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 ・ 10mg
文書名：	2.7.6 個々の試験のまとめ
文書作成日：	9 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
臨床試験一覧表 3
1. 有効性及び安全性試験報告書 4
1.1 1245-0137 試験 4
1.2 1245-0025 試験 19
付録 1 因果関係を問わないすべての有害事象及び因果関係が否定できない有害事象の一覧表 63
付録 2 死亡及び重篤な有害事象の一覧表 255
付録 3 エンパグリフロジンを投与された日本人患者にみられた死亡及び重篤な有害事象の個別症例の詳細 739

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

臨床試験一覧表

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

CKD：慢性腎臓病，CTD：コモンテクニカルドキュメント，Empa：エンパグリフロジン，MACE：主要有害心血管イベント

[1] 「推算糸球体濾過量（eGFR）が 20 以上 45 未満（mL/min/1.73m^2）」又は「eGFR が 45 以上 90 未満（mL/min/1.73m^2）かつ尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）が 200 以上（mg/g）」のいずれか

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

1. 有効性及び安全性試験報告書

1.1 1245-0137 試験

A multicentre international randomized parallel group double-blind placebo-controlled clinical trial of EMPAgliflozin once daily to assess cardio-renal outcomes in patients with chronic KIDNEY disease (EMPA-KIDEY)

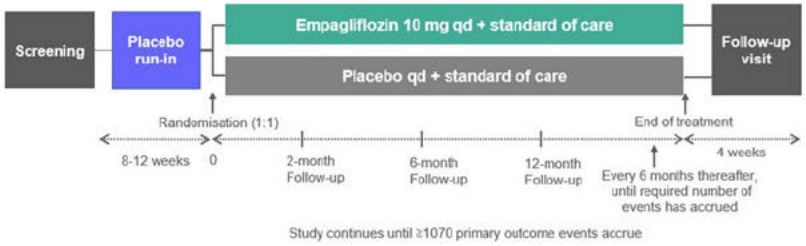
［CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288］

1) 試験方法

試験方法の概略を表 1.1: 1 に示した。

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

表 1.1: 1　　試験方法の概略

治験名	A multicentre international randomised parallel group double-blind placebo-controlled clinical trial of EMPAgliflozin once daily to assess cardio-renal outcomes in patients with chronic KIDNEY disease
治験実施期間	2019 年 2 月 1 日～2022 年 7 月 5 日
治験調整医師	[redacted]
治験実施施設	8 カ国 [redacted] 施設（[redacted]）
治験フェーズ	III
目的	本試験の主目的は，腎疾患進行又は心血管死までの期間に対するエンパグリフロジンの効果を評価することであった。 主な副次目的は，心不全による入院（HHF）又は心血管死までの期間，あらゆる原因による入院（全原因入院）までの期間，及びあらゆる原因による死亡（全死因死亡）までの期間に対するエンパグリフロジンの効果を評価することであった。
試験デザイン・方法	本試験は，国際共同，イベント主導型，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較試験であり，主要アウトカムのイベント数が少なくとも 1070 件に達するまで継続するように計画されていた。また，有効性のベネフィットを理由とした早期中止を検討するため，末期腎不全（ESKD）の初回イベント発現数が 150 件に達した時点（目標とする主要アウトカムイベント数 1070 件のうち約 60%が発現すると予測された時点）での有効性の中間解析の実施が計画され，この計画どおり，ESKD の初回イベント発現数が 150 件に達した後（この時点で目標とする主要アウトカムイベント数のうち 58%［624/1070 件］の主要アウトカムイベントが得られた），有効性の中間解析が行われた。 本試験は治験協力医師と治験実施施設の負担が最小限となるように効率化され，　容易に識別可能かつ重要な臨床アウトカムに焦点を当てた。 本試験は，オックスフォード大学 Medical Research Council Population Health Research Unit（Clinical Trial Service Unit［CTSU］及び Epidemiological Studies Unit の一部）により主導され，試験依頼者であるベーリンガーインゲルハイム社（BI）との学術的共同研究として実施された。 
被験者数	計画：約 6000 名 結果： 投与群　スクリーニング　ランダム割付　主要評価解析対象 合計　8228　6581　6581 エンパグリフロジン 10 mg　-　3292　3292 プラセボ　-　3289　3289 [redacted]

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

表 1.1: 1　　試験方法の概略（続き）

対象	糖尿病合併の有無にかかわらず，腎疾患進行のリスクのある慢性腎臓病（CKD）患者 適格基準 1. 年齢 18 歳以上（日本では，年齢 20 歳以上） 2. 腎疾患進行のリスクのある CKD 患者； スクリーニング来院の少なくとも 3 カ月前及びスクリーニング来院時に記録された各施設の臨床検査結果を用いて，以下のいずれかを満たすときと定義した。 eGFR（CKD-EPI 式） 20～<45 mL/min/1.73m^2 eGFR（CKD-EPI 式） 45～<90 mL/min/1.73m^2 かつ尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）≥200 mg/g（又は尿中蛋白／クレアチニン比 ≥300 mg/g） eGFR ：推算糸球体濾過量，CKD-EPI 式：2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration creatinine formula 3. エンパグリフロジン（又はその他のナトリウム-グルコース共役輸送担体［SGLT］2 阻害剤や SGLT1/2 阻害剤）による治療は必要ないと判断され，かつ，そのような治療が不適切ではないと判断された CKD 患者 4. 除外基準に該当しない患者 なお，糖尿病（種類は問わない）を合併する患者と糖尿病を合併しない患者をそれぞれ全体の 3 分の 1 以上含め，eGFR が 45 mL/min/1.73m^2 を上回る患者の割合は全体の約 3 分の 1 までに制限した。また，レニン-アンジオテンシン系（RAS）阻害剤は忍容性がない場合又は適応外である場合を除いて，適切な用量で使用されることとした。 除外基準 1. SGLT2 阻害剤又は SGLT1/2 阻害剤を投与中である※ 2. 2 型糖尿病で，アテローム動脈硬化性心血管疾患（心筋梗塞，狭心症，脳卒中，又は末梢動脈疾患［下肢切断を含む］）の病歴があり，スクリーニング時の eGFR が>60 mL/min/1.73m^2 の患者 3. アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEi）及びアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）の併用（又はレニン阻害剤を ACEi 又は ARB と併用）投与を受けている※ 4. 維持透析，腎移植，又は生体ドナー移植を予定※ 5. 多発性嚢胞腎 6. 肥満外科手術歴又は予定 7. 過去 5 年以内のケトアシドーシス 8. 症候性低血圧※，又はスクリーニング時に収縮期血圧（SBP）<90 又は >180 mmHg 9. スクリーニング時に ALT 又は AST が，基準値上限（ULN）の 3 倍を超える 10. エンパグリフロジン又はその他の SGLT2 阻害剤に対する過敏症 11. 過去 3 カ月以内の免疫抑制剤の静脈内療法，又は>45 mg プレドニゾロン（又は同等量）を投与中※（治験実施計画書 第 2.0 版にて変更）／過去 3 カ月以内の免疫抑制療法（プレドニゾロン≤10 mg 又は同等量を除く），又は>10 mg プレドニゾロン（又は同等量）を投与中※（治験実施計画書変更前） 12. スクリーニング来院前 30 日以内の他の治験の治験薬の使用 13. 規定来院又は処方薬剤に対するコンプライアンス不良が確認されている※

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

表 1.1: 1　　試験方法の概略（続き）

	14. 試験期間中に，試験治療を受ける能力が制限される可能性のある既往歴（例：重度の呼吸器疾患，過去 4 年以内の癌の既往又は転移のエビデンス［非黒色腫皮膚癌を除く］，又は最近のアルコール／薬物乱用歴）※ 15. 妊娠中，授乳中の女性，又は妊娠可能な女性（WOCBP），ただし極めて効果の高い避妊法を使用している場合を除く 16. 1 型糖尿病（治験実施計画書 第 2.0 版にて追加） ※スクリーニング時及びランダム割付来院時の自己報告に基づく
被験薬剤 用法・用量 投与経路	エンパグリフロジン　フィルムコート錠 10 mg 1 日 1 回 経口
対照薬剤 用法・用量 投与経路	エンパグリフロジン　フィルムコート錠に対応するプラセボ プラセボ 1 日 1 回 経口
投与期間	・ランダム割付前の 8～12 週間プラセボ投与を受ける（プラセボ導入期） ・ランダム割付後に主要評価項目イベント数が少なくとも 1070 件に達するまでエンパグリフロジン又はプラセボの投与を受ける（有効性の中間解析の結果，事前に規定した早期中止基準を満たし，早期中止となった）
観察項目 観察時期	本試験の主な観察・検査スケジュールを表 1.1: 2 に示した。
中間解析	有効性のベネフィットを理由とした早期中止を検討するため，末期腎不全（ESKD）の初回イベント発現数が 150 件に達した時点（目標とする主要アウトカムイベント数 1070 件のうち約 60%が発現すると予測された時点）での有効性の中間解析が計画された。この計画に従い，ESKD の初回イベント発現数が 150 件に達した後（この時点で目標とする主要アウトカムイベント数のうち 58%［624/1070 件］の主要アウトカムイベントが得られた），有効性の中間解析が行われた（中間解析のデータベースロック：20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日）。中間解析の結果，あらかじめ規定した早期中止の基準を満たしたことから，独立データモニタリング委員会（DMC）は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に有効性によるベネフィットを理由とした試験の早期中止を勧告した。BI の代表者を含む Executive Committee は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に試験の早期中止を最終決定した。当初の計画に従い，早期中止決定後も，中央検査機関でのクレアチニン分析用の血液や腎機能状態などを含む追加データは，予定どおり最終フォローアップ来院時に収集した。最終フォローアップ来院は 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日より開始され，2022 年 7 月 5 日に終了した。最終のデータベースにはこれらの追加データも含まれた。

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

表 1.1: 1　　試験方法の概略（続き）

評価項目 有効性	主要評価項目 以下のいずれかのイベントの初回発現までの期間 • 腎疾患進行（ESKD[1)]，eGFR が 10 mL/min/1.73m^2 未満に持続的に低下[2)]，判定された腎疾患による死亡，又はランダム割付後に eGFR が 40%以上持続的に低下[2)] のいずれか）の初回発現までの期間 • 判定された心血管死 [1)] ESKD は，維持透析の開始又は腎移植の実施と定義した。 [2)] eGFR の低下における「持続的」の定義は，以下のいずれかとした。 • 予定されたフォローアップ来院時に 2 回連続して（30 日以上の間隔で）認められた場合 • 予定された最終フォローアップ来院時，又は死亡，同意撤回若しくは追跡不能となる前の最終予定来院時に認められた場合 重要な副次評価項目 • 判定された HHF 又は判定された心血管死の初回発現までの期間 • 全原因入院（初回及び再発）までの期間 • 判定された全死因死亡までの期間 その他の副次評価項目 • 腎疾患進行の初回発現までの期間 • 判定された心血管死までの期間 • 判定された心血管死又は ESKD の初回発現までの期間 その他の評価項目 eGFR の年間変化率 主要評価項目，副次評価項目，及び eGFR の年間変化率を含むいくつかのその他の評価項目についてサブグループ解析が実施された。サブグループ解析での特に重要な部分集団は，ベースラインの糖尿病合併の有無，ベースラインの eGFR（<30, 30～45, ≥45 ml/min/1.73m^2），及びベースラインの UACR（<30, 30～300, >300 mg/g）であった。
安全性	安全性評価項目 エンパグリフロジンの安全性プロファイルは先行試験で十分に研究されていることから，FDA のガイダンスを参考に，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すべての重篤な有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（非重篤有害事象及び重篤な有害事象）を収集した。事前に規定した非重篤有害事象は，治験薬の投与中止に至った有害事象，骨折，重症低血糖，痛風，症候性の脱水，特に注目すべき有害事象（AESI; ケトアシドーシス，下肢切断，肝障害），及び下肢切断に至る可能性のある有害事象とした。 安全性の評価は，中央判定による有害事象，特定の有害事象，及び本試験固有の安全性評価項目を対象に行った。さらに，血液の生化学的評価，体重及び血圧の変化も評価した。
中央判定	中央判定は盲検下で，オックスフォード大学 CTSU の Central Coordinating Office のトレーニングを受けた臨床医が実施し，すべての死亡，並びに第一報で HHF，心筋梗塞，脳卒中，肝障害，ケトアシドーシス，下肢切断，急性腎障害，及び性器感染症として報告された事象を対象とした。中央判定で確定された事象又は異議がなかった事象のみを関連する安全性解析の対象とした。

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

表 1.1: 1　　試験方法の概略（続き）

解析方法 有効性	主要評価項目に対する有意水準は 0.0017（両側）とした。主要評価項目に対する主解析の検定結果が統計学的に有意であったことから，重要な副次評価項目の解析では Hochberg 法に従って有意水準は 0.0290（両側）から開始した。有意水準は，中間解析時点までに集積された主要アウトカムの実際のイベント数に基づき，事前に規定していた α 消費関数に従って導出した。 フォローアップ期間におけるイベントの初回発現までの期間を評価するための時間事象分析には，生存時間解析法を用いた。プラセボに対するエンパグリフロジンのハザード比の推定には，投与群及びランダム化の最小化アルゴリズムで用いた因子（年齢，性別，糖尿病合併の有無，eGFR，UACR，及び地理的地域）を共変量として調整した Cox 比例ハザード回帰モデル（以降，用語統一のため「Cox 回帰」とする）を用い，ハザード比の推定値を 95%信頼区間（95% CI）とともに示した。さらに検証的解析には調整済の信頼区間を示した。また，必要に応じて，累積発現関数及び／又は Kaplan-Meier 曲線を作成した。重要な副次評価項目である全原因入院（初回及び再発）までの期間は，再発と全死因死亡との間の従属関係を考慮した Joint Frailty モデルを用いて解析した。eGFR の年間変化率はイベントとして ESKD 又は死亡を許容する Shared parameter モデルを用いて解析した。 連続変数である血圧及び生化学的有効性評価項目の解析は，投与群間の平均値（必要に応じて適切に変換した値）の差を評価した。
安全性	安全性パラメータの解析は記述的であり，AESI 及び特定の有害事象の評価のために，中央判定された結果，治験担当医師が定義した事象，MedDRA 標準検索式（SMQ），BI でカスタマイズした MedDRA 検索式（BIcMQ：SMQ が使用できない場合に使用），及び／又はその他の定義の組合せを事前に規定した。安全性評価は可能な限り中央判定による結果に基づき，すべての解析で，中央判定による結果が治験担当医師の報告した結果に優先した。

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

表 1.1: 2 主な観察・検査スケジュール

Task	Activity	Registration	Screening	Randomization	In-trial follow-up			
			- 12 to -8 weeks	0 months	2 months	6 months	6 monthly visits	Final visit**
Demographics	Record contact details	X	check	check	check	check	check	check
Medical history & eligibility assessment	Relevant medical history (incl. inclusion criteria & an dose of RAS inhibitor)		X	X				
	Exclusion criteria (incl. relevant non-study medication)		X	X				
	Other information (smoking, alcohol)			X				
	Use of non-study medication		X	X	X	X	X	X
Consent	Obtain consent		X					
	Confirm consent			X				
Safety & outcomes reporting	Adverse events (incl. Suspected Serious Adverse Reactions)			X	X	X	X	X
	Self-reported compliance			X	X	X	X	X
	Reasons for stopping study treatment (incl. SAEs, non-serious adverse events, other reasons)			X	X	X	X	X
	Remote follow-up using routine data sources and/or participant surveys*				(X)*	(X)*	(X)*	(X)*
	Quality of life (by EQ5D-5L)			X			18 month only	X
Physical measurements	Blood pressure		X	X	X	X	X	X
	Height			X				
	Weight			X	X	X	X	X
	Hip & waist circumference			X			18 month only	X
Local laboratory assessments	Creatinine and liver function tests (transaminases and bilirubin)		X	X	X	X	X	X**
	Potassium			X	X	X	X	X
	Haematocrit, haemoglobin			X (all)		18 month only (in about a 20% subset)		
	Sodium, corrected calcium, phosphate (in about a 20% subset)						18 month only	
	Urinary albumin and creatinine		X					
	Pregnancy test***		X	X	X	X	X	X
Central sample collection	Blood samples for central analysis of creatinine & storage****			X	X	X	X	X
	Urine for central analysis of albumin & creatinine, and storage			X	X		18 month only	X
Randomization & study treatment handling	Issue placebo		X					
	Randomize eligible & willing participants			X				
	Issue randomized treatment (empagliflozin 10 mg or placebo; 210 day supply)			X		X	X	
	Retrieve unused treatment			X		X	X	X
Appointment management & advice	Create appointment		X	X	X	X	X	X
	Provide advice		X	X	X	X	X	X

* Remote follow-up may be used for some participants who are unwilling or unable to attend study visits, and for all surviving participants for several years after the final visit; ** Additional local blood creatinine and urine albumin:creatinine ratio measurement 4 weeks after final follow-up (~20% subset). Final follow-up timing is determined by the Steering Committee in response to numbers of events & DMC recommendations.
*** If pregnancy reasonably possible as indicated by participant's history (or if required by local regulation)
**** NT-pro BNP measured at 0 months and HbA1c measured at 0, 2, 18 months and final visit.

