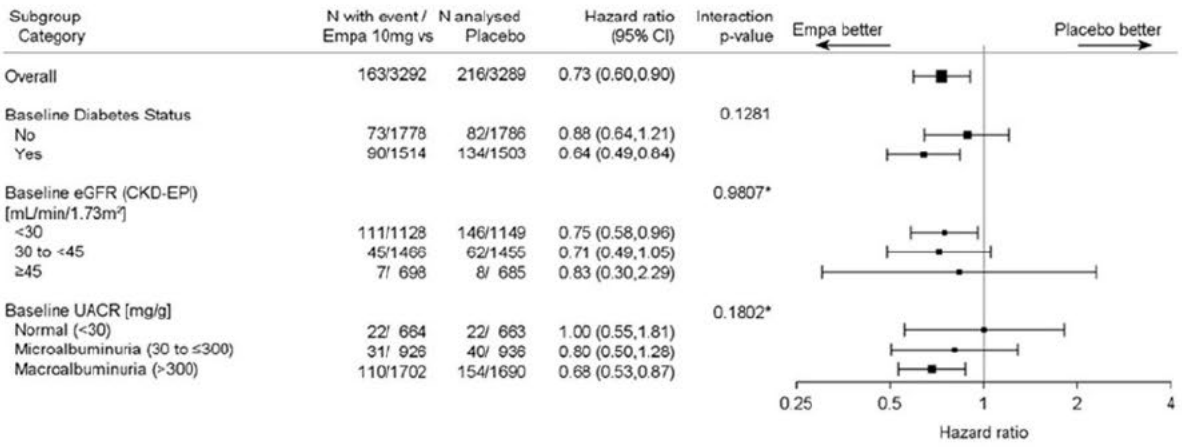
Empa：エンパグリフロジン，Pts：患者
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Figure 15.2.3.3: 1

図 2.1.1.3.3: 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）（1245-0137 試験）－RS（全体集団）

サブグループ解析

重要な部分集団のサブグループ解析では，すべての部分集団の結果は全体集団の結果と同様の傾向を示した（図 2.1.1.3.3: 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 2.1.1.3.3: 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（1245-0137 試験）ー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［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Section 9.8.4］。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，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_Appendix 16.1.13.1_Table 7.5.4.4］。

また，ベースラインでアルブミン尿が軽度であった患者での治療効果をさらに評価するために別の事後解析を実施した。ベースラインの UACR が<200 mg/g 及び≥200 mg/g 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，ハザード比 (95% CI) は UACR が<200 mg/g で 0.82 (0.56～1.21），≥200 mg/g で 0.71（0.56～0.90）であった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.1_Table 7.5.2.4］。

2.1.1.4 その他の有効性評価項目（探索的）

腎関連アウトカムに関連する評価項目については 2.1.1.4.1 項に示す。その他の評価項目については 2.1.1.4.2 項以下のそれぞれの項に示す。これらの評価項目は，探索的評価項目としてデータ固定前に規定された。

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

2.1.1.4.1 その他の腎評価項目

2.1.1.4.1.1 イベント発現までの期間

その他のすべての腎評価項目（腎関連構成要素のイベント発現までの期間）で，発現リスクはエンパグリフロジン群でプラセボ群より低下した（すべての評価項目で 95% CI の上限が 1 を下回った）（表 2.1.1.4.1.1: 1）。

表 2.1.1.4.1.1: 1 腎関連アウトカム発現までの期間，Cox 回帰（1245-0137 試験）ーRS（全体集団）

	Placebo	Empa 10 mg
Analysed participants, N (%)	3289 (100.0)	3292 (100.0)
Participants with ESKD, a sustained eGFR decline to <10 mL/min/1.73m^2 or adjudicated renal death, N (%)	220 (6.7)	158 (4.8)
Incidence rate per 100 years at risk	3.48	2.48
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.69 (0.56, 0.85)
p-value		0.0004
Participants with a sustained eGFR decline ≥40%, N (%)	470 (14.3)	357 (10.8)
Incidence rate per 100 years at risk	7.55	5.66
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.70 (0.61, 0.81)
p-value		<0.0001
Participants with ESKD or adjudicated all-cause death, N (%)	298 (9.1)	245 (7.4)
Incidence rate per 100 years at risk	4.69	3.83
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.80 (0.67, 0.94)
p-value		0.0086
Participants with kidney disease progression or adjudicated all-cause death, N (%)	620 (18.9)	496 (15.1)
Incidence rate per 100 years at risk	10.00	7.90
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.75 (0.67, 0.85)
p-value		<0.0001
Participants with kidney disease progression or adjudicated CV death using cut-off of ≥50% eGFR decline, N (%)	385 (11.7)	279 (8.5)
Incidence rate per 100 years at risk	6.12	4.39
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.69 (0.59, 0.80)
p-value		<0.0001
Participants with kidney disease progression or adjudicated CV death using cut-off of ≥57% eGFR decline, N (%)	330 (10.0)	244 (7.4)
Incidence rate per 100 years at risk	5.23	3.84
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.71 (0.60, 0.84)
p-value		<0.0001
Participants with kidney disease progression using cut-off of ≥50% eGFR decline, N (%)	329 (10.0)	227 (6.9)
Incidence rate per 100 years at risk	5.23	3.58
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.65 (0.55, 0.77)
p-value		<0.0001
Participants with kidney disease progression using cut-off of ≥57% eGFR decline, N (%)	272 (8.3)	191 (5.8)
Incidence rate per 100 years at risk	4.31	3.00
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.67 (0.56, 0.81)
p-value		<0.0001

