＊2025年4月改訂(第5版)
2022年9月改訂(第4版)

日本標準商品分類番号
873969

承認番号	30300AMX00280
販売開始	2021年9月

糖尿病用剤

イメグリミン塩酸塩錠

処方箋医薬品注)

ツイミーグ®錠500mg
TWYMEEG® Tablets

貯法：室温保存
有効期間：3年
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

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 重症ケトーシス、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。］

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

2型糖尿病

＊5. 効能又は効果に関連する注意

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。

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。

＊7. 用法及び用量に関連する注意

腎機能障害のある患者では、排泄の遅延により本剤の血中濃度が上昇するため、以下の点に注意すること。［8.1、9.2.1、9.2.2、16.6.1参照］

・eGFRが10mL/min/1.73m²以上45mL/min/1.73m²未満の患者では、下表のとおりに投与量及び投与間隔を調節すること。

eGFR (mL/min/1.73m²)	投与方法
15≦eGFR＜45	1回500mg、1日2回朝夕
10≦eGFR＜15	1回500mg、1日1回

・特に、eGFRが10mL/min/1.73m²以上15mL/min/1.73m²未満の患者には、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こと。投与中は患者の状態に十分に注意し、腎機能のさらなる悪化等が認められた場合には投与の中止を検討すること。

・eGFRが10mL/min/1.73m²未満の患者(透析患者を含む)への投与は推奨されない。

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ため、腎機能を定期的に検査することが望ましい。特に、eGFRが15mL/min/1.73m²未満の患者では、腎機能を頻回に検査するとともに、慎重に経過を観察すること。［7.、9.2.1、9.2.2、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］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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］

9.2 腎機能障害患者

＊9.2.1 eGFRが10mL/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。[7.、8.1参照]

＊9.2.2 eGFRが10mL/min/1.73m²以上45mL/min/1.73m²未満の腎機能障害患者

腎機能障害の程度に応じて投与量及び投与間隔を調節すること。特に、eGFRが10mL/min/1.73m²以上15mL/min/1.73m²未満の患者には、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こと。本剤の血中濃度が上昇する。[7.、8.1、16.6.1参照]

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]

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[1]。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[2]。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[3]。

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[4]。

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。

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。

10. 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]

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。

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]

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

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。

15. その他の注意

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。

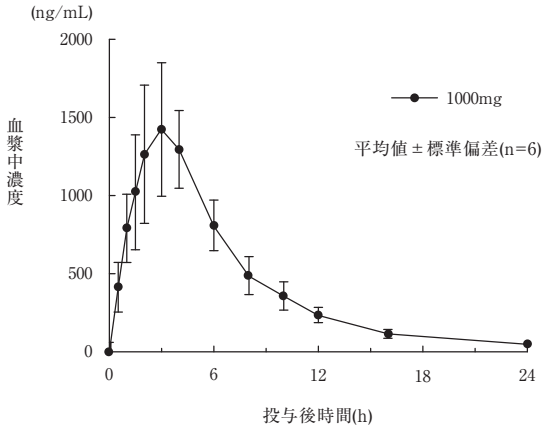
本剤において、ラットを用いた非臨床試験では血中乳酸濃度への明らかな影響は認められておらず、臨床試験では乳酸アシドーシスの発現は認められていないが、本剤とビグアナイド系薬剤は作用機序の一部が共通している可能性がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 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[5]。



投与量	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24}$ (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)
イメグリミン塩酸塩としての値

16.1.2 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$AUC_{0\text{-}12}$の蓄積比はそれぞれ1.43倍及び1.57倍であった[5]。

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イメグリミン塩酸塩の曝露量($AUC_{0\text{-}24,ss}$)は35.9 μg・h/mL(幾何平均値)と推定された[6]。

16.2 吸収

16.2.1 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[7]。

投与時期	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}48}$ (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)
イメグリミン塩酸塩としての値

16.3 分布

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[8](*in vitro*)。

16.4 代謝

健康成人男性6例に、^{14}C標識イメグリミン塩酸塩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[9](外国人データ)。

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 μmol/L)[10]、120 μmol/Lまでの濃度ではCYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4/5を誘導しなかった[11](*in vitro*)。

16.5 排泄

健康成人男性6例に、^{14}C標識イメグリミン塩酸塩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[12](外国人データ)。

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[13),14](*in vitro*)。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 μmol/L)[13),15](*in vitro*)。一方、OCT1(K_i：154 μmol/L)、OCT2(IC_{50}：146 μmol/L)及びMATE1(IC_{50}：19.24 μmol/L)に対し阻害作用を示したが[15](*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。[10.、16.7.1-16.7.4参照]

