

## プレスリリース

2018年10月30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10月9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<sup>®</sup>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・効果は取得していません。**

### 心血管疾患を有する成人2型糖尿病患者の平均推定生存期間の延長に関する エンパグリフロジンの新たなデータを公表

- EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup>試験から得られた生存期間推定値によって、エンパグリフロジン(ジャディアンス<sup>®</sup>)が、心血管疾患を有する成人2型糖尿病患者の平均生存期間に長期的に有益な影響をもたらす可能性があることが示される<sup>1</sup>

#### 2018年10月9日 ドイツ/インゲルハイム、米国/インディアナポリス

EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup>試験から得られたデータから、心血管疾患を有する成人2型糖尿病患者に対するエンパグリフロジンによる治療が、平均生存期間の延長に寄与する可能性が示されました。この結果は、10月9日、Circulation 誌に掲載されました。

EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup>試験で明らかとなった有益な影響が、エンパグリフロジンをさらに長期間使用した場合にも継続すると仮定し、生命保険数理法\*を用いて解析したところ、エンパグリフロジン投与群はプラセボ投与群よりも平均推定生存期間が1~4.5年(年齢により異なる)長くなることが示されました<sup>1</sup>。この解析から、エンパグリフロジン投与により患者の生存期間が延長する可能性が示唆されました。

EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup>試験の被験者7,020人から得られたデータの解析では、エンパグリフロジン群は、プラセボ群と比較して、どの年齢においても平均推定生存期間が長いことが示されました。具体的には、45歳の被験者における平均推定生存期間は、エンパグリフロジン群では32.1年、プラセボ群では27.6年であり、平均推定生存期間の差は4.5年となりました。50歳、60歳、70歳、80歳の被験者において、プラセボ群と比較してエンパグリフロジン群では、平均推定生存期間がそれぞれ、3.1年、2.5年、2年、1年長くなるという結果が示されました<sup>1</sup>。

2015年9月にNew England Journal of Medicineに掲載されたEMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup>試験では、心血管疾患を有する成人2型糖尿病患者を対象として、エンパグリフロジン群とプラセボ群を3.1年にわたり比較したところ、エンパグリフロジン群の心血管死のリスクは38%、全死亡のリスクは32%低下したことが明らかになりました<sup>2</sup>。EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup>試験のデータに基づいた統計モデルによって、患者の推定生存期間に対するエンパグリフロジンの影響を定量化しました。

Circulation 誌に掲載された論文の筆頭著者であるブリガム・アンド・ウィメンズ病院循環器内科のBrian Claggett, Ph.D.は、次のように述べています。「これまでの研究において、心血管イベントの既往がある60歳

の2型糖尿病患者さんは、同年齢の健常人と比較して、平均生存期間が最大12年短くなることが推定されています。今回の新たな解析では、エンパグリフロジンによって、「このような患者さんの生存期間が平均で2.5年長くなることが推定されました」

\*保険数理法とは統計的手法であり、死亡率やその他の解析表作成などに用いられます。

## 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4億2,500万人以上、このうち2億1,200万人以上が未診断であると推定されています<sup>3</sup>。また、糖尿病患者は2045年までに6億2,900万人まで増えると予想されています<sup>3</sup>。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約90%を占めています<sup>3</sup>。糖尿病は、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<sup>3</sup>。

糖尿病は、高血糖、高血圧、肥満などを伴うため、心血管疾患は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<sup>4,5</sup>。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<sup>5</sup>。2017年、糖尿病による死亡は全世界で400万人であり、その主な原因は心血管疾患でした<sup>3</sup>。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<sup>6,7</sup>。

糖尿病に罹患している60歳の患者は、糖尿病に罹患していない場合よりも、生存期間が6年短くなる可能性があります。糖尿病に罹患し、かつ心筋梗塞または脳卒中の既往がある場合は、このような状態にない場合よりも、余命が12年短くなる可能性があります<sup>8</sup>。

米国糖尿病協会およびカナダ糖尿病協会は、心血管疾患を有する2型糖尿病患者に対し、心血管イベントのリスクを低下させることが裏付けられている薬剤(エンパグリフロジンなど)を使用することを推奨しています<sup>9,10</sup>。

### EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup>について<sup>2</sup>

EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup>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<sup>®</sup>試験におけるエンパグリフロジンの安全性プロファイルは、それまでの試験で得られた結果と一貫していました。

### 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<sup>®</sup>)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、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<sup>11,12,13</sup>。

高血糖の2型糖尿病患者にエンパグリフロジンを投与し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によって、体内の糖、塩分(ナトリウム)および水分の代謝に変化が引き起こされ、EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup>試験でみられた心血管死の減少を引き起こす一助となっているのではないかと考えられています。



なお、エンパグリフロジンは1型糖尿病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、患者さん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、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-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)

*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.*

## References

- 1 Claggett B, et al. Long-Term Benefit of Empagliflozin on Life Expectancy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Established Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2018;138:1599-1601
- 2 Zinman B. et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-2128.
- 3 International Diabetes Foundation. *Diabetes Atlas 8th Edition*. Available at: <http://www.diabetesatlas.org>. Accessed: March 2018.
- 4 World Health Organisation. *Diabetes: Fact Sheet no. 312*. Available at: [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/#](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/#). Last accessed March 2018.
- 5 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](http://www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/cardiovascular-disease-risk-factors/diabetes). Last accessed March 2018.
- 6 Morrish NJ et al. Mortality and Causes of Death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*. 2001;44(2):S14–21.9.
- 7 Einarson TR, Acs A, Ludwig C, et al. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17:83.
- 8 The Emerging Risk Factors Collaboration. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. *JAMA*. 2015;314(1):52-60.
- 9 American Diabetes Association. *Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018*. *Diabetes Care*. 2018;41 [Suppl.1]:S86-S104.
- 10 Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada*. *Can J Diabetes*. 2018;42(Suppl 1):S1-S325.
- 11 Jardiance® (empagliflozin) tablets U.S. Prescribing Information. Available at: <http://docs.boehringer-ingelheim.com/Prescribing%20Information/PIs/Jardiance/jardiance.pdf>. Last accessed August 2018.
- 12 European Summary of Product Characteristics Jardiance®, approved May 2018. Data on file.
- 13 Jardiance® (Full Prescribing Information). Mexico; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc; 2017.