

2017年11月21日

プレスリリース

報道関係 各位

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
日本イーライリリー株式会社

ジャディアンス®投与により、 末梢動脈疾患を合併した成人 2 型糖尿病患者の心血管死のリスクを減少

この資料は、ドイツ ベーリンガーインゲルハイムと米国 イーライリリー・アンド・カンパニーが 2017 年 11 月 13 日(アメリカ 東部標準時間)に発表したプレスリリースを日本語に翻訳したもので、日本の法規制などの観点から一部、削除、改変または追記している部分があります。この資料の内容および解釈についてはオリジナルが優先することをご了承ください。なお、日本におけるジャディアンス®錠の効能・効果は 2 型糖尿病であり、心血管死および腎疾患のリスク減少に関連する効能・効果は取得していません。

- エンパグリフロジン(製品名:ジャディアンス®)は、末梢動脈疾患を合併した 2 型糖尿病患者において、プラセボと比較して心血管死のリスクを 43%低下させました¹。
- 切断のリスクが高い患者集団において、エンパグリフロジンをを用いた治療により、下肢切断のリスクは上昇しませんでした¹。

2017 年 11 月 13 日 ドイツ/インゲルハイム、米国/インディアナポリス

末梢動脈疾患を合併した成人 2 型糖尿病患者において、標準治療にエンパグリフロジンを上乗せ投与した結果、プラセボ群と比較して、心血管死のリスクが減少することが新たに示されました。EMPA-REG OUTCOME®試験の事後解析に基づいたこれらの結果は、米国カリフォルニア州アナハイムで開催されたアメリカ心臓協会(AHA)2017 において、ベーリンガーインゲルハイムとイーライリリー・アンド・カンパニー(NYSE:LLY)により発表され、同時に AHA の学会誌である Circulation のオンライン版にも掲載されました¹。

セント・マイケル病院の心臓外科医でトロント大学教授のサボド・ベルマ医学博士は次のように述べています。「2 型糖尿病における心血管合併症として最も一般的な疾患の 1 つである末梢動脈疾患では、心血管死のリスクが高まります。末梢動脈疾患を合併している 2 型糖尿病患者さんの心血管関連のアウトカムを改善できる治療選択肢が早急に求められています。」

50 歳以上の糖尿病患者の約 3 人に 1 人が、脂肪性沈着物の蓄積により、通常、上下肢に繋がる動脈が狭くなる末梢動脈疾患を抱えています²。末梢動脈疾患は、高度に血流が制限されると四肢の障害を惹起し致命的な状況に至ることに加えて、生命活動に必須な心臓、腎臓、脳などの臓器の傷害と関連しています³。この末梢動脈疾患について適切に管理しなければ、上下肢の切断、さらには入院、身体障害、死亡に至る可能性があります⁴。

EMPA-REG OUTCOME®試験では、その開始時点において、被験者 7,000 名以上のうち 21%に末梢動脈疾患の既往がありました。この患者集団の解析により、標準治療に上乗せしたエンパグリフロジン群では、プラセボ群と比較して以下の事実が示されました。

- 心血管死のリスクは 43%減少した
- 総死亡は 38%減少、心不全による入院は 44%減少した
- 心血管死、非致死的心筋梗塞または非致死の脳卒中の主要複合評価項目のリスクは 16%減少した
- 腎症の悪化もしくは初回発現の複合評価項目は 46%減少した

- 末梢動脈疾患を合併する患者さんにおける心血管および腎臓への影響は、EMPA-REG OUTCOME[®]試験における全体集団の結果と一致していた

副作用および重篤な副作用の発生率は、ベースライン時の末梢動脈疾患の有無に関わらず、成人患者においてエンパグリフロジン群とプラセボ群で同等でした。末梢動脈疾患を有する患者において、下肢切断率はエンパグリフロジン投与群で5.5%、プラセボ投与群で6.3%でした。末梢動脈疾患のない患者では、下肢切断率はエンパグリフロジン投与群で0.9%、プラセボ投与群で0.7%でした。

ベーリンガーインゲルハイムのコーポレート・シニア・バイスプレジデント、心血管代謝領域部長ジョージ・ヴァン・フォーゼン医師は次のように述べています。「EMPA-REG OUTCOME[®]試験における継続中のサブグループ解析により、エンパグリフロジンが2型糖尿病患者さんとその合併症にどのように役立つか、理解を深めています。今回、AHAで発表され、また論文掲載されたデータは、エンパグリフロジンが2型糖尿病と末梢動脈疾患を合併している非常に心血管リスクの高い患者集団において、心血管死および腎疾患のリスクを減少することを示しています。」

参考情報

糖尿病と心血管疾患について

糖尿病患者は全世界で4億1,500万人以上、そのうち1億9,300万人は未診断であると推定されています⁵。また、糖尿病患者は2040年までに6億4,200万人に増加すると予測されています⁵。2型糖尿病は最も頻度の高い病型であり、高所得国では糖尿病症例の最大91%を占めています⁵。糖尿病は、身体がインスリンというホルモンを適切に産生したり、使用したりできない場合に起こる慢性疾患です⁵。

