

原 著

2型糖尿病患者に対するイメグリミン（ツイミーグ[®]錠）の 長期使用における安全性および有効性

——特定使用成績調査中間報告——

住友ファーマ株式会社 ファーマコビジランス部

大 藤 恵 子
谷 俊 輔
遠 藤 千 陽
園 田 純 子

要 旨

目的：2型糖尿病患者を対象に，日常診療下でのイメグリミン長期投与時の安全性および有効性を検討した。

方法：イメグリミンを新たに投与開始した2型糖尿病患者を対象に，多施設共同，中央登録方式による調査を，目標症例数3000例，観察期間3年間として2022年4月より実施している。中間報告では，2025年6月までにデータを固定した1年観察例3545例および2年観察例1023例の集計を行った。

結果：安全性評価対象3508例のうち，副作用は10.01%（351例）に認められ，主な副作用は悪心3.11%（109例），下痢2.54%（89例）などの消化器症状であった。有効性評価対象3119例のHbA1cは投与開始前の $8.09 \pm 1.26\%$ （平均 $\pm$ S.D.，以下同様）から，最終評価時は $7.50 \pm 1.16\%$ に低下した。変化量は投与開始3カ月後に $-0.39 \pm 1.08\%$ ，12カ月後に $-0.66 \pm 1.15\%$ ，24カ月後には $-0.72 \pm 1.26\%$ と，各評価時点で有意な低下が認められた。

結論：治験時と安全性プロファイルに大きな違いは認められず，イメグリミンが日常診療下における2型糖尿病治療に有用であると考えられた。

責任著者連絡先：住友ファーマ株式会社 ファーマコビジランス部 大藤恵子

〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8

Tel : 090-9801-6792 E-mail : keiko.ofuji@sumitomo-pharma.co.jp

キーワード：2型糖尿病，イメグリミン，特定使用成績調査

Long-term Safety and Efficacy of Imeglimin (Twymeeg[®] Tablets) in Patients with Type 2 Diabetes

—Interim Report from the Post-marketing Surveillance Study—

Keiko Ofuji, Shunsuke Tani, Chiharu Endo and Junko Sonoda

Pharmacovigilance, Sumitomo Pharma Co., Ltd.

Corresponding author : Keiko Ofuji

Pharmacovigilance, Sumitomo Pharma Co., Ltd.

6-8, Doshomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka, Osaka 541-0045, Japan

Tel : +81-90-9801-6792 E-mail : keiko.ofuji@sumitomo-pharma.co.jp

はじめに

糖尿病は、インスリンの作用不足による慢性の高血糖状態を主徴とする代謝疾患群であり¹⁾、心血管疾患や腎症などの合併症を通じて患者の生命予後や生活の質を低下させる。2型糖尿病では、膵β細胞からのインスリン分泌低下と肝臓や末梢組織におけるインスリン抵抗性の増大の2つの病態が複合的に関与しており、その病態に基づいた治療戦略が求められる。

日本において糖尿病が強く疑われる者は約1150万人と推計されており²⁾、その数は高齢化の進展に伴い今後さらに増加すると予測される³⁾。

イメグリミン（以下、本剤）は、2021年6月に日本で最初に承認を取得した2型糖尿病治療薬である。本剤は、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）を有する薬剤であり、インスリン分泌臓器である膵臓、なら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考えられている⁴⁾。日本で最初に承認された本剤は、日常診療における安全性・有効性に関するデータが乏しく、海外では約8000例を対象とした3カ月間

の安全性と有効性をレトロスペクティブに検討した報告⁵⁾は存在するものの、3000例規模の症例を対象とした3年間に及ぶ長期の観察研究結果は報告されていない。

本稿では、2型糖尿病患者を対象に目標症例数を3000例として実施した特定使用成績調査（以下、本調査）において、2025年6月までに1年観察例数が3000例を超えたことから、本剤投与後の安全性および有効性に関する情報を迅速に医療現場へ提供し、適正使用の推進を図るために中間報告を行う。

I 対象および方法

1. 対象と方法

本剤を新たに投与された2型糖尿病患者のうち、本調査結果の公表に対し同意を取得した患者を調査対象とした。調査は本剤投与開始後14日以内に登録する中央登録方式とし、EDC（Electronic Data Capture）を用いて症例登録およびデータ収集を行った。登録期間は2022年4月～2025年3月、調査予定症例数は3000例、観察期間は本剤投与開始から最長3年間とした。ただし、3年未満で本剤を中止した症例は中止時点までを観察期間とした。なお、本調査は「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令（GPSP）」

に則り住友ファーマ株式会社が実施した単群の観察研究である。中間報告では、2025年6月までにデータ固定した症例で集計を行った。

2. 調査項目

主な調査項目は、患者背景、本剤の投与状況、本剤投与開始時に中止した血糖降下薬、糖尿病に対する併用療法、併用薬剤投与状況、臨床検査値、有害事象とした。本調査では、調査担当医師が低血糖または低血糖に関連する症状と判断した副作用を低血糖症状とした。また、MedDRA 器官別大分類 (SOC) 「胃腸障害」に含まれる基本語 (PT) および高位用語 (HLT) 「食欲障害」に含まれるPTに該当する副作用を消化器症状とした。なお、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副作用であり、特にビグアナイド薬との併用で発現割合が高いことが知られている⁶⁾ため、ビグアナイド薬併用の有無別の消化器症状の発現状況についても検討した。さらに、代表的なビグアナイド薬であるメトホルミンについて最大1日投与量別の消化器症状の発現状況を検討した。

また、本剤の製造販売後臨床試験結果に基づく2025年4月の電子化された添付文書（以下、電子添文）改訂により、eGFRが45mL/min/1.73m²未満の患者に対する本剤の用量調整が可能となった。eGFRが15≤<45mL/min/1.73m²では1日1000mg、10≤<15mL/min/1.73m²では1日500mgの用量が認められたため、本剤投与前のeGFR区分ごとに、本剤最大1日投与量別の副作用発現状況についても検討した。

臨床検査値は投与開始前、投与開始3カ月後以降、24カ月後までの3カ月ごと、最終評価時に測定されたHbA1c、血糖（随時、空腹時）、総コレステロール、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、トリグリセリド、尿酸、AST、ALT、 γ -GTP、ALP、乳酸、血圧、脈拍数、体重等の情報を収集した。

3. 統計解析

解析方法は、2×2表の場合はFisherの直接確率検定、それ以外は χ^2 検定を用い、必要に応じてカテゴリーに順序がある場合はCochran-Armitageの傾向検定を用いた。臨床検査値の投与前後の変化量の検定は、対応のあるt検定を用いた。また、観測データにおける分布の偏りを考慮し、Wilcoxonの符号付き順位検定による補足解析を実施した。なお、多重性の調整は実施しなかった。統計値算出はSAS (Ver.9.4)を用い、検定の有意水準は両側5%とした。有害事象はICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver.27.1)に基づき、器官別大分類 (SOC) および基本語 (PT) 別に分類した。

