イメグリミン塩酸塩
製造販売承認申請

CTD 第 2 部

2.5　臨床に関する概括評価

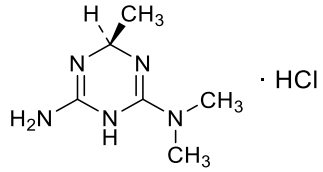
大日本住友製薬株式会社

目次

2.5.1　製品開発の根拠.....9
2.5.1.1　目標適応症の臨床的/病態生理学的側面.....9
2.5.1.2　2 型糖尿病の治療目標と治療法.....10
2.5.1.3　2 型糖尿病治療の現状と課題.....11
2.5.1.4　イメグリミンの薬理学的分類.....11
2.5.1.5　イメグリミンの開発を支持する科学的背景.....11
2.5.1.6　臨床開発の経緯.....13
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価.....23
2.5.2.1　バイオアベイラビリティ.....23
2.5.2.2　生物学的同等性.....23
2.5.2.3　曝露に対する食事の影響.....24
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価.....25
2.5.3.1　吸収、分布、代謝及び排泄.....25
2.5.3.2　薬物動態.....25
2.5.3.3　心血管系に及ぼす影響.....31
2.5.4　有効性の概括評価.....32
2.5.4.1　有効性の評価方法.....33
2.5.4.2　試験対象集団の特性.....37
2.5.4.3　有効性の結果.....39
2.5.4.4　部分集団での有効性.....49
2.5.4.5　本剤の作用特性に関連する海外試験結果.....55
2.5.4.6　有効性と用法・用量の関係.....57
2.5.4.7　有効性のまとめ.....58
2.5.5　安全性の概括評価.....59
2.5.5.1　安全性評価に用いた臨床試験.....59
2.5.5.2　安全性の評価方法.....59
2.5.5.3　全般的な曝露状況.....63
2.5.5.4　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性.....64
2.5.5.5　有害事象.....67
2.5.5.6　安全性上の注目事項.....76
2.5.5.7　臨床検査、バイタルサイン、体重.....84
2.5.5.8　特殊な患者集団及び状況下における安全性.....86
2.5.5.9　安全性に関するその他の情報.....91
2.5.5.10　安全性の結論.....92
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論.....94
2.5.6.1　治療の背景.....94

2.5.6.2　ベネフィット 95
2.5.6.3　リスク 101
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価.....102
2.5.7　参考文献.....105

【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： 
腎機能の区分の定義	
CKD 1	推算糸球体濾過量（eGFR）が 90 mL/min/1.73 m^2 以上
CKD 2	eGFR が 60～89.9 mL/min/1.73 m^2
CKD 3a	eGFR が 45～59.9 mL/min/1.73 m^2
CKD 3b	eGFR が 30～44.9 mL/min/1.73 m^2
CKD 4	eGFR が 15～29.9 mL/min/1.73 m^2
CKD 5	eGFR が 15 mL/min/1.73 m^2 未満

【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
AE	Adverse event	有害事象
AGI	Alpha glucosidase inhibitor	α-グルコシダーゼ阻害薬
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン 3 リン酸
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0–last}$	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
AUC_{0-t}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to time t	0 から最終サンプリング時点 t までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	0 から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{τ}	Area under the plasma concentration-time curve during one dosing interval	投与間隔あたりの血漿中濃度-時間曲線下面積
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
bid	Twice a day	1 日 2 回
BIG	Biganide	ビグアナイド薬
BMI	Body mass index	－
CD	Cluster of differentiation	－
CI	Confidence interval	信頼区間
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎臓病
CKD-EPI	Chronic kidney disease epidemiology collaboration	－
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
CL_r	Renal clearance	腎クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{trough}	Trough plasma concentration (taken at the end of a dosing interval/just before next dosing)	トラフ血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450

略号	省略しない表現	日本語
DDI	Drug-drug interaction	薬物相互作用
DPP4-I	Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor	DPP-4 阻害薬
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FDA	U.S. Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
f_e	Fraction excreted (percent of dose excreted in urine)	尿中排泄率
FPG	Fasting plasma glucose	空腹時血糖
γ-GTP	γ-Glutamyltranspeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
GK	Goto-Kakizaki	後藤-柿崎
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
HF	High fat	高脂肪
HFHS	High fat high sucrose	高脂肪高スクロース
HLGT	High level group terms	高位グループ語
HLT	High level terms	高位語
HOMA-β	Homeostasis model assessment of β-cell function	β 細胞機能の恒常性モデル評価（インスリン分泌指数）
HOMA-IR	Homeostasis model assessment of insulin resistance	インスリン抵抗性の恒常性モデル評価（インスリン抵抗性指数）
iAUC	Incremental area under the curve	上昇曲線下面積
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
K_i	Inhibition constant	阻害定数
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム型質量分析
LOCF	Last observation carried forward	－
MATE	Multidrug and toxin extrusion	－
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MMRM	Mixed model repeated measures	混合効果モデルによる反復測定

略号	省略しない表現	日本語
N0-STZ	Neonatal streptozotocin	新生児 STZ
NAD^+	oxidized form nicotinamide adenine dinucleotide	酸化型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド
OCT	Organic cation transporter	－
OGTT	Oral glucose tolerance test	経口ブドウ糖負荷試験
PD	Pharmacodynamics	薬力学
Pgc1a	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha	－
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PKB	Protein kinase B	プロテインキナーゼ B
PT	Preferred term	基本語
qd	Once a day	1 日 1 回
QOL	Quality of life	生活の質
QRS	Electrocardiographic wave (complex or interval)	QRS 間隔
QUICKI	Quantitative insulin sensitivity check index	量的インスリン感受性検査指数
QT	Electrocardiographic interval from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave	QT 間隔
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数による補正 QT 間隔
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SD（STD）	Standard deviation	標準偏差
SGLT2-I	Sodium glucose cotransporter 2 inhibitor	SGLT2 阻害薬
SMBG	Self-monitoring of blood glucose	血糖自己測定
SOC	System organ class	器官別大分類
ss	Steady state	定常状態
STZ	Streptozotocin	ストレプトゾトシン
SU	Sulfonylurea	スルホニル尿素薬
TEAE	Treatment emergent adverse event	治験薬投与開始以降に発現した有害事象
t_{max}	Time of occurrence of C_{max}	最高血漿中濃度到達時間
TZD	Thiazolidinedione	チアゾリジン薬

【本項における有害事象用語の記載】

本項における有害事象用語の記載にあたっては、ICH 国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J)バージョン 20.1 を用いた。

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　目標適応症の臨床的/病態生理学的側面

2.5.1.1.1　糖尿病の病態

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性疾患群で、その成因から大きく 1 型と 2 型に分類される[文献 1)]。全糖尿病患者に対する 2 型糖尿病の割合は 90%以上と報告されている[文献 2)]。

2 型糖尿病の主な成因は、膵 β 細胞からのインスリン分泌低下及び肝臓、筋肉、脂肪組織などでのインスリン抵抗性亢進である[文献 1)]。インスリン分泌低下及びインスリン抵抗性亢進をきたす複数の遺伝因子に、過食（特に高脂肪食）、運動不足などの環境因子が加わった結果、インスリン作用不足を生じて 2 型糖尿病を発症する[文献 1)]。インスリン分泌低下とインスリン抵抗性亢進の 2 型糖尿病発症に対する寄与度は患者ごとに異なるが、一般的に、軽度な肥満ではインスリン分泌低下が優位、高度な肥満ではインスリン抵抗性亢進が優位、中等度の肥満では双方が同程度寄与しているとされている[文献 3)]。インスリン分泌低下は、遺伝因子の他に加齢、糖毒性、酸化ストレスなどが要因となり、膵 β 細胞が機能不全に陥ることで生じると考えられている[文献 2)]。一方、インスリン抵抗性亢進は、遺伝因子に加え、肥満や身体活動量の低下に伴う脂肪細胞への中性脂肪の過剰蓄積、脂肪組織の慢性炎症等が引き金となり、肝臓や筋肉といったインスリン感受性のある臓器や組織に機能異常が生じることで起こるとされている[文献 2)]。

上記の成因以外に、近年ではミトコンドリア機能異常の重要性が注目されている[文献 2)]。ミトコンドリアで生成される ATP がインスリン分泌の引き金として機能するなど[文献 4)]、インスリン分泌を担う膵 β 細胞が正常に機能するためにはミトコンドリア機能が維持されていることが重要である。したがって、酸化ストレス等によりミトコンドリア機能が損なわれることで、膵 β 細胞のインスリン分泌低下につながると考えられる[文献 4)]。また、2 型糖尿病患者の肝臓や筋肉、脂肪細胞などのインスリン感受性のある臓器や組織では、ミトコンドリアの密度減少と機能異常が認められている[文献 2)]。ミトコンドリア機能異常は、これらの臓器や組織での ATP 産生の低下や活性酸素の産生を引き起こし、インスリン抵抗性を亢進させると考えられる[文献 2)5)]。

糖尿病では、慢性的な高血糖によって慢性合併症が引き起こされる。慢性合併症は、全身の動脈硬化症による大血管症（冠動脈疾患、脳血管障害及び末梢動脈疾患）と、毛細血管の微小血栓形成や細小血管の閉塞による細小血管症（網膜症、腎症及び神経障害）に大きく分類される。いずれの合併症も 2 型糖尿病患者の機能予後や生命予後の決定因子となることから、健康な人と同じ寿命を達成するために血糖値などの危険因子の適切かつ継続的な管理が重要である[文献 6)]。

2.5.1.1.2　糖尿病の疫学

厚生労働省の平成 28 年国民健康・栄養調査結果では、国内で糖尿病が強く疑われる人は約 1000 万人と推測され、平成 9 年以降増加している[文献 7)]。最新の平成 30 年国民健康・栄養

調査結果では、糖尿病が強く疑われる人は、男性では50～59歳で18.6%、60～69歳で24.8%、70歳以上で24.6%、女性では50～59歳で4.7%、60～69歳で12.8%、70歳以上で15.7%であり[文献8)]、高齢であるほど糖尿病が強く疑われる人の割合が高くなる傾向がある。この傾向は、加齢によるインスリン分泌の低下、筋肉量や内臓脂肪など体組成の変化や身体活動量低下などに伴うインスリン抵抗性の亢進により、糖尿病の頻度が増加することと一致する[文献9)]。国内で高齢化が進んでいることを考えると、今後も高齢の糖尿病患者が増加すると推測される。

また、多くの糖尿病患者が合併症を併発することが知られており、虚血性心疾患、脳血管疾患及び慢性腎不全を含む血管疾患が国内糖尿病患者の死因の約15%を占め[文献10)]、糖尿病網膜症は視覚障害の原因の第2位となっている[文献11)]。慢性透析療法の現況調査では、透析に至る原疾患として最も多いのは糖尿病腎症であり、全慢性透析患者及び新規透析導入患者のそれぞれ約4割を占めていることが報告されている[文献12)]。

2.5.1.2　2型糖尿病の治療目標と治療法

糖尿病治療の目標は、血糖、体重、血圧及び血清脂質の良好なコントロール状態を維持することで、糖尿病合併症の発症及び進展を阻止し、健康な人と変わらないQOLの維持と寿命の確保を達成することである[文献13)]。治療開始後早期に良好な血糖コントロールを達成し、その状態を維持することができれば、長期予後の改善が期待できるため、日本糖尿病学会によってHbA1c値を指標とした血糖コントロール目標値が設定されている[文献13)14)]。

糖尿病治療ガイドによると、HbA1cの治療目標値は、65歳未満の患者が血糖正常化を目指す場合は6.0%未満、合併症予防を目指す場合は7.0%未満、治療強化が困難な場合は8.0%未満とされている[文献13)]。患者が65歳以上の場合も、HbA1cの治療目標値は65歳未満の患者と基本的には同じであるが、年齢や罹病期間、低血糖の危険性、サポート体制に加え、認知機能や基本的日常生活活動（Activities of daily living: ADL）、手段的ADL、併存疾患なども考慮して個別に設定する必要がある[文献15)]。

病態や代謝異常の程度によって異なるが、2型糖尿病の治療は、十分な食事・運動療法を2、3ヵ月続けても治療目標値を達成できない場合に、血糖降下薬単剤による薬物治療を食事・運動療法に加えて開始するのが基本である[文献13)]。薬物治療を開始する際は、代謝異常の程度のみならず、年齢や肥満の程度、慢性合併症の程度、腎・肝機能、インスリン分泌低下やインスリン抵抗性の程度を評価し、患者に適した機序の薬剤を選択することが重要である[文献13)]。単独療法で薬物治療を開始し、治療目標値に到達しない場合は、薬剤の増量、より効果の強い血糖降下薬への変更又は作用機序の異なる血糖降下薬との併用が必要となる[文献16)]。血糖降下薬としては、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）、SGLT2阻害薬（SGLT2-I）、インスリン製剤、配合薬などがあり、作用機序の異なる薬剤が複数存在する[文献17)]。

2.5.1.3　2 型糖尿病治療の現状と課題

一般的に日本人 2 型糖尿病患者の特徴として、インスリン抵抗性亢進よりもインスリン分泌低下の寄与が大きいとされている[文献 18)]。したがって、日本ではインスリン分泌促進作用を持つ DPP4-I が 2 型糖尿病薬物治療の主流である[文献 19)]。一方で、近年、糖尿病データマネジメント研究会は、日本での肥満人口の増加に伴い、インスリン抵抗性亢進が 2 型糖尿病の成因として重要であるとの医師の認識が強まっていると言及している[文献 20)]。最近では、糖尿病診断初期の患者にインスリン分泌低下及びインスリン抵抗性亢進の二つの側面に対して薬物治療をすることで、糖尿病予後が改善するという報告もある[文献 21)]。

単剤でインスリン分泌低下及びインスリン抵抗性亢進の両方に作用する薬剤はなく、日本での糖尿病の薬物治療は、急激な血糖コントロールに伴う生体への悪影響や薬物の副作用を最小限に抑えるために単剤を少量から開始することとされているため[文献 16)]、薬物治療開始時にはインスリン分泌低下又はインスリン抵抗性亢進のどちらかに対する治療しか実施できない現状がある。また、薬物療法では、腎機能障害や肝機能障害を有する 2 型糖尿病患者への使用を制限されている薬剤が複数存在し、血糖を十分にコントロールできない課題がある[文献 16)22)23)24)]。更に、高齢者では一般的に腎・肝・心機能をはじめとした生理機能が低下していること、発熱・下痢・嘔吐・食欲不振などのシックデイに陥る頻度が高いこと、脱水症状を呈しやすいことなどにより、血糖降下薬の使用に注意を要する場合や、制限される場合があること[文献 25)26)]も課題である。高齢者糖尿病治療ガイドでは、DPP4-I は良好な血糖降下作用を示しつつ単剤療法で低血糖を起こしにくいため、高齢者で有用であるとされているが、SU との併用時に重篤な低血糖が生じる可能性があるため、SU の用量調節が必要であると述べられている[文献 26)]。加えて、その他のクラスの薬剤については単剤での低血糖や副作用などに対する注意喚起がなされており[文献 26)]、非高齢者と比べて高齢者では、単独療法及び併用療法に適する薬剤の選択肢が少ないと言える。これらのことから、高齢者、腎機能障害や肝機能障害など特定の背景を有する患者層に、単独療法又は併用療法で使用できる新規薬剤を上市する意義は大きいと考える。

2.5.1.4　イメグリミンの薬理学的分類

イメグリミン（以下本剤）は、Tetrahydrotriazine 構造を有する新規化合物であり、ミトコンドリアを標的として、その機能異常を改善することにより、インスリン分泌促進作用と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る。

糖尿病患者では、ミトコンドリア機能異常が認められているが、本剤はインスリン分泌臓器である膵臓及びインスリン標的臓器である肝臓及び筋肉でミトコンドリア機能を改善し、膵臓でのグルコース濃度依存的なインスリン分泌を促進すると共に、インスリン標的臓器でのインスリン抵抗性を改善することで血糖降下作用をもたらすと考えられる。

2.5.1.5　イメグリミンの開発を支持する科学的背景

本剤は、グルコース濃度依存的なインスリン分泌促進作用とインスリン抵抗性改善作用

の両作用を有し、血糖降下作用を示すことが非臨床試験成績から確認された（2.4.2.1 項）。GK（後藤-柿崎）ラットを用いた試験で本剤を 56 日間経口投与したところ、35 日目で用量依存的な空腹時血糖降下作用を示し、56 日目でも有意な血糖降下作用が確認された（2.4.2.1.1 項参照）。また、GK ラット及び STZ（ストレプトゾトシン）誘発糖尿病モデルラットでの OGTT（経口ブドウ糖負荷試験）、HF（高脂肪）食負荷ラットでの IPGTT（腹腔内グルコース負荷試験）、雌性 Wistar ラット及び N0-STZ（新生児 STZ）誘発糖尿病モデルラットでのグルコースクランプ試験の結果から、本剤の耐糖能異常改善の機序には、グルコース濃度に依存したインスリン分泌促進作用が寄与すると考えられた（2.4.2.1.2 項参照）。更に、STZ 誘発糖尿病モデルラットでの euglycemic hyperinsulinemic clamp 試験、HFHS（高脂肪高スクロース）食負荷マウスでの ITT（インスリン負荷試験）及び肝臓/筋肉の組織内 PKB（プロテインキナーゼ B）のリン酸化測定、Wistar ラット由来初代培養肝細胞での肝糖新生試験、STZ 誘発糖尿病モデルラットを用いた筋肉での糖取り込み試験、H-2Kb 筋肉細胞株での糖取り込み試験の結果から、本剤は肝臓及び筋肉に作用し、インスリン抵抗性を改善させると考えられた（2.4.2.1.3 項参照）。

2.5.1.1.1 項で述べたとおり、ミトコンドリアはインスリン分泌を担う膵 β 細胞、インスリン抵抗性に関連する肝臓や筋肉といった標的臓器・組織が正常に機能する上で重要な役割を果たすことが報告されている。非臨床試験成績から本剤の作用機序は、肝臓などのインスリン標的臓器やインスリン分泌臓器である膵臓でのミトコンドリア機能異常の改善と考えられた（2.4.2.2 項参照）。GK ラット由来膵島を用いた試験の結果から、本剤は NAMPT（ニコチンアミドホスホリボシルトランスフェーゼ）遺伝子発現を上昇させると共に細胞内 NAD^+（酸化型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド）量を増加させたことから、salvage 経路を介して細胞内の NAD^+量を増加させたと考えられた。また、ミトコンドリアの電子伝達に関わる NAD^+量に加えて、ATP 量を増加させたことから、本剤はミトコンドリア機能を改善することが示唆された。一方、NAD^+代謝物の生成に関わる CD38 によって生成される NAD^+代謝産物による細胞内 Ca^{2+}量増加も本剤のグルコース濃度依存的インスリン分泌促進作用に寄与していると考えられた。本剤によるインスリン分泌促進作用は、既存の 2 型糖尿病治療薬とは異なり、膵臓でミトコンドリア機能改善によるインスリン分泌の主経路である惹起経路の増強に加え、NAD^+を介したインスリン分泌増幅経路の活性化することによるものと考えられた（2.4.2.2 項参照）。HFHS 食負荷マウスの肝臓でのミトコンドリア関連分子の酵素活性やたん白質量への影響を検討した結果、本剤は肝臓のミトコンドリアで Complex III の活性を回復させると共に Complex I 活性を低下させ、ROS（活性酸素種）産生を抑制し、ミトコンドリア機能を回復させたと考えられた（2.4.5.1 項参照）。また、HFHS 食負荷マウスの筋肉では、本剤はミトコンドリアの生合成に関わる Pgc1a の発現を増加させ、筋肉から抽出したミトコンドリアの呼吸を回復させたことから、ミトコンドリアの生合成と機能を回復させたと考えられた。これらの結果から、本剤は、肝臓及び筋肉でもミトコンドリア機能を回復させることにより、インスリン抵抗性改善作用を示すと考えられた（2.4.2.2 項参照）。

以上のとおり、本剤は既存の糖尿病治療薬とは異なり、ミトコンドリア機能の改善により、インスリン分泌及びインスリン抵抗性の両面を改善することができると考えられる。インスリン分泌とインスリン抵抗性の二つの側面から有効性を示す薬剤は、2 型糖尿病患者の主な成因がインスリン分泌低下、インスリン抵抗性亢進のいずれであっても血糖降下作用が期待でき、2 型糖尿病の有用かつ新たな治療選択肢になると考え、本剤の開発に至った。

2.5.1.6　臨床開発の経緯

本剤の臨床データパッケージを、表 2.5.1-1 に示す。

すべての臨床試験は、ヘルシンキ宣言に基づいた倫理原則、ICH の「医薬品の臨床試験実施に関する基準（GCP）のガイドライン」及び各地域で適応される規制要件を遵守し実施した。また、本邦での本剤の開発は、「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成 22 年 7 月 9 日付、薬食審査発 0709 第 1 号）、「血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン（改訂案）」及び「血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン（改訂案）に関する Q&A（案）に関わ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）に基づき実施した。

本邦での本剤の開発に先立ち、英国在住の日本人健康成人を対象に日本人単回及び反復投与試験（PXL008-011 試験、以下 011 試験）を実施し、本剤を単回及び反復投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価した。日本人及び白人の健康成人において本剤の薬物動態プロファイルが類似していることを確認し、011 試験及び[redacted]試験（[redacted]試験）の成績に基づき、20[redacted]年[redacted]月に国内 P2b 試験（PXL008-014 試験、以下 014 試験）計画を相談した［医薬品[redacted]相談（[redacted]）、[redacted]、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日付、薬機審長発第[redacted]号］（1.13.2-01 項参照）。機構の助言を踏まえ、014 試験での本剤の用量を 500 mg bid、1000 mg bid、1500 mg bid に設定して試験を実施することとした。

