

プレスリリース

2018年11月14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 11 月 5 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、慢性心不全、慢性腎臓病に関連する効能・効果は取得していません。

リアルワールドエビデンス研究「EMPRISE」の最初の解析結果から、 心血管疾患の既往に関わらず、 2 型糖尿病患者の心不全による入院リスク低下とエンパグリフロジンの相関が示される

- エンパグリフロジンは一般的に使用されている DPP-4 阻害薬と比較して、心不全による入院リスク低下 (44%) と相関することが示されました¹
- エンパグリフロジンと心不全による入院リスク低下との相関は、心血管疾患の既往に関わらず一貫していました¹
- これらの研究結果は、心血管疾患既往の 2 型糖尿病患者において、エンパグリフロジンが心不全による入院リスクを 35% 低下させるという EMPA-REG OUTCOME[®]試験のデータを裏付けています²

2018 年 11 月 5 日、ドイツ／インゲルハイム、米国／インディアナポリス

リアルワールド研究である EMPRISE (EMPagliflozin compaRative effectlveness and SafEty) の最初の解析結果から、米国の日常診療において、エンパグリフロジンは DPP-4 阻害薬と比較して、心不全による入院リスクを 44% 低下させることと相関することが示されました。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、シカゴで開催されたアメリカ心臓協会 (AHA) の 2018 年年次集会において、2 型糖尿病患者約 35,000 人を対象にした 2014 年 8 月から 2016 年 9 月までの EMPRISE 研究のデータを公表しました。

これらの結果は、心血管疾患既往の 2 型糖尿病患者において、エンパグリフロジンを標準治療に上乗せした場合に、プラセボと比較して、心不全による入院 (副次評価項目) リスクを 35% 低下させた EMPA-REG OUTCOME[®]試験のデータを裏付けています^{1,2}。

ブリガム・アンド・ウィメンズ病院薬剤疫学・薬剤経済学部門およびハーバード大学医学部内科助教授で共同研究者である Elisabetta Paterno, M.D., DrPH は次のように述べています。「米国では毎年心不全による入院が 100 万件を超えており、EMPA-REG OUTCOME[®]試験で確認された心不全による入院リスクの低下が日常診療に反映できるか判断することが重要です。EMPRISE 研究の最初の解析結果は、エンパグリフロジンが心不全による入院リスクの低下と相関すること、またその相関は 2 型糖尿病患者さんにおいて、心血管疾患の既往に関わらず一貫していることを示しています」

EMPRISE リアルワールドエビデンス研究は、2014 年から 2019 年にかけての、一般的に使用されている DPP-4 阻害薬と比較した有効性、安全性および医療資源の利用と医療費を含む、日常診療におけるエンパグリフロジンの

臨床像を提供します。EMPRISE 研究は、米国において、2019 年までのエンパグリフロジン販売後から最初の 5 年間の使用を評価するものですが、最初の解析結果は、2014 年 8 月から 2016 年 9 月に収集したデータに基づくものです。解析結果は、収集されるデータが増えると更新されていきます。EMPRISE 研究の安全性データは、今後発表される予定です。EMPRISE 研究は、ブリガム・アンド・ウィメンズ病院の薬剤疫学部門とハーバード大学医学部の共同研究者が主導しています。この研究はブリガム・アンド・ウィメンズ病院とベーリンガーインゲルハイムの共同研究の一部です。

ベーリンガーインゲルハイムコーポレートバイスプレジデント、心血管代謝部門長 Waheed Jamal MD は次のように述べています。「EMPRISE リアルワールドエビデンス研究から得られる知見は、EMPA-REG OUTCOME®試験のような代表的な臨床試験から得られた結果が、日常診療において心血管疾患の負担軽減にどれほど当てはまるかを知るために重要です。EMPRISE 研究の最初の解析結果は、DPP-4 阻害薬と比較して、エンパグリフロジンは心血管疾患の既往に関わらず 2 型糖尿病患者さんの心保護にベネフィットがあることを示唆しています」

EMPRISE 研究では、研究終了までに米国の 2 つの民間医療供給者とメディケアを利用する 200,000 人以上の 2 型糖尿病患者の医療記録を分析する予定です。

2019 年以降は、アジアとヨーロッパ地域を含む EMPRISE 研究において、世界の様々な地域での日常診療におけるエンパグリフロジンのベネフィットに対する知見を提供する予定です。

イーライリリー糖尿病事業部メディカルアフェアーズ担当バイスプレジデント Sherry Martin M.D は次のように述べています。「ベーリンガーインゲルハイムとイーライリリー・アンド・カンパニーの糖尿病事業は、2 型糖尿病の心血管リスクに対するエンパグリフロジンの包括的な臨床像の構築を目指しています。医師は、患者さんが心不全による入院リスクを回避するためのより良い選択肢を必要としており、EMPRISE 研究のこうした結果が EMPA-REG OUTCOME® 試験の心血管アウトカムに関する結果を補うことを期待しています。私たちはこの領域におけるエンパグリフロジンの可能性について理解を深めるべく努力しており、EMPRISE 研究の今後の結果を発表できることを心待ちにしています」

アンメットニーズに対応する取り組みの一部として、ベーリンガーインゲルハイムとイーライリリーは心不全の患者さんの転帰を改善し、罹患率と死亡率を減少することに焦点を置いた 2 つの大規模な治験プログラムを開始しています。EMPEROR HF 試験は、慢性心不全に対するエンパグリフロジンの影響を調査する 2 つの第 3 相試験で構成されています。試験には心不全を有する成人 2 型糖尿病患者だけでなく、2 型糖尿病を有さない患者も参加しています^{3,4}。EMPERIAL 試験は 2 型糖尿病の有無に関わらず、慢性心不全を有する患者さんの運動能力と心不全の症状に対するエンパグリフロジンの影響を評価する 2 つの第 3 相試験で構成されています^{5,6}。

