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

## 4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

慢性腎臓病患者に対する用法用量は，以下の結果に基づき，1 日 1 回 10 mg 投与とすることが適切と考えられた。

1) 心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者を対象とした 1245-0025 試験の結果，エンパグリフロジンによる「心血管死」又は／及び「腎症の新規発現又は悪化」のリスク低下，並びに eGFR の経時的な推移は，10 mg と 25 mg で同程度であった。
2) 1245-0025 試験の全体集団でみられた 1)の結果（「心血管死」又は「腎症の新規発症又は悪化」までの期間）は，日本人を含むアジア人の部分集団及びベースラインで CKD ステージ 3 の部分集団などのサブセットでも同様の傾向であった。
3) 1245-0025 試験のサブグループ解析の結果，エンパグリフロジンによる「心血管死」又は「腎症の新規発症又は悪化」のリスク低下は，血糖降下作用に依存しないことが示唆された。
4) 1245-0025 試験の結果，エンパグリフロジン投与時の安全性は 10 mg と 25 mg で同程度であった。また，サブグループ解析の結果，全体集団でみられた安全性プロファイルは，CKD ステージ 3 の部分集団でも同様の傾向であった。
5) エンパグリフロジンの曝露量は腎機能障害の程度が重くなるに伴い増加する傾向が認められる。
6) CKD 患者を対象とした 1245-0137 試験の結果，幅広い CKD 患者に対して，10 mg の用量で腎機能の低下が抑制されることが示され，サブグループ解析の結果，糖尿病の合併の有無，CKD ステージによらず同様の傾向が認められた。また，CKD 患者における安全性プロファイルは，既知の安全性プロファイルと同様であり，良好な忍容性が確認された。さらに，この傾向は日本人集団でも認められた。

上記 6 点について以下に詳述する。

### 1) 心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者を対象とした 1245-0025 試験の結果，エンパグリフロジンによる「心血管死」又は／及び「腎症の新規発症又は悪化」のリスク低下，並びに eGFR の経時的な推移は，10 mg と 25 mg で同程度であった。

心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者を対象とした 1245-0025 試験で，「心血管死」又は「腎症の新規発症又は悪化（「顕性アルブミン尿［UACR >300 mg/g］の新規発症」，「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$^2$」，「持続的腎代替療法の開始」，及び「腎疾患による死亡」からなる複合評価項目）」，及びそれらの複合評価項目の発現リスクは，エンパグリフロジン 10 mg 群と 25 mg 群でいずれもプラセボ群より低く，リスク低減の程度は，2 用量群間でほぼ同様であった（表 4: 1）。また，「心血管死」又は「腎症の新規発症又は悪化」の累積発現率を反映した Kaplan-Meier 曲線はエンパグリフロジンの 2 つの用量でほぼ重なっていた（図 4: 1 及び図 4: 2）。

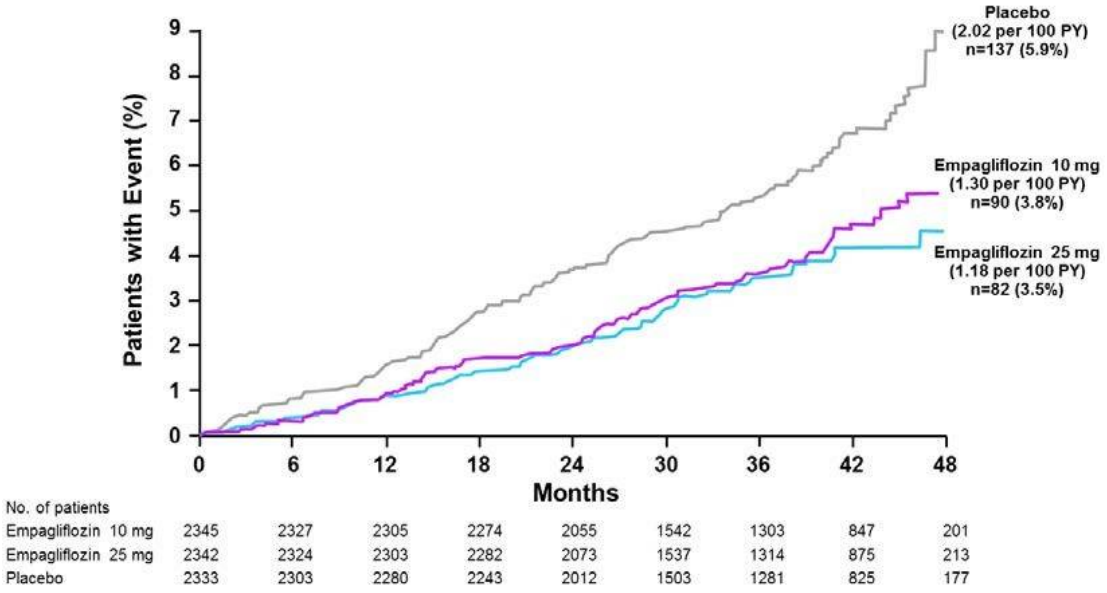
Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

また，eGFR の平均値の推移においても，エンパグリフロジン 10 mg 群と 25 mg 群の 2 用量群間でほぼ同様であり（図 2.2.3.5: 1），この傾向は eGFR が<60 mL/min/1.73m$^2$ の患者でも同様に認められた（図 2.2.3.5: 3）。

表 4: 1 「心血管死」又は「腎症の新規発症又は悪化」，及び両者の複合評価項目までの期間の Cox 回帰（1245-0025 試験）－TS

| | Empagliflozin | | Placebo | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Patients with Events | Rate/ 1000 PY | Patients with Events | Rate/ 1000 PY | HR (95% CI) |
| **CV death, pooled empa** | 172/4687 (3.7%) | 12.4 | 137/2333 (5.9%) | 20.2 | 0.62 (0.49, 0.77) |
| Empa 10 mg vs. placebo | 90/2345 (3.8%) | 13.0 | 137/2333 (5.9%) | 20.2 | 0.65 (0.50, 0.85) |
| Empa 25 mg vs. placebo | 82/2342 (3.5%) | 11.8 | 137/2333 (5.9%) | 20.2 | 0.59 (0.45, 0.77) |
| **New or worsening nephropathy, pooled empa** | 525/4124 (12.7%) | 47.8 | 388/2061 (18.8%) | 76.0 | 0.61 (0.53, 0.70) |
| Empa 10 mg vs. placebo | 261/2055 (12.7%) | 47.9 | 388/2061 (18.8%) | 76.0 | 0.61 (0.53. 0.72) |
| Empa 25 mg vs. placebo | 264/2069 (12.8%) | 47.6 | 388/2061 (18.8%) | 76.0 | 0.61 (0.52. 0.71) |
| **New or worsening nephropathy or CV death, pooled empa** | 675/4170 (16.2%) | 60.7 | 497/2102 (23.6%) | 95.9 | 0.61 (0.55. 0.69) |
| Empa 10 mg vs. placebo | 338/2078 (16.3%) | 61.4 | 497/2102 (23.6%) | 95.9 | 0.62 (0.54, 0.72) |
| Empa 25 mg vs. placebo | 337/2092 (16.1%) | 60.1 | 497/2102 (23.6%) | 95.9 | 0.61 (0.53, 0.70) |

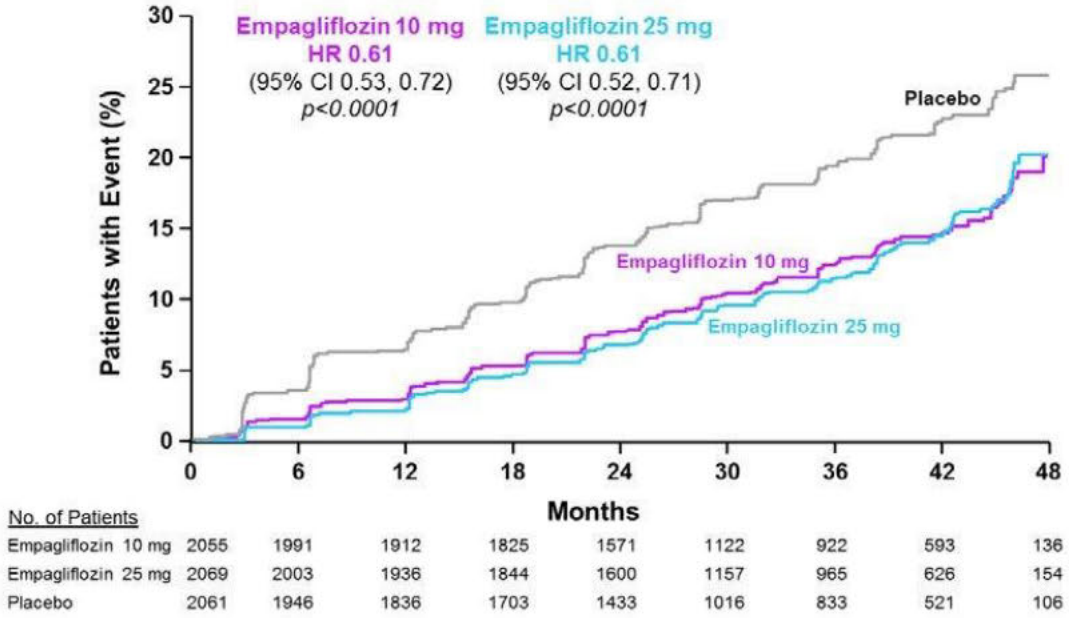
CI：信頼区間，CV：心血管，Empa：エンパグリフロジン，HR：ハザード比，PY：人・年
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.2.4.1.1: 1，2，15.2.4.2.4: 1，2，15.2.4.2.10: 1，2




PY：人・年
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.2.4.1.1: 2，Figure 15.2.4.1.1: 5

図 4: 1 「心血管死」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

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




| No. of Patients | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Empagliflozin 10 mg | 2055 | 1991 | 1912 | 1825 | 1571 | 1122 | 922 | 593 | 136 |
| Empagliflozin 25 mg | 2069 | 2003 | 1936 | 1844 | 1600 | 1157 | 965 | 626 | 154 |
| Placebo | 2061 | 1946 | 1836 | 1703 | 1433 | 1016 | 833 | 521 | 106 |

CI：信頼区間，HR：ハザード比
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.2.4.2.4: 2，Figure 15.2.4.2.4: 2

**図 4: 2　「腎症の新規発症又は悪化」までの期間の Cox 回帰，エンパグリフロジン各用量群 vs. プラセボ群（1245-0025 試験）－TS**

**2)　1245-0025 試験の全体集団でみられた 1)の結果（「心血管死」又は「腎症の新規発症又は悪化」までの期間）は，日本人を含むアジア人の部分集団及びベースラインで CKD ステージ 3 の部分集団などのサブセットでも同様の傾向であった。**

1245-0025 試験に組み入れられた日本人患者は 83 名と少なく，エンパグリフロジンによる「心血管死」又は「腎症の新規発症又は悪化」のリスク低下について日本人患者で意味のある評価を行うことは困難であったが，人種別のサブグループ解析において，すべての部分集団で同様の結果を示した（2.2.3.1 項，［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Section 7.4.1.15］）。また，アジア人（全体の 21.6%）の部分集団でも「心血管死」又は「腎症の新規発症又は悪化」のリスク低下が認められ，10 mg 及び 25 mg の用量別でおおむね同様の傾向が認められた（表 4: 2）。

これらの結果から，全体集団でみられたエンパグリフロジン 10 mg 及び 25 mg の結果は，日本人集団においても同程度であると想定された。

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

表 4: 2 アジア人部分集団における「心血管死」又は「腎症の新規発症又は悪化」までの期間の Cox 回帰，エンパグリフロジン各用量群 vs. プラセボ群（1245-0025 試験）－TS

| Endpoint<br>Subgroup | Treatment | Analysed patients | Patients with event, n (%) | Incidence /1000 p-y | Comparison vs. placebo | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | HR | 95% CI | |
| **CV death** | | | | | | | |
| Overall | Placebo | 2333 | 137 (5.9) | 20.2 | -- | -- | -- |
| | Empa 10 mg | 2345 | 90 (3.8) | 13.0 | 0.65 | 0.50 | 0.85 |
| | Empa 25 mg | 2342 | 82 (3.5) | 11.8 | 0.59 | 0.45 | 0.77 |
| Asian (race) | Placebo | 511 | 25 (4.9) | 16.1 | -- | -- | -- |
| | Empa 10 mg | 505 | 11 (2.2) | 7.0 | 0.44 | 0.21 | 0.89 |
| | Empa 25 mg | 501 | 11 (2.2) | 7.2 | 0.44 | 0.22 | 0.90 |
| **New onset or worsening of nephropathy** | | | | | | | |
| Overall | Placebo | 2061 | 388 (18.8) | 76.0 | -- | -- | -- |
| | Empa 10 mg | 2055 | 261 (12.7) | 47.9 | 0.61 | 0.53 | 0.72 |
| | Empa 25 mg | 2069 | 264 (12.8) | 47.6 | 0.61 | 0.52 | 0.71 |
| Asian (race) | Placebo | 444 | 97 (21.8) | 82.6 | -- | -- | -- |
| | Empa 10 mg | 430 | 72 (16.7) | 58.5 | 0.68 | 0.50 | 0.92 |
| | Empa 25 mg | 435 | 62 (14.3) | 51.2 | 0.60 | 0.44 | 0.82 |

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
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）
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.2.4.1.1: 2，15.2.4.2.4: 2，Appendix 16.1.9.2_Table 7.4.1.16.3.5，7.4.2.15.3.5

また，エンパグリフロジンによる「心血管死」又は「腎症の新規発症又は悪化」のリスク低下は，ベースラインで CKD ステージ 3（eGFR 30～<60 mL/min/1.73m$^2$）又は微量アルブミン尿（UACR 30～300 mg/g），顕性アルブミン尿（UACR >300 mg/g）を呈している患者でも認められ，ベースラインの腎機能（eGFR に基づく）又は腎障害の程度（UACR に基づく）は，交互作用の p 値から，プラセボと比較した際のエンパグリフロジンの治療効果に影響しないことが示唆された（表 4: 3 参照）。

加えて，「心血管死」又は「腎症の新規発症又は悪化」のリスク低下に関して，ベースライン時の ACEI 又は ARB の使用の有無別のサブグループ解析を行ったところ，いずれのカテゴリーでも全体集団の結果との間に大きな違いはなかった［CTD 4.3-01_P15-09840, CTD 5.4-03_P16-06807］。

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

表 4: 3 ベースラインの eGFR 又は UACR 別の「心血管死」又は「腎症の新規発症又は悪化」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

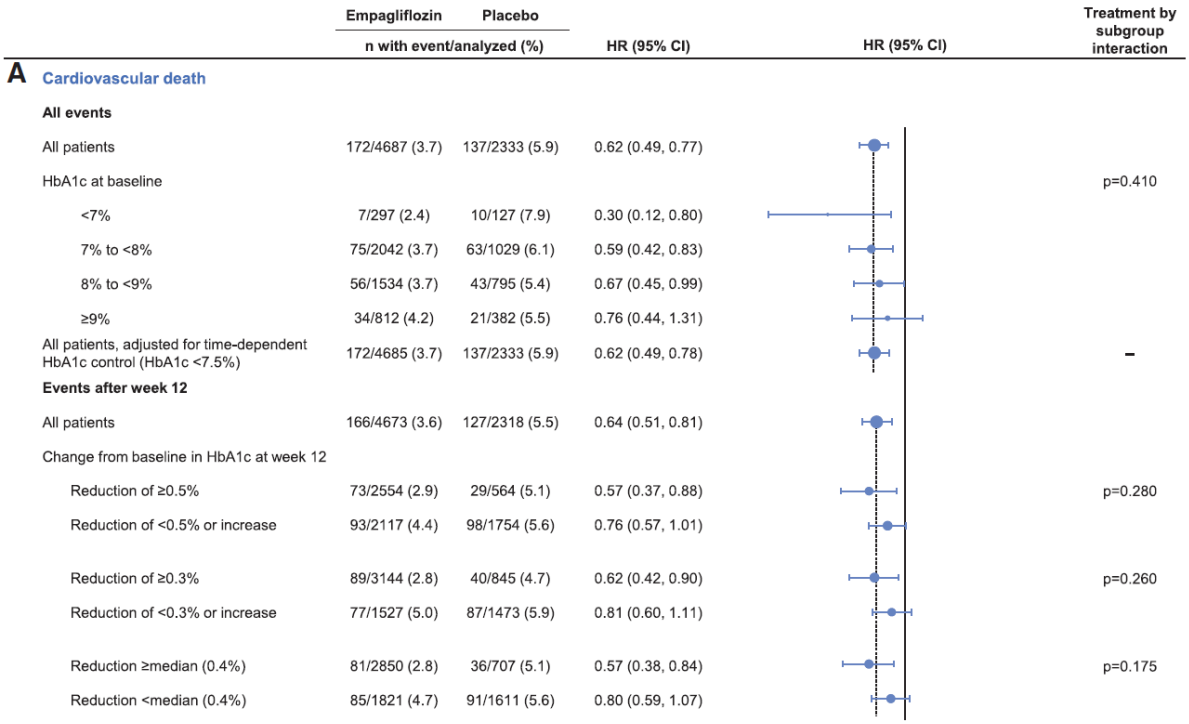
| | Empagliflozin | | Placebo | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Patients with Events | Rate/ 1000 PY | Patients with Events | Rate/ 1000 PY | HR (95% CI) | Interaction *p*-value |
| **CV death, overall** | 172/4687 (3.7%) | 12.4 | 137/2333 (5.9%) | 20.2 | 0.62 (0.49, 0.77) | |
| eGFR ≥60 | 97/3473 (2.8%) | 9.4 | 89/1726 (5.2%) | 17.7 | 0.53 (0.40, 0.71) | 0.2516 |
| eGFR 45 to <60 | 49/831 (5.9%) | 19.8 | 30/418 (7.2%) | 24.5 | 0.82 (0.52, 1.29) | |
| eGFR 30 to 45 [1)] | 26/381 (6.8%) | 24.0 | 18/189 (9.5%) | 33.2 | 0.71 (0.39, 1.30) | |
| UACR <30 mg/g | 81/2789 (2.9%) | 9.8 | 52/1382 (3.8%) | 12.7 | 0.77 (0.55, 1.09) | 0.2158 |
| UCAR 30 to 300 mg/g | 48/1338 (3.6%) | 12.2 | 49/675 (7.3%) | 25.1 | 0.49 (0.33, 0.73) | |
| UACR >300 mg/g | 42/509 (8.3%) | 28.7 | 36/260 (13.8%) | 50.8 | 0.55 (0.35, 0.86) | |
| **New or worsening nephropathy, overall** | 525/4124 (12.7%) | 47.8 | 388/2061 (18.8%) | 76.0 | 0.61 (0.53, 0.70) | |
| eGFR ≥60 | 333/3141 (10.6%) | 39.2 | 237/1564 (15.2%) | 59.4 | 0.65 (0.55, 0.77) | 0.5162 |
| eGFR 45 to <60 | 127/707 (18.0%) | 68.7 | 93/341 (27.3%) | 119.8 | 0.55 (0.42, 0.72) | |
| eGFR 30 to 45 [1)] | 65/276 (23.6%) | 99.4 | 58/156 (37.2%) | 170.6 | 0.58 (0.40, 0.82) | |
| UACR <30 mg/g | 109/2789 (3.9%) | 14.3 | 89/1382 (6.4%) | 24.3 | 0.58 (0.44, 0.77) | 0.9449 |
| UCAR 30 to 300 mg/g | 373/1338 (27.9%) | 114.6 | 267/675 (39.6%) | 194.4 | 0.56 (0.48, 0.66) | |
| UACR >300 mg/g | 33/509 (6.5%) | 24.9 | 28/260 (10.8%) | 46.8 | 0.53 (0.32, 0.87) | |

CI：信頼区間，CV：心血管，eGFR：推算糸球体濾過量，HR：ハザード比，MDRD：腎臓病への蛋白制限と血液管理の効果を調べた米国のランダム化比較試験，PY：人・年，UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比
1） eGFR <30 mL/min/1.73m$^2$ の患者（エンパグリフロジン群 21 例及びプラセボ群 6 例）を含めた。
カテゴリー分けに用いた eGFR（mL/min/1.73m$^2$）は MDRD 式に基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-04_RU0566_Table 87.2.1.3，87.8.1.3，CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.2.4.1.1: 1，15.2.4.2.4: 1，Appendix 16.1.9.2_Table 7.4.1.16.13.3，CTD 5.3.5.1-04_RU0712_Table 80.3.3

### 3) 1245-0025 試験のサブグループ解析の結果，エンパグリフロジンによる「心血管死」又は「腎症の新規発症又は悪化」のリスク低下は，血糖降下作用に依存しないことが示唆された。

1245-0025 試験において，「心血管死」又は「腎症の新規発症又は悪化」のリスク低下は，ベースラインの HbA1c カテゴリー（7.0%未満，7.0%以上 8.0%未満，8.0%以上 9.0%未満，9.0%以上）別の部分集団間で同様の傾向を示した。加えて，「心血管死」又は「腎症の新規発症又は悪化」のリスク低下は，HbA1c の減少の程度によらず，同様の傾向を示した（図 4: 3，図 4: 4）。

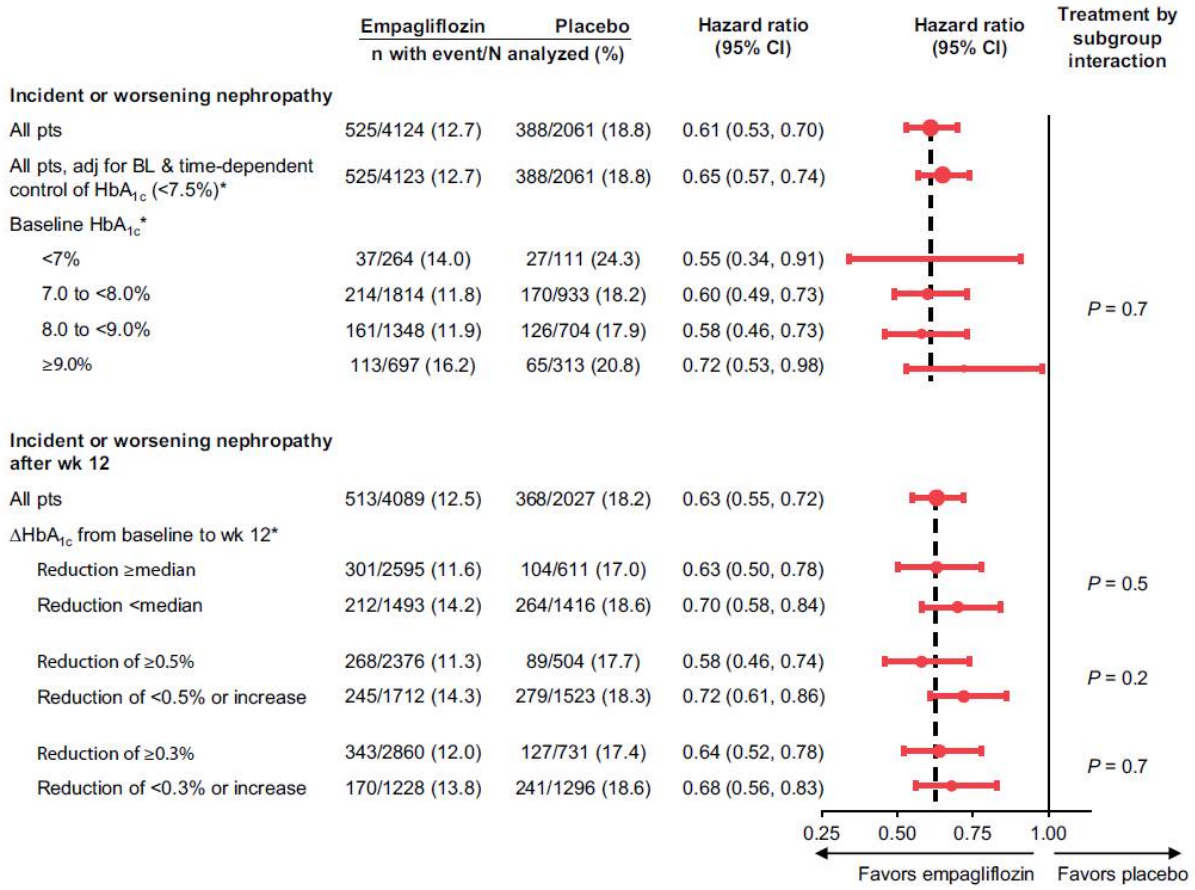
Proprietary confidential information © 2023 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies




HbA1c：糖化ヘモグロビン，HR：ハザード比，CI：信頼区間
引用元：CTD 4.3-38_P18-10152

図 4: 3　ベースラインの HbA1c カテゴリー別，Week 12 時点のベースラインからの HbA1c の変化量別の「心血管死」までの期間，エンパグリフロジン統合群 vs. プラセボ群（1245-0025 試験）－TS

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




BL：ベースライン，CI：信頼区間，HbA1c：糖化ヘモグロビン，Pts：患者，wk：week
引用元：CTD 5.4-54_P19-05693

図 4: 4　ベースラインの HbA1c カテゴリー別，Week 12 時点のベースラインからの HbA1c の変化量別の「腎症の新規発症又は悪化」までの期間，エンパグリフロジン統合群 vs. プラセボ群（1245-0025 試験）－TS

以上のことから，血糖降下作用以外の機序がエンパグリフロジンの心血管保護及び潜在的な腎保護作用に極めて重要な役割を果たしている可能性があり，エンパグリフロジンが糖尿病非合併の CKD 患者にも有益であるという仮説が裏付けられる。

4) 1245-0025 試験の結果，エンパグリフロジン投与時の安全性は 10 mg と 25 mg で同程度であった。また，サブグループ解析の結果，全体集団でみられた安全性プロファイルは，CKD ステージ 3 の部分集団でも同様の傾向であった。

2 型糖尿病患者におけるエンパグリフロジンの検討された 2 つの用量（10 mg 及び 25 mg）の安全性プロファイルは，全体集団及び日本人集団においても大きな違いはみられなかった［CTD 2.7.4_2.3.1 項，2.3.4 項］。CKD ステージ 3（eGFR が 30～<45 又は 45～<60 mL/min/1.73m$^2$）の部

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

分集団の安全性プロファイルは，全体集団の安全性プロファイルと同様の傾向であった［CTD 2.7.4_2.3.3 項］。

さらに，腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者を対象とした 1245-0036 試験では，高度腎機能障害（CKD ステージ 4；eGFR 15～<30 mL/min/1.73m²）患者に対して，エンパグリフロジン 25 mg 1 日 1 回を 52 週間投与しており，安全性が確認されている［1.13.1-01_ジャディアンス錠初回承認時申請資料第 2 部］。

**5) エンパグリフロジンの曝露量は腎機能障害の程度が重くなるに伴い増加する傾向が認められる。**

正常腎機能及び程度の異なる腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者を対象にエンパグリフロジン 50 mg を単回投与した 1245-0012 試験では，エンパグリフロジン 50 mg 単回投与時，軽度（eGFR 60 ～ <90 mL/min/1.73m²），中等度（eGFR 30 ～ <60 mL/min/1.73m²），及び高度（eGFR <30 mL/min/1.73m²）の腎機能障害患者，及び末期腎不全患者では，エンパグリフロジンの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）は腎機能が正常な患者と比較して，それぞれ約 18%，20%，66%，及び 48%高かった。また，腎機能が正常な患者と比較した最高血漿中濃度（$C_{max}$）は，それぞれ約 119%，102%，121%，104%と，中等度腎機能障害又は末期腎不全患者では同程度であったが，軽度又は高度腎機能障害患者では約 20%高かった［1.13.1-01_ジャディアンス錠初回承認時申請資料 CTD 2.7.6 項］。

正常腎機能及び程度の異なる腎機能障害を有する日本人 2 型糖尿病患者を対象にエンパグリフロジン 25 mg を単回投与した 1245-0053 試験では，上記と同様に 25 mg 単回投与時のエンパグリフロジンの曝露量は腎機能障害の程度が重くなるに伴いわずかに増加し，AUC は，軽度，中等度，高度の腎機能障害患者において，腎機能が正常な患者と比較して，それぞれ約 29%，44%，52%高かった。$C_{max}$ に対しては，腎機能障害による影響はみられなかった［1.13.1-01_ジャディアンス錠初回承認時申請資料 CTD 2.7.6 項］。

また，母集団薬物動態解析の結果から，エンパグリフロジンの見かけの経口クリアランスは，eGFR の低下に伴って低下し，その結果，エンパグリフロジンの曝露が増加することが示された［1.13.1-01_ジャディアンス錠初回承認時申請資料 CTD 2.7.2 項］。

**1)～5)に基づく，CKD 患者を対象とした 1245-0137（EMPA-KIDNEY）試験の用量の妥当性**

1245-0025 試験でのエンパグリフロジンによる「心血管死」又は／及び「腎症の新規発現又は悪化」のリスク低下は，10 mg と 25 mg で同程度であり，日本人を含むアジア人や CKD ステージ 3 の部分集団でも同様の傾向が認められた。また，「心血管死」又は「腎症の新規発現又は悪化」のリスク低下の程度は，血糖降下作用に依存せず，糖尿病を合併していない患者においても同様の効果を示すことが示唆された。腎機能障害患者を対象とした単回投与試験では，エンパグリフロジンの曝露量は腎機能障害の程度に伴い増加する傾向が認められたものの，1245-0036 試験では高度腎機能障害（CKD ステージ 4）患者におけるエンパグリフロジン 25 mg の長期投与時の安全性

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

が確認されている。さらに，1245-0025 試験におけるベースラインの腎機能別の解析において CKD ステージ 3 の患者でのエンパグリフロジンの安全性プロファイルは 10 mg と 25 mg で同様であった。

以上，有効性及び安全性においてエンパグリフロジン 10 mg が 25 mg と同様の結果を示したこと，1245-0137 試験では腎機能が低下している CKD 患者を対象とし，エンパグリフロジンの曝露量上昇が予測されることを踏まえ，1245-0137 試験の用量・用法は 10 mg 1 日 1 回と設定した。

**6) CKD 患者を対象とした 1245-0137 試験の結果，幅広い CKD 患者に対して，10 mg の用量で腎機能の低下が抑制されることが示され，サブグループ解析の結果，糖尿病合併の有無，CKD ステージによらず同様の傾向が認められた。また，CKD 患者における安全性プロファイルは，既知の安全性プロファイルと同様であり，良好な忍容性が確認された。さらに，この傾向は日本人集団でも認められた。**

1245-0137 試験の結果，エンパグリフロジン 10 mg は，ベースラインの糖尿病合併の有無や eGFR 値などにかかわらず，幅広い CKD 患者において，腎疾患進行又は心血管死のリスクを有意に低下させた（2.1.1.1 項）。また，ベースラインの糖尿病合併の有無や eGFR 値，UACR 値にかかわらず腎疾患進行に関する代替エンドポイントである eGFR の低下を遅延させ，幅広い CKD 患者に対して腎保護作用を有することが示された（2.1.1.4.1.2 項）。また，日本人集団でも，全体集団と同様に，腎疾患進行又は心血管死のリスク，eGFR の低下に対する治療効果が確認された（2.1.2.1 項，2.1.2.4.1.3 項）。

さらに，エンパグリフロジン 10 mg の安全性は，これまでに知られているエンパグリフロジンの安全性プロファイルと同様であり，日本人においても同様，良好な忍容性が確認された［CTD 2.7.4_2.1 項，2.2 項］。

以上，エンパグリフロジン 10 mg は，糖尿病合併の有無や腎機能の程度にかかわらず，幅広い CKD 患者に対して，高い有効性を示し，良好な忍容性が確認されたことから，日本人 CKD 患者への用量として，エンパグリフロジン 10 mg は適切であると考えられた。

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

### 5. 効果の持続，耐薬性

1245-0137 試験はイベント主導型試験であり，腎疾患進行又は血管死の初回発現までの期間を主要評価項目とし，CKD 患者に対するエンパグリフロジンの長期的な治療効果を評価できるようにデザインされていた。

追跡期間の中央値（Q1，Q3）は全体集団で 24.33 カ月（18.00，29.73），日本人集団で 26.62 カ月（24.02，28.03）であり，投与期間の中央値（Q1，Q3）は全体集団で 21.73 カ月（16.80，28.90），日本人集団で 26.13 カ月（22.78，27.75）であった（1.4.1.1.4 項，1.4.1.2.4 項）。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（全体集団 : 2.1.1.1 項，日本人集団 : 2.1.2.1 項）。2 年以上追跡された患者の割合は全体集団で 50.6%，日本人集団で 73.8%であった（表 1.4.1.1.4: 1，表 1.4.1.2.4: 1）。エンパグリフロジンによる効果は，長い試験期間を通して持続されていた。

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

## 6. 参考文献

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

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

P18-10152 Inzucchi SE, Kosiborod M, Fitchett D, Wanner C, Hehnke U, Kaspers S, et al. Improvement in cardiovascular outcomes with empagliflozin is independent of glycemic control. Circulation 2018;138(17):1904-1907. (CTD 4.3-38)

P19-05693 Cooper ME, Inzucchi SE, Zinman B, Hantel S, von Eynatten M, Wanner C, et al. Glucose control and the effect of empagliflozin on kidney outcomes in type 2 diabetes: an analysis from the EMPA-REG OUTCOME trial. Am J Kidney Dis. 2019;74(5):713-715. (CTD 5.4-54)

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

# 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：** | 2.7.4 臨床的安全性 |
| **文書作成日：** | 17 January 2024 |



**Proprietary confidential information**
**© 2024 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 © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

# 目　次

目　次 ..... 2
略号一覧表 ..... 6
1.　医薬品への曝露 ..... 8
1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 ..... 8
1.1.1　本臨床的安全性に含まれる臨床試験の概要 ..... 8
1.1.2　総括的安全性評価計画 ..... 8
1.1.2.1　ベースライン値の定義 ..... 9
1.1.2.2　解析対象集団 ..... 9
1.1.2.3　曝露期間の定義 ..... 9
1.1.2.4　有害事象の解析 ..... 9
1.2　全般的な曝露状況 ..... 11
1.2.1　全般的な曝露状況（1245-0137 試験，全体集団） ..... 11
1.2.2　全般的な曝露状況（1245-0137 試験，日本人集団） ..... 12
1.2.3　全般的な曝露状況（1245-0025 試験） ..... 13
1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 ..... 14
1.3.1　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性（1245-0137 試験，全体集団） ..... 14
1.3.2　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性（1245-0137 試験，日本人集団） ..... 14
1.3.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性（1245-0025 試験） ..... 14
2.　有害事象 ..... 15
2.1　有害事象の解析（1245-0137 試験，全体集団） ..... 15
2.1.1　有害事象の要約（1245-0137 試験，全体集団） ..... 15
2.1.1.1　比較的よくみられる有害事象（1245-0137 試験，全体集団） ..... 15
2.1.1.2　死亡及びその他の重篤な有害事象（1245-0137 試験，全体集団） ..... 21
2.1.2　本試験で特に検討した有害事象（1245-0137 試験，全体集団） ..... 22
2.1.2.1　特に注目すべき有害事象（AESI）（1245-0137 試験，全体集団） ..... 25
2.1.2.1.1　肝障害（1245-0137 試験，全体集団） ..... 25
2.1.2.1.2　ケトアシドーシス（1245-0137 試験，全体集団） ..... 28
2.1.2.1.3　下肢切断（1245-0137 試験，全体集団） ..... 29
2.1.2.2　特定の有害事象（1245-0137 試験，全体集団） ..... 41
2.1.2.2.1　重症低血糖（1245-0137 試験，全体集団） ..... 41
2.1.2.2.2　尿路感染（1245-0137 試験，全体集団） ..... 45
2.1.2.2.3　性器感染（1245-0137 試験，全体集団） ..... 46
2.1.2.2.4　骨折（1245-0137 試験，全体集団） ..... 47
2.1.2.2.5　尿路系悪性腫瘍（1245-0137 試験，全体集団） ..... 48
2.1.2.2.6　体液量減少（1245-0137 試験，全体集団） ..... 48

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2.1.2.2.7 急性腎障害（1245-0137 試験，全体集団）.....51
2.1.2.2.8 痛風（1245-0137 試験，全体集団）.....53
2.1.2.2.9 高カリウム血症（1245-0137 試験，全体集団）.....54
2.1.2.2.10 新型コロナウイルス感染症（1245-0137 試験，全体集団）.....57
2.1.2.3 その他の中央判定による有害事象（1245-0137 試験，全体集団）.....58
2.1.2.3.1 死亡に至った有害事象（1245-0137 試験，全体集団）.....59
2.1.2.3.2 心不全による入院（1245-0137 試験，全体集団）.....60
2.1.2.3.3 心筋梗塞（1245-0137 試験，全体集団）.....61
2.1.2.3.4 脳卒中（1245-0137 試験，全体集団）.....62
2.1.2.4 その他の安全性評価項目（1245-0137 試験，全体集団）.....62
2.1.2.4.1 初回入院までの期間（1245-0137 試験，全体集団）.....62
2.1.2.4.2 重篤な有害事象の初回発現までの期間（1245-0137 試験，全体集団）.....63
2.1.2.4.3 治験薬の中止（1245-0137 試験，全体集団）.....64
2.2 有害事象の解析（1245-0137 試験，日本人集団）.....65
2.2.1 有害事象の要約（1245-0137 試験，日本人集団）.....65
2.2.1.1 比較的よくみられる有害事象（1245-0137 試験，日本人集団）.....65
2.2.1.2 死亡及びその他の重篤な有害事象（1245-0137 試験，日本人集団）.....68
2.2.2 本試験で特に検討した有害事象（1245-0137 試験，日本人集団）.....70
2.2.2.1 特に注目すべき有害事象（AESI）（1245-0137 試験，日本人集団）.....71
2.2.2.1.1 肝障害（1245-0137 試験，日本人集団）.....71
2.2.2.1.2 ケトアシドーシス（1245-0137 試験，日本人集団）.....73
2.2.2.1.3 下肢切断（1245-0137 試験，日本人集団）.....73
2.2.2.2 特定の有害事象（1245-0137 試験，日本人集団）.....75
2.2.2.2.1 重症低血糖（1245-0137 試験，日本人集団）.....75
2.2.2.2.2 尿路感染（1245-0137 試験，日本人集団）.....78
2.2.2.2.3 性器感染（1245-0137 試験，日本人集団）.....79
2.2.2.2.4 骨折（1245-0137 試験，日本人集団）.....80
2.2.2.2.5 尿路系悪性腫瘍（1245-0137 試験，日本人集団）.....80
2.2.2.2.6 体液量減少（1245-0137 試験，日本人集団）.....81
2.2.2.2.7 急性腎障害（1245-0137 試験，日本人集団）.....83
2.2.2.2.8 痛風（1245-0137 試験，日本人集団）.....85
2.2.2.2.9 高カリウム血症（1245-0137 試験，日本人集団）.....85
2.2.2.2.10 新型コロナウイルス感染症（1245-0137 試験，日本人集団）.....86
2.2.2.3 その他の中央判定による有害事象（1245-0137 試験，日本人集団）.....87
2.2.2.3.1 死亡に至った有害事象（1245-0137 試験，日本人集団）.....87
2.2.2.3.2 心不全による入院（1245-0137 試験，日本人集団）.....88
2.2.2.3.3 心筋梗塞（1245-0137 試験，日本人集団）.....89
2.2.2.3.4 脳卒中（1245-0137 試験，日本人集団）.....89
2.2.2.4 その他の安全性評価項目（1245-0137 試験，日本人集団）.....90

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2.2.2.4.1 初回入院までの期間（1245-0137 試験，日本人集団）.....90
2.2.2.4.2 重篤な有害事象の初回発現までの期間（1245-0137 試験，日本人集団）.....91
2.3 有害事象の解析（1245-0025 試験）.....92
2.3.1 有害事象の要約（1245-0025 試験，全体集団）.....92
2.3.1.1 比較的よくみられる有害事象（1245-0025 試験，全体集団）.....93
2.3.1.2 死亡及びその他の重篤な有害事象（1245-0025 試験，全体集団）.....100
2.3.2 特に注目すべき有害事象（AESI）（1245-0025 試験，全体集団）.....104
2.3.2.1 腎機能低下（1245-0025 試験，全体集団）.....106
2.3.2.2 肝障害（1245-0025 試験，全体集団）.....107
2.3.2.3 尿路感染（1245-0025 試験，全体集団）.....110
2.3.2.4 性器感染（1245-0025 試験，全体集団）.....111
2.3.2.5 低血糖事象（1245-0025 試験，全体集団）.....112
2.3.2.6 骨折（1245-0025 試験，全体集団）.....113
2.3.2.7 体液量減少（1245-0025 試験，全体集団）.....114
2.3.2.8 悪性腫瘍（1245-0025 試験，全体集団）.....115
2.3.2.9 過敏症（1245-0025 試験，全体集団）.....116
2.3.2.10 静脈塞栓及び血栓性有害事象（1245-0025 試験，全体集団）.....117
2.3.2.11 糖尿病性ケトアシドーシス（1245-0025 試験，全体集団）.....118
2.3.3 腎機能障害患者（CKD ステージ 3）での安全性.....119
2.3.4 日本人集団.....123
2.4 個別有害事象の文章による説明.....128
3. 臨床検査値の評価.....129
3.1 臨床検査値の評価（1245-0137 試験，全体集団）.....129
3.1.1 血液学的検査（1245-0137 試験，全体集団）.....129
3.1.2 その他（1245-0137 試験，全体集団）.....130
3.2 臨床検査値の評価（1245-0137 試験，日本人集団）.....131
3.3 臨床検査値の評価（1245-0025 試験）.....131
3.3.1 血液学的検査（1245-0025 試験，全体集団）.....131
3.3.2 脂質（1245-0025 試験，全体集団）.....132
3.3.3 その他（1245-0025 試験，全体集団）.....133
3.4 臨床検査値の評価（1245-0025 試験，日本人集団）.....134
4. バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目.....136
4.1 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目（1245-0137 試験，全体集団）.....136
4.1.1 体重.....136
4.1.2 血圧.....137
4.1.3 ヒップ及びウエスト周囲径.....138
4.2 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目（1245-0137 試験，日本人集団）.....139

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

4.2.1 体重 ..... 139
4.2.2 血圧 ..... 139
4.2.3 ヒップ及びウエスト周囲径 ..... 141
4.3 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目（1245-0025 試験，全体集団） ..... 141
4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目（1245-0025 試験，日本人集団） ..... 142
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性（1245-0137 試験） ..... 143
5.1 内因性要因（1245-0137 試験） ..... 143
5.1.1 年齢（1245-0137 試験） ..... 143
5.1.2 性別（1245-0137 試験） ..... 144
5.1.3 人種（1245-0137 試験） ..... 145
5.1.4 ベースラインの体格指数（BMI）（1245-0137 試験） ..... 146
5.1.5 ベースラインの糖尿病の状態（1245-0137 試験） ..... 147
5.1.6 ベースラインの eGFR 値（1245-0137 試験） ..... 149
5.1.7 ベースラインの UACR（1245-0137 試験） ..... 151
5.2 外因性要因（1245-0137 試験） ..... 153
5.2.1 地域（1245-0137 試験） ..... 153
5.2.2 ベースラインでの RAS 阻害剤の使用（1245-0137 試験） ..... 153
5.2.3 ベースラインでの利尿薬の使用（1245-0137 試験） ..... 154
5.3 薬物相互作用 ..... 155
5.4 妊娠及び授乳時の使用 ..... 156
5.5 過量投与 ..... 156
5.6 薬物乱用 ..... 156
5.7 離脱症状及び反跳現象 ..... 156
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 ..... 156
6. 市販後データ ..... 157
7. 参考文献 ..... 158

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

## 略号一覧表

| | | |
|---|---|---|
| AE | Adverse event | 有害事象 |
| AESI | Adverse event of special interest | 特に注目すべき有害事象 |
| ALT | Alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AST | Aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| BIcMQ | Boehringer Ingelheim customized MedDRA Query | ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式（SMQ が存在しない場合に使用） |
| BMI | Body mass index | 体格指数 |
| CI | Confidence interval | 信頼区間 |
| CKD | Chronic kidney disease | 慢性腎臓病 |
| CKD-EPI | Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration | - |
| COVID-19 | Coronavirus Disease 2019 | - |
| CTD | Common Technical Document | コモンテクニカルドキュメント |
| DM | Diabetes mellitus | 糖尿病 |
| eGFR | Estimated glomerular filtration rate | 推算糸球体濾過量 |
| Empa | Empagliflozin | エンパグリフロジン |
| FDA | Food and Drug Administration | 米国食品医薬品局 |
| HbA1c | Hemoglobin A1c | 糖化ヘモグロビン |
| HDL | High density lipoprotein | 高比重リポ蛋白質 |
| HF | Heart failure | 心不全 |
| HFrEF | Heart failure with reduced ejection fraction | 駆出率が低下した心不全 |
| HHF | Hospitalization for heart failure | 心不全による入院 |
| KDIGO | Kidney Disease Improving Global Outcomes | - |
| LDL | Low density lipoprotein | 低比重リポ蛋白質 |
| LLA | Lower limb amputation | 下肢切断 |
| M | Male | 男性 |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities | 国際医薬用語集 |
| MI | Myocardial infarction | 心筋梗塞 |
| MMRM | Mixed-effects model repeated measures | 混合反復測定効果モデル |
| NA | Not analysed | 解析せず |
| OC | Observed cases | 観測例 |
| 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 |
| PBRER | Periodic benefit-risk evaluation report | 定期的ベネフィットリスク評価報告書 |
| PT | Preferred term | 基本語 |
| Pts | Patient | 患者 |
| pt-yrs | Patient-years | 人・年 |
| Q1 | First quartile | 第 1 四分位数 |
| Q3 | Third quartile | 第 3 四分位数 |
| 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 |
| SAE | Serious adverse event | 重篤な有害事象 |
| SARS-CoV-2 | Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 | - |
| SD | Standard deviation | 標準偏差 |
| SE | Standard error | 標準誤差 |
| SMQ | Standardized MedDRA Queries | MedDRA 標準検索式 |

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

| | | |
|---|---|---|
| SOC | System organ class | 器官別大分類 |
| 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 |
| ULN | Upper limit of normal | 基準値上限 |
| UTI | Urinary tract infection | 尿路感染 |

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

# 1. 医薬品への曝露

## 1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

### 1.1.1 本臨床的安全性に含まれる臨床試験の概要

慢性腎臓病（CKD）患者におけるエンパグリフロジンの安全性を評価するための臨床試験として，1245-0137（EMPA-KIDNEY）試験を評価資料とした。また，CKD 患者におけるエンパグリフロジンの用法及び用量の設定根拠として評価資料とした 1245-0025（EMPA-REG OUTCOME）試験の安全性結果も本概要に含めた。これら 2 つの第 III 相試験の概要を表 1.1.1: 1 に示す。

1245-0137 試験は，腎疾患進行のリスクがある CKD 患者を対象として，エンパグリフロジン 10 mg 1 日 1 回投与の有効性及び安全性をプラセボと比較評価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，二重盲検，並行群間，プラセボ対照試験であった。1245-0025 試験は，米国食品医薬品局（FDA）の「新規糖尿病治療薬の心血管系疾患発症リスク評価に関する新基準」に従ってエンパグリフロジンの長期投与時の安全性を検討するため，心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者を対象として実施されたイベント主導型，国際共同，ランダム化，二重盲検，並行群間，プラセボ対照試験であった。

上記 2 試験には，日本の医療機関も参加し，1245-0137 試験では計 584 名，1245-0025 試験では計 83 名の日本人が安全性評価に含まれた。

**表 1.1.1: 1 安全性を評価した試験**

| 試験番号（実施地域） | 試験デザイン | 対象 | 投与群 | 安全性評価患者数（日本人） | 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 | Empa 10 mg | 3292（292） | 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） | 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，Empa：エンパグリフロジン

### 1.1.2 総括的安全性評価計画

本臨床的安全性の概要では，1245-0137 試験の結果を主に用い，全体集団の安全性評価結果（2.1 項）に加えて，日本人集団の安全性評価結果を 2.2 項に示した。1245-0025 試験についても，全体集団及び日本人集団の安全性評価結果を 2.3 項に示した。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

#### 1.1.2.1 ベースライン値の定義

1245-0137 試験では，ベースライン値は，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。また，1245-0025 試験では，ベースライン値は，ランダム割付された治験薬投与前の最後の測定値と定義した。

#### 1.1.2.2 解析対象集団

1245-0137 試験及び 1245-0025 試験で，患者の内訳は，登録された患者集団（Screened Set）について要約した。安全性解析は，治験薬投与下（treatment-emergent）のデータに基づくことを原則として，1245-0137 試験ではランダム割付された治験薬を処方されたすべての患者，1245-0025 試験ではランダム割付された治験薬を投与されたすべての患者からなる Treated Set（TS）を解析対象集団とした。人口統計学的特性及びその他の特性は，1245-0137 試験ではランダム割付されたすべての患者からなる Randomised Set（RS）について，1245-0025 試験では TS について記述的に要約した。また，1245-0137 試験では，事前に規定した特定の有害事象について TS 及び RS の両方の集団に対して要約した。

#### 1.1.2.3 曝露期間の定義

1245-0137 試験及び 1245-0025 試験で，曝露期間（日）は，「治験薬の最後の投与日−ランダム割付日+1」として算出した。これには一時的な休薬期間も含まれる。

#### 1.1.2.4 有害事象の解析

有害事象は国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコード化した。1245-0137 試験では MedDRA の version 20.1，1245-0025 試験では version 18.0 を用いた。

1245-0137 試験及び 1245-0025 試験で，治験薬の安全性評価は，ランダム割付された投与群で行い，有害事象の解析は有害事象の件数ではなく，有害事象を発現した患者数に基づいて実施した。有害事象の解析は，特に他に規定しない限り，治験薬投与中（on-treatment）の有害事象（治験薬の初回投与開始日から最終投与日の 7 日後までに発現した有害事象）に限定して行った。また，曝露量で調整した有害事象として，100 人・年あたりの発現率も算出した。また，1245-0137 試験では，特定の有害事象の初回発現までの期間について，RS を対象にフォローアップ期間に得られた利用可能なすべてのデータ（治験薬の投与中止後のデータを含む観測例［OC-AD］）を用いて解析した。

以下に，1245-0137 試験での安全性データの収集，集計及び解析方法について記載する。

1245-0137 試験の計画までに得られているエンパグリフロジンの安全性データ及び安全性プロファイルを踏まえると，1245-0137 試験の対象患者において高頻度でみられると予想される非重篤有害事象は，エンパグリフロジンの先行試験でみられた有害事象と同様であると判断することは妥当であると考えられた。このことから，FDA のガイダンス［CTD 5.4-53_R22-0123］を参考に，1245-0137 試験では，標準的な有害事象については，事前に規定した非重篤有害事象及び重篤な有

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

害事象に限定して収集した。ただし，日本人集団については，日本人 CKD 患者での安全性プロファイルをより確固たるものとするために，本試験で発現したすべての有害事象を収集した。

事前に規定した非重篤有害事象として，以下の有害事象を収集した。

- 治験薬の投与中止に至った有害事象
- 骨折
- 重症低血糖（severe hypoglycaemia）
- 痛風
- 症候性の脱水
- 特に注目すべき有害事象（AESI）（肝障害，ケトアシドーシス，下肢切断）
- 切断に関連する可能性のある有害事象

事前に規定した特定の有害事象は，痛風，高カリウム血症，重篤な尿路感染，重篤な性器感染，体液量減少，症候性の脱水，重症低血糖，骨折，尿路系悪性腫瘍，急性腎障害，新型コロナウイルス感染症とした。

また，1245-0137 試験では以下についても評価した。

- 以下に示す重篤な有害事象の初回発現までの期間（OC-AD）
  - 尿路感染
  - 性器感染
  - 高カリウム血症
  - 急性腎障害（中央判定による）
  - 症候性の脱水
- AESI（中央判定による）の初回発現までの期間（OC-AD）
  - 肝障害
  - ケトアシドーシス
  - 下肢切断
- 以下の特定の有害事象の初回発現までの期間（OC-AD）
  - 骨折
  - 重症低血糖
  - 症候性の脱水
- 主要な MedDRA 器官別大分類に基づく特定の原因による初回入院までの期間
- 重篤な有害事象の初回発現までの期間
- 治験薬の中止
- 観察期間の各来院時に測定した体重，血圧（収縮期及び拡張期）
- 観察期間の各来院時に測定したカリウムの値
- 肝機能検査値の上昇（アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］若しくはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］の基準値上限の 5 倍以上の増加，又は ALT 若しくは AST の基準値上限の 3 倍以上の増加かつビリルビンの基準値上限の 2 倍以上の増加）

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

- 英国（UK）の患者での 18 カ月後の来院時におけるヘマトクリット，ヘモグロビン，ナトリウム，補正カルシウム及びリン
- 各 MedDRA 高位グループ語ごとの重篤な有害事象（探索的評価項目）の初回発現までの期間

死亡に至った有害事象，心不全による入院，心筋梗塞，脳卒中，肝障害，ケトアシドーシス，下肢切断，重篤な急性腎障害及び重篤な性器感染について，オックスフォード大学の臨床試験サービスユニット・疫学研究ユニット（CTSU）の一部である Medical Research Council Population Health Research Unit に拠点を置く Central coordinating office（CCO）の試験臨床医により盲検下で中央判定が実施された。有害事象の判定について，治験担当医師による報告と中央判定の両方により行われた項目は，中央判定による結果を優位とした。

## 1.2 全般的な曝露状況

### 1.2.1 全般的な曝露状況（1245-0137 試験，全体集団）

1245-0137試験の全体集団でのランダム割付例数を実際に割り付けた地域別に表 1.2.1: 1 に示す。

全体集団では，計 6581 名の腎疾患進行のリスクがある CKD 患者がランダム割付された（エンパグリフロジン群：3292 名，プラセボ群：3289 名）。地域別では，北アメリカ：1717 名，欧州：2648 名，日本：584 名，その他のアジア（中国，マレーシア）：1632 名であった。

**表 1.2.1: 1 地域別のランダム割付例数（1245-0137 試験）ーRS（全体集団）**

| | Placebo N (%) | Empa 10 mg N (%) | Total N (%) |
|---|---|---|---|
| Number of participants | 3289 (100.0) | 3292 (100.0) | 6581 (100.0) |
| 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) |

Empa：エンパグリフロジン
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.1.4: 1

1245-0137 試験の全体集団での登録例の内訳は［CTD 2.7.3_1.4.1.1.1 項］参照。

1245-0137 試験の全体集団での治験薬の曝露状況（TS）及び最終フォローアップ来院までの追跡期間（RS）を表 1.2.1: 2 及び表 1.2.1: 3 に示す。

全体集団では，治験薬の曝露期間の中央値は，いずれの投与群でも約 22 カ月であり，約 91%の患者が 1 年（52 週）以上，約 44%の患者が 2 年（104 週）以上治験薬の投与を受けた。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

**表 1.2.1: 2 治験薬の曝露状況（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，治験薬の最初の投与日から治験薬の投与中止日までと定義した。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.1.5: 1

**表 1.2.1: 3 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（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_Table 15.1.5: 2

### 1.2.2 全般的な曝露状況（1245-0137 試験，日本人集団）

1245-0137 試験の日本人集団での登録例の内訳は［CTD 2.7.3_1.4.1.2.1 項］参照。

1245-0137 試験の日本人集団での治験薬の曝露状況（TS）及び最終フォローアップ来院までの追跡期間（RS）を表 1.2.2: 1 及び表 1.2.2: 2 に示す。

日本人集団では，治験薬の曝露期間の中央値は，いずれの投与群でも約 26 カ月であった。1 年（52 週）以上治験薬の投与を受けた患者の割合は，エンパグリフロジン群で 92.1%，プラセボ群

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

で 96.2%であり，2 年（104 週）以上治験薬の投与を受けた患者の割合は，エンパグリフロジン群で 67.1%，プラセボ群で 68.5%であった。

**表 1.2.2: 1　治験薬の曝露状況（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，治験薬の最初の投与日から治験薬の投与中止日までと定義した。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.1.5.1

**表 1.2.2: 2　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

### 1.2.3　全般的な曝露状況（1245-0025 試験）

1245-0025 試験では，計 7020 名の心血管リスクを有する 2 型糖尿病患者が治験薬の投与を受けた（エンパグリフロジン 10 mg 群：2345 名，25 mg 群：2342 名，プラセボ群：2333 名）。1245-0025 試験の全体集団での登録例の内訳は［CTD 2.7.3_1.4.2.1 項］参照。治験薬の曝露期間の中央

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

値は，エンパグリフロジン 10 mg 群及び 25 mg 群でいずれも 2.61 年，プラセボ群で 2.57 年であった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.1.5: 1］。

1245-0025 試験では，計 83 名の日本人患者に治験薬が投与された（エンパグリフロジン 10 mg 群：31 名，25 mg 群：31 名，プラセボ群：21 名）。1245-0025 試験の日本人集団での登録例の内訳は［CTD 2.7.3_1.4.2.4.1 項］参照。治験薬の曝露期間の中央値は，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］。

## 1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

### 1.3.1 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性（1245-0137 試験，全体集団）

［CTD 2.7.3_1.4.1.1 項］参照。

### 1.3.2 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性（1245-0137 試験，日本人集団）

［CTD 2.7.3_1.4.1.2 項］参照。

### 1.3.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性（1245-0025 試験）

1245-0025 試験の全体集団及び日本人集団での人口統計学的特性及びその他の特性は［CTD 2.7.3_1.4.2 項］を参照。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

## 2. 有害事象

有害事象の解析方法は 1.1.2.4 項に記載した。

### 2.1 有害事象の解析（1245-0137 試験，全体集団）

### 2.1.1 有害事象の要約（1245-0137 試験，全体集団）

1245-0137 試験の全体集団での重篤な有害事象及び事前に規定した非重篤有害事象（以下，有害事象）の発現状況の要約を表 2.1.1: 1 に示す。

全体集団では，有害事象の全体的な発現割合は，エンパグリフロジン群（43.9%）とプラセボ群（46.1%）で同程度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合も，エンパグリフロジン群（7.0%）とプラセボ群（7.3%）で同程度であった。治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判定された有害事象の発現割合は，エンパグリフロジン群で 2.4%，プラセボ群で 1.8%と低かった。重篤な有害事象の発現割合は，エンパグリフロジン群（33.0%）とプラセボ群（35.4%）で同程度であった。

表 2.1.1: 1 有害事象の要約（1245-0137 試験）－TS（全体集団）

| Category of AEs | Placebo<br>N (%) | Empa 10 mg<br>N (%) |
|---|---|---|
| Number of participants | 3289 (100.0) | 3292 (100.0) |
| Participants with any serious and prespecified non-serious AEs | 1516 (46.1) | 1444 (43.9) |
| Investigator-defined drug-related AEs | 59 (1.8) | 79 (2.4) |
| AEs leading to discontinuation of study medication | 240 (7.3) | 232 (7.0) |
| Participants with SAEs[1)] | 1164 (35.4) | 1086 (33.0) |
| Results in death | 93 (2.8) | 88 (2.7) |
| Is life threatening | 33 (1.0) | 36 (1.1) |
| Persistent or significant disability/incapacity | 17 (0.5) | 14 (0.4) |
| Requires or prolongs hospitalisation | 934 (28.4) | 850 (25.8) |
| Congenital anomaly or birth defect | 1 (<0.1) | 0 |
| Other medically important serious event[2)] | 315 (9.6) | 308 (9.4) |

AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン，SAE：重篤な有害事象
重篤な有害事象及び事前に規定した非重篤有害事象。
1) 重篤性の基準を満たす理由は 1 つのみ選択可能としており，すべての死亡に至った有害事象で「Results in death」という重篤性の基準が選択されたわけではない。死亡に至った有害事象の発現割合は，エンパグリフロジン群で 3.8%（126 名），プラセボ群で 4.1%（135 名）であった。
2) 定義は［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Section 9.5.3.2.1］を参照。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.1: 1，9