II 結 果

1. 症例構成

2025年6月22日までに460施設で3648例が登録され、1年調査票3545例、2年調査票1023例のデータを固定した。3年調査票でデータを固定した症例はなかった。安全性評価は3508例、有効性評価は3119例を対象に行った（図1）。

2. 患者背景

安全性評価対象3508例の患者背景を表1に示す。性別は男性60.58%（2125例）、女性39.42%（1383例）であり、年齢は64.1±13.5歳（平均±S.D.、以下同様）、75歳以上が24.32%（853例）であった。2型糖尿病の罹病期間は12.6±8.9年であり、10年以上が36.40%（1277例）を占めた。投与開始前BMIは25.5±4.7kg/m²、投与開始前のHbA1cは8.1±1.3%であった。

また、84.12%の症例は合併症を有しており、主な合併症は、脂質異常症（64.94%）、心血管障害（60.63%）、高血圧症（54.42%）であった。

本剤投与開始時に中止した血糖降下薬がある症例の割合は30.96%（1086例）であり、中止された薬剤は、ビグアナイド薬が21.78%

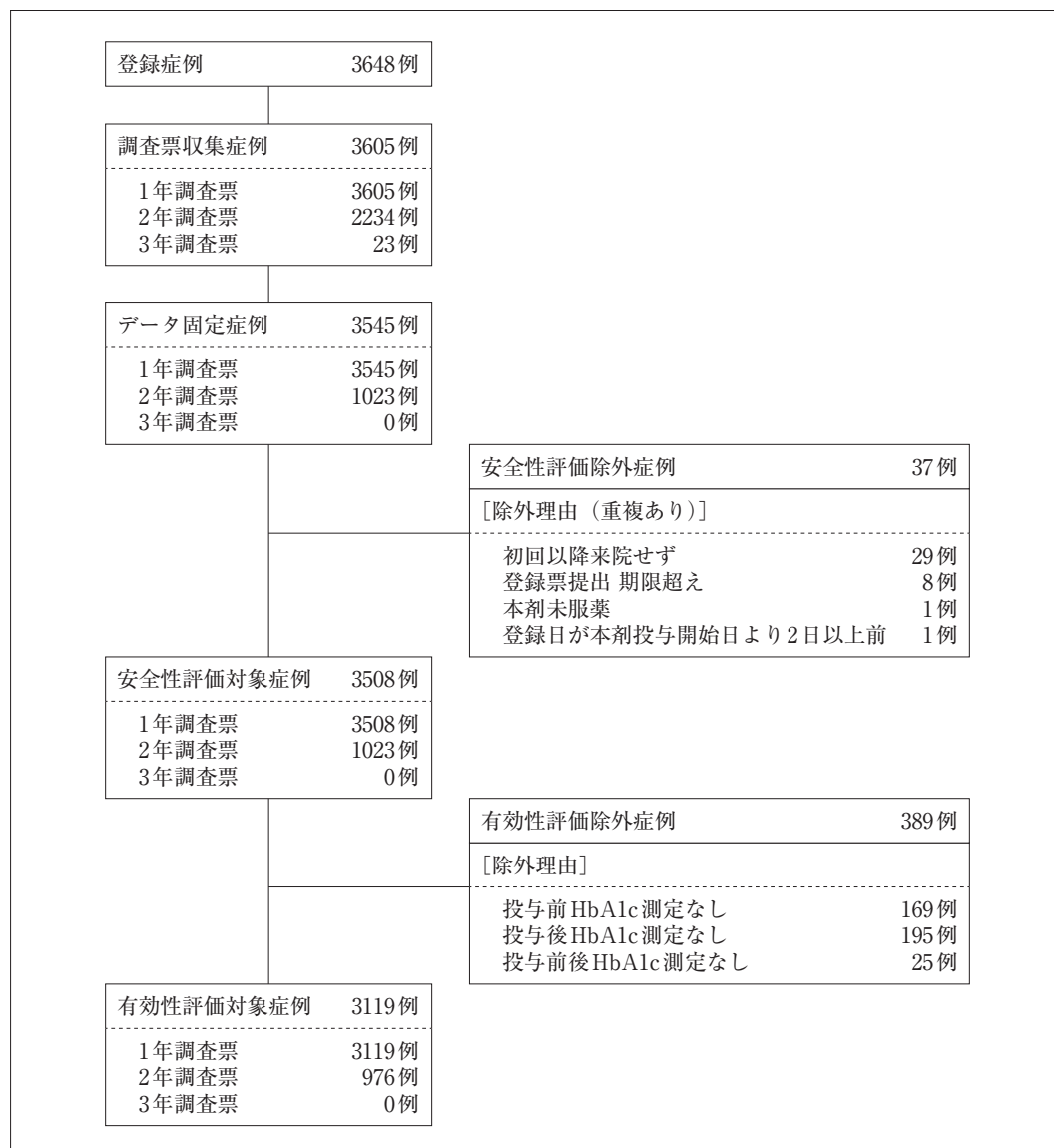


図1 症例構成図

(764例)と最も多く、次いでDPP-4阻害薬が3.71% (130例)であった。また、本剤と血糖降下薬が併用された症例の割合は、95.10% (3336例)であり、併用された薬剤は、SGLT2阻害薬が57.95% (2033例)と最も多く、次いでDPP-4阻害薬が56.10% (1968例)、ビグアナイド薬が41.13% (1443例)であり、本剤投与開始時に61.60%の症例は2剤以上の血

糖降下薬を併用していた。また、投与開始前のeGFRは、 $76.3 \pm 24.3 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ であった。

3. 本剤の投与状況

本剤の初回1日投与量は $1888.1 \pm 319.9 \text{ mg}$ で約1割の患者で通常用量の2000mgから減量して投与を開始していた。また、平均1日投与量は $1900.2 \pm 289.8 \text{ mg}$ であり、2000mgを超

表1 患者背景

		安全性評価対象症例数
		3508
項目		症例数 (%)
性別	男	2125 (60.58)
	女	1383 (39.42)
年齢 (歳)	65歳未満	1675 (47.75)
	65～74歳	980 (27.94)
	75歳以上	853 (24.32)
	平均±S.D.	64.1±13.5
2型糖尿病の罹病期間 (年)	平均±S.D.	12.6±8.9
投与開始前BMI (kg/m ²)	平均±S.D.	25.5±4.7
投与開始前HbA1c (%)	平均±S.D.	8.1±1.3
合併症	あり	2951 (84.12)
肝機能障害	あり	442 (12.60)
腎機能障害	あり	808 (23.03)
糖尿病網膜症	あり	380 (10.83)
糖尿病性腎症	あり	722 (20.58)
糖尿病性神経障害	あり	336 (9.58)
高血圧症	あり	1909 (54.42)
脂質異常症	あり	2278 (64.94)
心血管障害	あり	2127 (60.63)
本剤投与開始時に中止した血糖降下薬	あり	1086 (30.96)
SU薬	あり	56 (1.60)
チアゾリジン薬	あり	40 (1.14)
ビグアナイド薬	あり	764 (21.78)
速効型インスリン分泌促進薬	あり	63 (1.80)
α-GI薬	あり	85 (2.42)
DPP-4阻害薬	あり	130 (3.71)
GLP-1受容体作動薬	あり	47 (1.34)
SGLT2阻害薬	あり	70 (2.00)
インスリン製剤	あり	29 (0.83)
GIP/GLP-1受容体作動薬	あり	0 (0.00)

