

プレスリリース

2017年4月3日

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

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 3 月 17 日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、心血管イベントのリスク減少に関連する効能・効果および、慢性心不全の適応は取得しておらず、今後の承認取得についてはその可能性を検討中です。

慢性心不全を対象としたエンパグリフロジンの 初のアウトカム試験を開始

- ・ EMPEROR HF プログラムでは、2 型糖尿病の合併の有無にかかわらず、慢性心不全の患者を対象にエンパグリフロジンの有効性と安全性を評価します^{1,2}。
- ・ 心不全 (HF) は罹患率と死亡率が高く、世界中で 2,600 万人が罹患しています³
- ・ EMPEROR HF プログラムの 2 つの臨床試験には、合わせて約 7,000 人の慢性心不全の患者が登録されます

2017 年 3 月 17 日 ドイツ／インゲルハイム、米国／インディアナポリス

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、EMPEROR HF プログラムが開始されたことを本日発表しました。EMPEROR HF プログラムは 2 つの第 3 相アウトカム試験で構成されており、エンパグリフロジンの慢性心不全患者に対する治療効果について評価を行います。本試験では 2 型糖尿病を合併する慢性心不全患者のみならず、2 型糖尿病を合併していない慢性心不全患者も登録する予定です。

心不全とは、心臓が体中に十分な血液を送り出すことができない状態のことをいい、一般に高い罹患率と死亡率を伴います。現在、世界中に約 2,600 万人の心不全患者がいます³。心不全は米国と欧州における入院の主な原因の一つであり、年間 100 万人以上が一次診断で心不全と診断され入院しています³。心不全で入院した後、60～90 日以内の再入院率は 30%に達しており、心不全と診断された患者の約 50%が 5 年以内に死亡しています^{3,4}。

両試験の治験責任医師であり、米国／ベイラー大学医療センター、ベイラー心臓血管研究所のミルトン・パッカー (Milton Packer) 教授は次のように述べています。「世界全体で心不全は医療の重荷になっています。私たちは、現在治療の選択肢が限られている心不全患者さんに、新しい治療選択肢を開拓していく必要があります。EMPA-REG OUTCOME[®]試験では心血管疾患を合併した 2 型糖尿病患者さんにおいて、エンパグリフロジンが心血管死のリスクを有意に減少することが証明されました。今回の新しい EMPEROR HF プログラムは、心不全患者さんにおけるエンパグリフロジンの有効性に特に注目して行います」。

ジャディアンス[®] (エンパグリフロジン) は、心血管死のリスク減少に関するデータが複数の国の添付文書に記載された初めての 2 型糖尿病治療薬です⁵⁻¹⁷。EMPA-REG OUTCOME[®]試験では、心血管疾患を有する 2 型糖尿病患者さんにジャディアンス[®]を標準治療 (他の糖尿病治療薬および心血管治療薬など) に上乗せして投与したところ、プラセボと比較して心血管死のリスクを 38%減少させたことが示されました¹⁸。また、この試験の副次評価項目の一つで

あった、この患者集団における心不全による入院リスクについても、ジャディアンス[®]投与によって 35%減少することが示されました¹⁸。

心不全は心臓が体中にうまく血液を送り出せているかどうかを判断する指標である駆出率によって分類できます¹⁹。EMPEROR HF プログラムは、駆出率が保持された慢性心不全 (HFpEF) 患者または駆出率が低下した慢性心不全 (HFrEF) 患者に対するエンパグリフロジンの治療効果を評価するための 2 つの事象観察型 (event-driven) 第 3 相試験で構成されます。

どちらの試験においても心血管死および心不全による入院を主要評価項目とし、エンパグリフロジンによる治療の影響を評価します。これら 2 つの試験には合計約 7,000 人の患者が参加し、2020 年に完了する予定です。

ベーリンガーインゲルハイム医療用医薬品部門のグローバルバイスプレジデントであるハンス・ユルゲン・ヴェーレは次のように述べています。「現在、治療法があるにも関わらず、心不全を発症した人の約半数は診断から 5 年以内に亡くなっています。これは心不全治療の進歩が真に必要とされていることを示しています。私たちのこの新しい試験の目的は、心不全患者さんにおけるエンパグリフロジンの効果を明らかにすることです。同時に、これらの試験は糖尿病に罹患していない患者さんを対象にエンパグリフロジンを評価する最初の試験にもなります。私たちはこれら 2 つの試験の開始に大いに期待を寄せています」。