日本人 2 型糖尿病患者を対象に 014 試験を実施し、本剤の用量反応関係を検討した。014 試験の成績に基づき、20[redacted]年[redacted]月に国内単独療法 P3 試験（PXL008-018 試験、以下 018 試験）、国内単独及び併用療法長期試験（PXL008-019 試験、以下 019 試験）及び国内インスリン併用療法 P3 試験（PXL008-020 試験、以下 020 試験）計画、並びに[redacted]について相談した［医薬品[redacted]相談（[redacted]）、[redacted]、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日付、薬機審長発第[redacted]号］（1.13.2-02 項参照）。機構の助言を踏まえ、018 試験、019 試験及び 020 試験での本剤の用量を 1000 mg bid に設定して実施することとした。また、本剤の薬物動態プロファイルに対する腎機能障害及び肝機能障害の影響の有無を検討するために、国内腎機能障害患者 PK 試験（DD401102 試験）及び海外肝機能障害患者 PK 試験（PXL008-024 試験）を実施することとした。

018 試験では、食事・運動療法を除き、糖尿病の治療経験がない又は他の経口血糖降下薬の単独療法を 12 週間以上受けている日本人 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 1000 mg bid を 24 週間投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較し評価した。019 試験では、12

週間以上の食事・運動療法又はそれに加えた血糖降下薬の単独療法で血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 1000 mg bid を 52 週間単独又は他の血糖降下薬（SU、GLIN、BIG、AGI、TZD、DPP4-I、GLP1-RA 又は SGLT2-I）と併用投与したときの安全性及び有効性を評価した。020 試験では、インスリン療法（単独療法又はインスリンと経口血糖降下薬 1 剤の併用療法）で血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 1000 mg bid を 16 週間追加投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較し、投与を継続して 52 週間併用投与したときの有効性及び安全性も評価した。[redacted]及び[redacted]について、20[redacted]年[redacted]月に相談した結果、特段の懸念点はないとの見解を得た［医薬品[redacted]相談（[redacted]）、[redacted]、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日付、薬機審長発第[redacted]号］（1.13.2-03 項参照）。

表 2.5.1-1 臨床データパッケージ

試験略称 試験番号 （資料番号）	試験デザイン	対象	投与期間 投与方法 投与量	被験者数	資料区分
国内食事の影響検討試験 DD401101 （5.3.1.1.01）	非盲検、ランダム化、2 用法 2 期クロスオーバー	日本人健康成人男性	各期にイメグリミン 1000 mg を単回経口投与	組入れ被験者数：12 名 （食後投与先行群 6 名、空腹時投与先行群 6 名）	評価
海外 BE 試験 PXL008-022 （5.3.1.2.01）	第 1 相、非盲検、ランダム化、単施設、2-way クロスオーバー生物学的同等性試験	白人健康成人	錠剤 A 及び錠剤 B の 2 種類のイメグリミン 1000 mg を単回経口投与 錠剤 A 及び錠剤 B を各 1 回、計 2 回	登録被験者数：16 名	評価
海外マスバランス PK 試験 EML017008-002 （5.3.3.1.01）	単施設、非盲検、単回投与マスバランス試験	30 歳以上 60 歳以下の白人健康成人男性 6 名。	［^{14}C］標識イメグリミンを単回経口投与 1000 mg	組入れ被験者数：12 名 薬物動態 6 名 安全性 6 名	評価
日本人単回及び反復投与試験 PXL008-011 （5.3.3.1.02）	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験	20～45 歳で、BMI が 18.0～25.0 kg/m^2 である日本人健康成人男女（Part A 及び Part B）及び白人健康成人男女（Part B のみ）。	Part A 及び Part B1：イメグリミン 500 mg、1000 mg、1500 mg 及び 2000 mg 又はプラセボを単回経口投与後に、7 日間反復経口投与（Day 1 及び Day 10 は単回投与、Day 4～9 は 1 日 2 回投与）。Part B1 のみ、Day 4 の朝投与を、高脂肪食の朝食後に実施 Part B2：イメグリミン 4000 mg、6000 mg、8000 mg 又はプラセボを単回経口投与	投与被験者数：64 名 Part A：24 名 Part B：40 名	評価
国内腎機能障害患者 PK 試験 DD401102 （5.3.3.3.01）	無対照、非盲検	腎機能正常者 腎機能障害患者（軽度、中等度、重度）	単回経口投与 腎機能正常者：1000 mg 軽度腎機能障害者：1000 mg 中等度腎機能障害者：1000 mg 重度腎機能障害者：500 mg	組入れ被験者数：24 名 腎機能正常者：6 名 軽度腎機能障害患者：6 名 中等度腎機能障害患者：6 名	評価

試験略称 試験番号 （資料番号）	試験デザイン	対象	投与期間 投与方法 投与量	被験者数	資料区分
				重度腎機能障害患者：6 名	
海外肝機能障害患者 PK 試験 PXL008-024 （5.3.3.3.02）	第 1 相、単施設、非盲検、並行群間試験	中等度肝機能障害患者及び肝機能正常者	単回投与 イメグリミン 1000 mg（500 mg 錠を 2 錠）を経口投与	組入れ被験者数：14 名	評価
海外 DDI 試験（メトホルミン） PXL008-001 （5.3.3.4.01）	第 1 相、単盲検、one-sequence 試験	18 歳以上 60 歳以下の健康成人男性	12 日間 経口投与 導入期 メトホルミン 850 mg 及びプラセボを 1 日 2 回、6 日間投与 上乗せ期 メトホルミン 850 mg 及びイメグリミン 1500 mg を 1 日 2 回 6 日間投与	組入れ被験者数：16 名	評価
海外 DDI 試験（シメチジン） PXL008-023 （5.3.3.4.03）	第 1 相、非盲検、one-sequence、薬物相互作用試験	健康成人男女	イメグリミン：2 回の単回経口投与（Day 1 及び Day 8） シメチジン：6 日間 イメグリミン 1500 mg を Day 1（単独経口投与）、シメチジン 400 mg を Day 5 ～10 に 1 日 2 回 6 日間経口投与。Day 8（シメチジンと併用投与）にイメグリミンを 1500 mg 単回経口投与	登録被験者数 16 名	評価
海外 QT 間隔検討試験 PXL008-016 （5.3.4.1.01）	第 1 相、ランダム化、プラセボ及び陽性対照、4 群 4 期クロスオーバー試験	健康成人男女	単回投与 各期に以下のいずれかを経口投与 イメグリミン 2250 mg 若しくは 6000 mg、プラセボ又はモキシフロキサシン 400 mg	組入れ被験者数：55 名	評価
海外グルコースクランプ試験 PXL008-006 （5.3.4.2.01）	第 2 相、2 施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	2 型糖尿病患者	7 日間（+3 日間） イメグリミン 1500 mg 又はプラセボを 1 日 2 回経口投与	ランダム化被験者数：33 名 イメグリミン群：18 名 プラセボ群：15 名	評価

試験略称 試験番号 （資料番号）	試験デザイン	対象	投与期間 投与方法 投与量	被験者数	資料区分
海外 OGTT 試験 PXL008-009 （5.3.4.2.02）	第 2 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	2 型糖尿病患者	二重盲検治療期：18 週間 イメグリミン 1500 mg 又はプラセボを 1 日 2 回経口投与	ランダム化被験者数：59 名 イメグリミン群:30 名 プラセボ群：29 名	評価
国内 P2b 試験 PXL008-014 （5.3.5.1.01）	後期第 2 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、並行群間比較試験	日本人 2 型糖尿病患者	プラセボ run-in 期：6 週間又は 10 週間 二重盲検治療期：24 週間 イメグリミン 500 mg、1000 mg、1500 mg 又はプラセボを 1 日 2 回経口投与	ランダム化被験者：299 名 プラセボ群：75 名 500 mg bid 群：75 名 1000 mg bid 群：74 名 1500 mg bid 群：75 名	評価
国内単独療法 P3 試験 PXL008-018 （5.3.5.1.02）	第 3 相、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、並行群間試験	日本人 2 型糖尿病患者	単盲検プラセボ導入期 4 週間 二重盲検治療期：24 週間 イメグリミン 1000 mg 又はプラセボを 1 日 2 回経口投与	ランダム化被験者数：213 名 イメグリミン群：106 名 プラセボ群：107 名	評価
国内インスリン併用療法 P3 試験 PXL008-020 （5.3.5.1.03）	第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	日本人 2 型糖尿病患者	単盲検プラセボ導入期 4 週間 二重盲検治療期：16 週間 インスリン併用下でイメグリミン 1000 mg 又はプラセボを 1 日 2 回経口投与 非盲検治療期：36 週間 インスリン併用下でイメグリミン 1000 mg を 1 日 2 回経口投与	二重盲検治療期 ランダム化被験者数：215 名 イメグリミン群：108 名 プラセボ群：107 名 非盲検治療期 組入れ被験者数：213 名	評価
国内単独及び併用療法長期試験 PXL008-019	第 3 相、多施設共同、非盲検、並行群間比較試験	日本人 2 型糖尿病患者	単盲検プラセボ導入期：2 週間 非盲検治療期：52 週間 イメグリミン単独又は以下の血糖降下	ランダム化被験者数 714 名 単独療法群：134 名	評価

試験略称 試験番号 （資料番号）	試験デザイン	対象	投与期間 投与方法 投与量	被験者数	資料区分
（5.3.5.2.01）			薬 1 剤と併用して、イメグリミン 1000 mg を 1 日 2 回経口投与 ＜併用血糖降下薬＞ スルホニル尿素薬（SU） 即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） GLP-1 受容体作動薬（GLP1-RA） SGLT2 阻害薬（SGLT2-I）	SU 併用療法群:127 名 GLIN 併用療法群：64 名 BIG 併用療法群:64 名 AGI 併用療法群:64 名 TZD 併用療法群：65 名 DPP4-I 群：63 名 GLP1-RA 併用療法群：70 名 SGLT2-I 併用療法群：63 名	
海外単回及び反復投与試験 EML017008-001 （5.3.3.1.03）	第 1 相、単施設、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化試験	18 歳以上 45 歳以下の健康成人男性	単回投与 イメグリミン 100 mg、250 mg、500 mg、1000 mg、2000 mg、3000 mg、4000 mg 又はプラセボを単回経口投与 反復投与：6 日間（ただし、Day 1 及び Day 10 は 1 日 1 回投与） イメグリミン 250 mg、500 mg、1000 mg、1500 mg 及び 2000 mg 又はプラセボを 1 日 2 回反復経口投与。メトホルミン 850 mg を 1 日 2 回反復経口投与	単回投与群 : 56 名（イメグリミン投与群 42 名、プラセボ投与群 14 名） 反復投与群 : 55 名（イメグリミン投与群 31 名、メトホルミン 850 mg 投与群 9 名、プラセボ投与群 15 名）	参考
海外腎機能障害影響検討試験 RVT-1501-1002 （5.3.3.3.03）	後期第 1 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照並行群間試験	中等度又は重度の慢性腎臓病を伴う 2 型糖尿病患者	28 日間 500 mg bid コホート： イメグリミン：500 mg 又はプラセボを 1 日 2 回経口投与 1500 mg qd コホート： イメグリミン 1500 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与 1000 mg bid コホート：	ランダム化被験者数：49 名 500 mg bid コホート：イメグリミン 13 名、プラセボ 2 名 1500 mg qd コホート：イメグリミン 12 名、プラセボ 5 名	参考

試験略称 試験番号 （資料番号）	試験デザイン	対象	投与期間 投与方法 投与量	被験者数	資料区分
			イメグリミン：1000 mg 又はプラセボを 1 日 2 回経口投与	1000 mg bid コホート：イメグリミン 13 名、プラセボ 4 名	
海外腎機能障害患者 PK 試験 EML017008-005 （5.3.3.3.04）	多施設、非盲検、並行群間試験	腎機能障害患者及び腎機能正常者	8 日間 1 日 1 回投与：Day 1～8 にイメグリミン 1000 mg を 1 日 1 回反復経口投与 1 日 2 回投与：Day 1～7 にイメグリミン 500 mg を 1 日 2 回反復経口投与し、Day 8 の朝にイメグリミン 500 mg を単回経口投与	組入れ被験者数：51 名 腎機能障害患者 27 名 腎機能正常者 24 名	参考
海外 DDI 試験（シタグリプチン） PXL008-003 （5.3.3.4.02）	第 1 相、単盲検、one-sequence 試験	18 歳以上 60 歳以下の健康成人男性	12 日間 経口投与 導入期 シタグリプチン 100 mg 及びプラセボを 1 日 2 回 6 日間投与 上乗せ期 シタグリプチン 100 mg 及びイメグリミン 1500 mg を 1 日 2 回 6 日間投与	組入れ被験者数：16 名	参考
海外グルコースクランプ・OGTT 試験 EML017008-003 （5.3.4.2.03）	第 1 相、単施設、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、3 群並行群間、反復経口投与試験	18～65 歳の白人男女で、未治療又は単剤の血糖降下薬（メトホルミン、スルホニル尿素、グリニド又はアカルボース）による治療歴がある 2 型糖尿病患者	4 週間（28 日間） イメグリミン 1000 mg の 1 日 2 回、イメグリミン 2000 mg の 1 日 1 回、又はメトホルミン 850 mg の 1 日 2 回経口投与	ランダム化被験者数：59 名 1000 mg bid 群：20 名 2000 mg qd 群：20 名 メトホルミン 850 mg bid 群：19 名	参考
海外 P2a 試験 EML017008-004 （5.3.4.2.04）	前期第 2 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験	2 型糖尿病患者	単盲検ウォッシュアウト期：3 週間 二重盲検治療期：8 週間 イメグリミン 500 mg、1500 mg、メトホルミン 850 mg 又はプラセボを 1 日 2 回経口投与	ランダム化被験者数：128 名 500 mg bid 群：31 名 1500 mg bid 群：31 名 メトホルミン 850 mg bid 群：33 名 プラセボ群：33 名	参考

試験略称 試験番号 （資料番号）	試験デザイン	対象	投与期間 投与方法 投与量	被験者数	資料区分
海外 P2b 試験 PXL008-008 （5.3.5.1.04）	後期第 2 相、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化試験	2 型糖尿病患者	単盲検プラセボ run-in 期 : 3 週間～6 週間 二盲検治療期：24 週間 イメグリミン 500 mg 、1000 mg 、1500 mg、2000 mg 又はプラセボを 1 日 2 回経口投与	ランダム化被験者 382 名 500 mg bid 群：74 名 1000 mg bid 群：79 名 1500 mg bid 群：74 名 2000 mg bid 群：74 名 プラセボ群：81 名	参考
海外 P2 試験（メトホルミン効果不十分） PXL008-002 （5.3.5.1.05）	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験	メトホルミン単剤療法で効果不十分な 2 型糖尿病患者（HbA1c 値が 7.5%以上）	前観察期：2 週間 二重盲検治療期：12 週間 メホルミン併用投与下でイメグリミン 1500 mg 又プラセボを 1 日 2 回経口投与	ランダム化被験者数 : 156 名 イメグリミン群 : 78 名 プラセボ群：78 名	参考
海外 P2 試験（シタグリプチン効果不十分） PXL008-004 （5.3.5.1.06）	第 2 相、ランダム化、多施設共同、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照、上乗せ投与試験	シタグリプチン単剤療法で効果不十分な 2 型糖尿病患者（HbA1c 値が 7.5%以上）	前観察期： 12 週間 二重盲検治療期：12 週間 シタグリプチン併用下でイメグリミン 1500 mg 又はプラセボを 1 日 2 回経口投与	ランダム化被験者 170 名 イメグリミン群 : 82 名 プラセボ群：88 名	参考

参考文献

1) 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.【5.4.01】
2) 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.【5.4.02】
3) 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.【5.4.13】
4) Patti ME, Corvera S. The role of mitochondria in the pathogenesis of type 2 diabetes. Endocr Rev. 2010;31(3):364-95.【5.4.03】
5) 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.【5.4.04】
6) 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.【5.4.14】
7) 厚生労働省. 平成 28 年 国民健康・栄養調査報告結果の概要.【5.4.15】
8) 厚生労働省. 平成 30 年 国民健康・栄養調査報告結果の概要.【5.4.16】
9) 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.【5.4.17】
10) 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.【5.4.18】
11) 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.【5.4.19】
12) 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.【5.4.20】
13) 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.【5.4.21】
14) 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.【5.4.22】
15) 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.【5.4.23】
16) 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.【5.4.08】
17) 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.【5.4.24】

18) 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.【5.4.05】

19) 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.【5.4.25】

20) 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.【5.4.06】

21) 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.【5.4.07】

22) 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.【5.4.10】

23) 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.【5.4.11】

24) Williams ME, Garg R. Glycemic management in ESRD and earlier stages of CKD. Am J Kidney Dis. 2014;63(2 Suppl 2):S22-38.【5.4.12】

25) 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.【5.4.26】

26) 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.【5.4.09】

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

国内外の臨床試験（評価資料）に使用した製剤及び申請製剤の処方は、5 種類（カプセル製剤、処方 A 製剤、処方 B 製剤、処方 C 製剤及び申請製剤）に分類される。

カプセル製剤は開発初期の第 1 相試験及び海外第 2 相試験に使用した。処方 A 製剤（500 mg 錠）は日本人単回及び反復投与試験、及び海外第 2 相試験に使用した。処方 B 製剤（500 mg 錠及び 750 mg 錠）は国内 P2b 試験及び海外 QT 間隔検討試験に使用した。処方 C 製剤（500 mg 錠）は国内の第 3 相試験並びにそれ以降の国内及び海外臨床薬理試験に使用した。カプセル製剤以外はフィルムコーティング錠である。処方 A 製剤から処方・製造方法の改善を行い、申請製剤（500 mg 錠）を開発した（2.7.1.1.1 項参照）。

生体試料中のイメグリミンは LC-MS/MS 法により測定した。なお、濃度は特に明示していない場合はイメグリミン塩酸塩として測定した。イメグリミンは生体内でほとんど代謝を受けないため、生体試料中の代謝物は測定していない（2.7.1.1.2 項参照）。

2.5.2.1　バイオアベイラビリティ

[^{14}C]標識イメグリミン 1000 mg を単回経口投与した海外マスバランス PK 試験では、経口投与後に血漿中及び尿中で検出された放射能はほぼ未変化体由来であったこと、及び各種動物での[^{14}C]標識イメグリミンを用いた検討では、経口投与後に糞中へ排泄された放射能の大部分は未吸収の[^{14}C]標識イメグリミンに由来すると推察されたことから、吸収されたイメグリミンはほとんど代謝されることなく尿中に排泄され、経口投与後の尿中排泄率を吸収率とみなすことができると考えられた。海外マスバランス PK 試験で尿中放射能回収率は 43.9%であったことから、イメグリミン 1000 mg を経口投与したときの吸収率は約 44%と考えられた（2.7.2.3.1.1 項参照）。

日本人健康成人にイメグリミンを単回経口投与したときの投与量あたりの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は投与量の増加に伴い減少し、同様に f_{e0-48} も投与量の増加に伴い減少した。イメグリミンの薬物動態が非線形であった要因として、投与量の増加に伴う吸収率の減少が考えられた（2.7.2.3.1.5 項参照）。

2.5.2.2　生物学的同等性

国内 P2b 試験では処方 B 製剤 500 mg 錠を、国内第 3 相の 3 試験（国内単独療法 P3 試験、国内単独及び併用療法長期試験、国内インスリン併用療法 P3 試験）では処方 C 製剤を用いたことから、処方 B 製剤 500 mg 錠、処方 C 製剤及び申請製剤の生物学的同等性を検討した。

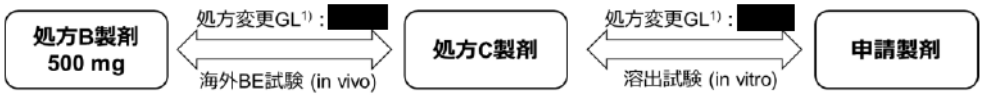
処方 B 製剤 500 mg 錠から処方 C 製剤への変更は、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン（令和 2 年 3 月 19 日　薬生薬審発 0319 第 1 号 別紙 3）」（以下「処方変更ガイドライン」）で[redacted]に該当する。そのため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（令和 2 年 3 月 19 日　薬生薬審発 0319 第 1 号 別紙 1）」に準じて、海外 BE 試験で検討したところ、両製剤は生物学的に同等であることが検証され

た（2.7.1.2.2.2 項）。

処方 C 製剤から申請製剤への変更は処方変更ガイドラインで[redacted]に該当するため、同ガイドラインに従って溶出挙動の同等性を評価した結果、両製剤の溶出挙動は同等であった（2.7.1.2.2.1 項）。

以上より、申請製剤と処方 C 製剤、及び処方 C 製剤と処方 B 製剤 500 mg 錠はそれぞれ生物学的に同等であることが示された（図 2.5.2.2-1）。

図 2.5.2.2-1　処方 B 製剤、処方 C 製剤及び申請製剤の生物学的同等性



1)　経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン（令和 2 年 3 月 19 日 薬生薬審発 0319 第 1 号 別紙 3）

2.5.2.3　曝露に対する食事の影響

食事の影響を検討した試験で、食後投与では空腹時投与と比べて吸収が遅延することが示唆されたが、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。以上より、イメグリミンは食事の時期にかかわらず投与可能であると判断した（2.7.1.3.2 項参照）。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　吸収、分布、代謝及び排泄