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

2)　結果概要

(1)　被験者及び治験実施計画書の遵守

ランダム割付された患者 6581 名のうち，死亡した患者 315 名を含む 6540 名（99.4%）が治験を完了した。治験薬を処方された 6581 名の患者のうち，1598 名（24.3%）が治験薬の投与を中止した（死亡した患者を含む）。全体集団における患者の特性を表 1.1: 3 に提示する。なお，患者の特性は投与群間でおおむね均衡がとれていた。

表 1.1: 3　　人口統計学的データ及びベースラインデータ－randomised set

Characteristics at baseline	Total	Characteristics at baseline (cont.)	Total
Number of patients, N (%)	6581 (100.0)	BMI [kg/m^2], mean (SD)	29.8 (6.8)
Female, N (%)	2186 (33.2)	Age [years], mean (SD)	63.3 (13.9)
Race, N (%)		Baseline diabetes status, N (%)	
White	3859 (58.6)	No diabetes	3564 (54.2)
Asian	2365 (35.9)	Type 1 diabetes mellitus	68 (1.0)
Black/African American	262 (4.0)	Type 2 diabetes mellitus	2915 (44.3)
Ethnicity[1)], N (%)		Other/Unknown diabetes	34 (0.5)
Not Hispanic/Latino	1431 (21.7)	Primary cause of kidney disease, N (%)	
Hispanic/Latino	222 (3.4)	Diabetic	2034 (30.9)
Region, N (%)		Glomerular	1669 (25.4)
North America	1717 (26.1)	Hypertensive/renovascular	1445 (22.0)
Europe	2648 (40.2)	Other/unknown	1433 (21.8)
Japan	584 (8.9)	Prior CV disease, N (%)	1762 (26.8)
Other Asia (China, Malaysia)	1632 (24.8)	Myocardial infarction	701 (10.7)
SBP [mmHg], mean (SD)	136.5 (18.3)	Heart failure	656 (10.0)
≥145, N (%)	2014 (30.6)	Peripheral arterial disease	470 (7.1)
DBP [mmHg], mean (SD)	78.1 (11.8)	Stroke	404 (6.1)
≥85, N (%)	1971 (29.9)	Transient ischaemic attack	332 (5.0)
eGFR [mL/min/1.73m^2], mean (SD)	37.25 (14.38)	KDIGO risk category, N (%)	
<30, N (%)	2277 (34.6)	Low risk	4 (0.1)
≥30 to <45, N (%)	2921 (44.4)	Moderately increased risk	255 (3.9)
≥45, N (%)	1383 (21.0)	High risk	1403 (21.3)
UACR [mg/g], median (Q1, Q3)	327.08	Very high risk	4919 (74.7)
	(48.31, 1061.55)	Use of RAS-inhibitors, N (%)	5604 (85.2)
Normal (<30), N (%)	1327 (20.2)	Use of diuretics, N (%)	2810 (42.7)
Microalbuminuria (≥30 to ≤300), N (%)	1862 (28.3)	Use of beta-blockers, N (%)	2754 (41.8)
Macroalbuminuria (>300), N (%)	3392 (51.5)	Use of Glucose-lowering drugs, N (%)	2672 (40.6)

BMI：体格指数，DBP：拡張期血圧，KDIGO：Kidney Disease Improving Global Outcomes，RAS-inhibitors：WHO-DD SDGs に基づく ACE 阻害薬，ARB 及びレニン阻害薬，及び BIcDQ に基づく ARNI と定義した，SBP：収縮期血圧，SD：標準偏差，BIcDQ：ベーリンガーインゲルハイム社でカスタマイズした薬剤検索式，ARNI：アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.1.4:1～6，15.1.4: 9
1) Ethnicity（民族集団）は米国及びカナダでのみ記録した。

治験薬の投与の主な中止理由は有害事象（致死性の有害事象による中止が 3.8%，非致死性の有害事象による中止が 3.6%）及び不明（大部分は，最終フォローアップ来院日の 1 日以上前に服用を終了しているが服用を早期終了した理由が記録されていなかったことによる中止）であった。

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

ランダム割付された患者の 1.3%に，少なくとも 1 件の重要な治験実施計画書からの逸脱がみられ，発現割合は投与群間で同程度であった。最もよくみられた治験実施計画書からの逸脱のカテゴリーは，データを即時に入力しなかったことであった（0.9%）。

観察期間の中央値はエンパグリフロジン群で 24.33 カ月（第 1 四分位数［Q1］，第 3 四分位数［Q3］：18.00, 29.82），プラセボ群で 24.30 カ月（18.03, 29.70）であった。治験薬の曝露期間の中央値は，エンパグリフロジンで 21.82 カ月（16.85, 28.93），プラセボで 21.53 カ月（16.73, 28.87）であった。

(2) 有効性の結果

主要評価項目及び重要な副次評価項目

エンパグリフロジンはプラセボに対し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（表 1.1: 4）。腎疾患進行又は心血管死の推定累積発現率は，ランダム割付の 1 年後から投与群間で乖離し始め，試験期間を通じて維持された。探索的解析としてランダム割付から 1 年毎に長期の治療効果を評価した結果，ハザード比（95% CI）は 0～1 年で 0.74（0.57～0.94），1～2 年で 0.68（0.57～0.82），2 年以降で 0.78（0.61～0.99）であった（交互作用の傾向検定は p=0.7528）。主要評価項目の重要な部分集団のサブグループ解析では，ベースラインの eGFR 別のすべての部分集団でハザード比の 95% CI の上限は 1 を下回った。ベースラインの糖尿病合併の有無別では，糖尿病合併の有無にかかわらず治療効果がみとめられ，治療効果は糖尿病合併の患者でより顕著であった（糖尿病合併の患者：ハザード比 0.64，p<0.0001，糖尿病非合併の患者：ハザード比 0.83，p=0.0443）[Appendix 16.1.13.1, Table 7.1.4.2.7] 。ベースラインの UACR 別では，UACR が高いほどエンパグリフロジンの治療効果が上昇する傾向がみられた（交互作用の傾向検定は p=0.0188）。

また，エンパグリフロジンはプラセボに対して全原因入院のリスクを有意に低下させた（表 1.1: 4）。全原因入院の累積発現率は，ランダム割付の直後から投与群間で乖離し始め，試験期間を通じて維持された。重要な部分集団（ベースラインの糖尿病合併の有無，ベースラインの eGFR，及びベースラインの UACR）のサブグループ解析では，すべての部分集団でハザード比の 95% CI の上限は 1 を下回り，同様の傾向を示した。

全死因死亡，及び HHF 又は心血管死のリスクでは，プラセボ群と比較してエンパグリフロジン群で統計学的に有意な低下はみられなかった（表 1.1: 4）。

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

表 1.1: 4　　主要評価項目及び重要な副次評価項目の検証的解析

	Placebo	Empa 10 mg
Primary endpoint: kidney disease progression or adjudicated CV death, Cox regression – randomised set		
Analysed patients, N (%)	3289 (100.0)	3292 (100.0)
Participants with event, N (%)	553 (16.8)	430 (13.1)
Kidney disease progression as the first event	499 (15.2)	382 (11.6)
CV death as the first event	54 (1.6)	48 (1.5)
Incidence rate per 100 years at risk (95% CI)	8.92 (8.19, 9.68)	6.85 (6.22, 7.51)
HR vs. placebo (99.83% CI)[1]		0.73 (0.64, 0.82)
p-value		<0.0001
Key secondary endpoint: occurrence of all-cause hospitalisations (first and recurrent combined), joint frailty model – randomised set		
Analysed patients, N	3289	3292
Total number of hospitalisations, N	1887	1608
HR vs. placebo of all-cause hospitalisations (99.03% CI)[2]		0.86 (0.76, 0.98)
p-value		0.0025
Key secondary endpoint: adjudicated HHF or adjudicated CV death, Cox regression – randomised set		
Analysed patients, N (%)	3289 (100.0)	3292 (100.0)
Patients with event, N (%)	150 (4.6)	131 (4.0)
Incidence rate per 100 years at risk (95% CI)	2.35 (1.99, 2.75)	2.05 (1.71, 2.41)
HR vs. placebo (98.55% CI)[3]		0.85 (0.64, 1.14)
p-value		0.1852
Key secondary endpoint: adjudicated death from any cause, Cox regression – randomised set		
Analysed patients, N (%)	3289 (100.0)	3292 (100.0)
Patients with event, N (%)	167 (5.1)	148 (4.5)
Incidence rate per 100 years at risk (95% CI)	2.59 (2.21, 3.00)	2.29 (1.93, 2.67)
HR vs. placebo (97.10% CI)[4]		0.87 (0.68, 1.11)
p-value		0.2146

Empa：エンパグリフロジン，CV：心血管，CI：信頼区間，HR：ハザード比，HHF：心不全による入院
1　優越性を示すために必要な両側有意差基準 0.0017 に対応する CI
2　優越性を示すために必要な両側有意水準 0.0097 に対応する CI
3　優越性を示すために必要な両側有意水準 0.0145 に対応する CI
4　優越性を示すために必要な両側有意水準 0.0290 に対応する CI
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.2.1.1: 1～3，Table 15.2.2.2.1: 1，Table 15.2.2.1.1: 1，Table 15.2.2.3.1: 1

その他の副次評価項目

腎疾患進行を発現した患者の割合はエンパグリフロジン群（382/3292 名，11.6%）でプラセボ群（499/3289 名，15.2%）より低く，腎疾患進行の発現リスクはプラセボと比べて有意に低下した（HR：0.71，95% CI：0.62～0.81）。腎疾患進行の推定累積発現率は，ランダム割付の 1 年後から投与群間で乖離し始め，試験期間を通じて維持された。

心血管死又は ESKD を発現した患者の割合はエンパグリフロジン群（163/3292 名，5.0%）でプラセボ群（216/3289 名，6.6%）より低く，心血管死及び ESKD のリスクは，エンパグリフロジン群でプラセボ群に比べ有意に低下した（HR：0.73，95% CI：0.60～0.90）。心血管死又は ESKD の推定累積発現率は，ランダム割付の 1 年後から投与群間で乖離し始め，試験期間を通じて維持された。

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

判定された心血管死の発現割合はエンパグリフロジン群（59 名，1.8%）及びプラセボ群（69 名，2.1%）共に低く，プラセボに対するエンパグリフロジンのハザード比は 0.84（95% CI：0.60～1.19）であった。

その他の評価項目

エンパグリフロジン群の eGFR の年間変化率（慢性期の傾き）はプラセボ群より小さく，1 年あたりの投与群間差は 1.37 mL/min/1.73m^2 であり，エンパグリフロジン群のプラセボ群に対する相対差は−50%であった。エンパグリフロジンは eGFR の低下を遅延させることが示され，ベースラインでの UACR 別のサブグループ解析の結果，1 年あたりのプラセボ群との群間差の推定値は UACR が正常値の患者で 0.78 mL/min/1.73m^2，微量アルブミン尿の患者で 1.18 mL/min/1.73m^2，顕性アルブミン尿の患者で 1.74 mL/min/1.73m^2 であった。

(3) 安全性の結果

安全性の解析は，特に他に規定しない限り，治験薬を処方されたすべての患者を対象とし，治験薬投与終了後 7 日間の有害事象を含めた。本試験固有の安全性評価指標（イベントの初回発現までの期間）については，ランダム割付されたすべての患者（randomized set，以下 RS）を対象とし，試験完了までのデータ（OC-AD）を含めた。

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の発現割合は，両投与群で同程度であった（表 1.1: 5）。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合も両投与群で同程度であった。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低く，重篤な有害事象及び致死性の有害事象の発現割合は両投与群で同程度であった。

表 1.1: 5　重篤な有害事象及び事前に規定した非重篤有害事象の概要 - treated set

Category of AEs	Placebo N (%)	Empa 10 mg 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	1164 (35.4)	1086 (33.0)
Results in death[1]	93 (2.8)	88 (2.7)

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。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.1: 1，9

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

各器官別大分類での重篤な有害事象の発現割合はエンパグリフロジン群とプラセボ群で同程度であった。重篤な有害事象及び事前に規定した非重篤有害事象について，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」であり，次いで「感染症および寄生虫症」，「臨床検査」，「腎および尿路障害」であった。基本語では，最もよくみられた重篤な有害事象及び事前に規定した非重篤有害事象は，痛風（エンパグリフロジン群 : 231 名，7.0% ; プラセボ群 : 266 名，8.1%），急性腎障害（エンパグリフロジン群：93 名，2.8% ; プラセボ群：117 名，3.6%），コロナウイルス感染（エンパグリフロジン群：98 名，3.0% ; プラセボ群：107 名，3.3%）であった。器官別大分類で最もよくみられた重篤な有害事象は「腎および尿路障害」及び「感染症および寄生虫症」であった。基本語で最もよくみられた重篤な有害事象は，急性腎障害（エンパグリフロジン群：93 名，2.8% ; プラセボ群：117 名，3.6%）及びコロナウイルス感染（エンパグリフロジン群：98 名，3.0% ; プラセボ群：107 名，3.3%）であった。

AESI 及び特定の有害事象

肝障害，重篤な尿路感染，重篤な性器感染，重症低血糖，尿路系悪性腫瘍の全体的な発現割合は，エンパグリフロジン群とプラセボ群で同程度であった（表 1.1: 6）。AESI 及び特定の有害事象の個々のカテゴリー別では，重篤な有害事象の発現割合は両投与群で同程度であり，いずれのカテゴリーにおいても，治験薬の投与中止に至った事象はほとんどなかった。

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

表 1.1: 6　AESI 及び特定の有害事象の概要 - treated set

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
Leading to discontinuation	0	0	0	0
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 (narrow-sub BIcMQ)	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

AESI：特に注目すべき有害事象，Empa：エンパグリフロジン，pt-yrs：人・年，SMQ：MedDRA 標準検索式，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
有害事象の判定は最後のフォローアップ来院時に停止し，以後の残存効果期間は考慮していない。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1245-0137 試験_c43233288_Table 15.3.1.2.3.1: 1～3，Table 15.3.1.2.3.2: 1，2，Table 15.3.1.2.3.3: 1，3，4，Table 15.3.1.2.5.10: 1～3，Table 15.3.1.2.5.11: 1～2，Table 15.3.1.2.5.4: 6～7，Table 15.3.1.2.4.6: 1，Table 15.3.1.2.5.8: 1，4～6，13，Table 15.3.1.2.5.3: 1～3，Table 15.3.1.2.5.6: 1～3，5，Table 15.3.1.2.5.7: 2

下肢切断

両投与群における判定された下肢切断の発現割合を表 1.1: 6 に示す。両投与群とも，基本語で最もよくみられた有害事象は足指切断であった。大部分の事象は糖尿病を合併している患者で報告された。判定された下肢切断の初回発現までの期間についてエンパグリフロジン群とプラセボ

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

群を比較した Cox 回帰に基づくハザード比は，1.43（95% CI：0.80～2.57）（RS, OC-AD）であった。

体液量減少

両投与群における体液量減少（狭域サブ BIcMQ）の発現割合を表 1.1:6 に示す。体液量減少（狭域サブ BIcMQ）のうち，両投与群で最もよくみられた有害事象は，基本語で脱水であった。重篤な体液量減少の発現割合は両投与群で同程度であり，体液量減少により治験薬の投与中止に至った事象は，いずれの投与群においてもほとんどみられなかった。低血圧（狭域サブ BIcMQ）の発現割合は投与群間で同程度であった。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。低血圧により治験薬の投与中止に至った事象は，各投与群で 1 名ずつであった。重篤な体液量減少（user-defined）の初回発現までの期間についてエンパグリフロジン群とプラセボ群を比較した Cox 回帰に基づくハザード比は，1.25（95% CI：0.73～2.14）（RS, OC-AD）であった。

症候性の脱水

両投与群における症候性の脱水（user-defined）の発現割合を表 1.1:6 に示す。症候性の脱水により治験薬の投与中止に至った事象がみられたのはエンパグリフロジン群の 1 名のみであった。症候性の脱水（user-defined）の初回発現までの期間についてエンパグリフロジン群とプラセボ群を比較した Cox 回帰に基づくハザード比は 1.10（95% CI：0.81～1.51）であった（RS, OC-AD）。

骨折

両投与群における骨折の発現割合を表 1.1: 6 に示す。骨折の初回発現までの期間についてエンパグリフロジン群とプラセボ群を比較した Cox 回帰に基づくハザード比は 1.07（95% CI：0.83～1.36）であった（RS, OC-AD）。

ケトアシドーシス

ケトアシドーシスの発現割合は低く，エンパグリフロジン群及びプラセボ群でそれぞれ 6 名及び 1 名にみられた（各投与群での 100 人・年あたりの発現率はそれぞれ 0.10 及び 0.02）（表 1.1:6）。

臨床検査値及びその他の評価

各フォローアップ来院時に血中クレアチニン，カリウム，肝トランスアミナーゼ及びビリルビンが測定された。また，英国の患者に対しては，投与 18 カ月後のフォローアップ来院時に，ヘマトクリット，ヘモグロビン，リン，ナトリウム及びカルシウムも測定された。英国の患者における 18 カ月時点でのヘモグロビン及びヘマトクリットは，プラセボ群に比べてエンパグリフロジン群で高く，ベースライン値と比較してエンパグリフロジン群では増加し，プラセボ群では減少した。その他の安全性に関する臨床検査パラメータに臨床的に問題となる変化はみられなかった。

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

両投与群の患者共に試験期間を通じて体重が減少した。ベースラインからの体重の平均変化量はエンパグリフロジン群で−1.55 kg であり，プラセボ群で−0.68 kg であった（MMRM による解析; RS, OC-AD）。

両投与群の患者において，試験期間を通じて SBP 及び拡張期血圧（DBP）が低下した。ベースラインからの SBP の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 による解析，RS, OC-AD）。ベースラインからの DBP の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 による解析，RS, OC-AD）。

結論

エンパグリフロジンによる治療は，幅広い CKD 患者において，心腎に対して臨床的に意味のあるベネフィットを有することが示された。エンパグリフロジンは腎疾患進行又は心血管死（主要評価項目）のリスクをプラセボより 27%低減し，その差は統計学的に有意であった。特筆すべき点は，ベースライン時の糖尿病合併の有無や eGFR 値にかかわらず，エンパグリフロジンの腎保護作用が確認されたことである。ベースライン時の UACR が高い患者ほど，エンパグリフロジンの治療効果が増加する傾向がみられた。一方で，腎疾患進行に関する代替エンドポイントとして認められている eGFR の慢性期の傾きなどに関する探索的解析の結果，エンパグリフロジンはアルブミン尿の顕著でない患者に対しても有効である可能性が高いことを支持している。また，エンパグリフロジンは全原因入院のリスクも 14%減少させ，その治療効果はベースライン時の糖尿病合併の有無，eGFR 値，又はアルブミン尿の状態にかかわらず共通して認められた。有害事象及び安全性に関する臨床検査値の解析結果はエンパグリフロジンの既知の安全性プロファイルとおおむね類似していた。エンパグリフロジンの全体的なベネフィットリスク評価の結果は，幅広い CKD 患者において良好であった。

