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

表 2.1.1.4.1.3: 2　治験実施施設で測定した eGFR（mL/min/1.73m^2）の年間変化率（リバウンド期を含む慢性期の傾き），RS&I モデル（1245-0137 試験）－RS（治験薬投与終了後の eGFR データが得られた英国患者）

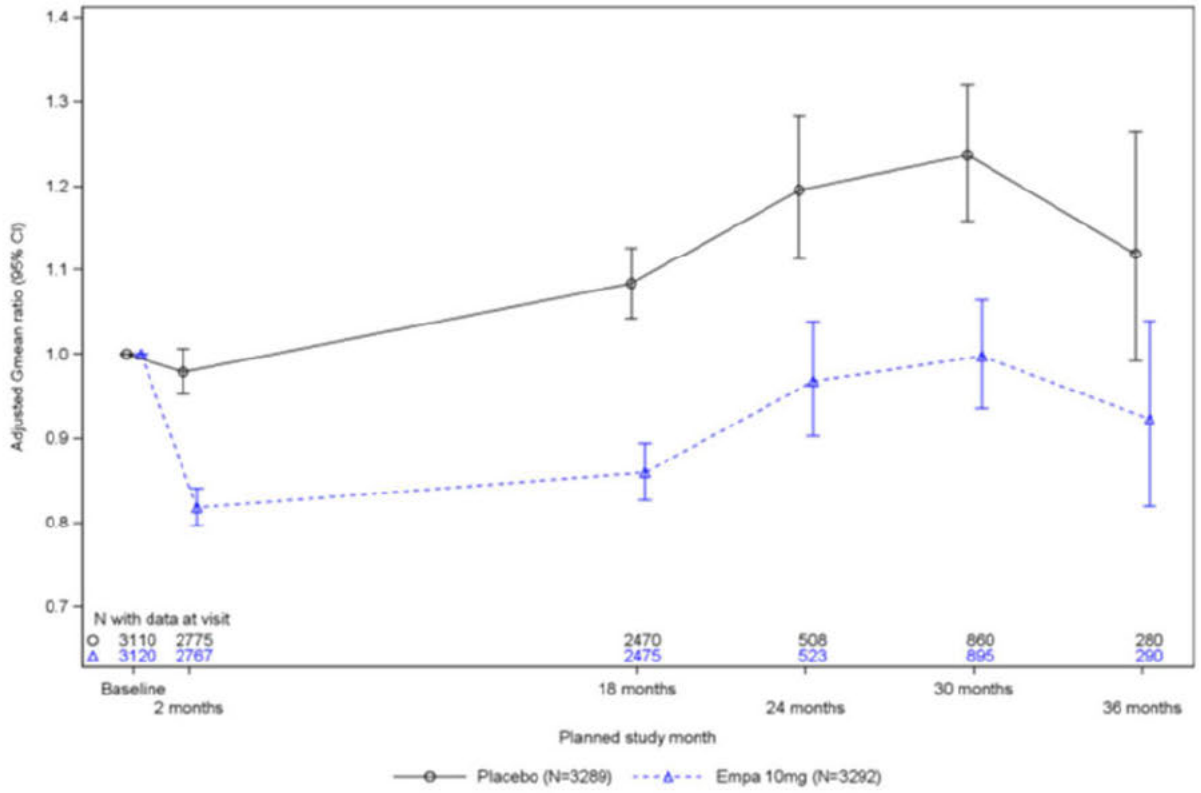
	Placebo	Empa 10 mg
Chronic slope (from 2 months to 4 weeks post final follow-up)		
Analysed participants, N	341	387
Intercept, estimate (95% CI)	−0.78 (−1.30, −0.26)	−1.98 (−2.47, −1.49)
Slope [/year], estimate (95% CI)	−1.86 (−2.21, −1.51)	−1.10 (−1.43, −0.77)
Treatment by time interaction		
Empa 10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

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

2.1.1.4.1.4　UACR の経時変化

エンパグリフロジン群では UACR の初期低下が 2 カ月目にみられ，その後はベースラインを少し下回って変動したが，プラセボ群では試験期間を通して UACR の上昇がみられた（MMRM 解析）（図 2.1.1.4.1.4: 1）。エンパグリフロジン群の UACR は試験期間を通してプラセボ群より低く維持された［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.2.4.10.1: 1］。プラセボ群に対するエンパグリフロジン群のベースラインからの調整幾何平均値の比（MMRM 解析による幾何平均値［gMean］）は 0.81（95% CI：0.77～0.85）であった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.2.4.10.1: 3］。なお，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 UACR を測定した結果は，［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.2.4.10.1: 8］を参照。

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



CI：信頼区間，Empa：エンパグリフロジン
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Figure 15.2.4.10.1: 1

図 2.1.1.4.1.4: 1　UACR（mg/g）のベースラインからの経時的な相対的変化，中央検査機関での測定値を用いた MMRM 解析（1245-0137 試験）ーRS（OC-AD）（全体集団）

2.1.1.4.1.5　アルブミン尿の進行（事後解析）

疾患進行の観点からベースラインで正常アルブミン尿又は微量アルブミン尿であった患者での治療効果を評価する事後解析を実施した［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Section 9.8.4］。ベースラインに対してフォローアップ期間の最終値でアルブミン尿のカテゴリーが高くなった患者の割合は，エンパグリフロジン群（385/1523 名，25.3%）でプラセボ群（473/1519 名，31.1%）より低かった。ベースラインで正常アルブミン尿又は微量アルブミン尿であった患者では，エンパグリフロジンによりアルブミン尿の進行リスクがプラセボに比べて 19%低下した（リスク比 0.81，95% CI：0.72～0.91）（表 2.1.1.4.1.5: 1）。

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

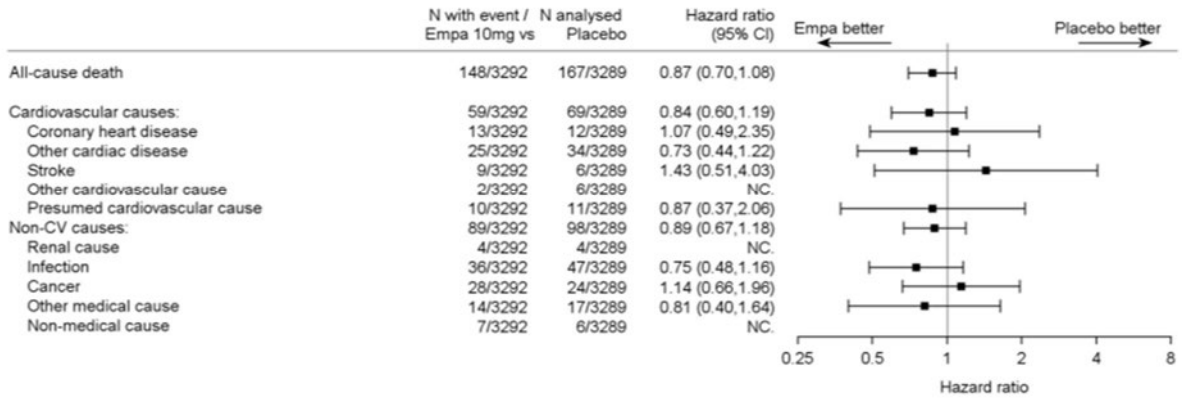
表 2.1.1.4.1.5: 1　ベースラインに対するフォローアップ期間の最終値でのアルブミン尿の進行（1 カテゴリー以上）（1245-0137 試験）－RS（OC-AD，ベースラインで正常アルブミン尿又は微量アルブミン尿の患者）（全体集団）

	Placebo	Empa 10 mg
Analysed participants, N (%)	1519 (100.0)	1523 (100.0)
Participants with normal UACR at baseline, N (%)	630 (100.0)	631 (100.0)
Progression to microalbuminuria, N (%)	205 (32.5)	169 (26.8)
Progression to macroalbuminuria, N (%)	15 (2.4)	13 (2.1)
Participants with microalbuminuria at baseline, N (%)	889 (100.0)	892 (100.0)
Progression to macroalbuminuria, N (%)	253 (28.5)	203 (22.8)
Total participants with progression in albuminuria, N (%)	473 (31.1)	385 (25.3)
Risk ratio vs placebo (95% CI)		0.812 (0.724, 0.910)
p-value [1)]		0.0003

CI：信頼区間，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
1)　χ^2 検定
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.1_Table 7.5.3.1～2

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

判定された死因カテゴリー別の死亡までの期間の解析では，各死因において明確な投与群間差は認められなかった（図 2.1.1.4.2: 1）。



CI：信頼区間，CV：心血管，Empa：エンパグリフロジン，NC：not calculated
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。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Figure 15.2.4.6: 1

図 2.1.1.4.2: 1　判定された死因別のフォレストプロット（1245-0137 試験）－RS（全体集団）

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

判定された主要心血管イベント（心血管死，心筋梗塞，脳卒中，又は心不全による入院）を発現した患者数はエンパグリフロジン群とプラセボ群で同程度であった（表 2.1.1.4.3: 1）。

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

表 2.1.1.4.3: 1　判定された主要心血管イベント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 an adjudicated major CV event (CV death, MI, stroke or HHF), N (%)	211 (6.4)	200 (6.1)
Incidence rate per 100 years at risk	3.34	3.16
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.93 (0.77, 1.13)
p-value		0.4920

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，MI：心筋梗塞，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 15.2.4.7: 1

2.1.1.4.4　判定された HHF の初回発現までの期間

その他の評価項目として，HHF の初回発現までの期間の解析（Cox 回帰モデル），並びに HHF（初回及び再発）までの期間の複合解析（Joint Frailty モデル）を実施した。判定された HHF の初回発現までの期間について，いずれのモデル解析でも投与群間で統計学的な差は認められなかった（表 2.1.1.4.4: 1）。

表 2.1.1.4.4: 1　HHF までの期間（1245-0137 試験）－RS（全体集団）

	Placebo	Empa 10 mg
Analysed participants, N (%)	3289 (100.0)	3292 (100.0)
Participants with adjudicated HHF, first occurrence (Cox regression), N (%)	105 (3.2)	88 (2.7)
Incidence rate per 100 years at risk	1.65	1.38
Hazard ratio vs placebo (95% CI) of adjudicated HHF		0.82 (0.61, 1.08)
p-value		0.1594
Total number of adjudicated HHF events, first and recurrent (Joint frailty model), N	152	118
Participants with adjudicated HHF then adjudicated death, N (%)	38 (1.2)	27 (0.8)
Participants with adjudicated HHF only, N (%)	67 (2.0)	61 (1.9)
Participants with adjudicated death only, N (%)	129 (3.9)	121 (3.7)
Hazard ratio vs placebo (95% CI) of adjudicated HHF		0.79 (0.59, 1.05)
p-value		0.1022

CI：信頼区間，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。
Joint Frailty モデル（終末イベント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，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。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.2.4.13: 1，15.2.4.14: 1

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

2.1.1.4.5 糖尿病の新規発症までの期間

ベースラインで糖尿病が認められなかった患者では，試験期間中に糖尿病が新規発症した患者（定義は 1.2.1.4 項参照）の割合は両投与群ともに低く，糖尿病の新規発症までの期間に投与群間で統計学的な差は認められなかった（表 2.1.1.4.5: 1）。

表 2.1.1.4.5: 1 糖尿病の新規発症までの期間，Cox 回帰（1245-0137 試験）ーRS（全体集団）

	Placebo	Empa 10 mg
Participants without diabetes at randomisation, N	1786	1778
Participants with new onset of diabetes, N (%)	61 (3.4)	51 (2.9)
Incidence rate per 100 years at risk	1.80	1.51
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.81 (0.56, 1.18)
p-value		0.2819
Participants without diabetes at randomisation with normoglycaemia (HbA1c <39 mmol/mol), N	1252	1218
Participants with new onset of diabetes, N (%)	14 (1.1)	6 (0.5)
Incidence rate per 100 years at risk	0.59	0.26
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.43 (0.17, 1.13)
p-value		0.0863
Participants without diabetes at randomisation and prediabetic (HbA1c ≥39 to <48 mmol/mol), N	534	560
Participants with new onset of diabetes, N (%)	47 (8.8)	45 (8.0)
Incidence rate per 100 years at risk	4.51	4.15
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.91 (0.60, 1.37)
p-value		0.6354

CI：信頼区間，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，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，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 15.2.4.8: 1～3

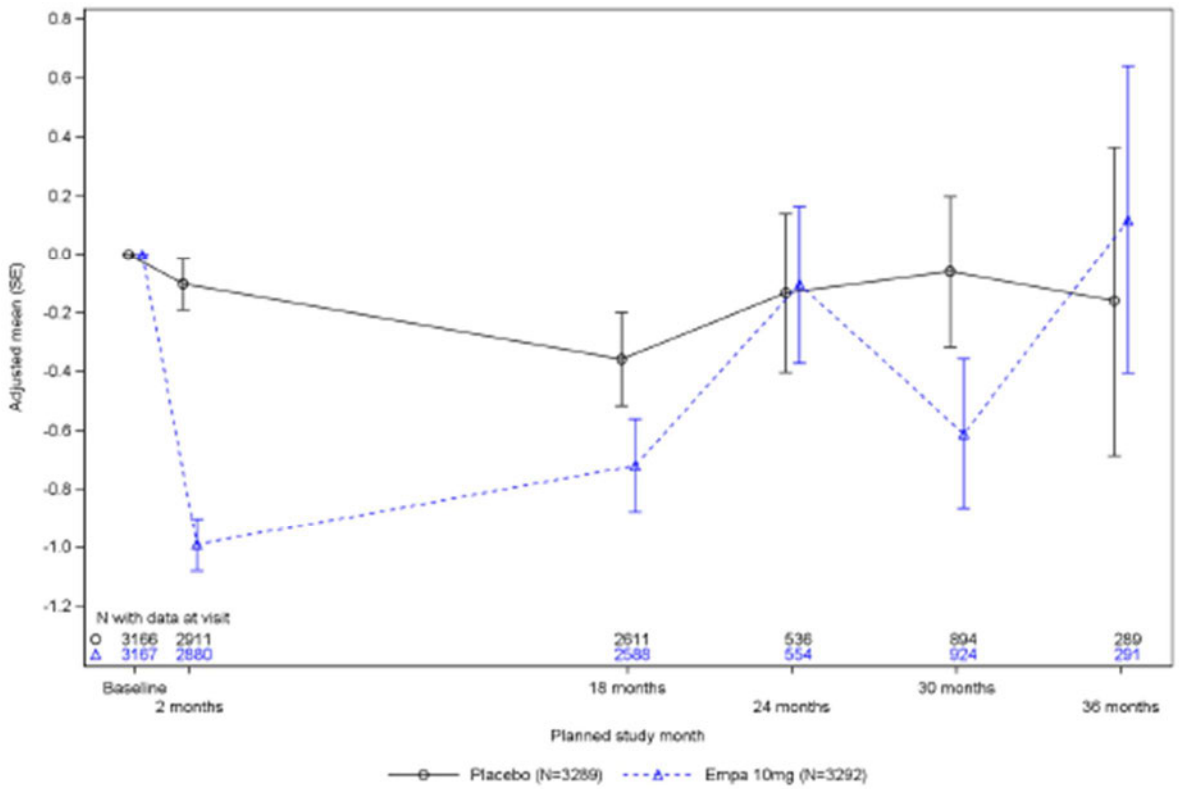
2.1.1.4.6 患者報告による痛風の初回発現までの期間

患者報告による痛風の初回発現までの期間に投与群間で統計学的な差は認められなかった。患者報告による痛風を発現した患者の割合はエンパグリフロジン群で 278/3292 名（8.4%），プラセボ群で 317/3289 名（9.6%）であった（ハザード比 0.87，95% CI：0.74～1.02）［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.2.4.9: 1］。

2.1.1.4.7 HbA1c の経時変化

大多数の患者で測定値が得られた最初の時点では，エンパグリフロジン群でプラセボ群より HbA1c 低下が大きかったが，それ以降では患者数が減少し変動が大きかった（図 2.1.1.4.7: 1）。エンパグリフロジン群での HbA1c のベースラインからの経時的な平均変化量（MMRM 解析）のプラセボ群との差は−0.4 mmol/mol（95% CI：−0.8～0.0）であった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.2.4.10.2: 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 15.2.4.10.2: 1

図 2.1.1.4.7: 1　HbA1c（mmol/mol）のベースラインからの経時変化，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）

エンパグリフロジン投与による血糖コントロールに関する影響を腎機能別に検討するために，ベースラインで糖尿病を合併していた患者並びにベースラインの HbA1c が 53 mmol/mol（7.0%）以上であった血糖コントロール不良な糖尿病合併患者などにおける HbA1c の経時変化について，ベースラインの eGFR 別に事後解析として実施した［CTD 5.3.5.1-03_J-R1955］。

糖尿病を合併している患者の HbA1c のベースラインからの低下は，投与開始 2 カ月後にプラセボ群と比較してエンパグリフロジン群で大きく，投与群間差の調整平均変化量は−1.6 mmol/mol（95% CI：−2.0～−1.3）であった［CTD 5.3.5.1-03_J-R1955_Table 5.1.1.3］。また，HbA1c のベースラインからの調整平均変化量は，ベースラインの eGFR にかかわらず，投与開始 2 カ月後に有意な低下を示し，ベースラインの eGFR が<30 mL/min/1.73m^2 の部分集団ではプラセボ群と比較してエンパグリフロジン群で−1.6 mmol/mol（95% CI：−2.4～−0.7），30～<45 mL/min/1.73m^2 では−1.1 mmol/mol（95% CI：−1.9～−0.4），≥45 mL/min/1.73m^2 では−3.1 mmol/mol（95% CI：−4.3～−1.9）であった（傾向検定 p＝0.1362）（表 2.1.1.4.7: 1）。血糖コントロール不良な糖尿病合併患者（ベースラインの HbA1c が 53 mmol/mol［7.0%］以上）では，HbA1c のベースラインからの調整平均変化量は，ベースラインの eGFR にかかわらず，投与開始 2 カ月後に有意な低下を示し（傾向検

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

定 p=0.8775），ベースラインの eGFR が<30 mL/min/1.73m^2 の部分集団ではプラセボ群と比較してエンパグリフロジン群で−3.0 mmol/mol（95% CI：−4.7～−1.4），30～<45 mL/min/1.73m^2 では−1.7 mmol/mol（95% CI：−3.2～−0.3），≥45 mL/min/1.73m^2 では−3.3 mmol/mol（95% CI：−5.6～−1.0）であった（表 2.1.2.4.7: 2）。また，試験期間を通しての HbA1c のベースラインからの経時変化を図 2.1.1.4.7: 2 及び図 2.1.1.4.7: 3 に示した。

表 2.1.1.4.7: 1　ベースラインの eGFR 別の糖尿病合併患者における HbA1c（mmol/mol）の投与 2 カ月後のベースラインからの調整平均変化量，中央検査機関での測定値を用いた MMRM 解析（1245-0137 試験）ーRS（OC-AD）（全体集団）

