

プレスリリース

2019年6月27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 6 月 10 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。**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・効果は取得していません。**

EMPA-REG OUTCOME[®]試験の新たな事後解析から、 顕性蛋白尿を伴わない慢性腎臓病を有する成人 2 型糖尿病患者において、 ジャディアンス[®](エンパグリフロジン) 投与による心血管・腎疾患のリスク低下が示される

2019 年 6 月 10 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、EMPA-REG OUTCOME[®]試験の新たな事後解析結果を発表しました。この結果からジャディアンス[®]は、顕性蛋白尿を伴わない慢性腎臓病(今回の試験では、eGFR <60 ml/min/1.73 m² かつ UACR <300 mg/g と定義)を有する心血管疾患既往のある成人 2 型糖尿病患者群と、試験の他のすべての患者群で一貫して心血管および腎疾患リスクを低下しました¹。試験結果は、6 月 10 日に米国カリフォルニア州サンフランシスコで開催された第 79 回米国糖尿病学会(ADA)学術会議で発表されました。

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。「成人 2 型糖尿病患者におけるジャディアンス[®]の影響を評価する EMPA-REG OUTCOME[®]試験の新たなデータを発表しました。2 型糖尿病では、慢性腎臓病を合併するケースが増えてきているにも関わらず、そのような症例への研究はまだ多くはないのが現状です。今回の結果は、様々なタイプの腎臓病を有する患者さんのアンメットメディカルニーズに対処するため、更なる研究が必要であることを裏付けています。そのため、我々は慢性腎臓病を有する幅広い成人患者の心血管死および腎臓病の進行に対するジャディアンス[®]の影響を評価する、大規模臨床試験 EMPA-KIDNEY 試験を開始しています。」

世界では、5 億人以上が慢性腎臓病に罹患しており、そのうちの 40%が糖尿病を合併しています^{2,3,4}。一般的に慢性腎臓病は、尿中にさまざまな量の蛋白を伴います⁵。しかしながら、多くの慢性腎臓病患者では、顕性蛋白尿ではなく、正常から中等度までの尿蛋白にとどまります⁵。顕性蛋白尿を伴わない腎臓病は一般的になりつつあり、有害な転帰を来すリスクが増大することが知られているにもかかわらず、十分な研究がなされているとは言えません⁵。

今回の新たな事後解析において、心血管および腎アウトカムのリスク低下に対するジャディアンス[®]の影響は、EMPA-REG OUTCOME[®]試験における顕性蛋白尿を伴わない慢性腎臓病患者群と、他のすべての患者群で一貫していました¹。評価したアウトカムには、安全性に加え、心血管死、心不全による入院、腎症の初回発現もしくは悪化、さらに心血管死または心不全による入院の複合アウトカムが含まれます¹。

さらに、2019 年国際腎臓学会 (ISN) 世界腎臓学会議 (WCN) で発表されたジャディアンス®の別の事後解析結果から、心血管・腎アウトカム*に対するジャディアンス®の影響は、EMPA-REG OUTCOME®試験における顕性蛋白尿を伴う腎臓病患者群と試験の他のすべての患者群で一貫していることが示されました。これらの事後解析は、患者が顕性蛋白尿を伴う腎臓病を有するかどうかにかかわらず、心血管・腎アウトカムに対してジャディアンス®の影響が一貫して得られることを示唆しています。

イーライリリーの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。「今回の EMPA-REG OUTCOME®試験の事後解析から得られた新たな知見は、ジャディアンス®が患者さんの健康上のアウトカムや、幅広い循環器代謝性疾患の治療オプションとして治療ギャップの解消に影響しうるのかを評価する、広範囲かつ包括的な臨床開発プログラムの一部に過ぎません。EMPA-KIDNEY 試験の結果を通じて更なる情報を集積し、ジャディアンス®が蛋白尿の有無にかかわらず慢性腎臓病患者さんの予後を改善する可能性を探っていきます。」

EMPA-KIDNEY 試験には、糖尿病の罹患や蛋白尿の有無に関わらず、世界で約 5,000 人の成人慢性腎臓病患者を登録する予定です⁶。

* 末期の腎臓病 (腎代替療法の開始、または eGFR 15 mL/min/1.73m² 未満への持続的な低下)、持続的なクレアチニン値倍増、または腎死/心血管死と定義

参考情報

EMPA-REG OUTCOME[®]について

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[®] 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。

EMPA-KIDNEY 試験について: エンパグリフロジンの慢性腎臓病患者の腎および心血管イベントにおける有効性・安全性の評価

EMPA-KIDNEY 試験は、慢性腎臓病患者の腎および心血管イベントにおけるエンパグリフロジンの有効性・安全性を評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の国際共同第Ⅲ相臨床試験です。腎臓病の進行および心血管死のリスクという臨床的に重要なアウトカムに対するエンパグリフロジンの有効性および安全性を評価します。主要評価項目は、腎臓病の進行(末期腎不全(透析や腎移植などの腎代替療法が必要とされる)⁷、eGFR 10mL/min/1.73m²未滿への持続的な低下、腎疾患による死亡、eGFRの40%以上の持続的低下(無作為化後))、または、心血管死、のいずれかのイベントが起きるまでの期間として定義されています。