#### 2.1.1.1 比較的よくみられる有害事象（1245-0137 試験，全体集団）

1245-0137 試験の全体集団で，基本語でいずれかの投与群の発現割合が 2%超の有害事象の発現状況を器官別大分類及び基本語別に表 2.1.1.1: 1 に示す。

全体集団では，器官別大分類別の有害事象の発現割合は，投与群間で同程度であった。器官別大分類で最もよくみられた有害事象は「代謝および栄養障害」（エンパグリフロジン群：12.6%，プラセボ群：13.5%，以下同順）であり，次いで「感染症および寄生虫症」（10.8%，9.8%），「臨床検査」（5.4%，6.1%）及び「腎および尿路障害」（4.8%，5.5%）であった。基本語では，いず

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

れかの群で 3.0%以上の患者にみられた有害事象は痛風（7.0%, 8.1%），コロナウイルス感染（3.0%, 3.3%）及び急性腎障害（2.8%，3.6%）であった。

**表 2.1.1.1: 1　比較的よくみられた有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 2%超）の器官別大分類及び基本語別の発現状況（1245-0137 試験）－TS（全体集団）**

| MedDRA SOC<br>MedDRA PT | Placebo<br>N (%) | <br>Rate/100 pt-yrs | Empa 10 mg<br>N (%) | <br>Rate/100 pt-yrs |
|---|---|---|---|---|
| Number of participants | 3289 (100.0) | | 3292 (100.0) | |
| Participants with any serious and prespecified non-serious AEs | 1516 (46.1) | 34.54 | 1444 (43.9) | 32.39 |
| Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害） | 445 (13.5) | 8.10 | 415 (12.6) | 7.53 |
| Gout（痛風） | 266 (8.1) | 4.68 | 231 (7.0) | 4.04 |
| Dehydration（脱水） | 65 (2.0) | 1.09 | 72 (2.2) | 1.21 |
| Hypoglycaemia（低血糖） | 67 (2.0) | 1.13 | 67 (2.0) | 1.12 |
| Infections and infestations（感染症および寄生虫症） | 323 (9.8) | 5.61 | 355 (10.8) | 6.19 |
| Coronavirus infection（コロナウイルス感染） | 107 (3.3) | 1.80 | 98 (3.0) | 1.64 |
| Investigations（臨床検査） | 199 (6.1) | 3.41 | 177 (5.4) | 3.01 |
| Blood potassium increased（血中カリウム増加） | 87 (2.6) | 1.47 | 76 (2.3) | 1.28 |
| Renal and urinary disorders（腎および尿路障害） | 181 (5.5) | 3.06 | 158 (4.8) | 2.66 |
| Acute kidney injury（急性腎障害） | 117 (3.6) | 1.97 | 93 (2.8) | 1.56 |

AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年，SOC：器官別大分類
重篤な有害事象及び事前に規定した非重篤有害事象。
中央判定された場合，判定結果の基本語を示した。
MedDRA version：20.1
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.1: 3

治験薬と因果関係ありの有害事象

1245-0137 試験の全体集団では，治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判定された有害事象の発現割合は，エンパグリフロジン群で 2.4%（79 名），プラセボ群で 1.8%（59 名）であった。器官別大分類で，治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判定された有害事象のうち，エンパグリフロジン群でプラセボ群より発現割合が 0.1%超高かったものは，「感染症および寄生虫症」（エンパグリフロジン群：0.5%［18 名］，プラセボ群：0.2%［8 名］，以下同順）及び「皮膚および皮下組織障害」（0.2%［7 名］，0.1%未満［1 名］）であった。基本語では，治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判定された有害事象のうち両投与群で最もよくみられたものは，低血糖（0.3%［11 名］，0.4%［13 名］）であった。その他の治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判定された有害事象の発現割合は，いずれも各投与群で 0.2%以下であった。治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判定されたすべての有害事象は［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.1: 4］に示した。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

治験薬の投与中止に至った有害事象

1245-0137 試験の全体集団で，治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 0.2%超）の発現状況を器官別大分類及び基本語別に表 2.1.1.1: 2 に示す。

全体集団では，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，エンパグリフロジン群で 7.0%，プラセボ群で 7.3%であった。基本語でよくみられた治験薬の投与中止に至った有害事象はコロナウイルス感染（エンパグリフロジン群：0.5%，プラセボ群：0.6%，以下同順）及び心突然死（0.4%，0.5%）であった。

**表 2.1.1.1: 2　治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 0.2%超）の器官別大分類及び基本語別の発現状況（1245-0137 試験）－TS（全体集団）**

| MedDRA SOC<br>MedDRA PT | Placebo<br>N (%) | <br>Rate/100 pt-yrs | Empa 10 mg<br>N (%) | <br>Rate/100 pt-yrs |
|---|---|---|---|---|
| Number of participants | 3289 (100.0) | | 3292 (100.0) | |
| Total with AEs leading to discontinuation | 240 (7.3) | 4.00 | 232 (7.0) | 3.86 |
| Infections and infestations（感染症および寄生虫症） | 53 (1.6) | 0.88 | 61 (1.9) | 1.01 |
| Coronavirus infection（コロナウイルス感染） | 21 (0.6) | 0.35 | 18 (0.5) | 0.30 |
| Cardiac disorders（心臓障害） | 32 (1.0) | 0.53 | 23 (0.7) | 0.38 |
| Ischaemic cardiomyopathy（虚血性心筋症） | 7 (0.2) | 0.12 | 11 (0.3) | 0.18 |
| Cardiac failure（心不全） | 10 (0.3) | 0.17 | 7 (0.2) | 0.12 |
| General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態） | 29 (0.9) | 0.48 | 26 (0.8) | 0.43 |
| Sudden cardiac death（心突然死） | 17 (0.5) | 0.28 | 12 (0.4) | 0.20 |
| Death（死亡） | 9 (0.3) | 0.15 | 10 (0.3) | 0.17 |
| Renal and urinary disorders（腎および尿路障害） | 21 (0.6) | 0.35 | 19 (0.6) | 0.31 |
| End stage renal disease（末期腎疾患） | 11 (0.3) | 0.18 | 9 (0.3) | 0.15 |
| Investigations（臨床検査） | 15 (0.5) | 0.25 | 15 (0.5) | 0.25 |
| Blood creatinine increased（血中クレアチニン増加） | 11 (0.3) | 0.18 | 11 (0.3) | 0.18 |

AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年，SOC：器官別大分類
治験薬の投与中止に至ったすべての重篤及び非重篤有害事象を収集した［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Section 9.7.1.3.4］。
中央判定された場合，判定結果の基本語を示した。
MedDRA version：20.1
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.1: 8

1245-0137 試験の全体集団での，本試験で特に検討した安全性評価項目である「全体及び中止理由別の治験薬の中止」の結果は，2.1.2.4.3 項に示した。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

投与期間別の有害事象

1245-0137 試験の全体集団で，有害事象，死亡に至った有害事象，重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の投与期間別（治験薬投与開始後 90 日以内，90 日後～180 日以内，180 日後～270 日以内，270 日後～360 日以内，360 日後以降）の発現割合を表 2.1.1.1: 3 に示した。プラセボ群と比較してエンパグリフロジン群で，投与期間に応じて発現割合が増加する事象はみられなかった［CTD 5.3.5.1-03_J-R1823_Table 1.1.1.1.1～5］。

**Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies**

表 2.1.1.1: 3　有害事象の投与期間別の発現割合（1245-0137 試験）ーTS（全体集団）

| | Placebo | | | | | | Empa 10 mg | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ≤90 days N (%) | >90 to ≤180 days N (%) | >180 to ≤270 days N (%) | >270 to ≤360 days N (%) | >360 days N (%) | Total N (%) | ≤90 days N (%) | >90 to ≤180 days N (%) | >180 to ≤270 days N (%) | >270 to ≤360 days N (%) | >360 days N (%) | Total N (%) |
| Number of participants | 3289 (100.0) | 3230 (100.0) | 3163 (100.0) | 3080 (100.0) | 3004 (100.0) | 3289 (100.0) | 3292 (100.0) | 3221 (100.0) | 3155 (100.0) | 3072 (100.0) | 3010 (100.0) | 3292 (100.0) |
| Participants with any serious and prespecified non-serious AEs | 391 (11.9) | 357 (11.1) | 228 (7.2) | 321 (10.4) | 863 (28.7) | 1516 (46.1) | 380 (11.5) | 323 (10.0) | 250 (7.9) | 293 (9.5) | 812 (27.0) | 1444 (43.9) |
| Fatal AEs | 9 (0.3) | 13 (0.4) | 12 (0.4) | 21 (0.7) | 82 (2.7) | 135 (4.1) | 10 (0.3) | 12 (0.4) | 16 (0.5) | 21 (0.7) | 68 (2.3) | 126 (3.8) |
| Serious AEs | 222 (6.7) | 219 (6.8) | 165 (5.2) | 234 (7.6) | 708 (23.6) | 1164 (35.4) | 208 (6.3) | 197 (6.1) | 182 (5.8) | 219 (7.1) | 627 (20.8) | 1086 (33.0) |
| AEs leading to discontinuation of study medication | 39 (1.2) | 30 (0.9) | 20 (0.6) | 34 (1.1) | 117 (3.9) | 240 (7.3) | 39 (1.2) | 28 (0.9) | 29 (0.9) | 36 (1.2) | 100 (3.3) | 232 (7.0) |
| **AEs of frequency >2% in either treatment group at the PT level** | | | | | | | | | | | | |
| MedRA SOC | | | | | | | | | | | | |
| MedDRA PT | | | | | | | | | | | | |
| Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害） | 125 (3.8) | 103 (3.2) | 53 (1.7) | 71 (2.3) | 210 (7.0) | 445 (13.5) | 124 (3.8) | 88 (2.7) | 45 (1.4) | 48 (1.6) | 201 (6.7) | 415 (12.6) |
| Gout（痛風） | 80 (2.4) | 68 (2.1) | 27 (0.9) | 45 (1.5) | 115 (3.8) | 266 (8.1) | 68 (2.1) | 57 (1.8) | 29 (0.9) | 27 (0.9) | 107 (3.6) | 231 (7.0) |
| Dehydration（脱水） | 12 (0.4) | 10 (0.3) | 4 (0.1) | 9 (0.3) | 33 (1.1) | 65 (2.0) | 25 (0.8) | 12 (0.4) | 5 (0.2) | 5 (0.2) | 32 (1.1) | 72 (2.2) |
| Hypoglycaemia（低血糖） | 24 (0.7) | 9 (0.3) | 10 (0.3) | 12 (0.4) | 32 (1.1) | 67 (2.0) | 22 (0.7) | 9 (0.3) | 6 (0.2) | 4 (0.1) | 31 (1.0) | 67 (2.0) |
| Infections and infestations（感染症および寄生虫症） | 42 (1.3) | 54 (1.7) | 24 (0.8) | 53 (1.7) | 186 (6.2) | 323 (9.8) | 53 (1.6) | 48 (1.5) | 46 (1.5) | 69 (2.2) | 174 (5.8) | 355 (10.8) |
| Coronavirus infection（コロナウイルス感染） | 8 (0.2) | 10 (0.3) | 9 (0.3) | 7 (0.2) | 75 (2.5) | 107 (3.3) | 6 (0.2) | 3 (0.1) | 10 (0.3) | 19 (0.6) | 60 (2.0) | 98 (3.0) |
| Investigations（臨床検査） | 38 (1.2) | 17 (0.5) | 24 (0.8) | 28 (0.9) | 100 (3.3) | 199 (6.1) | 37 (1.1) | 24 (0.7) | 15 (0.5) | 28 (0.9) | 85 (2.8) | 177 (5.4) |
| Blood potassium increased（血中カリウム増加） | 26 (0.8) | 11 (0.3) | 6 (0.2) | 12 (0.4) | 34 (1.1) | 87 (2.6) | 21 (0.6) | 9 (0.3) | 5 (0.2) | 6 (0.2) | 39 (1.3) | 76 (2.3) |
| Renal and urinary disorders（腎および尿路障害） | 21 (0.6) | 20 (0.6) | 14 (0.4) | 27 (0.9) | 116 (3.9) | 181 (5.5) | 20 (0.6) | 19 (0.6) | 17 (0.5) | 25 (0.8) | 92 (3.1) | 158 (4.8) |
| Acute kidney injury（急性腎障害） | 14 (0.4) | 12 (0.4) | 10 (0.3) | 17 (0.6) | 70 (2.3) | 117 (3.6) | 16 (0.5) | 11 (0.3) | 9 (0.3) | 13 (0.4) | 48 (1.6) | 93 (2.8) |

**Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies**
AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，SOC：器官別大分類
重篤な有害事象及び事前に規定した非重篤有害事象。
同一患者が複数の死亡に至った有害事象を発現している可能性がある。
中央判定された場合，判定結果の基本語を示した。
各投与群の各投与期間のすべての患者数を分母として発現割合（%）を算出した。
MedDRA version：20.1
引用元：CTD 5.3.5.1-03_J-R1823_Table 1.1.1.1.1～5

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

### 2.1.1.2 死亡及びその他の重篤な有害事象（1245-0137 試験，全体集団）

1245-0137 試験の全体集団で，重篤な有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 1%超）の発現状況を器官別大分類及び基本語別に表 2.1.1.2: 1 に示す。

全体集団では，重篤な有害事象の全体的な発現割合は，エンパグリフロジン群（33.0%）とプラセボ群（35.4%）で同程度であった。器官別大分類でよくみられた重篤な有害事象は「感染症および寄生虫症」（エンパグリフロジン群：9.0%，プラセボ群：9.0%，以下同順）及び「心臓障害」（5.4%，6.1%）であった。基本語でよくみられた重篤な有害事象はコロナウイルス感染（3.0%，3.3%）及び急性腎障害（2.8%，3.6%）であった。治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判定された重篤な有害事象の発現割合は，エンパグリフロジン群で 0.5%，プラセボ群で 0.3%であり，投与群間で大きな違いはみられなかった。

**表 2.1.1.2: 1 重篤な有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 1%超）の器官別大分類及び基本語別の発現状況（1245-0137 試験）－TS（全体集団）**

| MedDRA SOC | Placebo | | Empa 10 mg | |
|---|---|---|---|---|
| MedDRA PT | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| Number of participants | 3289 (100.0) | | 3292 (100.0) | |
| Total with SAEs | 1164 (35.4) | 23.56 | 1086 (33.0) | 21.74 |
| Infections and infestations（感染症および寄生虫症） | 296 (9.0) | 5.12 | 296 (9.0) | 5.12 |
| Coronavirus infection（コロナウイルス感染） | 107 (3.3) | 1.80 | 98 (3.0) | 1.64 |
| Pneumonia（肺炎） | 42 (1.3) | 0.70 | 39 (1.2) | 0.65 |
| Cardiac disorders（心臓障害） | 202 (6.1) | 3.44 | 179 (5.4) | 3.03 |
| Ischaemic cardiomyopathy（虚血性心筋症） | 45 (1.4) | 0.75 | 33 (1.0) | 0.55 |
| Cardiac failure（心不全） | 43 (1.3) | 0.72 | 41 (1.2) | 0.68 |
| Myocardial infarction（心筋梗塞） | 31 (0.9) | 0.52 | 39 (1.2) | 0.65 |
| Investigations（臨床検査） | 190 (5.8) | 3.25 | 168 (5.1) | 2.86 |
| Blood potassium increased（血中カリウム増加） | 87 (2.6) | 1.47 | 76 (2.3) | 1.28 |
| Blood creatinine increased（血中クレアチニン増加） | 56 (1.7) | 0.94 | 43 (1.3) | 0.72 |
| Renal and urinary disorders（腎および尿路障害） | 177 (5.4) | 2.99 | 157 (4.8) | 2.64 |
| Acute kidney injury（急性腎障害） | 117 (3.6) | 1.97 | 93 (2.8) | 1.56 |
| End stage renal disease（末期腎疾患） | 27 (0.8) | 0.45 | 35 (1.1) | 0.58 |
| With investigator-defined drug-related SAEs | 11 (0.3) | 0.18 | 16 (0.5) | 0.27 |

Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年，SAE：重篤な有害事象，SOC：器官別大分類
中央判定された場合，判定結果の基本語を示した。
MedDRA version：20.1
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.1: 5～6

1245-0137 試験の全体集団での安全性評価項目である「重篤な有害事象の初回発現までの期間」の結果は，2.1.2.4.2 項に示した。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1245-0137 試験の全体集団での中央判定による死亡に至った有害事象は，事前に規定したカテゴリー（心血管系，非心血管系）ごとに要約し，2.1.2.3.1 項に示した。

### 2.1.2 本試験で特に検討した有害事象（1245-0137 試験，全体集団）

AESI 及びその他の中央判定による有害事象については，試験臨床医により盲検下で実施された中央判定により確定された又は否定されなかった事象を評価した。

特定の有害事象については，user-defined の事象，MedDRA 標準検索式（SMQ），ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式（BIcMQ），及び／又はその他の定義の組合せを用いて特定し，評価した。特定の有害事象の評価に用いた SMQ，BIcMQ，及びその他の定義を以下に示す。

肝臓関連の有害事象

- SMQ「Drug related hepatic disorders - comprehensive search（薬剤に関連する肝障害－包括的検索）」（20000006）内の以下の狭域サブ SMQ：「Liver related investigations, signs and symptoms（肝臓関連臨床検査，徴候および症状）」（20000008），「Cholestasis and jaundice of hepatic origin（肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸）」（20000009），「Hepatitis, non-infectious（非感染性肝炎）」（20000010），及び「Hepatic failure, fibrosis and cirrhosis and other liver damage-related conditions（肝不全，肝線維症，肝硬変およびその他の肝細胞障害）」（20000013）

ケトアシドーシスが疑われる事象

- 狭域 BIcMQ「diabetic ketoacidosis（糖尿病性ケトアシドーシス）」のうち，user-defined の事象

重症低血糖

- 重症低血糖（user-defined）：高度の認知障害の原因となる低血糖であり，回復のために他者による介助を必要としたものと定義
- 狭域 SMQ「hypoglycaemia（低血糖）」（20000226）

尿路感染

- BIcMQ「infections（感染）」の狭域 sub-search「Urinary tract infection predisposed by glucosuria（糖尿による尿路感染）」

性器感染

- BIcMQ「infections（感染）」の狭域 sub-search「Genital tract infections predisposed by glucosuria（糖尿による性器感染）」

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

腎盂腎炎又は尿路性敗血症

- 腎盂腎炎：BIcMQ「infections（感染）」の狭域 sub-search「Renal infections predisposed by glucosuria（糖尿による腎感染）」
- 尿路性敗血症：基本語「尿路性敗血症」

骨折

- 骨折（user-defined）
- 狭域 BIcMQ「Bone fractures（骨折）」

尿路系悪性腫瘍

- BIcMQ「Malignancies（悪性腫瘍）」の広域 sub-search「Urinary bladder and tract malignancies（膀胱癌および尿路癌）」及び広域 sub-search「Renal malignancies（腎癌）」

体液量減少

- 症候性の脱水（user-defined）
- 体液量減少：BIcMQ「Volume depletion of non-haemorrhagic cause and subsequent hypotension（非出血性の体液量減少およびそれに伴う低血圧）」の狭域 sub-search 2「Volume depletion and hypotension due to dehydration（脱水による体液量減少および低血圧）」
- 低血圧：上に定義した「体液量減少（狭域サブ BIcMQ）」から，狭域 sub-search 1「Volume depletion due to dehydration（脱水による体液量減少）」の基本語を除く

急性腎障害事象

- 狭域 SMQ「Acute renal failure（急性腎不全）」（20000003）

痛風

- 痛風（user-defined）（基本語「痛風」,「痛風性関節炎」又は「痛風結節」と定義）

高カリウム血症

- 高カリウム血症（user-defined）

新型コロナウイルス感染症

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。

1245-0137試験の全体集団でのAESI及び特定の有害事象の発現状況の要約を表2.1.2: 1に示す。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

全体集団では，肝障害（中央判定による）（エンパグリフロジン群 : 0.4%，プラセボ群 : 0.4%，以下同順），重篤な尿路感染（狭域サブ BIcMQ）（1.3%，1.4%），重篤な性器感染（中央判定による）（0.1%未満，0.0%），重症低血糖（狭域 SMQ）（2.2%，2.2%），及び治験終了までの尿路系悪性腫瘍（広域サブ BIcMQ）（0.6%，0.5%）の全体的な発現割合は，投与群間で同程度であった。AESI 及び特定の有害事象カテゴリーで，重篤な有害事象の発現割合はおおむね投与群間で同程度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，いずれの AESI 及び特定の有害事象カテゴリーでも低かった。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.2: 1　特に注目すべき有害事象（AESI）及び特定の有害事象の要約（1245-0137 試験）－TS（全体集団）

| Category of AESIs and specific AEs | Placebo | | Empa 10 mg | |
|---|---|---|---|---|
| | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| Number of participants | 3289 (100.0) | | 3292 (100.0) | |
| Liver injury (adjudicated, AESI) | 12 (0.4) | 0.20 | 13 (0.4) | 0.22 |
| Serious | 7 (0.2) | 0.12 | 5 (0.2) | 0.08 |
| Up to 30 days after treatment discontinuation | 12 (0.4) | 0.20 | 13 (0.4) | 0.22 |
| Ketoacidosis (adjudicated, AESI) | 1 (<0.1) | 0.02 | 6 (0.2) | 0.10 |
| Serious | 1 (<0.1) | 0.02 | 6 (0.2) | 0.10 |
| Lower limb amputation (adjudicated, AESI) | 14 (0.4) | 0.24 | 26 (0.8) | 0.44 |
| Leading to discontinuation | 1 (<0.1) | 0.02 | 1 (<0.1) | 0.02 |
| Up to final follow up visit | 19 (0.6) | 0.30 | 28 (0.9) | 0.44 |
| Gout (user-defined) | 303 (9.2) | 5.38 | 270 (8.2) | 4.77 |
| Serious | 7 (0.2) | 0.12 | 8 (0.2) | 0.13 |
| Leading to discontinuation | 0 | 0 | 1 (<0.1) | 0.02 |
| Hyperkalaemia (user-defined) | | | | |
| Serious | 96 (2.9) | 1.62 | 85 (2.6) | 1.43 |
| Leading to discontinuation | 2 (0.1) | 0.03 | 2 (0.1) | 0.03 |
| Serious urinary tract infection (narrow-sub BIcMQ) | 47 (1.4) | 0.79 | 42 (1.3) | 0.70 |
| Leading to discontinuation | 5 (0.2) | 0.08 | 3 (0.1) | 0.05 |
| Serious genital infection (adjudicated) | 0 | 0 | 1 (<0.1) | 0.02 |
| Volume depletion (narrow sub-BIcMQ) | 90 (2.7) | 1.52 | 98 (3.0) | 1.65 |
| Hypotension (narrow sub-BIcMQ, subset of volume depletion) | 22 (0.7) | 0.37 | 22 (0.7) | 0.37 |
| Serious | 41 (1.2) | 0.69 | 46 (1.4) | 0.77 |
| Leading to discontinuation | 1 (<0.1) | 0.02 | 2 (0.1) | 0.03 |
| Symptomatic dehydration (user-defined) | 70 (2.1) | 1.18 | 80 (2.4) | 1.35 |
| Severe hypoglycaemic events (narrow SMQ) | 72 (2.2) | 1.21 | 73 (2.2) | 1.22 |
| Serious | 14 (0.4) | 0.23 | 13 (0.4) | 0.22 |
| Leading to discontinuation | 2 (0.1) | 0.03 | 1 (<0.1) | 0.02 |
| Bone fracture events (user-defined) | 106 (3.2) | 1.79 | 120 (3.6) | 2.03 |
| Serious | 49 (1.5) | 0.82 | 52 (1.6) | 0.87 |
| Leading to discontinuation | 2 (0.1) | 0.03 | 1 (<0.1) | 0.02 |
| Bone fracture events (narrow BIcMQ) up to trial completion | 123 (3.7) | 1.87 | 135 (4.1) | 2.05 |
| Urinary tract malignancy up to trial completion (broad sub-BIcMQ) | 15 (0.5) | 0.22 | 19 (0.6) | 0.28 |

AE：有害事象，AESI：特に注目すべき有害事象，BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式，Empa：エンパグリフロジン，pt-yrs：人・年，SMQ：MedDRA 標準検索式
最終のフォローアップ来院後に事象の中央判定を継続しなかったため，最終のフォローアップ来院後の残存効果期間を考慮しなかった。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.3.1: 1～3，15.3.1.2.3.2: 1～2，15.3.1.2.3.3: 1，3～4，15.3.1.2.4.6: 1，15.3.1.2.5.3: 1～3，15.3.1.2.5.4: 6～7，15.3.1.2.5.6: 1～3，5，15.3.1.2.5.7: 2，15.3.1.2.5.8: 1，4～6，13，15.3.1.2.5.10: 1～3，15.3.1.2.5.11: 1～2

## 2.1.2.1　特に注目すべき有害事象（AESI）（1245-0137 試験，全体集団）

### 2.1.2.1.1　肝障害（1245-0137 試験，全体集団）

本項では，以下の解析結果を示す。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

- AESI：肝障害（中央判定による）
- 特定の有害事象：肝臓関連の有害事象（狭域サブ SMQ）
- 安全性評価項目：肝障害（中央判定による）AESI の初回発現までの期間
- 安全性評価項目：ALT 若しくは AST の基準値上限の 5 倍以上の増加，又は ALT 若しくは AST の基準値上限の 3 倍以上の増加かつビリルビンの基準値上限の 2 倍以上の増加（同一の血液サンプルで測定）

1245-0137 試験の全体集団での肝障害（AESI，中央判定による）の発現状況を表 2.1.2.1.1: 1 に示す。

全体集団では，肝障害（AESI，中央判定による）の発現割合は，エンパグリフロジン群で 0.4%，プラセボ群で 0.4%であった。重篤な肝障害（エンパグリフロジン群：0.2%，プラセボ群：0.2%）及び治験薬の投与中止後 30 日までにみられた肝障害（0.4%，0.4%）の発現割合は，投与群間で同じであった。ベースラインの糖尿病合併の有無別の部分集団では，肝障害の発現割合に投与群間で問題となる違いはみられなかった。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.2.1.1: 1　肝障害（AESI，中央判定による）の発現状況（1245-0137 試験）－TS（全体集団）

| Cause of liver injury | Placebo | | Empa 10 mg | |
|---|---|---|---|---|
| | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| Number of participants | 3289 (100.0) | | 3292 (100.0) | |
| Liver injury (adjudicated) | 12 (0.4) | 0.20 | 13 (0.4) | 0.22 |
| Hepatitis | 1 (<0.1) | 0.02 | 6 (0.2) | 0.10 |
| Hepatitis toxic | 4 (0.1) | 0.07 | 1 (<0.1) | 0.02 |
| Hepatitis cholestatic | 2 (0.1) | 0.03 | 1 (<0.1) | 0.02 |
| Adenocarcinoma pancreas | 0 | 0 | 1 (<0.1) | 0.02 |
| Alcohol abuse | 0 | 0 | 1 (<0.1) | 0.02 |
| Coronavirus infection | 1 (<0.1) | 0.02 | 1 (<0.1) | 0.02 |
| Non−alcoholic fatty liver | 1 (<0.1) | 0.02 | 1 (<0.1) | 0.02 |
| Sepsis | 0 | 0 | 1 (<0.1) | 0.02 |
| Biliary neoplasm | 1 (<0.1) | 0.02 | 0 | 0 |
| Cardiac failure | 1 (<0.1) | 0.02 | 0 | 0 |
| Influenza | 1 (<0.1) | 0.02 | 0 | 0 |
| Liver injury (adjudicated), up to 30 days after treatment discontinuation | 12 (0.4) | 0.20 | 13 (0.4) | 0.22 |
| Liver injury (adjudicated), serious | 7 (0.2) | 0.12 | 5 (0.2) | 0.08 |
| Liver injury (adjudicated), serious, up to 30 days after treatment discontinuation | 7 (0.2) | 0.12 | 5 (0.2) | 0.08 |
| Fatal hepatobiliary disorders | 2 (0.1) | 0.03 | 5 (0.2) | 0.08 |
| With diabetes | 7/1503 (0.5) | 0.25 | 8/1514 (0.5) | 0.29 |
| Without diabetes | 5/1786 (0.3) | 0.16 | 5/1778 (0.3) | 0.16 |

AESI：特に注目すべき有害事象，Empa：エンパグリフロジン，HbA1c：糖化ヘモグロビン，pt-yrs：人・年
肝障害のすべての重篤な有害事象及び非重篤有害事象を収集した［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Section 9.7.1.3.4］。
中央判定により確定された又は否定されなかった事象をエンドポイント事象とする。
最終のフォローアップ来院後に事象の中央判定を継続しなかったため，最終のフォローアップ来院後の残存効果期間を考慮しなかった。
死亡に至った肝胆道系障害（fatal hepatobiliary disorders）の詳細は［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Listing 15.4.2: 2 及び Section 15.4.3］を参照。
ベースラインの糖尿病は，報告された既往歴，糖尿病関連有害事象，血糖降下薬の使用又はベースラインの HbA1c 値が 48 mmol/mol 以上に基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.1: 9，15.3.1.2.3.1: 1～5

患者#900083578（エンパグリフロジン群，69 歳男性）で，肝硬変の死亡に至った重篤な有害事象が報告された。当該事象は中央判定された［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Listing 15.4.2: 1，4］。個別症例の詳細は［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Section 15.4.3］を参照。

全体集団の肝臓関連の有害事象（特定の有害事象［狭域サブ SMQ］）の結果は，肝障害（AESI，中央判定による）と一致していた［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.5.1: 1～6］。

肝障害（AESI，中央判定による）の初回発現までの期間の Cox 回帰に基づくプラセボ群に対するエンパグリフロジン群のハザード比は 1.09（95%信頼区間［CI］：0.49～2.38）であった（RS，OC-AD）［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.1.2.1: 1］。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1245-0137 試験の全体集団を対象に，肝機能検査値の上昇がみられた患者の割合を表 2.1.2.1.1: 2 に示す。

全体集団では，肝機能検査値の上昇がみられた患者の割合は，投与期間後の事象を含め，フォローアップ期間を通して投与群間で均衡がとれていた。

**表 2.1.2.1.1: 2　肝機能検査値の上昇がみられた患者（1245-0137 試験）－RS（OC-AD）（全体集団）**

| Elevated liver enzymes criteria | Placebo<br>N (%) | Empa 10 mg<br>N (%) | Risk ratio vs. placebo (95% CI) |
|---|---|---|---|
| Number of participants | 3289 (100.0) | 3292 (100.0) | |
| ALT or AST ≥5× ULN | 12 (0.4) | 13 (0.4) | 1.082 (0.495, 2.368) |
| ALT or AST value ≥3× ULN with bilirubin ≥2× ULN | 4 (0.1) | 2 (0.1) | 0.500 (0.092, 2.725) |

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，CI：信頼区間，Empa：エンパグリフロジン，OC-AD：治験薬の投与中止後のデータを含む観測例，ULN：基準値上限
肝機能検査値は，ベースライン，2 カ月後，観察期間の 6 カ月ごと及び最終のフォローアップ来院時に実施医療機関で測定された。ビリルビンは，ALT 又は AST と同一の血液サンプルで測定することとした。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.2.1.2: 1～2

### 2.1.2.1.2　ケトアシドーシス（1245-0137 試験，全体集団）

本項では，以下の解析結果を示す。

- AESI：ケトアシドーシス（中央判定による）
- 特定の有害事象：ケトアシドーシスが疑われる事象（狭域 BIcMQ）
- 安全性評価項目：ケトアシドーシス（中央判定による）AESI の初回発現までの期間

1245-0137 試験の全体集団でのケトアシドーシス（AESI，中央判定による）の発現状況を表 2.1.2.1.2: 1 に示す。

全体集団では，ケトアシドーシス（中央判定による）の発現割合は低かった。ケトアシドーシス（中央判定による）は，プラセボ群で 1 名（0.1%未満）に発現し，エンパグリフロジン群では 6 名（0.2%）に発現した。基本語では，エンパグリフロジン群で糖尿病性ケトアシドーシス（5 名）及びケトアシドーシス（1 名），プラセボ群で糖尿病性ケトアシドーシス（1 名）であった。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.2.1.2: 1　ケトアシドーシス（AESI，中央判定による）の発現状況（1245-0137 試験）ーTS（全体集団）

| MedDRA PT | Placebo | | Empa 10 mg | |
|---|---|---|---|---|
| | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| Number of participants | 3289 (100.0) | | 3292 (100.0) | |
| Ketoacidosis | 1 (<0.1) | 0.02 | 6 (0.2) | 0.10 |
| Diabetic ketoacidosis（糖尿病性ケトアシドーシス） | 1 (<0.1) | 0.02 | 5 (0.2) | 0.08 |
| Ketoacidosis（ケトアシドーシス） | 0 | 0 | 1 (<0.1) | 0.02 |
| Ketoacidosis, serious | 1 (<0.1) | 0.02 | 6 (0.2) | 0.10 |
| Male | 1/2196 (<0.1) | 0.03 | 3/2199 (0.1) | 0.07 |
| Female | 0/1093 (0.0) | 0 | 3/1093 (0.3) | 0.15 |
| With diabetes | 1/1503 (0.1) | 0.04 | 5/1514 (0.3) | 0.18 |
| Without diabetes | 0/1786 (0.0) | 0 | 1/1778 (0.1) | 0.03 |

AESI：特に注目すべき有害事象，Empa：エンパグリフロジン，HbA1c：糖化ヘモグロビン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年
ケトアシドーシスのすべての重篤な有害事象及び非重篤有害事象を収集した［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Section 9.7.1.3.4］。
中央判定により確定された又は否定されなかった事象をエンドポイント事象とする。
ケトアシドーシス事象は，基本語リスト（user-defined）から選択された。
最終のフォローアップ来院後に事象の中央判定を継続しなかったため，最終のフォローアップ来院後の残存効果期間を考慮しなかった。
ベースラインの糖尿病は，報告された既往歴，糖尿病関連有害事象，血糖降下薬の使用又はベースラインの HbA1c 値が 48 mmol/mol 以上に基づく。
MedDRA version：20.1
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.3.2: 1～4

患者#900051107（エンパグリフロジン群，72 歳女性，糖尿病非合併）は，左室不全，虚血性心疾患及び Stage IV の CKD などの多疾患罹患を有していた。当該患者は，重大な体重減少及び経口摂取不良がみられた数日後に，嘔吐及び脱水を発現し，急性腎障害及びケトアシドーシスと診断された。入院を要し，治験薬は中断され，当該患者は回復した。当該事象は中央判定によりケトアシドーシスと確定された［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Listing 15.4.2: 5］。個別症例の詳細は［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Section 15.4.3］を参照。

全体集団のケトアシドーシスが疑われる事象（狭域 BIcMQ，特定の有害事象）の結果（［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.5.2: 1～5］）は，ケトアシドーシス（AESI，中央判定による，表 2.1.2.1.2: 1）と同様であった。

ケトアシドーシス（AESI，中央判定による）を発現した患者が少ないため，初回発現までの期間の Cox 回帰に基づくハザード比は算出されなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.1.2.2: 1］。ケトアシドーシス（AESI，中央判定による）の初回発現までの期間の推定累積発現率の解析から，エンパグリフロジン群の患者ではランダム割付後 1 年以内の発現であることが示された［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Figure 15.3.1.1.2.2: 1］。

### 2.1.2.1.3　下肢切断（1245-0137 試験，全体集団）

本項では，以下の解析結果を示す。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

- AESI：下肢切断（中央判定による）
- 安全性評価項目：下肢切断（中央判定による）AESI の初回発現までの期間，全体及び切断の程度別（足指，前足部，足部，膝下又は膝上）

1245-0137 試験の全体集団での下肢切断（AESI，中央判定による）の発現状況を表 2.1.2.1.3: 1 に示す。

全体集団では，下肢切断（中央判定による）の発現割合は，エンパグリフロジン群で 0.8%，プラセボ群で 0.4%であった。基本語で最もよくみられた事象は，いずれの投与群でも足指切断（エンパグリフロジン群：0.5%，プラセボ群：0.4%）であった。事象の大部分は，ベースラインで糖尿病を合併していた患者で発現した。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.2.1.3: 1　下肢切断（AESI，中央判定による）の発現状況（1245-0137 試験）－TS（全体集団）

| MedDRA PT<br>Level of amputation | Placebo<br>N (%) | <br>Rate/100 pt-yrs | Empa 10 mg<br>N (%) | <br>Rate/100 pt-yrs |
|---|---|---|---|---|
| Number of participants | 3289 (100.0) | | 3292 (100.0) | |
| **LLA (adjudicated), up to 7 days after study treatment discontinuation** | 14 (0.4) | 0.24 | 26 (0.8) | 0.44 |
| Toe amputation（足指切断）, toe or toes | 13 (0.4) | 0.22 | 18 (0.5) | 0.30 |
| Foot amputation（足切断）, transmetatarsal | 1 (<0.1) | 0.02 | 5 (0.2) | 0.08 |
| Leg amputation（下肢切断） | 1 (<0.1) | 0.02 | 7 (0.2) | 0.12 |
| Below knee | 1 (<0.1) | 0.02 | 5 (0.2) | 0.08 |
| Above knee | 0 | 0 | 2 (0.1) | 0.03 |
| **LLA (adjudicated), up to final follow-up visit** | 19 (0.6) | 0.30 | 28 (0.9) | 0.44 |
| Toe amputation（足指切断）, toe or toes | 14 (0.4) | 0.22 | 20 (0.6) | 0.31 |
| Foot amputation（足切断）, transmetatarsal | 1 (<0.1) | 0.02 | 7 (0.2) | 0.11 |
| Leg amputation（下肢切断） | 5 (0.2) | 0.08 | 7 (0.2) | 0.11 |
| Below knee | 4 (0.1) | 0.06 | 5 (0.2) | 0.08 |
| Above knee | 1 (<0.1) | 0.02 | 2 (0.1) | 0.03 |
| **LLA (adjudicated), among subgroups up to final follow-up visit** | | | | |
| Baseline eGFR <30 mL/min/1.73m² | 10/1149 (0.9) | 0.44 | 11/1128 (1.0) | 0.50 |
| Baseline eGFR 30 to <45 mL/min/1.73m² | 6/1455 (0.4) | 0.21 | 14/1466 (1.0) | 0.49 |
| Baseline eGFR ≥45 mL/min/1.73m² | 3/685 (0.4) | 0.23 | 3/698 (0.4) | 0.22 |
| Baseline UACR <30 mg/g | 4/663 (0.6) | 0.30 | 4/664 (0.6) | 0.31 |
| Baseline UACR 30 to ≤300 mg/g | 6/936 (0.6) | 0.33 | 10/926 (1.1) | 0.55 |
| Baseline UACR >300 mg/g | 9/1690 (0.5) | 0.28 | 14/1702 (0.8) | 0.42 |
| With diabetes | 17/1503 (1.1) | 0.57 | 23/1514 (1.5) | 0.76 |
| Without diabetes | 2/1786 (0.1) | 0.06 | 5/1778 (0.3) | 0.15 |

AESI：特に注目すべき有害事象，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，LLA：下肢切断，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年，UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比
下肢切断のすべての重篤な有害事象及び非重篤有害事象を収集した［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Section 9.7.1.3.4］。
中央判定により確定された又は否定されなかった事象をエンドポイント事象とする。
下肢切断事象は，基本語リスト（user-defined）から選択された。
最終のフォローアップ来院後に事象の中央判定を継続しなかったため，最終のフォローアップ来院後の残存効果期間を考慮しなかった。
ベースラインの eGFR 及び UACR は，中央臨床検査機関の測定値に基づく（欠測の場合は実施医療機関の測定値を使用）。
ベースラインの糖尿病は，報告された既往歴，糖尿病関連有害事象，血糖降下薬の使用又はベースラインの HbA1c 値が 48 mmol/mol 以上に基づく。
MedDRA version：20.1
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.3.3: 1，4，6～7，9

1245-0137 試験の全体集団を対象に，下肢切断（AESI，中央判定による）の初回発現までの期間（全死因死亡を競合リスクとして考慮）を［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Figure 15.3.1.1.2.3: 1］に示す。全体集団では，下肢切断（AESI，中央判定による）の初回発現までの期間

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

の Cox 回帰に基づくプラセボ群に対するエンパグリフロジン群のハザード比は 1.43（95% CI：0.80～2.57）であった（RS，OC-AD）［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.1.2.3: 1］。下肢切断（AESI，中央判定による）の初回発現までの期間を［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Figure 15.3.1.1.2.3: 1］に示した。

下肢切断については，エンパグリフロジンによる影響をさらに検討するため，4 件の大規模試験（1245-0137 試験，1245-0025 試験，1245-0110［EMPEROR-Preserved］試験，及び 1245-0121［EMPEROR-Reduced］試験）のデータを統合したデータセット（SAF-M3）を用いた事後解析（メタアナリシス）を実施した。以下に，各試験情報及び本解析結果を示す。

- 1245-0137 試験：腎疾患進行のリスクがある CKD 患者を対象として，エンパグリフロジンの有効性及び安全性をプラセボと比較評価するために実施された，エンパグリフロジンの第 III 相，イベント主導型，多施設，国際共同，ランダム化，並行群間，二重盲検，プラセボ対照試験。本試験に組み入れられた患者 6581 名は 1:1 の割合でエンパグリフロジン 10 mg 又はプラセボにランダム割付された。エンパグリフロジンを投与された患者の曝露期間の中央値は 1.79 年で，観察期間の中央値は 2.00 年であった。本試験には非糖尿病患者も含まれていた（3564 名，54.2%）［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288］。
- 1245-0025 試験：エンパグリフロジンの長期投与時の心血管の安全性を評価するため，心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者を対象として実施された，第 III 相，イベント主導型，多施設，国際共同，ランダム化，並行群間，二重盲検，プラセボ対照試験。本試験に組み入れられた患者 7020 名は 1:1:1 の割合でエンパグリフロジン 10 mg，エンパグリフロジン 25 mg，又はプラセボにランダム割付された。エンパグリフロジンを投与された患者の曝露期間の中央値は 2.61 年，観察期間の中央値は 3.15 年であった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839］。
- 1245-0110 試験：駆出率が保持された心不全（HFpEF）患者を対象として，エンパグリフロジンの有効性及び安全性をプラセボと比較評価するために実施された，第 III 相，イベント主導型，多施設，国際共同，ランダム化，並行群間，二重盲検，プラセボ対照試験。本試験に組み入れられた患者 5988 名は 1:1 の割合でエンパグリフロジン 10 mg 又はプラセボにランダム割付された。エンパグリフロジンを投与された患者の曝露期間の中央値は 1.91 年で，観察期間の中央値は 2.15 年であった。本試験には非糖尿病患者も含まれていた（3050 名，50.9%）［CTD 5.3.5.1-09_1245-0110 試験_c31803238］。
- 1245-0121 試験：駆出率が低下した心不全（HFrEF）患者を対象として，エンパグリフロジンの有効性及び安全性をプラセボと比較評価するために実施された，第 III 相，イベント主導型，多施設，国際共同，ランダム化，並行群間，二重盲検，プラセボ対照試験。本試験に組み入れられた患者 3730 名は 1:1 の割合でエンパグリフロジン 10 mg 又はプラセボにランダム割付された。エンパグリフロジンを投与された患者の曝露期間の中央値は 1.19 年で，観察期間の中央値は 1.30 年であった。本試験には非糖尿病患者も含まれていた（1874 名，50.2%）［1.13.1-02_ジャディアンス錠承認事項一部変更承認時資料 CTD 2.7.6］。

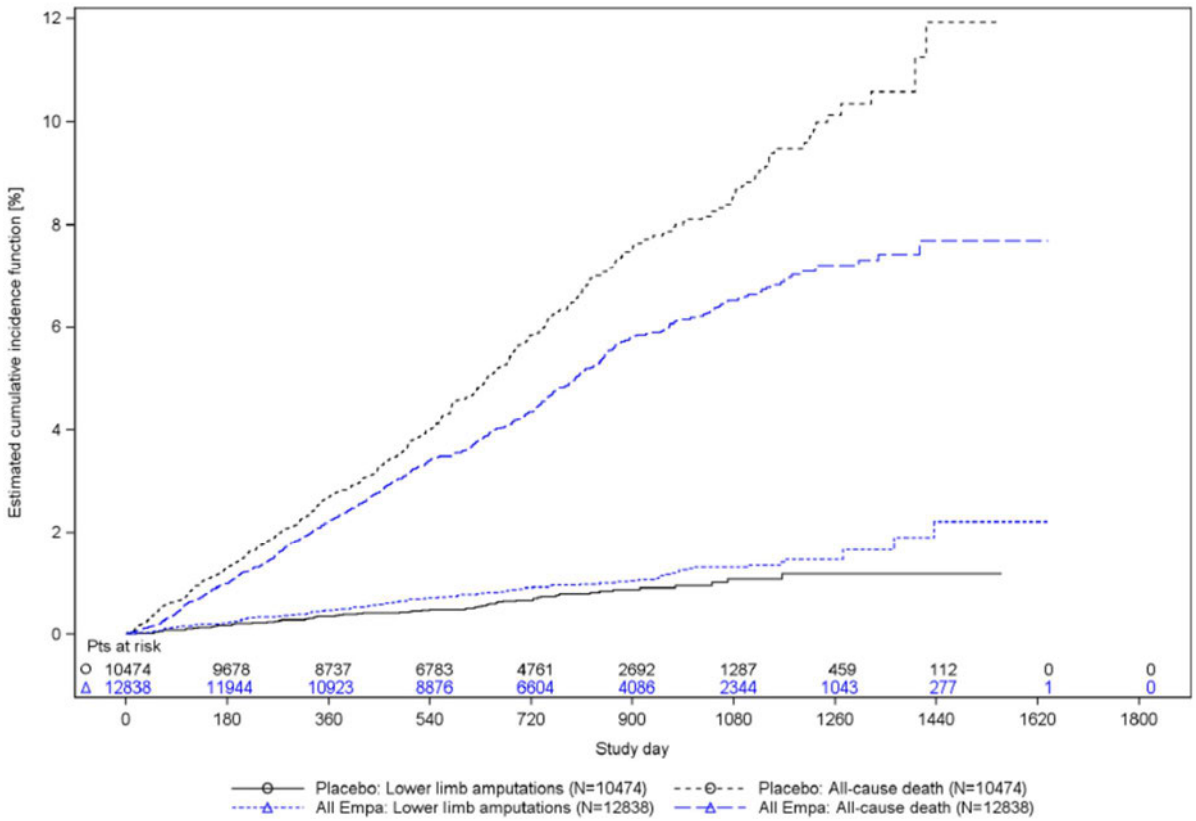
Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

SAF-M3 には，ランダム割付されて治療を受けた 23312 名の患者が含まれた。治験薬への曝露期間の中央値は全体で 1.93 年（エンパグリフロジン群で 2.02 年，プラセボ群で 1.82 年）であった。総曝露期間は，エンパグリフロジン群で 25797.1 年，プラセボ群で 19497.0 年であった（群間で総曝露期間に差が生じた理由は，1245-0025 試験において，エンパグリフロジン投与群の 2 群とプラセボ群に 1:1:1 の割合で患者がランダム割付されていたためである）［CTD 5.3.5.3-04_c43319539_Table 15.1.3: 1］。観察期間の中央値は，エンパグリフロジン群で 2.22 年，プラセボ群では 2.11 年であった［CTD 5.3.5.3-04_c43319539_Table 15.1.3: 2］。

SAF-M3 の人口統計学的特性の要約を［CTD 5.3.5.3-04_c43319539］に示す。

治験薬投与中の下肢切断の初回発現までの期間の Cox 回帰に基づくプラセボ群に対するエンパグリフロジン群のハザード比は 1.16（95% CI：0.86～1.57）であった（試験間の交互作用 p=0.34）［CTD 5.3.5.3-04_c43319539_Figure 15.2.1.1.1: 1］。治験薬投与中の下肢切断の初回発現までの期間（全原因死亡を競合リスクとして考慮）を図 2.1.2.1.3: 1 に示す。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

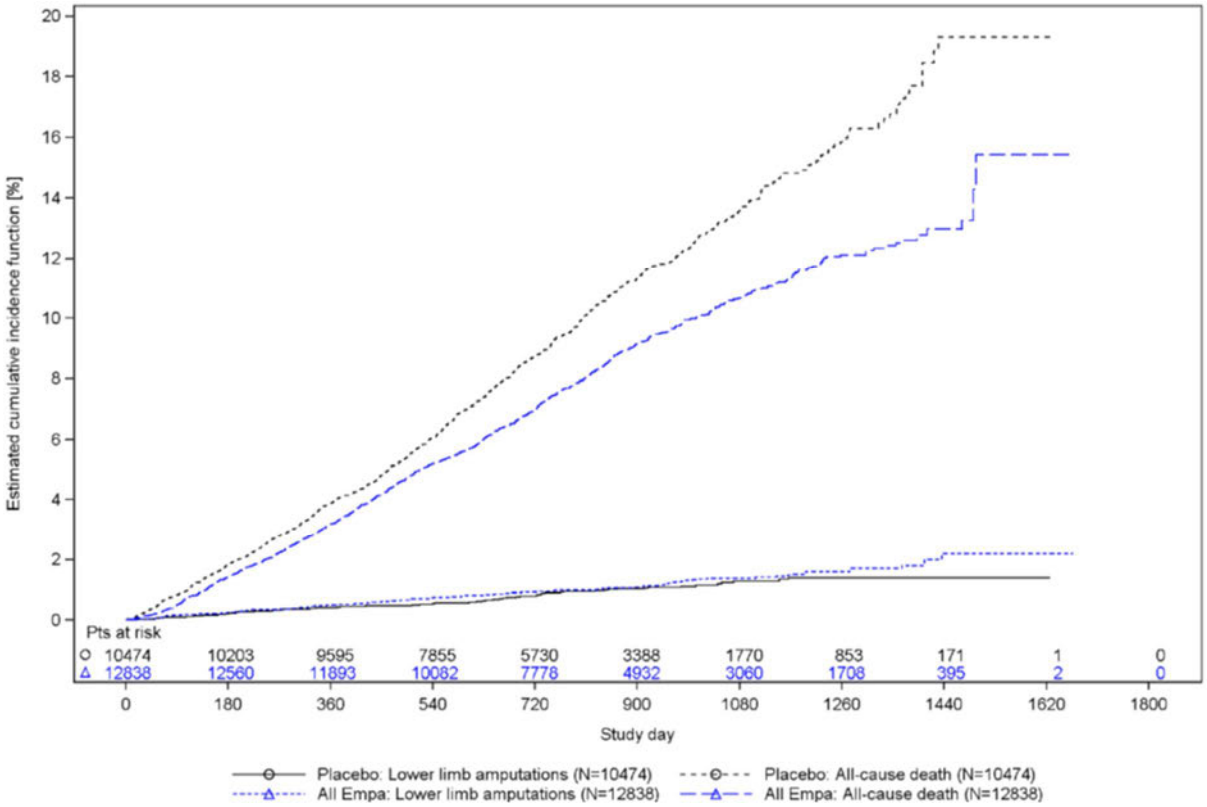



Empa：エンパグリフロジン，Pts：患者
引用元：CTD 5.3.5.3-04_ c43319539_Figure 15.2.1.1.1: 4

**図 2.1.2.1.3: 1　治験薬投与中の下肢切断の初回発現までの期間（全原因死亡を競合リスクとして考慮）－TS（SAF-M3）**

最終フォローアップまでの解析では，下肢切断の初回発現までの期間の Cox 回帰に基づくプラセボ群に対するエンパグリフロジン群のハザード比は 1.05（95% CI：0.81～1.36）であった。試験間に統計的な有意差はなかった（試験間の交互作用 p=0.38）［CTD 5.3.5.3-04_ c43319539_Table 15.2.1.1.2: 4 及び Figure 15.2.1.1.2: 1］。最終フォローアップまでの下肢切断の初回発現までの期間（全原因死亡を競合リスクとして考慮）を図 2.1.2.1.3: 2 に示す。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



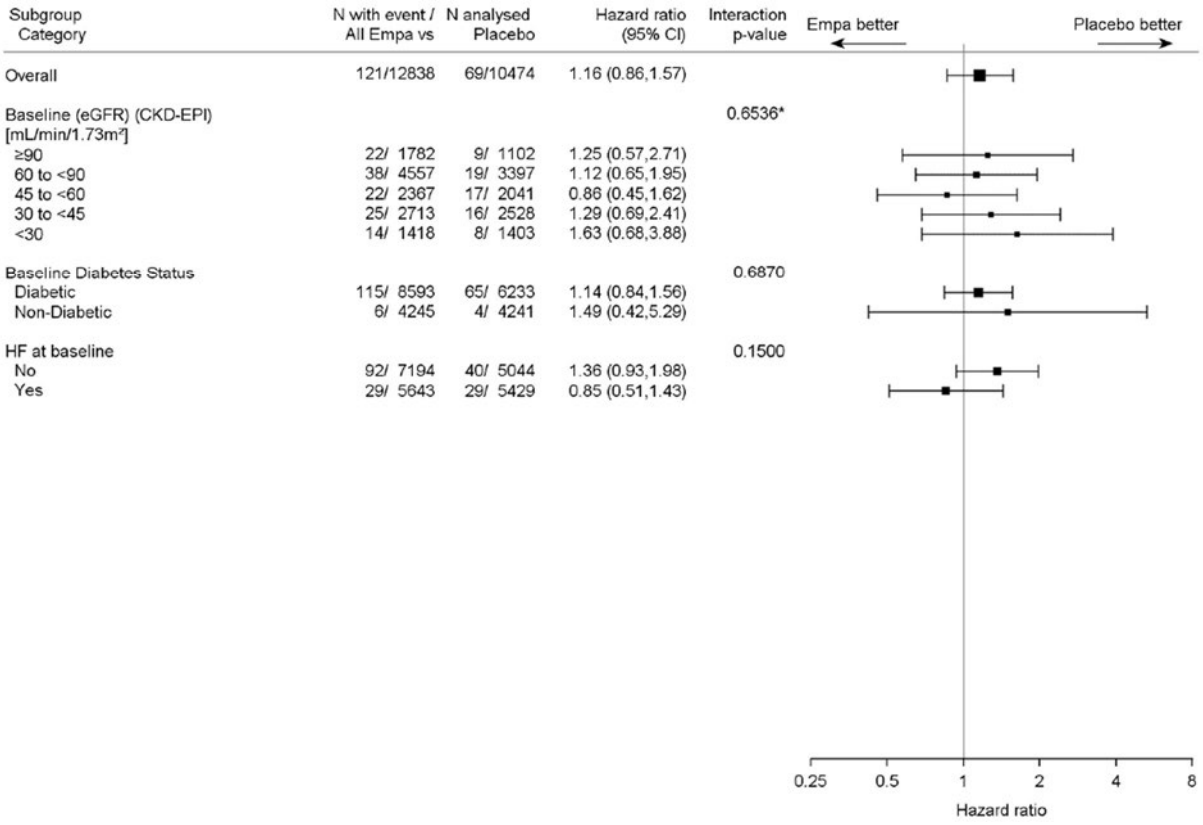

Empa：エンパグリフロジン，Pts：患者
最終フォローアップは 1245-0137 試験での最終のフォローアップ来院。
引用元：CTD 5.3.5.3-04_ c43319539_Figure 15.2.1.1.2: 4

**図 2.1.2.1.3: 2　最終フォローアップまでの下肢切断の初回発現までの期間（全原因死亡を競合リスクとして考慮）－TS（SAF-M3）**

事後解析（メタアナリシス）の結果，プラセボ群と比較してエンパグリフロジン群での下肢切断のリスク増加は示されなかった。

事後解析（メタアナリシス）に用いた 4 つの試験では，2 型糖尿病，心不全，CKD の状態の異なる患者を対象とした。下肢切断の初回発現までの期間のエンパグリフロジン群とプラセボ群の，ベースラインの推算糸球体濾過量（eGFR），糖尿病合併の有無，心不全合併の有無別のサブグループ比較を図 2.1.2.1.3: 3（治験薬投与中）及び図 2.1.2.1.3: 4（最終フォローアップまで）に示す。

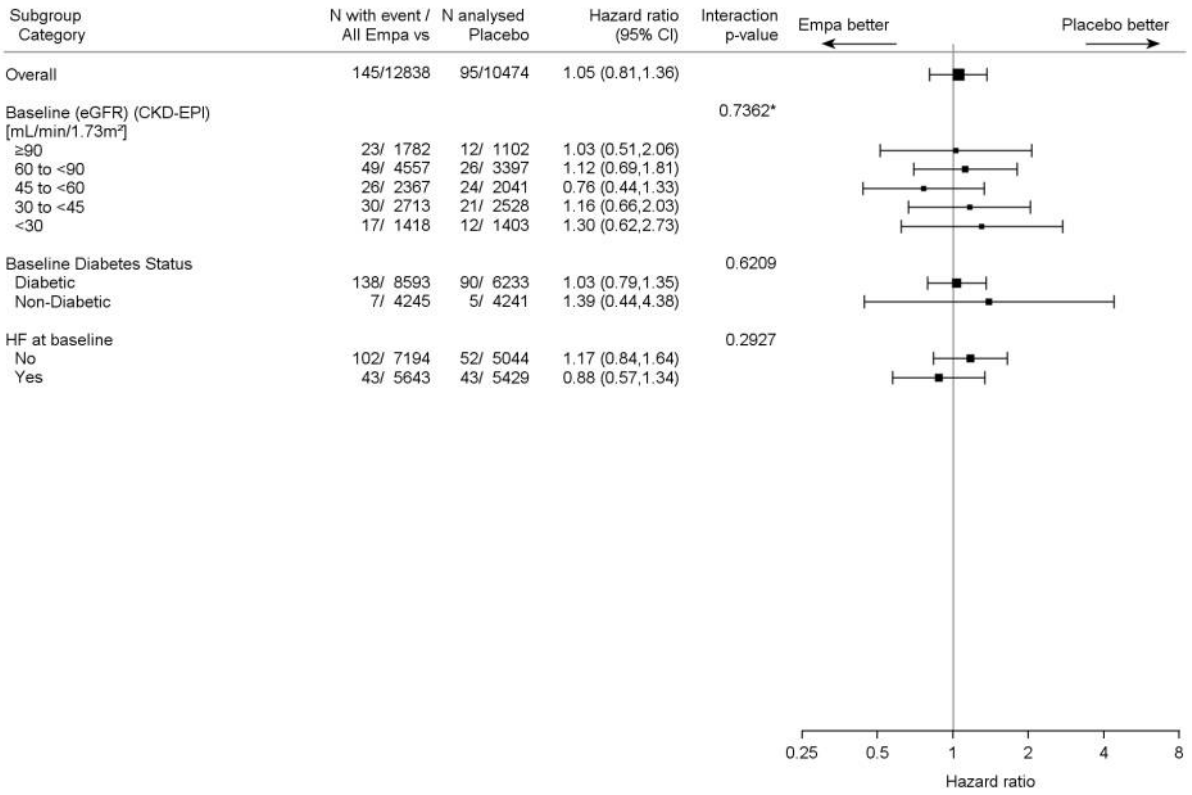
Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies




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
HF：心不全
* 傾向検定
引用元：CTD 5.3.5.3-04_ c43319539_Figure 15.2.1.2.1: 1

図 2.1.2.1.3: 3 治験薬投与中の下肢切断の初回発現までの期間のサブグループ解析のフォレストプロットーTS（SAF-M3）

Proprietary confidential information © 2024 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
HF：心不全
最終フォローアップは 1245-0137 試験での最終のフォローアップ来院。
* 傾向検定
引用元：CTD 5.3.5.3-04_ c43319539_Figure 15.2.1.2.1: 2