Proprietary confidential information © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2 1245-0025 試験

A Phase III, multicentre, international, randomised, parallel group, double blind cardiovascular safety study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered orally once daily) compared to usual care in type 2 diabetes mellitus patients with increased cardiovascular risk. The EMPA-REG OUTCOME® Trial

［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839］

1) 試験方法

試験方法の概略を表 1.2: 1 に示した。

表 1.2: 1 試験方法の概略

目的	本試験の主目的は，心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者を対象として，3 つの主要有害心血管イベントの複合評価項目（3-point MACE：心血管死，非致死性脳卒中，又は非致死性心筋梗塞）を指標に，プラセボに対する 2 用量統合のエンパグリフロジン（10 mg 1 日 1 回及び 25 mg 1 日 1 回）の非劣性（非劣性マージン 1.3）を示すことであった。
試験デザイン	第 III 相，国際共同，イベント主導型，二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，並行群間比較
対象	以下の選択基準を満たし，除外基準に抵触しない患者を対象とした。 選択基準 1) 同意取得前に 2 型糖尿病と診断された患者 2) 食事及び運動療法を実施しており，薬剤未投与又は糖尿病の基礎治療（日本ではピオグリタゾンを除く）で治療されている患者。性別は問わない。ランダム割付け前 12 週間に糖尿病の基礎治療の変更がないこと。インスリンが基礎治療の一部である場合，ランダム割付け前 12 週間以内のインスリンの 1 日投与量が，ランダム割付け時のベースライン値の 10%以内の変化であること 3) 糖尿病の基礎治療で治療されている患者：Visit 1（スクリーニング）時点で HbA1c が ≥7.0%，≤10.0%，若しくは 薬剤未投与の患者：Visit 1（スクリーニング）時点で HbA1c が≥7.0%，≤9.0% 4) 18 歳以上（日本では 20 歳以上，インドでは 18 歳以上 65 歳以下） 5) Visit 1（スクリーニング）時点で体格指数（BMI）が 45 kg/m^2 以下 6) GCP 及び各国の規制に従い Visit 1 までに署名と日付を記入した同意書を取得していること 7) 上記の基準に加え，下記に示す基準 1 項目以上に該当する心血管リスクの高い患者 • 心筋梗塞の既往（同意取得の 2 カ月より前）が確認されている。 • 下記 a)，b)，又は c)のいずれか 1 項目に該当する，主要冠動脈の 2 本以上で多枝冠動脈病変の所見が確認されている（血行再建の有無は問わない）。 a) 主要冠動脈の 2 本以上に有意狭窄（冠動脈造影又はマルチスライス CT 血管造影で確認された 50%以上の内腔狭窄）が認められるもの b) 主要冠動脈の 2 本以上に対して，少なくとも 2 カ月以上前に血行再建術（ステント留置を伴う又は伴わない経皮経管冠動脈形成術［PTCA］，若しくは冠動脈バイパス術［CABG］）を行ったもの c) 主要冠動脈の 1 本に対して，少なくとも 2 カ月以上前に血行再建術（ステント留置を伴う又は伴わない PTCA，若しくは CABG）を行い，かつ別の主要冠動脈 1 本に有意狭窄（冠動脈造影又はマルチスライス CT 血管造影で確認された 50%以上の内腔狭窄）が認められるもの 注：左冠動脈主幹部に病変を有する疾患は二枝病変とみなす。 • 下記 a)及び b)に該当する，一枝冠動脈病変の所見が確認されている。 a) 有意狭窄（すなわち，画像で確認された 50%以上の内腔狭窄）が主要冠動脈 1 本に認められ，その後，血行再建術が成功しなかったもの（冠動脈造影又はマルチスライス CT 血管造影で確認）。

Proprietary confidential information © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

対象（続き）	b) 下記 i 又は ii のいずれか 1 項目以上に該当するもの。 i. 次のいずれかで確認される非侵襲性負荷試験の結果が陽性。 1. 完全左脚ブロック，Wolff-Parkinson-White（WPW）症候群，心室ペーシング調律が認められない患者での運動負荷試験の陽性結果 2. 局所性の収縮期壁運動異常を示す負荷心エコーの陽性結果 3. ストレス誘発性虚血（すなわち心筋血流イメージング中の一過性灌流欠損の発現）を示すシンチグラフィー検査の陽性結果 ii. スクリーニング前 12 カ月以内の不安定狭心症による入院歴のある患者 • 不安定狭心症の最後の発症が同意取得の 2 カ月より前で，上に定義した多枝又は一枝冠動脈病変の所見が確認されている。 • 虚血性脳卒中又は出血性脳卒中の既往がある（同意取得前 2 カ月より前） • 下記のいずれかにより確認される症候性又は無症候性の末梢動脈疾患の存在 -四肢の血管形成術，ステント留置又はバイパス手術歴 -血液循環不全による手足の切断歴 -血管造影で認められた少なくとも 1 肢の 50%を超える末梢動脈狭窄の所見 -非侵襲的評価で認められた少なくとも 1 肢の 50%を超える，又は血行力学的に重要と報告された末梢動脈狭窄の所見 -少なくとも 1 肢の足関節上腕血圧比（ankle brachial index）が 0.9 未満。 除外基準 1) プラセボ導入期中に一晩絶食後の血糖値が 240 mg/dL（13.3 mmol/L）を超え，それが 2 回目の測定（別の日の測定）でも確認されたコントロール不良な高血糖を有する患者 2) スクリーニング期及び／又はプラセボ導入期中に測定した血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），又はアルカリホスファターゼ値のいずれかが基準値上限（ULN）の 3 倍を超え，肝機能障害が疑われる患者 3) 3 カ月以内に心臓手術又は血管形成術を予定している患者 4) スクリーニング期及び／又はプラセボ導入期中に測定した糸球体濾過率（GFR）が 30 mL/min 未満（高度腎機能障害，modification of diet in renal disease ［MDRD］式）で定義される腎機能障害を有する患者 5) 肥満手術を過去 2 年以内に受けた患者，又は慢性的吸収障害を引き起こす他の消化管手術を受けた患者 6) 溶血又は赤血球細胞が不安定となる血液疾患及びその他のあらゆる障害（マラリア，バベシア症，溶血性貧血）を有する患者 7) 同意取得前 5 年以内に基底細胞癌以外のがんに罹患した又はがんの治療を受けた患者 8) 糖尿病の基礎治療が各国の添付文書にて禁忌とされている患者 9) 同意取得前 3 カ月以内に抗肥満薬による治療を受けた患者，又はスクリーニング時点で体重を変化させるその他の治療（手術，積極的食事療法など）を受けている患者 10) 同意取得時点で全身性ステロイド製剤による治療を受けている患者，同意取得前 6 週間以内に甲状腺ホルモン剤の用量を変更した患者，又は 2 型糖尿病以外のコントロール不良な内分泌障害を有する患者 11) 閉経前の女性（同意取得時点で最終月経から 1 年以内）で下記のいずれかに該当する患者 ・ 授乳中又は妊娠中 ・ 妊娠の可能性があり，認められた方法による避妊を行っていない，又は治験期間中この避妊法を用いる予定がなく，治験期間中の定期的な妊娠検査に同意しない者。認められた方法とは，卵管結紮，経皮パッチ剤，子宮内避妊器具／装置（IUD／IUS），経口，埋め込み式，又は注射用避妊薬，禁欲（規制当局が許可する場合），ダブルバリア法，パートナー男性の精管切除である。 12) 同意取得前 3 カ月以内に治験の参加に支障をきたすアルコール乱用又は薬物乱用があった患者，若しくは治験手順に従えない，又は治験薬投与が困難となる状態にある患者

Proprietary confidential information © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

<table>
<tr><td>対象（続き）</td><td>13) 本治験の治験薬服用開始日前 30 日以内に別の治験で治験薬を服用していた患者，若しくは別の治験（治験薬投与及び／又はフォローアップを伴うもの）に参加している患者
14) その他の，治験参加中に患者の安全性を脅かすと考えられる臨床状態にある患者（カナダの場合：性器感染又は尿路感染を有する患者又は同意取得前 2 週間以内の既往歴のある患者を含む。）
15) 同意取得前 2 カ月以内に急性冠動脈症候群，脳卒中又は一過性脳虚血発作（TIA）を発現した患者
16) 南アフリカの場合：コントロール不良の高血圧（スクリーニング時点で，血圧が 160/100 mmHg を超える患者</td></tr>
<tr><td>試験薬剤</td><td>被検薬：エンパグリフロジン 10 mg フィルムコート錠，25 mg フィルムコート錠
対照薬：それぞれに対応するプラセボ</td></tr>
<tr><td>目標症例数</td><td>計画：7000 名
エンパグリフロジン 10 mg 群：2333 名
エンパグリフロジン 25 mg 群：2333 名
プラセボ群：2334 名
結果：登録 11531 名，ランダム化割付け 7028 名
<table><tr><th>投与群</th><th>ランダム化割付け</th><th>投与</th><th>主要評価解析対象</th></tr><tr><td>エンパグリフロジン 10 mg</td><td>2347</td><td>2345</td><td>2345</td></tr><tr><td>エンパグリフロジン 25 mg</td><td>2344</td><td>2342</td><td>2342</td></tr><tr><td>プラセボ</td><td>2337</td><td>2333</td><td>2333</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>試験方法
投与期間</td><td>患者は 1:1:1 の比率でプラセボ，エンパグリフロジン 10 mg 又はエンパグリフロジン 25 mg 1 日 1 回のいずれかにランダム化割付けされ，標準治療（糖尿病，高血圧，及び高コレステロール血症に対する治療を含む）への上乗せとして治験薬を投与された。
スクリーニング後，すべての適格な患者はランダム化割付け前に 2 週間の非盲検プラセボ導入期を行った。来院は，4，8，12，16，28，40，52 週時，その後は治験終了（EOS）Visit まで 14 週ごとに行った。EOS Visit は，治験を中止した患者は治験薬の最終投与後の予定来院日の±7 日以内，継続している患者は，アウトカムイベントが必要な数に到達し，治験全体を終了するときに実施した。フォローアップ Visit は，EOS Visit の 30 日後に実施した。ランダム化割付け後（Visit 3 又はそれ以降）に治験薬の投与を中止した患者は，治験全体の終了まで，同じ Visit スケジュールで追跡された。
患者の追跡期間は，ランダム化割付けから治験の終了が通知された後の最後の来院日まで（治験薬投与中の最後の来院から 30 日後のフォローアップ Visit を含む）とした。予測されていた治験薬投与期間は約 6～8 年（約 300～420 週）であった。これは，予想されていた患者組入れ期間 2 年，想定されていた 3-point MACE イベント発現率，及び患者がランダム化割付けされる時期に依存するものであった。実際の試験期間は，主要アウトカムイベントの初回発現に依存し，主要評価項目の主解析には，判定されたアウトカムイベントが最低 691 名に発現する必要があった。
独立した外部委員会（臨床イベント委員会）が設置され，臨床イベント委員会憲章に詳述されているとおり，すべての致死的イベント，並びに脳卒中，心筋虚血（心筋梗塞を含む），心不全，冠動脈血行再建術の疑いのあるすべてのイベントを，中央で盲検下で判定した。さらに，特定の癌及び肝イベントについては，外部の独立した委員会によって判定された。治験依頼者から独立したプロジェクトのデータモニタリング委員会（DMC）は，エンパグリフロジンの複数の第 IIb/III 相試験の患者の安全性を監視し，試験を継続，変更，又は中止するかどうかを治験依頼者に助言するために設置された。運営委員会は，本試験のデザインと実施，データの解釈のための科学的リーダーシップをとるために設置された。</td></tr>
<tr><td>観察項目
観察時期</td><td>本治験の主な観察・検査スケジュールを表 1.2: 2 に示した。</td></tr>
</table>

Proprietary confidential information © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

評価項目 評価基準	主要評価項目： 以下に示す複合評価項目（3-point MACE）のいずれかに該当すると判定されたイベントの初回発現までの期間 - 心血管死（致死性脳卒中及び致死性心筋梗塞を含む） - 非致死性心筋梗塞（無症候性心筋梗塞を除く） - 非致死性脳卒中 重要な副次評価項目： 以下に示す複合評価項目（4-point MACE）のいずれかに該当すると判定されたイベントの初回発現までの期間 - 心血管死（致死性脳卒中及び致死性心筋梗塞を含む） - 非致死性心筋梗塞（無症候性心筋梗塞を除く） - 非致死性脳卒中 - 不安定狭心症による入院 その他の副次評価項目： 以下に示す各イベントの発現，及び初回発現までの期間 • 無症候性心筋梗塞（心筋梗塞を示唆する症状を伴わない，心電図［ECG］測定結果に基づく無症候性心筋梗塞の新規発現。解析は，ベースライン時に無症候性心筋梗塞又は問題となる心伝達系異常がなく，治験薬投与後の ECG 測定結果が得られた患者を対象とする。） • 入院を要する心不全 • 尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）≥30 mg/g で定義されるアルブミン尿の新規発現 • UACR>300 mg/g で定義される顕性アルブミン尿の新規発現 • 以下で定義される微小血管の複合アウトカム - 網膜光凝固の開始 - 硝子体出血 - 糖尿病関連の失明 - 下記のいずれかで定義される腎症の悪化又は新規発現 ・ 顕性アルブミン尿の新規発現 ・ 血清クレアチニン値が 2 倍，かつ推算糸球体濾過量（eGFR，MDRD 式に基づく）≤45 mL/min/1.73m^2 ・ 持続的腎代替療法の開始 ・ 腎疾患による死亡 その他の評価項目： ・ 大血管の複合評価項目，微小血管の複合評価項目の各構成要素 ・ 心筋梗塞（致死性／非致死性） ・ 脳卒中（致死性／非致死性） ・ 冠動脈血行再建術 ・ 入院を要する心不全又は心血管死（致死性脳卒中を除く） ・ 入院を要する心不全又は心不全による死亡 ・ 一過性脳虚血発作（TIA） ・ 全死因死亡 探索的有効性評価項目： HbA1c，空腹時血糖（FPG），体重，収縮期血圧（SBP），拡張期血圧（DBP） 安全性評価項目： 有害事象，特に注目すべき有害事象（AESI：低血糖事象，肝障害及び肝酵素変化，尿路感染，性器感染，体液量減少，骨折，悪性腫瘍，過敏性反応，静脈塞栓及び血栓，糖尿病性ケトアシドーシス），臨床検査，バイタルサイン，12 誘導 ECG

Proprietary confidential information © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

解析方法	主要評価項目（心血管死，非致死性心筋梗塞，又は非致死性脳卒中の初回発現までの期間）の主解析では，投与群（エンパグリフロジン統合群又はプラセボ群），年齢，性別，ベースラインの HbA1c カテゴリー（<8.5%又は≥8.5%），ベースラインの BMI カテゴリー（<30 又は≥30 kg/m^2），ベースラインの腎機能カテゴリー（正常：eGFR≥ 90 mL/min，軽度障害：60 mL/min ≤, eGFR ≤89 mL/min，中等度障害：30 mL/min ≤ eGFR ≤59 mL/min），及び地理的地域（北米［オーストラリア及びニュージーランドを含む］，ラテンアメリカ，ヨーロッパ，アフリカ，アジア）を因子とする Cox 比例ハザード回帰モデルを用いて，用量統合したエンパグリフロジンとプラセボを比較した。 主解析は，治験薬を投与された集団（Treated Set）に対して実施した。Intention-to-treat（ITT）の原則に従い，治験の完了までに認められたすべてのイベントを解析に含め，患者はランダム化割付けされた投与群で解析した。重要な副次評価項目及びその他の副次評価項目は，主要評価項目と同じ因子を含めた Cox 比例ハザード回帰モデルを用いて解析した。重要な副次評価項目以外のすべての副次評価項目は探索的なものであり，多重仮説検定の補正を行わなかった。 主要評価項目及び重要な副次評価項目について, 4 段階の階層検定によりエンパグリフロジン統合群とプラセボ群を比較した。非劣性マージンを 1.3 とし，主要評価項目についてエンパグリフロジンの非劣性が検証された場合には，重要な副次評価項目についても同じ非劣性マージンを用いて非劣性を検証した。非劣性が検証された場合には，主要評価項目について優越性の検定を行い，これが検証された場合には，重要な副次評価項目について優越性の検定を行った。階層検定手順で用いる統計検定は，片側，有意水準 0.0249 で行った。 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日の中間データベースロックまでに収集されたデータは, 心血管のメタアナリシス（エンパグリフロジンの追加試験のデータとともに）に含め，エンパグリフロジンの初回のグローバル販売承認申請で提出された。本試験での検定の片側有意水準 α=0.025 を維持するために, Haybittle-Peto 補正が使用され, 中間解析では α の 0.0001 が使用された。残りの α レベル 0.0249 を試験の最終解析に使用した。中間データの盲検性は，進行中の試験の完全性を維持するために社内外で厳重に管理され，中間解析の結果は，販売許可申請以外では，BI 社や規制機関から開示されなかった。 主要評価項目の解析は，さらに，治験薬の最終投与から 30 日後まで又は各患者の観察期間の終了時（いずれか早い方）までに発現したイベントのみを含めて，Treated Set 及び on-treatment set（OS）を対象として行った。OS には，治験薬の総投与期間が 30 日以上の患者を含めた。また，主要評価項目の解析は，治験実施計画書に適合した集団（PPS）でも行った。これらの解析では，用量統合したエンパグリフロジンとプラセボの比較，及び個々のエンパグリフロジン用量とプラセボの比較を行った。エンパグリフロジンの 2 用量とプラセボを 1 つのモデル内で検討した。Kaplan-Meier 推定値と，競合リスクとしての非心血管死で補正した累積発現関数推定値を算出した。 副次評価項目とその他の探索的な心血管及び微小血管評価項目は，主解析と同様な Cox 比例ハザードモデルを用いて Treated Set を対象に解析した。Kaplan-Meier 推定値も追加で算出した。 OS に基づく治験薬投与中止 30 日後までに発現したイベントの解析は，判定されたすべての心血管評価項目について実施した。これらの解析では，用量統合したエンパグリフロジンとプラセボの比較，及び個々のエンパグリフロジン用量とプラセボの比較を行った。 UACR 及び eGFR のベースラインからの経時的な変化量は，救援治療薬の開始前の治験薬投与中に得られた observed case（OC）データ，及び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（OC-AD）を用い，制限付き最尤度（REML）に基づく混合効果モデル反復測定（MMRM）アプローチで評価した。カテゴリカルな固定効果として，投与群，投与週，及び投与群×投与週の相互作用を含め，共変量はベースラインの有効性評価項目，ベースラインの HbA1c，ベースラインの BMI（カテゴリー），ベースラインの eGFR（カテゴリー）（UACR 解析のみ），地理的地域，ベースラインの有効性評価項目×投与週の交互作用，及びベースラインの HbA1c×投与週の交互作用とした。また，一部のモデルでは「試験で測定可能な有効性（カテゴリカル）」の要素を追加した。連続変数のその他の有効性評価項目は，last observation carried forward に基づく「共分散分析」（ANCOVA）モデルで，さらに上述の MMRM を用いて解析を行った。