16.6 特定の背景を有する患者

＊16.6.1 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[16]。

腎機能(eGFR) (mL/min/1.73m²)	投与量 (mg)	例数	C_{max} 幾何平均値の比［90%信頼区間］	$AUC_{0\text{-}last}$ 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	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500mg1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[注)]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[17](外国人データ)。

腎機能 (CL_{cr}※1)	例数	C_{max} 幾何平均値の比［90%信頼区間］	AUC_{τ} 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)

本剤を投与した806例から得られた血漿中薬物濃度に基づくポピュレーションPK解析の結果、国内製造販売後臨床試験に組み入れられた腎機能障害を伴う2型糖尿病患者での薬物動態パラメータは以下のとおり推定された[18]。

腎機能(eGFR) (mL/min/1.73m²)	投与量及び投与方法	例数	$AUC_{0\text{-}24,ss}$※1 (μg・h/mL)
30≦eGFR＜45	1回500mgを1日2回	33	35.7(26.0)
15≦eGFR＜30	1回500mgを1日2回	20	48.8(33.5)
10≦eGFR＜15	1回500mgを1日1回	2※2	22.3、32.7

幾何平均値(%幾何CV)、2例以下の場合は個別値
イメグリミン塩酸塩としての値
※1：国内第3相試験(単独療法)に組み入れられた2型糖尿病患者に本剤1000mgを1日2回投与したときのAUCの推定値は16.1.2項に記載。
※2：2例の推定AUC算出に利用した初回血漿中薬物濃度測定時のeGFRはそれぞれ11.5及び13.7mL/min/1.73m²であった。

透析患者(腹膜透析を含む)を対象とした臨床試験は実施していない。また、透析(血液透析、腹膜透析又は血液濾過)による本剤の除去に関するデータはない。[7.、8.1、9.2.2参照]

16.6.2 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$AUC_{0\text{-}last}$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[19](外国人データ)。[9.3参照]

16.6.3 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歳未満と比較して1.28倍であった[20]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 シタグリプチン

健康成人男性16例に本剤1回1500mg[注)]を1日2回とシタグリプチン1回100mgを1日1回6日間併用投与したとき、シタグリプチンの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[21] (外国人データ)。［16.5参照］

16.7.2 メトホルミン

健康成人男性15例に本剤1回1500mg[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[22] (外国人データ)。［16.5参照］

16.7.3 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$AUC_{0\text{-}last}$及びC_{max}は単独投与時の1.27倍及び1.34倍であった[23] (外国人データ)。［16.5参照］

16.7.4 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)[24]。［16.5参照］

※) 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：シタグリプチン、ビルダグリプチン、リナグリプチン、テネリグリプチン
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) 本剤の承認用法・用量は1回1000mgを1日2回投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内後期第2相試験

2型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2型糖尿病患者を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施した。他の経口血糖降下薬で治療中の患者はスクリーニング時に経口血糖降下薬の投与が中止され、ウォッシュアウト期間後に、本剤1回500mg[注1)]、1000mg、1500mg[注1)]又はプラセボを1日2回24週間経口投与した結果、下表のとおりいずれの用量群でもHbA1cがプラセボ群と比較して有意に低下した。

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%(4/75例)、腹部不快感5.3%(4/75例)、下痢4.0%(3/75例)、嘔吐2.7%(2/75例)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、以下同様)は、500mg群で1.3%(1/75例)、1000mg群で1.4%(1/74例)、1500mg群で5.3%(4/75例)、プラセボ群で1.3%(1/75例)に認められたが、重度の低血糖[注2)]は認められなかった[25]。

17.1.2 国内第3相試験(単独療法)

食事・運動療法以外の2型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2型糖尿病患者を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施した。他の経口血糖降下薬で治療中の患者はスクリーニング時に経口血糖降下薬の投与が中止され、ウォッシュアウト期間後に、本剤1回1000mg又はプラセボを1日2回24週間経口投与した結果、下表のとおりHbA1cがプラセボ群と比較して本剤群で有意に低下した。

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	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

※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2)]は認められなかった[26]。

17.1.3 国内第3相長期試験(単独及び併用療法)

12週間以上の食事・運動療法又はそれに加え血糖降下薬の単独療法で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、非盲検試験を実施した。本剤の単独療法又は他の血糖降下薬1剤に本剤を追加する併用療法で本剤1回1000mgを1日2回52週間経口投与した結果、下表のとおりいずれの投与群も投与前と比較してHbA1cが低下し52週にわたって安定した血糖コントロールが維持された。

