



2006年10月23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、新しい経口糖尿病治療薬 JANUVIA™ (一般名：シタグリブチン) の
米国での承認を発表**

米国メルク社 (Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey, USA)は、FDA (米国食品医薬品局) が、同社が開発していた II 型糖尿病の新規経口治療薬 JANUVIA™ を承認したと発表しました。

10月17日付の同社プレスリリースを添付いたしますので、ご参照下さい。添付の文章はそのプレスリリースの日本語訳であり、記載されている内容は米国においてのみ該当するものです。

なお、同剤の日本国内での開発は、米国メルク社と小野薬品が2004年11月に締結したライセンス契約に基づき、現在、万有製薬と小野薬品が共同で第 III 相臨床試験を実施中です。(日本での開発コード MK-0431/ONO-5435)

< 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

これは米国メルク社 (Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey, U.S.A.) が 2006 年 10 月 17 日に発表したプレスリリースの日本語訳です。



News Release

FDA は米国において 2 型糖尿病に対する最初でかつ唯一の 1 日 1 回投与の DPP-4 阻害剤である JANUVIA™ (一般名: シタグリブチン) を承認

WHITEHOUSE STATION, N.J., 2006 年 10 月 17 日 本日、米国メルク社 (Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey, U.S.A., 以下メルク社) は、FDA が JANUVIA™ (シタグリブチン) を承認したと発表しました。米国では 2 型糖尿病に対する最初で唯一の DPP-4 阻害剤です。JANUVIA は、2 型糖尿病患者において食事や運動療法で十分でない血糖コントロールを改善することを目的として、単独療法および他の経口糖尿病治療薬、メトホルミンあるいはチアゾリジンジオン (TZDs) との併用療法として承認されました。JANUVIA の推奨用量は 1 日 1 回 100 mg です。JANUVIA は、1 型糖尿病の患者や糖尿病性ケトアシドーシスの治療には有効性が確立されていないため、使用されるべきではありません。

JANUVIA は高血糖を是正する生体の能力を増強

JANUVIA は、2 型糖尿病患者の血糖コントロールを改善するジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) 阻害剤と呼ばれる革新的なクラスの処方薬です。JANUVIA は、膵臓の β 細胞と α 細胞に作用することによって、血糖値のコントロールに關与するインクレチンシステムを増強します。DPP-4 の阻害を介して、JANUVIA は膵 β 細胞の機能不全によるインスリン減少や、膵 α 細胞や β 細胞の機能不全による肝臓でのグルコース産生の異常により血糖が上昇しているときにのみ作用します。

「健康的な食事や運動の増加のような生活習慣の変更によって 2 型糖尿病を適切に管理することができていない患者や、現在糖尿病治療薬が必要な患者は、血糖値をコントロールする新しい選択肢を持つことになる」とハーバード医科大学 (ボストン) の内科学教授兼ジョスリン糖尿病センター臨床研究部長のエドワード・ホルトン博士はコメン

これは米国メルク社 (Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey, U.S.A.) が 2006 年 10 月 17 日に発表したプレスリリースの日本語訳です。

トしています。

メルク社の社長兼 CEO リチャード・クラークは、「JANUVIA はメルク社の糖尿病分野を強化し、2 型糖尿病の治療と戦っている医師や患者に福音をもたらすものである。JANUVIA の承認は、メルク社が世界の人々の健康を改善するために画期的な新薬開発に努力していることを示す良い例である」と述べました。

JANUVIA はプラセボと同様の副作用発現率

臨床試験において、JANUVIA は全体の副作用発現率がプラセボ群と同様でした。JANUVIA で最も多く報告された副作用 (5%を超えプラセボよりも高頻度) は、鼻づまりあるいは鼻水、のどの痛み、上気道感染、頭痛でした。

JANUVIA は単独療法で強力に HbA_{1c} を低下

ベースラインの HbA_{1c} レベルが軽症から中等症 (平均 8.0%、選択基準 7.0% ~ 10.0%) の患者を対象とした 24 週間 (n=473) と 18 週間 (n=296) の 2 つの二重盲検プラセボ対照試験において、JANUVIA 100 mg の 1 日 1 回投与群における HbA_{1c} はプラセボ群と比較して有意に低下し、その差は各々 0.8% と 0.6% でした (p<0.001)。2 型糖尿病の治療薬の試験で典型的に見られるように、JANUVIA の HbA_{1c} 低下効果は、ベースラインの HbA_{1c} 上昇の程度と相関していると思われます。2 つの単独療法の臨床試験併合解析では、事前に設定したサブグループ解析、すなわち、ベースラインの HbA_{1c} が軽度高値を示した患者群 (<8%、n=411)、HbA_{1c} が中等度高値を示した患者群 (≥8%かつ<9%、n=239)、HbA_{1c} が最高値を示した患者群 (≥9%、n=119) において、18 週投与後の HbA_{1c} のプラセボ群との差は、各々 -0.6%、-0.7%、-1.4% でした (p<0.001 for treatment by subgroup interactions)。