(表つづく)

(表1 患者背景のつづき)

項目		症例数 (%)
併用血糖降下薬	あり	3336 (95.10)
SU薬	あり	715 (20.38)
チアゾリジン薬	あり	319 (9.09)
ビグアナイド薬	あり	1443 (41.13)
速効型インスリン分泌促進薬	あり	415 (11.83)
α -GI薬	あり	407 (11.60)
DPP-4阻害薬	あり	1968 (56.10)
GLP-1受容体作動薬	あり	789 (22.49)
SGLT2阻害薬	あり	2033 (57.95)
インスリン製剤	あり	572 (16.31)
GIP/GLP-1受容体作動薬	あり	98 (2.79)
本剤投与開始時の併用血糖降下薬数	0	397 (11.32)
	1	950 (27.08)
	2	1042 (29.70)
	3 $\leq$	1119 (31.90)
投与開始前eGFR (mL/min/1.73m ²)	平均 $\pm$ S.D.	76.3 $\pm$ 24.3
本剤の初回1日投与量 (mg)	平均 $\pm$ S.D.	1888.1 $\pm$ 319.9
本剤の最大1日投与量 (mg) (観察期間中の最大1日投与量)	平均 $\pm$ S.D.	1927.9 $\pm$ 262.6
本剤の平均1日投与量 (mg)	平均 $\pm$ S.D.	1900.2 $\pm$ 289.8

BMI：ボディマス指数，HbA1c：ヘモグロビンA1c，SU：スルホニル尿素， α -GI： α -グルコシダーゼ阻害薬，DPP-4阻害薬：ジペプチジルペプチダーゼ-4阻害薬，GLP-1受容体作動薬：グルカゴン様ペプチド-1受容体作動薬，SGLT2阻害薬：ナトリウム-グルコース共輸送体2阻害薬，GIP/GLP-1受容体作動薬：グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド/グルカゴン様ペプチド-1受容体作動薬，eGFR：推算糸球体濾過量

えて投与されている症例はなかった。安全性評価対象症例3508例のうち，本剤が1年以上投与継続された症例が2616例，中止が892例，また，2年調査票が収集された安全性評価対象症例1023例のうち，2年継続例が901例，中止が122例であった。中止理由は，有害事象発現が最も多く，有害事象発現による投与中止274例のうち，146例は本剤投与開始日から2カ月以内に中止されていた。

4. 安全性

1) 副作用の発現状況

主な副作用の発現状況を表2に示す。安全性評価対象症例3508例のうち，351例に452件の副作用が認められ，副作用発現割合は10.01% (351/3508例)であった。発現割合が1%以上の副作用は，器官別大分類別では，胃腸障害が8.15% (286例)，代謝および栄養障害が1.20% (42例)であった。個々の副作

表2 主な副作用の発現状況*

安全性評価対象症例数	3508
副作用の発現症例数	351
副作用の発現症例割合 (%)	10.01
副作用の発現件数	452
副作用の種類	副作用の種類別発現症例数 (発現割合)
代謝および栄養障害	42 (1.20)
食欲減退	31 (0.88)
低血糖	8 (0.23)
神経系障害	10 (0.29)
浮動性めまい	4 (0.11)
胃腸障害	286 (8.15)
胃腸障害	6 (0.17)
下痢	89 (2.54)
便秘	18 (0.51)
消化不良	9 (0.26)
軟便	13 (0.37)
腹部膨満	14 (0.40)
腹痛	9 (0.26)
上腹部痛	7 (0.20)
腹部不快感	22 (0.63)
悪心	109 (3.11)
嘔吐	32 (0.91)
皮膚および皮下組織障害	11 (0.31)
一般・全身障害および投与部位の状態	23 (0.66)
倦怠感	12 (0.34)
異常感	4 (0.11)
臨床検査	13 (0.37)
血中乳酸増加	4 (0.11)
体重減少	4 (0.11)

※：発現割合が0.1%以上

用別では、発現割合が1%以上の副作用は悪心が3.11%（109例）、下痢が2.54%（89例）であった。副作用の転帰は回復、軽快が多く、未回復とされた9例のうち6例は消化器症状（下痢3例、悪心2例、便秘1例）であり、その他は浮動性めまい、肝機能異常、肝機能検査異常が各1例で、いずれも非重篤であった。

重篤な副作用は臍痛、脱水、嘔吐、低血糖、死亡および突然死が各1例であり、脱水、嘔吐、低血糖は本剤の中止により回復した。

生命表法を用いた初発時期別の副作用発現割合では、投与開始1カ月以内が6.25%と最も高く、次いで1カ月超～2カ月で1.28%、3カ月超～6カ月で0.88%であった。また、多くの器官別大分類では、投与開始1カ月以内の発現割合が高く、長期使用による発現割合の著しい増加は認められなかった。

2) 医薬品リスク管理計画（RMP）で定められた安全性検討事項

RMPで定められた安全性検討事項である低血糖、消化器症状、乳酸アシドーシスの副作用および心血管系イベントに関連する有害事象について、その発現状況を以下に示す。

(1) 低血糖の発現状況

安全性評価対象症例3508例のうち、低血糖症状の副作用は12例に認められ、発現割合は0.34%であった。内訳は、低血糖8例、倦怠感2例、動悸、浮動性めまいが各1例であった。7例は本剤以外の被疑要因として「他の血糖降下薬」が挙げられており、本剤単独投与での低血糖症状は認められなかった。重篤な副作用は本剤投与3日目に発現した低血糖の1例で、本剤以外に血糖降下薬3剤を併用していたが、本剤の中止により回復した。その他はいずれも非重篤な副作用であり、本剤投与1年後に発現した浮動性めまい（未回復）の1例を除き、いずれも本剤の減量、中止または投与を継続したまま回復または軽快した。

(2) 消化器症状の発現状況

安全性評価対象症例3508例のうち、消化

器症状は303例（8.64%）に認められ、主な副作用は、悪心109例、下痢89例、嘔吐32例であった。重篤な副作用は嘔吐の1例で、本剤投与13日目に嘔吐と脱水を発現し、本剤の中止および輸液投与により回復した。その他はいずれも非重篤な副作用で、転帰が未回復または不明であった下痢4例、悪心、便秘各2例、消化不良、食欲減退、心窩部不快感、各1例を除きすべて回復または軽快であった。