以上

【参考情報】

EMPEROR HF プログラムについて

EMPEROR (EMPagliflozin outcomE tRial in patients with chrONic heaRt failure: 慢性心不全の患者を対象にしたエンパグリフロジンのアウトカム試験) HF プログラムでは、現在心不全の標準治療を受けている糖尿病合併または非合併の慢性心不全患者におけるエンパグリフロジンの 1 日 1 回投与による治療をプラセボと比較検討します。本試験は駆出率*が保持された慢性心不全 (HFpEF) 患者と駆出率が低下した慢性心不全 (HFrEF) 患者で安全性と有効性を評価する以下の 2 つの第 3 相無作為化二重盲検試験で構成されます。

・ **EMPEROR HF-Preserved** [NCT03057951]: 駆出率が保持された慢性心不全 (HFpEF) 患者におけるエンパグリフロジンの安全性と有効性を評価します¹。

- 主要評価項目: 判定心血管死または判定 HHF (心不全による入院) の最初の事象までの時間 [最大 38 カ月]
- 予定患者数: 約 4,100 人
- 試験完了予定: 2020 年

・ **EMPEROR HF-Reduced** [NCT03057977]: 駆出率が低下した慢性心不全 (HFrEF) 患者におけるエンパグリフロジンの安全性と有効性を評価します²。

- 主要評価項目: 判定心血管死または判定 HHF (心不全による入院) の最初の事象までの時間 [最大 38 カ月]
- 予定患者数: 約 2,800 人
- 試験完了予定: 2020 年

* **駆出率**は心臓が収縮するごとに放出される血液量のパーセンテージの値です。心拍ごとに心臓は収縮し、弛緩します。心臓が収縮すると、2 つの心室から血液が駆出されます。心臓が弛緩すると、心室に血液が満たされます²⁰。HFpEF になるのは心筋が正常に収縮するときですが、心室の筋肉は固くなっています。心室に血液が満たされているときのように弛緩しないため、心臓が正常に機能しているときと比較して心臓に流れ込む血液が少なくなります

¹⁹。

HFREFになるのは心筋が効果的に収縮しておらず、心臓が正常に機能している場合と比較して体に送り出される血液が少ないときです¹⁹。

心不全について

心不全とは、心臓が体中に十分な血液を送り出すことができない状態のことをいい、身体を衰弱させ、死亡に至る場合もあります³。患者数は多く、世界中で2,600万人もの人が慢性心不全に罹患しています³。心不全は著しく高い罹患率および死亡率を伴うことから、治療ニーズが高い疾患と言えます²¹。心不全は米国と欧州における主な入院原因で、年間100万人以上が一次診断で心不全と診断されて入院しています³。心不全で入院した後、60~90日以内の再入院率は30%に達しており、心不全と診断された患者の約50%が5年以内に死亡しています^{3,4}。心不全は糖尿病患者で大変多く見られますが、心不全患者全体の約半分は糖尿病を罹患していません^{3,22}。

ジャディアンス[®]について

ジャディアンス[®](エンパグリフロジン)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)阻害薬であり、心血管死のリスク減少に関するデータが複数の国の添付文書に記載された初めての2型糖尿病治療薬です⁵⁻¹⁷。

2型糖尿病で血糖値が高い患者のSGLT2をジャディアンス[®](エンパグリフロジン)で阻害すると、尿中の過剰な糖が排出されます。さらに、ジャディアンス[®]による治療を開始すると体外からの塩分(ナトリウム)排出量が増加し、血管系の流体負荷(血管内体積)が軽減します。エンパグリフロジンによる治療開始によって、糖、塩分および水分が排出されることで、心血管アウトカムの改善に影響を与えられと考えられます。

ジャディアンス[®]は1型糖尿病の患者または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。

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

ベーリンガーインゲルハイムは、世界でトップ20の製薬企業の1つです。ドイツのインゲルハイムを本拠とし、世界で145の関連会社と50,000人以上の社員が、事業を展開しています。1885年の設立以来、株式公開をしない企業形態の特色を生かしながら、臨床的価値の高いヒト用医薬品および動物薬の研究開発、製造、販売に注力してきました。

