

2006年6月12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プチンに関する
第 III 相臨床試験の成績を米国糖尿病学会にて発表**

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 2 型糖尿病の新規経口治療薬シタグリプチン (MK-0431/ONO-5435)の第 III 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。

なお、同剤は日本国内では現在万有製薬が第 II 相臨床試験を実施中です。第 III 相臨床試験からは、米国メルク社と小野薬品とのライセンス契約に基づき、万有製薬と小野薬品が共同で開発をいたします。

またこのシタグリプチンに関する契約は、米国メルク社と小野薬品とで締結されたライセンス契約の一部で、同剤以外にもプログリア注 / ONO-2506 注射剤 (脳梗塞急性期治療剤) およびアプレピタント (一般名) (MK-0869 / ONO-7436、癌化学療法時の悪心・嘔吐治療剤) に関するライセンス契約が締結されています。

* * * * *

* 今回のプレスリリースは学会初日 (米国東部時間 6月10日) に発表された内容に基づくものです。
なお、学会最終日 (米国東部時間 6月13日) の Late-Breaker Oral Presentation で発表される内容については、日本時間 6月14日 (水) にプレスリリースさせていただく予定です。

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

これは米国メルク社 (Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey, U.S.A.) が2006年6月10日(米国東部時間)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
(MK-0431/ONO-5435)の新しい第 相臨床試験データが発表される
- 単剤療法および併用療法で血糖レベルを有意に低下 -**

ワシントン D.C., 2006年6月10日 - 第66回米国糖尿病学会において、米国メルク社(Merck & Co., Inc., New Jersey, U.S.A., 以下メルク社)が開発中の1日1回経口投与の2型糖尿病治療薬リン酸シタグリブチン(sitagliptin phosphate、以下シタグリブチン)の第 相臨床試験の新しい結果が発表されました。発表によると、シタグリブチンは単剤療法および併用されている2つの2型糖尿病治療薬(メトホルミンまたはピオグリタゾン)への追加投与(併用療法)で、血糖(グルコース)レベルを有意に低下させることが示されました。また、シタグリブチンによる治療は、β細胞機能を改善させました。β細胞は、膵臓内でインスリン(生体がグルコースをエネルギーとして用いる際に働くホルモン)を産生し、放出する細胞です。

これらの試験において、シタグリブチン群の全体的な副作用の発現頻度はプラセボ群と同様で、忍容性は良好でした。シタグリブチン群で報告された副作用(≥3%の頻度で認められ、発現率がプラセボより高かったもの)の多くは、鼻づまりまたは鼻汁と咽頭痛、頭痛、下痢、上気道感染症、関節痛および尿路感染症でした(プラセボ群と比べ0.1%から1.2%の頻度の差)。

シタグリブチンは1日1回投与剤として開発中の薬剤で、血糖が上昇した場合に血糖(グルコース)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、現在臨床的に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。

HbA_{1c}(2~3カ月間の平均血糖値を示す指標)の投与前値は、血糖降下薬によるHbA_{1c}低下の程度を予測する上で重要な因子です。3つの単剤療法試験において、HbA_{1c}が軽度から中等度が高い(HbA_{1c}の投与前の平均値が7.5%から8.1%)患者では、シタグリブチン100mg1日1回投与(申請中の至適用量)で、プラセボと比較してHbA_{1c}を0.60%から1.05%低下させ、有意差が認められました。

これらの試験において、シタグリブチンのHbA_{1c}の平均低下効果はHbA_{1c}の投与前値が高いほど大きく、シタグリブチンは、HbA_{1c}の投与前値がより高い患者(HbA_{1c}の投与前値が9%以上の患者;本試験に登録された患者はHbA_{1c}の投与前値が6.5%から10%)では、プラセボと比較してHbA_{1c}を1.20%から1.50%低下させました。一方、HbA_{1c}の投与前値が最も低い患者層(HbA_{1c}の投与前値が8%未満)では、プラセボと比較してHbA_{1c}を0.44%から0.57%低下させました。

単剤療法試験においてはまた、シタグリブチンは、空腹時血糖値(FPG)および食後血糖値(PPG)を共に低下させることが示されました。

ボストンのジョスリン糖尿病センター(Joslin Diabetes Center)の副社長で、臨床研究部門の長を務めるホ - トン博士 (Dr. Edward S. Horton) は、「本日発表されたシタグリブチンに関するデータは、広範にわたる 2 型糖尿病患者、特に HbA_{1c} の投与前値がより高い患者で有意な血糖低下作用があることを示すものである。これらの試験において、低血糖の発現率は低く、一般的に体重も一定であった」とコメントしています。また「もし承認されれば、シタグリブチンはこの複雑な慢性疾患を治療する医師にとって、新しい、重要な治療法になるだろう」ともコメントしています。

