

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

糖尿病用剤

イメグリミン塩酸塩錠

ツイミーグ[®]錠 500mg
TWYMEEG[®] Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意一医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	錠 500mg : 1錠中イメグリミン塩酸塩 500mg
一般名	和名 : イメグリミン塩酸塩 洋名 : Imeglimin Hydrochloride
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日 : 2021年6月23日 薬価基準収載年月日 : 2021年8月12日 販売開始年月日 : 2021年9月16日
製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売元 : 住友ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	住友ファーマ株式会社 くすり情報センター TEL 0120-034-389 【医療関係者向けサイト】 https://sumitomo-pharma.jp

本IFは2022年9月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 –日本病院薬剤師会–

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
6. RMP の概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 添付溶解液の組成及び容量	5
4. 力価	5
5. 混入する可能性のある夾雑物	5
6. 製剤の各種条件下における安定性	6
7. 調製法及び溶解後の安定性	6
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6
9. 溶出性	6
10. 容器・包装	6
11. 別途提供される資材類	6
12. その他	7
V. 治療に関する項目	8
1. 効能又は効果	8
2. 効能又は効果に関連する注意	8
3. 用法及び用量	8
4. 用法及び用量に関連する注意	8
5. 臨床成績	9
VI. 薬効薬理に関する項目	20
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	20
2. 薬理作用	20

VII. 薬物動態に関する項目	23
1. 血中濃度の推移	23
2. 薬物速度論的パラメータ	24
3. 母集団（ポピュレーション）解析	25
4. 吸収	25
5. 分布	25
6. 代謝	26
7. 排泄	27
8. トランスポーターに関する情報	27
9. 透析等による除去率	27
10. 特定の背景を有する患者	28
11. その他	29
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	30
1. 警告内容とその理由	30
2. 禁忌内容とその理由	30
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	30
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	30
5. 重要な基本的注意とその理由	30
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	31
7. 相互作用	32
8. 副作用	34
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	36
10. 過量投与	36
11. 適用上の注意	36
12. その他の注意	36
IX. 非臨床試験に関する項目	37
1. 薬理試験	37
2. 毒性試験	38
X. 管理的事項に関する項目	40
1. 規制区分	40
2. 有効期間	40
3. 包装状態での貯法	40
4. 取扱い上の注意	40
5. 患者向け資材	40
6. 同一成分・同効薬	40
7. 国際誕生年月日	40
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	40
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	40
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	40
11. 再審査期間	40
12. 投薬期間制限に関する情報	40
13. 各種コード	40
14. 保険給付上の注意	41
XI. 文献	42
1. 引用文献	42

2. その他の参考文献	43
XII. 参考資料	44
1. 主な外国での発売状況	44
2. 海外における臨床支援情報	44
XIII. 備考	45
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	45
2. その他の関連資料	45

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ツイミーグ®（一般名：イメグリミン塩酸塩）は、Merck Serono 社（スイス）で創薬された Tetrahydrotriazine 構造を有する新規化合物であり、2009 年に Poxel SA 社（フランス）へライセンスが導出され、本邦では、2017 年に大日本住友製薬株式会社（現・住友ファーマ株式会社）が国内開発・販売権を獲得した。

ツイミーグ®は、インスリン分泌臓器である膵臓、並びにインスリン標的臓器である肝臓、骨格筋等でミトコンドリアへ作用すると想定されており、グルコース濃度依存的なインスリン分泌を促す膵作用と、肝臓・骨格筋での糖代謝を改善する膵外作用（糖新生抑制・糖取込み能改善）を発揮する。そのため、2 型糖尿病発症の成因がインスリン分泌低下あるいはインスリン抵抗性亢進のいずれであっても血糖降下作用が期待でき、単独及び併用療法共に 2 型糖尿病の新たな治療選択肢になると考え、開発を開始した。2022 年 10 月時点で、製造販売が承認されている国・地域はなく、海外でも開発が進められている。

本邦では、日本人 2 型糖尿病患者を対象に、国内後期第 2 相試験を 1 試験及び国内第 3 相試験を 3 試験実施し、有効性及び安全性が確認されたことから、2020 年 7 月に製造販売承認を申請し、2021 年 6 月に「2 型糖尿病」を「効能又は効果」として、製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) グルコース濃度依存的なインスリン分泌を促す膵作用と、肝臓・骨格筋での糖代謝を改善する膵外作用（糖新生抑制・糖取込み能改善）の両方により、血糖降下作用を発揮する。（「VI-2. 薬理作用」の項参照）
- (2) 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験において、有意な HbA1c 改善効果を示した。（「V-5-(4) 検証的試験」の項参照）
- (3) 2 型糖尿病患者を対象とした長期投与試験において、単独療法又は併用療法で HbA1c 改善効果を示し、52 週にわたってその効果が維持された。（「V-5-(4) 検証的試験」の項参照）
- (4) 重大な副作用として、低血糖が報告されている。（「VIII-8-(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP（「I-6. RMP」の項参照）	有
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

本剤の「医薬品リスク管理計画」は下記 URL に公表されている。

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

ツイミーン錠 500mg に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ツイミーン錠 500mg	有効成分	イメグリミン塩酸塩
製造販売業者	住友ファーマ株式会社	薬効分類	873969
提出年月日		令和4年8月30日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
低血糖	乳酸アシドーシス	腎機能障害患者での安全性
消化器症状		心血管系リスクへの影響
1.2. 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
製造販売後臨床試験
特定使用成績調査（長期使用に関する調査）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
該当なし

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ツイミーグ錠 500mg

(2) 洋名

TWYMEEG Tablets

(3) 名称の由来

Dual を意味する "twin" と一般名の "imeglimin" から

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

イメグリミン塩酸塩 (JAN)

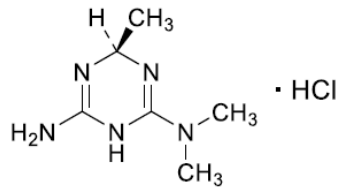
(2) 洋名 (命名法)

Imeglimin Hydrochloride (JAN)

(3) ステム

antihyperglycaemics : gli-

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_6H_{13}N_5 \cdot HCl$

分子量 : 191.66

5. 化学名 (命名法) 又は本質

(6R)-N²,N²,6-Trimethyl-3,6-dihydro-1,3,5-triazine-2,4-diamine monohydrochloride (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード : PXL008

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

水及びメタノールに溶けやすく、エタノール（96）にやや溶けやすく、アセトニトリルに極めて溶けにくく、酢酸エチル、シクロヘキサン及び *tert*-ブチルメチルエーテルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

25℃で、相対湿度 80%までは質量変化がほとんどなく、吸湿は認められなかった。一方、相対湿度 80～90%においては、潮解と考えられる質量の急激な増加が認められた。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：242℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa = 約 1.7、11.7（紫外可視吸光度測定法）

(6) 分配係数

分配係数：0.001（1-オクタノール/pH7.2 リン酸塩緩衝液）

(7) その他の主な示性値

比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：+3.5°

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果	
長期保存試験	30℃、65%RH	二重ポリエチレン袋/金属ドラム（乾燥剤入り）	24 ヶ月	変化なし	
加速試験	40℃、75%RH	二重ポリエチレン袋/金属ドラム（乾燥剤入り）	6 ヶ月	変化なし	
苛酷試験	温度	60℃	ガラス瓶（密栓）	3 ヶ月	変化なし
	湿度	30℃、75%RH	シャーレ（開放）	3 ヶ月	変化なし
	光	25℃、2500lx (D65 ランプ)	シャーレ ^{a)}	120 万 lx・hr ^{b)}	変化なし

試験項目：性状、確認試験、含量、類縁物質、鏡像異性体

a) 外蓋（ポリ塩化ビニリデンフィルム）あり

b) 総照度 120 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー 200W・h/m² 以上を照射

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局 赤外吸収スペクトル測定法

日局 塩化物の定性反応（2）

定量法

日局 液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

「IV-1-(2) 製剤の外観及び性状」の項参照

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ツイミーグ錠 500mg			
色・剤形	白色～帯黄白色のフィルムコーティング錠			
外形				
大きさ	長径 (mm)	短径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
	約 17.6	約 7.1	約 5.3	約 569

(3) 識別コード

なし

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ツイミーグ錠 500mg
有効成分	1錠中イメグリミン塩酸塩 500mg
添加剤	ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、マクロゴール 4000、サッカリンナトリウム水和物

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混入する可能性のある夾雑物は、有効成分の製造工程不純物及び製剤由来分解生成物である。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験区分		保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験		25°C、60%RH	PTP/アルミピロー	36 ヶ月	変化なし
			ポリエチレン瓶		変化なし
加速試験		40°C、75%RH	PTP/アルミピロー	6 ヶ月	変化なし
			ポリエチレン瓶		変化なし
苛酷試験	温度	50°C	褐色ガラス瓶 (密栓)	3 ヶ月	変化なし
	湿度	25°C、75%RH	褐色ガラス瓶 (開栓)	3 ヶ月	変化なし
	光	25°C、1000lx (D65 ランプ)	シャーレ (開放)	120 万 lx・hr ^{a)}	変化なし

試験項目：性状、確認試験、類縁物質、溶出性、含量

a) 総照度 120 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー200W・h/m² 以上を照射

無包装状態の安定性

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
温度	50°C	褐色ガラス瓶 (密栓)	3 ヶ月	変化なし
湿度	25°C、75%RH	褐色ガラス瓶 (開栓)	3 ヶ月	変化なし
光	25°C、1000lx (D65 ランプ)	シャーレ (開放)	120 万 lx・hr ^{a)}	変化なし

試験項目：性状、確認試験、類縁物質、溶出性、含量、硬度

a) 総照度 120 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー200W・h/m² 以上を照射

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

日局 溶出試験法

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

400 錠 [瓶、バラ]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP の材質：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

瓶の材質：ポリエチレン、ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果
2 型糖尿病

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。
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]

（解説）

- 5.1：2 型糖尿病の治療では、まず食事療法、運動療法を十分に行った上で、血糖値がコントロールできない場合に薬物療法を行う必要があるため設定した。
- 5.2：本剤は主に腎臓から未変化体で排泄される薬剤であり、腎機能の低下に応じて血中濃度の上昇が認められている。本剤の有効性及び安全性を指標とした国内臨床試験では、腎機能障害の程度によって副作用の発現に大きな違いは認められていないものの、推算糸球体濾過量（eGFR）45mL/min/1.73m² 未満の腎機能障害のある 2 型糖尿病患者は含まれていない。現時点では十分な有効性及び安全性データがなく、当該患者集団への投与は慎重に判断する必要があるため、投与は推奨されないとした。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量
通常、成人にはイメグリミン塩酸塩として 1 回 1000mg を 1 日 2 回朝、夕に経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5-(3) 用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料