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

表 2.1.1.4.1.1: 1　腎関連アウトカム発現までの期間，Cox 回帰（1245-0137 試験）ーRS（全体集団）（続き）

	Placebo	Empa 10 mg
Participants with ESKD or a sustained decline in eGFR to <10 mL/min/1.73m², N (%)	220 (6.7)	157 (4.8)
Incidence rate per 100 years at risk	3.48	2.46
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.69 (0.56, 0.85)
p-value		0.0004
Participants with ESKD, N (%)	157 (4.8)	108 (3.3)
Incidence rate per 100 years at risk	2.47	1.69
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.67 (0.52, 0.86)
p-value		0.0014
Participants with a sustained decline in eGFR to <10 mL/min/1.73m², N (%)	167 (5.1)	116 (3.5)
Incidence rate per 100 years at risk	2.62	1.81
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.69 (0.54, 0.87)
p-value		0.0021

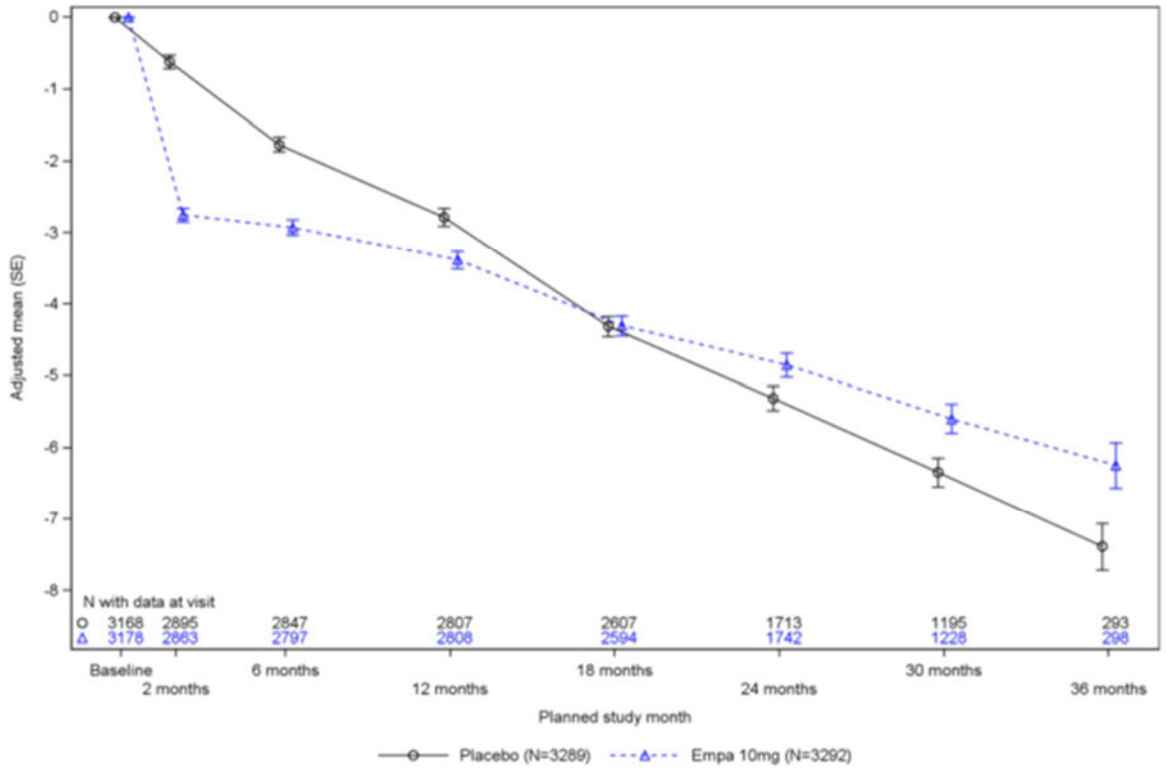
CI：信頼区間，CV：心血管，eGFR：推算糸球体濾過量，Empa：エンパグリフロジン，ESKD：末期腎不全，UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比
Cox 回帰モデルには，年齢，性別，ベースラインの糖尿病合併の有無，治験実施施設でのスクリーニング時の eGFR，治験実施施設でのスクリーニング時の UACR，地理的地域，及び投与群を因子として含めた。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.2.4.1: 1，15.2.4.2: 1，15.2.4.4: 1，15.2.4.5: 1，15.2.4.12: 1，4，5，8，15.2.4.15: 1，15.2.4.16: 1，15.2.4.17: 1