ビグアナイド薬併用の有無別の消化器症状の発現状況の一覧を表3に示す。

併用「あり」群では10.89%、併用「なし」群では7.07%に消化器症状が発現した。併用「あり」群で10例以上発現し、かつ併用「なし」群に比較して発現割合が2倍以上の事象は、下痢、悪心、嘔吐であった。便秘はビグアナイド薬併用「なし」群に多く発現していた。なお、ビグアナイド薬併用「あり」群で、重篤な消化器症状の発現は認められなかった。

また、本剤の用法および併用したメトホルミンの最大1日投与量の違いによって、消化器症状の発現割合に有意な差は認められなかった（表4）。

(3) 乳酸アシドーシスの発現状況

乳酸アシドーシスは発現しておらず、血中乳酸増加の副作用が4例に認められたが、いずれも非重篤であり、うち3例はメトホルミンを併用していた。

(4) 心血管系イベントに関連する有害事象の発現状況

心血管系有害事象は安全性評価対象症例3508例のうち、48例に発現し、発現割合は1.37%であった。

また、特定の期間に心血管系有害事象が多く発現する傾向は見られなかった。

心血管系有害事象のうち、調査担当医師により本剤との因果関係が否定されなかった事象は、動悸2例、高血圧および突然死が各1例であり、突然死を除く3例はいずれも非重篤で、転帰は回復または軽快であった。

表3 ビグアナイド薬併用の有無別の消化器症状の副作用発現状況一覧表

	ビグアナイド薬併用の有無	
	なし	あり
安全性評価対象症例数	2066	1442
消化器症状の発現症例数	146	157
消化器症状の発現症例割合 (%)	7.07	10.89
消化器症状の種類	消化器症状の種類別発現症例数 (発現割合)	
代謝および栄養障害	18 (0.87)	15 (1.04)
食欲亢進	1 (0.05) [0]	1 (0.07) [0]
食欲減退	17 (0.82) [0]	14 (0.97) [0]
胃腸障害	135 (6.53)	151 (10.47)
胃腸障害	3 (0.15) [0]	3 (0.21) [0]
下痢	36 (1.74) [0]	53 (3.68) [0]
便秘	17 (0.82) [0]	1 (0.07) [0]
消化不良	5 (0.24) [0]	4 (0.28) [0]
おくび	0 (0.00) [0]	1 (0.07) [0]
心窩部不快感	1 (0.05) [0]	0 (0.00) [0]
軟便	5 (0.24) [0]	8 (0.55) [0]
腹部膨満	10 (0.48) [0]	4 (0.28) [0]
鼓腸	1 (0.05) [0]	0 (0.00) [0]
腹痛	5 (0.24) [0]	4 (0.28) [0]
下腹部痛	2 (0.10) [0]	0 (0.00) [0]
上腹部痛	4 (0.19) [0]	3 (0.21) [0]
腹部不快感	14 (0.68) [0]	8 (0.55) [0]
腹部症状	0 (0.00) [0]	1 (0.07) [0]
悪心	43 (2.08) [0]	66 (4.58) [0]
嘔吐	8 (0.39) [1]	24 (1.66) [0]
口唇腫脹	1 (0.05) [0]	0 (0.00) [0]

[] 内：重篤なものの例数

3) 特別な背景を有する患者での副作用の発現状況

(1)高齢者

安全性評価対象症例のうち65歳以上の高齢者は52.25% (1833例)であった。65歳以上

の高齢者の副作用発現割合は10.86% (199/1833例)であり、非高齢者での副作用発現割合9.07% (152/1675例)と比較して有意な差は認められなかった (p=0.081, Fisherの直接法)。

65歳以上の高齢者で発現した重篤な副作

表4 メトホルミン併用例での本剤の用法およびメトホルミンの最大1日投与量別の消化器症状の副作用発現状況

項目		症例数	消化器症状 発現症例数 (%)	検定
		1443	194 (13.44)	
本剤の用法	食前投与	155 (10.74)	23 (14.84)	p = 0.689 ¹⁾
	食後投与	1285 (89.05)	171 (13.31)	
	食前⇔食後投与	3 (0.21)	0 (0.00)	
併用薬メトホルミンの 最大1日投与量*	≤500mg	358 (24.81)	48 (13.41)	p = 0.299 ²⁾
	500mg<≤750mg	58 (4.02)	13 (22.41)	
	750mg<≤1000mg	668 (46.29)	71 (10.63)	
	1000mg<≤1500mg	196 (13.58)	31 (15.82)	
	1500mg<≤2000mg	120 (8.32)	20 (16.67)	
	2000mg<	41 (2.84)	9 (21.95)	
	不明	2 (0.14)	2 (100.00)	

※：消化器症状なし例は観察期間中、消化器症状あり例は最後の消化器症状発現日までのデータで集計。症例数の括弧内はカテゴリー間の比率，消化器症状発現症例数の括弧内はカテゴリー内の比率を示した。

*：p<0.05〔1）： χ^2 検定，2）：Cochran-Armitage検定〕

用は，65～74歳で突然死1例，75歳以上で膀胱癌，脱水，低血糖および嘔吐が各1例であり，その他はすべて非重篤であった。65～74歳および75歳以上の両群でともに複数症例で発現し，かつ発現割合が65歳未満の2倍以上であった副作用は，食欲減退，腹部不快感，倦怠感であったが，すべて非重篤であった。

(2)腎機能障害を有する患者

安全性評価対象症例のうち，腎機能障害を有する患者は23.03%（808例）であった。

腎機能障害を有する患者での副作用発現割合は11.01%（89/808例）であり，腎機能障害を有しない患者での副作用発現割合9.70%（262/2700例）と比較して有意な差は認められなかった（p=0.285，Fisherの直接法）。また，投与開始前のeGFR区分〔慢性腎臓病（CKD：chronic kidney disease）の重症度分類⁷⁾別の副作用発現割合に，有意な差は認められなかった（p=0.917，Cochran-Armitage検定）。

腎機能障害を有する患者で発現した89例の副作用のうち，腎機能障害と関連する副作用は，夜間頻尿の1例で非重篤であった。

腎機能障害以外の副作用は下痢，悪心が各26例，食欲減退10例，嘔吐8例，腹部膨満5例であり，その他は4例以下であった。重篤な副作用は，膀胱癌，脱水，低血糖，嘔吐が各1例であり，低血糖，脱水，嘔吐は本剤の中止後に回復した。膀胱癌の転帰は不明で，本剤以外の要因として偶発症または生理的要因が挙げられていた。その他の副作用はすべて非重篤であり，特徴的な副作用は認められなかった。

