

プレスリリース

2019年6月24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 2019 年 6 月 10 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。**

CAROLINA[®]試験の結果により トラゼンタ[®]の長期的な心血管安全性が示される

- CAROLINA[®]試験は心血管疾患の既往もしくは心血管イベントリスクのある、早期の 2 型糖尿病患者を対象とした心血管アウトカム試験です。また、DPP-4 阻害薬の心血管アウトカム試験において、唯一、実薬（グリメピリド）との比較検証を行いました。
- トラゼンタ[®]（一般名：リナグリプチン）は CAROLINA[®]試験において、グリメピリドと比較して心血管リスクを増加させないことが示されました。
- 重要な副次評価項目では、グリメピリド群と比較して、トラゼンタ[®]群の低血糖の発現割合は有意に少なく、また体重減少が認められました。

2019 年 6 月 10 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、心血管疾患の既往もしくは心血管イベントリスクのある、早期の 2 型糖尿病患者を対象とし、DPP-4 阻害薬の心血管アウトカム試験において唯一の実薬（SU 薬グリメピリド）との比較検証をした CAROLINA[®]試験の結果が発表されたことを公表しました。CAROLINA[®]試験において、トラゼンタ[®]（一般名：リナグリプチン）は、グリメピリドと比較して心血管リスクを増加させないことが示されました¹。この試験結果は、第 79 回米国糖尿病学会（ADA）学術会議で発表されました。

CAROLINA[®]試験の主要評価項目である 3P-MACE（心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中のいずれかのイベントの初回発現までの期間）について、トラゼンタ[®]のグリメピリドに対する非劣性が検証されました。本試験における 3P-MACE 発現率（発現数）は、トラゼンタ[®]群で 11.8%（356 例）、グリメピリド群で 12.0%（362 例）でした¹。CAROLINA[®]試験におけるトラゼンタ[®]の安全性プロファイルは、CARMELINA[®]試験を含む過去の報告と一貫しており、新たな安全性への懸念は認められませんでした^{1,2}。

CAROLINA[®]試験では、トラゼンタ[®]の安全性が DPP-4 阻害薬の心血管アウトカム試験の中で最も長い期間（追跡期間中央値 6 年以上）にわたり検証されました¹。重要な副次評価項目の一つである 4P-MACE（3P-MACE に不安定狭心症による入院を加えた、いずれかのイベントの初回発現までの期間）の発現率は、トラゼンタ[®]群は 13.2%、グリメピリド群は 13.3%でした¹。

CAROLINA[®]試験において、重要な副次評価項目の一つである、低血糖の発現や体重に関する一定の条件下で継続的に 7%以下の HbA1c を達成した患者の割合は、トラゼンタ[®]群（16.0%）がグリメピリド群（10.2%）よりも有意に高くなりました¹。本試験での HbA1c の低下の推移は、トラゼンタ[®]群とグリメピリド群とで同程度でしたが、低血糖の発現割合はトラゼンタ[®]群が 10.6%、グリメピリド群が 37.7%であり、グリメピリド群と比較したトラゼンタ[®]群で 77% のリスク低下が認められました¹。このリスク低下は、入院が必要な重度の低血糖症を含め、すべての低血糖発現の有害事象の分類において、一貫して認められました。

ベーリンガーインゲルハイムのコーポレートバイスプレジデント、心血管代謝部門長 Waheed Jamal (M.D.) は次のように述べています。「CAROLINA[®]試験は、DPP-4 阻害薬の心血管アウトカムの中で、唯一、実薬を対照とした試験であり、とてもユニークです。一般的に、糖尿病治療において更なる血糖低下が必要となる場合は、DPP-4 阻害薬および SU 薬がメトホルミンへの追加療法として広く使用されています。CAROLINA[®]試験で公表されたエビデンスは、患者さんにとって最適な血糖降下薬を選択する際の価値ある情報となると考えます。」

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の Jeff Emmick (M.D., Ph.D.) は次のように述べています。「米国糖尿病学会および欧州糖尿病学会は、心血管疾患の既往がある患者さんに対して、心血管へのベネフィットが証明されている 2 型糖尿病治療薬を推奨しています。しかし、患者さんの血糖低下のために更なる治療を検討する場合は、長期的な安全性が確認されている DPP-4 阻害薬が必要です。今回の CAROLINA[®]試験の新たなデータと、プラセボ対照心血管アウトカム試験である CARMELINA[®]試験のデータにより、トラゼンタ[®]のエビデンスと実績が拡大し、幅広い 2 型糖尿病患者さんにとって長期的な安全性が得られることを期待しています。」

参考情報

CAROLINA®試験について

CAROLINA®試験 (CARdiovascular Outcome study of LINAgliptin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes: 2 型糖尿病患者に対し、リナグリプチンとグリメピリドを比較する心血管アウトカム試験) は、43 カ国、600 以上の施設から成人 2 型糖尿病患者 6,033 人が参加し、中央値 6 年以上にわたり観察を行った多施設共同無作為化二重盲検実薬対照試験です^{3,4}。試験には、薬剤未治療、または 1~2 種類の血糖降下薬 (メトホルミンなど) の投与を受けている罹病期間中央値 6.2 年以上の早期の 2 型糖尿病患者が参加しました⁴。この試験は、心血管疾患の既往もしくは心血管イベントリスクのある、成人 2 型糖尿病患者に対するトラゼンタ® (一般名: リナグリプチン) (5 mg の 1 日 1 回投与) の心血管への影響について、SU 薬グリメピリドを対照として評価することを目的としていました (どちらも血糖降下薬と心血管系の標準療法に追加して使用)^{3,4}。これらの患者は、医師が日常診療において診察している多くの症例を反映しています⁵。