	試験略称 試験番号	試験デザイン	対象
第1相試験	国内食事の影響検討試験 DD401101	非盲検、ランダム化、2用法2期クロスオーバー	日本人健康成人男性 12例
	海外 BE 試験 PXL008-022	第1相、非盲検、ランダム化、単施設、2-way クロスオーバー生物学的同等性試験	白人健康成人 16例
	海外マスバランス PK 試験 EML017008-002	単施設、非盲検、単回投与マスバランス試験	30歳以上 60歳以下の白人健康成人男性 6例
	日本人単回及び反復投与試験 PXL008-011	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験	20~45歳で、BMIが18.0~25.0kg/m ² である日本人健康成人男女及び白人健康成人男女 64例
	国内腎機能障害者 PK 試験 DD401102	無対照、非盲検	腎機能正常者 6例 腎機能障害者（軽度 6例、中等度 6例、重度 6例）
	海外肝機能障害者 PK 試験 PXL008-024	第1相、単施設、非盲検、並行群間試験	中等度肝機能障害者及び肝機能正常者 14例
	海外 DDI 試験（メトホルミン） PXL008-001	第1相、単盲検、one-sequence 試験	18歳以上 60歳以下の健康成人男性 16例
	海外 DDI 試験（シメチジン） PXL008-023	第1相、非盲検、one-sequence、薬物相互作用試験	健康成人男女 16例
海外 QT 間隔検討試験 PXL008-016	第1相、ランダム化、プラセボ及び陽性対照、4群4期クロスオーバー試験	健康成人男女 55例	
第2相試験	海外グルコースクランプ試験 PXL008-006	第2相、2施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	2型糖尿病患者 33例
	海外 OGTT 試験 PXL008-009	第2相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	2型糖尿病患者 59例
	国内 P2b 試験 PXL008-014	後期第2相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、並行群間比較試験	日本人 2型糖尿病患者 299例
第3相試験	国内単独療法 P3 試験 PXL008-018	第3相、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、並行群間試験	日本人 2型糖尿病患者 213例
	国内インスリン併用療法 P3 試験 PXL008-020	第3相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	日本人 2型糖尿病患者 215例
	国内単独及び併用療法長期試験 PXL008-019	第3相、多施設共同、非盲検、並行群間試験	日本人 2型糖尿病患者 714例

参考資料

	試験略称 試験番号	試験デザイン	対象
第1相試験	海外単回及び反復投与試験 EML017008-001	第1相、単施設、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化試験	18歳以上45歳以下の健康成人男性（単回投与56例、反復投与55例）
	海外腎機能障害影響検討試験 RVT-1501-1002	後期第1相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	中等度又は重度の慢性腎臓病を伴う2型糖尿病患者49例
	海外腎機能障害者PK試験 EML017008-005	多施設、非盲検、並行群間試験	腎機能障害者及び腎機能正常者51例
	海外DDI試験（シタグリプチン） PXL008-003	第1相、単盲検、one-sequence試験	18歳以上60歳以下の健康成人男性16例
	海外グルコースクランプ・OGTT試験 EML017008-003	第1相、単施設、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、3群並行群間、反復経口投与試験	18～65歳の白人男女で、未治療又は単剤の血糖降下薬（メトホルミン、スルホニル尿素、グリニド又はアカルボース）による治療歴がある2型糖尿病患者59例
第2相試験	海外P2a試験 EML017008-004	前期第2相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験	2型糖尿病患者128例
	海外P2b試験 PXL008-008	後期第2相、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化試験	2型糖尿病患者382例
	海外P2試験（メトホルミン効果不十分） PXL008-002	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験	メトホルミン単剤療法で効果不十分な2型糖尿病患者（HbA1c値が7.5%以上）156例
	海外P2試験（シタグリプチン効果不十分） PXL008-004	第2相、ランダム化、多施設共同、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照、上乗せ投与試験	シタグリプチン単剤療法で効果不十分な2型糖尿病患者（HbA1c値が7.5%以上）170例

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験

「VII-1-(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

2) 反復投与試験

「VII-1-(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

3) QT 間隔に対する影響

健康成人にイメグリミン 2250mg 及び 6000mg^{注)} を空腹時単回経口投与したとき、QTc 間隔のベースラインからの変化量のプラセボとの差の両側 90% 信頼区間上限は、いずれの計測時点でも規定された閾値 (10msec) を上回らなかった (外国人データ)。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはイメグリミン塩酸塩として1回1000mgを1日2回朝、夕に経口投与する。」である。

(3) 用量反応探索試験

国内後期第2相試験 (PXL008-014) ¹⁾

目的	日本人2型糖尿病患者を対象として、イメグリミンを3用量（500mg、1000mg及び1500mg ^{注1)} 1日2回投与）で24週間投与したときのHbA1cのベースラインからの変化量をプラセボと比較して評価する。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験
対象	糖尿病治療経験がない又は他の経口血糖降下薬の単独療法を12週間以上受けている日本人2型糖尿病患者299例（プラセボ群75例、500mg群75例、1000mg群74例、1500mg群75例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・20歳以上75歳以下の日本人患者 ・スクリーニングの3ヵ月以上前に2型糖尿病と診断された患者 ・スクリーニング来院時のHbA1c値が7.0%以上10.0%未満の患者 ・スクリーニング来院時のeGFRが50mL/min/1.73m²以上及びランダム化前来院時のeGFRが45mL/min/1.73m²以上である患者 <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・1型糖尿病患者 ・スクリーニング前12ヵ月以内にインスリン又はGLP-1受容体作動薬の投与を受けた患者 ・ケトアシドーシス又は乳酸アシドーシスの既往のある患者 <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	<p>プラセボ run-in 期：6週間又は10週間</p> <p>二重盲検治療期：24週間</p> <p>イメグリミン 500mg、1000mg、1500mg 又はプラセボを1日2回経口投与</p>
評価項目	<p><有効性評価項目></p> <p>1) 主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与24週時のHbA1cのベースラインからの変化量 <p>2) 副次的評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与24週時のHbA1cが改善（HbA1c値7.0%以下）した患者の割合 ・二重盲検治療期のレスキュー治療（高血糖による治験中止）を要した患者の割合 <p style="text-align: right;">等</p> <p><安全性評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象 ・診察 ・体重、腹囲、BMI ・バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数） ・12誘導心電図検査 ・臨床検査値（血液生化学的検査、血液学的検査、血液凝固検査及び尿検査） ・空腹時血中乳酸値 ・尿中アルブミン/クレアチニン比 ・日本人用MDRD式によるeGFR

投与群	例数 ^{※1}	HbA1c (%)		
		投与前の 平均値 ^{※2}	投与前からの 変化量 ^{※3}	プラセボとの 差 ^{※3}
プラセボ	75	7.89 ± 0.676	0.43 ± 0.092 [0.25, 0.61]	—
500mg	75	7.94 ± 0.679	-0.09 ± 0.091 [-0.27, 0.09]	-0.52 ± 0.128 [-0.77, -0.27] p < 0.0001
1000mg	73	7.85 ± 0.650	-0.51 ± 0.093 [-0.69, -0.32]	-0.94 ± 0.129 [-1.19, -0.68] p < 0.0001
1500mg	73	7.91 ± 0.618	-0.57 ± 0.094 [-0.76, -0.39]	-1.00 ± 0.130 [-1.26, -0.75] p < 0.0001

※1：FAS 集団
 ※2：平均値 ± 標準偏差
 ※3：Mixed Model Repeated Measures による解析、最小二乗平均 ± 標準誤差 [95%信頼区間]

副次的評価項目：

- 投与 24 週時の HbA1c が改善（HbA1c 値 7.0%以下）した患者の割合
 投与 24 週時に HbA1c が 7.0%以下となった患者の割合は、プラセボ群が 8.2% (6/73 例)、500mg 群が 15.7% (11/70 例)、1000mg 群が 33.3% (22/66 例)、1500mg 群が 32.9% (23/70 例) であり、プラセボ群と比較して 1000mg 群及び 1500mg 群で有意に高かった。
- 二重盲検治療期のレスキュー治療（高血糖による治験中止）を要した患者の割合
 二重盲検治療期中に高血糖により救援治療薬投与を必要とした患者の割合は、プラセボ群 9.3% (7/75 例)、500mg 群 2.7% (2/75 例)、1000mg 群 2.7% (2/73 例)、1500mg 群 0% (0/73 例) であり、本剤投与群で低かった。

<安全性>
 副作用発現頻度は、500mg 群で 5.3% (4/75 例)、1000mg 群で 5.4% (4/74 例)、1500mg 群で 24.0% (18/75 例)、プラセボ群で 8.0% (6/75 例) であった。発現頻度 2%以上の副作用はプラセボ群、500mg 群、1000mg 群では認められず、1500mg 群では悪心（5.3%）、腹部不快感（5.3%）、下痢（4.0%）、嘔吐（2.7%）であった。低血糖（症候性低血糖かつ/又は血糖値が 70mg/dL 未満）は、500mg 群で 1.3%、1000mg 群で 1.4%、1500mg 群で 5.3%、プラセボ群で 1.3%に認められたが、重度の低血糖^{注2)}は認められなかった。

注 1) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはイメグリミン塩酸塩として 1 回 1000mg を 1 日 2 回朝、夕に経口投与する。」である。

注 2) 重度の低血糖：炭水化物若しくはグルカゴンの投与のために第三者の支援、又はその他の処置を必要とする低血糖

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国内第3相試験（単独療法）（PXL008-018）²⁾

目的	日本人2型糖尿病患者を対象として、イメグリミン 1000mg を1日2回（2000mg/日）経口投与したとき、投与24週間後のHbA1cを改善するかをプラセボと比較して評価する。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験
対象	日本人2型糖尿病患者 213例（イメグリミン群 106例、プラセボ群 107例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 20歳以上の日本人患者 ・ スクリーニングの12週間以上前に2型糖尿病と診断され、スクリーニング前12週間以上未治療であり、スクリーニング来院時及びランダム化前来院時のHbA1c値が7.0%以上10.0%未満である患者 ・ スクリーニング前12週間に1種類の経口血糖降下薬を一定用量で投与されており、HbA1c値がスクリーニング来院時に7.0%以上9.0%以下、ランダム化前来院時に7.0%以上10.0%未満である患者 ・ eGFRがスクリーニング来院時に50mL/min/1.73m²以上、ランダム化前来院時に45mL/min/1.73m²以上である患者 <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 1型糖尿病患者 ・ 膵障害に伴う糖尿病患者 ・ 二次性糖尿病患者 ・ スクリーニング前30日以内に連続7日間を超えてインスリン療法又は注射剤による血糖降下療法を受けた患者 ・ 糖尿病性ケトアシドーシス又は非ケトン性高浸透圧性昏睡の既往を有する患者 ・ 本試験の参加に不適当なコントロール不良の糖尿病の症状（スクリーニング前の12週間で10%を超える体重減少を伴う著しい多尿症及び多飲症、又はコントロール不良の糖尿病を示唆するその他の徴候及び症状等）を有する患者 <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	<p>単盲検プラセボ導入期：4週間</p> <p>二重盲検治療期：24週間</p> <p>イメグリミン 1000mg 又はプラセボを1日2回経口投与</p>
評価項目	<p><有効性評価項目></p> <p>1) 主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与24週時のHbA1cのベースラインからの変化量 <p>2) 副次的評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与24週時点でのHbA1cが改善（HbA1c値7.0%未満）した患者の割合 <p style="text-align: right;">等</p> <p><安全性評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 有害事象 ・ 診察 ・ 体重、腹囲、BMI ・ バイタルサイン ・ 12誘導心電図検査 ・ 臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査、血液凝固検査及び尿検査） ・ 空腹時血中乳酸値 ・ 尿中アルブミン/クレアチニン比 ・ 日本人用MDRD式によるeGFR

結果	<有効性> 主要評価項目：投与24週時のHbA1cのベースラインからの変化量			
	投与群	例数 ^{※1}	HbA1c (%)	
			投与前の平均値 ^{※2}	投与前からの変化量 ^{※3}
	プラセボ	106	7.93 ± 0.684	0.15 ± 0.07 [0.008, 0.286]
本剤	106	7.99 ± 0.764	-0.72 ± 0.07 [-0.856, -0.581]	-0.87 ± 0.09 [-1.041, -0.691] p < 0.0001
<p>※1：FAS 集団 ※2：平均値 ± 標準偏差 ※3：Mixed Model Repeated Measures による解析、最小二乗平均 ± 標準誤差 [95%信頼区間]</p> <p>副次的評価項目： ・投与24週時点でのHbA1cが改善（HbA1c値7.0%未満）した患者の割合 24週時点のHbA1c値が7.0%未満であった患者の割合は、本剤群 [35.8%（38例）] はプラセボ群 [7.5%（8例）] よりも有意に高く、プラセボ群に対する調整済みオッズ比（95%信頼区間）は14.68（5.39～40.02）であった（p<0.0001）。</p> <p><安全性> 副作用発現頻度は、本剤群で4.7%（5/106例）、プラセボ群で6.5%（7/107例）であった。 発現頻度が2%以上の副作用は本剤群、プラセボ群のいずれでも認められなかった。低血糖は、本剤群で1.9%（2/106例）、プラセボ群で0.9%（1/107例）に認められたが、重度の低血糖^{注)}は認められなかった。</p>				