ESKD の初回発現までの期間について，事後に実施した重要な部分集団でのサブグループ解析［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Section 9.8.4］の結果は，全体集団の結果と同様の傾向を示した［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.1_Figure 7.5.1.1］。

2.1.1.4.1.2　eGFR の経時変化（MMRM 解析）

エンパグリフロジン群で eGFR の初期低下がみられた（図 2.1.1.4.1.2: 1）。2 カ月目の来院での eGFR のベースラインからの調整平均変化量（MMRM 解析）はエンパグリフロジン群で−2.75 mL/min/1.73m²（95% CI：−2.93～−2.56），プラセボ群で−0.62 mL/min/1.73m²（95% CI：−0.81～−0.44）であった。その後の eGFR 低下はエンパグリフロジン群でプラセボ群より緩やかであり，36 カ月目の来院での eGFR 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−6.24 mL/min/1.73m²（95% CI：−6.87～−5.62），プラセボ群で−7.39 mL/min/1.73m²（95% CI：−8.02～−6.76）であった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.2.4.10.3: 1］。eGFR のベースラインからフォローアップ時までの調整平均変化量はエンパグリフロジン群で−4.08 mL/min/1.73m²（95% CI：−4.28～−3.87）で，プラセボ群で−3.75 mL/min/1.73m²（95% CI：−3.96～−3.54）であった。ベースラインからの調整平均変化量の投与群間差は−0.32 mL/min/1.73m²（95% CI：−0.62～−0.03）であった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.2.4.10.3: 3］。

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 2.1.1.4.1.2: 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（1245-0137 試験）－RS（OC-AD）（全体集団）

2.1.1.4.1.3　eGFR の年間変化率

主解析

eGFR の年間変化率は，中央検査機関で ESKD 発現前に測定したすべての 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 2.1.1.4.1.3: 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，eGFR の初期低下で生じた急勾配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（2.1.1.4.1.2 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

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

（表 2.1.1.4.1.3: 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），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 2.1.1.4.1.3: 1）。

表 2.1.1.4.1.3: 1　eGFR（mL/min/1.73m^2）の年間変化率，shared parameter model（ESKD 又は死亡を競合イベントとして考慮）（1245-0137 試験）－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) [1)]		-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) [1)]		-0.50 (-0.56, -0.43)
p-value		<0.0001

CI：信頼区間，eGFR：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
全期間の傾きのモデルには，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 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。
1)　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。感度分析は，TS（OC-OT）を用いた shared parameter model［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.2.4.3.2: 1～2］，並びに RS（OC-AD）及び TS（OC-OT）を用いた RS&I モデルにより実施した［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.2.4.3.2: 3～6］。

また，治験実施施設で測定した eGFR データを用いて，RS（OC-AD）及び TS（OC-OT）で shared parameter model により解析した［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.2.4.3.2: 7～10］。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

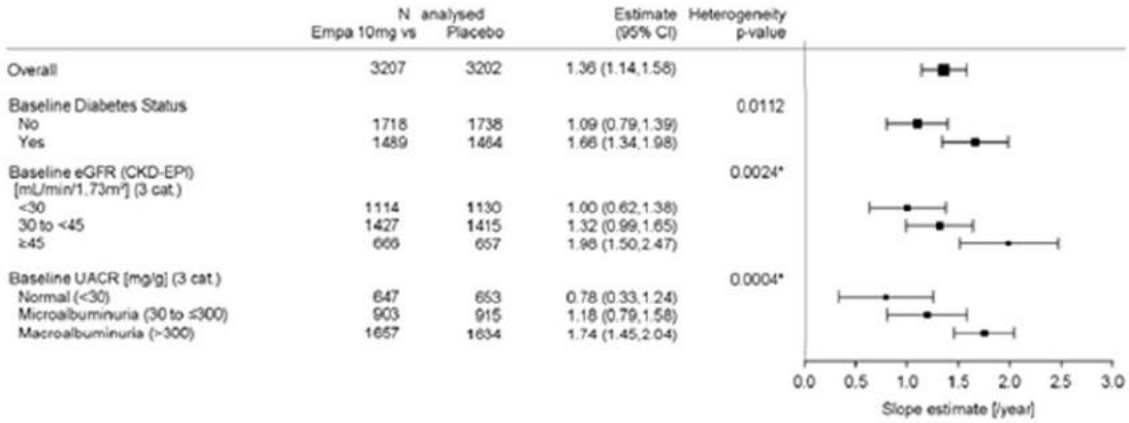
Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

（表 2.1.1.4.1.3: 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［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Figure 15.2.4.3.3: 1～2］。

ESKD などの臨床的アウトカムと関連性が高いとされている eGFR の慢性期の傾きは，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）の推定値の差が大きかった（図 2.1.1.4.1.3: 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 2.1.1.4.1.3: 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）（1245-0137 試験）ーRS（OC-AD）（全体集団）

eGFR の年間変化率（慢性期の傾き）のより徹底した事後解析［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Section 9.8.4］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

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

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 UK 患者での探索的解析

UK の患者集団のサブセットとして，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 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 2.1.1.4.1.3: 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，eGFR の初期低下（−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，eGFR の初期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］。