	Placebo	Empa 10 mg
Patients with eGFR <30 mL/min/1.73m^2		
Baseline; analysed patients, N	547	545
HbA1c value, mean (SE)	54.4 (0.6)	53.6 (0.6)
At 2 months; analysed patients, N	488	480
HbA1c value, mean (SE)	54.2 (0.7)	52.2 (0.6)
HbA1c value, adjusted mean (SE)	54.0 (0.3)	52.4 (0.3)
Difference from placebo, adjusted mean (SE)		−1.6 (0.4)
(95% CI)		(−2.4, −0.7)
p-value		0.0002
Patients with eGFR 30～<45 mL/min/1.73m^2		
Baseline; analysed patients, N	659	648
HbA1c value, mean (SE)	55.3 (0.5)	55.3 (0.6)
At 2 months; analysed patients, N	611	583
HbA1c value, mean (SE)	54.7 (0.5)	53.5 (0.6)
HbA1c value, adjusted mean (SE)	55.0 (0.3)	53.9 (0.3)
Difference from placebo, adjusted mean (SE)		−1.1 (0.4)
(95% CI)		(−1.9, −0.4)
p-value		0.0036
Patients with eGFR ≥45 mL/min/1.73m^2		
Baseline; analysed patients, N	237	257
HbA1c value, mean (SE)	54.8 (0.9)	55.3 (0.9)
At 2 months; analysed patients, N	222	237
HbA1c value, mean (SE)	55.6 (1.0)	52.4 (0.9)
HbA1c value, adjusted mean (SE)	55.7 (0.5)	52.6 (0.4)
Difference from placebo, adjusted mean (SE)		−3.1 (0.6)
(95% CI)		(−4.3, −1.9)
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，HbA1c：糖化ヘモグロビン，SE：標準誤差
引用元：CTD 5.3.5.1-03_J-R1955_Table 5.1.2.3

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

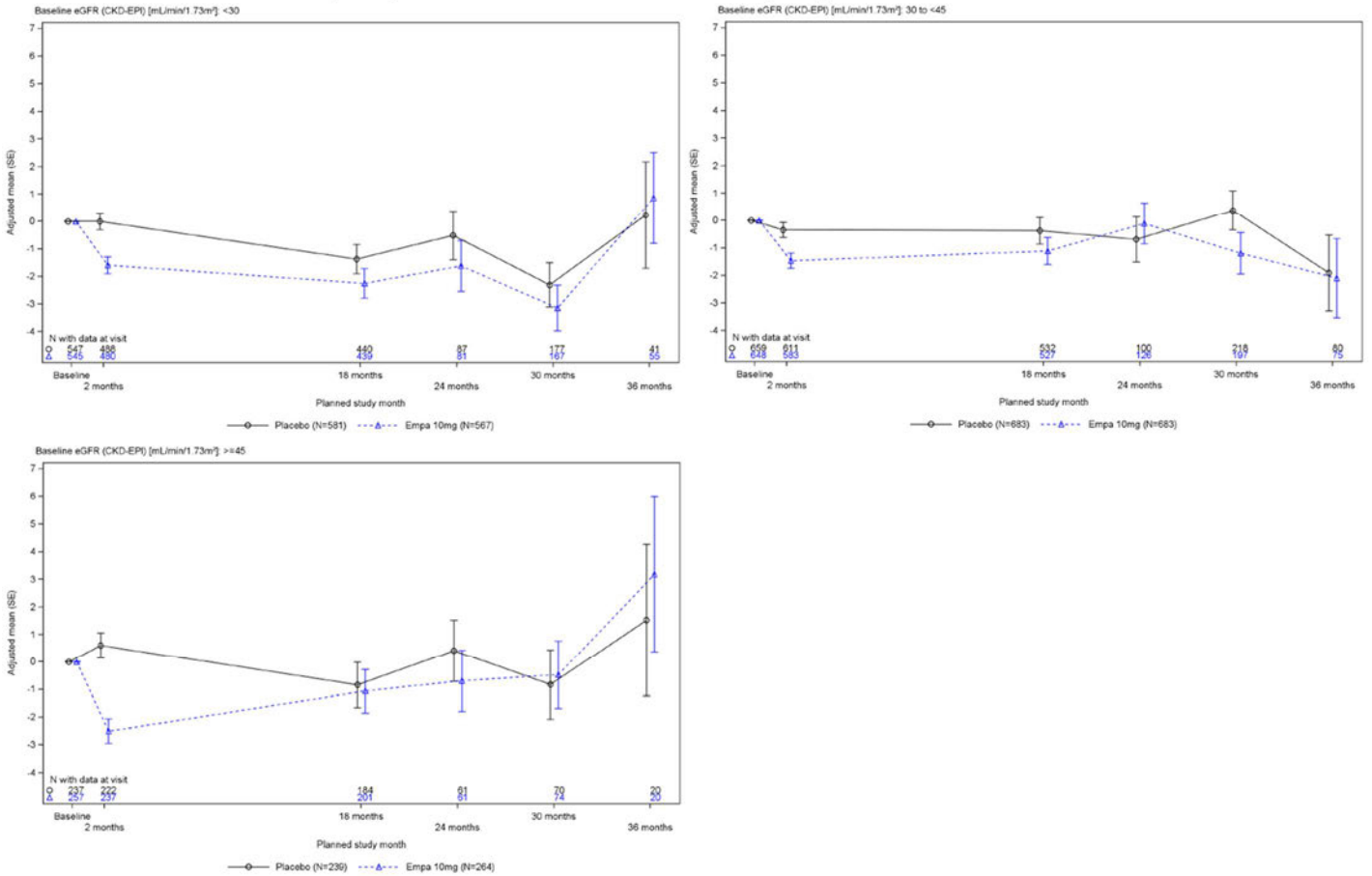
表 2.1.1.4.7: 2　ベースラインの eGFR 別の血糖コントロール不良な糖尿病合併患者における HbA1c（mmol/mol）の投与 2 カ月後のベースラインからの調整平均変化量，中央検査機関での測定値を用いた MMRM 解析（1245-0137 試験）－RS（OC-AD）（全体集団）

	Placebo	Empa 10 mg
Patients with eGFR <30 mL/min/1.73m²		
Baseline; analysed patients, N	258	244
HbA1c value, mean (SE)	65.8 (0.8)	65.1 (0.8)
At 2 months; analysed patients, N	225	214
HbA1c value, mean (SE)	65.4 (1.0)	62.2 (0.9)
HbA1c value, adjusted mean (SE)	65.0 (0.6)	62.0 (0.6)
Difference from placebo, adjusted mean (SE)		−3.0 (0.8)
(95% CI)		(−4.7, −1.4)
p-value		0.0003
Patients with eGFR 30～<45 mL/min/1.73m²		
Baseline; analysed patients, N	333	325
HbA1c value, mean (SE)	65.4 (0.7)	65.8 (0.7)
At 2 months; analysed patients, N	301	282
HbA1c value, mean (SE)	64.1 (0.7)	62.8 (0.8)
HbA1c value, adjusted mean (SE)	64.4 (0.5)	62.6 (0.5)
Difference from placebo, adjusted mean (SE)		−1.7 (0.7)
(95% CI)		(−3.2, −0.3)
p-value		0.0158
Patients with eGFR ≥45 mL/min/1.73m²		
Baseline; analysed patients, N	117	124
HbA1c value, mean (SE)	64.5 (1.2)	66.9 (1.2)
At 2 months; analysed patients, N	110	112
HbA1c value, mean (SE)	63.9 (1.6)	62.5 (1.2)
HbA1c value, adjusted mean (SE)	64.9 (0.9)	61.6 (0.8)
Difference from placebo, adjusted mean (SE)		−3.3 (1.2)
(95% CI)		(−5.6, −1.0)
p-value		0.0053

CI：信頼区間，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，SE：標準誤差

引用元：CTD 5.3.5.1-03_J-R1955_Table 5.1.2.13

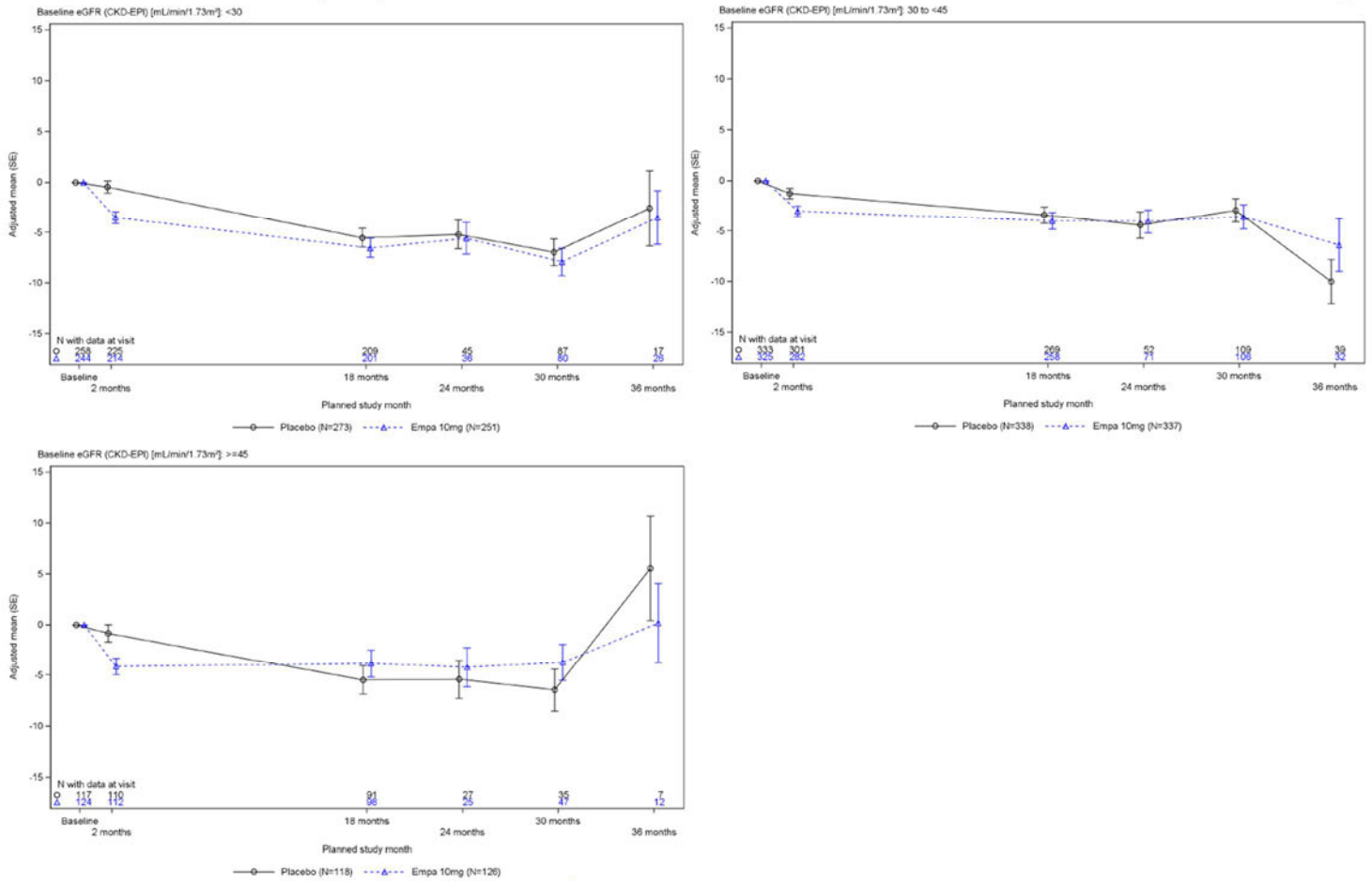
Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



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，SE：標準誤差
引用元：CTD 5.3.5.1-03_J-R1955_Figure 5.1.2.1

図 2.1.1.4.7: 2　ベースラインの eGFR 別の糖尿病合併患者における HbA1c（mmol/mol）のベースラインからの経時変化，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）

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



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，SE：標準誤差
引用元：CTD 5.3.5.1-03_J-R1955_Figure 5.1.2.11

図 2.1.1.4.7: 3　ベースラインの eGFR 別の血糖コントロール不良な糖尿病合併患者における HbA1c（mmol/mol）のベースラインからの経時変化，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）

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

2.1.1.4.8 QoL（EQ-5D）

EQ-5D 質問票のスコアの要約統計量では，投与群間に明らかな違いはみられなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.2.4.11: 1～2，Figure 15.2.4.11: 1］。

2.1.2 日本人集団の有効性評価結果

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）

2.1.2.1.1 主要評価項目の主解析（日本人集団）

日本人集団では，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（31/292 名，10.6%）でプラセボ群（59/292 名，20.2%）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 0.44，95% CI：0.28～0.69）（表 2.1.2.1.1: 1）。

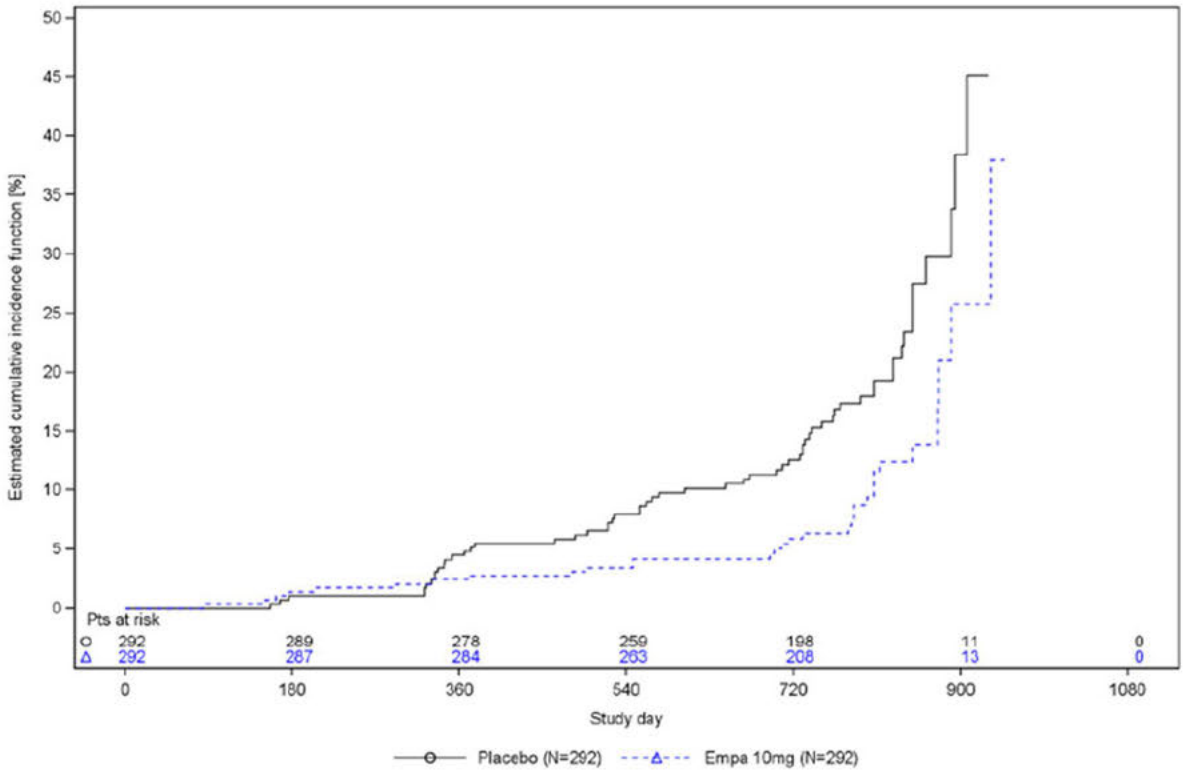
表 2.1.2.1.1: 1 腎疾患進行又は判定された心血管死の初回発現までの期間の Cox 回帰（1245-0137 試験）－RS（日本人集団）

	Placebo	Empa 10 mg
Analysed participants, N (%)	292 (100.0)	292 (100.0)
Participants with event, N (%)	59 (20.2)	31 (10.6)
Kidney disease progression as the first event[1)]	58 (19.9)	29 (9.9)
ESKD only	3 (1.0)	2 (0.7)
eGFR reduction <10 mL/min/1.73m² and ≥40%	9 (3.1)	4 (1.4)
eGFR reduction to <10 mL/min/1.73m² only	0	0
eGFR reduction ≥40% only	46 (15.8)	23 (7.9)
CV death as the first event	1 (0.3)	2 (0.7)
Incidence rate per 100 years at risk (95% CI)	10.11 (7.69, 12.84)	5.26 (3.58, 7.27)
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.44 (0.28, 0.69)
p-value		0.0004

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。
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。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.1.1.2～4

日本人集団では，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 2.1.2.1.1: 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_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.2.1.1.1

図 2.1.2.1.1: 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（日本人集団）

日本人集団で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（0～1 年は 0.47［0.18～1.20］，1～2 年は 0.42［0.20～0.88］，2 年以降は 0.47［0.22～0.98］），全体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 16.1.13.2_Table 4.2.1.3.1］。

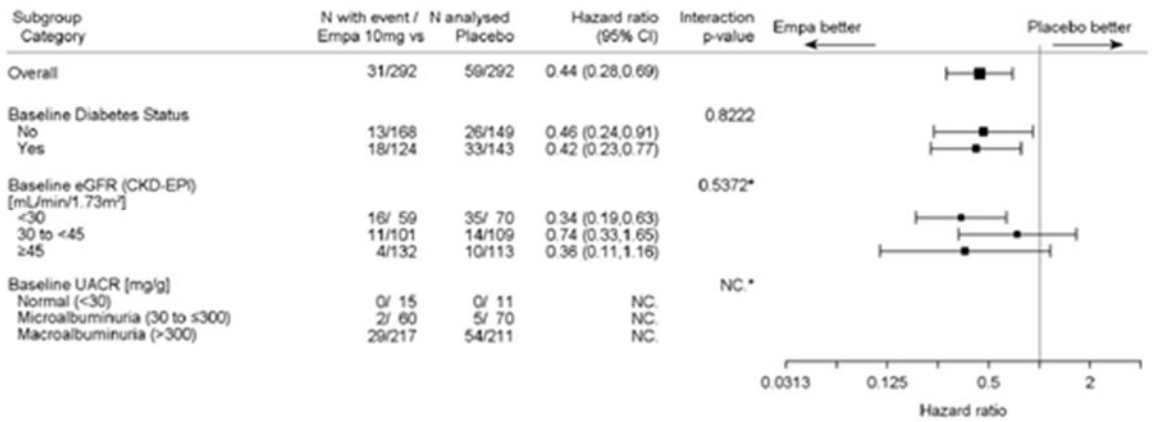
日本人集団での単独の副次評価項目としての腎疾患進行の初回発現までの期間，及び心血管死までの期間の評価については，それぞれ 2.1.2.3.1 項及び 2.1.2.3.2 項に記載する。副次評価項目である判定された心血管死又は ESKD の初回発現までの期間は 2.1.2.3.3 項に要約する。主要評価項目の構成要素を評価するその他の複合評価項目は 2.1.2.4.1 項に記載する。

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）

日本人集団での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点推定値は 1 を下回り，同様の結果を示した（図 2.1.2.1.2: 1）。ベースラインの UACR 別のサブグループ解析では，正常アルブ