注) 重度の低血糖：炭水化物若しくはグルカゴンの投与のために第三者の支援、又はその他の処置を必要とする低血糖

②国内第3相試験（インスリン併用療法）（PXL008-020）³⁾

目的	インスリン療法による血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象として、イメグリミン 1000mg の 1 日 2 回（2000mg/日）経口投与とインスリンの併用投与が投与 16 週間後の HbA1c を改善するかをインスリン単独投与と比較して評価する。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験
対象	日本人 2 型糖尿病患者 215 例（イメグリミン群 108 例、プラセボ群 107 例）
主な 選択基準	スクリーニング来院時の 12 週間以上前に 2 型糖尿病と診断された 20 歳以上の日本人患者で、以下のいずれかを満たし、かつ、スクリーニング来院時及びランダム化前来院時の eGFR が 60mL/min/1.73 m ² 以上である患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ 食事及び運動療法を受け、インスリン単独療法（基礎インスリン又は混合型/配合溶解インスリンを 1 日 2 回投与まで）による血糖コントロールが不十分であり、インスリンの 1 日投与量が 8 IU/日以上 40IU/日以下で、かつランダム化来院時までの 12 週間のインスリン 1 日投与量に 10.0%を超える変動がなく、スクリーニング来院時及びランダム化前来院時の HbA1c 値が 7.5%以上 11.0%未満である者 ・ インスリン（基礎インスリン又は混合型/配合溶解インスリンを 1 日 2 回投与まで）及び 1 種類の経口血糖降下薬 [スクリーニング来院時前少なくとも 12 週間一定用量で投与] による併用療法で血糖コントロールが不十分であり、インスリンの 1 日投与量が 8IU/日以上 40IU/日以下で、かつランダム化来院時までの 12 週間のインスリン 1 日投与量に 10.0%を超える変動がなく、スクリーニング来院時の HbA1c 値が 7.5%以上 10.0%以下、ランダム化前来院時の HbA1c 値が 7.5%以上 11.0%未満である者
主な 除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 1 型糖尿病患者 ・ 膵障害に伴う糖尿病患者 ・ 二次性糖尿病患者 ・ インスリン療法時に低血糖が頻発し、適切な治験手順の妨げになる可能性があるとして治験責任医師が判断した患者 ・ スクリーニング来院時前 30 日以内に連続 7 日間を超えて注射剤による血糖降下療法（インスリン療法を除く）を受けた患者 ・ 糖尿病性ケトアシドーシス又は非ケトン性高浸透圧性昏睡の既往を有する患者 ・ 本治験の参加に不適当なコントロール不良の糖尿病の症状 [スクリーニング来院時前の 12 週間で 10%を超える体重減少を伴う著しい多尿症及び多飲症、又はコントロール不良の糖尿病を示唆するその他の徴候及び症状等] を有する患者
試験方法	単盲検プラセボ導入期：4 週間 二重盲検治療期：16 週間 インスリン併用下でイメグリミン 1000mg 又はプラセボを 1 日 2 回経口投与 非盲検治療期：36 週間 インスリン併用下でイメグリミン 1000mg を 1 日 2 回経口投与
評価項目	<p><有効性評価項目></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 主要評価項目 <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与 16 週時の HbA1c のベースラインからの変化量 2) 副次的評価項目 <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与 16 週時点での HbA1c が改善（HbA1c 値 7.0%未満）した患者の割合 ・ 投与 52 週時の HbA1c のベースラインからの変化量 <p><安全性評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 有害事象（低血糖を含む） ・ 診察 ・ 体重、腹囲、BMI ・ バイタルサイン ・ 12 誘導心電図検査 ・ 臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査、血液凝固検査及び尿検査） ・ 空腹時血中乳酸値 ・ 尿中アルブミン/クレアチニン比 ・ 日本人用 MDRD 式による eGFR <p style="text-align: right;">等</p>

結果

<有効性>

【二重盲検治療期】

主要評価項目：投与 16 週時の HbA1c のベースラインからの変化量

投与群	例数 ^{※1}	HbA1c (%)		
		投与前の平均値 ^{※2}	投与前からの変化量 ^{※3}	プラセボとの差 ^{※3}
プラセボ	106	8.82 ± 0.813	-0.03 ± 0.07 [-0.177, 0.115]	—
本剤	108	8.74 ± 0.721	-0.63 ± 0.07 [-0.778, -0.489]	-0.60 ± 0.10 [-0.802, -0.404] p<0.0001

※1：FAS 集団

※2：平均値 ± 標準偏差

※3：Mixed Model Repeated Measures による解析、最小二乗平均 ± 標準誤差 [95%信頼区間]

副次的評価項目：投与 16 週時点での HbA1c が改善（HbA1c 値 7.0%未満）した患者の割合
投与 16 週時点の HbA1c 値が 7.0%未満であった患者の割合は、本剤群 [7.4%（8 例）]
はプラセボ群 [0.9%（1 例）] よりも有意に高く、プラセボ群に対する調整済みオッズ比
（95%信頼区間）は 8.84（1.053～74.247）であった（p=0.0447）。

【非盲検治療期】

副次的評価項目：投与 52 週時の HbA1c のベースラインからの変化量

長期有効性解析の主たる解析対象集団は 209 例であり、内訳は二重盲検治療期でプラセボ群であった患者（以下プラセボ/イメグリミン群）101 例、二重盲検治療期でイメグリミン群であった患者（以下イメグリミン/イメグリミン群）108 例であった。

投与 52 週時の HbA1c のベースラインからの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、プラセボ/イメグリミン群-0.54 ± 0.08%、イメグリミン/イメグリミン群-0.64 ± 0.09%であった。

<安全性>

【二重盲検治療期】

投与 16 週時までの副作用発現頻度は、本剤群 14.8%（16/108 例）、プラセボ群 12.1%（13/107 例）であった。発現頻度 2%以上の副作用は低血糖であり、本剤群で 12.0%（13/108 例）、プラセボ群で 6.5%（7/107 例）であった。

【非盲検治療期】

本剤投与 52 週時までの副作用発現頻度は 25.9%（28/108 例）であり、発現頻度 2%以上の副作用は低血糖 21.3%（23/108 例）、便秘 2.8%（3/108 例）であった。重度の低血糖^{注)}は認められなかった。

注) 重度の低血糖：炭水化物若しくはグルカゴンの投与のために第三者の支援、又はその他の処置を必要とする低血糖

2) 安全性試験

国内長期試験（単独及び併用療法）（PXL008-019）⁴⁾

目的	日本人2型糖尿病患者を対象として、イメグリミン1000mgを1日2回（2000mg/日）、単独（長期単独投与）又は単剤の経口血糖降下薬若しくはGLP-1受容体作動薬と併用（長期併用投与）で52週間経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、並行群間試験
対象	日本人2型糖尿病患者714例（単独療法群134例、DPP-4阻害剤併用療法群63例、速効型インスリン分泌促進薬併用療法群64例、スルホニルウレア剤併用療法群127例、 α -グルコシダーゼ阻害剤併用療法群64例、ビッグアナイド系薬剤併用療法群64例、チアゾリジン系薬剤併用療法群65例、SGLT2阻害剤併用療法群63例及びGLP-1受容体作動薬併用療法群70例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・長期単独投与ではスクリーニングの12週間以上前、長期併用投与ではスクリーニングの24週間以上前に2型糖尿病と診断された20歳以上の日本人患者 ・未治療でスクリーニング来院時のHbA1c値が7.0%以上10.0%未満、かつeGFRが50mL/min/1.73m²以上である患者 ・スクリーニングの12週間前に単剤の血糖降下薬が一定用量で投与されており、スクリーニング来院時のHbA1c値が7.5%以上10.5%未満、かつeGFRが60mL/min/1.73m²以上である患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・1型糖尿病患者 ・膵障害に伴う糖尿病患者 ・二次性糖尿病患者 ・スクリーニング前30日以内に連続7日間を超えて持続インスリン療法又は注射剤による血糖降下療法（GLP-1受容体作動薬を除く）を受けた患者 ・糖尿病性ケトアシドーシス又は非ケトン性高浸透圧性昏睡の既往を有する患者 ・本試験の参加に不適当なコントロール不良の糖尿病の症状（スクリーニング前の12週間で10%を超える体重減少を伴う著しい多尿症及び多飲症、又はコントロール不良の糖尿病を示唆するその他の徴候及び症状等）を有する患者
試験方法	<p>単盲検プラセボ期：2週間 非盲検治療期：52週間 単独又は他の血糖降下薬1剤と併用してイメグリミン1000mgを1日2回経口投与</p>
評価項目	<p><安全性評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象 ・診察 ・体重、腹囲、BMI ・バイタルサイン ・12誘導心電図検査 ・臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査、血液凝固検査及び尿検査） ・空腹時血中乳酸値 ・尿中アルブミン/クレアチニン比 ・日本人用MDRD式によるeGFR <p><有効性評価項目> 投与52週時のHbA1cのベースラインからの変化量</p>

結果

<安全性>

副作用発現頻度は、本剤単独療法群で9.7% (13/134例)、スルホニルウレア剤併用群で21.3% (27/127例)、 α -グルコシダーゼ阻害剤併用群で9.4% (6/64例)、速効型インスリン分泌促進薬併用群で15.6% (10/64例)、ビッグアナイド系薬剤併用群で37.5% (24/64例)、チアゾリジン系薬剤併用群で9.2% (6/65例)、DPP-4阻害剤併用群で22.2% (14/63例)、SGLT2阻害剤併用群で11.1% (7/63例)、GLP-1受容体作動薬併用群で11.4% (8/70例)であった。低血糖を除く発現頻度2%以上の副作用は本剤単独療法群で悪心3.0% (4/134例)、便秘2.2% (3/134例)、併用群ではスルホニルウレア剤併用群で便秘3.1% (4/127例)、速効型インスリン分泌促進薬併用群で下痢4.7% (3/64例)、ビッグアナイド系薬剤併用群で下痢15.6% (10/64例)、悪心10.9% (7/64例)、嘔吐4.7% (3/64例)、上腹部痛3.1% (2/64例)、腹部不快感3.1% (2/64例)、食欲減退3.1% (2/64例)、 α -グルコシダーゼ阻害剤併用群で便秘3.1% (2/64例)、チアゾリジン系薬剤併用群で下痢3.1% (2/65例)、嘔吐3.1% (2/65例)、糖尿病網膜症3.1% (2/65例)、DPP-4阻害剤併用群で悪心6.3% (4/63例)、食欲減退3.2% (2/63例)、SGLT2阻害剤併用群で悪心3.2% (2/63例)、GLP-1受容体作動薬併用で悪心4.3% (3/70例)、嘔吐2.9% (2/70例)、消化不良2.9% (2/70例)、食欲減退2.9% (2/70例)であった。低血糖は、本剤単独療法群で1.5% (2/134例)、スルホニルウレア剤併用群で11.8% (15/127例)、 α -グルコシダーゼ阻害剤併用群で3.1% (2/64例)、速効型インスリン分泌促進薬併用群で6.3% (4/64例)、ビッグアナイド系薬剤併用群で7.8% (5/64例)、DPP-4阻害剤併用群で3.2% (2/63例)、SGLT2阻害剤併用群で3.2% (2/63例)に認められたが、重度の低血糖^{注)}は認められなかった。チアゾリジン系薬剤併用群、GLP-1受容体作動薬併用群では低血糖は認められなかった。