ベーリンガーインゲルハイムにとって、社会的責任は企業文化の重要な柱であり、その中にはグローバル規模のイニシアチブ「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や、社員への思いやりの精神などがあります。また、お互いに配慮し、平等な機会を提供し、業務やキャリアと家族生活との調和を重んじることは、相互協力の基盤となるものです。また、環境保護と持続可能な社会の実現に向けて注力しています。

2015年度は148億ユーロ(約1兆9873億円)の売上高を達成しました。革新的な医薬品を世に送り出すべく、売上の20.3%相当額を研究開発に投資しました。

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・カンパニーの子会社で、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・販売を通じて日本の医療に貢献しています。統合失調症、うつ、双極性障害、注意欠如・多動症 (AD/HD)、疼痛、がん (非小細胞肺がん、膵がん、胆道がん、悪性胸膜中皮腫、尿路上皮がん、乳がん、卵巣がん、悪性リンパ腫、胃がん、結腸・直腸がん)、糖尿病、成長障害、骨粗鬆症、乾癬などの治療薬を提供しています。また、アルツハイマー型認知症、関節リウマチなどの診断薬・治療薬の開発を行っています。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. EMPagliflozin outcome trial in Patients With chronic heart Failure With Preserved Ejection Fraction (EMPEROR-Preserved). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03057951?term=emperor&rank=2>. Last accessed March 2017.
2. EMPagliflozin outcome trial in Patients With chronic heart Failure With Reduced Ejection Fraction (EMPEROR-Reduced). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03057977?term=emperor&rank=1>. Last accessed March 2017.
3. Ambrosy, A.P., et al. The Global Health and Economic Burden of Hospitalizations for Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1123-33.
4. Centres for Disease Control and Prevention. Heart Failure Fact Sheet. Available at: https://www.cdc.gov/dhds/data_statistics/fact_sheets/fs_heart_failure.htm. Last accessed March 2017.
5. European Summary of Product Characteristics Jardiance®, approved January 19, 2017. Data on file.
6. Jardiance® (Full Prescribing Information). Mexico: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc; 2017.
7. Jardiance® (empagliflozin) tablets U.S. Prescribing Information. Available at: <http://docs.boehringer-ingelheim.com/Prescribing%20Information/Pis/Jardiance/jardiance.pdf>. Last accessed March 2017.

8. Jardiance® (Full Prescribing Information). Brazil: Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica; 2017.
9. Jardiance® (Full Prescribing Information). Peru: Boehringer Ingelheim GmbH; 2017.
10. Jardiance® (Full Prescribing Information). Canada: Boehringer Ingelheim Ltd; 2017.
11. Jardiance® (Full Prescribing Information). Argentina: Boehringer Ingelheim GmbH; 2017.
12. Jardiance® (Full Prescribing Information). Russia: Boehringer Ingelheim GmbH; 2017.
13. Jardiance® (Full Prescribing Information). Australia: Boehringer Ingelheim GmbH; 2017.
14. Jardiance® (Full Prescribing Information). Ecuador: Boehringer Ingelheim GmbH; 2017.
15. Jardiance® (Full Prescribing Information). El Salvador: Boehringer Ingelheim; 2017.
16. Jardiance® (Full Prescribing Information). Guatemala: Boehringer Ingelheim Ltda; 2017.
17. Jardiance® (Full Prescribing Information). Costa Rica: Boehringer Ingelheim; 2017.
18. Zinman B, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–28.
19. American Heart Association. Ejection Fraction Heart Failure Measurement. Available at: http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/DiagnosingHeartFailure/Ejection-Fraction-Heart-Failure-Measurement_UCM_306339_Article.jsp#.WJ3BSm-LRx8. Last accessed March 2017.
20. Ejection Fraction. Heart Rhythm Society. Available at: <http://www.hrsonline.org/Patient-Resources/The-Normal-Heart/Ejection-Fraction>. Last accessed March 2017.
21. Medicographia, The Heart Failure Epidemic. Available at: www.medicographia.com/2012/02/the-heart-failure-epidemic/. Last accessed March 2017.
22. Suskin N, et al. Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:1368-75.

This press release contains forward-looking statements (as that term is defined in the Private Securities Litigation Reform Act of 1995) about JARDIANCE as a treatment for adults with heart failure 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.