Proprietary confidential information © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

解析方法（続き）	安全性：安全性データを投与群別に要約するために記述統計を用いた。患者はランダム化割付けされた投与群で解析した。有害事象，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，治験薬の投与中止に至った有害事象，その他の重要な有害事象（ICH E3 に基づく），重篤な有害事象，及び AESI について，器官別大分類（悪性腫瘍の場合は高位語［HLT］）別及び基本語別に，曝露期間で調整した有害事象発現率（100 人・年あたり）を算出した。AESI は MedDRA 標準検索式（SMQ）及び BI でカスタマイズした MedDRA 検索式（BIcMQ）に基づき解析した。脂質パラメータ，心拍数及び脈拍数のベースラインからの経時変化は，Treated Set を用いて，OC と OC-AD のデータに対して，REML に基づく MMRM のアプローチ（上述のとおり）で評価した。低血糖事象（confirmed hypoglycaemic AE）の解析には，Kaplan-Meier 法を用いた。
治験調整医師	[redacted]
治験実施施設	42 カ国 609 施設
治験実施期間	2010 年 8 月 26 日～2015 年 4 月 21 日

Proprietary confidential information © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.2: 2 主な観察・検査・スケジュール

	スクリーニング期	プラセボ導入期	治験薬投与期									フォローアップ期 [4]	
Visit	1[1]	2[2]	3	4	5	6	7	8	9	10	継続来院 11～FV[3]	Final Visit	FU Visit
Weeks	-3	-2	0	4	8	12	16	28	40	52	14 週ごと	EOS	EOS + 30 日
Days 許容日数 [5]	-21 ± 7	-14 -7	1	28 ± 7	56 ± 7	84 ± 7	112 ± 7	196 ± 7	280 ± 7	364 ± 7	± 7	± 7	+14
同意取得	X												
選択・除外基準	X	X	X										
既往歴・合併症	X												
患者背景	X[6]	X											
身体所見		X						X		X	X[7]	X	
バイタルサイン [8]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身長	X												
体重	X		X			X		X		X	X[9]	X	X
ウエスト周囲径			X			X		X		X	X[9]	X	X
12 誘導心電図 [10]			X					X		X	X[7]	X	
食事・運動療法の指導 [11]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
妊娠検査 [12]	X		X			X		X		X	X	X	
自己血糖測定（HBGM） [10], [13]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
安全性臨床検査 [14]	X[15]	X	X			X		X		X	X	X	X
FPG（安全性及び有効性）		X	X	X		X		X		X	X	X	X
HbA_{1c}	X		X			X		X	X	X	X	X	
脂質パネル			X	X				X		X	X[7]	X	X
PG サンプリング [16]			X										
PK サンプリング [17]						X				X			
hs CRP，hs トロポニン T [18]			X							X[19], 20	X[19],20]	X[19]	
シスタチン C [18]			X			X[19]		X[19]		X[19, 20	X[19],20]	X[19]	X
有害事象 [11]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬・併用療法 [11]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
導入期プラセボの交付 [21]		X											
ランダム化（IXRS）			X										
治験薬の交付 [21]			X	X	X	X	X	X	X	X	X		
服薬遵守の確認			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

Proprietary confidential information © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

CRP：C 反応性蛋白，ECG：心電図，EOS：End of study（治験終了），FPG：空腹時血糖，FU：Follow up（フォローアップ），FV：Final Visit，IXRS：interactive voice and web responsive system，PG：pharmacogenomics，PK：薬物動態

1） Visit 1（スクリーニング）の手順は，許容範囲内の異なる日に実施しても差し支えない。
2) Visit 2 は，Visit 1 から 1 週以内に実施する。
3） Visit 10 以降は，治験終了まで 14 週ごとに来院を予定する。
4） Final Visit（EOS）及びフォローアップ Visit（Visit 98）の実施項目は，患者が試験参加を中止した時点，又は継続している患者では治験の必要イベント数に到達した時点で実施する。フォローアップ Visit は，EOS Visit の 30 日後に実施する。
5） 各 Visit のスケジュールはランダム化割付けの日付に基づき決定する。Visit を実施できなかった場合，次の Visit は予定通り行う。
6） スクリーニングに関連する患者背景のみ（性別，生年月日）。
7） 継続来院の期間中，Visit 12 から 1 回おきの visit で実施する。心電図，身体所見及び脂質パネルは Visit 11 では実施しない。
8） 本治験では，血圧及び脈拍をバイタルサインとして測定する。
9） 測定は 52 週以降治験終了時まで 1 年ごとに行う。
10) 心電図を測定するように規定された visit に加えて，心臓に関する症状（心調律障害又は心虚血など）が認められた場合にも，心電図を測定する。
11) すべての患者で実施する。電話でフォローアップを実施した患者（該当する場合，カルテ閲覧によりフォローアップを実施した患者）についても実施する。
12) 女性患者のみ（妊娠の可能性がある女性に対する治験実施医療機関での尿妊娠検査）。地域規制／当局から要求された場合は，これより頻繁に検査を実施しても差し支えない。
13) Visit 2 にて自己血糖測定器の取扱いについて説明した上で，測定器を患者に手渡す。プラセボ導入期及びフォローアップ期は毎日測定する。治験薬投与期には週 1 回の検査を行うことが推奨される。治験参加期間全体を通し，必要な場合，又は低血糖／高血糖の症状がみられたときに，追加で測定する。
14) 中央臨床検査用の空腹時血液検体。ただし，ディップスティックによる尿検査は実施医療機関で実施すること。白血球エステラーゼ（白血球）又は亜硝酸塩が陽性反応を示した場合，中間尿を採取し，尿培養（中央臨床検査機関）を行う。
ディップスティックによる潜血の検査及びその結果が陽性であった場合に実施する顕微鏡での赤血球の検査は，治験実施計画書第[redacted]版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付け）の承認後に治験に組み入れられた患者でのみ実施する。
治験実施計画書と臨床検査マニュアルに齟齬があったため，アルカリホスファターゼ（ALP），ALT，AST 及びクレアチニンは追加で 4 週時点でも測定された。この結果は解析に含めた。本来院（Visit 4）では，追加で血液検体は採取されなかった。
15) スクリーニング Visit 1 では，臨床検査として肝トランスアミナーゼ，ALP，血清クレアチニン，甲状腺刺激ホルモン（TSH）及び尿検査のみ（ディップスティックによる潜血の検査は治験実施計画書第 3 版の承認後に治験に組み入れられた患者のみ）を実施する。絶食の必要はない。
16) PG 用検体採取には，別途同意の取得が必要である。PG 用検体は，ランダム化割付けに適格な患者全員から Visit 3 に採取することが望ましい（その後の visit に採取しても差し支えない）。
17) 治験薬投与の 30 分前に採取する，投与前 PK 検体は，地域ごとに一部の患者で Visit 6 及び Visit 10 に採取する。本試験では 1000 名の患者に対して PK 検体を採取するが，過量投与があった場合や本治験実施計画書で定義する重要な有害事象が発現した場合にも追加で採取する。
18) 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付け治験実施計画書第[redacted]版の承認後に同意を得た患者では Visit 3 での hs CRP，hs トロポニン T 及びシスタチン C のベースライン値の測定及び試験期間を通して指定された Visit での測定を行う。
19) ベースラインの測定値が得られた患者についてのみ検体を採取する（すなわち，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付け治験実施計画書第[redacted]版の承認後に同意を得た患者）。
20) 1 年経過後は，シスタチン C は 1 年ごと，並びに EOS 及びフォローアップ Visit で測定する。また，hs CRP 及び hs トロポニン T は，1 年ごと及び EOS Visit で測定する。
21) EOS Visit までのすべての Visit で，IXRS を介して患者に薬剤番号を割り当てる。

引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 9.5.1: 1

Proprietary confidential information © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2)　試験結果（全体集団）

全体集団の結果を以下に示す。

(1)　治験対象

a)　患者の内訳

患者の内訳を表 1.2: 3 及び図 1.2: 1 に示した。

本試験には計 11531 名の患者が登録され，7610 名が 2 週間のプラセボ導入期を開始，7028 名がランダム化割付けされ，7020 名に治験薬が投与された。ランダム化割付けされ，治験薬が投与された 7020 名の患者のうち，97.0%の患者が治験を完了した。211 名（3.0%）は治験を途中で中止し，主要評価項目の追跡情報が全治験期間では得られなかったが，生存状況の追跡情報は治験終了時に 53 名（0.8%）を除くすべての患者から得られた。治験を途中で中止した患者の割合及び生存状況が追跡できなかった患者の割合は，3 投与群間で同様であった。治験薬の投与を中止した患者の割合は，エンパグリフロジンの 2 用量群（10 mg 群：23.7%，25 mg 群：23.1%）よりプラセボ群（29.3%）で高かった。治験薬投与の主な中止理由は有害事象であった（10 mg 群：11.4%，25 mg 群：11.7%，プラセボ群：13.0%）。

Proprietary confidential information © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

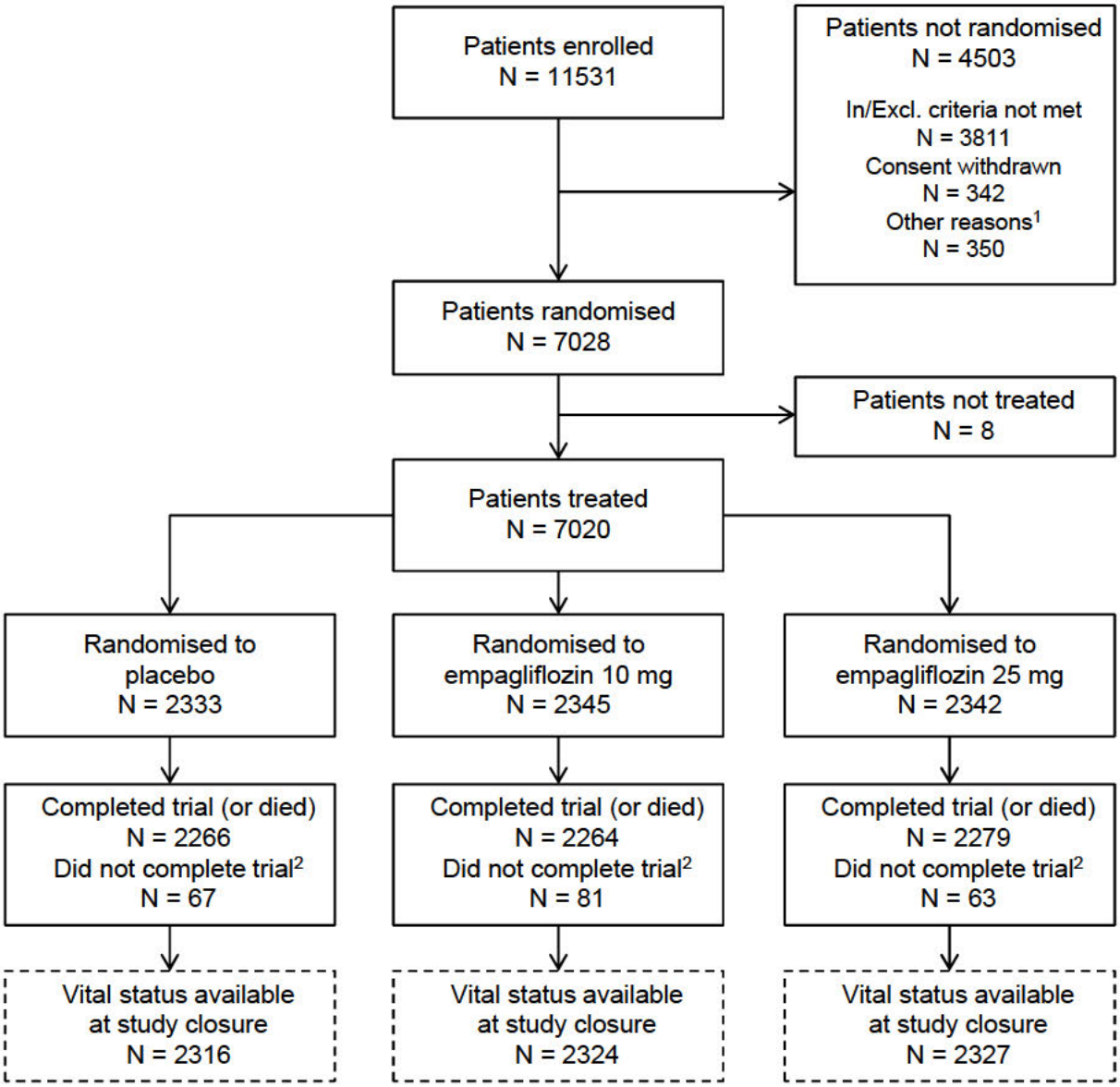
表 1.2: 3　　患者の内訳－Screened Set

	Placebo N (%)	Empa 10 mg N (%)	Empa 25 mg N (%)	All empa N (%)	Total N (%)
Enrolled/Screened patients					11531
Patients who started placebo run-in period					7610
Entered/Randomised patients[1)]	2337	2347	2344	4691	7028
Not treated patients	4	2	2	4	8
Treated patients	2333 (100.0)	2345 (100.0)	2342 (100.0)	4687 (100.0)	7020 (100.0)
Final vital status available	2316 (99.3)	2324 (99.1)	2327 (99.4)	4651 (99.2)	6967 (99.2)
Alive	2122 (91.0)	2187 (93.3)	2195 (93.7)	4382 (93.5)	6504 (92.6)
Dead	194 (8.3)	137 (5.8)	132 (5.6)	269 (5.7)	463 (6.6)
Lost to follow-up for vital status[2)]	17 (0.7)	21 (0.9)	15 (0.6)	36 (0.8)	53 (0.8)
Prematurely discontinued trial[3)]	67 (2.9)	81 (3.5)	63 (2.7)	144 (3.1)	211 (3.0)
Consent withdrawn	31 (1.3)	41 (1.7)	30 (1.3)	71 (1.5)	102 (1.5)
Site closure	25 (1.1)	30 (1.3)	26 (1.1)	56 (1.2)	81 (1.2)
Lost to follow-up for 3P-MACE	11 (0.5)	10 (0.4)	7 (0.3)	17 (0.4)	28 (0.4)
Prematurely discontinued trial med.	683 (29.3)	555 (23.7)	542 (23.1)	1097 (23.4)	1780 (25.4)
Adverse event	303 (13.0)	267 (11.4)	273 (11.7)	540 (11.5)	843 (12.0)
Study disease worsening	15 (0.6)	22 (0.9)	14 (0.6)	36 (0.8)	51 (0.7)
Other pre-exist. disease worsening	65 (2.8)	38 (1.6)	48 (2.0)	86 (1.8)	151 (2.2)
Other adverse event	223 (9.6)	207 (8.8)	211 (9.0)	418 (8.9)	641 (9.1)
Lack of efficacy[4)]	11 (0.5)	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	12 (0.2)
Non-compliance with protocol	15 (0.6)	15 (0.6)	12 (0.5)	27 (0.6)	42 (0.6)
Lost to follow-up	15 (0.6)	9 (0.4)	6 (0.3)	15 (0.3)	30 (0.4)
Refused to continue trial medication[5)]	172 (7.4)	118 (5.0)	122 (5.2)	240 (5.1)	412 (5.9)
Other reason	162 (6.9)	142 (6.1)	125 (5.3)	267 (5.7)	429 (6.1)
Study drug stopped, reason missing	5 (0.2)	3 (0.1)	4 (0.2)	7 (0.1)	12 (0.2)

1)　3 名の患者はプラセボ導入期の治験薬を投与された記録がなかったがランダム化割付けされた。
2)　53 名のうち 3 名では，非致死性の 3-point MACE のイベントが報告され，その後，生存状況が追跡できなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.4.2: 16，Appendix 16.2.1，Listing 3］。
3)　同意撤回，治験実施施設の閉鎖（他施設への移管なし），又はその他の理由による 3-point MACE イベントの追跡不能により，3-point MACE イベントの追跡情報が全治験期間で得られなかった。
これら計 211 名の患者のうち，161 名では生存状況の情報は得られた。すなわち，3-point MACE のイベントの追跡情報と生存状況の追跡情報がいずれも得られなかった患者は計 50 名であった。
4)　救援治療にもかかわらず治験実施計画書で定義したレベルを超える高血糖
5)　有害事象の発現によるものではない。

引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 10.1: 3

Proprietary confidential information © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



1) その他の理由の内訳は，2 施設での重大な治験実施計画書遵守違反（55 名），有害事象（42 名），追跡不能（33 名），及びその他（220 名）であった。
2) 主要評価項目である 3-point MACE の追跡情報が全治験期間では得られなかった。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Figure 10.1: 1

図 1.2: 1 患者の内訳の概略－Screened Set

b) 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの重要な逸脱がみられた患者の割合は，いずれの投与群でも低かった（10 mg 群：2.2%，25 mg 群：2.8%，プラセボ群：2.1%）。計 50 名（0.7%）の患者は，治験実施計画書からの重要な逸脱のため，治験実施計画書に適合した集団（PPS）から除外された。このう

