イメグリミン塩酸塩
製造販売承認申請

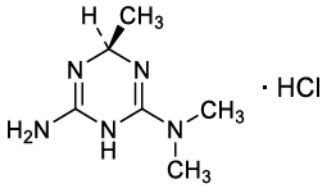
CTD 第 1 部

1.8　添付文書（案）

効能・効果、用法・用量及び使用上の注意（案）の設定根拠

大日本住友製薬株式会社

【本項における用語の説明】

用語	定義、読み替え等
イメグリミン	一般名： イメグリミン塩酸塩 化学名： (6*R*)-N^2,N^2,6-Trimethyl-3,6-dihydro-1,3,5-triazine-2,4-diamine monohydrochloride 化学式（分子量）： $C_6H_{13}N_5$・HCl（191.66） 構造式： 

【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-last}}$	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to last quantifiable concentration	0から最終定量可能時点までの実測値に基づく血漿中濃度-時間曲線下面積
bid	Twice a day	1日2回
BIG	Biganide	ビグアナイド薬
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
DPP4-I	Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor	DPP-4阻害薬
GLIN	Glinide	速効型インスリン分泌促進薬
GLP1-RA	Glucagon-like peptide 1 receptor agonist	GLP1受容体作動薬
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビンA1c
MMRM	Mixed model repeated measures	混合効果モデルによる反復測定
OGTT	Oral glucose tolerance test	経口ブドウ糖負荷試験
SGLT2-I	Sodium glucose cotransporter 2 inhibitor	SGLT2阻害薬
SU	Sulfonylurea	スルホニル尿素薬
TZD	Thiazolidinedione	チアゾリジン薬

目次

1. 効能・効果（案）及びその設定根拠 5
1.1 効能・効果（案） 5
1.2 効能・効果（案）の設定根拠 5
2. 用法・用量（案）及びその設定根拠 6
2.1 用法・用量（案） 6
2.2 用法・用量（案）の設定根拠 6
2.2.1 用法の設定根拠 6
2.2.2 用量の設定根拠 6
3. 使用上の注意（案）及びその設定根拠 7

1. 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.1 効能・効果（案）

2 型糖尿病

1.2 効能・効果（案）の設定根拠

2010 年に「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成 22 年 7 月 9 日付、薬食審査発 0709 第 1 号）が発出され、対象患者、試験デザイン、評価方法、試験の進め方等の標準的な評価方法が示された。本ガイドラインに加え「血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン（改定案）」及び「血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン（改定案）に関する Q&A（案）に係る意見の募集について」（平成 26 年 5 月 19 日付 厚生労働省医薬食品局審査管理課）を参考に実施した臨床試験結果に基づき、本剤の効能・効果を設定した。以下にその設定根拠を示す。

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした国内 P2b 試験（PXL008-014）では、プラセボ又は本剤 3 用量［500 mg 1 日 2 回（以下 bid）、1000 mg bid、1500 mg bid］を二重盲検下で 24 週間投与したところ、24 週時の HbA1c のベースラインからの変化量はいずれの用量群でもプラセボ群と比較して有意な差が認められた（いずれも $p < 0.0001$、2.7.3.2.1.1 項）。

国内単独療法 P3 試験（PXL008-018）では、二重盲検下でプラセボ又は本剤 1000 mg を 1 日 2 回 24 週間投与したところ、24 週時の HbA1c のベースラインからの変化量はプラセボ群と比較して本剤群で有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 1000 mg bid の優越性が検証された（$p < 0.0001$、2.7.3.2.1.2 項）。

国内単独及び併用療法長期試験（PXL008-019）では、本剤の単独療法又は他の血糖降下薬 1 剤［スルホニル尿素薬（SU）、速効型インスリン分泌促進薬（GLIN）、ビグアナイド薬（BIG）、α-グルコシダーゼ阻害薬（AGI）、チアゾリジン薬（TZD）、DPP4 阻害薬（DPP4-I）、GLP1 受容体作動薬（GLP1-RA）又は SGLT2 阻害薬（SGLT2-I）］との併用療法で、非盲検下で本剤 1000 mg bid を 52 週間投与した。その結果、本剤単独療法又は併用療法のいずれの投与群でも投与前と比較して HbA1c が低下し 52 週にわたって良好な血糖コントロールが維持された（2.7.3.2.1.3 項）。

国内インスリン併用療法 P3 試験（PXL008-020）では、インスリンの単独療法に加えてプラセボ又は本剤 1000 mg bid を二重盲検下で 16 週間投与したところ、16 週時の HbA1c のベースラインからの変化量はプラセボ群と比較して本剤群で有意な差が認められ、インスリン単独療法に対する本剤 1000 mg bid 併用投与の優越性が検証された（$p < 0.0001$、2.7.3.2.1.4 項）。その後、16 週間の二重盲検期に本剤群であった被験者に非盲検下で本剤 1000 mg bid を 36 週間（最長 52 週間）インスリンと併用投与した結果、52 週時まで良好な血糖コントロールが維持された（2.7.3.2.1.4 項）。

以上より、本剤は単独療法及び併用療法のいずれで投与する場合も、日本人 2 型糖尿病患者に対して有効であることが確認された。

2. 用法・用量（案）及びその設定根拠

2.1 用法・用量（案）

通常、成人にはイメグリミン塩酸塩として 1 回 1000 mg を 1 日 2 回朝、夕に経口投与する。

2.2 用法・用量（案）の設定根拠

2.2.1 用法の設定根拠

国内 P2b 試験（PXL008-014）では、欧米で実施された海外 P2b 試験を基に用法・用量を選択し、本剤 3 用量（500 mg、1000 mg 又は 1500 mg）又はプラセボを 1 日 2 回 24 週間経口投与した結果、いずれの用量群もプラセボ群と比較して 24 週時のベースラインからの HbA1c の変化量に有意な差が認められた（いずれも $p < 0.0001$、2.7.3.2.1.1 項）。更に、3 つの国内 P3 試験（PXL008-018、PXL008-019 及び PXL008-020）でも、本剤 1000 mg を 1 日 2 回 24 週間又は 52 週間投与した際の有効性と安全性が確認された（2.7.3.2.1.2 項、2.7.3.2.1.3 項、2.7.3.2.1.4 項、2.7.4.2.1.1.1 項、2.7.4.2.1.1.2 項、2.7.4.2.1.1.3 項）。これら国内主要臨床試験 4 試験いずれでも、本剤の用法は朝と夕方の 1 日 2 回経口投与とし、朝食及び夕食の食事中又は食事直後の服用を推奨した。なお、日本人健康成人男性を対象とした国内食事の影響検討試験（DD401101）で、C_{max} 及び AUC に臨床的に意義のある食事の影響は認められなかった（2.7.2.2.2.4.1.1 項）。

以上より、本剤の用法は「1 日 2 回朝、夕に経口投与」が妥当であると考えられた。

2.2.2 用量の設定根拠

国内 P2b 試験（PXL008-014）では、日本人 2 型糖尿病患者を対象に本剤 500 mg、1000 mg、1500 mg 又はプラセボを二重盲検下で 1 日 2 回、24 週間経口投与した。その結果、投与 24 週時の HbA1c のベースラインからの変化量（MMRM に基づく最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、プラセボ群で 0.43 ± 0.092%、500 mg bid 群で −0.09 ± 0.091%、1000 mg bid 群で −0.51 ± 0.093%、1500 mg bid 群で −0.57 ± 0.094%であり、いずれの用量群でもプラセボ群と比較して HbA1c が有意に低下した（いずれも $p < 0.0001$）。すべての用量での安全性が示されたが、1500 mg bid 群では胃腸障害の副作用の発現割合が他の投与群と比べて高かったことから、以降の国内 P3 試験（PXL008-018、PXL008-019、PXL008-020）での用法・用量を 1000 mg bid と設定した（2.7.3.2.1.1 項、2.7.6.18 項）。国内単独療法 P3 試験（PXL008-018）、国内単独及び併用療法長期試験（PXL008-019）及び国内インスリン併用療法 P3 試験（PXL008-020）で、日本人 2 型糖尿病患者を対象に本剤 1000 mg を 1 日 2 回 24 週間又は 52 週間投与したところ、いずれの試験でも一貫して本剤 1000 mg bid の有効性、安全性が確認された（2.7.3.2.1.2 項、2.7.3.2.1.3 項、2.7.3.2.1.4 項、2.7.4.2.1.1.1 項、2.7.4.2.1.1.2 項、2.7.4.2.1.1.3 項）。

