

2013 年度薬物治療塾 D コース 後期第 4 回勉強会要旨

開催日時：2013 年 8 月 25 日 13:40～16:50

場所：大田区産業プラザ

対象医薬品：リナグリプチン（商品名：トラゼンタ 5mg）

参考資料：リナグリプチン承認審査報告書(H23.5.12)、医薬品 IF(トラゼンタ 5mg 2013 年 8 月(改訂第 7 版))、
評価文献 (Diabetes Obes Metab. 2012 Apr;14(4):348-57.)

①リナグリプチン PK 特徴づけ

※文中の審査報告書は H23.5.12 の報告書を使用した

Fa	Ae(%)	fuB	CLtot	Vd	B/P 比
0.367	30.8	0.037～0.115	141mL/min	1550L	0.76

Fa ;本薬の ¹⁴C 標識体 10mg を単回投与又は本薬の ¹⁴C 標識体 5mg を 1.5 時間かけて静脈投与した時の血漿総放射能に基づく吸収率(Fa)は 36.7%であった。(審査報告書 P.38)

Ae(%) ;静脈内 5 mg を 1.5 時間かけて投与後の総放射能排泄率は 89.1、尿中累積排泄率は 30.8 であった。(審査報告書 p.38)

fuB ;ヒト血漿における本薬の ¹⁴C 標識体(1-30nM)の蛋白結合率(平均透析法)は平均 96.3-88.5%(審査報告書 p.36)→fuB= 0.037～0.115

CLtot ;本薬 5mg を朝絶食下に 1.5 時間かけて持続静脈内投与した場合、141mL/min(審査報告書 p.34)

Vd ;本薬 5mg を朝絶食下に 1.5 時間かけて持続静脈内投与した場合、1550L(審査報告書 p.34)

B/P 比;ヒト血中に ¹⁴C 本薬標識体(約 300nM)を添加したとき、添加後 3 時間までの血球及び血漿中放射能濃度の平均比(Cc/Cp)は 0.51 であった(審査報告書 p.36)、としているが、測定手法から考えて、濃度比ではなく、薬物量比(Ac/Ap)であると考え、以下、考察を行った。

→全血容量を 1 とする。全薬物量 1 とする。

移行率の値から、血球に量として $0.51/(1+0.51)=0.34$ 、血漿に量として $1/(1+0.51)=0.66$ が分布

$H_c = V_{Bc}/V_b$ $V_{Bc} = H_c \cdot V_b$ (H_c :ヘマトクリット値、 V_{Bc} :血球容量、 V_b :全血容量)

血漿容量 $V_p = V_b - V_{Bc} = V_b - H_c \cdot V_b = V_b(1 - H_c) \rightarrow V_p/V_b = 1 - H_c$

$H_c = 0.5$ と仮定すると $B/P = (1/V_b)/(0.66/V_p) = (V_p/V_b)/(0.66) = 0.76$

【特徴づけ】

Ae=0.308 より肝消失型として考察していく。

fuB=0.037～0.115<0.2 より binding sensitive

$CL_{tot} = CL_H$ $CL_{tot}' = 141(mL/min)/0.76 \doteq 185.5(mL/min) = 11.1(L/h)$

$V_d = 1550/0.76 \doteq 2039 > 50L$ (薬物は 70%以上細胞内液に分布)

$E_H = 141/0.76/1600 = 0.116 < 0.3$ capacity limited

$Kel = 11.1/2039 = 0.005h^{-1}$

$T_{1/2} = 0.693/0.005 = 138.6h$

【各パラメーターの決定因子】

$V_d = (fuB/fuT)V_T$

$V_{df} = V_T/fuT$

$CL_{tot} = fu_b \cdot CL_{intH}$

$CL_{totf} = CL_{intH}$

$$CL_{po} = fuB \cdot CL_{intH} / Fa$$

$$CL_{po} = CL_{intH} / Fa$$

$$AUC_{po} = Fa \cdot D / (fuB \cdot CL_{intH})$$

$$AUC_{po} = Fa \cdot D / CL_{intH}$$

$$Kel = fuT \cdot CL_{intH} / V_T$$

【蓄積率】

$$T = n \cdot t_{1/2} \rightarrow 24h = n \cdot 138.6 \quad n \approx 0.17$$

蓄積率 $1 / \{1 - (1/2)^n\} = 1 / \{1 - (1/2)^{0.17}\} \approx 9.0$ より蓄積性は約 9 倍

$$t_{ss} = 554 \sim 693 \text{ hr} \quad (23\text{day} \sim 29\text{day})$$

【非線形性について】

定常状態における見かけのクリアランス、見かけの分布容積及び腎クリアランスが用量の増加に伴い増加した(審査報告書 p.37)ことについて下記のように評価した。

本剤単回経口投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータ(審査報告書 p.37 表 5 より抜粋)