糖尿病は高血糖、高血圧、および肥満などを伴うため、心血管疾患は糖尿病の主要な合併症であるとともに、糖尿病と関連する主要な死亡原因です^{6,7}。糖尿病患者は、糖尿病に罹患していない人と比較して、心血管疾患を発生するリスクは2~4倍です⁷。2015年には糖尿病によって全世界で500万人が死亡し、心血管疾患が主要な原因でした^{5,7}。全世界の2型糖尿病患者の死亡のうち約50%は心血管疾患が原因です^{8,9}。

60歳で糖尿病の既往があると、糖尿病でない人と比較して余命が6年も短くなります。60歳で糖尿病と心臓発作または脳卒中の既往があると、これらが無い人と比較して余命が12年も短くなります¹⁰。

エンパグリフロジンについて

エンパグリフロジン(ジャディアンス[®])は、1日1回経口投与の選択性の高いナトリウム依存性グルコース共輸送担体(SGLT2)阻害剤であり、欧州および米国をはじめ、世界各国で成人2型糖尿病患者の治療薬として承認されています。2型糖尿病で高血糖の患者さんに対してエンパグリフロジンでSGLT2を阻害することで、過剰な糖を尿中に排出させます。さらに、エンパグリフロジンの投与により塩分(ナトリウム)を体外に排出させ、循環血漿量を低下させます。エンパグリフロジンの投与による糖尿、ナトリウム利尿および浸透圧利尿が心血管疾患の転帰改善に寄与すると考えられます⁵。エンパグリフロジンは1型糖尿病患者および糖尿病性ケトアシドーシス(血中または尿中のケトン体が増加)の患者には使用できません。

EMPA-REG OUTCOME^{®4}について

EMPA-REG OUTCOME[®]試験は、世界42カ国、7,000人以上の心血管疾患の既往歴を有する2型糖尿病の患者を対象とした長期多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験です。

本試験では、標準治療にジャディアンス[®](10 mgまたは25 mg、1日1回投与)を上乗せした場合の効果について、標準治療にプラセボを上乗せした場合と比較して評価しました。標準治療は、他の糖尿病治療薬および心血管治療薬(血圧やコレステロールの治療薬を含む)でした。本試験の主要評価項目は、心血管死、非致死的心筋梗塞または非致死的大脑卒中のいずれかの初回発現までの時間と定義されました。

中央値 3.1 年の観察期間において、ジャディアンス®は、プラセボと比較すると、心血管死、非致死的心筋梗塞、または非致死的心筋梗塞または非致死の脳卒中のリスクを 14%有意に低下させました。心血管死のリスクは、プラセボと比較して 38%低下し、非致死的心筋梗塞または非致死の脳卒中のリスクに有意差は認められませんでした。

EMPA-REG OUTCOME®試験におけるジャディアンス®の全般的な安全性プロファイルは、過去に実施された試験と一致していました。

ベーリンガーインゲルハイムとイーライリリー・アンド・カンパニーの提携について

2011 年 1 月、ベーリンガーインゲルハイムとイーライリリー・アンド・カンパニーは、糖尿病領域におけるアライアンスを結び、同領域において大型製品に成長することが期待される治療薬候補化合物を中心に協働していくことを発表しました。同アライアンスは、ベーリンガーインゲルハイムが持つ研究開発主導型イノベーションの確かな実績とイーライリリー・アンド・カンパニーが持つ糖尿病領域での革新的な研究、経験、先駆的実績を合わせ、世界的製薬企業である両社の強みを最大限に活用するものです。この提携によって両社は、糖尿病患者ケアへのコミットメントを示し、患者のニーズに応えるべく協力しています。

ベーリンガーインゲルハイムについて

研究開発主導型の製薬企業ベーリンガーインゲルハイムは、130 年以上にわたり、医療用医薬品と動物用医薬品において革新的な医薬品を提供してきました。ベーリンガーインゲルハイムは世界におけるトップ 20 製薬企業の 1 つで、株式を公開しない独立した企業形態を維持しています。約 50,000 人の社員が、医療用医薬品、アニマルヘルスおよびバイオ医薬品の受託製造の 3 つの事業分野において、革新的な製品開発を通じた価値の創出に日々取り組んでいます。2016 年度、ベーリンガーインゲルハイムは 159 億ユーロ(1 兆 9,133 億円)の売上高を達成しました。30 億ユーロを超える研究開発費は売上の 19.6%に相当します。

ベーリンガーインゲルハイムにとって社会的責任を負うのは当然のことです。「Making More Health(人々のより良い健康の実現を目指して)」などの社会的なプロジェクトへの関与はそのためです。ベーリンガーインゲルハイムは社員の多様性を促し、社員の様々な経験やスキルの活用を積極的に進めています。また、環境保護と持続可能な社会の実現に向けて全力を尽くしています。

なお、ベーリンガーインゲルハイム はフランスに本社を置くサノフィ社と戦略的事業交換を行い、2017 年 1 月のクロージングを以て、ベーリンガーインゲルハイムのコンシューマーヘルスケア(CHC)事業をサノフィへ譲渡し、サノフィの動物用医薬品事業であるメリアルを取得しました。