以上より、本剤の用量は「1 回 1000 mg を 1 日 2 回」が妥当であると考えられた。

3. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

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。］

設定根拠

2.1：本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、過敏症を起こす可能性があることから設定した。

2.2：これらの病態に対しては、輸液による脱水の補正と経静脈的なインスリンの速やかな投与による高血糖の是正が必須であるため設定した。

2.3：これらの患者は、糖代謝異常の状態にあるため、インスリンによる血糖管理が望まれることから設定した。

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

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/1.73 m^2 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］

設定根拠

5.1：2 型糖尿病の治療では、まず食事療法、運動療法を十分に行った上で、血糖値がコントロールできない場合に薬物療法を行う必要があるため設定した。

5.2：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副作用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 未満の腎機能障害のある 2 型糖尿病患者は除外している。現時点では十分な有効性及び安全性データがなく、当該患者集団への投与は慎重に判断する必要があるため、投与は推奨されないとした。

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おそれがあるので、腎機能を定期的に検査することが望ましい。[5.2、9.2.1、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]

設定根拠

8.1：本剤は主に腎臓で排泄される。腎機能障害を有する場合、本剤の排泄が遅延し、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、腎機能を定期的に検査することが望ましいと考え設定した。

8.2：低血糖発現時の基本的な注意事項として、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よう設定した。

8.3：本剤の投与により低血糖症状が起こるおそれがあるため、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際は注意するよう設定した。

8.4：本剤投与中は、血糖値を定期的に検査するなど経過を十分観察の上、一定期間使用しても十分な効果が得られない場合、より適切な他の治療法への変更を考慮することが望ましいため設定した。

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。また、本剤とビグアナイド系薬剤を併用した場合、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、併用薬剤の選択に当たり留意すべきであると考え設定した。

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 45 mL/min/1.73 m^2 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。［5.2、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。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 1500 mg/kg/日（臨床での最大投与量 2000 mg/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。ウサギに 200 mg/kg/日（臨床での最大投与量 2000 mg/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。

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。

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。

設定根拠

9.1.1：これらの患者又は状態に本剤を投与すると、低血糖を起こすおそれがあることから設定した。

1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者では、コルチゾールの分泌不足による低血糖増悪のおそれがある。

2) 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では、食物の吸収不良により低血糖を起こすおそれがある。

3) 激しい筋肉運動による筋肉での糖利用が肝臓からの糖放出を上回ると血糖値が低下し、特に空腹時には低血糖を起こすおそれがある。

4) アルコールは肝臓での糖新生を抑制する作用があり、長時間空腹の状態でアルコールを摂取すると、肝臓のグリコーゲンの減少に加え、糖新生が抑制されることから、低血糖を起こすおそれがある。また、アルコールによる酩酊状態と低血糖症状は類似しているため、注意が必要である。

9.2.1：腎機能障害のある患者では腎臓からの排泄が遅延し、腎機能の程度により本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。eGFR が 45 mL/min/1.73 m^2 未満の腎機能障害のある 2 型糖尿病患者（透析患者を含む）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、十分な安全性データがないことから、当該患者集団への投与は慎重に判断する必要があるため、投与は推奨されないとした。

9.3：肝機能障害のある患者で本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。海外で実施した臨床試験で、本剤を中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害者に投与したとき、肝機能が正常な被験者に投与したときと比較して、本剤の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ がそれぞれ約 1.3 倍及び約 1.5 倍増加した。重度の肝機能障害のある患者は、本剤の臨床試験で除外されており、安全性が確立されていないため、慎重に投与する必要があることから設定した。

9.5：非臨床試験成績からヒトでの影響が懸念されており、妊婦の治療上の有益性を考慮すると、投与すべきでない。糖尿病合併妊娠の管理にはインスリンによる治療が推奨されているため、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とした（2.6.6.6.2.1 項、2.6.6.6.2.3 項）。

9.6：動物実験で乳汁中への移行が認められているが、薬理作用や曝露量等からはヒトで哺乳中の児における影響が不明であることから、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について」（平成 31 年 1 月 17 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡）No.38 に基づき記載した（2.6.4.6.4 項）。

9.7：小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性が確立されていないことから記載した。

9.8：高齢者に対する一般的な注意事項として設定した。

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］

設定根拠

本剤の主な消失経路を記載した。

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。

設定根拠

糖尿病用薬：本剤は血糖降下作用を有し、糖尿病用薬との併用により、血糖降下作用が増強され、低血糖の発現リスクが高くなる可能性があるため設定した。

ビグアナイド系薬剤：本剤は血糖降下作用を有し、ビグアナイド系薬剤との併用により、血糖降下作用が増強され、低血糖の発現リスクが高くなる可能性がある。また、承認時までの臨床試験において、本剤とビグアナイド系薬剤との併用初期に消化器症状が多く発現する傾向が認められたことから設定した。

血糖降下作用を増強する薬剤：本剤は血糖降下作用を有し、血糖降下作用を増強する薬剤との併用により、低血糖が発現しやすくなるおそれがあるため設定した。

血糖降下作用を減弱する薬剤：本剤は血糖降下作用を有するため、血糖降下作用を減弱する薬剤との併用により、血糖コントロール不良になるおそれがあることから設定した。

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。

設定根拠

「新記載要領に基づく添付文書等の作成の留意点（Q&A）について」（平成 31 年 1 月 17 日付け独立行政法人医薬品医療機器総合機構医薬品安全対策第一部、医薬品安全対策第二部事務連絡）No.55 に基づき記載した。

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］

設定根拠

11.1.1：本剤の臨床試験の結果、単独療法では、プラセボ群と比較して本剤群で低血糖の発現割合の明らかな上昇は認められなかったものの、他の血糖降下薬との併用療法では、特にインスリン製剤、SU 剤、速効型インスリン分泌促進薬を併用した群で、低血糖の発現割合が高い傾向が認められた。臨床試験では、単独療法、併用療法ともに重篤な低血糖の発現は認められていないものの、一般に血糖降下薬ではその薬理作用から低血糖の発現が想定され、発現した場合には重大な転帰に至るおそれがある。更に、低血糖は 2 型糖尿病治療において厳格な管理が必要な事象であり、既承認の他の血糖降下薬の添付文書では、低血糖が重大な副作用の項に記載されていることを踏まえ設定した。低血糖症状の早期発見と重篤化防止のため、初期症状と具体的な処置方法を記載した。なお、低血糖の発現頻度は、本剤の効能・効果及び用法・用量の設定の根拠とした国内臨床試験（PXL008-014 試験、PXL008-018 試験、PXL008-019 試験、PXL008-020 試験）で報告された副作用の集計結果に基づき記載した。

添付文書記載用語	基本語（PT）	発現例数	発現頻度（%）
低血糖	低血糖	74	6.7

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

設定根拠

本剤の効能・効果及び用法・用量の設定の根拠とした以下の国内臨床試験で報告された副作用の発現状況に基づき記載した。

- PXL008-014 試験、PXL008-018 試験、PXL008-019 試験、PXL008-020 試験

発現頻度別の表には上記試験のイメグリミン 1000 mg bid 投与群で 2 例以上報告された副作用を記載した。また、上記以外に病態として同等又は類似の複数の事象をまとめて合計件数（同一症例の重複は除く）での発現頻度に従って記載した（糖尿病性網膜浮腫・黄斑浮腫）。

なお、副作用は以下の集計結果に基づき記載した。

器官別大分類（SOC）	添付文書記載用語	基本語（PT）	発現例数	発現頻度（%）
感染症および寄生虫症	膀胱炎	膀胱炎	2	0.2
代謝および栄養障害	食欲減退	食欲減退	9	0.8
眼障害	糖尿病網膜症	糖尿病網膜症	4	0.4
	糖尿病性網膜浮腫・黄斑浮腫	糖尿病性網膜浮腫、黄斑浮腫	2	0.2
胃腸障害	悪心	悪心	23	2.1
	下痢	下痢	21	1.9
	便秘	便秘	14	1.3
	嘔吐	嘔吐	10	0.9
	腹部不快感	腹部不快感	8	0.7
	消化不良	消化不良	3	0.3
	上腹部痛	上腹部痛	3	0.3
	軟便	軟便	3	0.3
	腹部膨満	腹部膨満	2	0.2

