

プレスリリース

2016年6月16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6月14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す。なお、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、ジャディアンス[®]の効能・効果は2型糖尿病であり、腎疾患に関連する効能・効果は取得していません。

ジャディアンス[®](エンパグリフロジン) 心血管疾患を有する成人2型糖尿病患者における進行性腎疾患リスクを抑制

- ジャディアンス[®](エンパグリフロジン)は、標準治療に上乘せした場合に腎アウトカムを改善する可能性が認められた初めてのSGLT2阻害薬です。
- EMPA-REG OUTCOME[®]試験の新しいデータがThe New England Journal of Medicine誌で公表されました。

2016年6月14日 ドイツ/インゲルハイム、米国/インディアナポリス

心血管疾患を有する2型糖尿病患者を対象に、ジャディアンス[®](エンパグリフロジン)を標準治療に上乘せしたところ、腎疾患の新規発症または悪化のリスクを、プラセボと比較して39%低下させたことが明らかになりました。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(NYSE: LLY)は、この結果がThe New England Journal of Medicine誌に掲載され、さらに米国ニューオーリンズで開催された米国糖尿病学会(ADA)第76回学術総会においても公表されたことを発表しました。

ドイツ・ヴュルツブルク大学病院の腎臓病・高血圧部門主任クリストフ・ワナー教授は次のように述べています。「全世界の2型糖尿病患者さんの2人に1人は腎疾患を患い、腎不全を経て最終的には透析が必要な状態に至る恐れがあります。この事実を踏まえると、本試験の結果は臨床的に非常に重要です。糖尿病は、患者さんが透析治療に至る最大の原因となっており、この重大な医学的ニーズへの対処が期待できる新規治療薬は必要不可欠です。」

この結果は、EMPA-REG OUTCOME[®]試験の探索的評価項目に対して、事前に規定された計画に従って解析された結果の一部であり、「腎疾患の新規発症または悪化」は事前に規定した複合評価エンドポイントです。この複合評価エンドポイントには、以下の臨床イベントが含まれており、ジャディアンス[®]はプラセボと比較し、それぞれのイベントにおいて統計学的に有意な変化をもたらしました。

- 腎置換療法(透析など)の開始を55%減少
- 血中クレアチニン(通常、腎臓によって濾過される老廃物)の倍化を44%減少
- マクロアルブミン尿(アルブミンというタンパク質が非常に高濃度で尿中に存在する状態)への進行を38%減少

また、ジャディアンス[®]は、時間の経過に伴う腎機能の低下に関しても、プラセボと比較して有意に抑制しました。本試験に参加した患者さんの大部分は、2型糖尿病に伴う腎疾患に対して推奨される標準治療薬(レニン・アンジオテ

ンシン・アルドステロン系抑制薬)を既に服用していましたが、このような標準治療に上乗せした場合でも、ジャディアンス[®]の腎に対する効果が認められました。

事後に行った部分集団解析の結果によると、ベースライン時における腎機能障害もしくはアルブミン尿の有無に関わらず、ジャディアンス[®]による一貫した腎アウトカムのリスク低下が認められました。また、ベースライン時の腎機能障害の有無を問わず、重篤な有害事象および治験薬の中止に至った有害事象に関しては、ジャディアンス[®]とプラセボとの間で同程度でした。腎疾患による死亡は、ジャディアンス[®]群で3例(0.1%)発現し、プラセボ群では発現しませんでした。

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、ハンス・ユルゲン・ヴェーレ教授は次のように述べています。「新たに入手した EMPA-REG OUTCOME[®]試験のデータが示すように、ジャディアンス[®]は、心血管疾患を有する成人2型糖尿病患者さんを対象とした心血管アウトカム試験において、腎疾患の進行を抑制するエビデンスが認められた初めての SGLT2 阻害薬です。」

以上

【参考情報】

EMPA-REG OUTCOME[®]試験について

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¹。

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の脳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¹。