Proprietary confidential information © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ち 25 名は，主要評価項目に影響を及ぼす可能性のある重要な服薬不遵守であった（10 mg 群：0.2%，25 mg 群：0.5%，プラセボ群：0.4%）［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 10.3: 1］。

c) 解析対象集団

解析対象集団の内訳を表 1.2: 4 に示した。

主解析は，治験薬を投与された集団（Treated Set［TS］）を対象とした。Treated Set は，ランダム化割付けされたすべての患者のうち少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた患者と定義した。

Treated Set のうち，2 名の患者はベースラインの HbA1c 値がないため，最大の解析対象集団（FAS）から除外された。また，50 名の患者は，治験実施計画書からの重要な逸脱が認められたため，PPS から除外された。On-treatment Set（OS）は，少なくとも 30 日間治験薬が投与された患者集団であり，投与期間が 30 日間に達しなかった 105 名が除外された。Treated Set follow-up（TS-FU）集団は，治験薬の最終投与後 28～42 日の間にフォローアップ Visit が行われた患者集団であり，Treated Set の 25.0%の患者が除外された。

各解析対象集団の患者数は，3 投与群間でおおむね均衡がとれていたが，TS-FU 集団の患者数はエンパグリフロジンの 2 用量群よりプラセボ群で少なかった。

表 1.2: 4 解析対象集団

	Placebo N (%)	Empa 10 mg N (%)	Empa 25 mg N (%)	All empa N (%)	Total N (%)
Randomised set (RS)	2337	2347	2344	4691	7028
Treated set (TS), (% of RS)	2333 (99.8)	2345 (99.9)	2342 (99.9)	4687 (99.9)	7020 (99.9)
Full analysis set (FAS), (% of TS)	2333 (100.0)	2344 (100.0)	2341 (100.0)	4685 (100.0)	7018 (100.0)
Per-protocol set (PPS), (% of TS)	2316 (99.3)	2332 (99.4)	2322 (99.1)	4654 (99.3)	6970 (99.3)
On-treatment set (OS), (% of TS)	2308 (98.9)	2306 (98.3)	2301 (98.2)	4607 (98.3)	6915 (98.5)
Treated set follow-up (TS-FU), (% of TS)	1668 (71.5)	1773 (75.6)	1824 (77.9)	3597 (76.7)	5265 (75.0)

引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 10.2: 1

d) 追跡期間

本試験での患者の追跡期間を表 1.2: 5 に示す。

追跡期間の中央値は，エンパグリフロジン 10 mg 群で 3.15 年，25 mg 群で 3.16 年，プラセボ群で 3.07 年であった。すべての投与群で，85%以上の患者が 2 年（104 週）以上追跡され，投与群あたりの総追跡期間は，7000 年に近かった。

Proprietary confidential information © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.2: 5 追跡期間－TS

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

追跡期間は，最後に観察された日−ランダム化割付けされた日+1 日として算出した。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 10.5: 1

治験薬の曝露期間（一時的な休薬期間を含む）の中央値は，プラセボ群で 2.57 年，エンパグリフロジンの 2 用量群でいずれも 2.61 年であった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 10.5: 2］。すべての投与群で，80～120%の服薬遵守率が約 92%の患者で達成された（プラセボ群：91.2%，10 mg 群：91.8%，25 mg 群：91.8%）［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.1.6: 1］。

e) 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

Treated Set の人口統計学的特性を表 1.2: 6，心血管リスクが高いと判断された因子を表 1.2: 7，その他の重要な病歴を表 1.2: 8，その他のベースライン特性を表 1.2: 9 に示した。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，3 投与群でおおむね均衡がとれていた。全体の 71.5%の患者は男性であり，人種は 72.4%が白人，21.6%がアジア人，5.1%が黒人／アフリカ系アメリカ人であった。年齢の平均は 63.1 歳（標準偏差［SD］8.6）であり，35.3%の患者は 65～74 歳，9.3%の患者は 75 歳以上であった（表 1.2: 6）。

心血管リスクが高いことを示す因子として，冠動脈疾患が 75.6%，脳卒中の既往が 23.3%，末梢動脈障害が 20.8%の患者にみられた（表 1.2: 7）。

糖尿病の治療歴のない（ベースライン時に糖尿病治療薬による治療を受けていなかった）患者は 1.8%のみであった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 10.4.6.1: 2］。重要な病歴として，高血圧が 91.4%，糖尿病性神経障害が 31.3%，糖尿病性網膜症が 22.0%，糖尿病性腎症が 19.5%の患者にみられた（表 1.2: 8）。半数以上の患者（57.1%）は，治験登録時に 10 年を超える 2 型糖尿病歴があった。ベースライン時の HbA1c の平均値は 8.07%（SD 0.85），FPG の平均値は 152.9 mg/dL（SD 43.8），BMI の平均値は 30.62 kg/m^2（SD 5.26）であった。腎機能は 21.9%の患者で正常，52.2%の患者で軽度障害，25.5%の患者で中等度障害が認められた。UACR は 59.4%の患者で正常，28.7%の患者で微量アルブミン尿，11.0%の患者で顕性アルブミン尿が認められた（表 1.2: 9）。血圧がコントロールされていた（すなわち 140/90 mmHg 未満）患者は 61.3%であり，

Proprietary confidential information © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ベースライン時に降圧薬を投与されていた患者は 95.0%，高脂血症治療薬を投与されていた患者は 81.0%であった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 10.4.6.1: 1］。

表 1.2: 6　　人口統計学的特性－TS

	Placebo	Empa 10 mg	Empa 25 mg	All empa	Total
Treated patients, N (%)	2333 (100.0)	2345 (100.0)	2342 (100.0)	4687 (100.0)	7020 (100.0)
Sex, N (%)					
Male	1680 (72.0)	1653 (70.5)	1683 (71.9)	3336 (71.2)	5016 (71.5)
Female	653 (28.0)	692 (29.5)	659 (28.1)	1351 (28.8)	2004 (28.5)
Race, N (%)					
White	1678 (71.9)	1707 (72.8)	1696 (72.4)	3403 (72.6)	5081 (72.4)
Asian	511 (21.9)	505 (21.5)	501 (21.4)	1006 (21.5)	1517 (21.6)
Black / African American	120 (5.1)	119 (5.1)	118 (5.0)	237 (5.1)	357 (5.1)
Amer. Indian / Alaska Native	20 (0.9)	11 (0.5)	23 (1.0)	34 (0.7)	54 (0.8)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	4 (0.2)	3 (0.1)	3 (0.1)	6 (0.1)	10 (0.1)
Ethnicity, N (%)					
Not Hispanic / Latino	1912 (82.0)	1909 (81.4)	1926 (82.2)	3835 (81.8)	5747 (81.9)
Hispanic / Latino	418 (17.9)	432 (18.4)	415 (17.7)	847 (18.1)	1265 (18.0)
Region, N (%)					
Europe	959 (41.1)	966 (41.2)	960 (41.0)	1926 (41.1)	2885 (41.1)
North America	462 (19.8)	466 (19.9)	466 (19.9)	932 (19.9)	1394 (19.9)
Asia	450 (19.3)	447 (19.1)	450 (19.2)	897 (19.1)	1347 (19.2)
Latin America	360 (15.4)	359 (15.3)	362 (15.5)	721 (15.4)	1081 (15.4)
Africa	102 (4.4)	107 (4.6)	104 (4.4)	211 (4.5)	313 (4.5)
Age [years], mean (SD)	63.2 (8.8)	63.0 (8.6)	63.2 (8.6)	63.1 (8.6)	63.1 (8.6)
Age category [years], N (%)					
<50	142 (6.1)	154 (6.6)	143 (6.1)	297 (6.3)	439 (6.3)
50 to <65	1155 (49.5)	1146 (48.9)	1153 (49.2)	2299 (49.1)	3454 (49.2)
65 to <75	808 (34.6)	834 (35.6)	833 (35.6)	1667 (35.6)	2475 (35.3)
≥75	228 (9.8)	211 (9.0)	213 (9.1)	424 (9.0)	652 (9.3)

データが得られなかった患者は表示していない。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 10.4.1: 1

Proprietary confidential information © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.2: 7 心血管リスクが高いと判断された因子－TS

	Placebo N (%)	Empa 10 mg N (%)	Empa 25 mg N (%)	All empa N (%)	Total N (%)
Number of patients	2333 (100.0)	2345 (100.0)	2342 (100.0)	4687 (100.0)	7020 (100.0)
Any CV high-risk factor	2307 (98.9)	2333 (99.5)	2324 (99.2)	4657 (99.4)	6964 (99.2)
Coronary artery disease (CAD)[1)]	1763 (75.6)	1782 (76.0)	1763 (75.3)	3545 (75.6)	5308 (75.6)
Multi-vessel CAD	1100 (47.1)	1078 (46.0)	1101 (47.0)	2179 (46.5)	3279 (46.7)
History of MI	1083 (46.4)	1107 (47.2)	1083 (46.2)	2190 (46.7)	3273 (46.6)
Coronary artery bypass graft	563 (24.1)	594 (25.3)	581 (24.8)	1175 (25.1)	1738 (24.8)
Single-vessel CAD	238 (10.2)	258 (11.0)	240 (10.2)	498 (10.6)	736 (10.5)
History of ischaem./haemorrh. stroke	553 (23.7)	535 (22.8)	549 (23.4)	1084 (23.1)	1637 (23.3)
Peripheral artery disease	479 (20.5)	465 (19.8)	517 (22.1)	982 (21.0)	1461 (20.8)
CV high-risk factor categories					
Only CAD	1340 (57.4)	1398 (59.6)	1334 (57.0)	2732 (58.3)	4072 (58.0)
Only cerebrovascular disease	325 (13.9)	328 (14.0)	307 (13.1)	635 (13.5)	960 (13.7)
Only peripheral artery disease	191 (8.2)	195 (8.3)	217 (9.3)	412 (8.8)	603 (8.6)
2 of the 3 CV high-risk factors	414 (17.7)	375 (16.0)	427 (18.2)	802 (17.1)	1216 (17.3)
All 3 CV high-risk factors	37 (1.6)	37 (1.6)	39 (1.7)	76 (1.6)	113 (1.6)
No CV high-risk factor[2)]	26 (1.1)	12 (0.5)	18 (0.8)	30 (0.6)	56 (0.8)

本表は，治験参加の同意取得前に存在していたリスク因子を示す（症例報告書のチェックボックスで収集）。
データが得られなかった患者は表示していない。
1） CAD は次のいずれかと定義した：心筋梗塞の既往，冠動脈バイパス術，多枝冠動脈病変，一枝冠動脈病変
2） これらの患者は，心血管リスクが高いことを示す記録がなかったが，治験の継続が容認されたため，解析から除外しなかった。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 10.4.2: 1

表 1.2: 8 その他の重要な病歴－TS

	Placebo N (%)	Empa 10 mg N (%)	Empa 25 mg N (%)	All empa N (%)	Total N (%)
Treated patients	2333 (100.0)	2345 (100.0)	2342 (100.0)	4687 (100.0)	7020 (100.0)
Hypertension	2153 (92.3)	2134 (91.0)	2132 (91.0)	4266 (91.0)	6419 (91.4)
Diabetic neuropathy	727 (31.2)	735 (31.3)	735 (31.4)	1470 (31.4)	2197 (31.3)
Diabetic retinopathy	523 (22.4)	521 (22.2)	502 (21.4)	1023 (21.8)	1546 (22.0)
Diabetic nephropathy	467 (20.0)	444 (18.9)	460 (19.6)	904 (19.3)	1371 (19.5)
Urinary tract infection[1]	130 (5.6)	161 (6.9)	155 (6.6)	316 (6.7)	446 (6.4)
Diabetic foot	145 (6.2)	127 (5.4)	136 (5.8)	263 (5.6)	408 (5.8)
Genital infection[1]	43 (1.8)	36 (1.5)	34 (1.5)	70 (1.5)	113 (1.6)

本表は，治験参加の同意取得前 6 カ月間の病歴を示す（症例報告書のチェックボックスで収集）。
1） 慢性又は再発性
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 10.4.3: 1

Proprietary confidential information © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.2: 9 その他のベースライン特性－TS

	Placebo	Empa 10 mg	Empa 25 mg	All empa	Total
Treated patients, N (%)	2333 (100.0)	2345 (100.0)	2342 (100.0)	4687 (100.0)	7020 (100.0)
Time since diagn. of T2DM, N (%)					
≤1 year	52 (2.2)	68 (2.9)	60 (2.6)	128 (2.7)	180 (2.6)
>1 to 5 years	371 (15.9)	338 (14.4)	374 (16.0)	712 (15.2)	1083 (15.4)
>5 to 10 years	571 (24.5)	585 (24.9)	590 (25.2)	1175 (25.1)	1746 (24.9)
>10 years	1339 (57.4)	1354 (57.7)	1318 (56.3)	2672 (57.0)	4011 (57.1)
HbA_{1c} [%], mean (SD)	8.08 (0.84)	8.07 (0.86)	8.06 (0.84)	8.07 (0.85)	8.07 (0.85)
HbA_{1c} category [%], N (%)					
<8.0	1156 (49.5)	1188 (50.7)	1151 (49.1)	2339 (49.9)	3495 (49.8)
8.0 to <9.0	795 (34.1)	730 (31.1)	804 (34.3)	1534 (32.7)	2329 (33.2)
≥9.0	382 (16.4)	426 (18.2)	386 (16.5)	812 (17.3)	1194 (17.0)
HbA_{1c} category [%], N (%)					
<8.5%	1607 (68.9)	1598 (68.1)	1612 (68.8)	3210 (68.5)	4817 (68.6)
≥8.5%	726 (31.1)	746 (31.8)	729 (31.1)	1475 (31.5)	2201 (31.4)
FPG [mg/dL], mean (SD)	153.5 (44.0)	153.2 (44.1)	151.9 (43.4)	152.6 (43.8)	152.9 (43.8)
Weight [kg], mean (SD)	86.62 (19.05)	85.94 (18.81)	86.46 (18.95)	86.20 (18.88)	86.34 (18.94)
BMI [kg/m^2], mean (SD)	30.66 (5.24)	30.58 (5.24)	30.62 (5.30)	30.60 (5.27)	30.62 (5.26)
Waist circumfer. [cm], mean (SD)	105.0 (14.0)	104.7 (13.7)	104.8 (13.7)	104.7 (13.7)	104.8 (13.8)
Blood pressure [mmHg], N (%)					
SBP ≥140 or DBP ≥90	934 (40.0)	877 (37.4)	903 (38.6)	1780 (38.0)	2714 (38.7)
SBP <140 and DBP <90	1399 (60.0)	1468 (62.6)	1439 (61.4)	2907 (62.0)	4306 (61.3)
eGFR (MDRD) [$mL/min/1.73m^2$], mean (SD)	73.81 (21.05)	74.28 (21.81)	74.04 (21.36)	74.16 (21.59)	74.04 (21.41)
eGFR (MDRD) category[1)] , N (%)					
≥90 $mL/min/1.73m^2$	488 (20.9)	519 (22.1)	531 (22.7)	1050 (22.4)	1538 (21.9)
60 to <90 $mL/min/1.73m^2$	1238 (53.1)	1221 (52.1)	1202 (51.3)	2423 (51.7)	3661 (52.2)
45 to <60 $mL/min/1.73m^2$	418 (17.9)	420 (17.9)	411 (17.5)	831 (17.7)	1249 (17.8)
30 to <45 $mL/min/1.73m^2$	183 (7.8)	178 (7.6)	182 (7.8)	360 (7.7)	543 (7.7)
<30 $mL/min/1.73m^2$	6 (0.3)	7 (0.3)	14 (0.6)	21 (0.4)	27 (0.4)
UACR [mg/g], gmean (gCV, %)	26.05 (473.09)	25.45 (451.70)	25.49 (440.38)	25.47 (445.84)	25.66 (454.67)
UACR category [mg/g], N (%)					
Normal (<30)	1382 (59.2)	1405 (59.9)	1384 (59.1)	2789 (59.5)	4171 (59.4)
Microalbuminuria (30 to 300)	675 (28.9)	645 (27.5)	693 (29.6)	1338 (28.5)	2013 (28.7)
Macroalbuminuria (>300)	260 (11.1)	261 (11.1)	248 (10.6)	509 (10.9)	769 (11.0)

gmean：幾何平均，gCV：幾何変動係数
データが得られなかった患者は表示していない。
1) 腎機能は，eGFR が≥90 $mL/min/1.73m^2$ のとき正常，90 $mL/min/1.73m^2$ 未満では軽度障害（60～<90 $mL/min1.73m^2$），中等度障害（30～<60 $mL/min/1.73m^2$），又は高度障害／末期腎不全（<30 $mL/min/1.73m^2$）と考えられた。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 10.4.5: 1

Proprietary confidential information © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

(2) 有効性

a)　主要評価項目及び重要な副次評価項目

主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果を表 1.2: 10 に示す。

主要評価項目は, 判定された心血管死, 非致死性心筋梗塞, 又は非致死性脳卒中（3-point MACE）のいずれかの初回発現までの期間であり，計 772 名の患者にイベントの発現が報告された。その内訳は 10 mg と 25 mg の用量を統合したエンパグリフロジン統合群で 490 名（10.5%），プラセボ群で 282 名（12.1%）であった。Cox 回帰に基づくプラセボ群に対するエンパグリフロジン統合群のハザード比（HR）は 0.86（95.02%信頼区間［CI］：0.74～0.99）であった（表 1.2: 10）。この結果は, エンパグリフロジン統合群で心血管死の発現頻度が低かったことに主に起因しており（表 1.2: 12），非致死性心筋梗塞（表 1.2: 13）及び非致死性脳卒中（表 1.2: 14）については，有意な群間差はみられなかった。

重要な副次評価項目は，判定された心血管死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，又は不安定狭心症による入院（4-point MACE）のいずれかの初回発現までの期間であり，計 932 名の患者にイベントの発現が報告された。その内訳はエンパグリフロジン統合群で 599 名（12.8%），プラセボ群で 333 名（14.3%）であった。Cox 回帰に基づくプラセボ群に対するエンパグリフロジン統合群のハザード比は 0.89（95.02% CI：0.78～1.01）であった（表 1.2: 10）。

