

2021年度薬物治療塾Dコース前期第4,5回目勉強会要旨

開催日時:2022年2月27日(日)、2022年3月27日(日) 13:10~16:20 (Web会議システムを用いて実施)

対象:ツイミーグ®錠 500mg(イメグリミン塩酸塩)

主な検討資料:医薬品インタビューフォーム 2021年9月改訂(第3版)、

審査報告書 令和3年4月28日(審査報告(1) 令和3年3月30日、審査報告(2) 令和3年4月27日)、申請資料概要

論文名:Efficacy and Safety of Imeglimin Monotherapy Versus Placebo in Japanese Patients With Type 2 Diabetes (TIMES 1): A Double Blind, Randomized, Placebo Controlled, Parallel-Group, Multicenter Phase 3 Trial

Diabetes Care 2021;44:952-959

検討理由:

- ・ 新規作用機序の糖尿病治療薬ということで今後新規採用申請が予想されるため、本薬の特徴について把握する
- ・ 承認申請時に得られた有効性の情報について理解する
- ・ 既存薬(メトホルミンなど)と比較して本薬の臨床的位置づけについて理解する

PK特徴づけシート

薬物名(一般名): イメグリミン塩酸塩

製品名(医薬品名): ツイミーグ®錠 500mg

参照資料: ①IF:2021年9月改訂(第3版) ②審査報告書:令和3年4月28日(審査報告(1) 令和3年3月30日、審査報告(2) 令和3年4月27日) ③申請資料概要

● 本薬の鏡像異性体(S体)について

②p.28 マスバランス試験(記載抜粋)

血漿中本薬及び本薬の鏡像異性体の総濃度の Cmax 及び AUClast に占める本薬の鏡像異性体の割合はそれぞれ■%であり、本薬の異性体変換は認められなかった²³⁾。血漿中放射能濃度の AUClast に対する血漿中本薬及び本薬の鏡像異性体の総濃度の AUClast の割合は 84.8%であった。

23)原薬中の本薬の鏡像異性体の割合は■%であった。

(コメント)本薬の鏡像異性体(S体)が存在するが、詳細なデータは不明

【PKパラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m²を標準的値として、/kg、/m²のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源
F	—	ヒトでのバイオアベイラビリティ試験は実施されていない ③2.7.2 臨床薬理の概要 p.34 2.7.2.3.1.1 吸収 イメグリミンの静脈内投与での臨床薬物動態試験は実施していないが~ (以下、省略)
Ae(%)	—	静注データなし
CLtot(mL/min)	—	静注データなし ・腎クリアランスについて ③2.7.2 臨床薬理の概要 p.19 2.7.2.2.1.3 海外マスバランス PK 試験(記載抜粋) 白人健康男性に[¹⁴ C]標識イメグリミン 1000mg(3.7MBp)を単回経口投与した。6名が組み入れられ、6名全員を薬物動態解析対象とした。

		イメグリミンの CLr は 35.4L/hr であった。 CLr: 35.4L/h=590mL/min
Vd(L)	—	静注データなし
fuP	0.962	②p.26 6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 ヒトにおける本薬の ¹⁴ C 標識体 (0.2~20 μg/mL) の血漿タンパク結合率 (平均値、平衡透析法) は 1.20~6.4% fuP=0.936~0.988⇒中間値 0.962
B/P	0.74	②p.26 6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 ヒトにおける本薬の ¹⁴ C 標識体 (0.2~20 μg/mL) の血漿タンパク結合率 (平均値、平衡透析法) は 1.20~6.4%、血球/血漿中濃度比 (平均値) は 0.42~0.53 であった。 B/P = Hc · [(Bc/P) - 1] + 1 = 0.71~0.765⇒中間値 0.74

※Ae(%)は静注投与により得られた数値を原則とする。しかし、CLtot と CLR の測定値があった場合、F と Ae/F の測定値があった場合は参考値として()内に算出した数値を記載することとした。

【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	静注データなく特徴づけできず		不明
Vd	静注データなく特徴づけできず		不明
EH	静注データなく特徴づけできず		不明
ER'	(590/0.74)/1200=0.66	0.3~0.7	中間型
fuP	0.962	>0.2	蛋白結合非依存型

* : B/P、もしくは B/P=0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

** : 各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う。

注 1) fuB の変化率と fuP の変化率は同一となるため、以下、薬物の全血液中非結合形分率 fuB の特徴づけは fuP の値に基づいて行う。

注 2) 分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】

パラメータ	総濃度	パラメータ	非結合形濃度
	決定因子		決定因子
Vd	推定不能	Vdf	推定不能
CLtot	推定不能	CLtotf	推定不能
CLpo	推定不能	CLpof	推定不能
AUC	推定不能	AUCf	推定不能
AUCpo	推定不能	AUCpof	推定不能
CBssave	推定不能	CBssavef	推定不能
t1/2	推定不能		

#臓器機能障害時

【各パラメータの変動因子による変化】

蛋白結合非依存型の薬剤であるため、fub の寄与は小さい。その他の各パラメータの決定因子が推定できないため影響は不明。

【蓄積率】

① p 23 (2)臨床試験で確認された血中濃度 1)単回投与より

健康成人への 1000mg 単回投与データ $t_{1/2}=12.0(h)$

投与間隔 $\tau = 12(h)$

$\tau = n \cdot t_{1/2}$ より $n=1$

蓄積係数 $= 1 / \{1 - (1/2)^n\} = 2$

① p 23 (2)臨床試験で確認された血中濃度 2)反復投与

健康成人 6 例に本剤 1 回 1000mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したとき、血漿中濃度は投与 5 日目には定常状態に達し、7 日目の C_{max} 及び AUC_{0-12} の蓄積比は 1.43 倍及び 1.57 倍であった。

② p.27 6.2.2.1 健康成人を対象とした第 I 相試験

表 17 は本剤を日本人健康成人に対して空腹時に単回及び反復経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

表 17 本剤を単回及び反復経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータ (Part A)

用量 (mg)	測定時点	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
500	1 日目	6	1006.6 (23.1)	5867.2 (26.4)	3.0 [3.0, 4.0]	4.5 (101.4)	75.4 (31.6)	484.5 (71.3)
	10 日目	6	994.2 (28.5)	6288.4 (34.3)	2.5 [1.5, 4.0]	10.1 (80.4)	79.5 (34.3)	848.2 (67.2)
1000	1 日目	6	1393.2 (40.3)	8514.8 (35.7)	2.5 [1.5, 3.0]	12.0 (113.0)	89.4 (25.8)	1552.0 (138.1)
	10 日目	6	1804.4 (18.2)	12624.5 (12.5)	2.5 [2.0, 4.0]	13.6 (42.6)	79.2 (12.5)	1042.6 (38.8)
1500	1 日目	6	2217.5 (25.0)	13373.9 (27.7)	3.0 [1.5, 4.0]	11.5 (163.3)	87.4 (24.9)	1455.6 (168.3)
	10 日目	6	2336.0 (16.7)	16007.2 (15.5)	2.5 [2.0, 4.0]	10.7 (83.1)	93.7 (15.5)	986.8 (55.5)
2000	1 日目	6	1787.9 (26.3)	10986.5 (24.3)	2.5 [1.5, 3.0]	11.2 (82.3)	140.4 (23.1)	2267.2 (95.8)
	10 日目	6	2266.7 (32.3)	16671.8 (24.4)	2.5 [1.5, 4.0]	12.1 (38.6)	120.0 (24.4)	1439.0 (38.0)

幾何平均値 (幾何変動係数%)、 t_{max} は中央値 [範囲]

C_{max} : 最高血漿中濃度、AUC: 投与後 12 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (1 日目)、

投与間隔あたりの血漿中濃度-時間曲線下面積 (10 日目)、 t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 消失半減期、

CL/F: 見かけのクリアランス、 V_z/F : 終末相の見かけの分布容積

<1000mg 投与> $C_{max}(\text{day}10)/C_{max}(\text{day}1)=1804.4/1393.2=1.3$, $AUC \tau (\text{day}10)/AUC \tau (\text{day}1)=12624.5/8514.8=1.48$

【定常状態到達時間】

定常状態到達時間 $= (4 \sim 5) \times t_{1/2} = 48 \sim 60(h) = 2 \sim 2.5(\text{日})$

① p 23 (2)臨床試験で確認された血中濃度 2)反復投与

健康成人 6 例に本剤 1 回 1000mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したとき、血漿中濃度は投与 5 日目には定常状態に達し、...