## 図 2.1.2.1.3: 4 最終フォローアップまでの下肢切断の初回発現までの期間のサブグループ解析のフォレストプロットーTS（SAF-M3）

切断に至らなかった症例も含め，切断に関連する可能性のある有害事象は，欧州医薬品庁（EMA）が設定した下肢切断に関する基本語のリストに基づいて特定した。SAF-M3 に含まれる 4 つの試験におけるこれらのカテゴリーに分類される事象の発現割合を表 2.1.2.1.3: 2～6 に示す。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.2.1.3: 2　血管有害事象の発現状況－TS

| Trial | Placebo | | Empagliflozin | |
|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Rate/100 pt-yrs | n/N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| 1245-0025 | 99/2333(4.2) | 1.77 | 211/4687 (4.5) | 1.81 |
| 1245-0110 | 67/2989 (2.2) | 1.21 | 65/2996 (2.2) | 1.17 |
| 1245-0121 | 32/1863 (1.7) | 1.44 | 30/1863 (1.6) | 1.33 |
| 1245-0137 | 48/3289 (1.5) | 0.80 | 29/3292 (0.9) | 0.48 |

pt-yrs：人・年
1245-0025 試験，1245-0110 試験及び 1245-0121 試験では下肢切断の初回発現までに発現した事象を含む。1245-0137 試験では治験薬投与中（on treatment）に発現したすべての事象を含む。
引用元：CTD 5.3.5.1-05_c32096554_Table 15.2.1.2.1.1: 3～5，CTD 5.3.5.3-04_ c43319539_Table 15.3.1.1: 1

表 2.1.2.1.3: 3　糖尿病性足病変関連の有害事象の発現状況－TS

| Trial | Placebo | | Empagliflozin | |
|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Rate/100 pt-yrs | n/N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| 1245-0025 | 43/2333 (1.8) | 0.75 | 91/4687 (1.9) | 0.76 |
| 1245-0110 | 21/2989 (0.7) | 0.38 | 17/2996 (0.6) | 0.30 |
| 1245-0121 | 4/1863 (0.2) | 0.18 | 19/1863 (1.0) | 0.84 |
| 1245-0137 | 34/3289 (1.0) | 0.57 | 50/3292 (1.5) | 0.83 |

pt-yrs：人・年
1245-0025 試験，1245-0110 試験及び 1245-0121 試験では下肢切断の初回発現までに発現した事象を含む。1245-0137 試験では治験薬投与中（on treatment）に発現したすべての事象を含む。
引用元：CTD 5.3.5.1-05_c32096554_Table 15.2.1.2.2.1: 3～5，CTD 5.3.5.3-04_ c43319539_Table 15.3.1.1: 2

表 2.1.2.1.3: 4　感染の発現状況－TS

| Trial | Placebo | | Empagliflozin | |
|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Rate/100 pt-yrs | n/N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| 1245-0025 | 147/2333 (6.3) | 2.64 | 257/4687 (5.5) | 2.22 |
| 1245-0110 | 108/2989 (3.6) | 1.97 | 97/2996 (3.2) | 1.75 |
| 1245-0121 | 35/1863 (1.9) | 1.57 | 42/1863 (2.3) | 1.88 |
| 1245-0137 | 39/3289 (1.2) | 0.65 | 51/3292 (1.5) | 0.85 |

pt-yrs：人・年
1245-0025 試験，1245-0110 試験及び 1245-0121 試験では下肢切断の初回発現までに発現した事象を含む。1245-0137 試験では治験薬投与中（on treatment）に発現したすべての事象を含む。
引用元：CTD 5.3.5.1-05__c32096554_Table 15.2.1.2.3.1: 3～5，CTD 5.3.5.3-04_c43319539_Table 15.3.1.1: 3

表 2.1.2.1.3: 5　創傷／感染の発現状況－TS

| Trial | Placebo | | Empagliflozin | |
|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Rate/100 pt-yrs | n/N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| 1245-0025 | 64/2333 (2.7) | 1.14 | 132/4687 (2.8) | 1.12 |
| 1245-0110 | 34/2989 (1.1) | 0.61 | 27/2996 (0.9) | 0.48 |
| 1245-0121 | 17/1863 (0.9) | 0.76 | 9/1863 (0.5) | 0.40 |
| 1245-0137 | 28/3289 (0.9) | 0.47 | 39/3292 (1.2) | 0.65 |

pt-yrs：人・年
1245-0025 試験，1245-0110 試験及び 1245-0121 試験では下肢切断の初回発現までに発現した事象を含む。1245-0137 試験では治験薬投与中（on treatment）に発現したすべての事象を含む。
引用元：CTD 5.3.5.1-05_c32096554_Table 15.2.1.2.4.1: 3～5，CTD 5.3.5.3-04_c43319539_Table 15.3.1.1: 4

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

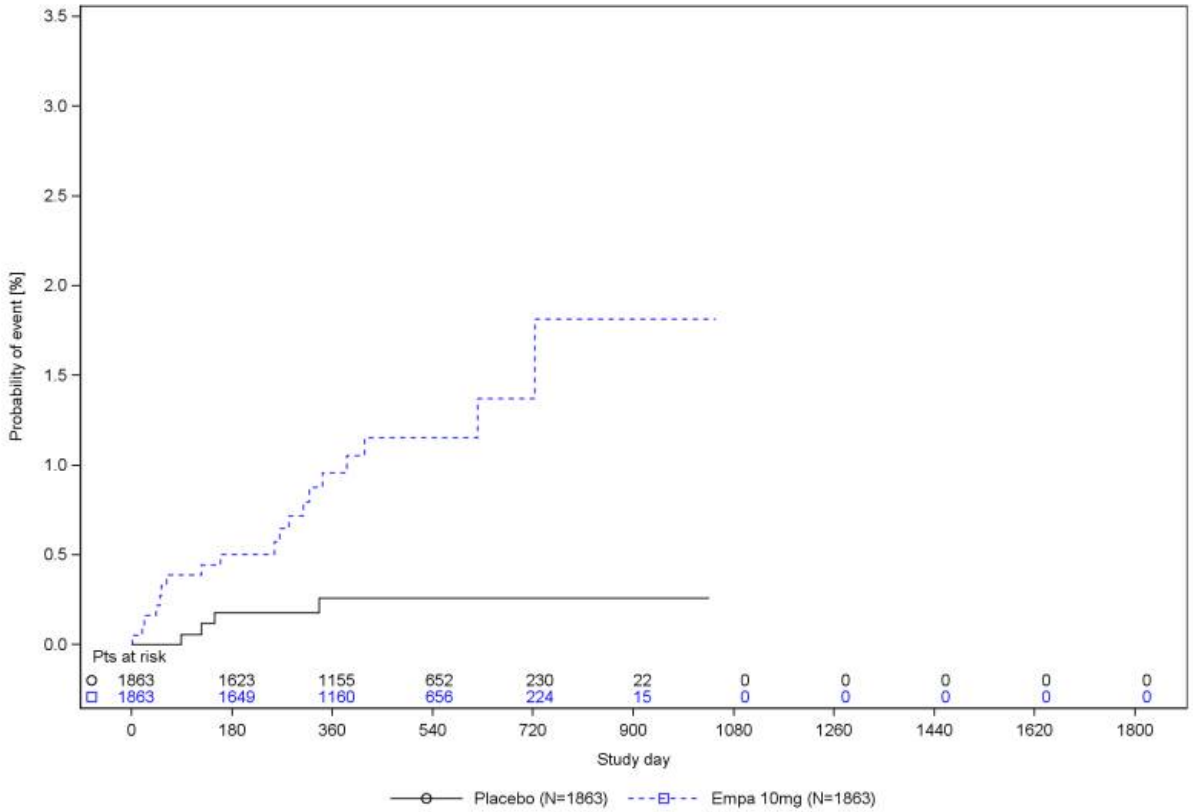
表 2.1.2.1.3: 6　　神経障害の発現状況－TS

| Trial | Placebo | | Empagliflozin | |
|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Rate/100 pt-yrs | n/N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| 1245-0025 | 139/2333 (6.0) | 2.53 | 277/4687 (5.9) | 2.41 |
| 1245-0110 | 51/2989 (1.7) | 0.92 | 55/2996 (1.8) | 0.99 |
| 1245-0121 | 15/1863 (0.8) | 0.67 | 17/1863 (0.9) | 0.75 |
| 1245-0137 | 121/3289 (3.7) | 2.07 | 119/3292 (3.6) | 2.02 |

pt-yrs：人・年
1245-0025 試験，1245-0110 試験及び 1245-0121 試験では下肢切断の初回発現までに発現した事象を含む。1245-0137 試験では治験薬投与中（on treatment）に発現したすべての事象を含む。
引用元：CTD 5.3.5.1-05_c32096554_Table 15.2.1.2.5.1: 3～5，CTD 5.3.5.3-04_c43319539_Table 15.3.1.1: 5

HFrEF 患者を対象とした 1245-0121 試験では，他の試験とは異なり，糖尿病性足病変関連の有害事象はエンパグリフロジン群においてプラセボ群よりも多く報告された（表 2.1.2.1.3: 3，図 2.1.2.1.3: 5）。本結果は，プラセボ群において投与開始 1 年以降に新たな事象は発現しておらず，全期間を通しての発現率も極端に低いことを踏まえると，偶発的に発生した差と考えられる。加えて，エンパグリフロジンが HFrEF 患者のみで本有害事象を発現するリスクを高めるという医学的妥当性を見出すことは困難である。

Proprietary confidential information © 2024 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
下肢切断の初回発現前に発現した有害事象のみを含む。
下肢切断を発現した患者は下肢切断発現時点で打ち切りとした。
引用元：CTD 5.3.5.1-05_c32096554_Figure 15.2.1.2.2.3: 5

**図 2.1.2.1.3: 5　1245-0121 試験における治験薬投与中の糖尿病性足病変関連の有害事象の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 推定－TS**

SAF-M3 に含まれる 4 つの試験における体液量減少の有害事象の発現割合を表 2.1.2.1.3: 7 に示す。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.2.1.3: 7　　体液量減少 [1] の発現状況－TS

| Trial | Placebo | | Empagliflozin | |
|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Rate/100 pt-yrs | n/N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| 1245-0025 | 16/2333 (0.7) | 0.28 | 38/4687 (0.8) | 0.32 |
| 1245-0110 | 50/2989 (1.7) | 0.90 | 65/2996 (2.2) | 1.16 |
| 1245-0121 | 24/1863 (1.3) | 1.08 | 26/1863 (1.4) | 1.16 |
| 1245-0137[2)] | 70/3289 (2.1) | 1.18 | 80/3292 (2.4) | 1.35 |

pt-yrs：人・年
1）　1245-0025 試験，1245-0110 試験及び 1245-0121 試験では，体液量減少は基本語「脱水」及び「血液量減少症」を含む。
2）　1245-0137 試験では，症候性の脱水。
1245-0025 試験，1245-0110 試験及び 1245-0121 試験では下肢切断の初回発現までに発現した事象を含む。1245-0137 試験では治験薬投与中（on treatment）に発現したすべての事象を含む。
引用元：CTD 5.3.5.1-05_c32096554_Table 15.2.1.2.6.1: 3～5，CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.5.8: 1

1245-0025 試験，1245-0110 試験，1245-0121 試験では，下肢切断より以前に脱水の有害事象を発現した患者はいなかった［CTD 5.3.5.1-05_c32096554_Table 15.2.1.2.6.2: 5］。1245-0137 試験では，2 名の患者が下肢切断より以前に脱水を発現し，1 名は骨髄炎のために下肢切断の約 3 カ月前に脱水を発現し，もう 1 名は外傷性骨折のために下肢切断の 1 年以上前に脱水を発現した［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288 Listing 15.4.2: 6 and Appendix 16.2.7, Listing 1］。

### 2.1.2.2　　特定の有害事象（1245-0137 試験，全体集団）

#### 2.1.2.2.1　　重症低血糖（1245-0137 試験，全体集団）

本項では，以下の解析結果を示す。

- 特定の有害事象：重症低血糖（狭域 SMQ），重症低血糖（user-defined）
- 安全性評価項目：重症低血糖（user-defined）の有害事象の初回発現までの期間

1245-0137 試験の全体集団での重症低血糖（狭域 SMQ，特定の有害事象）の発現状況を表 2.1.2.2.1: 1 に示す。また，エンパグリフロジン群において，重症低血糖（user-defined の有害事象及び／又は狭域 SMQ 有害事象）を発現したベースライン時に糖尿病非合併の患者を表 2.1.2.2.1: 2 に示す。

全体集団では，重症低血糖（特定の有害事象）の発現割合は，エンパグリフロジン群で 2.2%，プラセボ群で 2.2%であった。基本語別の重症低血糖の発現割合を表 2.1.2.2.1: 1 に示した。重篤な重症低血糖の発現割合は，投与群間で同じであった（エンパグリフロジン群：0.4%，プラセボ群：0.4%，以下同順）。治験薬の投与中止に至った重症低血糖を発現した患者は，いずれの投与群でも少なかった（1 名［0.1%未満］，2 名［0.1%］）（表 2.1.2.2.1: 1）。

エンパグリフロジン群において，ベースライン時に糖尿病非合併の患者では，4 名が重症低血糖を発現し，このうち 1 名で発現した事象は重篤と判断されたものの，治験薬との因果関係なしと判定された（表 2.1.2.2.1: 2）。これら 4 名のうち，2 名はシナモンを含有する伝統的なハーブミックスを併用しており，1 名はバルプロ酸を併用していた［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.2.4 Listing 6］。これらの薬剤はいずれも低血糖の原因となることが知ら

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

れている。残りの 1 名はヘリコバクター・ピロリ感染の基礎疾患のために胃過敏及び栄養不良を合併していた（患者#900060644,［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.2.7 Listing 1］を参照）。

ベースラインの eGFR 値別及びベースラインの尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）別の部分集団では，重症低血糖の発現割合に投与群間で問題となる違いはみられなかった。

低血糖事象の発現件数及び重篤性は，投与群間で同程度であった。治験薬の投与中止に至った低血糖事象の発現件数は，いずれの投与群でも少なかった。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.2.2.1: 1　重症低血糖（狭域 SMQ，特定の有害事象）の発現状況（1245-0137 試験）－TS（全体集団）

| MedDRA SOC<br>MedDRA PT | Placebo<br>N (%) | <br>Rate/100 pt-yrs | Empa 10 mg<br>N (%) | <br>Rate/100 pt-yrs |
|---|---|---|---|---|
| Number of participants | 3289 (100.0) | | 3292 (100.0) | |
| Severe hypoglycaemic events (narrow SMQ) | 72 (2.2) | 1.21 | 73 (2.2) | 1.22 |
| Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害） | 67 (2.0) | 1.13 | 67 (2.0) | 1.12 |
| Hypoglycaemia（低血糖） | 67 (2.0) | 1.13 | 67 (2.0) | 1.12 |
| Nervous system disorders（神経系障害） | 7 (0.2) | 0.12 | 8 (0.2) | 0.13 |
| Hypoglycaemic unconsciousness（低血糖性意識消失） | 6 (0.2) | 0.10 | 7 (0.2) | 0.12 |
| Hypoglycaemic coma（低血糖昏睡） | 0 | 0 | 1 (<0.1) | 0.02 |
| Hypoglycaemic encephalopathy（低血糖性脳症） | 1 (<0.1) | 0.02 | 0 | 0 |
| Severe hypoglycaemic events (narrow SMQ), serious | 14 (0.4) | 0.23 | 13 (0.4) | 0.22 |
| Severe hypoglycaemic events (narrow SMQ), leading to discontinuation of study treatment | 2 (0.1) | 0.03 | 1 (<0.1) | 0.02 |
| With diabetes | 72/1503 (4.8) | 2.67 | 69/1514 (4.6) | 2.52 |
| Without diabetes | 0/1786 (0.0) | 0 | 4/1778 (0.2) | 0.12 |
| Baseline eGFR <30 mL/min/1.73m² | 35/1149 (3.0) | 1.72 | 26/1128 (2.3) | 1.28 |
| Baseline eGFR 30 to <45 mL/min/1.73m² | 32/1455 (2.2) | 1.20 | 34/1466 (2.3) | 1.28 |
| Baseline eGFR ≥45 mL/min/1.73m² | 5/685 (0.7) | 0.41 | 13/698 (1.9) | 1.02 |
| Baseline UACR <30 mg/g | 12/663 (1.8) | 0.96 | 14/664 (2.1) | 1.16 |
| Baseline UACR 30 to ≤300 mg/g | 26/936 (2.8) | 1.54 | 22/926 (2.4) | 1.31 |
| Baseline UACR >300 mg/g | 34/1690 (2.0) | 1.13 | 37/1702 (2.2) | 1.20 |
| Episodes | | | | |
| Number of hypoglycaemic episodes (episodes per 100 participant years) | 110 (1.83) | | 89 (1.47) | |
| Number of serious hypoglycaemic episodes (episodes per 100 participant years) | 15 (0.25) | | 13 (0.22) | |
| Number of hypoglycaemia episodes leading to permanent discontinuation of study treatment | 2 | | 1 | |

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，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年，SMQ：MedDRA 標準検索式，SOC：器官別大分類，UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比
重篤な有害事象及び事前に規定した非重篤有害事象。
重症低血糖事象について，非重篤有害事象を収集することを事前に規定した［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Section 9.7.1.3.4］。
ベースラインの糖尿病は，報告された既往歴，糖尿病関連有害事象，血糖降下薬の使用又はベースラインの HbA1c 値が 48 mmol/mol 以上に基づく。
ベースラインの eGFR 及び UACR は，中央臨床検査機関の測定値に基づく（欠測の場合は実施医療機関の測定値を使用）。
重症低血糖事象は，基本語リスト（user-defined）から選択された。
MedDRA version：20.1
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.5.3: 1～6，8

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.2.2.1: 2　重症低血糖（user-defined の有害事象及び／又は狭域 SMQ 有害事象）を発現したエンパグリフロジン群の糖尿病非合併患者（1245-0137 試験）－RS（全体集団）

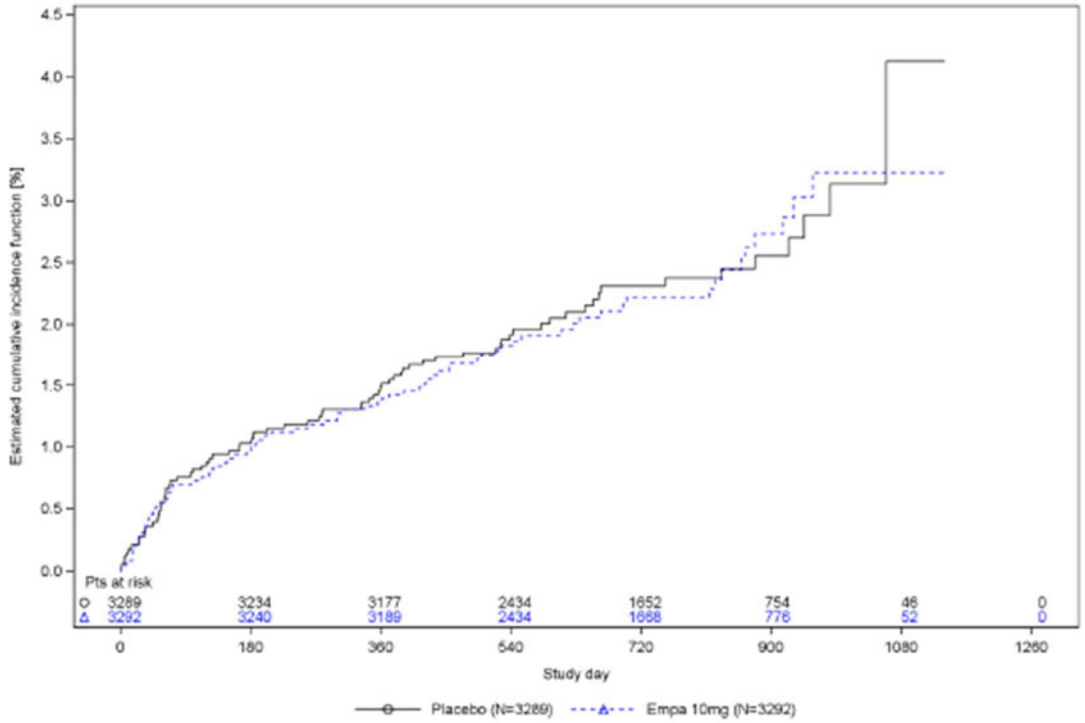
| Participant | Age/sex | AE duration (days) | Relatedness per Investigator | Outcome | Serious |
|---|---|---|---|---|---|
| #900044370 | 78/M | 21 | yes | recovered | no |
| #900060644 | 55/M | 1 | yes | recovered | no |
| #900080957 | 45/M | 1 | no | recovered | no |
| #900104172 [1)] | 59/M | 11 | no | recovered | yes |

AE：有害事象，M：男性，SMQ：MedDRA 標準検索式
重症低血糖事象（user-defined）は，基本語リスト（user-defined）から選択された。表中に示したすべての事象は，user-defined の有害事象及び狭域 SMQ 有害事象の両方に分類された。
1）　個別症例の詳細は［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Section 15.4.3］を参照。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Listing 15.4.2: 16，Appendix 16.2.4_Listing 3

1245-0137 試験の全体集団を対象に，重症低血糖（user-defined）の有害事象の初回発現までの期間（全死因死亡を競合リスクとして考慮）を図 2.1.2.2.1: 1 に示す。

全体集団では，重症低血糖の初回発現までの期間の Cox 回帰に基づくプラセボ群に対するエンパグリフロジン群のハザード比は 0.98（95% CI：0.71～1.35）であった（RS，OC-AD）［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.1.3.2: 1］。重症低血糖の初回発現までの期間の推定累積発現率は，試験期間を通して投与群間で類似していた（図 2.1.2.2.1: 1）。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies




Empa：エンパグリフロジン，OC-AD：治験薬の投与中止後のデータを含む観測例，Pts：患者
重症低血糖事象は，基本語リスト（user-defined）から選択された。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Figure 15.3.1.1.3.2: 1

**図 2.1.2.2.1: 1　重症低血糖（user-defined）の有害事象の初回発現までの期間（全死因死亡を競合リスクとして考慮）（1245-0137 試験）－RS（OC-AD）（全体集団）**

### 2.1.2.2.2　尿路感染（1245-0137 試験，全体集団）

本項では，以下の解析結果を示す。

- 特定の有害事象：重篤な尿路感染（狭域サブ BIcMQ）
- 特定の有害事象：重篤な腎盂腎炎（狭域サブ BIcMQ）又は尿路性敗血症（基本語）
- 安全性評価項目：尿路感染（user-defined）の重篤な有害事象の初回発現までの期間

1245-0137 試験の全体集団での重篤な尿路感染（狭域サブ BIcMQ，特定の有害事象）の発現状況を表 2.1.2.2.2: 1 に示す。

全体集団では，重篤な尿路感染（狭域サブ BIcMQ）の発現割合は，エンパグリフロジン群で 1.3%，プラセボ群で 1.4%であった。基本語別の重篤な尿路感染の発現割合を表 2.1.2.2.2: 1 に示した。治験薬の投与中止に至った重篤な尿路感染の発現割合は，いずれの投与群でも低かった（エンパグリフロジン群：0.1%，プラセボ群：0.2%）。性別及びベースラインの糖尿病合併の有無別の部分集団では，重篤な尿路感染の発現割合に投与群間で不均衡はみられなかった。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.2.2.2: 1　重篤な尿路感染（狭域サブ BIcMQ，特定の有害事象）の発現状況（1245-0137 試験）－TS（全体集団）

| MedDRA PT | Placebo | | Empa 10 mg | |
|---|---|---|---|---|
| | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| Number of participants | 3289 (100.0) | | 3292 (100.0) | |
| Serious urinary tract infection (narrow sub-BIcMQ) | 47 (1.4) | 0.79 | 42 (1.3) | 0.70 |
| Urinary tract infection（尿路感染） | 31 (0.9) | 0.52 | 27 (0.8) | 0.45 |
| Urinary tract infection bacterial（細菌性尿路感染） | 6 (0.2) | 0.10 | 7 (0.2) | 0.12 |
| Urosepsis（尿路性敗血症） | 5 (0.2) | 0.08 | 6 (0.2) | 0.10 |
| Pyelonephritis（腎盂腎炎） | 3 (0.1) | 0.05 | 3 (0.1) | 0.05 |
| Cystitis（膀胱炎） | 1 (<0.1) | 0.02 | 1 (<0.1) | 0.02 |
| Pyelonephritis acute（急性腎盂腎炎） | 1 (<0.1) | 0.02 | 1 (<0.1) | 0.02 |
| Renal abscess（腎膿瘍） | 1 (<0.1) | 0.02 | 1 (<0.1) | 0.02 |
| Pyelocystitis（腎盂膀胱炎） | 1 (<0.1) | 0.02 | 0 | 0 |
| Serious urinary tract infection (narrow sub-BIcMQ), leading to discontinuation of study treatment | 5 (0.2) | 0.08 | 3 (0.1) | 0.05 |
| Male | 28/2196 (1.3) | 0.70 | 25/2199 (1.1) | 0.62 |
| Female | 19/1093 (1.7) | 0.96 | 17/1093 (1.6) | 0.86 |
| With diabetes | 28/1503 (1.9) | 1.01 | 28/1514 (1.8) | 1.00 |
| Without diabetes | 19/1786 (1.1) | 0.59 | 14/1778 (0.8) | 0.44 |

BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式，Empa：エンパグリフロジン，HbA1c：糖化ヘモグロビン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年
ベースラインの糖尿病は，報告された既往歴，糖尿病関連有害事象，血糖降下薬の使用又はベースラインの HbA1c 値が 48 mmol/mol 以上に基づく。
MedDRA version：20.1
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.5.4: 6～9

全体集団では，重篤な尿路性敗血症（基本語）又は腎盂腎炎（狭域サブ BIcMQ）は，エンパグリフロジン群及びプラセボ群で各 10 名（0.3%）に発現した。治験薬の投与中止に至った重篤な尿路性敗血症又は腎盂腎炎は，エンパグリフロジン群では発現せず，プラセボ群で 4 名（0.1%）に発現した［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.5.5: 1，2］。

全体集団では，尿路感染の重篤な有害事象の初回発現までの期間の Cox 回帰に基づくプラセボ群に対するエンパグリフロジン群のハザード比は 0.94（95% CI：0.64～1.37）であった（RS，OC-AD）［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.1.1.1: 1］。尿路感染の重篤な有害事象の初回発現までの期間の推定累積発現率は，試験期間を通して投与群間で類似していた［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Figure 15.3.1.1.1.1: 1］。

### 2.1.2.2.3　性器感染（1245-0137 試験，全体集団）

本項では，以下の解析結果を示す。

- その他の中央判定による有害事象：重篤な性器感染
- 特定の有害事象：重篤な性器感染（狭域サブ BIcMQ）

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

- 安全性評価項目：性器感染（中央判定による）の重篤な有害事象の初回発現までの期間

1245-0137 試験の全体集団では，重篤な性器感染（中央判定による）は，治験薬の初回投与開始日から最終投与日の 7 日後まで（残存効果期間）の試験期間中にエンパグリフロジン群で 1 名（2 型糖尿病を有する女性患者）に発現し，基本語は真菌性性器感染であった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.4.6: 1～4］。

最終のフォローアップ来院までに，さらに 1 名（男性，プラセボ群）が重篤な性器感染（中央判定による）を発現した。性器感染の重篤な有害事象を発現した患者が投与群あたり 1 名のみであったため，初回発現までの期間の Cox 回帰に基づくハザード比は算出されず（RS，OC-AD）［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.1.1.2: 1］，初回発現までの期間の推定累積発現率の解析から特定の傾向はみて取れなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Figure 15.3.1.1.1.2: 1］。

全体集団の重篤な性器感染（特定の有害事象）（狭域サブ BIcMQ）の結果は，中央判定による結果と一致しており，全体的な発現割合（エンパグリフロジン群：0.1%，プラセボ群：0.1%）に投与群間で意味のある不均衡はみられなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.5.4: 1～5］。

#### 2.1.2.2.4 骨折（1245-0137 試験，全体集団）

本項では，以下の解析結果を示す。

- 特定の有害事象：骨折（user-defined）
- 安全性評価項目：骨折（user-defined）の有害事象の初回発現までの期間，全体，部位別（長骨又は非長骨）及び原因別（高衝撃外傷，低衝撃外傷又はその他の原因）

1245-0137 試験の全体集団での骨折（特定の有害事象）の発現状況を表 2.1.2.2.4: 1 に示す。

全体集団では，骨折（特定の有害事象）の発現割合は，エンパグリフロジン群で 3.6%，プラセボ群で 3.2%であった。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.2.2.4: 1　骨折（特定の有害事象）の発現状況（1245-0137 試験）－TS（全体集団）

| | Placebo | | Empa 10 mg | |
|---|---|---|---|---|
| | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| Number of participants | 3289 (100.0) | | 3292 (100.0) | |
| Bone fracture (user-defined) | 106 (3.2) | 1.79 | 120 (3.6) | 2.03 |
| Bone fracture (user-defined), serious | 49 (1.5) | 0.82 | 52 (1.6) | 0.87 |
| Bone fracture (user-defined), leading to discontinuation of study treatment | 2 (0.1) | 0.03 | 1 (<0.1) | 0.02 |
| Bone fracture (narrow BIcMQ), up to trial completion | 123 (3.7) | 1.87 | 135 (4.1) | 2.05 |

BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式，Empa：エンパグリフロジン，pt-yrs：人・年
骨折について，非重篤有害事象を収集することを事前に規定した［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Section 9.7.1.3.4］。
骨折事象（user-defined）は，基本語リスト（user-defined）から選択された。
骨折事象（狭域 BIcMQ）は重篤な有害事象及び事前に規定した非重篤有害事象。
各投与群のすべての患者数を分母として発現割合（%）を算出した。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.5.6: 1～3，5

全体集団の骨折事象（狭域 BIcMQ）の結果は，骨折（特定の有害事象）とほぼ同様であった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.5.6: 4，6～7］。

全体集団では，骨折の有害事象の初回発現までの期間の Cox 回帰に基づくプラセボ群に対するエンパグリフロジン群のハザード比は 1.07（95% CI：0.83～1.36）であった（RS，OC-AD）［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.1.3.1: 1］。骨折の有害事象の初回発現までの期間の推定累積発現率は，試験期間を通して投与群間で同程度であった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Figure 15.3.1.1.3.1: 1］。

部位別（長骨又は非長骨）及び原因別（高衝撃外傷，低衝撃外傷又はその他の原因）の解析結果は［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Figure 15.3.1.1.3.1: 2］に示す。

### 2.1.2.2.5　尿路系悪性腫瘍（1245-0137 試験，全体集団）

本項では，以下の解析結果を示す。

- 特定の有害事象：尿路系悪性腫瘍（広域サブ BIcMQ）

1245-0137 試験の全体集団では，治験終了までの尿路系悪性腫瘍（広域サブ BIcMQ）の発現割合は，エンパグリフロジン群（0.6%［19 名］）とプラセボ群（0.5%［15 名］）で同程度であった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.5.7: 2］。治験薬投与中の尿路系悪性腫瘍の発現割合も，エンパグリフロジン群（0.5%［18 名］）とプラセボ群（0.4%［13 名］）で同程度であった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.5.7: 1］。

### 2.1.2.2.6　体液量減少（1245-0137 試験，全体集団）

本項では，以下の解析結果を示す。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

- 特定の有害事象：体液量減少（狭域サブ BIcMQ），症候性の脱水（user-defined），低血圧（狭域サブ BIcMQ）
- 安全性評価項目：症候性の脱水（user-defined）の重篤な有害事象の初回発現までの期間，症候性の脱水（user-defined）の有害事象の初回発現までの期間

1245-0137 試験の全体集団での体液量減少（特定の有害事象）の発現状況を表 2.1.2.2.6: 1 に示す。

全体集団では，体液量減少（狭域サブ BIcMQ）の発現割合は，エンパグリフロジン群で 3.0%，プラセボ群で 2.7%であった。基本語で最もよくみられた事象は，いずれの投与群でも脱水（エンパグリフロジン群：2.2%，プラセボ群：2.0%，以下同順）であった。重篤な体液量減少の発現割合は投与群間で同程度であり（1.4%，1.2%），治験薬の投与中止に至った体液量減少の発現割合はいずれの投与群でも低かった（0.1%，0.1%未満）。サブグループ解析では，体液量減少の発現割合は，ベースラインで糖尿病を合併していた患者（4.1%，3.1%），ベースラインでレニン - アンジオテンシン系（RAS）阻害剤を使用していた患者（3.0%，2.5%）及びベースラインで利尿薬を使用していた患者（4.3%，3.4%）において，エンパグリフロジン群でプラセボ群より高かった。

低血圧（狭域サブ BIcMQ）の発現割合は，投与群間で同一であった（0.7%，0.7%）。重篤な低血圧の発現割合は投与群間で均衡がとれていた（0.7%，0.6%）。治験薬の投与中止に至った低血圧はエンパグリフロジン群及びプラセボ群で各 1 名（0.1%未満）に発現した。

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

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.2.2.6: 1　体液量減少（特定の有害事象）の発現状況（1245-0137 試験）－TS（全体集団）

| MedDRA SOC<br>MedDRA PT | Placebo<br>N (%) | <br>Rate/100 pt-yrs | Empa 10 mg<br>N (%) | <br>Rate/100 pt-yrs |
|---|---|---|---|---|
| Number of participants | 3289 (100.0) | | 3292 (100.0) | |
| **Volume depletion (narrow sub-BIcMQ)** | 90 (2.7) | 1.52 | 98 (3.0) | 1.65 |
| Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害） | 70 (2.1) | 1.18 | 80 (2.4) | 1.35 |
| Dehydration（脱水） | 65 (2.0) | 1.09 | 72 (2.2) | 1.21 |
| Hypovolaemia（血液量減少症） | 5 (0.2) | 0.08 | 8 (0.2) | 0.13 |
| Nervous system disorders（神経系障害） | 14 (0.4) | 0.23 | 16 (0.5) | 0.27 |
| Syncope（失神） | 8 (0.2) | 0.13 | 16 (0.5) | 0.27 |
| Presyncope（失神寸前の状態） | 6 (0.2) | 0.10 | 0 | 0 |
| Vascular disorders（血管障害） | 5 (0.2) | 0.08 | 2 (0.1) | 0.03 |
| Orthostatic hypotension（起立性低血圧） | 3 (0.1) | 0.05 | 0 | 0 |
| Circulatory collapse（循環虚脱） | 1 (<0.1) | 0.02 | 1 (<0.1) | 0.02 |
| Hypovolaemic shock（血液量減少性ショック） | 1 (<0.1) | 0.02 | 1 (<0.1) | 0.02 |
| Investigations（臨床検査） | 4 (0.1) | 0.07 | 4 (0.1) | 0.07 |
| Blood pressure decreased（血圧低下） | 4 (0.1) | 0.07 | 4 (0.1) | 0.07 |
| Volume depletion (narrow sub-BIcMQ), serious | 41 (1.2) | 0.69 | 46 (1.4) | 0.77 |
| Volume depletion (narrow sub-BIcMQ), leading to discontinuation of study treatment | 1 (<0.1) | 0.02 | 2 (0.1) | 0.03 |
| With diabetes | 46/1503 (3.1) | 1.68 | 62/1514 (4.1) | 2.26 |
| Without diabetes | 44/1786 (2.5) | 1.38 | 36/1778 (2.0) | 1.13 |
| With RAS-inhibitor | 69/2783 (2.5) | 1.36 | 84/2821 (3.0) | 1.64 |
| Without RAS-inhibitor | 21/506 (4.2) | 2.48 | 14/471 (3.0) | 1.76 |
| With diuretics | 50/1452 (3.4) | 1.89 | 58/1358 (4.3) | 2.34 |
| Without diuretics | 40/1837 (2.2) | 1.22 | 40/1934 (2.1) | 1.16 |
| **Hypotension (narrow sub-BIcMQ; part of volume depletion)** | 22 (0.7) | 0.37 | 22 (0.7) | 0.37 |
| Hypotension (narrow sub-BIcMQ), serious | 21 (0.6) | 0.35 | 22 (0.7) | 0.37 |
| Hypotension (narrow sub-BIcMQ), leading to discontinuation of study treatment | 1 (<0.1) | 0.02 | 1 (<0.1) | 0.02 |
| **Symptomatic dehydration (user-defined)** | 70 (2.1) | 1.18 | 80 (2.4) | 1.35 |
| Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害） | 70 (2.1) | 1.18 | 80 (2.4) | 1.35 |
| Dehydration（脱水） | 65 (2.0) | 1.09 | 72 (2.2) | 1.21 |
| Hypovolaemia（血液量減少症） | 5 (0.2) | 0.08 | 8 (0.2) | 0.13 |
| Symptomatic dehydration (user-defined), serious | 21 (0.6) | 0.35 | 26 (0.8) | 0.43 |
| Symptomatic dehydration (user-defined), leading to discontinuation of study treatment | 0 | 0 | 1 (<0.1) | 0.02 |

BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式，Empa：エンパグリフロジン，HbA1c：糖化ヘモグロビン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年，RAS：レニン - アンジオテンシン系，SOC：器官別大分類
重篤な有害事象及び事前に規定した非重篤有害事象。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

症候性の脱水事象は，基本語リスト（user-defined）から選択された。
ベースラインの糖尿病は，報告された既往歴，糖尿病関連有害事象，血糖降下薬の使用又はベースラインのHbA1c 値が 48 mmol/mol 以上に基づく。
MedDRA version：20.1
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.5.8: 1～6，9，11～15

症候性の脱水（user-defined）の重篤な有害事象の初回発現までの期間の Cox 回帰に基づくプラセボ群に対するエンパグリフロジン群のハザード比は 1.25（95% CI : 0.73～2.14）であった（RS，OC-AD）［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.1.1.5: 1］。

症候性の脱水（user-defined）の初回発現までの期間の Cox 回帰に基づくプラセボ群に対するエンパグリフロジン群のハザード比は 1.10（95% CI：0.81～1.51）であった（RS，OC-AD）［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.1.3.3: 1］。症候性の脱水（user-defined）の初回発現までの期間の推定累積発現率を［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Figure 15.3.1.1.3.3: 1］に示した。

### 2.1.2.2.7 急性腎障害（1245-0137 試験，全体集団）

本項では，以下の解析結果を示す。

- その他の中央判定による有害事象：重篤な急性腎障害
- 特定の有害事象：急性腎障害事象（急性腎不全，狭域 SMQ）
- 安全性評価項目：急性腎障害（中央判定による）の重篤な有害事象の初回発現までの期間

1245-0137 試験の全体集団での重篤な急性腎障害（その他の中央判定による有害事象）の発現状況を表 2.1.2.2.7: 1 に示す。

全体集団では，重篤な急性腎障害（中央判定による）の発現割合は，エンパグリフロジン群で 2.8%，プラセボ群で 3.6%であった。最もよくみられた重篤な急性腎障害の原因は，いずれの投与群でも腎前性の血行動態（エンパグリフロジン群：1.4%，プラセボ群：1.8%）であった。重篤な急性腎障害のステージは，投与群間で同様であった。重篤な急性腎障害の発現割合は，部分集団を通してエンパグリフロジン群でプラセボ群よりおおむね低かった。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.2.2.7: 1　重篤な急性腎障害（その他の中央判定による有害事象）の発現状況（1245-0137 試験）－TS（全体集団）

| | Placebo | | Empa 10 mg | |
|---|---|---|---|---|
| | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| Number of participants | 3289 (100.0) | | 3292 (100.0) | |
| **Participants with serious acute kidney injury (adjudicated)** | 117 (3.6) | 1.98 | 93 (2.8) | 1.57 |
| **Cause** | | | | |
| Pre-renal haemodynamic | 58 (1.8) | 0.98 | 46 (1.4) | 0.77 |
| Hypovolaemia | 18 (0.5) | 0.30 | 22 (0.7) | 0.37 |
| Unknown | 21 (0.6) | 0.35 | 15 (0.5) | 0.25 |
| Nephrotoxic medication | 12 (0.4) | 0.20 | 4 (0.1) | 0.07 |
| Obstructive | 3 (0.1) | 0.05 | 9 (0.3) | 0.15 |
| Intrinsic renal disease | 9 (0.3) | 0.15 | 1 (<0.1) | 0.02 |
| **Stage** | | | | |
| Stage 1 (≥1.5 to <2× historical value[s]) | 49 (1.5) | 0.82 | 47 (1.4) | 0.79 |
| Stage 2 (≥2 to <3× historical value[s]) | 28 (0.9) | 0.47 | 26 (0.8) | 0.44 |
| Stage 3 (≥3× historical value[s] or renal replacement therapy initiation) | 45 (1.4) | 0.76 | 23 (0.7) | 0.38 |
| Unknown stage | 1 (<0.1) | 0.02 | 1 (<0.1) | 0.02 |
| Baseline eGFR <30 mL/min/1.73m² | 54/1149 (4.7) | 2.66 | 53/1128 (4.7) | 2.64 |
| Baseline eGFR 30 to <45 mL/min/1.73m² | 50/1455 (3.4) | 1.88 | 35/1466 (2.4) | 1.32 |
| Baseline eGFR ≥45 mL/min/1.73m² | 13/685 (1.9) | 1.07 | 5/698 (0.7) | 0.39 |
| Baseline UACR <30 mg/g | 15/663 (2.3) | 1.21 | 14/664 (2.1) | 1.17 |
| Baseline UACR 30 to ≤300 mg/g | 33/936 (3.5) | 1.97 | 32/926 (3.5) | 1.92 |
| Baseline UACR >300 mg/g | 69/1690 (4.1) | 2.32 | 47/1702 (2.8) | 1.53 |
| With diabetes | 73/1503 (4.9) | 2.69 | 65/1514 (4.3) | 2.37 |
| Without diabetes | 44/1786 (2.5) | 1.38 | 28/1778 (1.6) | 0.88 |
| With RAS-inhibitor | 94/2783 (3.4) | 1.86 | 78/2821 (2.8) | 1.52 |
| Without RAS-inhibitor | 23/506 (4.5) | 2.72 | 15/471 (3.2) | 1.91 |
| With diuretics at randomisation | 78/1452 (5.4) | 2.96 | 54/1358 (4.0) | 2.17 |
| Without diuretics at randomisation | 39/1837 (2.1) | 1.19 | 39/1934 (2.0) | 1.13 |

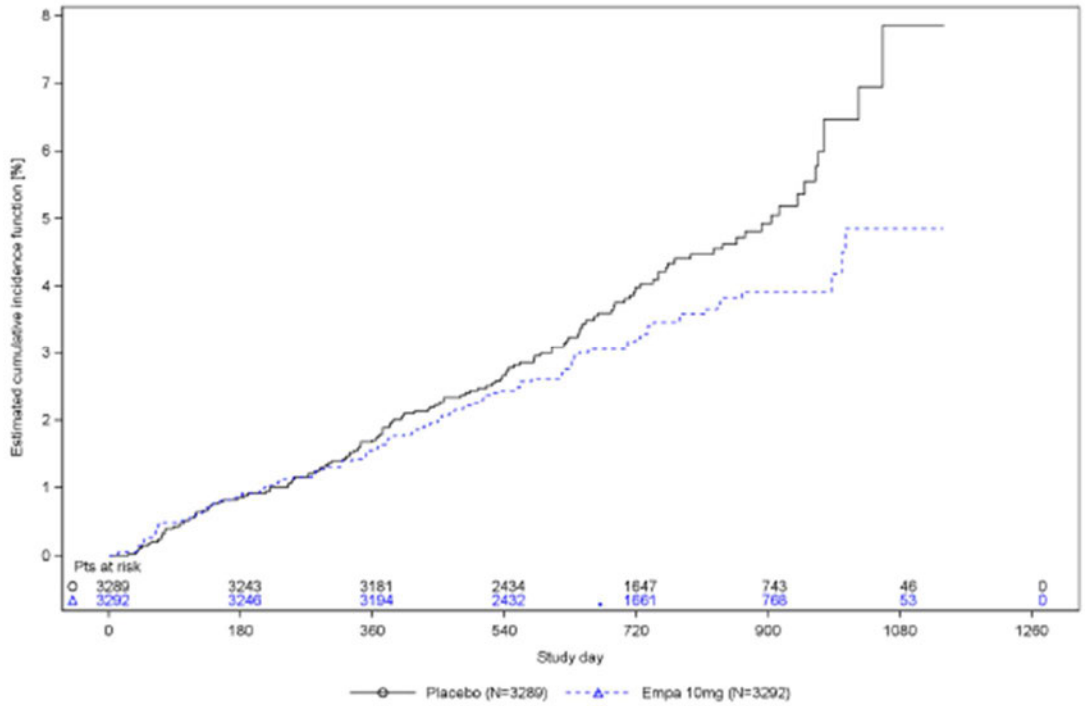
eGFR：推算糸球体濾過量，Empa：エンパグリフロジン，HbA1c：糖化ヘモグロビン，pt-yrs：人・年，KDIGO：Kidney Disease Improving Global Outcomes，RAS：レニン - アンジオテンシン系，UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比
中央判定により確定された又は否定されなかった事象をエンドポイント事象とする。
急性腎障害事象は，基本語リスト（user-defined）から選択された。
最終のフォローアップ来院後に事象の中央判定を継続しなかったため，最終のフォローアップ来院後の残存効果期間を考慮しなかった。
ステージの出典は 2012 KDIGO ガイダンスであり，血清クレアチニンの増加に基づく。
ベースラインの eGFR 及び UACR は，中央臨床検査機関の測定値に基づく（欠測の場合は実施医療機関の測定値を使用）。
ベースラインの糖尿病は，報告された既往歴，糖尿病関連有害事象，血糖降下薬の使用又はベースラインの HbA1c 値が 48 mmol/mol 以上に基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.4.5: 1～6，8～9

全体集団の重篤な急性腎障害事象（特定の有害事象［急性腎不全，狭域 SMQ］）の結果は，重篤な急性腎障害（中央判定による）と同様であった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.5.9: 1～8］。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1245-0137 試験の全体集団を対象に，急性腎障害（中央判定による）の重篤な有害事象の初回発現までの期間（全死因死亡を競合リスクとして考慮）を図 2.1.2.2.7: 1 に示す。

全体集団では，急性腎障害（中央判定による）の重篤な有害事象の初回発現までの期間の Cox 回帰に基づくプラセボ群に対するエンパグリフロジン群のハザード比は 0.78（95% CI：0.60～1.00）であった（RS，OC-AD）［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.1.1.4: 1］。急性腎障害（中央判定による）の重篤な有害事象の初回発現までの期間の推定累積発現率は，ランダム割付の 1 年後の少し前にエンパグリフロジン群とプラセボ群の間で乖離し始め，残りの試験期間を通して維持された。




Empa：エンパグリフロジン，OC-AD：治験薬の投与中止後のデータを含む観測例，Pts：患者
中央判定により確定された又は否定されなかった事象をエンドポイント事象とする。
急性腎障害事象は，基本語リスト（user-defined）から選択された。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Figure 15.3.1.1.1.4: 1

**図 2.1.2.2.7: 1　急性腎障害（中央判定による）の重篤な有害事象の初回発現までの期間（全死因死亡を競合リスクとして考慮）（1245-0137 試験）－RS（OC-AD）（全体集団）**

### 2.1.2.2.8　痛風（1245-0137 試験，全体集団）

本項では，以下の解析結果を示す。

- 特定の有害事象：痛風（user-defined）

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1245-0137 試験の全体集団での痛風の発現状況を表 2.1.2.2.8: 1 に示す。

全体集団では，痛風の発現割合は，エンパグリフロジン群で 8.2%，プラセボ群で 9.2%であった。重篤な痛風の発現割合は，エンパグリフロジン群で 0.2%，プラセボ群で 0.2%であった。治験薬の投与中止に至った痛風の発現割合は，エンパグリフロジン群で 1 名（0.1%未満）に発現し，プラセボ群では発現しなかった。

**表 2.1.2.2.8: 1　　痛風の発現状況（1245-0137 試験）－TS（全体集団）**

| | Placebo | | Empa 10 mg | |
|---|---|---|---|---|
| | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| Number of participants | 3289 (100.0) | | 3292 (100.0) | |
| Gout (user-defined) | 303 (9.2) | 5.38 | 270 (8.2) | 4.77 |
| Gout (user-defined), serious | 7 (0.2) | 0.12 | 8 (0.2) | 0.13 |
| Gout (user-defined), leading to discontinuation of trial treatment | 0 | 0 | 1 (<0.1) | 0.02 |

Empa：エンパグリフロジン，pt-yrs：人・年
痛風事象は，基本語リスト（user-defined）から選択された。
痛風について，非重篤有害事象を収集することを事前に規定した［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Section 9.7.1.3.4］。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.5.10: 1～3

### 2.1.2.2.9　　高カリウム血症（1245-0137 試験，全体集団）

本項では，以下の解析結果を示す。

- 特定の有害事象：高カリウム血症（user-defined）
- 安全性評価項目：高カリウム血症（user-defined）の重篤な有害事象の初回発現までの期間
- 安全性評価項目：観察期間の各来院時に測定したカリウムの値

1245-0137 試験の全体集団での高カリウム血症の発現状況を表 2.1.2.2.9: 1 に示す。

全体集団では，重篤な高カリウム血症の発現割合は，エンパグリフロジン群で 2.6%，プラセボ群で 2.9%であった。治験薬の投与中止に至った高カリウム血症は，エンパグリフロジン群及びプラセボ群で各 2 名（0.1%）に発現した。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.2.2.9: 1　高カリウム血症の発現状況（1245-0137 試験）－TS（全体集団）

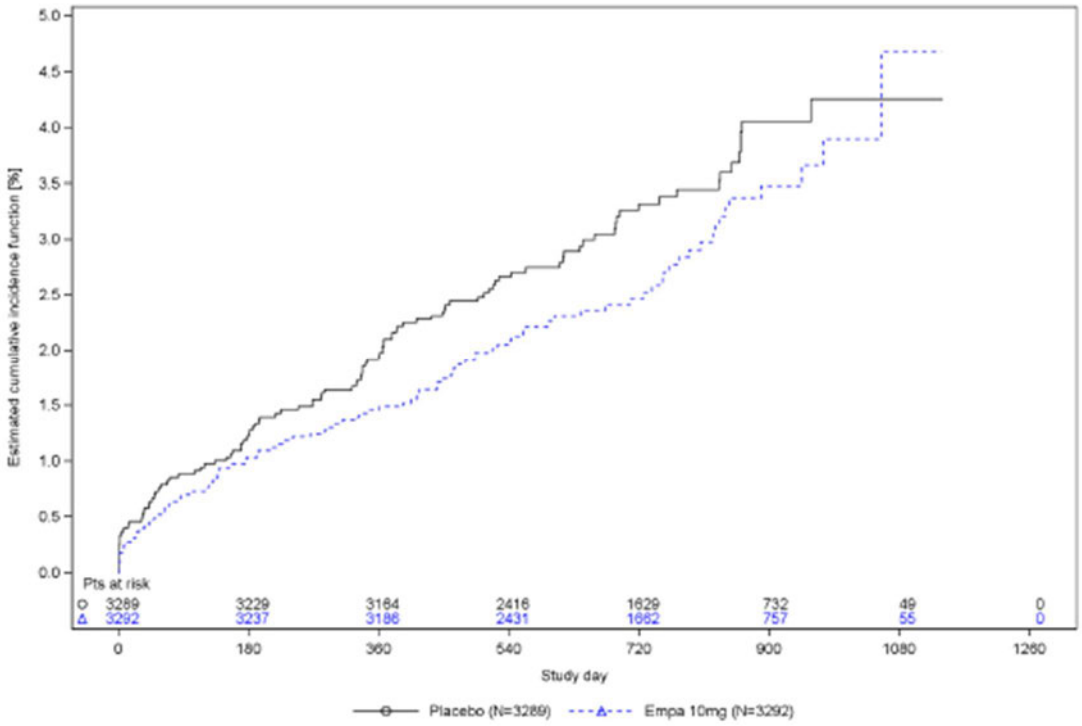
| MedDRA SOC<br>MedDRA PT | Placebo<br>N (%) | <br>Rate/100 pt-yrs | Empa 10 mg<br>N (%) | <br>Rate/100 pt-yrs |
|---|---|---|---|---|
| Number of participants | 3289 (100.0) | | 3292 (100.0) | |
| Serious hyperkalaemia (user-defined) | 96 (2.9) | 1.62 | 85 (2.6) | 1.43 |
| Investigations（臨床検査） | | | | |
| Blood potassium increased（血中カリウム増加） | 87 (2.6) | 1.47 | 76 (2.3) | 1.28 |
| Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害） | | | | |
| Hyperkalaemia（高カリウム血症） | 14 (0.4) | 0.23 | 14 (0.4) | 0.23 |
| Hyperkalaemia (user-defined), leading to discontinuation from trial medication | 2 (0.1) | 0.03 | 2 (0.1) | 0.03 |

Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年，SOC：器官別大分類
高カリウム血症事象は，基本語リスト（user-defined）から選択された。
MedDRA version：20.1
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.5.11: 1～2

1245-0137 試験の全体集団を対象に，高カリウム血症の重篤な有害事象の初回発現までの期間（全死因死亡を競合リスクとして考慮）を図 2.1.2.2.9: 1 に示す。

全体集団では，高カリウム血症の重篤な有害事象の初回発現までの期間の Cox 回帰に基づくプラセボ群に対するエンパグリフロジン群のハザード比は 0.83（95% CI：0.63～1.09）であった（RS, OC-AD）［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.1.1.3: 1］。高カリウム血症の重篤な有害事象の初回発現までの期間の推定累積発現率は，ランダム割付時にエンパグリフロジン群とプラセボ群の間で乖離し始めた。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



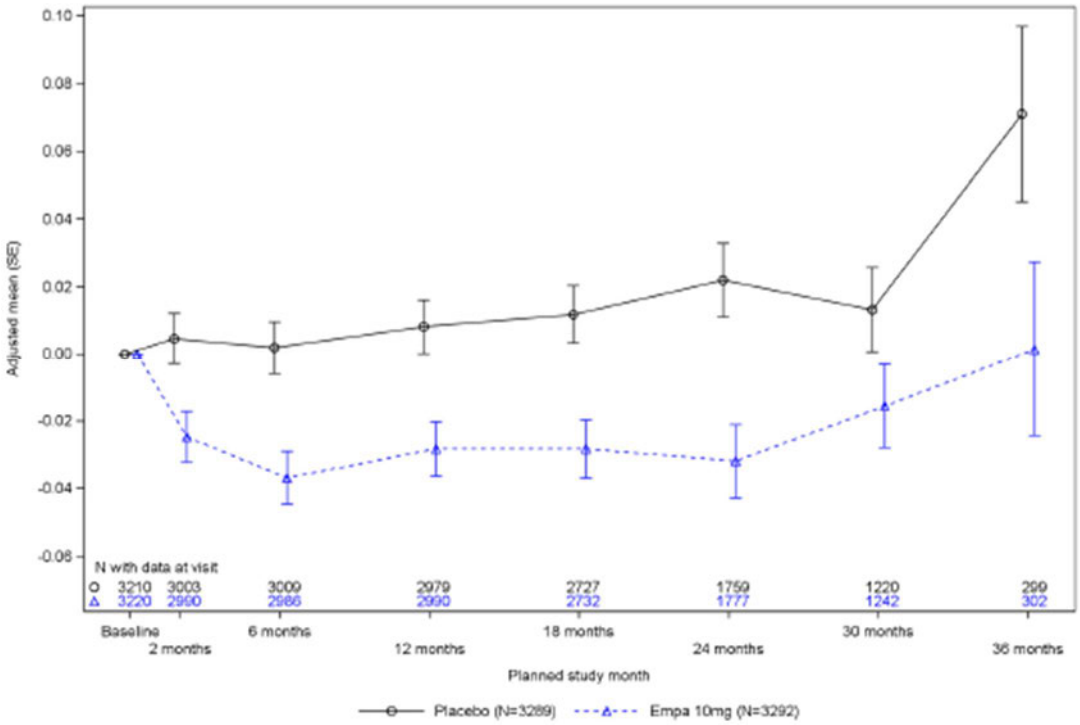

Empa：エンパグリフロジン，OC-AD：治験薬の投与中止後のデータを含む観測例，Pts：患者
高カリウム血症事象は，基本語リスト（user-defined）から選択された。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Figure 15.3.1.1.1.3: 1

**図 2.1.2.2.9: 1　高カリウム血症の重篤な有害事象の初回発現までの期間（全死因死亡を競合リスクとして考慮）（1245-0137 試験）－RS（OC-AD）（全体集団）**

1245-0137 試験の全体集団を対象に，カリウム（mmol/L）の混合反復測定効果モデル（MMRM）に基づくベースラインからの変化量の経時推移を図 2.1.2.2.9: 2 に示す。

全体集団では，カリウム値のベースラインからの変化量は，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。来院ごとのカリウム値の変化量を［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.2.1.1: 1］（MMRM 解析）及び［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.2.1.1: 2］（記述統計量）に示した。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies




Empa：エンパグリフロジン，MMRM：混合反復測定効果モデル，OC-AD：治験薬の投与中止後のデータを含む観測例，SE：標準誤差
カリウムは，ベースライン，2 カ月後，観察期間の 6 カ月ごと及び最終のフォローアップ来院時に実施医療機関で測定された。
規定の来院時点で得られたデータを解析に含めた。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Figure 15.3.2.1.1: 1

**図 2.1.2.2.9: 2　　カリウム（mmol/L）のベースラインからの変化量の経時推移，MMRM（1245-0137 試験）－RS（OC-AD）（全体集団）**

## 2.1.2.2.10　新型コロナウイルス感染症（1245-0137 試験，全体集団）

本項では，以下の解析結果を示す。

- 新型コロナウイルス感染症を発現した患者を対象とした有害事象の発現状況

1245-0137 試験の全体集団で，TS のうち新型コロナウイルス感染症を発現した患者を対象とした有害事象の発現状況を表 2.1.2.2.10: 1 に示す。

新型コロナウイルス感染症を発現した患者の解析には，Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2（SARS-CoV-2）検査陽性であったすべての患者から得られたデータを含めた。全体集団のこれらの患者では，事象の発現割合に投与群間で重要な不均衡はみられなかった。TS のうち新型コロナウイルス感染症を発現した患者を対象とした器官別大分類及び基本語別の重篤な有害事象及び事前に規定した非重篤有害事象を［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.5.12: 2］に示した。治験終了までの死亡に至った新型コロナウイルス感染症の発現割合は，エンパグリフロジン群で 0.5%（18 名），プラセボ群で 0.7%（22 名）であった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.1: 10］。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.2.2.10: 1　有害事象の発現状況（1245-0137 試験）－TS のうち新型コロナウイルス感染症を発現した患者（全体集団）

| | Placebo<br>N (%) | Empa 10 mg<br>N (%) |
|---|---|---|
| Number of participants with COVID-19 events | 110 (100.0) | 104 (100.0) |
| Participants with any serious and prespecified non-serious AEs | 110 (100.0) | 104 (100.0) |
| SAEs[1)] | 110 (100.0) | 104 (100.0) |
| Results in death | 16 (14.5) | 10 (9.6) |
| Is life-threatening | 2 (1.8) | 2 (1.9) |
| Persist or significant disability/incapacity | 2 (1.8) | 1 (1.0) |
| Requires or prolongs hospitalisation | 56 (50.9) | 60 (57.7) |
| Other medically important serious event | 48 (43.6) | 42 (40.4) |

AE：有害事象，COVID-19：Coronavirus Disease 2019，Empa：エンパグリフロジン，SAE：重篤な有害事象
重篤な有害事象及び事前に規定した非重篤有害事象。
新型コロナウイルス感染症の有害事象の初回発現日 7 日前から治験薬投与中（on treatment）の期間終了までに発現した有害事象を含めた。
1)　重篤性の基準を満たす理由は 1 つのみ選択可能としており，すべての死亡に至った有害事象で「Results in death」という重篤性の基準が選択されたわけではない。治験終了までの死亡に至った新型コロナウイルス感染症の発現割合は，エンパグリフロジン群で 0.5%（18 名），プラセボ群で 0.7%（22 名）であった。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.1: 10，15.3.1.2.5.12: 1