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

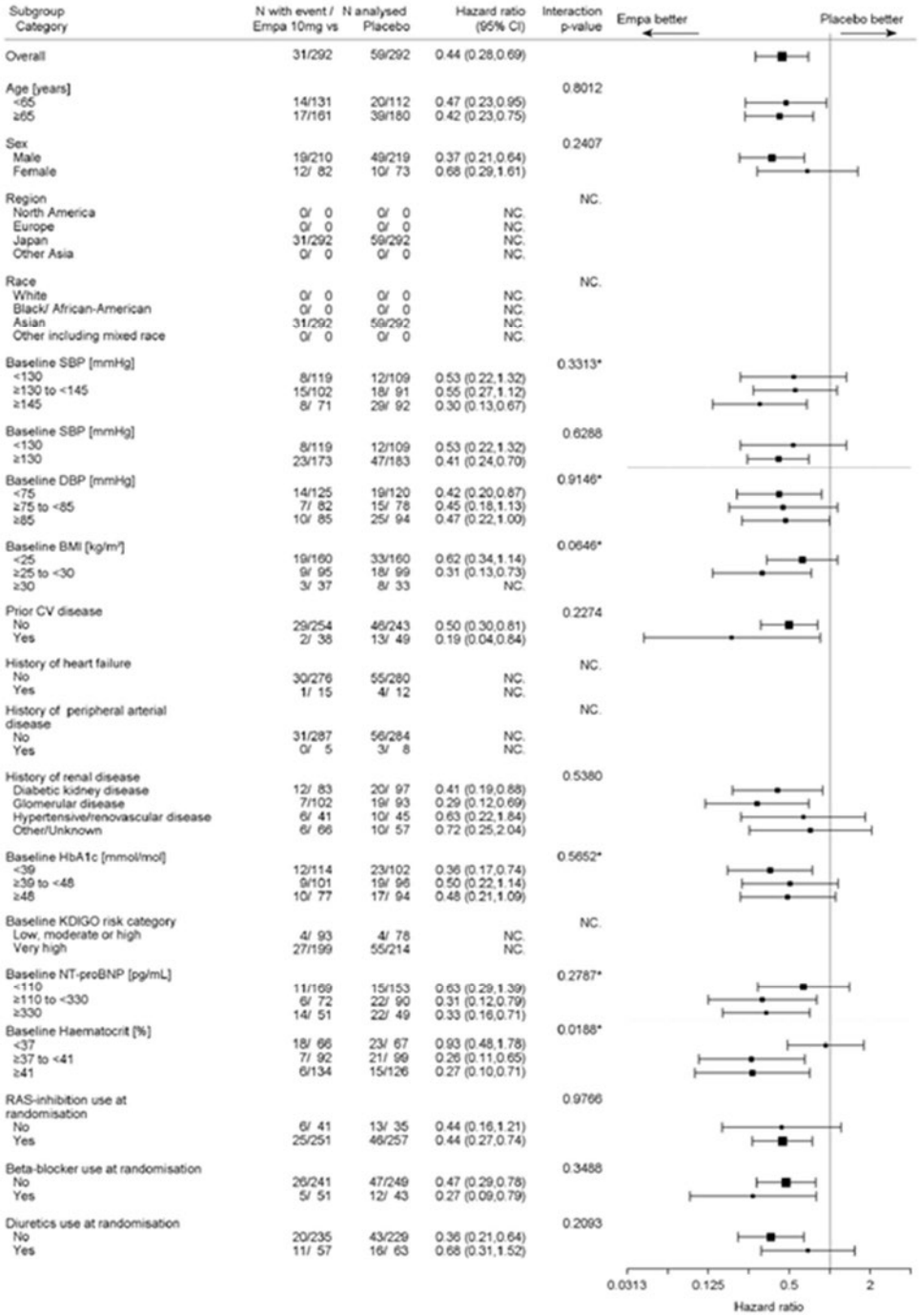
ミン尿及び微量アルブミン尿の部分集団が小さかったため，ハザード比は算出されなかった。他のサブグループ解析では，検討できた部分集団（ランダム割付時の RAS 阻害薬使用の有無別及び腎疾患の原疾患別を含む）でハザード比の点推定値は 1 を下回り，結果はほぼ同様の傾向を示した（図 2.1.2.1.2: 2）。



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，NC：not calculated，UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比
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_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.2.1.2.1

図 2.1.2.1.2: 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）－RS（日本人集団）

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_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.2.1.2.1

図 2.1.2.1.2: 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（1245-0137 試験）－RS（日本人集団）

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

日本人集団では，ベースラインの eGFR 別（<20，20～<30，30～<45，及び≥45）のサブグループ解析（事後解析）で，<20 mL/min/1.73m^2 のカテゴリーは集団が小さく，ハザート比は算出されなかったが，腎疾患進行又は心血管死を発現した患者の割合は，エンパグリフロジン群 50.0%（4/8 名）及びプラセボ群 77.8%（7/9 名）であった。その他のカテゴリーのハザード比（95% CI）は eGFR が 20～<30 mL/min/1.73m^2 で 0.34（0.17～0.68），30～<45 mL/min/1.73m^2 で 0.74（0.33～1.65），≥45 mL/min/1.73m^2 で 0.36（0.11～1.17）であった［CTD 5.3.5.1-03_J-R1939_Table 2.2.4.2］。ベースラインの UACR 別（<200，≥200）のサブグループ解析（事後解析）では，いずれの部分集団でもハザード比は算出されなかったが，腎疾患進行又は心血管死を発現した患者の割合は，UACR が <200 mg/g でエンパグリフロジン群 2.0%（1/49 名）及びプラセボ群 5.8%（3/52 名），≥200 mg/g でエンパグリフロジン群 12.3%（30/243 名）及びプラセボ群 23.3%（56/240 名）であった［CTD 5.3.5.1-03_J-R1939_Table 2.2.2.2］。

2.1.2.2 重要な副次評価項目（日本人集団）

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）

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）

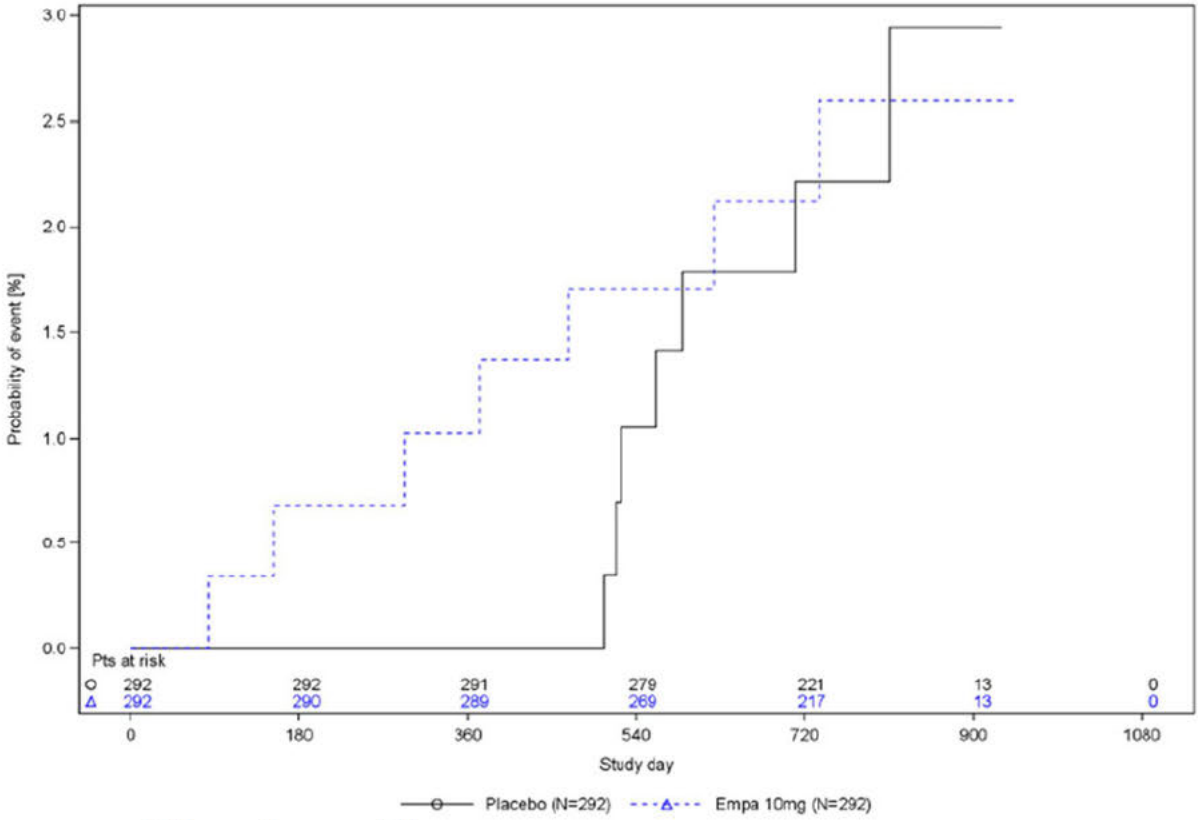
日本人集団では，全死因死亡と判定された患者の割合はエンパグリフロジン群（7/292 名，2.4%）とプラセボ群（7/292 名，2.4%）で同じであった（表 2.1.2.2.1.1: 1）。エンパグリフロジン群及びプラセボ群の全死因死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.1.2.2.1.1: 1 に示す。

表 2.1.2.2.1.1: 1 判定された全死因死亡までの期間，Cox 回帰（1245-0137 試験）－RS（日本人集団）

	Placebo	Empa 10 mg
Analysed participants, N (%)	292 (100.0)	292 (100.0)
Participants with event, N (%)	7 (2.4)	7 (2.4)
Incidence rate per 100 years at risk (95% CI)	1.14 (0.46, 2.13)	1.16 (0.47, 2.17)
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		1.43 (0.49, 4.18)
p-value		0.5116

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_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.2.3.1.2

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_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.2.2.3.1.1

図 2.1.2.2.1.1: 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（日本人集団）

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）

日本人集団での重要な部分集団のサブグループ解析では，いずれの部分集団も全死因死亡の発現が少なく，ハザード比は算出されなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.2.2.3.2.1］。

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）

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）

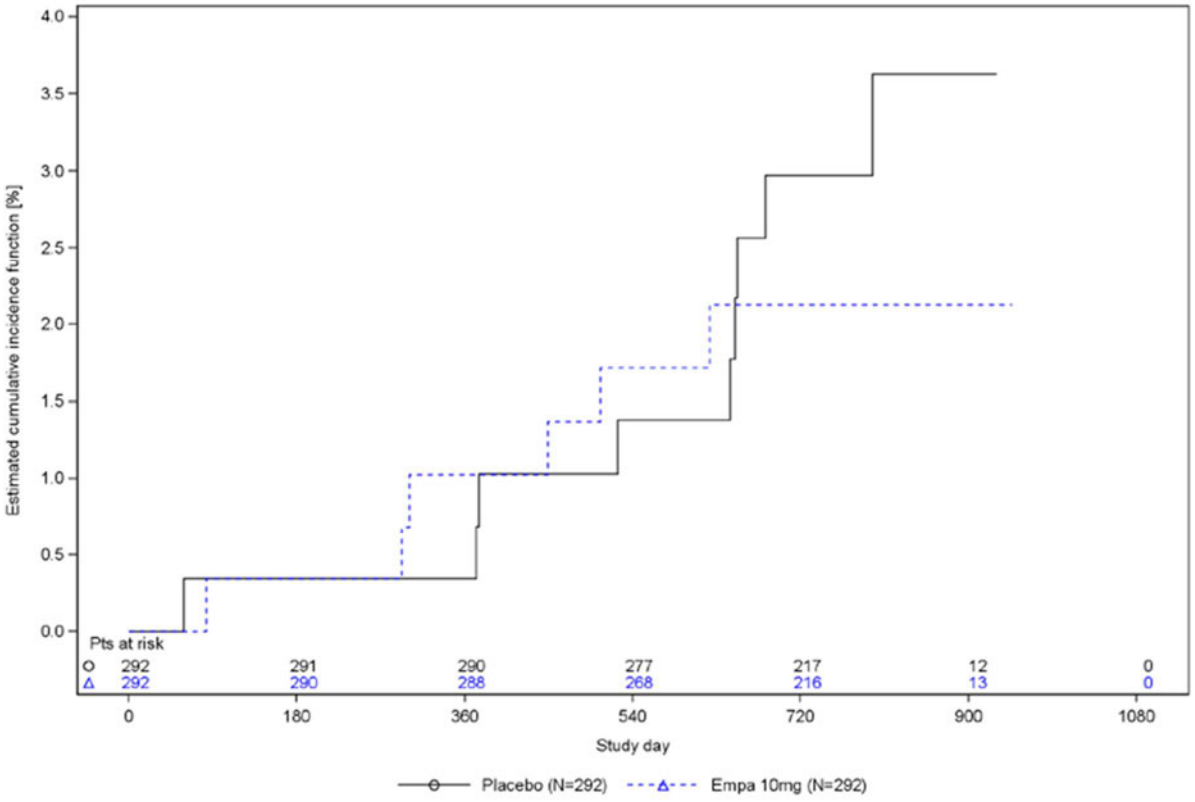
日本人集団では，HHF 又は心血管死と判定された患者の割合は，エンパグリフロジン群（6/292 名，2.1%）でプラセボ群（9/292 名，3.1%）より低かった（表 2.1.2.2.2.1: 1）。エンパグリフロジン群及びプラセボ群の判定された HHF 又は判定された心血管死の推定累積発現率を図 2.1.2.2.2.1: 1 に示す。

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

表 2.1.2.2.2.1: 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（日本人集団）

	Placebo	Empa 10 mg
Analysed participants, N (%)	292 (100.0)	292 (100.0)
Participants with event, N (%)	9 (3.1)	6 (2.1)
HHF as the first event	8 (2.7)	3 (1.0)
CV death as the first event	1 (0.3)	3 (1.0)
Both on the same day	0	0
Incidence rate per 100 years at risk (95% CI)	1.48 (0.68, 2.59)	1.00 (0.37, 1.95)
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.93 (0.32, 2.67)
p-value		0.8913

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。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.2.1.1.2～3



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_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.2.2.1.1.1

図 2.1.2.2.2.1: 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）－RS（日本人集団）

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

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）

日本人集団でのサブグループ解析では，いずれの部分集団も判定された HHF 又は判定された心血管死の発現が少なく，ハザード比は算出されなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.2.2.1.2.1］。

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）

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）

日本人集団では，全原因入院が発現した患者の割合はエンパグリフロジン群（77/292 名，26.4%）とプラセボ群（73/292 名，25.0%）でほぼ同じであったが，全原因入院の総発現件数（初回及び再発）はエンパグリフロジン群（128 件）でプラセボ群（150 件）より少なかった（表 2.1.2.2.3.1: 1）。なお，HHF の発現と全死因死亡の依存度合いを含む Joint Frailty モデルによるハザード比は，全死因死亡の発現が少なかったため算出されなかった。

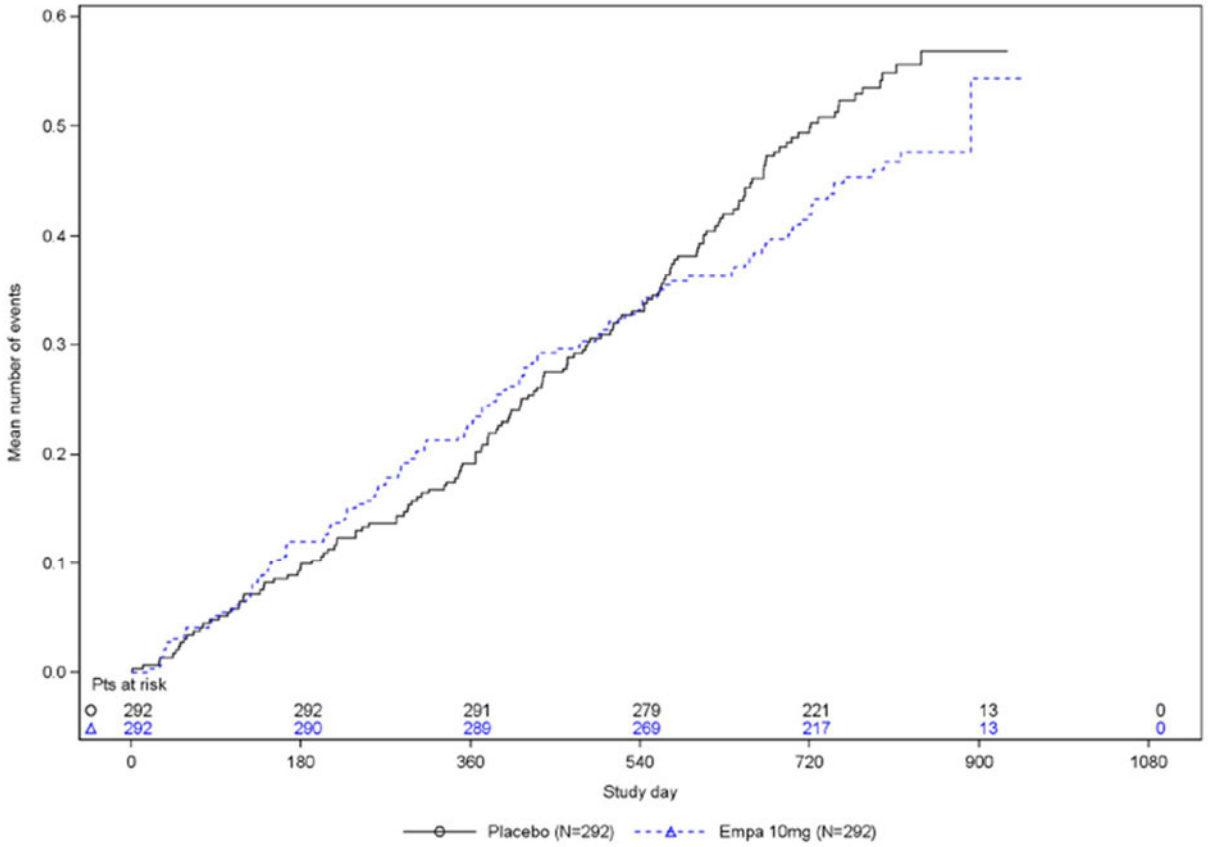
全原因入院の平均累積発現率はランダム割付の約 1.5 年後からエンパグリフロジン群とプラセボ群の間で乖離がみられた（図 2.1.2.2.3.1: 1）。

表 2.1.2.2.3.1: 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（日本人集団）

	Placebo	Empa 10 mg
Analysed participants, N (%)	292 (100.0)	292 (100.0)
Total number of hospitalisations, N	150	128
Participants with all-cause hospitalisations then adjudicated death, N (%)	7 (2.4)	6 (2.1)
Participants with all-cause hospitalisations only, N (%)	73 (25.0)	77 (26.4)
Participants with adjudicated death only, N (%)	0	1 (0.3)
Hazard ratio vs placebo of all-cause hospitalisations (95% CI)		NC
p-value		NC
Hazard ratio vs placebo of adjudicated death (95% CI)		NC

CI：信頼区間，Empa：エンパグリフロジン，NC：not calculated
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.2.2.1.2

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_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.2.2.2.1.1

図 2.1.2.2.3.1: 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（日本人集団）

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）

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の傾向を示した（表 2.1.2.2.3.2: 1）

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

表 2.1.2.2.3.2: 1　全原因入院（初回及び再発）の発現までの期間の感度分析，パラメトリック Joint gamma frailty モデル（1245-0137 試験）ーRS（日本人集団）

	Placebo	Empa 10 mg
Analysed participants, N (%)	292 (100.0)	292 (100.0)
Total number of all-cause hospitalisation, N	150	128
Participants with all-cause hospitalisations then adjudicated death, N (%)	7 (2.4)	6 (2.1)
Participants with all-cause hospitalisations only, N (%)	73 (25.0)	77 (26.4)
Participants with adjudicated death only, N (%)	0	1 (0.3)
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.92 (0.65, 1.31)
p-value		0.6394

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，及びベースラインの糖尿病合併の有無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 2.93，Frailty の推定分散値（ω）は 2.53。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.2.2.2.1

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）

日本人集団での重要な部分集団のサブグループ解析では，判定された死亡との従属関係を考慮した Joint Frailty モデルによるハザード比は，判定された死亡の発現が少なかったため算出されなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.2.2.2.3.1］。

2.1.2.3　その他の副次評価項目（探索的）（日本人集団）

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）

主解析

日本人集団では，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（29/292 名，9.9%）でプラセボ群（58/292 名，19.9%）より低く，エンパグリフロジンにより腎疾患進行の発現リスクはプラセボに比べて低下した（表 2.1.2.3.1: 1）。