CAROLINA®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。CAROLINA®試験は、DPP-4 阻害薬で唯一の実薬対照心血管アウトカム試験です。

トラゼンタ® (一般名: リナグリプチン) について

トラゼンタ®は、成人 2 型糖尿病患者の血糖降下作用を持つ、1 日 1 回投与の DPP-4 阻害薬です。年齢、罹病期間、人種、BMI、肝機能および腎機能に関係なく、同一用量で成人 2 型糖尿病患者に処方することができます²。トラゼンタ®は、すべての DPP-4 阻害薬の中で最も低い腎排泄率を示しています⁶⁻⁹。

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 型糖尿病における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、心血管安全性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¹⁰。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。この試験では、標準療法に加えてエンパグリフロジンを投与することにより、心血管疾患既往の成人 2 型糖尿病患者における心血管死の相対リスクが 38%減少しました^{11,12}。

CAROLINA®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^{3,4}。CAROLINA®試験および CARMELINA®試験 (CARdiovascular safety and Renal Microvascular outcomE with LINAgliptin in patients with type 2 diabetes at high vascular risk trial: 心血管および腎イベントのリスクが高い成人 2 型糖尿病患者を対象に、心血管および腎アウトカムへのリナグリプチンの影響を評価することを目的とした試験)^{14,15}は、DPP-4 阻害薬の長期安全性に関する臨床データを提供します。

CARMELINA®試験は、27 カ国、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^{14,15}。CARMELINA®試験では、心血管や腎イベントリスクの高い成人 2 型糖尿病患者における心血管および腎臓の安全性に対するトラゼンタ® (一般名: リナグリプチン) の影響を評価しました^{14,15}。この試験において、リナグリプチンを標準治療に上乗せした場合、プラセボと同等の心血管安全性を示し、主要評価項目¹を達成しました¹⁴。CARMELINA®試験には、副次的複合評価項目²も含まれ、プラセボと同等の腎臓に関する安全性を示しました¹⁴。CARMELINA®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、新たな安全性への懸念は検出されませんでした^{2,14}。また、CARMELINA®試験における心不全による入院の割合は、リナグリプチンとプラセボで同等でした¹⁴。

CAROLINA®試験、CARMELINA®試験の詳細については、<https://www.carmelinaatrial.com/>をご覧ください。

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、患者さん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

ヒトと動物の健康を改善することは、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。2018 年度、ベーリンガーインゲルハイムは約 175 億ユーロの売上を達成しました。研究開発費は約 32 億ユーロとなり、売上の 18.1%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、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 Tradjenta 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 Tradjenta 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. Rosenstock J, *et al.* CAROLINA[®]: Cardiovascular safety and renal microvascular outcome with linagliptin in patients with T2D at high vascular risk. Oral presentation at the 79th Scientific Sessions of the American Diabetes Association (ADA), Monday, 10 June 2019, 16:30-18:30, San Francisco, CA, USA.
2. European Medicines Agency. Tradjenta[®] (linagliptin) tablets. EMA Summary of Product Characteristics. Updated August 2017. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf. Accessed: June 2019.
3. ClinicalTrials.Gov. CARdiovascular Outcome study of LINAgliptin versus Glimepiride in patients with Type 2 diabetes. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01243424>. Accessed: June 2019.
4. Marx N, *et al.* Design and baseline characteristics of the CARdiovascular Outcome Trial of LINAgliptin Versus Glimepiride in Type 2 Diabetes (CAROLINA[®]). *Diab Vasc Dis Res.* 2015;**12**(3):164-74.
5. Boehringer Ingelheim and Eli Lilly and Company. Patients and clinical practice. Data on file.
6. European Medicines Agency. Onglyza[®] (saxagliptin) tablets. EMA Summary of Product Characteristics. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001039/WC500044316.pdf. Last updated: July 2016. Accessed: June 2019.
7. European Medicines Agency. Vipidia[®] (alogliptin) tablets. EMA Summary of Product Characteristics. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002182/WC500152271.pdf. Last updated: January 2015. Accessed: June 2019.
8. European Medicines Agency. Januvia[®] (sitagliptin) tablets. EMA Summary of Product Characteristics. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf. Last updated: August 2017. Accessed: June 2019.
9. European Medicines Agency. Galvus[®] (vildagliptin) tablets. EMA Summary of Product Characteristics. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000771/WC500020327.pdf. Last updated: June 2017. Accessed: June 2019.
10. World Heart Federation. Cardiovascular Disease Risk Factors. Available from: <https://www.world-heart-federation.org/resources/risk-factors/>. Accessed: June 2019.
11. Jardiance[®] (empagliflozin) tablets U.S. Prescribing Information. FDA. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/204629s008lbl.pdf. Accessed: June 2019.
12. Jardiance[®] (empagliflozin) EMA Summary of Product Characteristics. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002677/WC500168592.pdf. Accessed: June 2019.
13. Zinman B, *et al.* Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;**373**(22):2117-28.
14. Rosenstock J, *et al.* Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA[®] Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;**321**(1):69-79.
15. ClinicalTrials.Gov. Cardiovascular and renal microvascular outcome study with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus at high vascular risk. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01897532?term=NCT01897532&rank=1>. Accessed: June 2019.