【蓄積係数及び定常状態に関する考察】

インタビューフォームには「血漿中濃度は投与 5 日目には定常状態に達し」と記載があるものの、審査報告書、申請資料概要ともに反復投与試験については投与 1 日目と 10 日目の薬物動態パラメータのみで血中濃度推移のグラフが示されておらず、実データでの定常状態到達時間は不明であった。

蓄積率についても単回投与時の半減期(約 12h)より算出した蓄積率 2 倍と比較して、定常状態に到達していると想定される 10 日目の C_{max} 、 $AUC \tau$ との比較では約 1.5 倍前後と実データで若干低い結果となっている。原因については特に記載されていなかったが、大きな問題はないと考える。

【病態の変化に伴う薬物動態の変化】

○各パラメータの決定因子が全て評価不能

<肝機能低下患者での薬物動態>

① p28 より

(2)肝機能障害者

中等度(Child-Pugh 分類 B)の肝機能障害者 7 例に本剤 1000mg を単回経口投与したとき、イメグリミンの C_{max} 及び AUC_{0-last} の最小二乗幾何平均比(肝機能障害者/健康成人)及び 90%信頼区間は、それぞれ 1.29[1.05, 1.60]及び 1.47 [1.19, 1.82]であった(外国人データ)

パラメータ	肝機能正常者 (N=7)	中等度肝機能障害者 (N=7)
AUC _{0-last} (ng·h/mL)	10600(24.8)	15500(35.5)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	11000(24.1)	15900(34.5)
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	9790(24.2)	14500(39.2)
AUC ₀₋₄₈ (ng·h/mL)	10600(24.6)	15500(35.6)
C _{max} (ng/mL)	1300(11.8)	1680(35.2)
t _{max} (h)	3.00(0.50-4.00)	2.00(1.00-4.00)
t _{1/2} (h)	8.17(42.5)	7.23(35.5)
CL/F(L/h)	91.3(24.1)	62.8(34.5)
Vz/F(L)	1080(44.2)	656(62.9)
MRT(h)	9.94(34.0)	9.70(21.3)

幾何平均値 (%幾何 CV)、t_{max} : 中央値 (範囲)

CL/F : 見かけのクリアランス、Vz/F : 最終相の見かけの分布容積、MRT : 平均滞留時間

<実データから推測される肝機能変化に応じた AUC_f の変化率>

項目	肝機能に応じた変化率			推測される変化 ↓、↑、↔
	軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	
AUC	-	15900/11000=1.45	-	↑

<添付文書での肝機能変化時の用量調節について>

- 肝機能障害時の用量調節については特に記載なし

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。また、重度(Child-Pugh 分類 C)の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.2 参照]

<考察>

・添付文書の新記載要領に沿った記載になっている。

・本薬は binding in-sensitive であるため、総濃度(AUC)の変化率を非結合形濃度(AUC_f)の変化率と見なし、中等度肝機能障害時には約 1.5 倍増加する。一般的に肝障害時に CL_r は変動しないとすると、AUC 増加は CL_H 低下の影響が考えられるか？

(参考) 申請資料概要 2.7.2 臨床薬理の概要 p.26 2.7.2.2.3.2 海外肝機能障害患者 PK 試験 表 2.7.2.2-20 より、

CL_r(肝機能正常):24.0L/h、CL_r(中等度肝機能障害):22.8L/h

・静注による尿中未変化体排泄率が不明であること、①p.26 に「経口投与後に体内に吸収されたイメグリミンは、大部分が未変化体のまま尿中へ排泄されるが、一部は代謝を受ける。」と記載あり、一部、肝の寄与も否定できない。

しかし、下記の<腎機能低下患者における薬物動態>の考察からも、本薬は腎消失の寄与が大きいことを考慮すると CL_H の影響は小さいかもしれない

・重度肝障害時については PK のデータも臨床試験の組入れもなかったことから、投与の可否については注意する必要があるのではない。

<腎機能低下患者における薬物動態>

② p.29 6.2.4.1.1 腎機能障害者における薬物動態試験

日本人成人(目標被験者数 24 例)を対象、腎機能障害の程度別(eGFR (mL/min/1.73 m²)が 90 以上:正常、60 以上 90 未満:軽度、30 以上 60 未満:中等度、15 以上 30 未満:重度、ただし透析が必要な者を除く)における本剤の薬物動態及び安全性を検討

用法・用量:腎機能正常者、軽度及び中等度腎機能障害者では本剤 1000 mg、重度腎機能障害者では本剤 500 mg を単回経口投与

表 21 腎機能正常者及び腎機能障害者における薬物動態パラメータ

用量	1000 mg			500 mg
	腎機能正常者 (6 例)	軽度腎機能障害者 (6 例)	中等度腎機能障害者 (6 例)	重度腎機能障害者 (6 例)
C _{max} (ng/mL)	1246 (26.2)	1770 (21.1)	1897 (24.8)	1866 (45.7)
AUC _{last} (ng·h/mL)	10020 (28.1)	14950 (43.5)	18160 (33.4)	24920 (48.2)
t _{max} (h)	3.00 [0.50, 3.00]	1.75 [1.00, 6.00]	3.00 [2.00, 6.00]	4.00 [3.00, 6.00]
t _{1/2} (h)	12.65 (101.1)	9.449 (58.9)	18.85 (121.9)	11.68 (63.0)
CL/F (L/h)	95.87 (26.6)	64.65 (42.8)	51.58 (32.4)	19.56 (47.8)
V _z /F (L)	1750 (99.3)	881.3 (80.6)	1403 (114.9)	329.5 (97.1)

幾何平均値(幾何変動係数%)、t_{max}は中央値[範囲]

C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC_{last}: 定量可能な最終測定時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積、

t_{max}: 最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}: 消失半減期、CL/F: 見かけのクリアランス、V_z/F: 終末相の見かけの分布容積

軽度腎機能障害:eGFR(mL/min/1.73 m²)= 60~90(中間値 75)

中等度腎機能障害:eGFR(mL/min/1.73 m²)= 30~60(中間値 45)

重度腎機能障害:eGFR(mL/min/1.73 m²)= 15~30(中間値 22.5)

③2.7.6 個々の試験のまとめ p.69 2.7.6.6 国内腎機能障害患者 PK 試験(DD401102)より

「CLr の幾何平均値は、それぞれ 33.42 L/h、24.78 L/h、19.97 L/h 及び 7.653 L/h であった。」

CLr(正常)=33.42L/h=557mL/min、CLr(軽度)=24.78 L/h=413mL/min、CLr(中等度)=19.97 L/h=333mL/min、

CLr(重度)=7.653 L/h=128mL/min

<実データから推測される腎機能変化に応じた各パラメータの変化率>

項目 データがあるもので検討	腎機能変化に応じた変化率			推測される変化 (↓、↑、↔)
	軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	
eGFR eGFR=100ml/min/1.73 m ² を正常と仮定	0.75	0.45	0.225	↓
CLR	413/557=0.74	333/557=0.60	128/557=0.23	↓
CLtot/F	64.65/95.87=0.67	51.58/95.87=0.54	19.56/95.87=0.20	↓
AUClast	14950/10020=1.49	18160/10020=1.81	24920*2/10020=4.97	↑

※AUClast の変化率(重度/正常)では重度の投与量は 500mg であるため、AUClast(重度)を 2 倍して算出した

② p.31 6.2.4.1.3 海外腎機能障害者における薬物動態試験

外国人成人(目標被験者数 48 例)を対象に、腎機能障害の程度別(CLcr(mL/min)が 80 超:正常、50 以上 80 以下:軽度、30 以上 50 未満:中等度、30 未満:重度、ただし透析が必要な者を除く)における本薬の安全性及び薬物動態を検討(中略)Part2 では、腎機能正常者、軽度及び中等度の腎機能障害者に対して、また Part3 では、腎機能正常者及び重