<有効性>

安全性解析対象集団を対象として治験薬の投与中止7日後までのデータを用いた解析の結果、投与52週のHbA1c値のベースラインからの変化量の最小二乗平均(標準誤差)は各療法群で以下のとおりであった。

投与群	例数	HbA1c(%)	
		投与前の 平均値 ^{※1}	投与前からの 変化量 ^{※2}
本剤単独療法	134	7.83 ± 0.730	-0.46 ± 0.07 [-0.591, -0.330]
スルホニルウレア剤併用	127	8.63 ± 0.903	-0.56 ± 0.08 [-0.713, -0.401]
α -グルコシダーゼ阻害剤併用	64	8.37 ± 0.771	-0.85 ± 0.09 [-1.025, -0.668]
速効型インスリン分泌促進薬併用	64	8.48 ± 0.837	-0.70 ± 0.13 [-0.953, -0.453]
ビッグアナイド系薬剤併用	64	8.16 ± 0.607	-0.67 ± 0.09 [-0.856, -0.483]
チアゾリジン系薬剤併用	65	8.72 ± 0.942	-0.88 ± 0.11 [-1.095, -0.668]
DPP-4阻害剤併用	63	8.23 ± 0.750	-0.92 ± 0.11 [-1.135, -0.711]
SGLT2阻害剤併用	63	8.50 ± 0.748	-0.57 ± 0.07 [-0.712, -0.432]
GLP-1受容体作動薬併用	70	8.66 ± 0.848	-0.12 ± 0.13 [-0.390, 0.145]

※1: 平均値 ± 標準偏差

※2: Mixed Model Repeated Measuresによる解析、最小二乗平均 ± 標準誤差、[95%信頼区間]

注) 重度の低血糖: 炭水化物若しくはグルカゴンの投与のために第三者の支援、又はその他の処置を必要とする低血糖

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）（実施中）

日常診療下で2型糖尿病患者に本剤を長期投与した際の安全性及び有効性を検討する。

製造販売後臨床試験（実施中）

推算糸球体濾過量（eGFR） $45 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 未満の腎機能障害を有する日本人2型糖尿病患者を対象として、イメグリミンを長期間（52週）単独経口投与又はインスリン製剤を除く他の血糖降下薬と併用投与した際の安全性、有効性及び薬物動態を評価する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

イメグリミンは、グルコース濃度依存的なインスリン分泌を促す膵作用と、肝臓・骨格筋での糖代謝を改善する膵外作用（糖新生抑制・糖取込み能改善）により、血糖降下作用を発揮する薬剤であり、その作用機序はミトコンドリアへの作用を介するものと想定される。

作用機序

①Goto-Kakizaki (GK) ラット由来膵島を用いたインスリン分泌試験⁵⁾

非肥満糖尿病モデル動物である GK ラット由来膵島にイメグリミン (25、50 又は 100 μ mol/L) を添加した結果、イメグリミンは 16.7mmol/L グルコース存在下で 50 μ mol/L から濃度依存的に有意なインスリン分泌促進作用を示した。

②Goto-Kakizaki (GK) ラット由来膵島を用いた細胞内酸化型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD⁺) 量に対する検討⁶⁾

非肥満糖尿病モデル動物である GK ラット由来膵島を用いて 16.7mmol/L グルコース存在下での細胞内 NAD⁺量の変化を検討した結果、イメグリミンは 100 μ mol/L で細胞内 NAD⁺量を有意に増加させた。また、イメグリミンのインスリン分泌促進作用は NAD 合成酵素阻害剤であるガロタンニンで抑制される傾向を示した。

③Goto-Kakizaki (GK) ラット由来膵島でのニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼ (NAMPT) 遺伝子発現に対する作用⁶⁾

非肥満糖尿病モデル動物である GK ラット由来膵島を用いて 16.7mmol/L グルコース存在下で NAD 合成経路の一つである salvage 経路の律速酵素である NAMPT 遺伝子発現に対する作用を検討した結果、イメグリミンはコントロール群と比較して有意に NAMPT 遺伝子発現を上昇させた。

④Goto-Kakizaki (GK) ラット由来膵島を用いた細胞内 ATP 量に対する検討⁶⁾

非肥満糖尿病モデル動物である GK ラット由来膵島を用いて 16.7mmol/L グルコース存在下での膵島内の ATP 量の変化を検討した結果、イメグリミン群はコントロール群と比較して膵島内 ATP 量が有意に増加した。

⑤Goto-Kakizaki (GK) ラット由来膵島を用いた細胞内 Ca²⁺量に対する検討⁶⁾

非肥満糖尿病モデル動物である GK ラット由来膵島を用いて 16.7mmol/L グルコース存在下での細胞内 Ca²⁺量の変化を検討した結果、イメグリミン群はコントロール群と比較して細胞内 Ca²⁺量を増加させる傾向を示した。

⑥Goto-Kakizaki (GK) ラット由来膵島でのイメグリミンのグルコース濃度依存的インスリン分泌に対する CD38 の寄与の検討⁶⁾

非肥満糖尿病モデル動物である GK ラット由来膵島を用いて 16.7mmol/L グルコース存在下で NAD⁺代謝酵素である CD38 の寄与を検討した結果、CD38 の発現を抑制した群では、イメグリミンによるインスリン分泌促進作用は消失した。

⑦ β 細胞障害に対するイメグリミンの作用⁷⁾

β 細胞が障害され脱落することが知られている Zucker diabetic fatty (ZDF) ラットにイメグリミン (150mg/kg 1日2回) を経口投与した結果、イメグリミンは単位膵臓重量あたりの β 細胞量を増加させた。

また、ヒト膵島由来初代培養細胞をイメグリミン 100 μ mol/L 存在下で培養後、30mmol/L グルコース又は 2.5 mmol/L フルクトースを添加して培養し、細胞生存率を測定した結果、イメグリミンはグルコース又はフルクトースにより誘発される細胞死を有意に抑制した。

⑧高脂肪高スクロース（HFHS）食負荷マウスの肝臓に対するイメグリミンの影響⁸⁾

肥満糖尿病モデル動物である HFHS 食負荷マウスにイメグリミン（200mg/kg 1日2回）を経口投与した結果、イメグリミン投与群では、HFHS 食負荷によって低下した Complex III たん白質量及び活性が有意に回復し、Complex I 活性は有意に低下した。また ATP 合成酵素量が有意に増加し、3-ヒドロキシシアシル CoA デヒドロゲナーゼ（HAD）活性が有意に上昇した。

また、単離ミトコンドリアを用いてコハク酸を基質としたときの活性酸素（ROS）産生を測定した結果、イメグリミン投与群では ROS 産生が有意に低下した。

さらに肝臓から抽出した各種脂質量を検討したところ、イメグリミン投与群では HFHS 食負荷によって有意に上昇した脂質量、トリグリセリド量、コレステロール量及びジアシルグリセロール量が有意に低下した。

⑨高脂肪高スクロース（HFHS）食負荷マウスの筋肉に対するイメグリミンの影響⁹⁾

肥満糖尿病モデル動物である HFHS 食負荷マウスにイメグリミン（200mg/kg 1日2回）を経口投与した結果、腓腹筋においてミトコンドリアの生合成に関わる Pgc1a mRNA 発現が有意に上昇した。

また、大腿四頭筋から抽出したミトコンドリアを用いて酸素消費に対するイメグリミンの影響を検討した結果、グルタミン酸/リンゴ酸、又はコハク酸を基質とした時のいずれにおいても最大呼吸能の上昇が認められた。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 血糖降下作用

①糖尿病モデル動物での血糖降下作用¹⁰⁾

非肥満糖尿病モデルである Goto-Kakizaki（GK）ラットに、イメグリミン（25、75 又は 150mg/kg 1日2回）を 56 日間経口投与した結果、用量依存的な空腹時血糖降下作用が認められ、150mg/kg 投与群では有意な血糖降下が認められた。

2) グルコース濃度依存的なインスリン分泌を促す膵作用

①海外グルコースクランプ試験¹¹⁾

2 型糖尿病患者に本剤 1 回 1500mg^{注)} 又はプラセボを 1 日 2 回 7 日間経口投与し、最終投与の 2 時間後に高グルコースクランプ試験を実施したところ、本剤群でグルコース投与直後から 45 分後の血中インスリン濃度の AUC_{0-45min} がプラセボ群と比較して有意に増加した（外国人データ）。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはイメグリミン塩酸塩として 1 回 1000mg を 1 日 2 回朝、夕に経口投与する。」である。

②海外 OGTT 試験¹²⁾

2 型糖尿病患者に本剤 1 回 1500mg^{注)} 又はプラセボを 1 日 2 回 18 週間投与し、最終投与の 2 時間後に経口糖負荷試験を実施したところ、本剤群でインスリン分泌指数（insulinogenic index）がプラセボ群と比較して増加した（外国人データ）。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはイメグリミン塩酸塩として 1 回 1000mg を 1 日 2 回朝、夕に経口投与する。」である。

③ストレプトゾトシン（STZ）誘発糖尿病モデルラットを用いた経口グルコース負荷試験¹³⁾

非肥満糖尿病モデルである STZ 誘発糖尿病モデルラットに、イメグリミン 150mg/kg を経口投与した後に経口グルコース負荷試験を行った結果、イメグリミンはグルコース投与後の血糖値上昇を有意に抑制すると共にグルコース投与後 20 分と 60 分の血中インスリン濃度を有意に上昇させた。

④Goto-Kakizaki（GK）ラットを用いた経口グルコース負荷試験¹⁴⁾

非肥満糖尿病モデルである GK ラットに、イメグリミン（200mg/kg 1日2回）を 4 週間経口投与した後に経口グルコース負荷試験を行った結果、イメグリミンはグルコース投与後 20 分、30 分、60 分の血糖値上昇を有意に抑制すると共にグルコース投与後 30 分までの血中インスリン濃度を上昇させる傾向が認められた。

⑤高脂肪（HF）食負荷ラットを用いた腹腔内グルコース負荷試験¹⁵⁾

肥満動物モデルである HF 食負荷ラットに、イメグリミン（150mg/kg 1日2回）を 2 週間経口投与した後に腹腔内グルコース負荷試験を行った結果、イメグリミンはグルコース投与後の血糖値上昇を有意に抑制すると共にグルコース投与後 5 分、10 分、30 分、45 分、60 分の血中インスリン濃度を有意に上昇させた。

⑥正常ラットを用いたグルコースクランプ試験¹⁶⁾

正常動物モデルである Wistar ラットに、イメグリミン 200mg/kg を経口投与した後にグルコースクランプ試験を実施した結果、イメグリミンは高血糖（目標血糖値：12.5mmol/L）条件下で血中インスリン濃度を上昇させた。

⑦NO-ストレプトゾトシン（STZ）誘発糖尿病モデルラットを用いたグルコースクランプ試験¹⁷⁾

非肥満糖尿病モデル動物である NO-STZ 誘発糖尿病モデルラットに、イメグリミン 200mg/kg を経口投与した後にグルコースクランプ試験を実施した結果、イメグリミンはグルコース投与前において血中インスリン濃度を有意に上昇させ、グルコース投与後（目標血糖値：18 及び 25 mmol/L）において血中インスリン濃度を更に上昇させた。

3)肝臓・骨格筋での糖代謝を改善する膵外作用（糖新生抑制・糖取り込み能改善）

①海外 OGTT 試験¹²⁾

2 型糖尿病患者に本剤 1 回 1500mg^{注)} 又はプラセボを 1 日 2 回 18 週間投与し、最終投与の 2 時間後に経口糖負荷試験を実施したところ、本剤群でインスリン抵抗性の指標の一つである Stumvoll index がプラセボ群と比較して改善した（外国人データ）。

