

プレスリリース

2020年9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 2020 年 8 月 29 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英語のオリジナルが優先することをご了承ください。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、心血管イベントおよび腎臓病のリスク減少に関連する効能・効果、慢性心不全の適応は取得していません。

2 型糖尿病合併の有無を問わない左室駆出率が低下した心不全患者において、エンパグリフロジンが心血管死および心不全による入院の相対リスクを 25%減少

- エンパグリフロジンは、心不全による入院の初発または再発の相対リスクを有意に 30%低下させ、腎機能の低下も有意に遅らせました¹。
- 2 型糖尿病合併の有無を問わず、サブグループ間において、試験結果は一貫していました¹。
- 心不全は、米国や欧州における入院の主な原因となっています²。
- EMPEROR-Reduced 試験の結果は本日、ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディスン誌に掲載されました¹。

2020 年 8 月 29 日 ドイツ／インゲルハイム、米国／インディアナポリス

2 型糖尿病合併の有無を問わない左室駆出率が低下した心不全患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験である EMPEROR-Reduced 試験の結果、エンパグリフロジンは主要評価項目である心血管死または心不全による入院までの期間の相対リスクを有意に低下(25%減)させました¹。本試験では、標準治療にエンパグリフロジン(10 mg)を上乗せした場合の効果をプラセボと比較し、評価しました¹。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、この結果が本日、2020 年欧州心臓病学会(ESC)の年次総会で報告され³、ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディスン誌に掲載された¹ことを発表しました。

主要評価項目の結果は、2 型糖尿病合併の有無を問わず、サブグループ間で一貫していました¹。また、重要な副次評価項目の解析から、エンパグリフロジンは心不全による入院の初発および再発の相対リスクを 30%低下させることが明らかになりました¹。さらに、腎機能低下の指標である eGFR の低下率は、プラセボ投与群に比べてエンパグリフロジン投与群で緩やかでした¹。

米国テキサス州ダラスのベイラー大学医療センターの心血管科学研究者であり、EMPEROR プログラムエグゼクティブコミッティの委員長を務めた Milton Packer 氏(M.D.)は、次のように述べています。「心不全は、深刻な衰弱性の心疾患であり、生活の質(QOL)が低下するだけでなく、繰り返し入院が必要となる進行性の疾患で、腎機能の低下を伴います。EMPEROR-Reduced 試験の結果は、左室駆出率が低下した心不全患者にエンパグリフロジンを投与することで、心不全による入院が減少し、腎機能の低下を遅らせることを示しています。本試験で統計的に有意な結果が得られたことは、臨床において非常に意義のあることです」

探索的解析によると、EMPEROR-Reduced 試験の主要評価項目における絶対リスクの低下は、1 件の心血管死または心不全による入院の予防に対して、16 カ月間における治療必要数 19 人に相当しました¹。また、エンパグリフロジン投与により、末期腎不全や重大な腎機能低下などからなる腎複合評価項目*の相対リスクが 50%低下することも明らかとなりました¹。

EMPEROR-Reduced 試験におけるこれらの有効性に関する結果は、10 mg の 1 日 1 回投与という、漸増を必要としない簡便な投与方法で達成されました¹。安全性プロファイルは、エンパグリフロジンを用いたこれまでの試験と同様であり¹、循環血液量減少、低血圧、体液量減少、腎不全、高カリウム血症、低血糖イベントなどの有害事象に関し、プラセボと比較して臨床的に意義のある差は認められませんでした¹。

心不全の患者数は、全世界で 6,000 万人以上にのぼり⁴、米国と欧州では毎年 100 万人以上が心不全により入院しています²。心不全は、心臓が全身に十分な血液を送り出せない状態であり、心臓発作において最もよくみられる重篤な合併症です^{5,6}。心不全患者では、息切れや疲労感が生じることが多く、QOL に大きく影響します^{7,8}。また心不全患者は、腎機能低下を伴うことも多く、予後に大きな悪影響を与えることがあります⁹。