### 2.1.2.3　その他の中央判定による有害事象（1245-0137 試験，全体集団）

1245-0137 試験の全体集団でのその他の中央判定による有害事象の要約を表 2.1.2.3: 1 に示し，詳細な結果を 2.1.2.3.1～2.1.2.3.4 項に示した。また，最終のフォローアップ来院時までの有効性の解析について，判定された全死因死亡までの期間は［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Section 11.1.2］及び［CTD 2.7.3_2.1.1.2.1.1 項］，判定された主要心血管イベントの初回発現までの期間は［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Section 11.1.3.3］及び［CTD 2.7.3_2.1.1.4.3 項］，判定された心不全による入院の初回発現までの期間は［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Section 11.1.3.4］及び［CTD 2.7.3_2.1.1.4.4 項］を参照のこと。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.2.3: 1　その他の中央判定による有害事象の要約（1245-0137 試験）－TS（全体集団）

| | Placebo | | Empa 10 mg | |
|---|---|---|---|---|
| | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| Number of participants | 3289 (100.0) | | 3292 (100.0) | |
| Fatal AEs | 135 (4.1) | 2.26 | 126 (3.8) | 2.10 |
| Fatal AEs up to final follow−up visit | 169 (5.1) | 2.62 | 148 (4.5) | 2.29 |
| HHF | 92 (2.8) | 1.56 | 69 (2.1) | 1.16 |
| MI | 37 (1.1) | 0.62 | 45 (1.4) | 0.76 |
| Stroke | 47 (1.4) | 0.79 | 44 (1.3) | 0.74 |

AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン，HHF：心不全による入院，MI：心筋梗塞，pt-yrs：人・年
中央判定により確定された又は否定されなかった事象をエンドポイント事象とする。
心不全，心筋梗塞及び脳卒中事象は，基本語リスト（user-defined）から選択された。
最終のフォローアップ来院後に事象の中央判定を継続しなかったため，最終のフォローアップ来院後の残存効果期間を考慮しなかった。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.4.1: 1～2，15.3.1.2.4.2: 1，15.3.1.2.4.3: 1，15.3.1.2.4.4: 1

### 2.1.2.3.1　死亡に至った有害事象（1245-0137 試験，全体集団）

1245-0137 試験の全体集団での事前に規定したカテゴリー別の死亡に至った有害事象の発現状況を表 2.1.2.3.1: 1 に示す。

全体集団では，治験薬投与中の死亡に至った有害事象の発現割合は，エンパグリフロジン群で 3.8%，プラセボ群で 4.1%であった。最終のフォローアップ来院時までの死亡に至った有害事象の発現割合は，エンパグリフロジン群で 4.5%，プラセボ群で 5.1%であった。詳細を表 2.1.2.3.1: 1 及び［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.4.1: 1～3］に示した。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.2.3.1: 1　事前に規定したカテゴリー別の死亡に至った有害事象の発現状況（1245-0137 試験）－TS（全体集団）

| Main death category<br>Sub-category | Placebo<br>N (%) | <br>Rate/100 pt-yrs | Empa 10 mg<br>N (%) | <br>Rate/100 pt-yrs |
|---|---|---|---|---|
| Number of participants | 3289 (100.0) | | 3292 (100.0) | |
| Participants with fatal AEs (adjudicated) | 135 (4.1) | 2.26 | 126 (3.8) | 2.10 |
| Cardiovascular cause | 60 (1.8) | | 52 (1.6) | |
| Coronary heart disease | 10 (0.3) | | 11 (0.3) | |
| Other cardiac disease | 30 (0.9) | | 20 (0.6) | |
| Stroke | 6 (0.2) | | 9 (0.3) | |
| Other cardiovascular | 5 (0.2) | | 2 (0.1) | |
| Presumed cardiovascular | 9 (0.3) | | 10 (0.3) | |
| Non-cardiovascular cause | 75 (2.3) | | 74 (2.2) | |
| Renal | 3 (0.1) | | 3 (0.1) | |
| Infection | 39 (1.2) | | 35 (1.1) | |
| Cancer | 18 (0.5) | | 21 (0.6) | |
| Other medical | 11 (0.3) | | 12 (0.4) | |
| Non-medical | 4 (0.1) | | 3 (0.1) | |
| Participants with fatal AEs (adjudicated), up to final follow-up visit | 169 (5.1) | 2.62 | 148 (4.5) | 2.29 |

AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン，pt-yrs：人・年
中央判定により確定された又は否定されなかった事象をエンドポイント事象とする。
最終のフォローアップ来院後に事象の中央判定を継続しなかったため，最終のフォローアップ来院後の残存効果期間を考慮しなかった。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.4.1: 1～3

### 2.1.2.3.2　心不全による入院（1245-0137 試験，全体集団）

1245-0137 試験の全体集団での心不全による入院の発現状況を表 2.1.2.3.2: 1 に示す。

全体集団では，治験薬投与中の心不全による入院の発現割合は，エンパグリフロジン群で 2.1%，プラセボ群で 2.8%であった。中央判定された心不全の原因別の結果を表 2.1.2.3.2: 1 に示した。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.2.3.2: 1　心不全による入院の発現状況（1245-0137 試験）－TS（全体集団）

| MedDRA PT | Placebo | | Empa 10 mg | |
|---|---|---|---|---|
| | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| Number of participants | 3289 (100.0) | | 3292 (100.0) | |
| Participants with HHF (adjudicated) | 92 (2.8) | 1.56 | 69 (2.1) | 1.16 |
| Cardiac failure（心不全） | 43 (1.3) | 0.72 | 39 (1.2) | 0.65 |
| Ischaemic cardiomyopathy（虚血性心筋症） | 43 (1.3) | 0.72 | 28 (0.9) | 0.47 |
| Hypertensive cardiomyopathy（高血圧性心筋症） | 10 (0.3) | 0.17 | 5 (0.2) | 0.08 |

Empa：エンパグリフロジン，HHF：心不全による入院，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年
中央判定により確定された又は否定されなかった事象をエンドポイント事象とする。
心不全事象は，基本語リスト（user-defined）から選択された。
最終のフォローアップ来院後に事象の中央判定を継続しなかったため，最終のフォローアップ来院後の残存効果期間を考慮しなかった。
MedDRA version：20.1
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.4.2: 1

### 2.1.2.3.3　心筋梗塞（1245-0137 試験，全体集団）

1245-0137 試験の全体集団での心筋梗塞の発現状況を表 2.1.2.3.3: 1 に示す。

全体集団では，治験薬投与中に発現した中央判定による心筋梗塞の発現割合は，エンパグリフロジン群で 1.4%，プラセボ群で 1.1%であった。最終のフォローアップ来院時までの中央判定による心筋梗塞は，エンパグリフロジン群で 49 名（1.5%），プラセボ群で 44 名（1.3%）にみられた［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.4.3: 2］。サブグループ解析では，特定の部分集団で心筋梗塞の発現割合が高いという傾向は認められなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Section 15.3.1.2.2.2］。

表 2.1.2.3.3: 1　心筋梗塞の発現状況（1245-0137 試験）－TS（全体集団）

| MedDRA PT | Placebo | | Empa 10 mg | |
|---|---|---|---|---|
| | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| Number of participants | 3289 (100.0) | | 3292 (100.0) | |
| Participants with myocardial infarction (adjudicated) | 37 (1.1) | 0.62 | 45 (1.4) | 0.76 |
| Myocardial infarction（心筋梗塞） | 31 (0.9) | 0.52 | 39 (1.2) | 0.65 |
| Acute myocardial infarction（急性心筋梗塞） | 5 (0.2) | 0.08 | 6 (0.2) | 0.10 |
| Post procedural myocardial infarction（処置後心筋梗塞） | 1 (<0.1) | 0.02 | 0 | 0 |

Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年
中央判定により確定された又は否定されなかった事象をエンドポイント事象とする。
心筋梗塞事象は，基本語リスト（user-defined）から選択された。
最終のフォローアップ来院後に事象の中央判定を継続しなかったため，最終のフォローアップ来院後の残存効果期間を考慮しなかった。
MedDRA version：20.1
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.4.3: 1

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

#### 2.1.2.3.4 脳卒中（1245-0137 試験，全体集団）

1245-0137 試験の全体集団での脳卒中の発現状況を表 2.1.2.3.4: 1 に示す。

全体集団では, 脳卒中の全体的な発現割合は, エンパグリフロジン群で 1.3%, プラセボ群で 1.4%であった。脳卒中のサブタイプ別の結果を表 2.1.2.3.4: 1 に示した。

表 2.1.2.3.4: 1 脳卒中の発現状況（1245-0137 試験）－TS（全体集団）

| MedDRA PT | Placebo | | Empa 10 mg | |
|---|---|---|---|---|
| | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| Number of participants | 3289 (100.0) | | 3292 (100.0) | |
| Participants with stroke (adjudicated) | 47 (1.4) | 0.79 | 44 (1.3) | 0.74 |
| Ischaemic stroke（虚血性脳卒中） | 34 (1.0) | 0.57 | 29 (0.9) | 0.48 |
| Haemorrhagic stroke（出血性卒中） | 6 (0.2) | 0.10 | 10 (0.3) | 0.17 |
| Cerebral infarction（脳梗塞） | 3 (0.1) | 0.05 | 2 (0.1) | 0.03 |
| Cerebellar infarction（小脳梗塞） | 2 (0.1) | 0.03 | 1 (<0.1) | 0.02 |
| Basal ganglia infarction（大脳基底核梗塞） | 0 | 0 | 1 (<0.1) | 0.02 |
| Brain stem infarction（脳幹梗塞） | 0 | 0 | 1 (<0.1) | 0.02 |
| Basilar artery thrombosis（脳底動脈血栓症） | 1 (<0.1) | 0.02 | 0 | 0 |
| Lacunar infarction（ラクナ梗塞） | 1 (<0.1) | 0.02 | 0 | 0 |

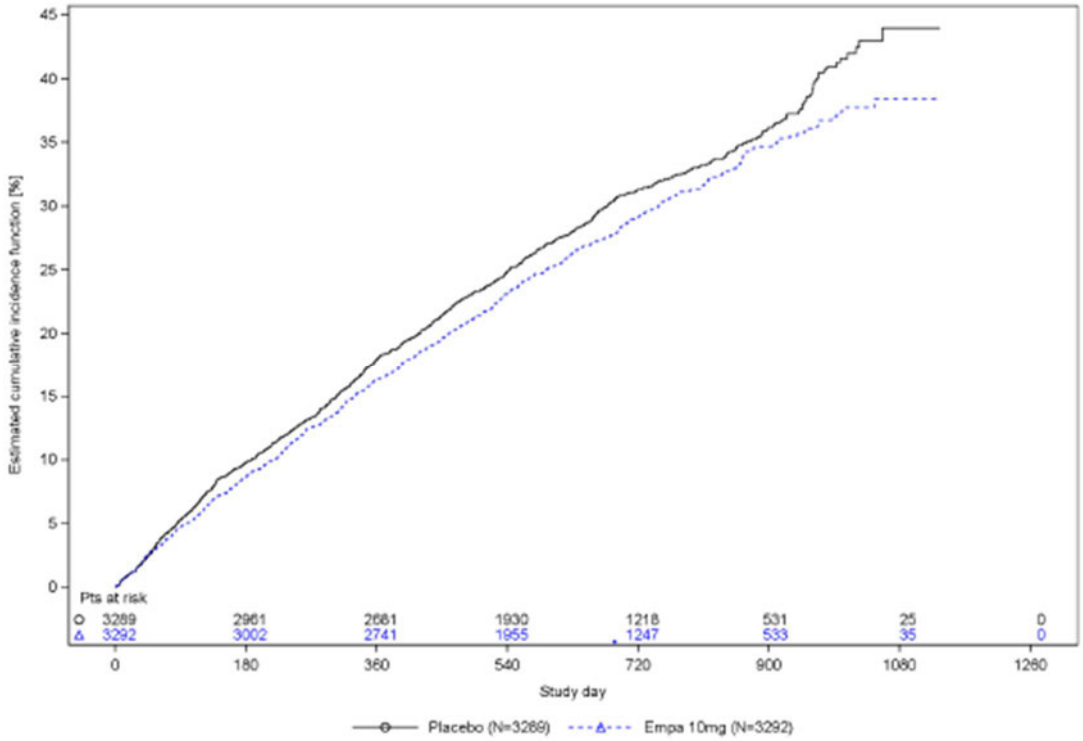
Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年
中央判定により確定された又は否定されなかった事象をエンドポイント事象とする。
脳卒中事象は，基本語リスト（user-defined）から選択された。
最終のフォローアップ来院後に事象の中央判定を継続しなかったため，最終のフォローアップ来院後の残存効果期間を考慮しなかった。
MedDRA version：20.1
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.4.4: 1

### 2.1.2.4 その他の安全性評価項目（1245-0137 試験，全体集団）

#### 2.1.2.4.1 初回入院までの期間（1245-0137 試験，全体集団）

1245-0137 試験の全体集団では，初回入院までの期間の Cox 回帰に基づくプラセボ群に対するエンパグリフロジン群のハザード比は 0.91（95% CI：0.83～0.99）であった（RS，OC-AD）［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.1.4: 1］。初回入院までの期間の推定累積発現率を図 2.1.2.4.1: 1 に示す。また，主要な器官別大分類別の解析のフォレストプロットを［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Figure 15.3.1.1.4: 2］に示した。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies




Empa：エンパグリフロジン，OC-AD：治験薬の投与中止後のデータを含む観測例，Pts：患者
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Figure 15.3.1.1.4: 1

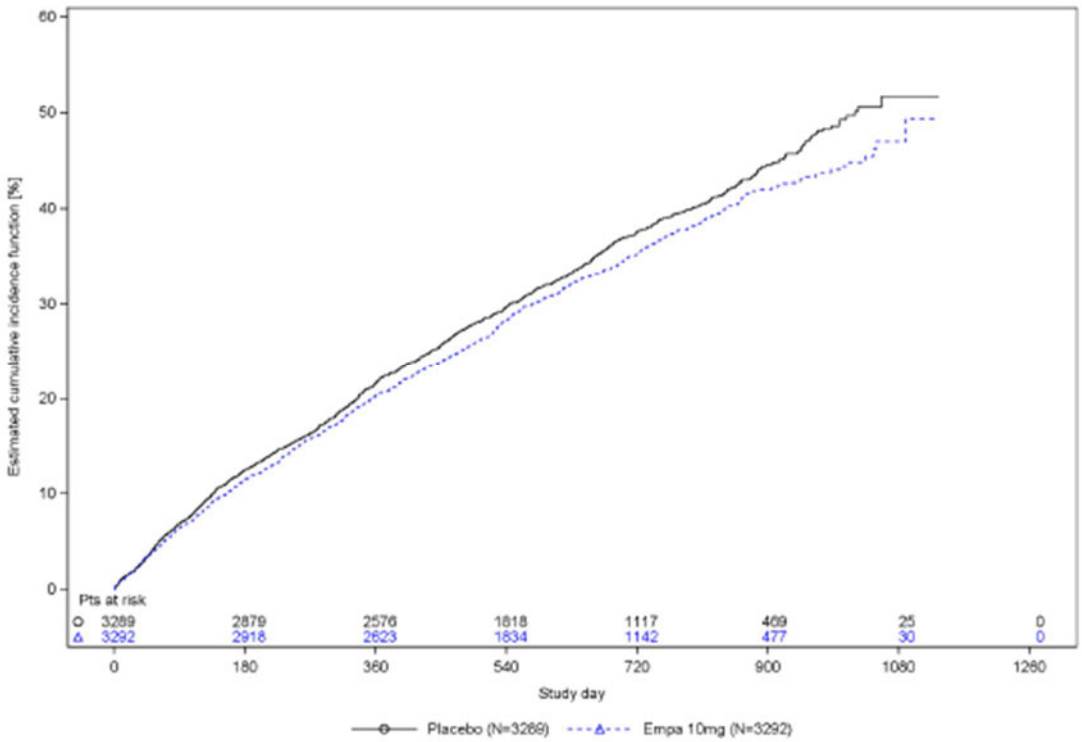
**図 2.1.2.4.1: 1　　初回入院までの期間の推定累積発現関数（全死因死亡を競合リスクとして考慮）（1245-0137 試験）－RS（OC-AD）（全体集団）**

1245-0137 試験では，全原因入院（初回及び再発）の発現までの期間を有効性の重要な副次評価項目とした。本評価項目について，Joint Frailty モデルを用いて解析し，全体集団の結果を［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Section 11.1.2.3］及び［CTD 2.7.3_2.1.1.2.3 項］に示した。

### 2.1.2.4.2　　重篤な有害事象の初回発現までの期間（1245-0137 試験，全体集団）

1245-0137 試験の全体集団では，重篤な有害事象の初回発現までの期間の Cox 回帰に基づくプラセボ群に対するエンパグリフロジン群のハザード比は 0.92（95% CI：0.85～1.00）であった（RS，OC-AD）［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.1.5: 1］。重篤な有害事象の初回発現までの期間の推定累積発現率を図 2.1.2.4.2: 1 に示す。また，主要な器官別大分類別の解析のフォレストプロットを［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Figure 15.3.1.1.5: 2］に，高位グループ語別の解析のフォレストプロットを［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Figure 15.3.1.1.5: 3］に示した。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies




Empa：エンパグリフロジン，OC-AD：治験薬の投与中止後のデータを含む観測例，Pts：患者
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Figure 15.3.1.1.5: 1

図 2.1.2.4.2: 1　　重篤な有害事象の初回発現までの期間の推定累積発現関数（全死因死亡を競合リスクとして考慮）（1245-0137 試験）－RS（OC-AD）（全体集団）

### 2.1.2.4.3　　治験薬の中止（1245-0137 試験，全体集団）

1245-0137 試験の全体集団での治験薬の中止を全体及び中止理由別に表 2.1.2.4.3: 1 に示す。

全体集団では，治験薬の中止（安全性評価項目として解析）の発現割合は，エンパグリフロジン群（22.9%）でプラセボ群（25.7%）より低かった。治験薬の中止の大部分は，有害事象以外の理由によるものであった。

表 2.1.2.4.3: 1　　治験薬の中止，全体及び中止理由別（1245-0137 試験）－RS（全体集団）

| | Placebo N (%) | Empa 10 mg N (%) | Risk ratio vs. placebo (95% CI) |
|---|---|---|---|
| Number of participants | 3289 (100.0) | 3292 (100.0) | |
| Participants prematurely discontinuing study treatment | 844 (25.7) | 754 (22.9) | 0.893 (0.819, 0.972) |
| Discontinuation due to an SAE | 206 (6.3) | 178 (5.4) | 0.86 (0.71, 1.05) |
| Discontinuation due to a non-serious AE | 41 (1.2) | 58 (1.8) | 1.41 (0.95, 2.10) |
| Discontinuation due to other reasons | 597 (18.2) | 518 (15.7) | 0.867 (0.779, 0.965) |

AE：有害事象，CI：信頼区間，Empa：エンパグリフロジン，SAE：重篤な有害事象
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.3.5: 1～4

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

## 2.2 有害事象の解析（1245-0137 試験，日本人集団）

### 2.2.1 有害事象の要約（1245-0137 試験，日本人集団）

1245-0137 試験の日本人集団での有害事象の発現状況の要約を表 2.2.1: 1 に示す。

日本人集団では，有害事象の発現割合は，エンパグリフロジン群（37.7%）とプラセボ群（38.0%）で同程度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，エンパグリフロジン群（5.8%）とプラセボ群（4.8%）で同程度であった。治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判定された有害事象の発現割合は，エンパグリフロジン群で 3.8%，プラセボ群で 2.1%と低かった。重篤な有害事象の発現割合は，エンパグリフロジン群（30.1%）とプラセボ群（31.2%）で同程度であった。

表 2.2.1: 1 有害事象の要約（1245-0137 試験）－TS（日本人集団）

| Category of AEs | Placebo<br>N (%) | Empa 10 mg<br>N (%) |
|---|---|---|
| Number of participants | 292 (100.0) | 292 (100.0) |
| Participants with any serous and prespecified non-serious AEs | 111 (38.0) | 110 (37.7) |
| Investigator-defined drug-related AEs | 6 (2.1) | 11 (3.8) |
| AEs leading to discontinuation of study medication | 14 (4.8) | 17 (5.8) |
| Participants with SAEs[1)] | 91 (31.2) | 88 (30.1) |
| Results in death | 1 (0.3) | 2 (0.7) |
| Is life threatening | 4 (1.4) | 2 (0.7) |
| Persistent or significant disability/incapacity | 2 (0.7) | 0 |
| Requires or prolongs hospitalisation | 76 (26.0) | 74 (25.3) |
| Congenital anomaly or birth defect | 0 | 0 |
| Other medically important serious event[2)] | 38 (13.0) | 28 (9.6) |

AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン，SAE：重篤な有害事象
重篤な有害事象及び事前に規定した非重篤有害事象。
1) 重篤性の基準を満たす理由は 1 つのみ選択可能としており，すべての死亡に至った有害事象で「Results in death」という重篤性の基準が選択されたわけではない。死亡に至った有害事象の発現割合は，エンパグリフロジン群で 1.4%（4 名），プラセボ群で 1.7%（5 名）であった。
2) 定義は［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Section 9.5.3.2.1］を参照。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.2.1.1，9

また，日本人集団では，事前に規定した有害事象に加えて，すべての非重篤有害事象を収集した。すべての非重篤有害事象を含む有害事象の発現割合は，エンパグリフロジン群（68.5%［200/292 名］）とプラセボ群（68.5%［200/292 名］）で同じであった。治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判定された有害事象の発現割合は，プラセボ群（3.4%［10 名］）と比較してエンパグリフロジン群（10.6%［31 名］）で高かった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.6.1.1.1］。

#### 2.2.1.1 比較的よくみられる有害事象（1245-0137 試験，日本人集団）

1245-0137 試験の日本人集団で，基本語でいずれかの投与群の発現割合が 2%超の有害事象の発現状況を器官別大分類及び基本語別に表 2.2.1.1: 1 に示す。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

日本人集団で最もよくみられた有害事象は，器官別大分類で「外科および内科処置」（エンパグリフロジン群：10.3%，プラセボ群：16.8%，以下同順）であり，次いで「代謝および栄養障害」（6.2%，6.2%），「臨床検査」（4.1%，6.5%）及び「心臓障害」（3.1%，4.8%）であった。基本語では，いずれかの群で 3.0%以上の患者にみられた有害事象は，低血糖（3.1%，2.1%）及び白内障手術（2.7%，5.1%），動静脈シャント手術（1.4%，3.1%），血中クレアチニン増加（1.0%，3.1%）であった。

**表 2.2.1.1: 1　比較的よくみられた有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 2%超）の器官別大分類及び基本語別の発現状況（1245-0137 試験）－TS（日本人集団）**

| MedDRA SOC<br>MedDRA PT | Placebo<br>N (%) | <br>Rate/100 pt-yrs | Empa 10 mg<br>N (%) | <br>Rate/100 pt-yrs |
|---|---|---|---|---|
| Number of participants | 292 (100.0) | | 292 (100.0) | |
| Participants with any serious and prespecified non-serious AEs | 111 (38.0) | 23.46 | 110 (37.7) | 24.26 |
| Surgical and medical procedures（外科および内科処置） | 49 (16.8) | 8.85 | 30 (10.3) | 5.55 |
| Cataract operation（白内障手術） | 15 (5.1) | 2.58 | 8 (2.7) | 1.43 |
| Arteriovenous shunt operation（動静脈シャント手術） | 9 (3.1) | 1.53 | 4 (1.4) | 0.70 |
| Intestinal polypectomy（腸ポリープ切除） | 6 (2.1) | 1.02 | 3 (1.0) | 0.53 |
| Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害） | 18 (6.2) | 3.13 | 18 (6.2) | 3.31 |
| Hypoglycaemia（低血糖） | 6 (2.1) | 1.02 | 9 (3.1) | 1.61 |
| Dehydration（脱水） | 5 (1.7) | 0.85 | 6 (2.1) | 1.07 |
| Investigations（臨床検査） | 19 (6.5) | 3.28 | 12 (4.1) | 2.15 |
| Blood creatinine increased（血中クレアチニン増加） | 9 (3.1) | 1.52 | 3 (1.0) | 0.53 |
| Cardiac disorders（心臓障害） | 14 (4.8) | 2.38 | 9 (3.1) | 1.61 |
| Cardiac failure（心不全） | 7 (2.4) | 1.18 | 3 (1.0) | 0.53 |

AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年，SOC：器官別大分類
重篤な有害事象及び事前に規定した非重篤有害事象。
中央判定された場合，判定結果の基本語を示した。
MedDRA version：20.1
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.2.1.3

1245-0137 試験の日本人集団で, すべての非重篤有害事象を含む有害事象で最もよくみられたものは，器官別大分類で「感染症および寄生虫症」（エンパグリフロジン群：22.3%［65/292 名］，プラセボ群：19.2%［56/292 名］，以下同順）であり，次いで「胃腸障害」（13.0%［38 名］，19.2%［56 名］）及び「外科および内科処置」（10.3%［30 名］，17.5%［51 名］）であった。基本語では, いずれかの群で 3.0%以上の患者にみられた有害事象は, 疼痛（4.1%［12 名］, 4.5%［13 名］），背部痛（4.1%［12 名］，4.1%［12 名］），発熱（3.8%［11 名］，3.8%［11 名］），高カリウム血症（3.4%［10 名］，3.1%［9 名］），下痢（3.4%［10 名］，1.7%［5 名］），低血糖（3.1%［9

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

名］，2.1%［6 名］），上気道感染（2.4％［7 名］，3.4%［10 名］），白内障手術（2.7%［8 名］，5.1%［15 名］），浮腫（1.7%［5 名］，3.8%［11 名］），便秘（1.4%［4 名］，4.8%［14 名］），腎性貧血（1.4%［4 名］，4.1%［12 名］），血中クレアチニン増加（1.4%［4 名］，3.8%［11 名］），動静脈シャント手術（1.4%［4 名］，3.1%［9 名］）及び腹痛（1.0%［3 名］，3.1%［9 名］）であった。［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.6.1.1.4］。

治験薬と因果関係ありの有害事象

1245-0137 試験の日本人集団では，治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判定された有害事象の発現割合は，エンパグリフロジン群で 3.8%（11/292 名），プラセボ群で 2.1%（6/292 名）であった。治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判定された有害事象で，プラセボ群と比較してエンパグリフロジン群で発現例数が 2 名以上多かったものは，器官別大分類で「一般・全身障害および投与部位の状態」（エンパグリフロジン群：0.7%［2 名］，プラセボ群：0%，以下同順）及び「皮膚および皮下組織障害」（0.7%［2 名］，0%）であった。基本語では，いずれかの投与群で 2 名以上に発現したものは，低血糖（1.0%［3 名］，0.7%［2 名］），口渇（0.7%［2 名］，0%）のみであった。治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判定されたすべての有害事象は［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.2.1.4］に示した。

1245-0137 試験の日本人集団で，すべての非重篤有害事象を含む治験薬と因果関係ありの有害事象では，治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判定された有害事象の発現割合は，プラセボ群（3.4%［10/292 名］）と比較してエンパグリフロジン群（10.6%［31/292 名］）で高かった。治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判定された有害事象で，いずれかの投与群で 3 名以上に発現したものは，器官別大分類で「腎および尿路障害」（エンパグリフロジン群：2.4%［7 名］，プラセボ群：0.7%［2 名］，以下同順），「一般・全身障害および投与部位の状態」（2.1%［6 名］，0.0%），「感染症および寄生虫症」（2.1%［6 名］，0.3%［1 名］），「皮膚および皮下組織障害」（1.7%［5 名］，0.0%），「代謝および栄養障害」（1.4%［4 名］，1.0%［3 名］）及び「神経系障害」（1.0%［3 名］，0.3%［1 名］）であった。基本語では，いずれかの投与群で 3 名以上に発現したものは，口渇（エンパグリフロジン群：1.7%［5 名］，プラセボ群：0%），多尿（1.4%［4 名］，0.3%［1 名］）及び低血糖（1.0%［3 名］，0.7%［2 名］）であった。治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判定されたすべての有害事象（すべての非重篤有害事象を含む）は［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.6.1.1.3］に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象

1245-0137 試験の日本人集団で，治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語で，いずれかの投与群で 2 名以上に発現）の発現状況を器官別大分類及び基本語別に表 2.2.1.1: 2 に示す。

日本人集団では，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，エンパグリフロジン群で 5.8%，プラセボ群で 4.8%であった。基本語でよくみられた治験薬の投与中止に至った有害事象は，

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

口渇（エンパグリフロジン群：0.7%，プラセボ群：0.0%，以下同順），虚血性脳卒中（0.7%，0.0%）及び末期腎疾患（0.3%，0.7%）であった。

**表 2.2.1.1: 2　治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語で，いずれかの投与群で 2 名以上に発現）の器官別大分類及び基本語別の発現状況（1245-0137 試験）－TS（日本人集団）**

| MedDRA SOC<br>MedDRA PT | Placebo<br>N (%) | <br>Rate/100 pt-yrs | Empa 10 mg<br>N (%) | <br>Rate/100 pt-yrs |
|---|---|---|---|---|
| Number of participants | 292 (100.0) | | 292 (100.0) | |
| Total with AEs leading to discontinuation | 14 (4.8) | 2.35 | 17 (5.8) | 2.99 |
| General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態） | 1 (0.3) | 0.17 | 4 (1.4) | 0.70 |
| Thirst（口渇） | 0 | 0 | 2 (0.7) | 0.35 |
| Renal and urinary disorders（腎および尿路障害） | 3 (1.0) | 0.50 | 1 (0.3) | 0.18 |
| End stage renal disease（末期腎疾患） | 2 (0.7) | 0.34 | 1 (0.3) | 0.18 |
| Nervous system disorders（神経系障害） | 1 (0.3) | 0.17 | 3 (1.0) | 0.53 |
| Ischaemic stroke（虚血性脳卒中） | 0 | 0 | 2 (0.7) | 0.35 |

AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年，SOC：器官別大分類
治験薬の投与中止に至ったすべての重篤及び非重篤有害事象を収集した［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Section 9.7.1.3.4］。
中央判定された場合，判定結果の基本語を示した。
MedDRA version：20.1
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.2.1.8

### 2.2.1.2　死亡及びその他の重篤な有害事象（1245-0137 試験，日本人集団）

1245-0137 試験の日本人集団で，重篤な有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 1%超）の発現状況を器官別大分類及び基本語別に表 2.2.1.2: 1 に示す。

日本人集団では，重篤な有害事象の全体的な発現割合は，エンパグリフロジン群（30.1%）とプラセボ群（31.2%）で同程度であった。器官別大分類でよくみられた重篤な有害事象は「外科および内科処置」（エンパグリフロジン群：10.3%，プラセボ群：16.8%，以下同順）及び「臨床検査」（3.8%，6.5%）であった。基本語でよくみられた重篤な有害事象は白内障手術（2.7%，5.1%），動静脈シャント手術（1.4%，3.1%），血中クレアチニン増加（1.0%，3.1%）及び心不全（1.0%，2.4%）であった。治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判定された重篤な有害事象の発現割合は，エンパグリフロジン群で 0.3%，プラセボ群で 1.0%であった。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.2.1.2: 1　重篤な有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 1%超）の器官別大分類及び基本語別の発現状況（1245-0137 試験）－TS（日本人集団）

| MedDRA SOC<br>MedDRA PT | Placebo<br>N (%) | <br>Rate/100 pt-yrs | Empa 10 mg<br>N (%) | <br>Rate/100 pt-yrs |
|---|---|---|---|---|
| Number of participants | 292 (100.0) | | 292 (100.0) | |
| Total with SAEs | 91 (31.2) | 18.34 | 88 (30.1) | 18.37 |
| Surgical and medical procedures（外科および内科処置） | 49 (16.8) | 8.85 | 30 (10.3) | 5.55 |
| Cataract operation（白内障手術） | 15 (5.1) | 2.58 | 8 (2.7) | 1.43 |
| Arteriovenous shunt operation（動静脈シャント手術） | 9 (3.1) | 1.53 | 4 (1.4) | 0.70 |
| Intestinal polypectomy（腸ポリープ切除） | 6 (2.1) | 1.02 | 3 (1.0) | 0.53 |
| Hospitalisation（入院） | 5 (1.7) | 0.85 | 0 | 0 |
| Investigations（臨床検査） | 19 (6.5) | 3.28 | 11 (3.8) | 1.97 |
| Blood creatinine increased（血中クレアチニン増加） | 9 (3.1) | 1.52 | 3 (1.0) | 0.53 |
| Catheterisation cardiac（心カテーテル検査） | 4 (1.4) | 0.67 | 1 (0.3) | 0.18 |
| Infections and infestations（感染症および寄生虫症） | 15 (5.1) | 2.57 | 15 (5.1) | 2.69 |
| Coronavirus infection（コロナウイルス感染） | 4 (1.4) | 0.67 | 3 (1.0) | 0.53 |
| Pneumonia（肺炎） | 4 (1.4) | 0.68 | 2 (0.7) | 0.35 |
| Cardiac disorders（心臓障害） | 14 (4.8) | 2.38 | 9 (3.1) | 1.61 |
| Cardiac failure（心不全） | 7 (2.4) | 1.18 | 3 (1.0) | 0.53 |
| Renal and urinary disorders（腎および尿路障害） | 9 (3.1) | 1.53 | 8 (2.7) | 1.41 |
| End stage renal disease（末期腎疾患） | 4 (1.4) | 0.67 | 5 (1.7) | 0.88 |
| Nervous system disorders（神経系障害） | 8 (2.7) | 1.36 | 7 (2.4) | 1.24 |
| Ischaemic stroke（虚血性脳卒中） | 4 (1.4) | 0.67 | 2 (0.7) | 0.35 |
| With investigator-defined drug-related SAEs | 3 (1.0) | 0.50 | 1 (0.3) | 0.18 |

Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年，SAE：重篤な有害事象，SOC：器官別大分類
中央判定された場合，判定結果の基本語を示した。
MedDRA version：20.1
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.2.1.5～6

1245-0137 試験の日本人集団での安全性評価項目である「重篤な有害事象の初回発現までの期間」の結果は，2.2.2.4.2 項に示した。

1245-0137 試験の日本人集団での中央判定による死亡に至った有害事象は，事前に規定したカテゴリー（心血管系，非心血管系）ごとに要約し，2.2.2.3.1 項に示した。

1245-0137 試験の日本人集団での死亡例及び重篤な有害事象の個別症例の詳細は，［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Section 15.4.3］を参照。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

### 2.2.2 本試験で特に検討した有害事象（1245-0137 試験，日本人集団）

1245-0137 試験の日本人集団での AESI 及び特定の有害事象の発現状況の要約を表 2.2.2: 1 に示す。

日本人集団では，肝障害（中央判定による）（エンパグリフロジン群 : 0.7%，プラセボ群 : 0.0%，以下同順），下肢切断（中央判定による）（0.7%，0.0%），痛風（user-defined）（1.4%，0.7%），高カリウム血症（user-defined）（0.3%，0.3%），重篤な尿路感染（狭域サブ BIcMQ）（0.3%，0.7%），体液量減少（狭域サブ BIcMQ）（2.4%，1.7%），症候性の脱水（user-defined）（2.1%，1.7%），重症低血糖（狭域 SMQ）（3.1%，2.1%），骨折（user-defined）（5.5%，4.5%），治験終了までの骨折（狭域 BIcMQ）（5.8%，4.8%），及び治験終了までの尿路系悪性腫瘍（広域サブ BIcMQ）（0.3%，0.0%）の発現割合は，エンパグリフロジン群とプラセボ群で同程度であった。ケトアシドーシス（中央判定による）及び重篤な性器感染（中央判定による）は，いずれの投与群でも発現しなかった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，いずれの AESI 及び特定の有害事象カテゴリーでも発現割合が低かった。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.2.2: 1　特に注目すべき有害事象（AESI）及び特定の有害事象の要約（1245-0137 試験）－TS（日本人集団）

| Category of AESIs and specific AEs | Placebo | | Empa 10 mg | |
|---|---|---|---|---|
| | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| Number of participants | 292 (100.0) | | 292 (100.0) | |
| Liver injury (adjudicated, AESI) | 0 | 0 | 2 (0.7) | 0.35 |
| Serious | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0.18 |
| Up to 30 days after treatment discontinuation | 0 | 0 | 2 (0.7) | 0.35 |
| Ketoacidosis (adjudicated, AESI) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Lower limb amputation (adjudicated, AESI) | 0 | 0 | 2 (0.7) | 0.35 |
| Leading to discontinuation | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Up to final follow up visit | 0 | 0 | 2 (0.7) | 0.33 |
| Gout (user-defined) | 2 (0.7) | 0.34 | 4 (1.4) | 0.71 |
| Serious | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Leading to discontinuation | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hyperkalaemia (user-defined) | | | | |
| Serious | 1 (0.3) | 0.17 | 1 (0.3) | 0.18 |
| Leading to discontinuation | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Serious urinary tract infection (narrow-sub BIcMQ) | 2 (0.7) | 0.34 | 1 (0.3) | 0.18 |
| Leading to discontinuation | 1 (0.3) | 0.17 | 1 (0.3) | 0.18 |
| Serious genital infection (adjudicated) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Volume depletion (narrow sub-BIcMQ) | 5 (1.7) | 0.85 | 7 (2.4) | 1.25 |
| Hypotension (narrow sub-BIcMQ, subset of volume depletion) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0.18 |
| Serious | 2 (0.7) | 0.34 | 3 (1.0) | 0.53 |
| Leading to discontinuation | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Symptomatic dehydration (user-defined) | 5 (1.7) | 0.85 | 6 (2.1) | 1.07 |
| Severe hypoglycaemic events (narrow SMQ) | 6 (2.1) | 1.02 | 9 (3.1) | 1.61 |
| Serious | 1 (0.3) | 0.17 | 1 (0.3) | 0.18 |
| Leading to discontinuation | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Bone fracture events (user-defined) | 13 (4.5) | 2.22 | 16 (5.5) | 2.89 |
| Serious | 6 (2.1) | 1.01 | 7 (2.4) | 1.24 |
| Leading to discontinuation | 1 (0.3) | 0.17 | 0 | 0 |
| Bone fracture events (narrow BIcMQ) up to trial completion | 14 (4.8) | 2.26 | 17 (5.8) | 2.81 |
| Urinary tract malignancy up to trial completion (broad sub-BIcMQ) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0.16 |

AE：有害事象，AESI：特に注目すべき有害事象，BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式，Empa：エンパグリフロジン，pt-yrs：人・年，SMQ：MedDRA 標準検索式
最終のフォローアップ来院後に事象の中央判定を継続しなかったため，最終のフォローアップ来院後の残存効果期間を考慮しなかった。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.2.3.1.1～3，4.3.1.2.3.2.1，4.3.1.2.3.3.1，3～4，4.3.1.2.4.6.1，4.3.1.2.5.3.1～3，4.3.1.2.5.4.6～7，4.3.1.2.5.6.1～3，5，4.3.1.2.5.7.2，4.3.1.2.5.8.1，4～6，13，4.3.1.2.5.10.1～3，4.3.1.2.5.11.1～2

## 2.2.2.1　特に注目すべき有害事象（AESI）（1245-0137 試験，日本人集団）

### 2.2.2.1.1　肝障害（1245-0137 試験，日本人集団）

本項では，以下の解析結果を示す。

- AESI：肝障害（中央判定による）

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

- 特定の有害事象：肝臓関連の有害事象（狭域サブ SMQ）
- 安全性評価項目：肝障害（中央判定による）AESI の初回発現までの期間
- 安全性評価項目：ALT 若しくは AST の基準値上限の 5 倍以上の増加，又は ALT 若しくは AST の基準値上限の 3 倍以上の増加かつビリルビンの基準値上限の 2 倍以上の増加（同一の血液サンプルで測定）

1245-0137 試験の日本人集団での肝障害（AESI，中央判定による）の発現状況を表 2.2.2.1.1: 1 に示す。

日本人集団では，肝障害（AESI，中央判定による）は，エンパグリフロジン群で 2 名（0.7%）に発現し，プラセボ群では発現しなかった。治験薬の投与中止後 30 日までにみられた肝障害も同様であった。重篤な肝障害は，エンパグリフロジン群で 1 名（0.3%）に発現した。

**表 2.2.2.1.1: 1　肝障害（AESI，中央判定による）の発現状況（1245-0137 試験）－TS（日本人集団）**

| Cause of liver injury | Placebo | | Empa 10 mg | |
|---|---|---|---|---|
| | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| Number of participants | 292 (100.0) | | 292 (100.0) | |
| Liver injury (adjudicated) | 0 | 0 | 2 (0.7) | 0.35 |
| Alcohol abuse | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0.18 |
| Hepatitis | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0.18 |
| Liver injury (adjudicated), up to 30 days after treatment discontinuation | 0 | 0 | 2 (0.7) | 0.35 |
| Liver injury (adjudicated), serious | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0.18 |
| Liver injury (adjudicated), serious, up to 30 days after treatment discontinuation | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0.18 |
| Fatal hepatobiliary disorders | 0 | 0 | 0 | 0 |
| With diabetes | 0/143 (0.0) | 0 | 1/124 (0.8) | 0.42 |
| Without diabetes | 0/149 (0.0) | 0 | 1/168 (0.6) | 0.31 |

AESI：特に注目すべき有害事象，Empa：エンパグリフロジン，HbA1c：糖化ヘモグロビン，pt-yrs：人・年
肝障害のすべての重篤な有害事象及び非重篤有害事象を収集した［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Section 9.7.1.3.4］。
中央判定により確定された又は否定されなかった事象をエンドポイント事象とする。
最終のフォローアップ来院後に事象の中央判定を継続しなかったため，最終のフォローアップ来院後の残存効果期間を考慮しなかった。
ベースラインの糖尿病は，報告された既往歴，糖尿病関連有害事象，血糖降下薬の使用又はベースラインの HbA1c 値が 48 mmol/mol 以上に基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.2.1.9，4.3.1.2.3.1.1～5

日本人集団では，死亡に至った肝障害は認められなかった（表 2.2.2.1.1: 1）。

日本人集団の肝臓関連の有害事象（特定の有害事象［狭域サブ SMQ］）の結果は，肝障害（AESI，中央判定による）と一致していた［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.2.5.1.1～5］。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

日本人集団では，肝障害（AESI，中央判定による）を発現した患者が少ないため，初回発現までの期間の Cox 回帰に基づくハザード比は算出されなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.1.2.1.1］。

1245-0137 試験の日本人集団を対象に，肝機能検査値の上昇がみられた患者の割合を表 2.2.2.1.1: 2 に示す。

日本人集団では，肝機能検査値の上昇はエンパグリフロジン群で 2 名（0.7%）にみられ，いずれも ALT 又は AST の基準値上限の 5 倍以上の増加であった。プラセボ群では肝機能検査値の上昇がみられなかった。

**表 2.2.2.1.1: 2　肝機能検査値の上昇がみられた患者（1245-0137 試験）－RS（OC-AD）（日本人集団）**

| Elevated liver enzymes criteria | Placebo<br>N (%) | Empa 10 mg<br>N (%) | Risk ratio vs. placebo (95% CI) |
|---|---|---|---|
| Number of participants | 292 (100.0) | 292 (100.0) | |
| ALT or AST ≥5× ULN | 0 | 2 (0.7) | NC. |
| ALT or AST value ≥3× ULN with bilirubin ≥2× ULN | 0 | 0 | NC. |

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，CI：信頼区間，Empa：エンパグリフロジン，NC.：Not calculated.，OC-AD：治験薬の投与中止後のデータを含む観測例，ULN：基準値上限
肝機能検査値は，ベースライン，2 カ月後，観察期間の 6 カ月ごと及び最終のフォローアップ来院時に実施医療機関で測定された。ビリルビンは，ALT 又は AST と同一の血液サンプルで測定することとした。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.2.1.2.1～2

### 2.2.2.1.2　ケトアシドーシス（1245-0137 試験，日本人集団）

本項では，以下の解析結果を示す。

- AESI：ケトアシドーシス（中央判定による）
- 特定の有害事象：ケトアシドーシスが疑われる事象（狭域 BIcMQ）

1245-0137 試験の日本人集団では，ケトアシドーシス（中央判定による）及びケトアシドーシスが疑われる事象（狭域 BIcMQ，特定の有害事象）の発現はなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.2.3.2.1，4.3.1.2.5.2.1］。

### 2.2.2.1.3　下肢切断（1245-0137 試験，日本人集団）

本項では，以下の解析結果を示す。

- AESI：下肢切断（中央判定による）
- 安全性評価項目：下肢切断（中央判定による）AESI の初回発現までの期間

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1245-0137 試験の日本人集団での下肢切断（AESI，中央判定による）の発現状況を表 2.2.2.1.3: 1 に示す。

日本人集団では，下肢切断（中央判定による）はエンパグリフロジン群の 2 名（足切断及び足指切断，各 1 名）に発現し，プラセボ群での発現はなかった。エンパグリフロジン群の 2 名に発現した下肢切断について以下に示す。

- 患者#900048391（エンパグリフロジン群，80 歳男性，糖尿病）は，糖尿病性壊疽と診断され，壊死領域の拡大が認められたことから，足切断に至った。治験担当医師より治験薬と糖尿病性壊疽及び足切断との因果関係は否定された。当該事象は中央判定により下肢切断と確定された。個別症例の詳細は［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Section 15.4.3］を参照。
- 患者#900047466（エンパグリフロジン群，67 歳男性，糖尿病非合併）は，物体が足背に落下し，左足に複数の骨折が認められ，緊急手術として足指切断を受けた。治験担当医師より治験薬と足指切断との因果関係は否定された。当該事象は中央判定により下肢切断と確定された。個別症例の詳細は［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Section 15.4.3］を参照。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.2.2.1.3: 1　下肢切断（AESI，中央判定による）の発現状況（1245-0137 試験）－TS（日本人集団）

| MedDRA PT<br>Level of amputation | Placebo<br>N (%) | <br>Rate/100 pt-yrs | Empa 10 mg<br>N (%) | <br>Rate/100 pt-yrs |
|---|---|---|---|---|
| Number of participants | 292 (100.0) | | 292 (100.0) | |
| **LLA (adjudicated), up to 7 days after study treatment discontinuation** | 0 | 0 | 2 (0.7) | 0.35 |
| Foot amputation（足切断）, transmetatarsal | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0.18 |
| Toe amputation（足指切断）, toe or toes | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0.18 |
| **LLA (adjudicated), up to final follow-up visit** | 0 | 0 | 2 (0.7) | 0.33 |
| Foot amputation（足切断）, transmetatarsal | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0.17 |
| Toe amputation（足指切断）, toe or toes | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0.17 |
| **LLA (adjudicated), among subgroups up to final follow-up visit** | | | | |
| Baseline eGFR <30 mL/min/1.73m² | 0/70 (0.0) | 0 | 0/59 (0.0) | 0 |
| Baseline eGFR 30 to <45 mL/min/1.73m² | 0/109 (0.0) | 0 | 1/101 (1.0) | 0.48 |
| Baseline eGFR ≥45 mL/min/1.73m² | 0/113 (0.0) | 0 | 1/132 (0.8) | 0.37 |
| Baseline UACR <30 mg/g | 0/11 (0.0) | 0 | 0/15 (0.0) | 0 |
| Baseline UACR 30 to ≤300 mg/g | 0/70 (0.0) | 0 | 0/60 (0.0) | 0 |
| Baseline UACR >300 mg/g | 0/211 (0.0) | 0 | 2/217 (0.9) | 0.45 |
| With diabetes | 0/143 (0.0) | 0 | 1/124 (0.8) | 0.38 |
| Without diabetes | 0/149 (0.0) | 0 | 1/168 (0.6) | 0.29 |

AESI：特に注目すべき有害事象，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，LLA：下肢切断，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年，UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比
下肢切断のすべての重篤な有害事象及び非重篤有害事象を収集した［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Section 9.7.1.3.4］。
中央判定により確定された又は否定されなかった事象をエンドポイント事象とする。
下肢切断事象は，基本語リスト（user-defined）から選択された。
最終のフォローアップ来院後に事象の中央判定を継続しなかったため，最終のフォローアップ来院後の残存効果期間を考慮しなかった。
ベースラインの eGFR 及び UACR は，中央臨床検査機関の測定値に基づく（欠測の場合は実施医療機関の測定値を使用）。
ベースラインの糖尿病は，報告された既往歴，糖尿病関連有害事象，血糖降下薬の使用又はベースラインの HbA1c 値が 48 mmol/mol 以上に基づく。
MedDRA version：20.1
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.2.3.3.1，4，6～7，9

日本人集団では，下肢切断（AESI，中央判定による）を発現した患者が少ないため，初回発現までの期間の Cox 回帰に基づくハザード比は算出されなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.1.2.3.1］。

## 2.2.2.2　特定の有害事象（1245-0137 試験，日本人集団）

### 2.2.2.2.1　重症低血糖（1245-0137 試験，日本人集団）

本項では，以下の解析結果を示す。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

- 特定の有害事象：重症低血糖（狭域 SMQ，user-defined）
- 安全性評価項目：重症低血糖（user-defined）の有害事象の初回発現までの期間

1245-0137 試験の日本人集団での重症低血糖（狭域 SMQ，特定の有害事象）の発現状況を表 2.2.2.2.1: 1 に示す。また，重症低血糖（user-defined の有害事象及び／又は狭域 SMQ 有害事象）を発現したエンパグリフロジン群の糖尿病非合併患者を表 2.2.2.2.1: 2 に示す。

日本人集団では，重症低血糖（特定の有害事象）の発現割合は，エンパグリフロジン群で 3.1%，プラセボ群で 2.1%であった。重症低血糖の基本語はいずれも低血糖であった。重篤な重症低血糖は，エンパグリフロジン群及びプラセボ群で各 1 名（0.3%）に発現した。治験薬の投与中止に至った重症低血糖は，いずれの投与群でも発現しなかった（表 2.2.2.2.1: 1）。

日本人集団のエンパグリフロジン群の糖尿病非合併患者では，2 名が重症低血糖を発現し，いずれも非重篤と判断された（表 2.2.2.2.1: 2）。これら 2 名のうち 1 名は，低血糖の原因となることが知られているシナモンを含有する伝統的なハーブミックスを併用しており（患者#900044370，［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.2.4 Listing 6］を参照），1 名はヘリコバクター・ピロリ感染の基礎疾患のために胃過敏及び栄養不良を合併していた（患者#900060644，［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.2.7 Listing 1］を参照）。

ベースラインの eGFR 値別の部分集団では，重症低血糖（特定の有害事象）の発現割合がエンパグリフロジン群でプラセボ群よりも高いカテゴリーがあったが，より腎機能が低下したベースラインの eGFR 値が 30 未満（mL/min/1.73m$^2$）の患者ではエンパグリフロジン群（1.7%）でプラセボ群（5.7%）よりも低かった。ベースラインの UACR 別の部分集団では，重症低血糖（特定の有害事象）の発現割合がエンパグリフロジン群とプラセボ群で大きな違いはなかった。

低血糖事象の発現件数は，エンパグリフロジン群で 14 件，プラセボ群で 10 件であり，重篤な低血糖事象の発現件数は，エンパグリフロジン群及びプラセボ群で各 1 件であった。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.2.2.2.1: 1　重症低血糖（狭域 SMQ，特定の有害事象）の発現状況（1245-0137 試験）－TS（日本人集団）

| MedDRA SOC<br>MedDRA PT | Placebo<br>N (%) | <br>Rate/100 pt-yrs | Empa 10 mg<br>N (%) | <br>Rate/100 pt-yrs |
|---|---|---|---|---|
| Number of participants | 292 (100.0) | | 292 (100.0) | |
| Severe hypoglycaemic events (narrow SMQ) | 6 (2.1) | 1.02 | 9 (3.1) | 1.61 |
| Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害） | 6 (2.1) | 1.02 | 9 (3.1) | 1.61 |
| Hypoglycaemia（低血糖） | 6 (2.1) | 1.02 | 9 (3.1) | 1.61 |
| Severe hypoglycaemic events (narrow SMQ), serious | 1 (0.3) | 0.17 | 1 (0.3) | 0.18 |
| Severe hypoglycaemic events (narrow SMQ), leading to discontinuation of study treatment | 0 | 0 | 0 | 0 |
| With diabetes | 6/143 (4.2) | 2.10 | 7/124 (5.6) | 3.01 |
| Without diabetes | 0/149 (0.0) | 0 | 2/168 (1.2) | 0.61 |
| Baseline eGFR <30 mL/min/1.73m² | 4/70 (5.7) | 3.01 | 1/59 (1.7) | 0.90 |
| Baseline eGFR 30 to <45 mL/min/1.73m² | 1/109 (0.9) | 0.44 | 3/101 (3.0) | 1.56 |
| Baseline eGFR ≥45 mL/min/1.73m² | 1/113 (0.9) | 0.44 | 5/132 (3.8) | 1.96 |
| Baseline UACR <30 mg/g | 0/11 (0.0) | 0 | 0/15 (0.0) | 0 |
| Baseline UACR 30 to ≤300 mg/g | 1/70 (1.4) | 0.71 | 1/60 (1.7) | 0.85 |
| Baseline UACR >300 mg/g | 5/211 (2.4) | 1.18 | 8/217 (3.7) | 1.94 |
| Episodes | | | | |
| Number of hypoglycaemic episodes (episodes per 100 participant years) | 10 (1.68) | | 14 (2.46) | |
| Number of serious hypoglycaemic episodes (episodes per 100 participant years) | 1 (0.17) | | 1 (0.18) | |
| Number of hypoglycaemia episodes leading to permanent discontinuation of study treatment | 0 | | 0 | |

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，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年，SMQ：MedDRA 標準検索式，SOC：器官別大分類，UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比
重篤な有害事象及び事前に規定した非重篤有害事象。
重症低血糖事象について，非重篤有害事象を収集することを事前に規定した［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Section 9.7.1.3.4］。
ベースラインの糖尿病は，報告された既往歴，糖尿病関連有害事象，血糖降下薬の使用又はベースラインの HbA1c 値が 48 mmol/mol 以上に基づく。
ベースラインの eGFR 及び UACR は，中央臨床検査機関の測定値に基づく（欠測の場合は実施医療機関の測定値を使用）。
重症低血糖事象は，基本語リスト（user-defined）から選択された。
MedDRA version：20.1
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.2.5.3.1～6，8

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.2.2.2.1: 2　重症低血糖（user-defined の有害事象及び／又は狭域 SMQ 有害事象）を発現したエンパグリフロジン群の糖尿病非合併患者（1245-0137 試験）－RS（日本人集団）

| Participant | Age/sex | AE duration (days) | Relatedness per Investigator | Outcome | Serious |
|---|---|---|---|---|---|
| #900044370 | 78/M | 21 | yes | recovered | no |
| #900060644 | 55/M | 1 | yes | recovered | no |

AE：有害事象，M：男性，SMQ：MedDRA 標準検索式
重症低血糖事象（user-defined）は，基本語リスト（user-defined）から選択された。表中に示したすべての事象は，user-defined の有害事象及び狭域 SMQ 有害事象の両方に分類された。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Listing 4.4.1.16，Appendix 16.2.4_Listing 3

日本人集団では，重症低血糖の初回発現までの期間の Cox 回帰に基づくプラセボ群に対するエンパグリフロジン群のハザード比は 1.52（95% CI：0.53～4.35）であった（RS，OC-AD）［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.1.3.2.1］。

### 2.2.2.2.2　尿路感染（1245-0137 試験，日本人集団）

本項では，以下の解析結果を示す。

- 特定の有害事象：重篤な尿路感染（狭域サブ BIcMQ）
- 特定の有害事象：重篤な腎盂腎炎（狭域サブ BIcMQ）又は尿路性敗血症（基本語）
- 安全性評価項目：尿路感染（user-defined）の重篤な有害事象の初回発現までの期間

1245-0137 試験の日本人集団での重篤な尿路感染（狭域サブ BIcMQ，特定の有害事象）の発現状況を表 2.2.2.2.2: 1 に示す。

日本人集団では，重篤な尿路感染（狭域サブ BIcMQ）の発現割合は，エンパグリフロジン群で 0.3%，プラセボ群で 0.7%であった。基本語は，エンパグリフロジン群で尿路感染（1 名），プラセボ群で腎盂膀胱炎及び腎盂腎炎（各 1 名）であった。治験薬の投与中止に至った重篤な尿路感染は，エンパグリフロジン群及びプラセボ群で各 1 名（0.3%）に発現した。重篤な尿路感染を発現した患者は，いずれの投与群でもベースラインで糖尿病を合併していた。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.2.2.2.2: 1　重篤な尿路感染（狭域サブ BIcMQ，特定の有害事象）の発現状況（1245-0137 試験）－TS（日本人集団）

| MedDRA PT | Placebo | | Empa 10 mg | |
|---|---|---|---|---|
| | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| Number of participants | 292 (100.0) | | 292 (100.0) | |
| Serious urinary tract infection (narrow sub-BIcMQ) | 2 (0.7) | 0.34 | 1 (0.3) | 0.18 |
| Urinary tract infection（尿路感染） | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0.18 |
| Pyelocystitis（腎盂膀胱炎） | 1 (0.3) | 0.17 | 0 | 0 |
| Pyelonephritis（腎盂腎炎） | 1 (0.3) | 0.17 | 0 | 0 |
| Serious urinary tract infection (narrow sub-BIcMQ), leading to discontinuation of study treatment | 1 (0.3) | 0.17 | 1 (0.3) | 0.18 |
| Male | 1/219 (0.5) | 0.22 | 1/210 (0.5) | 0.24 |
| Female | 1/73 (1.4) | 0.67 | 0/82 (0.0) | 0 |
| With diabetes | 2/143 (1.4) | 0.68 | 1/124 (0.8) | 0.41 |
| Without diabetes | 0/149 (0.0) | 0 | 0/168 (0.0) | 0 |

BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式，Empa：エンパグリフロジン，HbA1c：糖化ヘモグロビン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年
ベースラインの糖尿病は，報告された既往歴，糖尿病関連有害事象，血糖降下薬の使用又はベースラインの HbA1c 値が 48 mmol/mol 以上に基づく。
MedDRA version：20.1
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.2.5.4.6～9

日本人集団では，重篤な尿路性敗血症（基本語）又は腎盂腎炎（狭域サブ BIcMQ）は，エンパグリフロジン群では発現せず，プラセボ群で 2/292 名（0.7%）に発現した。治験薬の投与中止に至った重篤な尿路性敗血症又は腎盂腎炎は，プラセボ群で 1 名（0.3%）に発現した［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.2.5.5.1，2］。

日本人集団では，尿路感染の重篤な有害事象を発現した患者が少ないため，初回発現までの期間の Cox 回帰に基づくハザード比は算出されなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.1.1.1.1］。

非重篤な事象を含む日本人集団でのすべての尿路感染（狭域サブ BIcMQ）の発現割合は［CTD 5.3.5.1-03_J-R1945_Table 3.1.1.1.1～3.1.1.1.5］，尿路性敗血症（基本語）又は腎盂腎炎（狭域サブ BIcMQ）［CTD 5.3.5.1-03_J-R1945_Table 3.1.1.2.1～3.1.1.2.5］に示した。

### 2.2.2.2.3　性器感染（1245-0137 試験，日本人集団）

本項では，以下の解析結果を示す。

- その他の中央判定による有害事象：重篤な性器感染
- 特定の有害事象：重篤な性器感染（狭域サブ BIcMQ）

1245-0137 試験の日本人集団では，重篤な性器感染（中央判定による）は発現しなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.2.4.6.1］。非重篤な事象を含む日本人集団でのすべての性器感染は［CTD 5.3.5.1-03_J-R1945_Table 3.1.1.3.1～3.1.1.3.5］に示した。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

#### 2.2.2.2.4 骨折（1245-0137 試験，日本人集団）

本項では，以下の解析結果を示す。

- 特定の有害事象：骨折（user-defined）
- 安全性評価項目：骨折（user-defined）の有害事象の初回発現までの期間，全体（すべての部位及び原因を含む）

