イメグリミン塩酸塩

製造販売承認申請

CTD 第 2 部

2.2 緒言

大日本住友製薬株式会社

2.2 緒言

イメグリミン（以下本剤）は、大日本住友製薬株式会社（以下当社）が 2017 年 10 月 30 日、Poxel SA（本社：フランス リヨン）より国内開発・販売権を獲得した Tetrahydrotriazine 構造を有する新規化合物であり、ミトコンドリアを標的として、その機能異常を改善することにより、インスリン分泌促進作用とインスリン抵抗性改善作用を示す新規作用機序を有する 2 型糖尿病治療薬として開発された。

糖尿病はインスリン作用不足による慢性の高血糖状態を主徴とする代謝性疾患群であり、成因から 1 型と 2 型に分類される[文献 1)]。2 型糖尿病は、膵 β 細胞からのインスリン分泌低下及び肝臓、筋肉、脂肪組織などでのインスリン抵抗性亢進が主な成因であり、これらを引き起こす複数の遺伝因子に過食（特に高脂肪食）や運動不足などの環境因子が加わった結果、インスリンの作用不足を生じて発症する[文献 1)]。近年では、2 型糖尿病の成因の 1 つとしてミトコンドリア機能異常の重要性が注目されており、酸化ストレス等によりミトコンドリア機能が損なわれると膵 β 細胞のインスリン分泌低下につながると考えられている[文献 2)3)]。また、2 型糖尿病患者の肝臓や筋肉、脂肪細胞などのインスリン感受性のある臓器及び組織では、ミトコンドリアの密度減少と機能異常が認められている[文献 2)]。ミトコンドリア機能異常は、これらの臓器及び組織での ATP 産生低下や活性酸素の産生を引き起こし、インスリン抵抗性を亢進させると考えられている[文献 2) 4)]。

一般的に日本人 2 型糖尿病患者の特徴として、インスリン抵抗性亢進よりもインスリン分泌低下の寄与が大きいとされている[文献 5)]。一方で、日本での肥満人口の増加に伴い、インスリン抵抗性亢進も 2 型糖尿病の成因として重要であるとの認識が強まっており[文献 6)]、糖尿病診断初期の患者にインスリン分泌低下及びインスリン抵抗性亢進の二つの側面に対して薬物治療をすることで、糖尿病予後が改善するという報告もある[文献 7)]。しかし、単剤でインスリン分泌低下及びインスリン抵抗性亢進の両方に作用する薬剤はなく、日本での糖尿病の薬物治療は、急激な血糖コントロールに伴う生体への悪影響や薬物の副作用を最小限に抑えるために単剤を少量から開始することとなっているため[文献 8)]、薬物治療開始時にはインスリン分泌低下又はインスリン抵抗性亢進のどちらかに対する治療しか実施できていない。したがって、一有効成分でインスリン分泌促進及びインスリン抵抗性改善の二つの効果を持つ血糖降下薬は、2 型糖尿病患者の初期薬物治療に新たな選択肢を与え、糖尿病予後の改善に貢献できると考えられる。また、現在、インスリン分泌促進系薬剤、インスリン抵抗性改善薬等、様々な作用機序の血糖降下薬が日本で使用可能だが、依然として安全性上の懸念から高齢者、腎機能障害や肝機能障害を有する 2 型糖尿病患者では使用に注意や制限が必要な場合がある[文献 8)9)10)11)12)]。したがって、忍容性に優れ、長期間の良好な血糖コントロールを可能とする新たな血糖降下薬が望まれている。

本剤の薬理学的特性を明らかにするため、糖尿病モデル動物を用いた *in vivo* 試験並びに

膵島、肝臓及び筋肉若しくは細胞株を用いた *in vitro* 試験での評価を実施した。これらの非臨床試験の結果から、本剤は既存の糖尿病治療薬とは異なり、ミトコンドリア機能の改善により、インスリン分泌及びインスリン抵抗性の両面を改善することができると考えられた。