パラメータ	1 mg	2.5mg	5mg	10mg
T1/2(h)	104	96.9	105	113
CL/F(mL/min)	140	171	231	314
Ae _{0-tz} (%)	0.0510	0.273	1.15	7.06
CL _{R0-24} (mL/min)	算出されず ^a	1.55	3.86	60.6

Clin Pharmacokinet., 49, 829-840(2010)より

Table 1. Pharmacokinetic parameters of linagliptin in various dose groups^a

Parameter	0.5 mg IV (n=6)	2.5 mg IV (n=6)	5 mg IV (n=10)	10 mg IV (n=6)	10 mg PO (n=10)
C _{max} (nmol/L)	11.7 [18.7]	48.6 [24.1]	90.9 [14.7]	176 [23.0]	21.0 [73.1]
C _{max, norm} (nmol/L/mg)	23.5 [18.7]	19.4 [24.1]	18.2 [14.7]	17.5 [22.6]	2.10 [73.1]
t _{max} (h) ^b	1.50 [1.50-1.53]	1.50 [1.50-1.53]	1.50 [1.50-1.53]	1.25 [1.00-1.53]	3.00 [0.500-4.00]
AUC _{last} (nmol • h/L)	302 [19.0]	581 [20.0]	944 [12.9]	1190 [7.91]	742 [28.5]
AUC _∞ (nmol • h/L)	422 [24.9]	821 [26.2]	1250 [17.9]	1480 [6.99]	1010 [31.8]
AUC _{∞, norm} (nmol • h/L/mg)	844 [24.9]	328 [26.2]	250 [17.9]	148 [6.34]	101 [31.8]
t _{1/2} (h)	126 [20.7]	139 [19.0]	127 [18.5]	127 [10.9]	116 [17.8]
CL (mL/min)	41.8 [24.9]	107 [26.2]	141 [17.9]	239 [6.34]	349 [31.8] ^c
V _z (L)	456 [18.7]	1300 [18.2]	1550 [14.9]	2620 [10.5]	3520 [27.1] ^d
V _{ss} (L)	380 [15.5]	1000 [14.2]	1110 [10.2]	1540 [13.5]	NA
MRT (h)	152 [18.8]	156 [18.8]	132 [18.4]	107 [11.4]	142 [17.6] ^e
CL _{R,4} (mL/min)	5.09 [12.3]	74.2 [43.2]	116 [15.3]	132 [15.8]	15.1 [228]
CL _{R,120h} (mL/min)	2.00 [29.5]	32.4 [28.1]	48.2 [17.8]	77.7 [9.61]	20.5 [67.3]
f _{e,120h} (%)	2.72 [20.4] ^f	17.6 [18.1]	21.8 [13.9]	23.0 [5.75]	3.50 [89.0]

a Values are expressed as geometric mean [% geometric CV] unless specified otherwise.

b Values are expressed as median [range].

c CL/F.

d V_z/F.

e MRT_{po}.

f n=5.

AUC = area under the plasma concentration-time curve; AUC_{last} = AUC from time zero to the time of the last measurable concentration; AUC_∞ = AUC from time zero extrapolated to infinity; AUC_{∞, norm} = dose-normalized AUC_∞; CL = apparent total clearance; CL/F = apparent total clearance after oral administration; CL_{R,4} = renal clearance from 0 to 4 h; CL_{R,120h} = renal clearance from 0 to 120 h; C_{max} = maximum plasma concentration; C_{max, norm} = dose-normalized C_{max}; CV = coefficient of variation; f_{e,120h} = fraction of linagliptin eliminated in urine from time zero to 120 h; IV = intravenous administration; MRT = mean residence time; MRT_{po} = MRT after oral administration; NA = not applicable; PO = oral administration; t_{1/2} = terminal elimination half-life; t_{max} = time to reach the C_{max}; V_{ss} = apparent volume of distribution at steady state; V_z = apparent volume of distribution during the terminal phase following intravenous administration; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase following oral administration.

CL、V_{ss}が投与量依存的に上昇するが半減期(T_{1/2})は変わっていない。特徴付けよりそれぞれのパラメータを Vd(V_s)=(fuB/fuT)V_T、CL_{tot}=fuB • CL_{intH}、T_{1/2}=0.693/Ke(=fuT • CL_{intH}/V_T)と表すことができ、T_{1/2}には fuB は関与せず、Vd

とCL_{tot}に影響を与える共通の因子がfuBであると推定される。このことからCL、V_{ss}の投与量依存的な上昇は、血漿中での蛋白結合の飽和によるfuBの上昇という非線形的な変化が関与していると考えられる。別の可能性、あるいはfuBの上昇と同時に起こっている可能性として、fuTの変化とCL_{intH}の変化が逆方向で率がほぼ同じである場合が考えられるが、fuTの上昇の可能性は考えられるが(薬物の組織内たん白結合の飽和)、CL_{intH}が投与量依存的に小さくなっていることを示唆するデータは認められていないので、この可能性は否定できるのではないかと考える。

