

プレスリリース

2018年7月26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 2018 年 7 月 19 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。**日本におけるトラゼンタ[®]錠の効能・効果は 2 型糖尿病であり、心血管イベントのリスク減少に関連する効能・効果は取得していません。**

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 トラゼンタ[®](リナグリプチン)の CARMELINA[®]試験において、 主要評価項目を達成したことを公表

～リナグリプチンは成人 2 型糖尿病患者において長期的な心血管安全性を示す～

2018 年 7 月 19 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、標準治療に上乗せしたリナグリプチンの長期心血管の安全性を検証する CARMELINA^{®1}試験 (Cardiovascular safety and Renal Microvascular outcomE with LINAgliptin in patients with type 2 diabetes at high vascular risk) において、心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中のいずれかの初回発現までの期間として定義した主要評価項目を達成し、リナグリプチンはプラセボと同等の心血管安全性を示したことを公表しました。

CARMELINA[®]試験には、心血管リスクの高い成人 2 型糖尿病患者 6,979 人が参加し、その患者集団の多くは心血管疾患の重要なリスク因子である腎臓病を有していました。本試験におけるリナグリプチンの安全性プロファイルはこれまでのデータと一貫しており、新たな安全性の懸念は確認されませんでした。

糖尿病患者では、心血管疾患および慢性腎臓病のリスクが高まります^{2,3}。治療選択肢の進歩にも関わらず、心血管疾患は依然として糖尿病患者の主な死亡原因であり⁴、慢性腎臓病の症例の約 2/3 が糖尿病、肥満および高血圧などに起因しています^{5,6,7}。

ベーリンガーインゲルハイムコーポレートバイスプレジデントで心血管代謝部門長の Waheed Jamal M.D. は次のように述べています。「CARMELINA[®]試験では、血管合併症の影響を最も受けやすい成人 2 型糖尿病患者さんにおいても、リナグリプチンの長期的な安全性が示されました。本試験は、糖尿病を対象とした他の心血管アウトカム試験でごく少数しか存在しない患者集団である、心疾患および腎臓病の両方のリスクが高い患者さんにとって、重要なエビデンスとなります。」

イーライリリー・アンド・カンパニーの糖尿病事業部製品開発部門バイスプレジデント Jeff Emmick M.D., Ph.D. は次のように述べています。「腎機能に関係なく投与可能であり、用量調節の必要が無いリナグリプチンが、心血管リスクの高い成人 2 型糖尿病患者さんにおいて心血管安全性を示しました。CARMELINA[®]試験は、シンプルに同一用量で、効果的、且つ忍容性の高いリナグリプチンにとって重要な知見になります。」

CARMELINA[®]試験の詳細な結果は、10 月 4 日にドイツのベルリンで開催される第 54 回欧州糖尿病学会の年次総会で発表される予定です。

参考情報

この試験について

CARMELINA®(CARDiovascular safety and Renal Microvascular outcomE with LINAglipitin in patients with type 2 diabetes at high vascular risk)試験は、27ヶ国、600以上の施設から成人2型糖尿病患者6,979人が参加し、中央値2.2年にわたり観察を行った多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験です¹。本試験の対象者の多くは腎臓病を有する心血管リスクの高い成人2型糖尿病患者で、標準治療に上乗せしたトラゼンタ®(リナグリプチン)(5mg 1日1回投与)の心血管イベントに対する影響を、プラセボを対照に評価することを目的としていました。この患者集団は、医師が日常診療において診察している多くの症例に当てはまるものと考えられます。CARMELINA®試験は、臨床試験運営委員会およびベーリンガーインゲルハイムとイーライリリー・アンド・カンパニーが主導して実施しました。これまでに報告されている2型糖尿病におけるジペプチジルペプチダーゼ4(DPP-4)阻害薬の他の試験と比較して、CARMELINA®試験には最多の腎機能障害を有する患者が参加しました。標準治療には、血糖降下薬および心血管薬(降圧剤および脂質異常症治療薬など)が含まれていました。

トラゼンタ®(リナグリプチン)について

リナグリプチンは、成人2型糖尿病患者の血糖を低下させる1日1回投与のDPP-4阻害薬で、年齢、有病期間、人種、BMI、肝機能および腎機能に関係なく処方することができます⁸。リナグリプチンの腎排泄率は、すべてのDPP-4阻害薬のなかで最も低く^{8,9,10,11,12}腎機能に関係なく同一用量でシンプルに投与できます^{8,13,14}。