本邦における本剤の開発は、「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成 22 年 7 月 9 日付、薬食審査発 0709 第 1 号）、「血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン（改訂案）」及び「血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン（改訂案）に関する Q&A（案）に関わる意見の募集について」（平成 26 年 5 月 19 日付 厚生労働省医薬食品局審査管理課）に基づき実施した。本剤の日本人 2 型糖尿病患者に対する有効性及び安全性について、主に国内で実施した 4 試験［国内 P2b 試験（PXL008-014 試験）、国内単独療法 P3 試験（PXL008-018 試験）、国内単独及び併用療法長期試験（PXL008-019 試験）、国内インスリン併用療法 P3 試験（PXL008-020 試験）］の結果を用いて評価した。その結果、本剤の安全性上の懸念は小さく、2 型糖尿病の成因や病態、患者背景を問わず、幅広い患者集団に対し、単独療法と併用療法のいずれでも有効性を示したことから、様々な成因や患者背景の 2 型糖尿病患者で臨床的ベネフィットが得られると考えられた。

以上のとおり、本剤は日本人 2 型糖尿病患者に対する単独療法及び他の血糖降下薬との併用療法において有用な薬剤と判断し、医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

参考文献

1) 一般社団法人日本糖尿病学会編著. 1 糖尿病 疾患の考え方. In: 糖尿病治療ガイド 2018-2019. 第 1 版. 東京: 文光堂; 2018. P.10-18.【5.4.01】
2) DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15019.【5.4.02】
3) Patti ME, Corvera S. The role of mitochondria in the pathogenesis of type 2 diabetes. Endocr Rev. 2010;31(3):364-95.【5.4.03】
4) 春日 雅人. 第 2 章 糖尿病の発症・病態における臓器の役割／2 脂肪組織／6 アディポカインの糖尿病発症・病態における役割. In: 糖尿病学イラストレイテッド. 東京:羊土社; 2015. P.90-97.【5.4.04】
5) Fukushima M, Usami M, Ikeda M, Nakai Y, Taniguchi A, Matsuura T, et al. Insulin secretion and insulin sensitivity at different stages of glucose tolerance: a cross-sectional study of Japanese type 2 diabetes. Metabolism. 2004;53(7):831-5.【5.4.05】
6) Oishi M, Yamazaki K, Okuguchi F, Sugimoto H, Kanatsuka A, Kashiwagi A. Changes in oral antidiabetic prescriptions and improved glycemic control during the years 2002-2011 in Japan (JDDM32). J Diabetes Investig. 2014;5(5):581-7.【5.4.06】
7) Matthews DR, Paldánius PM, Proot P, Chiang Y, Stumvoll M, Del Prato S. Glycaemic

durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet. 2019;394(10208):1519-29.【5.4.07】

8) 日本糖尿病学会編. 5 血糖降下薬による治療（インスリンを除く）. In: 糖尿病診療ガイドライン 2019. 東京: 南江堂; 2019. P.69-91.【5.4.08】

9) 日本糖尿病学会・日本老年医学会編著. 8 高齢者糖尿病の薬物療法. In: 高齢者糖尿病治療ガイド 2018. 第 1 版. 東京: 文光堂; 2018. P.43-59.【5.4.09】

10) García-Compeán D, González-González JA, Lavalle-González FJ, González-Moreno EI, Maldonado-Garza HJ, Villarreal-Pérez JZ. The treatment of diabetes mellitus of patients with chronic liver disease. Ann Hepatol. 2015;14(6):780-8.【5.4.10】

11) Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. Diabetes Care. 2007;30(3):734-43.【5.4.11】

12) Williams ME, Garg R. Glycemic management in ESRD and earlier stages of CKD. Am J Kidney Dis. 2014;63(2 Suppl 2):S22-38.【5.4.12】