

2005年6月13日

各位

小野薬品工業株式会社
万有製薬株式会社

**米国メルク社、シタグリブチン (MK-0431 / ONO-5435) に関する
第 相臨床試験の成績を米国糖尿病学会にて発表**

小野薬品工業株式会社（本社：大阪市）は、昨年 11 月、米国メルク社（Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., USA）とライセンス契約を締結し、小野薬品が創製した脳梗塞急性期治療剤「プログリア注 / ONO-2506 注射剤」を全世界（日本・台湾・韓国を除く）を対象に米国メルク社へ導出し、一方、小野薬品は米国メルク社から新規経口糖尿病治療剤「シタグリブチン（一般名） / MK-0431 / ONO-5435」および癌化学療法時の制吐剤「アプレピタント（一般名） / MK-0869 / ONO-7436」を導入致しました。

シタグリブチンについては、日本では現在、万有製薬株式会社（本社：東京）が第 相臨床試験を実施しております。第 相臨床試験からは小野薬品も症例集積に本格的に参画し、両社で共同開発・共同販売することになっております。また、アプレピタントに関しては、小野薬品が単独で開発・販売することになっており、既に第 相臨床試験を開始しております。

今回、シタグリブチンに関する米国第 相臨床試験の成績の一部が、サンディエゴで開催された第 65 回米国糖尿病学会で発表されました。その内容について米国メルク社が別紙のとおりプレスリリースを行いましたので、お知らせ致します。

これは米国メルク社 (Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., USA) が 2005 年 6 月 11 日に発表したプレスリリースの日本語訳です。

米国メルク社がシタグリプチン (Sitagliptin : MK-0431 / ONO-5435) に関する 第 相臨床試験結果を米国糖尿病学会にて発表

2005年6月11日 サンディエゴ： 米国サンディエゴで開催中の第65回米国糖尿病学会(6月10日～14日)で、米国メルク社 (Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., USA, 以下米国メルク社) が開発中の糖尿病治療薬リン酸シタグリプチン (sitagliptin) の臨床データが報告されました。本日発表された3つの第 相臨床試験の結果によれば、DPP-IV (ジペプチジル・ペプチダーゼ IV) 阻害剤と呼ばれる新規クラスの糖尿病治療薬リン酸シタグリプチン (sitagliptin / MK-431 / ONO-5435) は、プラセボと比較して2型糖尿病患者の血糖コントロールを有意に改善することが示されました。また、シタグリプチンの有害事象はプラセボと同程度であり、良好な忍容性が認められました。さらにシタグリプチンの投与による体重への影響および消化器系の有害事象は認められず、低リスクの低血糖が示されました。

今回発表されたデータは、プラセボを対照とした2つの用量設定試験 (12週間投与) とメトフォルミンとシタグリプチンの併用試験から得られたものです。

米国メルク社の代謝性疾患・臨床開発部門・副社長 John M. Amatruda 氏は、「これまでに実施されてきた臨床試験の成績は非常に期待できるものである。これら短期の臨床試験においてシタグリプチンによる予想通りの効果が示されたと考えている。現在進行中の第 相臨床試験も含めて、長期投与試験での検討により、シタグリプチンの有効性、長期投与における血糖コントロールの維持および忍容性がより明確になってくる」とコメントしております。

シタグリプチンの血糖コントロールに対する効果

2型糖尿病患者を対象にした12週間の二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験では、シタグリプチン100mg1日1回投与群におけるベースラインからのHbA1c (A1C) の低下はプラセボと比較して有意であり、平均で0.6%の低下が認められました ($p < .001$)。

患者は殆どが軽～中等度の高血糖を呈していました。全患者のベースラインでのA1Cの平均値は約7.7%であり、患者の28.8%は7.0%以下でした。無作為化時のベースラインのA1Cがより高い患者で、シタグリプチン投与とプラセボ投与におけるA1Cの差は顕著に出了。ベースラインのA1Cがより高い(8.5～10%)患者においては、試験の途中で脱落した患者を含む全患者を対象に解析した場合、プラセボと比較して、シタグリプチン100mg1日1回投与では平均で0.8%低下しました。また、プロトコールに従って試験期間をすべて完了した患者のデータでみると、プラセボと比較して平均で1.1%のA1Cの低下が認められました。

この試験では、A1Cが5.8～10.4%を示した30～74歳の2型糖尿病患者552例を、各々プラセボ群とシタグリプチン群（25mg, 50mg, 100mg 1日1回投与および50mg 1日2回投与）の計5群に無作為に分けました。シタグリプチンによる治療の忍容性は良好で、有意な体重増加あるいは消化器系の有害事象は認められませんでした。シタグリプチン投与を受けた4群においては各群1例ずつ低血糖の有害事象が報告されました。一方、プラセボ投与群では低血糖の有害事象は報告されませんでした。

シタグリプチンの有効性と忍容性

もう一つの用量設定試験は無作為割付二重盲検プラセボ対照比較試験で、2型糖尿病患者743例を対象として、シタグリプチンの有効性と忍容性が評価されました。対象患者は、主として軽度から中等度の高血糖を呈していました（ベースラインにおけるA1Cは平均で7.8～7.9%）。この試験において、患者は、プラセボ群、シタグリプチン5mg群、12.5mg群、25mg群、50mg群（いずれも1日2回投与）あるいはスルホニル尿素剤グリピジド群（5mg～20mg/日）の計6群に無作為に割付けられました。12週間の投薬期間後、シタグリプチンはプラセボと比較して有意なベースラインからのA1C低下を示しました。A1Cの低下は、シタグリプチン50mg（1日2回投与）群において最も大きく、平均で0.77%低下しました（ $p < 0.001$ ）。グリピジドを投与された患者では、A1Cがベースラインから平均1.0%低下しました。12週目においても、A1Cのプラセボとの差は、いずれの実薬群においても拡大傾向にありました。

