

2006年6月14日

各 位

小野薬品工業株式会社
万有製薬株式会社

**米国メルク社が、新しい経口糖尿病治療薬シタグリブチンに関する
第 相臨床試験の成績を米国糖尿病学会にて発表 (第二報)**

米国メルク社(Merck & Co.,Inc., Whitehouse Station, New Jersey, USA)は、現在米国ワシントン D.C.で開催中の第66回米国糖尿病学会で、同社が開発中の 型糖尿病の新規経口治療薬シタグリブチン(MK-0431/ONO-5435)の第 相臨床試験成績を発表しました。その内容について、米国メルク社が別紙の通りプレスリリースを行いましたので、お知らせいたします。

* 今回のプレスリリースは学会最終日(米国東部時間 6月13日)の Late-Breaker Oral Presentation で発表された内容に基づくものです。

本件に関するお問合せ先

小野薬品工業株式会社 広報室
TEL:06-6263-5670
FAX:06-6263-2950
万有製薬株式会社 広報室
TEL:03-6272-1001
FAX:03-6238-9136

開発中の 1 日 1 回投与の 2 型糖尿病治療薬シタグリブチン
(Sitagliptin、MK-0431/ONO-5435) は、1 年間投与において、
グリピジド(Glipizide、スルホニル尿素薬)と同様の血糖低下作用を示し、
体重変化および低血糖の発現において有意差が認められた。

この非劣性試験では、52 週時の HbA_{1c}¹⁾の低下は両群間で同様であった。また、
シタグリブチン投与患者では、グリピジド投与患者と比較して、有意な体重減少が認められ
(グリピジド投与では体重が増加)、低血糖の発現頻度は有意に低かった。

ワシントン D.C., 2006 年 6 月 13 日 – 第 66 回米国糖尿病学会の late-breaking oral session
(本日)で、シタグリブチンとグリピジドとを比較した非劣性試験の結果が発表されました。発表によると、メトホルミンの単剤療法で血糖コントロールが不十分であった 2 型糖尿病患者
に対し、シタグリブチンの追加投与で、52 週時の血糖(グルコース)値が有意に低下し、統計
学的にシタグリブチンのグリピジドに対する非劣性が確認されました。今回発表された 52 週
時のデータは 1 回目の解析結果で、試験はあと 1 年継続されます(104 週まで)。

シタグリブチンは、米国メルク社(Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey, USA,
以下メルク社)が 1 日 1 回投与剤として開発中の薬剤で、承認されれば、血糖(グルコース)
上昇時に血糖を下げるという生体が持つ能力を高める新しいクラスの経口薬(DPP-4 阻害薬)
として、最初の薬剤となる可能性があります。DPP-4 阻害薬の作用機序は、現在使用可能で
あるどの血糖降下薬の作用機序とも異なります。

メルク社の臨床開発部門シニア・ディレクターのステイン博士(Peter Stein, M.D.)は、「本
日新たに発表された結果によると、シタグリブチンは 1 年間投与で大きな血糖低下作用を示
し、HbA_{1c}の低下はグリピジドと同程度であった。また、シタグリブチン投与患者では、体
重の減少が認められ、グリピジドに比べて低血糖の発現件数が少なかった。これらは、シタ
グリブチンが 2 型糖尿病の新たな治療薬となる可能性を示す重要な知見である」と、コメン
トしています。

この二重盲検無作為割付試験(n=1,172)におけるプロトコール適合例の主解析(n=793)で
は、HbA_{1c}の投与前値が軽度から中等度(平均 7.5%、試験組み入れのための HbA_{1c}値は 6.5%
~10%)の 2 型糖尿病患者を対象にシタグリブチン 100 mg 1 日 1 回(申請中の至適用量)
あるいはグリピジド 1 日最大 20mg(最大漸増用量)を投与したところ、いずれも投与前値と比
べて HbA_{1c}が 0.67%低下し、統計学的に有意な低下が示されました(p<0.001)。52 週時で、

¹ HbA_{1c}は過去 2~3 カ月間の平均血糖値を示す指標である

シタグリブチンは、設定されたグリピジドに対する非劣性基準を満たしており、HbA_{1c}の目標値(7%未満)を満たす患者の割合は各投与群で同様でした(シタグリブチン群:63%、グリピジド群:59%)。

52週データにおいて、シタグリブチンの忍容性は一般的に良好でした。全有害事象の発現率、低血糖あるいは消化器系有害事象の発現率、臨床検査値の変化の平均と基準値からの変動幅、心電図所見およびバイタルサインの評価から、安全性について重要な問題がないことが明らかになりました。

投与52週時において、シタグリブチン100 mg1日1回投与患者群では、投与前からの有意な体重減少(平均で-1.5 kg)が認められました。一方、グリピジド投与患者群では投与前からの有意な体重増加(平均で+1.1 kg)が認められました。体重変化には、両群間で統計学的有意差がありました($p < 0.001$ 、シタグリブチン群対グリピジド群)。また、グリピジド投与患者群は、シタグリブチン投与患者群に比べて有意に高い割合で低血糖(血糖が低すぎることを起こしました(程度に関係なく低血糖を少なくとも1回経験した患者の割合が、それぞれ、グリピジド群で32.0%、シタグリブチン群で4.9%。 $p < 0.001$))。