器官別大分類（SOC）	添付文書記載用語	基本語（PT）	発現例数	発現頻度（%）
	胃食道逆流性疾患	胃食道逆流性疾患	2	0.2
臨床検査	血中乳酸増加	血中乳酸増加	2	0.2
	リパーゼ増加	リパーゼ増加	2	0.2
	体重減少	体重減少	2	0.2

以下の事象は、本剤の効能・効果及び用法・用量の設定の根拠とした国内臨床試験にて1000 mg bid 投与群での報告が 1 例のみのため、今後の使用成績の集積により記載を検討することとした。

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）
感染症および寄生虫症	帯状疱疹、膿痂疹、急性中耳炎
血液およびリンパ系障害	貧血
代謝および栄養障害	高血糖
精神障害	不眠症
神経系障害	糖尿病性ニューロパチー、異常感覚
眼障害	緑内障
心臓障害	心房細動、動悸、上室性期外収縮
胃腸障害	慢性胃炎、大腸炎、潰瘍性大腸炎、心窩部不快感、胃炎
肝胆道系障害	過形成性胆嚢症
皮膚および皮下組織障害	薬疹、蕁麻疹
筋骨格系および結合組織障害	椎間板突出
生殖系および乳房障害	勃起不全
一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感、早期満腹
臨床検査	アミラーゼ増加、心電図再分極異常、肝機能検査値上昇、血小板数減少、尿中アルブミン/クレアチニン比増加

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。

設定根拠

「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたっての Q&A について」（平成 31 年 1 月 17 日付け日薬連発第 54 号）No.44 に基づいて記載した。

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。

設定根拠

ビグアナイド系薬剤において、乳酸アシドーシスが報告されており、予後不良のことも多い。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り、本剤でも乳酸アシドーシスに留意するため、ビグアナイド系薬剤の添付文書を参考に乳酸アシドーシスのリスク因子について記載した。

なお、本剤においては、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（2.4.2.4.4 項）、また承認時までの臨床試験でも乳酸アシドーシスの発現は認められていない（2.5.5.6.2 項）。

イメグリミン塩酸塩
製造販売承認申請

CTD 第 1 部

1.9　一般的名称に係る文書

大日本住友製薬株式会社

1. JAN

令和 2 年 1 月 9 日付薬生薬審発 0109 第 1 号により通知された。

日本名：イメグリミン塩酸塩

英名：Imeglimin Hydrochloride

2. INN

国際一般名（INN）は、以下の通りである。

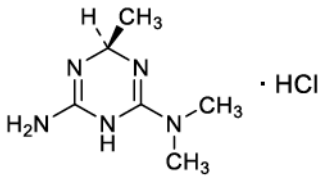
imeglimin：WHO Drug Information, Vol.22, No.3, (2008), Recommended INN: List 60

イメグリミン塩酸塩
製造販売承認申請
CTD 第 1 部

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

大日本住友製薬株式会社

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td colspan="6">(6R)-N²,N²,6-Trimethyl-3,6-dihydro-1,3,5-triazine-2,4-diamine monohydrochloride</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td colspan="6"></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td colspan="6">2 型糖尿病</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="6">通常、成人にはイメグリミン塩酸塩として 1 回 1000 mg を 1 日 2 回朝、夕に経口投与する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td colspan="6"></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td colspan="6">原体：イメグリミン塩酸塩
製剤：ツイミーグ錠 500 mg（1 錠中にイメグリミン塩酸塩 500 mg 含有）</td></tr>
<tr><td rowspan="8">毒性</td><td colspan="6">【急性毒性】概略の致死量（mg/kg）</td></tr>
<tr><td colspan="2">動物種</td><td colspan="2">経口</td><td colspan="2">静脈内</td></tr>
<tr><td colspan="2">マウス♂</td><td colspan="2">4000</td><td colspan="2">150</td></tr>
<tr><td colspan="2">♀</td><td colspan="2">4000</td><td colspan="2">100</td></tr>
<tr><td colspan="2">ラット♂</td><td colspan="2">>5000</td><td colspan="2">150</td></tr>
<tr><td colspan="2">♀</td><td colspan="2">3000</td><td colspan="2">150</td></tr>
<tr><td colspan="6">【亜急性毒性】</td></tr>
<tr><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与量（mg/kg/日）</td><td>無毒性量（mg/kg/日）</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>マウス</td><td>13 週</td><td>経口</td><td>100, 300, 600, 900, 1200</td><td>600</td><td>≥900：死亡
1200：ALP 高値、T-Bil 高値、副腎の皮質細胞の肥大、前胃の粘膜過形成／過角化</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>13 週</td><td>経口</td><td>30, 100, 300, 500, 1000, 2000</td><td>100</td><td>≥300：乳酸及び ALT の高値
≥500：流涎、敷材の掻き出し、側腹部の陥凹、呼吸音、立毛、異常便、体重及び体重増加量の低値、摂餌量の低値、クロライド、無機リン及び総たん白、総ビリルビン及びアルブミンの低値及び AST の高値、肝臓重量、腎臓重</td></tr>
</table>

						量、副腎重量及び心臓重量の高値、胸腺重量の低値、腎臓の好塩基性尿細管、たん白円柱又は皮質尿細管の拡張の発生例数の増加、副腎の束状帯の肥大、小腸のび漫性粘膜肥大の発生例数の増加、甲状腺の濾胞上皮のび漫性肥大及び膣の粘膜の発情休止期の発生例数の増加
	イヌ	13 週	経口	20, 100, 500	100	500：軟便、液状便及び粘液便並びに流涎及び嘔吐の頻度増加、行動抑制、瞬膜の突出、体重増加量の低値、摂餌量の低値
	【慢性毒性】					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見
	ラット	26 週	経口	40, 100, 250	250	毒性変化なし
	イヌ	52 週	経口	30, 100, 300	300	毒性変化なし
副作用	副作用発現率（臨床検査異常を含む）　15.2%（168/1103）					
	副作用の種類	件数		臨床検査値異常の種類	件数	
	低血糖	74		血中乳酸増加	2	
	悪心	23		リパーゼ増加	2	
	下痢	21		体重減少	2	
	便秘	14		アミラーゼ増加	1	
	嘔吐	10	等	血小板数減少	1	等
会社	大日本住友製薬株式会社（原体：製造、製剤：製造）					

イメグリミン塩酸塩
製造販売承認申請

CTD 第 1 部

1.12　添付資料一覧

大日本住友製薬株式会社

目次

1. 添付資料 一覧

第 3 部（モジュール 3）品質に関する文書.....3

第 4 部（モジュール 4）非臨床試験報告書.....7

第 5 部（モジュール 5）臨床試験報告書.....13

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

資料番号	タイトル	試験実施場所	評価/参考
3.2.S.1.1	名称	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.S.1.2	構造	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.S.1.3	一般特性	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.S.2.1	製造業者	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.S.2.3	原材料の管理	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.S.3.2	不純物	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.S.4.3.01	Imeglimin HClの赤外吸収スペクトル	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.S.4.3.02	分析法バリデーション報告書 Imeglimin HClの確認試験・定量法・類縁物質試験法	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.S.4.3.03	分析法バリデーション報告書 Imeglimin HClの確認試験法及び光学異性体試験法	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.S.4.4	ロット分析	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.S.5	標準品又は標準物質	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.S.5.01	分析法バリデーション報告書 Imeglimin HClの残留溶媒試験法	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.S.5.02	Imeglimin HClの水分測定法の分析法バリデーション	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.S.6	容器及び施栓系	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.S.7.3	安定性データ	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.S.7.3.01	Imeglimin HClの申請用安定性試験（長期保存試験）中間報告書	[redacted]	評価
3.2.S.7.3.02	Imeglimin HClの申請用安定性試験（加速試験）最終報告書	[redacted]	評価
3.2.S.7.3.03	Imeglimin HClの申請用安定性試験（粒子径／長期保存試験及び加速試験）（中間報告）	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.S.7.3.04	Imeglimin HClの申請用安定性試験（苛酷試験：温度）最終報告書	[redacted]	評価
3.2.S.7.3.05	Imeglimin HClの申請用安定性試験（苛酷試験：湿度）最終報告書	[redacted]	評価