度の腎機能障害者に対して、本薬のカプセル剤 500mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与後、8 日目に単回経口投与された。

表 24 腎機能正常者及び腎機能障害者に本薬 500 mg 1 日 2 回反復経口投与時の薬物動態パラメータ (Part 2 及び Part 3)

測定時点	Part 2					
	腎機能正常者 (8 例)		軽度腎機能障害者 (4 例)		中等度腎機能障害者 (6 例)	
	1 日目	8 日目	1 日目	8 日目	1 日目	8 日目
C _{max} (ng/mL)	958 (14.1)	1028 (11.3)	1039 (15.6)	1316 (5.06)	1402 (35.9)	2001 (36.0)
AUC _τ (ng·h/mL)	5917 (14.6)	7389 (16.8)	7139 (17.5)	11056 (8.10)	10619 (40.0)	17168 (44.4)
t _{max} (h)	3.25 [2.00, 5.00]	3.50 [3.00, 5.02]	4.00 [3.50, 5.00]	4.00 [4.00, 5.00]	4.00 [3.00, 5.00]	3.50 [2.00, 5.00]
t _{1/2} (h)	3.0 (12.4)	13.2 (78.8)	3.8 (12.5)	26.1 (20.0)	5.4 (38.1)	21.9 (64.6)
CL/F (mL/min)	1273 (16.9)	1128 (16.8)	974 (20.3)	754 (8.10)	555 (61.9)	485 (44.4)
V _z /F (L)	329 (11.0)	1290 (63.0)	318 (15.3)	1704 (23.0)	261 (27.9)	922 (81.8)
測定時点	Part 3					
	腎機能正常者 (6 例)		重度腎機能障害者 (5 例)			
	1 日目	8 日目	1 日目	8 日目		
C _{max} (ng/mL)	875 (27.2)	998 (29.7)	1677 (21.6)	2857 (29.1)		
AUC _τ (ng·h/mL)	5765 (30.6)	6974 (31.0)	14392 (25.5)	24833 (34.1)		
t _{max} (h)	3.25 [2.00, 5.00]	3.75 [3.00, 5.00]	4.07 [4.00, 5.00]	3.50 [3.50, 5.00]		
t _{1/2} (h)	3.3 (12.0)	15.0 (53.2)	7.7 (16.6)	17.6 (61.8)		
CL/F (mL/min)	1272 (33.0)	1195 (31.0)	341 (35.8)	336 (34.1)		
V _z /F (L)	360 (26.0)	1548 (30.1)	228 (19.0)	511 (102)		

幾何平均値 (幾何変動係数%)、t_{max} は中央値 [範囲]

C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC_τ: 投与間隔あたりの血漿中濃度-時間曲線下面積、

t_{max}: 最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}: 消失半減期、CL/F: 見かけのクリアランス、V_z/F: 終末相の見かけの分布容積

<実データから推測される腎機能変化に応じた AUCf の変化率>

項目	腎機能変化に応じた変化率			推測される変化 (↓、↑、↔)
	軽度/正常 (50-80ml/min)	中等度/正常 (30-50ml/min)	重度/正常 (10-30ml/min)	
GFR 低下率 (平均値) GFR、CL _{cr} =100ml/min を正 常と仮定	0.65	0.4	0.2	↓
AUC _τ (8 日目)	11056/7389=1.5	17168/7389=2.32	24833/6974=3.56	↑

<添付文書での腎機能変化時の用量調節について>

- 腎機能障害時の用量調節については特に記載なし

5. 効能又は効果に関連する注意

5.2 腎機能障害のある患者では、腎機能障害の程度に応じて腎臓からの排泄が遅延し、本剤の血中濃度が上昇する。中等度又は重度(eGFR が 45mL/min/1.73m² 未満)の腎機能障害のある患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施しておらず、投与は推奨されない。[8.1、9.2.1、16.6.1 参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 腎機能障害を有する場合、本剤の排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがあるので、腎機能を定期的に検査することが望ましい。[5.2、9.2.1、16.6.1 参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 eGFR が 45mL/min/1.73m² 未満の腎機能障害患者(透析患者を含む) 投与は推奨されない。本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。[5.2、8.1、16.6.1 参照]

<考察>

・日本人、外国人成人のどちらの試験においても、腎機能障害時の AUC は中等度で約 2 倍、重度では約 3.5～5 倍増加した。CLpo の低下率は eGFR(または CLcr)、CLR の低下率とほぼ同様であり、肝消失の寄与は小さいことが推測される。

・PK の観点からは中等度腎障害時では約半量に減量する(1 回 500mg、1 日 2 回)のが適切か。重度については血中濃度が 5 倍程度上昇する可能性があることから、投与は適切ではないか？

・「第 II 相単独療法試験(014 試験)では、本剤 1500mg 群は本剤 1000 mg 群と比較して消化器症状の発現割合が高い一方で、ベースラインからの HbA1c の変化量については大きな違いは認められなかった」(審査報告書 p.66)とあり、通常用量以上に曝露量が増加しても有効性はほぼ上限に達しているが、副作用の発現は高くなる可能性があるかもしれない。

・用量調節の設定はなく、「eGFR が 45mL/min/1.73m² 未満の腎機能障害患者(透析患者を含む) 投与は推奨されない。本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある」と記載されており、血中濃度の上昇度は薬物動態の項、16.6.1 腎機能障害者に別途記載されている。しかし、用量調節を設定しなかった理由や血中濃度の具体的な上昇度の記載なく、「投与は推奨されない」や「本剤の血中濃度が上昇する」のみでは、場合によっては投与可能と解釈されてしまうのではないか？

・新記載要領による添付文書の記載に注意する必要があるのではないかと意見あり。

文献評価シート

薬物名 (一般名) : イメグリミン塩酸塩

製品名 (医薬品名) : ツイミーグ®錠

論文名 : Efficacy and Safety of Imeglimin Monotherapy Versus Placebo in Japanese Patients With Type 2 Diabetes (TIMES 1): A Double Blind, Randomized, Placebo Controlled, Parallel-Group, Multicenter Phase 3 Trial

Diabetes Care 2021;44:952–959

項目	総合評価	記載場所・評価理由など
<p>Introduction</p> <p>1. 研究目的の記載があるか。</p> <p>本試験の目的</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 食事・運動療法でコントロール不十分な 2 型糖尿病患者に対し、イメグリミンとプラセボを比較し有効性、安全性、忍容性を確認する ● 1 回 1,000mg 1 日 2 回イメグリミン単剤療法を評価 ● 日本における第 3 相試験 	<p>■Y ■N □NA</p>	<p>p.953 真ん中の文章 第 2 段落 In this article～</p> <p>■N について ：目的の記載はあるが、記載内容について疑問あり。併用療法のことが書かれているが、過度な表現をしている印象があるとの意見もあり。</p>
<p>Introduction の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・他の 2 型糖尿病治療薬に関する記載がない (※他薬との違いに関するコメントがあっても良かったのでは？) ・p953 in addition～の併用療法については、第 2 相試験の結果であり、n 数は少なく、探索的な結果であることに留意。 ・臓器保護作用はあくまで『示唆』されるものであり、臨床用量、実臨床での効果は現時点では不明。試験期間が短く、本試験で臓器保護作用を評価することはできないことに注意 		

<p>Method</p> <p>2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, multicenter trial(日本 30 施設) ● 実薬群 : プラセボ群=1:1 	<p>■Y □N □NA</p>	<p>p.953 真ん中の文章 RESEARCH DESIGN AND METHODS Study Design and Participants</p>
--	------------------	---

