

イメグリミン塩酸塩の「効能又は効果に関連する注意」等の 改訂について

一般名 販売名	一般名	販売名（承認取得者）
	イメグリミン塩酸塩	ツイミーグ錠 500 mg（住友ファーマ株式会社）
効能又は効果	2 型糖尿病	
改訂の概要	「効能又は効果に関連する注意」の項から、中等度又は重度の腎機能障害を有する患者に対して投与は推奨されない旨の記載を削除する。 「用法及び用量に関連する注意」の項を新設し、eGFR が 10 mL/min/1.73 m² 以上 45 mL/min/1.73 m² 未満の腎機能障害を有する患者への投与における注意事項、及び eGFR が 10 mL/min/1.73 m² 未満の腎機能障害を有する患者には投与は推奨されない旨を記載する。 「重要な基本的注意」の項に、eGFR が 15 mL/min/1.73 m² 未満の腎機能障害を有する患者への投与時の注意を追記する。 「特定の背景を有する患者に関する注意」の項について、投与が推奨されない腎機能障害患者の範囲を eGFR が 45 mL/min/1.73 m² 未満の患者から 10 mL/min/1.73 m² 未満の患者へ変更し、eGFR が 10 mL/min/1.73 m² 以上 45 mL/min/1.73 m² 未満の腎機能障害を有する患者への投与時の注意を追記する。 「薬物動態」の項に、eGFR が 10 mL/min/1.73 m² 以上 45 mL/min/1.73 m² 未満の腎機能障害を有する患者における薬物動態パラメータの推定値を追記する。	
改訂の理由及び調査の結果	eGFR が 45 mL/min/1.73 m ² 未満の腎機能障害を有する患者を対象とした製造販売後臨床試験の結果等を踏まえ、改訂することが適切と判断した。	

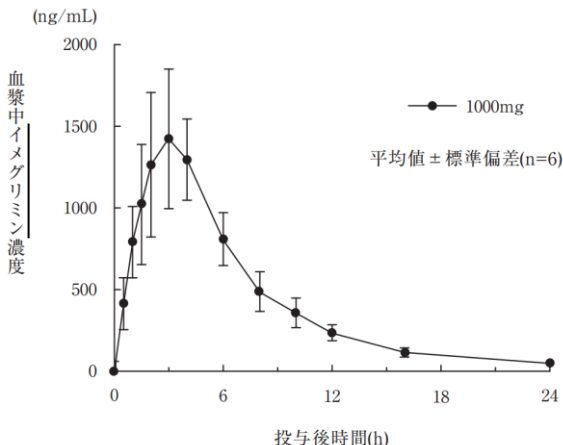
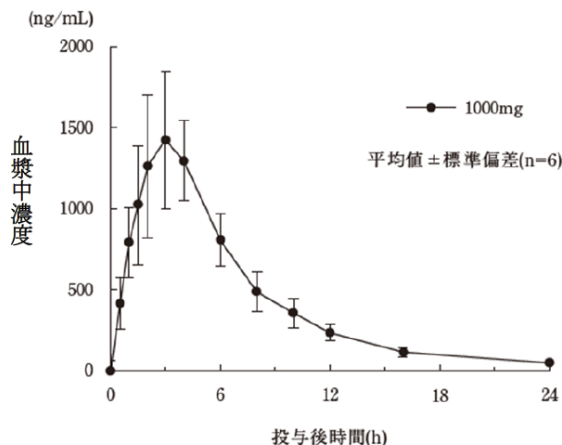
本改訂相談に関する専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