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはイメグリミン塩酸塩として 1 回 1000mg を 1 日 2 回朝、夕に経口投与する。」である。

②ストレプトゾトシン（STZ）誘発糖尿病モデルラットを用いた正常血糖高インスリンクランプ試験¹⁸⁾

非肥満糖尿病モデル動物である STZ 誘発糖尿病モデルラットにイメグリミン（150mg/kg 1 日 2 回）を 2 週間経口投与した後に正常血糖高インスリンクランプ試験を実施した結果、イメグリミンはインスリンを持続投与した条件での定常状態グルコース注入率を有意に増加させた。

③高脂肪高スクロース（HFHS）食負荷マウスを用いたインスリン負荷試験¹⁹⁾

肥満糖尿病モデル動物である HFHS 食負荷マウスにイメグリミン（200mg/kg 1 日 2 回）を投与し、インスリン負荷試験を実施した結果、イメグリミンはコントロール群と比較して有意に血糖値を低下させた。

④正常ラット由来初代培養肝細胞を用いた肝糖新生試験²⁰⁾

正常動物モデルである Wistar ラットの肝臓から単離した肝細胞にイメグリミン(0.125、0.25、0.5、1 又は 1.5mmol/L)を添加した結果、イメグリミンは 0.25mmol/L から濃度依存的な糖新生抑制作用を示した。

⑤ストレプトゾトシン（STZ）誘発糖尿病モデルラット由来筋肉を用いた糖取り込み試験²¹⁾

非肥満糖尿病モデルである STZ 誘発糖尿病モデルラット由来筋肉にイメグリミン（25、50、100mg/kg）を添加し、糖取り込み試験を実施した結果、イメグリミンは 25mg/kg から有意に糖取り込みを上昇させた。

⑥マウス筋肉細胞株を用いた糖取り込み試験²²⁾

マウス筋肉細胞株にイメグリミン（0.125、0.25、0.5、1.0、1.5 又は 2.0mmol/L）を添加し、糖取り込み試験を実施した結果、イメグリミンは 0.5mmol/L から濃度依存的に糖取り込みを上昇させた。

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

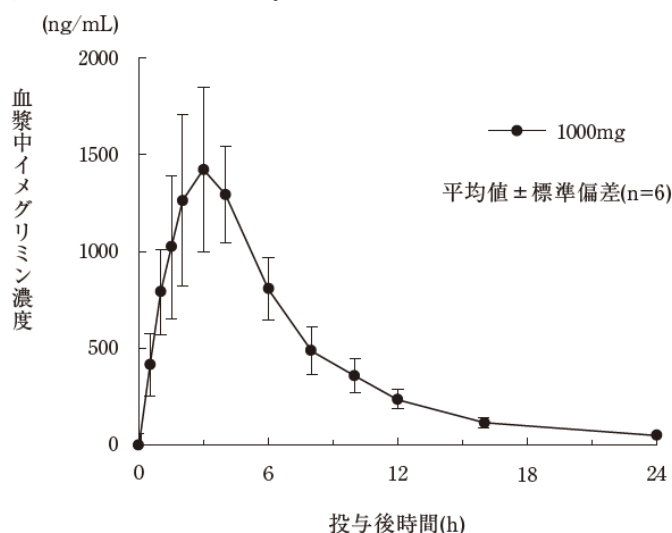
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

健康成人に本剤 1000mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった²³⁾。



投与量	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
1000mg (n=6)	2.5 (1.5–3.0)	1393 (40.3)	9780 (36.1)	12.0 (113.0)

幾何平均値 (%幾何 CV)、t_{max}:中央値 (最小値-最大値)

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 AUC₀₋₁₂ の蓄積比は 1.43 倍及び 1.57 倍であった²³⁾。

本剤を投与した 867 例から得られた血漿中濃度に基づくポピュレーション PK 解析の結果、国内第 3 相試験 (単独療法) に組み入れられた 2 型糖尿病患者 (103 例: eGFR の平均値 73.2mL/min/1.73m²) に本剤 1 回 1000mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの曝露量 (AUC_{0-12,ss}) は 18.0 μg·h/mL (幾何平均値) と推定された²⁴⁾。

健康成人 6 例、1 回 1000mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ²³⁾

投与量	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
1000mg (n=6)	2.5 (2.0–4.0)	1804.4 (18.2)	15319.5 (12.0)	13.61 (42.6)

幾何平均値 (%幾何 CV)、t_{max}:中央値 (最小値-最大値)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

健康成人男性に本剤 1000mg を空腹時及び食後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。臨床的に意義のある食事の影響は認められなかった²⁵⁾。

投与時期	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₄₈ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
空腹時 (n=12)	3.0 (1.0-4.0)	1681 (27.5)	12970 (30.6)	7.2 (56.4)
食後 (n=12)	4.0 (3.0-4.0)	1424 (26.1)	11960 (29.9)	6.1 (59.9)

幾何平均値 (%幾何 CV)、t_{max}:中央値 (最小値-最大値)

2) 併用薬の影響

① シタグリブチン

健康成人男性 16 例に本剤 1 回 1500mg^{注)} を 1 日 2 回とシタグリブチン 1 回 100mg を 1 日 1 回 6 日間併用投与したとき、シタグリブチンの AUC_τ 及び C_{max} は単独投与時の 1.13 倍及び 1.15 倍であった²⁶⁾ (外国人データ)。

② メトホルミン

健康成人男性 15 例に本剤 1 回 1500 mg^{注)} とメトホルミン 1 回 850mg を 1 日 2 回 6 日間併用投与したとき、メトホルミンの AUC_τ 及び C_{max} は単独投与時の 0.86 倍及び 0.90 倍であった²⁷⁾ (外国人データ)。

③ シメチジン

健康成人 16 例に本剤 1500mg^{注)} の単回投与とシメチジン 1 回 400mg を 1 日 2 回併用投与したとき、イメグリミンの AUC_{0-last} と C_{max} は単独投与時の 1.27 倍及び 1.34 倍であった²⁸⁾ (外国人データ)。

④ その他の薬剤

ポピュレーション PK 解析を用いた検討では、他の糖尿病用薬^{※)} との併用投与時のイメグリミンの AUC は本剤単独投与時の AUC と同程度と推察された (推定 AUC 比: 0.80~1.18)²⁹⁾。

※) スルホニルウレア剤: グリクラジド、グリメピリド

速効型インスリン分泌促進薬: ミチグリニド、レパグリニド

ビグアナイド系薬剤: メトホルミン

α-グルコシダーゼ阻害剤: アカルボース、ボグリボース、ミグリトール

チアゾリジン系薬剤: ピオグリタゾン

DPP-4 阻害剤: シタグリブチン、ビルダグリブチン、リナグリブチン、テネリグリブチン

SGLT2 阻害剤: イプラグリフロジン、ダパグリフロジン、トホグリフロジン、エンパグリフロジン

GLP-1 受容体作動薬: リラグルチド、デュラグルチド

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはイメグリミン塩酸塩として 1 回 1000mg を 1 日 2 回朝、夕に経口投与する。」である。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

吸収速度定数、クリアランス、分布容積は母集団薬物動態解析により算出
「VII-3-(1)解析方法」の項参照

(2) 吸収速度定数

「VII-3-(2)パラメータ変動要因」の項参照

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

「VII-3-(2)パラメータ変動要因」の項参照

(5) 分布容積

「Ⅶ-3-(2)パラメータ変動要因」の項参照

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

国内外で実施された9試験（日本で実施した3試験及び海外で実施した6試験の被験者計867例）を併合し、母集団薬物動態解析を実施した。母集団解析、薬物動態パラメータの推定はイメグリミン（フリー体）濃度を用いて実施した。

母集団薬物動態モデルには非線形な1次吸収過程を含む2-コンパートメントモデルを採用した。

(2) パラメータ変動要因

母集団薬物動態解析において、吸収速度定数（ K_a ）は 0.144h^{-1} （吸収ラグタイム 0.229h ）、クリアランス（ CL/F ）は 66.9L/h 、中心コンパートメントの見かけの分布容積（ V_c/F ）は 142L 、末梢コンパートメントの見かけの分布容積（ V_p/F ）は 374L と推定された。

AUCに影響する要因として、年齢、体重及びeGFRのクリアランスに対する影響、並びに投与量の吸収率に対する影響が検出された。1000mg 1日2回投与の場合に、解析対象被験者で得られた年齢、体重、eGFRの範囲内でもっとも変化が大きかったのは見かけのクリアランスに対するeGFRの影響であった。

4. 吸収

健康成人男性に ^{14}C 標識イメグリミン1000mgを単回経口投与したときの尿中放射能回収率から、吸収率は約44%と考えられた³⁰⁾（外国人データ）。

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

妊娠18日目の雌性ラットに ^{14}C 標識イメグリミンを 100mg/kg で単回経口投与したとき、経口投与後1、6、24時間の胎児中に放射能は認められたものの、その濃度は母動物の血漿中放射濃度に比べて低かった（8~70%）。また、投与後6時間以降では、母動物の血漿中放射濃度の減少に伴い、胎児中放射能濃度は減少した³¹⁾。

(3) 乳汁への移行性

授乳期ラットに ^{14}C 標識イメグリミンを 5mg/kg で単回経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は、投与後4時間に最大値 935ng eq./mL （血漿中放射能濃度の3.06倍）に達し、以後、血漿中放射能濃度の減少に伴い低下した。乳汁中放射能濃度は、投与後1時間を除く24時間までの全時点で血漿中放射能濃度よりも高く、放射能AUCの乳汁/血漿比は、2.06であった。投与後2時間の乳汁中放射能に占める未変化体の割合は、87.6%であった³²⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

雌雄白色ラットに ^{14}C 標識イメグリミンを 5mg/kg で単回経口若しくは静脈内投与し、組織中放射能濃度を測定したところ、経口投与後 1 時間では特に肝臓、腎臓、眼窩外涙腺、眼窩内涙腺、唾液腺、褐色脂肪、舌上皮及び外側鼻腺中の濃度が血液中濃度の 2~7 倍高かった。白色脂肪、精巣、精囊、中枢神経系及び水晶体の放射能濃度は、比較的low値を示した。投与後 24 時間では、ほとんどの組織で低値若しくは定量下限未満であった。静脈内投与後の組織分布は、経口投与時と同様の傾向を示した。また、雌雄有色ラットに ^{14}C 標識イメグリミンを 5mg/kg で静脈内投与し、組織中放射能濃度を測定したところ、メラニン含有組織であるぶどう膜中の投与後 1 時間の濃度は、血液中濃度の 2.6~4.0 倍であり、白色ラットに静脈内投与したときの値 (1.1~1.2 倍) よりも高値であった。皮膚中濃度は、有色素部と無色素部で差は認められなかった。投与後 24 時間では投与後 1 時間から減少し、ぶどう膜中濃度は投与後 1 時間の 5~19%、皮膚有色素部中濃度は定量下限未満であった。