表5に本剤投与開始前のeGFR区分ごとに，本剤の最大1日投与量別の副作用発現割合を示す。本調査において，投与開始前のeGFRが45mL/min/1.73m²以上では，最大1日投与量2000mgを投与した場合，どの区分でも副作用発現割合は10%前後であった。

eGFRが45mL/min/1.73m²未満，最大1日

表5 投与開始前 eGFR 区分別および本剤最大1日投与量別の副作用発現状況

投与開始前 eGFR (mL/min/1.73m ²)	最大1日投与量* (mg)	症例数 (%)	副作用発現症例数 (%)
10 ≤ <15	500	1 (0.03)	0 (0.00) [0]
15 ≤ <30	500	4 (0.11)	0 (0.00) [0]
	2000	15 (0.43)	0 (0.00) [0]
30 ≤ <45	500	2 (0.06)	1 (50.00) [0]
	1000	10 (0.29)	2 (20.00) [0]
	2000	102 (2.91)	10 (9.80) [0]
45 ≤ <60	500	1 (0.03)	0 (0.00) [0]
	1000	41 (1.17)	2 (4.88) [0]
	1500	1 (0.03)	0 (0.00) [0]
	2000	373 (10.63)	41 (10.99) [1]
60 ≤ <90	500	1 (0.03)	0 (0.00) [0]
	1000	99 (2.82)	11 (11.11) [0]
	1500	1 (0.03)	0 (0.00) [0]
	2000	1235 (35.21)	134 (10.85) [2]
90 ≤	500	1 (0.03)	0 (0.00) [0]
	1000	36 (1.03)	3 (8.33) [0]
	1500	2 (0.06)	0 (0.00) [0]
	2000	520 (14.82)	52 (10.00) [1]
不明	500	1 (0.03)	0 (0.00) [0]
	1000	51 (1.45)	3 (5.88) [1]
	1500	1 (0.03)	0 (0.00) [0]
	2000	1010 (28.79)	92 (9.11) [0]

※：副作用なし例は観察期間中、副作用あり例は最後の副作用発現日までのデータで集計。

症例数の括弧内はカテゴリー間の比率、副作用発現症例数の括弧内はカテゴリー内の比率を示した。

[] 内：重篤なもの例数

投与量1000mg以下の症例で発現した副作用は、低血糖、下痢、腹部膨満で、すべて非重篤であり、転帰は回復または軽快であった。

(3)肝機能障害を有する患者

安全性評価対象症例のうち、肝機能障害を有する患者は12.60% (442例)であった。

肝機能障害を有する患者での副作用発現割合は10.86% (48/442例)であり、肝機能障

害を有しない患者の9.88% (303/3066例)と比較して有意な差は認められなかった (p=0.499, Fisherの直接法)。

肝機能障害を有する患者で発現した48例の副作用のうち、肝機能障害と関連する副作用は、肝機能異常が2例であり、すべて非重篤で転帰は回復であった。肝機能異常以外の副作用は下痢、悪心が各14例、食欲減退、腹

表6 臨床検査値の推移

検査項目	投与開始前 (n = 3508)	3ヵ月後	6ヵ月後	12ヵ月後	最終評価時* (n = 3508)
AST (IU/L) (n)	25.6 ± 14.9 (21) (2346)	23.8 ± 17.1 (20) (1491)	23.4 ± 14.3 (20) (1488)	23.8 ± 15.9 (20) (1308)	23.6 ± 15.2 (20) (2097)
ALT (IU/L) (n)	29.5 ± 23.2 (22) (2418)	26.9 ± 34.3 (20) (1552)	25.2 ± 19.4 (20) (1547)	25.3 ± 19.7 (20) (1339)	25.5 ± 21.9 (19) (2168)
γ-GTP (IU/L) (n)	43.7 ± 63.8 (27) (2229)	39.7 ± 67.1 (25) (1413)	39.6 ± 86.3 (24) (1413)	39.3 ± 79.0 (24) (1222)	39.9 ± 79.4 (24) (1988)
ALP (IU/L) (n)	86.1 ± 41.8 (77) (1163)	81.9 ± 37.8 (74) (670)	81.4 ± 38.0 (73) (708)	81.2 ± 40.3 (74) (595)	83.3 ± 41.8 (74) (991)
総コレステロール (mg/dL) (n)	189.3 ± 37.7 (187) (1409)	190.9 ± 37.7 (190) (893)	187.4 ± 38.4 (185.5) (872)	183.7 ± 39.4 (183) (719)	185.5 ± 39.2 (183.5) (1224)
HDL-コレステロール (mg/dL) (n)	55.1 ± 15.1 (53) (2333)	55.2 ± 15.2 (53) (1535)	54.9 ± 14.2 (53) (1525)	54.7 ± 14.6 (52) (1284)	55.1 ± 15.1 (53) (2085)
LDL-コレステロール (mg/dL) (n)	103.8 ± 30.9 (103) (2220)	107.0 ± 31.8 (106) (1449)	104.5 ± 30.1 (103) (1445)	102.1 ± 29.5 (102) (1215)	102.6 ± 31.3 (102) (1978)
トリグリセリド (mg/dL) (n)	174.6 ± 138.2 (140) (2382)	164.1 ± 118.0 (136) (1579)	166.4 ± 148.4 (133) (1562)	159.8 ± 136.6 (133) (1304)	158.4 ± 126.7 (129.5) (2138)
尿酸 (mg/dL) (n)	5.1 ± 1.3 (5.0) (2104)	5.0 ± 1.2 (5.0) (1313)	5.0 ± 1.3 (5.0) (1332)	5.0 ± 1.2 (4.9) (1104)	5.0 ± 1.3 (5.0) (1839)
収縮期血圧 (mmHg) (n)	130.9 ± 16.1 (130) (3074)	130.9 ± 15.8 (130) (2422)	129.9 ± 15.3 (130) (2306)	129.4 ± 15.1 (128) (1924)	129.6 ± 15.5 (129) (2885)
拡張期血圧 (mmHg) (n)	74.9 ± 11.4 (74) (3073)	74.9 ± 11.3 (75) (2421)	74.2 ± 11.2 (74) (2306)	74.2 ± 11.2 (74) (1923)	74.1 ± 11.4 (74) (2884)
脈拍数 (回/分) (n)	80.6 ± 13.3 (79) (2391)	80.3 ± 13.1 (79) (1863)	80.0 ± 12.9 (79) (1758)	79.7 ± 12.8 (78) (1434)	80.2 ± 13.0 (79) (2220)
体重 (kg) (n)	68.0 ± 15.6 (66.0) (3005)	67.8 ± 15.4 (65.9) (2307)	67.8 ± 15.6 (65.6) (2186)	67.6 ± 15.7 (65.4) (1855)	67.1 ± 15.4 (65.1) (2797)
乳酸 (mg/dL) (n)	9.5 ± 4.9 (9.3) (132)	11.4 ± 6.9 (10.7) (40)	10.6 ± 5.6 (10.4) (60)	9.7 ± 4.6 (9.8) (45)	10.1 ± 5.2 (9.6) (88)