日本では日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社が医療用医薬品ビジネス、ベーリンガーインゲルハイム ベトメディカ ジャパン株式会社とメリアル・ジャパン株式会社が動物用医薬品ビジネス、そしてベーリンガーインゲルハイム製薬株式会社が医療用医薬品製造を担っており、ベーリンガーインゲルハイム ジャパン株式会社が上記 4 つの事業会社にサービスを提供しています。

イーライリリー・アンド・カンパニーの糖尿病事業について

イーライリリー・アンド・カンパニーは 1923 年に世界で初めてインスリン製剤を開発して以来、糖尿病ケアの分野において常に世界をリードしてきました。現在も、糖尿病をもつ人々やケアを行う人々の様々なニーズに応えることで、この伝統を築いています。研究開発や事業提携、拡大し続ける幅広い医薬品ポートフォリオ、そして、医薬品からサポートプログラムをはじめとする実質的なソリューションを提供し続けることを通じて、世界中の糖尿病をもつ人々の生活の改善に努めます。詳細はウェブサイトをご覧ください。

イーライリリー・アンド・カンパニーについて

イーライリリー社は、世界中の人々の生活をより良いものにするためにケアと創薬を結び付けるヘルスケアにおける世界的なリーダーです。イーライリリー社は、1 世紀以上前に、真のニーズを満たす高品質の医薬品を創造することに全力を尽くした 1 人の男性によって設立され、今日でもすべての業務においてその使命に忠実であり続けています。世界中で、イーライリリー社の従業員は、それを必要とする人々の人生を変えるような医薬品を開発し届ける

ため、病気についての理解と管理を向上させるため、そして慈善活動とボランティア活動を通じて地域社会に利益を還元するために働いています。

日本イーライリリーについて

日本イーライリリー株式会社は、米国イーライリリー・アンド・カンパニーの日本法人です。人々がより長く、より健康で、充実した生活を実現できるよう、革新的な医薬品の開発・製造・輸入・販売を通じ、がん、糖尿病、筋骨格系疾患、中枢神経系疾患、自己免疫疾患、成長障害、疼痛、などの領域で日本の医療に貢献しています。

詳細はウェブサイトをご覧ください。

<http://www.boehringer-ingelheim.com>

(ベーリンガーインゲルハイム)

<http://www.boehringer-ingelheim.co.jp>

(ベーリンガーインゲルハイムジャパン)

<http://www.lilly.com>

(イーライリリー・アンド・カンパニー)

<http://www.lilly.co.jp>

(日本イーライリリー)

References

1. Verma Subodh, *et al.* Empagliflozin Reduces Mortality and Hospitalization for Heart Failure in Patients with Type 2 Diabetes and Peripheral Artery Disease: A Sub-Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. Oral Presentation at the American Heart Association Scientific Sessions 2017. Nov. 11 – 15, Anaheim, California.
2. American Diabetes Association. Peripheral Arterial Disease (PAD). Available at: <http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/complications/heart-disease/peripheral-arterial-disease.html>. Last Accessed November 2017.
3. American Heart Association. Why PAD Matters. Available at: http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/VascularHealth/PeripheralArteryDisease/Why-PAD-Matters_UCM_301303_Article.jsp#.Wfxnr7acZGO. Last accessed November 2017.
4. University of Maryland Medical Center. Peripheral artery disease and intermittent claudication. Available at: <http://www.umm.edu/health/medical/reports/articles/peripheral-artery-disease-and-intermittent-claudication>. Last accessed November 2017.
5. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th edition. Brussels, Belgium 2015. Available at: www.diabetesatlas.org. Last accessed November 2017.
6. World Health Organisation. Diabetes: fact sheet no. 312. Available at: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/#. Last accessed November 2017.
7. World Heart Federation. Diabetes as a risk factor for cardiovascular disease. Available at: www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/cardiovascular-disease-risk-factors/diabetes. Last accessed November 2017.
8. Nwaneri C, *et al.* Mortality in type 2 diabetes mellitus: magnitude of the evidence from a systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease* 2013;13:192–207.
9. Morrish NJ, *et al.* Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 2001;44(2):S14–21.
10. The Emerging Risk Factors Collaboration. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. *JAMA*. 2015;314(1):52-60.
11. European Summary of Product Characteristics Jardiance®, approved January 19, 2017. Data on file. Available at: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h930.htm>. Last accessed November 2017.
12. Zinman B., *et al.* Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2015;10.1056.

This press release contains forward-looking statements (as that term is defined in the Private Securities Litigation Reform Act of 1995) about Jardiance and reflects Lilly's current belief. However, as with any pharmaceutical product, there are substantial risks and uncertainties in the process of development and commercialization. Among other things, there can be no guarantee that future study results will be consistent with the results to date or that Jardiance will receive additional regulatory approvals. For further discussion of these and other risks and uncertainties, see Lilly's most recent Form 10-K



and Form 10-Q filings with the United States Securities and Exchange Commission. Except as required by law, Lilly undertakes no duty to update forward-looking statements to reflect events after the date of this release.