

## プレスリリース

2019年4月4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 2019 年 3 月 28 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、慢性心不全に関連する効能・効果は取得していません。

### エンパグリフロジンと DPP-4 阻害薬を比較したリアルワールド研究「EMPRISE」における医療資源の利用と安全性に関する結果を ACC2019 および AMCP2019 で公表

- EMPRISE 研究は、SGLT2 阻害薬エンパグリフロジンと DPP-4 阻害薬を比較したリアルワールド研究で、研究開始から 2 年間の最初の 35,000 人を対象とした米国の結果が、本年の AMCP(マネージドケア薬学会)および ACC(米国心臓病学会)で発表されました<sup>1,2</sup>
- AMCP において、エンパグリフロジンは、DPP-4 阻害薬と比較して、全ての入院、および救急や外来での再受診の低下と相関することが示されました<sup>1</sup>
- ACC において、エンパグリフロジンは、DPP-4 阻害薬と比較して、心不全による入院あるいは全死亡リスク低下と相関し、骨折または下腿切断リスクの上昇とは相関しないことが示されました<sup>2</sup>

#### 2019年3月28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(NYSE: LLY)は、リアルワールド研究 EMPagliflozin compaRative effectIveness and SafEty (EMPRISE)における医療資源の利用と安全性に関する結果を発表しました。本観察研究では、エンパグリフロジンは DPP-4 阻害薬と比較して、全ての入院のリスクの 22%の低下と相関することが明らかとなりました。なお追跡調査期間中央値は 5.4 カ月でした<sup>1</sup>。入院患者のうち、エンパグリフロジンを投与された患者は、DPP-4 阻害薬を投与された患者と比較して早期に退院したことも示されました(各群 17,539 例)<sup>1</sup>。

さらに、エンパグリフロジンは DPP-4 阻害薬と比較して、救急来院や外来での再受診の低下と相関することが示されました<sup>1</sup>。米国のデータのみを評価対象とし、EMPRISE 研究の開始から 2 年間の観察期間とした今回の結果は、米国サンディエゴで開催されたマネージドケア薬学会(Academy of Managed Care Pharmacy; AMCP)の年次集会で発表されました。

この結果は、心血管疾患既往 2 型糖尿病患者において、エンパグリフロジンがプラセボと比較して、全ての入院のリスクを 11%低下させた EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup>試験のデータを裏付けるものとなりました<sup>3</sup>。

ハーバード大学医学部講師であり、本観察研究の共同研究者のブリガム・アンド・ウィメンズ病院薬剤疫学・薬剤経済学部門、Dr Mehdi Najafzadeh, PhD, MSc, MA は次のように述べています。「糖尿病患者さんは、そうでない人と比較して、理由を問わず入院の可能性が高く、入院期間が長期化し費用がかかる傾向にあるた

め、医療資源に多大な影響が及ぶ可能性があります。EMPRISE の結果から、エンパグリフロジンの投与が 2 型糖尿病患者における入院リスクの低下および、入院期間の短縮と相関することが示されました。」

また EMPRISE 研究における有効性および安全性に関する結果は、先日米国ニューオーリンズで開催された第 68 回米国心臓病学会 (American College of Cardiology's 68<sup>th</sup> Annual Scientific Session & Expo; ACC.19) でも発表されました。研究結果では、エンパグリフロジンは、DPP-4 阻害薬と比較して、心不全\*による入院または全死亡リスクの 42%の低下と相関し、骨折または下腿切断のリスク上昇とは相関しないことが示されました<sup>2</sup>。これらの結果は、心血管疾患既往 2 型糖尿病患者において、エンパグリフロジンがプラセボと比較して、心不全による入院または心血管死のリスクを 34%低下させ、エンパグリフロジンとプラセボ間で骨折や下肢切断に不均衡がみられなかった EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup>試験の結果を裏付けるものとなりました<sup>4</sup>。

\*心不全による入院は、広義では主病名以外も含めて退院時の診断名に心不全があることと定義されます。

## 参考情報

### EMPRISE (NCT03363464, EUPAS20677)<sup>5</sup>研究について

EMPRISE 研究は、EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup>試験の結果を補完し、日常診療におけるエンパグリフロジンの包括的な臨床像を示すことを目的に 2016 年に開始されました。EMPRISE 研究の終了までには、心血管疾患の罹患を問わず 2 型糖尿病患者を対象とした、エンパグリフロジンの日常診療における有効性、安全性、医療資源の利用、医療費について DPP-4 阻害薬と比較したデータを提供します。