【新旧対照表】

下線は変更箇所

改訂前	改訂後						
5. 効能又は効果に関連する注意 <u>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。</u> <u>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 45 mL/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〕</u>	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。 (5.2 削除)						
(新設)	<u>7. 用法及び用量に関連する注意</u> <u>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〕</u> ・ <u>eGFR が 10 mL/min/1.73m² 以上 45 mL/min/1.73m² 未満の患者では、下表のとおり投与量及び投与間隔を調節すること。</u> <table border="1"> <tr> <th>eGFR (mL/min/1.73m²)</th><th>投与方法</th></tr> <tr> <td>15 ≤ eGFR < 45</td><td>1 回 500 mg、1 日 2 回朝夕</td></tr> <tr> <td>10 ≤ eGFR < 15</td><td>1 回 500 mg、1 日 1 回</td></tr> </table> ・ <u>特に、eGFR が 10 mL/min/1.73m² 以上 15 mL/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</u>	eGFR (mL/min/1.73m ²)	投与方法	15 ≤ eGFR < 45	1 回 500 mg、1 日 2 回朝夕	10 ≤ eGFR < 15	1 回 500 mg、1 日 1 回
eGFR (mL/min/1.73m ²)	投与方法						
15 ≤ eGFR < 45	1 回 500 mg、1 日 2 回朝夕						
10 ≤ eGFR < 15	1 回 500 mg、1 日 1 回						

改訂前	改訂後
	<u>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。</u> ・ <u>eGFR が 10 mL/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。</u>
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<u>おそれがある</u>ので、腎機能を定期的に検査することが望ましい。〔<u>5.2、9.2.1、16.6.1</u> 参照〕 8.2～8.5（略）	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<u>ため</u>、腎機能を定期的に検査することが望ましい。<u>特に、eGFR が 15 mL/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。</u>〔<u>7、9.2.1、9.2.2、16.6.1</u> 参照〕 8.2～8.5（略）
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1（略） 9.2 腎機能障害患者 9.2.1 eGFR が <u>45 mL/min/1.73m²</u> 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。〔<u>5.2、8.1、16.6.1</u> 参照〕 （新設） 9.3～9.8（略）	9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1（略） 9.2 腎機能障害患者 9.2.1 eGFR が <u>10 mL/min/1.73m²</u> 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。〔<u>7、8.1</u> 参照〕 9.2.2 eGFR が <u>10 mL/min/1.73m² 以上 45 mL/min/1.73m² 未満の腎機能障害患者</u> <u>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 10 mL/min/1.73m² 以上 15 mL/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。</u>〔<u>7、8.1、16.6.1</u> 参照〕 9.3～9.8（略）
16. 薬物動態	16. 薬物動態

改訂前	改訂後																				
16.1 血中濃度 16.1.1 単回投与 (略)  <table><tr><th>投与量</th><th>t_{max} (h)</th><th>C_{max} (ng/mL)</th><th>AUC₀₋₂₄ (ng・h/mL)</th><th>t_{1/2} (h)</th></tr><tr><td>1000 mg (n=6)</td><td>(略)</td><td>(略)</td><td>(略)</td><td>(略)</td></tr></table> 幾何平均値(%幾何 CV)、t_{max}：中央値(最小値-最大値)	投与量	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	1000 mg (n=6)	(略)	(略)	(略)	(略)	16.1 血中濃度 16.1.1 単回投与 (略)  <table><tr><th>投与量</th><th>t_{max} (h)</th><th>C_{max} (ng/mL)</th><th>AUC₀₋₂₄ (ng・h/mL)</th><th>t_{1/2} (h)</th></tr><tr><td>1000 mg (n=6)</td><td>(略)</td><td>(略)</td><td>(略)</td><td>(略)</td></tr></table> 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	投与量	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	1000 mg (n=6)	(略)	(略)	(略)	(略)
投与量	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)																	
1000 mg (n=6)	(略)	(略)	(略)	(略)																	
投与量	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)																	
1000 mg (n=6)	(略)	(略)	(略)	(略)																	
16.1.2 反復投与 (略) 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 73.2 mL/min/1.73m²）に本剤 1 回 1000 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの曝露量（AUC_{0-12,ss}）は <u>18.0</u> μg・h/mL（幾何平均値）と推定された⁶⁾。	16.1.2 反復投与 (略) 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 73.2 mL/min/1.73m²）に本剤 1 回 1000 mg 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_{0-24,ss}）は <u>35.9</u> μg・h/mL（幾何平均値）と推定された⁶⁾。																				

