ツイミーグ錠 500 mg
に係る
医薬品リスク管理計画書

住友ファーマ株式会社

（別紙様式２）

ツイミーグ錠 500mg に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ツイミーグ錠 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 12 月 1 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。

（別紙様式１）

医薬品リスク管理計画書

会社名：住友ファーマ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2021 年 6 月 23 日	薬効分類	873969
再審査期間	8 年	承認番号	30300AMX00280000
国際誕生日	2021 年 6 月 23 日		
販売名	ツイミーグ錠 500 mg		
有効成分	イメグリミン塩酸塩		
含量及び剤形	1 錠中イメグリミン塩酸塩 500mg を含有するフィルムコーティング錠		
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。		
効能又は効果	2 型糖尿病		
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。		
備考			

変更の履歴
前回提出日： 令和 4 年 8 月 30 日
変更内容の概要： ① 製造販売後臨床試験実施計画書の改訂（添付資料 1） ② 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）実施計画書の改訂（添付資料 2）
変更理由： ① 製造販売後臨床試験実施計画書を改訂したため ② 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）実施計画書を改訂したため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク
低血糖
重要な特定されたリスクとした理由： 本剤は、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る。本剤投与中に低血糖を起こす可能性があるが、他の血糖降下薬、特にインスリン製剤やスルホニルウレア剤（SU 剤）又は速効型インスリン分泌促進薬との併用により、低血糖のリスクが増加するおそれがある。 国内臨床試験での低血糖の有害事象の発現割合は以下のとおりであった。本剤単独療法の 24 週プラセボ対照二重盲検比較試験（PXL008-014 試験及び PXL008-018 試験の併合）では、プラセボ群が 1.1%（2/182 例）、本剤 1000 mg 1 日 2 回投与群が 2.8%（5/180 例）であった。52 週長期投与試験（PXL008-019 試験）では、本剤単独投与群で 3.7%（5/134 例）、SU 剤併用投与群で 16.5%（21/127 例）、速効型インスリン分泌促進薬併用投与群で 14.1%（9/64 例）、ビグアナイド系薬剤併用投与群で 9.4%（6/64 例）、α-グルコシダーゼ阻害剤併用投与群で 3.1%（2/64 例）、チアゾリジン系薬剤併用投与群で 3.1%（2/65 例）、DPP-4 阻害剤併用投与群で 7.9%（5/63 例）、GLP-1 受容体作動薬併用投与群で 2.9%（2/70 例）、SGLT2 阻害剤併用投与群で 6.3%（4/63 例）であった。インスリン製剤との併用試験（PXL008-020 試験）では、16 週間の二重盲検期で、プラセボとインスリン製剤併用群が 15.9%（17/107 例）、本剤とインスリン製剤併用群が 21.3%（23/108 例）であった。また、本剤とインスリン製剤併用群で、52 週間併用投与した場合では、36.1%（39/108 例）であった。いずれの試験でも重度の低血糖※は報告されなかった。 臨床試験では本剤単独療法による低血糖の発現割合の明らかな上昇はみられなかったものの、インスリン製剤、SU 剤又は速効型インスリン分泌促進薬を併用した際に低血糖の発現割合が高い傾向が認められた。血糖降下薬による糖尿病治療において、低血糖は重要な基本的注意事項であり、本剤投与中に低血糖を起こす可能性がある。特に、本剤とインスリン製剤や SU 剤又は速効型インスリン分泌促進薬を併用する場合には、重篤な低血糖を発現するおそれがあり、重大な転帰に至らぬよう適切な対処が必要であることから、重要な特定されたリスクとした。 ※重度の低血糖：「炭水化物又はグルカゴンの投与のために他人の支援、若しくは他の手順を必要とする低血糖」と定義した。
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 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として、以下を実施する。
　　特定使用成績調査（長期使用に関する調査）
　　製造販売後臨床試験

【選択理由】

通常の医薬品安全性監視活動に加えて、追加の医薬品安全性監視活動として長期使用に関する特定使用成績調査を実施し、使用実態下における低血糖の発現状況、重篤性等を検討する。また、製造販売後臨床試験を実施し、腎機能障害患者での低血糖の発現状況を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・　通常のリスク最小化活動として、添付文書の「8. 重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、「10.2 併用注意」、「11.1 重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

【選択理由】

低血糖の発現を未然に防ぐ又は早期に発見し、重篤化を防ぐため、低血糖の初期症状及び具体的な処置内容を医療従事者及び患者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促す。

