



プレスリリース

2018年4月26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 2018 年 4 月 16 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、慢性腎臓病の適応は取得していません。

ベーリンガーインゲルハイムとリリー、 慢性腎臓病におけるエンパグリフロジンの有効性および安全性の評価を目的として オックスフォード大学との提携を発表

- オックスフォード大学は、慢性腎臓病患者の腎および心血管イベントに対するエンパグリフロジンの有効性と安全性を評価します

2018年4月16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、慢性腎臓病患者の腎および心血管イベントに対するエンパグリフロジンの有効性と安全性を評価する EMPA-KIDNEY 試験について、オックスフォード大学との提携を発表しました。EMPA-KIDNEY 試験では、糖尿病の有無に関わらず、慢性腎臓病患者における腎イベント（腎臓病の進行など）と心血管イベント（心血管死など）に対するエンパグリフロジンの有効性と安全性を評価します。本試験は臨床試験サービスユニットおよび疫学研究ユニット（CTSU）を拠点とするオックスフォード大学の医療研究協議会公衆衛生ユニット（MRC PHRU）が独立した立場で実施、解析、報告するものです。ベーリンガーインゲルハイムとイーライリリー・アンド・カンパニーは試験に必要な資金を提供します。

今回の慢性腎臓病患者を対象にしたアウトカム試験の実施は、EMPA-REG OUTCOME® 試験から得られた結果の考察に基づいています。この試験では、心血管疾患を有する 2 型糖尿病患者に対して、標準治療にエンパグリフロジンを上乗せした場合の心血管アウトカムに関する長期の安全性を、プラセボと比較して評価しました¹。EMPA-REG OUTCOME® 試験の被験者の約 3 分の 1 は、ベースライン時で慢性腎臓病を有していました。この試験の副次評価項目では、腎臓病の新規発症または悪化の複合イベントのリスクの検討が行われ、その相対リスクの低下に関して良好な結果を示しました。今回の EMPA-KIDNEY 試験はこのデータについて理解を深めるものとなります^{1,2}。



英国オックスフォード大学の MRC PHRU の責任者であるコリン・ベイジェント (Colin Baigent) 教授は次のように述べています。「EMPA-REG OUTCOME[®] 試験のデータは、慢性腎臓病患者さんにおいて、エンパグリフロジンが腎臓病の進行速度を遅らせ、心血管イベントのリスクを低下させる可能性を示唆しています。慢性腎臓病の患者数は世界で 2 億人を超えると考えられ、その多くが末期の腎臓病に進行する重大なリスクを抱えています。加えて、慢性腎臓病患者さんでは心血管イベントに起因する早期死亡リスクが高まります。この領域のメディカルニーズが高いことから、エンパグリフロジンが慢性腎臓病患者さんの生活を向上する新しい治療選択肢になるかどうかを評価する EMPA-KIDNEY 試験の実施に期待しています。」

EMPA-KIDNEY 試験には、糖尿病の有無に関わらず、慢性腎臓病患者約 5,000 人が参加します。本試験の目的は、腎臓病の進行または心血管死に至るまでの時間に対するエンパグリフロジンの有効性を評価することです。本試験は SGLT2 阻害薬エンパグリフロジンの有効性および安全性を評価する臨床開発プログラムの一部です。

ベーリンガーインゲルハイムの心血管代謝治療部門のシニアバイスプレジデント、ジョージ・ファン・フーゼン (Georg van Husen) 医師は次のように述べています。「高名な学術機関であるオックスフォード大学と提携することができ嬉しく思います。オックスフォード大学の研究者の方には、慢性腎臓病患者さんを対象にした革新的な臨床試験について、確かな実績があります。私たちには慢性腎臓病の治療について理解し、向上させるという共通の関心と使命感があり、新しい疾患領域におけるエンパグリフロジンの可能性を新たに発見することを期待しています。」

イーライリリー糖尿病事業部製品開発バイスプレジデント、ジェフ・エミック (Jeff Emmick) M.D., Ph.D. は次のように述べています。「EMPA-REG OUTCOME[®] 試験の結果に基づく EMPA-KIDNEY 試験では、糖尿病の有無に関わらず、幅広い患者さんの生活にエンパグリフロジンが与える影響について、引き続き理解を深めることができるでしょう。この新しいパートナーシップと EMPA-KIDNEY 試験の進行を見守ることを楽しみにしています。」

オックスフォード大学の MRC PHRU について

オックスフォード大学の MRC PHRU (<https://www.mrc-phru.ox.ac.uk/>) は、世界的に成人の早期死亡および身体障害による負担の原因の多くを占める慢性疾患、特に心血管疾患と代謝性疾患 (糖尿病や慢性腎臓病など) の治療と予防に重点を置いています。MRC PHRU は公衆衛生に重大な影響を与える可能性がある重要な先端技術を発見するための革新的な臨床試験とメタ解析を進めています。世界中から多くの被験者が参加し、疾患の原因と世界の公衆衛生に重大な影響を与える可能性がある治療効果について信頼できる情報を提供しています。

EMPA-KIDNEY 試験について: エンパグリフロジンの慢性腎臓病患者の腎および心血管イベントにおける有効性・安全性の評価

EMPA-KIDNEY 試験は、慢性腎臓病患者の腎および心血管イベントにおけるエンパグリフロジンの有効性・安全性を評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の国際共同第Ⅲ相臨床試験です。腎臓病の進行および