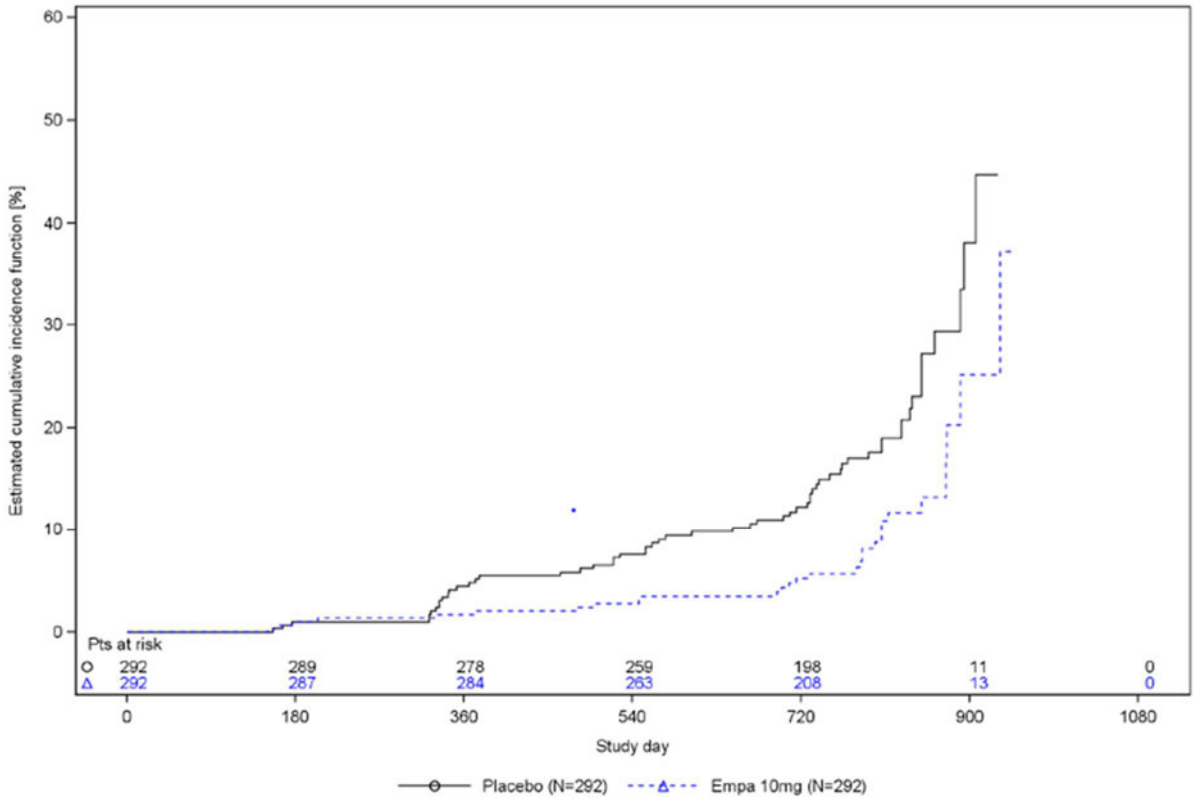
腎疾患進行の推定累積発現率はランダム割付の約 1 年後からエンパグリフロジン群とプラセボ群の間で乖離がみられた（図 2.1.2.3.1: 1）。

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

表 2.1.2.3.1: 1　腎疾患進行の初回発現までの期間，Cox 回帰（1245-0137 試験）－RS（日本人集団）

	Placebo	Empa 10 mg
Analysed participants, N (%)	292 (100.0)	292 (100.0)
Participants with event, N (%)	58 (19.9)	29 (9.9)
Incidence rate per 100 years at risk (95% CI)	9.94 (7.54, 12.65)	4.92 (3.30, 6.87)
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.41 (0.25, 0.65)
p-value		0.0002

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_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.3.1.2



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_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.2.3.1.1

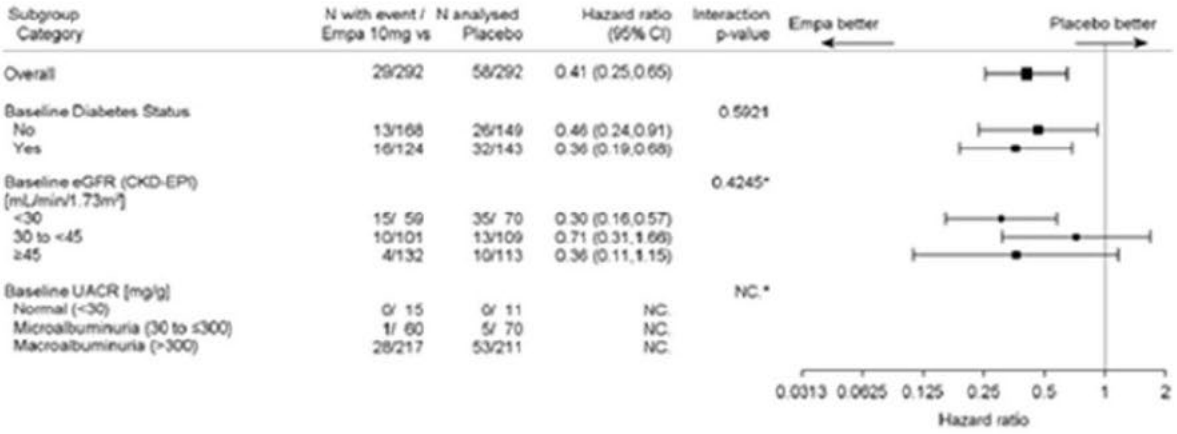
図 2.1.2.3.1: 1　腎疾患進行の初回発現までの期間，推定累積発現関数（非腎関連死を競合リスクとして考慮）（1245-0137 試験）－RS（日本人集団）

サブグループ解析

日本人集団の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点推定値は 1 を下回り，結果は同様の傾向を示した（図 2.1.2.3.1: 2）。ベースラインの UACR 別のサブグループ解析では，正常ア

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

ルブミン尿及び微量アルブミン尿の部分集団が小さかったため，ハザード比は算出されなかった。他のサブグループ解析では，検討できた部分集団（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）でハザード比の点推定値は 1 を下回り，結果はほぼ同様の傾向を示した［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.2.3.1.4］。



CI：信頼区間，eGFR (CKD-EPI)：CKD-EPI 式に基づき算出した推算糸球体濾過量，Empa：エンパグリフロジン，UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比，NC：not calculated
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_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.2.3.1.4

図 2.1.2.3.1: 2 腎疾患進行の初回発現までの期間のサブグループ解析（1245-0137 試験）－RS（日本人集団）

2.1.2.3.2 判定された心血管死までの期間（日本人集団）

主解析

日本人集団では，心血管死と判定された患者の割合は，エンパグリフロジン群（3/292 名，1.0%）及びプラセボ群（1/292 名，0.3%）ともに低かった（表 2.1.2.3.2: 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_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.2.3.2.1］を参照のこと。

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

表 2.1.2.3.2: 1　判定された心血管死までの期間，Cox 回帰（1245-0137 試験）ーRS（日本人集団）

	Placebo	Empa 10 mg
Analysed participants, N (%)	292 (100.0)	292 (100.0)
Participants with event, N (%)	1 (0.3)	3 (1.0)
Incidence rate per 100 years at risk (95% CI)	0.16 (0.00, 0.60)	0.50 (0.10, 1.20)
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		NC
p-value		NC

CI：信頼区間，Empa：エンパグリフロジン，NC：not calculated
イベント数が 14 件未満であったためモデルを用いた解析は実施されなかった。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.3.2.2

サブグループ解析

日本人集団での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_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.2.3.2.3］を参照のこと。

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）

主解析

日本人集団では，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（10/292 名，3.4%）でプラセボ群（15/292 名，5.1%）より数的に低かった（表 2.1.2.3.3: 1）。

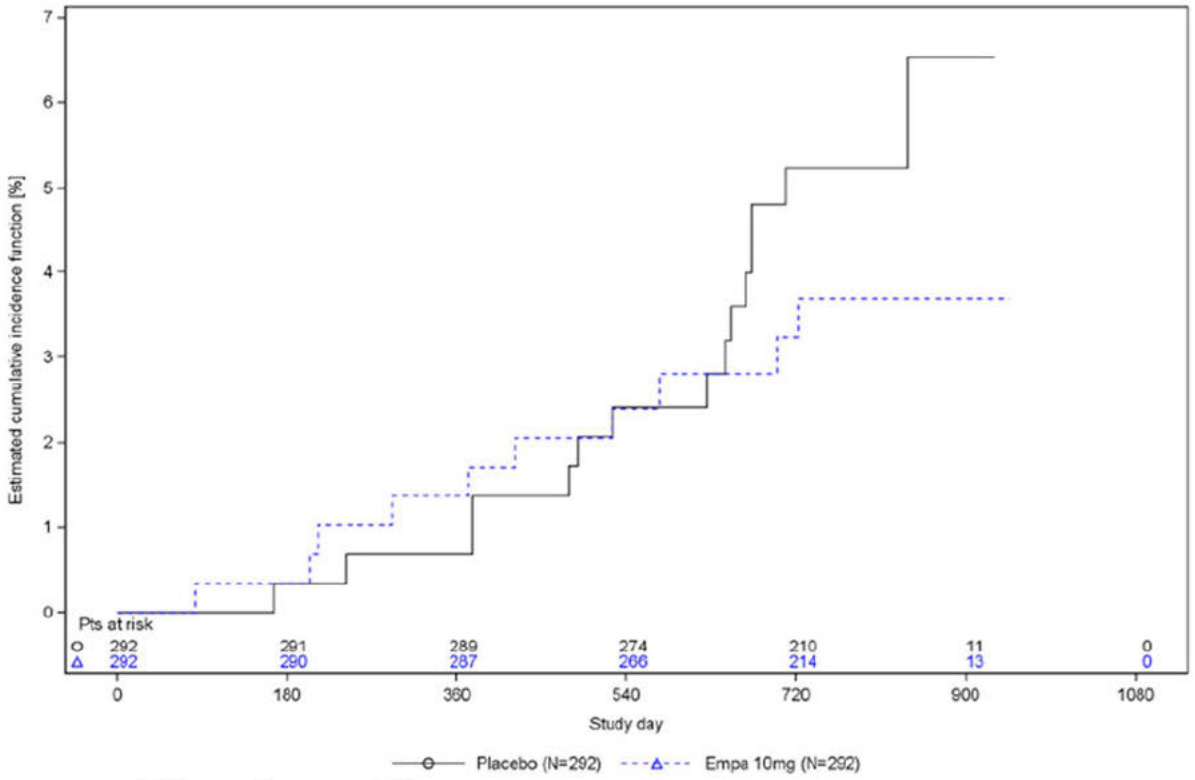
心血管死又は ESKD の初回発現までの期間の推定累積発現率を図 2.1.2.3.3: 1 に示す。

表 2.1.2.3.3: 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）ーRS（日本人集団）

	Placebo	Empa 10 mg
Analysed participants, N (%)	292 (100.0)	292 (100.0)
Participants with event, N (%)	15 (5.1)	10 (3.4)
ESKD only	14 (4.8)	8 (2.7)
CV death only	1 (0.3)	2 (0.7)
Incidence rate per 100 years at risk (95% CI)	2.49 (1.39, 3.90)	1.68 (0.81, 2.87)
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.72 (0.31, 1.68)
p-value		0.4522

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_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.3.3.2～3

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，Pts：患者
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.2.3.3.1

図 2.1.2.3.3: 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）ーRS（日本人集団）

サブグループ解析

日本人集団での重要な部分集団のサブグループ解析では，いずれの部分集団も判定された心血管死又は ESKD の発現が少なく，ハザード比は算出されなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.2.3.3.4］。ベースラインの eGFR 別（<20，20～<30，30～<45，及び≥45）及び UACR 別（<200，≥200）のサブグループ解析（事後解析）では，いずれの部分集団でもハザード比は算出されなかった。心血管死又は ESKD を発現した患者の割合には，明らかな投与群間差はなかった［CTD 5.3.5.1-03_J-R1939_Table 2.2.2.4，2.2.4.4］。

2.1.2.4　その他の有効性評価項目（探索的）（日本人集団）

2.1.2.4.1　その他の腎評価項目（日本人集団）

2.1.2.4.1.1　イベント発現までの期間

日本人集団でのその他の腎関連イベント発現までの期間を表 2.1.2.4.1.1: 1 に示す。

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

表 2.1.2.4.1.1: 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（日本人集団）

	Placebo	Empa 10 mg
Analysed patients, N (%)	292 (100.0)	292 (100.0)
Patients with ESKD, a sustained eGFR decline to <10 mL/min/1.73m^2 or adjudicated renal death, N (%)	21 (7.2)	10 (3.4)
Incidence rate per 100 years at risk (95% CI)	3.51 (2.17, 5.16)	1.68 (0.81, 2.88)
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.51 (0.23, 1.13)
p-value		0.0970
Patients with a sustained eGFR decline ≥40%, N (%)	56 (19.2)	28 (9.6)
Incidence rate per 100 years at risk (95% CI)	9.58 (7.24, 12.25)	4.74 (3.15, 6.65)
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.41 (0.26, 0.66)
p-value		0.0002
Patients with ESKD or adjudicated all-cause death, N (%)	19 (6.5)	14 (4.8)
Incidence rate per 100 years at risk (95% CI)	3.15 (1.90, 4.72)	2.35 (1.29, 3.73)
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.88 (0.43, 1.82)
p-value		0.7297
Patients with kidney disease progression or adjudicated all-cause death, N (%)	62 (21.2)	35 (12.0)
Incidence rate per 100 years at risk (95% CI)	10.62 (8.14, 13.42)	5.94 (4.14, 8.07)
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.49 (0.32, 0.75)
p-value		0.0011
Patients with kidney disease progression or adjudicated CV death using cut-off of≥50% eGFR decline, N (%)	40 (13.7)	21 (7.2)
Incidence rate per 100 years at risk (95% CI)	6.71 (4.80, 8.95)	3.55 (2.20, 5.22)
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.45 (0.26, 0.78)
p-value		0.0047
Patients with kidney disease progression or adjudicated CV death using cut-off of ≥57% eGFR decline, N (%)	30 (10.3)	17 (5.8)
Incidence rate per 100 years at risk (95% CI)	5.01 (3.38, 6.95)	2.87 (1.67, 4.39)
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.51 (0.27, 0.96)
p-value		0.0355
Participants with kidney disease progression using cut-off of ≥50% eGFR decline, N (%)	39 (13.4)	19 (6.5)
Incidence rate per 100 years at risk	6.55 (4.66, 8.76)	3.21 (1.93, 4.81)
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.40 (0.22, 0.71)
p-value		0.0019
Participants with kidney disease progression using cut-off of ≥57% eGFR decline, N (%)	29 (9.9)	15 (5.1)
Incidence rate per 100 years at risk	4.84 (3.24, 6.76)	2.53 (1.42, 3.97)
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.44 (0.23, 0.86)
p-value		0.0158
Patients with ESKD or a sustained decline in eGFR to <10 mL/min/1.73m^2, N (%)	21 (7.2)	10 (3.4)
Incidence rate per 100 years at risk (95% CI)	3.51 (2.17, 5.16)	1.68 (0.81, 2.88)
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.51 (0.23, 1.13)
p-value		0.0970

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

表 2.1.2.4.1.1: 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（日本人集団）（続き）

	Placebo	Empa 10 mg
Patients with ESKD, N (%)	14 (4.8)	8 (2.7)
Incidence rate per 100 years at risk (95% CI)	2.32 (1.27, 3.69)	1.34 (0.58, 2.42)
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.59 (0.23, 1.48)
p-value		0.2604
Patients with a sustained decline in eGFR to <10 mL/min/1.73m^2, N (%)	17 (5.8)	9 (3.1)
Incidence rate per 100 years at risk (95% CI)	2.82 (1.64, 4.30)	1.51 (0.69, 2.64)
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		0.54 (0.23, 1.26)
p-value		0.1551

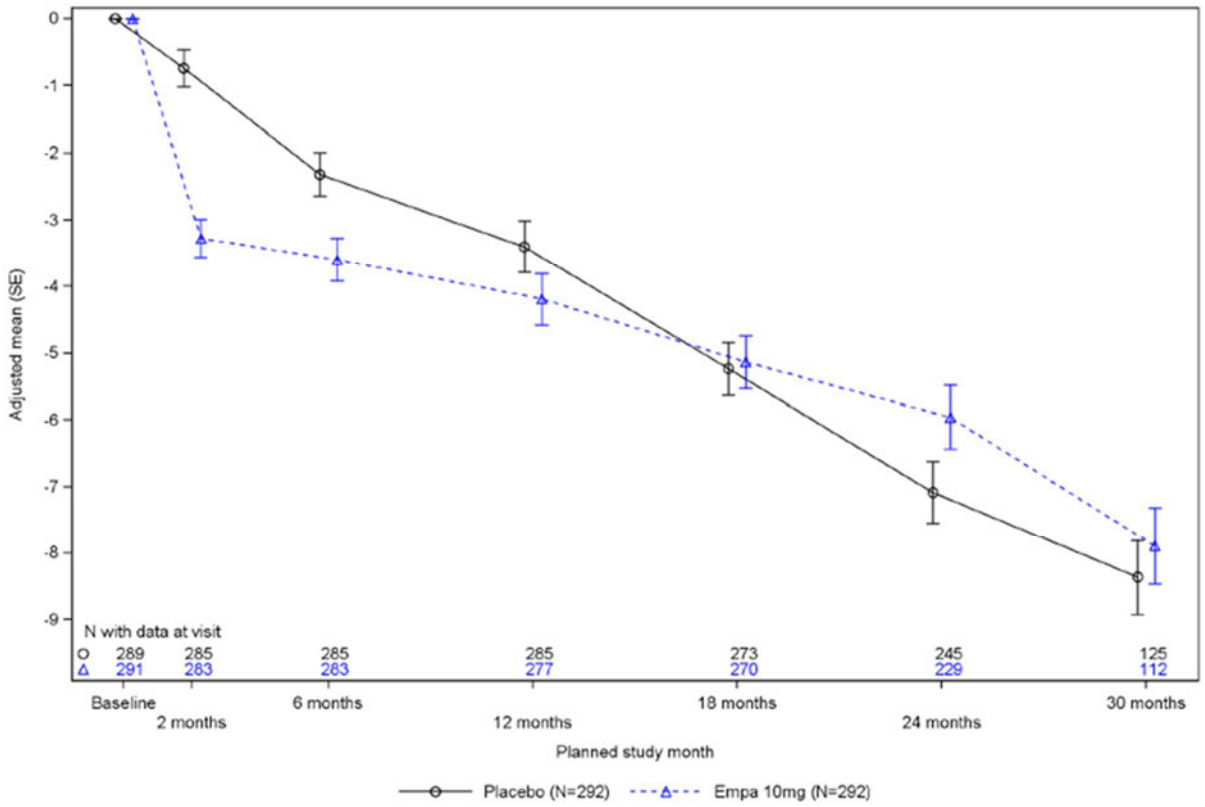
CI：信頼区間，CV：心血管，eGFR：推算糸球体濾過量，Empa：エンパグリフロジン，ESKD：末期腎不全，UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比
Cox 回帰モデルには，年齢，性別，ベースラインの糖尿病合併の有無，治験実施施設でのスクリーニング時の eGFR，治験実施施設でのスクリーニング時の UACR，地理的地域，及び投与群を因子として含めた。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.4.1.2，4.2.4.2.2，4.2.4.4.2，4.2.4.5.2，4.2.4.12.2，6，8，12，4.2.4.15.2，4.2.4.16.2，4.2.4.17.2

日本人集団での ESKD の初回発現までの期間について，事後に実施した特に重要な部分集団でのサブグループ解析では，いずれの部分集団も ESKD の発現が少なく，ハザード比は算出されなかった。ESKD を発現した患者の割合には，明らかな投与群間差はなかった［CTD 5.3.5.1-03_J-R1939_Table 2.2.1.5～7］。

