

プレスリリース

2023年10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 2023 年 9 月 22 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、慢性心不全であり、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・効果は取得しておりません。なお、慢性心不全に対する治療薬として承認されているのは、ジャディアンス錠[®]10 mg です。**

エンパグリフロジン、米国食品医薬品局(FDA)より 慢性腎臓病の成人患者の治療薬として承認取得

- 今回の承認により、米国内で慢性腎臓病に苦しむ 3,500 万人以上の患者さんに新たな治療選択肢が加わりました¹。
- 第 3 相臨床試験である EMPA-KIDNEY 試験において、エンパグリフロジン 10mg は、慢性腎臓病の成人患者における腎疾患の進行と心血管死のリスクを有意に低下させました²。
- EMPA-KIDNEY 試験は、SGLT2 阻害薬が慢性腎臓病の患者さんの全入院のリスクをプラセボと比較して有意に低下させた初めての臨床試験です³。

2023 年 9 月 22 日 米国コネチカット州リッジフィールド、ベーリンガーインゲルハイムと米国インディアナ州インディアナポリス、イーライリリー・アンド・カンパニー(NYSE: LLY)は、米国食品医薬品局(FDA)がエンパグリフロジン 10mg 錠を進行リスクの高い慢性腎臓病の成人患者における推算糸球体濾過率(eGFR)の持続的低下、末期腎疾患、心血管死および入院リスクを低下させる医薬品として承認したことを発表しました⁴。

エンパグリフロジンは、1 型糖尿病患者の血糖コントロールの改善を目的とする使用は推奨されていません。1 型糖尿病患者に本剤を投与した場合、糖尿病性ケトアシドーシスのリスクが上昇するおそれがあります。また、エンパグリフロジンの eGFR30mL/min/1.73 m² 未満の 2 型糖尿病患者の血糖コントロール改善を目的とする使用は推奨されていません^{**}。本剤の作用機序からみて、このような患者さんでは効果が得られないおそれがあります。多発性嚢胞腎に伴う慢性腎臓病の患者や、腎疾患のため、免疫抑制薬の静脈内投与もしくはプレドニゾン換算で 45mg を超えるステロイドの投与を必要としている患者、もしくはこれらの治療を受けた直後の患者に対するエンパグリフロジンの使用も推奨されていません。これらの患者集団では、エンパグリフロジンの効果は期待されていません^{***}。

^{**}高度腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の効果が期待できないため、投与しないこと。

^{***}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、慢性心不全であり、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・効果は取得しておりません。なお、慢性心不全に対する治療薬として承認されているのは、ジャディアンス錠[®]10 mg です。

Providence Inland Northwest Health の研究担当エグゼクティブ・ディレクターで、ヘルスサイエンス研究所の地域担当主席責任医師であり、EMPA-KIDNEY に試験運営医師として携わったワシントン大学医学部教授の Katherine Tuttle, M.D.は、次のように述べています。「今回の承認により、米国の医療従事者は、慢性腎臓病患者さんの腎機能低下、腎不全、心血管死や入院のリスクを下げる新たな治療選択肢を得ました²。第3相臨床試験である EMPA-KIDNEY 試験で明らかにされたエンパグリフロジンの意義あるベネフィットは、米国内の慢性腎臓病の成人患者さんにとって喜ばしいニュースとなりました^{5,6}」

ベーリンガーインゲルハイムの心血管代謝・呼吸器内科の臨床開発・メディカルアフェアーズ担当バイスプレジデントのモハメド・エイド (Mohamed Eid, M.D., M.P.H, M.H.A)は、次のように述べています。「慢性腎臓病は、米国の成人の7人に1人以上が罹患しており、そのうち90%が診断されていません。また、慢性腎臓病は公衆衛生上の危機といえる疾患ですが、広く認識されていません。慢性腎臓病の患者さんにかかる医療費のうち入院費が全体の3分の1~2分の1を占めており⁷、慢性腎臓病が進行すると重篤な心血管系合併症が現れたり、腎不全に至って透析や移植が必要となることもあります^{2,8,9}。エンパグリフロジンの有益性が臨床試験で明らかにされ、本剤が進行リスクの高い慢性腎臓病の成人患者さんの新たな治療選択肢としてお届けできることを私たちは誇りに思います²」

エンパグリフロジンは、エンパグリフロジンや本剤に含まれる添加剤に対し過敏症の既往歴のある患者さんには投与しないでください。血管浮腫などの過敏症が現れるおそれがあります。詳細は、「[重要な安全性情報](#)」をご覧ください。