本研究では、米国内でのエンパグリフロジンの使用開始から 5 年間にあたる、2014~2019 年を評価対象とします。研究終了までに、米国の 2 つの民間の医療供給者とメディケアを利用する 20 万人を超える 2 型糖尿病患者の組み入れを計画しています。2019 年以降は、アジアとヨーロッパ地域を含む研究において、世界のさまざま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との共同研究の一環で、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<sup>®</sup> (NCT01131676)<sup>4</sup>試験について

EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup> 試験は、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<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。

## 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 万人を超え、このうち 2 億 1200 万人超が未診断であると推定されます<sup>6</sup>。2045 年までに糖尿病患者の数は、6 億 2900 万人まで増加すると予測されています<sup>6</sup>。糖尿病で最も多い病型である 2 型糖尿病は、高所得国の糖尿病症例の約 90%を占めています<sup>6</sup>。糖尿病は、インスリンと呼ばれるホルモンが体内で適正に産生されない場合や、使用されない場合に起こる慢性疾患です<sup>6</sup>。

糖尿病は高血糖、高血圧、肥満などを伴うため、心血管疾患は糖尿病の主な合併症であるとともに、糖尿病と関連する主要な死因になっています<sup>7,8</sup>。糖尿病患者は、糖尿病に罹患していない人と比べて、心血管疾患を発症するリスクは2~4倍高まります<sup>8</sup>。2017年に糖尿病が原因で死亡した人の数は世界中で400万人であり、その主な死因は心血管疾患です<sup>6</sup>。全世界の2型糖尿病患者の死因の約50%は心血管疾患です<sup>9,10</sup>。

60歳で糖尿病の既往があると、糖尿病を罹患していない人と比べて寿命が6年短くなる可能性があります。また60歳で糖尿病に加えて、心筋梗塞または脳卒中の既往がある場合は、これらが無い人と比べて寿命が12年短くなる可能性があります<sup>11</sup>。

米国糖尿病学会<sup>®</sup>及び欧州糖尿病学会が主導したコンセンサスレポートをはじめとし、2016年から既に60を超えるガイドラインが改定され、心血管へのベネフィットが証明された2型糖尿病治療薬が推奨されています。こうしたガイドラインでは、動脈硬化性心血管疾患の既往のある2型糖尿病患者に対し、心血管へのベネフィットが示されている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一環として推奨されています<sup>12,13</sup>。

### 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<sup>14,15,16</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、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。

### 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. Najafzadeh M, Pawar A, Déruaz Luyet A, *et al.* Reduce Healthcare Utilization in Patients Using Empagliflozin: an interim analysis from the EMPagliflozin compaRative effectiveness and SafEty (EMRPISE) Study. Presented at: Academy of Managed Care Pharmacy Annual Meeting 2019; March 25-28, 2019, San Diego, US.
  2. Patorno E, Pawar A, Franklin JM, *et al.* Comparative effectiveness and safety of empagliflozin: an interim analysis from the EMPagliflozin compaRative effectiveness and SafEty (EMPRISE) study. Presented at: American College of Cardiology's 68th Annual Scientific Session & Expo; 16-18 March 2019, New Orleans, Louisiana, US.
  3. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, *et al.* Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J.* 2016; 37(19):1526-34.
  4. 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.
  5. Patorno E, Pawar A, Franklin J, *et al.* Baseline information from the EMPagliflozin compaRative effectiveness and SafEty (EMPRISE) study program: study validity and exposure accrual. Presented at: 34th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk; August 22-26, 2018, Prague, Czech Republic.
  6. International Diabetes Foundation. Diabetes Atlas 8th Edition. Available at: <http://www.diabetesatlas.org>. Accessed: February 2019.
  7. 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 February 2019.
  8. 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 February 2019.
  9. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, *et al.* Mortality and Causes of Death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 2001;44(2):S14–21.9.
  10. 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.
  11. The Emerging Risk Factors Collaboration. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. *JAMA* 2015;314(1):52-60.
  12. 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; dci180033.0033.
  13. Data on file. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.
  14. Jardiance® (empagliflozin) tablets U.S. Prescribing Information. Available at: <http://docs.boehringer-ingelheim.com/Prescribing%20Information/PIs/Jardiance/jardiance.pdf>. Accessed March 2019.
  15. European Summary of Product Characteristics Jardiance®, approved May 2018. Data on file.
  16. Jardiance® (Full Prescribing Information). Mexico; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc; 2017.
-