2 つの第 相併用療法試験では、メトホルミンまたはピオグリタゾンのいずれかで血糖値のコントロールが不十分で、HbA_{1c} 投与前値が軽度から中等度に高い(投与前における HbA_{1c} が平均で約 8%)患者において、シタグリブチン 100 mg 1 日 1 回の追加投与は、プラセボ投与と比較して HbA_{1c} をそれぞれ 0.65%、0.70% 低下させ、有意な併用効果が認められました (共にプラセボに対して P<0.001)。シタグリブチンの追加投与により、プラセボ投与と比較して、およそ 2 倍の患者で目標 HbA_{1c} である 7% 未満を達成しました (メトホルミン併用試験では 47% vs. 18%、ピオグリタゾン併用試験では 45% vs. 23%)。

十分量のインスリンを産生する能力が低下しているβ細胞機能不全は、本疾患の過程の初期におこるもので、2 型糖尿病の発症・進行に関与しています。単剤療法試験において、シタグリブチンはβ細胞機能の指標(HOMA-βおよび空腹時プロインスリン/インスリン比)を有意に改善しました。

メルク社の臨床開発部門代謝性疾患領域のアマトルダ副社長 (John Amatruda, M.D.) は、「当社は 2 型糖尿病患者のための新たな治療薬を発見し、開発することに尽力しており、この開発中の薬剤シタグリブチンがその一つになると信じている。当社には、シタグリブチンに関する優れた研究プログラムがあり、前臨床データ、作用機序、および臨床試験の結果を医学界で共有できることを期待している」とコメントしています。

シタグリブチン 100 mg および 200mg(申請中の至適用量の 2 倍)の 1 日 1 回投与の安全性および忍容性を、2 つの単剤療法および 2 つの併用試験のデータを合わせて評価しました。臨床症状および臨床検査値における有害事象の全体的な発現頻度は、シタグリブチンとプラセボ間で同様でした。低血糖の発現頻度については、シタグリブチンとプラセボ間で同様で (100mg 投与群 1.2%、200mg 投与群 0.9%、プラセボ投与群 0.9%)、シタグリブチン投与により、臨床的に意味のある、プラセボ群と比べての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%の頻度で認められ、発現率がプラセボより高かったもの) の多くは、鼻づまりまたは鼻汁および咽頭痛、頭痛、下痢、上気道感染症、関節痛および尿路感染症でした(プラセボ群と比べ 0.1%から 1.2%の頻度の差)。

臨床検査値については、予め設定した以上に変動した発現頻度に臨床的に意味のある差は認められませんでした。臨床的には意味はないものの、シタグリプチン群では、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QTs 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。

シタグリプチンの単剤療法試験の結果

単剤療法試験で、シタグリプチンを 100 mg 1 日 1 回投与した結果、日本人患者への 12 週間投与（試験番号：201）において HbA_{1c} および空腹時血糖の有意な低下が認められ、24 週間投与（海外試験、試験番号：021）および 18 週間投与（海外試験、試験番号：023）においては、HbA_{1c}、空腹時血糖に加え食後 2 時間血糖値にも有意な低下が認められました。

ポスター#537-P（試験番号：201）

無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間試験で、151 例の日本人 2 型糖尿病患者（27～69 歳）におけるシタグリプチンの有効性および忍容性が評価されました。2 型糖尿病患者には、食事/運動療法を実施する 8 週間の観察期間が設けられました。観察期間後の HbA_{1c} が 6.5～10.0% の患者を適格とし、12 週間の治療期としてシタグリプチン 100 mg 1 日 1 回投与群（n=75）またはプラセボ群（n=76）に、1:1 で無作為に割り付けました。

開始時の平均 HbA_{1c} は、シタグリプチン群で 7.5%、プラセボ群で 7.7% でした。12 週後の HbA_{1c} がプラセボ群で 0.41% 増加したのに対し、シタグリプチン群では -0.65% 低下し、プラセボ群との差は -1.05% でした（95% 信頼区間：-1.27, -0.84%；p<0.001）。本試験において、シタグリプチン群（100mg/日）では、以下の検査項目で有意な低下が認められました。

検査項目	プラセボとの差
HbA _{1c}	-1.05% (p<0.001)
空腹時血糖	-31.9 mg/dL (p<0.001)
食後 2 時間血糖値	-80.9 mg/dL (p<0.001)

日本人患者における本単剤療法試験において報告された有害事象の全体的発現率は、プラセボ群と同様でした。シタグリプチン 100mg 1 日 1 回は、良好な忍容性を示し、低血糖の有害事象は報告されませんでした。体重は投与前と比較し、シタグリプチン 100mg では 0.1kg の減少、プラセボ群では 0.7kg の減少が認められました（p=0.003、両群間の差）。