血漿たん白結合の非線形性の主要な要因がDPP-4への結合の飽和性によるものとする示唆がされている。その根拠としてノックアウトマウスを対象とした研究結果が引用されているが、ヒトにおける非線形性要因の主要因であるかは明らかでないとする。V_dの非線形性はfuBとfuTの用量依存的な飽和であると議論されているが、見かけ上のV_dの用量依存的な変化にfuTが関与しているとするデータが明らかでない。

血漿中での蛋白結合の飽和によるfuBの上昇という非線形的な変化によってCL_{tot}、V_dの用量依存的非線形性を説明できるとすると、血中総濃度の用量依存的な頭打ちが説明できる。一方、血中遊離形濃度を規定するV_{df}、CL_{totf}は以下の式で表現できることから、血中遊離形濃度は線形的な挙動を示すと推定できる。

$$V_{df} = V_T / fu_T \quad CL_{totf} = CL_{intH}$$

【蓄積率の記載の違い】

本剤5mgを空腹時一日一回12日間反復経口投与した時の血漿中濃度推移について、投与3日後には見かけ上一定濃度となり、AUC_τから算出した累積係数は1.28であり、終末相での長い半減期は本剤の累積には関与していないと考えられる。本薬の薬物動態的な特徴を表すと考えられるAUCの累積係数から算出した半減期は12.2時間であった。(トラゼンタ錠5mg医薬品インタビューホームP.32)

上記の記載は血中濃度推移を総濃度としてとらえ、総濃度のAUC_τ(=F・D/(fuB・CL_{intH}))から蓄積係数を評価している。これは総濃度で評価した場合、蓄積していくにつれfuBが上昇しCL_{tot}(=fuB・CL_{intH})が上昇する。その結果総濃度での評価は遊離形に比べAUC_τが蓄積しないようにみえてしまう。遊離形で評価した場合は上記【蓄積係数】に記載にあるように約9倍となる。

また、投与3日後に見かけ上一定濃度になるのは総濃度であり、遊離形濃度は4-5倍半減期の23-28日後に定常状態になると思われる。

【病態変化に伴う影響の検討】

① 腎機能障害患者への考察

本剤単回経口投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータ(審査報告書p.41表6及び文章中のデータより)

パラメータ	健常成人	軽度腎機能障害者	中等度腎機能障害者	高度腎機能障害者	ESRD者
AUC _{0-24h} (nM・h)	101	130	158	142	155
Ae ₀₋₂₄ (%)	0.232	0.332	0.368	0.308	-
CL _{R0-24} (mL/min)	4.06	4.50	4.12	3.83	-
蛋白結合率(%)	88.4	90.6	89.9	88.7	91.3
fuB	0.116	0.094	0.101	0.113	0.087

血漿蛋白結合率にはとくに変化は見られない。

AUCは健常成人に比べると上昇しているが、腎機能の程度に応じたAUCの上昇は見られない。

腎機能低下によって腎クリアランスへの影響は見られない。

よって腎機能低下時には遊離形薬物濃度への影響はないと判断できる。

本剤 5mg 反復投与後の DPP-4 阻害率は投与後 24 時間を通してほぼ最大に達した。したがって、腎機能障害により本剤の暴露量が上昇しても既に DPP-4 阻害率は最大に達していると考えられることから、急激な低血糖が起きる可能性は低いと考えられる(審査報告書 P51 より)。これは腎機能障害の程度により用量調節が必要無いとしている理由の一つと考えられる。

② 肝機能障害患者への考察

本剤単回経口投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータ (審査報告書 p.42 表 8 及び文章中データより)

パラメータ	健常成人	軽度肝機能障害者	中等度肝機能障害者	高度肝機能障害者
AUC _{0-24h} (nM·h)	189	164	148	190
Ae _{0-tz} (%)	1.31	0.705	0.483	0.923
CL _{RO-24} (mL/min)	12.2	7.31	5.75	8.74
蛋白結合率(%)	90.3	89.1	88.1	87.1
fuB	0.097	0.109	0.119	0.129

肝機能異常があると健常成人に比べ fuB は 1.3 倍になる。(個体差であると判断できる)

AUC は肝機能の程度に応じた AUC の上昇は見られない。

肝機能低下によって腎クリアランスの変動は誤差によるものと判断できる。

よって肝機能低下時には遊離形薬物濃度への影響はないと判断できる。

【薬力学】

DPP-4 阻害率は血漿中本薬濃度が 2-4nM で約 50%、4-6nM で約 80%であった。(審査報告書 p.35)

血漿中本薬未変化体濃度とDPP-4 阻害率は相関しており、DPP-4 活性を 50%阻害する本薬未変化体濃度は単回投与時では 3.03±0.08nM、反復投与時の投与 1 日目では 2.65±0.06nM、投与 12 日目では 2.26±0.04nM であった。(審議結果報告書 p.38)