臨床試験全般における安全性および忍容性

シタグリブチンの100 mg1日1回および200 mg1日1回(申請中の至適用量の2倍)の安全性および忍容性を、2つの単剤療法試験と2つの併用療法試験のデータをあわせて評価しました。臨床所見あるいは臨床検査値上の全有害事象の発現頻度は、シタグリブチン群とプラセボ群で同様でした。低血糖の発現率はシタグリブチン群とプラセボ群で同様で(シタグリブチン100 mg群で1.2%、シタグリブチン200 mg群で0.9%、プラセボ群で0.9%)、シタグリブチン群ではプラセボ群と比較して臨床的意味のある体重の変化は認められませんでした。シタグリブチン群で報告された副作用(3%以上の頻度で認められ、発現率がプラセボ群より高かったもの)の多くは、鼻づまりまたは鼻汁と咽喉痛、頭痛、下痢、上気道感染症、関節痛および尿路感染でした(プラセボ群と比べ0.1%から1.5%の頻度の差)。臨床検査値については、基準範囲を超えて変動した臨床的に意味のある異常は認められませんでした。臨床的には意味はないものの、シタグリブチン群では、プラセボ群と比べて尿酸値、白血球数の僅かな増加(好中球の僅かな増加による)と、アルカリフォスファターゼの僅かな低下が認められました。これらの試験では、バイタルサインまたはQTc時間をはじめとする心電図所見に有意な変化は認められませんでした。

臨床試験プログラム全般におけるHbA_{1c}の目標達成

すでに述べたように、52週間の実薬対照試験の新しいデータでも、シタグリブチン100 mg服用患者群とグリピジド服用患者群において、HbA_{1c}の目標値(7%未満)達成率は同程度で

した（シタグリブチン群で 63%、グリビジド群で 59%）。さらに、シタグリブチン群は、今回米国糖尿病学会で報告された他の重要な試験において、有意に HbA_{1c} の目標値（7%未満）を達成しました。シタグリブチン単剤 100 mg あるいはプラセボを服用し、HbA_{1c} の目標値（7%未満）を達成した患者の割合は、24 週間投与試験でそれぞれ 41%、17%、日本人患者における 12 週間投与試験でそれぞれ 58.1%、14.5%と、いずれも統計学的に有意な差が認められました（ $p < 0.001$ ）。2 つの 24 週間投与の併用療法試験において、シタグリブチン 100 mg とメトホルミンを併用した患者群における HbA_{1c} の目標値（7%未満）達成率（併用群：47%、プラセボ群：18%）と、シタグリブチン 100 mg とピオグリタゾンを併用した患者群における HbA_{1c} の目標値（7%未満）達成率（併用群：45%、プラセボ群：23%）は、いずれも統計学的に有意な差を示しました（ $p < 0.001$ ）。

シタグリブチンについて

シタグリブチンは、メルク社が 1 日 1 回経口投与の 2 型糖尿病の治療薬として開発中の薬剤です。シタグリブチンは強力で選択的な DPP-4 阻害剤です。DPP-4 阻害剤は、インクレチンシステムという血糖値を下げる体内の仕組みを活性化することにより、作用を発現します。血糖値が上がると、インクレチンは高血糖を調整するために、膵臓からのインスリン分泌を増加させ、肝臓にグルコース生成を抑制するよう伝達するという 2 つの方法で作用します。DPP-4 阻害剤は、活性化インクレチンホルモンのレベルを上げることにより、生体内の血糖コントロール能を高め、2 型糖尿病患者に対する血糖値の低下を助けます。シタグリブチンの作用機序は、既存のどのクラスの血糖降下剤とも異なります。

シタグリブチンは、米国 FDA により標準審査中です。メルク社は 10 月中旬までに FDA からのアクションがあると考えています。メルク社はまた、米国以外でも承認申請に向けて予定通り開発を進めています。メルク社が開発中の 2 型糖尿病治療剤でシタグリブチンとメトホルミンとの合剤、MK-0431A は、当初予想していた 2007 年ではなく、2006 年に申請される予定です。

2 型糖尿病について

2 型糖尿病は、血糖値もしくはグルコースが高い状態のことです。2 型糖尿病は、十分なインスリン（体がグルコースを利用することを助けるホルモン）を産生することができないか、産生されたインスリンが十分に機能しないか、または生体がグルコースを生成しすぎることによって起こります。糖尿病は心臓疾患、腎臓疾患、失明、足の切断を要するような血管あるいは神経の障害を引き起こすことがあり、死亡率を高める可能性があります。

米国ではおよそ 2,100 万人（人口の 7%）が糖尿病に罹患しており、そのうち 2 型糖尿病が 90～95% を占めます。2 型糖尿病と診断された患者の約 3 分の 2 は十分な血糖コントロール

(米国糖尿病学会はHbA_{1c} 7%以下を推奨)ができていないとされています。2000年に生まれた米国人の3人に1人が、生涯のある時点で糖尿病を発症すると予測されています。現在、世界の糖尿病患者は1億9,400万人で、発症を抑制する対策が何も講じられないと、2025年には3億3,300万人にまで増える可能性があると言われてしています。

メルク社について

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。1891年に設立され、未だ十分な治療薬のない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。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。

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、経営における現在の期待に基づくものであり、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。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、特にメルク社の2005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。

#####