<p>3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。</p> <p>【適格基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 2型糖尿病日本人 ● 20歳以上 ● 食事療法と運動療法を受けている ● スクリーニング前 12週間以上経口血糖降下薬の単剤治療しており安定している (用量変更なし) あるいは、内服していない患者 ● HbA1c : 7.0~10.0%(53~86 mmol/mol) <p>【主な除外基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● スクリーニング 30日前にインスリン治療または注射用血糖降下薬使用歴 ● eGFR (MDRD式で算出) 45mL/min/1.73 m² 未満 ● NYHA クラス 3 または 4 の心不全 ● スクリーニング 24週間前に急性冠動脈・脳血管イベントの発生 <p>下記で層別化</p> <ul style="list-style-type: none"> ・無作為化 1週間前測定 の HbA1c 値 8%未満と 8%以上 ・治療歴の有無 	<p>■ Y □ N □ NA</p>	<p>1行目~ p.953 真ん中の文章 RESEARCH DESIGN AND METHODS Study Design and Participants 2段落目~</p>
<p>4. 再現可能となるような詳細な各群の介入 (治療やプロトコール) についての記載があるか。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● スクリーニング期間後、参加者全員 4週間プラセボ内服(run in 期間) ● 経口血糖降下薬単剤治療者は、run in 期間の更に 8週間前にウォッシュアウト期間が設けられた ● 実薬群 : イメグリミン 1回 1,000 mg 1日 2回 プラセボ群 : マッチングプラセボ ● 投与期間は 24週間、その後のフォローアップ 1週間 ● 早期に治療中止となった参加者もフォローアップを継続 (同意撤回の場合を除く) ● 下記①~③のいずれかに該当する被検者には④~⑥の条件で救援療法が可能 <ul style="list-style-type: none"> ①ベースラインから 4週目までの空腹時血糖値 (FPG) が 250 mg/dL [13.9 mmol/L]以上 ②4週目から 8週目までの FPG が 240 mg/dL [13.3 mmol/L]以上 ③8週目から 24週目の HbA1c 値が 10.0% [86 mmol/mol]以上 ④救援薬の開始、選択、用量は治験責任医師の裁量 ⑤注射用血糖降下薬禁止 ⑥救援薬を使用した場合脱落とするが、その後も継続フォロー 	<p>■ Y □ N □ NA</p>	<p>p.953 右の文章 Randomization and Masking p.953 右の文章 Procedures</p>
<p>5. 事前に特定され明確に定義された主要 (副次的) 評価項目 (primary endpoint、secondary endpoints) について記載があるか</p> <p>【主要評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 投与 24週時の HbA1c の変化量 <p>【副次的評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 投与 24週時点での目標 HbA1c (<7%) への到達率 ● HbA1c の相対的減少率が 7%以上の達成割合 <p>【安全性評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● バイタルサイン ● 身体検査 ● 12誘導心電図 ● 臨床検査値 ● 有害事象(MedDRA version 20.1) 	<p>■ Y □ N □ NA</p>	<p>p.953 右の文章 Outcomes</p>
<p>6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● HbA1c、空腹時血糖値 	<p>■ Y □ N □ NA</p>	<p>p.953 右の文章 Outcomes</p>
<p>7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載が</p>	<p>□ Y □ N ■ NA</p>	<p>記載なし</p>

<p>あるか。</p> <p>8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 標準偏差(SD)1.0%、脱落率を 20%と仮定 ● イメグリミンとプラセボ間で HbA1c 平均変化量-0.5%、両側 $\alpha=0.05$、検出力 90%を確保 →106 名必要 	<p>■Y □N □NA</p>	<p>p.954 真ん中の文章 Statistical Analysis</p>
<p>9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。</p>	<p>□Y ■N □NA</p>	<p>・ HbA1c 変化量-0.5%とした理由は記載されていない。</p> <p>・ 設定が控えめ</p>
<p>10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。</p>	<p>□Y □N ■NA</p>	<p>中間解析は行われていない</p>
<p>11. ブラインドについての記載があるか（患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者）。ブラインドの方法を含む。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● マッチングプラセボ使用 ● 治験責任医師、参加者、スポンサーは試験期間中盲検化 	<p>■Y □N □NA</p>	<p>p.953 右の文章 Randomization and Masking</p> <p>p.953 右の文章 Procedures</p>
<p>12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。</p> <p>【主要評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 投与 24 週時の HbA1c の変化量 →mixed model for repeated measures 法(MMRM) 	<p>□Y ■N □NA</p>	<p>p.954 真ん中の文章 Statistical Analysis 第 3 段落 7 行目 The change of~</p> <p>・ 副次評価項目の解析手法については本文に記載ないため、評価は N とした</p>
<p>13. 資金提供者と他の支援者（薬剤の供給者など）の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。</p> <p>TIMES-1：大日本住友製薬 試験デザイン、データ解析：Poxel（治療薬を開発した会社）</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>p.958 真ん中の文章 Duality of Interest 1 行目~ The change of~</p>

Method の限界点

- ・ 日本のみで行われているため、民族間での薬効差や有害事象発現率などは本試験では不明。
- ・ 試験デザインの設定、データ解析は第三者が行っていない（医薬品開発のための試験）
- ・ 腎機能障害(eGFR<45mL/min/1.73m²)、心不全(NYHA III-IV)、心血管イベントの既往がある患者は除外されていることに注意
- ・ HbA1c の差の設定が控えめ

<p>Results</p>		
<p>14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。フローチャートの図示を含む</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ランダム化された人数 実薬：106 例 プラセボ：107 例 ● 治療完了した人数 実薬：98 例 プラセボ：96 例 ● 結果で用いる人数 実薬：106 例 プラセボ：106 例 	<p>■Y □N □NA</p>	<p>p.955 Fig1 p.957 Table2</p>
<p>15. 各群について、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（脱落者）や追跡不能者が理由とともに記載されているか。その人数は結果に影響をあたえるものではないか。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● プラセボ群で脱落者が多い 理由は血糖コントロール不良 ● 有害事象は実薬 4 例プラセボ 1 例 <p>【脱落者】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 実薬 8 例/106 例=7.5% プラセボ 11 例/107 例 10.3% <p>【試験終了者】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 実薬 103 例(3 名同意取り下げ) プラセボ 102 例(5 例同意取り下げ) 	<p>■Y □N □NA</p>	<p>p.955 Fig1</p>
<p>16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 投与期間 24 週 	<p>■Y □N □NA</p>	<p>run-in、投与期間、後観察期間記載あり</p>

<p>17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 2017年12月26日から2019年2月1日 	<p>■ Y □ N □ NA</p>	<p>p.954 右の文章 RESULTS 1行目</p>
<p>18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 試験結果への影響が大きい HbA1c と治療歴の有無は、層別化割付しており両群で均等 ● CKD stage3 は 3a <p>【被験者のベースライン】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 性差あり (M>F、臨床的特徴を反映している) ● 年齢：65歳未満、65～70歳程が半々の割合 (75歳以上は含まれていない) ● 2型DM罹患期間 両群で7～8年程度 ● HbA1c 両群で約7.9 (8%未満と8%以上で層別化) ● 治療歴：投薬歴なしの被験者の割合は7割 ● eGFR(mL/min/1.73m²) 両群 70mL/min/1.73m²程度 <p>CKD stage</p> <p>stage1 実薬：11.3%、プラセボ：6.5%</p> <p>stage2 実薬：68.9% プラセボ：76.6%</p> <p>stage3 実薬：19.8% プラセボ：16.8%</p>	<p>■ Y □ N □ NA</p>	<p>ランダム化～投与終了までのフロー p.955 Fig1</p> <p>患者集団の情報 p.956 Table1</p>
<p>19. 有効性・安全性の各解析における解析集団（分母となる数）の記載があるか。</p> <p>ITT、FAS、PPSなど適切な解析集団が選択されているか。</p> <p>有効性：mITT解析 安全性：1回以上の試験薬の投与がある集団</p>	<p>■ Y □ N □ NA</p>	<p>有効性 p.955 Fig1 p.957 Table2</p> <p>安全性 P954 右側、Analyses were ~</p>
<p>20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比（ハザード比）が信頼区間とともに記載されているか。</p> <p>平均値（中央値）を記載する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も記載しているか。</p> <p>【主要評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 投与24週時のHbA1cの変化量 実薬：-0.72 プラセボ：+0.15 差：-0.87(95% CI -1.041, -0.691) p<0.0001 <p>【副次評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 投与24週時点での目標HbA1c (<7%)への到達率 実薬：35.8% プラセボ：7.5% ● HbA1cの相対的減少率が7%以上の達成割合 ：57.5% プラセボ：11.3% 	<p>■ Y □ N □ NA</p>	<p>p.957 Table2</p> <p>p.954 RESULTS</p>
<p>21. 解析で得られるP値が記載されているか。</p>	<p>■ Y □ N □ NA</p>	<p>p.957 Table2</p>
<p>22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 低血糖評価はSMBG(2例のみ本文記載)→適切(記載例のみ) <p>【有害事象】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 重篤 実薬：4例(3.8%) プラセボ：1例(0.9%) ● 全て 実薬：47例(44.2%) プラセボ：48例(44.9%) ● 低血糖 実薬：3例(2.8%) プラセボ：1例(0.9%) 2例の患者で血糖値59mg/dLと68mg/dL(1例が実薬)であり、プラセボ投与期間中に64mg/dLと68mg/dLの症候性低血糖を認めていた背景がある。 ● 総コレステロール 実薬群で3.3%増加 ● LDL 実薬群で7.2%増加 mmol/L×38.7=mg/dL 差0.154×38.7=5.96mg/dL <p>【コンプライアンス】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● コンプライアンス悪い患者が実薬群で6例示唆(血中濃度下限未満) 	<p>■ Y □ N □ NA</p>	<p>p.955 右の文章 2段落目 No deaths were ~</p> <p>Supplemental Table 1</p> <p>Supplemental Table 2</p>