JANUVIA は、メトホルミンあるいは TZDs と併用で有意な上乘せ効果を発揮

JANUVIA は、血糖コントロール不全の原因となっている 3 つの主な異常のうち 2 つ、すなわち、膵 β 細胞の機能不全によるインスリン減少や、膵 α 細胞や β 細胞の機能不全による肝臓でのグルコース産生の異常を改善します。インシュリン抵抗性改善薬に分類されるメトホルミンやピオグリタゾン (TZD) に JANUVIA を加えることによって、2 型糖尿病患者の 3 つの主な異常全て、すなわちインシュリン抵抗性、膵 β 細胞の機能不全 (インシュリン分泌の低下)、膵 α 細胞の機能不全 (肝臓でのグルコース産生の異常) を改善することが可能となります。

これは米国メルク社 (Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey, U.S.A.) が 2006 年 10 月 17 日に発表したプレスリリースの日本語訳です。

メトホルミンまたはピオグリタゾンのいずれかでコントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした 24 週間の 2 つの試験では、1 日 1 回投与の JANUVIA 100mg が上乘せ効果を示しました。JANUVIA は HbA_{1c} (プラセボとの差) において、メトホルミンとの併用試験で -0.7% ($p < 0.001$) およびピオグリタゾンとの併用試験で -0.7% ($p < 0.001$) と有意差を示しました。これらの試験における、JANUVIA 投与による HbA_{1c} の低下の平均は、それぞれ、ベースライン HbA_{1c} 8.0% から 0.7% の低下、ベースライン HbA_{1c} 8.1% から 0.9% の低下でした。

JANUVIA 投与により、HbA_{1c} の治療目標である <7% を達成できた患者が約 2 倍まで増えた

メトホルミンとの併用試験では、JANUVIA の追加投与により、メトホルミンではコントロールが不十分だった患者が HbA_{1c} の治療目標である <7% を達成し、メトホルミンと JANUVIA の併用は、メトホルミンの単剤に比べて 2 倍以上の患者が HbA_{1c} 治療目標 <7% を達成した事になります (メトホルミンと JANUVIA の併用で 47% に対し、メトホルミン単剤では 18%、 $p < 0.001$)。同様に、ピオグリタゾンとの併用試験では、ピオグリタゾン単剤投与の患者群での 23% に比べ、JANUVIA を追加投与した患者群では 45% が HbA_{1c} 治療目標 <7% を達成しました ($p < 0.001$)。

JANUVIA は、24 時間にわたり PPG (食後血糖値) および FPG (空腹時血糖値) をともに低下させる事により強力な HbA_{1c} 低下作用をもたらす

JANUVIA は食事時、食間および夜間に、24 時間にわたりグルコースの低下をもたらすことが示されています。メトホルミンでコントロールが不十分な患者を対象とした 24 週間プラセボ対照試験では、メトホルミン単剤投与の患者群に比べ、JANUVIA 100 mg 1 日 1 回の追加投与が、PPG レベルを 51 mg/dL、FPG レベルを 25 mg/dL 低下させました ($p < 0.001$)。

JANUVIA 投与による体重増加、低血糖は認められず

臨床試験において、JANUVIA 1 日 1 回投与はプラセボ群に比べ大きな体重の変動は認められませんでした。2 つの 24 週間の試験 : JANUVIA の単独療法試験 ($n=193$)、メトホルミンとの併用療法試験 ($n=399$) における平均体重の減少はそれぞれ、0.2 kg (プラセボ群は 1.1 kg の減少) および 0.7 kg (0.6 kg) でした。JANUVIA

これは米国メルク社 (Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey, U.S.A.) が 2006 年 10 月 17 日に発表したプレスリリースの日本語訳です。

100 mg を投与した患者での低血糖の発現率は、試験全体を通してプラセボ群と同様でした。JANUVIA 投与群における消化器系の有害事象の発現率は、腹痛 (JANUVIA 2.3%、プラセボ 2.1%)、悪心 (1.4%、0.6%)、下痢 (3.0%、2.3%) でした。

グルコース依存性の作用機序

JANUVIA の新しい機序はグルコースの上昇に呼応して必要な場合に限り、インスリンを分泌し、グルカゴンを低下させるという、グルコース依存性のものです。よって低血糖が発生する危険性は低くなります。DPP-4 酵素を阻害することにより、JANUVIA は活性型インクレチンホルモンのレベルを上昇させ、その結果膵臓の β 細胞からのインスリンの合成および分泌を高め、膵臓の α 細胞からのグルカゴンの分泌を低下させます。