EMPA-KIDNEY 試験は、糖尿病の有無に関わらず、現在標準治療を受けている慢性腎臓病の患者が対象となります。

本試験は約5,000名の被験者を標準治療にエンパグリフロジン10mg 1日1回またはプラセボを上乗せする群に無作為化して評価します。

EMPA-KIDNEY 試験は、学術機関との共同研究であり、臨床試験サービスユニットおよび疫学研究ユニット(CTSUS)を拠点とするオックスフォード大学の医療研究協議会公衆衛生ユニット(MRC PHRU)が独立した立場で実施、解析、報告するものです。ベーリンガーインゲルハイムとイーライリリー・アンド・カンパニーは、2型糖尿病だけでなく、心血管疾患、代謝疾患、腎臓病など、公衆衛生上の問題に対する治療と研究の進歩への取り組みの一環として、試験に必要な資金を提供します。

慢性腎臓病について

慢性腎臓病は、時間経過に伴う腎機能の進行性の低下と定義されます。慢性腎臓病の症例の約3分の2は糖尿病(糖尿病性腎症)、肥満、高血圧などの代謝性疾患を起因としています^{8,9,10}。

特に、慢性腎臓病は有病率と死亡率の増加に関係しています。慢性腎臓病患者の死亡例の多くは心血管合併症の結果生じるものと考えられており、末期腎不全に至る前に死亡することも珍しくありません^{11,12,13}。また、腎臓病の末期を迎えた患者さんは、慢性的な透析や腎移植など、腎代替療法を受けなくてはなりません¹⁴。慢性腎臓病は世界的に有病率が高く、人口の10%以上が罹患しています¹⁵。現時点では、腎臓病の進行や心血管死を明確に軽減する治療薬は存在しないため、慢性腎臓病における新しい治療選択肢への包括的なアンメットメディカルニーズがあることは明らかです。

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^{16,17,18}。

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®試験で見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

ヒトと動物の健康を改善することは、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。2018年度、ベーリンガーインゲルハイムは約175億ユーロの売上を達成しました。研究開発費は約32億ユーロとなり、売上の18.1%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・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・販売を通じて、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。

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

(ベーリンガーインゲルハイム)

<http://www.boehringer-ingelheim.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 clinical trials to evaluate empagliflozin as a treatment for adults with chronic kidney disease 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.

1. Inzucchi SE, Zinman B, George JT, *et al.* Empagliflozin and cardiorenal outcomes in patients with non-proteinuric kidney disease in the EMPA-REG OUTCOME trial. Presented the American Diabetes Association (ADA) 79th Scientific Sessions®. 10 June 2019, San Francisco, California, US.
2. George C, Mogueo A, Okpechi I, *et al.* Chronic kidney disease in low-income to middle-income countries: the case for increased screening. *BMJ Glob Health* 2017;2:e000256. doi:10.1136/bmjgh-2016-000256.
3. International Diabetes Foundation. Diabetes Atlas 8th Edition. Available at: <http://www.diabetesatlas.org>. Accessed May 2019.
4. Yee J. Diabetic Kidney Disease: Chronic Kidney Disease and Diabetes. *Diabetes Spectrum* 2008; 21(1):8-10.
5. Bolignano B and Zoccali C. Non-proteinuric rather than proteinuric renal diseases are the leading cause of end-stage kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2017;32(2):194-99.
6. EMPA-KIDNEY (The Study of Heart and Kidney Protection With Empagliflozin). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03594110>. Accessed May 2019.
7. Levin A, Tonelli M, Bonventre J, *et al.* Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *Lancet* 2017;390:1888-917.
8. United States Renal Data System, USRDS 2012 Annual data report: Atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney

Diseases, Bethesda, MD, 2012. Available from: <http://www.usrds.org/reference.htm>. See Appendix I, United States Renal Data System (USRDS).

9. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, *et al.* Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet* 2015; 385(9981):1975-82.
10. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, *et al.* Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003;42:1050-65.
11. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, *et al.* Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:2034-47.
12. Schiffrin EL, Lipman ML and Mann JFE. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation.* 2007;116:85-97.
13. American Kidney Fund. Kidney Failure (ESRD) Causes, Symptos, & Treatments. Available at: <http://www.kidneyfund.org/kidney-disease/kidney-failure/>. Accessed May 2019.
14. Eckardt K-U, Coresh J, Devuyst O, *et al.* Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet* 2013;382:158-69.
15. Jardiance® (empagliflozin) tablets U.S. Prescribing Information. Available at: <https://docs.boehringer-ingelheim.com/Prescribing%20Information/PIs/Jardiance/jardiance.pdf>. Accessed May 2019.
16. European Summary of Product Characteristics Jardiance®, approved May 2018. Data on file.
17. Jardiance® (Full Prescribing Information). Mexico; ¹Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc; 2017.