Result の限界点

- ・ Table2 について、primary と secondary の評価項目結果と記載されているが、primary と secondary の区別がなく、Key secondary の結果は記載なく、Exploratory の項目が記載されている
- ・ Exploratory の項目は検定を行う意義は小さく、p 値はあくまで参考値（多重性が考慮されているのか不明）
- ・ 実薬群で HbA1c の変化は統計的に有意に低下したが、プラセボとの差 -0.87% は他の血糖降下薬(DPP-4、SGLT-2)の過去の試験結果と同程度
- ・ 日本人のみの試験結果である。糖尿病は民族差があることが知られており、日本人以外での効果については明確ではない。
- ・ プラセボ対象であり、既存の血糖降下薬と比較した有益性等の評価は本試験からでは不可能
- ・ 投与期間が 24 週であるが、脂質(T-Cho、LDL)が実薬群で上昇を認めており、イメグリミンの影響が示唆される。
- ・ 重篤・稀・未知な有害事象については RCT (24 週間) である本試験では不明

Discussion		
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	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Significant～ 臨床的重要性と統計的有意差の違いについての記載はない。
24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P958、左側、2段落目 「Considering the efficacy～」
25. 試験の限界について記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P958、左側、3段落目 「This study had～」 ・ 日本人のみの試験であり、他人種への外挿は困難な可能性 ・ 24 週間の研究であり、長期的な安全性と有効性については不明であり更なる評価が必要 ※長期的有効性、安全性等については TIMES2、TIMES3 試験で検討中
26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P958、真ん中 「In conclusion～」

Discussion の限界点

- ・ 高齢者の 2 型糖尿病患者に対して有効性・安全性が示され、有望な新規経口薬と述べているが、後期高齢者、中等～高度の腎機能低下 (eGFR<45ml/min/1.73m²) の患者は含まれていない点には注意が必要と考える
- ・ 治療歴のない被験者の方がベースラインからの変化量が治療歴のある被験者よりも大きい理由を、グルコース刺激インスリン分泌を改善する能力によるものと示唆されるとしている。この試験結果から述べるには根拠が足りないのでは？
- ・ 臨床的重要性と統計的有意差の違いをはっきりと述べていないが、他の血糖降下薬の結果と類似した HbA1c 低下量を示しており、記載がなくても仕方がないか
- ・ 結論で”大幅に改善”と述べているが、それは言い過ぎと思われる
- ・ 試験結果の解釈は、イメグリミン単剤療法に限ることに注意
- ・ 合併症のリスクで薬剤選択されている現状がある。今回の試験では合併症リスクの患者は除外されている点に注意が必要。
- ・ Introduction で様々な薬理作用が述べられていたが、現時点での臨床試験結果からその効果は示されていない

Y : はい、N : いいえ、NA : Not Applicable 該当しない

審査報告書評価シート

薬物名(一般名): イメグリミン塩酸塩

製品名(医薬品名): ツイミーグ®錠 500mg

参考資料: 審査報告書(令和3年4月28日)、審査報告(1)(令和3年3月30日)、審査報告(2)(令和3年4月27日)、添付文書(2021年8月改訂(第2版))、医薬品リスク管理計画書(令和3年12月15日)

<承認審査の評価>

①審査の概要

1. 有効性

申請者

P. 50~51 7.R.1.1 単独療法における有効性について

本剤1000 mg 1日2回投与の単独療法における有効性は示されていると判断

- ・第II相単独療法試験(014試験) プラセボ群と比較して有意なHbA1cの低下が認められ、本剤1000mg群は本剤500mg群と比較して低下の程度は大きく、本剤1000mg群と本剤1500mg群では同程度の低下。
- ・第III相単独療法試験(018試験) ベースラインから投与24週時までのHbA1c変化量は本剤1000mg群のプラセボ群に対する優越性が示された。
- ・単独及び併用療法長期投与試験(019試験) 本剤単独療法群では、投与52週までHbA1cの低下が認められた。

P. 51~52 7.R.1.2 併用療法における有効性について

本剤の各併用療法における有効性は示されていると考える

- ・単独及び併用療法長期投与試験(019試験) SU、グリニド、BG、 α -GI、TZD、DPP-4阻害薬、SGLT2阻害薬、GLP-1受容体作動薬との併用療法下で、本剤1000mg投与時において投与52週にわたりHbA1cの低下効果が維持されており、併用薬の種類による大きな違いはなかった。
- ・インスリン併用療法試験(020試験) ベースラインから投与16週時までのHbA1c変化量について、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示され、投与52週にわたりHbA1cの低下効果は維持された。インスリン療法の種類別(基礎インスリン、混合型/配合溶解インスリン)の二重盲検期において、本剤投与時にHbA1cの低下が認められた。

●GLP-1受容体作動薬併用群において、HbA1c変化量が単独療法及び他の併用療法に比較して小さかった理由について(機構からの説明要求内容)

- ・GLP-1受容体作動薬併用群は他の併用療法群よりも病態が進行している被験者集団であったことが推察された。
- ・GLP-1受容体作動薬併用群では他の併用療法群に比較して糖尿病の罹病期間が長く血糖コントロールが不良と想定される被験者が多く組み入れられたことが主な原因として考えられ、臨床的に意義のある血糖コントロールの改善を示した被験者が一定程度認められていることを踏まえると、本剤とGLP-1受容体作動薬との併用による有効性は期待できるものと考えられる。

機構

P. 50~51 7.R.1.1 単独療法における有効性について

本剤の単独療法の有効性は示されていると判断

- ・第II相単独療法試験(014試験)、第III相単独療法試験(018試験)の結果、主要評価項目(ベースラインから投与24週時までのHbA1c変化量)について、本剤1000 mg群のプラセボ群に対する優越性が示されていること。
- ・単独及び併用療法長期投与試験(019試験)の結果、長期投与時の有効性について、本剤単独療法群において、投与52週間にわたって効果の持続が確認されていること。

P. 51~52 7.R.1.2 併用療法における有効性について

各併用療法における本剤の有効性は期待できると判断

- ・第III相単独及び併用療法長期投与試験(019試験)いずれの併用療法下でもHbA1cの低下が認められ、52週間にわたって維持されていることを確認した。
- ・インスリン併用療法試験(020試験)ベースラインから投与16週時までのHbA1c変化量について、プラセボ群に対する本剤群の優越性が示され、投与52週にわたって効果が持続していることを確認した。