資料番号	タイトル	試験実施場所	評価/参考
3.2.S.7.3.06	Imeglimin HClの申請用安定性試験（光安定性試験）最終報告書	[redacted]	評価
3.2.S.7.3.07	Imeglimin HClの申請用安定性試験（粒子径／苛酷試験）	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.S.7.3.08	Imeglimin HClの申請用安定性試験(長期保存試験)中間報告書(18箇月)	[redacted]	評価
3.2.S.7.3.09	Imeglimin HClの申請用安定性試験(粒子径／長期保存試験及び加速試験)(中間報告／18箇月)	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.S.7.3.10	Imeglimin HClの申請用安定性試験(長期保存試験)中間報告書(24箇月)	[redacted]	評価
3.2.S.7.3.11	Imeglimin HClの申請用安定性試験(粒子径／長期保存試験及び加速試験)(中間報告／24箇月)	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.P.1	製剤及び処方	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.P.2	製剤開発の経緯	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.P.2.2.01	PXL008錠の生物学的同等性試験における溶出試験	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.P.3.1	製造者	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.P.3.2	製造処方	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.P.4.6	新規添加剤	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.P.5.3.01	分析法バリデーション報告書 確認試験・定量法・類縁物質試験法	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.P.5.3.02	分析法バリデーション報告書 溶出試験法	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.P.5.4	ロット分析	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.P.5.5	不純物の特性	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.P.5.5.01	イメグリミン塩酸塩錠の元素不純物のリスクアセスメント	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.P.6	標準品又は標準物質	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.P.7	容器及び施栓系	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	大日本住友製薬（株）	評価

資料番号	タイトル	試験実施場所	評価/参考
3.2.P.8.3	安定性データ	大日本住友製薬（株）	評価
3.2.P.8.3.01	PXL008錠の申請用安定性試験 （長期保存試験）12箇月 中間報告	[redacted]	評価
3.2.P.8.3.02	PXL008錠の申請用安定性試験 （加速試験）最終報告書		評価
3.2.P.8.3.03	PXL008錠の申請用安定性試験 （苛酷試験：温度）最終報告書		評価
3.2.P.8.3.04	PXL008錠の申請用安定性試験 （苛酷試験：湿度）最終報告書		評価
3.2.P.8.3.05	PXL008錠の申請用安定性試験 （苛酷試験：光）最終報告書		評価
3.2.P.8.3.06	PXL008錠の申請用安定性試験 (長期保存試験)18箇月 中間報告		評価

第3部（モジュール3）：3.3 参考文献

資料番号	著者名・文献タイトル・書誌事項
3.3.01	[redacted]
3.3.02	
3.3.03	
3.3.04	

第4部（モジュール4）：4.2 非臨床試験報告書

資料番号	タイトル	試験番号/文書番号	試験実施場所	評価/参考	試験実施期間
4.2.1.1.01	Antidiabetic effects of EMD 387008 after chronic administration (8 weeks) in diabetic Goto-Kakizaki rats	[redacted]	[redacted]	参考	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.1.02	Effect of Imeglimin on glucose tolerance and insulin sensitivity in adult diabetic STZ rats evaluated by the euglycemic hyperinsulinemic clamp method			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.1.03	Effects of IMEGLIMIN on glucose homeostasis and insulin sensitivity in female GK rats evaluated by the euglycemic hyperinsulinemic clamp method			参考	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.1.04	EFFECT OF IMEGLIMIN ON INSULIN SECRETION IN WISTAR RAT BY THE HYPERGLYCEMIC CLAMP METHOD			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.1.05	EFFECT OF IMEGLIMIN ON INSULIN SECRETION IN N0-STZ RAT BY THE HYPERGLYCEMIC CLAMP METHOD			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.1.06	Dose-response effect of Imeglimin on glucose-induced insulin secretion from GK rat islets			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.1.07	Evaluation of Imeglimin effect on NAD/NADH and NADP/NADPH contents of GK rat islets of Langerhans in the presence of inhibitor of a key enzyme of NAD synthesis pathway after a short term incubation			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.1.08	Effect of Imeglimin on NAMPT gene expression and insulin secretion in GK rat islets after short term incubation.			参考	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日-20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.1.09	Effects of Imeglimin (in the absence or the presence of a PKC inhibitor) and Metformin on ATP and ADP contents in GK rat islets after a 10 min.-static incubation			参考	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日-20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.1.10	Evaluation of the effect of IMEGLIMIN on intracellular calcium and insulin release in perifused GK rat islets			参考	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日-20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.1.11	Evaluation of Imeglimin effect on insulin release from GK rat islets transfected with siRNA CD38			参考	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日-20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.1.12	EFFECT OF A CHRONIC-TREATMENT WITH IMEGLIMIN ON TYPE 2 DIABETES EVOLUTION IN MALE ZDF RATS: BETA CELL MASS, APOPTOSIS, PROLIFERATION, NEOGENESIS, OXIDATIVE STRESS AND SIZE AND NUMBER OF ISLETS OF LANGERHANS			参考	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日-20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.1.13	Evaluation of Imeglimin on human islets of Langerhans			参考	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日-20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.1.14	Imeglimin Effect in High Fat High Sucrose Diet (HFHSD) mice model			参考	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.2.01	DrugMatrixScreen Data Report			参考	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.3.01	EMD 387008 – CNS - Safety Pharmacology study in rats			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.3.02	Effect of EMD 387 008 on HERG Tail Current Recorded from Stably Transfected HEK293 Cells			参考	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.3.03	A Safety Pharmacology Study of PXL008 -Effects on hERG Currents-			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

資料番号	タイトル	試験番号/文書番号	試験実施場所	評価/参考	試験実施期間
4.2.1.3.04	EMD 387008 – Oral safety pharmacology study in beagle dogs – Cardiovascular system	[redacted]	[redacted]	評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 －20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.3.05	SAFETY PHARMACOLOGY STUDY ON RESPIRATORY FUNCTION AFTER ORAL ADMINISTRATION IN THE CONSCIOUS RAT (WHOLE BODY PLETHYSMOGRAPHY)			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 －20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.3.06	Comparative effects of EMD 387008, EMD 387007 and EMD 338064 on risks of lactic acidosis in acute renal failure rat model (ARF): Comparative study with metformin.			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 －20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.1.3.07	Effect of Imeglimin on mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase (mGPDH) enzyme activity			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 －20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.2.1.01	Validation of an Analytical Procedure for the Determination of EMD 387008 in Mouse Plasma using Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.2.1.02	Validation of an Analytical Procedure for the Determination of EMD 387008 in Rat Plasma using Automated Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.2.1.03	Validation of an Analytical Procedure for the Determination of EMD 387008 in Rabbit Plasma using Manual Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.2.1.04	Validation of an Analytical Procedure for the Determination of EMD 387008 in Dog Plasma using Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.2.1.05	EMD 387008- Bioanalytics in Cynomologous Monkey Plasma and Urine			参考	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.2.1.06	Validation of an Analytical Procedure for the Determination of EMD 387008 in Dog plasma (Heparin) over the Range 1 to 1000 µg/mL using Sample Dilution and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection			参考	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.2.1.07	Validation of an Analytical Procedure for the Determination of EMD 387008 and its Enantiomer EMD 387007 in Mouse Plasma (Heparin) using Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.2.1.08	Validation of an Analytical Procedure for the Determination of EMD 387008 and its Enantiomer EMD 387007 in Rat Plasma (Heparin) using Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.2.1.09	Validation of an Analytical Procedure for the Determination of EMD 387008 and its Enantiomer EMD 387007 in Dog Plasma (Heparin) using Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.2.1.10	Validation of an HPLC-MS/MS method for the quantification of Impurity A* in Wistar rat plasma			参考	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.2.1.11	Investigation into the Storage Stability of EMD 387008 in Rat, Dog, Rabbit and Mouse Plasma using Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.2.1.12	Investigation into the Storage Stability of EMD 387008 and EMD 387007 in Rat, Dog and Mouse Plasma using Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection			参考	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.2.2.01	EMD 387008- Pharmacokinetics and Metabolism after Single Administration of [^{14}C]-EMD 387008 to Male and Female Mice			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.2.2.02	Pharmacokinetics and Metabolism of EMD 387008 After Single iv and po Administration of [^{14}C]-EMD 387008 to Male Wistar Rats			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.2.2.03	EMD 387008 - Pharmacokinetics and Metabolism after Single iv and po Administration of [^{14}C]-EMD387008 to Female Beagle Dogs			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