び心血管死のリスクという臨床的に重要なアウトカムに対するエンパグリフロジンの有効性および安全性を評価します。主要評価項目は、腎臓病の進行(末期腎不全(透析や腎移植などの腎代替療法が必要とされる)³、eGFR 10mL/min/1.73m²未満への持続的な低下、腎疾患による死亡、eGFR の40%以上の持続的低下(無作為化後)、または、心血管死、のいずれかのイベントが起きるまでの期間として定義されています。EMPA-KIDNEY 試験は、糖尿病の有無に関わらず、現在標準治療を受けている慢性腎臓病の患者が対象となります。

本試験は約 5,000 名の被験者を標準治療にエンパグリフロジン 10 mg 1 日 1 回またはプラセボを上乗せする群に無作為化して評価します。

慢性腎臓病について

慢性腎臓病は、腎臓の働きが健康な人の 60%以下に低下するか、あるいはタンパク尿が出るといった腎臓の異常が持続する状態を言います。

慢性腎臓病の症例の約 3 分の 2 は糖尿病、高血圧および肥満などの代謝性疾患を起因としています^{4,5,6}。

特に、慢性腎臓病は有病率と死亡率の増加に相関しています。世界的には、慢性腎臓病患者の死亡例の多くは心血管合併症の結果生じると考えられており、末期腎不全に至る前に死亡することも珍しくありません^{7,8,9}。また、腎臓病の末期を迎えた患者さんは、慢性的な透析や腎移植など、腎代替療法を受けなくてはなりません³。慢性腎臓病は世界的に有病率が高く、人口の約 10~15%が罹患しています¹⁰。現状では腎臓病の進行と心血管死のリスクを軽減する治療選択肢がなく、慢性腎臓病における新しい治療選択肢へのアンメットメディカルニーズがあることは明らかです。

EMPA-REG OUTCOME[®]について^{1,2}

EMPA-REG OUTCOME[®] は、多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の国際共同試験で、42ヶ国から心血管イベントのリスクが高い 2 型糖尿病の患者 7,000 人以上が参加しました。

試験では、標準治療にプラセボを上乗せした群とエンパグリフロジン(10mg または 25mg 1 日 1 回)を上乗せした群、とで長期の心血管安全性を評価しました。標準治療については、血糖降下薬と心血管治療薬(降圧薬やコレステロール降下薬など)が使用されていました。主要評価項目については、心血管死、非致死的心筋梗塞、または非致死の脳卒中が最初に起こるまでの期間として定義していました。

EMPA-REG OUTCOME[®] 試験は、腎臓に対するエンパグリフロジンのベネフィットを評価するために計画された試験はありませんでしたが、事前に規定された腎アウトカムでの評価項目において良好な結果を示しました。

EMPA-REG OUTCOME[®] 試験におけるエンパグリフロジンの安全性については、それまでの臨床開発プログラムで認められたエンパグリフロジンの安全性プロファイルと一貫していました。

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

患者さんの健康と QOL(生活の質)を改善することは、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の使命です。私たちは治療選択肢が存在せず、未だ十分な治療法が確立していない疾患に焦点を合わせ、患者さんが健やかな生活を確保できる革新的な治療法の開発に専念しています。アニマルヘルスでは、先進的な病気の予防と早期発見・早期治療に注力しています。

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、1885 年の設立以来、株式を公開しない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 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。2017 年度、ベーリンガーインゲルハイムは約 181 億ユーロ(2 兆 2,925 億円)の売上高を達成しました。研究開発費は 30 億ユーロ(3,800 億円)を超え、売上高の 17.0%に相当します。

株式を公開しない企業形態の特色を生かし、ベーリンガーインゲルハイムは世代を超え、短期的な利益ではなく長期的な成功を重視しています。したがって、私たちは、研究活動において、自社のリソースに加えて、オープンイノベーションと戦略的アライアンスを重視し持続的な成長を目指しています。ベーリンガーインゲルハイムは、私たちが関連するあらゆるリソースを尊重し、人類と環境に対する責任を果たしていきます。

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。

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



(ベーリンガーインゲルハイム)

<http://www.boehringer-ingenheim.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)

Forward-Looking Statement

This press release contains forward-looking statements (as that term is defined in the Private Securities Litigation Reform Act of 1995) about clinical trials to evaluate 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.

〈このプレスリリースは、本町記者会、道修町薬業記者クラブへ配布しております〉

References

1. Zinman B., et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 10.156 (2015).
2. Wanner C, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:323-334.
3. American Kidney Fund. Kidney Failure (ESRD) Causes, Symptoms, & Treatments. Available at: <http://www.kidneyfund.org/kidney-disease/kidney-failure/>. Accessed March 2018.
4. Levin A, Tonelli M, Bonventre J, et al. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *Lancet* 2017;390:1888-917.
5. United States Renal Data System, USRDS 2012 Annual data report: Atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2012. Available from: <http://www.usrds.org/reference.htm>. See Appendix I, United States Renal Data System (USRDS).
6. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet* 2015; 385(9981):1975-82.
7. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003;42:1050-65.



-
8. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:2034-47.
 9. Schiffrin EL, Lipman ML and Mann JFE. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation.* 2007;116:85-97.
 10. Eckardt K-U, Coresh J, Devuyst O, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet* 2013;382:158-69.
 11. Jardiance® (empagliflozin) tablets U.S. Prescribing Information. Available at: <http://docs.boehringer-ingelheim.com/Prescribing%20Information/PIs/Jardiance/jardiance.pdf>. Accessed March 2018.
 12. European Summary of Product Characteristics Jardiance®, approved January 19, 2017. Data on file.
 13. Jardiance® (Full Prescribing Information). Mexico; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc; 2017.