●GLP-1受容体作動薬併用群において、HbA1c変化量が単独療法及び他の併用療法に比較して小さかった理由について

・(申請者の主張に同意)本剤とGLP-1 受容体作動薬との併用による有効性は期待できるものと考えられる。

p.75 審査報告(2) 1.1 有効性について

専門委員よりGLP-1受容体作動薬によりGLP-1によるシグナル伝達が活性化している状況下においては、本剤のインスリン分泌促進作用が減弱されている可能性が否定できないことから、使用成績調査等によりGLP-1受容体作動薬併用時の有効性について引き続き情報収集する必要があるとの意見が出された。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

17.1.2 国内第3相試験(単独療法)

17.1.3 国内第3相長期試験(単独及び併用療法)

17.1.4 国内第3相試験(インスリン併用療法)

意見

・単独及び併用療法長期投与試験(019試験)は非対照での試験結果である。HbA1c変化量はベースライン時から低下していることは確認できるが、ベースライン時のHbA1c値や罹患期間、治療歴など患者背景の違いにより変化量に違いがあることを想定すると対照群を置いて比較しないと正確な本薬の上乗せ効果は示されていないのではないか?また、ベースラインからどの程度の低下が、臨床的に意義があるについても不明確

・p.43 図2より、52週時にはSU併用で約13%、BG併用で約17%、DPP4阻害薬併用で約13%、GLP-1受容体作動薬で約27%脱落した結果であることに注意する必要があるのではないかと

・GLP-1受容体作動薬併用群において、HbA1c変化量が単独療法及び他の併用療法に比較して小さかったことに留意する

2. 安全性

P.54~56 7.R.2.1 低血糖

申請者

・単独療法ではプラセボ群と大きな違いはなく、長期投与によってもそのリスクは上昇しないことが示された。

・併用療法では、SU、グリニド及びインスリンとの併用で低血糖の発現割合が他の併用療法と比較して高く、発現件数が多かった。したがって、SU、グリニド又はインスリン製剤など低血糖の発現リスクが上昇する薬剤と併用する際には低血糖の発現に注意が必要であり、必要に応じてこれらの併用する薬剤の投与量を調整する必要がある旨を注意喚起する予定。

機構

・重度の低血糖は認められていないこと等を踏まえると、単独療法及びいずれの併用療法においても本剤の低血糖のリスクは許容可能と考える

・添付文書においては特にインスリン、SU及びグリニド併用時の低血糖に関する適切な注意喚起を行った上で、製造販売後においても引き続き本剤投与時の低血糖に関する事象に注視する必要があると考える。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

10.2 併用注意

11.1 重大な副作用 11.1.1 低血糖(6.7%)低血糖があらわれることがある。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用した場合に、低血糖が発現するおそれがある。

意見

機構が、特にインスリン、SU及びグリニド併用時の低血糖に関する適切な注意喚起を行った上で、低血糖に関する事象に注視する必要があると考えられるとのコメントに対して、添付文書に重大な副作用として記載がなされている。

P.57~58 7.R.2.2 消化器症状

申請者

・本剤単独療法及び併用療法のいずれにおいても、本剤投与による消化器症状の発現リスクは特段の懸念ではないと考える。(しかし、本剤1500mgの投与では他の用量と比較して発現割合が高かった。表57よりすべての消化器症状の発現割合は1500mg群で32%(24/75例))

・本剤1000mg単独療法群での消化器症状の有害事象の発現割合はプラセボ群と同程度、長期投与によって発現割合が明らかに高くなる傾向は認められなかった。

<p>・併用療法について、BG併用群では消化器症状の有害事象の発現割合が他の併用療法群に比べ高い傾向が認められており(表58より、BG併用群で40.6%(26/64例))、重度の事象として悪心が1例発現したものの、大部分の事象は軽度又は中等度で、臨床的に大きな問題となる事象は認められなかった。</p>
<p>機構</p> <p>・用量依存的に発現割合が高い傾向が認められる</p> <p>・BG併用においては他の併用療法に比較して発現が多かったことには留意する必要がある、BGとの併用については投与開始早期の発現が多いことから、投与開始時に消化器症状の発現に注意する旨を注意喚起することが適切である。</p> <p>・BG以外にもGLP-1受容体作動薬及びDPP-4阻害薬併用時においても投与中止に至った事象の発現割合や消化器症状全体の発現割合が他の併用療法群に比較してやや高い傾向が認められることから、引き続き、製造販売後調査において単独療法及び各併用療法時の消化器症状の発現状況について情報収集することが適切である。</p>
<p>添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)</p> <p>8.重要な基本的注意 8.5本剤とビッグアナイト系薬剤は作用機序が～</p> <p>11.1重大な副作用</p>
<p>意見</p> <p>BGとの併用については、投与開始時に消化器症状の発現に注意する旨を注意喚起することが適切であるとの記載に対して、8.重要な基本的注意に記載がなされている。</p>

P.59～60 7.R.2.3 乳酸アシドーシスに関連する有害事象

<p>申請者</p> <p>・本剤単独療法、他の血糖降下薬との併用療法及びインスリン製剤との併用療法のいずれでも乳酸アシドーシスのリスクは示唆されておらず、現時点では本剤投与により乳酸アシドーシスが発現する可能性は低いと考える。</p>
<p>機構</p> <p>・臨床試験において本剤の乳酸アシドーシスのリスクを明確に示す結果は認められていない。しかしながら、一般的に、乳酸アシドーシスの発現頻度は低く、実施された臨床試験の規模から乳酸アシドーシスのリスクを評価することには限界があること、臨床試験において本剤投与中に血中乳酸値の上昇が持続し、投与終了後に低下した被験者が認められていること、及び臨床試験では腎機能障害、肝機能障害、心機能低下を合併した被験者等、乳酸アシドーシスのリスクが高いと考えられる集団が除外されていることについても留意する必要がある。</p> <p>・非臨床薬理試験では本薬とメトホルミンでは乳酸値に対する影響が異なることを示唆する結果も得られているが、メトホルミンと同様にミトコンドリアのComplex I阻害作用及び糖新生抑制作用が示されていることも考慮する必要がある。</p> <p>・製造販売後においても本剤の乳酸アシドーシスに関するリスクについて引き続き情報収集することが重要。</p> <p>p.76 審査報告(2) 1.2 安全性について</p> <p>専門委員より本剤のインスリン抵抗性改善作用はメトホルミンと類似していると考えられ、本剤についても糖新生を抑制することが示されていることに留意が必要である旨、及び高用量のメトホルミンが併用される場合には乳酸アシドーシスのリスクが上昇する可能性が否定できず、引き続き注視が必要である</p>
<p>添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)</p> <p>15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>ビッグアナイト系薬剤において、まれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすとの報告があり、リスク因子として、腎機能障害、肝機能障害、低酸素状態を伴いやすい状態、脱水(利尿作用を有する薬剤の併用を含む)、過度のアルコール摂取、感染症、高齢者等が知られている。本剤において、ラットを用いた非臨床試験では血中乳酸濃度への明らかな影響は認められておらず、臨床試験では乳酸アシドーシスの発現は認められていないが、本剤とビッグアナイト系薬剤は作用機序の一部が共通している可能性がある。</p>
<p>意見</p> <p>・乳酸アシドーシスについては、現段階での臨床試験の結果のみでは例数も限られており、判断は困難。機構の見解は妥当。</p> <p>・メトホルミンでは乳酸アシドーシスに関して適正使用の通知がされている。本剤もメトホルミンと同様に乳酸アシドーシスに注意が必要ではないか。</p>

P60～61 7.R.2.4 肝機能障害

申請者	・本剤単独療法及びいずれの併用療法でも肝機能障害の発現リスクは低いと考える。
機構	・単独療法及び併用療法に関する各試験(014、018、019 及び 020 試験)において、本剤投与時に発現した肝機能障害に関連する有害事象の発現割合は低く、プラセボ群との比較も踏まえると、現時点で得られている情報からは本剤の肝機能に対する影響について臨床的に問題となる可能性は低いと考える。
添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)	・記載なし
意見	・申請者、機構の見解は妥当