＊ 新薬情報提供時に置き換え

資料番号	タイトル	試験番号/文書番号	試験実施場所	評価/参考	試験実施期間
4.2.2.2.04	EMD 387008 - Pharmacokinetics of parent drug in Beagle dogs after single administration			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.2.2.05	EMD 387008 - Concentrations of parent drug in plasma and urine of Cynomolgus monkeys after single iv and oral administration			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.2.3.01	[^{14}C]-EMD 387008: Distribution in the albino and pigmented rat by quantitative whole-body autoradiography			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.2.3.02	EMD 387008 - Diaplacental passage in pregnant Wistar rats			参考	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.2.3.03	Protein binding of [^{14}C]imeglimin in mouse, rat, dog, and human plasma			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.2.3.04	[^{14}C]-EMD 387008: IN VITRO BINDING TO PLASMA PROTEINS AND PLASMA/BLOOD CELL PARTITIONING IN RAT, MOUSE, RABBIT, DOG, MONKEY AND HUMAN			参考	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.2.4.01	[^{14}C]-EMD 387008 - In vitro metabolism in human and rat subcellular fractions from lung, liver, kidney and intestine			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.2.4.02	[^{14}C]-EMD 387008: Metabolism in fresh hepatocytes from mouse, rat, rabbit, mini-pig, dog, monkey and human			参考	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.2.4.03	[^{14}C]-EMD 387008: absorption, metabolism and excretion following oral and intravenous administration to the rat			参考	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.2.5.01	Milk Transfer and Metabolite Profiling in Lactating Rats After a Single Oral Administration of [^{14}C]Imeglimin			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.1.01	EMD 387008 - Acute toxicity study in mice after oral administration			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.1.02	EMD 387008 - Acute toxicity study in mice after intravenous administration			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.1.03	EMD 387008 - Acute toxicity study in rats after oral administration			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.1.04	EMD 387008 - Acute toxicity study in rats after intravenous administration			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.2.01	EMD 387008 - 2 week oral toxicity study in mice			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.2.02	IMEGLIMIN - 13 WEEK ORAL (GAVAGE) TOXICITY STUDY IN THE MOUSE			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.2.03	EMD 387008 - Oral tolerance study with high dose levels in beagle dogs -Period 1-			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.2.04	EMD 387008 – Oral mechanistic study with a high dose level in beagle dogs			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.2.05	EMD 387008 - 4 week oral toxicity study in rats			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.2.06	EMD 387008 - 13 week oral toxicity study in rats			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

資料番号	タイトル	試験番号/文書番号	試験実施場所	評価/参考	試験実施期間
4.2.3.2.07	EMD 387008 - 26 week oral toxicity study in rats plus an 8 week recovery period			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.2.08	EMD 387008 - 4 week oral toxicity study in beagle dogs			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.2.09	EMD 387008: 13 Week Oral (Gavage) Administration Toxicity Study with a 6 Week Treatment-Free Period in the Dog			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.2.10	EMD 387008 - 12 month oral toxicity study with an 8 week recovery period in beagle dogs			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.3.1.01	EMD 387008 - Bacterial Mutagenicity Assay, Salmonella typhimurium and Escherichia coli			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.3.1.02	EMD 387008 - In vitro mammalian cell gene mutation test (L517 Y/ $TK^{+/-}$)			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.3..2.01	EMD 387008 - Micronucleus test in rats after oral administration			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.4.1.01	EMD 387008 - 13-week oral toxicity study in rats			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.4.1.02	CARCINOGENICITY STUDY OF IMEGLIMIN BY THE ORAL ROUTE (GAVAGE) IN RATS			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.4.2.01	4-WEEK ORAL (GAVAGE) TOXICITY STUDY IN CB6F1-NONTGRASH2 WILD TYPE MICE			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.4.2.02	26-WEEK CARCINOGENICITY STUDY BY THE ORAL ROUTE (GAVAGE) IN CB6F1-TG-RASH2 MICE			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.5.1.01	EMD 387008 - Male fertility study in rats after oral administration			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.5.1.02	EMD 387008 - Female fertility study in rats after oral administration			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.5.2.01	EMD 387008 - Embryo-fetal toxicity study with toxicokinetics after oral (by gavage) administration in rats			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.5.2.02	EMD 387008 - Embryo-fetal toxicity study with toxicokinetics after oral (by gavage) administration in rats - low dose study			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.5.2.03	EMD 387008 – Oral (Gavage) Study of Embryo-Foetal Development in the Rabbit			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.5.3.01	PRELIMINARY STUDY FOR EFFECTS ON PRE- AND POST-NATAL DEVELOPMENT BY ORAL ROUTE (GAVAGE) IN RATS			参考	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.5.3.02	STUDY FOR EFFECTS OF IMEGLIMIN ON PRE- AND POST-NATAL DEVELOPMENT BY ORAL ROUTE (GAVAGE) IN RATS			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.6.01	EMD 387008 - Primary skin irritation test in rabbits			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.6.02	EMD 387008 - Primary eye irritation test in rabbits			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.7.1.01	Local lymph node (LLNA) assay in mice with EMD 387008			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

資料番号	タイトル	試験番号/文書番号	試験実施場所	評価/参考	試験実施期間
4.2.3.7.5.01	Impurity A* Single dose toxicity study in rats after oral administration	[redacted]	[redacted]	評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.7.5.02	Impurity A* - 4 week oral toxicity study in rats			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.7.5.03	Impurity A* - Bacterial Mutagenicity Assay, Salmonella typhimurium and Escherichia coli			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.7.5.04	Impurity A* - In vitro mammalian cell gene mutation test (L517 Y/ $TK^{+/-}$)			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.7.5.05	Impurity A* - Micronucleus test in rats after oral administration			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.7.6.01	EMD 387007 - 4 week oral toxicity study in rats			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.7.6.02	EMD 387007 - Bacterial Mutagenicity Assay, Salmonella typhimurium and Escherichia coli			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.7.6.03	EMD 387007 - In vitro mammalian cell gene mutation test (L517 Y/ $TK^{+/-}$)			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
4.2.3.7.6.04	EMD 387007 - Micronucleus test in rats after oral administration			評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

＊ 新薬情報提供時に置き換え

第4部（モジュール4）：4.3 参考文献

資料番号	著者名・文献タイトル・書誌事項
4.3.01	Perry RJ, Cardone RL, Petersen MC, Zhang D, Fouqueray P, Hallakou-Bozec S et al., Imeglimin lowers glucose primarily by amplifying glucose-stimulated insulin secretion in high-fat-fed rodents. Am J Physiol Endocrinol Metab.2016;311:E461-70
4.3.02	Vial G, Chauvin MA, Bendridi N, Durand A, Meugnier E, Madec AM et al. Imeglimin Normalizes Glucose Tolerance and Insulin Sensitivity and Improves Mitochondrial Function in Liver of a High-Fat, High-Sucrose Diet Mice Mode. Diabetes 2015;64:2254-2264
4.3.03	Fouqueray P, Leverve X, Fontaine E, Baquié M, Wollheim C, Lebovitz H et al. Imeglimin - A New Oral Anti-Diabetic that Targets the Three Key Defects of Type 2 Diabetes. J Diabetes Metab 2011; 2(4): DOI: 10.4172/2155-6156.1000126
4.3.04	Giroix MH, Vesco L, Portha B. Functional and Metabolic Perturbations in Isolated Pancreatic Islets From the GK Rat, a Genetic Model of Noninsulin-Dependent Diabetes. Endocrinology. 1993; 132(2): 815-22.
4.3.05	Kato I, Takasawa S, Akabane A, Tanaka O, Abe H, Takamura T, Regulatory Role of CD38 (ADP-ribosyl Cyclase/Cyclic ADP-ribose Hydrolase) in Insulin Secretion by Glucose in Pancreatic β Cells. The Journal of Biochemistry. 1995; 270(50): 30045–50.
4.3.06	F Pick A, Clark J, Kubstrup C, Levisetti M, Pugh W, Bonner-Weir S, et al. Role of apoptosis in failure of beta-cell mass compensation for insulin resistance and beta-cell defects in the male Zucker diabetic fatty rat. Diabetes.1998; 47:358–364.
4.3.07	Lowell BB, Shulman GI. Mitochondrial Dysfunction and Type 2 Diabetes. Science. 2005; 307: 384-7.
4.3.08	Anila K. Madiraju, Derek M. Erion, Yasmeen Rahimi, Xian-Man Zhang, Demetrios Braddock, Ronald A. Albright, et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. Nature. 2014;510:542-6.