消化器症状

重要な特定されたリスクとした理由：

消化器症状は、本剤の複数の臨床試験において一定の頻度で認められた有害事象である。

国内臨床試験での下痢、嘔吐等を含む消化器症状※の発現状況を検討したところ、本剤単独療法の 24 週プラセボ対照二重盲検比較試験（PXL008-014 試験及び PXL008-018 試験の併合）では、プラセボ群 11.0%（20/182 例）に対し、本剤 500 mg 1 日 2 回投与群 14.7%（11/75 例）、本剤 1000 mg 1 日 2 回投与群 14.4%（26/180 例）、本剤 1500 mg 1 日 2 回投与群 32.0%（24/75 例）であり、高用量群で発現割合が高い傾向が認められた。52 週長期投与試験（PXL008-019 試験）では、本剤単独投与群 22.4%（30/134 例）、SU 剤併用投与群 22.0%（28/127 例）、速効型インスリン分泌促進薬併用投与群 18.8%（12/64 例）、ビグアナイド系薬剤併用投与群 40.6%（26/64 例）、α-グルコシダーゼ阻害剤併用投与群 7.8%（5/64 例）、チアゾリジン系薬剤併用投与群 15.4%（10/65 例）、DPP-4 阻害剤併用投与群 33.3%（21/63 例）、GLP-1 受容体作動薬併用投与群 21.4%（15/70 例）、SGLT2 阻害剤併用投与群 23.8%（15/63 例）であり、特にビグアナイド系薬剤併用投与群で発現割合が高い傾向が認められた。

臨床試験で認められた消化器症状は、多くが軽度又は中等度の事象であったものの、特にビグアナイド系薬剤との併用療法では発現割合が高く、重度の下痢等が

発現した場合には、脱水に至る可能性もあるため、適切な対処が必要である。以上のことから、重要な特定されたリスクとした。

※消化器症状は、MedDRA SOC「胃腸障害」に含まれる PT 及び HLT「食欲障害」に含まれる PT に該当する有害事象と定義した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 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として、以下を実施する。
  特定使用成績調査（長期使用に関する調査）
  製造販売後臨床試験

【選択理由】

通常の医薬品安全性監視活動に加えて、追加の医薬品安全性監視活動として長期使用に関する特定使用成績調査を実施し、使用実態下における消化器症状の発現状況、重篤性等を検討する。また、製造販売後臨床試験を実施し、腎機能障害患者での消化器症状の発現状況を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「8. 重要な基本的注意」、「10.2 併用注意」、「11.2 その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。

【選択理由】

特にビグアナイド系薬剤と併用時の消化器症状について医療従事者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促す。

重要な潜在的リスク
乳酸アシドーシス

重要な潜在的リスクとした理由：

乳酸アシドーシスはビグアナイド系薬剤で報告されている副作用であり、予後不良のことが多く、死亡に至った例も報告されている。

乳酸アシドーシスは嫌気的解糖が進行し、乳酸産生が増加した病態であり、ミトコンドリア機能の低下が原因として知られている。メトホルミンではミトコンドリアの Complex I の非競合的な阻害作用と、mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase (mGPDH) 阻害作用が報告されており、肝臓での糖新生抑制の作用機序であると考えられている。本剤でもミトコンドリアの Complex I 阻害作用及びそれに基づくと考えられる肝臓での糖新生抑制作用が認められているが、本剤の非臨床試験（*in vitro* の検討）では、本剤は Complex I を競合的に阻害し、mGPDH

は阻害しなかった。また、ラットを用いた試験では血中乳酸濃度への明らかな影響は認められなかった。

国内臨床試験での乳酸アシドーシス関連有害事象※の発現状況は、52 週長期投与試験（PXL008-019 試験）で、SU 剤併用投与群で血中乳酸増加が 2/127 例（1.6%）に発現し、インスリン製剤との併用試験（PXL008-020 試験）で、非盲検治療期に本剤継続投与群にて血中乳酸増加が 1/108 例（0.9%）に発現したが、いずれも軽度であった。単独療法試験（PXL008-014 試験及び PXL008-018 試験）では、乳酸アシドーシス関連有害事象の発現は認められなかった。また、いずれの試験でも本剤投与により臨床上問題となる血中乳酸値の上昇は認められなかった。

以上、現時点で本剤による乳酸アシドーシスのリスクを示唆する根拠は認められていないものの、一般的に乳酸アシドーシスの発現頻度は低く、承認時までに実施した臨床試験においては、重度の腎機能障害及び肝機能障害並びに心機能低下を合併した被験者などのメトホルミン投与に伴う乳酸アシドーシスのリスクが高いと考えられる患者集団は除外されていたことから、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。以上のことから、重要な潜在的リスクとした。