JANUVIA の効能および禁忌

JANUVIA は、食事および運動療法に追加される療法として、2 型糖尿病患者の血糖コントロールの改善を効能としています。また、JANUVIA は、食事/運動療法に加えメトホルミンまたは TZD の単剤では血糖コントロールが十分でない場合、本剤の追加投与により、2 型糖尿病患者の血糖コントロールを改善することを効能としています。有効性が確立されていないため、1 型糖尿病患者または糖尿病性ケトアシドーシスの治療には JANUVIA は投与されるべきではありません。なお、禁忌はありません。

JANUVIA に関する注意事項

JANUVIA は腎臓で排出されることから、JANUVIA の血漿薬物濃度を腎機能正常な患者と同程度にするため、中等度および重度の腎不全の患者、または血液透析または腹膜透析を必要とする末期腎不全 (ESRD) 患者では用量調整が推奨されます。小児患者への JANUVIA の安全性および効果は確認されていません。妊婦を対象とした適切な試験は実施されていません。妊娠中の JANUVIA の使用は、必要性が明確な場合にのみ使用してください。授乳中の JANUVIA の投薬には注意が必要です。

JANUVIA の投与

全ての効能に対する JANUVIA の推奨用量は、食事の有無に関係なく、100 mg の 1 日 1 回投与です。軽度および中等度の肝不全患者または軽度の腎不全患者 ($\text{CrCl} \geq 50 \text{ mL/min}$) への用量調整は必要ありません。腎機能が正常な患者と同様の

これは米国メルク社 (Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey, U.S.A.) が 2006 年 10 月 17 日に発表したプレスリリースの日本語訳です。

血漿 JANUVIA 濃度を達成するために、中等度および重度の腎不全患者、および血液透析を必要とする末期腎疾患患者ではより低用量の投与が推奨されます。中等度の腎不全患者 (CrCl \geq 30~<50 mL/min) では、JANUVIA の用量は 50 mg 1 日 1 回です。重度の腎不全患者 (CrCl<30 mL/min) または透析を必要とする末期腎疾患患者では、JANUVIA の用量は 25 mg 1 日 1 回です。腎機能に基づく用量調整が必要なため、JANUVIA 投与開始前および定期的な腎機能の評価を行うことを推奨します。

JANUVIA の価格および入手

1 日 1 回投与の JANUVIA の価格は、\$4.86/錠を予定しています。JANUVIA は近い将来、薬局にて広く入手することが可能です。

2 型糖尿病について

2 型糖尿病は、血糖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作用しないか、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。

米国では約 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% を占めています。2 型糖尿病と診断された患者の約半数が血糖値のレベルを適切にコントロール出来ていないとされています。糖尿病は心疾患、腎疾患、失明、さらには四肢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。

2000 年に生まれた米国人の 3 人に 1 人が糖尿病を発症すると予想されています。現在、世界の糖尿病患者は 2.3 億人以上で、発症を抑制する対策が何も講じられないと、2025 年には 3.5 億人を上回る可能性があります。アメリカ糖尿病学会では、2 型糖尿病患者の HbA_{1c} を 7% 未満とすることを推奨しています。一方で American Academy of Clinical Endocrinologists では HbA_{1c} を 6.5% 未満とすることを推奨しています。

JANUVIA 臨床開発プログラムの拡大

メルク社の JANUVIA 臨床開発プログラムは着実に実施されてきました。これまでに完了または実施中の試験は 43 試験あり、更に本年中に 4 試験を開始する予定です。メルク社の臨床試験に参加した患者は約 6,700 名、そのうち約 4,700 名の患者が

これは米国メルク社 (Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey, U.S.A.) が 2006 年 10 月 17 日に発表したプレスリリースの日本語訳です。

JANUVIA を服用しました。さらに、約 1,100 名の患者が JANUVIA を 1 年以上服用しています。

JANUVIA はまた、メトホルミンとの合剤での開発が進められています (MK-0431A)。MK-0431A は FDA による標準審査中であり、2007 年 3 月末までに 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。米国以外では Merck, Sharp & Dohme (MSD) として事業を展開しています。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予防薬の発見、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

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。MSD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は負いません。本リリースに含まれる将来に関する記述は、特にMSD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。

これは米国メルク社 (Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey, U.S.A.) が 2006 年 10 月 17 日に発表したプレスリリースの日本語訳です。

注記: 本文で示した見解はエドワード・ホルトン博士によるものであり、必ずしもジョスリン糖尿病センターの見解を示したものではありません。ジョスリン糖尿病センターは製品を保証することはなく、また、JANUVIA製品に関わるいかなる試験にも参加していません。また、その品質や有効性に対して説明をしていません。

#