これらのデータから，あらかじめ規定された階層検定手順に従って，エンパグリフロジン統合群とプラセボ群の比較で以下のことが示された。

1. 主要評価項目について非劣性（95.02% CI の上限が 1.3 未満）を満たした。
2. 重要な副次評価項目について非劣性（95.02% CI の上限が 1.3 未満）を満たした。
3. 主要評価項目について優越性（95.02% CI の上限が 1.0 未満）を満たした。
4. 重要な副次評価項目について優越性は示されなかった（95.02% CI の上限が 1.0 超）。

主要評価項目と重要な副次評価項目についてエンパグリフロジン統合群とプラセボ群を比較した感度分析の結果は，いずれも主解析結果と一致し，ハザード比も同様であった。

Proprietary confidential information © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.2: 10　3-point MACE 及び 4-point MACE のイベントの初回発現までの期間の Cox 回帰，エンパグリフロジン統合群 vs. プラセボ群ーTS

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

1)　中間解析により減少した α=0.0249 に基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 11.1.1.1: 1，11.1.2.1.1: 1

エンパグリフロジンの用量群（10 mg 群及び 25 mg 群）別の主要評価項目及び重要な副次評価項目の探索的解析の結果は，エンパグリフロジン統合群の結果と一致しており，用量群間に意味のある違いはみられなかった（表 1.2: 11）。

表 1.2: 11　3-point MACE 及び 4-point MACE のイベントの初回発現までの期間の Cox 回帰，エンパグリフロジン各用量群 vs. プラセボ群ーTS

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

すべての探索的解析では，両側 α=0.05 に基づく p 値を示す。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 11.1.1.1: 3，11.1.2.1.1: 3

主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果は，あらかじめ設定した背景因子別のサブグループ解析でもおおむね一貫しており，不均質性が観察された部分集団はわずかであった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Section 11.1.1.3，11.1.2.1.3］。

b)　その他の副次評価項目及びそれ以外の評価項目

その他の副次評価項目及びそれ以外の評価項目の解析は探索的なものと考えられた。以下の結果の記述では，医学的関連性に基づいて評価項目をグループ化して示した。各評価項目について，

Proprietary confidential information © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

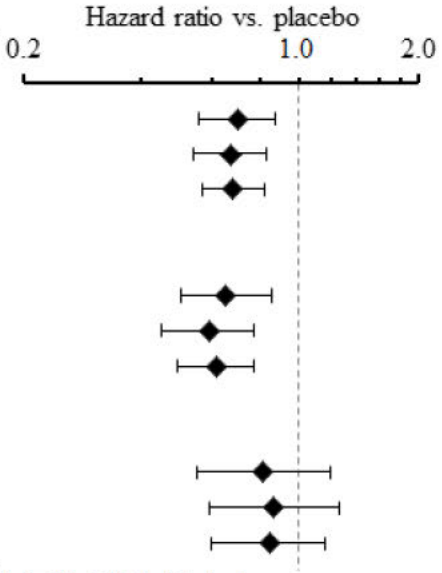
ハザード比の 95% CI の上限が 1 未満の場合に，プラセボに対する有意な有益性（優越性）があると判断した。

i) 心血管死及び全死因死亡

全死因死亡は計 463 名に報告され，その中で最も多かったのは心血管死であった（309 名）。「心血管死」及び「全死因死亡」の各評価項目では，エンパグリフロジン統合群でプラセボ群より有意に低いリスクが観察された（表 1.2: 12）。いずれの評価項目でも，エンパグリフロジン統合群とプラセボ群のイベント発現率の乖離は，試験開始直後から認められ，試験期間中を通して維持された［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Figure 15.2.4.1.5: 1，15.2.4.1.1: 1］。「非心血管死」の発現率は，エンパグリフロジン統合群でプラセボ群よりも数値的に低かった。これらの結果は，エンパグリフロジンの用量群別でも一貫しており，リスク低減の程度は用量群間で同様であった。また，背景因子別のすべてのサブグループ解析（年齢，性別，腎機能，血糖コントロール，ベースラインの薬物使用を含む）でも，「心血管死」及び「全死因死亡」の結果は一貫していた［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Section 7.4.1.16, 7.4.1.20］。

表 1.2: 12　死亡に関連したイベントの初回発現までの期間の Cox 回帰ーTS

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



引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.2.4.1.1: 1～4，Table 15.2.4.1.5: 1～2

ii) 心筋梗塞に関連した評価項目

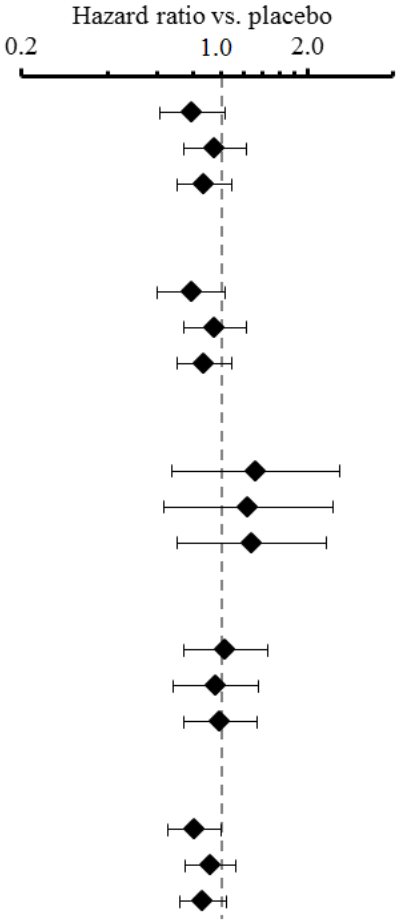
「心筋梗塞（致死性／非致死性）」，「非致死性心筋梗塞」，及び「無症候性心筋梗塞（副次評価項目）」の各評価項目については，エンパグリフロジン統合群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった。「不安定狭心症による入院」と「冠動脈血行再建術」の各評価項目についても有意な群間差は認められなかった。いずれの評価項目でも，エンパグリフロジンの用量群別で結果は一貫していた（表 1.2: 13）。また，背景因子別の「心筋梗塞（致死性／非致死性）」のサ

Proprietary confidential information © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ブグループ解析の結果はおおむね一貫していた［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Section 11.1.2.3.1，Appendix 16.1.9.2_Section 7.4.1.26］。

表 1.2: 13　　心筋梗塞（MI）に関連したイベントの初回発現までの期間の Cox 回帰－TS

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



1)　非致死性心筋梗塞は，無症候性心筋梗塞を含まなかった。
2)　無症候性心筋梗塞は ECG 所見に基づくこととした。
引用元 : CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.2.4.1.8: 1～2，15.2.4.1.2: 1～2，15.2.3.1: 1～2，15.2.4.1.4: 1～2，15.2.4.1.7: 1～2

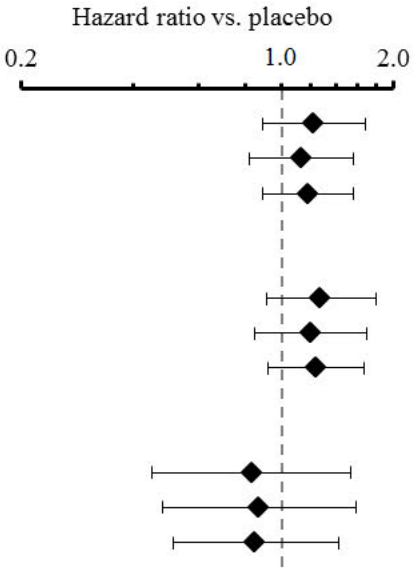
iii)　脳血管疾患に関連した評価項目

「脳卒中（致死性／非致死性）」，「非致死性脳卒中」及び「TIA」の各評価項目については，エンパグリフロジン統合群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった。いずれの評価項目でも，用量群別で結果は一貫していた（表 1.2: 14）。また，背景因子別の「脳卒中（致死性／非致死性）」のサブグループ解析の結果はおおむね一貫していた［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Section 11.1.2.4.1，Appendix 16.1.9.2_Section 7.4.1.24］。

Proprietary confidential information © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.2: 14　脳血管疾患に関連したイベントの初回発現までの期間の Cox 回帰－TS

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



引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.2.4.1.9: 1～2，15.2.4.1.3: 1～2，15.2.4.1.6: 1～2

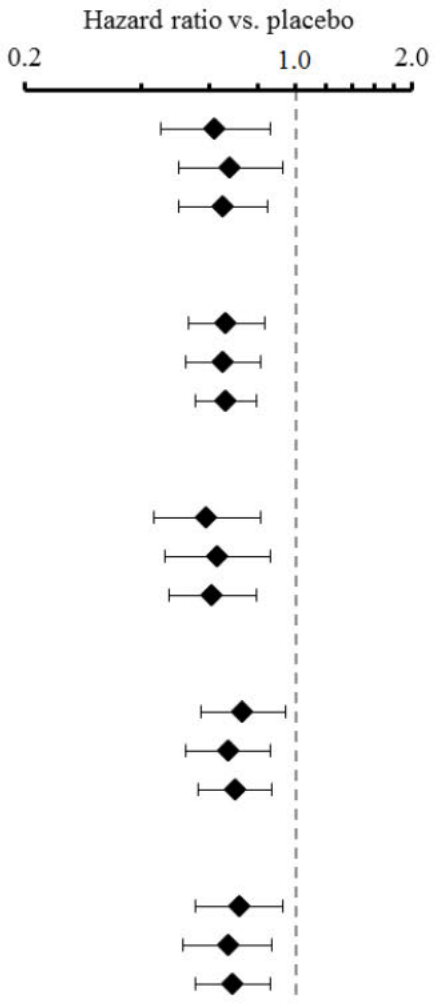
iv)　心不全に関連した評価項目

「入院を要する心不全（副次評価項目）」，「入院を要する心不全又は心血管死（致死性脳卒中を除く）」，及び「入院を要する心不全又は心不全による死亡」の各評価項目について，エンパグリフロジン統合群でプラセボ群より有意に低いリスクが観察された（表 1.2: 15）。いずれの評価項目でも，エンパグリフロジン統合群とプラセボ群のイベント発現率の乖離は，試験開始直後から認められ，試験期間中を通して維持された［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Figure 15.2.3.2: 1，15.2.4.1.10: 1，15.2.4.1.12: 1］。これらの結果は，エンパグリフロジンの用量群別でも一貫しており，リスク低減の程度は用量群間で同様であった。「入院を要する心不全」及び「入院を要する心不全又は心血管死（致死性脳卒中を除く）」の各評価項目で，背景因子別のすべてのサブグループ解析（年齢，性別，腎機能，血糖コントロール，ベースラインの薬物使用を含む）で，エンパグリフロジン統合群でプラセボ群に比べて良好な結果が一貫して認められた［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Appendix 16.1.9.2_Section 7.4.1.22, 7.4.1.18］。

Proprietary confidential information © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.2: 15 心不全に関連したイベントの初回発現までの期間の Cox 回帰－TS

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



1) 致死性脳卒中を除く心血管死の評価項目は，プラセボ群 126 名（5.4%），エンパグリフロジン統合群 156 名（3.3%），HR 0.61（95% CI：0.48～0.77；p<0.0001；post hoc）であった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_ Appendix 16.1.9.2_Table 7.4.1.28.2］。

2) MedDRA 標準検索式（SMQ）心不全（狭域）に基づく。

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

v) 微小血管の評価項目

微小血管の複合アウトカム

微小血管の複合アウトカムは，腎症又は眼に関連した以下のいずれかのイベントが初回発現するまでの期間と定義した。

「腎症の新規発現又は悪化」（以下のいずれかと定義した）

- 顕性アルブミン尿の新規発現
- 血清クレアチニン値が 2 倍，かつ eGFR（MDRD 式に基づく）≤45 mL/min/1.73m^2
- 持続的腎代替療法の開始

Proprietary confidential information © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

- 腎疾患による死亡

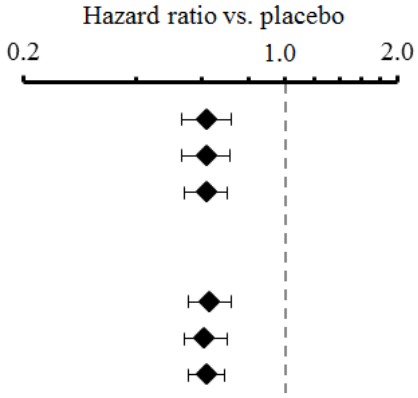
糖尿病性眼合併症

- 網膜光凝固の開始
- 硝子体出血
- 糖尿病関連の失明

「微小血管の複合アウトカム」は，エンパグリフロジン統合群でプラセボ群より有意に低いリスクが観察された。報告された「微小血管の複合アウトカム」の主なものは「腎症の新規発現又は悪化」であり，本評価項目の結果に大きく影響していた。また，「微小血管の複合アウトカム又は心血管死」までの期間についてもエンパグリフロジン統合群でプラセ部群と比べて有意なリスクの減少が観察された。これらの結果は，エンパグリフロジンの用量群別でも一貫していた（表 1.2: 16）。

表 1.2: 16　　微小血管の複合アウトカムイベントの初回発現までの期間の Cox 回帰－TS

Treatment	Patients with event, n (%)	Incidence /1000 p-y	Comparison vs. placebo HR	95% CI		Nominal p-value
Composite microvascular outcome						
Placebo	424 (20.5)	83.6	--	--	--	--
Empa 10 mg	285 (13.9)	52.7	0.62	0.53	0.72	<0.0001
Empa 25 mg	292 (14.1)	53.0	0.62	0.53	0.71	<0.0001
All empa	577 (14.0)	52.8	0.62	0.54	0.70	<0.0001
Composite microvascular outcome or CV death						
Placebo	533 (25.3)	103.4	--	--	--	--
Empa 10 mg	362 (17.4)	66.2	0.63	0.55	0.72	<0.0001
Empa 25 mg	365 (17.4)	65.5	0.61	0.54	0.70	<0.0001
All empa	727 (17.4)	65.8	0.62	0.55	0.69	<0.0001



引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.2.3.5: 1～2，15.2.4.2.9: 1～2

腎症に関連した評価項目

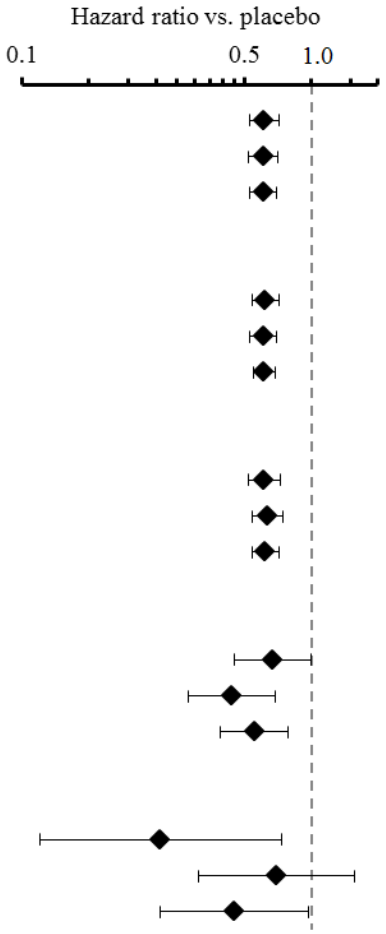
上述の「腎症の新規発現又は悪化（複合評価項目）」，並びにその構成要素である「顕性アルブミン尿の新規発現（副次評価項目）」，「血清クレアチニンがベースラインの 2 倍，かつ eGFR ≤45 mL/min/1.73m^2」，及び「持続的腎代替療法の開始」の各評価項目について，エンパグリフロジン統合群でプラセボ群より有意に低いリスクが観察された。これらの結果は，エンパグリフロジンの用量群別でも一貫していた。

「腎疾患による死亡」は 3 名のみであった（すべてエンパグリフロジン 10 mg 群）。「腎症の新規発現又は悪化（複合評価項目）」の大部分は，「顕性アルブミン尿の新規発現」であり，次いで多かったのは「血清クレアチニンがベースラインの 2 倍，かつ eGFR≤45 mL/min/1.73m^2」であった（表 1.2: 17）。

Proprietary confidential information © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.2: 17　　腎症に関連したイベントの初回発現までの期間の Cox 回帰－TS

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



1)　「腎症の新規発現又は悪化（複合評価項目）」は，以下のいずれかと定義した。
-顕性アルブミン尿の新規発現
-血清クレアチニン値が 2 倍，かつ推算糸球体濾過量（eGFR，MDRD［式］に基づく）≤45 mL/min/1.73m^2
-持続的腎代替療法の開始
-腎疾患による死亡

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

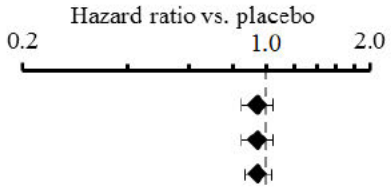
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.2.4.2.4: 1～2, 15.2.4.2.10: 1～2, 15.2.3.4: 1～2, 15.2.4.2.6: 1～2，15.2.4.2.7: 1～2，15.2.4.2.5: 1～2

「アルブミン尿（UACR ≥30 mg/g）の新規発現（副次評価項目）」については，エンパグリフロジン統合群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった（表 1.2: 18）。これは，「顕性アルブミン尿（UACR >300 mg/g）の新規発現」についてエンパグリフロジン統合群でプラセボ群より有意に低いリスクが観察された（表 1.2: 17）ことと対照的であった。

Proprietary confidential information © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.2: 18 アルブミン尿（UACR ≥30 mg/g）の新規発現までの期間の Cox 回帰ーTS