2.1.2.4.1.2　eGFR の経時変化（MMRM 解析）（日本人集団）

日本人集団では，全体集団での eGFR の経時変化（2.1.1.4.1.2 項）と同様に，エンパグリフロジン群で eGFR の初期低下がみられた（図 2.1.2.4.1.2: 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−3.27 mL/min/1.73m^2（95% CI：−3.82～−2.72），プラセボ群で−0.74 mL/min/1.73m^2（95% CI：−1.29～−0.19）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，30 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−7.89 mL/min/1.73m^2（95% CI：−9.02～−6.76），プラセボ群で−8.36 mL/min/1.73m^2（95% CI：−9.46～−7.27）であった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.4.10.3.3］。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−5.15 mL/min/1.73m^2（95% CI：−5.79～−4.52）で，プラセボ群で−4.82 mL/min/1.73m^2（95% CI：−5.45～−4.19）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−0.33 mL/min/1.73m^2（95% CI：−1.23～0.56）であった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.4.10.3.5］。

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_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.2.4.10.3.1

図 2.1.2.4.1.2: 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）（日本人集団）

2.1.2.4.1.3　eGFR の年間変化率（日本人集団）

治療薬投与期間を通した（ベースラインから最終フォローアップ来院まで）eGFR の変化

主解析

日本人集団の慢性期の傾きでは，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 1.85 mL/min/1.73m^2（95% CI：1.19～2.51），エンパグリフロジン群のプラセボ群に対する相対差は−52%（95% CI：−67%～−38%）であった（表 2.1.2.4.1.3: 1）。

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

表 2.1.2.4.1.3: 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）（日本人集団）

	Placebo	Empa 10 mg
Total slope (from baseline to final follow-up)		
Analysed participants, N	292	292
Intercept, estimate (95% CI)	44.13 (42.17, 46.09)	43.83 (41.87, 45.79)
Slope [/year], estimate (95% CI)	−3.56 (−4.01, −3.11)	−2.51 (−2.96, −2.05)
Difference vs placebo (95% CI)		1.05 (0.41, 1.69)
p-value		0.0012
Relative difference vs placebo (95% CI) [1)]		−0.30 (−0.45, −0.14)
p-value		0.0002
Chronic slope (from 2 months to final follow-up)		
Analysed participants, N	289	291
Intercept, estimate (95% CI)	44.63 (44.09, 45.17)	42.06 (41.52, 42.60)
Slope [/year], estimate (95% CI)	−3.53 (−4.00, −3.06)	−1.68 (−2.16, −1.21)
Difference vs placebo (95% CI)		1.85 (1.19, 2.51)
p-value		<0.0001
Relative difference vs placebo (95% CI) [1)]		−0.52 (−0.67, −0.38)
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，治験実施施設でのスクリーニング時の UACR（対数），ベースラインの糖尿病合併の有無，性別，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，年齢，治験実施施設でのスクリーニング時の UACR（対数），ベースラインの eGFR × 時間の交互作用，ベースラインでの糖尿病合併の有無，性別，投与群，及び投与群 × 時間の交互作用を因子として含めた。
全体集団と同じベースラインからの変化量を用いた解析では Shared parameter model による結果が得られなかったことから，測定時点の実測値を用いて解析した。
1)　要約量として相対差（絶対差はプラセボ群の傾きに対する比）を事後的に追加した。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.4.3.1.1～2

感度分析（事後解析）

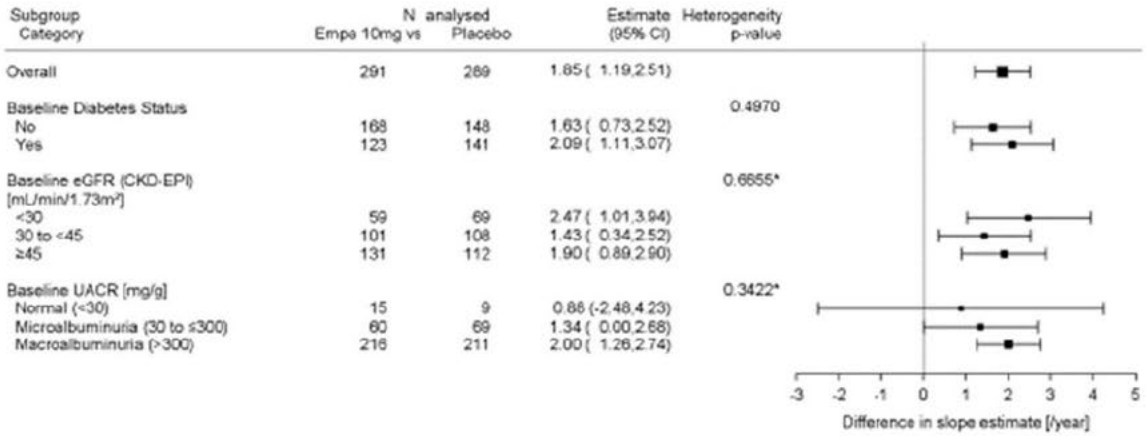
eGFR の年間変化率のすべての感度分析の結果は，主解析の結果とほぼ一致していた［CTD 5.3.5.1-03_J-R1954_Tables 4.1.1.1～10］。

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が，いずれの部分集団も ESKD 又は死亡のイベントの発現が少ないことによってモデルが当てはまらず，eGFR の傾きの推定値は得られなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.5.4.1.1.1.1～18，4.5.4.1.1.2.1～12，4.5.4.1.1.3.1～12，4.5.4.1.1.4.1～6］。

上記に伴い，RS&I モデルを用いて，全期間の傾き及び慢性期の傾きについて重要な部分集団のサブグループ解析を事後解析として実施した［CTD 5.3.5.1-03_J-R1954_Figure 4.1.2.1～2，Table 4.1.2.3～8］。eGFR の慢性期の傾きは，すべての重要な部分集団で，全体集団と同様に，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い傾向があった（図 2.1.2.4.1.3: 1）。

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



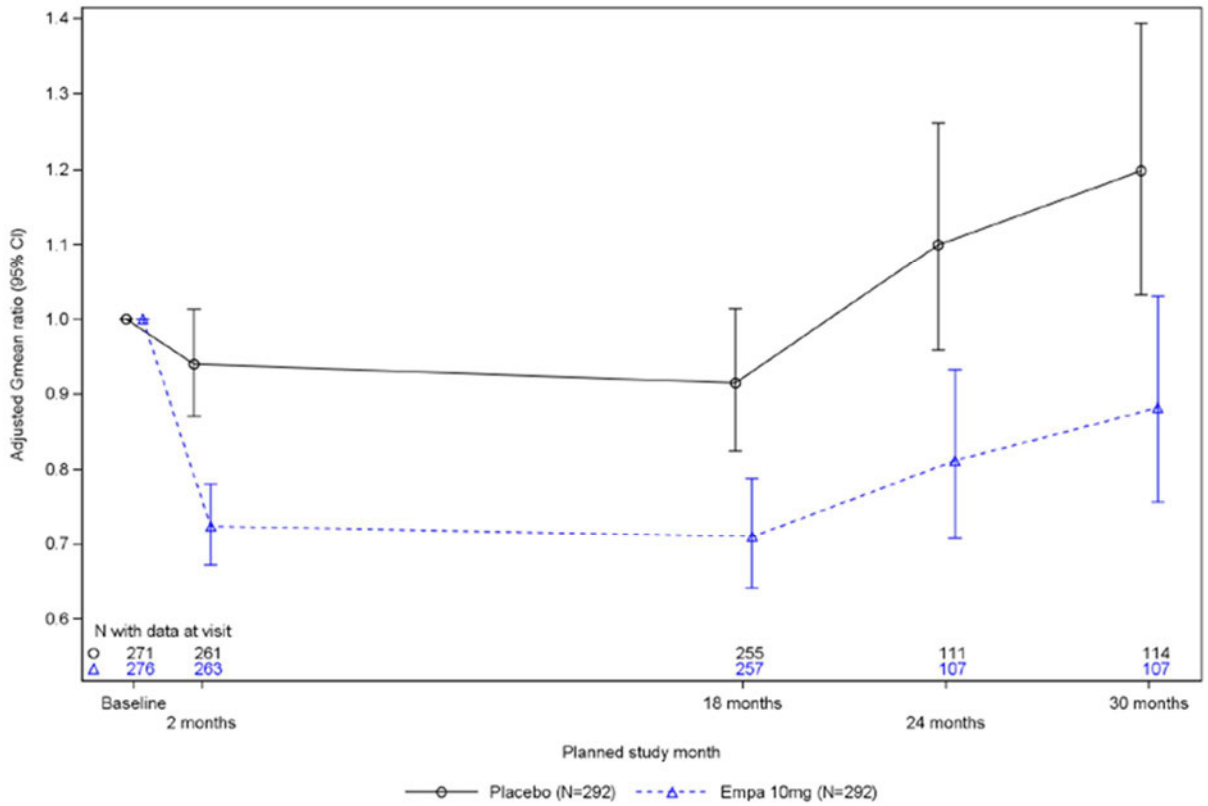
CI：信頼区間，eGFR (CKD-EPI)：CKD-EPI 式に基づき算出した推算糸球体濾過量，Empa：エンパグリフロジン，UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比
* すべての部分集団に跨る傾向検定
引用元：CTD 5.3.5.1-03_J-R1954_Figure 4.1.2.2

図 2.1.2.4.1.3: 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（1245-0137 試験）－RS（OC-AD）（日本人集団）

2.1.2.4.1.4 UACR の経時変化（日本人集団）

日本人集団では，エンパグリフロジン群で UACR の初期低下が 2 カ月目にみられ，その後は 30 カ月目までベースラインを下回っていたが，プラセボ群では明らかな初期低下はみられず，24 カ月目以降はベースラインより上昇していた（MMRM 解析）（図 2.1.2.4.1.4: 1）。エンパグリフロジン群の UACR は試験期間を通してプラセボ群より低く維持された［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.4.10.1.3］。プラセボ群に対するエンパグリフロジン群のベースラインからの調整幾何平均値の比（MMRM 解析による gMean）は 0.75（95% CI：0.67～0.85）であった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.4.10.1.5］。

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



CI：信頼区間，Empa：エンパグリフロジン
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.2.4.10.1.1

図 2.1.2.4.1.4: 1　UACR（mg/g）のベースラインからの経時的な相対的変化，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）（日本人集団）

2.1.2.4.1.5　アルブミン尿の進行（事後解析）（日本人集団）

日本人集団では，ベースラインに対してフォローアップ期間の最終値でアルブミン尿のカテゴリーが高くなった患者の割合はエンパグリフロジン群で 39.7%（29/73 名），プラセボ群で 34.2%（26/76 名）であった（表 2.1.2.4.1.5: 1）。

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

表 2.1.2.4.1.5: 1　ベースラインに対するフォローアップ期間の最終値でのアルブミン尿の進行（1 カテゴリー以上）（1245-0137 試験）－RS（OC-AD，ベースラインで正常アルブミン尿又は微量アルブミン尿の患者）（日本人集団）

	Placebo	Empa 10 mg
Analysed participants, N (%)	76 (100.0)	73 (100.0)
Participants with normal UACR at baseline, N (%)	10 (100.0)	15 (100.0)
Progression to microalbuminuria, N (%)	4 (40.0)	8 (53.3)
Progression to macroalbuminuria, N (%)	1 (10.0)	1 (6.7)
Participants with microalbuminuria at baseline, N (%)	66 (100.0)	58 (100.0)
Progression to macroalbuminuria, N (%)	21 (31.8)	20 (34.5)
Total participants with progression in albuminuria, N (%)	26 (34.2)	29 (39.7)
Risk ratio vs placebo (95% CI)		1.161 (0.762, 1.769)
p-value [1)]		0.4855

CI：信頼区間，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
1)　χ^2 検定
引用元：CTD 5.3.5.1-03_J-R1939_Table 2.2.3.1～2

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）

日本人集団での判定された死因カテゴリー別の死亡までの期間の解析では，いずれの死因カテゴリーでも死亡の発現は少なく，ハザード比は算出されなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.2.4.6.1］。

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）

日本人集団では，判定された主要心血管イベント（心血管死，心筋梗塞，脳卒中，又は心不全による入院）を発現した患者数はエンパグリフロジン群とプラセボ群で同じであった（表 2.1.2.4.3: 1）。

表 2.1.2.4.3: 1　判定された主要心血管イベントの初回発現までの期間，Cox 回帰（1245-0137 試験）－RS（日本人集団）

	Placebo	Empa 10 mg
Analysed participants, N (%)	292 (100.0)	292 (100.0)
Participants with an adjudicated major CV event (CV death, MI, stroke or HHF), N (%)	13 (4.5)	13 (4.5)
Incidence rate per 100 years at risk	2.16	2.20
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		1.32 (0.61, 2.88)
p-value		0.4829

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，MI：心筋梗塞，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_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.4.7.2

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

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）

日本人集団では，判定された HHF の発現が少なかったため，モデルを用いた解析は実施されなかった（表 2.1.2.4.4: 1）。

表 2.1.2.4.4: 1 HHF までの期間（1245-0137 試験）－RS（日本人集団）

	Placebo	Empa 10 mg
Analysed participants, N (%)	292 (100.0)	292 (100.0)
Participants with adjudicated HHF, first occurrence (Cox regression), N (%)	8 (2.7)	3 (1.0)
Incidence rate per 100 years at risk	1.32	0.50
Hazard ratio vs placebo (95% CI) of adjudicated HHF		NC
p-value		NC
Total number of adjudicated HHF events, first and recurrent (Joint frailty model), N	9	4
Participants with adjudicated HHF then adjudicated death, N (%)	3 (1.0)	2 (0.7)
Participants with adjudicated HHF only, N (%)	5 (1.7)	1 (0.3)
Participants with adjudicated death only, N (%)	4 (1.4)	5 (1.7)
Hazard ratio vs placebo (95% CI) of adjudicated HHF		NC
p-value		NC

CI：信頼区間，Empa：エンパグリフロジン，HHF：心不全による入院，NC：not calculated
イベント数が 14 件未満であったためモデルを用いた解析は実施されなかった。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.4.13.2，4.2.4.14.2

2.1.2.4.5 糖尿病の新規発症までの期間（日本人集団）

ベースラインで糖尿病が認められなかった日本人患者では，試験期間中の糖尿病の新規発症が少なかったため，モデルを用いた解析は実施されなかった（表 2.1.2.4.5: 1）。

表 2.1.2.4.5: 1 糖尿病の新規発症までの期間，Cox 回帰（1245-0137 試験）－RS（日本人集団）

	Placebo	Empa 10 mg
Participants without diabetes at randomisation, N	149	168
Participants with new onset of diabetes, N (%)	7 (4.7)	6 (3.6)
Incidence rate per 100 years at risk	2.31	1.78
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		NC
p-value		NC
Participants without diabetes at randomisation with normoglycaemia (HbA1c <39 mmol/mol), N	93	102
Participants with new onset of diabetes, N (%)	1 (1.1)	0
Incidence rate per 100 years at risk	0.52	0.00
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		NC
p-value		NC
Participants without diabetes at randomisation and prediabetic (HbA1c ≥39 to <48 mmol/mol), N	56	66
Participants with new onset of diabetes, N (%)	6 (10.7)	6 (9.1)
Incidence rate per 100 years at risk	5.37	4.60
Hazard ratio vs placebo (95% CI)		NC
p-value		NC

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

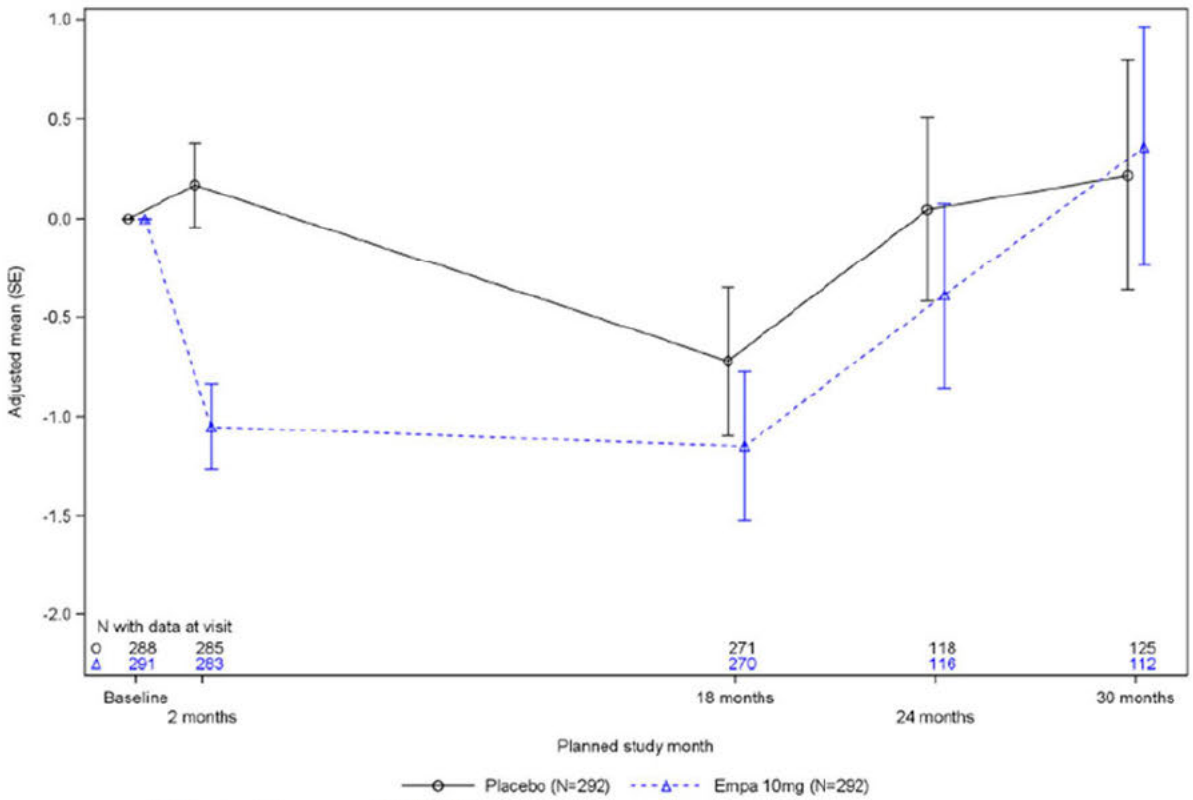
CI：信頼区間，Empa：エンパグリフロジン，HbA1c：糖化ヘモグロビン，NC：not calculated
イベント数が 14 件未満であったためモデルを用いた解析は実施されなかった。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.4.8.4～6

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）

日本人集団では，患者報告による痛風の発現が少なかったため，モデルを用いた解析は実施されなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.4.9.2］。

2.1.2.4.7 HbA1c の経時変化（日本人集団）

日本人集団では，大多数の患者で測定値が得られた最初の時点で，HbA1c 低下はエンパグリフロジン群でプラセボ群より大きかったが，それ以降では患者数が減少し変動が大きかった（図 2.1.2.4.7: 1）。エンパグリフロジン群での HbA1c のベースラインからの経時的な平均変化量（MMRM 解析）のプラセボ群との差は−0.4（95% CI：−1.3～0.5）であった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.4.10.2.5］。



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_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.2.4.10.2.1

図 2.1.2.4.7: 1 HbA1c（mmol/mol）のベースラインからの経時的変化量，中央検査機関での測定値を用いた MMRM 解析（1245-0137 試験）ーRS（OC-AD）（日本人集団）

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

全体集団と同様に日本人集団でも，エンパグリフロジン投与による血糖コントロールに関する影響を腎機能別に検討するために，ベースラインで糖尿病を合併していた患者並びにベースラインの HbA1c が 53 mmol/mol（7.0%）以上であった血糖コントロール不良な糖尿病合併患者などにおける HbA1c の経時変化について，ベースラインの eGFR 別に事後解析として実施した［CTD 5.3.5.1-03_J-R1955］。