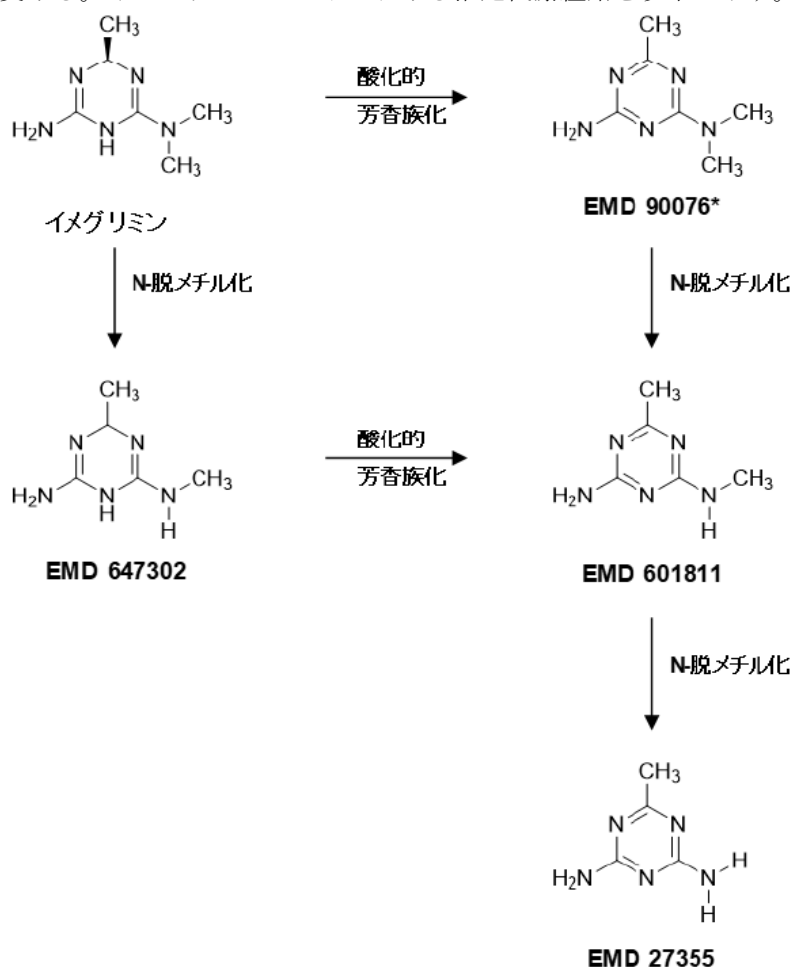
(6) 血漿蛋白結合率

イメグリミンのヒト血漿中蛋白結合率は 1.2%~6.4%であった³³⁾ (*in vitro*)。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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。イメグリミンのヒトにおける推定代謝経路を以下に示す。



* : Radio-HPLC では検出されず、LC-MS/MS 分析で検出された。

(2)代謝に關与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

本剤の代謝に關与する酵素の分子種等の検討は実施していない。

イメグリミンは CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5 に対して阻害作用を示さず（ $IC_{50}>100\mu\text{mol/L}$ ）³⁴⁾、 $120\mu\text{mol/L}$ までの濃度では CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4/5 を誘導しなかった³⁵⁾（*in vitro*）。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

健康成人男性 6 例に、¹⁴C 標識イメグリミン 1000mg を単回経口投与したとき、イメグリミンはほとんど代謝を受けず、血漿中及び尿中の主放射能成分は未変化体であった³⁶⁾（外国人データ）。

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

健康成人男性 6 例に ¹⁴C 標識イメグリミンを 1000mg で単回経口投与したとき、血漿中の主要な代謝物として EMD601811 及び EMD27355 が認められ、それぞれ血漿中総放射能 AUC の 5%及び 2%であった。尿中へは 43.9%の放射能が排泄され、その内訳は未変化体が 42.7%、EMD647302 が 0.7%、EMD27355 が 0.3%、未同定の代謝物が 0.1%であった³⁶⁾（外国人データ）。

7. 排泄

(1)排泄部位及び経路

本剤は主に腎臓から未変化体として排泄される。

(2)排泄率

健康成人男性 6 例に、¹⁴C 標識イメグリミン 1000mg を単回経口投与したとき、投与 144 時間後までの尿中放射能及び未変化体の累積排泄率は投与放射能の 43.2%及び 42.0%、糞中放射能の累積排泄率は投与放射能の 54.8%であった³⁰⁾（外国人データ）。

8. トランスポーターに関する情報

イメグリミンは OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質であったが、P-gp、BCRP、OAT1 及び OAT3 の基質ではなかった^{37)、38)}（*in vitro*）。シメチジンとの臨床相互作用試験では、イメグリミンの薬物動態に臨床的に意義のある変化は認められなかった。イメグリミンは、P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び MATE2-K に対する阻害作用は示さなかった（ $IC_{50}>1000\mu\text{mol/L}$ ）^{37)、39)}

（*in vitro*）。一方、OCT1（ K_i : $154\mu\text{mol/L}$ ）、OCT2（ IC_{50} : $146\mu\text{mol/L}$ ）及び MATE1（ IC_{50} : $19.24\mu\text{mol/L}$ ）に対し阻害作用を示したが³⁹⁾（*in vitro*）、臨床上問題となる薬物相互作用がみられる可能性は低いと考えられた。メトホルミンとの臨床相互作用試験では、イメグリミンはメトホルミンの薬物動態に影響を与えなかった。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1)腎機能障害者

腎機能障害の程度の異なる被験者（eGFR の測定値に基づいて分類）における本剤単回経口投与時の薬物動態を、腎機能が正常な被験者（eGFR 90mL/min/1.73m²以上）に本剤 1000mg 単回経口投与時と比較検討した結果は以下のとおりであった⁴⁰⁾。

腎機能 (eGFR (mL/min/1.73m ²))	投与量 (mg)	例数	C _{max}	AUC _{0-last}
			幾何平均値の比 [90%信頼区間]	幾何平均値の比 [90%信頼区間]
軽度 (60 ≤ eGFR < 90)	1000	6	1.42 [1.05, 1.91]	1.49 [1.03, 2.17]
中等度 (30 ≤ eGFR < 60)	1000	6	1.52 [1.13, 2.05]	1.81 [1.25, 2.63]
重度 (15 ≤ eGFR < 30)	500 ^{注)}	6	1.50 [1.11, 2.02]	2.49 [1.71, 3.61]

腎機能障害の程度の異なる被験者（CL_{cr}（クレアチニンクリアランス）の測定値に基づいて分類）における本剤 1 回 500mg^{注)} 1 日 2 回反復経口投与時の薬物動態を、腎機能が正常な被験者（CL_{cr} 80mL/min 超）に本剤 1 回 500mg 1 日 2 回反復経口投与時と比較検討した結果は以下のとおりであった⁴¹⁾（外国人データ）。

腎機能 (CL _{cr} ^{※1})	例数	C _{max}	AUC _τ
		幾何平均値の比 [90%信頼区間]	幾何平均値の比 [90%信頼区間]
軽度 (50 ≤ CL _{cr} ≤ 80)	4	1.28 [1.03, 1.59]	1.50 [1.16, 1.94]
中等度 (30 ≤ CL _{cr} < 50)	6	1.95 [1.61, 2.35]	2.32 [1.85, 2.92]
重度 (CL _{cr} < 30)	5	2.86 [2.08, 3.94]	3.56 [2.51, 5.06]

腎機能が正常な被験者は、腎機能障害程度別の被験者背景を考慮された上で組み入れられ、軽度及び中等度の腎機能障害者では 8 例の腎機能が正常な被験者、重度腎機能障害者では、軽度及び中等度の腎機能障害者と比較した 8 例とは別の 6 例の腎機能が正常な被験者と比較された。

※1：クレアチニンクリアランス（mL/min）

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはイメグリミン塩酸塩として 1 回 1000mg を 1 日 2 回朝、夕に経口投与する。」である。

(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⁴²⁾（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)
V _z /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、V_z/F：最終相の見かけの分布容積、MRT：平均滞留時間

(3)高齢者

2型糖尿病患者を対象とした国内後期第2相試験及び第3相試験で、本剤1回1000mgを1日2回反復経口投与した被験者の定常状態のAUC (AUC_{24,ss}) をポピュレーションPK解析で推定したところ、65歳以上の高齢者のAUC_{24,ss}は65歳未満の1.28倍であり、75歳以上では65歳未満の1.53倍であった⁴³⁾。

パラメータ	65歳未満	65歳以上	75歳未満	75歳以上
N	604	369	929	44
体重(kg)	75.2 (14.3)	62.9 (9.86)	71.0 (14.1)	59.9 (9.57)
eGFR(mL/min/1.73m ²)	80.1 (14.2)	72.6 (11.6)	77.7 (13.7)	68.5 (11.3)
AUC _{24,ss} (µg·h/mL)	25.5 (6.83)	32.6 (7.26)	27.7 (7.39)	38.9 (8.65)

平均値 (標準偏差)

AUCはフリー体濃度として示した。

イメグリミン (フリー体) ÷ 0.81 = イメグリミン塩酸塩

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須である。〕
- 2.3 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕

（解説）

- 2.1：本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、過敏症を起こす可能性があることから設定した。
- 2.2：これらの病態に対しては、輸液による脱水の補正と経静脈的なインスリンの速やかな投与による高血糖の是正が必要であるため設定した。
- 2.3：これらの患者は、糖代謝異常の状態にあるため、インスリンによる血糖管理が望まれることから設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

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〕
- 8.2 本剤の使用にあたっては、患者に対し、低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。〔9.1.1、11.1.1 参照〕
- 8.3 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。〔11.1.1 参照〕
- 8.4 投与する場合には、血糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3ヵ月間投与して効果が不十分な場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。
- 8.5 本剤とビッ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こと、また、両剤を併用した場合、他の糖尿病用薬との併用療法と比較して消化器症状が多く認められたことから、併用薬剤の選択の際には留意すること。〔10.2、17.1.3 参照〕

（解説）

- 8.1：本剤は主に腎臓で排泄される。腎機能障害を有する場合、本剤の排泄が遅延し、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、腎機能を定期的に検査することが望ましいと考え設定した。
- 8.2：低血糖発現時の基本的な注意事項として、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明するよう設定した。
- 8.3：本剤の投与により低血糖症状が起こるおそれがあるため、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与する際は注意するよう設定した。
- 8.4：本剤投与中は、血糖値を定期的に検査するなど経過を十分観察の上、一定期間使用しても十分な効果が得られない場合、より適切な他の治療法への変更を考慮することが望ましいため設定した。
- 8.5：本剤とビッ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。また、本剤とビッグアナイド系薬剤を併用した場合、他の糖尿病用薬との併用療法と比較して消化器症状が多く認められたことから、併用薬剤の選択に当たり留意すべきであると考え設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態

- ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
- ・栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
- ・激しい筋肉運動
- ・過度のアルコール摂取者

[8.2、11.1.1 参照]

(解説)

これらの患者又は状態に本剤を投与すると、低血糖を起こすおそれがあることから設定した。

- 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者では、コルチゾールの分泌不足による低血糖増悪のおそれがある。
- 2) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態では、食物の吸収不良により低血糖を起こすおそれがある。
- 3) 激しい筋肉運動による筋肉での糖利用が肝臓からの糖放出を上回ると血糖値が低下し、特に空腹時には低血糖を起こすおそれがある。
- 4) アルコールは肝臓での糖新生を抑制する作用があり、長時間空腹の状態でアルコールを摂取すると、肝臓のグリコーゲンの減少に加え、糖新生が抑制されることから、低血糖を起こすおそれがある。また、アルコールによる酩酊状態と低血糖症状は類似しているため、注意が必要である。

(2) 腎機能障害患者

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]

(解説)

腎機能障害のある患者では腎臓からの排泄が遅延し、腎機能の程度により本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。eGFR が 45mL/min/1.73m² 未満の腎機能障害のある 2 型糖尿病患者（透析患者を含む）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、十分な安全性データがないことから、当該患者集団への投与は慎重に判断する必要があるため、投与は推奨されなかった。

(3) 肝機能障害患者

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]

(解説)