1245-0137 試験の日本人集団での骨折（特定の有害事象）の発現状況を表 2.2.2.2.4: 1 に示す。

日本人集団では，骨折（特定の有害事象）の発現割合は，エンパグリフロジン群で 5.5%，プラセボ群で 4.5%であった。

**表 2.2.2.2.4: 1 骨折（特定の有害事象）の発現状況（1245-0137 試験）－TS（日本人集団）**

| | Placebo | | Empa 10 mg | |
|---|---|---|---|---|
| | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| Number of participants | 292 (100.0) | | 292 (100.0) | |
| Bone fracture (user-defined) | 13 (4.5) | 2.22 | 16 (5.5) | 2.89 |
| Bone fracture (user-defined), serious | 6 (2.1) | 1.01 | 7 (2.4) | 1.24 |
| Bone fracture (user-defined), leading to discontinuation of study treatment | 1 (0.3) | 0.17 | 0 | 0 |
| Bone fracture (narrow BIcMQ), up to trial completion | 14 (4.8) | 2.26 | 17 (5.8) | 2.81 |

BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式，Empa：エンパグリフロジン，pt-yrs：人・年
骨折について，非重篤有害事象を収集することを事前に規定した［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Section 9.7.1.3.4］。
骨折事象（user-defined）は，基本語リスト（user-defined）から選択された。
骨折事象（狭域 BIcMQ）は重篤な有害事象及び事前に規定した非重篤有害事象。
各投与群のすべての患者数を分母として発現割合（%）を算出した。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.2.5.6.1～3，5

日本人集団の骨折事象（狭域 BIcMQ）の結果は，骨折（特定の有害事象）と同様であった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.2.5.6.4，6～7］。

日本人集団では，骨折の有害事象の初回発現までの期間の Cox 回帰に基づくプラセボ群に対するエンパグリフロジン群のハザード比は 1.25（95% CI：0.60～2.60）であった（RS，OC-AD）［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.1.3.1.1］。

#### 2.2.2.2.5 尿路系悪性腫瘍（1245-0137 試験，日本人集団）

本項では，以下の解析結果を示す。

- 特定の有害事象：尿路系悪性腫瘍（広域サブ BIcMQ）

1245-0137 試験の日本人集団では，尿路系悪性腫瘍（広域サブ BIcMQ）は，治験薬投与中及び治験終了までのいずれでもエンパグリフロジン群で 1/292 名（0.3%）に発現し，基本語は膀胱癌

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

であった。プラセボ群では尿路系悪性腫瘍は発現しなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.2.5.7.1，2］。

#### 2.2.2.2.6 体液量減少（1245-0137 試験，日本人集団）

本項では，以下の解析結果を示す。

- 特定の有害事象：体液量減少（狭域サブ BIcMQ），症候性の脱水（user-defined），低血圧（狭域サブ BIcMQ）
- 安全性評価項目：症候性の脱水（user-defined）の重篤な有害事象の初回発現までの期間，症候性の脱水（user-defined）の有害事象の初回発現までの期間

1245-0137 試験の日本人集団での体液量減少（特定の有害事象）の発現状況を表 2.2.2.2.6: 1 に示す。

日本人集団では，体液量減少（狭域サブ BIcMQ）の発現割合は，エンパグリフロジン群で 2.4%，プラセボ群で 1.7%であった。基本語では，脱水（エンパグリフロジン群：2.1%，プラセボ群：1.7%，以下同順）及び失神（0.3%，0.0%）であった。重篤な体液量減少の発現割合は，エンパグリフロジン群 1.0%，プラセボ群で 0.7%であった。治験薬の投与中止に至った体液量減少は，いずれの投与群でも発現しなかった。

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

症候性の脱水（user-defined）の発現割合は，エンパグリフロジン群で 2.1%，プラセボ群で 1.7%であった。治験薬の投与中止に至った症候性の脱水は，いずれの投与群でも発現しなかった。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.2.2.2.6: 1　体液量減少（特定の有害事象）の発現状況（1245-0137 試験）－TS（日本人集団）

| MedDRA SOC<br>MedDRA PT | Placebo | | Empa 10 mg | |
|---|---|---|---|---|
| | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| Number of participants | 292 (100.0) | | 292 (100.0) | |
| **Volume depletion (narrow sub-BIcMQ)** | 5 (1.7) | 0.85 | 7 (2.4) | 1.25 |
| Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害） | 5 (1.7) | 0.85 | 6 (2.1) | 1.07 |
| Dehydration（脱水） | 5 (1.7) | 0.85 | 6 (2.1) | 1.07 |
| Nervous system disorders（神経系障害） | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0.18 |
| Syncope（失神） | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0.18 |
| Volume depletion (narrow sub-BIcMQ), serious | 2 (0.7) | 0.34 | 3 (1.0) | 0.53 |
| Volume depletion (narrow sub-BIcMQ), leading to discontinuation of study treatment | 0 | 0 | 0 | 0 |
| With diabetes | 4/143 (2.8) | 1.38 | 4/124 (3.2) | 1.70 |
| Without diabetes | 1/149 (0.7) | 0.33 | 3/168 (1.8) | 0.92 |
| With RAS-inhibitor | 3/257 (1.2) | 0.58 | 7/251 (2.8) | 1.44 |
| Without RAS-inhibitor | 2/35 (5.7) | 2.84 | 0/41 (0.0) | 0 |
| With diuretics | 0/63 (0.0) | 0 | 3/57 (5.3) | 2.75 |
| Without diuretics | 5/229 (2.2) | 1.09 | 4/235 (1.7) | 0.89 |
| **Hypotension (narrow sub-BIcMQ; part of volume depletion)** | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0.18 |
| Hypotension (narrow sub-BIcMQ), serious | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0.18 |
| Hypotension (narrow sub-BIcMQ), leading to discontinuation of study treatment | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Symptomatic dehydration (user-defined)** | 5 (1.7) | 0.85 | 6 (2.1) | 1.07 |
| Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害） | 5 (1.7) | 0.85 | 6 (2.1) | 1.07 |
| Dehydration（脱水） | 5 (1.7) | 0.85 | 6 (2.1) | 1.07 |
| Symptomatic dehydration (user-defined), serious | 2 (0.7) | 0.34 | 2 (0.7) | 0.35 |
| Symptomatic dehydration (user-defined), leading to discontinuation of study treatment | 0 | 0 | 0 | 0 |

BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式，Empa：エンパグリフロジン，HbA1c：糖化ヘモグロビン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年，RAS：レニン - アンジオテンシン系，SOC：器官別大分類
体液量減少（狭域サブ BIcMQ）及び低血圧（狭域サブ BIcMQ）は，重篤な有害事象及び事前に規定した非重篤有害事象。
症候性の脱水事象は，基本語リスト（user-defined）から選択された。
ベースラインの糖尿病は，報告された既往歴，糖尿病関連有害事象，血糖降下薬の使用又はベースラインの HbA1c 値が 48 mmol/mol 以上に基づく。
MedDRA version：20.1
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.2.5.8.1～6，9，11～15

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

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

#### 2.2.2.2.7 急性腎障害（1245-0137 試験，日本人集団）

本項では，以下の解析結果を示す。

- その他の中央判定による有害事象：重篤な急性腎障害
- 特定の有害事象：急性腎障害事象（急性腎不全，狭域 SMQ）
- 安全性評価項目：急性腎障害（中央判定による）の重篤な有害事象の初回発現までの期間

1245-0137 試験の日本人集団での重篤な急性腎障害（その他の中央判定による有害事象）の発現状況を表 2.2.2.2.7: 1 に示す。

日本人集団では，重篤な急性腎障害（中央判定による）の発現割合は，エンパグリフロジン群で 0.3%，プラセボ群で 1.0%であった。重篤な急性腎障害の原因は，エンパグリフロジン群で不明が 1 名（0.3%），プラセボ群で血液量減少症，腎前性の血行動態及び不明が各 1 名（0.3%）であった。重篤な急性腎障害のステージは，エンパグリフロジン群で Stage 2 が 1 名（0.3%），プラセボ群で Stage 2 及び Stage 3 が各 2 名（0.7%）であった。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.2.2.2.7: 1　重篤な急性腎障害（その他の中央判定による有害事象）の発現状況（1245-0137 試験）－TS（日本人集団）

| | Placebo | | Empa 10 mg | |
|---|---|---|---|---|
| | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| Number of participants | 292 (100.0) | | 292 (100.0) | |
| **Participants with serious acute kidney injury (adjudicated)** | 3 (1.0) | 0.51 | 1 (0.3) | 0.18 |
| **Cause** | | | | |
| Unknown | 1 (0.3) | 0.17 | 1 (0.3) | 0.18 |
| Hypovolaemia | 1 (0.3) | 0.17 | 0 | 0 |
| Pre-renal haemodynamic | 1 (0.3) | 0.17 | 0 | 0 |
| **Stage** | | | | |
| Stage 2 (≥2 to <3× historical value[s]) | 2 (0.7) | 0.34 | 1 (0.3) | 0.18 |
| Stage 3 (≥3× historical value[s] or renal replacement therapy initiation) | 2 (0.7) | 0.34 | 0 | 0 |
| Baseline eGFR <30 mL/min/1.73m² | 2/70 (2.9) | 1.48 | 0/59 (0.0) | 0 |
| Baseline eGFR 30 to <45 mL/min/1.73m² | 0/109 (0.0) | 0 | 0/101 (0.0) | 0 |
| Baseline eGFR ≥45 mL/min/1.73m² | 1/113 (0.9) | 0.44 | 1/132 (0.8) | 0.39 |
| Baseline UACR <30 mg/g | 0/11 (0.0) | 0 | 0/15 (0.0) | 0 |
| Baseline UACR 30 to ≤300 mg/g | 0/70 (0.0) | 0 | 0/60 (0.0) | 0 |
| Baseline UACR >300 mg/g | 3/211 (1.4) | 0.70 | 1/217 (0.5) | 0.24 |
| With diabetes | 2/143 (1.4) | 0.69 | 0/124 (0.0) | 0 |
| Without diabetes | 1/149 (0.7) | 0.34 | 1/168 (0.6) | 0.31 |
| With RAS-inhibitor | 2/257 (0.8) | 0.39 | 1/251 (0.4) | 0.20 |
| Without RAS-inhibitor | 1/35 (2.9) | 1.41 | 0/41 (0.0) | 0 |
| With diuretics at randomisation | 1/63 (1.6) | 0.77 | 0/57 (0.0) | 0 |
| Without diuretics at randomisation | 2/229 (0.9) | 0.44 | 1/235 (0.4) | 0.22 |

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，pt-yrs：人・年，KDIGO：Kidney Disease Improving Global Outcomes，RAS：レニン - アンジオテンシン系，UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比
中央判定により確定された又は否定されなかった事象をエンドポイント事象とする。
急性腎障害事象は，基本語リスト（user-defined）から選択された。
最終のフォローアップ来院後に事象の中央判定を継続しなかったため，最終のフォローアップ来院後の残存効果期間を考慮しなかった。
ステージの出典は 2012 KDIGO ガイダンスであり，血清クレアチニンの増加に基づく。
ベースラインの eGFR 及び UACR は，中央臨床検査機関の測定値に基づく（欠測の場合は実施医療機関の測定値を使用）。
ベースラインの糖尿病は，報告された既往歴，糖尿病関連有害事象，血糖降下薬の使用又はベースラインの HbA1c 値が 48 mmol/mol 以上に基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.2.4.5.1～6，8～9

日本人集団の重篤な急性腎障害事象（特定の有害事象［急性腎不全，狭域 SMQ］）の結果は，重篤な急性腎障害（中央判定による）と同様であった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.2.5.9.1～8］。

日本人集団では，急性腎障害（中央判定による）の重篤な有害事象を発現した患者が少ないため，初回発現までの期間の Cox 回帰に基づくハザード比は算出されなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.1.1.4.1］。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

非重篤な事象を含む日本人集団でのすべての急性腎障害事象（急性腎不全，狭域 SMQ）の発現割合は［CTD 5.3.5.1-03_J-R1945_ Table 3.1.1.4.1～3.1.1.4.8］に示した。

### 2.2.2.2.8 痛風（1245-0137 試験，日本人集団）

本項では，以下の解析結果を示す。

- 特定の有害事象：痛風（user-defined）

1245-0137 試験の日本人集団での痛風の発現状況を表 2.2.2.2.8: 1 に示す。

日本人集団では，痛風の発現割合は，エンパグリフロジン群で 1.4%，プラセボ群で 0.7%であった。重篤な痛風及び治験薬の投与中止に至った痛風は，いずれの投与群でも発現しなかった。

**表 2.2.2.2.8: 1 痛風の発現状況（1245-0137 試験）－TS（日本人集団）**

| | Placebo | | Empa 10 mg | |
|---|---|---|---|---|
| | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| Number of participants | 292 (100.0) | | 292 (100.0) | |
| Gout (user-defined) | 2 (0.7) | 0.34 | 4 (1.4) | 0.71 |
| Gout (user-defined), serious | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Gout (user-defined), leading to discontinuation of trial treatment | 0 | 0 | 0 | 0 |

Empa：エンパグリフロジン，pt-yrs：人・年
痛風事象は，基本語リスト（user-defined）から選択された。
痛風について，非重篤有害事象を収集することを事前に規定した［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Section 9.7.1.3.4］。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.2.5.10.1～3

### 2.2.2.2.9 高カリウム血症（1245-0137 試験，日本人集団）

本項では，以下の解析結果を示す。

- 特定の有害事象：高カリウム血症（user-defined）
- 安全性評価項目：高カリウム血症（user-defined）の重篤な有害事象の初回発現までの期間
- 安全性評価項目：観察期間の各来院時に測定したカリウムの値

1245-0137 試験の日本人集団での高カリウム血症の発現状況を表 2.2.2.2.9: 1 に示す。

日本人集団では，重篤な高カリウム血症の発現割合は，エンパグリフロジン群で 0.3%，プラセボ群で 0.3%であった。治験薬の投与中止に至った高カリウム血症は，いずれの投与群でも発現しなかった。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.2.2.2.9: 1　高カリウム血症の発現状況（1245-0137 試験）－TS（日本人集団）

| MedDRA SOC<br>MedDRA PT | Placebo<br>N (%) | <br>Rate/100 pt-yrs | Empa 10 mg<br>N (%) | <br>Rate/100 pt-yrs |
|---|---|---|---|---|
| Number of participants | 292 (100.0) | | 292 (100.0) | |
| Serious hyperkalaemia (user-defined) | 1 (0.3) | 0.17 | 1 (0.3) | 0.18 |
| Investigations（臨床検査） | | | | |
| Blood potassium increased（血中カリウム増加） | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0.18 |
| Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害） | | | | |
| Hyperkalaemia（高カリウム血症） | 1 (0.3) | 0.17 | 0 | 0 |
| Hyperkalaemia (user-defined), leading to discontinuation from trial medication | 0 | 0 | 0 | 0 |

Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年，SOC：器官別大分類
高カリウム血症事象は，基本語リスト（user-defined）から選択された。
MedDRA version：20.1
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.2.5.11.1～2

日本人集団では，高カリウム血症の重篤な有害事象を発現した患者が少ないため，初回発現までの期間の Cox 回帰に基づくハザード比は算出されなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.1.1.3.1］。

1245-0137 試験の日本人集団での来院ごとのカリウム（mmol/L）のベースラインからの変化量（RS，OC-AD）を［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.2.1.1.1］（MMRM 解析）及び［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.2.1.1.2］（記述統計量）に示した。カリウム値のベースラインからの変化量に，投与群間で大きな違いはみられなかった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.2.1.1.1］。

非重篤な事象を含む日本人集団でのすべての高カリウム血症（user-defined）の発現割合は［CTD 5.3.5.1-03_J-R1945_ Table 3.1.1.5.1～3.1.1.5.2］に示した。

### 2.2.2.2.10　新型コロナウイルス感染症（1245-0137 試験，日本人集団）

本項では，以下の解析結果を示す。

- 新型コロナウイルス感染症を発現した患者を対象とした有害事象の発現状況

1245-0137 試験の日本人集団で，TS のうち新型コロナウイルス感染症を発現した患者を対象とした有害事象の発現状況を表 2.2.2.2.10: 1 に示す。

新型コロナウイルス感染症を発現した患者の解析には，SARS-CoV-2 検査陽性であったすべての患者から得られたデータを含めた。日本人集団のこれらの患者では，事象の発現割合に投与群間で重要な不均衡はみられなかった。TS のうち新型コロナウイルス感染症を発現した患者を対象とした器官別大分類及び基本語別の重篤な有害事象及び事前に規定した非重篤有害事象を［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.2.5.12.2］に示した。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.2.2.2.10: 1　有害事象の発現状況（1245-0137 試験）－TS のうち新型コロナウイルス感染症を発現した患者（日本人集団）

| | Placebo N (%) | Empa 10 mg N (%) |
|---|---|---|
| Number of participants with COVID-19 events | 4 (100.0) | 3 (100.0) |
| Participants with any serious and prespecified non-serious AEs | 4 (100.0) | 3 (100.0) |
| SAEs | 4 (100.0) | 3 (100.0) |
| Requires or prolongs hospitalisation | 2 (50.0) | 2 (66.7) |
| Other medically important serious event | 3 (75.0) | 1 (33.3) |

AE：有害事象，COVID-19：Coronavirus Disease 2019，Empa：エンパグリフロジン，　SAE：重篤な有害事象
重篤な有害事象及び事前に規定した非重篤有害事象。
重篤性の基準を満たす理由は 1 つのみ選択可能とした。
新型コロナウイルス感染症により死亡に至った患者はいなかった。
新型コロナウイルス感染症の有害事象の初回発現日 7 日前から治験薬投与中（on treatment）の期間終了までに発現した有害事象を含めた。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.2.5.12.1

### 2.2.2.3　その他の中央判定による有害事象（1245-0137 試験，日本人集団）

1245-0137 試験の日本人集団でのその他の中央判定による有害事象の要約を表 2.2.2.3: 1 に示し，詳細な結果を 2.2.2.3.1～2.2.2.3.4 項に示した。また，最終のフォローアップ来院時までの有効性の解析について，判定された全死因死亡までの期間は［CTD 2.7.3_2.1.2.2.1.1 項］，判定された主要心血管イベントの初回発現までの期間は［CTD 2.7.3_2.1.2.4.3 項］，判定された心不全による入院の初回発現までの期間は［CTD 2.7.3_2.1.2.4.4 項］を参照のこと。

表 2.2.2.3: 1　その他の中央判定による有害事象の要約（1245-0137 試験）－TS（日本人集団）

| | Placebo | | Empa 10 mg | |
|---|---|---|---|---|
| | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| Number of participants | 292 (100.0) | | 292 (100.0) | |
| Fatal AEs | 5 (1.7) | 0.85 | 4 (1.4) | 0.71 |
| Fatal AEs up to final follow−up visit | 7 (2.4) | 1.14 | 7 (2.4) | 1.17 |
| HHF | 8 (2.7) | 1.36 | 3 (1.0) | 0.53 |
| MI | 3 (1.0) | 0.51 | 3 (1.0) | 0.54 |
| Stroke | 4 (1.4) | 0.68 | 3 (1.0) | 0.53 |

AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン，HHF：心不全による入院，MI：心筋梗塞，pt-yrs：人・年
中央判定により確定された又は否定されなかった事象をエンドポイント事象とする。
心不全，心筋梗塞及び脳卒中事象は，基本語リスト（user-defined）から選択された。
最終のフォローアップ来院後に事象の中央判定を継続しなかったため，最終のフォローアップ来院後の残存効果期間を考慮しなかった。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.2.4.1.1～2，4.3.1.2.4.2.1，4.3.1.2.4.3.1，4.3.1.2.4.4.1

#### 2.2.2.3.1　死亡に至った有害事象（1245-0137 試験，日本人集団）

1245-0137 試験の日本人集団での事前に規定したカテゴリー別の死亡に至った有害事象の発現状況を表 2.2.2.3.1: 1 に示す。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

日本人集団では，治験薬投与中の死亡に至った有害事象の発現割合は，エンパグリフロジン群で 1.4%，プラセボ群で 1.7%であった。最終のフォローアップ来院時までの死亡に至った有害事象は，エンパグリフロジン群で 2.4%，プラセボ群で 2.4%であった。詳細を表 2.2.2.3.1: 1 及び［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.2.4.1.1～3］に示した。

表 2.2.2.3.1: 1　事前に規定したカテゴリー別の死亡に至った有害事象の発現状況（1245-0137 試験）－TS（日本人集団）

| Main death category | Placebo | | Empa 10 mg | |
|---|---|---|---|---|
| Sub-category | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| Number of participants | 292 (100.0) | | 292 (100.0) | |
| Participants with fatal AEs (adjudicated) | 5 (1.7) | 0.85 | 4 (1.4) | 0.71 |
| Cardiovascular cause | 1 (0.3) | | 2 (0.7) | |
| Coronary heart disease | 1 (0.3) | | 0 | |
| Other cardiac disease | 0 | | 1 (0.3) | |
| Stroke | 0 | | 0 | |
| Other cardiovascular | 0 | | 0 | |
| Presumed cardiovascular | 0 | | 1 (0.3) | |
| Non-cardiovascular cause | 4 (1.4) | | 2 (0.7) | |
| Renal | 0 | | 0 | |
| Infection | 2 (0.7) | | 1 (0.3) | |
| Cancer | 1 (0.3) | | 1 (0.3) | |
| Other medical | 0 | | 0 | |
| Non-medical | 1 (0.3) | | 0 | |
| Participants with fatal AEs (adjudicated), up to final follow-up visit | 7 (2.4) | 1.14 | 7 (2.4) | 1.17 |

AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン，pt-yrs：人・年
中央判定により確定された又は否定されなかった事象をエンドポイント事象とする。
最終のフォローアップ来院後に事象の中央判定を継続しなかったため，最終のフォローアップ来院後の残存効果期間を考慮しなかった。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.2.4.1.1～3

### 2.2.2.3.2　心不全による入院（1245-0137 試験，日本人集団）

1245-0137 試験の日本人集団での心不全による入院の発現状況を表 2.2.2.3.2: 1 に示す。

日本人集団では，治験薬投与中の心不全による入院の発現割合は，エンパグリフロジン群で 1.0%，プラセボ群で 2.7%であった。中央判定された心不全の原因別の結果を表 2.2.2.3.2: 1 に示した。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.2.2.3.2: 1　心不全による入院の発現状況（1245-0137 試験）－TS（日本人集団）

| MedDRA PT | Placebo | | Empa 10 mg | |
|---|---|---|---|---|
| | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| Number of participants | 292 (100.0) | | 292 (100.0) | |
| Participants with HHF (adjudicated) | 8 (2.7) | 1.36 | 3 (1.0) | 0.53 |
| Cardiac failure（心不全） | 7 (2.4) | 1.19 | 3 (1.0) | 0.53 |
| Ischaemic cardiomyopathy（虚血性心筋症） | 1 (0.3) | 0.17 | 0 | 0 |

Empa：エンパグリフロジン，HHF：心不全による入院，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年
中央判定により確定された又は否定されなかった事象をエンドポイント事象とする。
心不全事象は，基本語リスト（user-defined）から選択された。
最終のフォローアップ来院後に事象の中央判定を継続しなかったため，最終のフォローアップ来院後の残存効果期間を考慮しなかった。
MedDRA version：20.1
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.2.4.2.1

### 2.2.2.3.3　心筋梗塞（1245-0137 試験，日本人集団）

1245-0137 試験の日本人集団での心筋梗塞の発現状況を表 2.2.2.3.3: 1 に示す。

日本人集団では，治験薬投与中に発現した中央判定による心筋梗塞の発現割合は，エンパグリフロジン群で 1.0%，プラセボ群で 1.0%であった。最終のフォローアップ来院時までの中央判定による心筋梗塞の発現割合は，治験薬投与中と同じであった（エンパグリフロジン群：1.0%，プラセボ群：1.0%）［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.2.4.3.2］。

表 2.2.2.3.3: 1　心筋梗塞の発現状況（1245-0137 試験）－TS（日本人集団）

| MedDRA PT | Placebo | | Empa 10 mg | |
|---|---|---|---|---|
| | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| Number of participants | 292 (100.0) | | 292 (100.0) | |
| Participants with myocardial infarction (adjudicated) | 3 (1.0) | 0.51 | 3 (1.0) | 0.54 |
| Myocardial infarction（心筋梗塞） | 2 (0.7) | 0.34 | 2 (0.7) | 0.36 |
| Acute myocardial infarction（急性心筋梗塞） | 1 (0.3) | 0.17 | 1 (0.3) | 0.18 |

Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年
中央判定により確定された又は否定されなかった事象をエンドポイント事象とする。
心筋梗塞事象は，基本語リスト（user-defined）から選択された。
最終のフォローアップ来院後に事象の中央判定を継続しなかったため，最終のフォローアップ来院後の残存効果期間を考慮しなかった。
MedDRA version：20.1
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.2.4.3.1

### 2.2.2.3.4　脳卒中（1245-0137 試験，日本人集団）

1245-0137 試験の日本人集団での脳卒中の発現状況を表 2.2.2.3.4: 1 に示す。

日本人集団では，脳卒中の全体的な発現割合は，エンパグリフロジン群で 1.0%，プラセボ群で 1.4%であった。脳卒中のサブタイプ別の結果を表 2.2.2.3.4: 1 に示した。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.2.2.3.4: 1　脳卒中の発現状況（1245-0137 試験）－TS（日本人集団）

| MedDRA PT | Placebo | | Empa 10 mg | |
|---|---|---|---|---|
| | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| Number of participants | 292 (100.0) | | 292 (100.0) | |
| Participants with stroke (adjudicated) | 4 (1.4) | 0.68 | 3 (1.0) | 0.53 |
| Ischaemic stroke（虚血性脳卒中） | 4 (1.4) | 0.68 | 2 (0.7) | 0.35 |
| Cerebral infarction（脳梗塞） | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0.18 |

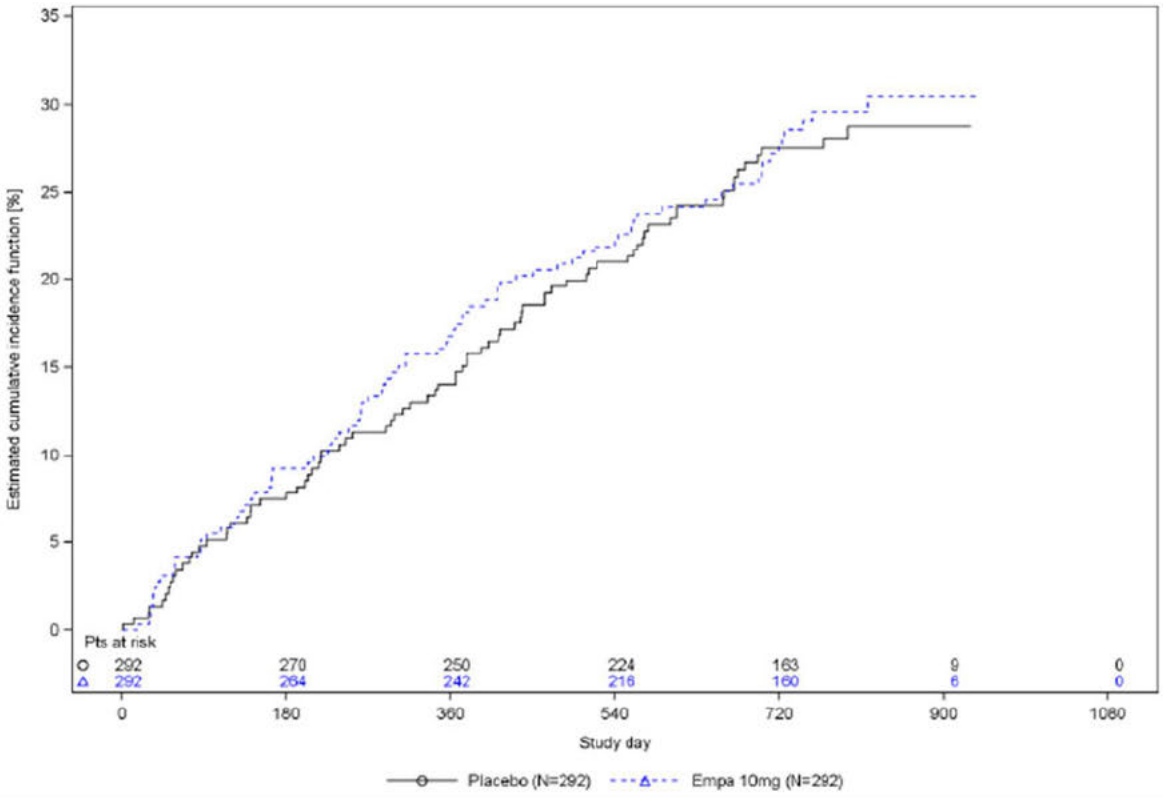
Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年
中央判定により確定された又は否定されなかった事象をエンドポイント事象とする。
脳卒中事象は，基本語リスト（user-defined）から選択された。
最終のフォローアップ来院後に事象の中央判定を継続しなかったため，最終のフォローアップ来院後の残存効果期間を考慮しなかった。
MedDRA version：20.1
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.2.4.4.1

## 2.2.2.4　その他の安全性評価項目（1245-0137 試験，日本人集団）

### 2.2.2.4.1　初回入院までの期間（1245-0137 試験，日本人集団）

1245-0137 試験の日本人集団では，初回入院までの期間の Cox 回帰に基づくプラセボ群に対するエンパグリフロジン群のハザード比は 1.17（95% CI：0.85～1.59）であった（RS，OC-AD）［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.1.4.2］。初回入院までの期間の推定累積発現率を図 2.2.2.4.1: 1 に示す。また，主要な器官別大分類別の解析のフォレストプロットを［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.3.1.1.4.3］に示した。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies




Empa：エンパグリフロジン，OC-AD：治験薬の投与中止後のデータを含む観測例，Pts：患者
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.3.1.1.4.1

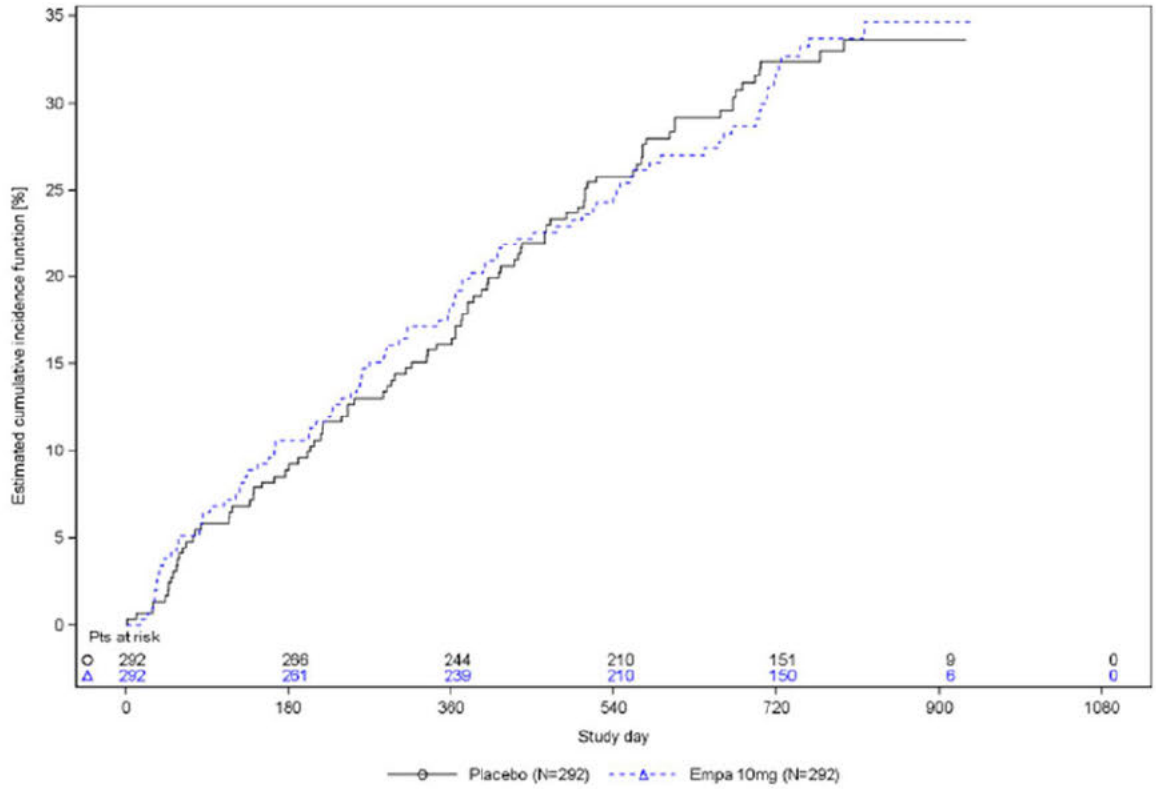
**図 2.2.2.4.1: 1　初回入院までの期間の推定累積発現関数（全死因死亡を競合リスクとして考慮）（1245-0137 試験）－RS（OC-AD）（日本人集団）**

1245-0137 試験では，全原因入院（初回及び再発）の発現までの期間を有効性の重要な副次評価項目とした。本評価項目について，Joint Frailty モデルを用いて解析し，日本人集団の結果を［CTD 2.7.3_2.1.2.2.3 項］に示した。

### 2.2.2.4.2　重篤な有害事象の初回発現までの期間（1245-0137 試験，日本人集団）

1245-0137 試験の日本人集団では，重篤な有害事象の初回発現までの期間の Cox 回帰に基づくプラセボ群に対するエンパグリフロジン群のハザード比は 1.11（95% CI：0.83～1.49）であった（RS，OC-AD）［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.1.5.2］。重篤な有害事象の初回発現までの期間の推定累積発現率を図 2.2.2.4.2: 1 に示す。また，主要な器官別大分類別の解析のフォレストプロットを［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.3.1.1.5.3］に，高位グループ語別の解析のフォレストプロットを［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.3.1.1.5.4］に示した。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies




Empa：エンパグリフロジン，OC-AD：治験薬の投与中止後のデータを含む観測例，Pts：患者
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.3.1.1.5.1

**図 2.2.2.4.2: 1　重篤な有害事象の初回発現までの期間の推定累積発現関数（1245-0137 試験）－RS（OC-AD）（日本人集団）**

## 2.3　有害事象の解析（1245-0025 試験）

### 2.3.1　有害事象の要約（1245-0025 試験，全体集団）

1245-0025 試験の全体集団での有害事象の発現状況の要約を表 2.3.1: 1 に示す。

全体集団では，有害事象，重篤な有害事象，及び死亡に至った有害事象の発現率は，エンパグリフロジンの 2 用量群（以下，エンパグリフロジン投与群と記載）でプラセボ群より低かった。治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判定された有害事象の発現率は，エンパグリフロジン投与群でプラセボ群より高かった。その他の有害事象カテゴリーについては，発現率は 3 投与群間で大きく異なることはなかった。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.3.1: 1　有害事象の要約（1245-0025 試験）－TS（全体集団）

| Category of AEs | Placebo | | | Empa 10 mg | | | Empa 25 mg | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | (%) | Rate/100 pt-yrs | N | (%) | Rate/100 pt-yrs | N | (%) | Rate/100 pt-yrs |
| Number of patients | 2333 | (100.0) | | 2345 | (100.0) | | 2342 | (100.0) | |
| Patients with any AEs | 2139 | (91.7) | 178.67 | 2112 | (90.1) | 150.34 | 2118 | (90.4) | 148.36 |
| Severe AEs[1)] | 592 | (25.4) | NA | 536 | (22.9) | NA | 564 | (24.1) | NA |
| Investigator defined drug-related AEs | 549 | (23.5) | 11.33 | 666 | (28.4) | 14.15 | 643 | (27.5) | 13.38 |
| AEs leading to discontinuation of study medication[2)] | 453 | (19.4) | 8.26 | 416 | (17.7) | 7.28 | 397 | (17.0) | 6.89 |
| Serious AEs[3)] | 988 | (42.3) | 22.34 | 876 | (37.4) | 18.20 | 913 | (39.0) | 19.39 |
| Results in death | 119 | (5.1) | 2.06 | 97 | (4.1) | 1.61 | 79 | (3.4) | 1.31 |
| Is life threatening | 44 | (1.9) | 0.77 | 53 | (2.3) | 0.89 | 60 | (2.6) | 1.00 |
| Persistent or significant disability/incapacity | 24 | (1.0) | NA | 18 | (0.8) | NA | 22 | (0.9) | NA |
| Requires hospitalisation | 852 | (36.5) | NA | 751 | (32.0) | NA | 818 | (34.9) | NA |
| Prolongs hospitalisation | 74 | (3.2) | NA | 52 | (2.2) | NA | 67 | (2.9) | NA |
| Congenital abnormality | 0 | | | 0 | | | 0 | | |
| Other | 173 | (7.4) | NA | 151 | (6.4) | NA | 147 | (6.3) | NA |

AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン，NA：解析せず，pt-yrs：人・年
曝露期間で調整した発現率は 100 人・年あたりとして算出，提示した。
1)　記録された最も高度の有害事象に基づく。
2)　非重篤及び重篤な有害事象。治験薬の永続的な中止に至った有害事象が含まれる。治験実施計画書の規定では，治験薬を再開しないほうがよいと考えられる基礎疾患がない限り，再開が可能であった。
3)　同一患者が複数の重篤カテゴリーでカウントされている場合がある。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.3.1.1: 1，2，4～8，11

### 2.3.1.1　比較的よくみられる有害事象（1245-0025 試験，全体集団）

1245-0025 試験の全体集団で，基本語でいずれかの投与群の発現割合が 5%超の有害事象の曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率を器官別大分類及び基本語別に表 2.3.1.1: 1 に示す。

全体集団では，性器感染を除いて，有害事象プロファイルはエンパグリフロジン投与群とプラセボ群で類似していた。しかし，器官別大分類「代謝および栄養障害」の有害事象の発現率は，エンパグリフロジン投与群（10 mg：27.32/100 pt-yrs，25 mg：25.27/100 pt-yrs）でプラセボ群（35.68/100 pt-yrs）より低かった。これは主に，高血糖の発現率がエンパグリフロジン投与群（10 mg：3.86/100 pt-yrs，25 mg：3.55/100 pt-yrs）でプラセボ群（8.51/100 pt-yrs）より低かったことによる。

基本語で，比較的よくみられた有害事象（いずれかの投与群の発現割合が 5%超）のほとんどは，3 投与群で同程度の発現率であった。浮動性めまいの発現率は，エンパグリフロジン投与群（10 mg：3.12/100 pt-yrs，25 mg：3.10/100 pt-yrs）でプラセボ群（2.77/100 pt-yrs）より高かった。貧血，気管支炎，高血糖，及び高血圧は，エンパグリフロジン投与群でプラセボ群より発現率が低かった。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.3.1.1: 1　比較的よくみられた有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が5%超）の曝露量で調整した器官別大分類及び基本語別の発現率（1245-0025試験）－TS（全体集団）

| MedDRA SOC<br>MedDRA PT | Placebo<br>N (%) | <br>Rate/100 pt-yrs | Empa 10 mg<br>N (%) | <br>Rate/100 pt-yrs | Empa 25 mg<br>N (%) | <br>Rate/100 pt-yrs |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of patients | 2333 (100.0) | | 2345 (100.0) | | 2342 (100.0) | |
| Total with adverse events | 2139 (91.7) | 178.67 | 2112 (90.1) | 150.34 | 2118 (90.4) | 148.36 |
| Infections and infestations（感染症および寄生虫症） | 1311 (56.2) | 37.98 | 1280 (54.6) | 35.37 | 1227 (52.4) | 32.49 |
| Urinary tract infection（尿路感染） | 352 (15.1) | 6.70 | 347 (14.8) | 6.38 | 347 (14.8) | 6.34 |
| Nasopharyngitis（鼻咽頭炎） | 217 (9.3) | 4.00 | 210 (9.0) | 3.72 | 220 (9.4) | 3.88 |
| Upper respiratory tract infection（上気道感染） | 201 (8.6) | 3.68 | 192 (8.2) | 3.38 | 177 (7.6) | 3.08 |
| Bronchitis（気管支炎） | 170 (7.3) | 3.09 | 134 (5.7) | 2.32 | 122 (5.2) | 2.08 |
| Influenza（インフルエンザ） | 167 (7.2) | 3.03 | 134 (5.7) | 2.31 | 149 (6.4) | 2.57 |
| Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害） | 1245 (53.4) | 35.68 | 1073 (45.8) | 27.32 | 1030 (44.0) | 25.27 |
| Hypoglycaemia（低血糖症） | 686 (29.4) | 15.22 | 696 (29.7) | 15.31 | 674 (28.8) | 14.57 |
| Hyperglycaemia（高血糖） | 431 (18.5) | 8.51 | 220 (9.4) | 3.86 | 205 (8.8) | 3.55 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害） | 710 (30.4) | 15.63 | 677 (28.9) | 14.11 | 738 (31.5) | 15.64 |
| Back pain（背部痛） | 155 (6.6) | 2.80 | 152 (6.5) | 2.64 | 174 (7.4) | 3.03 |
| Arthralgia（関節痛） | 132 (5.7) | 2.37 | 108 (4.6) | 1.85 | 151 (6.4) | 2.61 |
| Pain in extremity（四肢痛） | 136 (5.8) | 2.44 | 117 (5.0) | 2.02 | 106 (4.5) | 1.81 |
| Gastrointestinal disorders（胃腸障害） | 699 (30.0) | 15.16 | 677 (28.9) | 14.07 | 660 (28.2) | 13.51 |
| Diarrhoea（下痢） | 175 (7.5) | 3.18 | 150 (6.4) | 2.61 | 148 (6.3) | 2.55 |
| Constipation（便秘） | 112 (4.8) | 1.99 | 93 (4.0) | 1.59 | 121 (5.2) | 2.07 |
| Nervous system disorders（神経系障害） | 655 (28.1) | 13.83 | 611 (26.1) | 12.35 | 632 (27.0) | 12.71 |
| Dizziness（浮動性めまい） | 153 (6.6) | 2.77 | 178 (7.6) | 3.12 | 178 (7.6) | 3.10 |
| Headache（頭痛） | 125 (5.4) | 2.24 | 101 (4.3) | 1.73 | 124 (5.3) | 2.12 |
| General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態） | 579 (24.8) | 11.92 | 454 (19.4) | 8.60 | 497 (21.2) | 9.60 |
| Oedema peripheral（末梢性浮腫） | 159 (6.8) | 2.86 | 84 (3.6) | 1.42 | 76 (3.2) | 1.28 |
| Chest pain（胸痛） | 108 (4.6) | 1.92 | 113 (4.8) | 1.93 | 119 (5.1) | 2.03 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器，胸郭および縦隔障害） | 459 (19.7) | 9.13 | 362 (15.4) | 6.67 | 376 (16.1) | 6.88 |
| Cough（咳嗽） | 146 (6.3) | 2.64 | 119 (5.1) | 2.04 | 108 (4.6) | 1.84 |
| Vascular disorders（血管障害） | 433 (18.6) | 8.53 | 371 (15.8) | 6.90 | 424 (18.1) | 7.92 |
| Hypertension（高血圧） | 216 (9.3) | 3.98 | 158 (6.7) | 2.75 | 182 (7.8) | 3.18 |

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.3.1.1: 1　比較的よくみられた有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が5%超）の曝露量で調整した器官別大分類及び基本語別の発現率（1245-0025試験）－TS（全体集団）（続き）

| MedDRA SOC<br>MedDRA PT | Placebo<br>N (%) | <br>Rate/100 pt-yrs | Empa 10 mg<br>N (%) | <br>Rate/100 pt-yrs | Empa 25 mg<br>N (%) | <br>Rate/100 pt-yrs |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Eye disorders（眼障害） | 280 (12.0) | 5.25 | 260 (11.1) | 4.65 | 254 (10.8) | 4.48 |
| Cataract（白内障） | 119 (5.1) | 2.12 | 90 (3.8) | 1.53 | 100 (4.3) | 1.69 |
| Blood and lymphatic system disorders（血液およびリンパ系障害） | 207 (8.9) | 3.78 | 180 (7.7) | 3.13 | 180 (7.7) | 3.09 |
| Anaemia（貧血） | 121 (5.2) | 2.15 | 81 (3.5) | 1.37 | 81 (3.5) | 1.36 |

Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年，SOC：器官別大分類
MedDRA version：18.0
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.3.1.1: 3

発現割合が比較的低い有害事象（発現割合が 5%以下）のうち，性器感染などの特定の AESI や，エンパグリフロジン投与により発現することが知られている他の有害事象（例えば，排尿困難，頻尿，及び多尿）の基本語では，エンパグリフロジン投与群とプラセボ群の間で発現率に若干の不均衡が認められた。また，高カリウム血症の有害事象の発現割合はエンパグリフロジン投与群（1.5%）でプラセボ群よりわずかに低かった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.3.1.1: 2］。

重症度別の有害事象

1245-0025 試験の全体集団での重症度別の有害事象及び比較的よくみられた高度の有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 0.5%超）の発現割合を器官別大分類及び基本語別に表 2.3.1.1: 2 に示す。

全体集団では，器官別大分類で比較的よくみられた高度の有害事象は「心臓障害」（10 mg 群：6.9%，25 mg 群：7.3%，プラセボ群：9.4%，以下同順），及び「感染症および寄生虫症」（4.4%，4.6%，5.0%）であり，いずれも発現割合はエンパグリフロジン投与群でプラセボ群よりわずかに低かった。器官別大分類「心臓障害」の基本語では，高度の狭心症（0.6%，0.6%，0.3%）を除いて，高度の有害事象の発現割合はエンパグリフロジン投与群でプラセボ群よりわずかに低かった。器官別大分類「感染症および寄生虫症」の基本語で最もよくみられた，高度の肺炎の発現割合は，エンパグリフロジン投与群（10 mg：0.9%，25 mg：0.8%）でプラセボ群（1.2%）よりわずかに低かった。器官別大分類「神経系障害」の基本語では，高度の虚血性脳卒中の発現割合はエンパグリフロジン投与群（10 mg：0.4%，25 mg：0.2%）でプラセボ群（0.6%）よりわずかに低かったが，高度の脳血管発作の発現割合はエンパグリフロジン投与群（10 mg：0.8%，25 mg：0.9%）でプラセボ群（0.5%）よりわずかに高かった。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.3.1.1: 2　重症度別の有害事象及び比較的よくみられた高度の有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 0.5%以上）の器官別大分類及び基本語別の発現割合（1245-0025 試験）－TS（全体集団）

| MedDRA SOC<br>MedDRA PT | Placebo<br>N | <br>(%) | Empa 10 mg<br>N | <br>(%) | Empa 25 mg<br>N | <br>(%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of patients | 2333 | (100.0) | 2345 | (100.0) | 2342 | (100.0) |
| Patients with any AEs | 2139 | (91.7) | 2112 | (90.1) | 2118 | (90.4) |
| Mild | 621 | (26.6) | 647 | (27.6) | 668 | (28.5) |
| Moderate | 925 | (39.6) | 929 | (39.6) | 886 | (37.8) |
| Severe | 592 | (25.4) | 536 | (22.9) | 564 | (24.1) |
| **Patients with severe AEs** | | | | | | |
| Cardiac disorders（心臓障害） | 219 | (9.4) | 162 | (6.9) | 172 | (7.3) |
| Angina unstable（不安定狭心症） | 36 | (1.5) | 28 | (1.2) | 29 | (1.2) |
| Myocardial infarction（心筋梗塞） | 35 | (1.5) | 33 | (1.4) | 32 | (1.4) |
| Acute myocardial infarction（急性心筋梗塞） | 34 | (1.5) | 25 | (1.1) | 33 | (1.4) |
| Cardiac failure（心不全） | 25 | (1.1) | 16 | (0.7) | 10 | (0.4) |
| Coronary artery disease（冠動脈疾患） | 25 | (1.1) | 21 | (0.9) | 13 | (0.6) |
| Cardiac failure congestive（うっ血性心不全） | 19 | (0.8) | 13 | (0.6) | 14 | (0.6) |
| Cardiac arrest（心停止） | 12 | (0.5) | 5 | (0.2) | 4 | (0.2) |
| Angina pectoris（狭心症） | 6 | (0.3) | 13 | (0.6) | 15 | (0.6) |
| Infections and infestations（感染症および寄生虫症） | 116 | (5.0) | 103 | (4.4) | 108 | (4.6) |
| Pneumonia（肺炎） | 27 | (1.2) | 22 | (0.9) | 19 | (0.8) |
| Nervous system disorders（神経系障害） | 78 | (3.3) | 72 | (3.1) | 84 | (3.6) |
| Cerebrovascular accident（脳血管発作） | 12 | (0.5) | 18 | (0.8) | 21 | (0.9) |
| Ischaemic stroke（虚血性脳卒中） | 13 | (0.6) | 10 | (0.4) | 4 | (0.2) |
| Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害） | 63 | (2.7) | 56 | (2.4) | 46 | (2.0) |
| Hypoglycaemia（低血糖症） | 42 | (1.8) | 38 | (1.6) | 32 | (1.4) |
| Vascular disorders（血管障害） | 58 | (2.5) | 41 | (1.7) | 50 | (2.1) |
| Peripheral arterial occlusive disease（末梢動脈閉塞性疾患） | 6 | (0.3) | 14 | (0.6) | 16 | (0.7) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害） | 39 | (1.7) | 42 | (1.8) | 55 | (2.3) |
| Osteoarthritis（変形性関節症） | 6 | (0.3) | 5 | (0.2) | 12 | (0.5) |
| Injury, poisoning and procedural complications（傷害，中毒および処置合併症） | 37 | (1.6) | 26 | (1.1) | 41 | (1.8) |
| Fall（転倒） | 9 | (0.4) | 4 | (0.2) | 13 | (0.6) |
| Renal and urinary disorders（腎および尿路障害） | 28 | (1.2) | 36 | (1.5) | 35 | (1.5) |
| Acute kidney injury（急性腎不全） | 10 | (0.4) | 11 | (0.5) | 8 | (0.3) |

AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，SOC：器官別大分類
MedDRA version：18.0
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.3.1.1: 3～4

治験薬と因果関係ありの有害事象

1245-0025 試験の全体集団で，治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判定された有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 0.5%以上）の曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率を器官別大分類及び基本語別に表 2.3.1.1: 3 に示す。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

全体集団では，治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判定された有害事象の発現率は，エンパグリフロジン投与群（10 mg：14.15/100 pt-yrs，25 mg：13.38/100 pt-yrs）でプラセボ群（11.33/100 pt-yrs）より高かった。これは主に，器官別大分類「生殖系および乳房障害」（10 mg 群：1.10/100 pt-yrs，25 mg 群：0.99/100 pt-yrs，プラセボ群：0.21/100 pt-yrs，以下同順），「腎および尿路障害」（1.85/100 pt-yrs，2.11/100 pt-yrs，1.32/100 pt-yrs），「感染症および寄生虫症」（3.46/100 pt-yrs，3.27/100 pt-yrs，2.73/100 pt-yrs），及び「臨床検査」（0.95/100 pt-yrs，1.32/100 pt-yrs，0.98/100 pt-yrs）の有害事象の発現率がエンパグリフロジン投与群でわずかに高かったことに起因していた。基本語でも，3 投与群間で発現率のわずかな不均衡は認められ，器官別大分類の結果と合致して，例えば，亀頭包皮炎（0.42/100 pt-yrs，0.25/100 pt-yrs，0.03/100 pt-yrs），外陰腟そう痒症（0.20/100 pt-yrs，0.33/100 pt-yrs，0.03/100 pt-yrs），陰部そう痒症（0.20/100 pt-yrs，0.20/100 pt-yrs，0.05/100 pt-yrs），体重減少（0.32/100 pt-yrs，0.40/100 pt-yrs，0.09/100 pt-yrs），頻尿（0.57/100 pt-yrs，0.52/100 pt-yrs，0.26/100 pt-yrs），及び多尿（0.42/100 pt-yrs，0.42/100 pt-yrs，0.16/100 pt-yrs）の発現率はエンパグリフロジン投与群でプラセボ群より高かった。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.3.1.1: 3　治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判定された有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 0.5%以上）の曝露量で調整した器官別大分類及び基本語別の発現率（1245-0025 試験）－TS（全体集団）

| MedDRA SOC | Placebo | | Empa 10 mg | | Empa 25 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA PT | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| Number of patients | 2333 (100.0) | | 2345 (100.0) | | 2342 (100.0) | |
| Total with drug-related AEs | 549 (23.5) | 11.33 | 666 (28.4) | 14.15 | 643 (27.5) | 13.38 |
| Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害） | 315 (13.5) | 6.05 | 338 (14.4) | 6.39 | 313 (13.4) | 5.81 |
| Hypoglycaemia（低血糖症） | 284 (12.2) | 5.40 | 314 (13.4) | 5.91 | 286 (12.2) | 5.27 |
| Hyperglycaemia（高血糖） | 20 (0.9) | 0.35 | 16 (0.7) | 0.27 | 7 (0.3) | 0.12 |
| Infections and infestations（感染症および寄生虫症） | 152 (6.5) | 2.73 | 197 (8.4) | 3.46 | 188 (8.0) | 3.27 |
| Urinary tract infection（尿路感染） | 120 (5.1) | 2.13 | 119 (5.1) | 2.04 | 107 (4.6) | 1.82 |
| Cystitis（膀胱炎） | 8 (0.3) | 0.14 | 12 (0.5) | 0.20 | 17 (0.7) | 0.28 |
| Genital infection fungal（真菌性性器感染） | 3 (0.1) | 0.05 | 16 (0.7) | 0.27 | 10 (0.4) | 0.17 |
| Vulvovaginal candidiasis（外陰部腟カンジダ症） | 2 (0.1) | 0.03 | 15 (0.6) | 0.25 | 15 (0.6) | 0.25 |
| Renal and urinary disorders（腎および尿路障害） | 75 (3.2) | 1.32 | 107 (4.6) | 1.85 | 123 (5.3) | 2.11 |
| Pollakiuria（頻尿） | 15 (0.6) | 0.26 | 34 (1.4) | 0.57 | 31 (1.3) | 0.52 |
| Polyuria（多尿） | 9 (0.4) | 0.16 | 25 (1.1) | 0.42 | 25 (1.1) | 0.42 |
| Dysuria（排尿困難） | 9 (0.4) | 0.16 | 16 (0.7) | 0.27 | 16 (0.7) | 0.27 |
| Renal impairment（腎機能障害） | 14 (0.6) | 0.24 | 9 (0.4) | 0.15 | 17 (0.7) | 0.28 |
| Nocturia（夜間頻尿） | 7 (0.3) | 0.12 | 11 (0.5) | 0.18 | 12 (0.5) | 0.20 |
| Investigations（臨床検査） | 56 (2.4) | 0.98 | 56 (2.4) | 0.95 | 78 (3.3) | 1.32 |
| Weight decreased（体重減少） | 5 (0.2) | 0.09 | 19 (0.8) | 0.32 | 24 (1.0) | 0.40 |
| Lipase increased（リパーゼ増加） | 15 (0.6) | 0.26 | 2 (0.1) | 0.03 | 11 (0.5) | 0.18 |
| Gastrointestinal disorders（胃腸障害） | 26 (1.1) | 0.45 | 43 (1.8) | 0.72 | 58 (2.5) | 0.98 |
| Constipation（便秘） | 3 (0.1) | 0.05 | 6 (0.3) | 0.10 | 13 (0.6) | 0.22 |
| Nervous system disorders（神経系障害） | 23 (1.0) | 0.40 | 27 (1.2) | 0.45 | 42 (1.8) | 0.70 |
| Dizziness（浮動性めまい） | 11 (0.5) | 0.19 | 8 (0.3) | 0.13 | 18 (0.8) | 0.30 |
| General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態） | 19 (0.8) | 0.33 | 26 (1.1) | 0.44 | 33 (1.4) | 0.55 |
| Thirst（口渇） | 1 (<0.1) | 0.02 | 4 (0.2) | 0.07 | 12 (0.5) | 0.20 |

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.3.1.1: 3 治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判定された有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 0.5%以上）の曝露量で調整した器官別大分類及び基本語別の発現率（1245-0025 試験）－TS（全体集団）（続き）

| MedDRA SOC<br>MedDRA PT | Placebo<br>N (%) | <br>Rate/100 pt-yrs | Empa 10 mg<br>N (%) | <br>Rate/100 pt-yrs | Empa 25 mg<br>N (%) | <br>Rate/100 pt-yrs |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害） | 17 (0.7) | 0.29 | 20 (0.9) | 0.33 | 26 (1.1) | 0.43 |
| Pruritus（そう痒症） | 2 (0.1) | 0.03 | 2 (0.1) | 0.03 | 11 (0.5) | 0.18 |
| Reproductive system and breast disorders（生殖系および乳房障害） | 12 (0.5) | 0.21 | 65 (2.8) | 1.10 | 59 (2.5) | 0.99 |
| Balanoposthitis（亀頭包皮炎） | 2 (0.1) | 0.03 | 25 (1.1) | 0.42 | 15 (0.6) | 0.25 |
| Vulvovaginal pruritus（外陰腟そう痒症） | 2 (0.1) | 0.03 | 12 (0.5) | 0.20 | 20 (0.9) | 0.33 |
| Pruritus genital（陰部そう痒症） | 3 (0.1) | 0.05 | 12 (0.5) | 0.20 | 12 (0.5) | 0.20 |

AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年，SOC：器官別大分類
MedDRA version：18.0
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.3.1.1: 5

治験薬の投与中止に至った有害事象

1245-0025 試験の全体集団で，治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 0.5%以上）の曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率を器官別大分類及び基本語別に表 2.3.1.1: 4 に示す。

全体集団では，治験薬の投与中止に至った有害事象の基本語で，エンパグリフロジン投与群とプラセボ群の間で発現率に顕著な不均衡は認められなかった。基本語で最もよくみられた治験薬の投与中止に至った有害事象は，心筋梗塞（10 mg 群：0.32/100 pt-yrs，25 mg 群：0.26/100 pt-yrs，プラセボ群：0.35/100 pt-yrs，以下同順）と急性心筋梗塞（0.23/100 pt-yrs，0.25/100 pt-yrs，0.29/100 pt-yrs）であった。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.3.1.1: 4　治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 0.5%以上）の曝露量で調整した器官別大分類及び基本語別の発現率（1245-0025 試験）－TS（全体集団）

| MedDRA SOC<br>MedDRA PT | Placebo<br>N (%) | <br>Rate/100 pt-yrs | Empa 10 mg<br>N (%) | <br>Rate/100 pt-yrs | Empa 25 mg<br>N (%) | <br>Rate/100 pt-yrs |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of patients | 2333 (100.0) | | 2345 (100.0) | | 2342 (100.0) | |
| Total with AEs leading to discontinuation | 453 (19.4) | 8.26 | 416 (17.7) | 7.28 | 397 (17.0) | 6.89 |
| Cardiac disorders（心臓障害） | 111 (4.8) | 1.94 | 75 (3.2) | 1.26 | 78 (3.3) | 1.30 |
| Myocardial infarction（心筋梗塞） | 20 (0.9) | 0.35 | 19 (0.8) | 0.32 | 16 (0.7) | 0.26 |
| Acute myocardial infarction（急性心筋梗塞） | 17 (0.7) | 0.29 | 14 (0.6) | 0.23 | 15 (0.6) | 0.25 |
| Cardiac failure（心不全） | 16 (0.7) | 0.28 | 9 (0.4) | 0.15 | 5 (0.2) | 0.08 |
| Cardiac arrest（心停止） | 11 (0.5) | 0.19 | 3 (0.1) | 0.05 | 2 (0.1) | 0.03 |
| Angina unstable（不安定狭心症） | 8 (0.3) | 0.14 | 15 (0.6) | 0.25 | 9 (0.4) | 0.15 |
| Infections and infestations（感染症および寄生虫症） | 71 (3.0) | 1.24 | 78 (3.3) | 1.31 | 57 (2.4) | 0.95 |
| Urinary tract infection（尿路感染） | 7 (0.3) | 0.12 | 17 (0.7) | 0.28 | 11 (0.5) | 0.18 |
| Pneumonia（肺炎） | 14 (0.6) | 0.24 | 10 (0.4) | 0.17 | 7 (0.3) | 0.12 |
| Nervous system disorders（神経系障害） | 46 (2.0) | 0.80 | 43 (1.8) | 0.72 | 47 (2.0) | 0.78 |
| Cerebrovascular accident（脳血管発作） | 6 (0.3) | 0.10 | 12 (0.5) | 0.20 | 12 (0.5) | 0.20 |
| Renal and urinary disorders（腎および尿路障害） | 38 (1.6) | 0.66 | 39 (1.7) | 0.65 | 48 (2.0) | 0.80 |
| Renal impairment（腎機能障害） | 10 (0.4) | 0.17 | 10 (0.4) | 0.17 | 16 (0.7) | 0.26 |

AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年，SOC：器官別大分類
MedDRA version：18.0
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.3.1.1: 6

### 2.3.1.2　死亡及びその他の重篤な有害事象（1245-0025 試験，全体集団）

1245-0025 試験の全体集団で，死亡に至った有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 0.2%以上）及び重篤な有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 1.0%以上）の曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率を器官別大分類及び基本語別にそれぞれ表 2.3.1.2: 1 及び表 2.3.1.2: 2 に示す。

全体集団では，死亡に至った重篤な有害事象の発現率は，エンパグリフロジン投与群（10 mg：1.61/100 pt-yrs，25 mg：1.31/100 pt-yrs）でプラセボ群（2.06/100 pt-yrs）より低かった。基本語で最もよくみられた死亡に至った有害事象は，心筋梗塞（10 mg 群：0.20/100 pt-yrs，25 mg 群：0.15/100 pt-yrs，プラセボ群：0.19/100 pt-yrs，以下同順）と心停止（0.03/100 pt-yrs，0.03/100 pt-yrs，0.17/100 pt-yrs）であった。心停止，急性心筋梗塞（0.05/100 pt-yrs，0.10/100 pt-yrs，0.12/100 pt-yrs），及び心

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

不全（0.05/100 pt-yrs，0.02/100 pt-yrs，0.09/100 pt-yrs）は，エンパグリフロジン投与群でプラセボ群より発現率が低かった。その他の比較的よくみられた死亡に至った有害事象の発現率は，エンパグリフロジン投与群とプラセボ群間でおおむね同程度，又はエンパグリフロジン投与群でプラセボ群よりわずかに低かった（表 2.3.1.2: 1）。

全体集団では，重篤な有害事象の発現率はエンパグリフロジン投与群（10 mg : 18.20/100 pt-yrs，25 mg : 19.39/100 pt-yrs）でプラセボ群（22.34/100 pt-yrs）よりわずかに低かった。これは主に，重篤な「心臓障害」（5.69/100 pt-yrs，5.92/100 pt-yrs，7.52/100 pt-yrs）の発現率がエンパグリフロジン投与群でプラセボ群より低かったことに起因した。基本語では，重篤な不安定狭心症（1.39/100 pt-yrs, 1.23/100 pt-yrs, 1.53/100 pt-yrs），心不全（0.70/100 pt-yrs, 0.40/100 pt-yrs, 0.96/100 pt-yrs），冠動脈疾患（0.35/100 pt-yrs，0.48/100 pt-yrs，0.80/100 pt-yrs），うっ血性心不全（0.50/100 pt-yrs，0.58/100 pt-yrs，0.78/100 pt-yrs），心筋虚血（0.08/100 pt-yrs，0.12/100 pt-yrs，0.26/100 pt-yrs），徐脈（0.03/100 pt-yrs，0.07/100 pt-yrs，0.19/100 pt-yrs），心停止（0.10/100 pt-yrs，0.08/100 pt-yrs，0.21/100 pt-yrs），及び肺炎（0.69/100 pt-yrs，0.63/100 pt-yrs，0.92/100 pt-yrs）の発現率がエンパグリフロジン投与群でプラセボ群よりわずかに低かった。エンパグリフロジン投与群でプラセボ群より発現率が高かった重篤な事象は，尿路性敗血症（0.10/100 pt-yrs，0.18/100 pt-yrs，0.05/100 pt-yrs），脳血管発作（0.77/100 pt-yrs，0.61/100 pt-yrs，0.54/100 pt-yrs）などであった（表 2.3.1.2: 2，［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.3.1.1: 7］）。

1245-0025 試験の全体集団での死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の症例一覧をそれぞれ［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.4.2: 4］及び［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.4.2: 1］に示した。また，個別症例の詳細を［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_ c02695839_Section 15.4.3］に示した。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.3.1.2: 1　死亡に至った有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 0.2%以上）の曝露量で調整した器官別大分類及び基本語別の発現率（1245-0025 試験）－TS（全体集団）

| MedDRA SOC | Placebo | | Empa 10 mg | | Empa 25 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA PT | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| Number of patients | 2333 (100.0) | | 2345 (100.0) | | 2342 (100.0) | |
| Total with AEs leading to death | 119 (5.1) | 2.06 | 97 (4.1) | 1.61 | 79 (3.4) | 1.31 |
| Cardiac disorders（心臓障害） | 46 (2.0) | 0.79 | 27 (1.2) | 0.45 | 27 (1.2) | 0.45 |
| Myocardial infarction（心筋梗塞） | 11 (0.5) | 0.19 | 12 (0.5) | 0.20 | 9 (0.4) | 0.15 |
| Cardiac arrest（心停止） | 10 (0.4) | 0.17 | 2 (0.1) | 0.03 | 2 (0.1) | 0.03 |
| Acute myocardial infarction（急性心筋梗塞） | 7 (0.3) | 0.12 | 3 (0.1) | 0.05 | 6 (0.3) | 0.10 |
| Cardiac failure（心不全） | 5 (0.2) | 0.09 | 3 (0.1) | 0.05 | 1 (<0.1) | 0.02 |
| Cardio-respiratory arrest（心肺停止） | 4 (0.2) | 0.07 | 4 (0.2) | 0.07 | 2 (0.1) | 0.03 |
| General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態） | 26 (1.1) | 0.45 | 26 (1.1) | 0.43 | 14 (0.6) | 0.23 |
| Death（死亡） | 12 (0.5) | 0.21 | 10 (0.4) | 0.17 | 5 (0.2) | 0.08 |
| Sudden death（突然死） | 6 (0.3) | 0.10 | 8 (0.3) | 0.13 | 5 (0.2) | 0.08 |
| Cardiac death（心臓死） | 3 (0.1) | 0.05 | 4 (0.2) | 0.07 | 2 (0.1) | 0.03 |
| Infections and infestations（感染症および寄生虫症） | 15 (0.6) | 0.26 | 8 (0.3) | 0.13 | 6 (0.3) | 0.10 |
| Pneumonia（肺炎） | 5 (0.2) | 0.09 | 3 (0.1) | 0.05 | 3 (0.1) | 0.05 |
| Septic shock（敗血症性ショック） | 4 (0.2) | 0.07 | 2 (0.1) | 0.03 | 1 (<0.1) | 0.02 |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)（良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）） | 13 (0.6) | 0.22 | 19 (0.8) | 0.32 | 22 (0.9) | 0.36 |
| Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物） | 2 (0.1) | 0.03 | 0 | | 4 (0.2) | 0.07 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器，胸郭および縦隔障害） | 9 (0.4) | 0.16 | 4 (0.2) | 0.07 | 4 (0.2) | 0.07 |
| Respiratory failure（呼吸不全） | 4 (0.2) | 0.07 | 0 | | 0 | |

AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年，SOC：器官別大分類
MedDRA version：18.0
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.3.1.1: 8

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.3.1.2: 2　重篤な有害事象（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 1.0%以上）の曝露量で調整した器官別大分類及び基本語別の発現率（1245-0025 試験）－TS（全体集団）

| MedDRA SOC<br>MedDRA PT | Placebo<br>N (%) | <br>Rate/100 pt-yrs | Empa 10 mg<br>N (%) | <br>Rate/100 pt-yrs | Empa 25 mg<br>N (%) | <br>Rate/100 pt-yrs |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of patients | 2333 (100.0) | | 2345 (100.0) | | 2342 (100.0) | |
| Total with SAEs | 988 (42.3) | 22.34 | 876 (37.4) | 18.20 | 913 (39.0) | 19.39 |
| Cardiac disorders（心臓障害） | 398 (17.1) | 7.52 | 320 (13.6) | 5.69 | 332 (14.2) | 5.92 |
| Angina unstable（不安定狭心症） | 87 (3.7) | 1.53 | 82 (3.5) | 1.39 | 73 (3.1) | 1.23 |
| Cardiac failure（心不全） | 55 (2.4) | 0.96 | 42 (1.8) | 0.70 | 24 (1.0) | 0.40 |
| Myocardial infarction（心筋梗塞） | 47 (2.0) | 0.82 | 50 (2.1) | 0.84 | 44 (1.9) | 0.73 |
| Acute myocardial infarction（急性心筋梗塞） | 42 (1.8) | 0.73 | 32 (1.4) | 0.53 | 48 (2.0) | 0.80 |
| Coronary artery disease（冠動脈疾患） | 46 (2.0) | 0.80 | 21 (0.9) | 0.35 | 29 (1.2) | 0.48 |
| Cardiac failure congestive （うっ血性心不全） | 45 (1.9) | 0.78 | 30 (1.3) | 0.50 | 35 (1.5) | 0.58 |
| Angina pectoris（狭心症） | 32 (1.4) | 0.56 | 36 (1.5) | 0.60 | 42 (1.8) | 0.70 |
| Atrial fibrillation（心房細動） | 14 (0.6) | 0.24 | 25 (1.1) | 0.42 | 12 (0.5) | 0.20 |
| Infections and infestations（感染症および寄生虫症） | 213 (9.1) | 3.85 | 175 (7.5) | 3.02 | 185 (7.9) | 3.18 |
| Pneumonia（肺炎） | 53 (2.3) | 0.92 | 41 (1.7) | 0.69 | 38 (1.6) | 0.63 |
| Nervous system disorders（神経系障害） | 159 (6.8) | 2.84 | 146 (6.2) | 2.50 | 160 (6.8) | 2.73 |
| Cerebrovascular accident（脳血管発作） | 31 (1.3) | 0.54 | 46 (2.0) | 0.77 | 37 (1.6) | 0.61 |
| Transient ischaemic attack（一過性脳虚血発作） | 23 (1.0) | 0.40 | 23 (1.0) | 0.38 | 30 (1.3) | 0.50 |
| Vascular disorders（血管障害） | 116 (5.0) | 2.06 | 80 (3.4) | 1.36 | 111 (4.7) | 1.89 |
| Peripheral arterial occlusive disease（末梢動脈閉塞性疾患） | 23 (1.0) | 0.40 | 28 (1.2) | 0.47 | 30 (1.3) | 0.50 |
| General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態） | 94 (4.0) | 1.65 | 80 (3.4) | 1.35 | 74 (3.2) | 1.24 |
| Chest pain（胸痛） | 28 (1.2) | 0.49 | 32 (1.4) | 0.54 | 33 (1.4) | 0.55 |
| Renal and urinary disorders（腎および尿路障害） | 73 (3.1) | 1.28 | 60 (2.6) | 1.01 | 52 (2.2) | 0.87 |
| Acute kidney injury（急性腎不全） | 32 (1.4) | 0.56 | 26 (1.1) | 0.43 | 19 (0.8) | 0.31 |

Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年，SAE：重篤な有害事象，SOC：器官別大分類
MedDRA version：18.0
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.3.1.1: 7

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

### 2.3.2 特に注目すべき有害事象（AESI）（1245-0025 試験，全体集団）

1245-0025 試験の全体集団での AESI の発現状況の要約を表 2.3.2: 1 に示す。

全体集団では，「骨折（BIcMQ）」（10 mg 群：1.57/100 pt-yrs，25 mg 群：1.46/100 pt-yrs，プラセボ群：1.61/100 pt-yrs，以下同順），「体液量減少（BIcMQ）」（1.97/100 pt-yrs，2.11/100 pt-yrs，2.04/100 pt-yrs），「悪性腫瘍（BIcMQ）」（1.79/100 pt-yrs，1.61/100 pt-yrs，1.36/100 pt-yrs），「過敏症（狭域 SMQ）」（2.75/100 pt-yrs，3.14/100 pt-yrs，3.59/100 pt-yrs），「静脈塞栓及び血栓性有害事象（狭域 SMQ）」（0.15/100 pt-yrs，0.35/100 pt-yrs，0.35/100 pt-yrs），「糖尿病性ケトアシドーシス（BIcMQ）」（0.05/100 pt-yrs，0.02/100 pt-yrs，0.02/100 pt-yrs）の全体的な発現率は，投与群間で同程度であった。また，低血糖事象（confirmed hypoglycaemia）の発現割合（28.0%，27.6%，27.9%）は，患者が介助を必要とした低血糖事象（1.4%，1.3%，1.5%）を含め，投与群間で同程度であった。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.3.2: 1 特に注目すべき有害事象（AESI）の要約（曝露量で調整した発現率）
（1245-0025 試験）－TS（全体集団）

| Category of AESIs | Placebo | | Empa 10 mg | | Empa 25 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| Number of patients | 2333 (100.0) | | 2345 (100.0) | | 2342 (100.0) | |
| Acute renal failure (narrow SMQ) | 155 (6.6) | 2.77 | 121 (5.2) | 2.07 | 125 (5.3) | 2.12 |
| Leading to discontinuation | 24 (1.0) | 0.42 | 19 (0.8) | 0.32 | 22 (0.9) | 0.36 |
| Serious | 46 (2.0) | 0.80 | 31 (1.3) | 0.52 | 26 (1.1) | 0.43 |
| Hepatic injury (narrow SMQs) | 108 (4.6) | 1.91 | 80 (3.4) | 1.35 | 88 (3.8) | 1.48 |
| Leading to discontinuation | 8 (0.3) | 0.14 | 7 (0.3) | 0.12 | 6 (0.3) | 0.10 |
| Serious | 5 (0.2) | 0.09 | 9 (0.4) | 0.15 | 8 (0.3) | 0.13 |
| Up to 30 days after treatment discontinuation | 108 (4.6) | 1.87 | 82 (3.5) | 1.36 | 91 (3.9) | 1.50 |
| SAEs up to 30 days after treatment discontinuation | 5 (0.2) | 0.08 | 10 (0.4) | 0.16 | 10 (0.4) | 0.16 |
| Urinary tract infection (UTI; BIcMQ) | 423 (18.1) | 8.21 | 426 (18.2) | 8.02 | 416 (17.8) | 7.75 |
| Leading to discontinuation | 10 (0.4) | 0.17 | 22 (0.9) | 0.37 | 19 (0.8) | 0.31 |
| Serious[1)] | 29 (1.2) | NA | 24 (1.0) | NA | 34 (1.5) | NA |
| Complicated[2)] | 41 (1.8) | 0.71 | 34 (1.4) | 0.57 | 48 (2.0) | 0.80 |
| Genital infection (BIcMQ) | 42 (1.8) | 0.73 | 153 (6.5) | 2.66 | 148 (6.3) | 2.55 |
| Leading to discontinuation | 2 (0.1) | 0.03 | 19 (0.8) | 0.32 | 14 (0.6) | 0.23 |
| Serious | 3 (0.1) | 0.05 | 5 (0.2) | 0.08 | 4 (0.2) | 0.07 |
| Confirmed hypoglycaemia[3)] | 650 (27.9) | NA | 656 (28.0) | NA | 647 (27.6) | NA |
| Leading to discontinuation | 2 (0.1) | NA | 4 (0.2) | NA | 1 (<0.1) | NA |
| Requiring assistance | 36 (1.5) | NA | 33 (1.4) | NA | 30 (1.3) | NA |
| Bone fracture (BIcMQ) | 91 (3.9) | 1.61 | 92 (3.9) | 1.57 | 87 (3.7) | 1.46 |
| Leading to discontinuation | 14 (0.6) | 0.24 | 4 (0.2) | 0.07 | 8 (0.3) | 0.13 |
| Serious | 35 (1.5) | 0.61 | 24 (1.0) | 0.40 | 33 (1.4) | 0.55 |
| AEs up to trial termination[4)] | 105 (4.5) | 1.61 | 105 (4.5) | 1.58 | 98 (4.2) | 1.47 |
| Volume depletion (BIcMQ) | 115 (4.9) | 2.04 | 115 (4.9) | 1.97 | 124 (5.3) | 2.11 |
| Leading to discontinuation | 7 (0.3) | 0.12 | 1 (<0.1) | 0.02 | 4 (0.2) | 0.07 |
| Serious | 24 (1.0) | 0.42 | 19 (0.8) | 0.32 | 26 (1.1) | 0.43 |
| Malignancy (BIcMQ) | 78 (3.3) | 1.36 | 106 (4.5) | 1.79 | 96 (4.1) | 1.61 |
| Leading to discontinuation | 29 (1.2) | 0.50 | 46 (2.0) | 0.77 | 36 (1.5) | 0.60 |
| Up to trial termination[4)] | 103 (4.4) | 1.57 | 117 (5.0) | 1.76 | 110 (4.7) | 1.65 |
| After 6 months exposure[5)] | 65 (3.0) | 1.41 | 91 (4.1) | 1.90 | 70 (3.2) | 1.44 |
| Up to trial termination[4), 5)] | 83 (3.8) | 1.60 | 101 (4.6) | 1.91 | 77 (3.5) | 1.46 |
| Hypersensitivity (narrow SMQ) | 197 (8.4) | 3.59 | 158 (6.7) | 2.75 | 181 (7.7) | 3.14 |
| Leading to discontinuation | 10 (0.4) | 0.17 | 7 (0.3) | 0.12 | 11 (0.5) | 0.18 |
| Serious | 7 (0.3) | 0.12 | 3 (0.1) | 0.05 | 10 (0.4) | 0.17 |
| Venous embolic and thrombotic AEs (narrow SMQ) | 20 (0.9) | 0.35 | 9 (0.4) | 0.15 | 21 (0.9) | 0.35 |
| Leading to discontinuation | 2 (0.1) | 0.03 | 0 | | 2 (0.1) | 0.03 |
| Serious | 13 (0.6) | 0.23 | 5 (0.2) | 0.08 | 19 (0.8) | 0.31 |
| Diabetic ketoacidosis (BIcMQ) | 1 (<0.1) | 0.02 | 3 (0.1) | 0.05 | 1 (<0.1) | 0.02 |
| Leading to discontinuation | 0 | | 2 (0.1) | 0.03 | 0 | |
| Serious | 0 | | 3 (0.1) | 0.05 | 1 (<0.1) | 0.02 |

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

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

1） 入院又は入院の延長を要する。
2） 「尿路感染（BIcMQ）」の重篤な有害事象，狭域 sub-search「pyelonephritis（腎盂腎炎）」（重篤及び非重篤），及び基本語の尿路性敗血症（重篤及び非重篤）
3） 血中グルコース濃度が 70 mg/dL 以下又は他者による介助を必要としたことが確認された低血糖事象
4） 治験終了までに認められたすべての事象を含む。
5） 治験薬への曝露期間が 6 カ月以降に発現。プラセボ群 N=2187，10 mg 群 N=2216，25 mg 群 N=2190

引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.3.1.4: 4，15.3.1.6: 1, 2, 4, 5，15.3.1.8: 1, 4, 5，15.3.1.10: 1～3，15.3.1.12: 1～5，15.3.1.14: 1～4，15.3.1.16: 1～3，15.3.1.18: 1～5，15.3.1.20: 1～3，15.3.1.22: 1～3，15.3.1.24: 1～3

### 2.3.2.1 腎機能低下（1245-0025 試験，全体集団）

1245-0025 試験の全体集団での「急性腎不全（狭域 SMQ）」の曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率を表 2.3.2.1: 1 に示す。

全体集団では，「急性腎不全（狭域 SMQ）」の発現率は，エンパグリフロジン投与群（10 mg：2.07/100 pt-yrs，25 mg：2.12/100 pt-yrs）でプラセボ群（2.77/100 pt-yrs）よりわずかに低かった。基本語で最もよくみられたのは腎機能障害で，発現率は 3 投与群で同程度であった（10 mg 群：1.24/100 pt-yrs，25 mg 群：1.23/100 pt-yrs，プラセボ群：1.35/100 pt-yrs）。注目すべき点として，急性腎不全の発現率はエンパグリフロジン投与群（10 mg : 0.43/100 pt-yrs，25 mg : 0.31/100 pt-yrs）でプラセボ群（0.64/100 pt-yrs）よりわずかに低く，腎不全の発現率もエンパグリフロジン投与群（10 mg：0.38/100 pt-yrs，25 mg：0.52/100 pt-yrs）でプラセボ群（0.73/100 pt-yrs）より低かった。

重篤な「急性腎不全（狭域 SMQ）」の発現率は，エンパグリフロジン投与群（10 mg : 0.52/100 pt-yrs，25 mg : 0.43/100 pt-yrs）でプラセボ群（0.80/100 pt-yrs）よりわずかに低かった。治験薬の投与中止に至った「急性腎不全（狭域 SMQ）」の発現率は，エンパグリフロジン投与群（10 mg：0.32/100 pt-yrs，25 mg：0.36/100 pt-yrs）とプラセボ群（0.42/100 pt-yrs）で同程度であった。

上記の「急性腎不全（狭域 SMQ）」の結果は，腎機能関連の有効性評価項目及び安全性臨床検査項目の成績と一致していた。血清クレアチニン値がベースライン値の 2 倍以上かつ基準値上限超に上昇した患者の割合は，エンパグリフロジン投与群（10 mg：1.4%，25 mg：0.9%）でプラセボ群（2.1%）より低かった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.3.2.3.1.5: 1］。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.3.2.1: 1 「急性腎不全（狭域 SMQ）」の曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率（1245-0025 試験）－TS（全体集団）

| MedDRA PT | Placebo N (%) | Placebo Rate/100 pt-yrs | Empa 10 mg N (%) | Empa 10 mg Rate/100 pt-yrs | Empa 25 mg N (%) | Empa 25 mg Rate/100 pt-yrs |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of patients | 2333 (100.0) | | 2345 (100.0) | | 2342 (100.0) | |
| Decreased renal function (narrow SMQ acute renal failure) | 155 (6.6) | 2.77 | 121 (5.2) | 2.07 | 125 (5.3) | 2.12 |
| Renal impairment（腎機能障害） | 77 (3.3) | 1.35 | 73 (3.1) | 1.24 | 73 (3.1) | 1.23 |
| Renal failure（腎不全） | 42 (1.8) | 0.73 | 23 (1.0) | 0.38 | 31 (1.3) | 0.52 |
| Acute kidney injury（急性腎不全） | 37 (1.6) | 0.64 | 26 (1.1) | 0.43 | 19 (0.8) | 0.31 |
| Azotaemia（高窒素血症） | 1 (<0.1) | 0.02 | 1 (<0.1) | 0.02 | 4 (0.2) | 0.07 |
| Acute prerenal failure（急性腎前性腎不全） | 2 (0.1) | 0.03 | 1 (<0.1) | 0.02 | 0 | |
| Anuria（無尿） | 1 (<0.1) | 0.02 | 0 | | 1 (<0.1) | 0.02 |
| Nephropathy toxic（中毒性ネフロパシー） | 0 | | 0 | | 1 (<0.1) | 0.02 |
| Oliguria（乏尿） | 1 (<0.1) | 0.02 | 0 | | 0 | |
| Prerenal failure（腎前性腎不全） | 0 | | 0 | | 1 (<0.1) | 0.02 |
| Serious | 46 (2.0) | 0.80 | 31 (1.3) | 0.52 | 26 (1.1) | 0.43 |
| Leading to discontinuation of study medication | 24 (1.0) | 0.42 | 19 (0.8) | 0.32 | 22 (0.9) | 0.36 |

Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年，SMQ：MedDRA 標準検索式
MedDRA version：18.0
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.3.1.10: 1～3

### 2.3.2.2 肝障害（1245-0025 試験，全体集団）

1245-0025 試験の全体集団での「狭域 SMQ に基づく肝障害」（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 0.2%以上）の曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率を表 2.3.2.2: 1 に示す。また，1245-0025 試験の全体集団で治験薬の投与中止後 30 日までに肝機能検査値の上昇がみられた患者の割合を表 2.3.2.2: 2 に示す。

全体集団では，全体的な「狭域 SMQ に基づく肝障害」の発現率は，エンパグリフロジン投与群（10 mg：1.35/100 pt-yrs，25 mg：1.48/100 pt-yrs）でプラセボ群（1.91/100 pt-yrs）よりわずかに低かった。基本語で最もよくみられたのは脂肪肝で，発現率は 3 投与群で同程度であった（10 mg 群：0.35/100 pt-yrs，25 mg 群：0.40/100 pt-yrs，プラセボ群：0.50/100 pt-yrs，以下同順）。その他の基本語の発現率も，エンパグリフロジン投与群とプラセボ群で同程度であった。重篤な「狭域 SMQ に基づく肝障害」の発現率は全体的に低く，3 投与群で同程度であった（0.15/100 pt-yrs，0.13/100 pt-yrs，0.09/100 pt-yrs）。治験薬の投与中止に至った「狭域 SMQ に基づく肝障害」の発現率も 3 投与群で同程度であった（0.12/100 pt-yrs，0.10/100 pt-yrs，0.14/100 pt-yrs）。

治験薬の最終投与後 30 日までに入手したデータでも，全体的な「狭域 SMQ に基づく肝障害」の発現率及び基本語での発現パターンは上記の最終投与後 7 日までの結果と類似していた。全体

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

的な「狭域 SMQ に基づく肝障害」の発現率は，エンパグリフロジン投与群（10 mg：1.36/100 pt-yrs，25 mg：1.50/100 pt-yrs）でプラセボ群（1.87/100 pt-yrs）よりわずかに低かった。基本語で最もよくみられたのは脂肪肝で，発現率は 3 投与群で同程度であった（0.34/100 pt-yrs，0.41/100 pt-yrs，0.49/100 pt-yrs）［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.3.1.12: 4］。

AST／ALT 値が基準値上限の 3 倍以上に上昇した患者の割合は 3 投与群で同程度であった（1.4%，0.9%，1.5%）。AST／ALT 値が基準値上限の 5 倍以上に上昇した患者の割合は，エンパグリフロジン投与群（10 mg：0.7%，25 mg：0.6%）でプラセボ群（0.3%）よりわずかに高かった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.3.2.2: 1］。

肝障害に関連した有害事象及び肝機能検査値の上昇（AST／ALT 値が基準値上限の 5 倍以上に上昇）は，独立した外部委員会で中央判定され，その結果の要約を［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.3.1.3.2: 1］に示した。外部委員会［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.7］で中央判定された「肝イベントを発現した患者」の割合は，すべての投与群で 1.0%以下であった（1.0%，0.9%，0.5%）。治験薬と「関連の可能性あり」と判定された肝障害が 3 名（10 mg 群：2 名，25 mg 群：1 名）でみられたが，「軽度から中等度の肝障害」と判定された。その他は，治験薬と「関連なし」又は「確定不能」（2 名）と判定された。特筆すべき点として，その他の重要な肝障害（10 mg 群：11 名，25 mg 群：9 名，プラセボ群：4 名），肝不全（プラセボ群：1 名），及び死亡に至った肝事象（25 mg 群：1 名）はすべて治験薬と「関連なし」と判定された。生化学的 Hy's law の基準を満たした患者は計 5 名（10 mg 群：4 名，プラセボ群：1 名）みられたが，他の原因が報告された［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Section 12.1.3.3］。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.3.2.2: 1 「狭域 SMQ に基づく肝障害」（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 0.2%以上）の曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率（1245-0025 試験）－TS（全体集団）

| MedDRA PT | Placebo N (%) | Placebo Rate/100 pt-yrs | Empa 10 mg N (%) | Empa 10 mg Rate/100 pt-yrs | Empa 25 mg N (%) | Empa 25 mg Rate/100 pt-yrs |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of patients | 2333 (100.0) | | 2345 (100.0) | | 2342 (100.0) | |
| Hepatic injury (narrow SMQs) | 108 (4.6) | 1.91 | 80 (3.4) | 1.35 | 88 (3.8) | 1.48 |
| Hepatic steatosis（脂肪肝） | 29 (1.2) | 0.50 | 21 (0.9) | 0.35 | 24 (1.0) | 0.40 |
| Alanine aminotransferase increased（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加） | 22 (0.9) | 0.38 | 16 (0.7) | 0.27 | 17 (0.7) | 0.28 |
| Aspartate aminotransferase increased（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加） | 15 (0.6) | 0.26 | 9 (0.4) | 0.15 | 12 (0.5) | 0.20 |
| Gamma-glutamyltransferase increased（γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加） | 13 (0.6) | 0.22 | 8 (0.3) | 0.13 | 5 (0.2) | 0.08 |
| Hepatic enzyme increased（肝酵素上昇） | 7 (0.3) | 0.12 | 10 (0.4) | 0.17 | 10 (0.4) | 0.17 |
| Transaminases increased（トランスアミナーゼ上昇） | 7 (0.3) | 0.12 | 3 (0.1) | 0.05 | 6 (0.3) | 0.10 |
| Liver function test abnormal（肝機能検査異常） | 5 (0.2) | 0.09 | 4 (0.2) | 0.07 | 4 (0.2) | 0.07 |
| Hepatic function abnormal（肝機能異常） | 5 (0.2) | 0.09 | 3 (0.1) | 0.05 | 2 (0.1) | 0.03 |
| Blood bilirubin increased（血中ビリルビン増加） | 4 (0.2) | 0.07 | 4 (0.2) | 0.07 | 2 (0.1) | 0.03 |
| Hepatomegaly（肝腫大） | 2 (0.1) | 0.03 | 5 (0.2) | 0.08 | 4 (0.2) | 0.07 |
| Hyperbilirubinaemia（高ビリルビン血症） | 3 (0.1) | 0.05 | 2 (0.1) | 0.03 | 4 (0.2) | 0.07 |
| Serious | 5 (0.2) | 0.09 | 9 (0.4) | 0.15 | 8 (0.3) | 0.13 |
| Leading to discontinuation of study medication | 8 (0.3) | 0.14 | 7 (0.3) | 0.12 | 6 (0.3) | 0.10 |
| Up to 30 days after treatment discontinuation | 108 (4.6) | 1.87 | 82 (3.5) | 1.36 | 91 (3.9) | 1.50 |

Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年，SMQ：MedDRA 標準検索式

MedDRA version：18.0

引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.3.1.12: 1～4

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.3.2.2: 2　治験薬の投与中止後 30 日までに肝機能検査値の上昇がみられた患者（1245-0025 試験）－TS（全体集団）

| Elevated liver enzymes criteria | Placebo N (%) | | Empa 10 mg N (%) | | Empa 25 mg N (%) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of patients | 2333 | (100.0) | 2345 | (100.0) | 2342 | (100.0) |
| ALT and/or AST ≥3× ULN | 35 | (1.5) | 34 | (1.4) | 20 | (0.9) |
| ≥5× ULN | 7 | (0.3) | 16 | (0.7) | 14 | (0.6) |
| ≥10× ULN | 3 | (0.1) | 5 | (0.2) | 6 | (0.3) |
| ≥20× ULN | 1 | (<0.1) | 1 | (<0.1) | 3 | (0.1) |
| With total bilirubin ≥2× ULN[1)] | 2 | (0.1) | 5 | (0.2) | 2 | (0.1) |
| Alkaline phosphatase <2× ULN[2)] | 1 | (<0.1) | 4 | (0.2) | 0 | |
| Alkaline phosphatase ≥2× ULN[2)] | 1 | (<0.1) | 1 | (<0.1) | 2 | (0.1) |

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，Empa：エンパグリフロジン，ULN：基準値上限
1)　ALT／AST 上昇後 30 日以内の総ビリルビン上昇
2)　ALT／AST 上昇後 30 日以内のアルカリホスファターゼ（最大値）上昇
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.3.2.2: 1

### 2.3.2.3　尿路感染（1245-0025 試験，全体集団）

1245-0025 試験の全体集団での「尿路感染（BIcMQ）」（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 0.3%以上）の曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率を表 2.3.2.3: 1 に示す。

全体集団では，「尿路感染（BIcMQ）」の発現率は，エンパグリフロジン投与群（10 mg：8.02/100 pt-yrs，25 mg：7.75/100 pt-yrs）とプラセボ群（8.21/100 pt-yrs）で同程度であった。基本語で最もよくみられたのは尿路感染で，発現率は 3 投与群で同程度であった（10 mg 群：6.38/100 pt-yrs，25 mg 群：6.34/100 pt-yrs，プラセボ群：6.70/100 pt-yrs，以下同順）。その他の基本語の発現率も，エンパグリフロジン投与群とプラセボ群で同程度であった。治験薬の投与中止に至った「尿路感染（BIcMQ）」の発現率は，エンパグリフロジン投与群（10 mg：0.37/100 pt-yrs，25 mg：0.31/100 pt-yrs）でプラセボ群（0.17/100 pt-yrs）よりわずかに高かった。

複雑性尿路感染の全体的な発現率は 3 投与群で同程度であった（0.57/100 pt-yrs, 0.80/100 pt-yrs, 0.71/100 pt-yrs）。「腎盂腎炎（サブ BIcMQ）」の発現率は 3 投与群で同程度であり（0.25/100 pt-yrs, 0.33/100 pt-yrs, 0.38/100 pt-yrs），基本語での発現率も，急性腎盂腎炎（0.12/100 pt-yrs, 0.02/100 pt-yrs，0.10/100 pt-yrs）を含めてすべて 3 投与群で同程度であった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.3.1.6: 6］。尿路性敗血症の発現率は，エンパグリフロジン投与群（10 mg：0.10/100 pt-yrs，25 mg：0.18/100 pt-yrs）でプラセボ群（0.05/100 pt-yrs）より高かった（表 2.3.2.3: 1）。

「尿路感染（BIcMQ）」の発現状況（1 名あたりの発現件数，発現時期，持続期間，程度，及び入院の延長を要した割合）は 3 投与群で類似していた［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Section 12.1.3.4］。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.3.2.3: 1 「尿路感染（BIcMQ）」（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 0.3%以上）の曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率（1245-0025 試験）－TS（全体集団）

| MedDRA PT | Placebo N (%) | Placebo Rate/100 pt-yrs | Empa 10 mg N (%) | Empa 10 mg Rate/100 pt-yrs | Empa 25 mg N (%) | Empa 25 mg Rate/100 pt-yrs |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of patients | 2333 (100.0) | | 2345 (100.0) | | 2342 (100.0) | |
| Urinary tract infection (BIcMQ) | 423 (18.1) | 8.21 | 426 (18.2) | 8.02 | 416 (17.8) | 7.75 |
| Urinary tract infection（尿路感染） | 352 (15.1) | 6.70 | 347 (14.8) | 6.38 | 347 (14.8) | 6.34 |
| Asymptomatic bacteriuria（無症候性細菌尿） | 30 (1.3) | 0.52 | 28 (1.2) | 0.47 | 14 (0.6) | 0.23 |
| Cystitis（膀胱炎） | 23 (1.0) | 0.40 | 35 (1.5) | 0.59 | 34 (1.5) | 0.57 |
| Bacteriuria（細菌尿） | 14 (0.6) | 0.24 | 11 (0.5) | 0.18 | 5 (0.2) | 0.08 |
| Pyelonephritis chronic（慢性腎盂腎炎） | 10 (0.4) | 0.17 | 4 (0.2) | 0.07 | 6 (0.3) | 0.10 |
| Escherichia urinary tract infection（大腸菌性尿路感染） | 9 (0.4) | 0.16 | 7 (0.3) | 0.12 | 6 (0.3) | 0.10 |
| Pyelonephritis acute（急性腎盂腎炎） | 6 (0.3) | 0.10 | 7 (0.3) | 0.12 | 1 (<0.1) | 0.02 |
| Pyelonephritis（腎盂腎炎） | 4 (0.2) | 0.07 | 3 (0.1) | 0.05 | 10 (0.4) | 0.17 |
| Urinary tract infection fungal（真菌性尿路感染） | 3 (0.1) | 0.05 | 12 (0.5) | 0.20 | 15 (0.6) | 0.25 |
| Urosepsis（尿路性敗血症） | 3 (0.1) | 0.05 | 6 (0.3) | 0.10 | 11 (0.5) | 0.18 |
| Urinary tract infection bacterial（細菌性尿路感染） | 3 (0.1) | 0.05 | 7 (0.3) | 0.12 | 4 (0.2) | 0.07 |
| Complicated | 41 (1.8) | 0.71 | 34 (1.4) | 0.57 | 48 (2.0) | 0.80 |
| Leading to discontinuation of study medication | 10 (0.4) | 0.17 | 22 (0.9) | 0.37 | 19 (0.8) | 0.31 |

BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式，Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年
MedDRA version：18.0
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.3.1.6: 1，4，5

## 2.3.2.4 性器感染（1245-0025 試験，全体集団）

1245-0025 試験の全体集団での「性器感染（BIcMQ）」（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 0.3%以上）の曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率を表 2.3.2.4: 1 に示す。

全体集団では，「性器感染（BIcMQ）」の発現率は，エンパグリフロジン投与群（10 mg：2.66/100 pt-yrs，25 mg：2.55/100 pt-yrs）でプラセボ群（0.73/100 pt-yrs）より高かった。よくみられた基本語でも，発現率はエンパグリフロジン投与群でプラセボ群より高かった。治験薬の投与中止に至った「性器感染（BIcMQ）」の発現率は，エンパグリフロジン投与群（10 mg：0.32/100 pt-yrs，25 mg：0.23/100 pt-yrs）でプラセボ群（0.03/100 pt-yrs）より高かった。重篤な「性器感染（BIcMQ）」の発現率は低く，エンパグリフロジン投与群（10 mg：0.08/100 pt-yrs，25 mg：0.07/100 pt-yrs）とプラセボ群（0.05/100 pt-yrs）で同程度であった。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

「性器感染（BIcMQ）」の事象の特徴（1 名あたりの発現件数，発現時期，持続期間，程度，及び入院の延長を要した割合）は 3 投与群で類似していた［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Section 12.1.3.5］。

表 2.3.2.4: 1　「性器感染（BIcMQ）」（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 0.3%以上）の曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率（1245-0025 試験）－TS（全体集団）

| MedDRA PT | Placebo N (%) | Placebo Rate/100 pt-yrs | Empa 10 mg N (%) | Empa 10 mg Rate/100 pt-yrs | Empa 25 mg N (%) | Empa 25 mg Rate/100 pt-yrs |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of patients | 2333 (100.0) | | 2345 (100.0) | | 2342 (100.0) | |
| Genital infection (BIcMQ) | 42 (1.8) | 0.73 | 153 (6.5) | 2.66 | 148 (6.3) | 2.55 |
| Vulvovaginal candidiasis（外陰部腟カンジダ症） | 5 (0.2) | 0.09 | 24 (1.0) | 0.40 | 24 (1.0) | 0.40 |
| Vulvovaginal mycotic infection（外陰腟真菌感染） | 2 (0.1) | 0.03 | 11 (0.5) | 0.18 | 23 (1.0) | 0.38 |
| Genital infection fungal（真菌性性器感染） | 3 (0.1) | 0.05 | 21 (0.9) | 0.35 | 17 (0.7) | 0.28 |
| Vulvovaginitis（外陰部腟炎） | 3 (0.1) | 0.05 | 7 (0.3) | 0.12 | 11 (0.5) | 0.18 |
| Balanitis candida（カンジダ性亀頭炎） | 2 (0.1) | 0.03 | 8 (0.3) | 0.13 | 7 (0.3) | 0.12 |
| Epididymitis（精巣上体炎） | 1 (<0.1) | 0.02 | 3 (0.1) | 0.05 | 7 (0.3) | 0.12 |
| Genital candidiasis（性器カンジダ症） | 0 | | 7 (0.3) | 0.12 | 3 (0.1) | 0.05 |
| Genital infection（性器感染） | 2 (0.1) | 0.03 | 6 (0.3) | 0.10 | 3 (0.1) | 0.05 |
| Vaginal infection（腟感染） | 3 (0.1) | 0.05 | 8 (0.3) | 0.13 | 7 (0.3) | 0.12 |
| Vulvitis（外陰部炎） | 3 (0.1) | 0.05 | 6 (0.3) | 0.10 | 1 (<0.1) | 0.02 |
| Serious | 3 (0.1) | 0.05 | 5 (0.2) | 0.08 | 4 (0.2) | 0.07 |
| Leading to discontinuation of study medication | 2 (0.1) | 0.03 | 19 (0.8) | 0.32 | 14 (0.6) | 0.23 |

BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式，Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年
MedDRA version：18.0
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.3.1.8: 1，4，5

### 2.3.2.5　低血糖事象（1245-0025 試験，全体集団）

1245-0025 試験の全体集団では，低血糖事象（confirmed hypoglycaemia）の発現割合は，エンパグリフロジン投与群（10 mg : 28.0%，25 mg : 27.6%）とプラセボ群（27.9%）で同程度であった（表 2.3.2: 1）。他者による介助を必要とした重度の低血糖事象（confirmed hypoglycaemia）はエンパグリフロジン投与群（10 mg：1.4%［33 名］，25 mg：1.3%［30 名］）及びプラセボ群（1.5%［36 名］）ともにまれであった。症候性又は無症候性，また，重症度別で，低血糖事象（confirmed

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

hypoglycaemia）の発現割合にエンパグリフロジン投与群とプラセボ群で顕著な不均衡はみられなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.3.1.4: 4］。

最初に報告された低血糖事象（confirmed hypoglycaemia）の発現時期の Kaplan-Meier 曲線を［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Figure 15.3.1.4: 1］に示した。

「低血糖（BIcMQ）」の発現率は，エンパグリフロジン投与群（10 mg : 15.39/100 pt-yrs，25 mg : 14.75/100 pt-yrs）とプラセボ群（15.31/100 pt-yrs）で同程度であり，基本語でも同様であった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.3.1.4: 6］。

### 2.3.2.6 骨折（1245-0025 試験，全体集団）

1245-0025 試験の全体集団で治験薬投与中及び治験終了までに発現した「骨折（BIcMQ）」（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 0.3%以上）の曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率を表 2.3.2.6: 1 に示す。

全体集団では，治験薬投与中の「骨折（BIcMQ）」の発現率はエンパグリフロジン投与群（10 mg : 1.57/100 pt-yrs，25 mg : 1.46/100 pt-yrs）とプラセボ群（1.61/100 pt-yrs）で同程度であり，治験終了までに発現した「骨折（BIcMQ）」の発現率も同様であった（10 mg 群 : 1.58/100 pt-yrs，25 mg 群 : 1.47/100 pt-yrs，プラセボ群 : 1.61/100 pt-yrs，以下同順）。基本語で治験終了までに最もよくみられたのは肋骨骨折で，発現率は 3 投与群で同程度であった（0.27/100 pt-yrs，0.22/100 pt-yrs，0.23/100 pt-yrs）。その他の基本語の発現率も，エンパグリフロジン投与群とプラセボ群で同程度であった。治験薬の投与中止に至った「骨折（BIcMQ）」（0.07/100 pt-yrs，0.13/100 pt-yrs，0.24/100 pt-yrs）及び重篤な「骨折（BIcMQ）」（0.40/100 pt-yrs，0.55/100 pt-yrs，0.61/100 pt-yrs）の発現率は，エンパグリフロジン投与群とプラセボ群で同程度であった。

カルシウム，マグネシウム，リン酸塩，及びアルカリホスファターゼは，ベースラインから治験薬投与中の最後の測定までの変化量の中央値で，エンパグリフロジン投与群及びプラセボ群ともに顕著な変化は認められなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.3.2.1: 1］。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.3.2.6: 1　治験薬投与中及び治験終了までの「骨折（BIcMQ）」（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 0.3%以上）の曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率（1245-0025 試験）－TS（全体集団）

| MedDRA PT | Placebo | | Empa 10 mg | | Empa 25 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| Number of patients | 2333 (100.0) | | 2345 (100.0) | | 2342 (100.0) | |
| **Up to treatment stop + 7 days** | | | | | | |
| Bone fracture (BIcMQ) | 91 (3.9) | 1.61 | 92 (3.9) | 1.57 | 87 (3.7) | 1.46 |
| Serious | 35 (1.5) | 0.61 | 24 (1.0) | 0.40 | 33 (1.4) | 0.55 |
| Leading to discontinuation of study medication | 14 (0.6) | 0.24 | 4 (0.2) | 0.07 | 8 (0.3) | 0.13 |
| **Up to trial termination** | | | | | | |
| Bone fracture (BIcMQ) | 105 (4.5) | 1.61 | 105 (4.5) | 1.58 | 98 (4.2) | 1.47 |
| Rib fracture（肋骨骨折） | 15 (0.6) | 0.23 | 18 (0.8) | 0.27 | 15 (0.6) | 0.22 |
| Foot fracture（足骨折） | 13 (0.6) | 0.20 | 12 (0.5) | 0.18 | 15 (0.6) | 0.22 |
| Humerus fracture（上腕骨骨折） | 4 (0.2) | 0.06 | 11 (0.5) | 0.16 | 5 (0.2) | 0.07 |
| Pathological fracture（病的骨折） | 10 (0.4) | 0.15 | 8 (0.3) | 0.12 | 7 (0.3) | 0.10 |
| Radius fracture（橈骨骨折） | 5 (0.2) | 0.07 | 9 (0.4) | 0.13 | 2 (0.1) | 0.03 |
| Upper limb fracture（上肢骨折） | 4 (0.2) | 0.06 | 7 (0.3) | 0.10 | 9 (0.4) | 0.13 |
| Ankle fracture（足関節部骨折） | 7 (0.3) | 0.10 | 8 (0.3) | 0.12 | 4 (0.2) | 0.06 |
| Femur fracture（大腿骨骨折） | 6 (0.3) | 0.09 | 2 (0.1) | 0.03 | 3 (0.1) | 0.04 |
| Hip fracture（股関節部骨折） | 2 (0.1) | 0.03 | 1 (<0.1) | 0.01 | 7 (0.3) | 0.10 |
| Tibia fracture（脛骨骨折） | 7 (0.3) | 0.10 | 0 | | 3 (0.1) | 0.04 |
| Tooth fracture（歯牙破折） | 5 (0.2) | 0.07 | 4 (0.2) | 0.06 | 7 (0.3) | 0.10 |

BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式，Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年
MedDRA version：18.0
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.3.1.14: 1～4

### 2.3.2.7　体液量減少（1245-0025 試験，全体集団）

1245-0025 試験の全体集団での「体液量減少（BIcMQ）」の曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率を表 2.3.2.7: 1 に示す。

全体集団では，「体液量減少（BIcMQ）」の発現率は，エンパグリフロジン投与群（10 mg：1.97/100 pt-yrs，25 mg：2.11/100 pt-yrs）とプラセボ群（2.04/100 pt-yrs）で同程度であった。基本語で最もよくみられたのは低血圧で，発現率は 3 投与群で同程度であった（10 mg 群：0.96/100 pt-yrs，25 mg 群：1.04/100 pt-yrs，プラセボ群：1.02/100 pt-yrs，以下同順）。その他の基本語の発現率も，エンパグリフロジン投与群とプラセボ群で同程度であった。「体液量減少（BIcMQ）」に含まれる基本語の低血圧，起立性低血圧（0.27/100 pt-yrs，0.20/100 pt-yrs，0.21/100 pt-yrs），及び失神（0.52/100 pt-yrs，0.68/100 pt-yrs，0.56/100 pt-yrs）の発現率は，エンパグリフロジン投与群とプラセボ群で同程度であった。「体液量減少（BIcMQ）」に含まれない基本語では，浮動性めまいの発現率はエンパグリフロジン投与群（10 mg：3.12/100 pt-yrs，25 mg：3.10/100 pt-yrs）でプラセボ群（2.77/100 pt-yrs）より高く，失神寸前の状態の発現率はエンパグリフロジン投与群（10 mg：

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

0.13/100 pt-yrs，25 mg：0.15/100 pt-yrs）とプラセボ群（0.09/100 pt-yrs）で同程度であった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.3.1.1: 2］。

治験薬の投与中止に至った「体液量減少（BIcMQ）」（0.02/100 pt-yrs，0.07/100 pt-yrs，0.12/100 pt-yrs）及び重篤な「体液量減少（BIcMQ）」（0.32/100 pt-yrs，0.43/100 pt-yrs，0.42/100 pt-yrs）の発現率は，エンパグリフロジン投与群とプラセボ群で同程度であった。

表 2.3.2.7: 1　「体液量減少（BIcMQ）」の曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率（1245-0025 試験）－TS（全体集団）

| MedDRA PT | Placebo | | Empa 10 mg | | Empa 25 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| Number of patients | 2333 (100.0) | | 2345 (100.0) | | 2342 (100.0) | |
| Volume depletion (BIcMQ) | 115 (4.9) | 2.04 | 115 (4.9) | 1.97 | 124 (5.3) | 2.11 |
| Hypotension（低血圧） | 58 (2.5) | 1.02 | 57 (2.4) | 0.96 | 62 (2.6) | 1.04 |
| Syncope（失神） | 32 (1.4) | 0.56 | 31 (1.3) | 0.52 | 41 (1.8) | 0.68 |
| Dehydration（脱水） | 16 (0.7) | 0.28 | 18 (0.8) | 0.30 | 18 (0.8) | 0.30 |
| Orthostatic hypotension（起立性低血圧） | 12 (0.5) | 0.21 | 16 (0.7) | 0.27 | 12 (0.5) | 0.20 |
| Blood pressure decreased（血圧低下） | 3 (0.1) | 0.05 | 1 (<0.1) | 0.02 | 3 (0.1) | 0.05 |
| Hypovolaemia（血液量減少症） | 0 | | 0 | | 2 (0.1) | 0.03 |
| Serious | 24 (1.0) | 0.42 | 19 (0.8) | 0.32 | 26 (1.1) | 0.43 |
| Leading to discontinuation of study medication | 7 (0.3) | 0.12 | 1 (<0.1) | 0.02 | 4 (0.2) | 0.07 |

BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式，Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年
MedDRA version：18.0
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.3.1.16: 1～3

### 2.3.2.8　悪性腫瘍（1245-0025 試験，全体集団）

1245-0025 試験の全体集団では，治験終了までの「悪性腫瘍（BIcMQ）」の全体的な発現割合及び発現率は，エンパグリフロジン投与群（10 mg：5.0%，1.76/100 pt-yrs，25 mg：4.7%，1.65/100 pt-yrs）とプラセボ群（4.4%，1.57/100 pt-yrs）で同程度であり，累積曝露期間が 6 カ月を超える患者でも同じ結果であった（10 mg 群：4.6%，1.91/100 pt-yrs，25 mg 群：3.5%，1.46/100 pt-yrs，プラセボ群：3.8%，1.60/100 pt-yrs）（表 2.3.2: 1）。最初に報告された「悪性腫瘍（BIcMQ）」の発現時期の Kaplan-Meier 曲線は 3 投与群で類似していた［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Figure 15.3.1.18: 2］。

1245-0025 試験では，規制当局の助言により，乳癌，膀胱癌，腎癌，肺癌，及び皮膚黒色腫を特に注目すべき悪性腫瘍と定義した。これらの特に注目すべき悪性腫瘍の発現割合は 3 投与群で同程度であった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 12.1.3.8: 1］。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

### 2.3.2.9 過敏症（1245-0025 試験，全体集団）

1245-0025 試験の全体集団での「過敏症（狭域 SMQ）」（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 0.3%以上）の曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率を表 2.3.2.9: 1 に示す。

全体集団では，「過敏症（狭域 SMQ）」の発現率は，エンパグリフロジン投与群（10 mg：2.75/100 pt-yrs，25 mg：3.14/100 pt-yrs）とプラセボ群（3.59/100 pt-yrs）で同程度であった。基本語で最もよくみられたのは発疹で，発現率はエンパグリフロジン投与群（10 mg：0.72/100 pt-yrs，25 mg：0.89/100 pt-yrs）でプラセボ群（0.59/100 pt-yrs）より高かった。発疹を示唆するすべての基本語を含めて事後解析を行った結果，発疹の全体的な発現率は 3 投与群で同程度であった（10 mg 群：0.82/100 pt-yrs，25 mg 群：0.99/100 pt-yrs，プラセボ群：0.88/100 pt-yrs，以下同順）［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 8.17.1］。重篤な発疹は発現しなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 8.17.2］。その他の基本語の発現率は，エンパグリフロジン投与群とプラセボ群で同程度であった。

治験薬の投与中止に至った「過敏症（狭域 SMQ）」（0.12/100 pt-yrs，0.18/100 pt-yrs，0.17/100 pt-yrs）及び重篤な「過敏症（狭域 SMQ）」（0.05/100 pt-yrs，0.17/100 pt-yrs，0.12/100 pt-yrs）の発現率は低く，エンパグリフロジン投与群とプラセボ群で同程度であった。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.3.2.9: 1 「過敏症（狭域 SMQ）」（基本語で，いずれかの投与群の発現割合が 0.3%以上）の曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率（1245-0025 試験）－TS（全体集団）

| MedDRA PT | Placebo N (%) | Placebo Rate/100 pt-yrs | Empa 10 mg N (%) | Empa 10 mg Rate/100 pt-yrs | Empa 25 mg N (%) | Empa 25 mg Rate/100 pt-yrs |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of patients, N (%) | 2333 (100.0) | | 2345 (100.0) | | 2342 (100.0) | |
| Hypersensitivity (narrow SMQ) | 197 (8.4) | 3.59 | 158 (6.7) | 2.75 | 181 (7.7) | 3.14 |
| Rash（発疹） | 34 (1.5) | 0.59 | 43 (1.8) | 0.72 | 53 (2.3) | 0.89 |
| Eczema（湿疹） | 27 (1.2) | 0.47 | 25 (1.1) | 0.42 | 21 (0.9) | 0.35 |
| Dermatitis（皮膚炎） | 18 (0.8) | 0.31 | 15 (0.6) | 0.25 | 20 (0.9) | 0.33 |
| Rhinitis allergic（アレルギー性鼻炎） | 19 (0.8) | 0.33 | 17 (0.7) | 0.28 | 16 (0.7) | 0.27 |
| Hypersensitivity（過敏症） | 10 (0.4) | 0.17 | 12 (0.5) | 0.20 | 14 (0.6) | 0.23 |
| Urticaria（蕁麻疹） | 15 (0.6) | 0.26 | 9 (0.4) | 0.15 | 14 (0.6) | 0.23 |
| Dermatitis contact（接触皮膚炎） | 6 (0.3) | 0.10 | 7 (0.3) | 0.12 | 12 (0.5) | 0.20 |
| Dermatitis allergic（アレルギー性皮膚炎） | 10 (0.4) | 0.17 | 9 (0.4) | 0.15 | 6 (0.3) | 0.10 |
| Bronchospasm（気管支痙攣） | 8 (0.3) | 0.14 | 1 (<0.1) | 0.02 | 2 (0.1) | 0.03 |
| Conjunctivitis allergic（アレルギー性結膜炎） | 6 (0.3) | 0.10 | 6 (0.3) | 0.10 | 6 (0.3) | 0.10 |
| Drug hypersensitivity（薬物過敏症） | 6 (0.3) | 0.10 | 8 (0.3) | 0.13 | 4 (0.2) | 0.07 |
| Rash macular（斑状皮疹） | 6 (0.3) | 0.10 | 0 | | 2 (0.1) | 0.03 |
| Rash pruritic（そう痒性皮疹） | 8 (0.3) | 0.14 | 5 (0.2) | 0.08 | 2 (0.1) | 0.03 |
| Swelling face（顔面腫脹） | 6 (0.3) | 0.10 | 1 (<0.1) | 0.02 | 0 | |
| Serious | 7 (0.3) | 0.12 | 3 (0.1) | 0.05 | 10 (0.4) | 0.17 |
| Leading to discontinuation of study medication | 10 (0.4) | 0.17 | 7 (0.3) | 0.12 | 11 (0.5) | 0.18 |

Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年，SMQ：MedDRA 標準検索式
MedDRA version：18.0
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.3.1.20: 1～3

## 2.3.2.10 静脈塞栓及び血栓性有害事象（1245-0025 試験，全体集団）

1245-0025 試験の全体集団での「静脈塞栓及び血栓性有害事象（狭域 SMQ）」の曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率を表 2.3.2.10: 1 に示す。

全体集団では，「静脈塞栓及び血栓性有害事象（狭域 SMQ）」の発現率は，エンパグリフロジン投与群（10 mg：0.15/100 pt-yrs，25 mg：0.35/100 pt-yrs）とプラセボ群（0.35/100 pt-yrs）で同程度であった。基本語で最もよくみられたのは深部静脈血栓症であった。発現率は低く，エンパグリフロジン投与群（10 mg : 0.05/100 pt-yrs，25 mg : 0.17/100 pt-yrs）とプラセボ群（0.09/100 pt-yrs）で同程度であった。その他の基本語も発現率は低く，エンパグリフロジン投与群とプラセボ群で同程度であった。

治験薬の投与中止に至った「静脈塞栓及び血栓性有害事象（狭域 SMQ）」は少なく，発現率はエンパグリフロジン投与群（10 mg：0，25 mg：0.03/100 pt-yrs）とプラセボ群（0.03/100 pt-yrs）で

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

同程度であった。重篤な「静脈塞栓及び血栓性有害事象（狭域 SMQ）」の発現率もエンパグリフロジン投与群（10 mg：0.08/100 pt-yrs，25 mg：0.31/100 pt-yrs）とプラセボ群（0.23/100 pt-yrs）で同程度であった。

表 2.3.2.10: 1　「静脈塞栓及び血栓性有害事象（狭域 SMQ）」の曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率（1245-0025 試験）－TS（全体集団）

| MedDRA PT | Placebo N (%) | Placebo Rate/100 pt-yrs | Empa 10 mg N (%) | Empa 10 mg Rate/100 pt-yrs | Empa 25 mg N (%) | Empa 25 mg Rate/100 pt-yrs |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of patients | 2333 (100.0) | | 2345 (100.0) | | 2342 (100.0) | |
| Venous embolic and thrombotic AEs (narrow SMQ) | 20 (0.9) | 0.35 | 9 (0.4) | 0.15 | 21 (0.9) | 0.35 |
| Deep vein thrombosis（深部静脈血栓症） | 5 (0.2) | 0.09 | 3 (0.1) | 0.05 | 10 (0.4) | 0.17 |
| Pulmonary embolism（肺塞栓症） | 4 (0.2) | 0.07 | 0 | | 6 (0.3) | 0.10 |
| Thrombophlebitis（血栓性静脈炎） | 4 (0.2) | 0.07 | 3 (0.1) | 0.05 | 1 (<0.1) | 0.02 |
| Retinal vein occlusion（網膜静脈閉塞） | 2 (0.1) | 0.03 | 0 | | 0 | |
| Thrombophlebitis superficial（表在性血栓性静脈炎） | 2 (0.1) | 0.03 | 2 (0.1) | 0.03 | 1 (<0.1) | 0.02 |
| Venous occlusion（静脈閉塞） | 2 (0.1) | 0.03 | 0 | | 0 | |
| Venous thrombosis limb（四肢静脈血栓症） | 2 (0.1) | 0.03 | 0 | | 1 (<0.1) | 0.02 |
| Deep vein thrombosis postoperative（術後深部静脈血栓症） | 0 | | 0 | | 1 (<0.1) | 0.02 |
| Mesenteric vein thrombosis（腸間膜静脈血栓症） | 0 | | 0 | | 1 (<0.1) | 0.02 |
| Post thrombotic syndrome（血栓後症候群） | 1 (<0.1) | 0.02 | 0 | | 0 | |
| Pulmonary thrombosis（肺血栓症） | 0 | | 0 | | 1 (<0.1) | 0.02 |
| Venous thrombosis（静脈血栓症） | 1 (<0.1) | 0.02 | 1 (<0.1) | 0.02 | 1 (<0.1) | 0.02 |
| Serious | 13 (0.6) | 0.23 | 5 (0.2) | 0.08 | 19 (0.8) | 0.31 |
| Leading to discontinuation of study medication | 2 (0.1) | 0.03 | 0 | | 2 (0.1) | 0.03 |

AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年，SMQ：MedDRA 標準検索式
MedDRA version：18.0
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.3.1.22: 1～3

## 2.3.2.11　糖尿病性ケトアシドーシス（1245-0025 試験，全体集団）

1245-0025 試験の全体集団での「糖尿病性ケトアシドーシス（BIcMQ）」の曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率を表 2.3.2.11: 1 に示す。

全体集団では，「糖尿病性ケトアシドーシス（BIcMQ）」の発現率は低く（発現例は 5 名），エンパグリフロジン投与群（10 mg：0.05/100 pt-yrs, 25 mg：0.02/100 pt-yrs）とプラセボ群（0.02/100 pt-yrs）で同程度であった。治験薬の投与中止に至った「糖尿病性ケトアシドーシス（BIcMQ）」はエンパグリフロジン 10 mg 群の 2 名のみの発現であった。重篤な「糖尿病性ケトアシドーシス（BIcMQ）」はエンパグリフロジン投与群の 4 名で報告された（10 mg：3 名，25 mg：1 名）。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

重炭酸塩値のベースラインから治験薬投与中の最後の測定までの変化量（中央値）は，エンパグリフロジン投与群とプラセボ群で類似していた［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.3.2.1: 1］。臨床的に重要な臨床検査値変動である重炭酸塩低値を示した患者の割合は低く，エンパグリフロジン投与群とプラセボ群で同程度であった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.3.2.1: 4］。

尿中ケトン体（定性）のベースラインから治験薬投与中の最後の測定までのシフトパターンは，エンパグリフロジン投与群とプラセボ群で類似していた［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.3.2.1: 14］。

表 2.3.2.11: 1　「糖尿病性ケトアシドーシス（BIcMQ）」の曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率（1245-0025 試験）－TS（全体集団）

| MedDRA PT | Placebo N (%) | Placebo Rate/100 pt-yrs | Empa 10 mg N (%) | Empa 10 mg Rate/100 pt-yrs | Empa 25 mg N (%) | Empa 25 mg Rate/100 pt-yrs |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of patients | 2333 (100.0) | | 2345 (100.0) | | 2342 (100.0) | |
| Diabetic ketoacidosis (BIcMQ) | 1 (<0.1) | 0.02 | 3 (0.1) | 0.05 | 1 (<0.1) | 0.02 |
| Diabetic ketoacidosis（糖尿病性ケトアシドーシス） | 0 | | 3 (0.1) | 0.05 | 1 (<0.1) | 0.02 |
| Ketoacidosis（ケトアシドーシス） | 1 (<0.1) | 0.02 | 0 | | 0 | |
| Serious | 0 | | 3 (0.1) | 0.05 | 1 (<0.1) | 0.02 |
| Leading to discontinuation of study medication | 0 | | 2 (0.1) | 0.03 | 0 | |

BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式，Empa：エンパグリフロジン，
MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，pt-yrs：人・年
MedDRA version：18.0
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.3.1.24: 1～3

## 2.3.3　腎機能障害患者（CKD ステージ 3）での安全性

1245-0025 試験には eGFR が 45 以上 60 未満（mL/min/1.73m$^2$）（CKD ステージ 3a）の患者 1249 名，eGFR が 45 未満（mL/min/1.73m$^2$）の患者 570 名（このうち 543 名の患者の eGFR は 30 以上 45 未満［mL/min/1.73m$^2$］，CKD ステージ 3b）が含まれていた。エンパグリフロジン群の有害事象のプロファイルは全体集団，ベースラインの eGFR が 45 未満，45 以上 60 未満（mL/min/1.73m$^2$）で同様であった（表 2.3.3: 1）。有害事象全体の発現割合は CKD ステージ 3 の患者及び全体集団で同様であり，有害事象の発現のリスクはプラセボ群と比べてエンパグリフロジン群で高くはなかった。また，AESI では，全体集団と比べてベースラインの eGFR が 45 未満，45 以上 60 未満（mL/min/1.73m$^2$）の患者において，「急性腎不全（狭域 SMQ）」の発現が多くみられたが，プラセボ群に比べてエンパグリフロジン群において発現割合は低かった。「尿路感染（BIcMQ）」や「低血糖事象（confirmed hypoglycaemia）」では全体集団と比べてベースラインの eGFR が 45 未満，45 以上 60 未満（mL/min/1.73m$^2$）の患者において発現がやや多くみられたが，プラセボ群と比べてエンパグリフロジン群での発現割合は低いか，同程度であった。これら以外の AESI の全発

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

現割合は，全体集団とベースラインの eGFR が 45 未満，45 以上 60 未満（mL/min/1.73m$^2$）の患者で同程度であった。なお，「性器感染（BIcMQ）」の発現割合については，全体集団と同様にベースラインの eGFR が 45 未満，45 以上 60 未満（mL/min/1.73m$^2$）の患者においても，プラセボ群と比較してエンパグリフロジン群で高かった。また，エンパグリフロジンの 2 つの用量（10 mg 及び 25 mg）での安全性プロファイルは同様であった。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.3.3: 1 有害事象の要約，特に注目すべき有害事象（AESI）（1245-0025 試験，全体集団，ベースラインでの eGFR 45~<60，<45 mL/min/1.73m$^2$ 別）ーTS（全体集団）

| Category of AEs | Total | | | Baseline eGFR 45~<60 | | | Baseline eGFR <45 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo | Empa 10 mg | Empa 25 mg | Placebo | Empa 10 mg | Empa 25 mg | Placebo | Empa 10 mg | Empa 25 mg |
| | N=2333 | N=2345 | N=2342 | N=418 | N=420 | N=411 | N=189 | N=185 | N=196 |
| Patients with any AE | 2139 (91.7) | 2112 (90.1) | 2118 (90.4) | 395 (94.5) | 383 (91.2) | 375 (91.2) | 182 (96.3) | 168 (90.8) | 181 (92.3) |
| Severe AEs | 592 (25.4) | 536 (22.9) | 564 (24.1) | 139 (33.3) | 111 (26.4) | 122 (29.7) | 69 (36.5) | 61 (33.0) | 66 (33.7) |
| Investigator defined drug-related AEs | 549 (23.5) | 666 (28.4) | 643 (27.5) | 119 (28.5) | 112 (26.7) | 122 (29.7) | 58 (30.7) | 60 (32.4) | 62 (31.6) |
| AEs leading to discontinuation of study medication[1)] | 453 (19.4) | 416 (17.7) | 397 (17.0) | 106 (25.4) | 84 (20.0) | 78 (19.0) | 61 (32.3) | 63 (34.1) | 53 (27.0) |
| Serious AEs[2)] | 988 (42.3) | 876 (37.4) | 913 (39.0) | 219 (52.4) | 185 (44.0) | 185 (45.0) | 102 (54.0) | 90 (48.6) | 92 (46.9) |
| Results in death | 119 (5.1) | 97 (4.1) | 79 (3.4) | 28 (6.7) | 21 (5.0) | 17 (4.1) | 12 (6.3) | 18 (9.7) | 12 (6.1) |
| Acute renal failure (narrow SMQ) | 155 (6.6) | 121 (5.2) | 125 (5.3) | 53 (12.7) | 39 (9.3) | 40 (9.7) | 34 (18.0) | 25 (13.5) | 32 (16.3) |
| Hepatic Injury (narrow SMQs) | 108 (4.6) | 80 (3.4) | 88 (3.8) | 15 (3.6) | 16 (3.8) | 14 (3.4) | 13 (6.9) | 5 (2.7) | 10 (5.1) |
| Urinary tract infection (BIcMQ) | 423 (18.1) | 426 (18.2) | 416 (17.8) | 83 (19.9) | 101 (24.0) | 85 (20.7) | 49 (25.9) | 47 (25.4) | 45 (23.0) |
| Genital infection (BIcMQ) | 42 (1.8) | 153 (6.5) | 148 (6.3) | 8 (1.9) | 17 (4.0) | 31 (7.5) | 2 (1.1) | 6 (3.2) | 10 (5.1) |
| Confirmed hypoglycaemic events[3)] | 650 (27.9) | 656 (28.0) | 647 (27.6) | 163 (39.0) | 131 (31.2) | 122 (29.7) | 70 (37.0) | 65 (35.1) | 73 (37.2) |
| Bone fracture (BIcMQ) | 91 (3.9) | 92 (3.9) | 87 (3.7) | 25 (6.0) | 20 (4.8) | 19 (4.6) | 7 (3.7) | 11 (5.9) | 7 (3.6) |
| Volume depletion (BIcMQ) | 115 (4.9) | 115 (4.9) | 124 (5.3) | 33 (7.9) | 34 (8.1) | 25 (6.1) | 16 (8.5) | 11 (5.9) | 11 (5.6) |
| Malignancy (BIcMQ) | 78 (3.3) | 106 (4.5) | 96 (4.1) | 25 (6.0) | 25 (6.0) | 19 (4.6) | 8 (4.2) | 15 (8.1) | 10 (5.1) |
| Hypersensitivity (narrow SMQ) | 197 (8.4) | 158 (6.7) | 181 (7.7) | 47 (11.2) | 28 (6.7) | 23 (5.6) | 24(12.7) | 11 (5.9) | 20 (10.2) |
| Venous embolic and thrombotic AEs (narrow SMQ) | 20 (0.9) | 9 (0.4) | 21 (0.9) | 4 (1.0) | 2 (0.5) | 8 (1.9) | 3 (1.6) | 1 (0.5) | 2 (1.0) |
| Diabetic ketoacidosis (BIcMQ) | 1 (<0.1) | 3 (0.1) | 1 (<0.1) | 1 (0.2) | 2 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

AE：有害事象，AESI：特に注目すべき有害事象，BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした MedDRA 検索式，eGFR：推算糸球体濾過量，Empa：エンパグリフロジン，SMQ：MedDRA 標準検索式

例数（%）

1）非重篤及び重篤な有害事象。治験薬の永続的な中止に至った有害事象が含まれる。治験実施計画書の規定では，治験薬を再開しないほうがよいと考えられる基礎疾患がない限り，再開が可能であった。

2）同一患者が複数の重篤カテゴリーでカウントされている場合がある。

3）血中グルコース濃度が 70 mg/dL 以下又は他者による介助を必要としたことが確認された低血糖事象

引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_ Table 15.3.1.1:1, 15.3.1: 9，15.3.1.2: 24, 15.3.1.4: 4，15.3.1.5: 8，15.3.1.6: 1，15.3.1.7: 9，15.3.1.8: 1，15.3.1.9: 9，15.3.1.10: 1，15.3.1.11: 9, 15.3.1.12: 1，15.3.1.13: 9，15.3.1.14: 1，15.3.1.15: 9，15.3.1.16: 1，15.3.1.17: 9，15.3.1.18: 1，15.3.1.19: 9，15.3.1.20: 1，15.3.1.21:9，15.3.1.22: 1，15.3.1.23: 9，15.3.1.24: 1, RU0490_Table 17.3.1～17.3.17

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

## 2.3.4 日本人集団

1245-0025 試験の日本人集団での有害事象の発現状況の要約を表 2.3.4: 1 に示す。

日本人集団では，ほぼ全症例で 1 件以上の有害事象が認められた。治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判定された有害事象の発現割合及び発現率は，エンパグリフロジンの 2 用量群よりプラセボ群でやや高かった。治験薬の投与中止に至った有害事象，重篤な有害事象，死亡に至った有害事象，及び高度の有害事象については，発現割合及び発現率は 3 投与群間で大きく異なることはなかった。

**表 2.3.4: 1 有害事象の要約（1245-0025 試験）－TS（日本人集団）**

| Category of AEs | Placebo | | | Empa 10 mg | | | Empa 25 mg | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | (%) | Rate/100 pt-yrs | N | (%) | Rate/100 pt-yrs | N | (%) | Rate/100 pt-yrs |
| Number of patients | 21 | (100.0) | | 31 | (100.0) | | 31 | (100.0) | |
| Patients with any AEs | 21 | (100.0) | 244.04 | 31 | (100.0) | 356.96 | 30 | (96.8) | 237.64 |
| Severe AEs[1)] | 4 | (19.0) | NA | 5 | (16.1) | NA | 6 | (19.4) | NA |
| Investigator defined drug-related AEs | 10 | (47.6) | 35.18 | 10 | (32.3) | 21.46 | 10 | (32.3) | 24.79 |
| AEs leading to discontinuation of study medication[2)] | 5 | (23.8) | 13.92 | 6 | (19.4) | 10.80 | 8 | (25.8) | 16.53 |
| Serious AEs[3)] | 8 | (38.1) | 27.64 | 13 | (41.9) | 26.89 | 12 | (38.7) | 26.64 |
| Results in death | 1 | (4.8) | NA | 1 | (3.2) | NA | 2 | (6.5) | NA |
| Is life threatening | 0 | | | 0 | | | 1 | (3.2) | NA |
| Persistent or significant disability/incapacity | 0 | | | 0 | | | 0 | | |
| Requires hospitalisation | 7 | (33.3) | NA | 11 | (35.5) | NA | 9 | (29.0) | NA |
| Prolongs hospitalisation | 0 | | | 0 | | | 1 | (3.2) | NA |
| Congenital abnormality | 0 | | | 0 | | | 0 | | |
| Other | 0 | | | 2 | (6.5) | NA | 6 | (19.4) | NA |

AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン，NA：解析せず，pt-yrs：人・年
曝露期間で調整した発現率は 100 人・年あたりとして算出，提示した。
1） 記録された最も高度の有害事象に基づく。
2） 非重篤及び重篤な有害事象。治験薬の永続的な中止に至った有害事象が含まれる。治験実施計画書の規定では，治験薬を再開しないほうがよいと考えられる基礎疾患がない限り，再開が可能であった。
3） 同一患者が複数の重篤カテゴリーでカウントされている場合がある。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.3.2.1.1，2，4，6，7

<u>比較的よくみられた有害事象</u>

日本人集団では，器官別大分類で高頻度に報告された有害事象（いずれかの投与群の発現割合が 30%超）は，「感染症および寄生虫症」，「胃腸障害」，「骨格系および皮下組織障害」，「代謝および栄養障害」，及び「傷害，中毒および処置合併症」であった。このうち「胃腸障害」は，エンパグリフロジン 25 mg 群で他の 2 群より発現率が高かった（10 mg 群 : 24.63/100 pt-yrs，25 mg 群：45.11/100 pt-yrs，プラセボ群：20.05/100 pt-yrs，以下同順）が，これは基本語で便秘の発現率が高かったことに主に起因していた。また，「感染症および寄生虫症」（82.26/100 pt-yrs, 54.83/100 pt-yrs，62.31/100 pt-yrs）及び「傷害，中毒および処置合併症」（33.54/100 pt-yrs，14.91/100 pt-yrs，

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

24.49/100 pt-yrs）はエンパグリフロジン 10 mg 群で他の 2 群より発現率が高かったが，これは基本語で気管支炎，転倒，及び肋骨骨折の発現率が高かったことに主に起因していた。

比較的よくみられた有害事象（いずれかの投与群の発現割合が 10%超）は，基本語で鼻咽頭炎，低血糖症，便秘，転倒，肋骨骨折，気管支炎，糖尿病性腎症であった。鼻咽頭炎（27.27/100 pt-yrs, 25.74/100 pt-yrs, 26.19/100 pt-yrs）及び低血糖症（20.15/100 pt-yrs, 16.45/100 pt-yrs, 15.44/100 pt-yrs）は発現率が 3 投与群間で同程度であった。一方，便秘（3.49/100 pt-yrs，13.35/100 pt-yrs，0）はエンパグリフロジン 25 mg 群で他の 2 群より発現率が高く，気管支炎（7.39/100 pt-yrs，0，0），転倒（16.48/100 pt-yrs，2.01/100 pt-yrs，0）及び肋骨骨折（9.07/100 pt-yrs，1.99/100 pt-yrs，0）はエンパグリフロジン 10 mg 群で他の 2 群より発現率が高く，糖尿病性腎症（0, 4.05/100 pt-yrs, 8.78/100 pt-yrs）はプラセボ群で他の 2 群より発現率が高かった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.3.2.1.3］。

治験薬と因果関係ありと判定された有害事象

日本人集団では，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判定された有害事象は，エンパグリフロジン 10 mg 群で 10 名（32.3%），25 mg 群で 10 名（32.3%），プラセボ群で 10 名（47.6%）に発現し，発現割合はエンパグリフロジンの 2 用量群よりプラセボ群でやや高かった。

最もよくみられた因果関係ありと判定された有害事象（いずれかの投与群の発現割合が 10%超）は「代謝および栄養障害」であり，これは基本語での低血糖症の発現を反映していた（10 mg 群：11.87/100 pt-yrs，25 mg 群：11.51/100 pt-yrs，プラセボ群：15.44/100 pt-yrs）。

低血糖症以外の因果関係ありと判定された有害事象はすべて各群最大 2 名の発現であり，特記すべき傾向はみられなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.3.2.1.5］。

治験薬の投与中止に至った有害事象

日本人集団では，治験薬の投与中止に至った有害事象は，エンパグリフロジン 10 mg 群で 6 名（19.4%，10.80/100 pt-yrs），25 mg 群で 8 名（25.8%，16.53/100 pt-yrs），プラセボ群で 5 名（23.8%，13.92/100 pt-yrs）に発現し，発現割合及び発現率に 3 投与群間で大きな違いはみられなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語）はすべて各群最大 2 名の発現であり，特記すべき傾向はみられなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.3.2.1.6］。

死亡及びその他の重篤な有害事象

日本人集団では，死亡に至った有害事象は，エンパグリフロジン 10 mg 群で 1 名（3.2%，1.65/100 pt-yrs），25 mg 群で 2 名（6.5%，3.98/100 pt-yrs），プラセボ群で 1 名（4.8%，2.63/100 pt-yrs）に発現し，発現割合及び発現率に 3 投与群間で顕著な違いはみられなかった。死亡に至った有害事象は基本語ですべて 1 名ずつの発現であり，特記すべき傾向はみられなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.3.2.1.8］。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

重篤な有害事象は，エンパグリフロジン 10 mg 群で 13 名（41.9%，26.89/100 pt-yrs），25 mg 群で 12 名（38.7%，26.64/100 pt-yrs），プラセボ群で 8 名（38.1%，27.64/100 pt-yrs）に発現し，発現割合及び発現率は 3 投与群間で同程度であった。

器官別大分類で高頻度に報告された重篤な有害事象（いずれかの投与群の発現割合が 10%超）は「神経系障害」（10 mg 群：5.24/100 pt-yrs，25 mg 群：10.18/100 pt-yrs，プラセボ群：0，以下同順），「心臓障害」（9.03/100 pt-yrs，10.86/100 pt-yrs，0），及び「傷害，中毒および処置合併症」（7.03/100 pt-yrs，0，5.60/100 pt-yrs）であった。

基本語で比較的よくみられた重篤な有害事象（いずれかの投与群の発現割合が 5%超）は脳梗塞（0，6.10/100 pt-yrs，0），白内障（1.69/100 pt-yrs，0，5.69/100 pt-yrs），狭心症（3.38/100 pt-yrs，6.17/100 pt-yrs，0）及び冠動脈再狭窄（3.40/100 pt-yrs，0，0）であった。その他の重篤な有害事象（基本語）は各群 1 名までの発現であり，特記すべき傾向はみられなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.3.2.1.7］。

個々の試験のまとめ［CTD 2.7.6_付録 3］に，1245-0025 試験の日本人集団での死亡例及び重篤な有害事象の個別症例の詳細を掲載している。

AESI

1245-0025 試験の日本人集団での AESI の発現状況の要約を表 2.3.4: 2 に示す。

日本人集団では，「急性腎不全（狭域 SMQ）」の発現は，エンパグリフロジン 10 mg 群で 1 名（3.2%，腎機能障害）のみであった。本事象は非重篤であり，治験薬の投与中止には至らなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.3.2.6.1～3］。

「狭域 SMQ に基づく肝障害」は，エンパグリフロジン 10 mg 群で 1 名（3.2%，肝損傷），25 mg 群で 1 名（3.2%，肝機能異常及び黄疸），プラセボ群で 1 名（4.8%，肝機能異常）に発現し，発現率は 3 投与群間で同程度であった（10 mg 群：1.65/100 pt-yrs，25 mg 群：1.98/100 pt-yrs，プラセボ群:2.74/100 pt-yrs, 以下同順）［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.3.2.7.1］。プラセボ群の 1 名及び 25 mg 群の 1 名で発現した肝障害は外部委員会で判定されたが, いずれも治験薬と「関連なし」とされた［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.3.2.2.2.1］。肝機能検査値の上昇（基準値上限の 5 倍以上）がみられた患者はプラセボ群の 1 名（4.8%）のみであり，また，生化学的 Hy's law の基準を満たした患者はいなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.3.3.2.1］。

「尿路感染（BIcMQ）」は，エンパグリフロジン 10 mg 群で 3 名（9.7%，膀胱炎 2 名，尿路感染 1 名），25 mg 群で 1 名（3.2%，膀胱炎），プラセボ群で 1 名（4.8%，膀胱炎）に発現し，発現率はそれぞれ 5.25/100 pt-yrs，2.03/100 pt-yrs，2.69/100 pt-yrs であった。いずれの事象も非重篤であり，治験薬の投与中止には至らなかった。複雑性尿路感染の発現はなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.3.2.4.2～5］。

「性器感染（BIcMQ）」は，エンパグリフロジン 10 mg 群で 1 名（3.2%，外陰部腟カンジダ症），25 mg 群で 2 名（6.5%，精巣上体炎，外陰部炎）に発現し，プラセボ群での発現はなかった。発現率はそれぞれ 1.68/100 pt-yrs，4.16/100 pt-yrs，0 であった。いずれの事象も非重篤であり，治験薬

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

の投与中止には至らなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.3.2.5.2～5］。

低血糖事象（confirmed hypoglycaemia）は，エンパグリフロジン 10 mg 群で 9 名（29.0%），25 mg 群で 6 名（19.4%），プラセボ群で 3 名（14.3%）に発現し，10 mg 群で最も発現割合が高かった。介助を必要とした低血糖事象の発現は，10 mg 群の 1 名（3.2%）のみであった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.3.2.3.2～5］。

「骨折（BIcMQ）」は，エンパグリフロジン 10 mg 群で 7 名（22.6%，肋骨骨折 5 名，解放骨折，上肢骨折，歯牙破折），25 mg 群で 1 名（3.2%，肋骨骨折）に発現し，プラセボ群での発現はなかった。発現率は 10 mg 群で最も高かった（13.14/100 pt-yrs，1.99/100 pt-yrs，0）。重篤な骨折は，10 mg 群の 1 名（3.2%）のみであり，本事象（基本語：解放骨折）は治験薬の投与中止に至った［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.3.2.8.1～4］。

「体液量減少（BIcMQ）」は，エンパグリフロジン 10 mg 群で 2 名（6.5%，いずれも起立性低血圧），25 mg 群で 3 名（9.7%，脱水，起立性低血圧，血圧低下），プラセボ群で 1 名（4.8%，脱水）に発現し，発現率はそれぞれ 3.50/100 pt-yrs，6.60/100 pt-yrs，2.74/100 pt-yrs であった。いずれの事象も非重篤であり，治験薬の投与中止には至らなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.3.2.9.1～3］。

「悪性腫瘍（BIcMQ）」は，治験終了までにエンパグリフロジン 10 mg 群で 1 名（3.2%，結腸癌），25 mg 群で 3 名（9.7%，胆管癌，乳癌，膵癌，肺の悪性新生物），プラセボ群で 1 名（4.8%，肺の悪性新生物）に発現し，発現率はそれぞれ 1.55/100 pt-yrs，4.89/100 pt-yrs，2.34/100 pt-yrs であった。このうち，25 mg 群で発現した肺の悪性新生物は曝露期間が 6 カ月以下の患者に発現したものであった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.3.2.10.2～4］。

「過敏症（狭域 SMQ）」は，エンパグリフロジン 10 mg 群で 7 名（22.6%，湿疹 3 名，接触皮膚炎，発疹，アレルギー性鼻炎，中毒性皮疹，各 1 名），25 mg 群で 10 名（32.3%，アレルギー性結膜炎，接触皮膚炎，蕁麻疹，発疹，各 2 名，湿疹，貨幣状湿疹，皮膚炎，各 1 名），プラセボ群で 3 名（14.3%，湿疹，アレルギー性結膜炎，接触皮膚炎，貨幣状湿疹）に発現し，発現率はエンパグリフロジン 25 mg 群で最も高かった（13.26/100 pt-yrs，23.05/100 pt-yrs，8.36/100 pt-yrs）が，発現割合及び発現率の不均衡の原因となる特定の有害事象（基本語）は確認されなかった。これらの事象はすべて非重篤であり，25 mg 群で報告された 1 名の発疹を除き，いずれも治験薬の中止には至らなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.3.2.11.1～3］。

「静脈塞栓及び血栓性有害事象（狭域 SMQ）」の発現は，エンパグリフロジン 25 mg 群の 1 名（3.2%，肺塞栓症）のみであった。本事象は重篤であり，治験薬の投与中止には至らなかった［CTD 5.3.5.1-04_RU1887_Table 83.3～5］。

日本人集団では，「糖尿病性ケトアシドーシス（BIcMQ）」の発現はなかった。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.3.4: 2 特に注目すべき有害事象（AESI）の要約（曝露量で調整した発現率）
（1245-0025 試験）－TS（日本人集団）

| Category of AESIs | Placebo | | Empa 10 mg | | Empa 25 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| Number of patients | 21 (100.0) | | 31 (100.0) | | 31 (100.0) | |
| Acute renal failure (narrow SMQ) | 0 | | 1 (3.2) | 1.70 | 0 | |
| Leading to discontinuation | 0 | | 0 | | 0 | |
| Serious | 0 | | 0 | | 0 | |
| Hepatic injury (narrow SMQs) | 1 (4.8) | 2.74 | 1 (3.2) | 1.65 | 1 (3.2) | 1.98 |
| Leading to discontinuation | 1 (4.8) | 2.74 | 1 (3.2) | 1.65 | 1 (3.2) | 1.98 |
| Serious | 0 | | 0 | | 1 (3.2) | 1.98 |
| Up to 30 days after treatment discontinuation | 1 (4.8) | 2.65 | 1 (3.2) | 1.60 | 1 (3.2) | 1.91 |
| Urinary tract infection (UTI; BIcMQ) | 1 (4.8) | 2.69 | 3 (9.7) | 5.25 | 1 (3.2) | 2.03 |
| Leading to discontinuation | 0 | | 0 | | 0 | |
| Serious[1)] | 0 | | 0 | | 0 | |
| Complicated[2)] | 0 | | 0 | | 0 | |
| Genital infection (BIcMQ) | 0 | | 1 (3.2) | 1.68 | 2 (6.5) | 4.16 |
| Leading to discontinuation | 0 | | 0 | | 0 | |
| Serious | 0 | | 0 | | 0 | |
| Confirmed hypoglycaemia[3)] | 3 (14.3) | NA | 9 (29.0) | NA | 6 (19.4) | NA |
| Leading to discontinuation | 0 | | 1 (3.2) | NA | 0 | |
| Requiring assistance | 0 | | 1 (3.2) | NA | 0 | |
| Bone fracture (BIcMQ) | 0 | | 7 (22.6) | 13.14 | 1 (3.2) | 1.99 |
| Leading to discontinuation | 0 | | 1 (3.2) | 1.69 | 0 | |
| Serious | 0 | | 1 (3.2) | 1.69 | 0 | |
| AEs up to trial termination[4)] | 0 | | 7 (22.6) | 12.26 | 1 (3.2) | 1.61 |
| Volume depletion (BIcMQ) | 1 (4.8) | 2.74 | 2 (6.5) | 3.50 | 3 (9.7) | 6.60 |
| Leading to discontinuation | 0 | | 0 | | 0 | |
| Serious | 0 | | 0 | | 0 | |
| Malignancy (BIcMQ) | 0 | | 1 (3.2) | 1.68 | 3 (9.7) | 5.98 |
| Leading to discontinuation | 0 | | 0 | | 2 (6.5) | 3.98 |
| Up to trial termination[4)] | 1 (4.8) | 2.34 | 1 (3.2) | 1.55 | 3 (9.7) | 4.89 |
| After 6 months exposure[5)] | 0 | | 1 (3.3) | 2.25 | 2 (7.7) | 5.50 |
| Up to trial termination[4)，5)] | 1 (5.0) | 3.28 | 1 (3.3) | 2.12 | 2 (7.7) | 5.03 |
| Hypersensitivity (SMQ) | 3 (14.3) | 8.36 | 7 (22.6) | 13.26 | 10 (32.3) | 23.05 |
| Leading to discontinuation | 0 | | 0 | | 1 (3.2) | 1.98 |
| Serious | 0 | | 0 | | 0 | |
| Venous embolic and thrombotic AEs (SMQ) | 0 | | 0 | | 1 (3.2) | 1.98 |
| Leading to discontinuation | 0 | | 0 | | 0 | |
| Serious | 0 | | 0 | | 1 (3.2) | 1.98 |
| Diabetic ketoacidosis (BIcMQ) | 0 | | 0 | | 0 | |
| Leading to discontinuation | 0 | | 0 | | 0 | |
| Serious | 0 | | 0 | | 0 | |

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

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

1） 入院又は入院の延長を要する。
2） 「尿路感染（BIcMQ）」の重篤な有害事象，狭域 sub-search「pyelonephritis（腎盂腎炎）」（重篤及び非重篤），及び基本語の尿路性敗血症（重篤及び非重篤）
3） 血中グルコース濃度が 70 mg/dL 以下又は他者による介助を必要としたことが確認された低血糖事象
4） 治験終了までに認められたすべての事象を含む。
5） 治験薬への曝露期間が 6 カ月以降に発現。プラセボ群 N=20，10 mg 群 N=30，25 mg 群 N=26

引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.3.2.3.4，11.3.3.2.4.2～5，11.3.3.2.5.2～5，11.3.3.2.6.1～3，11.3.3.2.7.1～4，11.3.3.2.8.1～4，11.3.3.2.9.1～3，11.3.3.2.10.1～5，11.3.3.2.11.1～3，CTD 5.3.5.1-04_RU1887_Table 83.3～5

## 2.4 個別有害事象の文章による説明

死亡，その他の重篤な有害事象，及び治験薬の投与中止に至った有害事象の個別症例の詳細は，［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Section 15.4.3］及び［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Section 15.4.3］に記載した。エンパグリフロジンを投与された日本人患者については，死亡及びその他の重篤な有害事象の個別症例の詳細を［CTD 2.7.6_付録 3］に示した。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

## 3. 臨床検査値の評価

### 3.1 臨床検査値の評価（1245-0137 試験，全体集団）

1245-0137 試験では，安全性に関する臨床検査項目は治験実施施設で分析された。すべての治験実施施設の患者を対象として，安全管理のため，観察期間の各来院時に血中クレアチニン，カリウム，肝酵素及びビリルビンが測定された。さらに，患者全体の約 20%（UK の患者）を対象として，ヘマトクリット，ヘモグロビン，リン，ナトリウム及び補正カルシウムが測定された。これらの臨床検査項目のうち，血中クレアチニン，肝酵素及びビリルビンはスクリーニング及びランダム割付のための両来院時にも測定され，カリウム，ヘマトクリット及びヘモグロビンはランダム割付のための来院時にも測定された。

ベースライン値の定義は 1.1.2.1 項に示した。治験薬の最終投与後 3 日以内に測定した臨床検査値を治験薬投与中（on-treatment）の値と定義した。なお，1245-0137 試験では，eGFR は UACR 及び糖化ヘモグロビン（HbA1c）とともに有効性評価項目として解析し，結果を［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Section 11.1.3］及び［CTD 2.7.3_2.1.1.4.1.2 項，2.1.1.4.1.3 項，2.1.1.4.1.4 項，2.1.1.4.7 項］に示した。

1245-0137 試験の全体集団での安全性臨床検査値の結果として，1.1.2.4 項に示した安全性の評価項目のうち「肝機能検査値の上昇（ALT 若しくは AST の基準値上限の 5 倍以上の増加，又は ALT 若しくは AST の基準値上限の 3 倍以上の増加かつビリルビンの基準値上限の 2 倍以上の増加）」及び「観察期間の各来院時に測定したカリウムの値」に関する結果は，肝障害の有害事象とともに 2.1.2.1.1 項及び高カリウム血症の有害事象とともに 2.1.2.2.9 項にそれぞれ示した。以下には，1.1.2.4 項に示した安全性の評価項目のうち「UK の患者での 18 カ月後の来院時におけるヘマトクリット，ヘモグロビン，ナトリウム，補正カルシウム及びリン」に関する結果を示す。18 カ月後の来院時におけるヘマトクリット値及びヘモグロビン値のベースラインからの変化量については，ベースラインを共変量とする共分散分析を用いて投与群間で比較した。18 カ月後の来院時におけるナトリウム，補正カルシウム及びリンの平均値については，ベースラインの評価を実施しなかったため，t 検定を用いて投与群間で比較した。

#### 3.1.1 血液学的検査（1245-0137 試験，全体集団）

1245-0137 試験の UK の患者での 18 カ月後の来院時におけるヘマトクリット値及びヘモグロビン値のベースラインからの変化量（共分散分析結果）を表 3.1.1: 1 に示す。

UK の患者での 18 カ月後の来院時におけるヘモグロビン及びヘマトクリットの測定値は，エンパグリフロジン群でプラセボ群より高かった。これらのヘモグロビン及びヘマトクリットの測定値はいずれも，エンパグリフロジン群ではベースラインからの増加を示したのに対し，プラセボ群では減少を示した（表 3.1.1: 1）。治験薬投与中の最後の測定値の結果は，［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.2.2: 1］に示した。ヘモグロビン値及びヘマトクリット値に，ベースラインで臨床的に重要な可能性がある異常がみられなかった UK の患者のうち，ベースライン後に臨床的に重要な可能性がある高値異常がみられた患者の割合は，エンパグリフロジン群及びプラセボ群で，ヘモグロビン値においてそれぞれ 1.8%［8/453 名］及び 0.5%［2/407 名］，ヘマト

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

クリット値においてそれぞれ 1.3%［6/469 名］及び 0.5%［2/404 名］であった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.2.2: 4］。

表 3.1.1: 1　UK の患者での 18 カ月後の来院時におけるヘマトクリット値及びヘモグロビン値のベースラインからの変化量（共分散分析結果）（1245-0137 試験）－RS（OC-AD）

| | | Placebo | Empa 10 mg |
|---|---|---|---|
| **Haemoglobin [g/dL]** | | | |
| Analysed participants, N | | 374 | 437 |
| Baseline, mean (SE) | | 12.95 (0.09) | 12.90 (0.08) |
| Value at Month 18, adjusted[1)] | mean (95% CI) | 12.79 (12.67, 12.90) | 13.53 (13.42, 13.64) |
| Change from baseline | | −0.14 (−0.26, −0.02) | 0.60 (0.49, 0.71) |
| Comparison vs placebo | | | 0.74 (0.58, 0.90) |
| **Haematocrit [%]** | | | |
| Analysed participants, N | | 325 | 373 |
| Baseline, mean (SE) | | 38.92 (0.28) | 38.85 (0.26) |
| Value at Month 18, adjusted[1)] | mean (95% CI) | 38.23 (37.82, 38.64) | 40.43 (40.04, 40.81) |
| Change from baseline | | −0.65 (−1.06, −0.24) | 1.55 (1.16, 1.93) |
| Comparison vs placebo | | | 2.20 (1.63, 2.76) |

CI：信頼区間，Empa：エンパグリフロジン，OC-AD：治験薬の投与中止後のデータを含む観測例，
SE：標準誤差，UK：英国
1)　ベースライン値を線形共変量として，投与群を固定効果として含む共分散分析モデルで調整。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.2.1.3: 1，5

### 3.1.2　その他（1245-0137 試験，全体集団）

1245-0137 試験の全体集団では，ALT の治験薬投与中の最後の測定値の平均値は，エンパグリフロジン群で 22.3 U/L，プラセボ群で 21.6 U/L であり，AST の治験薬投与中の最後の測定値の平均値は，エンパグリフロジン群で 25.8 U/L，プラセボ群で 24.0 U/L であった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.2.2: 1］。アルカリホスファターゼ及び総ビリルビンの結果は［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.2.2: 1］に示した。ALT，AST，アルカリホスファターゼ及び総ビリルビンの治験薬投与中の最後の測定値が基準値下限未満の患者は認められず，ベースラインでの正常値から基準値上限超へとシフトした患者の割合は，両投与群で同程度であった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.2.2: 3］。ALT 及び AST 上昇のカテゴリー別の解析結果を，肝障害の評価の一部として 2.1.2.1.1 項に示した。

1245-0137 試験の UK の患者での 18 カ月後の来院時におけるナトリウム値，補正カルシウム値及びリン値（t 検定結果）を表 3.1.2: 1 に示す。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 3.1.2: 1　UK の患者での 18 カ月後の来院時におけるナトリウム値，補正カルシウム値及びリン値（t 検定結果）（1245-0137 試験）－RS（OC-AD）

| | | Placebo | Empa 10 mg |
|---|---|---|---|
| **Sodium [mmol/L]** | | | |
| Analysed participants, N | | 395 | 442 |
| Value at Month 18, adjusted[1)] | mean (95% CI) | 138.8 (138.6, 139.1) | 139.3 (139.0, 139.5) |
| Comparison vs placebo | | | 0.4 (0.1, 0.8) |
| **Corrected calcium [mmol/L]** | | | |
| Analysed participants, N | | 326 | 380 |
| Value at Month 18, adjusted[1)] | mean (95% CI) | 2.3533 (2.3405, 2.3661) | 2.3617 (2.3499, 2.3735) |
| Comparison vs placebo | | | 0.0084 (−0.0090, 0.0258) |
| **Phosphate [mmol/L]** | | | |
| Analysed participants, N | | 313 | 380 |
| Value at Month 18, adjusted[1)] | mean (95% CI) | 1.138 (1.109, 1.167) | 1.171 (1.145, 1.198) |
| Comparison vs placebo | | | 0.034 (−0.006, 0.073) |

CI：信頼区間，Empa：エンパグリフロジン，OC-AD：治験薬の投与中止後のデータを含む観測例，UK：英国
1)　投与群を固定効果として含むモデルで調整。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.2.1.3: 9～11

## 3.2　臨床検査値の評価（1245-0137 試験，日本人集団）

1245-0137 試験の日本人集団での臨床検査値の結果として，1.1.2.4 項に示した安全性の評価項目のうち「肝機能検査値の上昇（ALT 若しくは AST の基準値上限の 5 倍以上の増加，又は ALT 若しくは AST の基準値上限の 3 倍以上の増加かつビリルビンの基準値上限の 2 倍以上の増加）」及び「観察期間の各来院時に測定したカリウムの値」に関する結果は，肝障害の有害事象とともに 2.2.2.1.1 項及び高カリウム血症の有害事象とともに 2.2.2.2.9 項にそれぞれ示した。

1245-0137 試験の日本人集団では，ALT の治験薬投与中の最後の測定値の平均値は，エンパグリフロジン群で 18.6 U/L，プラセボ群で 18.7 U/L であり，AST の治験薬投与中の最後の測定値の平均値は，エンパグリフロジン群で 21.3 U/L，プラセボ群で 21.6 U/L であった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.2.2.1］。アルカリホスファターゼ及び総ビリルビンの結果は［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.2.2.1］に示した。ALT，AST，アルカリホスファターゼ及び総ビリルビンの治験薬投与中の最後の測定値が基準値下限未満の患者は認められず，ベースラインでの正常値から基準値上限超へとシフトした患者の割合は，両投与群で同程度であった［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.2.2.3］。

なお，1245-0137 試験の日本人集団の eGFR，UACR 及び HbA1c（有効性評価項目）の結果を［CTD 2.7.3_2.1.2.4.1.2 項，2.1.2.4.1.3 項，2.1.2.4.1.4 項，2.1.2.4.7 項］に示した。

## 3.3　臨床検査値の評価（1245-0025 試験）

### 3.3.1　血液学的検査（1245-0025 試験，全体集団）

1245-0025 試験の全体集団でのヘモグロビン値，ヘマトクリット値，及び赤血球数のベースラインから治験薬投与中の最後の測定までの変化量を表 3.3.1: 1 に示す。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

全体集団では，エンパグリフロジン投与群でプラセボ群に比べてヘモグロビン値，ヘマトクリット値，及び赤血球数の中央値が増加した。エンパグリフロジン投与群では，ヘモグロビン値とヘマトクリット値の中央値は治験薬投与中の最後の測定から 30 日間のフォローアップ期間終了時までに減少した［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.3.2.1: 6～9］。

その他の血液学的検査項目（白血球数，血小板数，血液分画［好酸球，好塩基球，好中球，単球，リンパ球］の絶対数）は，エンパグリフロジン投与群とプラセボ群の間で特記すべき違いはなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.3.2.1: 1］。

表 3.3.1: 1　ヘモグロビン値，ヘマトクリット値，及び赤血球数のベースラインから治験薬投与中の最後の測定までの変化量（1245-0025 試験）－TS（全体集団）

| Parameter [units]<br>Treatment group | Patients analysed | Baseline<br>Median (Q1, Q3) | Last value on treatment<br>Median (Q1, Q3) | Change from baseline to last value on treatment<br>Median (Q1, Q3) |
|---|---|---|---|---|
| **RBC [×10⁶/µL]** | | | | |
| Placebo | 2263 | 4.6 (4.3, 4.9) | 4.7 (4.3, 5.1) | 0.1 (−0.1, 0.3) |
| Empa 10 mg | 2263 | 4.6 (4.2, 4.8) | 5.1 (4.6, 5.4) | 0.4 (0.2, 0.7) |
| Empa 25 mg | 2248 | 4.6 (4.3, 4.9) | 5.1 (4.6, 5.4) | 0.4 (0.2, 0.7) |
| **Haemoglobin [g/dL]** | | | | |
| Placebo | 2263 | 13.5 (12.6, 14.4) | 13.4 (12.3, 14.4) | −0.1 (−0.7, 0.6) |
| Empa 10 mg | 2263 | 13.5 (12.5, 14.4) | 14.3 (13.2, 15.4) | 0.8 (0.1, 1.6) |
| Empa 25 mg | 2249 | 13.5 (12.6, 14.4) | 14.4 (13.4, 15.5) | 0.9 (0.1, 1.6) |
| **Haematocrit [%]** | | | | |
| Placebo | 2258 | 41.2 (37.4, 44.5) | 42.5 (38.6, 45.9) | 1.3 (−1.4, 3.9) |
| Empa 10 mg | 2255 | 41.2 (37.4, 45.2) | 46.5 (41.7, 50.2) | 5.2 (1.4, 7.8) |
| Empa 25 mg | 2242 | 41.7 (37.4, 45.2) | 46.5 (42.5, 50.4) | 5.2 (1.4, 8.5) |

Empa：エンパグリフロジン，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数，RBC：赤血球数
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.3.2.1: 1

### 3.3.2　脂質（1245-0025 試験，全体集団）

1245-0025 試験の全体集団での脂質値の MMRM に基づくベースラインから投与 80 週時までの調整済平均変化量を表 3.3.2: 1 に示す。

全体集団では，観測例（OC）（救援治療薬の開始前の治験薬投与中に得られた OC データ）及び OC-AD（治験薬の投与中止又は救援治療薬の開始にかかわらず得られたデータ）のいずれの解析でも，エンパグリフロジン投与群ではプラセボ群に比べて総コレステロール値，高比重リポ蛋白質（HDL）コレステロール値，低比重リポ蛋白質（LDL）コレステロール値，及び非 HDL コレステロール値の用量依存的な増加がわずかに認められた。総コレステロール値，LDL コレステロール値，非 HDL コレステロール値，及びトリグリセリド値は，治験薬の投与中止後に減少する傾向がみられ，投与中止から 30 日間のフォローアップ期間終了までの減少幅は，エンパグリフロジン投与群でプラセボ群より大きかった。HDL コレステロール値は，ベースラインから治験薬投与中の最後の測定までエンパグリフロジン投与群では増加したのに対し，プラセボ群ではほとんど変化がなく，治験薬投与中の最後の測定からフォローアップ来院時まででは，エンパグリフロジン投与群及びプラセボ群ともに，ほとんど変化がなかった。フォローアップ期間での脂質値のこ

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

れらの傾向は治験薬の累積曝露期間が 52 週間以上の患者でもみられた［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Section 12.3.4］。

表 3.3.2: 1　脂質値のベースラインから投与 80 週時までの調整済平均変化量，MMRM（1245-0025 試験）－TS（OC）（全体集団）

| Parameter [units]<br>Treatment group | Patients analysed | Baseline mean (SE) | Week 80 adjusted mean change from baseline (SE) | Comparison vs. placebo at Week 80<br>Adjusted mean (SE) | <br>95% CI |
|---|---|---|---|---|---|
| **Total cholesterol [mg/dL]** | | | | | |
| Placebo | 2219 | 161.82 (0.91) | 5.97 (1.13) | | |
| Empa 10 mg | 2222 | 163.59 (0.96) | 8.23 (1.00) | 2.26 (1.51) | −0.70, 5.21 |
| Empa 25 mg | 2213 | 163.29 (0.91) | 10.44 (1.00) | 4.47 (1.51) | 1.51, 7.43 |
| **HDL cholesterol [mg/dL]** | | | | | |
| Placebo | 2219 | 44.02 (0.24) | 0.73 (0.24) | | |
| Empa 10 mg | 2222 | 44.67 (0.25) | 1.71 (0.21) | 0.98 (0.32) | 0.35, 1.61 |
| Empa 25 mg | 2213 | 44.51 (0.25) | 2.39 (0.21) | 1.66 (0.32) | 1.03, 2.29 |
| **LDL cholesterol [mg/dL]** | | | | | |
| Placebo | 2219 | 84.85 (0.75) | 3.94 (0.94) | | |
| Empa 10 mg | 2221 | 86.22 (0.78) | 5.17 (0.82) | 1.23 (1.25) | −1.22, 3.68 |
| Empa 25 mg | 2211 | 85.61 (0.75) | 6.50 (0.82) | 2.56 (1.25) | 0.11, 5.01 |
| **LDL/HDL cholesterol ratio** | | | | | |
| Placebo | 2219 | 2.04 (0.02) | 0.07 (0.02) | | |
| Empa 10 mg | 2221 | 2.02 (0.02) | 0.04 (0.02) | −0.02 (0.03) | −0.09, 0.04 |
| Empa 25 mg | 2211 | 2.03 (0.02) | 0.04 (0.02) | −0.02 (0.03) | −0.08, 0.04 |
| **Non-HDL cholesterol [mg/dL]** | | | | | |
| Placebo | 2219 | 117.79 (0.89) | 5.26 (1.11) | | |
| Empa 10 mg | 2222 | 118.93 (0.93) | 6.49 (0.97) | 1.23 (1.48) | −1.66, 4.12 |
| Empa 25 mg | 2213 | 118.78 (0.90) | 8.09 (0.97) | 2.83 (1.48) | −0.07, 5.72 |
| **Triglycerides [mg/dL]** | | | | | |
| Placebo | 2219 | 170.28 (2.54) | 5.03 (3.26) | | |
| Empa 10 mg | 2222 | 168.32 (2.72) | 8.34 (2.84) | 3.31 (4.32) | −5.16, 11.78 |
| Empa 25 mg | 2213 | 172.23 (2.83) | 9.33 (2.84) | 4.30 (4.32) | −4.17, 12.77 |

BMI：体格指数，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，HDL：高比重リポ蛋白質，LDL：低比重リポ蛋白質，MMRM：混合反復測定効果モデル，OC：観測例，SE：標準誤差
ベースラインの脂質値及び HbA1c 値，ベースラインの BMI（カテゴリー），eGFR（カテゴリー），地域，投与群，及び Visit を線形共変量として，投与群×Visit の交互作用，ベースラインの脂質値×Visit の交互作用，及びベースラインの HbA1c 値×Visit の交互作用を固定効果として含む混合反復測定効果モデルで調整。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_15.3.2.4.1.1: 1，15.3.2.4.2.1: 1，15.3.2.4.3.1: 1，15.3.2.4.4.1: 1，15.3.2.4.5.1: 1，15.3.2.4.6.1: 1

### 3.3.3　その他（1245-0025 試験，全体集団）

1245-0025 試験の全体集団では，尿酸値は，ベースラインから治験薬投与中の最後の測定までの変化量の中央値で，エンパグリフロジン投与群（10 mg：−0.43 mg/dL，25 mg：−0.45 mg/dL）でプラセボ群（0.00 mg/dL）より減少していた［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.3.2.1: 1］。30 日間のフォローアップ期間後の尿酸値は，いずれの投与群でも

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

治験薬投与中の最後の測定値から中央値でわずかな変化しか認められなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.3.2.1: 10］。

電解質（ナトリウム，カリウム，カルシウム，マグネシウム，クロール，リン酸塩，及び重炭酸塩）は，いずれの投与群でも変化は認められなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 12.3.2: 1］。

その他の臨床検査値は，エンパグリフロジン投与群でプラセボ群に比べて特記すべき違いはなかった。

腎機能パラメータである平均 eGFR 値は，エンパグリフロジン投与群では投与 4 週後に減少が認められ，それ以降は更なる減少がみられなかったのに対し，プラセボ群では経時的に徐々に減少する傾向がみられた［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Figure 15.2.4.2.11.3: 2］。また，治験薬の投与中止の 30 日後，エンパグリフロジン投与群では治験薬投与中の最後の測定値から eGFR が約 3.15 mL/min/1.73m$^2$ 増加したのに対し，プラセボ群では変化はみられなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.2.4.2.11.5: 1］。UACR については，ベースラインの UACR が高い（30 mg/g 以上）患者では，治験薬投与後最初の測定（投与 12 週時）から投与終了時まで, エンパグリフロジン投与群でプラセボ群より UACR 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: 5］。治験薬の投与中止後，エンパグリフロジン投与群ではベースラインレベルに向かって UACR が上昇する傾向が認められた。

### 3.4 臨床検査値の評価（1245-0025 試験，日本人集団）

1245-0025 試験の日本人集団では, エンパグリフロジン投与群でプラセボ群に比べてヘモグロビン値，ヘマトクリット値，及び赤血球数の中央値がわずかに増加した。ベースラインから治験薬投与中の最後の測定値までの変化量の中央値は以下のとおりであった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.3.3.1.1］。

ヘモグロビン値　10 mg 群：+0.7 g/dL，25 mg 群：+0.2 g/dL，プラセボ群：0.0 g/dL
ヘマトクリット値　10 mg 群：+3.9%，25 mg 群：+1.4%，プラセボ群：0.0%
赤血球数　10 mg 群：+0.3 ×10$^6$/μL，25 mg 群：+0.2 ×10$^6$/μL，プラセボ群：+0.1 ×10$^6$/μL

電解質（ナトリウム，カリウム，カルシウム，マグネシウム，塩化物，リン酸塩，及び重炭酸塩）は，いずれの投与群でも変化は認められなかった。

尿酸値は，ベースラインから治験薬投与中の最後の測定までの変化量の中央値で，エンパグリフロジン投与群（10 mg：−0.68 mg/dL，25 mg：−1.20 mg/dL）でプラセボ群（−0.22 mg/dL）より減少していた。

腎機能パラメータである平均 eGFR 値は，エンパグリフロジンの 2 用量群では投与 4 週後に減少が認められ，それ以降は更なる減少がみられなかったのに対し，プラセボ群では経時的に徐々に減少する傾向がみられた。投与 94 週時のベースラインからの平均変化量は，エンパグリフロジン 10 mg 群（30 名）で−4.54 mL/min/1.73m$^2$，25 mg 群（25 名）で−3.64 mL/min/1.73m$^2$，プラセボ群（19 名）では−8.04 mL/min/1.73m$^2$ であった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.3.3.3.3.3］。UACR のベースラインから治験薬投与中の最終の測定までの変化

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

については，変化量及び変化率ともに，特記すべき投与群間の違いはみられなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.3.3.3.4.1］。

その他の臨床検査値は，エンパグリフロジン投与群でプラセボ群に比べて特記すべき違いはなかった。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

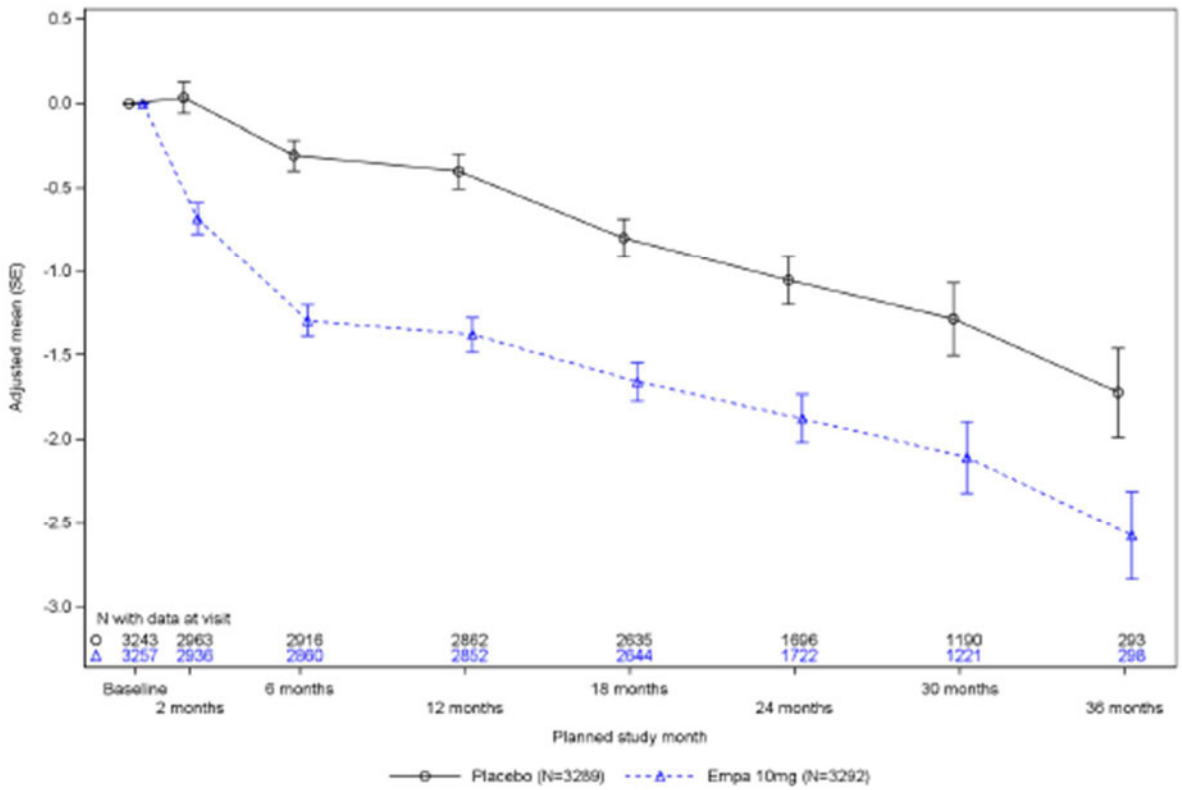
## 4. バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

### 4.1 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目（1245-0137 試験，全体集団）

#### 4.1.1 体重

1245-0137 試験の全体集団での体重のベースラインからの変化量を MMRM を用いて解析した結果を図 4.1.1: 1 に示す。

全体集団では，両投与群ともに，体重の経時的な減少がみられた。試験期間を通した体重のベースラインからの調整平均変化量は，エンパグリフロジン群で−1.55 kg，プラセボ群で−0.68 kg であった（MMRM 解析, RS, OC-AD）（［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.3.1: 3］及び図 4.1.1: 1）。




Empa：エンパグリフロジン，MMRM：混合反復測定効果モデル，OC-AD：治験薬の投与中止後のデータを含む観測例，SE：標準誤差
体重は，ベースライン，2 カ月後，観察期間の 6 カ月ごと及び最終のフォローアップ来院時に測定された。規定の来院時点で得られたデータを解析に含めた。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Figure 15.3.3.1: 1

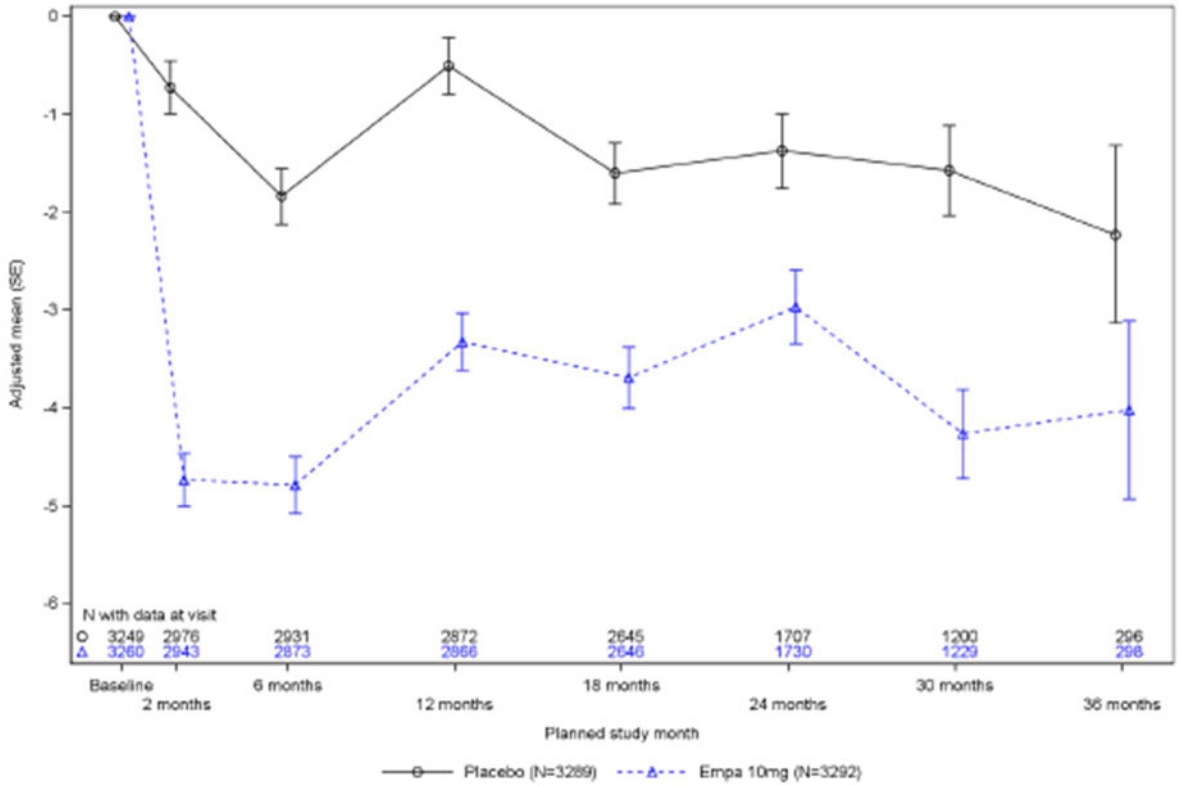
図 4.1.1: 1 体重（kg）のベースラインからの変化量の経時推移，MMRM（1245-0137 試験）－RS（OC-AD，全体集団）

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

### 4.1.2 血圧

1245-0137 試験の全体集団での収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量を MMRM を用いて解析した結果をそれぞれ図 4.1.2: 1 及び図 4.1.2: 2 に示す。