※ 乳酸アシドーシス関連有害事象は、MedDRA SMQ「乳酸アシドーシス（広域）」に含まれる PT に該当する有害事象と定義した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 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として、以下を実施する。
  特定使用成績調査（長期使用に関する調査）
  製造販売後臨床試験

【選択理由】

通常の医薬品安全性監視活動に加えて、追加の医薬品安全性監視活動として長期使用に関する特定使用成績調査を実施し、使用実態下における乳酸アシドーシスの発現状況、重篤性等を検討する。また、製造販売後臨床試験を実施し、腎機能障害患者での乳酸アシドーシス関連有害事象の発現状況を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「15. その他の注意」の項に本剤と作用機序の一部が共通している可能性があるビグアナイド系薬剤での乳酸アシドーシスについて記載して注意喚起する。

【選択理由】

現時点で本剤による乳酸アシドーシスの発現リスクについては明確でないが、本剤と作用機序の一部が共通している可能性があるビグアナイド系薬剤での乳酸

アシドーシスのリスクについて医療従事者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する注意を促す。

重要な不足情報	
腎機能障害患者での安全性	
	重要な不足情報とした理由： 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有害事象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） 45 mL/min/1.73m^2 未満の腎機能障害患者を除外している。また、透析患者及び eGFR 15 mL/min/1.73m^2 未満の腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。したがって、eGFR 45 mL/min/1.73m^2 未満の腎機能障害患者での十分な安全性情報は得られておらず、本剤の投与は推奨されないが、2 型糖尿病患者では腎機能障害の程度を問わず腎機能障害を合併する患者への使用が想定される。以上より、腎機能障害患者での安全性を重要な不足情報とした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 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として、以下を実施する。 製造販売後臨床試験 【選択理由】 臨床試験では、eGFR 45 mL/min/1.73m^2 未満の腎機能障害患者に対する十分な安全性情報が得られていないことから、通常の医薬品安全性監視活動に加えて、追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後臨床試験を実施し、eGFR 45 mL/min/1.73m^2 未満の腎機能障害患者での安全性を確認する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「5. 効能及び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」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 腎機能障害患者への使用に対する注意事項を医療従事者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促す。

心血管系リスクへの影響	
	重要な不足情報とした理由： 一般に糖尿病患者は心血管系リスクが高く、血糖降下薬による糖尿病治療において心血管系リスクは重要な検討事項である。 本剤の臨床試験では、本剤投与により心血管関連の有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められておらず、心血管系リスクの増加は示唆されていないものの、現時点では長期使用例の情報は不足している。本剤は2型糖尿病患者に対して長期の使用が想定されることから、重要な不足情報とした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 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として、以下を実施する。 特定使用成績調査（長期使用に関する調査） 製造販売後臨床試験 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動に加えて、追加の医薬品安全性監視活動として長期使用に関する特定使用成績調査を実施し、使用実態下における心血管系有害事象の発現状況、重篤性等を検討する。また、製造販売後臨床試験を実施し、腎機能障害患者での心血管系有害事象の発現状況を検討する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 なし 【選択理由】 現時点で特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られた際に検討する。

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

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
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動
製造販売後臨床試験

【安全性検討事項】

腎機能障害患者での安全性、低血糖、消化器症状、乳酸アシドーシス、心血管系リスクへの影響

【目的】

推算糸球体濾過量（eGFR）45 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。

【実施計画】

- 実施期間：2021 年 12 月～2024 年 6 月
- 登録期間：2021 年 12 月～2023 年 3 月
- 対象：2 型糖尿病に対する薬物治療を受けていない（以下、前治療なし）又はインスリン製剤を除く血糖降下薬 1 剤による薬物治療を受けている（以下、前治療あり）推算糸球体濾過量（eGFR）45 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（試験開始時に透析を実施している患者は除くが、試験期間中に透析に至った患者は含む。）
- 試験デザイン：多施設共同、非盲検、非対照

前治療ありの患者の場合、単独療法（以下、前治療あり／ウォッシュアウト（WO）あり）又は他の血糖降下薬 1 剤との併用療法（以下、前治療あり／WO なし）のいずれかを選択する。本試験は、前治療なし及び前治療あり／WO なしの被験者では 3 期（スクリーニング期／治療期／事後観察期）、前治療あり／WO ありの被験者では 4 期（スクリーニング期／ウォッシュアウト期／治療期／事後観察期）から構成される。スクリーニング期は、前治療なし及び前治療あり／WO なしの被験者では最長 2 週間であり、前治療あり／WO ありの被験者では最長 1 週間である。前治療あり／WO ありの被験者は 8 週間の WO を行う。eGFR 15～44 mL/min/1.73m^2 の患者にはイメグリミン 500 mg を 1 日 2 回、eGFR 15 mL/min/1.73m^2 未満の患者にはイメグリミン 500 mg を 1 日 1 回、52 週間非盲検で経口投与する。

