

プレスリリース

2012年6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6月9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す。尚、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。また海外の試験であるため、日本の承認内容と異なることがあります。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。

リナグリプチンとインスリンとの併用投与が、低血糖症発現リスクを増加させることなく、有意な血糖降下作用を示す

- 第72回米国糖尿病学会(ADA)で発表された他の第3相臨床試験データでは、メトホルミンとの併用における持続的な血糖コントロールを示す

2012年6月9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、米国糖尿病学会でリナグリプチンに関するランダム化第3相臨床試験と事後解析の結果を発表しました。この結果は、他の糖尿病治療薬による併用療法にリナグリプチンの追加療法を受けた成人2型糖尿病患者で、臨床的に意義のある血糖コントロールが得られることを示しました^{1,2}。リナグリプチンは、成人2型糖尿病患者の血糖コントロール改善を目的に、食事療法と運動療法に加えて1日1回服用する錠剤です³。

「2型糖尿病は、慢性の進行性疾患で、長期間にわたって血糖をコントロールするのは非常に困難です」とエバーハルト・カール大学(ドイツ)のバプティスト・ガルヴィッツ(Baptist Gallwitz)教授は「メトホルミンは標準的な一次治療で、最終的には多くの患者さんに血糖目標値を維持するためのインスリンが必要となります。今回発表された2つの試験結果は、リナグリプチンが疾患の早期及び後期の双方で臨床的に意義のある血糖コントロールを提供できることを示しています。またリナグリプチンは1用量で血糖コントロールが可能な糖尿病治療薬です。そのため患者さんは用量調節の必要がなく、常に適切な用量で服薬していると医師も安心することができるのです」と述べました。

発表された第3相臨床試験(ポスター番号 999-P)の結果は、基礎インスリン単独、またはメトホルミン及び/またはピオグリタゾンとの併用療法への追加療法としてのリナグリプチンが、プラセボと比べて、成人2型糖尿病患者の血糖値を有意に低下させることを示しました。リナグリプチンは24週時点で体重増加と低血糖症発現リスクを増加させることなく、HbA1c ベースライン平均値 8.3%からプラセボ調整平均変化量で 0.65% ($p < 0.0001$) 低下させました¹。HbA1c 値は糖尿病患者で、過去2~3カ月の血糖コントロール指標を得るために測定されます

第3相臨床試験(ポスター番号 1044-P)の事後解析では、メトホルミンを服用している軽度高血糖の2型糖尿病患者をランダム化し、リナグリプチンまたはグリメピリドを追加投与したところ、104週後に体重及び/または低血糖症発現リスクを増加させることなくHbA1c 目標値である7%未満を達成した患者の割合は、リナグリプチン投与群で54%、グリメピリド投与群で23%と、リナグリプチン投与群で高く²、血糖値の改善は同等であることが確認されました²。

2型糖尿病患者に対する基礎インスリンへの追加療法としてのリナグリプチンの有効性と安全性

この52週間の多施設ランダム化プラセボ対照第3相臨床試験では、成人2型糖尿病患者を対象に、基礎インスリン単独、またはメトホルミン及び/またはピオグリタゾンとの併用への追加療法としてのリナグリプチンの有効性と安全性が評価されました。試験には、メトホルミン及び/またはピオグリタゾンの有無を問わず、安定量の基礎インスリン(インスリン グラルギン、インスリン デテムル、NPH インスリン)¹による血糖コントロールが不十分な患者1,261例が含まれました。患者はリナグリプチン5mg またはプラセボのいずれかの投与を1日1回受けるようランダム化されました。有効性の主要評価項目は、ベースラインから24週目までのHbA1c 値の平均変化量で、その期間に基礎インスリン、メトホルミン及び/またはピオグリタゾンの用量は安定を保っていました¹。