P.61～63 7.R.2.5 心血管系リスク

申請者	・本剤単独療法及びいずれの併用療法でも心血管イベントの発現リスクは低いと考える。
機構	・単独療法での二重盲検比較試験(014 及び018 試験)の併合、並びに単独及び併用療法長期投与試験(019 試験)での単独療法群における心血管関連事象の発現割合は表64 のとおりであった。本剤1500 mg 群での発現割合は、プラセボ群、本剤500mg群及び本剤1000mg群より高い傾向が認められたが、本剤500mg群及び本剤1000 mg群での発現割合はプラセボ群と同程度であった。 ・現時点で得られている情報からは、本剤投与時に心血管系リスクが増加する傾向は認められていないものと考え
添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)	・記載なし
意見	・他剤では、当時FDAの「新規糖尿病治療薬の心血管系疾患発症リスク評価に関する新基準」に従って長期投与時の安全性を検討するため、心血管リスクについて大規模臨床試験が行われた結果があるが、本薬では臨床試験は実施されておらず、心血管系リスクについては市販後の集積された情報が必要

P.63～64 7.R.2.6 腫瘍発生との関連性

申請者	・単独療法及び併用療法に関する各試験(014、018、019 及び 020 試験)において、プラセボ投与群(289例)では当該事象は認められなかった。本剤投与群(1253 例)では23例に腫瘍に関連する事象が発現したが、いずれの事象も本剤との因果関係は否定された。各臨床試験の結果から、本剤投与による腫瘍発生のリスクは低いと考える。
機構	・実施された臨床試験において本剤群で発現した腫瘍関係事象については、認められた事象の種類に特定の傾向は認められていない。また、いずれの事象も本剤との因果関係は否定されており、重篤として報告された事象の既往歴や経過等も確認した結果、現時点において本剤投与による腫瘍の事象の発現リスクの上昇を示唆する明確な結果は認められていないものと考え。
添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)	・記載なし
意見	・申請者、機構の見解は妥当

3. その他

腎機能低下患者について

申請者	P35 6.R.2 腎機能障害患者について
-----	-----------------------

腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験の結果(DD401102、RVT-1501-1002、EML017008-0005)から、本薬の曝露量は腎機能障害の程度に応じて増加することが示されている。本薬は腸及び肝臓でほとんど代謝を受けず、吸収された本薬はほとんど未変化体として主に腎排泄により消失すると考えられる。腎機能障害の程度により本剤の用法・用量を調節することの必要性について検討した。

CKD3b及びCKD4: 本剤500mg、1日2回経口投与へ減量

CKD5: 本剤500mg、1日1回への減量が適切と考えられた。

P66 7.R.6.1 腎機能障害患者

第Ⅱ相、第Ⅲ相試験結果より: CKD1～CKD3aの患者において有害事象の発現割合に腎機能障害の程度別で大きな差異はなし。

CKD3b～4: 500mg、1日2回、CKD5: 500mg、1日1回に減量することと設定。CKD5の被験者を対象とした臨床試験は実施しておらず、CKD5に該当する患者への投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨を注意喚起することとした。

機構 P36

本剤は、吸収されたほとんどが未変化体として主に腎排泄により消失すると考えられ、腎機能障害の程度が上昇すると曝露も増大することが示されていることから、腎機能の程度により本剤の用法・用量を調節することの必要性について、以下のとおり検討した。

CKD3b及びCKD4: 500mg、1日2回経口投与することにより、国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験での曝露と同程度の曝露が得られるものと想定される

CKD5: 申請者はPPKモデルを用いた曝露量の推定値から本剤500mgを1日1回とすることが適切である旨を説明している。しかし、本剤の消失経路は主に腎排泄であり、臨床試験においてeGFRが $14\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 以下の2型糖尿病患者に本薬が投与された際のデータは得られていない。PPKモデルを用いた曝露量の推定には限界がある。本薬の推定曝露量より高くなる可能性も考えられる。

腎機能障害患者に対する本剤の用量調節及び添付文書での注意喚起の適切性については、以上の検討及び臨床試験における安全性に関する結果も踏まえて判断する。(「7.R.6.1 腎機能障害患者」の項を参照。)

P66 7.R.6.1 腎機能障害患者

CKD3b～4: 500mg、1日2回経口投与を減量の臨床推奨用量の目安として注意喚起することは可能

CKD5: 具体的な臨床推奨用量の目安を提示するだけの情報は得られていない。現時点では投与は推奨されない
低血糖、消化器症状については、一部の併用療法で腎機能障害を有する患者において腎機能正常患者と比較して発現割合が高い傾向が認められている。製造販売後においても引き続き腎機能障害を有する患者における安全性等について情報収集することが必要。

P78 審査報告(2)、1.5特別な背景を有する患者について

以下の点を考慮して、CKD3b～5に該当する患者に対する投与の適否についてはより慎重な検討が必要

- ・第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験(014、018、019及び020試験)にはCKD3b～5に該当する患者は組み入れられておらず、CKD3b及び4に該当する2型糖尿病患者を対象として実施された海外臨床薬理試験(RVT-1501-1002試験)においても投与期間及び検討症例数が限られること
- ・本剤は既存の糖尿病治療薬とは一部異なる作用機序を有している可能性があること
- ・乳酸アシドーシス等の本剤の潜在的なリスクに関する情報は限られること
- ・CKD3bに該当する患者に対して投与する際、メトホルミンと併用される可能性があること

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

5 効能又は効果に関連する注意

8 重要な基本的注意

9 特定の背景を有する患者に関する注意

16 特定の背景を有する患者

意見

・CKD3b及びCKD4: 申請者、機構ともに500mg、1日2回について述べているが、添付文書上では減量の明記はされておらず、血中濃度のデータが記載されているのみ。重要な基本的注意で定期的な腎機能検査が望ましいとしている。

また、CKD5(透析患者を含む): 申請者は500mg、1日1回を適切と述べているが、機構はPPKモデルからの推定では限界があるとしている。添付文書上では減量についての記載はなく、eGFR $45\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 未満(透析患者含む)は推奨されないと記載。全体を通して減量について明記はされておらず、一方で中等度又は重度の腎機能障害患

者は推奨されないと添付文書上に記載されている。減量規定が設定されていない現時点ではCKD3b～CKD5に該当する腎機能低下者へは投与不可とするのが適切と考える。

高齢者について

申請者

p.71 7.R.6.3 高齢者

・第II相及び第III相試験(014、018、019 及び020 試験)における年齢別の有害事象の発現状況は、表76～表78 のとおりであった。(中略) 年齢区分により安全性が明らかに異なる傾向は認められなかった。75 歳以上の部分集団は被験者数が限られていることから厳密な比較は困難であったものの、一定の傾向は認められなかった。

・本剤とインスリン製剤の併用療法では、低血糖の単位時間当たりの発現件数は65 歳未満の被験者に比較して65 歳以上75 歳未満の年齢区分の被験者で多い傾向がみられたが、75 歳以上の被験者に認められた低血糖はいずれも重症度は軽度であり、加齢に伴い低血糖が重症化する傾向はみられなかった。インスリン療法との併用については添付文書で重大な副作用及び併用注意の項で適切に注意喚起することから、高齢者に関して追加の注意喚起は不要と考える。

機構

実施された臨床試験の結果から、高齢者において一貫してリスクが高い傾向は認められないものの、特に75歳以上の患者数が限られていること等から、製造販売後においても高齢者における安全性情報について収集することが必要であると考えられる。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

15.1 臨床使用に基づく情報

ビグアナイド系薬剤において、まれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすとの報告があり、リスク因子として、腎機能障害、肝機能障害、低酸素状態を伴いやすい状態、脱水(利尿作用を有する薬剤の併用を含む)、過度のアルコール摂取、感染症、高齢者等が知られている。

意見

添付文書には特に詳細な記載はない。RMPにも高齢者(特に75歳以上)は挙がっていない。

4. 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

申請者

p. 64 インスリン分泌能低下改善作用

006 試験:インスリン分泌量は表43のとおりプラセボ群と比較して本剤1500mg群で増加する傾向が認められた

009 試験:insulinogenic index変化量(最小二乗平均値)改善する傾向が認められた

→したがって、本剤はインスリン分泌促進作用を有すると考える。

インスリン抵抗性改善作用

009 試験: Stumvoll indexは改善、Matsuda indexは改善傾向

→耐糖能改善作用にはインスリン抵抗性の改善作用も寄与していることが示された

以上より、本剤は2型糖尿病の成因に関わらず血糖低下作用を示すことが期待できると考える。

国内第II相試験及び第III相試験(014、018、019及び020試験)において、本剤の単独療法及び既存の血糖降下薬との併用療法は、用量調節することなく血糖コントロールを改善することが示された。