平均値 ± S.D. (中央値)

※：症例としての最終評価時

部不快感、嘔吐が各5例、その他は3例以下で、すべて非重篤であった。

4) 臨床検査値の推移

肝機能検査項目 (AST, ALT, γ-GTP, ALP) に加え、心血管系リスク評価指標 (総コレステロール, HDL-コレステロール, LDL-コレステロール, トリグリセリド, 尿酸, 血圧, 脈拍数, 体重), および乳酸の推移を確認した。

投与開始前, 投与開始3ヵ月後, 6ヵ月後, 12ヵ月後, 最終評価時の臨床検査値の推移を表6に示す。

これらの臨床検査項目について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

5. 有効性

1) HbA1cの変化量

投与開始前, 投与開始3ヵ月後以降, 24ヵ

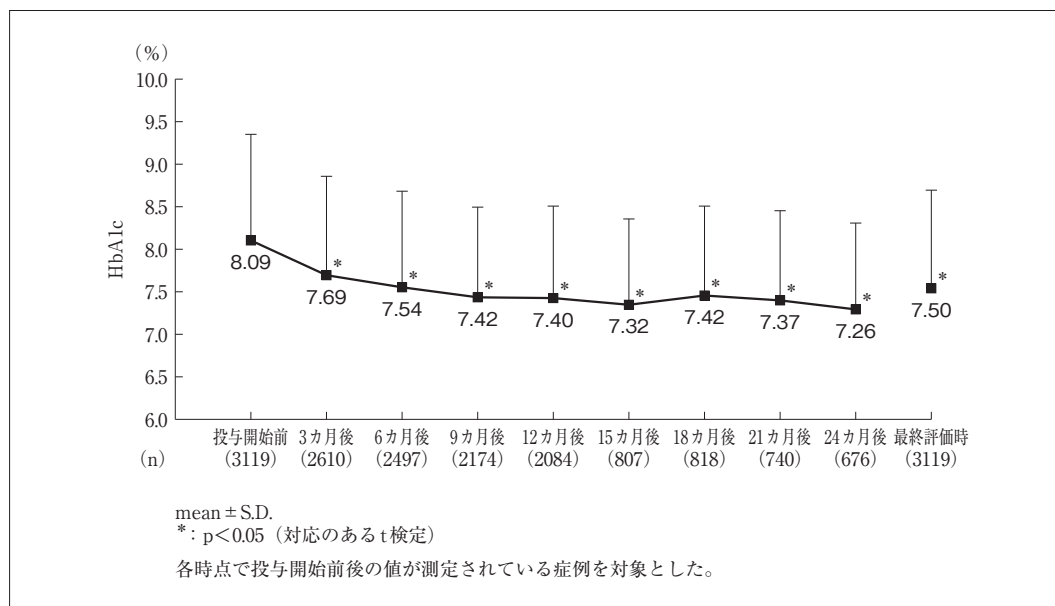


図2 投与開始前後のHbA1cの推移

月後までの3ヵ月ごと、最終評価時のHbA1cの推移を図2に示す。なお、HbA1cの変化量は、投与開始3ヵ月後に $-0.39 \pm 1.08\%$ 、12ヵ月後に $-0.66 \pm 1.15\%$ 、24ヵ月後には $-0.72 \pm 1.26\%$ であり、すべての評価時点でHbA1cの有意な低下が認められた。

2) 空腹時血糖，随時血糖

投与開始前，投与開始3ヵ月後以降，24ヵ月後までの3ヵ月ごと，最終評価時の空腹時血糖の推移を図3に，随時血糖の推移を図4に示す。

空腹時血糖の18ヵ月時点を除き，空腹時血糖および随時血糖はともに有意な低下が認められた。

3) 併用血糖降下薬の種類別のHbA1c変化量

各併用血糖降下薬における投与開始前から最終評価時までのHbA1c変化量を確認したところ，GIP/GLP-1受容体作動薬の $-1.04 \pm 1.43\%$ を除き， $-0.42 \sim -0.58\%$ の範囲であり，併用薬による顕著な差は認められなかった(表7)。

III 考 察

本調査は，2型糖尿病患者に対する本剤投与後3年間の日常診療下における安全性および有効性を評価することを目的に，2022年4月から開始した。中間報告では，2025年6月までにデータを固定した3545例を対象に1年間の観察例を中心に検討した。

1. 患者背景

安全性評価対象症例の年齢は 64.1 ± 13.5 歳，投与開始前BMIは $25.5 \pm 4.7 \text{ kg/m}^2$ であった。これらの値は，2024年度に実施されたJapan Diabetes Clinical Dataにおける2型糖尿病患者45550例の平均年齢(67.9歳)，平均BMI(24.82 kg/m^2)⁸⁾と比較して大きな乖離は認められなかった。

本剤投与開始時に中止された薬剤は，ビッグアナイド薬が最も多かった。本剤とビッグアナイド薬の併用初期には，消化器症状が多く発現する傾向が認められており，電子添文においても注意喚起がなされている。また，本剤とビッグアナイド薬は作用機序の一部が共通し

