

2013年9月2日

2型糖尿病治療剤「オングリザ[®]錠」の海外で実施された

SAVOR-TIMI53 試験（大規模臨床試験）の学会発表と論文掲載について

協和発酵キリン株式会社（本社：東京都千代田区、代表取締役社長：花井 陳雄、以下「協和発酵キリン」）は、ブリストルマイヤーズ・スクイブ社（本社：米国ニュージャージー州プリンストン、代表取締役社長：ランベルト・アンドレオッティ、以下「ブリストルマイヤーズ・スクイブ」）から、2型糖尿病治療剤「オングリザ[®]錠」（一般名：サキサグリプチン水和物、以下「オングリザ[®]」）に係る大規模市販後臨床試験である SAVOR-TIMI53（Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus）試験の結果に関して、オランダのアムステルダムで開催されている欧州心臓病学会議（2013年8月31日から同年9月4日まで開催）での発表および医学雑誌であるニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシンでの論文掲載について、アストラゼネカ社と共同でプレスリリースを行うとの連絡を受けましたのでお知らせします。

なお、ブリストルマイヤーズ・スクイブは協和発酵キリンが日本国内で販売しているオングリザ[®]錠の導入元です。

本プレスリリースは、ブリストルマイヤーズ・スクイブが発表した英文プレスリリースの主要部分を、協和発酵キリンが日本語に翻訳し、発表しています。

今回の協和発酵キリンによるプレスリリース中の表現や内容につきましては、ブリストルマイヤーズ・スクイブが発表した英文プレスリリースが優先されることその他、日本国内と状況が異なる場合があることをご留意下さい。

なお、ブリストルマイヤーズ・スクイブの発表した英文プレスリリースの内容については、ブリストルマイヤーズ・スクイブの Web サイトから参照してください。

<http://www.bms.com/>

～以下ブリストルマイヤーズ・スクイブとアストラゼネカ社による共同プレスリリース（抜粋：日本語訳）～

オングリザ[®]（サキサグリプチン）は SAVOR 試験において、心血管疾患死、心筋梗塞または脳卒中のリスクを増加させず、主要安全性評価項目を達成

- ・ 以前より 2 型糖尿病の治療では心血管系に関する安全性について議論がありましたが、SAVOR 試験では、オングリザの心血管系に関する安全性情報を提示します。

- ・ **SAVOR** 試験は、心血管イベントのリスクが高い多様な 2 型糖尿病患者に対して行われた最大の心血管アウトカム試験です。
- ・ オングリザは主要有効性評価項目においてプラセボ群に対して優越性を示しませんでした。
- ・ 追加解析において、オングリザ群では 2 年以上にわたり血糖管理を改善しました。

(ウィルミントン・デラウェア、プリンストン・ニュージャージー) アストラゼネカ社とブリストルマイヤーズ・スクイブは、本日、心血管系イベントリスクの高い成人 2 型糖尿病患者 16,492 名を対象とした **SAVOR** 試験の全ての結果を公開しました。本試験において、オングリザ® (サキサグリプチン) は、他の糖尿病治療薬等による通常の糖尿病治療に追加して投与することで、プラセボ群と比較して主要複合エンドポイントである心血管疾患死、非致死性心筋梗塞 (MI) または非致死性虚血性脳卒中のリスクを増加させず、主要安全性評価項目を達成しました。オングリザは、主要有効性評価項目においてプラセボ群に対する同複合エンドポイントでの優越性を示しませんでした。追加解析において、オングリザ治療群では、2 年以上にわたって血糖管理の改善と微量アルブミン尿の発現と進行の抑制が見られました。

主要 2 次複合エンドポイントでは心血管疾患死、非致死性の心筋梗塞や虚血性脳卒中に加え、心不全、不安定狭心症、および冠動脈血行再建術による入院が 2 群間で比較検討されました。そのうちの一つである心不全による入院において、オングリザ群がプラセボ群と比較して多く発生しました。膵炎の発生率については、両群とも同等に低値でした。全体での悪性腫瘍の発生率も両群間で同等でしたが、膵がんの発生率はオングリザ群がプラセボ群よりも低値でした。オングリザ群はプラセボ群と比較して、低血糖症状の発生が比較的多く見られました。これらの結果は、本日アムステルダムで開催されている欧州心臓病学会議 2013 のホットラインセッションで発表され、併せてニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシンに論文掲載されます。