イメグリミンを日本人健康成人に空腹時経口投与したときの t_{max} は 1.5～3.0 h であり、食後経口投与では空腹時経口投与と比べて遅延するものの、吸収は速やかであった。海外マスバランス PK 試験の結果から、イメグリミン 1000 mg を経口投与したときの吸収率は約 44%と考えられた（2.7.2.3.1.1 項参照）。

[^{14}C]標識イメグリミンをヒト血漿に添加した時の血漿中たん白結合率は 1.20～6.4%であり、低値であった。ヒト血液に[^{14}C]標識イメグリミンを添加したときの血球移行率は 0.42～0.53 であり、海外マスバランス PK 試験での血球中放射能濃度の比（血球中/血漿中）は、投与後 0.5～4 時間では約 0.45 であった（2.7.2.3.1.2 項参照）。

海外マスバランス PK 試験で、放射能の尿中及び糞便中排泄率はそれぞれ 43.9%及び 55.6%であった。呼気中には放射能は検出されなかった。経口投与後、吸収されたイメグリミンはほとんど代謝されることなく尿中に排泄されると考えられた。一部は代謝を受けるものの、ヒト血漿中で同定された全ての代謝物は少なくとも一種以上の動物種で検出されており、ヒトに特有な代謝物は認められなかった（2.7.2.3.1.3 項及び 2.7.2.3.1.4 項参照）。

2.5.3.2　薬物動態

2.5.3.2.1　基本的な薬物動態

2.5.3.2.1.1　健康成人

日本人健康成人にイメグリミン 500～6000 mg を空腹時単回経口投与したとき、イメグリミンは速やかに吸収された後、投与後 12～16 時間までは急速に消失し、その後の終末相ではゆっくりと消失する 2 相性の消失を示した。投与量あたりの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量の増加に伴い減少し、同様に f_{e0-48} も投与量の増加に伴い減少した。イメグリミンの薬物動態が非線形であった要因として、投与量の増加に伴う吸収率の減少が考えられた。日本人健康成人にイメグリミン 500～2000 mg を単回及び反復投与したとき、イメグリミンは尿中に排泄され、その大部分は投与後 0～12 時間に未変化体として排泄された。反復投与 5 日目には定常状態に達し、臨床的に問題となる異常な蓄積はみられなかった（2.7.2.2.2.1.1 項及び 2.7.2.3.1.5 項参照）。

2.5.3.2.1.2　母集団薬物動態解析

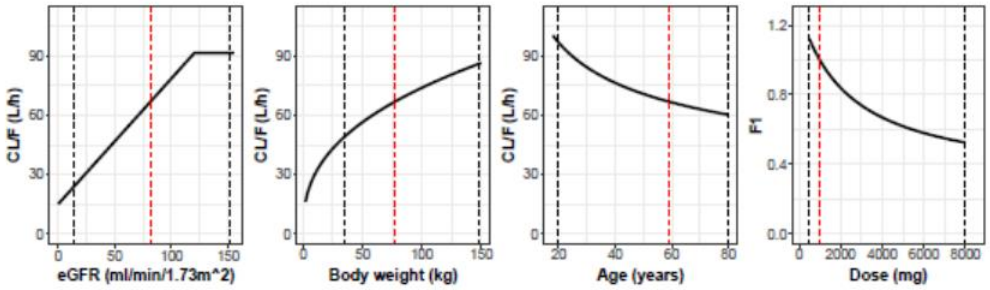
日本人単回及び反復投与試験、腎機能障害患者を対象とした試験、一部の海外 P2 試験、国内外 P2b 試験及び国内単独療法 P3 試験など 9 試験を解析対象として選択し、母集団薬物動態解析を実施した。また、国内単独及び併用療法長期試験及び国内インスリン併用療法 P3 試験のデータを用いた母集団薬物動態モデルの外部検証を実施した。作成したモデルは、個々の被験者の AUC の推定や母集団 PKPD 解析、腎機能障害患者での PK などのシミュレーションに使用した。

解析対象被験者には20歳から80歳までの幅広い年齢が含まれた。腎機能の区分では、欧米人での eGFR 算出式を CKD-EPI 式で統一したところ、海外腎機能障害患者を対象とした試験で CKD 5 まで含まれた。日本人 2 型糖尿病患者では CKD 3a まで含まれ、CKD 2 が最も多かった。

日本人単回及び反復投与試験にて高用量では吸収率が低下していると考えられたことから、母集団薬物動態モデルには非線形な 1 次吸収過程を含む 2-コンパートメントモデルを採用した。また腎機能障害患者でイメグリミンの腎クリアランスの低下及び AUC の増加が認められたため、eGFR を指標として用い、イメグリミンのクリアランスへの eGFR の影響をモデルに組み入れた。

AUC に影響する要因として、年齢、体重、eGFR のクリアランスに対する影響、及び投与量の吸収率に対する影響が検出された（図 2.5.3.2-1）。このうち、投与量 1000 mg bid の場合に、解析対象被験者で得られた年齢、体重、eGFR の範囲内でもっとも変化が大きかったのは、見かけのクリアランスに対する eGFR の影響であった（2.7.2.3.2 項参照）。

図 2.5.3.2-1　イメグリミンの CL/F 及び吸収率に影響する要因とその程度



最終母集団薬物動態モデルにて 1 つの共変量を変化させた場合のパラメータの推定値
他の共変量は中央値に設定した。
赤縦破線は変化させるパラメータの中央値、黒縦破線は解析対象被験者での範囲を示す。
F1：相対バイオアベイラビリティ
5.3.3.5.01 Figure 28 から抜粋

2.5.3.2.1.3　2 型糖尿病患者

海外で腎機能が正常な 2 型糖尿病患者及び白人健康成人にイメグリミン 1000 mg を 1 日 2 回反復投与したとき、C_{max} 及び AUC_{τ} は概ね類似していた（2.7.2.3.3.1 項参照）。

母集団薬物動態モデルを用いて、国内 P2b 試験及び第 3 相試験（国内単独療法 P3 試験、国内単独及び併用療法長期試験、国内インスリン併用療法 P3 試験）でイメグリミン 1000 mg bid 投与を受けた日本人 2 型糖尿病患者の定常状態での 24 時間あたりの AUC（$AUC_{24,ss}$）を推定した。推定された日本人 2 型糖尿病患者の $AUC_{24,ss}$ は海外で腎機能が正常な 2 型糖尿病患者及び白人健康成人にイメグリミン 1000 mg を 1 日 2 回反復投与したときの AUC_{τ}（12 時間あたり）の 2 倍（24 時間あたりの AUC）より大きかったが、これは、国内 P2b 試験及び第 3 相試験でイメグリミン 1000 mg bid 投与を受けた日本人 2 型糖尿病患者の 70%以上が CKD 2 であり、腎機能が軽度に低下していたことが影響してい

ると考えられた（2.7.2.3.3.2 項参照）。

以上より、腎機能が同程度であれば、2 型糖尿病患者と健康成人の薬物動態は類似していると考えられた。

2.5.3.2.2　内因性要因

2.5.3.2.2.1　性別

母集団薬物動態解析の結果、性別はクリアランスや分布容積のパラメータの共変量として検出されなかった。以上より、イメグリミンの薬物動態は性別の影響を受けないと推定され、性別による用量調整の必要はないと考えられた（2.7.2.3.4.1 項参照）。

2.5.3.2.2.2　人種

日本人及び白人健康成人にイメグリミン 500～2000 mg を 1 日 2 回 7 日間反復投与したときの C_{max} 及び AUC_{τ} は概ね類似していた（2.7.2.3.4.2.1 項参照）。

日本人 2 型糖尿病患者と日本人以外の 2 型糖尿病患者にイメグリミン 500、1000、1500 又は 2000 mg bid を投与したときの AUC を、母集団薬物動態モデルを基にシミュレーションした。日本人患者と日本人以外の患者の腎機能や体重が同じと仮定した条件では、日本人患者と日本人以外の患者の推定 AUC に差は認められなかった（2.7.2.3.4.2.2 項参照）。

以上より、イメグリミンの薬物動態に人種差はないと考えられた。

2.5.3.2.2.3　年齢

母集団薬物動態解析にてイメグリミンのクリアランスへの年齢の影響が検出されたため、国内 P2b 試験及び国内単独療法 P3 試験を併せた患者集団からランダムに 1000 名を抽出した集団を Reference 群（平均年齢 61 歳）とし、年齢のみを 40 歳、60 歳、80 歳に変えた集団にイメグリミンを 1000 mg bid 投与したときの $AUC_{24,ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ をシミュレーションした。その結果、いずれのパラメータでも年齢による違いは 10～15%程度と小さかったことから、加齢による用量調整の必要はないと考えられた（2.7.2.3.4.3 項参照）。

2.5.3.2.2.4　腎障害

経口投与後、吸収されたイメグリミンはほとんど代謝されることなく尿中に排泄されると考えられた。国内腎機能障害患者 PK 試験で腎機能の低下に応じて C_{max} 及び AUC が増加した。また、母集団薬物動態解析で AUC を変動させる要因として eGFR のクリアランスに対する影響が検出された。以上より、腎機能障害を伴う日本人 2 型糖尿病患者にイメグリミンを投与する場合の投与量を検討する必要があると考えた。

国内 P2b 試験及び第 3 相試験（国内単独療法 P3 試験、国内単独及び併用療法長期試験、国内インスリン併用療法 P3 試験）の結果から、日本人 2 型糖尿病患者でのイメグリ

ミンの用法・用量は 1 日 1000 mg を 1 日 2 回が妥当と考えた。また、国内 P2b 試験及び国内単独療法 P3 試験に組み入れられた被験者の腎機能の区分は 70%以上が CKD 2 であったことから、CKD 2 の日本人 2 型糖尿病患者に 1000 mg bid を投与したときの AUC を基準として、CKD 3 より重度の日本人 2 型糖尿病患者で用量調節の必要性を検討した。

国内腎機能障害患者 PK 試験の結果をもとに、反復投与後の定常状態での AUC_{τ} を推定した。CKD 3 の被験者に 1000 mg bid を投与したときの AUC_{τ} は、CKD 2 の被験者に 1000 mg bid を投与したときの 1.26 倍（幾何平均比）であった。CKD 3 の被験者 6 名のうち 1 名は CKD 3b に分類され、この被験者の CKD 2 の被験者に対する AUC_{τ} の幾何平均比は 2 倍を上回った。また、母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーションでは、CKD 3b の日本人 2 型糖尿病患者に 1000 mg bid 及び 500 mg bid を投与したときの $AUC_{24,ss}$ は、Reference 群（国内 P2b 試験と国内単独療法 P3 試験を併せた患者集団からランダムに 1000 名を抽出、平均 eGFR：74.3 mL/min/1.73 m^2）に 1000 mg bid を投与したときの、それぞれ 1.7 倍及び 0.95 倍と推定され、CKD 3b の日本人 2 型糖尿病患者に 500 mg bid を投与したときの $AUC_{24,ss}$ は Reference 群に 1000 mg bid を投与したときの $AUC_{24,ss}$ に類似していた。以上より、CKD 3a の日本人 2 型糖尿病患者では用量調節の必要はなく、CKD 3b の日本人 2 型糖尿病患者では 500 mg bid への減量が妥当と考えた。

国内腎機能障害患者 PK 試験で、CKD 4 の被験者に 500 mg bid を投与したときの AUC_{τ} は CKD 2 の被験者に 1000 mg bid を投与したときの 1.66 倍（幾何平均比）であったことから、CKD 4 の日本人 2 型糖尿病患者に 1000 mg bid を投与したときの AUC_{τ} は CKD 2 の日本人 2 型糖尿病患者に 1000 mg bid を投与したときの 2 倍を超えると想定された。母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーションでも、CKD 4 の日本人 2 型糖尿病患者に 1000 mg bid を投与したときの $AUC_{24,ss}$ は Reference 群に 1000 mg bid を投与したときの 2 倍を超えると推定されたが、500 mg bid を投与したときは 1.2 倍と推定された。以上より、CKD 4 の日本人 2 型糖尿病患者では投与量を 500 mg bid に減量することが妥当と考えた。

イメグリミンでは、国内外とも CKD 5 の被験者を対象とした臨床試験は実施していないが、欧米人を対象とした臨床試験での eGFR 算出式を CKD-EPI 式で統一したところ、CKD 5 に分類される被験者は海外腎機能障害患者 PK 試験で 2 名（腎機能障害患者、投与量：500 mg bid を 8 日間反復投与）及び海外腎機能障害影響検討試験で 2 名（腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者、投与量：1000 mg bid を 28 日間反復投与及び 1500 mg qd を 28 日間反復投与それぞれ 1 名）、計 4 名含まれていた。母集団薬物動態モデルを用いて、これら 4 名に 500 mg qd を投与したときの $AUC_{24,ss}$ を推定し、前述のシミュレーションで推定した Reference 群に 1000 mg bid を投与したときの $AUC_{24,ss}$ に対する比（AUC 比）を体重補正したうえで算出した。その結果、AUC 比は 0.93 倍と推定されたことから、CKD 5 の日本人 2 型糖尿病患者では 500 mg qd に減量することが妥当と考えた。

以上より、イメグリミンを腎機能障害を伴う日本人 2 型糖尿病患者に投与する場合は、CKD 3b より重度の、すなわち eGFR が 45 mL/min/1.73 m^2 を下回る日本人 2 型糖尿病患

者で投与量を減量することが妥当と考えた。eGFR が 45 mL/min/1.73 m^2 を下回る日本人 2 型糖尿病患者での用法・用量（案）を表 2.5.3.2-1 に示した。

なお、透析患者を対象とした臨床試験は実施していない（2.7.2.3.4.4.3 項参照）。

表 2.5.3.2-1　eGFR が 45 mL/min/1.73 m^2 を下回る日本人 2 型糖尿病患者での用法・用量（案）

腎機能の区分	推算糸球体濾過量（eGFR）（mL/min/1.73 m^2）	用法・用量
CKD 3b	30 以上、45 未満	1 回 500 mg を 1 日 2 回
CKD 4	15 以上、30 未満	
CKD 5	15 未満	1 回 500 mg を 1 日 1 回

国内外の P2b 試験、国内単独療法 P3 試験、国内単独及び併用療法長期試験、及び海外腎機能障害影響検討試験を併合し、FPG 及び HbA1c について PKPD 解析を実施した。イメグリミンが FPG の低下を促進し、間接的に糖化による HbA1c の生成を抑制するメカニズムを考慮した PKPD モデルが得られ、イメグリミン単独で 24 週間投与したときの FPG 及び HbA1c のシミュレーションを腎機能の区分で分類して実施した。その結果、PKPD 解析からも CKD 3a の日本人 2 型糖尿病患者では用量調節の必要はなく、CKD 3b 及び CKD 4 の日本人 2 型糖尿病患者には 500 mg bid への減量が妥当と推察された（2.7.2.3.6.2 項参照）。

2.5.3.2.2.5　肝障害

イメグリミン 1000 mg を空腹時単回経口投与したとき、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ は肝機能正常者に比べて増加したが、その程度はそれぞれ約 1.3 倍及び 1.5 倍であり、臨床的に意義のある増加ではないと考えられた。以上より、肝機能の程度による用量調整の必要はないと考えられた。

イメグリミンはほとんど代謝されず未変化体として尿中に排泄されると考えられることから、肝機能障害による代謝低下によって C_{max} 及び AUC はほとんど増加しないと考えられる。一方、$f_{e0\text{-}48}$ は中等度肝機能障害患者で増加しており、CL_r は肝機能正常者と中等度肝機能障害患者で類似していたことを踏まえると、中等度肝機能障害患者でイメグリミンの吸収が増加した可能性が示唆された。

なお、重度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）を対象とした臨床試験は実施していない（2.7.2.3.4.5.1 項参照）。

2.5.3.2.3　外因性要因

2.5.3.2.3.1　食事

健康成人を対象に食事の影響を検討した試験で、食後投与では空腹時投与と比べて吸収が遅延することが示唆されたが、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（2.7.2.3.5.1 項参照）。以上より、イメグリミンは食事の時期にかかわらず投与可能であると考えられた。

2.5.3.2.3.2　薬物相互作用

2.5.3.2.3.2.1　イメグリミンの薬物動態に及ぼす他の薬剤の影響

イメグリミンは吸収された後ほとんど代謝されずに尿中に排泄されることから、代謝酵素阻害薬との併用によるイメグリミンの薬物動態に対する影響はほどんとないと考えられた。

イメグリミンは、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質である。OCT2、MATE1 及び MATE2-K の典型的阻害薬であるシメチジンを用いた DDI 試験を実施したところ、非併用時と比較してシメチジン併用時にイメグリミンの曝露量が増加したが、その程度は C_{max} で 1.34 倍、$AUC_{0\text{-}last}$ で 1.27 倍であり、臨床的に意義のある増加ではないと考えられた（2.7.2.3.5.2.3 項参照）。

また、国内単独及び併用療法長期試験で 10 名以上の被験者で使用された血糖降下薬について、それぞれの血糖降下薬併用投与を受けた被験者と単独療法群の被験者に対して母集団薬物動態モデルを用いてイメグリミンの AUC を推定し比較した。被験者背景（年齢、体重、eGFR）の違いを補正して推定した AUC では、いずれの血糖降下薬併用でもイメグリミンの AUC に対して用量調節を必要とするような影響は認められなかった。更に、国内 P2b 試験、海外 P2b 試験及び国内単独療法 P3 試験で併用が多かった薬剤 5 種（アムロジピン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチン、アセチルサリチル酸）について、母集団薬物動態モデルを用いてイメグリミンの AUC への影響を検討した。いずれの薬剤でもイメグリミンの AUC への影響は認められなかった（2.7.2.3.5.2.4.2 項参照）。

以上より、イメグリミンと他の薬剤を併用したとき、他の薬剤がイメグリミンの薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

2.5.3.2.3.2.2　イメグリミンが他の薬剤の薬物動態に及ぼす影響

ヒト肝細胞を用いた検討で、臨床でイメグリミンによる CYP 誘導が生じる可能性は低いと推察された。また、ヒト肝ミクロソームを用いた検討で、臨床でイメグリミンの CYP 阻害に基づく相互作用が生じる可能性は低いと考えられた（2.7.2.3.5.2.2 項参照）。

イメグリミンは MATE1 に対して阻害作用を示し、「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（平成 30 年 7 月 23 日　薬生薬審発 0723 第 6 号）」（以下「相互作用ガイドライン」）の基準では臨床相互作用試験が必要と判定されたことから、

MATE1 の典型基質であるメトホルミンを用いた DDI 試験を実施した。イメグリミンはメトホルミンの全身曝露量に影響を与えず、臨床用量で MATE1 を阻害する可能性は低いと考えられた。また、イメグリミンは OCT1 及び OCT2 に対しても阻害作用を示した。相互作用ガイドラインの基準から、臨床で OCT2 の阻害に基づく相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。OCT1 については、その K_i 値（154 μmol/L）は日本人健康成人にイメグリミン 1000 mg を 1 日 2 回反復投与したときの C_{max}（1804.4 ng/mL＝9.4 μmol/L）より約 16 倍高いことから、臨床でイメグリミンによる OCT1 阻害が生じる可能性は低いと推察された（2.7.2.3.5.2.3 項参照）。

シタグリプチン（2 型糖尿病患者の治療に汎用されている DPP4-I、イメグリミンと同様に主に未変化体として尿中に排泄）を用いた DDI 試験を実施したところ、シタグリプチンの薬物動態に臨床的に意義のある影響は認められなかった（2.7.2.3.5.2.4.1 項参照）。

以上より、イメグリミンと他の薬剤を併用したとき、イメグリミンが他の薬剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

2.5.3.3　心血管系に及ぼす影響

健康成人にイメグリミンを 2250 mg 及び 6000 mg 空腹時単回経口投与したときの QTc 間隔に及ぼす影響を、モキシフロキサシン 400 mg を陽性対照として評価したところ、イメグリミン 6000 mg でも QTc 間隔延長は認められなかった。

2.5.3.2.2.4 項で示した日本人 2 型糖尿病患者の腎機能の区分ごとの用法・用量での $C_{max,ss}$ の最高値（CKD 3a に 1000 mg bid 投与、母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーションで推定）は、QTc 間隔延長が認められなかった健康成人にイメグリミン 6000 mg を投与したときの C_{max} の約 2/5 であった。また、日本人 2 型糖尿病患者が中等度肝機能障害を合併した場合、又はシメチジンのような OCT2、MATE1 及び MATE2-K の典型阻害薬と併用した場合でも、$C_{max,ss}$ は QTc 間隔延長が認められなかった健康成人にイメグリミン 6000 mg を投与したときの C_{max} を下回ると考えられた。

以上より、イメグリミンを 2 型糖尿病患者に投与した場合に問題となる QTc 間隔延長は認められないと考えられた（2.7.2.3.7 項参照）。

2.5.4　有効性の概括評価

イメグリミン（以下本剤）の 2 型糖尿病患者に対する有効性は、国内で日本人 2 型糖尿病患者を対象に実施した 4 試験［国内 P2b 試験（PXL008-014 試験、以下 014 試験）、国内単独療法 P3 試験（PXL008-018 試験、以下 018 試験）、国内単独及び併用療法長期試験（PXL008-019 試験、以下 019 試験）及び国内インスリン併用療法 P3 試験（PXL008-020 試験、以下 020 試験）］の結果を主に用いて評価した。本剤の作用特性の評価には、海外試験 2 試験［海外グルコースクランプ試験（PXL008-006 試験）及び海外経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）（PXL008-009 試験）］の結果も用いた。