24週目時点で、リナグリプチン投与群はベースラインからプラセボ調整平均変化量は-0.65%で、有意なHbA1c 値の低下を達成しました¹。有害事象の発現率はリナグリプチン投与群で71.8%、プラセボ投与群で72.5%でした。低血糖症の発現率はリナグリプチン投与群で25.7%、プラセボ投与群で27.3%と、両群で差はありませんでした¹。さらに、ベースラインからの体重変化は、リナグリプチン投与群($-0.17 \text{ kg} \pm 0.11 \text{ kg}$)、プラセボ投与群($+0.13 \text{ kg} \pm 0.12 \text{ kg}$) で差はありませんでした($p=0.07$)¹。

メトホルミンを服用している軽度高血糖の2型糖尿病患者において、リナグリプチンは、2年間にわたり体重及び低血糖症を増加させることなく、HbA1c 目標値を達成する複合評価項目が、グリメピリドを上回る

104週間の試験の事後解析では、メトホルミンを服用している2型糖尿病成人患者に、リナグリプチンまたはグリメピリドを追加投与し、体重増加(ベースラインに対して1kg 未満

の体重増加と定義)及び低血糖症の発現(治験実施計画書に従って定義されたイベント)がなく、HbA1c 目標値(7%未満)を達成した患者の割合が比較評価されました²。

解析は、2年後に(空腹時血漿グルコース及び HbA1c 閾値に従い)レスキュー薬を使用せずに治療を継続している per-protocol 集団を対象に行われました。リナグリプチン投与群 233 例、グリメピリド投与群 271 例の計 504 例の患者が評価対象となりました。HbA1c ベースライン平均値は、リナグリプチン投与群 7.2%、グリメピリド投与群 7.3%と差はありませんでした。104 週後のリナグリプチン投与群及びグリメピリド投与群のベースラインからの HbA1c 値の平均変化量は-0.6%で、両群で 76%の患者が HbA1c 目標値(7%未満)を達成しました。リナグリプチン投与群とグリメピリド投与群の比較では、低血糖症の発現率は、リナグリプチン投与群で 6%、グリメピリド投与群で 22%でした。体重増加はリナグリプチン投与群で 22%、グリメピリド投与群で 55%でした。結果、リナグリプチン投与群で 54%、グリメピリド投与群で 23%と、リナグリプチン投与群は、グリメピリド投与群よりも有意に高い割合の患者が複合評価項目(体重増加及び/または低血糖発症がなく HbA1c 目標値を達成した割合)を達成しました。リナグリプチンの複合評価項目達成のオッズ比は 4 倍でした ($p < 0.0001$)²。

リナグリプチンは、日本では、2011 年 7 月 1 日に食事療法、運動療法のみで十分な効果が得られない 2 型糖尿病患者の治療薬(単独療法)として、日本ベーリンガーインゲルハイムが、トラゼンタ®錠 5mg(一般名:リナグリプチン)の製造販売承認を取得しました。他の糖尿病治療薬との併用についての臨床効果及び安全性は確立されていません。

糖尿病について

1 型及び 2 型糖尿病の患者数は、世界で 3 億 6600 万人と推定されています⁴。大半が 2 型糖尿病で、糖尿病全体のおよそ 90~95%を占めます⁵。糖尿病は、インスリンというホルモンを生体が適切に分泌、利用しにくくなった場合に発症する慢性疾患です⁶。

日本では、1 型および 2 型糖尿病の患者数は約 2,210 万人⁷と推定されています。また、2 型糖尿病患者の 42%が慢性腎臓病(CKD)のステージ 2(軽度 GFR 低下を伴う腎障害)以上を合併しているとの報告があります⁸。また、腎機能低下のリスクの高い高血圧を合併している 2 型糖尿病患者さんの割合は 40%との報告もあります⁹。このように、2 型糖尿病患者さんの多くが高血圧や微量アルブミン尿症を合併しており、腎機能低下リスクが高い状態にさらされています。

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、糖尿病領域において大型製品に育成されることが期待される4つの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、糖尿病患者のケアにおける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

ベーリンガーインゲルハイムグループは、世界でトップ 20 の製薬企業のひとつです。ドイツのインゲルハイムを本拠とし、世界で 145 の関連会社と 44,000 人以上の社員が、事業を展開しています。1885 年の設立以来、株式公開をしない企業形態の特色を生かしながら、臨床的価値の高いヒト用医薬品および動物薬の研究開発、製造、販売に注力してきました。