糖尿病を合併している患者の HbA1c のベースラインからの低下は，投与開始 2 カ月後にプラセボ群と比較してエンパグリフロジン群で大きく，投与群間差の調整平均変化量は−2.1 mmol/mol（95% CI：−3.0～−1.2）であった［CTD 5.3.5.1-03_J-R1955_Table 5.2.1.3］。また，ベースラインの eGFR 別の HbA1c のベースラインからの調整平均変化量は，ベースラインの eGFR が <30 mL/min/1.73m^2 の部分集団ではプラセボ群と比較してエンパグリフロジン群で 0.9 mmol/mol（95% CI：−1.6～3.4），30～<45 mL/min/1.73m^2 では−1.8 mmol/mol（95% CI：−3.8～0.3），≥45 mL/min/1.73m^2 では−4.2 mmol/mol（95% CI：−6.1～−2.3）であった（傾向検定 p=0.0012）（表 2.1.2.4.7: 1）。血糖コントロール不良な糖尿病合併患者では，ベースラインの eGFR 別の HbA1c のベースラインからの調整平均変化量は，ベースラインの eGFR が<30 mL/min/1.73m^2 の部分集団ではプラセボ群と比較してエンパグリフロジン群で 2.0 mmol/mol（95% CI：−3.9～7.8），30～<45 mL/min/1.73m^2 では−2.1 mmol/mol（95% CI：−6.3～2.1），≥45 mL/min/1.73m^2 では−6.7 mmol/mol（95% CI：−10.3～−3.1）であった（傾向検定 p=0.0093）（表 2.1.2.4.7: 2）。また，試験期間を通しての HbA1c のベースラインからの経時変化を図 2.1.2.4.7: 2，図 2.1.2.4.7: 3 に示した。

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

表 2.1.2.4.7: 1　ベースラインの eGFR 別の糖尿病合併患者における HbA1c（mmol/mol）の投与 2 カ月後のベースラインからの調整平均変化量，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）（日本人集団）

	Placebo	Empa 10 mg
Patients with eGFR <30 mL/min/1.73m²		
Baseline; analysed patients, N	34	29
HbA1c value, mean (SE)	47.7 (1.3)	48.2 (1.6)
At 2 months; analysed patients, N	34	29
HbA1c value, mean (SE)	47.6 (1.3)	48.8 (1.8)
HbA1c value, adjusted mean (SE)	47.6 (0.9)	48.5 (0.9)
Difference from placebo, adjusted mean (SE)		0.9 (1.3)
(95% CI)		(−1.6, 3.4)
p-value		0.4759
Patients with eGFR 30～<45 mL/min/1.73m²		
Baseline; analysed patients, N	54	43
HbA1c value, mean (SE)	52.9 (1.8)	52.2 (1.5)
At 2 months; analysed patients, N	51	43
HbA1c value, mean (SE)	53.1 (1.9)	50.9 (1.4)
HbA1c value, adjusted mean (SE)	53.0 (0.7)	51.2 (0.8)
Difference from placebo, adjusted mean (SE)		−1.8 (1.0)
(95% CI)		(−3.8, 0.3)
p-value		0.0894
Patients with eGFR ≥45 mL/min/1.73m²		
Baseline; analysed patients, N	55	51
HbA1c value, mean (SE)	56.4 (1.5)	52.9 (1.5)
At 2 months; analysed patients, N	55	50
HbA1c value, mean (SE)	56.7 (1.7)	49.3 (1.0)
HbA1c value, adjusted mean (SE)	55.4 (0.7)	51.2 (0.7)
Difference from placebo, adjusted mean (SE)		−4.2 (1.0)
(95% CI)		(−6.1, −2.3)
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，HbA1c：糖化ヘモグロビン，SE：標準誤差

引用元：CTD 5.3.5.1-03_J-R1955_Table 5.2.2.3

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

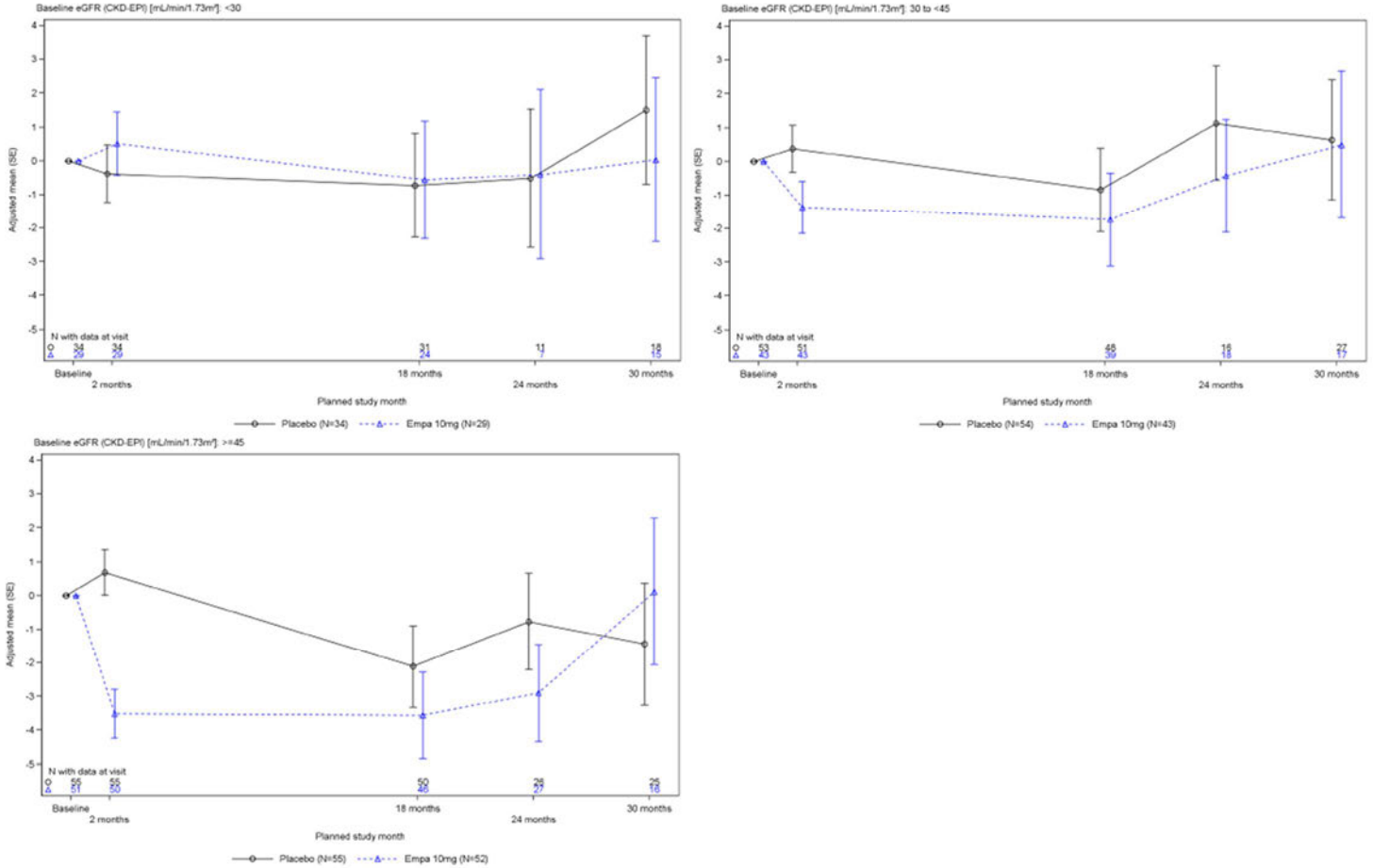
表 2.1.2.4.7: 2　ベースラインの eGFR 別の血糖コントロール不良な糖尿病合併患者における HbA1c（mmol/mol）の投与 2 カ月後のベースラインからの調整平均変化量，中央検査機関での測定値を用いた MMRM 解析（1245-0137 試験）－RS（OC-AD）（日本人集団）

	Placebo	Empa 10 mg
Patients with eGFR <30 mL/min/1.73m²		
Baseline; analysed patients, N	10	9
HbA1c value, mean (SE)	56.5 (1.3)	57.6 (1.9)
At 2 months; analysed patients, N	10	9
HbA1c value, mean (SE)	54.8 (2.4)	57.9 (3.0)
HbA1c value, adjusted mean (SE)	55.6 (2.1)	57.6 (2.2)
Difference from placebo, adjusted mean (SE)		2.0 (3.0)
(95% CI)		(−3.9, 7.8)
p-value		0.5080
Patients with eGFR 30～<45 mL/min/1.73m²		
Baseline; analysed patients, N	23	19
HbA1c value, mean (SE)	63.9 (2.4)	60.9 (1.8)
At 2 months; analysed patients, N	22	19
HbA1c value, mean (SE)	63.6 (2.8)	58.4 (1.7)
HbA1c value, adjusted mean (SE)	62.3 (1.4)	60.2 (1.6)
Difference from placebo, adjusted mean (SE)		−2.1 (2.1)
(95% CI)		(−6.3, 2.1)
p-value		0.3151
Patients with eGFR ≥45 mL/min/1.73m²		
Baseline; analysed patients, N	33	21
HbA1c value, mean (SE)	62.2 (1.8)	63.0 (2.1)
At 2 months; analysed patients, N	33	20
HbA1c value, mean (SE)	61.8 (2.2)	55.7 (1.1)
HbA1c value, adjusted mean (SE)	62.1 (1.2)	55.4 (1.5)
Difference from placebo, adjusted mean (SE)		−6.7 (1.8)
(95% CI)		(−10.3, −3.1)
p-value		0.0004

CI：信頼区間，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，SE：標準誤差

引用元：CTD 5.3.5.1-03_J-R1955_Table 5.2.2.13

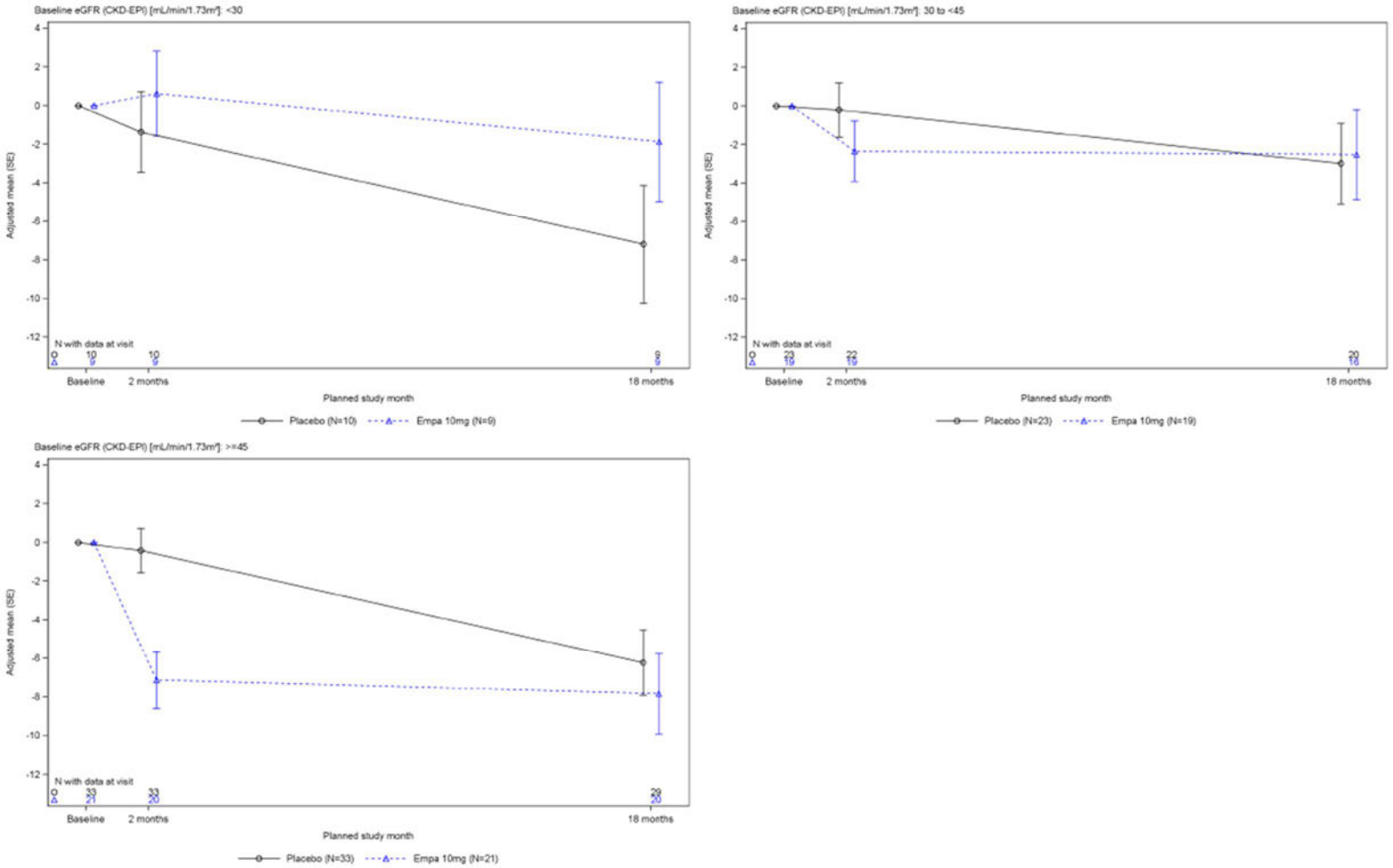
Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



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，SE：標準誤差
引用元：CTD 5.3.5.1-03_J-R1955_Figure 5.2.2.1

図 2.1.2.4.7: 2　ベースラインの eGFR 別の糖尿病合併患者における HbA1c（mmol/mol）のベースラインからの経時変化，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）（日本人集団）

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



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，SE：標準誤差
引用元：CTD 5.3.5.1-03_J-R1955_Figure 5.2.2.11

図 2.1.2.4.7: 3　ベースラインの eGFR 別の血糖コントロール不良な糖尿病合併患者における HbA1c（mmol/mol）のベースラインからの経時変化，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）（日本人集団）

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

2.1.2.4.8 QoL（EQ-5D）（日本人集団）

日本人集団では，EQ-5D 質問票のスコアの要約統計量で投与群間に明らかな違いはみられなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.2.4.11.1 ～ 2，Figure 4.2.4.11.3］。

2.2 1245-0025（EMPA-REG OUTCOME）試験

本項では，主要評価項目である 3-point MACE，重要な副次評価項目である 4-point MACE，3-point MACE の構成要素である心血管死，心筋梗塞，脳卒中に関連する評価項目，及び心不全に加えて腎症に関連する評価項目について記載する。その他の評価項目の結果は，治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839］及び［CTD 2.7.6.1.2 項］を参照。

2.2.1 主要評価項目

主要評価項目は，心血管死，非致死性心筋梗塞，又は非致死性脳卒中（3-point MACE）のいずれか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であった。

3-point MACE イベントは，10 mg と 25 mg の用量を統合したエンパグリフロジン統合群で 490 名（10.5%），プラセボ群で 282 名（12.1%）に発現した。Cox 回帰に基づくプラセボ群に対するエンパグリフロジン統合群のハザード比は 0.86（95.02% CI：0.74～0.99）であり，プラセボ群に対するエンパグリフロジン統合群の優越性が示された（表 2.2.1: 1）。

表 2.2.1: 1 3-point MACE のイベントの初回発現までの期間の Cox 回帰，エンパグリフロジン統合群 vs. プラセボ群（1245-0025 試験）－TS

	Placebo	All empa
Analysed patients, N (100%)	2333	4687
Patients with event, N (%)	282 (12.1)	490 (10.5)
Incidence rate per 1000 years at risk	43.9	37.4
Hazard ratio vs. placebo	--	0.86
(95.02% CI) [1)]		(0.74, 0.99)
(95% CI)		(0.74, 0.99)
p-value for HR≥1.3 (1-sided)		<0.0001
p-value for HR≥1.0 (1-sided)		0.0191
p-value for HR=1.0 (2-sided)		0.0382

CI：信頼区間，Empa：エンパグリフロジン，HR：ハザード比
1） 中間解析により減少した α=0.0249 に基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.2.1.1: 1

3-point MACE の初回イベントまでの期間の Kaplan-Meier 推定［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Figure 15.2.1.1: 1］は，非心血管死を競合リスクとして考慮した推定累積発現率［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Figure 15.2.1.2: 7～10］と一貫していた。

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

エンパグリフロジンの用量群（10 mg 群及び 25 mg 群）別の主要評価項目の探索的解析の結果は，エンパグリフロジン統合群での結果と一致しており，用量群間に意味のある違いはみられなかった（表 2.2.1: 2）。

表 2.2.1: 2　3-point MACE のイベントの初回発現までの期間の Cox 回帰，エンパグリフロジン各用量群 vs. プラセボ群（1245-0025 試験）－TS

	Placebo	Empa 10 mg	Empa 25 mg
Analysed patients, N (100%)	2333	2345	2342
Patients with event, N (%)	282 (12.1)	243 (10.4)	247 (10.5)
Incidence rate per 1000 years at risk	43.9	37.1	37.7
Hazard ratio vs. placebo (95% CI)	--	0.85 (0.72, 1.01)	0.86 (0.73, 1.02)
Nominal p-value for HR=1.0 (2-sided)		0.0668	0.0865

CI：信頼区間，Empa：エンパグリフロジン，HR：ハザード比
探索的解析では，両側 α=0.05 に基づく p 値を示す。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.2.1.1: 2

主要評価項目に関するすべての感度分析及び on-treatment 解析を含むその他の解析の結果は，いずれも ITT の原則に従った主解析結果と一致していた［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Section 11.1.1.2］。

3-point MACE の初回イベントの内訳から，3-point MACE の発現がエンパグリフロジン統合群で低かったのは，心血管死の発現が少なかったことに主に起因していることが示唆された（表 2.2.1: 3）。3-point MACE の各構成要素の初回イベントまでの期間の解析結果については，2.2.3.1～3 項を参照。

表 2.2.1: 3　3-point MACE の初回イベントの内訳（1245-0025 試験）－TS

	Placebo	Empa 10 mg	Empa 25 mg	All empa
Patients, N (100%)	2333	2345	2342	4687
Patients with 3-point MACE, N (%)	282 (12.1)	243 (10.4)	247 (10.5)	490 (10.5)
CV death	107 (4.6)	78 (3.3)	65 (2.8)	143 (3.1)
Non-fatal MI	120 (5.1)	92 (3.9)	116 (5.0)	208 (4.4)
Non-fatal stroke	55 (2.4)	75 (3.2)	67 (2.9)	142 (3.0)

CV：心血管，Empa：エンパグリフロジン，MACE：主要有害心血管イベント，MI：心筋梗塞
同日に発現した場合には，複数のイベントで患者がカウントされた。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.3.1.3.1: 2

あらかじめ設定した背景因子別のサブグループ解析（年齢，性別，腎機能，血糖コントロール，併用薬を含む）の結果は，全体集団の結果とおおむね一貫しており，不均質性が示唆された部分集団はわずかであった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Section 11.1.1.3］。

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

2.2.2 重要な副次評価項目

重要な副次評価項目は，心血管死，非致死性脳卒中，非致死性心筋梗塞，又は不安定狭心症による入院（4-point MACE）のいずれかに該当すると判定されたイベントの初回発現までの期間であった。

4-point MACE イベントは，エンパグリフロジン統合群で 599 名（12.8%），プラセボ群で 333 名（14.3%）に発現した。4-point MACE の初回イベントまでの期間の解析の結果，エンパグリフロジン統合群のプラセボ群に対する非劣性が示されたが，優越性は示されなかった（表 2.2.2: 1）。

表 2.2.2: 1 4-point MACE のイベントの初回発現までの期間の Cox 回帰，エンパグリフロジン統合群 vs. プラセボ群（1245-0025 試験）－TS