	・スクリーニング期間：最長 2 週間（前治療なし及び前治療あり／WO なしの被験者）、最長 1 週間（前治療あり／WO ありの被験者） ・ウォッシュアウト期間（前治療あり／WO ありの被験者）：8 週間 ・治療期間：52 週間 ・事後観察期間：2 週間 ・ 目標症例数：治療期移行例として eGFR 45 mL/min/1.73m^2 未満の患者 50 例とする。eGFR 15 mL/min/1.73m^2 未満の患者には目標症例数を設定しない。 ・ 評価項目：主要評価項目としてイメグリミンを 52 週間経口投与した際の安全性及び忍容性を評価する。また、副次評価項目として有効性（HbA1c 等）及び薬物動態も併せて評価する。 【実施計画の根拠】 試験期間及び目標症例数等は、「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の非盲検長期投与試験の基準を参考に設定した [1)]。本剤の長期投与時の安全性を検討することを目的としていることから、本試験の投与期間を 52 週と設定した。イメグリミンは、国内 P3 試験等で安全性が確認されており、eGFR 45 mL/min/1.73m^2 未満の患者の安全性情報の考察は 50 例程度であれば可能であると考えた。長期単独療法の結果から中止被験者は数例であることが予想されること（長期単独療法の中止率は 7.5%）、また eGFR 45 mL/min/1.73m^2 未満の患者の登録難易度を勘案して治療期間への登録被験者を 50 例とした。なお、eGFR 15 mL/min/1.73m^2 未満の患者の目標症例数は定めず、可能な限り組み入れるよう努めることとする。 1) 平成 22 年 7 月 9 日付 厚生労働省医薬食品局審査管理課通知「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」 【節目となる予定の時期及びその根拠】 試験終了時。安全性情報について包括的な検討を行うため設定した。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。 ・得られた結果を踏まえ、添付文書の改訂等のリスク最小化策の変更要否を検討する。 ・得られた結果を踏まえ、更なる検討が必要と判断する場合には、新たな安全性監視活動の実施要否を検討する。
特定使用成績調査（長期使用に関する調査）	
	【安全性検討事項】 低血糖、消化器症状、乳酸アシドーシス、心血管系リスクへの影響 【目的】

	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。 【実施計画】 実施期間：2022年4月～2028年12月（観察期間：3年間） 登録期間：2022年4月～2025年3月 目標症例数：安全性解析対象症例数として3000例 実施方法：中央登録方式 【実施計画の根拠】 本剤は、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を示す新規作用機序を有する薬剤であり、日常診療下で本剤を長期投与した際の安全性及び有効性を検討する。 目標症例数：0.1%の頻度で発現する副作用を95%の信頼度において少なくとも1例収集するためには2996例必要であるため、3000例と設定した。 日常診療下での副作用の発現割合を、本剤単独療法の24週プラセボ対照二重盲検比較試験（PXL008-014試験及びPXL008-018試験の併合）での本剤1000 mg 1日2回投与群5.0%（9/180例）、52週長期投与試験（PXL008-019試験）での本剤単独投与群9.7%（13/134例）と同程度と仮定した場合、3000例の症例数で副作用の発現割合の95%信頼区間はそれぞれ4.25～5.84%、8.66～10.82%となる。 観察期間：本剤は、長期間使用することが想定されるが、承認申請時までのデータでは、1年を超えて投与された症例はなく、1年超の長期使用時の安全性及び有効性に関する情報を得るために、観察期間を3年間と設定した。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 · 安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため設定した。 · 調査終了時。安全性情報について包括的な検討を行うため設定した。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。 · 新たな安全性検討事項の有無も含めて本調査の計画内容の変更要否を検討する。 · 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否を検討する。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
該当なし

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当なし	販売開始から 6 ヵ月後	終了	作成済み（2022 年 4 月提出）
製造販売後臨床試験	50 例	試験終了時	実施中	2024 年 11 月予定
特定使用成績調査（長期使用に関する調査）	3000 例	安全性定期報告時 調査終了時	実施中	2029 年 8 月予定

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から 6 ヵ月後	終了