シタグリプチン投与はプラセボ同様の良好な忍容性を示し、有意な体重増加を示しませんでした。グリピジドを投与された患者は、プラセボと比較して平均 1.1 キログラムの体重増加を示しました。低血糖の有害事象は、シタグリプチン投与患者で 4%、グリピジド投与患者で 17%、プラセボ投与患者で 2%と報告されました。

ニュージーランドのクライストチャーチ病院・医科大学の糖尿病・脂質研究グループのディレクター兼教授で、今回の主席治験医であるラッセル・スコット博士は、「スルホニル尿素剤による有効性の消失は良く知られている。より長期の試験においてシタグリプチン 1 日 1 回投与の、グリピジドに比べた有効性および忍容性が明らかになるであろう」とコメントしています。

メトフォルミン治療へのシタグリプチンの追加投与

また本学会では、メトフォルミン継続治療中の患者へのプラセボまたはシタグリプチン併用での有効性と安全性を比較する無作為割付二重盲検プラセボ対照 4 週間クロスオーバー試験の結果も報告されました。米国では、メトフォルミンは 2 型糖尿病患者において最も一般的に使用されている経口血糖降下剤です。¹

¹ IMS-NPA Plus audit, as of Dec 04

この試験では、メトフォルミンの投与を受けている 28 人の患者（ベースラインの A1C は平均 7.7%）が、無作為に 2 群に分けられました。2 群に分けられた患者は、プラセボとメトフォルミン、あるいはメトフォルミンとシタグリプチン 50mg を 1 日 2 回服薬しました。最初の 4 週間の投与期間の後、プラセボの投与を受けた群はシタグリプチンに、シタグリプチンの投与を受けた群はプラセボ投与に切り替えられました。最初の 4 週間の投与期間の後、シタグリプチンとメトフォルミンの併用ではグルコースの 24 時間加重平均値は 125 mg/dL、プラセボとメトフォルミンの投与では 158 mg/dL となり、血糖値の減少効果に平均で 32.9 mg/dL の差を示しました。

シタグリプチンはこれら 3 つの試験全てにおいて一般的に良好な忍容性を示し、プラセボあるいは対照薬と同様の安全性・忍容性が認められました。それぞれの試験では、シタグリプチン群では有意な体重増加は認められず、また消化器系の有害事象についても対照となった治療群と比較して差は認められませんでした。また、3 つの試験全てにおいて低リスクの低血糖が認められました。

シタグリプチンについて

シタグリプチンは、米国メルク社が 2 型糖尿病の治療薬として開発中の薬剤です。承認されれば、シタグリプチンは DPP-IV 阻害剤と呼ばれる新たなクラスの血糖降下剤に属することになります。DPP-IV 阻害剤は、消化管ホルモンであるインクレチン（GLP-1 および GIP）を不活化させる DPP-IV を阻害します。シタグリプチンは、活性化インクレチンのレベルを高めることによって血糖値を下げると考えられています。なお、インクレチンは、グルコース依存的に膵β細胞からのインスリン分泌を増加させ、膵α細胞からのグルカゴン分泌を低下させます（このような現象は血糖値が高い時には起こりますが、低い時には起こりません）。

米国メルク社について

米国メルク社はなによりも患者さんを最優先することを基本理念とした世界的な研究開発志向の製薬企業です。米国メルク社は、米国外の多くの国で Merck Sharp & Dohme (MSD) という社名で業務を行なっています。1891 年に設立され、現在 20 以上にもおよぶ疾患分野の治療薬とワクチンの発見、開発、製造、販売を行っています。米国メルク社はまた、同社の医薬品を寄付するだけでなく、それらを必要とする人々への供給をサポートするプログラムを通じて、医薬品へのアクセスを推進する活動を行っています。さらに、営利を目的としない客観的な医療情報の提供に努めています。詳細については、www.merck.com をご参照ください。

米国メルク社将来に関する記述についての注記

財務情報を含む本リリースは、米国の 1995 年私的証券訴訟改革法 (the Private Securities Litigation Reform Act of 1995) で定義された「将来に関する記述」が含まれています。これらの記述は、実際の成果との間で大きな差を生じるかもしれないリスクと不確実性を伴います。将来に関する記述には製品開発、製品の可能性あるいは業績に関する記述も含まれます。将来に関する記載は保証されるものではなく、実際の成果が予想と大きく異なる場合もあります。米国メルク社は、将来に関する記述については、新たな情報、新たな出来事、その他いかなる状況が加わった場合でも、記述の更新を行う義務を負いません。本リリースに含まれる将来に関する記述は、特に 2004 年 12 月 31 日に終了した年度に関する Form 10-K の第 1 項および定期報告である Form 10-Q, Form 8-K に記載された注意事項など、事業に影響を及ぼす多くの不確定要因とともに考察されるべきです。

* * * * *