本剤の有効性評価に用いた臨床試験の概要を表 2.5.4-1 に示す。

表 2.5.4-1　有効性評価に用いた臨床試験の概要

試験名 試験番号 （試験略称）	実施国又は地域	試験の相 対象	試験デザイン	投与期間	投与群 [a]	有効性解析対象集団（名）
国内 P2b 試験 PXL008-014 （014 試験）	日本	後期 第 2 相 2 型糖尿病患者	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	24 週間	500 mg bid 群 1000 mg bid 群 1500 mg bid 群 プラセボ群	75 73 73 75
国内単独療法 P3 試験 PXL008-018 （018 試験）	日本	第 3 相 2 型糖尿病患者	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	24 週間	1000 mg bid 群 プラセボ群	106 106
国内単独及び併用療法長期試験 PXL008-019 （019 試験）	日本	第 3 相 2 型糖尿病患者	多施設共同、非盲検、並行群間	52 週間	単独療法群 SU 併用療法群 GLIN 併用療法群 BIG 併用療法群 AGI 併用療法群 TZD 併用療法群 DPP4-I 併用療法群 GLP1-RA 併用療法群 SGLT2-I 併用療法群	134 127 64 64 64 65 63 70 63
国内インスリン併用療法 P3 試験 PXL008-020 （020 試験）	日本	第 3 相 2 型糖尿病患者	二重盲検治療期 多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間 非盲検治療期 非盲検、非対照	計 52 週間 二重盲検治療期 16 週間 非盲検治療期 36 週間	二重盲検治療期 イメグリミン群 [b] プラセボ群 [c] 非盲検治療期 イメグリミン／イメグリミン群 [d] プラセボ／イメグリミン群 [e]	 108 106 108 101
海外グルコースクランプ試験 PXL008-006	海外	第 2 相 2 型糖尿病患者	2 施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	7 日間	1500 mg bid 群 プラセボ群	15 15
海外 OGTT 試験 PXL008-009	海外	第 2 相 2 型糖尿病患者	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	18 週間	1500 mg bid 群 プラセボ群	29 28

AGI：α-グルコシダーゼ阻害薬、bid：1 日 2 回、BIG：ビグアナイド薬、DPP4-I：DPP-4 阻害薬、GLIN：速効型インスリン分泌促進薬、GLP1-RA：GLP1 受容体作動薬、SGLT2-I：SGLT2 阻害薬、SU：スルホニル尿素薬、TZD：チアゾリジン薬

a) 019 試験及び 020 試験の本剤投与量はいずれの投与群も 1000 mg bid とした。
b) 本剤とインスリン製剤の併用投与群
c) プラセボとインスリン製剤の併用投与群
d) 二重盲検治療期にイメグリミン群で非盲検治療期に移行した被験者
e) 二重盲検治療期にプラセボ群で非盲検治療期に移行し、本剤を服用した被験者

2.5.4.1 有効性の評価方法

2.5.4.1.1 対象患者

国内臨床試験 4 試験（014 試験、018 試験、019 試験及び 020 試験）のいずれも、日本人で 20 歳以上の 2 型糖尿病の男女を対象とした。014 試験のみ年齢の上限を 75 歳とし、その他の試験では年齢の上限は設けなかった。本剤を単独投与した 014 試験及び 018 試験では、抗糖尿病薬による治療を受けていない（未治療）又は 12 週間以上経口血糖降下薬の単独療法で血糖コントロール不十分な患者を組み入れた。試験開始前に抗糖尿病薬による治療を受けていた被験者は、前治療薬のウォッシュアウト後に治験薬の投与を開始した。019 試験の単独療法群では 12 週間以上の食事・運動療法で血糖コントロール不十分（未治療）の患者、併用療法群では 12 週間以上の血糖降下薬単独療法で血糖コントロール不十分な患者を対象とした。020 試験では、インスリン単独療法又はインスリンと経口血糖降下薬 1 剤の併用療法で血糖コントロールが不十分な患者を組み入れた。併用療法を受けていた被験者は、経口血糖降下薬のウォッシュアウト後に治験薬の投与を開始した。

本剤を単独投与した 014 試験及び 018 試験、並びに 019 試験の単独療法群ではベースライン時の HbA1c が 7.0%以上 10.0%未満の患者、019 試験の併用療法群ではベースライン時の HbA1c が 7.5%以上 10.5%未満、インスリン併用の 020 試験ではベースライン時の HbA1c が 7.5%以上 11.0%未満の患者を対象とした。更に、ベースライン時の腎機能の基準として、014 試験及び 018 試験では eGFR が 45 mL/min/1.73 m^2 以上、019 試験の単独療法群では eGFR が 50 mL/min/1.73 m^2 以上、019 試験の併用療法群及びインスリン併用の 020 試験では eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 以上の患者を対象とした（2.7.3.1.3 項）。

2.5.4.1.2 投与量及び投与方法

国内主要臨床試験 4 試験のいずれも、本剤は朝と夕方の 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。

国内 P2b 試験である 014 試験では、二重盲検下で本剤 500 mg、1000 mg、1500 mg 又はプラセボを 1 日 2 回、24 週間投与した。国内単独療法 P3 試験である 018 試験では、二重盲検下で本剤 1000 mg 又はプラセボを 1 日 2 回、24 週間投与した。国内単独及び併用療法長期試験である 019 試験では、非盲検下で本剤 1000 mg を 1 日 2 回、52 週間単独投与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）、DPP-4 阻害薬（DPP4-I）、GLP1 受容体作動薬（GLP1-RA）又は SGLT2 阻害薬（SGLT2-I）］と併用投与した。国内インスリン併用療法 P3 試験である 020 試験では、二重盲検下

でインスリンに併用して本剤 1000 mg 又はプラセボを 1 日 2 回、16 週間投与し、その後すべての被験者に非盲検下でインスリンと本剤 1000 mg を 1 日 2 回、36 週間併用投与した。

なお、019 試験の併用療法群で本剤と併用投与する血糖降下薬の用法・用量の変更は不可とし、020 試験で投与するインスリン製剤の 1 日投与量は、二重盲検治療期では一定（ベースラインの 1 日投与量の±10%未満、ただし安全性上の理由により用量調節が必要な場合の減量は可能）に維持し、非盲検治療期では調節可能とした。

2.5.4.1.3　評価項目

(1) HbA1c

本剤の有効性の主要評価項目は HbA1c とした。HbA1c は安定した血糖コントロール指標として国際的に広く容認されており、経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドラインでも血糖降下薬の有効性評価項目として最も推奨されている。014 試験及び 018 試験では投与 24 週時、019 試験では投与 52 週時、020 試験では投与 16 週時及び 52 週時の HbA1c のベースラインからの変化量を評価した。

(2) HbA1c 目標達成割合

日本糖尿病学会が合併症予防のための目標値として設定している HbA1c 値 7.0%未満を達成した被験者の割合を評価した。また、本剤投与後に HbA1c 値が一定以上低下した被験者の割合を検討するため、018 試験、019 試験及び 020 試験では副次的評価項目として HbA1c のベースラインからの相対減少率が 7%以上であった被験者の割合を評価したが、本申請資料では HbA1c 値が 0.5%以上低下した被験者の割合及び HbA1c 値が 1.0%以上低下した被験者の割合を新たに算出して評価した。

(3) 空腹時血糖（FPG）

HbA1c 以外の血糖コントロールの指標として空腹時血糖（FPG）を評価した。なお、FPG 値は各試験の解析で用いた単位（mmol/L）ではなく、国内で汎用されている単位（mg/dL）を用いて示した。

(4) インスリン関連指標

014 試験、018 試験及び 019 試験では、インスリン分泌指標として空腹時インスリン及び C ペプチド、膵 β 細胞機能評価指標として HOMA-β、インスリン抵抗性指標として HOMA-IR を評価した。020 試験はインスリン製剤併用試験であるため、インスリン関連指標は評価しなかった。

(5) 脂質

糖尿病患者は、大血管症及び細小血管症のリスクファクターである脂質異常症を合併

しやすいため、本剤投与による脂質関連指標（総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセリド）への影響を評価した。

2.5.4.1.4　統計解析手法

2.5.4.1.4.1　解析対象集団

014 試験、018 試験及び 020 試験二重盲検治療期では、ランダム化され治験薬を服用した被験者のうち、ベースライン及び投与後 1 回以上の HbA1c 値を有する被験者を有効性の解析対象集団（Efficacy Population）とした。

019 試験では治験薬を服用した被験者、020 試験の長期投与では以下に該当する被験者を有効性の解析対象集団（Long-Term Efficacy Population）とした。

- 二重盲検治療期にプラセボ／インスリン併用群（以下プラセボ群）に割り付けられた被験者のうち、非盲検治療期に移行し、本剤を 1 回以上服用した被験者（プラセボ／イメグリミン群）
- 二重盲検治療期にイメグリミン／インスリン併用群（以下イメグリミン群）に割り付けられた被験者のうち、二重盲検治療期に本剤を 1 回以上服用し、非盲検治療期に移行した被験者（イメグリミン／イメグリミン群）

020 試験の長期投与のベースラインは、プラセボ／イメグリミン群及びイメグリミン／イメグリミン群のいずれも本剤の初回投与日（それぞれ非盲検治療期の初回投与日、二重盲検治療期の初回投与日）とした。

2.5.4.1.4.2　解析方法

有効性評価項目の解析は、原則として各試験で計画された手法を用いて解析した。試験ごとの統計解析手法の詳細は、2.7.3.1.5 項に示した。本申請資料では、各試験で実施した解析に加えて、すべての評価項目に対して Last observation carried forward（LOCF）法により最終評価時点の欠測値を補完した解析を実施した。二値尺度の評価項目（割合）では、Clopper-Pearson の正確な 95%信頼区間（CI）を算出した。019 試験及び 020 試験の長期投与の解析では、すべての評価項目に対して要約統計量を用いて解析し、連続尺度の評価項目では変化量（脂質関連指標では変化率）の平均値の 95%CI も算出した。

更に、背景が異なる集団に対する本剤の有効性を評価するため、本申請では以下の部分集団解析を実施した。

- 年齢（65 歳未満、65 歳以上、75 歳未満、75 歳以上）
- 性別（男性、女性）
- 腎機能［CKD 1、CKD 2、CKD 3a（該当被験者がいる場合のみ）］
- 肝機能（異常あり、異常なし）
- BMI（25 kg/m^2 未満、25 kg/m^2 以上、25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上）
- ベースライン時の HOMA-β 値（30.0%未満、30.0%以上）
- ベースライン時の HOMA-IR 値（2.5 未満、2.5 以上 4.0 未満、4.0 以上）

- ベースライン時の量的インスリン感受性検査指数（QUICKI）スコア（0.33 未満、0.33 以上）
- ベースライン時の HOMA-β と HOMA-IR、及び HOMA-β と QUICKI の組み合わせ
- ベースライン時の HbA1c 値（8.0%未満、8.0%以上、8.0%以上 9.0%未満、9.0%以上）
- 2 型糖尿病の罹病期間（5 年未満、5 年以上）
- 糖尿病合併症（あり、なし）
- メタボリックシンドローム（あり、なし）
- 糖尿病の前治療歴［あり、なし（014、018 及び 019 試験）又はインスリン単独療法、インスリンと経口血糖降下薬 1 剤の併用療法（020 試験）］
- ベースライン時の FPG 値（160 mg/dL 未満、160 mg/dL 以上）

(1) 二重盲検治療期

二重盲検下で実施した 014 試験及び 018 試験（いずれも 24 週間）、並びに 020 試験二重盲検期（16 週間）の主要な解析として、投与 24 週時又は 16 週時の HbA1c のベースラインからの変化量に対して、Week、投与群、前治療歴及び投与群と Week の交互作用を固定効果、ベースライン時の HbA1c 値を共変量とした混合効果モデルによる反復測定（MMRM）解析法を用いて、本剤投与群とプラセボ群の最小二乗平均値の差と 95%CI、並びに p 値を算出した。018 試験及び 020 試験二重盲検期では、治験薬を中止した場合、投与中止後 7 日までのデータを用いて解析した。更に、HbA1c のベースラインからの変化量に対して、014 試験では LOCF 法により最終評価時点の欠測値を補完し、投与群及び前治療歴を固定効果、ベースライン時の HbA1c 値を共変量とした共分散分析を用いた解析や Per Protocol Analysis Set を対象とした解析を実施し、018 試験及び 020 試験二重盲検期では投与中止後のデータも含めた解析や Per Protocol Population を対象とした解析、並びに tipping point analysis も実施した。

HbA1c 目標達成割合については、投与群及び前治療歴を固定効果、ベースライン時の HbA1c 値を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて解析し、本剤投与群とプラセボ群のオッズ比とその 95%CI、並びに p 値を算出した。各試験では、投与 24 週又は 16 週時の HbA1c 値を有しない被験者を目標未達成として集計したが、本項では LOCF 法により最終評価時点の欠測値を補完した結果を示した。

HbA1c 以外の評価項目に対しては、Visit、投与群、前治療歴、ベースライン時の HbA1c 値（< 8.0%、≥ 8.0%）及び投与群と Visit の交互作用を固定効果、各ベースライン値を共変量とした MMRM 解析法を用いて、主要評価項目と同様の解析を実施した。

(2) 長期

019 試験（52 週間）及び 020 試験の長期投与（36 週間又は 52 週間）の解析では、すべての評価項目に対して、各評価時点の結果及びベースラインからの変化量（変化率）の

要約統計量を投与群ごとに算出した。

HbA1c 目標達成割合の解析では、HbA1c 値を有しない被験者を目標未達成として集計した。本項では、LOCF 法により最終評価時点の欠測値を補完した結果を示した。

(3) 部分集団解析

014 試験、018 試験、019 試験及び 020 試験を対象に、最終評価時点の HbA1c 及び FPG のベースラインからの変化量に対して、LOCF 法による解析を実施した。単独療法の部分集団での有効性は、同様の試験デザイン（対象集団、投与方法、投与期間）で実施した 014 試験と 018 試験の 2 試験を併合して算出した本剤 1000 mg 1 日 2 回投与群（以下 1000 mg bid 群）の併合解析結果を用いて評価した。

年齢別、性別、腎機能別、肝機能別、BMI 別、HOMA-β 値別、HOMA-IR 値別及び QUICKI スコア別の部分集団では、Visit、投与群、試験及び投与群と Visit の交互作用を固定効果、ベースライン時の HbA1c 値を共変量とした MMRM 解析法を用いて、本剤 1000 mg bid 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差と 95%CI、並びに p 値も算出した。また、年齢別、性別、腎機能別及び肝機能別の部分集団では、最終評価時点（LOCF）での HbA1c 目標達成割合及び Clopper-Pearson の正確な 95%CI も算出した。

2.5.4.2 試験対象集団の特性

2.5.4.2.1 単独療法

014 試験ではいずれの投与群も男性の割合が高く（65.3～71.2%）、年齢の平均値は 57.6～60.2 歳であった。65 歳以上の高齢者の割合は 28.0～41.1%であり、1000 mg bid 群の 2 名が選択基準上限の 75 歳であった。BMI の平均値は 25.156～26.813 kg/m^2 と投与群間で同程度であり、罹病期間の平均値は 5.28～7.20 年、糖尿病の前治療歴を有する被験者は 54.7～60.3%であった。ベースライン時の HbA1c 値の平均値は 7.85～7.94%、FPG 値の平均値は 160.4～164.8 mg/dL と投与群間で同程度であり、腎機能の区分はいずれの投与群も CKD 2 の被験者が最も多かった（69.9～78.1%）。また、ベースライン時の HOMA-IR の中央値は、プラセボ群 3.105、500 mg bid 群 3.040、1000 mg bid 群 2.730、1500 mg bid 群 4.310 であり、HOMA-β の中央値は、プラセボ群 33.90%、500 mg bid 群 27.10%、1000 mg bid 群 23.00%、1500 mg bid 群 34.30%であった（表 2.7.3.3-1）。

018 試験でも男性の割合が高く（プラセボ群 72.6%、1000 mg bid 群 84.0%）、年齢の平均値はプラセボ群 62.0 歳、1000 mg bid 群 62.2 歳であった。65 歳以上の高齢者の割合はプラセボ群 45.3%、1000 mg bid 群 49.1%であり、75 歳以上の高齢者の割合は、プラセボ群 12.3%（13 名）、1000 mg bid 群 6.6%（7 名）であった。BMI の平均値はプラセボ群 25.331 kg/m^2、1000 mg bid 群 25.661 kg/m^2 と投与群間で同様であった。罹病期間の平均値はプラセボ群 7.19 年、1000 mg bid 群 7.70 年であり、いずれの投与群も未治療の被験者が多かった（プラセボ群 72.6%、1000 mg bid 群 71.7%）。ベースライン時の HbA1c 値の平均値は、プラセボ群 7.93%、1000 mg bid 群 7.99%、FPG 値の平均値は、プラセボ群

159.49 mg/dL、1000 mg bid 群 163.72 mg/dL と同程度であり、腎機能の区分はいずれの投与群も CKD 2 の被験者が最も多かった（プラセボ群 76.4%、1000 mg bid 群 68.9%）。また、ベースライン時の HOMA-IR の中央値は、プラセボ群 1.9385、1000 mg bid 群 1.9940 であり、HOMA-β の中央値は、プラセボ群 17.3555%、1000 mg bid 群 19.1810%であった（表 2.7.3.3-2）。

019 試験の単独療法群でも男性の割合が高く（79.1%）、年齢の平均値は 59.4 歳であった。65 歳以上の高齢者の割合は 35.8%であり、75 歳以上の高齢者の割合は 5.2%（7 名）であった。BMI の平均値は 25.550 kg/m^2 であった。選択基準により未治療の患者のみが組み入れられ、罹病期間の平均値は 5.85 年であった。ベースライン時の HbA1c 値の平均値は 7.83%、FPG 値の平均値は 163.19 mg/dL であった。腎機能の区分は CKD 2 の被験者が最も多かった（67.9%）。また、ベースライン時の HOMA-IR の中央値は 1.9185、HOMA-β の中央値は 18.1615%であった（表 2.7.3.3-3）。

2.5.4.2.2　併用療法

(1) 他の血糖降下薬 1 剤との併用

019 試験の併用療法群（SU 併用療法群、GLIN 併用療法群、BIG 併用療法群、AGI 併用療法群、TZD 併用療法群、DPP4-I 併用療法群、GLP1-RA 併用療法群及び SGLT2-I 併用療法群の 8 群）では、いずれの投与群も男性の割合が高く（61.9～83.1%）、年齢の平均値は 56.6～63.6 歳であった。65 歳以上の高齢者の割合は DPP4-I 併用療法群で 55.6%と半数より多く、その他の投与群では 26.6～40.2%であった。75 歳以上の高齢者は、いずれの投与群も 2～5 名と少なかった。各投与群の BMI の平均値は、DPP4-I 併用療法群（24.548 kg/m^2）を除いて 25 kg/m^2 以上（25.268～27.247 kg/m^2）であった。選択基準により本試験で併用する血糖降下薬の前治療歴を有する患者が組み入れられ、罹病期間の平均値は 7.47～10.73 年であった。ベースライン時の HbA1c 値の平均値は 8.16～8.72%であった。ベースライン時の FPG 値の平均値は、最も高い GLP1-RA 併用療法群で 191.04 mg/dL、最も低い SGLT2-I 併用療法群で 165.57 mg/dL であり、その他の併用療法群では 171.62～185.13 mg/dL であった。腎機能の区分は、いずれの投与群も CKD 2 が多かった（63.5～78.1%）。また、ベースライン時の HOMA-IR の中央値は 1.7785～2.4785 であり、HOMA-β の中央値は 12.7115～15.8670%であった（表 2.7.3.3-3）。

(2) インスリン製剤との併用

020 試験の二重盲検治療期では、男性の割合がプラセボ／インスリン併用群（以下プラセボ群）64.2%、イメグリミン／インスリン併用群（以下イメグリミン群）61.1%と高かった。年齢の平均値はプラセボ群 57.7 歳、イメグリミン群 59.3 歳であり、65 歳以上の高齢者の割合は、プラセボ群 29.2%、イメグリミン群 37.0%、75 歳以上の高齢者の割合は、プラセボ群 2.8%（3 名）、イメグリミン群 6.5%（7 名）であった。BMI の平均値はプラセボ群 24.798 kg/m^2、イメグリミン群 25.244 kg/m^2 と投与群間で同様であった。罹病

期間の平均値はプラセボ群 13.37 年、イメグリミン群 13.26 年、インスリン治療の前治療歴（インスリン単独療法又はインスリンと経口血糖降下薬 1 剤の併用療法）は、インスリン単独療法が多く（プラセボ群 80.2%、イメグリミン群 80.6%）、いずれの投与群も基礎インスリンを使用していた患者が多かった（プラセボ群 72.6%、イメグリミン群 67.6%）。ベースライン時のインスリンの 1 日投与量の平均値は、プラセボ群 22.1 IU、イメグリミン群 20.5 IU であった。ベースライン時の HbA1c 値の平均値は、プラセボ群 8.82%、イメグリミン群 8.74%、FPG 値の平均値はプラセボ群 146.78 mg/dL、イメグリミン群 153.03 mg/dL と同程度であり、腎機能の区分はいずれの投与群も CKD 2 の被験者が多かった（プラセボ群 86.8%、イメグリミン群 85.2%）（表 2.7.3.3-4）。

020 試験の長期投与では、プラセボ／イメグリミン群及びイメグリミン／イメグリミン群の人口統計学的特性及び他の基準値の特性は、二重盲検治療期のプラセボ群及びイメグリミン群の値とほぼ同様であった。

2.5.4.3　有効性の結果

2.5.4.3.1　HbA1c

2.5.4.3.1.1　単独療法

014 試験の投与 24 週時の HbA1c のベースラインからの変化量（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 $p < 0.0001$）。HbA1c の変化量は高用量群で大きく、1000 mg bid 群と 1500 mg bid 群では同程度の HbA1c の改善がみられた（表 2.7.3.3-5）。