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



引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.2.3.3: 1～2

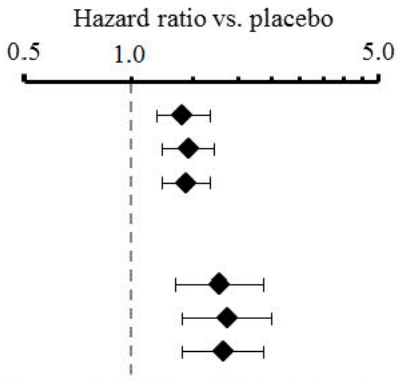
アルブミン尿の可逆性

ベースラインで微量アルブミン尿（UCAR 30～300 mg/g）の患者では，正常アルブミン尿への持続的な改善の発現率がエンパグリフロジン統合群でプラセボ群より有意に高く，また，ベースラインで顕性アルブミン尿（UCAR >300 mg/g）の患者では，正常又は微量アルブミン尿への持続的な改善の発現率がエンパグリフロジン統合群でプラセボ群より有意に高かった（表 1.2: 19）。

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

表 1.2: 19 アルブミン尿の可逆性に関する Cox 回帰ーTS

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



Sustained reversal（持続的な陰性化）とは，条件を満たす測定結果が 2 回連続で，4 週間以上の間隔をあけて認められることとした。

1） N=解析に含められたベースラインで微量アルブミン尿（UCAR 30～300 mg/g）の患者数，又は顕性アルブミン尿（UCAR >300 mg/g）の患者数

引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.2.4.2.13: 1～2，15.2.4.2.14: 1～2

UACR 値の経時推移

経時的な UACR 値の解析では，ベースラインの UACR が高い（≥30 mg/g）患者では，治験薬投与後最初の測定（12 週時）から投与終了時まで，エンパグリフロジンの 2 用量群でプラセボ群より UACR 値が低下していた［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Figure 15.2.4.2.12.5.2: 5～6］。

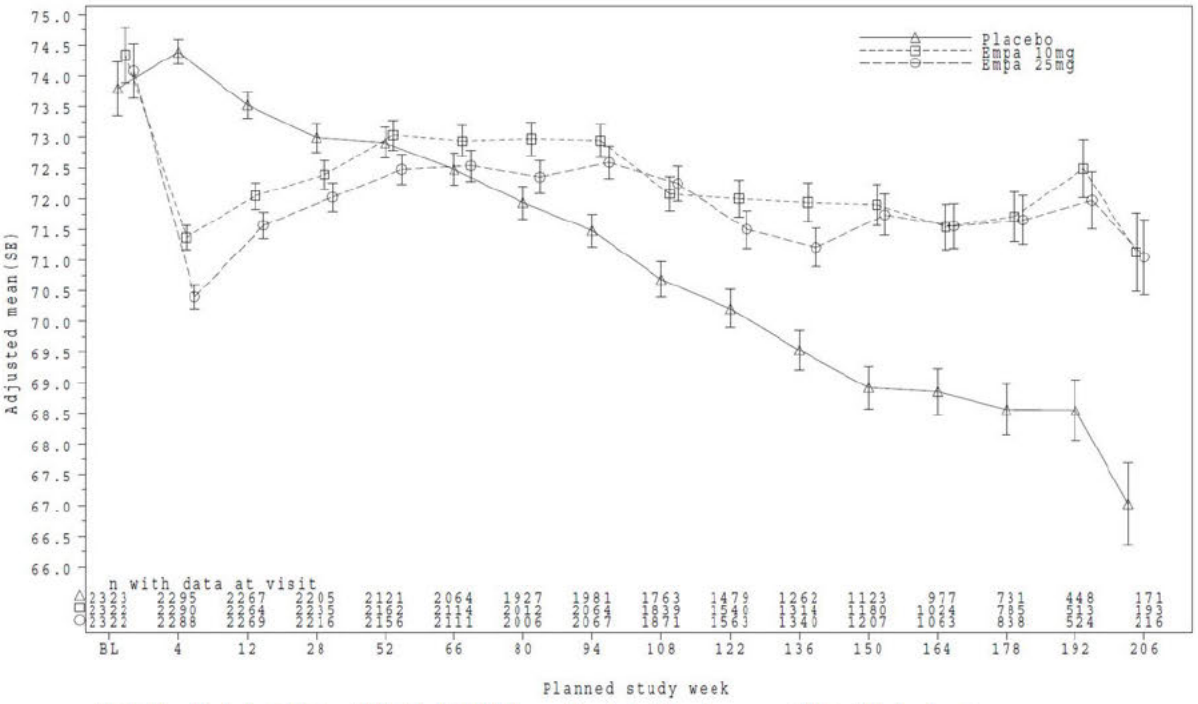
Proprietary confidential information © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

この結果は ITT 解析の原則に従って治験薬の投与中止後及び救援治療開始後のデータを含むすべての利用可能なデータ（OC-AD）を用いて解析した場合にも同様であった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Figure 15.2.4.2.12.5.3: 2～3］。治験薬投与中止後，エンパグリフロジンの 2 用量群ではベースライン値に向かって UACR 値が上昇する傾向が認められた。

eGFR 値の経時推移

経時的な eGFR 値の解析の結果，プラセボ群では平均 eGFR 値が徐々に減少していたのに対し，エンパグリフロジンの 2 用量群では初期に減少がみられたものの経時的に元に戻り，プラセボ群より eGFR 値が高くなった（図 1.2: 2）。

また，治験薬の投与中止の 30 日後，エンパグリフロジンの 2 用量群では治験薬投与中の最後の測定値から eGFR が約 3.5 mL/min/1.73m^2 増加したのに対し，プラセボ群では変化はみられなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 11.1.2.8.3: 1］。



OC-AD：治験薬の投与中止後及び救援治療開始後のデータを含むすべての利用可能なデータ
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Figure 15.2.4.2.11.3: 2

図 1.2: 2 MMRM による eGFR（mL/min/1.73m^2）の経時推移（OC-AD）

eGFR のベースラインから治験薬投与 4 週時，投与 4 週時から投与最終週，投与最終週からフォローアップ時までのスロープ解析の結果，エンパグリフロジンの 2 用量群ではプラセボ群と比べて eGFR の傾きが一様にシフトしていることが示された。また，エンパグリフロジンの 2 用量群間では違いがみられなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Figure 15.2.4.2.11.4.1: 1, 15.2.4.2.11.4.2: 1，15.2.4.2.11.4.3: 1］。この結果は平均 eGFR 値の経時推移の結果と一致しており，

Proprietary confidential information © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

腎疾患の進行が遅い患者と早い患者を含む患者集団全体で，エンパグリフロジンの投与により腎機能が保護されていることが示された。

網膜症に関連した評価項目

「網膜光凝固の開始」，「硝子体出血」，及び「糖尿病関連の失明」の評価項目については，いずれもイベント数が少なく（<5/1000 pt-yrs），有意な群間差は認められなかった［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.2.4.2.1: 1，15.2.4.2.2: 1，15.2.4.2.3: 1］。

vi) その他の有効性評価項目

その他の有効性評価項目である HbA1c，FPG，体重，SBP，及び DBP について，ITT 解析の原則に従って，治験薬の投与中止後及び救援治療開始後のデータを含むすべての利用可能なデータ（OC-AD）を用いて解析したとき，エンパグリフロジン群でプラセボ群に比べてわずかな減少が認められた。

表 1.2: 20 MMRM による HbA1c，FPG，体重，SBP，及び DBP のベースラインからの変化量－TS[1)]（OC-AD）

	N analysed for the time point	Baseline [2)], mean (SE)	Change from baseline, adjusted mean (SE)	Comparison to placebo, adjusted mean (95% CI)
HbA_{1c} [%] at Week 94 [1)]				
Placebo	1967	8.08 (0.02)	−0.08 (0.02)	--
Empa 10 mg	2058	8.08 (0.02)	−0.50 (0.02)	−0.42 (−0.48, −0.36)
Empa 25 mg	2044	8.07 (0.02)	−0.55 (0.02)	−0.47 (−0.54, −0.41)
FPG [mg/dL] at Week 94				
Placebo	1934	153.45 (0.91)	8.14 (0.98)	--
Empa 10 mg	2030	153.23 (0.91)	−9.11 (0.96)	−17.25 (−19.93, −14.57)
Empa 25 mg	2030	151.81 (0.90)	−12.70 (0.96)	−20.84 (−23.53, −18.16)
Body weight [kg] at Week 52				
Placebo	2138	86.68 (0.40)	−0.34 (0.09)	--
Empa 10 mg	2174	85.97 (0.39)	−2.07 (0.09)	−1.72 (−1.97, −1.48)
Empa 25 mg	2178	86.53 (0.40)	−2.51 (0.09)	−2.17 (−2.41, −1.93)
SBP [mmHg] at Week 94				
Placebo	1974	135.79 (0.36)	−0.52 (0.32)	--
Empa 10 mg	2072	134.91 (0.35)	−3.51 (0.32)	−2.99 (−3.87, −2.11)
Empa 25 mg	2066	135.65 (0.35)	−3.64 (0.32)	−3.12 (−4.00, −2.24)
DBP [mmHg] at Week 94				
Placebo	1974	76.83 (0.21)	−1.12 (0.18)	--
Empa 10 mg	2072	76.60 (0.20)	−2.00 (0.18)	−0.89 (−1.39, −0.39)
Empa 25 mg	2066	76.68 (0.20)	−2.13 (0.18)	−1.01 (−1.51, −0.51)

1) HbA1c の解析では，TS の代わりに FAS を対象とした。
2) 各パラメータの解析に含められたすべての患者のベースライン
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.2.4.3.1.3: 1，15.2.4.3.2.3: 1，15.2.4.3.3.3: 1，15.2.4.3.5.3: 1，15.2.4.3.6.3: 1

Proprietary confidential information © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

vii）有効性のサブグループ解析

あらかじめ規定した背景因子別のサブグループ解析は，3-point MACE，4-point MACE，「心血管死」，「心筋梗塞（致死性／非致死性）」，「脳卒中（致死性／非致死性）」，「全死因死亡」，「入院を要する心不全」，「入院を要する心不全又は心血管死」，及び「腎症の新規発現又は悪化（複合評価項目）」について行った。サブグループ解析の結果の概要は，各評価項目の項に記載した。

本項では，eGFR が継続的に 45 mL/min/1.73m^2 未満に低下した患者へのエンパグリフロジンの使用が添付文書で推奨されていないことを考慮して，慢性腎臓病（CKD）ステージ 3A（eGFR 45～60 mL/min/1.73 m^2 と定義）及び CKD ステージ 3B（30～45 mL/min/1.73 m^2 と定義）の部分集団の解析結果について詳述する。

心血管及び腎症に関連した評価項目は，eGFR ≥90 mL/min/1.73m^2，60～<90 mL/min/1.73m^2，45～<60 mL/min/1.73m^2，及び<45 mL/min/1.73m^2 のカテゴリーで解析した。ベースラインの eGFR が CKD 3A のカテゴリー（45～60 mL/min/1.73m^2）の患者は計 1249 名であった。ベースライン eGFR が 45 mL/min/1.73m^2 未満の患者は計 570 名であり，このうち 543 名は 30～45 mL/min/1.73m^2 であった。スクリーニング時の eGFR 値が 30 mL/min/1.73m^2 未満は除外基準として設定されていたが，27 名の患者では，スクリーニングの約 3 週間後に測定されたベースライン時の eGFR 値が 30 mL/min/1.73m^2 未満であった。Cox 回帰分析では保守的なアプローチとして，これら 27 名の患者をベースラインの eGFR 値が 30～45 mL/min/1.73m^2 の患者と統合して解析した。

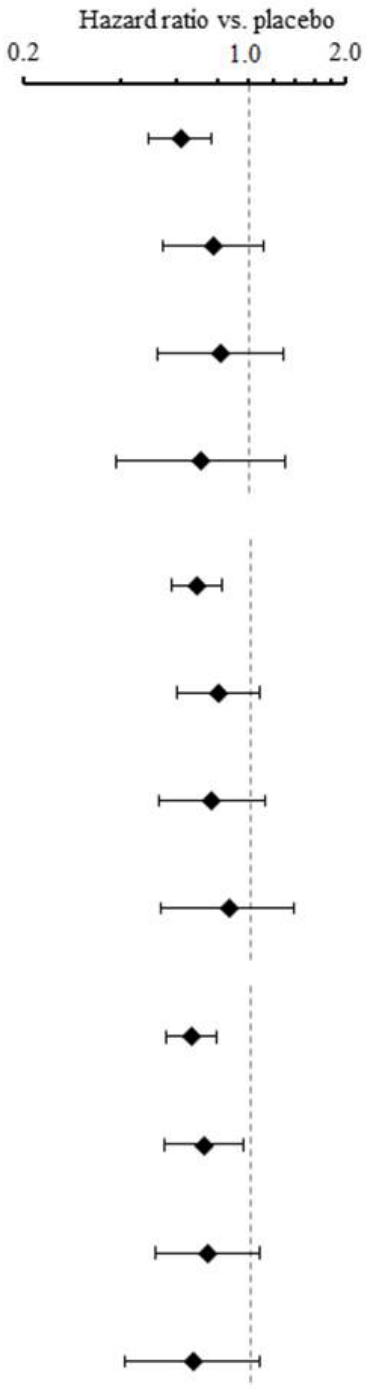
CKD ステージ 3A 及び 3B 患者の心血管評価項目

心血管に関連した 8 つの評価項目（3-point MACE，4-point MACE，「心血管死」，「心筋梗塞」，「脳卒中」，「全死因死亡」，「入院を要する心不全」，「入院を要する心不全又は心血管死」について，eGFR カテゴリー別のサブグループ解析を行った結果，すべての項目について，eGFR カテゴリー間で問題となるような効果の違いはみられず，投与群×部分集団の交互作用項の p 値は有意ではなかった（>0.05）。CKD ステージ 3A 又は 3B 患者のハザード比の点推定値は，全体集団の点推定値と非常に類似して，同じ傾向を示しており，死亡と心不全関連の評価項目でエンパグリフロジンがプラセボより有益であることが示された（表 1.2: 21）［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.2.1.3.7.1: 1，15.2.1.3.7.2: 1，15.2.2.3.7.1: 1，15.2.2.3.7.2: 1，Appendix 16.1.9.2_Table 7.4.1.22.11.3，7.4.1.22.12.3，7.4.1.24.11.3，7.4.1.24.12.3，7.4.1.26.11.3，7.4.1.26.12.3］。

Proprietary confidential information © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.2: 21　ベースラインの eGFR <60 mL/min/1.73m^2 の部分集団及び全体集団での心血管死，全死因死亡，及び心不全関連評価項目の要約－TS

Treatment	Patients with event, n (%)	Incidence /1000 p-y	Comparison vs. placebo HR	95% CI		Nominal p-value
CV death, all patients						
Placebo	137 (5.9)	20.2	--	--	--	--
All empa	172 (3.7)	12.4	0.62	0.49	0.77	<0.0001
Patients with eGFR <60 mL/min/1.73m^2						
Placebo	48 (7.9)	27.2	--	--	--	--
All empa	75 (6.2)	21.1	0.78	0.54	1.12	0.1831
Patients with CKD 3A (eGFR 45 to <60 mL/min/1.73m^2)						
Placebo	30 (7.2)	24.5	--	--	--	--
All empa	49 (5.9)	19.8	0.82	0.52	1.29	0.3950
Patients with eGFR <45 mL/min/1.73m^2						
Placebo	18 (9.5)	33.2	--	--	--	--
All empa	26 (6.8)	24.0	0.71	0.39	1.30	0.2719
All-cause mortality, all patients						
Placebo	194 (8.3)	28.6	--	--	--	--
All empa	269 (5.7)	19.4	0.68	0.57	0.82	<0.0001
Patients with eGFR <60 mL/min/1.73m^2						
Placebo	72 (11.9)	40.8	--	--	--	--
All empa	115 (9.5)	32.3	0.80	0.59	1.07	0.1345
Patients with CKD 3A (eGFR 45 to <60 mL/min/1.73m^2)						
Placebo	45 (10.8)	36.8	--	--	--	--
All empa	68 (8.2)	27.5	0.76	0.52	1.11	0.1543
Patients with eGFR <45 mL/min/1.73m^2						
Placebo	27 (14.3)	49.7	--	--	--	--
All empa	47 (12.3)	43.3	0.86	0.53	1.37	0.5183
Heart failure requiring hospitalisation or CV death (excluding fatal stroke), all patients						
Placebo	198 (8.5)	30.1	--	--	--	--
All empa	265 (5.7)	19.7	0.66	0.55	0.79	<0.0001
Patients with eGFR <60 mL/min/1.73m^2						
Placebo	77 (12.7)	46.0	--	--	--	--
All empa	112 (9.2)	32.6	0.72	0.54	0.96	0.0237
Patients with CKD 3A (eGFR 45 to <60 mL/min/1.73m^2)						
Placebo	48 (11.5)	41.1	--	--	--	--
All empa	71 (8.5)	29.7	0.74	0.51	1.07	0.1079
Patients with eGFR <45 mL/min/1.73m^2						
Placebo	29 (15.3)	57.3	--	--	--	--
All empa	41 (10.8)	39.1	0.67	0.41	1.07	0.0953



eGFR <60 mL/min/1.73m^2 のカテゴリーの解析患者数：プラセボ群 607 名，エンパグリフロジン統合群 1212 名
eGFR 45～<60 mL/min/1.73m^2 のカテゴリーの解析患者数：プラセボ群 418 名，エンパグリフロジン統合群 831 名
eGFR <45 mL/min/1.73m^2 のカテゴリーの解析患者数：プラセボ群 189 名，エンパグリフロジン統合群 381 名
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.2.4.1.1: 1，15.2.4.1.5: 1，15.2.4.1.10: 1，Appendix 16.1.9.2_Table 7.4.1.16.11.3，7.4.1.16.12.3，7.4.1.20.11.3，7.4.1.20.12.3，7.4.1.18.11.3，7.4.1.18.12.3

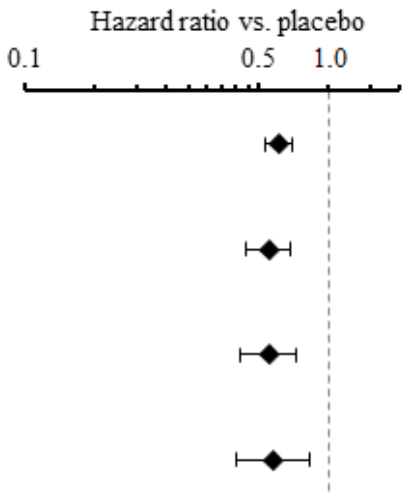
Proprietary confidential information © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