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］

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2]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[27]。［8.5参照］

17.1.4 国内第3相試験(インスリン併用療法)

インスリン治療(単独療法又はインスリンと経口血糖降下薬1剤の併用療法)で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施した。インスリン製剤(基礎インスリン、混合型/配合溶解インスリンのいずれか単独で使用、1日投与量は8単位以上40単位以下)と併用して本剤1回1000mg又はプラセボを1日2回16週間経口投与した結果、下表のとおり投与16週時のHbA1cはプラセボ群と比較して本剤群で有意に低下した。

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］

また、16週間の二重盲検期に本剤群であった被験者に非盲検期で本剤を36週間(計52週間)継続投与した結果、投与52週時点の投与前からのHbA1cの変化量(最小二乗平均±標準誤差)は-0.64±0.09%であった。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。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2]は認められなかった[28]。

注1) 本剤の承認用法・用量は1回1000mgを1日2回投与である。
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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

イメグリミンは、グルコース濃度依存的インスリン分泌促進作用及びインスリン抵抗性改善作用により、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。

18.2 血糖降下作用

イメグリミンは、Goto-Kakizaki(GK)ラットで血糖降下作用を示し、その効果は投与開始より8週間持続した[29]。

18.3 グルコース濃度依存的インスリン分泌促進作用

イメグリミンは、GKラット由来膵島を用いた*in vitro*試験で、高グルコース存在下でインスリン分泌を促進させた[30]。また、ストレプトゾトシン誘発糖尿病モデルラット、GKラット、高脂肪食負荷ラットでのグルコース負荷試験で血中インスリン濃度を上昇させ[31-33]、グルコースクランプ試験でも高血糖条件下で血中インスリン濃度を上昇させた[34]。

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$_{0\text{-}45min}$がプラセボ群と比較して増加した[35](外国人データ)。

2型糖尿病患者に本剤1回1500mg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[36](外国人データ)。

18.4 インスリン抵抗性改善作用

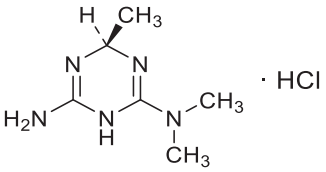
イメグリミンは、初代培養肝細胞を用いた*in vitro*試験及び筋肉細胞株を用いた*in vitro*試験で、糖新生抑制作用[37]及びグルコース取り込み上昇作用[38]を示した。また、ストレプトゾトシン誘発糖尿病モデル動物での正常血糖高インスリンクランプ試験で定常状態グルコース注入率を上昇させた[39]。

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[36](外国人データ)。

注) 本剤の承認用法・用量は1回1000mgを1日2回投与である。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：イメグリミン塩酸塩(Imeglimin Hydrochloride)
化学名：(6*R*)-N^2,N^2,6-Trimethyl-3,6-dihydro-1,3,5-triazine-2,4-diamine monohydrochloride
分子式：$C_6H_{13}N_5$・HCl
分子量：191.66
性状：白色の粉末である。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。
化学構造式：



融点：242℃(分解)
分配係数：0.001(1-オクタノール/pH7.2リン酸塩緩衝液)

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。

22. 包装

100錠［10錠(PTP)×10］
400錠［瓶、バラ］

23. 主要文献

1)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)
2)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)
3)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)
4)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)
5)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)
6)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)
7)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)
8)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)
9)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)

10)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)
11)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)
12)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)
13)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)
14)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)
15)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)
16)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)
17)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)
＊18)社内資料：ポピュレーションPKモデルに基づく腎機能障害を伴う2型糖尿病患者の推定AUC
19)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)
20)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)
21)社内資料：海外DDI試験(シタグリプチン)(2021年6月23日承認、CTD2.7.2.2.2.4.3.1)
22)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)
23)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)
24)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)
25)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)
26)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)
27)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)
28)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)
29)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)
30)社内資料：GKラット由来膵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)
31)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)
32)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)
33)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)
34)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)
35)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)
36)社内資料：海外OGTT試験(2021年6月23日承認、CTD2.7.6.15)
37)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)
38)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)
39)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)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

住友ファーマ株式会社
〒541-0045　大阪市中央区道修町2-6-8
くすり情報センター
TEL 0120-034-389

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

住友ファーマ株式会社
大阪市中央区道修町2-6-8

® 登録商標