

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 7 年 4 月 8 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	心血管系リスクへの影響
消化器症状		
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
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 12 月 1 日
変更内容の概要： ① 「1.1 安全性検討事項」及び「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の製造販売後臨床試験に関する記載を削除。 ② 重要な不足情報の「腎機能障害患者での安全性」を削除。 ③ 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の製造販売後臨床試験の実施状況、報告書の作成予定日を更新。 ④ 「添付文書」から「電子添文」に変更。
変更理由： ①、③ 製造販売後臨床試験が終了したため。 ② 製造販売後臨床試験等の結果に基づき、腎機能障害患者での安全性について特段の懸念は示されなかったため。 ④ 記載整備のため。

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） 【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。
	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、電子添文の「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） 【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。
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、電子添文の「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氣的解糖が進行し、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 (<i>in vitro</i> 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。 指定使用成績調査（長期使用に関する調査） 【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指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。
	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、電子添文の「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	
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。 指定使用成績調査（長期使用に関する調査） 【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指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。
	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 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要：	
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等 of 収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討（及び実行）	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
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 of 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% of 頻度で発現する副作用を 95% of 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 of 発現割合を、本剤単独療法 of 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 of 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 of 症例数で副作用 of 発現割合 of 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 of 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 of 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 of 結果に基づいて実施される可能性のある追加 of 措置及びその開始 of 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： 電子添文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 of 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 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
市販直後調査	該当なし	販売開始から 6 ヶ月後	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	終了	作成済み (2024 年 11 月提出)
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 of リスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加 of リスク最小化活動		
追加 of リスク最小化活動 of 名称	節目となる予定 of 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 ヶ月後	終了