J Clin Pharmacol 2010;50:873-885 より

下記のシミュレーションより 5mg 投与と 10mg 投与の占有率はほぼ等しい。このことから治療用量としては 5mg が選ばれる。また、5mg で効果が不十分ということで 10mg に増量する意義は、PK/PD の視点からは小さいと考えられる。

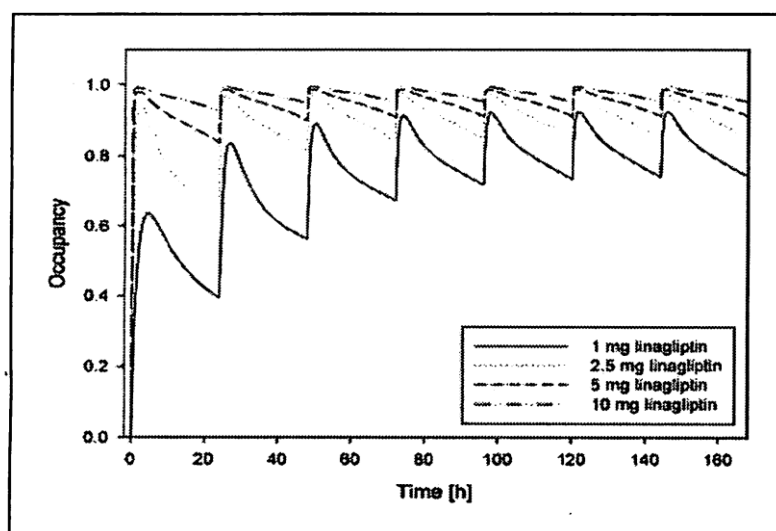


Figure 7. Predicted time profile of the occupancy of plasma DPP-4 with linagliptin for the 4 investigated dose groups, 1, 2.5, 5 and 10 mg of linagliptin, following a once-daily linagliptin administration.

【親和性について】

J Clin Pharmacol., 48, 1171-1178(2008)より

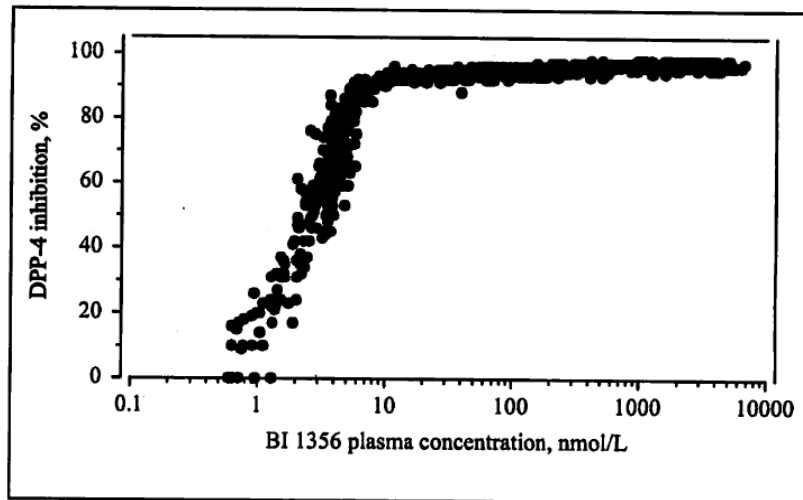


Figure 3. Correlation between plasma DPP-4 activity and BI 1356 plasma concentration after single oral administration of 2.5 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg, and 600 mg BI 1356.

総濃度で評価した時、リナグリプチン 10nmol/L 以上では DPP4 阻害率は増加しなくなる。

総濃度で評価した時と異なり、遊離形の場合は体内に薬物が蓄積していき遊離形の血中濃度[Df]が上昇するため、解離定数 ($K_d = [Df][DPP4] / [D-DPP4]$) は上昇する。よって総濃度で評価した場合に比べて遊離形の場合は親和性が低下する。また、遊離形薬物で評価した場合は反応曲線は右方へ平行移動することが予測される。

②基本的な臨床研究評価チェック項目

(N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である)

Linagliptin monotherapy provides superior glycaemic control versus placebo or voglibose with comparable safety in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo and active comparator-controlled, double-blind study (Diabetes Obes Metab. 2012 Apr;14(4):348-57.)