018 試験の 1000 mg bid 群では、投与 4 週時から HbA1c が低下し、投与 24 週時まで継続した効果がみられた（図 2.5.4-1）。投与 24 週時の HbA1c のベースラインからの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、プラセボ群で 0.15 ± 0.071%、1000 mg bid 群で −0.72 ± 0.070%であった。投与 24 週時の 1000 mg bid 群とプラセボ群との差［最小二乗平均値（95% CI）］は−0.87%（−1.041～−0.691%）であり、プラセボ群に対する 1000 mg bid 群の優越性が検証された（$p < 0.0001$）（表 2.5.4-2）。投与中止後のデータも含めた解析や Per Protocol Population を対象とした解析でも同様の結果が得られ、tipping point analysis ではペナルティが 2.38%の時点でプラセボ群との有意差がなくなったことから、当該結果の頑健性が支持された（2.7.3.2.1.2 項）。

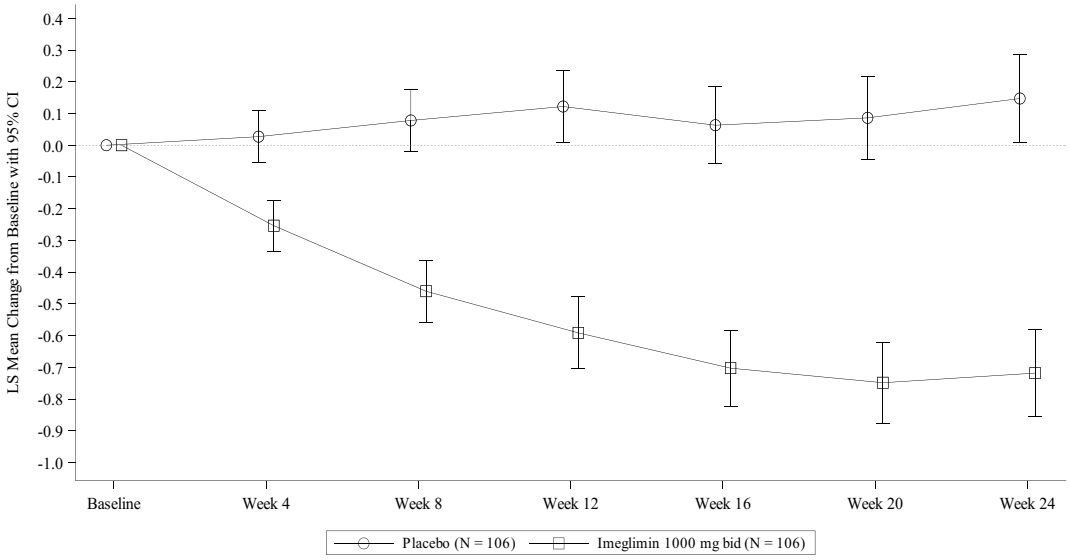
019 試験の単独療法群でも、投与 4 週時から HbA1c の低下傾向がみられた（図 2.5.4-2）。投与 52 週時（LOCF）の HbA1c のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は −0.46 ± 0.758%であり（表 2.7.3.3-7）、本剤単独療法による効果が長期間維持された。

表 2.5.4-2　MMRM Analysis of Change from Baseline in HbA1c (%) to Week 24 in 24-Week Double-blind Period with Monotherapy (PXL008-018; Efficacy Population)

Parameter		Baseline		Week 24		Change	Difference vs Placebo	
Treatment	N	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	LS Mean (SE)	LS Mean [95% CI]	P-value
HbA1c (%)								
Placebo	106	106	7.93 (0.684)	96	7.86 (0.789)	0.15 (0.071)		
Imeglimin 1000 mg bid	106	106	7.99 (0.764)	98	7.25 (0.737)	-0.72 (0.070)	-0.87 [-1.041, -0.691]	<.0001

- Abbreviations: MMRM, Mixed Model Repeated Measures; bid, Twice a day; SD, standard deviation; SE, standard error; LS, least square; CI, confidence interval; HbA1c, Glycosylated Hemoglobin (Hemoglobin A1c)
- MMRM model was used with fixed effects for treatment group, visit, randomization strata of previous treatment status, interaction of treatment-by-visit, and baseline HbA1c as a covariate, assuming an unstructured covariance matrix.

図 2.5.4-1　Graph of LS Mean Change from Baseline with 95% CI in HbA1c (%) to Week 24 Over Time in 24-Week Double-blind Period with Monotherapy (PXL008-018; Efficacy Population)



- Abbreviations: bid, Twice a day; LS, least square; CI, confidence interval; HbA1c, Glycosylated Hemoglobin (Hemoglobin A1c)
- MMRM model was used with fixed effects for treatment group, visit, randomization strata of previous treatment status, interaction of treatment-by-visit, and baseline HbA1c as a covariate, assuming an unstructured covariance matrix.

2.5.4.3.1.2　併用療法

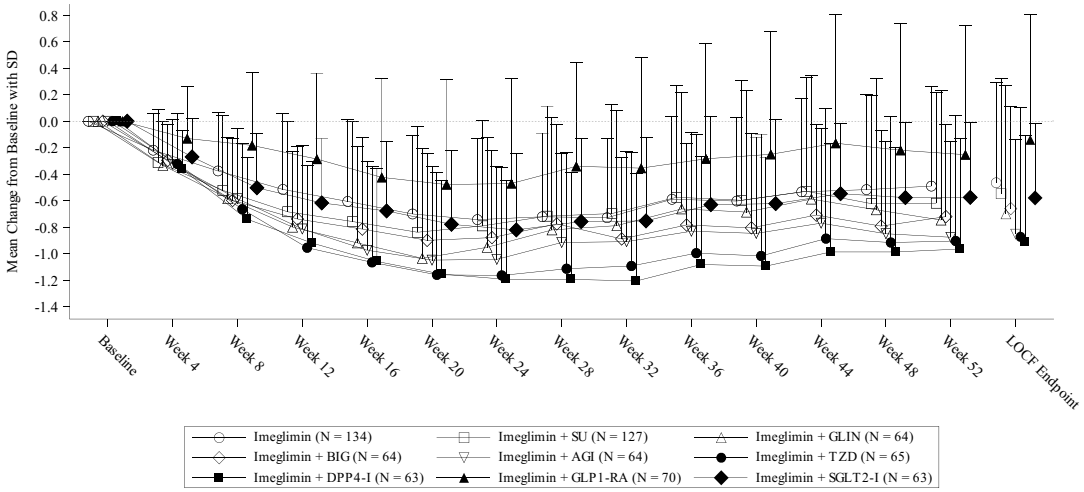
(1) 他の血糖降下薬 1 剤との併用

019 試験の併用療法群では、投与 4 週時から HbA1c の低下傾向がみられた（図 2.5.4-2）。投与 52 週時の HbA1c 値は、すべての併用療法群でベースライン値を下回っており、本剤と他の血糖降下薬 1 剤との併用投与の有効性が示された。

投与 52 週時（LOCF）の HbA1c のベースラインからの平均変化量は、DPP4-I 併用療法群−0.91%、TZD 併用療法群−0.87%、AGI 併用療法群−0.85%、GLIN 併用療法群−0.70%、

BIG 併用療法群−0.66%、SGLT2-I 併用療法群−0.58%、SU 併用療法群−0.55%、GLP1-RA 併用療法群−0.14%であった（表 2.7.3.3-7）。

図 2.5.4-2　Graph of Mean Change from Baseline in HbA1c (%) to Week 52 Over Time in 52-Week Long-term Period with Monotherapy and Combination Therapy (PXL008-019; Long-term Efficacy Population)



- Abbreviations: SD, standard deviation; HbA1c, Glycosylated Hemoglobin (Hemoglobin A1c); LOCF, Last Observation Carried Forward; SU, Sulphonylurea; GLIN, Glinide; BIG, Biguanide; AGI, Alpha glucosidase inhibitor; TZD, Thiazolidinedione; DPP4-I, Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; GLP1-RA, Glucagon-like peptide 1 receptor agonist; SGLT2-I, Sodium glucose cotransporter 2 inhibitor
- "Imeglimin" in this figure means "Imeglimin 1000 mg twice daily".

(2) インスリン製剤との併用

020試験のイメグリミン群では、投与4週時からHbA1cの低下がみられた（図 2.5.4-3）。投与 16 週時の HbA1c のベースラインからの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、プラセボ／インスリン併用群（以下プラセボ群）で−0.03 ± 0.074%、イメグリミン／インスリン併用群（以下イメグリミン群）で−0.63 ± 0.073%であった。投与 16 週時のイメグリミン群とプラセボ群との差［最小二乗平均値（95% CI）］は−0.60%（−0.802～−0.404%）であり、インスリン単独療法に対する本剤併用投与の優越性が検証された（$p < 0.0001$）（表 2.5.4-3）。投与中止後のデータも含めた解析や Per Protocol Population を対象とした解析でも同様の結果が得られ、tipping point analysis ではペナルティが 6.08%の時点でプラセボ群との有意差がなくなったことから、当該結果の頑健性が示唆された（2.7.3.2.1.4 項）。

非盲検治療期ですべての被験者に本剤の併用投与を開始した後は、プラセボ／イメグリミン群でも HbA1c の低下がみられ、イメグリミン／イメグリミン群でも二重盲検期から引き続き、投与 52 週時まで継続した効果がみられた（図 2.5.4-4）。最終評価時（LOCF）の HbA1c のベースラインからの平均変化量は、プラセボ／イメグリミン群で−0.55%（投与 36 週時）、イメグリミン／イメグリミン群で−0.66%（投与 52 週時）であり（表 2.7.3.3-

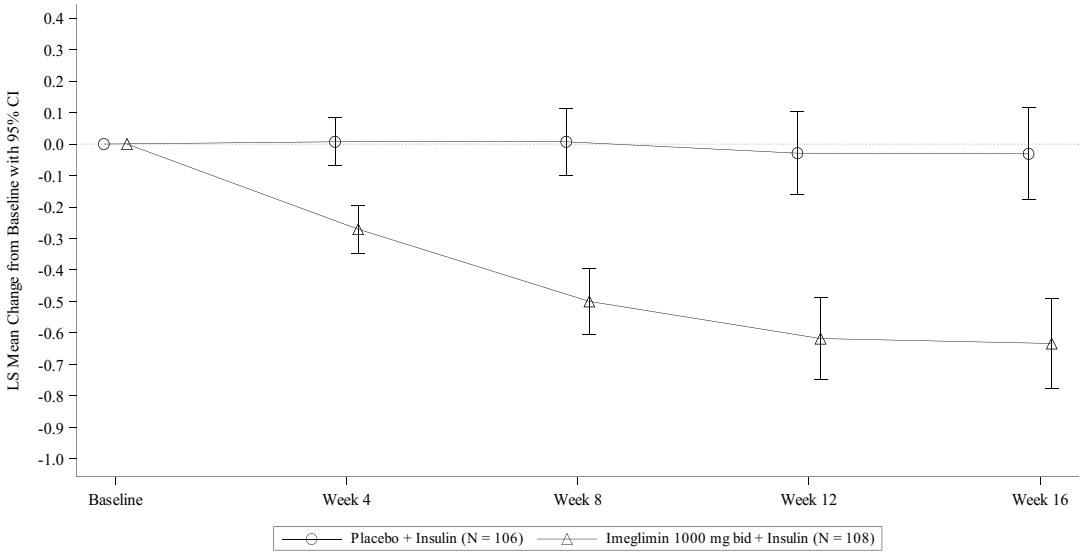
9)、本剤とインスリンの長期併用投与の有効性が示された。

表 2.5.4-3　MMRM Analysis of Change from Baseline in HbA1c (%) to Week 16 in 16-Week Double-blind Period in Combination with Insulin Therapy (PXL008-020; Efficacy Population)

Parameter		Baseline		Week 16		Change	Difference vs Placebo	
Treatment	N	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	LS Mean (SE)	LS Mean [95% CI]	P-value
HbA1c (%)								
Placebo + Insulin	106	106	8.82 (0.813)	102	8.72 (0.984)	-0.03 (0.074)		
Imeglimin 1000 mg bid + Insulin	108	108	8.74 (0.721)	107	8.06 (0.965)	-0.63 (0.073)	-0.60 [-0.802, -0.404]	<.0001

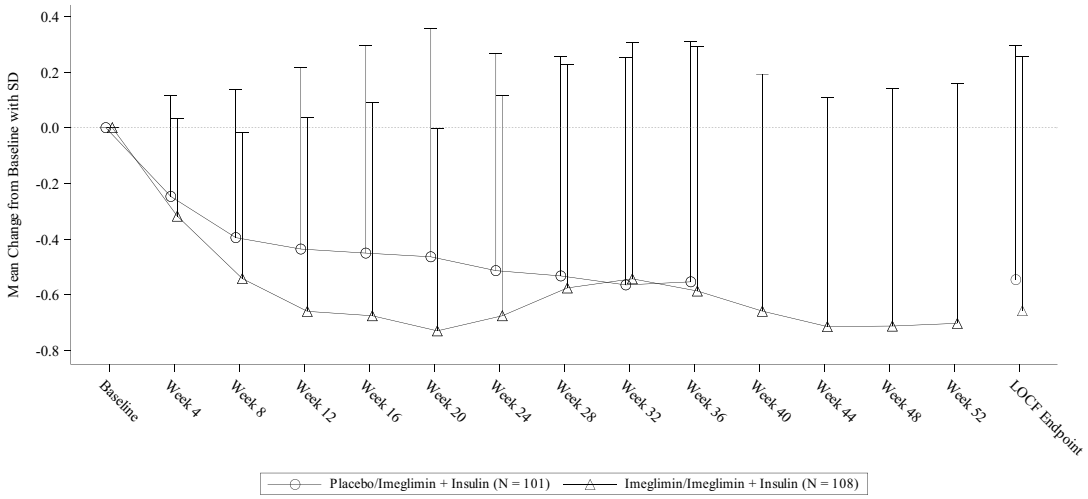
- Abbreviations: MMRM, Mixed Model Repeated Measures; bid, Twice a day; SD, standard deviation; SE, standard error; LS, least square; CI, confidence interval; HbA1c, Glycosylated Hemoglobin (Hemoglobin A1c)
- MMRM model was used with fixed effects for treatment group, visit, randomization strata of previous treatment status, interaction of treatment-by-visit, and baseline HbA1c as a covariate, assuming an unstructured covariance matrix.

図 2.5.4-3　Graph of LS Mean Change from Baseline with 95% CI in HbA1c (%) to Week 16 Over Time in 16-Week Double-blind Period in Combination with Insulin Therapy (PXL008-020; Efficacy Population)



- Abbreviations: bid, Twice a day; LS, least square; CI, confidence interval; HbA1c, Glycosylated Hemoglobin (Hemoglobin A1c)
- MMRM model was used with fixed effects for treatment group, visit, randomization strata of previous treatment status, interaction of treatment-by-visit, and baseline HbA1c as a covariate, assuming an unstructured covariance matrix.

図 2.5.4-4　Graph of Mean Change from Baseline in HbA1c (%) to Week 52 Over Time in 52-Week Long-term Period in Combination with Insulin Therapy (PXL008-020; Long-term Efficacy Population)



- Abbreviations: SD, standard deviation; HbA1c, Glycosylated Hemoglobin (Hemoglobin A1c); LOCF, Last Observation Carried Forward
- "Imeglimin" in this figure means "Imeglimin 1000 mg twice daily".
- For "Placebo/Imeglimin + Insulin" group, baseline was defined as last visit with non-missing value prior to or at the day of first dose of Investigational Medicinal Product (IMP) in open-label treatment period. For "Imeglimin/Imeglimin + Insulin" group, baseline was the same as for the double-blind treatment period.

2.5.4.3.2　HbA1c 目標達成割合

2.5.4.3.2.1　単独療法

014 試験で投与 24 週時（LOCF）に HbA1c 値 7.0%未満を達成した被験者の割合は、プラセボ群で 6.7%、500 mg bid 群で 13.3%、1000 mg bid 群で 38.4%、1500 mg bid 群で 28.8%であり、1000 mg bid 群及び 1500 mg bid 群でプラセボ群と比較して有意に高かった（いずれも $p < 0.0001$）。HbA1c 値が 0.5%以上低下した被験者の割合も、すべての用量群でプラセボ群と比較して有意に高く（$p < 0.05$）、HbA1c 値が 1.0%以上低下した被験者の割合は、1000 mg bid 群及び 1500 mg bid 群でプラセボ群との有意差がみられた（$p < 0.05$）（表 2.7.3.3-10）。

018 試験で投与 24 週時（LOCF）に HbA1c 値 7.0%未満を達成した被験者の割合は、プラセボ群 7.5%、1000 mg bid 群 37.7%であり、プラセボ群と比較して 1000 mg bid 群で有意に高かった（$p < 0.0001$）。また、HbA1c 値が 0.5%以上低下した被験者の割合及び HbA1c 値が 1.0%以上低下した被験者の割合も、プラセボ群と比較して 1000 mg bid 群で有意に高かった（いずれも $p < 0.0001$）（表 2.5.4-4）。

019 試験の単独療法群では、投与 52 週時（LOCF）の HbA1c 値 7.0%未満を達成した被験者の割合が 39.6%、HbA1c 値が 0.5%以上低下した被験者の割合が 56.7%、HbA1c 値が 1.0%以上低下した被験者の割合が 17.9%であった（表 2.7.3.3-12）。

表 2.5.4-4　Logistic Regression Analysis of HbA1c Response at Week 24 and LOCF Endpoint in 24-Week Double-blind Period with Monotherapy (PXL008-018; Efficacy Population)

Response		Proportion		Comparison vs Placebo	
Visit Treatment	N	n (%)	[95% CI]	Odds Ratio [95% CI]	P-value
HbA1c < 7.0%					
Week 24					
Placebo	106	8 (7.5%)	[3.3, 14.3]		
Imeglimin 1000 mg bid	106	38 (35.8%)	[26.8, 45.7]	14.68 [5.39, 40.02]	<.0001
LOCF Endpoint					
Placebo	106	8 (7.5%)	[3.3, 14.3]		
Imeglimin 1000 mg bid	106	40 (37.7%)	[28.5, 47.7]	16.20 [5.97, 43.97]	<.0001
HbA1c decrease >= 0.5%					
Week 24					
Placebo	106	13 (12.3%)	[6.7, 20.1]		
Imeglimin 1000 mg bid	106	69 (65.1%)	[55.2, 74.1]	16.12 [7.60, 34.20]	<.0001
LOCF Endpoint					
Placebo	106	13 (12.3%)	[6.7, 20.1]		
Imeglimin 1000 mg bid	106	72 (67.9%)	[58.2, 76.7]	17.30 [8.23, 36.34]	<.0001
HbA1c decrease >= 1.0%					
Week 24					
Placebo	106	1 (0.9%)	[0.0, 5.1]		
Imeglimin 1000 mg bid	106	33 (31.1%)	[22.5, 40.9]	79.85 [9.59, 664.89]	<.0001
LOCF Endpoint					
Placebo	106	1 (0.9%)	[0.0, 5.1]		
Imeglimin 1000 mg bid	106	33 (31.1%)	[22.5, 40.9]	79.85 [9.59, 664.89]	<.0001
Percent HbA1c decrease >= 7%					
Week 24					
Placebo	106	12 (11.3%)	[6.0, 18.9]		
Imeglimin 1000 mg bid	106	61 (57.5%)	[47.6, 67.1]	13.05 [6.09, 27.96]	<.0001
LOCF Endpoint					
Placebo	106	12 (11.3%)	[6.0, 18.9]		
Imeglimin 1000 mg bid	106	63 (59.4%)	[49.5, 68.9]	13.44 [6.34, 28.52]	<.0001

- Abbreviations: bid, Twice a day; CI, confidence interval; HbA1c, Glycosylated Hemoglobin (Hemoglobin A1c); LOCF, Last Observation Carried Forward
- Confidence interval for proportion was calculated with Clopper-Pearson exact method.
- Logistic regression model was used with fixed factors for treatment, randomization strata of previous treatment status, and baseline HbA1c as a continuous covariate.
- N is the number of patients in the analysis population. Patients who have no HbA1c measurement are defined as non-responders.