改訂前	改訂後																														
16.2 吸収 16.2.1 食事の影響 (略) <table><tr><th>投与時期</th><th>t_{max} (h)</th><th>C_{max} (ng/mL)</th><th>AUC₀₋₂₄ (ng・h/mL)</th><th>t_{1/2} (h)</th></tr><tr><td>空腹時 (n=12)</td><td>(略)</td><td>(略)</td><td>(略)</td><td>(略)</td></tr><tr><td>食後 (n=12)</td><td>(略)</td><td>(略)</td><td>(略)</td><td>(略)</td></tr></table> 幾何平均値(%幾何 CV)、t_{max}：中央値(最小値-最大値)	投与時期	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	空腹時 (n=12)	(略)	(略)	(略)	(略)	食後 (n=12)	(略)	(略)	(略)	(略)	16.2 吸収 16.2.1 食事の影響 (略) <table><tr><th>投与時期</th><th>t_{max} (h)</th><th>C_{max} (ng/mL)</th><th>AUC₀₋₂₄ (ng・h/mL)</th><th>t_{1/2} (h)</th></tr><tr><td>空腹時 (n=12)</td><td>(略)</td><td>(略)</td><td>(略)</td><td>(略)</td></tr><tr><td>食後 (n=12)</td><td>(略)</td><td>(略)</td><td>(略)</td><td>(略)</td></tr></table> 幾何平均値(%幾何 CV)、t_{max}：中央値(最小値-最大値) <u>イメグリミン塩酸塩としての値</u>	投与時期	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	空腹時 (n=12)	(略)	(略)	(略)	(略)	食後 (n=12)	(略)	(略)	(略)	(略)
投与時期	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)																											
空腹時 (n=12)	(略)	(略)	(略)	(略)																											
食後 (n=12)	(略)	(略)	(略)	(略)																											
投与時期	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)																											
空腹時 (n=12)	(略)	(略)	(略)	(略)																											
食後 (n=12)	(略)	(略)	(略)	(略)																											
16.4 代謝 健康成人男性 6 例に、¹⁴C 標識イメグリミン 1000 mg 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)。 (略)	16.4 代謝 健康成人男性 6 例に、¹⁴C 標識イメグリミン<u>塩酸塩</u> 1000 mg 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)。 (略)																														
16.5 排泄 健康成人男性 6 例に、¹⁴C 標識イメグリミン 1000 mg 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)。 (略)	16.5 排泄 健康成人男性 6 例に、¹⁴C 標識イメグリミン<u>塩酸塩</u> 1000 mg 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)。 (略)																														
16.6 特定の背景を有する患者 16.6.1 腎機能障害者 (略)	16.6 特定の背景を有する患者 16.6.1 腎機能障害者 (略)																														

改訂前				
腎機能 (<u>eGFR(mL/min/1.73m²)</u>)	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	(略)	(略)
中等度 (30≦eGFR<60)	1000	6	(略)	(略)
重度 (15≦eGFR<30)	500 注1	6	(略)	(略)

腎機能障害の程度の異なる被験者（CLcr（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 500 mg 注1 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（CLcr 80 mL/min 超）に本剤 1 回 500 mg 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）。

（略）

改訂後				
腎機能 (<u>eGFR</u>) (<u>mL/min/1.73m²</u>)	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	(略)	(略)
中等度 (30≦eGFR<60)	1000	6	(略)	(略)
重度 (15≦eGFR<30)	500	6	(略)	(略)

腎機能障害の程度の異なる被験者（CLcr（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 500 mg 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（CLcr 80 mL/min 超）に本剤 1 回 500 mg 注1 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）。

（略）

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

幾何平均値(%幾何 CV)、2 例以下の場合には個別値

改訂前	改訂後
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。〔<u>5.2</u>、8.1、<u>9.2.1</u> 参照〕	<u>イメグリミン塩酸塩としての値</u> <u>※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 1000 mg 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。</u> <u>※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 13.7 mL/min/1.73m²であった。</u> 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。〔<u>7.</u>、8.1、<u>9.2.2</u> 参照〕
23. 主要文献 1)～38)（略）	23. 主要文献 1)～17)（略） <u>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</u> <u>19)～39)（略、以下番号を 1 つ繰り下げ）</u>