EMPA-KIDNEY 試験は、2型糖尿病の有無を問わない慢性腎臓病の成人患者における SGLT2 阻害薬の臨床試験としては大規模・広範囲の患者層を対象とした臨床試験です。参加・除外基準に基づき、6,600名を超える患者が参加しています。腎機能については、eGFR が 20 以上 45 mL/min/1.73 m² 未満の患者、および eGFR が 45 以上 90 mL/min/1.73 m² 未満で尿中アルブミン/クレアチニン比が 200 mg/g 以上の SGLT2 阻害薬による治療に適したと判断した患者を試験の対象としました。除外基準は、2型糖尿病とアテローム動脈硬化性心血管疾患の既往があり eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満の患者、1型糖尿病の患者、移植腎をしている・腎移植を予定している患者、透析を受けている患者、多発性嚢胞腎の患者、腎疾患の治療のため免疫抑制剤の静注もしくはプレドニゾン換算で 45mg を超えるステロイドの投与を必要とするか、最近投与を受けた患者などとした^{2,10}。

EMPA-KIDNEY 試験では、標準治療に加えてエンパグリフロジンまたはプラセボを投与し、腎疾患の進行*または心血管死を複合主要評価項目として検討しました。その結果、腎疾患の進行または心血管死の相対リスクをプラセボと比較して 28%低減しました (絶対リスク減少率は 1 人あたり 3.6%; HR=0.72; 95% CI 0.64 to 0.82; P<0.0001)。イベント発生率は、エンパグリフロジン群では 13.1% (432/3304)、プラセボ群では 16.9% (558/3305)でした。EMPA-KIDNEY 試験は、慢性腎臓病における SGLT2 阻害薬の臨床試験としては初めて、入院 (初回入院および再入院)を有意に減少させました。入院は主な副次評価項目として試験計画書に規定した項目で、エンパグリフロジン群ではプラセボ群に比べ入院率が 14%低下しました (HR=0.86; 95% CI 0.78 to 0.95; p=0.0025)。エンパグリフロジン群では 960 名が 1,611 回入院 (24.8 件/100 人年)したのに対し、プラセボ群では 1,035 名が 1,895 回入院 (29.2 件/100 人年)しました^{2,11}。

今回の FDA 承認は、EMPOWER プログラムに基づきエンパグリフロジンが取得した 4 つ目の承認にあたります。世界各地の 70 万人を超える患者さんが臨床試験に参加した EMPOWER プログラムは、ベ-

リンガーインゲルハイムとイーライリリーが心腎代謝疾患の患者さんの転帰改善に向けた長年にわたる取り組みの一例です¹²。

イーライリリーの糖尿病・肥満グローバルメディカルアフェアーズ担当シニアバイスプレジデントであるレオナルド・グラス(Leonard Glass, M.D., F.A.C.E.)は、次のように述べています。「心不全と2型糖尿病で取得した適応症に続く今回のFDA承認により、腎臓病専門医をはじめとする医師の方々に、進行リスクの高い慢性腎臓病の成人患者さんにおけるこの重要な治療選択肢をお届けできるようになりました¹³。EUに続いてこのたび米国でも本疾患の適応を取得し、世界中の慢性腎臓病の患者さんを支えることを目標とする私たちの歩みがさらに進みました¹⁴」

*腎疾患の進行: 末期腎臓病(維持透析の開始または腎移植)、eGFRが10 mL/min/1.73 m²未満に持続的に低下、腎死、またはランダム割付後にeGFRが40%以上持続的に低下と定義。

参考情報

EMPA-KIDNEY 試験について(エンパグリフロジンによる心腎保護効果の検討)^{2,15,16}

EMPA-KIDNEY 試験([NCT03594110](#))は、国際無作為化二重盲検プラセボ対照臨床試験で、慢性腎臓病の進展と心血管死のリスクに対するエンパグリフロジンの影響を評価する試験として設計されました。主要評価項目は、心血管死または慢性腎臓病の進展[末期腎不全(透析や腎移植などの腎代替療法の必要性)、eGFRの10mL/min/1.73m²未満への持続的な低下、腎死、eGFRの無作為化時点からの40%以上の持続的な低下]のどちらかが生じるまでの期間としました。主な副次評価項目は、心血管死または心不全による入院、すべての入院、および全死亡としました。EMPA-KIDNEY 試験には、慢性腎臓病の診断が確立した6,609人の成人患者が糖尿病の有無やアルブミン尿の有無を問わず参加し、標準治療に加えてエンパグリフロジン10mgまたはプラセボの投与を受けました。

慢性腎臓病について

慢性腎臓病は、全世界で人口の10%以上である約8億5千万人が罹患しています¹。この病気は、腎臓の障害が進行し、本来の機能を発揮できなくなることで起こります。慢性腎臓病は、症状が進行するまで無症状のため、ほとんどの人が診断されず、毎年数百万人が慢性腎臓病と関連する合併症で死亡しています^{17,18,19}。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、慢性腎臓病及び相互に関連する心腎代謝疾患を持つ人々の治療の変革に取り組んでまいります。

