

そ こ が 知 り た い

医 薬 ? 情 報

ミトコンドリアに作用する 新規経口糖尿病薬イメグリミン

「ミトコンドリアとは何なのか？」と聞かれて詳しく説明できる医療者は多くないのではないのでしょうか。

ミトコンドリアは細胞内の小さな器官であり、脳、心臓、筋肉、肝臓および膵臓など人間の体のほとんどの細胞に存在する。細胞内における重要な役割は、エネルギー（アデノシン三リン酸：ATP）の産生である。食事に含まれる糖や脂質を分解してエネルギーを作り出しており、ミトコンドリアと糖尿病はとても深い関係にある。

そのミトコンドリアの機能を改善する新規機序の経口糖尿病薬としてイメグリミン（商品名：ツイミーグ錠[®]、以下、本剤）が2021年9月に発売された。本剤の薬理作用としてはミトコンドリア機能改善による肝臓・骨格筋でのインスリン抵抗性改善作用とグルコース濃度依存的なインスリン分泌促進作用をもつと考えられており、2型糖尿病の主な成因であるインスリン分泌不全とインスリン抵抗性の両方の改善が期待されている。国内の臨床試験においては長期投与時も含めて本剤の単独療法および他の血糖降下薬との併用療法の有効性が示されている。

安全性については本剤単独群とプラセボ群の有害事象の発現状況に大きな差は認められておらず、併用療法下においても低血糖および消化器症状は本剤単独群に比べ、発現割合は高かったものの安全性を特に懸念する結果は認められなかった。また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、本剤とビグアナイド系薬剤は作用機序の一部が共通している可能性があるため、RMPにおいては重要な潜在的リスクとして挙げられている。

一方、本剤は主に腎臓から未変化体で排泄され、

腎機能低下に応じて血中濃度の上昇が認められている。添付文書においては禁忌ではないが、 $eGFR45\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 未満の腎機能障害患者に投与は推奨されないといった注意喚起をしている。その背景として以下の理由が挙げられる。

- ・第二相及び第三相試験にはCKD3b～5に該当する患者は組み入れておらず、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ていること。
- ・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。

以上を踏まえ、PMDAは製造販売後臨床試験で $eGFR45\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 未満の腎機能障害患者における薬物動態および安全性を確認する必要があるとしている。

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、近年は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。本剤の薬理作用は必ずしも明らかでない部分はあるが、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、2型糖尿病の発症初期に使用される薬剤となり得る。一方、現段階では本剤は腎機能障害患者においては使用しがたい状況である。2型糖尿病患者では腎機能障害を合併する患者への使用が想定されるため、適正使用の観点からも製造販売後臨床試験における安全性及び有効性の結果が待たれる。

<参考資料>

- ・医薬品医療機器総合機構：ツイミーグ錠500mg 審査報

告書 (2021年6月23日)

・大日本住友製薬株式会社：ツイミーグ錠500mgに係る医薬品リスク管理計画書 (2021年11月11日)

(日本赤十字社医療センター薬剤部 田尻優吏亜)

がん治療における ウイルス療法について

近年、ウイルスを使ったがん治療（以下、ウイルス療法）が実用化され始めている。ウイルス療法は、ウイルスの増殖能を利用した治療法で、腫瘍細胞にウイルスを感染させ、ウイルス複製に伴うウイルスの直接的な殺細胞効果により腫瘍細胞を破壊する他、複製されたウイルスがさらに周囲の腫瘍細胞に感染してウイルス複製を繰り返したり、腫瘍細胞が破壊される時に放出される腫瘍反応性 T 細胞の誘導によりリンパ球が活性化されることで抗腫瘍効果を示す。

ウイルス療法の歴史は古く、1950～60年代に野生型ウイルスや自然弱毒型ウイルスを用いた治療が試みられたものの、当時はウイルスの病原性を制御するのが困難だったため普及するには至らなかった。1990年代以降、遺伝子組み換え技術の発達により腫瘍細胞でのみ増殖する遺伝子組み換えウイルスを人工的に作り出すことに成功し、単純ヘルペスウイルス I 型（以下、HSV-1）やアデノウイルス、ワクシニアウイルス、コクサッキーウイルス、ニューカッスル病ウイルス、ヒトレオウイルス、麻疹ウイルス、ポリオウイルスなど、様々ながん治療用ウイルス（oncolytic virus）が開発された。2015年には米国で悪性黒色腫に対し、腫瘍内に直接注入後、腫瘍内で複製され、GM-CSF を生成するよう遺伝子改変された第二世代遺伝子組み換え HSV-1 である Talimogene Laherparepvec が承認されている。

本邦では2021年6月にテセルパツレブ（製品名：デリタクト®注）が製造承認された。承認時の適応症は悪性神経膠腫である。テセルパツレブは第三世代遺伝子組み換え HSV-1 で、正常細胞での複製に必要な α 47 遺伝子及び2つの γ 34.5 遺伝子を欠失、大腸菌由来 lacZ 遺伝子の挿入により ICP6 遺伝子を不活化しており、正常細胞では複製されず、腫瘍細胞における複製能を高めるよう設計されている。これによりテセルパツレブの正常細胞での複製能は野生株の HSV-1 に比べて理論上は10億分の1と非常

に低いリスクとなっている。

テセルパツレブの投与は腫瘍内への直接注射であり、通常、成人では1回あたり1mL（ 1×10^9 PFU*）を腫瘍内に投与する。また原則として1回目と2回目は5～14日の間隔、3回目以降は前回の投与から4週間の間隔で、投与は6回までとなっている。なお小児に対する有効性も期待できると考えられているが、小児を対象とした臨床試験成績は得られておらず、安全性が確立していないため、製造承認時点では小児への適応はない。重篤な有害事象として発熱があり、その他頭痛、接種部位の腫脹（脳浮腫）などがある。

膠芽腫に対する国内第Ⅱ相試験（GD01試験）では、主要評価項目を1年生存割合として実施したところ、中間解析時の1年生存割合 [95%CI] は92.3% [64.0, 99.8] で、既存対照（15%）と比較し生命予後の改善が認められた。また免疫反応に個体差が大きく、投与量と腫瘍内のウイルス量は必ずしも比例しないことなどが判明している。

テセルパツレブの使用にあたっては、2021年8月に厚生労働省より『悪性神経膠腫に対する最適使用推進ガイドライン』が発出されており、実施施設や投与対象となる患者について具体的に示されている。

ウイルス療法は化学療法や放射線治療など既存の治療法と組み合わせることができること、局所投与により抗腫瘍免疫が賦活され原発巣だけでなく遠隔病巣への効果が期待できること、ウイルスゲノムに治療遺伝子を組み込むことで多彩な修飾が可能であることなど優れた特徴を有する一方、使用するウイルスの性質により最適な投与方法やウイルスゲノムの設計が異なるため、開発には様々な工夫が必要となる。今後このウイルス療法ががん治療の新たな潮流となるか注目される。

* PFU (plaque-forming unit; プラーク形成単位) ……ウイルス力価を示す単位の一つで、感染性をもつウイルス量を表したものの。

<参考資料>

- ・厚生労働省：最適使用推進ガイドライン テセルパツレブ（販売名 デリタクト注）～悪性神経膠腫～令和3年8月
 - ・伊藤博崇、藤堂具紀：小児内科, 49(7). 1024-1027(2017)
- (東京大学保健・健康推進本部 本郷地区

梅澤 俊介)