ベーリンガーインゲルハイムの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 (M.D.) は、次のように述べています。「心不全は、患者さんに深刻な影響を及ぼし、心臓と腎臓に致命的な影響をもたらすおそれがあります。エンパグリフロジンは、EMPA-REG OUTCOME[®]試験に基づき、心血管疾患の既往歴がある 2 型糖尿病患者において、心血管死および心不全による入院を減少させることが明らかになった初めての SGLT2 阻害薬です。EMPEROR-Reduced 試験の結果は、心不全患者さんに福音をもたらすことが期待されます。この結果は、エンパグリフロジンが心不全患者さんの心血管アウトカムを減少させ、腎障害の進行を遅らせることによって、何百万人もの人々の生活を変えうることを示唆しています」

イーライリリー・アンド・カンパニーの糖尿病事業部製品開発部門バイスプレジデント Jeff Emmick (M.D., Ph.D.) は、次のように述べています。「数千万人が心不全と腎疾患を有しています。EMPEROR-Reduced 試験の結果は、エンパグリフロジンが心不全のアウトカムを改善すると共に、腎機能の低下を遅らせることを示しています。これらのデータを共有し、進行中の EMPOWER プログラムを通じて、このような患者さんに対する新たな治療方法が構築されることを期待しています」

米国食品医薬品局 (FDA) は、慢性心不全患者における心血管死および心不全による入院のリスク低下に関し、エンパグリフロジンをファストトラック審査の対象に指定しました。この指定は、EMPEROR-Reduced 試験と EMPEROR-Preserved 試験から構成される進行中の EMPEROR プログラムが対象です。EMPEROR-Preserved 試験では、これまでに承認された治療法のない左室駆出率が保持された心不全患者を対象に、心血管死または心不全による入院に対するエンパグリフロジンの効果を評価します¹¹。EMPEROR-Preserved 試験の結果は、2021 年に発表される予定です。

また、進行中の EMPA-KIDNEY 試験では、2 型糖尿病合併の有無を問わない慢性腎臓病患者における腎臓病の進行および心血管死に対するエンパグリフロジンの有効性を評価します¹²。また FDA は、慢性腎臓病の治療薬として、エンパグリフロジンをファストトラック審査の対象に指定し、この病気に罹患している世界中の患者さんのための新たな治療オプションが早急に求められていることを示しました¹³。EMPA-KIDNEY 試験の結果は、2022 年に発表される予定です。

EMPEROR試験とEMPA-KIDNEY試験は、SGLT2阻害薬の中でも幅広く、包括的に心腎代謝疾患へのエンパグリフロジンの影響を研究する、EMPOWERプログラムの一部です。同プログラムには、2型糖尿病合併の有無を問わない急性心筋梗塞を発症した患者を対象とし、全死亡および心不全による入院に対するエンパグリフロジンの効果を評価するEMPACT-MI試験¹⁴と、2型糖尿病合併の有無を問わない急性心不全で入院後に安定した患者を対象として、エンパグリフロジンの効果を評価するEMPULSE試験も含まれます¹⁵。

*探索的な複合的評価項目には、慢性的な透析や腎移植、eGFRの40%以上の持続的低下(CKD-EPI)、eGFR 15 mL/分/1.73m²未満への持続的低下(ベースラインのeGFRが30 mL/分/1.73m²以上の患者)、またはeGFR 10 mL/分/1.73m²未満への持続的低下(ベースラインのeGFRが30 mL/分/1.73m²以下の患者)が含まれます。

参考情報

EMPEROR 慢性心不全試験^{11,16}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) 慢性心不全の臨床試験プログラムは、現在心不全の標準治療を受けている2型糖尿病合併または非合併の左室駆出率*が保持された慢性心不全(HFpEF)患者または左室駆出率が低下した慢性心不全(HFrEF)患者を対象に、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する以下の2つの第Ⅲ相無作為化二重盲検試験で構成されます。

- **EMPEROR-Reduced 試験** [[NCT03057977](#)] : 左室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。
 - 主要評価項目: 判定された心血管死または心不全による入院の初回発現までの時間
 - 患者数: 3,730人
 - 試験完了: 2020年
 - [試験概要へのリンク](#)
- **EMPEROR-Preserved 試験** [[NCT03057951](#)] : 左室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。
 - 主要評価項目: 判定された心血管死または心不全による入院の初回発現までの時間 [最大38カ月]
 - 予定患者数: 約5,990人
 - 試験完了予定: 2021年