第5部（モジュール5）：5.3 臨床試験報告書

資料番号	タイトル	CTDで使用する試験略名	治験実施計画書番号又は試験番号	試験実施者	実施国	評価/参考	試験実施期間又は試験期間	申請電子データ提出の有無	備考
5.3.1.1.01	Imeglimin（PXL008）の健康成人を対象とした食事の影響検討試験	国内食事の影響検討試験	DD401101	大日本住友製薬（株）	日本	評価	20[redacted]年[redacted]月－20[redacted]年[redacted]月	有	
5.3.1.2.01	A Phase I, open-label, randomised, single-centre, 2-way crossover bioequivalence study comparing 2 formulations of imeglimin after single oral doses in healthy Caucasian subjects.	海外BE試験	PXL008-022	Poxel s.a.	英国	評価	2018年8月－2018年10月	無	
5.3.1.4.01	Validation of an Analytical Procedure for the Determination of EMD 387008 in Human Plasma using Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection	－	[redacted]		英国	評価	20[redacted]年[redacted]月－20[redacted]年[redacted]月	無	
5.3.1.4.02	Validation of an Analytical Procedure for the Determination of EMD 387008 in Human Plasma (High Range) using Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection	－			英国	評価	20[redacted]年[redacted]月－20[redacted]年[redacted]月	無	
5.3.1.4.03	Validation of an Analytical Procedure for the Determination of EMD 387008 and its Enantiomer EMD 387007 in Human Plasma (Heparin) using Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection	－			英国	評価	20[redacted]年[redacted]月－20[redacted]年[redacted]月	無	
5.3.1.4.04	Partial Validation of an Analytical Procedure for the Determination of EMD 387008 in Human Plasma (High Range 10 to 4000 ng/mL) using Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection	－			英国	評価	20[redacted]年[redacted]月－20[redacted]年[redacted]月	無	
5.3.1.4.05	Validation of a Method for the Determination of Imeglimin in Human Plasma Using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection	－			英国	評価	20[redacted]年[redacted]月－20[redacted]年[redacted]月	無	
5.3.1.4.06	Partial validation of an HPLC/MSMS method for the quantification of imeglimin in human plasma from existing method	－			フランス	評価	20[redacted]年[redacted]月－20[redacted]年[redacted]月	無	
5.3.1.4.07	Validation of a Method for the Determination of RVT-1501 in Human Plasma by LC-MS/MS	－			米国	評価	20[redacted]年[redacted]月－20[redacted]年[redacted]月	無	
5.3.1.4.08	Validation of an Analytical Procedure for the Determination of EMD 387008 in Human Urine using Sample Dilution and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection	－			英国	評価	20[redacted]年[redacted]月－20[redacted]年[redacted]月	無	
5.3.1.4.09	Partial validation of an HPLC/MSMS method for the quantification of imeglimin in human urine from existing method	－			フランス	評価	20[redacted]年[redacted]月－20[redacted]年[redacted]月	無	
5.3.1.4.10	Investigation into the Storage Stability of EMD 387008 in Human Plasma using Solid Phase Extraction with Tandem Mass Spectrometric Detection	－			英国	評価	20[redacted]年[redacted]月－20[redacted]年[redacted]月	無	
5.3.1.4.11	Investigation into the Storage Stability of EMD 387008 in Human Urine using Sample Dilution with Tandem Mass Spectrometric Detection	－			英国	評価	20[redacted]年[redacted]月－20[redacted]年[redacted]月	無	
5.3.2.2.01	Induction of CYP1A2, CYP2B6 and CYP3A4 by Imeglimin Using Cryopreserved Human Hepatocytes	－			日本	評価	20[redacted]年[redacted]月－20[redacted]年[redacted]月	無	
5.3.2.2.02	EVALUATION OF HUMAN CYTOCHROME P450 INDUCTION PROPERTIES OF EMD 387008: IN VITRO EXPERIMENTS	－			フランス	参考	20[redacted]年[redacted]月－20[redacted]年[redacted]月	無	
5.3.2.2.03	Induction study of imeglimin on cytochrome P450 (CYP) 2B6 enzyme using cryopreserved human hepatocytes	－			日本	参考	20[redacted]年[redacted]月－20[redacted]年[redacted]月	無	
5.3.2.2.04	Inhibitory effects of imeglimin on cytochrome P450 enzyme activities in human liver microsomes	－			日本	評価	20[redacted]年[redacted]月－20[redacted]年[redacted]月	無	
5.3.2.2.05	In vitro evaluation of EMD 387008 as an inhibitor of selected human cytochrome P450 enzymes	－			米国	参考	20[redacted]年[redacted]月－20[redacted]年[redacted]月	無	
5.3.2.2.06	EMD 387008 - Substrate and/or inhibitor of P-glycoprotein in Caco 2 (TC7-clone) cell experiments and subject to paracellular permeation?	－			ドイツ	評価	20[redacted]年[redacted]月－20[redacted]年[redacted]月	無	
5.3.2.2.07	Assessment of imeglimin as an inhibitor of MDR1, OATP1B1 and OATP1B3 using human transporter-expressing cells	－			日本	評価	20[redacted]年[redacted]月－20[redacted]年[redacted]月	無	
5.3.2.2.08	In vitro Interaction Studies of Imeglimin with the human BCRP and MDR1 Efflux (ABC) Transporters, and with the human MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1 and OATP1B3 Uptake Transporters	－			ハンガリー	評価	20[redacted]年[redacted]月－20[redacted]年[redacted]月	無	
5.3.2.2.09	Investigation of OCT1-transport kinetics for [^{14}C]imeglimin	－			日本	評価	20[redacted]年[redacted]月－20[redacted]年[redacted]月	無	
5.3.2.2.10	EMD 387008 - Inhibition of Human Organic Cation Transporter 1 (hOCT1) Expressed in HEK-Cells in Comparison with Metformin	－			ドイツ	評価	20[redacted]年[redacted]月－20[redacted]年[redacted]月	無	