2011 年度は 132 億ユーロ(約 1 兆 4,624 億円)の売上を示しました。革新的な医薬品を世に送り出すべく、医療用医薬品事業の売上の 23.5%相当額を研究開発に投資しました。

詳細は下記をご参照ください。

<http://www.boehringer-ingenelheim.co.jp>

イーライリリー・アンド・カンパニーについて

1876 年創業のイーライリリーは 130 年の歴史ある研究開発主導型の先進企業であり、世界 140 カ国以上、約 38,000 人の社員が自社の研究施設の最新の成果を応用するとともに、社外の研究機関との提携を通じて医薬品のポートフォリオを拡大しています。米インディアナ州インディアナポリスに本社を置くリリーは、医薬品と情報を通じて「こたえ」を提供し、世界で最も急を要する医療ニーズを満たしています。リリーについての詳細は以下のウェブサイトをご覧ください。

www.lilly.com

リリーの糖尿病事業について

リリーは 85 年以上にわたり、糖尿病の患者さんの生命ならびに治療を支援する先駆的企業として、常に世界をリードしてきました。リリーは世界初の商業用インスリンを 1923 年に開発した企業であり、今日も糖尿病を管理するための医薬品ならびに投与システム分野で最先端を走り続けています。また、リリーは、実用的なツール、教育、支援プログラムなど、治療以外のソリューションの提供にも注力しており、こうしたプログラムは長期にわたる糖尿病治療における障壁の克服に寄与しています。糖尿病と共に生き、治療を続ける患者さん一人ひとりの道のりが、リリーの活動の原動力となっています。詳細は以下のウェブサイトをご覧ください。

www.lillydiabetes.com

このプレスリリースには、2 型糖尿病治療薬であるリナグリプチン錠について、リリーの予想に関する記述が含まれていますが、医薬品の研究開発プロセスおよび商品化には常に多大なリスクと不確実性が伴います。今後の試験結果や患者経験がこれまでに試験から

得られた知見と一致するという保証も、リナグリプチンが商業的に成功を収めるという保証もありません。こうしたリスクや不確実性については、米国証券取引委員会に提出されたリリーの最新のフォーム 10-Kおよび 10-Qに記載されています。なお、リリーは将来予想に関する記述を更新する義務を負いません。

###

本件についてのお問い合わせ先：

- ・ ベーリンガーインゲルハイム ジャパン株式会社 広報部 TEL 03-6417-2145
- ・ 日本イーライリリー株式会社 渉外企画部 山本 TEL 078-242-9462

References

- 1 BI/Lilly Data. Yki-Jarvinen H, Duran-Garcia S, Pinnett S, et al. Efficacy and Safety of Linagliptin as Add-On Therapy to Basal Insulin in Patients With Type 2 Diabetes. Poster No. 999-P. Presented at the American Diabetes Association[®] 72nd Scientific Sessions. June 8-12, Philadelphia, PA.
 - 2 BI/Lilly Data. Gallwitz B, Rosenstock J, et al. Linagliptin is More Effective than Glimepiride at Achieving a Composite Outcome of A1C Target with No Hypoglycemia and No Weight Gain over two Years in Mildly Hyperglycemic Type 2 Diabetes Patients on Metformin. Poster No. 1044-P. Presented at the American Diabetes Association's (ADA's) 72nd Scientific Sessions[®]. June 8-12, Philadelphia, PA.
 - 3 Tradjenta[™] (linagliptin) tablets. Highlights of Prescribing Information. Initial US Approval: 2011.
 - 4 International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 5th Edition: The Global Burden. 2011. <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/the-global-burden>. Accessed on: April 11, 2012.
 - 5 Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2011.
 - 6 International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 5th Edition: What is Diabetes? <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/what-is-diabetes>. Accessed on: April 11, 2012.
 - 7 厚生労働省 2007 年国民健康・栄養調査
 - 8 Yokoyama H, et al. Diabetes Care 30: 989, 2007
 - 9 Iimura O: Hypertens Res 19: S1-S8, 1996
-