研究者（論文著者）は以下の項目について述べているか。

(臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。)

項目	総合評価	記載場所・評価理由・疑義点など
1. 研究目的を述べているか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Introduction の最後に述べられている： 日本人 T2DM における linagliptin 5mg と 10mg の効果と安全性を、 12W の placebo および 26W の voglibose 0.2mg × 3/d との比較において確 かめる。 研究デザイン： Randomized, double-blind, parallel-group phase II b/III
2. 主要（副次的）評価項目（primary endpoint、secondary endpoints）について明瞭に述べているか 定義が明確にされているか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Study endpoints で述べられている： 【主要評価項目】2つ(co-primary endpoints) どちらも、base line からの HbA1c の変化率 をみたもの。

	<p>① vs placebo at 12w ② vs voglibose at 26w</p> <p>【副次的評価項目】</p> <p>①12wと26w時点におけるHbA1C6.5%未満または7.0%未満到達率 ②試験期間全般におけるHbA1cの変化 ③12週および26週時点における空腹時血糖値(FPG)のbaselineからの変化 ④試験期間全般における空腹時血糖値(FPG)のbaselineからの変化</p> <p>【探索的評価項目】</p> <p>①血漿 proinsulin/insulin 比 ②HOMA-IR ③HOMA-IS ④disposition index(DI) ⑤グルコアルブミン ⑥体重 ⑦BMI ⑧腹部周囲長 ⑨血漿脂質濃度 ⑩糖尿病治療満足度</p> <p>【薬力学的効果】</p> <p>血漿 DPP 4 阻害をもとに評価する</p> <p>【安全性・耐容性評価】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・発現率と重篤度 ・身体的所見・バイタル・ECG ・L/D ・低血糖の定義はアメリカ糖尿病学会のガイドインによる
<p>3. 研究対象集団、及び、その結果はその疾患を代表しているか</p> <p>年齢、性別、体重、人種、罹患期間、疾患重症度、危険因子の保有状況、予後に関する情報。特に重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p> <p>Study population に述べられており、table1 に示されている</p> <p>Result の patient disposition and characteristics にも記述あり</p> <p>年齢：20-80 才</p> <p>性別：男性・女性（妊婦除く）各群約 70% が男性。やや男性が多いのは、疾患の男女比の特徴であるにとらえます。</p> <p>BMI ≤ 40kg/m²</p> <p>HbA1C7.0-10.0%：treatment naïve</p> <p>7.0-9.0%at screening,</p> <p>7.0-10.0% after wash out</p>

		<p>: 1-2 剤 OADs で 10 週以上治療した患者 罹患期間 : table1 疾患重症度 : HbA1C で代用する eGFR:ベースラインの eGFR<90 の割合が 17.6% で疾患患者代表というには腎機能低下者が少ない。 合併症 1 つ以上あり : 各 50%以上 危険因子の保有状態 : table1 予後に関する情報 : table1 ・治療歴がない(OADs の服用歴がない) 割合が 50%以上というは疾患患者代表というには多すぎるのではないか 併用薬 (特に血糖値に影響を与える薬剤) の記載なし 食後高血糖患者か空腹時高血糖患者かが不明(ボグリボースの効果に影響ある可能性)</p>
<p>4. 臨床的に意味のある (研究結果の) 最低限の差異や変化値を具体的に述べているか (最低でもどの位の違いや変化が生じる必要があるか特定しているか)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>Statistical analysis に示されている HbA1c の baseline との差 0.5% at 12w(vs placebo) 0.45% at26w(vs voglibose) HbA1c の変化量に対する臨床的意味についての記載なし</p>
<p>5. 目標症例数とその根拠が記載されているか</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>Statistical analysis に示されている No.4 の差を $\alpha = 5\%$、$\beta = 10\%$、$SD=0.9\%$ と 1.0% で設定。 計 441 名 linagliptin 各 126 名 placebo 63 名 drop out 15%</p> <p>実際は組み入れ人数が多く、脱落人数が少ない。 $N=441 \Rightarrow 561 (27.2\% \uparrow)$ Drop out 15% Linagliptin 5mg :3.77% (6/159) Linagliptin 10mg :5.6% (9/160) Voglibose :9.26% (15/162) Placebo :7.5% (6/80) 目標症例数を上回る。臨床的評価基準を下回り、統計的有意差が出た時に注意が必要。</p>
<p>6. 治療やプロトコールについて十分説明しているか</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>Study design に述べられているが詳しくない。</p>