資料番号	タイトル	CTDで使用する試験略名	治験実施計画書番号又は試験番号	試験実施者	実施国	評価/参考	試験実施期間又は試験期間	申請電子データ提出の有無	備考
5.3.2.2.11	EMD 387008 - Interaction With Human Organic Cation Transporter 2 (hOCT2) Expressed in HEK-Cells in Comparison with Metformin	－	[redacted]	[redacted]	ドイツ	評価	20[redacted]年[redacted]月－20[redacted]年[redacted]月	無	
5.3.2.3.01	Metabolite Pattern of [14C]-EMD 387008 in Human Plasma, Urine and Feces Following a Single Oral Administration in Healthy Male Volunteers (EML 017008-002)	－			ドイツ	参考	20[redacted]年[redacted]月－20[redacted]年[redacted]月	無	
5.3.3.1.01	Pharmacokinetics and Metabolism of ^{14}C-Labeled EMD 387008 Following a Single Oral Administration in Healthy Male Volunteers.	海外マスバランスPK試験	EML017008-002	Merck Santé s.a.s.	オランダ	評価	20[redacted]年[redacted]月－20[redacted]年[redacted]月	無	
5.3.3.1.02	A phase I, randomised, double-blind, placebo-controlled, single and multiple ascending dose study to assess the safety, tolerability and pharmacokinetics of imeglimin in healthy Japanese subjects.	日本人単回及び反復投与試験	PXL008-011	Poxel s.a.	英国	評価	2015年1月－2015年10月	無	
5.3.3.1.03	A double-blind, randomized, placebo-controlled, oral single and multiple ascending dose phase I study on safety, tolerability and pharmacokinetics of EMD 387008 administered at rising doses from 100 mg to 4000 mg including influence of food on pharmacokinetic profile and in comparison with metformin in healthy, male subjects.	海外単回及び反復投与試験	EML017008-001	Merck Santé s.a.s.	ドイツ	参考	20[redacted]年[redacted]月－20[redacted]年[redacted]月	無	
5.3.3.3.01	Imeglimin（PXL008）の日本人腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験	国内腎機能障害患者PK試験	DD401102	大日本住友製薬（株）	日本	評価	2018年6月－2018年10月	有	
5.3.3.3.02	An Open-label, Single-dose, Parallel-group Study to Assess the Pharmacokinetics of Imeglimin in Subjects with Moderate Hepatic Impairment Compared to Matched Healthy Control Subjects	海外肝機能障害患者PK試験	PXL008-024	Poxel s.a.	ドイツ	評価	2018年11月－2019年7月	有	
5.3.3.3.03	A Randomized, Phase 1b, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Arm Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of RVT-1501 (imeglimin) in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus and Moderate to Severe Chronic Kidney Disease	海外腎機能障害影響検討試験	RVT-1501-1002	Metavant Sciences GmbH	米国	参考	20[redacted]年[redacted]月－20[redacted]年[redacted]月	有	
5.3.3.3.04	An open-label, parallel-group, multi-center, multiple oral dose study to investigate the pharmacokinetics of EMD 387008 in subjects with renal impairment compared to subjects with normal renal function	海外腎機能障害患者PK試験	EML017008-005	Merck Santé s.a.s.	ドイツ	参考	20[redacted]年[redacted]月－20[redacted]年[redacted]月	無	
5.3.3.4.01	Single-blind, one-sequence study to investigate the effect of repeated co-administration of metformin and imeglimin on metformin pharmacokinetic parameters and safety, tolerability in healthy volunteer subjects.	海外DDI試験（メトホルミン）	PXL008-001	Poxel s.a.	ドイツ	評価	20[redacted]年[redacted]月－20[redacted]年[redacted]月	有	
5.3.3.4.02	Single-blind, one-sequence study to investigate the effect of repeated co-administration of sitagliptin and imeglimin on sitagliptin pharmacokinetic parameters and safety, tolerability in healthy volunteer subjects.	海外DDI試験（シタグリプチン）	PXL008-003	Poxel s.a.	ドイツ	参考	20[redacted]年[redacted]月－20[redacted]年[redacted]月	有	
5.3.3.4.03	An open-label, one-sequence study to assess the effect of repeated oral doses of cimetidine on the single dose pharmacokinetics, safety and tolerability of imeglimin in healthy Caucasian subjects	海外DDI試験（シメチジン）	PXL008-023	Poxel s.a.	英国	評価	2018年6月－2018年8月	有	
5.3.3.5.01	Population PK Analysis of Imeglimin in Healthy Subjects and Patients with Type 2 Diabetes Mellitus including Patients with Chronic Kidney Diseases	母集団薬物動態解析	[redacted]	[redacted]	スウェーデン	評価	20[redacted]年[redacted]月－20[redacted]年[redacted]月	有	
5.3.3.5.02	Simulations of Imeglimin Exposure and Treatment Response in Japanese and Non-Japanese Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus	シミュレーション			スウェーデン	評価	20[redacted]年[redacted]月－20[redacted]年[redacted]月	有	
5.3.4.1.01	A randomised, double-blind, placebo- and active-controled crossover study to assess the effect of single dose administration of 2 doses of imeglimin on QT/QTc intervals in healthy subjects	海外QT間隔検討試験	PXL008-016	Poxel s.a.	英国	評価	2016年8月－2016年12月	有	
5.3.4.2.01	Randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the effect of imeglimin on insulin secretion during a hyperglycemic clamp in type 2 diabetic subjects	海外グルコースクランプ試験	PXL008-006	Poxel s.a.	フランス	評価	2012年4月－2013年5月	無	
5.3.4.2.02	A randomized, double-blind, placebo-controlled, paralld-group study of the efficacy and safety of one dose of imeglimin versus placebo after 18 weeks of treatment in subjects with type 2 diabetes mellitus	海外OGTT試験	PXL008-009	Poxel s.a.	ハンガリー、ラトビア、ルーマニア	評価	2013年8月－2014年10月	無	
5.3.4.2.03	A randomized, double-blind, double-dummy, 3-armed parallel group, oral multiple dose study to assess the effect of EMD 387008 on insulin sensitivity, pharmacodynamics, safety and tolerability in comparison with metformin in type 2 diabetic subjects	海外グルコースクランプ・OGTT試験	EML017008-003	Merck Santé s.a.s.	ドイツ	参考	20[redacted]年[redacted]月－20[redacted]年[redacted]月	無	
5.3.4.2.04	A double-blind, double-dummy, randomized, controlled, multi-centre study of the activity and safety of 2 daily doses of EMD 387008 versus placebo and metformin in parallel groups after 8 weeks of treatment in type 2 diabetic subjects	海外P2a試験	EML017008-004	Merck Santé s.a.s.	ラトビア	参考	2006年9月－2007年3月	無	
5.3.4.2.05	Population PKPD Analysis of Imeglimin in Healthy Subjects and Patients with Type 2 Diabetes Mellitus including Patients with Chronic Kidney Diseases	PKPD解析	[redacted]	[redacted]	スウェーデン	評価	20[redacted]年[redacted]月－20[redacted]年[redacted]月	有	
5.3.4.2.06	Simulations of Imeglimin Exposure and Treatment Response in Japanese and Non-Japanese Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus	シミュレーション			スウェーデン	評価	20[redacted]年[redacted]月－20[redacted]年[redacted]月	有	5.3.3.5.02と同一

資料番号	タイトル	CTDで使用する試験略名	治験実施計画書番号又は試験番号	試験実施者	実施国	評価/参考	試験実施期間又は試験期間	申請電子データ提出の有無	備考
5.3.5.1.01	A dose-ranging, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-center study of the efficacy and safety of 3 doses of imeglimin after 24 weeks of treatment in Japanese type 2 diabetic subjects.	国内P2b試験	PXL008-014	Poxel s.a.	日本	評価	2015年12月－2017年1月	有	
5.3.5.1.02	A 24-week phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, monotherapy study to assess the efficacy, safety and tolerability of imeglimin administered orally in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus	国内単独療法P3試験	PXL008-018	Poxel s.a.	日本	評価	2017年12月－2019年2月	有	
5.3.5.1.03	A 16-week phase III, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study with a 36-week open-label extension period to evaluate the efficacy and safety of imeglimin in combination with insulin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control on insulin therapy	国内インスリン併用療法P3試験	PXL008-020	Poxel s.a.	日本	評価	2018年2月－2019年9月	有	
5.3.5.1.04	A dose-ranging, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-center study of the efficacy and safety of 4 doses of imeglimin after 24 weeks of treatment in subjects with type 2 diabetes mellitus.	海外P2b試験	PXL008-008	Poxel s.a.	チェコ、エストニア、ハンガリー、ラトビア、ルーマニア、ロシア、ウクライナ、米国	参考	2013年1月－2014年7月	無	
5.3.5.1.05	Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of the safety and efficacy of imeglimin or placebo add-on therapy in type 2 diabetic subjects not adequately controlled by metformin monotherapy.	海外P2試験（メトホルミン効果不十分）	PXL008-002	Poxel s.a.	ハンガリー、ラトビア、ルーマニア	参考	2010年8月－2011年7月	無	
5.3.5.1.06	Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of the safety and efficacy of imeglimin or placebo add-on therapy in type 2 diabetic subjects not adequately controlled by sitagliptin monotherapy.	海外P2試験（シタグリプチン効果不十分）	PXL008-004	Poxel s.a.	ハンガリー、ラトビア、モルドバ共和国、ルーマニア、スロバキア	参考	2011年6月－2012年6月	無	
5.3.5.2.01	A 52-week phase III, open-label, parallel-group study tc assess the long-term safety and efficacy of imeglimin administrated orally as monotherapy or combination therapy with existing hypoglycemic agents (sulphonylurea, glinide, biguanide, alpha glucosidase inhibitor, thiazolidinedione, DPP4 inhibitor, GLP1 receptor agonist, SGLT2 inhibitor) in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus	国内単独及び併用療法長期試験	PXL008-019	Poxel s.a.	日本	評価	2018年1月－2019年10月	有	
5.3.7.1	患者データ一覧表及び症例記録 (1) 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	－	－	－	－	評価	－	無	
5.3.7.2	患者データ一覧表及び症例記録 (2) 有害事象が観察された症例の一覧表	－	－	－	－	評価	－	無	
5.3.7.3	患者データ一覧表及び症例記録 (3) 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	－	－	－	－	評価	－	無	
5.3.7.4	患者データ一覧表及び症例記録 (4) 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	－	－	－	－	評価	－	無	
5.3.7.5	患者データ一覧表及び症例記録 (5) 観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	－	－	－	－	評価	－	無	