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¹。

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¹。

糖尿病と心血管疾患について

全世界の糖尿病患者数は 4 億 1,500 万人以上に達し、うち 1 億 9,300 万人は未診断であると推定されています²。また、糖尿病患者数は 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²。2 型糖尿病は最も一般的な糖尿病であり、高所得国では糖尿病症例の最大 91%を占めています²。糖尿病は、身体がインスリンを正常に産生したり、使用したりできない場合に発現する慢性疾患です²。

糖尿病は高血糖、高血圧、および肥満などを伴い、その結果として心血管疾患に至る恐れがあります。したがって、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^{3,4}。糖尿病患者が心血管疾患を発現する確率は、糖尿病に罹患していない人々の 2~4 倍です³。2015 年には糖尿病によって全世界で 500 万人が死亡し²、心血管疾患が主な原因でした³。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^{5,6}。

糖尿病と腎疾患について

糖尿病患者では、糖尿病に罹患していない人々比較して腎疾患が非常に多く認められ、2 型糖尿病患者の約半数で併存しています⁷。腎疾患は、その最終段階として腎不全に至る可能性があり、通常、透析または腎移植のいずれかを必要とします。腎機能が低下すると余命が平均を下回ることが多く、低血糖、心血管疾患など、その他の糖尿病関連合併症のリスクも上昇します。心血管疾患は、2 型糖尿病患者において最も多い死因です^{8,9}。

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、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。

ジャディアンス[®]は、腎臓によるグルコース(血糖)の再吸収を阻害し、尿中にグルコースを排出することで 2 型糖尿病患者の血糖値を低下させます。SGLT2 阻害はグルコースを直接的に標的とし、膵 β 細胞機能およびインスリン経路とは無関係に作用します。

ジャディアンス[®]は 1 型糖尿病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、先駆的な実績を合わせ、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 47,500 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。

日本ではベーリンガーインゲルハイム ジャパン株式会社が持ち株会社として、その傘下にある完全子会社の日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社(医療用医薬品)、エスエス製薬株式会社(OTC 医薬品)、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(動物用医薬品)、ベーリンガーインゲルハイム製薬株式会社(医薬品製造)の 4 つの事業会社を統括しています。

日本ベーリンガーインゲルハイムは、循環器、呼吸器、糖尿病、腫瘍、中枢神経 などの疾患領域で革新的な医療用医薬品を提供しています。

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、必要とする人々の生活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。

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、糖尿病患者さん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、世界中の糖尿病患者さんの生活の改善に努めます。

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(非小細胞肺癌、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)、糖尿病、成長障害、骨粗鬆症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、乾癬などの診断薬・治療薬の開発を行っています。



<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. Zinman B, *et al.* Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 10.1056 (2015)
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th edition. Brussels, Belgium 2015. Available from: www.diabetesatlas.org/ (Last accessed: May 2016).
3. World Heart Federation. Diabetes as a risk factor for cardiovascular disease. Available from: www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/cardiovascular-disease-risk-factors/diabetes/ (accessed: May 2016).
4. World Health Organisation. Diabetes: fact sheet no. 312. Available from: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/# (Last accessed: May 2016).
5. Nwaneri C, Cooper H, Bowen-Jones D. 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(4):192-207.
6. Morrish NJ, *et al.* Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia.* 2001;44 Suppl 2:S14-21.
7. Thomas MC. Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease. *National Review of Nephrology.* 2016;12(2):73-81.
8. National Kidney Foundation. Diabetes and kidney failure (stage 5). Available from: www.kidney.org/atoz/content/Diabetes-and-Kidney-Failure-Stage5 (Last accessed: May 2016).
9. Gansevoort RT, *et al.* Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *The Lancet.* 2013;382:339-52.

This press release contains forward-looking statements (as that term is defined in the Private Securities Litigation Reform Act of 1995) about empagliflozin as a treatment for patients with type 2 diabetes along with diet and exercise 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 empagliflozin 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.