2.5.4.3.2.2　併用療法

(1) 他の血糖降下薬 1 剤との併用

019 試験の併用療法群で投与 52 週時（LOCF）に HbA1c 値 7.0%未満を達成した被験者

の割合は、DPP4-I 併用療法群 34.9%、BIG 併用療法群 26.6%、GLIN 併用療法群 25.0%、AGI 併用療法群 23.4%、TZD 併用療法群 20.0%、SU 併用療法群 13.4%、SGLT2-I 併用療法群 9.5%及び GLP1-RA 併用療法群 8.6%であった（表 2.7.3.3-12）。

また、投与 52 週時（LOCF）の HbA1c 値が 0.5%以上低下した被験者の割合は、31.4%（GLP1-RA 併用療法群）～71.9%（AGI 併用療法群）、HbA1c 値が 1.0%以上低下した被験者の割合は、12.9%（GLP1-RA 併用療法群）～45.3%（AGI 併用療法群）であった（表 2.7.3.3-12）。

(2) インスリン製剤との併用

020 試験の投与 16 週時（LOCF）の HbA1c 値 7.0%未満を達成した被験者の割合は、プラセボ群 0.9%、イメグリミン群 7.4%であり、プラセボ群と比較してイメグリミン群で有意に高かった（$p = 0.0447$）。また、HbA1c 値が 0.5%以上低下した被験者の割合及び HbA1c 値が 1.0%以上低下した被験者の割合も、プラセボ群と比較してイメグリミン群で有意に高かった（いずれも $p < 0.0001$）（表 2.7.3.3-13）。

020 試験のプラセボ／イメグリミン群の最終評価時（投与 36 週時、LOCF）では、HbA1c 値 7.0%未満を達成した被験者の割合が 1.0%、HbA1c 値が 0.5%以上低下した被験者の割合が 52.5%、HbA1c 値が 1.0%以上低下した被験者の割合が 25.7%であった。イメグリミン／イメグリミン群の最終評価時（投与 52 週時、LOCF）では、HbA1c 値 7.0%未満を達成した被験者の割合が 8.3%、HbA1c 値が 0.5%以上低下した被験者の割合が 64.8%、HbA1c 値が 1.0%以上低下した被験者の割合が 34.3%であった（表 2.7.3.3-14）。

2.5.4.3.3　空腹時血糖（FPG）

2.5.4.3.3.1　単独療法

014 試験の投与 24 週時の FPG のベースラインからの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、プラセボ群で 16.6 ± 3.33 mg/dL、500 mg bid 群で 8.0 ± 3.29 mg/dL、1000 mg bid 群で−8.0 ± 3.34 mg/dL、1500 mg bid 群で−8.0 ± 3.39 mg/dL であり、1000 mg bid 群及び 1500 mg bid 群でプラセボ群と比較して有意に低下した（いずれも $p < 0.0001$）（表 2.7.3.3-15）。

018 試験の投与 24 週時の FPG のベースラインからの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、プラセボ群で 12.88 ± 2.841 mg/dL、1000 mg bid 群で−5.65 ± 2.798 mg/dL であり、プラセボ群と比較して 1000 mg bid 群で有意に低下した（$p < 0.0001$）（表 2.7.3.3-16）。1000 mg bid 群では、投与 4 週時から FPG の低下がみられ、投与 24 週時まで継続した効果がみられた（図 2.7.3.3-7）。

019 試験の単独療法群でも、投与 4 週時から FPG の低下傾向がみられ、投与 52 週時（LOCF）の FPG のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は −11.68 ± 27.414 mg/dL であった（図 2.7.3.3-8 及び表 2.7.3.3-17）。

2.5.4.3.3.2　併用療法

(1) 他の血糖降下薬 1 剤との併用

019 試験では、いずれの併用療法群も投与 4 週時から FPG の低下傾向がみられ、投与 52 週時の FPG は、すべての併用療法群でベースライン値を下回っていた（図 2.7.3.3-8）。

投与 52 週時（LOCF）の FPG のベースラインからの平均変化量は、BIG 併用療法群−23.39 mg/dL、DPP4-I 併用療法群−22.93 mg/dL、AGI 併用療法群−20.27 mg/dL、TZD 併用療法群−16.97 mg/dL、GLIN 併用療法群−16.93 mg/dL、GLP1-RA 併用療法群−15.35 mg/dL、SU 併用療法群−13.42 mg/dL、SGLT2-I 併用療法群−11.72 mg/dL であった（表 2.7.3.3-17）。

(2) インスリン製剤との併用

020 試験のイメグリミン群では、投与 4 週時から FPG の低下がみられた（図 2.7.3.3-9）。投与 16 週時の FPG のベースラインからの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、プラセボ群で−2.75 ± 4.142 mg/dL、イメグリミン群で−11.40 ± 4.073 mg/dL であり、イメグリミン群でより FPG が低下したが、プラセボ群との有意差はみられなかった（$p = 0.0522$）（表 2.7.3.3-18）。

最終評価時（LOCF）の FPG のベースラインからの平均変化量は、プラセボ／イメグリミン群（投与 36 週時）で−0.43 mg/dL、イメグリミン／イメグリミン群（投与 52 週時）で−7.71 mg/dL であった（表 2.7.3.3-19）。

2.5.4.3.4　インスリン関連指標

2.5.4.3.4.1　単独療法

014 試験のインスリン関連指標（空腹時インスリン、C ペプチド、HOMA-IR、HOMA-β）のうち、HOMA-β は投与 24 週時にすべての用量群でプラセボ群と比較して有意に改善した（いずれも $p < 0.01$）。投与 24 週時の HOMA-β のベースラインからの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差、以降同様）は、500 mg bid 群 0.90 ± 2.209%、1000 mg bid 群 3.72 ± 2.191%、1500 mg bid 群 4.94 ± 2.218%であり、投与 24 週時の HOMA-β の平均値は 500 mg bid 群 37.25%、1000 mg bid 群 35.40%、1500 mg bid 群 46.11%であった。空腹時インスリンの投与 24 週時のベースラインからの変化量は 500 mg bid 群 0.14 ± 0.567 μIU/mL、1000 mg bid 群 0.01 ± 0.578 μIU/mL、1500 mg bid 群 0.79 ± 0.579 μIU/mL であり、1500 mg bid 群でプラセボ群と比較して有意な増加がみられたが（$p = 0.0183$）、500 mg bid 群及び 1000 mg bid 群ではプラセボ群との有意差はみられなかった。C ペプチド及び HOMA-IR では、いずれの用量群もプラセボ群との有意差はみられなかった（表 2.7.3.3-20）。

018 試験のインスリン関連指標でも、HOMA-β がプラセボ群と比較して 1000 mg bid 群で有意に改善した（$p = 0.0002$）。投与 24 週時の 1000 mg bid 群の HOMA-β のベースラインからの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は 3.5276± 1.60586%であり、投与 24 週時の 1000 mg bid 群の HOMA-β の平均値は 25.8126%であった。投与 24 週時のその他のインスリン関連指標のベースラインからの変化量は、空腹時インスリン

0.561 ± 0.3567 μIU/mL、C ペプチド−3.6 ± 16.41 pmol/L 及び HOMA-IR 0.1961 ± 0.17747 であり、いずれもプラセボ群との有意差はみられなかった（表 2.7.3.3-21）。

019 試験の単独療法群の投与 52 週時（LOCF）のインスリン関連指標のベースラインからの平均変化量は、HOMA-β 1.3354%、空腹時インスリン−0.437 μIU/mL、C ペプチド−74.6 pmol/L、HOMA-IR −0.3394 であり、投与 52 週時（LOCF）の平均値は HOMA-β 23.3052%、空腹時インスリン 5.337 μIU/mL、C ペプチド 521.9 pmol/L、HOMA-IR 2.0398 であった（表 2.7.3.3-22）。

2.5.4.3.4.2　併用療法

(1) 他の血糖降下薬 1 剤との併用

019 試験の併用療法群の投与 52 週時（LOCF）の空腹時インスリンは、TZD 併用療法群を除いてベースライン値より低かった（平均変化量 : −0.320〜−0.991 μIU/mL）。TZD 併用療法群では、空腹時インスリンは投与 40 週時までベースライン値を下回っていたが、投与 52 週時（LOCF）では、ベースライン値より高かった（平均変化量 : 0.418 μIU/mL）。投与 52 週時（LOCF）の空腹時インスリンの平均値は、4.642〜5.810 μIU/mL であった。投与 52 週時（LOCF）の C ペプチド及び HOMA-IR は、すべての併用療法群でベースライン値を下回っていた（C ペプチドの平均変化量 : −48.8〜−79.9 pmol/L、HOMA-IR の平均変化量 : −0.0822〜−0.8903）。投与 52 週時（LOCF）の C ペプチドの平均値は 462.2〜572.8 pmol/L、HOMA-IR の平均値は 1.7283〜2.3956 であった。投与 52 週時（LOCF）の HOMA-β は、SGLT2-I 併用療法群ではベースライン値を下回っていたが（平均変化量 : −0.4502%）、その他の併用療法群ではベースライン値より高かった（平均変化量 : 0.9159〜6.3907%）。投与 52 週時（LOCF）の HOMA-β の平均値は、19.446〜24.3940%であった（表 2.7.3.3-22）。

(2) インスリン製剤との併用

インスリンを併用投与する 020 試験では、インスリン関連指標を評価しなかった。

2.5.4.3.5　脂質関連指標

2.5.4.3.5.1　単独療法

014 試験では、投与 24 週時にプラセボ群との有意差がみられた脂質関連指標（総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセリド）はなかった（表 2.7.3.3-23）。

018 試験では、プラセボ群と比較して投与 24 週時に 1000 mg bid 群で総コレステロール及び LDL コレステロールが有意に増加したが（それぞれ p = 0.0439 及び p = 0.0051）、臨床的に意義のある変化ではなく、1000 mg bid 群の投与 24 週時の総コレステロールの平均値は 5.161 mmol/L、LDL コレステロールの平均値は 3.041 mmol/L であった。HDL コレステロール及びトリグリセリドでは、1000 mg bid 群とプラセボ群に有意差はみられな

かった（表 2.7.3.3-24）。

019 試験の単独療法群では、投与 52 週時（LOCF）の総コレステロール、LDL コレステロール及びトリグリセリドはベースラインより増加し、HDL コレステロールはベースラインより減少したが、いずれも臨床的に意義のある変化ではなかった。投与 52 週時（LOCF）の脂質関連指標の平均値は、総コレステロール 5.250 mmol/L、LDL コレステロール 3.103 mmol/L、HDL コレステロール 1.419 mmol/L、トリグリセリド 1.698 mmol/L であった（表 2.7.3.3-25）。

2.5.4.3.5.2　併用療法

(1) 他の血糖降下薬 1 剤との併用

019 試験の併用療法群の投与 52 週時（LOCF）の総コレステロールは、GLIN 併用療法群、TZD 併用療法群、GLP1-RA 併用療法群及び SGLT2-I 併用療法群ではベースラインより増加し、SU 併用療法群、BIG 併用療法群、AGI 併用療法群及び DPP4-I 併用療法群ではベースラインより減少したが、いずれも臨床的に意義のある変化ではなかった。投与 52 週時（LOCF）の総コレステロールの平均値は 4.830～5.463 mmol/L であった（表 2.7.3.3-25）。

LDL コレステロールは、SU 併用療法群、GLIN 併用療法群、TZD 併用療法群、GLP1-RA 併用療法群及び SGLT2-I 併用療法群ではベースラインより増加し、BIG 併用療法群、AGI 併用療法群及び DPP4-I 併用療法群ではベースラインより減少したが、いずれも臨床的に意義のある変化ではなかった。投与 52 週時（LOCF）の LDL コレステロールの平均値は 2.745～3.117 mmol/L であった（表 2.7.3.3-25）。

HDL コレステロールは、GLIN 併用療法群及び GLP1-RA 併用療法群を除いて、ベースラインより減少し、GLIN 併用療法群及び GLP1-RA 併用療法群では、ベースラインより増加したが、臨床的に意義のある変化ではなかった。投与 52 週時（LOCF）の HDL コレステロールの平均値は 1.356～1.542 mmol/L であった（表 2.7.3.3-25）。

トリグリセリドは、AGI 併用療法群及び TZD 併用療法群を除いてベースラインより減少し、AGI 併用療法群及び TZD 併用療法群以外の併用療法群の投与 52 週時（LOCF）のトリグリセリドの平均値は 1.448～1.996 mmol/L であった。AGI 併用療法群及び TZD 併用療法群ではベースラインより増加したが、臨床的に意義のある変化ではなく、投与 52 週時（LOCF）のトリグリセリドの平均値は、それぞれ 1.618 mmol/L 及び 1.538 mmol/L であった（表 2.7.3.3-25）。

(2) インスリン製剤との併用

020 試験では、投与 16 週時にプラセボ群との有意差がみられた脂質関連指標（総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセリド）はなかった（表 2.7.3.3-26）。

最終評価時の脂質関連指標では、プラセボ／イメグリミン群及びイメグリミン／イメ

グリミン群ともに、総コレステロール、LDL コレステロール及びトリグリセリドがベースラインより増加し、HDL コレステロールがベースラインより減少したが、いずれも臨床的に意義のある変化ではなかった。プラセボ／イメグリミン群の最終評価時（投与 36 週時、LOCF）の脂質関連指標の平均値は、総コレステロール 5.054 mmol/L、LDL コレステロール 2.975 mmol/L、HDL コレステロール 1.389 mmol/L、トリグリセリド 1.563 mmol/L であり、最終評価時（投与 52 週時、LOCF）のイメグリミン／イメグリミン群の脂質関連指標の平均値は、総コレステロール 4.952 mmol/L、LDL コレステロール 2.891 mmol/L、HDL コレステロール 1.394 mmol/L、トリグリセリド 1.459 mmol/L であった（表 2.7.3.3-27）。

2.5.4.4　部分集団での有効性

被験者背景別に部分集団解析を実施した結果、背景因子による大きな違いはなく、本剤が HbA1c を低下させる傾向がほぼ一貫してみられた（2.7.3.3.3 項参照）。

本項では、2 型糖尿病治療で特に重要と考えられる因子による部分集団解析の結果を示した。また、本邦では DPP4-I が 2 型糖尿病治療の主流とされていることから（2.5.1.3 項）、併用療法では DPP4-I 併用療法群の結果にも着目した。

2.5.4.4.1　年齢

2.5.4.4.1.1　単独療法

014 試験及び 018 試験を併合して解析した結果、投与 24 週時（LOCF）の HbA1c のベースラインからの平均変化量は、1000 mg bid 群の 65 歳未満で−0.55%、65 歳以上で−0.71%であり、65 歳未満と 65 歳以上で大きな違いはなかった。プラセボ群との差［最小二乗平均値（95%CI）］は、65 歳未満で−0.87%（−1.111～−0.636%）、65 歳以上で−0.87%（−1.050～−0.695%）であり、いずれの集団でもプラセボ群と比較して 1000 mg bid 群で HbA1c が有意に低下した（いずれも $p < 0.0001$）（2.7.3.3.3.1.1 項）。

また、019 試験の単独療法群でも、投与 52 週時（LOCF）の HbA1c のベースラインからの平均変化量は 65 歳未満で−0.37%、65 歳以上で−0.63%であり、いずれの集団でもベースラインからの改善がみられた（2.7.3.3.3.1.2 項）。

2.5.4.4.1.2　併用療法

019 試験の併用療法群では、GLP1-RA 併用療法群を除いて、65 歳未満及び 65 歳以上のいずれの集団でも、投与 52 週時（LOCF）の HbA1c にベースラインからの改善がみられた。DPP4-I 併用療法群の投与 52 週時（LOCF）の HbA1c のベースラインからの平均変化量は、65 歳未満で−0.94%、65 歳以上で−0.89%であった。GLP1-RA 併用療法群の 65 歳未満の集団では、投与 52 週時（LOCF）に HbA1c の低下はみられなかったが、FPG はベースラインより低かった。一方、GLP1-RA 併用療法群の 65 歳以上の集団では、投与 52 週時（LOCF）の HbA1c にベースラインからの改善がみられた（2.7.3.3.3.1.2 項）。

020 試験では、65 歳未満及び 65 歳以上のいずれの集団でも、インスリン併用時の投与 16 週時(LOCF)の HbA1c の平均値はプラセボ群よりイメグリミン群で大きく低下した。最終評価時（投与 36／52 週時、LOCF）の HbA1c 値は、65 歳未満及び 65 歳以上のいずれの集団でもベースラインからの改善がみられた（2.7.3.3.3.1.3 項）。

2.5.4.4.2　腎機能

014 試験及び 018 試験、並びに 019 試験の単独療法群では、腎機能の区分の CKD 1～CKD 3a に該当する患者、019 試験の併用療法群及び 020 試験では CKD 1 及び CKD 2 に該当する患者が組み入れられた。腎機能別の部分集団解析では、被験者をベースライン時の腎機能の区分で分類した（2.7.3.3.3.3 項）。

2.5.4.4.2.1　単独療法

014 試験及び 018 試験を併合して解析した結果、投与 24 週時（LOCF）の HbA1c のベースラインからの平均変化量は、1000 mg bid 群の CKD 1 の被験者で−0.47%、CKD 2 の被験者で−0.66%、CKD 3a の被験者で−0.58%であり、腎機能の区分による明らかな傾向はみられなかった。プラセボ群との差［最小二乗平均値（95%CI）］は、CKD 1 の被験者で−0.70%（−1.051～−0.343%）、CKD 2 の被験者で−0.96%（−1.152～−0.773%）、CKD 3a の被験者で−0.66%(−1.002～−0.315%)あり、いずれの集団でもプラセボ群と比較して HbA1c が有意に低下した（それぞれ $p = 0.0004$、$p < 0.0001$、$p = 0.0004$）（2.7.3.3.3.3.1 項）。

また、019 試験の単独療法群でも、投与 52 週時（LOCF）の HbA1c のベースラインからの平均変化量は CKD 1 の被験者で−0.44%、CKD 2 の被験者で−0.44%、CKD 3a の被験者で−0.62%であり、いずれの集団でもベースラインからの改善がみられた（2.7.3.3.3.3.2 項）。

2.5.4.4.2.2　併用療法

019 試験の併用療法群では、CKD 1 及び CKD 2 のいずれの集団でも、投与 52 週時（LOCF）の HbA1c にベースラインからの改善がみられた。DPP4-I 併用療法群の投与 52 週時 (LOCF) の HbA1c のベースラインからの平均変化量は、CKD 1 の被験者で−0.74%、CKD 2 の被験者で−0.92%であった（2.7.3.3.3.3.2 項）。

020 試験では、CKD 1 と CKD 2 のいずれの集団でも、インスリン併用時の投与 16 週時（LOCF）の HbA1c の平均値はプラセボ群よりイメグリミン群で大きく低下した。最終評価時（投与 36／52 週時、LOCF）の HbA1c 値は、いずれの集団でもベースラインからの改善がみられた（2.7.3.3.3.3.3 項）。

2.5.4.4.3　肝機能

014 試験、018 試験、019 試験及び 020 試験のいずれも、AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上の肝機能障害患者を除外した。018 試験、019 試験及び 020 試験では、総ビリ

ルビンが 2 mg/dL 以上の高値を伴う肝疾患患者も除外対象とした。肝機能の部分集団解析では、ベースライン時の肝機能パラメータの数値により、被験者を「異常あり」又は「異常なし」に分類した（2.7.3.3.3.4 項参照）。

2.5.4.4.3.1　単独療法

014 試験及び 018 試験を併合して解析した結果、投与 24 週時（LOCF）の HbA1c のベースラインからの平均変化量は、1000 mg bid 群の肝機能パラメータ異常ありの被験者で−0.54%、異常なしの被験者で−0.64%であり、肝機能パラメータ異常の有無による大きな違いはなかった。プラセボ群との差［最小二乗平均値（95%CI）］は、異常ありの被験者で−0.71%（−1.155～−0.272%）、異常なしの被験者で−0.89%（−1.028～−0.746%）であり、いずれの集団でもプラセボ群と比較して HbA1c が有意に低下した（それぞれ $p = 0.0022$、$p < 0.0001$）（2.7.3.3.3.4.1 項）。

また、019 試験の単独療法群でも、投与 52 週時（LOCF）の HbA1c のベースラインからの平均変化量は肝機能パラメータ異常ありの被験者で−0.82%、異常なしの被験者で−0.41%であり、いずれの集団でもベースラインからの改善がみられた（2.7.3.3.3.4.2 項）。

2.5.4.4.3.2　併用療法

019 試験の併用療法群では、GLP1-RA 併用療法群を除いて、肝機能パラメータ異常あり／なしのいずれの集団でも投与 52 週時（LOCF）の HbA1c にベースラインからの改善がみられた。DPP4-I 併用療法群の投与 52 週時（LOCF）の HbA1c のベースラインからの平均変化量は、異常ありの被験者で−1.08%、異常なしの被験者で−0.87%であった。GLP1-RA 併用療法群の異常ありの被験者では HbA1c の改善はみられず、FPG も低下しなかった。一方、異常なしの被験者では、投与 52 週時（LOCF）の HbA1c にベースラインからの改善がみられた（2.7.3.3.3.4.2 項）。

020 試験では、肝機能パラメータ異常あり／なしのいずれの集団でも、インスリン併用時の投与 16 週時（LOCF）の HbA1c の平均値はプラセボ群よりイメグリミン群で大きく低下した。最終評価時（投与 36／52 週時、LOCF）の HbA1c 値は、いずれの集団でもベースラインからの改善がみられた（2.7.3.3.3.4.3 項）。

2.5.4.4.4　BMI

2.5.4.4.4.1　単独療法

014 試験及び 018 試験を併合して解析した結果、投与 24 週時（LOCF）の HbA1c のベースラインからの平均変化量は、1000 mg bid 群で BMI が 25 kg/m^2 未満の被験者では−0.69%、25 kg/m^2 以上の被験者では−0.55%であり、BMI による大きな違いはなかった。プラセボ群との差［最小二乗平均値（95%CI）］は、BMI が 25 kg/m^2 未満の被験者で−0.90%（−1.037～−0.767%）、25 kg/m^2 以上の被験者で−0.83%（−1.088～−0.571%）であり、いずれの集団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 $p < 0.0001$）

（2.7.3.3.3.5.1 項）。

また、019 試験の単独療法群でも、投与 52 週時（LOCF）の HbA1c のベースラインからの平均変化量は BMI が 25 kg/m^2 未満の被験者で−0.54%、25 kg/m^2 以上の被験者で−0.39%であり、いずれの集団でもベースラインからの改善がみられた（2.7.3.3.3.5.2 項）。

2.5.4.4.4.2　併用療法

019 試験の併用療法群では、BMI が 25 kg/m^2 未満及び 25 kg/m^2 以上のいずれの集団でも投与 52 週時（LOCF）の HbA1c にベースラインからの改善がみられた。DPP4-I 併用療法群の投与 52 週時（LOCF）の HbA1c のベースラインからの平均変化量は、BMI が 25 kg/m^2 未満の被験者で−0.92%、BMI が 25 kg/m^2 以上の被験者で−0.90%であった（2.7.3.3.3.5.2 項）。

