

プレスリリース

2018年10月18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 10 月 4 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[®]試験の結果を発表

- 成人 2 型糖尿病患者において、トラゼンタ[®]はプラセボと同等の心血管および腎アウトカムへの長期の安全性を示しました¹。
- CARMELINA[®]試験の結果は、第 54 回欧州糖尿病学会 (EASD) の年次総会にて発表されました。

2018 年 10 月 4 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、心血管イベントや腎イベント、またはその両方のリスクが高い成人 2 型糖尿病患者を対象とした、リナグリプチンの心血管および腎アウトカムへの安全性を検証した長期の心血管アウトカム試験である CARMELINA[®]試験について、詳細な結果を第 54 回 EASD にて発表しました^{1,2}。本試験において、標準治療にリナグリプチンを上乗せした場合に、プラセボ群と比較して、同等の心血管安全性を示し、主要評価項目を達成しました¹。また、CARMELINA[®]試験の重要な副次複合評価項目である腎複合エンドポイントに関してもプラセボと同等の安全性を示しました¹。また、心血管アウトカムの一つのエンドポイントである、心不全による入院についても、リナグリプチンはプラセボと比較してそのリスクを増加させませんでした。

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臨床試験のデータと一貫しており、新たな安全性の懸念は検出されませんでした¹。

この結果は、ドイツ・ベルリンで開催された第 54 回欧州糖尿病学会 (EASD) の年次総会にて発表されました。

トロント大学医学部教授、カナダ・トロントのマウントサイナイ病院、ルーネンフェルト・タネンバウム研究所 上級研究員の Bernard Zinman MD は、次のように述べています。「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ます。CARMELINA[®]試験は、これまでの他の心血管アウトカム試験ではごく少数しか対象としなかった患者集団、すなわち日常の診療においてよく観察されるような、心血管疾患や腎臓病、またはその両方のリスクが高い 2 型糖尿病患者さんについても重要な新しいエビデンスを提供します。本試験の結果から、リナグリプチンはこのような患者さんにも安全に服用いただけることが示されました」

CARMELINA[®]試験では、主要評価項目である心血管イベントの発現が、プラセボ群では 12.1% (420 人) に対しリナグリプチン群では 12.4% (434 人) であり、プラセボに比べてリナグリプチンの成人 2 型糖尿病患者における長期の心血管安全性が示されました¹。重要な副次評価項目である腎複合エンドポイントでは、プラセボ群では 8.8%

(306 人)に対しリナグリプチン群では 9.4%(327 人)であり、腎臓に関してもリナグリプチンはプラセボと比較して同等の安全性を示しました¹。

心不全による入院リスクのエンドポイントは CARMELINA[®]試験において事前に規定され、独立したイベント評価委員会によって評価されており、プラセボ群の 6.5%(226 人)に対しリナグリプチン群では 6.0%(209 人)でした¹。ペ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、心血管代謝部門長 Waheed Jamal MD は次のように述べています。「心不全リスクが高い患者集団を多く含む CARMELINA[®]試験においてこのような結果が得られたことは大変意義深いものです。心血管疾患を有する 2 型糖尿病患者さんにおいて、現在多くのガイドラインが、心血管リスクと死亡率を低下させるベネフィットを有する糖尿病治療を選択することの重要性を認めている一方で^{3,4}、血糖降下および安全性についても薬剤選択において重要なことに変わりはありません。CARMELINA[®]試験の結果から、リナグリプチンは成人 2 型糖尿病患者さんにシンプルに同一用量で、効果的、且つ忍容性の高い治療選択肢であることが裏付けられました」

イーライリリー・アンド・カンパニー糖尿病事業部製品開発部門 バイスプレジデント Jeff Emmick MD, PhD.は、次のように述べています。「リナグリプチンにおいて長期の心血管安全性を検証するプログラムは、今回結果が発表された CARMELINA[®]試験、最初の結果が来年には報告される予定の CAROLINA[®]試験の 2 つの試験で構成されています。このプログラムは、医師が日常の診療にて診察している症例を反映した、さまざまな成人 2 型糖尿病患者さんにおけるリナグリプチンの長期的な安全性プロファイルに関して臨床データを提供することになります⁵」

参考情報

CARMELINA®試験について

CARMELINA®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^{2,6}。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に計画されました^{2,6}。心疾患や腎臓病、またはその両方のリスクが高い患者は、医師が日常で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⁵。標準治療には、血糖降下薬および心血管薬(降圧薬や脂質異常症治療薬など)が共に含まれていました。

CARMELINA®試験は、臨床試験運営委員会と、ベーリンガーインゲルハイムおよびイーライリリー・アンド・カンパニーが主導しました。最近報告された、2型糖尿病におけるジペプチジルペプチダーゼ4(DPP-4)阻害薬の他のアウトカム試験と比較した場合、CARMELINA®試験の被験者には、腎機能障害を有する患者が最も多く含まれています。

CARMELINA®試験についての詳細は、以下のウェブサイトをご覧ください。

<https://www.carmelinatrial.com/>

トラゼンタ®(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、成人2型糖尿病患者に処方することができます⁹。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⁷⁻¹¹。

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¹²、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¹³。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^{14,15}。

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®試験¹⁶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です。この試験には、心血管リスクが高い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は心疾患および腎臓病の既往はありませんでした。この試験の結果は近々報告される予定です。CARMELINA®試験とCAROLINA®試験は、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た、さまざまな成人2型糖尿病患者におけるリナグリプチンの長期的な安全性プロファイルに関する臨床データを提供します⁵。

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

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、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. Rosenstock J, *et al.* Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study with Linagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (CARMELINA[®]). Oral presentation at the 54th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), Thursday, 4 October 2018, 17:15 - 18:15, Langerhans Hall, Berlin Germany.
2. 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: September 2018.
3. Piepoli MF, *et al.* 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;**37**(29):2315-81.
4. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018;**41**(Suppl 1):S1-S2.
5. Boehringer Ingelheim and Eli Lilly and Company. Data on file.
6. Rosenstock J, *et al.* Rationale, design, and baseline characteristics of the Cardiovascular safety and Renal Microvascular outcome study with LINagliptin (CARMELINA[®]): a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in patients with type 2 diabetes and high cardio-renal risk. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;**17**(1):39.
7. European Medicines Agency. Trajenta[®] (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: September 2018.
8. 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: September 2018.
9. 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: September 2018.
10. 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: September 2018.
11. 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: September 2018.
12. World Heart Federation. Cardiovascular Disease Risk Factors. Available from: <https://www.world-heart-federation.org/resources/risk-factors/>. Accessed: September 2018.
13. Morrish NJ, *et al.* Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia.* 2001;**44 Suppl 2**:S14-21.
14. Zinman B, *et al.* Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;**373**(22):2117-28.
15. Jardiance[®] (Full Prescribing Information). U.S.; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc; 2017.
16. ClinicalTrials.Gov. Cardiovascular Outcome study of LINagliptin versus Glimperide in patients with Type 2 diabetes. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01243424>. Accessed: September 2018.