ベーリンガーインゲルハイムとイーライリリー・アンド・カンパニーの心血管アウトカム試験について

心血管疾患は2型糖尿病において主要な合併症であり、主な死亡原因となっていることから、心血管アウトカム試験は極めて意義のあるものです。世界において、2型糖尿病患者の多くは心血管イベントが原因で死亡しています¹⁵。2015年、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SGLT2阻害薬エンパグリフロジンによる心血管アウトカム試験EMPA-REG OUTCOME®試験の結果を発表しました。本試験は心血管疾患の既往がある成人2型糖尿病患者において、心血管死のリスクが38%減少したことを示したものです^{16,17}。CARMELINA®試験は、DPP-4阻害薬リナグリプチンによる2つの心血管アウトカム試験のうちの1つです。もう一方のCAROLINA®¹⁸試験は、DPP-4阻害薬リナグリプチンと一般的に臨床使用されているSU薬グリメピリドとの比較を行う、初めての心血管アウトカム試験となります。この試験には、心血管リスクが高い成人2型糖尿病患者が参加していますが、その患者集団の多くには心血管疾患および腎臓病の既往はありませんでした。CAROLINA®試験は2018年に完了し、2019年に公表する予定です。CARMELINA®試験およびCAROLINA®試験は、さまざまな成人2型糖尿病患者におけるDPP-4阻害薬の長期的な安全性に関し、最も包括的なエビデンスを提供することになります。

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

患者さんの健康とQOL(生活の質)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。2017 年度、ベーリンガーインゲルハイムは約 181 億ユーロの売上高を達成しました。研究開発費は 30 億ユーロを超え、売上高の 17.0% 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、短期的な利益ではなく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、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 contains forward-looking statements (as that term is defined in the Private Securities Litigation Reform Act of 1995) about Jardiance and its safety profile, 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 Jardiance 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.

References

1. CARMELINA[®]: Cardiovascular and renal microvascular outcome study with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus at high vascular risk. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01897532?term=NCT01897532&rank=1>. Accessed: July 2018
2. National Institute of Diabetes and Digestive Kidney Diseases. Diabetic Kidney Disease. (<https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/preventing-problems/diabetic-kidney-disease>). Accessed: July 2018
3. World Heart Federation. Cardiovascular Disease Risk Factors. (<https://www.world-heart-federation.org/resources/risk-factors/>). Accessed: July 2018
4. National Diabetes Education Program. Snapshot of Diabetes. (http://www.nkfm.org/sites/default/files/documents/ndep_diabetes_snapshot.pdf). Accessed: July 2018
5. Levin A, *et al.* Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *Lancet* 2017;390:1888-917
6. 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 at: <http://www.usrds.org/reference.htm>. Accessed: July 2018
7. Liyanage T, *et al.* Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet* 2015; 385(9981):1975-82
8. Trajenta[®] (linagliptin) tablets. EMA Summary of Product Characteristics. Updated August 2017. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf. Accessed: July 2018
9. Galvus[®] (vildagliptin) tablets. EMA Summary of Product Characteristics. Updated June 2017. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000771/WC500020327.pdf. Accessed: July 2018
10. Januvia[®] (sitagliptin) tablets. EMA Summary of Product Characteristics. Updated August 2017. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf. Accessed: July 2018
11. Vipidia[®] (alogliptin) tablets. EMA Summary of Product Characteristics. Updated January 2015. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002182/WC500152271.pdf. Accessed: June 2018
12. Onglyza[®] (saxagliptin) tablets. EMA Summary of Product Characteristics. Updated July 2016. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001039/WC500044316.pdf. Accessed: June 2018
13. Groop P, *et al.* Linagliptin treatment in subjects with type 2 diabetes with and without mild-to-moderate renal impairment. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(8):560-68
14. McGill J, *et al.* Long-term efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care.* 2013;36:237-244
15. Morrish NJ, *et al.* The WHO Multinational Study Group. Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia.* 2001;44:S14-S21
16. Jardiance[®] (Full Prescribing Information). U.S.; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc; 2017

17. Zinman B, *et al.* EMPA-REG OUTCOME[®] Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-2128

18. CAROLINA[®]: Cardiovascular safety and renal microvascular outcome with linagliptin in patients with type 2 diabetes at high vascular risk. Available at:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01243424?term=NCT01243424&rank=1>. Accessed: July 2018