アブストラクト#1995-PO（試験番号：021）

軽度から中程度の 2 型糖尿病患者におけるシタグリプチンの有効性および安全性を、24 週間無作為化二重盲検プラセボ対照の第 Ⅲ 相試験で評価しました。例数は 741 例で、投与開始時の平均 HbA_{1c} は 8% でした。他の血糖降下薬の Wash-out 期間および 2 週間の単盲検プラセボ観察期間後

の HbA_{1c} が 7% から 10% の 18 ~ 75 歳の患者が、プラセボ群、シタグリプチン 100mg 1 日 1 回投与群、または 200mg 1 日 1 回投与群に 1:1:1 の割合で無作為に割付されました。この試験においても、申請中の至適用量であるシタグリプチン 100mg は以下のように有意な血糖降下を示しました。

検査項目	プラセボとの差
HbA _{1c}	-0.79% (p<0.001)
空腹時血糖	-17.1 mg/dL (p<0.001)
食後 2 時間血糖値	-46.7 mg/dL (p<0.001)

事前に規定した投与開始時の HbA_{1c} の値に基づく患者の層別において、投与開始時の HbA_{1c} が高い患者では、低い患者よりも大きな HbA_{1c} 低下効果が認められました。以下の表に、シタグリプチン 100mg 群における投与開始時の HbA_{1c} 別の HbA_{1c} 低下量を示します。

投与開始時 HbA _{1c}	HbA _{1c} 低下量 (プラセボとの差)
9% (平均値=9.58%)	-1.52% (p<0.001)
8 ~ 8.9% (平均値=8.36%)	-0.80% (p<0.001)
<8% (平均値=7.39%)	-0.57% (p<0.001)

この 24 週間の単剤療法試験では、低血糖または消化器系の有害事象の発現率は、プラセボ群とシタグリプチン群で同様でした。体重は投与前と比較し、申請中の至適切用量のシタグリプチン 100mg では 0.2kg の減少が、プラセボ群では 1.1kg の減少が認められました (p=0.008, 両群間の差)。

アブストラクト#1996-PO (試験番号: 023)

シタグリプチンの有効性および安全性を、27 ~ 76 歳の 2 型糖尿病患者における 18 週間投与の無作為化二重盲検プラセボ対照試験で評価しました。他の血糖降下薬の Wash-out 期間および 2 週間の単盲検プラセボ観察期間後の HbA_{1c} が 7% から 10% の患者 521 名が、プラセボ群、シタグリプチン 100mg 1 日 1 回投与群または 200mg 1 日 1 回投与群に 1:2:2 で無作為に割付されました。この試験において、開始時の平均 HbA_{1c} 8.1% の軽度から中等度の 2 型糖尿病患者にシタグリプチン 100mg 1 日 1 回を投与することにより、HbA_{1c}、空腹時血糖および食後 2 時間血糖値の有意な低下が認められました。認められた変化量の平均を以下に示します。

検査項目	プラセボとの差
HbA _{1c}	-0.60% (p<0.001)
空腹時血糖	-19.7 mg/dL (p<0.001)
食後 2 時間血糖値	-46.3 mg/dL (p<0.05)

投与開始時の HbA_{1c} に基づく患者の層別において、以下のような HbA_{1c} の低下が認められました。

投与開始時 HbA _{1c}	HbA _{1c} 低下量 (プラセボとの差)	
9% (平均値=9.48%)	-1.20%	(p<0.001)
8~8.9% (平均値=8.40%)	-0.61%	(p<0.004)
<8% (平均値=7.37%)	-0.44%	(p<0.003)

この 18 週間の単剤療法試験では、シタグリプチン群ではプラセボ群に比較して低血糖または消化器系有害事象の発現率の有意な上昇は認められませんでした。体重は、シタグリプチン 100mg 群 (-0.6kg) およびプラセボ群 (-0.7kg) で同様に減少しました。

シタグリプチンの併用療法試験の結果

2 つの 24 週間投与の第 相併用療法試験では、メトホルミンあるいはピオグリタゾン単剤で血糖コントロールが不十分な患者にシタグリプチン 100mg 1 日 1 回を追加投与した場合、HbA_{1c} 値が有意に改善されました。この試験の対象は、軽度から中等度の HbA_{1c} 高値の患者でした (投与開始時の HbA_{1c} 値の平均が約 8%)。

アブストラクト#501-P (試験番号: 020)

24 週間の二重盲検試験では、メトホルミン (1500mg/日) 単剤では血糖コントロールが不十分な 701 例の患者が、シタグリプチン 100mg 1 日 1 回併用群あるいはプラセボ併用群に無作為に割付されました。メトホルミンによる血糖コントロールが不十分で、軽度から中等度の HbA_{1c} 高値を認めた患者 (投与前の平均 HbA_{1c} 8.0%) において、シタグリプチン 100mg 1 日 1 回を追加投与により、24 週間後で以下の通り HbA_{1c}、空腹時血糖および食後 2 時間血糖値の有意な低下が認められました。