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腎代謝疾患の患者ケアを変えるべく取り組んでいます²⁰。

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つの系の健康状態を改善すれば、他の系にも好影響を与えます^{21,22,23}。

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2(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。エンパグリフロジンは、血糖コントロール不十分な成人2型糖尿病患者の治療薬として承認されています。また、世界各国で、成人の左室駆出率を問わない心不全患者の治療薬として、承認されています^{24,25}。エンパグリフロジンは、EUでは成人の2型糖尿病、心不全、そして今回慢性腎臓病の適応症を取得しています^{6, **}。

**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、慢性心不全であり、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・効果は取得しておりません。なお、慢性心不全に対する治療薬として承認されているのは、ジャディアンス錠[®]10mg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のみならず、アンメットメディカルニーズを満たす可能性のある領域にも力を注いでいき、患者さんのニーズに応えるべく協力しています。心不全やCKDの患者さんに対するエンパグリフロジンの影響を評価するための臨床試験が開始されています。

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、世代を超えて生活を変革する画期的な医薬品や治療法の開発に取り組んでいます。研究開発主導型のバイオ製薬企業のリーディングカンパニーとして、アンメットメディカルニーズの高い分野において、イノベーションによる価値の創出を目指しています。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により長期的かつサステナブルな視点を維持しています。ヒト用医療用医薬品とアニマルヘルスの2つの事業分野において、53,000人以上の社員が世界130カ国以上で事業を展開しています。

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・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)

Reference

- 1 <https://www.cdc.gov/kidneydisease/pdf/CKD-Factsheet-H.pdf>
- 2 The New England Journal of Medicine. 2023; 388:117-127.
- 3 Evans M, Lewis RD, Morgan AR, et al. A Narrative Review of Chronic Kidney Disease in Clinical Practice: Current Challenges and Future Perspectives. *Adv Ther.* 2022; 39(1):33-43.
- 4 <https://content.boehringer-ingelheim.com/DAM/7d9c411c-ec33-4f82-886f-af1e011f35bb/jardiance-us-pi.pdf>
- 5 https://www.kidney.org/sites/default/files/web_kidneybasics_v5.pdf
- 6 <https://www.kidney.org/atoz/content/gfr>.
- 7 Nichols GA, Ustyugova A, Déruaz-Luyet A, et al. Health Care Costs by Type of Expenditure across eGFR Stages among Patients with and without Diabetes, Cardiovascular Disease, and Heart Failure. *JASN.* 2020; 31 (7):1594-1601.
- 8 <https://www.cdc.gov/kidneydisease/basics.html>.
- 9 Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2019; 139(10):e56-e528.
- 10 <https://content.boehringer-ingelheim.com/DAM/7d9c411c-ec33-4f82-886f-af1e011f35bb/jardiance-us-pi.pdf>.
- 11 <https://www.boehringer-ingelheim.com/us/press-release/full-data-announced-phase-iii-empa-kidney>.
- 12 <https://investor.lilly.com/node/46791/pdf>.
- 13 <http://docs.boehringer-ingelheim.com/Prescribing%20Information/PIs/Jardiance/jardiance.pdf>.
- 14 <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h930.htm>.
- 15 EMPA-KIDNEY full data presentation, presented on 4 November 2022 at the American Society of Nephrology (ASN) Congress 2022 - Kidney Week.
- 16 ClinicalTrials.gov. EMPA-KIDNEY (The Study of Heart and Kidney Protection With Empagliflozin). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03594110>. Accessed: July 2023.
- 17 Coresh J. Update on the Burden of CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(4):1020–1022.
- 18 Luyckx V, et al. *Bull World Health Organ.* 2018;96(6):414–422D.
- 19 Usman M, et al. Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. Arlington (VA): American Diabetes Association; 2021. Available at: https://professional.diabetes.org/sites/default/files/media/ada-ckd_compendium_fin_3_5-26-21_web2.pdf. Accessed: July 2023.
- 20 Schechter, M. et al. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21;104.
- 21 Thomas M, Cooper M, Zimmet P. Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2015;12:73–81.
- 22 García-Donaire A, Ruilope M. Cardiovascular and Renal Links along the Cardiorenal Continuum. *Int J Nephrol.* 2011;975782.
- 23 Leon M, Maddox M. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J Diabetes.* 2015;6(13):1246–58.
- 24 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: July 2023.
- 25 Jardiance® (empagliflozin) tablets, U.S. Prescribing Information. Available at: <http://docs.boehringer-ingelheim.com/Prescribing%20Information/PIs/Jardiance/jardiance.pdf>. Accessed: July 2023.