* **左室駆出率**は、左心室が収縮するごとに送り出される血液量のパーセンテージの値です¹⁷。心臓が弛緩すると、心室に血液が満たされます。

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身体に送り出される血液が少ないときです¹⁷。

HFpEFになるのは、心筋が正常に収縮するが、心室に十分な血液が満たされていないときです。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¹⁷。

EMPOWER プログラムについて

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、EMPOWERプログラムを策定し、幅広い心腎代謝疾患における心血管および腎臓の主要な臨床アウトカムに対するエンパグリフロジンの影響を調べています。心腎代謝疾患は、世界の死因のトップを占め、年間2,000万人がこれらの疾患で死亡しています¹⁸。EMPOWERプログラムを通じて、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、相互に関連する心腎代謝疾患に関する知識を進歩させるために取り組んでいます¹¹。臨床試験とリアルワールド

ドエビデンス研究を含む9つの試験から構成されるEMPOWERプログラムは、心腎代謝疾患の患者さんの予後向上を目指す両社のアライアンスによる長期的な取り組みです。世界で25,7000人以上の患者さんが参加している同プログラムは、これまでにSGLT2阻害薬について実施された臨床試験プログラムの中で最も幅広く包括的なものになります。

EMPOWERプログラムには以下の試験が含まれます。

- EMPEROR-Reduced 試験: 左室駆出率が低下した慢性心不全の患者を対象とし、心血管死または心不全による入院に対するエンパグリフロジンの有効性と安全性の評価を目的とした試験¹。
- EMPEROR-Preserved 試験: 左室駆出率が保持された慢性心不全の患者を対象とし、心血管死または心不全による入院に対するエンパグリフロジンの有効性と安全性の評価を目的とした試験¹¹。
- EMPULSE 試験: 急性心不全で入院した患者を対象とし、臨床アウトカムおよび患者報告アウトカムの改善についてエンパグリフロジンの効果を評価することを目的とした試験¹⁵。
- EMPACT-MI 試験: 2型糖尿病合併の有無を問わない急性心筋梗塞後の患者を対象とし、全死亡および心不全による入院に対するエンパグリフロジンの効果を評価することを目的とした試験¹⁴。
- EMPA-KIDNEY 試験: 慢性腎疾患の患者を対象とし、腎疾患の進行および心血管死に対するエンパグリフロジンの効果を評価することを目的とした試験¹²。
- EMPERIAL-Reduced 試験: 左室駆出率が低下した慢性心不全の患者を対象とし、運動耐容能と患者報告アウトカムに対するエンパグリフロジンの効果を評価することを目的とした試験¹⁹。
- EMPERIAL-Preserved 試験: 左室駆出率が保持された慢性心不全の患者を対象とし、運動耐容能と患者報告アウトカムに対するエンパグリフロジンの効果を評価することを目的とした試験²⁰。
- EMPA-REG OUTCOME[®]試験: 心血管疾患の既往を有する2型糖尿病患者を対象とし、心血管死を含む主要心血管イベントに対するエンパグリフロジンの効果を評価することを目的とした試験²¹。
- EMPRISE 研究: 日常診療におけるエンパグリフロジンの心血管イベントリスクに対する有効性、安全性、医療資源利用、医療費をDPP-4阻害薬と比較評価することを目的とした非介入研究^{22,23}。

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ず、酸素を含んだ血液の需要を満たせない状態、または満たすために血液量を増やさなければならず、肺および末梢組織に液体貯留(鬱血)が生じている状態の進行性の疾患であり、衰弱し、死亡に至る場合もあります⁵。心不全は、世界中に6,000万人の患者がいる一般的な病気であり、人口の高齢化が進むにつれて患者数が増加すると予測されます⁴。心不全は糖尿病患者で大変多く見られますが²⁴、心不全患者全体の約半分は糖尿病に罹患していません^{4,25}。