以前から、糖尿病治療の安全性、特に心血管疾患死、心臓発作および脳卒中のリスクへの影響について、議論がありました。学術研究機関 TIMI の研究グループとハダサ大学医療センターが主導した **SAVOR** 試験(Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus) は、世界 700 以上の施設で実施した無作為二重盲検プラセボ対照試験です。**SAVOR** 試験では、16,492 人の 2 型糖尿病成人患者を対象にして、心血管疾患死、心臓発作および脳卒中のリスクの観点から、心血管系に対するオングリザ (サキサグリプチン) の安全性と有効性をプラセボと比較検討しました。

<試験結果>

本試験において、主要複合安全性エンドポイントである心血管疾患死、非致死性心筋梗塞、非致死性虚血性脳卒中は、オングリザ群で 613 例 (7.3%)、プラセボ群で 609 例 (7.2%) (ハザード比 [HR] : 1.00、95 %信頼区間 [CI] : 0.89, 1.12、非劣性 p 値<0.001、優越性 p 値= 0.99) 発生した。主要複合エンドポイントに加え心不全、不安定狭心症および冠動脈血行再建術のための入院から成る主要 2 次エンドポイントは、オングリザ (サキサグリプチン) 群で 1059 例 (12.8%)、プラセボ群で 1,034 例 (12.4%) 発生した (HR : 1.02、95%CI : 0.94, 1.11、 p 値= 0.66)。 2 次複合エンドポイントの一項目である心不全による入院は、プラセボ群 (2.8%) に比べオングリザ群

(3.5%) で多く発生した (HR: 1.27、95% CI: 1.07, 1.51、p 値= 0.007)。あらかじめ規定していた 2 次エンドポイントの全死亡は、プラセボ群で 378 例 (4.2%) に対し、オングリザ群で 420 例 (4.9%) 発生した (HR: 1.11、95% CI: 0.96, 1.27、p 値= 0.15)。

試験担当医師は、他の糖尿病薬の併用や用量を漸増させることで積極的に患者の血糖値を管理することが可能であった。新たな糖尿病薬の追加または用量増加を必要とした患者は、プラセボ群 (2385 人[29.3%]) と比較してオングリザ群 (1,938 人[23.7%]) で少なく (HR: 0.77、95% CI: 0.73, 0.82、p 値< 0.001)、3 ヶ月以上インスリン療法を行うこととなった患者は、オングリザ群で 454 例[5.5%]、プラセボ群で 634 例[7.8%]であった (HR: 0.70、95% CI: 0.62, 0.79、p 値< 0.001)。オングリザ群の患者の血糖値は、試験開始時から大きく低下しており、プラセボ群と比べてもその低下は大きかった。オングリザで治療して 2 年の時点での糖化ヘモグロビン (HbA1c) の平均減少幅は 0.5%と、プラセボ群の 0.2%と比較して有意に減少した (p 値<0.001)。

オングリザ群 (40.0%) はプラセボ群 (30.3%) と比較してより多くの患者で 2 年の時点での HbA1c 値 7%以下という維持目標を達成した (p 値<0.001)。

オングリザ群では 1,264 例 (15.3%)、プラセボ群では 1,104 例 (13.4%) の患者で少なくとも一回の低血糖症状が発生した (p 値<0.001)。重症低血糖についてはオングリザ群で 177 例(2.1%)、プラセボ群で 140 例 (1.7%) (p 値= 0.047)、軽症低血糖はオングリザ群で 1,172 例 (14.2%)、プラセボ群で 1,028 例 (12.5%) (p 値= 0.002) であった。低血糖による入院は稀であり、両群ともに同様であった (オングリザ群 0.6%、プラセボ群 0.5%、p 値= 0.33)。