020 試験では、BMI が 25 kg/m^2 未満及び 25 kg/m^2 以上のいずれの集団でも、インスリン併用時の投与 16 週時（LOCF）の HbA1c の平均値は、プラセボ群よりイメグリミン群で大きく低下した。最終評価時（投与 36／52 週時、LOCF）の HbA1c 値は、BMI が 25 kg/m^2 未満及び 25 kg/m^2 以上のいずれの集団でもベースラインからの改善がみられた（2.7.3.3.3.5.3 項）。

2.5.4.4.5　HOMA-β

2 型糖尿病の主な成因の一つは膵 β 細胞からのインスリン分泌低下であり（2.5.1.1.1 項）、膵 β 細胞機能評価指標である HOMA-β が 30%未満の場合にインスリン分泌能の低下があると考えられている（2.7.3.3.3.6 項）。そのため、ベースライン時の HOMA-β 値別（30.0%未満、30.0%以上）に部分集団解析を実施した。

2.5.4.4.5.1　単独療法

014 試験及び 018 試験を併合して解析した結果、投与 24 週時（LOCF）の HbA1c のベースラインからの平均変化量は、1000 mg bid 群で HOMA-β が 30.0%未満の被験者では−0.63%、30%以上の被験者では−0.60%であった。プラセボ群との差［最小二乗平均値（95%CI）］は、HOMA-β が 30.0%未満の被験者で−0.87%（−1.057～−0.688%）、30%以上の被験者で−0.88%（−1.171～−0.588%）であり、インスリン分泌能による大きな違いはなく、いずれの集団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 $p < 0.0001$）（2.7.3.3.3.6.1 項）。

また、019 試験の単独療法群でも、投与 52 週時（LOCF）の HbA1c のベースラインからの平均変化量は HOMA-β が 30.0%未満の被験者で−0.45%、30%以上の被験者で−0.51%であり、いずれの集団でもベースラインからの改善がみられた（2.7.3.3.3.6.2 項）。

2.5.4.4.5.2　併用療法

019 試験の併用療法群では、GLP1-RA 併用療法群を除いて、ベースライン時の HOMA-

β が 30.0%未満及び 30.0%以上のいずれの集団でも投与 52 週時（LOCF）の HbA1c にベースラインからの改善がみられた。DPP4-I 併用療法群の投与 52 週時（LOCF）の HbA1c のベースラインからの平均変化量は、ベースライン時の HOMA-β が 30.0%未満の被験者で−0.83%、30.0%以上の被験者で−1.31%であった。GLP1-RA 併用療法群では、ベースライン時の HOMA-β が 30.0%以上の集団で投与 52 週時（LOCF）に HbA1c の改善がみられなかったが、FPG はベースラインより低かった。一方、GLP1-RA 併用療法群でベースライン時の HOMA-β が 30.0%未満の集団では、投与 52 週時（LOCF）の HbA1c にベースラインからの改善がみられた（2.7.3.3.3.6.2 項）。

2.5.4.4.6　HOMA-IR 及び QUICKI

インスリン分泌低下以外の 2 型糖尿病の主な成因として、インスリン抵抗性亢進がある（2.5.1.1.1 項）。一般的なインスリン抵抗性指標とされる HOMA-IR の値が 1.6 以下の場合は正常、2.5 以上の場合はインスリン抵抗性があるとされている（2.7.3.3.3.7 項参照）。また、QUICKI もインスリン抵抗性指標の一つであり、QUICKI スコアが 0.33 より低い場合にインスリン抵抗性があるとされている（2.7.3.3.3.8 項参照）。これらのことから、ベースライン時の HOMA-IR 値別（2.5 未満、2.5 以上 4.0 未満、4.0 以上）及びベースライン時の QUICKI 別（0.33 未満、0.33 以上）に部分集団解析を実施した。

2.5.4.4.6.1　単独療法

014 試験及び 018 試験を併合して解析した結果、投与 24 週時（LOCF）の HbA1c のベースラインからの平均変化量は、1000 mg bid 群で HOMA-IR が 2.5 未満の被験者では−0.57%、2.5 以上 4.0 未満の被験者では−0.81%、4.0 以上の被験者では−0.59%であった。プラセボ群との差［最小二乗平均値（95%CI）］は、HOMA-IR が 2.5 未満の被験者で−0.74%（−0.924～−0.565%）、2.5 以上 4.0 未満の被験者で−1.03%（−1.322～−0.738%）、4.0 以上の被験者で−1.09%（−1.544～−0.640%）であり、インスリン抵抗性の程度による大きな違いはなく、いずれの集団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 $p < 0.0001$）（2.7.3.3.3.7.1 項）。

また、QUICKI による部分集団解析の結果、投与 24 週時（LOCF）の HbA1c のベースラインからの平均変化量はベースライン時の QUICKI が 0.33 未満の被験者で−0.66%、0.33 以上の被験者で−0.60%であった。プラセボ群との差［最小二乗平均値（95%CI）］は、QUICKI が 0.33 未満の集団で−1.04%（−1.329～−0.752%）、0.33 以上の集団で−0.78%（−0.947～−0.604%）であり、ベースライン時の QUICKI スコアで区分した場合もインスリン抵抗性による大きな違いはなく、いずれの集団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 $p < 0.0001$）（2.7.3.3.3.8.1 項）。

また、019 試験の単独療法群でも、投与 52 週時（LOCF）の HbA1c のベースラインからの平均変化量は HOMA-IR が 2.5 未満の被験者で−0.47%、2.5 以上 4.0 未満の被験者で−0.51%、4.0 以上の被験者で−0.39%、QUICKI が 0.33 未満の被験者で−0.49%、0.33 以上

の被験者で−0.46%であり、いずれの集団でもベースラインからの改善がみられた（2.7.3.3.3.7.2 項及び 2.7.3.3.3.8.2 項）。

2.5.4.4.6.2　併用療法

019 試験の併用療法群では、GLP1-RA 併用療法群を除いて、HOMA-IR 及び QUICKI のいずれの集団でも投与 52 週時（LOCF）の HbA1c にベースラインからの改善がみられた。DPP4-I 併用療法群の投与 52 週時（LOCF）の HbA1c のベースラインからの平均変化量は、ベースライン時の HOMA-IR が 2.5 未満の被験者で−0.80%、2.5 以上 4.0 未満の被験者で−0.43%、4.0 以上の被験者で−1.91%であり、ベースライン時の QUICKI が 0.33 未満の被験者で−1.08%、0.33 以上の被験者で−0.81%であった。GLP1-RA 併用療法群では、ベースライン時の HOMA-IR が 4.0 以上の集団及び QUICKI の部分集団（0.33 未満及び 0.33 以上）では投与 52 週時（LOCF）の HbA1c にベースラインからの改善がみられなかったが、FPG はベースラインより低かった。HOMA-IR が 2.5 未満、HOMA-IR が 2.5 以上 4.0 未満の集団では HbA1c にベースラインからの改善がみられた（2.7.3.3.3.7.2 項及び 2.7.3.3.3.8.2 項）。

2.5.4.4.7　HOMA-β と HOMA-IR 及び QUICKI

2 型糖尿病の成因であるインスリン分泌低下とインスリン抵抗性亢進の寄与度は患者ごとに異なるため（2.5.1.1.1 項）、ベースライン時の HOMA-β と HOMA-IR、又は HOMA-β と QUICKI の組み合わせを用いて、インスリン分泌能とインスリン抵抗性の寄与度の組み合わせでも部分集団解析を実施した（2.7.3.3.3.9 項参照）。

2.5.4.4.7.1　単独療法

014 試験及び 018 試験を併合して解析した結果、インスリン分泌低下の寄与が大きい被験者（ベースライン時の HOMA-β が 30.0%未満で HOMA-IR が 2.5 未満又は QUICKI が 0.33 以上の被験者）の投与 24 週時（LOCF）の HbA1c のベースラインからの平均変化量は、1000 mg bid 群で HOMA-β が 30.0%未満及び HOMA-IR が 2.5 未満の被験者では−0.59%、HOMA-β が 30.0%未満及び QUICKI が 0.33 以上の被験者では−0.62%であった。また、インスリン抵抗性亢進の寄与が大きい被験者（ベースライン時の HOMA-β が 30.0%以上で HOMA-IR が 2.5 以上又は QUICKI が 0.33 未満の被験者）の投与 24 週時（LOCF）の HbA1c のベースラインからの平均変化量は、1000 mg bid 群で HOMA-β が 30.0%以上及び HOMA-IR が 2.5 以上 4.0 未満の被験者では−0.67%、HOMA-β が 30.0%以上及び HOMA-IR が 4.0 以上の被験者では−0.64%、HOMA-β が 30.0%以上及び QUICKI が 0.33 未満の被験者では−0.65%であった。更に、ベースライン時の成因によらず、インスリン分泌低下の寄与が大きい被験者及びインスリン抵抗性亢進の寄与が大きい被験者のいずれの集団でも、投与 24 週時の HbA1c はプラセボ群と比較して 1000 mg bid 群で有意に低下した（いずれも $p < 0.0001$ 又は $p = 0.0001$）（2.7.3.3.3.9.1 項）。

019 試験の単独療法群でも、インスリン分泌低下の寄与が大きい被験者の投与 52 週時（LOCF）の HbA1c のベースラインからの平均変化量は、HOMA-β が 30.0%未満及び HOMA-IR が 2.5 未満の被験者で−0.47%、HOMA-β が 30.0%未満及び QUICKI が 0.33 以上の被験者で−0.45%、インスリン抵抗性亢進の寄与が大きい被験者の投与 52 週時（LOCF）の HbA1c のベースラインからの平均変化量は、HOMA-β が 30.0%以上及び HOMA-IR が 2.5 以上 4.0 未満の被験者で−0.48%、HOMA-β が 30.0%以上及び HOMA-IR が 4.0 以上の被験者で−0.52%、HOMA-β が 30.0%以上及び QUICKI が 0.33 未満の被験者で−0.51%であり、いずれの集団でもベースラインからの改善がみられた（2.7.3.3.3.9.2 項）。

2.5.4.4.7.2　併用療法

019 試験の併用療法群では、インスリン分泌低下の寄与が大きい被験者（ベースライン時の HOMA-β が 30.0%未満及び HOMA-IR が 2.5 未満、HOMA-β が 30.0%未満及び QUICKI が 0.33 以上）のいずれの集団でも投与 52 週時（LOCF）の HbA1c にベースラインからの改善がみられた。DPP4-I 併用療法群のインスリン分泌低下の寄与が大きい被験者の投与 52 週時（LOCF）の HbA1c のベースラインからの平均変化量は、HOMA-β が 30.0%未満及び HOMA-IR が 2.5 未満の被験者で−0.78%、HOMA-β が 30.0%未満及び QUICKI が 0.33 以上の被験者で−0.79%であった。インスリン抵抗性亢進の寄与が大きい被験者（HOMA-β が 30.0%以上及び HOMA-IR が 2.5 以上 4.0 未満、HOMA-β が 30.0%以上及び HOMA-IR が 4.0 以上、HOMA-β が 30.0%以上及び QUICKI が 0.33 未満）は、該当被験者数が少なかったが（2〜18 名）、ほとんどの集団で HbA1c にベースラインからの改善がみられた（2.7.3.3.3.9.2 項）。

2.5.4.5　本剤の作用特性に関連する海外試験結果

本剤はインスリン分泌及びインスリン抵抗性の両方に作用すると考えられている。020 試験を除く国内臨床試験では、膵 β 細胞機能評価指標として HOMA-β、インスリン抵抗性指標として HOMA-IR を評価したが、これらの値はいずれも空腹時インスリン値と FPG 値を除したり乗じたりして算出される（2.7.3.3.3.6 項及び 2.7.3.3.3.7 項参照）。本剤は空腹時インスリンと FPG をいずれも変動させることから、HOMA-β 及び HOMA-IR の変動を用いて本剤の作用特性を評価するのは限界がある。そのため、本項では海外試験 2 試験（PXL008-006 試験及び PXL008-009 試験）で検討された、本剤の作用特性の評価に有用な指標の結果を示す。

2.5.4.5.1　PXL008-006 試験（海外グルコースクランプ試験、資料番号：5.3.4.2.01）

本試験では、海外 2 型糖尿病患者を対象に、本剤を 1500 mg bid で 7 日間投与したときのインスリン分泌に対する影響を高グルコースクランプ法により評価した。主要評価項目であるグルコース注射後 45 分間のインスリンの曲線下面積（$AUC_{0\text{-}45\ min}$）の平均値は、プラセボ群 8227.5 min·pmol/L、1500 mg bid 群 14956.8 min·pmol/L（+82%）であり、プラ

セボ群と比較して 1500 mg bid 群で有意に増加した（p = 0.048）。グルコース注射後 45 分間のインスリンの上昇曲線下面積（$iAUC_{0\text{-}45\ min}$）の平均値は、プラセボ群 4522.8 min·pmol/L、1500 mg bid 群 9609.9 min·pmol/L（+112%）であり、プラセボ群との有意差はみられなかったが（p = 0.066）、1500 mg bid 群でより高値を示した。

第 1 相分泌でのインスリンの $AUC_{0\text{-}10\ min}$ の平均値は、プラセボ群 977.8 min·pmol/L、1500 mg bid 群 2359.0 min·pmol/L であり、プラセボ群と比較して 1500 mg bid 群で有意に増加した（p = 0.022）。第 2 相分泌でのインスリンの $AUC_{10\text{-}45\ min}$ の平均値は、プラセボ群 7249.7 min·pmol/L、1500 mg bid 群 12597.8 min·pmol/L、アルギニン注射後の最大分泌でのインスリンの $AUC_{45\text{-}55\ min}$ の平均値は、プラセボ群 8809.1 min·pmol/L、1500 mg bid 群 14301.3 min·pmol/L であり、プラセボ群との有意差はみられなかったが（それぞれ p = 0.057、p = 0.070）、1500 mg bid 群でより高値を示した。

また、C ペプチドの AUC は、第 1 相分泌、第 2 相分泌及び最大分泌のいずれもプラセボ群と比較して 1500 mg bid 群で有意に増加した（いずれも p < 0.05）。更に、グルコース注射後 90 分間の C ペプチドの AUC 及び iAUC も、プラセボ群と比較して 1500 mg bid 群で有意に増加した（いずれも p < 0.05）。

2.5.4.5.2　PXL008-009 試験（海外 OGTT 試験、資料番号：5.3.4.2.02）

本試験では、海外 2 型糖尿病患者を対象に、本剤を 1500 mg bid で 18 週間投与したときの耐糖能に対する影響を OGTT により評価した。主要評価項目である OGTT のグルコースの $AUC_{0\text{-}180\ min}$ の投与 18 週時のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群−257.3 mmol/L·min、1500 mg bid 群−800.1 mmol/L·min であり、プラセボ群と比較して 1500 mg bid 群で有意に低下した（p = 0.001）。また、HbA1c のベースラインからの平均変化量も、プラセボ群 0.16%、1500 mg bid 群−0.44%と、プラセボ群と比較して 1500 mg bid 群で有意に低下した（p = 0.013）。

インスリン分泌能の指標の一つである insulinogenic index のベースラインからの変化量（最小二乗平均値、以降同様）は、1500 mg bid 群で 2.55、プラセボ群で 0.76 であり、プラセボ群と比較して 1500 mg bid 群で有意に改善した（p = 0.025）。更に事後解析として、本試験でのグルコース濃度に対するインスリン濃度から推定した用量反応モデルを用いてグルコース感受性（用量反応曲線の傾き）を算出した結果、投与 18 週時のグルコース感受性のベースラインからの変化量は、プラセボ群 2.29、1500 mg bid 群 14.54 であり、プラセボ群と比較して 1500 mg bid 群で有意な改善がみられた（p = 0.004）。本モデル解析の結果から、本剤投与によるインスリン分泌はグルコース濃度依存的であることが示唆された。

また、インスリン抵抗性の指標の一つである Stumvoll index のベースラインからの変化量も、1500 mg bid 群で 0.0182、プラセボ群で 0.0049 とプラセボ群と比較して 1500 mg bid 群で有意に改善した（p = 0.001）。同じくインスリン抵抗性の指標の一つである Matsuda index のベースラインからの変化量は、本剤 1500 mg bid 群で 1.54、プラセボ群

で−0.02 であり、プラセボとの有意差はみられなかったものの（p = 0.237）、1500 mg bid 群で改善傾向がみられた。

2.5.4.6　有効性と用法・用量の関係

国内 P2b 試験（014 試験）で日本人 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 500 mg、1000 mg 又は 1500 mg 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 HbA1c が有意に低下した（いずれも p < 0.0001）。HbA1c のベースラインからの変化量は高用量群で大きかったが、1000 mg bid 群と 1500 mg bid 群の変化量は同程度であった。また、いずれの用量群も全体的な有害事象の発現割合はプラセボ群と同程度であり、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、以降の国内第 3 相臨床試験（018 試験、019 試験及び 020 試験）での本剤の投与量を 1000 mg bid とした。

国内単独療法 P3 試験（018 試験）では、本剤 1000 mg bid を 24 週間単独投与した際の有効性が検証された（2.7.3.2.1.2 項）。また、国内単独及び併用療法長期試験（019 試験）及び国内インスリン併用療法 P3 試験（020 試験）の結果からも、本剤 1000 mg bid の長期単独投与並びに他の血糖降下薬及びインスリン製剤と本剤 1000 mg bid の長期併用投与時の有効性及び安全性が示された（2.7.3.2.1.3 項及び 2.7.3.2.1.4 項）。

いずれの国内臨床試験も、本剤は朝と夕方の 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。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 試験）で、本剤 1000 mg を食後及び空腹時に単回経口投与した結果、臨床的に意義のある食事の影響はみられなかった（2.7.2.3.5.1 項）。

以上より、日本人 2 型糖尿病患者に対する本剤の用法・用量は、1 回 1000 mg を 1 日 2 回、朝と夕方に投与することが妥当であると考えた。

本剤は主に腎臓を介して排泄される。国内 P2b 試験及び国内第 3 相試験では、腎機能の区分が CKD 3a までの患者を対象とし、当該患者に対する本剤 1000 mg bid の有効性及び安全性が確認された。これら 4 試験のいずれも CKD 2 の被験者が最も多かったことから、CKD 2 の日本人 2 型糖尿病患者の AUC を対照として、腎機能区分が CKD 3～5 の患者での用量調節の要否を検討した。国内腎機能障害患者 PK 試験（DD401102 試験）及び母集団薬物動態解析の結果に基づき検討した結果、CKD 3a の患者では用量調節の必要はないと考えられたが、CKD 3b 及び CKD 4 の患者では 500 mg を 1 日 2 回、CKD 5 の患者では 500 mg を 1 日 1 回に減量することが妥当と考えられた（2.5.3.2.2.4 項）。なお、海外で腎機能区分が CKD 3b 及び CKD 4 の 2 型糖尿病患者を対象に実施した後期第 1 相試験（RVT-1501-1002 試験）では、本剤 500 mg 又は 1000 mg を 1 日 2 回若しくは 1500 mg を 1 日 1 回、28 日間投与したときの安全性及び忍容性が確認され、すべての用量で FPG、糖化アルブミン及び HbA1c 値の減少傾向がみられた（2.7.6.8 項）。

2.5.4.7　有効性のまとめ

日本人 2 型糖尿病を対象とした国内臨床試験の結果、本剤 1000 mg bid を単独投与した場合及び他の血糖降下薬やインスリンと併用投与した場合のいずれも血糖コントロールの改善が確認され、臨床的に意義のある有効性が示された。また、海外グルコースクランプ試験及び海外 OGTT 試験の結果から、本剤がインスリン分泌促進作用とインスリン抵抗性改善作用の両方を有することが示唆された。

018 試験では、本剤 1000 mg bid を 24 週間単独投与したときのプラセボに対する優越性が検証され、019 試験では、本剤 1000 mg bid を 52 週間単独又は他の血糖降下薬 1 剤と 52 週間併用投与した際の血糖コントロール効果の持続が確認された。020 試験では、インスリン単独療法に対する本剤併用投与の優越性が検証され、本剤をインスリンと長期併用投与した際の血糖コントロール効果の持続も確認された。更に、部分集団解析の結果から、本剤は高齢者や腎機能障害を有する患者を含め、様々な背景を有する 2 型糖尿病患者に対して有効であることが示された。

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。

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性評価に用いた臨床試験

イメグリミン（以下、本剤）の日本人 2 型糖尿病患者に対する安全性を国内で実施した 4 試験［国内 P2b 試験（PXL008-014 試験、以下 014 試験）、国内単独療法 P3 試験（PXL008-018 試験、以下 018 試験）、国内単独及び併用療法長期試験（PXL008-019 試験、以下 019 試験）、国内インスリン併用療法 P3 試験（PXL008-020 試験、以下 020 試験）］の結果を主に用いて評価した。更に、健康被験者を対象とした海外 QT 間隔検討試験（PXL008-016 試験）、中等度から重度の腎機能障害を有する外国人 2 型糖尿病患者を対象とした二重盲検比較試験である海外腎機能障害影響検討試験（RVT-1501-1002 試験、以下 1002 試験）、日本人を対象とした国内腎機能障害患者 PK 試験（DD401102 試験、以下 1102 試験）、外国人を対象とした肝機能障害患者 PK 試験（PXL008-024 試験、以下 024 試験）の結果を示した。また、外因性要因の本剤の安全性への影響を評価するために国内食事の影響検討試験（DD401101 試験）、及び薬物相互作用による本剤の安全性への影響を評価するために海外 DDI 試験［メトホルミン（PXL008-001 試験、以下 001 試験）、シタグリプチン（PXL008-003 試験、以下 003 試験）及びシメチジン（PXL008-023 試験、以下 023 試験）］の結果を示した。安全性評価に用いた試験の概要を表 2.7.4.1-1 に示した。