<p>用法、用量、剤型、プラセボ薬、コンプライアンス確認、併用薬、食事との関係、生活状況などを述べているか</p> <p>期間は効果をみるうえで適切か、wash-out 期間は適切か</p>		<p>Washout 期間は適切。(プラセボ導入期 2 週、Washout2 週であるが、プラセボと実薬の比較であるため、短くても特に問題はないだろう。)</p> <p>服用方法は食直前</p> <p>食事・運動療法については記載なし</p>
<p>7、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) について述べているか</p> <p>除外基準は適切か、又その除外は結果に影響がないものか</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>【組み入れ基準】</p> <p>前述 3 番</p> <p>【除外患者】</p> <p>①wash out または placebo run-in の期間で FPG13.3mmol/L(240mg/dl を超える)</p> <p>②過去 6 か月以内に脳卒中または一過性の虚血性発作の経験</p> <p>③肝機能障害 (定義: AST/ALT、ALP が正常値の 3 倍を超える)</p> <p>④過去 3 か月以内に,insulin, 抗肥満薬の使用</p> <p>⑤過去 2 か月以内に他の試験薬の使用</p> <p>⑥voglibose または他の併用薬に非耐容、過敏症、アレルギーがある</p>
<p>8、ブラインド (患者、介入者、評価者、データ解析者) の方法等について述べているか</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>心血管系副作用についてのみブラインドされた臨床事象判定委員会に評価してもらったと記載あり。その他について詳細な記載はない。</p>
<p>9、研究基金と、基金提供者との関係について述べているか</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>述べている。</p> <p>著者 11 人中 7 名がベーリンガー関係者</p> <p>医師 (著者) は研究デザイン・解析・データ収集・原稿執筆・校正すべてに関わっている。</p> <p>公正な試験と解析ができたかどうか疑う。</p>
<p>方法</p>		
<p>10、データの収集及び測定方法について述べているか</p> <p>測定法: (例) 部位、時間、回数、値、使用器具、測定者の質の均一化など適切か、又標準化されたものか</p> <p>データ収集: (例) 前向き試験・・・データ収集のタイミング、比較群間で</p> <p>均一か</p> <p>後ろ向き試験・・・データの収集源 (電子カルテ、各種データベース)</p> <p>は適切か</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>詳細な記載はなし</p> <p>全ての測定データは中央検査部 (Covance Laboratories, Harrogate, UK) にて測定された。</p>
<p>11、比較の指標と、その指標を導くための統計的手段を述べているか</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>HbA1c のベースラインからの差の比較</p>

<p>指標例)死亡率：粗死亡率 or 年齢調整死亡率、平均値 or 中央値。腎機能：体重補正後の腎機能か？ 利用される指標は広く一般的に使用される指標導出方法(統計的手段)か？</p>																									
<p>12、α 値を特定しているか：「統計的有意差」の基準となる確率閾値</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>片側 2.5% co-primary endpoints による多重比較は閉検定手順 (closed testing procedure) により type I error を有意水準 α に抑えている。</p>																							
<p>13、統計的検出率 (power) について述べているか</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Power=90%</p>																							
<p>14、各比較で用いられる統計を述べている。また、Primary endpoint に用いられている統計は適切に選択されているか。 統計解析が行われる比較項目の尺度、正規性、データの関連 (間隔、順序、分類尺度) それぞれのデータに使用される検定が適切に選択されているか、説明されているか (マンホイットニー検定、ウィルコクソン符号付順位和検定)。多変量検定も同様(重回帰分析、ロジスティック回帰分析、cox 比例ハザード分析)</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P350 Statistical Analyses <Primary Endpoint> 薬剤と前治療 OAD の数を固定効果とし、ベースラインの HbA1c を共変量とした ANCOVA (連続する endpoint の効果判定) による調整済み平均値 Fisher's exact test : カテゴリ別 endpoint の評価判定 有効性 ; FAS 解析 安全性 ; on the treated set</p>																							
<p>結果</p>																									
<p>15、研究結果を、最初に主要評価項目、次に副次的評価項目のように紹介しているか</p> <table border="1" data-bbox="172 1301 772 1597"> <thead> <tr> <th rowspan="2">HbA1c</th> <th rowspan="2">N</th> <th colspan="3">Adjusted mean change from baseline</th> </tr> <tr> <th>mean</th> <th>s.e.</th> <th>s.d</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>linagliptin 5mg</td> <td>159</td> <td>-0.13</td> <td>0.07</td> <td>0.883</td> </tr> <tr> <td>linagliptin 10mg</td> <td>157</td> <td>-0.19</td> <td>0.07</td> <td>0.877</td> </tr> <tr> <td>Voglibose</td> <td>162</td> <td>0.19</td> <td>0.07</td> <td>0.891</td> </tr> </tbody> </table>	HbA1c	N	Adjusted mean change from baseline			mean	s.e.	s.d	linagliptin 5mg	159	-0.13	0.07	0.883	linagliptin 10mg	157	-0.19	0.07	0.877	Voglibose	162	0.19	0.07	0.891	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>している Table2.3, Figure2 が S.E. で評価している。 SE=SD/\sqrt{n} より table3 のベースラインから SD を算出すると左表のようになる。 Figure2 は Table2.3 の HbA1c の内容と重複して図示している。下向きの棒グラフでは上端がなく HbA1c をより低下させるような印象を与えてしまう。ベースラインからの変化量を示す必要があるため、箱ひげ図での記載が望ましい。</p>
HbA1c			N	Adjusted mean change from baseline																					
	mean	s.e.		s.d																					
linagliptin 5mg	159	-0.13	0.07	0.883																					
linagliptin 10mg	157	-0.19	0.07	0.877																					
Voglibose	162	0.19	0.07	0.891																					
<p>16、主要評価項目「全て」について、絶対的 (望ましいなら相対的) 変化や差異などとして結果を報告しているか</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Table2.3 Adjust 後の平均変化量のみ記載しているが、Adjust 前の数値は記載がない。都合よく調整している可能性がある。</p>																							
<p>17、信頼区間の上限値と下限値を報告しているか</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA																								
<p>18、解析で得られる P 値全てを報告しているか</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>具体的な P 値の報告なし</p>																							