肝機能障害のある患者では本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。海外で実施した臨床試験で、本剤を中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害患者に投与したとき、肝機能が正常な被験者に投与したときと比較して、本剤の C_{max} 及び AUC_{0-last} がそれぞれ約 1.3 倍及び約 1.5 倍増加した。重度の肝機能障害のある患者は、本剤の臨床試験で除外されており、安全性が確立されていないため、慎重に投与する必要があることから設定した。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与せず、インスリン製剤を使用すること。動物実験（ラット）で胎児への移行が認められている³¹⁾。また、胎児の器官形成期に本剤を投与した動物実験では、ラットに1500mg/kg/日（臨床での最大投与量2000mg/日の約17倍の曝露量に相当）を経口投与した場合に、生存胎児体重の低値及び骨化遅延が認められている⁴⁴⁾。ウサギに200mg/kg/日（臨床での最大投与量2000mg/日の約1.4倍の曝露量に相当）を経口投与した場合に、全胚吸収、生存胎児数の低値傾向を伴う着床後死亡率の上昇傾向及び生存胎児体重の低値傾向が認められている⁴⁵⁾。

（解説）

非臨床試験成績からヒトでの影響が懸念されており、妊婦の治療上の有益性を考慮すると、投与すべきではない。糖尿病合併妊娠の管理にはインスリンによる治療が推奨されているため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与せず、インスリン製剤を使用することとした。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている³²⁾。

（解説）

動物実験で乳汁中への移行が認められているが、薬理作用や曝露量等からはヒトで哺乳中の児における影響が不明であることから、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について」（平成31年1月17日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡）No.38に基づき設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性が確立されていない。

(8) 高齢者

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。

（解説）

高齢者に対する一般的な注意事項として設定した。

7. 相互作用

本剤は主に腎臓から未変化体として排泄される。 [16.5 参照]

（解説）

本剤の主な消失経路を記載した。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 インスリン製剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進薬 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4 阻害剤 GLP-1 受容体作動薬 SGLT2 阻害剤 等 [11.1.1 参照]	低血糖の発現に注意すること。 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する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、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の減量を検討すること。	血糖降下作用が増強されるおそれがある。
ビグアナイド系薬剤 [8.5、11.1.1 参照]	低血糖及び消化器症状の発現に注意すること。	低血糖については、血糖降下作用が増強されるおそれがある。消化器症状については、特に併用初期に多く発現する傾向が認められている。
血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 等 [11.1.1 参照]	血糖値、その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が増強されるおそれがある。
血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン 等	血糖値、その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱されるおそれがある。

(解説)

糖尿病用薬：

本剤は血糖降下作用を有し、糖尿病用薬との併用により、血糖降下作用が増強され、低血糖の発現リスクが高くなる可能性があるため設定した。

ビグアナイド系薬剤：

本剤は血糖降下作用を有し、ビグアナイド系薬剤との併用により、血糖降下作用が増強され、低血糖の発現リスクが高くなる可能性がある。また、承認時までの臨床試験において、本剤とビグアナイド系薬剤との併用初期に消化器症状が多く発現する傾向が認められたことから設定した。

血糖降下作用を増強する薬剤：

本剤は血糖降下作用を有し、血糖降下作用を増強する薬剤との併用により、低血糖が発現しやすくなるおそれがあるため設定した。

血糖降下作用を減弱する薬剤：

本剤は血糖降下作用を有するため、血糖降下作用を減弱する薬剤との併用により、血糖コントロール不良になるおそれがあることから設定した。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

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。低血糖症状（初期症状：脱力感、高度の空腹感、発汗等）が認められた場合には糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。[8.2、8.3、9.1.1、10.2 参照]

(1) 重大な副作用と初期症状

（解説）

本剤の臨床試験の結果、単独療法では、プラセボ群と比較して本剤群で低血糖の発現割合の明らかな上昇は認められなかったものの、他の血糖降下薬との併用療法では、特にインスリン製剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進薬を併用した群で、低血糖の発現割合が高い傾向が認められた。臨床試験では、単独療法、併用療法ともに重篤な低血糖の発現は認められていないものの、一般に血糖降下薬ではその薬理作用から低血糖の発現が想定され、発現した場合には重大な転帰に至るおそれがある。更に、低血糖は2型糖尿病治療において厳格な管理が必要な事象であり、既承認の他の血糖降下薬の添付文書では、低血糖が重大な副作用の項に記載されていることを踏まえ設定した。低血糖症状の早期発見と重篤化防止のため、初期症状と具体的な処置方法を記載した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1～5%未満	1%未満
感染症及び寄生虫症		膀胱炎
代謝及び栄養障害		食欲減退
眼障害		糖尿病網膜症、糖尿病性網膜浮腫・黄斑浮腫
胃腸障害	悪心、下痢、便秘	嘔吐、腹部不快感、消化不良、上腹部痛、軟便、腹部膨満、胃食道逆流性疾患
臨床検査		血中乳酸増加、リパーゼ増加、体重減少

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

ツイミーグ錠臨床試験[※]における副作用発現状況一覧【MedDRA 集計】

安全性評価対象例数	1103
副作用発現例数	168
副作用発現頻度	15.2%

副作用の種類※	発現例数	頻度 %
感染症および寄生虫症	4	0.4
膀胱炎	2	0.2
帯状疱疹	1	0.1
膿痂疹	1	0.1
急性中耳炎	1	0.1
血液およびリンパ系障害	1	0.1
貧血	1	0.1
代謝および栄養障害	84	7.6
低血糖	74	6.7
食欲減退	9	0.8
高血糖	1	0.1
精神障害	1	0.1
不眠症	1	0.1
神経系障害	2	0.2
糖尿病性ニューロパチー	1	0.1
異常感覚	1	0.1
眼障害	7	0.6
糖尿病網膜症	4	0.4
糖尿病性網膜浮腫	1	0.1
緑内障	1	0.1
黄斑浮腫	1	0.1
心臓障害	2	0.2
心房細動	1	0.1
動悸	1	0.1
上室性期外収縮	1	0.1
胃腸障害	71	6.4
悪心	23	2.1
下痢	21	1.9
便秘	14	1.3
嘔吐	10	0.9
腹部不快感	8	0.7
上腹部痛	3	0.3
消化不良	3	0.3
軟便	3	0.3
腹部膨満	2	0.2
胃食道逆流性疾患	2	0.2
慢性胃炎	1	0.1
大腸炎	1	0.1
潰瘍性大腸炎	1	0.1
心窩部不快感	1	0.1
胃炎	1	0.1

副作用の種類※	発現例数	頻度 %
肝胆道系障害	1	0.1
過形成性胆嚢症	1	0.1
皮膚および皮下組織障害	2	0.2
薬疹	1	0.1
蕁麻疹	1	0.1
筋骨格系および結合組織障害	1	0.1
椎間板突出	1	0.1
生殖系および乳房障害	1	0.1
勃起不全	1	0.1
一般・全身障害および投与部位の状態	2	0.2
早期満腹	1	0.1
倦怠感	1	0.1
臨床検査	9	0.8
血中乳酸増加	2	0.2
リパーゼ増加	2	0.2
体重減少	2	0.2
アミラーゼ増加	1	0.1
心電図再分極異常	1	0.1
肝機能検査値上昇	1	0.1
血小板数減少	1	0.1
尿中アルブミン/クレアチニン比増加	1	0.1

※国内後期第2相試験 (PXL008-014)、国内第3相試験 (PXL008-018、PXL008-019、PXL008-020)

※ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) 日本語版 Ver. 20.1 の器官別大分類 SOC (太字) 及び基本語 PT で集計

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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。

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。

(解説)

ビグアナイド系薬剤において、乳酸アシドーシスが報告されており、多くは予後が不良である。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り、本剤でも乳酸アシドーシスに留意するため、ビグアナイド系薬剤の添付文書を参考に乳酸アシドーシスのリスク因子について記載した。

なお、本剤においては、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、また承認時までの臨床試験でも乳酸アシドーシスの発現は認められていない。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響

ラットにイメグリミンの 150、500 及び 1500mg/kg を単回経口投与し、フォトビームを利用した自発運動測定装置を用いて、投与後 30 分の時点から 1 時間にわたり自発運動量を測定したところ、イメグリミンは自発運動量に対する影響を及ぼさなかった。

2) 心血管系に及ぼす影響

① hERG 電流に及ぼす影響

hERG チャネルを安定発現させた HEK293 細胞を用い、hERG テール電流をホールセルパッチクランプ法で測定した。イメグリミンは 50、150 及び 500 μ mol/L の濃度で、hERG テール電流をそれぞれ 8.1～12.3%、2.7～10.7% 及び 4.6～15.2% 抑制したが、いずれの濃度でも媒体群と比較して同程度の抑制率であった。

② 覚醒イヌにおける心血管に及ぼす影響

ビーグル犬にイメグリミン 20、100 及び 500mg/kg を単回漸増経口投与し、投与前並びに投与後 2、4、6 及び 24 時間に血圧（収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧）、心拍数及び心電図パラメータ（PQ 間隔、QRS 幅、QT 間隔及び Van de Water の補正式による QTc）を測定した。500mg/kg を投与した 6 例中 3 例で軽微な心拍数減少（最大 37% 減）が認められたが、心電図パラメータ及び血圧に、被験物質投与に関連した影響は認められなかった。

3) 呼吸器系に及ぼす影響

ラットにイメグリミン 150、500 及び 1500mg/kg を単回経口投与し、投与 30 分前から投与後 4 時間までホールボディプレチスモグラフィ法を用いて呼吸機能を測定した。イメグリミンは溶媒対照群と比較して、いずれの投与量でも、吸気時間、呼気時間、休止時間、最大吸気流量、最大呼気流量、1 回換気量、呼吸数、pause 及び enhanced pause に有意な影響を及ぼさなかった。

4) 乳酸アシドーシス

① 重度急性腎不全ラットにおける乳酸アシドーシス惹起に及ぼす影響

ゲンタマイシンで誘発した重度急性腎不全ラットに、イメグリミン又はメトホルミンを 8mL/h/kg（投与量は各化合物 25、50、75 及び 100mg/kg/h）にて 180 分間静脈内持続投与し、血中グルコース濃度、血中乳酸濃度、血中 H⁺濃度、血中 HCO₃⁻濃度、血中酸素分圧、血中二酸化炭素分圧及び血中ヘモグロビン濃度を測定した。

その結果、イメグリミン投与群では、死亡は認められなかった。血中乳酸濃度、血中グルコース濃度、血中 HCO₃⁻濃度及び血中 H⁺濃度に有意な影響は認められず、乳酸アシドーシスの惹起は示唆されなかった。

一方、メトホルミン投与群では、50mg/kg/h 以上の群で用量依存的な死亡数の増加が認められ、100mg/kg/h 群では全例が死亡した。用量依存的な血中乳酸濃度及び血中 H⁺濃度の上昇並びに血中グルコース濃度及び血中 HCO₃⁻濃度の低下が認められ、50mg/kg/h 以上の群で認められた死亡は乳酸アシドーシスに伴う死亡と考えられた。

② mGPDH 活性に及ぼす影響

ラット肝臓由来の mGPDH 活性を測定したところ、メトホルミンは mGPDH 活性を濃度依存的に抑制し、250 μ mol/L で mGPDH 活性を 47% 有意に抑制した。一方、イメグリミンは 250 μ mol/L まで mGPDH 活性を抑制しなかった。

(3) その他の薬理試験

125 種類の受容体若しくは酵素に対する *in vitro* 結合試験及び活性阻害試験で、イメグリミンは 1 μ mol/L でいずれの受容体若しくは酵素に対しても明確な作用を示さなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

ラット及びマウスを用いて経口投与及び静脈内投与にて実施した。その結果、概略の致死量は、ラットの経口投与で 3000 及び 4000mg/kg、マウスの経口投与で 4000mg/kg であり、ラットの静脈内投与で 150 及び 200mg/kg、マウスの静脈内投与で 100~200mg/kg であった。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット

最長 26 週間にわたって 250mg/kg/日の経口投与に忍容性を示した。300mg/kg/日では、13 週間の反復経口投与で、肝臓逸脱酵素と血漿中乳酸値が高値を示した。主な病理組織学的所見は 300mg/kg/日で腸間膜リンパ節、甲状腺及び副腎に認められ、いずれも過量投与によるストレス又は代謝活性化に起因した軽微な変化であり、毒性学的意義はないと考えられた。

がん原性試験の用量設定を目的として実施した 13 週間の反復投与試験で病理組織学的変化として、500mg/kg/日以上群の雌雄で腎臓の好塩基性尿細管、たん白円柱、又は皮質尿細管の拡張の発生例数の増加、1000mg/kg/日以上群の雌雄で副腎の束状帯の肥大、2000mg/kg/日群の雌雄で小腸のび慢性粘膜肥大、2000mg/kg/日群の雌で甲状腺の濾胞上皮のび慢性肥大及び腔の粘膜の発情休止期の発生例数の増加が認められた。

2) イヌ

最大 52 週間で 300mg/kg/日まで明らかな毒性兆候は認められなかった。500mg/kg/日では、消化管症状、流涎、縮腫、羞明及び瞬膜の突出、並びに体重及び摂餌量の減少が認められた。より高用量では、血糖の顕著な減少及び乳酸値の増加が認められ、機序検討試験では、いずれも 50% グルコース及び 0.9% 塩化ナトリウム溶液の静脈内投与後に完全な回復性が示された。

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)、マウスリンフォーマ Tk (チミジンキナーゼ) 試験、ラットを用いた小核試験の結果、イメグリミンは遺伝子突然変異を誘発する作用又は染色体異常誘発性を示さなかった。

(4) がん原性試験

ラットを用いた 104 週間反復経口投与がん原性試験では、500mg/kg/日の用量までイメグリミン投与に起因した発がんは認められなかった。

Tg-rasH2 マウスを用いた 26 週間反復経口投与がん原性試験では、1500mg/kg/日の用量までイメグリミン投与に起因した発がんは認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

1) ラットにおける受胎能及び初期胚発生に関する試験

雄親動物は 1000mg/kg/日の用量まで、雌親動物は 1500mg/kg/日の用量まで初期胚発生を含む生殖能への影響は認められなかった。

2) ラットにおける胚・胎児発生に関する試験

母動物では 1500mg/kg/日のみに体重増加抑制などの毒性がみられたものの、胎児では 150mg/kg/日以上で体重の低値又は低値傾向及び舌骨の骨化遅延やその他の骨化に軽微な遅延が認められた。これらの骨化遅延は胎児体重の低値又は低値傾向に起因した変化と考えられるものの、その変化は 500 及び 1500mg/kg/日で用量相関性は認められなかった。このため、500mg/kg/日以下の用量で追加試験を実施したが、いずれの投与用量においても胎児体重や舌骨を含む骨化に影響は認められなかった。なお、1500mg/kg/日まで胚・胎児致死作用及び催奇形性は認められなかった。

3) ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験

体重減少などの母動物毒性が認められた 200mg/kg/日で全胚吸収、生存胎児数の低値傾向を伴う着床後死亡率の上昇傾向及び生存胎児体重 (平均値及び雄胎児) の低値傾向がみられたが、催奇形性はみられなかった。

4) ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験

1000mg/kg/日まで母動物の生殖並びに出生児の成長及び発達に対する影響は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

1) ウサギにおける皮膚一次刺激性試験

0.5g のイメグリミンを注射用水と混合して粘着布に広げ、雌 NZW ウサギ 3 例 (Ctrl:KBL、投与開始時 13~31 週齢) の剃毛した背部正常皮膚に 4 時間単回貼付し、その皮膚刺激性を評価した。動物を 8 日間観察し、皮膚反応の観察、一般状態観察及び体重測定を実施した。粘着布の除去後 1、24、48 及び 72 時間に皮膚反応を観察してスコア化した。

いずれの動物においてもイメグリミン投与に関連した死亡並びに一般状態及び体重に異常は認められず、皮膚の異常を示した動物もいなかった。

2) ウサギにおける眼一次刺激性試験

0.1g のイメグリミンを雌 NZW ウサギ 3 例 (Ctrl:KBL、投与開始時 15~32 週齢) の左眼の結膜嚢に適用し、その眼刺激性を評価した。動物を 8 日間観察し、眼反応の観察、一般状態観察及び体重測定を実施した。適用後 1、24、48 及び 72 時間に眼反応を観察してスコア化した。

いずれの動物においてもイメグリミン投与に関連した死亡並びに一般状態及び体重に異常は認められなかった。投与 3 日目まで結膜発赤 (スコア 1) 及び結膜水腫 (スコア 1) が全例で認められ、うち 1 例では眼脂 (スコア 1) と瞬膜の腫脹が認められ、投与 4 日以降では症状は消失した。

(7) その他の特殊毒性

抗原性試験

マウスを用いた局所リンパ節試験の結果から、イメグリミンは皮膚感作を誘発しないことが示された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ツイミーグ錠 500mg 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：イメグリミン塩酸塩

2. 有効期間

有効期間：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：ジャディアンズ、シュアポスト、ジャヌビア、メトグルコ、セイブル、アクトス、アマリール 等

7. 国際誕生年月日

2021年6月23日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ツイミーグ錠 500mg	2021年6月23日	30300AMX00280	2021年8月12日	2021年9月16日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

再審査期間：8年 2021年6月23日～2029年6月22日

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ツイミーグ錠500mg	3969026F1027	3969026F1027	128699101	622869901

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：国内後期第2相試験（2021年6月23日承認、CTD2.7.6.18）
- 2) 社内資料：国内第3相試験（単独療法）（2021年6月23日承認、CTD2.7.6.19）
- 3) 社内資料：国内第3相試験（インスリン併用療法）（2021年6月23日承認、CTD2.7.6.20）
- 4) 社内資料：国内第3相長期試験（単独及び併用療法）（2021年6月23日承認、CTD2.7.6.24）
- 5) 社内資料：GKラット由来睪島を用いたインスリン分泌試験（2021年6月23日承認、CTD2.6.2.3.1）
- 6) Hallakou-Bozoc S et al.: PLoS One. 2021; 16(2): e0241651(PMID: 33606677)
- 7) 社内資料：β細胞障害に対するイメグリミンの作用（2021年6月23日承認、CTD2.6.2.3.7）
- 8) 社内資料：HFHS食負荷マウスの肝臓に対するイメグリミンの影響（2021年6月23日承認、CTD2.6.2.3.8）
- 9) 社内資料：HFHS食負荷マウスの筋肉に対するイメグリミンの影響（2021年6月23日承認、CTD2.6.2.3.9）
- 10) 社内資料：糖尿病モデル動物での血糖降下作用（2021年6月23日承認、CTD2.6.2.2.1）
- 11) 社内資料：海外グルコースクランプ試験（2021年6月23日承認、CTD2.7.6.14）
- 12) 社内資料：海外OGTT試験（2021年6月23日承認、CTD2.7.6.15）
- 13) 社内資料：STZ誘発糖尿病モデルラットを用いたOGTT（2021年6月23日承認、CTD2.6.2.2.2.1）
- 14) 社内資料：GKラットを用いたOGTT（2021年6月23日承認、CTD2.6.2.2.2.2）
- 15) 社内資料：HF食負荷ラットを用いたIPGTT（2021年6月23日承認、CTD2.6.2.2.2.3）
- 16) 社内資料：Wistarラットを用いたグルコースクランプ試験（2021年6月23日承認、CTD2.6.2.2.2.4）
- 17) 社内資料：N0-STZ誘発糖尿病モデルラットを用いたグルコースクランプ試験（2021年6月23日承認、CTD2.6.2.2.2.5）
- 18) 社内資料：STZ誘発糖尿病モデルラットを用いた euglycemic hyperinsulinemic clamp 試験（2021年6月23日承認、CTD2.6.2.2.3.1）
- 19) Vial G et al.: Diabetes 2015; 64(6): 2254–2264 (PMID: 25552598)
- 20) 社内資料：Wistarラット由来初代培養肝細胞での肝糖新生試験（2021年6月23日承認、CTD2.6.2.2.3.3）
- 21) Fouqueray P et al.: J Diabetes Metab 2011; 2(4):1000126
- 22) 社内資料：H-2Kb 筋肉細胞株でのグルコース取り込み試験（2021年6月23日承認、CTD2.6.2.2.3.5）
- 23) 社内資料：日本人単回及び反復投与試験（2021年6月23日承認、CTD2.7.2.2.2.1.1）
- 24) 社内資料：国内後期第2相試験及び第3相試験での2型糖尿病患者の推定AUC（2021年6月23日承認、CTD2.7.2.3.3.2）
- 25) 社内資料：国内食事の影響検討試験（2021年6月23日承認、CTD2.7.2.2.2.4.1.1）
- 26) 社内資料：海外DDI試験（シタグリブチン）（2021年6月23日承認、CTD2.7.2.2.2.4.3.1）
- 27) 社内資料：海外DDI試験（メトホルミン）（2021年6月23日承認、CTD2.7.2.2.2.4.2.1）
- 28) 社内資料：海外DDI試験（シメチジン）（2021年6月23日承認、CTD2.7.2.2.2.4.2.2）
- 29) 社内資料：ポピュレーションPK解析を用いた薬物相互作用の検討（2021年6月23日承認、CTD2.7.2.3.5.2.4.2）
- 30) 社内資料：海外マスバランスPK試験（2021年6月23日承認、CTD2.7.2.2.2.1.3）
- 31) 社内資料：ラット胎盤通過性に関する試験（2021年6月23日承認、CTD2.6.4.4.1.3）
- 32) 社内資料：ラット乳汁排泄に関する試験（2021年6月23日承認、CTD2.6.4.6.4）
- 33) 社内資料：たん白結合に関する試験（2021年6月23日承認、CTD2.6.4.4.2）
- 34) 社内資料：CYP阻害に関する試験（2021年6月23日承認、CTD2.6.4.5.5）
- 35) 社内資料：CYP誘導に関する試験（2021年6月23日承認、CTD2.6.4.5.4）
- 36) 社内資料：In vitro 及び in vivo 代謝物の検討（2021年6月23日承認、CTD2.7.2.2.1.2）
- 37) 社内資料：Caco-2細胞を用いた経細胞輸送に関する試験（2021年6月23日承認、CTD2.6.4.7.1）
- 38) 社内資料：トランスポーター基質に関する試験（2021年6月23日承認、CTD2.6.4.7.2）
- 39) 社内資料：トランスポーター阻害に関する試験（2021年6月23日承認、CTD2.6.4.7.3）
- 40) 社内資料：国内腎機能障害者PK試験（2021年6月23日承認、CTD2.7.2.2.2.3.1）
- 41) 社内資料：海外腎機能障害者PK試験（2021年6月23日承認、CTD2.7.2.2.2.3.3）
- 42) 社内資料：海外肝機能障害者PK試験（2021年6月23日承認、CTD2.7.2.2.2.3.2）
- 43) 社内資料：高齢者での薬物動態（2021年6月23日承認、CTD2.7.2.3.4.3）
- 44) 社内資料：ラットにおける胚・胎児発生に関する試験（2021年6月23日承認、CTD2.6.6.6.2.1）
- 45) 社内資料：ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（2021年6月23日承認、CTD2.6.6.6.2.3）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では発売されていない。(2022年10月時点)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

個別に照会すること

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること

2. その他の関連資料

該当資料なし



製造販売元
住友ファーマ株式会社
〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉
くすり情報センター
TEL 0120-034-389
受付時間／月～金 9:00～17:30(祝・祭日を除く)
<https://sumitomo-pharma.jp/>