	Placebo	All empa
Analysed patients, N (100%)	2333	4687
Patients with event, N (%)	333 (14.3)	599 (12.8)
Incidence rate per 1000 years at risk	52.5	46.4
Hazard ratio vs. placebo	--	0.89
(95.02% CI) [1)]		(0.78, 1.01)
(95% CI)		(0.78, 1.01)
p-value for HR≥1.3 (1−sided)		<0.0001
p-value for HR≥1.0 (1−sided)		0.0397
p-value for HR=1.0 (2−sided)		0.0795

CI：信頼区間，Empa：エンパグリフロジン，HR：ハザード比
1) 中間解析により減少した α=0.0249 に基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.2.2.1: 1

エンパグリフロジンの用量群（10 mg 群及び 25 mg 群）別の探索的解析の結果は，エンパグリフロジン統合群での結果と一致しており，用量群間に意味のある違いはみられなかった（表 2.2.2: 2）。

表 2.2.2: 2 4-point MACE のイベントの初回発現までの期間の Cox 回帰，エンパグリフロジン各用量群 vs. プラセボ群（1245-0025 試験）－TS

	Placebo	Empa 10 mg	Empa 25 mg
Analysed patients, N (100%)	2333	2345	2342
Patients with event, N (%)	333 (14.3)	300 (12.8)	299 (12.8)
Incidence rate per 1000 years at risk	52.5	46.6	46.3
Hazard ratio vs. placebo (95% CI)	--	0.89 (0.76, 1.04)	0.88 (0.76, 1.03)
Nominal p-value for HR=1.0 (2−sided)		0.1451	0.1204

CI：信頼区間，Empa：エンパグリフロジン，HR：ハザード比
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.2.2.1: 2

重要な副次評価項目に関するすべての感度分析の結果は，ITT の原則に従った主解析結果と一貫していた［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Section 11.1.2.1.2］。

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

2.2.3 副次評価項目及びその他の評価項目

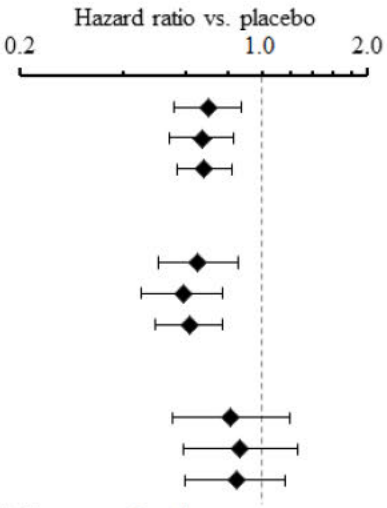
2.2.3.1 死亡に関連した評価項目

心血管死（その他の評価項目）又は全死因死亡（その他の評価項目）の発現リスクは，エンパグリフロジン統合群でプラセボ群より低かった。また，この結果は，エンパグリフロジンの用量群別でも一貫しており，用量群間で明らかな違いはみられなかった（表 2.2.3.1: 1）。

治験薬投与中（On-treatment）のアプローチを用いた追加解析の結果も，ITT の原則に従った主解析の結果と一貫していた［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Section 11.1.2.2］。

表 2.2.3.1: 1 死亡に関連したイベントの初回発現までの期間の Cox 回帰（1245-0025 試験）－TS

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



CI：信頼区間，CV：心血管，Empa：エンパグリフロジン，HR：ハザード比，p-y：人・年
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.2.4.1.1: 1～4，15.2.4.1.5: 1～2

全死因死亡の多くは心血管死であり，最もよくみられた心血管死のカテゴリーは，臨床イベント委員会で評価不能な死亡を含む「その他の心血管死」（心血管死 309 名中 129 名），次いで「突然死」（91 名），及び「心不全の悪化」（30 名）であった。非心血管死でよくみられたのは，器官別大分類で「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（非心血管死 154 名中 69 名）及び「感染症および寄生虫症」（37 名）であった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.3.1.3.1: 1，6］。

心血管死又は全死因死亡のイベント発現率は，試験開始直後からエンパグリフロジン統合群とプラセボ群で乖離し始め，試験期間中を通して維持された［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Figure 15.2.4.1.1: 1，15.2.4.1.5: 1］。心血管死までの期間の Kaplan-Meier 推定は，非心血管死を競合リスクとして考慮した推定累積発現率［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Figure 15.2.4.1.1: 3～6］と一貫していた。

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

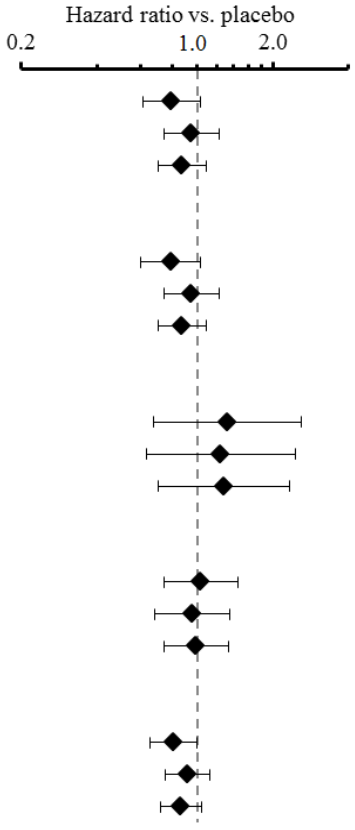
心血管死又は全死因死亡の背景因子別のサブグループ解析（年齢，性別，腎機能，血糖コントロール，ベースライン時の薬物使用を含む）では，人種別及び地理的地域別を含むすべての部分集団で結果は一貫していた［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Section 11.1.2.2，Appendix 16.1.9.2_Section 7.4.1.16，7.4.1.20］。

2.2.3.2 心筋梗塞に関連した評価項目

心筋梗塞に関連したすべての評価項目の発現リスクは，エンパグリフロジン統合群とプラセボ群間で違いは認められなかった（表 2.2.3.2: 1）。治験薬投与中（On-treatment）のアプローチを用いた追加解析の結果も，ITT の原則に従った主解析の結果と一貫していた［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Section 11.1.2.3］。また，背景因子別の心筋梗塞（致死性／非致死性）のサブグループ解析の結果は部分集団間でおおむね一貫していた［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Section 11.1.2.3.1，Appendix 16.1.9.2_Section 7.4.1.26］。

表 2.2.3.2: 1 心筋梗塞に関連したイベントの初回発現までの期間の Cox 回帰（1245-0025 試験） －TS

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



CI：信頼区間，ECG：心電図，Empa：エンパグリフロジン，HR：ハザード比，MI：心筋梗塞，p-y：人・年
1） 非致死性心筋梗塞は，無症候性心筋梗塞を含まなかった。
2） 無症候性心筋梗塞は ECG 所見に基づくこととした。

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

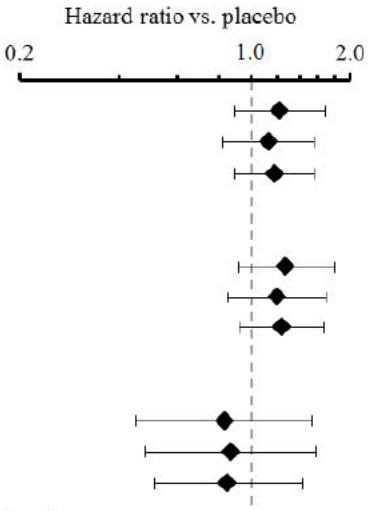
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.2.3.1: 1～2，15.2.4.1.2: 1～2，15.2.4.1.4: 1～2，15.2.4.1.7: 1～2，15.2.4.1.8: 1～2

2.2.3.3 脳卒中に関連した評価項目

脳卒中（致死性又は非致死性），非致死性脳卒中，及び一過性脳虚血発作（TIA）の各評価項目（その他の評価項目）の発現リスクは，エンパグリフロジン統合群とプラセボ群間で大きな違いは認められなかった（表 2.2.3.3: 1）。脳卒中は，臨床イベント委員会により虚血性，出血性，又は評価不能に分類され，最も多かったカテゴリーは虚血性であった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.3.1.3.1: 1］。

表 2.2.3.3: 1 脳血管疾患に関連したイベントの初回発現までの期間の Cox 回帰（1245-0025 試験）－TS

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



CI：信頼区間，Empa：エンパグリフロジン，HR：ハザード比，p-y：人・年
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.2.4.1.3: 1～2，15.2.4.1.6: 1～2，15.2.4.1.9: 1～2

脳卒中（致死性又は非致死性）の背景因子別のサブグループ解析（年齢，性別，腎機能，血糖コントロール，ベースラインの薬物使用を含む）では，ベースラインの HbA1c 及び地理的地域について交互作用の p 値が 0.05 未満であった。ベースラインの HbA1c≥8.5%の部分集団では，ベースラインの HbA1c <8.5%の部分集団や全体集団と比べてハザード比が高かった。また，地域別ではヨーロッパ地域でハザード比が高く，ラテンアメリカ地域でハザード比が低かったが，アジア地域での結果（ハザード比 1.08，95% CI：0.60～1.95）は全体集団と一貫していた。なお，人種別のサブグループでは，不均質性は示唆されなかった。詳細は［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Section 11.1.2.4.1，Appendix 16.1.9.2_Table 7.4.1.24.3.3，7.4.1.24.6.3，7.4.1.24.8.3］を参照。

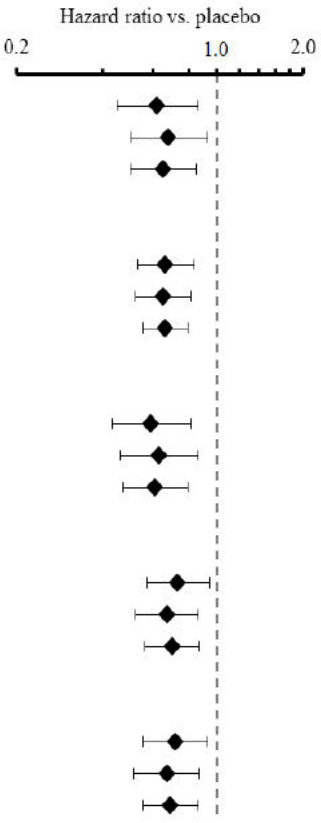
Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2.2.3.4 心不全に関連した評価項目

HHF（副次評価項目）及び心不全に関連した他の評価項目（その他の評価項目）のイベントの発現リスクは，エンパグリフロジン統合群でプラセボ群より低かった。この結果は，エンパグリフロジンの用量群別でも一貫しており，用量群間で明らかな違いはみられなかった（表 2.2.3.4: 1）。また，治験薬投与中（On-treatment）のデータ（OC-OT）に基づく追加解析の結果も，ITT の原則に従った主解析の結果と一貫していた［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Section 11.1.2.5］。

表 2.2.3.4: 1 心不全に関連したイベントの初回発現までの期間の Cox 回帰（1245-0025 試験）－TS

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



CI：信頼区間，CV：心血管，Empa：エンパグリフロジン，HHF：心不全による入院，HR：ハザード比，p-y：人・年，SMQ：MedDRA 標準検索式

1) 致死性脳卒中を除く心血管死の評価項目は，エンパグリフロジン統合群で 156 名（3.3%），プラセボ群で 126 名（5.4%）に発現し，ハザード比は 0.61（95% CI：0.48～0.77；p<0.0001；post hoc）であった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 7.4.1.28.2］。

2) SMQ 心不全（狭域）に基づく。

引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.2.3.2: 1～2，15.2.4.1.10: 1～2，15.2.4.1.12: 1～2，Appendix 16.1.9.2_Table 7.4.1.13.2，7.4.1.13.4，7.4.1.14.2，7.4.1.14.4

心不全に関連した評価項目のイベント発現率は，試験開始直後からエンパグリフロジン統合群とプラセボ群で乖離し始め，試験期間中を通して維持された［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Figure 15.2.3.2: 1，15.2.4.1.10: 1，15.2.4.1.12: 1; Appendix 16.1.9.2_Figure 7.4.1.13.1，

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

7.4.1.14.1］。HHF の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 推定は，全死亡を競合リスクとして考慮した推定累積発現率［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Figure 15.2.3.2: 3～6］と一貫していた。

HHF（副次評価項目），及び HHF 又は心血管死（致死性脳卒中を除く）の複合評価項目（その他の評価項目）の背景因子別のサブグループ解析（年齢，性別，腎機能，血糖コントロール，ベースライン時の利尿薬などの薬物使用を含む）の結果は，人種別及び地理的地域別を含むすべての部分集団で一貫していた［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Section 11.1.2.5，Appendix 16.1.9.2_Section 7.4.1.18，7.4.1.22］。

2.2.3.5 腎症に関連した評価項目

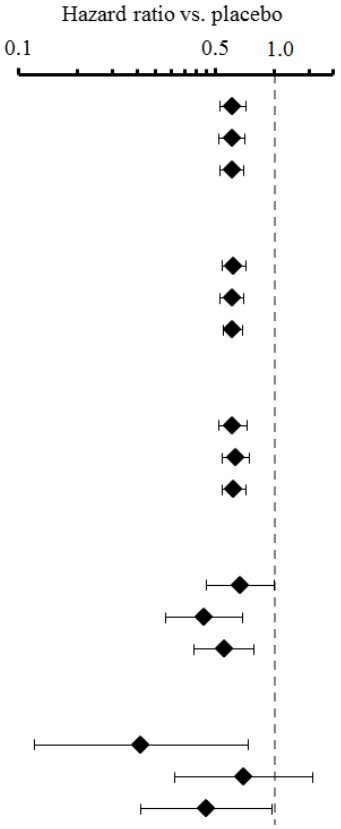
「腎症の新規発現又は悪化（複合評価項目）」，並びにその構成要素である「顕性アルブミン尿の新規発現（副次評価項目）」，「血清クレアチニン値がベースライン値の 2 倍，かつ eGFR ≤45 mL/min/1.73m^2」，及び「持続的腎代替療法の開始」の初回発現までの期間のプラセボに対するエンパグリフロジンのハザード比は有意に 1 を下回った。これらの結果は，エンパグリフロジンの用量群別でもおおむね一貫していた（表 2.2.3.5: 1）。

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

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

表 2.2.3.5: 1　腎症に関連したイベントの初回発現までの期間の Cox 回帰（1245-0025 試験）－TS

Treatment	Patients with event, n (%)	Incidence /1000 p-y	Comparison vs. placebo			
			HR	95% CI		Nominal p-value
New or worsening nephropathy (composite)[1)]						
Placebo	388 (18.8)	76.0	--	--	--	--
Empa 10 mg	261 (12.7)	47.9	0.61	0.53	0.72	<0.0001
Empa 25 mg	264 (12.8)	47.6	0.61	0.52	0.71	<0.0001
All empa	525 (12.7)	47.8	0.61	0.53	0.70	<0.0001
New or worsening nephropathy or CV death (composite)						
Placebo	497 (23.6)	95.9	--	--	--	--
Empa 10 mg	338 (16.3)	61.4	0.62	0.54	0.72	<0.0001
Empa 25 mg	337 (16.1)	60.1	0.61	0.53	0.70	<0.0001
All empa	675 (16.2)	60.7	0.61	0.55	0.69	<0.0001
New onset of macroalbuminuria (UACR >300 mg/g)						
Placebo	330 (16.2)	64.9	--	--	--	--
Empa 10 mg	222 (10.9)	40.8	0.61	0.52	0.73	<0.0001
Empa 25 mg	237 (11.5)	42.8	0.64	0.54	0.75	<0.0001
All empa	459 (11.2)	41.8	0.62	0.54	0.72	<0.0001
Doubling of s. creatinine with eGFR of ≤45 mL/min/1.73m²						
Placebo	60 (2.6)	9.7	--	--	--	--
Empa 10 mg	42 (1.8)	6.6	0.67	0.45	1.00	0.0481
Empa 25 mg	28 (1.2)	4.4	0.44	0.28	0.69	0.0004
All empa	70 (1.5)	5.5	0.56	0.39	0.79	0.0009
Initiation of continuous renal replacement therapy						
Placebo	14 (0.6)	2.1	--	--	--	--
Empa 10 mg	3 (0.1)	0.4	0.21	0.06	0.74	0.0146
Empa 25 mg	10 (0.4)	1.5	0.70	0.31	1.57	0.3812
All empa	13 (0.3)	1.0	0.45	0.21	0.97	0.0409
Death due to renal disease [2)]						
Placebo	0	0.0	--	--	--	--
Empa 10 mg	3 (0.1)	0.4	--	--	--	--
Empa 25 mg	0	0.0	--	--	--	--
All empa	3 (0.1)	0.2	--	--	--	--



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，HR：ハザード比，MDRD：腎臓病への蛋白制限と血液管理の効果を調べた米国のランダム化比較試験，p-y：人・年，UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比

1)　「腎症の新規発現又は悪化（複合評価項目）」は，以下で構成される。
-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，かつ推算糸球体濾過量（eGFR，MDRD［式］に基づく）≤45 mL/min/1.73m²
-持続的腎代替療法の開始
-腎疾患による死亡

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

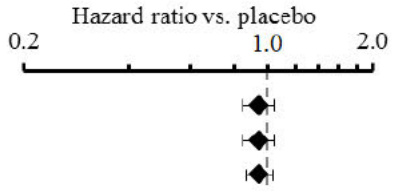
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.2.3.4: 1～2，15.2.4.2.4: 1～2，15.2.4.2.5: 1～2，15.2.4.2.6: 1～2，15.2.4.2.7: 1～2，15.2.4.2.10: 1～2

「アルブミン尿（UACR ≥30 mg/g）の新規発現（副次評価項目）」までの期間については，エンパグリフロジン統合群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった（表 2.2.3.5: 2）。これは，「顕性アルブミン尿（UACR >300 mg/g）の新規発現」についてエンパグリフロジン統合群でプラセボ群より有意に低いリスクが観察された（表 2.2.3.5: 1）ことと対照的であった。

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

表 2.2.3.5: 2　アルブミン尿（UACR ≥30 mg/g）の新規発現までの期間の Cox 回帰（1245-0025 試験）－TS

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



CI：信頼区間，Empa：エンパグリフロジン，HR：ハザード比，p-y：人・年，UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.2.3.3: 1～2

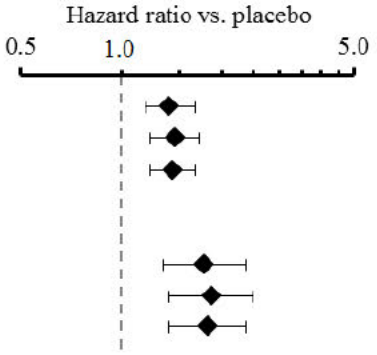
アルブミン尿の可逆性

ベースラインで微量アルブミン尿（UCAR 30～300 mg/g）の患者では，正常アルブミン尿への持続的な改善の発現率がエンパグリフロジン統合群でプラセボ群より有意に高く，また，ベースラインで顕性アルブミン尿（UCAR >300 mg/g）の患者では，正常又は微量アルブミン尿への持続的な改善の発現率がエンパグリフロジン統合群でプラセボ群より有意に高かった（表 2.2.3.5: 3）。

ベースラインと比べて低い UACR カテゴリーへのシフトがみられた患者の解析結果は，アルブミン尿及び顕性アルブミン尿の可逆性の解析結果と一致していた［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.2.4.2.12.4.1: 1］。

表 2.2.3.5: 3　アルブミン尿の可逆性に関する Cox 回帰（1245-0025 試験）－TS

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



CI：信頼区間，Empa：エンパグリフロジン，HR：ハザード比，p-y：人・年，UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比
Sustained reversal（持続的な陰性化）とは，条件を満たす測定結果が 2 回連続で，4 週間以上の間隔をあけて認められることとした。
1)　N=解析に含められたベースラインで微量アルブミン尿（UCAR 30～300 mg/g）の患者数，又は顕性アルブミン尿（UCAR >300 mg/g）の患者数
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.2.4.2.13: 1～2，15.2.4.2.14: 1～2