参考情報

EMPRISE 研究について¹

EMPRISE 研究は、心血管疾患の既往に関わらず、2 型糖尿病患者において、DPP-4 阻害薬と比較して、エンパグリフロジンの日常診療での有効性、安全性、医療資源の利用性および医療費に関するデータを提供し、EMPA-REG OUTCOME 試験を補う目的で 2016 年に始まりました。

本研究では、米国において、エンパグリフロジン使用開始からの 5 年間、すなわち 2014 年から 2019 年までの使用について評価します。研究終了までに米国の 2 つの民間医療供給者とメディケアを利用する 2 型糖尿病患者 200,000 人以上のデータが解析される予定です。

2019年以降は、アジアとヨーロッパ地域を含む EMPRISE 研究において、世界の様々な地域での日常診療におけるエンパグリフロジンのベネフィットに対する知見を提供する予定です。

本研究は、米国ボストンのブリガム・アンド・ウィメンズ病院の薬剤疫学部門とハーバード大学医学部の共同研究者が主導しています。

EMPA-REG OUTCOME®について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型糖尿病患者の患者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、または非致死的大脑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。

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⁷。心不全の症状には呼吸困難、浮腫(主に足、脚、足首)、疲労などがあります⁸。患者数は多く、世界中で2,600万人が慢性心不全に罹患しています⁹。心不全と診断された患者の約50%が5年以内に死亡することから、心不全の治療には高いアンメットニーズがあります¹⁰。また、心不全は米国と欧州における65歳以上の主な入院原因です⁹。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^{9,11,12}。

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¹³。また、糖尿病患者は2045年までに6億2,900万人まで増加すると予測されています¹³。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¹³。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¹³。

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^{14,15}。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¹⁵。2017年には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¹³。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^{16,17}。

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年短くなります。60歳で糖尿病と心筋梗塞または脳卒中の既往があると、これらがいない人と比較して余命が12年短くなります¹⁸。

2016年以降、アメリカ糖尿病学会と欧州糖尿病学会による最近のコンセンサス・レポートを含め、2型糖尿病でアテローム性心疾患を有する患者において、心血管へのベネフィットが証明されているSGLT2阻害薬(エンパグリフロジンなど)またはGLP1受容体作動薬を血糖管理の薬剤として推奨され、50以上のガイドラインが更新されています^{19,20}。

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。

高血糖の2型糖尿病にエンパグリフロジンを投与しSGLT2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®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。

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 is issued from Boehringer Ingelheim Corporate Headquarters in Ingelheim, Germany and is intended to provide information about our global business. Please be aware that information relating to the approval status and labels of approved products may vary from country to country, and a country-specific press release on this topic may have been issued in the countries where Boehringer Ingelheim and Eli Lilly and Company do business.

This press release contains forward-looking statements (as that term is defined in the Private Securities Litigation Reform Act of 1995) about the expansion of clinical trials to evaluate empagliflozin as a treatment for adults with type-1 diabetes mellitus 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.

Reference

¹ Patorno E et al. AHA Scientific Sessions 2018; poster Sa1112/1112.

² Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.

³ 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 October 2018.

⁴ A phase III randomised, double-blind trial to evaluate the effect of 12 weeks treatment of once daily EMPagliflozin 10 mg compared with placebo on ExeRcise ability and heart failure symptoms, In patients with chronic HeArT FaiLure with reduced Ejection Fraction (HFrEF) (EMPERIAL – reduced). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03448419?term=EMPERIAL&rank=2>. Last accessed October 2018.

⁵ A phase III randomised, double-blind trial to evaluate the effect of 12 weeks treatment of once daily EMPagliflozin 10 mg compared with placebo on ExeRcise ability and heart failure symptoms, In patients with chronic HeArt FaiLure with preserved Ejection Fraction (HFpEF) (EMPERIAL – preserved). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03448406?term=EMPERIAL&rank=1>. Last accessed October 2018.

⁶ 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 October 2018.

⁷ American Heart Association. What is Heart Failure? Available at: http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/What-is-Heart-Failure_UCM_002044_Article.jsp#.WleEeLSFjBI. Last accessed October 2018.

⁸ Watson RDS, Gibbs CR, Lip GYH. Clinical features and complications. *BMJ*. 2000;320(7229):236-39.

⁹ Ambrosy A.P., et al. The Global Health and Economic Burden of Hospitalizations for Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2014. 1;63(12):1123-33.

¹⁰ Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, et al. Heart disease and stroke statistics—2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127:e6-e245.

¹¹ Yancy CW., et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 62(16):e147-e239.

¹² 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.

¹³ International Diabetes Foundation. Diabetes Atlas 8th Edition. Available at: <http://www.diabetesatlas.org>. Accessed: October 2018.

¹⁴ World Health Organisation. Diabetes: Fact Sheet no. 312. Available at: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/#. Last accessed October 2018.

¹⁵ 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 October 2018.

¹⁶ 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.

¹⁷ 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.

¹⁸ The Emerging Risk Factors Collaboration. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. *JAMA*. 2015;314(1):52-60.

¹⁹ Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;doi:10.2337/180033.0033.

²⁰ Data on file. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.