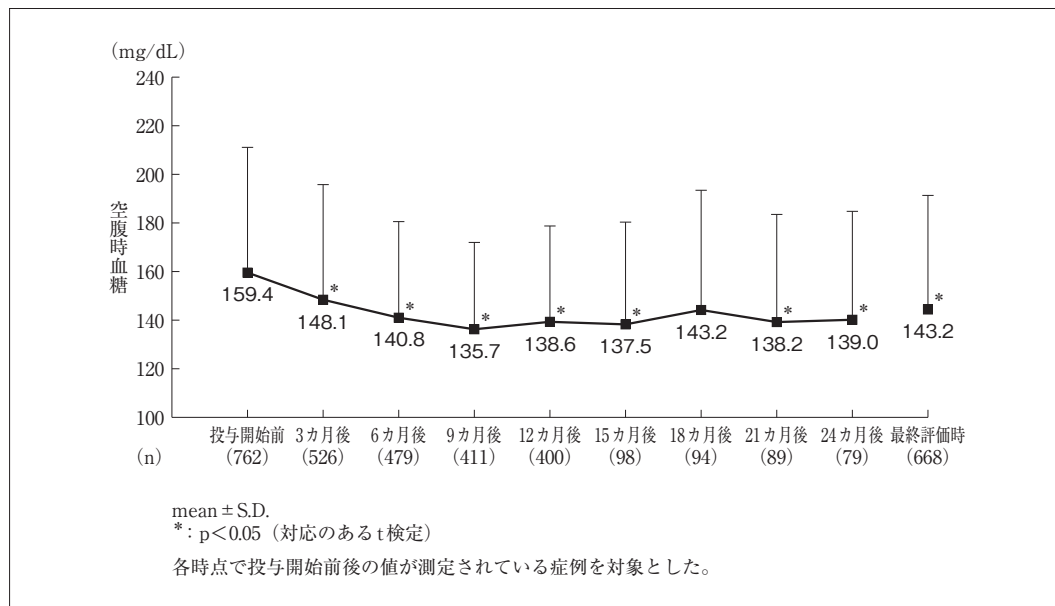


図3 投与開始前後の空腹時血糖の推移

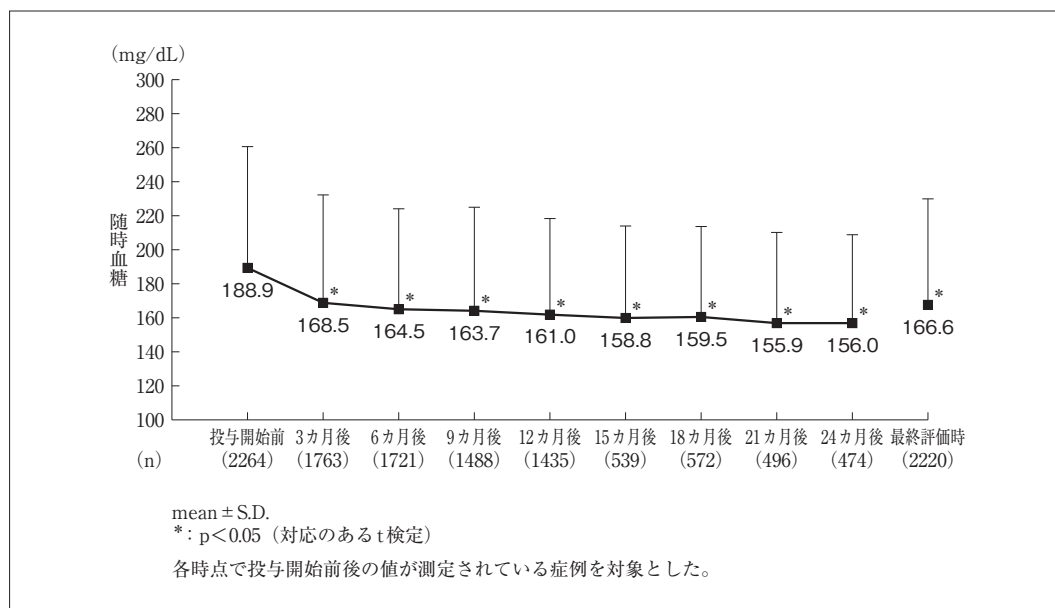


図4 投与開始前後の随時血糖の推移

ている可能性が示唆されている。これらの点から副作用回避を目的として投与を中止した、もしくは、ピグアナイド薬から本剤へ切り替えた症例が存在したと考えられた。

本剤投与開始時の併用血糖降下薬数は、2剤以上が約6割を占めていた。このことから、既存の薬剤では十分な血糖管理が得られず、追加治療が必要な症例に本剤が使用された

表7 併用血糖降下薬の種類別のHbA1c変化量

併用血糖降下薬の種類	症例数 (%)	投与開始前 HbA1c (%)	最終評価時* HbA1c (%)	HbA1c 変化量 (%)	対応のある t検定
		平均±S.D.	平均±S.D.	平均±S.D.	
SU薬	657 (21.06)	8.45±1.26	7.98±1.27	-0.47±1.22	p<0.001*
チアゾリジン薬	288 (9.23)	8.13±1.18	7.71±1.25	-0.42±1.11	p<0.001*
ビッグアナイド薬	1308 (41.94)	8.15±1.17	7.62±1.16	-0.53±1.10	p<0.001*
速効型インスリン分泌促進薬	375 (12.02)	7.96±1.02	7.52±1.00	-0.44±1.06	p<0.001*
α-GI薬	367 (11.77)	8.07±1.24	7.60±1.12	-0.47±1.20	p<0.001*
DPP-4阻害薬	1766 (56.62)	8.04±1.15	7.46±1.08	-0.58±1.15	p<0.001*
GLP-1受容体作動薬	729 (23.37)	8.24±1.24	7.80±1.28	-0.44±1.21	p<0.001*
SGLT2阻害薬	1829 (58.64)	8.11±1.24	7.57±1.15	-0.54±1.20	p<0.001*
インスリン製剤	519 (16.64)	8.41±1.34	7.97±1.39	-0.44±1.21	p<0.001*
GIP/GLP-1受容体作動薬	91 (2.92)	8.59±1.48	7.56±1.37	-1.04±1.43	p<0.001*

※：症例としての最終評価時

*：p<0.05

HbA1c：ヘモグロビンA1c, SU：スルホニル尿素, α-GI：α-グルコシダーゼ阻害薬, DPP-4阻害薬：ジペプチジルペプチダーゼ-4阻害薬, GLP-1受容体作動薬：グルカゴン様ペプチド-1受容体作動薬, SGLT2阻害薬：ナトリウム-グルコース共輸送体2阻害薬, GIP/GLP-1受容体作動薬：グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド/グルカゴン様ペプチド-1受容体作動薬

ケースが多いと考えられた。

2. 安全性

副作用は、安全性評価対象症例3508例中351例（10.01％）に認められた。主な副作用は承認までの臨床試験時と同様に消化器症状であり、発現割合は8.64％（303例）であった。副作用の発現時期は、本剤の投与開始「1カ月以内」が最も多く、投与期間の長期化に伴う副作用発現症例数および消化器症状の著しい増加は認められなかった。重篤な副作用として臍痛、脱水、嘔吐、低血糖、死亡および突然死が各1例発現した。死亡例は脂質異常症を併発しており、本剤投与開始12日目に死亡した。詳細は不明であり、原因は特定されていない。突然死の症例は、本剤投与後に発現したことから因果関係を否定できないものの、冬季の入浴時に発見されたことから、薬剤以外の要因も関与した可能性がある。また、原疾患（2型糖尿病）や合併症（狭心症、

肥満症）による突然死リスクも否定できない。臍痛の1例は、本剤投与開始から約5カ月後に認められた症例であり、生理的要因または偶発的な発症の可能性も考えられるが、詳細情報が不足しているため、本剤との因果関係は判定困難であった。脱水および嘔吐は同一症例で投与開始13日目に発現した。時間的関連性から本剤の影響を否定できないが、嘔吐は併用薬で発現が知られる副作用であることから、併用薬の影響も考えられる。これら重篤な副作用はいずれも本剤以外の要因の関与も考えられる症例であるが、本剤使用後の副作用発現には注意が必要である。