オングリザ群の患者では、微量アルブミン尿の発現と進行の減少により、2 年の時点でアルブミン/クレアチニン比がプラセボ群より改善されており (オングリザ群 372 例[11.1%]、プラセボ群 295 例[9.2%])、病態が悪化した割合はオングリザ群で 414 例[12.4%]とプラセボ群の 457 人 [14.2%]と比較して低い傾向が見られた。

糖尿病治療におけるあらかじめ規定していた多くの安全性エンドポイント (膵炎、癌、肝臓の異常、腎臓の異常、血小板減少症、リンパ球減少、感染、過敏症または皮膚反応、骨折及び低血糖) を評価した。

膵炎が疑われるすべての症例は、スポンサーや試験担当医師と独立して、外部の医学専門家の委員会で審査し判断した。膵炎はまれに生じ、急性または慢性膵炎患者数は、オングリザ群 24 例 [0.3%]とプラセボ群 21 例[0.3%]で同程度だった (p 値=0.77)。診断のついた、もしくは疑いのある急性膵炎患者は、オングリザ群で 22 例 (0.3%)、プラセボ群で 16 例 (0.2%) (p 値=0.42)、診断のついた急性膵炎患者は、それぞれ 17 例 (0.2%) および 9 例 (0.1%) (p 値=0.17)、慢性膵炎患者は、それぞれ 2 例 (< 0.1%) および 6 例 (0.1%) (p 値= 0.18) であった。膵臓癌については、オングリザ群で 5 例、プラセボ群で 12 例であった (p 値= 0.095)。腎機能の異常は、プラセボ群に比べてオングリザ群で多く認められた(オングリザ群 5.8%、プラセボ群 5.1%、p 値=0.04)。他のあらかじめ規定していた安全性エンドポイントの発生率は、両群間で同等であった。

<試験デザイン>

本試験には、成人の 2 型糖尿病患者 16,492 例が登録され、無作為に割り付けされた結果、8,280 例がオングリザを、8,212 例がプラセボを投与された。登録された患者は、2 型糖尿病で、試験開始時の HbA1c が 6.5%~12%、食事療法、インスリンおよび/または経口剤 (GLP-1 作動薬および

DPP-4 阻害薬を除く) による治療を受けており、下記の基準に該当する心血管イベントのリスクが高くなっている症例であった。

- ・ 40 歳以上で、虚血性心疾患、末梢血管疾患または虚血性脳卒中の心血管疾患であると確定した患者。
- ・ 55 歳以上の男性および 60 歳以上の女性で、心血管疾患を合併しているとは確定していないが、脂質異常症、高血圧または日常的な喫煙のいずれかのリスクを有する患者。

患者はさらに腎機能により、正常/軽度 (eGFR>50mL/min)、中等度 (30-50mL/min)、重度 (eGFR<30mL/min) に分類された。

主要安全性評価項目は、オングリザ投与群での複合エンドポイント (心血管疾患死、非致死性心筋梗塞または非致死性虚血性脳卒中) の発症率が、相対危険度の信頼区間 95% でプラセボ群の 1.3 未満であることを確認することであった。主要有効性評価項目は、2 型糖尿病患者に対し、現行の治療にオングリザを追加した群で、複合エンドポイント (心血管疾患死、非致死性心筋梗塞または非致死性虚血性脳卒中) の発症が、プラセボ群と比較して減少するかどうかを調べることであった。2 次有効性評価項目は、主要複合エンドポイントに加え、心不全、冠動脈血行再建術または不安定狭心症による入院および全死亡率の減少が含まれていた。2 次安全性評価項目は、全ての有害事象および特に注目した有害事象の観点からの安全性および認容性の評価が含まれていた。

患者は 2010 年 5 月から 2011 年 12 月の間に無作為に割り付けられた。フォローアップの中央値は 2.1 年、最長は 2.9 年であった。

《本件に関するお問い合わせ》

協和発酵キリン コーポレートコミュニケーション部

TEL : 03-3282-1903