<p>19, 平均値（中央値）を報告する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も報告しているか</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>年齢、HbA1c 記載なし</p>
<p>20, 試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（ドロップアウト、脱落者）についてその理由と人数を述べているか</p> <p>転居など治療とは無関係のもの、副作用による途中辞退など有効性や安全性評価に影響のあるものとの区別。途中で試験を脱落した被験者の数、質などが比較群間で同じか、最終的に最初に割り付けられたバランスが維持されているかの確認。長期治療の場合は 15%未満、短期治療は 10%未満が許容範囲</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>Figure 1 に示されている。</p> <p>いずれも 10%以内の脱落</p>
<p>21, 試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（ドロップアウト、脱落者）の人数は結果に影響を与えていないか</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>組み入れ人数が予定より多く、ドロップアウトの患者が少ない。</p> <p>vs Voglibose については設定した臨床的差異（-0.45%）を下回らないが、統計的有意差が出ている。</p>
<p>22, 治療によって発生した可能性のある副作用や有害事象全てを報告しているか</p> <p>副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>詳しくない placebo の AE 多くないか？</p> <p>評価方法・定義が曖昧。低血糖の際の BS 値を測定していない。</p> <p>肝機能障害時に投与量調節不要という特徴をもった薬剤であり、肝機能について記載がないことは問題である。</p> <p>消化器症状の内訳がない。</p>
<p>ディスカッション/結論</p>		
<p>23, 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか</p> <p>統計的に有意差あり（なし）が、実臨床的な差としても有用（無用）であるか</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>placebo との比較では臨床的な差であると判断する。</p> <p>Voglibose との比較では臨床的な差とは言えない。（もとは 0.45%の差がターゲットであった）</p>
<p>24, 結果の一般化についてディスカッションしているか</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>臨床試験の結果を受けて、どのような患者群に linagliptin が適応されるべきかの議論がされていない</p>
<p>25, 研究デザインや、データ収集、解析、解釈上の問題点など、研究の弱点についてディスカッションしているか</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>limitation はあるが十分でない。</p> <p>P356</p> <p>① 研究期間が短い;長期間の血糖コントロールは評価できない</p> <p>② 糖尿病性合併症といった臨床的意味のあ</p>

		るエンドポイントを評価していく必要がある。
26 結論は目的と合致しているか。また、研究結果で得られたこと「のみ」に基づいて、結論を導いているか	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	研究結果で得られた事実と異なる。 ・低血糖は症状だけで真実は不明。 ・体重の変化が示されてない。(文章にはある) ・腎機能に関係なく投与できるような記載があるが、この研究ではそれが目的ではない。 組み入れ患者ほぼ全員のeGFRは60 ml/minを下まわらない。

Y：はい、N：いいえ、NA：Not Applicable 該当しない

<臨床試験の限界点（上記のチェック項目を参考にして抽出）>

- 臨床試験に組み入れられた患者群が合併症を1つ以上、HbA1cのコントロールが不良と比較的ハイリスク患者を対象としている
- 単剤治療でのデータのみである
- 治療期間が短い
- ソフトエンドポイントのみ
- DM以外の基礎疾患、DMに影響を与える併用薬剤についてのデータがなし
- DM薬による治療以外に食事療法、運動療法などについて不明

③医薬品の採用検討 承認審報告書、検討論文をもとに

linagliptin

<承認審査の評価>

1、審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか

（「従来の治療の代替療法」、「今ある治療法の欠点を補うもの」、「治療の選択肢を増やすため」など、承認するメリットをどこにおいた医薬品なのか。）

治療の選択肢を増やす。治療法の欠点を補うもの。

2型糖尿病患者に対し、1日1回で低血糖の発現リスクが少なく、肝腎機能低下時の投与量調整が不要。

2、その位置づけをふまえ、審査医薬品を評価するために承認審報告書に引用されている試験の種類は十分か

実現可能な臨床試験の範囲内では十分。

・引用試験の種類：

- 安全性評価：国内第I相単回・反復試験
- 安全性・認容性・薬物動態・薬力学の検討：国内第II相試験
- 有効性・安全性の検討：国内第III相試験；日本人2型糖尿病患者を対象にプラセボ・ボグリボースを対照とした無作為化二重盲検平行群間比較試験