なお、脱水、嘔吐、低血糖は、本剤中止後に回復しており、その他の副作用はすべて非重篤であった。

本剤のRMPで規定された安全性検討事項の発現状況は、低血糖0.34％、消化器症状8.64％、乳酸アシドーシスは発現なし（いずれも副作

用)であった。また、心血管系イベントに関連する有害事象は1.37%に認められた。症例選択基準や副作用収集方法が異なるため直接比較はできないが、本剤単独または他の血糖降下薬との併用で実施された国内第3相長期試験における発現割合〔低血糖0.0~11.8%, 胃腸障害4.6~25.0%, 乳酸アシドーシス発現なし(いずれも副作用), 心血管関連有害事象3.0~12.3%〕と比べて顕著な差は認められなかった。なお、消化器症状はビグアナイド併用時に多く認められる副作用であるが、併用したメトホルミンの最大1日投与量の違いによる消化器症状の発現割合に有意な差は認められなかった。

安全性検討事項のうち、低血糖および消化器症状では重篤な副作用が認められた。いずれも本剤の投与中止により回復しているが、今後も引き続きこれらの副作用の発現状況に留意する必要がある。

腎機能障害を有する患者では、排泄の遅延により本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤の電子添文では腎機能障害の程度に応じて投与量や投与間隔を調整するよう注意喚起している。本調査では、腎機能障害の有無による副作用発現割合に有意な差は認められなかった。また、投与開始前のeGFR区分別に検討した場合においても、副作用発現割合に有意な差は認められなかった。これは、腎機能障害を有する2型糖尿病患者を対象に実施された本剤の製造販売後臨床試験⁹⁾と同様の結果であった。また、本調査において、投与開始前のeGFRが45mL/min/1.73m²以上では、最大1日投与量2000mgを投与した場合、いずれの区分でも副作用発現割合は10%前後であった。一方、45mL/min/1.73m²未満では症例数が限られていたため、本結果で最大1日投与量と副作用発現割合の関連性を確認することはできなかった。本結果では腎機能障害患者に特徴的な副作用の発現状況は認められなかったが、投与にあたっては、

電子添文の記載に従い、腎機能障害の程度に応じた用量調整を行う必要があると考える。

高齢者および肝機能障害を有する患者においても、今回の結果では特徴的な副作用の発現状況は認められなかったが、電子添文に記載があるように、投与にあたっては注意が必要である。

臨床検査値の推移では、臨床的に問題となる変動は認められず、最終集計でより詳細に解析を行う予定である。

3. 有効性

HbA1c, 空腹時血糖, 随時血糖は、いずれも投与開始後3カ月で有意に低下し、その後も長期にわたって安定した血糖コントロールが維持された。なお、Wilcoxonの符号付き順位検定でも同様の結果であった。また、HbA1cの変化量は、投与開始3カ月後に $-0.39 \pm 1.08\%$, 12カ月後に $-0.66 \pm 1.15\%$, 24カ月後には $-0.72 \pm 1.26\%$ と推移しており、本剤の血糖降下作用は長期的に維持することが示唆された。

承認時までに実施された臨床試験では、GLP-1受容体作動薬併用群におけるHbA1c変化量は、他の血糖降下薬併用群と比較して小さいことが報告されている⁶⁾。本調査では、併用血糖降下薬を制限しておらず、複数の薬剤を併用している症例も多いため、直接的な比較は困難であるが、各併用血糖降下薬における最終評価時のHbA1c変化量を確認したところ、GIP/GLP-1受容体作動薬を除く併用血糖降下薬では、GLP-1受容体作動薬の $-0.44 \pm 1.21\%$ を含め、 $-0.42 \sim -0.58\%$ の範囲内であり、併用薬による顕著な差は認められなかった。

なお、本解析は中間解析であるため、今後症例情報が追加されることで最終集計では結果や解釈が変わる可能性がある。また、本研究は比較対照群を設定しない観察研究であるため、結果の解釈には限界があり、併用薬や患者背景などの交絡因子が結果に影響した可

能性も否定できない。さらに、臨床検査値は必須項目ではなく、取得可能であったデータのみに基づいて解析を行っているため、検査値に関する結果は情報の偏りを含む可能性がある。

また、本解析は探索的な位置づけであり、統計解析において多重性の調整は実施していないことから、結果の解釈には注意が必要である。

結 論

本中間集計では、日常診療下における2型糖尿病患者へのイメグリミン投与に関する安全性および有効性が、過去の臨床試験の結果と同様の傾向を示し、既存の知見と整合していることが確認された。一方で、重篤な副作用の報告も認められたことから、今後も適正使用に向けた安全性情報の継続的な収集を行う必要がある。

<謝辞>

本調査にご協力賜り貴重なデータをご提供いただきました先生方に厚く御礼申し上げます。

利益相反

本調査は、住友ファーマ株式会社が、資金提供、プロトコル立案、データ収集と統計解析を実施した。大藤恵子、谷 俊輔、遠藤千陽、園田純子は、住友ファーマ株式会社の社員である。

参 考 文 献

- 1) American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014 ; **37**(Suppl.1) : S81-90.
- 2) 厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業) 総括研究報告書「糖尿病及び合併症の実態把握に関する研究」.
https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/report_pdf/202009044A-sokatsu.pdf (2026年3月16日閲覧)
- 3) Goto A, Noda M, Inoue M, et al. Increasing number of people with diabetes in Japan : Is this trend real?. *Intern Med*. 2016 ; **55**(14) : 1827-1830.
- 4) 長嶺 純. 膵作用と膵外作用の2つの血糖降下作用をあわせもつ世界初の経口2型糖尿病治療薬イメグリミン塩酸塩 (ツイミーグ®錠) の薬理学的特性と臨床効果. *日薬理誌* 2023 ; **158**(2) : 193-202.
- 5) Shaikh S, Sharma SK, Phatak S, et al. A multicenter, retrospective study to evaluate the effectiveness and safety of imeglimin in patients with type 2 diabetes mellitus in a real-world clinical setting (INDI-TIMES Study). *Diabetes Ther*. 2025 ; **16** : 645-661.
- 6) Dubourg J, Fouqueray P, Quinslot D, et al. Long-term safety and efficacy of imeglimin as monotherapy or in combination with existing antidiabetic agents in Japanese patients with type 2 diabetes (TIMES 2) : A 52-week, open-label, multicentre phase 3 trial. *Diabetes Obes Metab*. 2022 ; **16** : 609-619.
- 7) 日本腎臓学会 CKD診療ガイドライン改訂委員会. 2. CKDの定義・診断・重症度分類. In : 日本腎臓学会編, CKD診療ガイド2024. 東京, 東京医学社 ; 2024. p.6-9.
- 8) 一般社団法人糖尿病データマネジメント研究会 (JDDM). 2024年度基礎集計資料.
<http://jddm.jp/public-information/index-2024/> (2026年3月16日閲覧)
- 9) Babazono T, Osonoi T, Okamoto H, et al. Long-term safety and efficacy of imeglimin in Japanese individuals with type 2 diabetes and chronic kidney disease : A 52-week postmarketing clinical study (TWINKLE). *J Diabetes Investig*. 2025 ; **16** : 1808-1819.

(受理日 : 2026年4月30日)