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

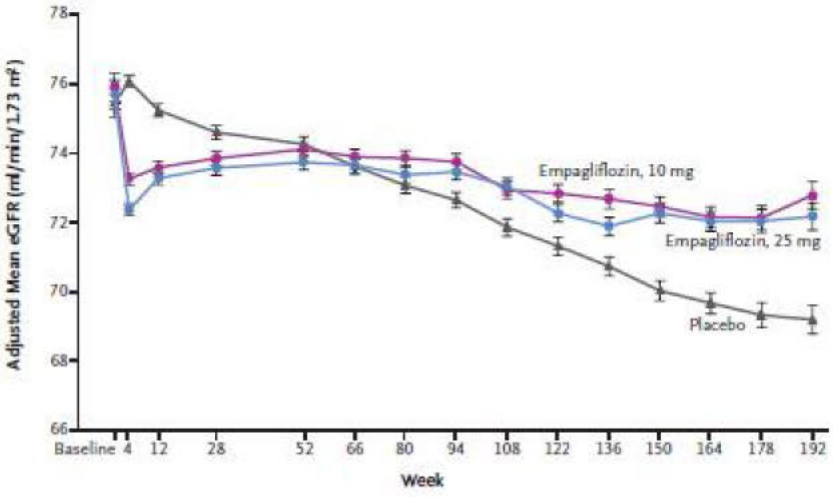
UACR 値の経時推移

経時的な UACR 値の解析では，ベースラインの UACR が高い（≥30 mg/g）患者では，治験薬投与後最初の測定（12 週時）から投与終了時まで，エンパグリフロジンの 2 用量群でプラセボ群より UACR 値が低下していた［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Figure 15.2.4.2.12.5.2: 1］。この結果は ITT 解析の原則に従って治験薬の投与中止後及び救援治療開始後のデータを含むすべての利用可能なデータ（OC-AD）を用いて解析した場合にも同様であった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Figure 15.2.4.2.12.5.3: 2～3］。治験薬投与中止後，エンパグリフロジンの 2 用量群ではベースライン値に向かって UACR 値が上昇する傾向が認められた［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.2.4.2.12.5.4: 1］。

eGFR 値の経時推移

経時的な eGFR 値の解析の結果，プラセボ群では平均 eGFR 値が徐々に減少していたのに対し，エンパグリフロジンの 2 用量群では初期に減少がみられたもののその後は一定の値で推移し，66 週以降はプラセボ群より eGFR 値が高い状態を維持した（図 2.2.3.5: 1）。

また，治験薬の投与中止の 30 日後，エンパグリフロジンの 2 用量群では治験薬投与中の最後の測定値から eGFR が約 3.5 mL/min/1.73m^2 増加したのに対し，プラセボ群では変化はみられなかった（図 2.2.3.5: 2）。

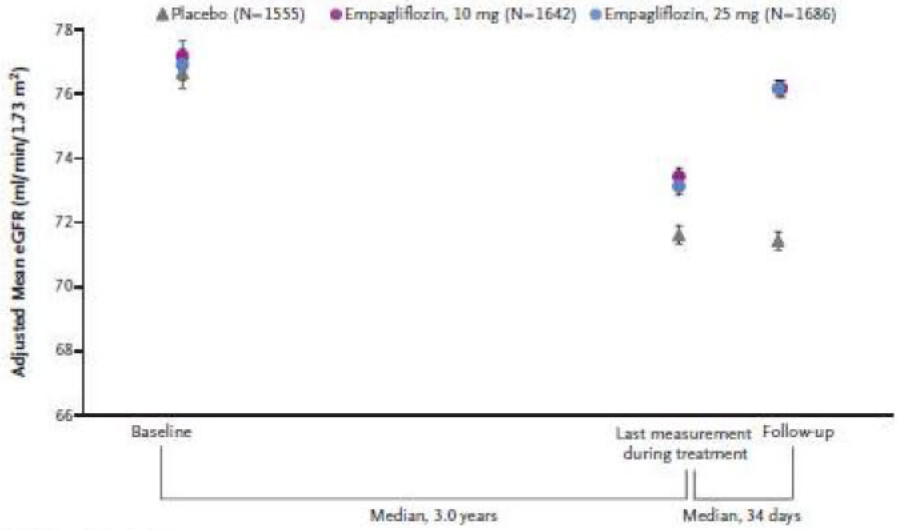


No. at Risk															
Placebo	2323	2295	2267	2205	2121	2064	1927	1981	1763	1479	1262	1123	977	731	448
Empagliflozin, 10 mg	2322	2290	2264	2235	2162	2114	2012	2064	1839	1540	1314	1180	1024	785	513
Empagliflozin, 25 mg	2322	2288	2269	2216	2156	2111	2006	2067	1871	1563	1340	1207	1063	838	524
No. in Follow-up Analysis															
Total	7020	7020	6996	6931	6864	6763	6696	6651	6068	5114	4443	3961	3488	2707	1703

eGFR：推算糸球体濾過量
引用元：CTD 5.4-03_P16-06807

図 2.2.3.5: 1　MMRM による eGFR (CKD-EPI) 値の経時推移－TS（OC-AD, following the ITT analysis principle）

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



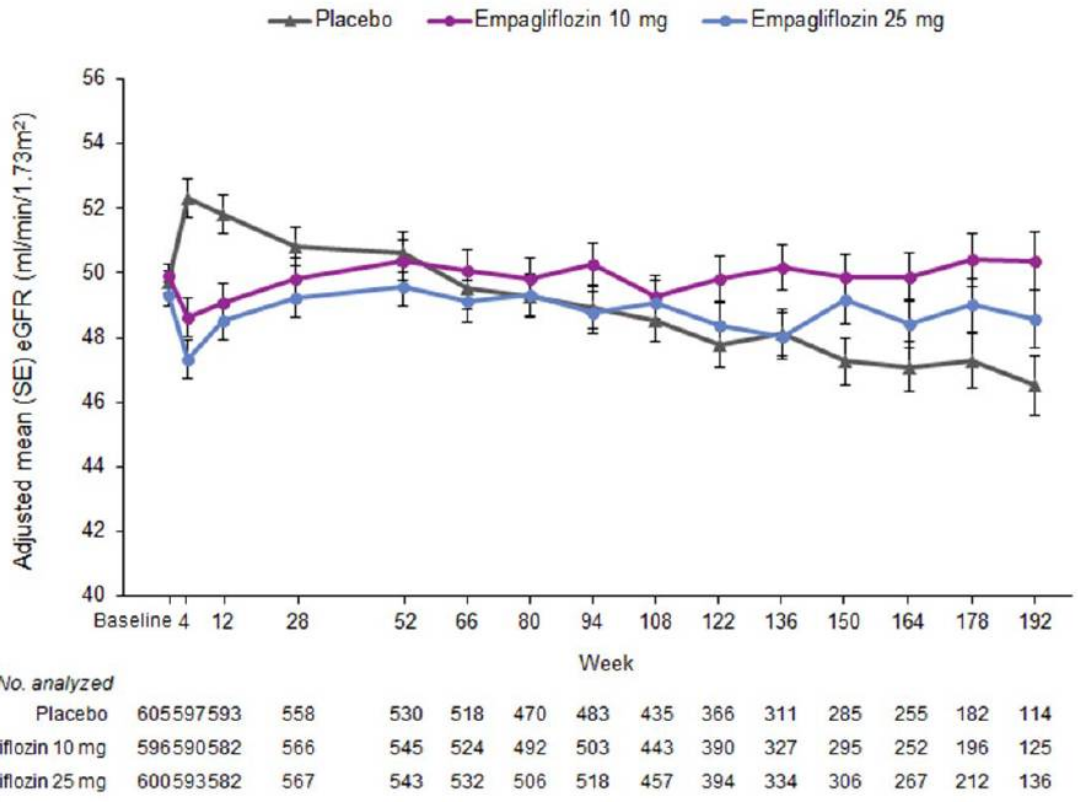
eGFR：推算糸球体濾過量
引用元：CTD 5.4-03_P16-06807

図 2.2.3.5: 2　eGFR (CKD-EPI) のベースライン値（未調整），最終投与日，最終フォローアップ日（投与終了 30 日後），ANCOVA（1245-0025 試験）ーTS（いずれの測定値も有する患者のみ，OR）

eGFR のベースラインから治験薬投与 4 週時，投与 4 週時から投与最終週，投与最終週からフォローアップ時までの傾きを解析した結果，エンパグリフロジンの 2 用量群ではプラセボ群と比べて eGFR の傾きが一様にシフトしていることが示された。また，エンパグリフロジンの 2 用量群間では違いがみられなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Figure 15.2.4.2.11.4.1: 1，15.2.4.2.11.4.2: 1，15.2.4.2.11.4.3: 1］。この結果は平均 eGFR 値の経時推移の結果と一致しており，腎疾患の進行が遅い患者と早い患者を含む患者集団全体で，エンパグリフロジンの投与により腎機能が保護されていることが示された。

ベースラインの eGFR が<60 mL/min/1.73m^{2}の部分集団でも，経時的な eGFR 値の解析の結果は，全体集団と同様で，プラセボ群では平均 eGFR 値が徐々に減少していたのに対し，エンパグリフロジンの 2 用量群では初期に減少がみられたものの経時的に元に戻り，プラセボ群より eGFR 値が高くなった（図 2.2.3.5: 3）。

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



No. analyzed

Placebo	605597593	558	530	518	470	483	435	366	311	285	255	182	114
Empagliflozin 10 mg	596590582	566	545	524	492	503	443	390	327	295	252	196	125
Empagliflozin 25 mg	600593582	567	543	532	506	518	457	394	334	306	267	212	136

eGFR：推算糸球体濾過量，SE：標準誤差
引用元：CTD 5.4-03_P16-06807

図 2.2.3.5: 3　eGFR <60 mL/min/1.73m^2 の部分集団での eGFR (CKD-EPI) 値の経時推移，MMRM（1245-0025 試験）－TS（OC-AD, following the ITT analysis principle）

2.2.4　日本人集団の結果

1245-0025 試験の Treated Set に含められた日本人患者は 83 名と少なく（全体集団の 1.2%），追跡期間の中央値は 2.15 年と全体集団（3.15 年）に比べて短かった。このため，各評価項目のイベント数が少なく，日本人患者のみで意味のある評価を行うことは困難であった。

主な評価項目の日本人での結果を，アジア人の部分集団（1517 名，全体集団の 21.6%），東アジアの部分集団（586 名，全体集団の 8.3%）と比較する形で表 2.2.4: 1 及び表 2.2.4: 2 に示した。

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

表 2.2.4: 1 3-point MACE 及び 4-point MACE のイベントの初回発現までの期間の Cox 回帰，エンパグリフロジン統合群 vs. プラセボ群（1245-0025 試験）－TS（試験全体集団，アジア人集団，東アジア人集団，及び日本人集団）

Endpoint	n event / n analysed (%), Incidence/1000 p-y		HR	(95% CI)
	Placebo	Empagliflozin		
3-point MACE				
Overall	282/2333 (12.1), 43.9	490/4687 (10.5), 37.4	0.86	(0.74, 0.99)
Asian (race)	58/511 (11.4), 39.0	79/1006 (7.9), 26.6	0.68	(0.48, 0.95)
East Asian	17/189 (9.0), 31.5	23/397 (5.8), 19.9	0.61	(0.32, 1.17)
Japanese	1/21 (4.8), 23.3	5/62 (8.1), 40.5	NC	NC
4-point MACE				
Overall	333/2333 (14.3), 52.5	599/4687 (12.8), 46.4	0.89	(0.78, 1.01)
Asian (race)	69/511 (13.5), 47.1	101/1006 (10.0), 34.5	0.73	(0.54, 1.00)
East Asian	23/189 (12.2), 43.5	32/397 (8.1), 28.1	0.68	(0.39, 1.19)
Japanese	1/21 (4.8), 23.3	5/62 (8.1), 40.5	NC	NC

CI：信頼区間，HR：ハザード比，MACE：主要有害心血管イベント，NC：not calculated（イベント数が少ない場合，Cox regression model を用いた解析は行われなかった），p-y：人・年
Asian (race)：地域にかかわらず，アジア人として登録された患者での解析（人種別のサブグループ解析より）
East Asian：香港，台湾，韓国，及び日本からアジア人として登録された患者での解析（サブセット解析）
Japanese：日本からアジア人として登録された患者での解析（サブセット解析）
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.2.1.1: 1，15.2.1.3.1.3: 1，15.2.2.1: 1，15.2.2.3.1.3: 1，Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.2.1.2，11.3.2.2.2，11.7.2.1.2，11.7.2.2.2

表 2.2.4: 2 心血管死，心筋梗塞，脳卒中，及び心不全関連イベントの初回発現までの期間の Cox 回帰，エンパグリフロジン統合群 vs. プラセボ群（1245-0025 試験）－TS（試験全体集団，アジア人集団，東アジア人集団，及び日本人集団）

Endpoint	n event / n analysed (%), Incidence/1000 p-y		HR	(95% CI)
	Placebo	Empagliflozin		
All cause mortality				
Overall	194/2333 (8.3), 28.6	269/4687 (5.7), 19.4	0.68	(0.57, 0.82)
Asian (race)	32/511 (6.3), 20.7	41/1006 (4.1), 13.2	0.64	(0.40, 1.01)
East Asian	7/189 (3.7), 12.6	11/397 (2.8), 9.3	0.83	(0.31, 2.22)
Japanese	2/21 (9.5), 46.6	4/62 (6.5), 31.3	NC	NC
CV death				
Overall	137/2333 (5.9), 20.2	172/4687 (3.7), 12.4	0.62	(0.49, 0.77)
Asian (race)	25/511 (4.9), 16.1	22/1006 (2.2), 7.1	0.44	(0.25, 0.78)
East Asian	5/189 (2.6), 9.0	5/397 (1.3), 4.2	NC	NC
Japanese	1/21(4.8), 23.3	2/62 (3.2), 15.6	NC	NC

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

表 2.2.4: 2 心血管死，心筋梗塞，脳卒中，及び心不全関連イベントの初回発現までの期間の Cox 回帰，エンパグリフロジン統合群 vs. プラセボ群（1245-0025 試験）－TS（試験全体集団，アジア人集団，東アジア人集団，及び日本人集団）（続き）

Endpoint	n event / n analysed (%), Incidence/1000 p-y		HR	(95% CI)
	Placebo	Empagliflozin		
MI (fatal/non-fatal)				
Overall	126/2333 (5.4), 19.3	223/4687 (4.8), 16.8	0.87	(0.70, 1.09)
Asian (race)	23/511 (4.5), 15.2	29/1006 (2.9), 9.6	0.62	(0.36, 1.08)
East Asian	8/189 (4.2), 14.6	9/397 (2.3), 7.7	0.44	(0.17, 1.16)
Japanese	0/21(0.0), 0.0	1/62 (1.6), 7.9	NC	NC
Non-fatal MI				
Overall	121/2333 (5.2), 18.5	213/4687 (4.5), 16.0	0.87	(0.70, 1.09)
Asian (race)	22/511 (4.3), 14.6	29/1006 (2.9), 9.6	0.65	(0.37, 1.13)
East Asian	8/189 (4.2), 14.6	9/397 (2.3), 7.7	0.44	(0.17, 1.16)
Japanese	0/21 (0.0), 0.0	1/62 (1.6), 7.9	NC	NC
Stroke (fatal/non-fatal)				
Overall	69/2333 (3.0), 10.5	164/4687 (3.5), 12.3	1.18	(0.89, 1.56)
Asian (race)	20/511 (3.9), 13.2	38/1006 (3.8), 12.6	0.95	(0.55, 1.64)
East Asian	8/189 (4.2), 14.6	12/397 (3.0), 10.3	0.84	(0.32, 2.16)
Japanese	0/21 (0.0), 0.0	4/62 (6.5), 32.1	NC	NC
Non-fatal stroke				
Overall	60/2333 (2.6), 9.1	150/4687 (3.2), 11.2	1.24	(0.92, 1.67)
Asian (race)	19/511 (3.7), 12.6	35/1006 (3.5), 11.6	0.92	(0.53, 1.62)
East Asian	8/189 (4.2), 14.6	11/397 (2.8), 9.4	0.76	(0.29, 2.01)
Japanese	0/21 (0.0), 0.0	3/62 (4.8), 24.1	NC	NC
Heart failure requiring hospitalisation				
Overall	95/2333 (4.1), 14.5	126/4687 (2.7), 9.4	0.65	(0.50, 0.85)
Asian (race)	16/511 (3.1), 10.5	22/1006 (2.2), 7.2	0.70	(0.37, 1.33)
East Asian	1/189 (0.5), 1.8	4/397 (1.0), 3.4	NC	NC
Japanese	0/21 (0.0), 0.0	1/62 (1.6), 7.8	NC	NC
Heart failure requiring hospitalization or CV death (excluding fatal stroke)				
Overall	198/2333 (8.5), 30.1	265/4687 (5.7), 19.7	0.66	(0.55, 0.79)
Asian (race)	35/511 (6.8), 22.9	39/1006 (3.9), 12.8	0.57	(0.36, 0.89)
East Asian	4/189 (2.1), 7.2	8/397 (2.0), 6.8	NC	NC
Japanese	1/21 (4.8), 23.3	2/62 (3.2), 15.6	NC	NC

CI：信頼区間，CV：心血管，HR：ハザード比，MI：心筋梗塞，NC：not calculated（イベント数が少ない場合，Cox regression model を用いた解析は行われなかった），p-y：人・年
Asian (race)：地域にかかわらず，アジア人として登録された患者での解析（人種別のサブグループ解析より）
East Asian：香港，台湾，韓国，及び日本からアジア人として登録された患者での解析（サブセット解析）
Japanese：日本からアジア人として登録された患者での解析（サブセット解析）
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.2.3.2: 1，15.2.4.1.1: 1，15.2.4.1.2: 1，15.2.4.1.3: 1，15.2.4.1.5: 1，15.2.4.1.8: 1，15.2.4.1.9: 1，15.2.4.1.10: 1，Appendix 16.1.9.2_Table 7.4.1.16.3.3，7.4.1.18.3.3，7.4.1.20.3.3，7.4.1.22.3.3，7.4.1.24.3.3，7.4.1.26.3.3，11.3.2.3.1.6，11.3.2.3.2.2，11.3.2.3.2.6，11.3.2.3.2.10，11.3.2.3.2.18，11.3.2.3.2.30，11.3.2.3.2.34，11.7.2.3.1.6，11.7.2.3.2.2，11.7.2.3.2.6，11.7.2.3.2.10，11.7.2.3.2.18，11.7.2.3.2.30，11.7.2.3.2.34，CTD 5.3.5.1-04_1245_Reimbursement analyses_Table 13.3.2.5.5.3，13.3.2.5.6.3，RU1887_Table 83.1，83.2

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

1245-0137（EMPA-KIDNEY）試験と 1245-0025（EMPA-REG OUTCOME）試験では，それぞれ対象とした患者及び試験の目的が異なっていたため，2 試験の併合解析は行わなかった。なお，1.1 項に記載した通り，1245-0025 試験は主に 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に臨床データパッケージに含めており，CKD 患者に対する有効性及び安全性は 1245-0137 試験で検証した。

3.1 試験対象集団

1245-0137 試験及び 1245-0025 試験の試験対象集団の特性は，1.4.1 項及び 1.4.2 項に試験ごとに記載した。

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

1245-0137 試験及び 1245-0025 試験の有効性の結果は，2.1 項及び 2.2 項に試験ごとに記載した。

3.3 部分集団における結果の比較

1245-0137 試験及び 1245-0025 試験のサブグループ解析の結果は，2.1 項及び 2.2 項に試験ごとに記載した。