- ・他の DPP4 阻害薬との比較試験(今後)
- ・プラセボ導入期間を併せてもウォッシュアウト期間が計 4 週間と短く設定してある。食事療法・運動療法のための患者で設定した試験を行う必要がある。(審査報告書 p.69)

3、承認審査時の、機構と申請者間の有効性・安全性評価において問題と思われる点はなかったか。

(機構と申請者間でのやりとりは必要十分であったか、また機構の評価は妥当であったか、検討が不足していると思われる点がないか等)

- ・国内第Ⅲ相試験の解析結果に懸念があるが、効果を否定するものではない。
 - ・国内第Ⅲ相試験における有害事象の発現率は、試験期間が短い上、有害事象の項目に糖尿病・高血糖、糖尿病に特徴的な臨床症状が含まれており、薬剤に特徴的な有害事象を抽出したものになっていない
 - ・特徴的な薬物動態を十分に説明した資料の提出や機構とのやり取りが不足している。
- 高度腎機能障害患者についてプラセボ群より低血糖症、高カリウム血症、腎機能障害の発現が高い傾向が見られた。インスリン供給治療を受けている割合が高く本剤を併用することで低血糖症を発現したと考える。(審査報告書 p.87)
- ・単独治療では投与 52 週時までの HbA1c 変化量が $-0.51(40 \text{ 週}) \rightarrow -0.35(52 \text{ 週})$ と変化量が減っている?(図2)(審査報告書 H25.2.18 p.14);特に議論はないが、併用時は変化量減少の傾向は見られず、病状の進行によるものと判断してよいと思われる。
 - ・国内外併用療法長期投与試験が非盲検となっており、臨床試験の結果解釈に限界がある。特殊患者層の組み入れ人数が少なく、効果・安全性の評価は今後の課題になる。
 - ・国内臨床試験においては中等度腎機能障害患者の検討症例数が少なく、高度腎機能障害患者は検討されていない。腎機能障害患者に対する長期に亘る本剤の安全性については現時点では不明である(審査結果報告書 p.88-89)

<実臨床・自施設における治療薬の適応>

臨床試験：今回採用論文や承認審査報告書に記載されているものについて

1. 実臨床・自施設の患者に対して臨床試験の結果を適応することは可能か
参考：患者背景(人種、年齢、性別、体格、病期、リスクファクター、生活習慣など)、治療背景(マンパワー、技術、設備)、疾患的背景など
可能
2. 実臨床・自施設において副作用はコントロール可能なものか(予測の可能性、対処法など)、また臨床試験では問題とされなかった副作用で注意しなければならないものはないか。

懸念される副作用(継続的にモニターすべき項目)：

- 筋骨格系および結合組織障害(機構では問題視されていない)
- 肝機能障害 (腫瘍発生)
- 腎機能障害
- 低血糖
- 過敏症状
- 皮膚および皮下組織障害
- 胃腸障害(膵炎含む)
- 心血管系イベント

3. 既存治療薬との治療費の比較(薬剤費、治療上追加となる検査、副作用出現に対する追加でかかる項目などを総合的に検討、難しいようなら薬剤費だけで検討)

薬価: 209.4 円

その他、同効薬

薬品名	規格	薬価	薬品名	規格	薬価
グラクティブ錠 25mg	錠	89.5	エクア錠 50mg	錠	97.5
ジャヌビア錠 25mg	錠	89.5	ネシーナ錠 6.25mg	錠	59.9
グラクティブ錠 50mg	錠	166	ネシーナ錠 12.5mg	錠	111.2
ジャヌビア錠 50mg	錠	166	ネシーナ錠 25mg	錠	207.8
グラクティブ錠 100mg	錠	250	オングリサ錠 2.5mg	錠	110.2
ジャヌビア錠 100mg	錠	250	オングリサ錠 5mg	錠	166

4. 新しい治療法を導入することによる自施設と患者の risk と benefit は何か。

・施設のリスク・ベネフィット: 特になし

・患者のリスク

長期間使用した場合の効果と安全性がわからない。

肝機能・腎機能低下時、高齢者への安全性がわからない。

薬価が高い

薬物動態の特徴が不透明 (遊離形濃度の動きが分からない、T1/2 が異常に長い等)

なため、副作用発現時の減量、休薬などの対応がしづらい)

・ベネフィット

1日1回のみで十分な DPP4 阻害作用が期待できる。

飲み忘れを少なくできる。誤って余分に内服しても安全性はおそらく高い。

末期腎不全患者への投薬が可能(腎の影響を受けにくい)

用量変更不要

5. 新しい治療法を自施設で採用するか。その理由について。

・特に必要なし。他の薬剤で十分治療可能。

・ジャヌビアが末期腎障害患者への適応をとるまでは必要であったが、適応取得後はジャヌビア 12.5mg の薬価との比較により、用量調節したジャヌビアで十分な可能性が出てきた。

・薬物動態があまりにもユニークで安心して使用できない。