検査項目	プラセボとの差	
HbA _{1c}	-0.65%	(p<0.001)
空腹時血糖	-25.4 mg/dL	(p<0.001)
食後 2 時間血糖値	-50.6 mg/dL	(p<0.001)

メトホルミンによる血糖コントロールが不十分な患者において、シタグリプチンは一般的に良好な忍容性を示し、プラセボ群と比較して低血糖または消化器症状の有害事象発現率の増加は認められませんでした。体重はシタグリプチン 100mg + メトホルミン群およびプラセボ + メトホルミン群で同様に低下が認められました。

アブストラクト#556-P (試験番号: 019)

別の 24 週間の二重盲検試験では、ピオグリタゾン 30 mg/日または 45 mg/日では十分な血糖コント

ロールが得られない 353 例の患者が、ピオグリタゾン + シタグリブチン 100mg 1 日 1 回群あるいはピオグリタゾン + プラセボ群に無作為に割付されました。対象は軽度から中等度の HbA_{1c} 高値を認めた患者でした(投与前の平均 HbA_{1c} 8.5%)。ピオグリタゾン + シタグリブチン 100mg 1 日 1 回群では、ピオグリタゾン + プラセボ群と比較し、以下の通り HbA_{1c}、空腹時血糖の有意な低下が認められました。

検査項目	プラセボとの差
HbA _{1c}	-0.70% (p<0.001)
空腹時血糖	-17.7 mg/dL (p<0.001)

シタグリブチン 100mg のピオグリタゾンとの併用は一般的に良好な忍容性を示し、全体的な有害事象および低血糖の発現率はプラセボ + ピオグリタゾン群と同様でした。シタグリブチン + ピオグリタゾン群において、腹痛および予め特定した消化器系の有害事象全体の発現率は、若干高くなりました。体重の変化は、シタグリブチン 100mg + ピオグリタゾン群およびプラセボ + ピオグリタゾン群で同程度でした。

腎障害患者における用量調節に関する試験結果

シタグリブチンは大部分が腎臓から排泄されます。このため、中等度および重症の腎機能障害を持つ患者を対象に、腎機能が正常な患者と同等のシタグリブチンの血中濃度が得られるように低用量で試験を行いました。メルク社は、透析を施行している末期の腎障害も含め、このような腎障害患者を対象とした用量調節を検討する試験を実施しました。

腎障害のある 2 型糖尿病患者 91 例を対象とし、54 週間のプラセボ対照試験で実施しました。透析患者を含む重症な腎障害を持つ患者に対しては 25mg、中等度の腎障害患者に対しては 50 mg のシタグリブチンを投与しました。この試験において、シタグリブチン群 (n=65) にはプラセボ群 (n=26) の 2.5 倍の患者を組み入れ、またシタグリブチン群ではプラセボ群の 4.5 倍の患者が冠動脈疾患あるいは心不全を合併していました。

シタグリブチンの用量を調整した際の有効性は、他の試験の結果と同様でした。全患者が少なくとも 38 週間の治療期間を終了した後の有害事象の全体的発現率、重篤な有害事象および有害事象による中止の頻度は、臨床検査値の有害事象および心臓系有害事象の頻度も含め、各群間で同様でした。シタグリブチン群 65 例のうち 4 例、プラセボ群 26 例のうち 1 例が死亡しました。シタグリブチン群では 1 例が膵臓癌で死亡、3 例の透析患者が合併していた心血管系疾患 (突然死、心筋梗塞および血液透析中) によって死亡しました。プラセボ群の 1 例はグリピジド (glipizide、他の血糖降下薬、日本では未承認) を服用しており、敗血症で死亡しました。いずれの死亡例も、治験医師により薬剤との因果関係は否定されています。2006 年の秋に 54 週間投与の最終結果が得られると予想されるこの試験は、それまで予定通り継続されます。

Late-Breaker Oral Presentation

シタグリプチンは、2006年6月13日（火）に行われる米国糖尿病学会年次会議の Late-Breaking Presentation でハイライトされる予定です。

シタグリプチンについて

シタグリプチンは、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。シタグリプチンは強力で選択的なDPP-IV阻害剤です。DPP-IV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-IV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、体内に備わっている血糖値をコントロールする能力を高め、2型糖尿病患者における血糖値の低下を助けます。

シタグリプチンは、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開発を進めています。メルク社が2型糖尿病用として開発中のシタグリプチンとメトホルミンの合剤、MK-0431Aは、当初想定した2007年ではなく2006年中にFDAへ承認申請できる予定です。

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%）が糖尿病を罹患しており、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（米国糖尿病学会により、HbA_{1c}は7%以下が推奨）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。

#####