第5部（モジュール5）：5.4 参考文献

資料番号	著者名・文献タイトル・書誌事項
5.4.01	一般社団法人日本糖尿病学会編著. 1 糖尿病 疾患の考え方. In: 糖尿病治療ガイド 2018-2019. 第1版. 東京: 文光堂; 2018. P.10-18.
5.4.02	DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15019.
5.4.03	Patti ME, Corvera S. The role of mitochondria in the pathogenesis of type 2 diabetes. Endocr Rev. 2010;31(3):364-95.
5.4.04	春日 雅人. 第2章 糖尿病の発症・病態における臓器の役割／2 脂肪組織／6 アディポカインの糖尿病発症・病態における役割. In: 糖尿病学イラストレイテッド. 東京:羊土社; 2015. P.90-97.
5.4.05	Fukushima M, Usami M, Ikeda M, Nakai Y, Taniguchi A, Matsuura T, et al. Insulin secretion and insulin sensitivity at different stages of glucose tolerance: a cross-sectional study of Japanese type 2 diabetes. Metabolism. 2004;53(7):831-5.
5.4.06	Oishi M, Yamazaki K, Okuguchi F, Sugimoto H, Kanatsuka A, Kashiwagi A. Changes in oral antidiabetic prescriptions and improved glycemic control during the years 2002-2011 in Japan (JDDM32). J Diabetes Investig. 2014;5(5):581-7.
5.4.07	Matthews DR, Paldánius PM, Proot P, Chiang Y, Stumvoll M, Del Prato S. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet. 2019;394(10208):1519-29.
5.4.08	日本糖尿病学会編. 5 血糖降下薬による治療（インスリンを除く）. In: 糖尿病診療ガイドライン2019. 東京: 南江堂; 2019. P.69-91.
5.4.09	日本糖尿病学会・日本老年医学会編著. 8 高齢者糖尿病の薬物療法. In: 高齢者糖尿病治療ガイド 2018. 第1版. 東京: 文光堂; 2018. P.43-59.
5.4.10	García-Compeán D, González-González JA, Lavalle-González FJ, González-Moreno EI, Maldonado-Garza HJ, Villarreal-Pérez JZ. The treatment of diabetes mellitus of patients with chronic liver disease. Ann Hepatol. 2015;14(6):780-8.
5.4.11	Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. Diabetes Care. 2007;30(3):734-43.
5.4.12	Williams ME, Garg R. Glycemic management in ESRD and earlier stages of CKD. Am J Kidney Dis. 2014;63(2 Suppl 2):S22-38.

資料番号	著者名・文献タイトル・書誌事項
5.4.13	医療情報科学研究所編. 代謝 脂質代謝異常 2型糖尿病. In: 病気がみえる vol.3 糖尿病・代謝・内分泌. 第2版. 東京: メディックメディア; 2009. P.16-21.
5.4.14	一般社団法人日本糖尿病学会編著. 8 糖尿病合併症とその対策／C 慢性合併症. In: 糖尿病治療ガイド 2018-2019. 第1版. 東京: 文光堂; 2018. P.82-96.
5.4.15	厚生労働省. 平成28年 国民健康・栄養調査報告結果の概要.
5.4.16	厚生労働省. 平成30年 国民健康・栄養調査報告結果の概要.
5.4.17	日本糖尿病学会編著. 19 高齢者の糖尿病（認知症を含む）. In: 糖尿病診療ガイドライン2016. 第3版. 東京: 南江堂; 2018 P.411-48.
5.4.18	Nakamura J, Kamiya H, Haneda M, Inagaki N, Tanizawa Y, Araki E, et al. Causes of death in Japanese patients with diabetes based on the results of a survey of 45,708 cases during 2001-2010: Report of the Committee on Causes of Death in Diabetes Mellitus. J Diabetes Investig. 2017;8(3):397-410.
5.4.19	若生 里奈, 安川 力, 加藤 亜紀, 大森 豊緑, 石田 晋, 石橋 達朗, ほか. 日本における視覚障害の原因と現状. 日本眼科学会雑誌. 2014;118(6):495-501.
5.4.20	新田 孝作, 政金 生人, 花房 規男, 谷口 正智, 長谷川 毅, 中井 滋, ほか. わが国の慢性透析療法の現況（2017年12月31日現在）. 透析会誌. 2018;51(12):699-766.
5.4.21	一般社団法人日本糖尿病学会編著. 3 治療. In: 糖尿病治療ガイド 2018-2019. 第1版. 東京: 文光堂; 2018. P.28-43.
5.4.22	日本糖尿病学会編. 2 糖尿病治療の目標と指針. In: 糖尿病診療ガイドライン2019. 東京: 南江堂; 2019. P.21-30.
5.4.23	日本糖尿病学会・日本老年医学会編著. 5 高齢者糖尿病の治療方針. In: 高齢者糖尿病治療ガイド 2018. 第1版. 東京: 文光堂; 2018. P.26-34.
5.4.24	一般社団法人日本糖尿病学会編著. 6 薬物療法. In: 糖尿病治療ガイド 2018-2019. 第1版. 東京: 文光堂; 2018. P.52-76.

資料番号	著者名・文献タイトル・書誌事項
5.4.25	Murayama H, Imai K, Odawara M. Factors Influencing the Prescribing Preferences of Physicians for Drug-Naive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in the Real-World Setting in Japan: Insight from a Web Survey. Diabetes Ther. 2018;9(3):1185-99.
5.4.26	一般社団法人日本糖尿病学会編著. 9 ライフステージごとの糖尿病／C 高齢者の糖尿病. In: 糖尿病治療ガイド 2018-2019. 第1版. 東京: 文光堂; 2018. P.101-103.
5.4.27	FDA. DRAFT Guidance for industry. Diabetes mellitus: Developing drugs and therapeutic biologics for treatment and prevention. Rockville (MD): FDA; 2008.
5.4.28	日本糖尿病学会. 糖尿病診療ガイドライン2019. 東京: 南江堂; 2019. P329-345.
5.4.29	日本糖尿病学会編. 14 肥満を伴う糖尿病（メタボリックシンドロームを含む）. In: 糖尿病診療ガイドライン2019. 東京: 南江堂; 2019. P.229-244.
5.4.30	Haneda M, Seino Y, Inagaki N, Kaku K, Sasaki T, Fukatsu A, et al. Influence of Renal Function on the 52-Week Efficacy and Safety of the Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Luseogliflozin in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Clin Ther. 2016;38(1):66-88.e20.
5.4.31	Kobayashi K, Toyoda M, Kimura M, Hatori N, Furuki T, Sakai H, et al. Retrospective analysis of effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor in Japanese type 2 diabetes mellitus patients with chronic kidney disease. Diab Vasc Dis Res. 2019;16(1):103-107.
5.4.32	Haneda M, Kadowaki T, Ito H, Sasaki K, Hiraide S, Ishii M, et al. Safety and Efficacy of Teneligliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Impaired Renal Function: Interim Report from Post-marketing Surveillance. Diabetes Ther. 2018;9(3):1083-1097.
5.4.33	Hamren B, Björk E, Sunzel M, Karlsson M. Models for Plasma Glucose, HbA1c, and Hemoglobin Interrelationships in Patients with Type 2 Diabetes Following Tesaglitazar Treatment. Clin Pharmacol Ther. 2008;84(2):228-235.
5.4.34	日本糖尿病学会編. 糖尿病専門医研修ガイドブック. 改訂第7版. 東京: 診断と治療社; 2017. P.58-9.
5.4.35	日本糖尿病学会編. 糖尿病専門医研修ガイドブック. 改訂第7版. 東京: 診断と治療社; 2017. P.134-5.
5.4.36	Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: A Simple, Accurate Method for Assessing Insulin Sensitivity in Humans. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Jul;85(7):2402-10.

資料番号	著者名・文献タイトル・書誌事項
5.4.37	Yokoyama H, Emoto M, Fujiwara S, Motoyama K, Morioka T, Komatsu M, et al. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index and the Reciprocal Index of Homeostasis Model Assessment in Normal Range Weight and Moderately Obese Type 2 Diabetic Patients. Diabetes Care. 2003 Aug;26(8):2426-32.
5.4.38	Placzkowska S, Pawlik-Sobecka L, Kokot I, Piwowar A. Indirect Insulin Resistance Detection: Current Clinical Trends and Laboratory Limitations. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2019 Sep;163(3):187-99.
5.4.39	Kawada T. Insulin-related Biomarkers to Predict the Risk of Metabolic Syndrome. Int J Endocrinol Metab. 2013 Oct 11;11(4):e10418.
5.4.40	矢内 充. GFR測定法と推定GFR. モダンメディア. 2013;59(6):155-160.
5.4.41	Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. Am J Kidney Dis. 2009; 53: 982-92.
5.4.42	メタボリックシンドローム診断基準検討委員会. メタボリックシンドロームの定義と診断基準. 日本内科学会雑誌. 2005;94(4):794-809.