また、高齢者では2型糖尿病以外の基礎疾患や合併症に対する治療薬が併用される可能性が高いが、本剤は他の薬剤と薬物動態学的薬物相互作用を生じる可能性は低いと考えられることから、他の疾病に対する併用薬によって用量調節する必要はない。

腎機能障害を有する患者については、用量調節することで腎機能障害を伴う2型糖尿病患者でも血糖コントロールが可能である。

以上より、本剤は初期から進行した病態まで様々な病期の2型糖尿病患者に使用できる新たな治療選択肢になると考える。

p. 65ビグアナイド系との異同(メトホルミンと構造が類似)

メトホルミンの作用機序は主にミトコンドリアの Complex I の阻害による肝臓における糖新生の抑制等と考えられており、当該作用については本薬と共通している可能性があるが、メトホルミンは複数の作用を有するとされていることや、実施された非臨床試験及び臨床試験においてメトホルミンが対照薬として必ずしも設定されていなかったこと等

を考慮すると、本薬とメトホルミンの作用機序やその効果の大きさの異同を現時点で明確に判断することは困難と考える。

機構

p. 64 インスリン分泌能低下改善作用

本剤の単独療法における有効性に関して、国内第Ⅲ相試験(018試験)においてHbA1cのベースラインからの変化量についてプラセボ群に対する優越性が示されており、併用療法における有効性についても大きな懸念は認められていない。また、安全性についても得られた臨床試験成績を踏まえると許容可能と考える。

p. 65 ビグアナイド系との異同(メトホルミンと構造が類似)

本剤は2型糖尿病に対する新たな経口血糖降下薬の一つとして位置付けることは可能と考えられる。ただし、本剤とメトホルミンとの併用については、019試験の結果、有効性は認められ、安全性は許容可能と考えられるものの、消化器症状が他の併用療法群に比較して多く認められたことには留意する必要がある。したがって、添付文書においては本剤とメトホルミン併用時の消化器症状について注意喚起するとともに、一部の作用機序が共通する可能性があることを情報提供することが適切である。

p.77 審査報告(2) 1.3 臨床的位置付け及び効能又は効果について

専門協議において、これらの機構の判断について専門委員より以下の意見が示され、機構の判断は支持された。

- ・本剤はメトホルミンとは異なる作用を有していると考えられるが、主たる作用はメトホルミンと同じである可能性もある。
- ・海外では、BGであるメトホルミンが2型糖尿病患者の第一選択薬とされており、本邦でも同様の傾向になりつつある。また、日本人の2型糖尿病患者では欧米の患者と比較してインスリン分泌能が低い症例が多いが、肥満でインスリン抵抗性を有する症例も増加傾向にある。したがって、本剤がインスリン分泌促進作用とインスリン抵抗性改善作用の両方を発揮する薬剤であれば、本剤も2型糖尿病の発症初期に使用される薬剤となり得る可能性がある。
- ・更なる非臨床試験による本剤のインスリン分泌促進作用の機序の解明に加えて、製造販売後調査等によりメトホルミンと本剤の臨床的な差異をより明らかにすること、及び乳酸アシドーシスのリスクの評価が製造販売後における重要な検討課題である。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

8. 重要な基本的注意 8.5

10 相互作用 10.2 併用注意

17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 17.1.3 国内第3相長期試験(単独及び併用療法)

意見

- ・メトホルミンと構造式が類似しているが、第一選択でなく血糖降下薬の一つとした機構の意見は妥当。
- ・申請者は本剤がインスリン分泌促進作用とインスリン抵抗性改善作用の両方に作用することをメリットとしているようだが、固定用量であり、いずれは併用療法(インスリン分泌促進薬またはインスリン抵抗性改善薬)となるので、新規作用機序に見合った利用価値が今一つ見えない。安全性についても現段階では、既存薬と同様に低血糖、乳酸アシドーシス、消化器症状など注意しなければならないこと、腎機能障害患者には使用できないなど既存薬を上回る安全性がある訳でもない。
- ・初期治療での使用を期待しているのであれば、臨床試験でメトホルミンまたは日本で汎用されているDPP4阻害薬などを対照群または参照群とした試験も実施し、他剤との有効性、安全性の違いを示したほうが良かったのではないか?(製造販売後調査での評価は難しいのではないか?)
- ・米国糖尿病学会(ADA)の「糖尿病の標準治療2022」では、アテローム動脈硬化性疾患の合併といった患者要因に応じて第一選択薬を判断するという形となっている。本剤については適応患者層が不明。

②医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項における評価

1. 重要な特定されたリスク

項目(低血糖、消化器症状)

評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討)

妥当

2. 重要な潜在的リスク

項目(乳酸アシドーシス)

評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討)
妥当

3. 重要な不足情報

項目(腎機能障害患者での安全性、心血管リスクへの影響)

評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討)

- ・高齢者(特に75歳以上)の安全性を挙げたほうが良いか
- ・造影剤使用時の影響や中止可否について

③ コスト面の評価(既存薬との治療費の比較)

ツイミーグ錠 500mg: 34.4 円 1 回 1000mg、1 日 2 回・・・137.6 円/日

(参考)メトホルミン塩酸塩錠 500mg(後発品): 10.1 円 例)750mg/日～1500mg/日: 15.15 円～30.3 円/日

<総合評価>

【有効性に関する評価】

- ・臨床的位置づけは第一選択ではなく、血糖降下薬の一つの選択肢として示されている。
- ・単独及び併用療法長期投与試験(019試験)は非対照試験の結果である。対照群を置いて比較されておらず、正確な本薬の上乗せ効果は示されていない可能性があることに注意が必要と考える。
- ・申請者は本剤がインスリン分泌促進作用とインスリン抵抗性改善作用の両方に作用することをメリットとしているようだが、固定用量であり、いずれは併用療法(インスリン分泌促進薬またはインスリン抵抗性改善薬)となるので、新規作用機序に見合った利用価値が今一つ見えない。
- ・対象患者は75歳未満、腎機能正常～軽度低下、心血管イベント既往がない患者で、初期治療に対する単独療法またはインスリン療法への追加が望ましいか。(第Ⅲ相単独療法試験(018試験)、インスリン併用療法試験(020試験)の試験結果参照)
- ・メトホルミンには肥満2型糖尿病患者に対する大血管症抑制のエビデンスがある(糖尿病診療ガイドライン2019)が、本薬では現段階で示されていない。
- ・長期での有効性・安全性についても今後の情報収集が必要

【安全性に関する評価】

- ・現段階では、既存薬と同様に低血糖、乳酸アシドーシス、消化器症状など注意しなければならない。
- ・中等度～重度(透析を含む)腎機能障害患者では血中濃度上昇とともに副作用も増加する傾向がみられている。高齢者をはじめ、腎機能低下患者には十分に注意が必要と考える。
- ・心血管系リスクについては更なる集積情報が必要。
- ・他剤と併用する場合の安全性については情報が限られており、上記の副作用等に注意必要。特にメトホルミンと併用した際の乳酸アシドーシスには注意必要ではないか?
- ・メトホルミンを含むビグアナイド系は造影剤と併用する際には、乳酸アシドーシスのリスクが考慮され、注意喚起がなされている。本剤は造影剤併用時についての注意喚起等はなく、今後の情報収集が必要と考える。

【用法・用量について】

- ・腎機能低下患者に対して添付文書上では減量について明記されておらず、中等度以上の腎機能低下患者については投与が推奨されないことと記載されている。しかし、禁忌には記載されていない。現時点で中等度以上の腎機能低下患者は投与が推奨されていないことに留意する。
- ・重度肝機能障害時のPK、臨床試験のデータなく、本薬使用を可とする十分な根拠はない。