エンパグリフロジンの心不全の臨床試験プログラムは、標準治療にエンパグリフロジン(10 mgまたは25 mg、1日1回投与)を上乗せしたときの効果を、標準治療にプラセボを上乗せした群と比較して評価したEMPA-REG OUTCOME[®]試験のデータに基づいて開始されました²¹。

心腎代謝疾患について

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、世界で10億人以上に影響を及ぼし、主要な死因の1つとなっている相互に関連した一群の病気である心血管代謝疾患の患者ケアを変えるべく取り組んでいます¹⁸。

心腎代謝系は相互に関連しており、病気にかかわる同じリスク因子と病理学的経路の多くを共有しています。1つの系統で機能不全が起こると他の系統での発症が加速され、2型糖尿病、心血管疾患、心不全、腎臓病などの相互に関連した病気が進行し、ひいては、心血管死のリスク上昇につながります。反対に、1つの系統の健康状態を改善すれば、他の系統にも好影響を与えます^{26,27}。

両社は、研究と治療を通じて、より多くの患者さんの健康を守り、相互に関連した心腎代謝系のバランスを回復し、重篤な合併症のリスクを減少させられるようサポートします。心腎代謝疾患によって健康が脅かされている患者さんのための取り組みの一環として、両社は、今後も患者ケアに向けた分野横断的なアプローチを採用し、治療ギャップの充足のための資源を重点的に投資してまいります。

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^{28,29,30}。

血糖値が高い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、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る体内の糖・塩分・水の代謝変化が、EMPA-REG OUTCOME®試験で確認された心血管死の減少に寄与する可能性が示唆されています³¹。

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

ベーリンガーインゲルハイムの中核をなすのは、人と動物のためにより良い医薬品をお届けすることであり、生活を変える画期的な医薬品や治療法を開発していくことが当社の使命です。1885年の創立以来、ベーリンガーインゲルハイムは、株式を公開しない独立した企業形態を維持しています。将来のヘルスケアにおける課題を見据え、ベーリンガーインゲルハイムが最大限の力を発揮できる分野で貢献できるよう、長期的な視点をもって邁進していきます。

ベーリンガーインゲルハイムは、世界有数の研究開発主導型の製薬企業として、51,000人以上の社員が、医療用医薬品、アニマルヘルスおよびバイオ医薬品受託製造の3つの事業分野において、イノベーションによる価値の創出に日々取り組んでいます。2019年度、ベーリンガーインゲルハイムは約190億ユーロの純売上高を達成しました。研究開発に約35億ユーロを投じてイノベーションに注力し、生命を救いクオリティオブライフ(生活の質)を向上させる新しい医薬品の創出に注力しています。

ベーリンガーインゲルハイムはパートナーシップを重視し、ライフサイエンス分野における多様な知見を活かして科学的な可能性を広げていきます。様々な協働を通じて、現在そして未来の患者さんの生活を変えるような画期的な治療法を提供していきます。

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・アンド・カンパニーは、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・アンド・カンパニーは、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・アンド・カンパニーの従業員は、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。

詳細はウェブサイトをご覧ください。

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

(ベーリンガーインゲルハイム)

<https://www.boehringer-ingelheim.jp>

(ベーリンガーインゲルハイムジャパン)

<https://www.lilly.com>

(イーライリリー・アンド・カンパニー)

<https://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 clinical trials to evaluate empagliflozin 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 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.

References

¹ Packer M, Anker SD, Butler J, *et al.* Cardiac and Renal Outcomes With Empagliflozin in Heart Failure With a Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2020; 10.1056/NEJMoa2022190.

² Ambrosy A, Fonarow G, Butler J, *et al.* The Global Health and Economic Burden of Hospitalizations for Heart Failure. Lessons Learned From Hospitalized Heart Failure Registries. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(12):1123–33.

³ Packer M. EMPEROR-Reduced: Empagliflozin in Heart Failure With a Reduced Ejection Fraction, With and Without Diabetes. Presented on 29 August 2020 at the European Society of Cardiology (ESC) Congress 2020 – The Digital Experience.

⁴ GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1789–1858.

⁵ American Heart Association. What is Heart Failure? Available at: <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/what-is-heart-failure>. Accessed: August 2020.