CKD ステージ 3A 及び 3B 患者の腎症の新規発現又は悪化

「腎症の新規発現又は悪化（複合評価項目）」について，eGFR カテゴリー間で問題となるような効果の違いは認められず，投与群×部分集団の交互作用項の p 値は有意ではなかった（>0.05）。CKD ステージ 3A 又は 3B 患者のハザード比の点推定値は，全体集団の点推定値と非常に類似しており，サンプルサイズが小さいにもかかわらず，プラセボに対するエンパグリフロジンの有益性は統計学的に有意であった（表 1.2: 22）。

表 1.2: 22　ベースラインの eGFR <60 mL/min/1.73m^2 の部分集団での腎症の新規発現又は悪化ーTS

Treatment	Patients with event, n (%)	Incidence /1000 p-y	Comparison vs. placebo			
			HR	95% CI		Nominal p-value
All patients						
Placebo	388 (18.8)	76.0	--	--	--	--
All empa	525 (12.7)	47.8	0.61	0.53	0.70	<0.0001
Patients with eGFR <60 mL/min/1.73m^2						
Placebo	151 (30.4)	135.2	--	--	--	--
All empa	192 (19.5)	76.8	0.55	0.44	0.68	<0.0001
Patients with CKD 3A (eGFR 45 to <60 mL/min/1.73m^2)						
Placebo	93 (27.3)	119.8	--	--	--	--
All empa	127 (18.0)	68.7	0.55	0.42	0.72	<0.0001
Patients with eGFR <45 mL/min/1.73m^2						
Placebo	58 (37.2)	170.6	--	--	--	--
All empa	65 (23.6)	99.4	0.58	0.40	0.82	0.0022



eGFR <60 mL/min/1.73m^2 のカテゴリーの解析患者数：プラセボ群 497 名，エンパグリフロジン統合群 983 名
eGFR 45～<60 mL/min/1.73m^2 のカテゴリーの解析患者数：プラセボ群 341 名，エンパグリフロジン統合群 707 名
eGFR <45 mL/min/1.73m^2 のカテゴリーの解析患者数：プラセボ群 156 名，エンパグリフロジン統合群 276 名
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.2.4.2.4: 1，Appendix 16.1.9.2_Table 7.4.2.15.11.3, 7.4.2.15.12.3

(3) 安全性

特に指定のない限り，安全性データは投与中止までの治験薬の投与期間+7 日間のデータを示した。

a)　曝露状況

治験薬の曝露状況を表 1.2: 23 に示した。

治験薬は，治験担当医師の判断により，一時的に休薬したり，再開したりすることができた。治験薬の曝露期間（一時的な休薬期間を含む）の中央値は，いずれの投与群でも約 2.6 年であった。投与群あたりの総曝露期間は約 6000 年であった。大多数の患者（約 90%）が少なくとも 52 週間治験薬の投与を受け，約 75%の患者は 104 週以上治験薬の投与を受けた。

Proprietary confidential information © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.2: 23 ランダム化割付けされた治験薬の曝露状況－TS

	Placebo	Empa 10 mg	Empa 25 mg	All empa
Treated patients, N (%)	2333 (100.0)	2345 (100.0)	2342 (100.0)	4687 (100.0)
Exposure categories, N (%)				
≥12 weeks	2262 (97.0)	2263 (96.5)	2251 (96.1)	4514 (96.3)
≥26 weeks	2196 (94.1)	2220 (94.7)	2195 (93.7)	4415 (94.2)
≥52 weeks	2076 (89.0)	2121 (90.4)	2111 (90.1)	4232 (90.3)
≥78 weeks	1947 (83.5)	2023 (86.3)	2026 (86.5)	4049 (86.4)
≥104 weeks	1656 (71.0)	1750 (74.6)	1756 (75.0)	3506 (74.8)
≥156 weeks	909 (39.0)	970 (41.4)	998 (42.6)	1968 (42.0)
≥208 weeks	16 (0.7)	22 (0.9)	33 (1.4)	55 (1.2)
≥260 weeks	0	0	0	0
Exposure [years]				
Mean (SD)	2.46 (1.03)	2.55 (1.02)	2.56 (1.04)	2.56 (1.03)
Median	2.57	2.61	2.61	2.61
Total exposure [years]	5747.0	5973.3	6006.6	11979.9

曝露期間は，治験薬の最後の投与日−治験薬の最初の投与日+1 日として算出した。治験薬の休薬期間は考慮しなかった。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 10.5: 2

b) 有害事象

有害事象の発現状況の要約を表 1.2: 24 に示した。

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（以降，エンパグリフロジン投与群と記載する）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，3 投与群間で発現率に不均衡は認められなかった。

Proprietary confidential information © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.2: 24　　有害事象の要約－TS

	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 AE	2139 (91.7)	178.67	2112 (90.1)	150.34	2118 (90.4)	148.36
Patients with severe AEs [1)]	592 (25.4)	NA	536 (22.9)	NA	564 (24.1)	NA
Patients with investigator-defined drug-related AEs	549 (23.5)	11.33	666 (28.4)	14.15	643 (27.5)	13.38
Patients with AEs leading to discontinuation of study medication [2)]	453 (19.4)	8.26	416 (17.7)	7.28	397 (17.0)	6.89
Patients with serious AEs [3)]	988 (42.3)	22.34	876 (37.4)	18.20	913 (39.0)	19.39
Fatal	119 (5.1)	2.06	97 (4.1)	1.61	79 (3.4)	1.31
Immediately life-threatening	44 (1.9)	0.77	53 (2.3)	0.89	60 (2.6)	1.00
Disabling/incapacitating	24 (1.0)	NA	18 (0.8)	NA	22 (0.9)	NA
Requiring hospitalisation	852 (36.5)	NA	751 (32.0)	NA	818 (34.9)	NA
Prolonging hospitalisation	74 (3.2)	NA	52 (2.2)	NA	67 (2.9)	NA
Congenital abnormality	0 (0.0)	NA	0 (0.0)	NA	0 (0.0)	NA
Other	173 (7.4)	NA	151 (6.4)	NA	147 (6.3)	NA

NA：解析せず
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)　記録された最も悪い有害事象の程度。
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 12.1.1: 1

c)　比較的よくみられた有害事象

いずれかの投与群で発現割合が 5%を超える有害事象（基本語）の器官別大分類別集計を表 1.2: 25 に示した。

後述する性器感染を除いて，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［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.3.1.1: 3］。

基本語で，最もよくみられた有害事象（発現割合>5%）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）より高い発現率で報告された。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 © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.2: 25 いずれかの投与群で発現割合が 5%を超える有害事象（基本語）の頻度順，器官別大分類別発現率－TS

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)	
Overall incidence	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 © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.2: 25 いずれかの投与群で発現割合が 5%を超える有害事象（基本語）の頻度順，器官別大分類別発現率－TS（続き）

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
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

MedDRA version：18.0
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 12.1.2.1: 1

発現頻度が比較的低い有害事象（発現割合≤5%）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）の基本語については，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［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.3.1.1: 2］。

d) 治験薬と因果関係ありと判定された有害事象

いずれかの投与群で発現割合が 0.5%以上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（基本語）の器官別大分類別集計を表 1.2: 26 に示した。

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の 2 用量群でプラセボ群より高かった。これは主に，器官別大分類「生殖系および乳房障害」，「腎および尿路障害」，及び「臨床検査」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，投与群間の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，外陰腟そう痒症，陰部そう痒症，体重減少，頻尿，及び多尿の発現率はエンパグリフロジンの 2 用量群でプラセボ群より高かった。

Proprietary confidential information © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.2: 26 いずれかの投与群で発現割合が0.5%以上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（基本語）の頻度順，器官別大分類別発現率－TS

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)	
Overall incidence	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 © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.2: 26 いずれかの投与群で発現割合が0.5%以上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（基本語）の頻度順，器官別大分類別発現率－TS（続き）

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
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

MedDRA version：18.0
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 12.1.2.3: 1

e) 治験薬の投与中止に至った有害事象

いずれかの投与群で発現割合が 0.5%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語）の器官別大分類別集計を表 1.2: 27 に示した。

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，心筋梗塞と急性心筋梗塞であり，発現率は投与群間で同程度であった。

Proprietary confidential information © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.2: 27　いずれかの投与群で発現割合が0.5%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語）の頻度順，器官別大分類別発現率－TS

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)	
Overall incidence	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

MedDRA version：18.0
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 12.1.2.2: 1

f)　死亡及びその他の重篤な有害事象

いずれかの投与群で発現割合が 0.2%以上の死亡に至った有害事象（基本語）の器官別大分類別集計を表 1.2: 28 に，いずれかの投与群で発現割合が 1.0%以上の重篤な有害事象（基本語）の器官別大分類別集計を表 1.2: 29 に示した。

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の 2 用量群でプラセボ群より低かった。基本語で最もよくみられた死亡に至った有害事象は，心筋梗塞と心停止であった。心停止，急性心筋梗塞，及び心不全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 1.2: 28）。本試験では，他の有害事象の解析と同様に，死亡に至った有害事象の解析は，治験薬投与中止後 7 日間のフォローアップ期間に基づいているため，死亡に至った有害事象を発現した患者数は全死因死亡の患者数（個々の患者の治験終了までのフォローアップ期間に基づく）

Proprietary confidential information © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

とは異なっている。それにもかかわらず，いずれの解析方法でも，エンパグリフロジン投与群でプラセボ群に比べて死亡の減少が認められた。

重篤な有害事象（死亡に至った及び至らなかった有害事象を含む）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わずかに低かった。これは主に重篤な「心臓障害」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よるものであった。基本語では，多くの重篤な有害事象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（不安定狭心症，心不全，冠動脈疾患，心不全うっ血，心筋虚血，徐脈，心停止，肺炎）。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事象は，尿路性敗血症，脳血管発作などであった（表 1.2: 29，［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.3.1.1: 7］）。

Proprietary confidential information © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.2: 28 いずれかの投与群で発現割合が 0.2%以上の死亡に至った有害事象（基本語）の頻度順，器官別大分類別発現率－TS

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)	
Overall incidence	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	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	0	0

MedDRA version：18.0
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 12.2.1: 1

Proprietary confidential information © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.2: 29 いずれかの投与群で発現割合が 1.0%以上の重篤な有害事象（基本語）の頻度順，器官別大分類別発現率－TS

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)	
Overall incidence	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

MedDRA version：18.0
引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 12.2.2: 1

Proprietary confidential information © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

g)　特に注目すべき有害事象（AESI）

AESI の発現状況の要約を表 1.2: 30 に示した。

「骨折（BIcMQ）」，「体液量減少（BIcMQ）」，「悪性腫瘍（BIcMQ）」，「過敏症（SMQ）」，「静脈塞栓及び血栓性有害事象（SMQ）」，「糖尿病性ケトアシドーシス（BIcMQ）」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 hypoglycaemic AE）の発現割合は，患者が介助を必要とした低血糖事象の発現割合も含め，投与群間で同程度であった。

有効性の項で記載した腎症に関連する評価項目の結果と一致して，「腎機能低下（狭域 SMQ）」の発現率は，エンパグリフロジンの 2 用量群でプラセボ群より低かった。注目すべき点として，基本語の急性腎障害の発現率はエンパグリフロジン投与群（10 mg 群 : 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で低かった（10 mg 群 : 0.38 /100 pt-yrs，25 mg 群 : 0.52 /100 pt-yrs，プラセボ群 : 0.73 /100 pt-yrs）［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 12.1.3.2: 1］。

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でプラセボ群よりわずかに低かった。重篤な肝障害の発現率は全体的に低かった。肝酵素値が上昇した患者の発現頻度は，エンパグリフロジン投与群でプラセボ群より高かった。肝障害に関連する有害事象及び肝酵素値上昇（5×ULN 以上）は，独立した外部判定委員会で判定された。「関連の可能性あり」と判定された肝障害の 3 名（10 mg 群 : 2 名，25 mg 群 : 1 名）を除くすべての症例は「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，他の重要な肝障害，肝不全，又は死亡に至った肝障害はすべて治験薬と「関連なし」と考えられた。生化学的 Hy's law の基準を満たした患者は計 5 名（エンパグリフロジン 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］。

「尿路感染（BIcMQ）」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。「複雑性尿路感染（complicated UTI）」全体（表 1.2: 30 参照）及び「腎盂腎炎（sub-BIcMQ）」（10 mg 群 : 0.25 /100 pt-years，25 mg 群 : 0.33 /100 pt-yrs，プラセボ群 : 0.38 /100 pt-yrs）の発現率も同程度であった。中止に至った尿路感染の発現率は，エンパグリフロジンの 2 用量群でプラセボ群よりわずかに高かった（表 1.2: 30 参照）。尿路性敗血症は，頻度は低いものの，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（10 mg 群 : 0.10 /100 pt-yrs, 25 mg 群 : 0.18 /100 pt-yrs, プラセボ群 : 0.05 /100 pt-yrs）［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 12.1.3.4: 1］。

「性器感染（BIcMQ）」の発現率はエンパグリフロジンの 2 用量群でプラセボ群より高かったが，重篤な性器感染の発現率は低く，エンパグリフロジンの 2 用量群とプラセボ群で同程度であった。

規制当局の助言により，本試験では乳癌，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。特に注目すべき悪性腫瘍の各タイプについて，その発現割合はすべての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 © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.2: 30 特に注目すべき有害事象（AESI）の発現状況の要約－TS

AESI	Placebo		Empa 10 mg		Empa 25 mg	
Category of event	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)	
Decreased renal function (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 (SMQ)	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
AEs to end of 30-day FU	108 (4.6)	1.87	82 (3.5)	1.36	91 (3.9)	1.50
SAEs to end of 30-day FU	5 (0.2)	0.08	10 (0.4)	0.16	10 (0.4)	0.16
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 UTI [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 (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 (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	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	0	2 (0.1)	0.03	0	0
Serious	0	0	3 (0.1)	0.05	1 (<0.1)	0.02

1） 入院又は入院の延長を要する。
2） ベーリンガーインゲルハイム社（BI）でカスタマイズした MedDRA 検索式（BIcMQ）尿路感染（重篤のみ），BIcMQ 腎盂腎炎のサブカテゴリー（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） 血糖値が≤70 mg/dL であるか，又は他者による介助を必要とするすべての事象
4） 治験終了までに認められたすべての事象が含まれた。
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

Proprietary confidential information © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

引用元：CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.3.1.4: 4，15.3.1.6: 1～2，15.3.1.6: 4～5，15.3.1.8: 1，15.3.1.8: 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

h)　臨床検査，バイタルサイン，身体所見及び 12 誘導心電図

エンパグリフロジン投与群では，プラセボ群に比べてヘモグロビン，ヘマトクリット，赤血球数（RBC）の中央値が増加した。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_Table 12.3.1: 1］。

ヘモグロビン　　プラセボ群：−0.1 g/dL，10 mg 群：+0.8 g/dL，25 mg 群：+0.9 g/dL

ヘマトクリット　　プラセボ群：+1.3%，10 mg 群：+5.2%，25 mg 群：+5.2%

RBC　　プラセボ群：+0.1 $\times 10^6$/μL，10 mg 群：+0.4 $\times 10^6$/μL，25 mg 群：+0.4 $\times 10^6$/μL

なお，静脈塞栓及び血栓の有害事象の発現率は投与群間で同程度であった（表 1.2: 30）。

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，又は重炭酸塩）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］。

血清脂質の用量依存的な増加は，これまでに実施されたエンパグリフロジンの臨床試験の結果と一致していた。OC と OC-AD の解析でいずれも，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，HDL コレステロール，LDL コレステロール，及び非 HDL コレステロールの用量依存的な増加がわずかに認められた［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 12.3.4: 1］。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 コレステロール値については，ベースラインから治験薬投与中の最後の測定値までエンパグリフロジンの 2 用量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かったが，治験薬投与中の最後の測定からフォローアップ期間終了時まででは，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［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 12.3.4: 2］。

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。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 12.3.5: 1，15.3.2.1: 1］。

腎機能パラメータ（eGFR，UACR）については，有効性の「微小血管の評価項目」の項に記載した。

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 © 2022 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

その他の安全性パラメータ

心拍数の MMRM 解析では，エンパグリフロジン投与群でプラセボ群に比べて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_Table 15.3.3.2.1: 1］。

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とプラセボ群で同程度であった（10 mg 群：1.2%，25 mg 群：1.6%，プラセボ群：1.9%）［CTD 5.3.5.1-02_1245-0025 試験_c02695839_Table 15.3.3.3: 1］。

(4) まとめ

標準治療を受けている心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者を対象として実施した本試験で，エンパグリフロジンは心血管死，非致死性心筋梗塞，又は非致死性脳卒中のいずれかの初回発現までの期間の複合評価項目で，プラセボより有意にリスクを減少させた。投与群間の差は，心血管死のイベント発現リスクに起因するものであり，心筋梗塞や脳卒中の発現リスクについては，投与群間に有意差はなかった。エンパグリフロジンはプラセボと比較して，「全死因死亡」，「入院を要する心不全」，並びに，「入院を要する心不全又は心血管死」を有意に減少させた。さらに，エンパグリフロジンはプラセボと比較して，「腎症の新規発現又は悪化（複合評価項目）」のリスクを有意に減少させた。心血管系の評価項目と腎症に関連する評価項目の結果は，エンパグリフロジンの 2 用量群間で一貫していた。

過去に実施された臨床試験で観察されたように，エンパグリフロジン投与群ではプラセボ群より性器感染の発現が多かった。頻度は低いものの，エンパグリフロジン投与群ではプラセボ群より尿路性敗血症が多く報告された。しかし，「尿路感染」全体，「複雑性尿路感染」全体，腎盂腎炎のいずれでも，発現率の増加は認められなかった。エンパグリフロジンの 2 つの用量はいずれも忍容性が全般に良好であり，本試験で認められた安全性プロファイルは，本剤の既知のプロファイルと一致していた。ベネフィット・リスク評価は，本試験の対象とした全患者集団（ベースラインの eGFR が 30～<45 mL/min/1.73m^2 の患者を含む）で肯定的であった。