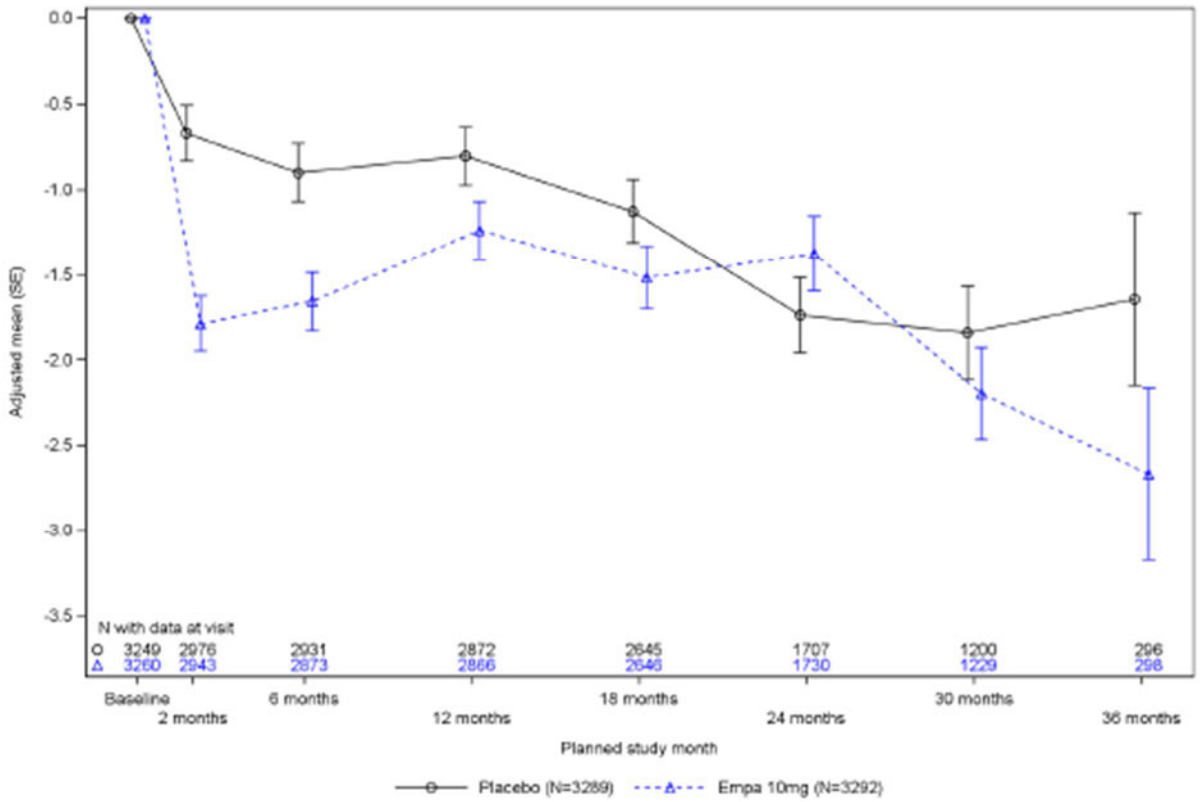
全体集団では，両投与群ともに，収縮期血圧及び拡張期血圧は試験期間を通して減少した。試験期間を通した収縮期血圧のベースラインからの調整平均変化量は，エンパグリフロジン群で−3.9 mmHg，プラセボ群で−1.3 mmHg であった（MMRM 解析，RS，OC-AD）（［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.3.2: 3］及び図 4.1.2: 1）。試験期間を通した拡張期血圧のベースラインからの調整平均変化量は，エンパグリフロジン群で−1.6 mmHg，プラセボ群で−1.2 mmHg であった（MMRM 解析，RS，OC-AD）（［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.3.3: 3］及び図 4.1.2: 2）。




Empa：エンパグリフロジン，MMRM：混合反復測定効果モデル，OC-AD：治験薬の投与中止後のデータを含む観測例，SE：標準誤差
収縮期血圧は，ベースライン，2 カ月後，観察期間の 6 カ月ごと及び最終のフォローアップ来院時に測定された。規定の来院時点で得られたデータを解析に含めた。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Figure 15.3.3.2: 1

**図 4.1.2: 1 収縮期血圧（mmHg）のベースラインからの変化量の経時推移，MMRM（1245-0137 試験）－RS（OC-AD，全体集団）**

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies




Empa：エンパグリフロジン，MMRM：混合反復測定効果モデル，OC-AD：治験薬の投与中止後のデータを含む観測例，SE：標準誤差
拡張期血圧は，ベースライン，2 カ月後，観察期間の 6 カ月ごと及び最終のフォローアップ来院時に測定された。規定の来院時点で得られたデータを解析に含めた。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Figure 15.3.3.3: 1

**図 4.1.2: 2　　拡張期血圧（mmHg）のベースラインからの変化量の経時推移，MMRM（1245-0137 試験）－RS（OC-AD，全体集団）**

### 4.1.3　　ヒップ及びウエスト周囲径

1245-0137 試験では，ヒップ及びウエスト周囲径は，ベースライン，18，24，30 及び 36 カ月後に測定された。結果を記述的に要約した。

1245-0137 試験の全体集団では，ヒップ周囲径のベースラインからの変化量（中央値）は，エンパグリフロジン群でいずれの来院時点でも−1.0 cm，プラセボ群で 0.0～−1.0 cm の範囲であった（RS，OC-AD）［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.3.4: 1］。ウエスト周囲径のベースラインからの変化量（中央値）は，エンパグリフロジン群で 0.0～−1.0 cm の範囲，プラセボ群でいずれの来院時点でも 0.0 cm であった（RS，OC-AD）［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.3.4: 3］。

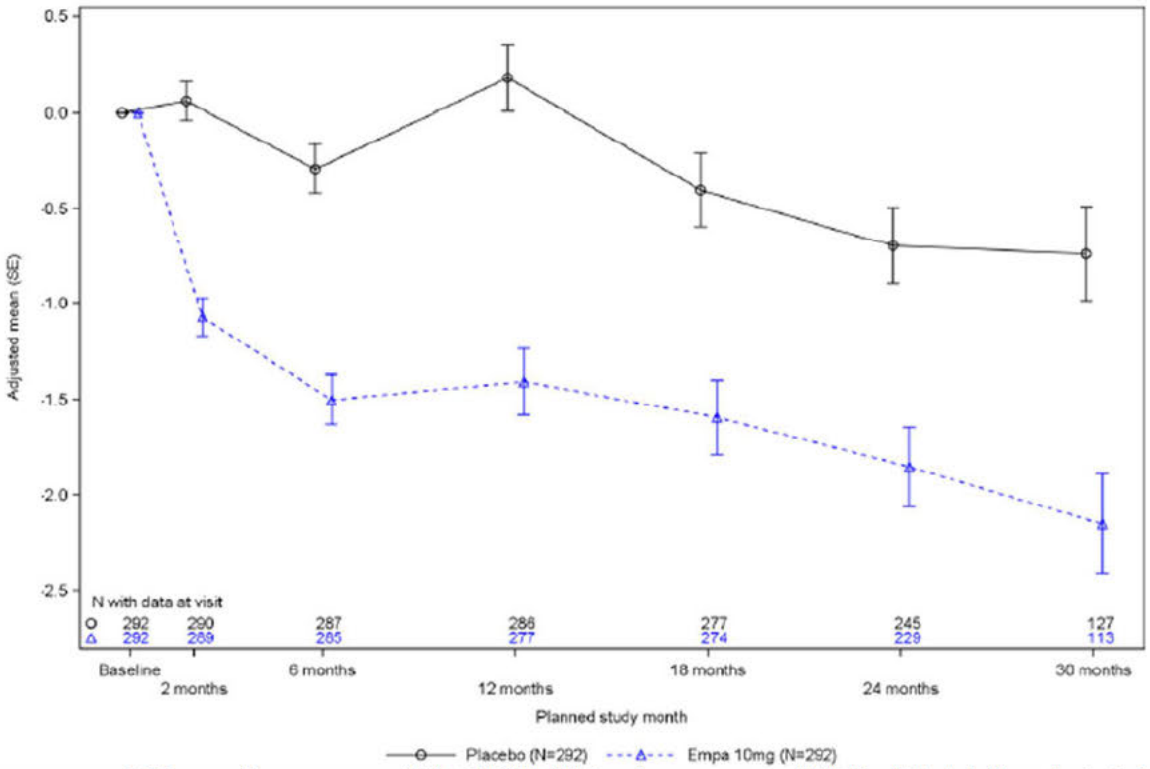
Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

## 4.2 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目（1245-0137 試験，日本人集団）

### 4.2.1 体重

1245-0137 試験の日本人集団での体重のベースラインからの変化量を MMRM を用いて解析した結果を図 4.2.1: 1 に示す。

日本人集団では，両投与群ともに，体重の経時的な減少がみられた。試験期間を通した体重のベースラインからの調整平均変化量は，エンパグリフロジン群で−1.63 kg，プラセボ群で−0.34 kg であった（MMRM 解析，RS，OC-AD）（［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.3.1.5］及び図 4.2.1: 1）。




Empa：エンパグリフロジン，MMRM：混合反復測定効果モデル，OC-AD：治験薬の投与中止後のデータを含む観測例，SE：標準誤差
体重は，ベースライン，2 カ月後，観察期間の 6 カ月ごと及び最終のフォローアップ来院時に測定された。規定の来院時点で得られたデータを解析に含めた。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.3.3.1.1

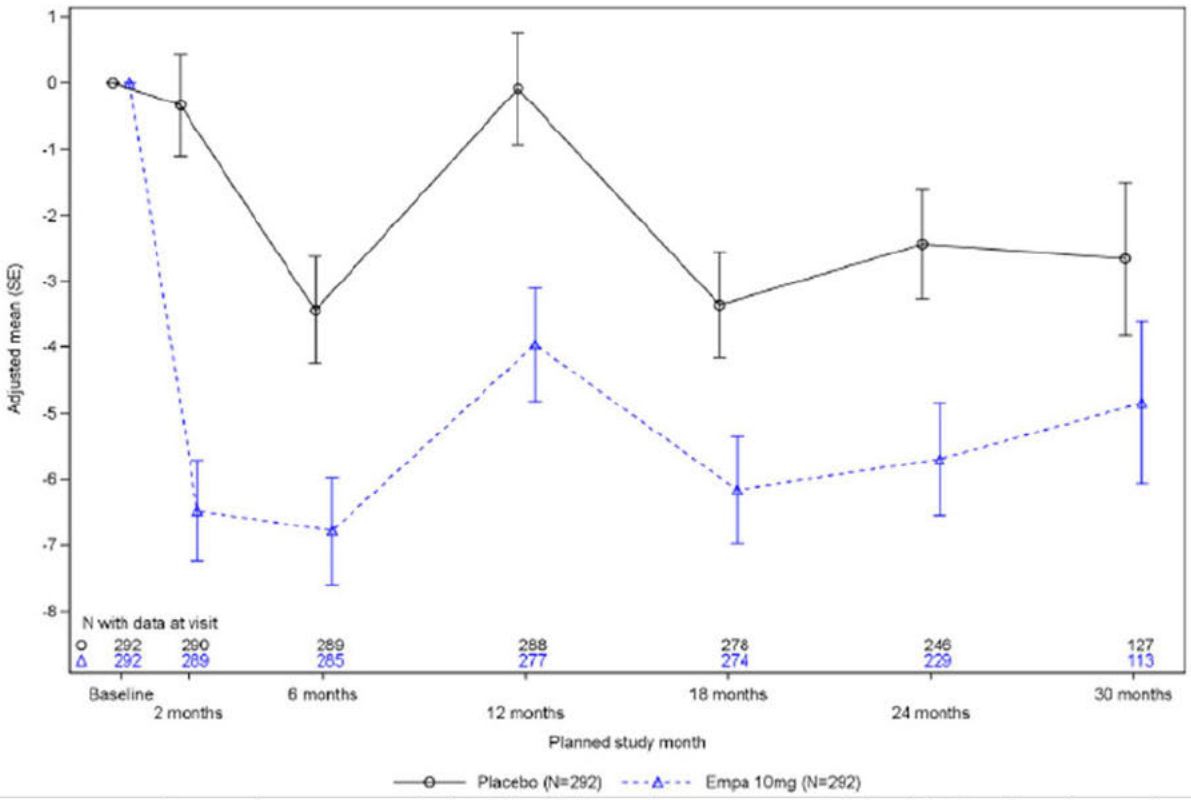
**図 4.2.1: 1 体重（kg）のベースラインからの変化量の経時推移，MMRM（1245-0137 試験）ーRS（OC-AD，日本人集団）**

### 4.2.2 血圧

1245-0137 試験の日本人集団での収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量を MMRM を用いて解析した結果をそれぞれ図 4.2.2: 1 及び図 4.2.2: 2 に示す。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

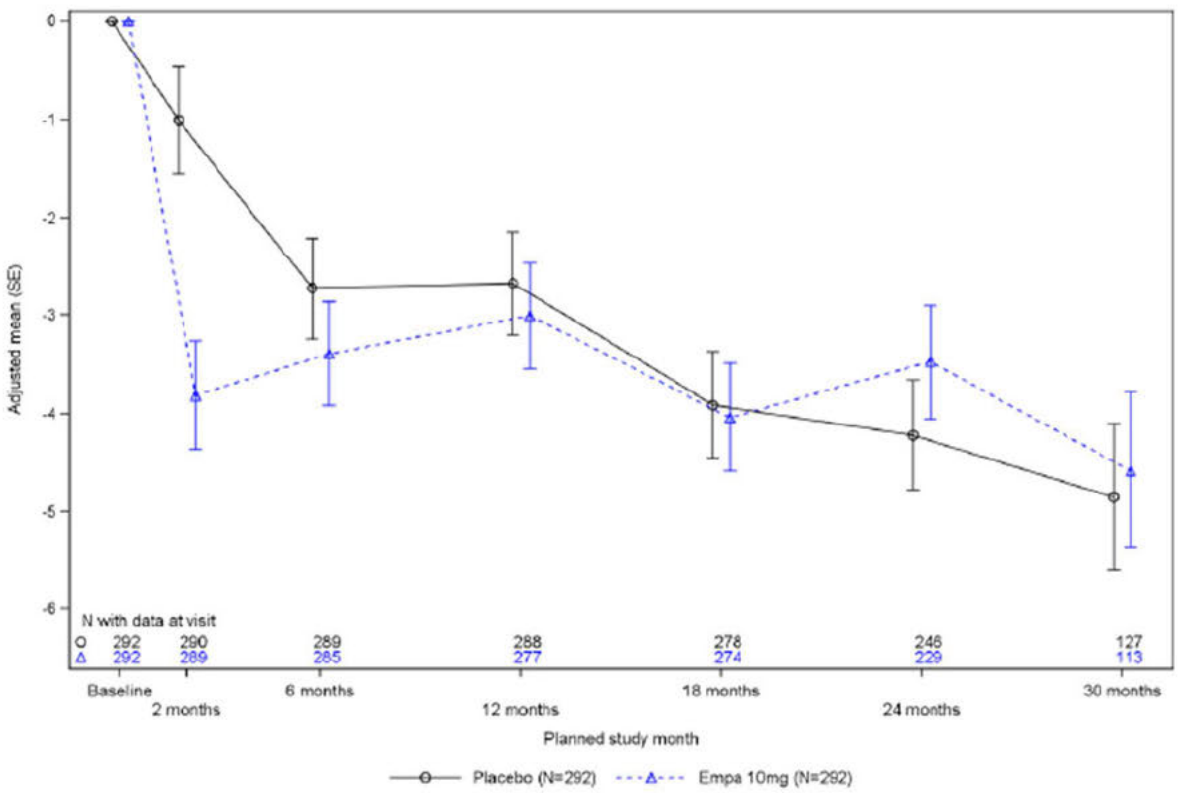
日本人集団では，両投与群ともに，収縮期血圧で 12 週後から試験期間中を通じて減少傾向がみられ，拡張期血圧で経時的な減少がみられた。試験期間を通した収縮期血圧のベースラインからの調整平均変化量は，エンパグリフロジン群で−5.6 mmHg，プラセボ群で−2.1 mmHg であった（MMRM 解析，RS，OC-AD）（［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.3.2.5］及び図 4.2.2: 1）。試験期間を通した拡張期血圧のベースラインからの調整平均変化量は，エンパグリフロジン群で−3.7 mmHg，プラセボ群で−3.4 mmHg であった（MMRM 解析，RS，OC-AD）（［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.3.3.5］及び図 4.2.2: 2）。




Empa：エンパグリフロジン，MMRM：混合反復測定効果モデル，OC-AD：治験薬の投与中止後のデータを含む観測例，SE：標準誤差
収縮期血圧は，ベースライン，2 カ月後，観察期間の 6 カ月ごと及び最終のフォローアップ来院時に測定された。規定の来院時点で得られたデータを解析に含めた。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.3.3.2.1

**図 4.2.2: 1　収縮期血圧（mmHg）のベースラインからの変化量の経時推移，MMRM（1245-0137 試験）ーRS（OC-AD，日本人集団）**

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies




Empa：エンパグリフロジン，MMRM：混合反復測定効果モデル，OC-AD：治験薬の投与中止後のデータを含む観測例，SE：標準誤差
拡張期血圧は，ベースライン，2 カ月後，観察期間の 6 カ月ごと及び最終のフォローアップ来院時に測定された。規定の来院時点で得られたデータを解析に含めた。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Figure 4.3.3.3.1

**図 4.2.2: 2　　拡張期血圧（mmHg）のベースラインからの変化量の経時推移，MMRM（1245-0137 試験）－RS（OC-AD，日本人集団）**

### 4.2.3　　ヒップ及びウエスト周囲径

1245-0137 試験の日本人集団では，ヒップ周囲径のベースラインからの変化量（中央値）は，エンパグリフロジン群で−1.0～−2.0 cm の範囲，プラセボ群で 0.0～−1.0 cm の範囲であった（RS，OC-AD）［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.3.4.1］。ウエスト周囲径のベースラインからの変化量（中央値）は，エンパグリフロジン群で−1.0～−2.0 cm の範囲，プラセボ群で 0.0～−1.0 cm の範囲であった（RS，OC-AD）［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.3.4.3］。

### 4.3　　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目（1245-0025 試験，全体集団）

1245-0025 試験の全体集団では，心拍数の MMRM に基づくベースラインから投与 80 週時までの調整済平均変化量（標準誤差［SE］）は，エンパグリフロジン投与群（10 mg：0.27 bpm［0.27］，

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

25 mg：−0.32 bpm［0.27］）でプラセボ群（0.08 bpm［0.31］）に比べて上昇は認められなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.3.3.2.1: 1］。

12 誘導心電図所見に関連した有害事象を発現した患者の割合は低く，エンパグリフロジン投与群（10 mg：1.2%，25 mg：1.6%）とプラセボ群（1.9%）で同程度であった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.3.3.3: 1］。

### 4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目（1245-0025 試験，日本人集団）

1245-0025 試験の日本人集団では，心拍数のベースラインから投与 80 週時までの変化量は 3 投与群間で同程度であり，エンパグリフロジン投与群で心拍数の上昇は認められなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Table 11.3.3.3.6.1］。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

## 5. 特別な患者集団及び状況下における安全性（1245-0137 試験）

### 5.1 内因性要因（1245-0137 試験）

#### 5.1.1 年齢（1245-0137 試験）

1245-0137 試験の全体集団及び日本人集団での年齢別（50 歳未満，50 歳以上 65 歳未満，65 歳以上 75 歳未満，75 歳以上）にみた有害事象の発現状況をそれぞれ表 5.1.1: 1 及び表 5.1.1: 2 に示す。

全体集団では，年齢が高くなるにつれて有害事象の発現割合も高くなる傾向がみられたが，投与群間の比較において，エンパグリフロジン群で発現割合が明らかに大きくなるようなカテゴリーはみられず，すべての年齢層の患者でエンパグリフロジンの安全性プロファイルは集団全体と同様の傾向を示していた。

日本人集団では，集団の小ささからばらつきはみられるものの，全体集団と同様に年齢が高くなるにつれて有害事象の発現割合も高くなる傾向がみられたが，投与群間の比較において，エンパグリフロジン群で発現割合が明らかに大きくなるようなカテゴリーはみられず，エンパグリフロジンの安全性プロファイルが日本人集団全体と大きく異なることはなかった。

表 5.1.1: 1 年齢別にみた有害事象の発現状況（1245-0137 試験）－TS（全体集団）

| Category of AEs | Placebo | | Empa 10 mg | |
|---|---|---|---|---|
| | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| **Age <50 years** | 579 (100.0) | | 561 (100.0) | |
| Any AEs | 194 (33.5) | 23.09 | 147 (26.2) | 17.57 |
| Leading to discontinuation of study medication | 20 (3.5) | 1.94 | 17 (3.0) | 1.72 |
| SAEs | 128 (22.1) | 13.72 | 104 (18.5) | 11.69 |
| **Age 50 to <65 years** | 914 (100.0) | | 937 (100.0) | |
| Any AEs | 378 (41.4) | 30.12 | 406 (43.3) | 31.47 |
| Leading to discontinuation of study medication | 40 (4.4) | 2.35 | 53 (5.7) | 3.04 |
| SAEs | 272 (29.8) | 19.08 | 293 (31.3) | 19.98 |
| **Age 65 to <75 years** | 1041 (100.0) | | 1039 (100.0) | |
| Any AEs | 524 (50.3) | 37.65 | 499 (48.0) | 35.95 |
| Leading to discontinuation of study medication | 92 (8.8) | 4.79 | 76 (7.3) | 3.97 |
| SAEs | 413 (39.7) | 26.77 | 384 (37.0) | 24.55 |
| **Age ≥75 years** | 755 (100.0) | | 755 (100.0) | |
| Any AEs | 420 (55.6) | 46.54 | 392 (51.9) | 41.55 |
| Leading to discontinuation of study medication | 88 (11.7) | 6.52 | 86 (11.4) | 6.27 |
| SAEs | 351 (46.5) | 33.79 | 305 (40.4) | 28.41 |

AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン，pt-yrs：人・年，SAE：重篤な有害事象
重篤な有害事象及び事前に規定した非重篤有害事象。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.2.1: 1，15.3.1.2.2.2: 1，15.3.1.2.2.3: 1，15.3.1.2.2.4: 1

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 5.1.1: 2　　年齢別にみた有害事象の発現状況（1245-0137 試験）－TS（日本人集団）

| Category of AEs | Placebo | | Empa 10 mg | |
|---|---|---|---|---|
| | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| **Age <50 years** | 37 (100.0) | | 43 (100.0) | |
| Any AEs | 11 (29.7) | 16.71 | 11 (25.6) | 16.11 |
| Leading to discontinuation of study medication | 1 (2.7) | 1.33 | 1 (2.3) | 1.22 |
| SAEs | 7 (18.9) | 10.06 | 10 (23.3) | 14.43 |
| **Age 50 to <65 years** | 75 (100.0) | | 88 (100.0) | |
| Any AEs | 18 (24.0) | 13.34 | 29 (33.0) | 20.70 |
| Leading to discontinuation of study medication | 0 | 0 | 5 (5.7) | 2.96 |
| SAEs | 15 (20.0) | 10.76 | 20 (22.7) | 13.52 |
| **Age 65 to <75 years** | 107 (100.0) | | 95 (100.0) | |
| Any AEs | 46 (43.0) | 27.33 | 44 (46.3) | 29.58 |
| Leading to discontinuation of study medication | 8 (7.5) | 3.67 | 7 (7.4) | 3.66 |
| SAEs | 36 (33.6) | 20.29 | 38 (40.0) | 24.10 |
| **Age ≥75 years** | 73 (100.0) | | 66 (100.0) | |
| Any AEs | 36 (49.3) | 34.61 | 26 (39.4) | 27.01 |
| Leading to discontinuation of study medication | 5 (6.8) | 3.51 | 4 (6.1) | 3.16 |
| SAEs | 33 (45.2) | 30.06 | 20 (30.3) | 19.22 |

AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン，pt-yrs：人・年，SAE：重篤な有害事象
重篤な有害事象及び事前に規定した非重篤有害事象。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.2.2.1.1，4.3.1.2.2.2.1，4.3.1.2.2.3.1，4.3.1.2.2.4.1

## 5.1.2　　性別（1245-0137 試験）

1245-0137 試験の全体集団及び日本人集団での性別（男性，女性）にみた有害事象の発現状況をそれぞれ表 5.1.2: 1 及び表 5.1.2: 2 に示す。

全体集団では，男性患者及び女性患者ともに，エンパグリフロジンの安全性プロファイルは集団全体と同様の傾向を示していた。

日本人集団では，集団全体でのエンパグリフロジン群の有害事象発現割合は 37.7%（表 2.2.1: 1）であったのに対し，男性患者では 43.8%，女性患者では 22.0%であり，重篤な有害事象は集団全体で 30.1%，男性患者及び女性患者でそれぞれ 35.2%及び 17.1%であった。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 5.1.2: 1 性別にみた有害事象の発現状況（1245-0137 試験）－TS（全体集団）

| Category of AEs | Placebo | | Empa 10 mg | |
|---|---|---|---|---|
| | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| **Male** | 2196 (100.0) | | 2199 (100.0) | |
| Any AEs | 1020 (46.4) | 34.83 | 1006 (45.7) | 34.32 |
| Leading to discontinuation of study medication | 167 (7.6) | 4.16 | 168 (7.6) | 4.17 |
| SAEs | 780 (35.5) | 23.60 | 746 (33.9) | 22.45 |
| **Female** | 1093 (100.0) | | 1093 (100.0) | |
| Any AEs | 496 (45.4) | 33.96 | 438 (40.1) | 28.68 |
| Leading to discontinuation of study medication | 73 (6.7) | 3.67 | 64 (5.9) | 3.22 |
| SAEs | 384 (35.1) | 23.49 | 340 (31.1) | 20.34 |

AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン，pt-yrs：人・年，SAE：重篤な有害事象
重篤な有害事象及び事前に規定した非重篤有害事象。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.2.1: 3，15.3.1.2.2.2: 3，15.3.1.2.2.3: 3，15.3.1.2.2.4: 3

表 5.1.2: 2 性別にみた有害事象の発現状況（1245-0137 試験）－TS（日本人集団）

| Category of AEs | Placebo | | Empa 10 mg | |
|---|---|---|---|---|
| | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| **Male** | 219 (100.0) | | 210 (100.0) | |
| Any AEs | 85 (38.8) | 24.10 | 92 (43.8) | 29.60 |
| Leading to discontinuation of study medication | 11 (5.0) | 2.47 | 14 (6.7) | 3.43 |
| SAEs | 69 (31.5) | 18.64 | 74 (35.2) | 22.25 |
| **Female** | 73 (100.0) | | 82 (100.0) | |
| Any AEs | 26 (35.6) | 21.60 | 18 (22.0) | 12.63 |
| Leading to discontinuation of study medication | 3 (4.1) | 2.01 | 3 (3.7) | 1.87 |
| SAEs | 22 (30.1) | 17.45 | 14 (17.1) | 9.57 |

AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン，pt-yrs：人・年，SAE：重篤な有害事象
重篤な有害事象及び事前に規定した非重篤有害事象。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.2.2.1.3，4.3.1.2.2.2.3，4.3.1.2.2.3.3，4.3.1.2.2.4.3

### 5.1.3 人種（1245-0137 試験）

1245-0137 試験の全体集団での人種別（白人，黒人／アフリカ系アメリカ人，アジア人）にみた有害事象の発現状況を表 5.1.3: 1 に示す。

いずれの人種でも，投与群間の比較において，エンパグリフロジン群で発現割合が明らかに大きくなるようなカテゴリーはみられず，エンパグリフロジンの安全性プロファイルは集団全体と同様の傾向を示していた。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 5.1.3: 1　人種別にみた有害事象の発現状況（1245-0137 試験）－TS（全体集団）

| Category of AEs | Placebo | | Empa 10 mg | |
|---|---|---|---|---|
| | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| **White** | 1920 (100.0) | | 1939 (100.0) | |
| Any AEs | 987 (51.4) | 40.48 | 960 (49.5) | 38.50 |
| Leading to discontinuation of study medication | 162 (8.4) | 4.61 | 168 (8.7) | 4.74 |
| SAEs | 762 (39.7) | 27.19 | 716 (36.9) | 24.93 |
| **Black/ African-American** | 134 (100.0) | | 128 (100.0) | |
| Any AEs | 68 (50.7) | 40.88 | 54 (42.2) | 29.03 |
| Leading to discontinuation of study medication | 12 (9.0) | 5.22 | 11 (8.6) | 4.49 |
| SAEs | 49 (36.6) | 25.61 | 38 (29.7) | 18.54 |
| **Asian** | 1183 (100.0) | | 1182 (100.0) | |
| Any AEs | 435 (36.8) | 25.30 | 408 (34.5) | 23.63 |
| Leading to discontinuation of study medication | 62 (5.2) | 2.86 | 50 (4.2) | 2.32 |
| SAEs | 337 (28.5) | 18.07 | 319 (27.0) | 17.22 |

AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン，pt-yrs：人・年，SAE：重篤な有害事象
重篤な有害事象及び事前に規定した非重篤有害事象。
「混血を含むその他の人種」及び人種が不明なカテゴリーは本表に示さない（引用元の表を参照）。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.2.1: 5，15.3.1.2.2.2: 5，15.3.1.2.2.3: 5，15.3.1.2.2.4: 5

## 5.1.4　ベースラインの体格指数（BMI）（1245-0137 試験）

1245-0137 試験の全体集団及び日本人集団でのベースラインの BMI 別（25 kg/m$^2$ 未満，25 kg/m$^2$ 以上）にみた有害事象の発現状況をそれぞれ表 5.1.4: 1 及び表 5.1.4: 2 に示す。

全体集団では，ベースラインの BMI が高い集団で有害事象の発現割合が高かったが，投与群間の比較において，エンパグリフロジン群で発現割合が明らかに大きくなるようなカテゴリーはみられず，エンパグリフロジンの安全性プロファイルは集団全体と同様の傾向を示していた。

日本人集団では，集団の小ささからばらつきはみられるものの，ベースラインの BMI にかかわらず，エンパグリフロジンの安全性プロファイルは日本人集団全体と同様の傾向を示していた。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 5.1.4: 1　ベースラインの BMI 別にみた有害事象の発現状況（1245-0137 試験）－TS（全体集団）

| Category of AEs | Placebo | | Empa 10 mg | |
|---|---|---|---|---|
| | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| **BMI <25 kg/m²** | 814 (100.0) | | 789 (100.0) | |
| Any AEs | 303 (37.2) | 26.55 | 263 (33.3) | 22.66 |
| Leading to discontinuation of study medication | 44 (5.4) | 3.08 | 49 (6.2) | 3.49 |
| SAEs | 243 (29.9) | 19.88 | 213 (27.0) | 17.29 |
| **BMI ≥25 kg/m²** | 2475 (100.0) | | 2503 (100.0) | |
| Any AEs | 1213 (49.0) | 37.35 | 1181 (47.2) | 35.81 |
| Leading to discontinuation of study medication | 196 (7.9) | 4.29 | 183 (7.3) | 3.97 |
| SAEs | 921 (37.2) | 24.78 | 873 (34.9) | 23.20 |

AE：有害事象，BMI：体格指数，Empa：エンパグリフロジン，pt-yrs：人・年，SAE：重篤な有害事象
重篤な有害事象及び事前に規定した非重篤有害事象。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.2.1: 7，15.3.1.2.2.2: 7，15.3.1.2.2.3: 7，15.3.1.2.2.4: 7

表 5.1.4: 2　ベースラインの BMI 別にみた有害事象の発現状況（1245-0137 試験）－TS（日本人集団）

| Category of AEs | Placebo | | Empa 10 mg | |
|---|---|---|---|---|
| | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| **BMI <25 kg/m²** | 160 (100.0) | | 160 (100.0) | |
| Any AEs | 62 (38.8) | 24.29 | 57 (35.6) | 22.36 |
| Leading to discontinuation of study medication | 7 (4.4) | 2.15 | 11 (6.9) | 3.60 |
| SAEs | 50 (31.3) | 18.40 | 49 (30.6) | 18.26 |
| **BMI ≥25 kg/m²** | 132 (100.0) | | 132 (100.0) | |
| Any AEs | 49 (37.1) | 22.49 | 53 (40.2) | 26.71 |
| Leading to discontinuation of study medication | 7 (5.3) | 2.59 | 6 (4.5) | 2.28 |
| SAEs | 41 (31.1) | 18.26 | 39 (29.5) | 18.52 |

AE：有害事象，BMI：体格指数，Empa：エンパグリフロジン，pt-yrs：人・年，SAE：重篤な有害事象
重篤な有害事象及び事前に規定した非重篤有害事象。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.2.2.1.4，4.3.1.2.2.2.4，4.3.1.2.2.3.4，4.3.1.2.2.4.4

### 5.1.5　ベースラインの糖尿病の状態（1245-0137 試験）

1245-0137 試験の全体集団及び日本人集団でのベースラインの糖尿病の状態別（1 型糖尿病，2 型糖尿病，その他／不明，非糖尿病）にみた有害事象の発現状況をそれぞれ表 5.1.5: 1 及び表 5.1.5: 2 に示す。

全体集団では，一部患者数の少ない小さな部分集団ではばらつきもみられるが，それぞれの部分集団における投与群間の比較において，エンパグリフロジン群で発現割合が明らかに大きくなるようなカテゴリーはみられず，ベースラインの糖尿病の状態にかかわらず，エンパグリフロジンの安全性プロファイルは集団全体と同様の傾向を示していた。

日本人集団では，1 型糖尿病の患者はおらず，集団の小ささからばらつきもみられるが，その他のベースラインの糖尿病の状態にかかわらず，エンパグリフロジンの安全性プロファイルは日本人集団全体と大きく異なることはなかった。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 5.1.5: 1　ベースラインの糖尿病の状態別（1 型糖尿病，2 型糖尿病，その他／不明，非糖尿病）にみた有害事象の発現状況（1245-0137 試験）－TS（全体集団）

| Category of AEs | Placebo | | Empa 10 mg | |
|---|---|---|---|---|
| | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| **Type 1 DM** | 34 (100.0) | | 34 (100.0) | |
| Any AEs | 24 (70.6) | 60.65 | 24 (70.6) | 56.52 |
| Leading to discontinuation of study medication | 5 (14.7) | 7.17 | 2 (5.9) | 2.53 |
| SAEs | 21 (61.8) | 40.70 | 20 (58.8) | 40.54 |
| **Type 2 DM** | 1455 (100.0) | | 1460 (100.0) | |
| Any AEs | 789 (54.2) | 42.73 | 741 (50.8) | 39.65 |
| Leading to discontinuation of study medication | 151 (10.4) | 5.65 | 130 (8.9) | 4.84 |
| SAEs | 634 (43.6) | 30.11 | 568 (38.9) | 26.35 |
| **Other/Unknown** | 14 (100.0) | | 20 (100.0) | |
| Any AEs | 5 (35.7) | 24.75 | 12 (60.0) | 50.43 |
| Leading to discontinuation of study medication | 0 | 0 | 3 (15.0) | 8.53 |
| SAEs | 4 (28.6) | 18.99 | 11 (55.0) | 42.17 |
| **Non-diabetic** | 1786 (100.0) | | 1778 (100.0) | |
| Any AEs | 698 (39.1) | 28.11 | 667 (37.5) | 26.44 |
| Leading to discontinuation of study medication | 84 (4.7) | 2.60 | 97 (5.5) | 3.02 |
| SAEs | 505 (28.3) | 18.29 | 487 (27.4) | 17.62 |

AE：有害事象，DM：糖尿病，Empa：エンパグリフロジン，pt-yrs：人・年，SAE：重篤な有害事象
重篤な有害事象及び事前に規定した非重篤有害事象。
ベースラインの糖尿病は，報告された既往歴，糖尿病関連有害事象，血糖降下薬の使用又はベースラインの HbA1c 値が 48 mmol/mol 以上に基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.2.1: 9，15.3.1.2.2.2: 9，15.3.1.2.2.3: 9，15.3.1.2.2.4: 9

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 5.1.5: 2　ベースラインの糖尿病の状態別（1 型糖尿病，2 型糖尿病，その他／不明，非糖尿病）にみた有害事象の発現状況（1245-0137 試験）－TS（日本人集団）

| Category of AEs | Placebo | | Empa 10 mg | |
|---|---|---|---|---|
| | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| **Type 1 DM** | 0 | | 0 | |
| **Type 2 DM** | 137 (100.0) | | 117 (100.0) | |
| Any AEs | 67 (48.9) | 32.75 | 51 (43.6) | 29.23 |
| Leading to discontinuation of study medication | 10 (7.3) | 3.56 | 7 (6.0) | 3.07 |
| SAEs | 58 (42.3) | 26.77 | 44 (37.6) | 24.00 |
| **Other/Unknown** | 6 (100.0) | | 7 (100.0) | |
| Any AEs | 3 (50.0) | 29.25 | 5 (71.4) | 67.14 |
| Leading to discontinuation of study medication | 0 | 0 | 1 (14.3) | 7.56 |
| SAEs | 2 (33.3) | 17.99 | 5 (71.4) | 53.78 |
| **Non-diabetic** | 149 (100.0) | | 168 (100.0) | |
| Any AEs | 41 (27.5) | 15.88 | 54 (32.1) | 19.89 |
| Leading to discontinuation of study medication | 4 (2.7) | 1.33 | 9 (5.4) | 2.75 |
| SAEs | 31 (20.8) | 11.55 | 39 (23.2) | 13.62 |

AE：有害事象，DM：糖尿病，Empa：エンパグリフロジン，pt-yrs：人・年，SAE：重篤な有害事象
重篤な有害事象及び事前に規定した非重篤有害事象。
ベースラインの糖尿病は，報告された既往歴，糖尿病関連有害事象，血糖降下薬の使用又はベースラインの HbA1c 値が 48 mmol/mol 以上に基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.1.4.4，4.3.1.2.2.1.6，4.3.1.2.2.2.6，4.3.1.2.2.3.6，4.3.1.2.2.4.6

## 5.1.6　ベースラインの eGFR 値（1245-0137 試験）

1245-0137 試験の全体集団及び日本人集団でのベースラインの eGFR 値別（30 mL/min/1.73 $m^2$ 未満，30 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 45 mL/min/1.73 $m^2$ 未満，45 mL/min/1.73 $m^2$ 以上）にみた有害事象の発現状況をそれぞれ表 5.1.6: 1 及び表 5.1.6: 2 に示す。

全体集団では，ベースラインの eGFR 値にかかわらず，エンパグリフロジンの安全性プロファイルは集団全体と同様の傾向を示していた。

日本人集団でも，ベースラインの eGFR 値にかかわらず，エンパグリフロジンの安全性プロファイルは日本人集団全体と同様の傾向を示していた。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 5.1.6: 1 ベースラインの eGFR 値別にみた有害事象の発現状況（1245-0137 試験）－TS（全体集団）

| Category of AEs | Placebo | | Empa 10 mg | |
|---|---|---|---|---|
| | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| **eGFR <30 mL/min/1.73m$^2$** | 1149 (100.0) | | 1128 (100.0) | |
| Any AEs | 599 (52.1) | 41.42 | 575 (51.0) | 39.91 |
| Leading to discontinuation of study medication | 120 (10.4) | 5.82 | 110 (9.8) | 5.37 |
| SAEs | 475 (41.3) | 28.60 | 451 (40.0) | 27.53 |
| **eGFR 30 to <45 mL/min/1.73m$^2$** | 1455 (100.0) | | 1466 (100.0) | |
| Any AEs | 677 (46.5) | 34.42 | 623 (42.5) | 30.86 |
| Leading to discontinuation of study medication | 98 (6.7) | 3.63 | 99 (6.8) | 3.69 |
| SAEs | 513 (35.3) | 23.24 | 457 (31.2) | 20.19 |
| **eGFR ≥45 mL/min/1.73m$^2$** | 685 (100.0) | | 698 (100.0) | |
| Any AEs | 240 (35.0) | 24.59 | 246 (35.2) | 24.62 |
| Leading to discontinuation of study medication | 22 (3.2) | 1.78 | 23 (3.3) | 1.79 |
| SAEs | 176 (25.7) | 16.43 | 178 (25.5) | 16.29 |

AE：有害事象，eGFR：推算糸球体濾過量，Empa：エンパグリフロジン，pt-yrs：人・年，SAE：重篤な有害事象
重篤な有害事象及び事前に規定した非重篤有害事象。
ベースラインの eGFR は，中央臨床検査機関の測定値に基づく（欠測の場合は実施医療機関の測定値を使用）。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.2.1: 10，15.3.1.2.2.2: 10，15.3.1.2.2.3: 10，
15.3.1.2.2.4: 10

表 5.1.6: 2 ベースラインの eGFR 値別にみた有害事象の発現状況（1245-0137 試験）－TS（日本人集団）

| Category of AEs | Placebo | | Empa 10 mg | |
|---|---|---|---|---|
| | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| **eGFR <30 mL/min/1.73m$^2$** | 70 (100.0) | | 59 (100.0) | |
| Any AEs | 30 (42.9) | 28.83 | 25 (42.4) | 29.46 |
| Leading to discontinuation of study medication | 6 (8.6) | 4.36 | 4 (6.8) | 3.55 |
| SAEs | 27 (38.6) | 25.05 | 22 (37.3) | 24.23 |
| **eGFR 30 to <45 mL/min/1.73m$^2$** | 109 (100.0) | | 101 (100.0) | |
| Any AEs | 41 (37.6) | 22.20 | 42 (41.6) | 26.77 |
| Leading to discontinuation of study medication | 5 (4.6) | 2.20 | 6 (5.9) | 3.06 |
| SAEs | 33 (30.3) | 17.12 | 34 (33.7) | 20.55 |
| **eGFR ≥45 mL/min/1.73m$^2$** | 113 (100.0) | | 132 (100.0) | |
| Any AEs | 40 (35.4) | 21.70 | 43 (32.6) | 20.32 |
| Leading to discontinuation of study medication | 3 (2.7) | 1.30 | 7 (5.3) | 2.69 |
| SAEs | 31 (27.4) | 15.84 | 32 (24.2) | 14.37 |

AE：有害事象，eGFR：推算糸球体濾過量，Empa：エンパグリフロジン，pt-yrs：人・年，SAE：重篤な有害事象
重篤な有害事象及び事前に規定した非重篤有害事象。
ベースラインの eGFR は，中央臨床検査機関の測定値に基づく（欠測の場合は実施医療機関の測定値を使用）。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.2.2.1.7，4.3.1.2.2.2.7，
4.3.1.2.2.3.7，4.3.1.2.2.4.7

eGFR 低値の患者でのエンパグリフロジンの安全性プロファイルをさらに評価するために，事後解析（ベースラインの eGFR 値別［20 mL/min/1.73 m$^2$ 未満，20 mL/min/1.73 m$^2$ 以上 30 mL/min/1.73 m$^2$ 未満，30 mL/min/1.73 m$^2$ 以上 45 mL/min/1.73 m$^2$ 未満，45 mL/min/1.73 m$^2$ 以上］のサブグループ解析）を実施した。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

全体集団では，投与群間の比較において，エンパグリフロジン群で発現割合が明らかに大きくなるようなカテゴリーはみられず，ベースラインの eGFR 値が 20 mL/min/1.73 $m^2$ 未満，20 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 30 mL/min/1.73 $m^2$ 未満の部分集団でも，エンパグリフロジンの安全性プロファイルは集団全体と同様の傾向を示していた［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.1_Table 8.3.2～4］。

日本人集団では，ベースラインの eGFR 値が 20 mL/min/1.73 $m^2$ 未満の患者が少なく（エンパグリフロジン群 8 名，プラセボ群 9 名），評価に注意を要するが，全体集団と同様に投与群間の比較において，エンパグリフロジン群で発現割合が明らかに大きくなるようなカテゴリーはみられず，ベースラインの eGFR 値が 20 mL/min/1.73 $m^2$ 未満，20 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 30 mL/min/1.73 $m^2$ 未満の部分集団でも，エンパグリフロジンの安全性プロファイルは日本人集団全体と同様の傾向を示していた［CTD 5.3.5.1-03_R1939_Table 2.3.1.1］。

### 5.1.7 ベースラインの UACR（1245-0137 試験）

1245-0137 試験の全体集団及び日本人集団でのベースラインの UACR 別（正常［30 mg/g 未満］，微量アルブミン尿［30 mg/g 以上 300 mg/g 以下］，顕性アルブミン尿［300 mg/g 超］）にみた有害事象の発現状況をそれぞれ表 5.1.7: 1 及び表 5.1.7: 2 に示す。

全体集団では，ベースラインの UACR にかかわらず，エンパグリフロジンの安全性プロファイルは集団全体と同様の傾向を示していた。

日本人集団では，UACR が正常（30 mg/g 未満）の患者が少なく，評価に注意を要するが，ベースラインの UACR にかかわらず，エンパグリフロジンの安全性プロファイルは日本人集団全体と大きく異なることはなかった。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 5.1.7: 1 ベースラインの UACR 別にみた有害事象の発現状況（1245-0137 試験）－TS（全体集団）

| Category of AEs | Placebo | | Empa 10 mg | |
|---|---|---|---|---|
| | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| **Normal (UACR <30 mg/g)** | 663 (100.0) | | 664 (100.0) | |
| Any AEs | 337 (50.8) | 38.91 | 315 (47.4) | 36.04 |
| Leading to discontinuation of study medication | 51 (7.7) | 4.05 | 55 (8.3) | 4.53 |
| SAEs | 257 (38.8) | 25.59 | 230 (34.6) | 23.07 |
| **Microalbuminuria (UACR 30 to ≤300 mg/g)** | 936 (100.0) | | 926 (100.0) | |
| Any AEs | 445 (47.5) | 35.50 | 402 (43.4) | 32.26 |
| Leading to discontinuation of study medication | 64 (6.8) | 3.74 | 75 (8.1) | 4.43 |
| SAEs | 340 (36.3) | 24.31 | 302 (32.6) | 21.72 |
| **Macroalbuminuria (UACR >300 mg/g)** | 1690 (100.0) | | 1702 (100.0) | |
| Any AEs | 734 (43.4) | 32.34 | 727 (42.7) | 31.09 |
| Leading to discontinuation of study medication | 125 (7.4) | 4.12 | 102 (6.0) | 3.28 |
| SAEs | 567 (33.6) | 22.35 | 554 (32.5) | 21.25 |

AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン，pt-yrs：人・年，SAE：重篤な有害事象，UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比
重篤な有害事象及び事前に規定した非重篤有害事象。
ベースラインの UACR は，中央臨床検査機関の測定値に基づく（欠測の場合は実施医療機関の測定値を使用）。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.2.1: 11，15.3.1.2.2.2: 11，15.3.1.2.2.3: 11，15.3.1.2.2.4: 11

表 5.1.7: 2 ベースラインの UACR 別にみた有害事象の発現状況（1245-0137 試験）－TS（日本人集団）

| Category of AEs | Placebo | | Empa 10 mg | |
|---|---|---|---|---|
| | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| **Normal (UACR <30 mg/g)** | 11 (100.0) | | 15 (100.0) | |
| Any AEs | 5 (45.5) | 27.92 | 9 (60.0) | 44.66 |
| Leading to discontinuation of study medication | 0 | 0 | 1 (6.7) | 3.42 |
| SAEs | 5 (45.5) | 27.92 | 7 (46.7) | 32.30 |
| **Microalbuminuria (UACR 30 to ≤300 mg/g)** | 70 (100.0) | | 60 (100.0) | |
| Any AEs | 31 (43.3) | 28.00 | 17 (28.3) | 16.19 |
| Leading to discontinuation of study medication | 3 (4.3) | 2.11 | 4 (6.7) | 3.36 |
| SAEs | 24 (34.3) | 20.73 | 11 (18.3) | 9.79 |
| **Macroalbuminuria (UACR >300 mg/g)** | 211 (100.0) | | 217 (100.0) | |
| Any AEs | 75 (35.5) | 21.77 | 84 (38.7) | 25.60 |
| Leading to discontinuation of study medication | 11 (5.2) | 2.55 | 12 (5.5) | 2.85 |
| SAEs | 62 (29.4) | 17.10 | 70 (32.3) | 20.30 |

AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン，pt-yrs：人・年，SAE：重篤な有害事象，UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比
重篤な有害事象及び事前に規定した非重篤有害事象。
ベースラインの UACR は，中央臨床検査機関の測定値に基づく（欠測の場合は実施医療機関の測定値を使用）。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.2.2.1.8，4.3.1.2.2.2.8，4.3.1.2.2.3.8，4.3.1.2.2.4.8

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

## 5.2 外因性要因（1245-0137 試験）

### 5.2.1 地域（1245-0137 試験）

1245-0137 試験の全体集団での地域別（北米，欧州，日本，その他のアジア）にみた有害事象の発現状況を表 5.2.1: 1 に示す。

それぞれの地域における投与群間の比較において，エンパグリフロジン群で発現割合が明らかに大きくなるようなカテゴリーはみられず，エンパグリフロジンの安全性プロファイルは地域によらず，集団全体と同様の傾向を示していた。

表 5.2.1: 1 地域別にみた有害事象の発現状況（1245-0137 試験）－TS（全体集団）

| Category of AEs | Placebo | | Empa 10 mg | |
|---|---|---|---|---|
| | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| **North America** | 873 (100.0) | | 844 (100.0) | |
| Any AEs | 426 (48.8) | 41.04 | 357 (42.3) | 32.51 |
| Leading to discontinuation of study medication | 77 (8.8) | 5.26 | 67 (7.9) | 4.63 |
| SAEs | 308 (35.3) | 25.48 | 257 (30.5) | 20.77 |
| **Europe** | 1304 (100.0) | | 1344 (100.0) | |
| Any AEs | 687 (52.7) | 39.88 | 709 (52.8) | 40.56 |
| Leading to discontinuation of study medication | 109 (8.4) | 4.37 | 120 (8.9) | 4.69 |
| SAEs | 535 (41.0) | 27.03 | 527 (39.2) | 25.90 |
| **Japan** | 292 (100.0) | | 292 (100.0) | |
| Any AEs | 111 (38.0) | 23.46 | 110 (37.7) | 24.26 |
| Leading to discontinuation of study medication | 14 (4.8) | 2.35 | 17 (5.8) | 2.99 |
| SAEs | 91 (31.2) | 18.34 | 88 (30.1) | 18.37 |
| **Other Asia** | 820 (100.0) | | 812 (100.0) | |
| Any AEs | 292 (35.6) | 25.27 | 268 (33.0) | 23.13 |
| Leading to discontinuation of study medication | 40 (4.9) | 2.77 | 28 (3.4) | 1.95 |
| SAEs | 230 (28.0) | 18.32 | 214 (26.4) | 17.21 |

AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン，pt-yrs：人・年，SAE：重篤な有害事象
重篤な有害事象及び事前に規定した非重篤有害事象。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.2.1: 4，15.3.1.2.2.2: 4，15.3.1.2.2.3: 4，15.3.1.2.2.4: 4

### 5.2.2 ベースラインでの RAS 阻害剤の使用（1245-0137 試験）

1245-0137 試験の全体集団及び日本人集団でのベースラインでの RAS 阻害剤の使用の有無別にみた有害事象の発現状況をそれぞれ表 5.2.2: 1 及び表 5.2.2: 2 に示す。

全体集団では，ベースラインでの RAS 阻害剤の使用の有無にかかわらず，エンパグリフロジンの安全性プロファイルは集団全体と同様の傾向を示していた。

日本人集団でも，ベースラインでの RAS 阻害剤の使用の有無にかかわらず，エンパグリフロジンの安全性プロファイルは日本人集団全体と同様の傾向を示していた。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 5.2.2: 1　ベースラインでの RAS 阻害剤の使用の有無別にみた有害事象の発現状況（1245-0137 試験）－TS（全体集団）

| Category of AEs | Placebo | | Empa 10 mg | |
|---|---|---|---|---|
| | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| **Without RAS-inhibition at randomisation** | 506 (100.0) | | 471 (100.0) | |
| Any AEs | 252 (49.8) | 40.66 | 218 (46.3) | 36.52 |
| Leading to discontinuation of study medication | 58 (11.5) | 6.75 | 47 (10.0) | 5.86 |
| SAEs | 215 (42.5) | 31.61 | 175 (37.2) | 26.78 |
| **With RAS-inhibition at randomisation** | 2783 (100.0) | | 2821 (100.0) | |
| Any AEs | 1264 (45.4) | 33.53 | 1226 (43.5) | 31.75 |
| Leading to discontinuation of study medication | 182 (6.5) | 3.54 | 185 (6.6) | 3.55 |
| SAEs | 949 (34.1) | 22.28 | 911 (32.3) | 20.99 |

AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン，pt-yrs：人・年，RAS：レニン - アンジオテンシン系，SAE：重篤な有害事象
重篤な有害事象及び事前に規定した非重篤有害事象。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.2.1: 12，15.3.1.2.2.2: 12，15.3.1.2.2.3: 12，15.3.1.2.2.4: 12

表 5.2.2: 2　ベースラインでの RAS 阻害剤の使用の有無別にみた有害事象の発現状況（1245-0137 試験）－TS（日本人集団）

| Category of AEs | Placebo | | Empa 10 mg | |
|---|---|---|---|---|
| | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| **Without RAS-inhibition at randomisation** | 35 (100.0) | | 41 (100.0) | |
| Any AEs | 16 (45.7) | 31.44 | 17 (41.5) | 27.37 |
| Leading to discontinuation of study medication | 3 (8.6) | 4.18 | 4 (9.8) | 5.39 |
| SAEs | 14 (40.0) | 26.72 | 15 (36.6) | 23.95 |
| **With RAS-inhibition at randomisation** | 257 (100.0) | | 251 (100.0) | |
| Any AEs | 95 (37.0) | 22.50 | 93 (37.1) | 23.77 |
| Leading to discontinuation of study medication | 11 (4.3) | 2.10 | 13 (5.2) | 2.63 |
| SAEs | 77 (30.0) | 17.35 | 73 (29.1) | 17.54 |

AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン，pt-yrs：人・年，RAS：レニン - アンジオテンシン系，SAE：重篤な有害事象
重篤な有害事象及び事前に規定した非重篤有害事象。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.2.2.1.9，4.3.1.2.2.2.9，4.3.1.2.2.3.9，4.3.1.2.2.4.9

## 5.2.3　ベースラインでの利尿薬の使用（1245-0137 試験）

1245-0137 試験の全体集団及び日本人集団でのベースラインでの利尿薬の使用の有無別にみた有害事象の発現状況をそれぞれ表 5.2.3: 1 及び表 5.2.3: 2 に示す。

全体集団では，投与群間の比較において，エンパグリフロジン群で発現割合が明らかに大きくなるようなカテゴリーはみられず，ベースラインでの利尿薬の使用の有無にかかわらず，エンパグリフロジンの安全性プロファイルは集団全体と同様の傾向を示していた。

日本人集団でも，全体集団と同様に投与群間の比較において，エンパグリフロジン群で発現割合が明らかに大きくなるようなカテゴリーはみられず，ベースラインでの利尿薬の使用の有無に

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

かかわらず，エンパグリフロジンの安全性プロファイルは日本人集団全体と同様の傾向を示していた。

表 5.2.3: 1　ベースラインでの利尿薬の使用の有無別にみた有害事象の発現状況（1245-0137 試験）－TS（全体集団）

| Category of AEs | Placebo | | Empa 10 mg | |
|---|---|---|---|---|
| | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| **Without diuretics at randomisation** | 1837 (100.0) | | 1934 (100.0) | |
| Any AEs | 686 (37.3) | 26.43 | 720 (37.2) | 26.20 |
| Leading to discontinuation of study medication | 90 (4.9) | 2.71 | 101 (5.2) | 2.90 |
| SAEs | 515 (28.0) | 18.16 | 540 (27.9) | 17.97 |
| **With diuretics at randomisation** | 1452 (100.0) | | 1358 (100.0) | |
| Any AEs | 830 (57.2) | 46.28 | 724 (53.3) | 42.33 |
| Leading to discontinuation of study medication | 150 (10.3) | 5.59 | 131 (9.6) | 5.18 |
| SAEs | 649 (44.7) | 30.84 | 546 (40.2) | 27.45 |

AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン，pt-yrs：人・年，SAE：重篤な有害事象
重篤な有害事象及び事前に規定した非重篤有害事象。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.2.1: 13，15.3.1.2.2.2: 13，15.3.1.2.2.3: 13，15.3.1.2.2.4: 13

表 5.2.3: 2　ベースラインでの利尿薬の使用の有無別にみた有害事象の発現状況（1245-0137 試験）－TS（日本人集団）

| Category of AEs | Placebo | | Empa 10 mg | |
|---|---|---|---|---|
| | N (%) | Rate/100 pt-yrs | N (%) | Rate/100 pt-yrs |
| **Without diuretics at randomisation** | 229 (100.0) | | 235 (100.0) | |
| Any AEs | 79 (34.5) | 20.74 | 80 (34.0) | 21.46 |
| Leading to discontinuation of study medication | 10 (4.4) | 2.16 | 13 (5.5) | 2.85 |
| SAEs | 60 (26.2) | 15.02 | 66 (28.1) | 16.87 |
| **With diuretics at randomisation** | 63 (100.0) | | 57 (100.0) | |
| Any AEs | 32 (50.8) | 34.71 | 30 (52.6) | 37.23 |
| Leading to discontinuation of study medication | 4 (6.3) | 3.05 | 4 (7.0) | 3.54 |
| SAEs | 31 (49.2) | 32.05 | 22 (38.6) | 25.09 |

AE：有害事象，Empa：エンパグリフロジン，pt-yrs：人・年，SAE：重篤な有害事象
重篤な有害事象及び事前に規定した非重篤有害事象。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Appendix 16.1.13.2_Table 4.3.1.2.2.1.10，4.3.1.2.2.2.10，4.3.1.2.2.3.10，4.3.1.2.2.4.10

## 5.3　薬物相互作用

1245-0137 試験及び 1245-0025 試験ではエンパグリフロジンの薬物間相互作用は検討しなかった。エンパグリフロジンの薬物間相互作用は最新の添付文書を参照のこと。また，1245-0137 試験でベースラインでの RAS 阻害剤及び利尿薬の使用別にみた有害事象の発現は，それぞれ 5.2.2 項及び 5.2.3 項に示した。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

### 5.4 妊娠及び授乳時の使用

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

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

1245-0137 試験で報告された妊娠例は［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.1: 2］を参照のこと。1245-0025 試験で報告された妊娠例は［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_ Section 12.4.3］を参照のこと。

### 5.5 過量投与

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

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

### 5.6 薬物乱用

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

### 5.7 離脱症状及び反跳現象

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

### 5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

## 6. 市販後データ

2 型糖尿病患者及び心不全患者での市販後データは定期的ベネフィットリスク評価報告書（PBRER）［CTD 5.3.6-01_Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER reporting interval: 18 Apr 2021 to 17 Apr 2022)］を参照のこと。

日本での市販後の使用経験は，新医療用医薬品に関する安全性定期報告書［CTD 5.3.6-02_ジャディアンス®錠 新医療用医薬品に関する安全性定期報告書］及びその別紙様式［CTD 5.3.6-03］を参照のこと。

Proprietary confidential information © 2024 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

## 7. 参考文献

R22-0123 Food and Drug Administration. Guidance for industry: determining the extent of safety data collection needed in late-stage premarket and post approval clinical investigations (February 2016, clinical/medical). https://www.fda.gov/media/82664/download (access date: 13 January 2022); U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER); 2016. (CTD 5.4-53)

## 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：** | 2.7.5 参考文献 |
| **文書作成日：** | 23 December 2022 |



**Proprietary confidential information**
**© 2022 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 © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

# 目　次

目　次 ..... 2
1. 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法で引用した参考文献 ..... 3
2. 2.7.2 臨床薬理試験で引用した参考文献 ..... 4
3. 2.7.3 臨床的有効性で引用した参考文献 ..... 5
4. 2.7.4 臨床的安全性で引用した参考文献 ..... 6

Proprietary confidential information © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法で引用した参考文献

該当なし

Proprietary confidential information © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

## 2. 2.7.2 臨床薬理試験で引用した参考文献

該当なし

Proprietary confidential information © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

## 3. 2.7.3 臨床的有効性で引用した参考文献

［CTD 2.7.3_6 項］に記載した。

Proprietary confidential information © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

## 4. 2.7.4 臨床的安全性で引用した参考文献

［CTD 2.7.4_7 項］に記載した。