⁶ Anderson JL and Morrow DA. Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2017;376:2053–64.

⁷ American Heart Association. Warning Signs of Heart Failure. Available at: <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/warning-signs-of-heart-failure>. Accessed August 2020.

⁸ Calvert MJ, Freemantle N, Cleland JGF. The impact of chronic heart failure on health-related quality of life data acquired in the baseline phase of the CARE-HF study. *Eur J Heart Fail.* 2005;7(2):243–51.

- ⁹ Sarnak MJ. A patient with heart failure and worsening kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(10):1790–98.
- ¹⁰ Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Press release. 2019. <https://www.boehringer-ingelheim.com/press-release/fda-fast-track-designation-chronic-heart-failure>. Accessed August 2020.
- ¹¹ ClinicalTrials.gov. EMPagliflozin outcome Trial in Patients With chronic heart Failure With Preserved Ejection Fraction (EMPEROR-Preserved). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03057951>. Accessed August 2020.
- ¹² ClinicalTrials.gov. EMPA-KIDNEY (The Study of Heart and Kidney Protection With Empagliflozin). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03594110>. Accessed August 2020.
- ¹³ Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Press release. 2020. Available at: <https://www.boehringer-ingelheim.com/press-release/fda-fast-track-chronic-kidney-disease>. Accessed August 2020.
- ¹⁴ Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Press release. 2020. Available at: <https://www.boehringer-ingelheim.com/press-release/dcri-collaboration-empact-mi>. Accessed August 2020.
- ¹⁵ ClinicalTrials.gov. EMPagliflozin initiated in patients hospitalised for acute heart failure (de novo or decompensated chronic HF) who have been stabilised (EMPULSE) Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04157751>. Accessed August 2020.
- ¹⁶ ClinicalTrials.gov. EMPagliflozin outcome Trial in Patients With chronic heart Failure With Reduced Ejection Fraction (EMPEROR-Reduced). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03057977>. Accessed August 2020.
- ¹⁷ American Heart Association. Ejection Fraction Heart Failure Measurement. Available at: <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/diagnosing-heart-failure/ejection-fraction-heart-failure-measurement>. Accessed: August 2020.
- ¹⁸ GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2016; 388(10053):1459–544.
- ¹⁹ ClinicalTrials.gov. 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>. Accessed August 2020.
- ²⁰ ClinicalTrials.gov. 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>. Accessed August 2020.
- ²¹ Zinman B, Wanner C, Lachin JM, *et al*. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117–28.
- ²² Kim DJ, Sheu WH-H, Seino Y, *et al*. Cardiovascular Effectiveness and Safety of Empagliflozin in Routine Care in East Asia: Results from the EMPRISE study. Presented at IDF Congress 2019. 2-6 December 2019, Busan, Korea.
- ²³ Paterno E, Pawar A, Franklin J, *et al*. Empagliflozin and the risk of heart failure hospitalization in routine clinical care: a first analysis from the EMPagliflozin comparative effectiveness and Safety (EMPRISE) Trial. *Circulation*. 2019;139:2822-30.
- ²⁴ Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, *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*. 2013;128(16):e240–e327.
- ²⁵ Suskin N, McKelvie RS, Burns RJ, *et al*. Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J*. 2000;21:1368–75.
- ²⁶ Ronco C, McCullough P, Anker SD, *et al*. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J*. 2010;31(6):703–11.
- ²⁷ Lazzeri C, Valente S, Tarquini R, *et al*. Cardiorenal syndrome caused by heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Nephrol*. 2011;2011:634903.
- ²⁸ Jardiance® (empagliflozin) tablets, U.S. Prescribing Information. Available at: <http://docs.boehringer-ingelheim.com/Prescribing%20Information/PIs/Jardiance/jardiance.pdf>. Accessed: August 2020.
- ²⁹ Jardiance® (empagliflozin) tablets. European Product Information; approved April 2020. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_en.pdf. Accessed August 2020.
- ³⁰ Jardiance® (Full Prescribing Information). Mexico; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc; 2017.
- ³¹ Vallon V and Thompson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia*. 2017;60(2):215–25.