2.5.5.2　安全性の評価方法

本剤の安全性は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図検査等により評価した。

試験間の有害事象名の統一を行うため、ICH 国際医薬用語集日本語版（以下、MedDRA/J）（Ver.20.1）を用い、MedDRA/J の基本語（Preferred term；以下、PT）及び器官別大分類（System organ class；以下、SOC）で表記した。

本剤単独療法の 014 試験及び 018 試験の 2 試験は対象集団、投与方法、投与期間などの試験デザインが同じことから併合し、用量別に解析した。なお、国内 4 試験（014 試験、018 試験、019 試験及び 020 試験）を併合解析した結果も示した。

安全性の解析は、014 試験、018 試験及び 020 試験の二重盲検治療期では Safety Population を対象とし、019 試験及び 020 試験の長期投与時の解析は Long-term Safety Population を対象とした（2.7.4.1.1.2.2 項参照）。

2.5.5.2.1　有害事象

014 試験、018 試験、019 試験及び 020 試験では、有害事象を「治験薬が投与された際に新たに発現した、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状、疾患のことであり、治験薬との因果関係の有無は問わない」と定義した。

いずれの試験でも治験薬投与以降に発現した有害事象（Treatment Emergent Adverse

Event；TEAE）を定義し（表 2.7.4.1-3 参照）、本項での安全性の評価に用いた。

有害事象の重症度は「軽度、中等度、重度」の 3 段階で判定した。同一被験者に同一の有害事象（PT が同じ）が複数回発現した場合は 1 名と集計し、重症度は最も重い評価で集計した。治験薬との因果関係判定は、Not related（関連なし）及び Related（関連あり）の 2 段階とし、Related（関連あり）を副作用（Treatment related）とした。

(1) 高血糖の報告

高血糖、HbA1c 高値、及び尿糖は 2 型糖尿病の症状の一部であるため、有害事象とみなさないこととしたが、治験責任医師又は治験分担医師により医学的に意義があり救援治療が必要と考えられた高血糖又は HbA1c 高値は、有害事象として報告された。また、表 2.7.4.1-4～表 2.7.4.1-7 に示した各試験の治療薬投与中止基準に該当した場合、治験責任医師又は治験分担医師は被験者に食事及び運動療法の指導を行い、HbA1c 及び空腹時血糖（Fasting plasma glucose；FPG）を再測定した。再測定の結果、治験薬投与中止基準に該当した場合、治験薬の投与を中止し、救済治療を行った。治験薬投与の中止に至った高血糖又は HbA1c 高値は「高血糖」として報告された。

(2) 低血糖の報告

本剤の低血糖の評価では、表 2.5.5-1 に示す分類を用いた。治験実施計画書では FDA ガイダンス[文献 1)]に基づき、低血糖を表 2.5.5-1 の 1)～5)に分類し、それぞれ該当する医師報告用語で報告するように規定した。020 試験で典型的な症状を伴い医師により低血糖と判断されたが血糖値は 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以上であった事象が発現したことから、FDA ガイダンスの分類に加えて新たな分類 6）「症候性低血糖」を追加した。

表 2.5.5-1　低血糖の分類と医師報告用語

低血糖の分類	医師報告用語
1) 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	重度の低血糖 severe hypoglycemia
2) 典型的な症状を伴う、血糖値が 70 mg/dL（3.9 mmol/L）未満の低血糖	裏付けされた症候性低血糖 documented symptomatic hypoglycemia
3) 典型的な症状を伴わない、血糖値（臨床検査機関で測定）が 70 mg/dL（3.9 mmol/L）未満の低血糖	無症候性低血糖 asymptomatic hypoglycemia
4) 典型的な症状を伴わない、血糖値（SMBG）が 70 mg/dL（3.9 mmol/L）未満の低血糖	SMBG に基づき報告された無症候性低血糖 asymptomatic hypoglycemia reported from SMBG
5) 血糖値を測定していないが、症状で立証された低血糖	可能性のある症候性低血糖 probable symptomatic hypoglycemia
6) 典型的な症状を伴い医師により低血糖と判断されたが、血糖値は 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以上であった事象	症候性低血糖* symptomatic hypoglycemia

表 2.7.4.1-8 再掲
略語：SMBG＝ 血糖自己測定、*：020 試験でのみ報告された。

(3) 心血管イベントの報告

治験責任医師又は治験分担医師は、治験実施計画書に従って心血管系の症状を観察し、014 試験では心血管死、心筋梗塞、脳卒中、血行再建等を、018 試験、019 試験及び 020 試験では心筋梗塞、死に至らなかった脳卒中、心血管死を心血管イベントとして報告した。

(4) 安全性上の注目事項（注目すべき有害事象）

本剤の安全性を検討するうえで特に重要と思われる安全性上の事項として、低血糖、乳酸アシドーシス関連事象、心血管イベント、心血管関連事象、消化器症状、腎機能関連事象、肝機能関連事象を評価した。それぞれの事項について集計対象とした事象の定義を表 2.5.5-2 に示す。MedDRA で定義する場合は、MedDRA/J ver.20.1 を用い、集計対象となる PT を 2.7.4.7 項付録表 2.7.4.7-1 に示した。

表 2.5.5-2　注目すべき有害事象の定義

低血糖	MedDRA PT「低血糖」に該当する有害事象とした。
乳酸アシドーシス関連事象	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した。
心血管イベント	治験責任医師又は治験分担医師が心血管イベントとして報告した有害事象とした。
心血管関連事象	MedDRA SMQ「中枢神経系血管障害」、「虚血性心疾患」、「不整脈」、「心不全」（以上いずれも広域）に含まれる PT、PT「心臓瘤」、SOC「血管障害」の HLGT「動脈硬化、狭窄、血流障害および壊死」、HLGT「塞栓症および血栓症」、HLGT「瘤および動脈乖離」、HLGT「血管障害 NEC」、HLGT「血管性出血障害」、HLGT「血管損傷」、HLGT「静脈瘤」、HLGT「高血圧性血管障害」に含まれる PT に該当する有害事象とした。
消化器症状	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した。
腎機能関連事象	MedDRA SOC「腎および尿路障害」に含まれる PT 及び HLGT「腎尿路検査および尿検査」に含まれる PT に該当する有害事象とした。
肝機能関連事象	MedDRA SMQ「肝障害」（広域）に含まれる PT に該当する有害事象とした。

表 2.7.4.1-9 再掲
略語：HLGT = 高位グループ語、HLT = 高位語、MedDRA = ICH 国際医薬用語集、PT = 基本語、SMQ = MedDRA 標準検索式、SOC = 器官別大分類

2.5.5.2.2　臨床検査、バイタルサイン及び体重

014 試験、018 試験、019 試験及び 020 試験では、検査値の標準化のため、臨床検査を集中測定とした。血液学的検査、生化学的検査及び血液凝固検査は中央測定機関の定めた基準値による正異判定別の被験者数を、尿検査は定性結果別の被験者数を、評価時期ごと及びベースラインの正異ごとに集計した（以下、シフトテーブル）。また、血液学的検査、生化学的検査及び血液凝固検査について検査項目ごとに定めた基準値を超えた値を顕著な異常値として、その異常値があった被験者数を集計した（2.7.4.1.1.2.4 項参照）。更に、乳酸及び eGFR の治療群及び評価時期ごとの要約統計量を算出した。また、eGFR では腎機能区分別の被験者数を評価時期ごと及びベースラインの腎機能区分ごとに集計した。バイタルサイン（血圧及び心拍数）と体重は治療群及び評価時期ごとに要約統計量を算出した。

2.5.5.2.3　心電図

014 試験、018 試験、019 試験及び 020 試験のすべてで、治験責任医師又は治験分担医師は心電図チャートを評価し、正常又は異常の判定を行った。異常の場合には臨床的に重要か、重要でないかの判断を報告した。治験責任医師又は治験分担医師による心電図チャートの判定（正常、臨床的に重要でない異常、臨床的に重要な異常）別の被験者数

を、評価時期ごと及びベースラインの判定ごとに集計し、シフトテーブルで示した。また、ICH E14 ガイドライン等を参考に設定した基準を超える心電図パラメータの値を顕著な異常値として評価した。心電図パラメータの値は 014 試験では集中測定機関の解析結果を、018 試験、019 試験及び 020 試験では実施医療機関で算出した結果を用いた。

2.5.5.3　全般的な曝露状況

国内で実施した 014 試験、018 試験、019 試験及び 020 試験の 4 試験で本剤を投与された被験者は計 1253 名で、そのうち 1000 mg bid（1 日用量で 2000 mg）を投与された被験者は 1103 名であった。1000 mg bid での 1 人あたり総投与量の平均値は 607999.1 mg、1 人あたりの総投与量の中央値（Min, Max）は 728000.0 mg（6000, 744000）であった（2.7.4.7 項付録 Table S-573）。

(1) 単独療法：二重盲検比較試験併合（24 週）：014 試験、018 試験

014 試験及び 018 試験の併合結果では、512 名が治験薬の投与を開始し（プラセボ群 182 名、500 mg bid 群 75 名、1000 mg bid 群 180 名、1500 mg bid 群 75 名）、462 名が二重盲検治療期の治療を完了した。二重盲検治療期間中に治験薬の投与を中止した被験者は 50 名（プラセボ群 21 名、500 mg bid 群 5 名、1000 mg bid 群 16 名、1500 mg bid 群 8 名）、中止理由で多かったのは有害事象、同意撤回、血糖コントロール不足であった。治験薬を 1 度でも投与された 512 名が Safety Population となった。二重盲検治療期中の平均服薬率は、プラセボ群 98.88%、500 mg bid 群 99.16%、1000 mg bid 群 98.78%、1500 mg bid 群 98.10%で、投与群間で違いはみられなかった（表 2.7.4.1-11、表 2.7.4.1-14 参照）。

(2) 単独及び他の血糖降下薬との併用療法：長期投与（52 週）：019 試験

019 試験では、714 名（単独療法群 134 名、SU 併用療法群 127 名、GLIN 併用療法群 64 名、BIG 併用療法群 64 名、AGI 併用療法群 64 名、TZD 併用療法群 65 名、DPP4-I 併用療法群 63 名、GLP1-RA 併用療法群 70 名、SGLT2-I 併用療法群 63 名）が非盲検治療期の治験薬投与を開始し、632 名が治験薬の投与を完了した。治験薬の投与を中止した被験者は単独療法群で 10 名（7.5%）、併用療法群合計で 72 名（12.4%）であった。中止理由で多かったのは有害事象［計 31 名（GLP1-RA 併用療法群 9 名、BIG 併用療法群 7 名、DPP4-I 併用療法群 4 名、単独療法群、SU 併用療法群及び TZD 併用療法群で各 3 名、GLIN 併用療法群及び AGI 併用療法群で各 1 名］、同意撤回［計 30 名（SU 併用療法群 7 名、単独療法群 6 名、GLIN 併用療法群 4 名、BIG 併用療法群、DPP4-I 併用療法群及び GLP1-RA 併用療法群で各 3 名、AGI 併用療法群及び SGLT2-I 併用療法群で各 2 名）］、血糖コントロール不足［計 18 名（SU 併用療法群 7 名、GLP1-RA 併用療法群 6 名、単独療法群、AGI 併用療法群、TZD 併用療法群、DPP4-I 併用療法群、SGLT2-I 併用療法群で各 1 名）］であった。非盲検治療期の治験薬の投与を開始した 714 名が Long-term Safety Population となった。各治療群の平均服薬率はいずれも 89～92%であり投与群間で違い

はみられなかった（表 2.7.4.1-12、表 2.7.4.1-15 参照）。

(3) インスリン製剤併用療法：二重盲検治療（16 週）及び長期投与（52 週）：020 試験

インスリン製剤との併用療法である 020 試験では、215 名が治験薬の投与を開始し（プラセボ群 107 名、イメグリミン群 108 名）、208 名が二重盲検治療期 16 週間の投与を完了した。二重盲検治療期間中に治験薬の投与を中止した被験者は 7 名（プラセボ群 6 名、イメグリミン群 1 名）であった。二重盲検治療期の投与を完了した 208 名が非盲検治療期に移行し、197 名が非盲検治療期の治験薬投与を中止することなく投与を完了した。非盲検治療期間中に治験薬の投与を中止した被験者は 11 名であった（表 2.7.4.1-13 参照）。

二重盲検治療期に治験薬の投与を中止した被験者の中止理由は、同意撤回［計 3 名（プラセボ群 3 名）］、血糖コントロール不足［計 2 名（プラセボ群 2 名）］、有害事象［計 2 名（プラセボ群 1 名、イメグリミン群 1 名）］であった。非盲検治療期に治験薬の投与を中止した被験者の中止理由で多かったのは、有害事象 6 名、血糖コントロール不足 3 名であった。二重盲検治療（16 週）では治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者を Safety Population と定義し、長期投与（52 週）では、二重盲検治療期にイメグリミン群であった被験者で二重盲検治療期の治験薬投与を 1 回以上受けた被験者及び二重盲検治療期にプラセボ群であった被験者で非盲検治療期に本剤の投与を 1 回以上受けた被験者を Long-term Safety Population と定義した。そのうち二重盲検治療期にプラセボを投与されていた群については、本剤の投与を開始された非盲検治療期からの 36 週間、二重盲検治療期に本剤を投与されていた群は治験薬初回投与からの 52 週間で集計した。

二重盲検治療期、非盲検治療期ともに治験薬の平均服薬率はいずれの群も 99%以上であった（表 2.7.4.1-16、表 2.7.4.1-17 参照）。

2.5.5.4　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.5.5.4.1　単独療法

(1) 二重盲検比較試験併合（24 週）：014 試験、018 試験

プラセボ対照、二重盲検比較試験である 014 試験及び 018 試験では同意取得時の年齢が 20 歳以上の日本人 2 型糖尿病患者で、抗糖尿病薬での治療経験がない（未治療）患者、若しくは 12 週間以上経口血糖降下薬での単独療法を受けている患者を対象とした。014 試験では被験者は 6 週間（チアゾリジン薬の単独療法を受けていた場合は 10 週間）のウォッシュアウト期間を、018 試験では 4 週間のプラセボ導入期間（他の経口血糖降下薬での単独療法を受けている場合は、4 週間のプラセボ導入期間の前に 8 週間のウォッシュアウト期間）を設けた。なお、014 試験では年齢の上限を 75 歳とし、018 試験では年齢の上限を設けなかった。

二重盲検比較試験の併合結果では、各投与群で年齢は 32～83 歳、平均年齢は 57.7～61.3 歳、65 歳以上の割合は 28.0～46. 1%であった。男性の割合は各投与群で 65.3～76.7%、

BMI の平均値は 25.241～26.754 kg/m^2 と投与群間に大きな違いはなかった（表 2.7.4.1-18 参照）。

ベースライン時の HbA1c 値（平均値）は各投与群で 7.91～7.94%、罹病期間の平均値は 5.29～7.20 年でいずれの群も約半数の被験者の罹病期間は 5 年以上と投与群間で大きな違いはなかったが、前治療歴のある被験者の割合は 39.0～61.3%で、500 mg bid 群（56.0%）及び 1500 mg bid 群（61.3%）で高かった。

腎機能区分での割合は、CKD 1 は 8.8～18.7%、CKD 2 は 69.3～75.3%、CKD 3a は 12.0～15.9%と、7 割の被験者の腎機能障害の程度は CKD 2 であり各区分の割合に投与群間で大きな違いはなかった。

(2) 長期投与（52 週）: 019 試験

019 試験の単独療法群では、20 歳以上の日本人 2 型糖尿病患者で 12 週間以上の食事・運動療法以外の治療経験がなく血糖コントロール不十分（未治療）の患者を対象とした。被験者は 2 週間のプラセボ導入期間後、本剤 1000 mg bid の単独投与を受けた。

019 試験の単独療法群でも男性の割合が高く（79.1%）、年齢の平均値は 59.4 歳であった。65 歳以上の高齢者の割合は 35.8%であり、75 歳以上の高齢者の割合は 5.2%であった。BMI の平均値は 25.550 kg/m^2 であった。選択基準により未治療の患者のみが組み入れられ、罹病期間の平均値は 5.85 年であった。ベースライン時の HbA1c 値の平均値は 7.83%であった。腎機能の区分は単独療法群では CKD 1 で 17.9%、CKD 2 で 67.9%、CKD 3a で 14.2%と CKD 2 の被験者が最も多かった（表 2.7.4.1-19 参照）。

2.5.5.4.2　併用療法

(1) 他の血糖降下薬との併用療法：長期投与（52 週）: 019 試験

019 試験の併用療法群では、20 歳以上で 12 週間以上の食事・運動療法に加えた血糖降下薬の単独療法で血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象とした。被験者は 2 週間のプラセボ導入期間後、本剤 1000 mg bid と他の血糖降下薬 1 剤との併用投与を受けた。

男性の割合は併用療法群合計では 72.4%で、いずれの投与群も男性の割合が高かった（61.9～83.1%）（表 2.7.4.1-19 参照）。

年齢の平均値は併用療法群合計では 58.7 歳、各併用療法群の平均値は 56.6～63.6 歳であった。65 歳以上の高齢者の割合は DPP4-I 併用療法群で 55.6%と半数以上で、その他の投与群では 26.6～40.2%であった。75 歳以上の高齢者は、いずれの投与群も 2～5 名と少なかった。BMI の平均値は併用療法群合計では 25.922 kg/m^2 で、DPP4-I 併用療法群（24.548 kg/m^2）を除いていずれの投与群も 25 kg/m^2 以上（25.268～27.247 kg/m^2）であった。併用療法群には、本試験で併用する血糖降下薬の前治療歴を有する患者が組み入れられ、罹病期間の平均値は併用療法群合計では 9.24 年であった。併用療法群の中では SU 併用療法群 10.59 年、GLP1-RA 併用療法群 10.73 年と他の併用療法群に比べ罹病期間が

長かった。ベースライン時の HbA1c の平均値は併用療法群合計では 8.49%であった。糖尿病合併症を有する被験者の割合は併用療法群合計では 32.8%であった。併用療法群のなかでも GLP1-RA 併用療法群では 45.7%と合併症ありの被験者の割合が高かった。腎機能区分ごとの被験者の割合は、併用療法群合計では CKD 1 で 21.9%、CKD 2 で 72.2%、CKD 3a で 5.9%と CKD 2 の被験者が多かった。なお、併用療法群は選択基準で対象患者をスクリーニング時の eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 以上としていたため、組み入れ時の CKD は CKD 2 又は CKD 1 であったが、投与開始（ベースライン時）までに CKD 3a へとシフトした被験者がみられた。

(2) インスリン製剤併用療法：二重盲検治療（16 週）及び長期投与（52 週）：020 試験

インスリン製剤との併用療法試験では、20 歳以上のインスリン治療（インスリン単独療法又はインスリンと経口血糖降下薬 1 剤の併用療法）で血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象とした。被験者は 4 週間のプラセボ導入期間後（経口血糖降下薬を併用している場合は、プラセボ導入期間の前に 8 週間のウォッシュアウト期間を経て）、インスリン単独療法又はインスリンと本剤との併用療法を行った。

020 試験の二重盲検治療期では、男性の割合は、プラセボ群 64.5%、イメグリミン群 61.1%、年齢の平均値はそれぞれ 57.6 歳及び 59.3 歳で、65 歳以上の高齢者の割合はそれぞれ 29.0%及び 37.0%であった（表 2.7.4.1-20 参照）。75 歳以上の高齢者の割合は、プラセボ群 2.8%（3 名）、イメグリミン群 6.5%（7 名）であった。体重の平均値は、プラセボ群 67.54 kg、イメグリミン群 67.13 kg であった。BMI の平均値は、プラセボ群 24.887 kg/m^2 及びイメグリミン群 25.244 kg/m^2 であった。ベースライン時の HbA1c の平均値は、プラセボ群及びイメグリミン群それぞれ 8.83%及び 8.74%で、罹病期間の平均値は、それぞれ 13.37 年及び 13.26 年であった。CKD 区分別では 80%以上の被験者が CKD 2 であり、いずれの被験者背景も投与群間で大きな違いはなかった。

長期投与（52 週）での男性の割合は、プラセボ／イメグリミン群 63.4%、イメグリミン／イメグリミン群 61.1%であった（表 2.7.4.1-21 参照）。年齢の平均値は、プラセボ／イメグリミン群 58.0 歳、イメグリミン／イメグリミン群 59.3 歳で、65 歳以上の高齢者の割合はそれぞれ 28.7%及び 37.0%であった。体重の平均値は、プラセボ／イメグリミン群及びイメグリミン／イメグリミン群で 66.84 kg 及び 67.13 kg で、BMI の平均値は、それぞれ 24.742 kg/m^2 及び 25.244 kg/m^2 であった。ベースライン時の HbA1c の平均値は、プラセボ／イメグリミン群及びイメグリミン／イメグリミン群で 8.82%及び 8.74%であった。罹病期間の平均値は、プラセボ／イメグリミン群及びイメグリミン／イメグリミン群で 13.54 年及び 13.26 年であった。CKD 区分別では 80%以上の被験者が CKD 2 であった。

2.5.5.5　有害事象

2.5.5.5.1　比較的よく見られる有害事象

2.5.5.5.1.1　単独療法

(1) 二重盲検比較試験併合（24 週）: 014 試験、018 試験

有害事象の発現割合は、プラセボ群、500 mg bid 群、1000 mg bid 群、1500 mg bid 群の順に 54.4%（99/182 名）、68.0%（51/75 名）、51.7%（93/180 名）、73.3%（55/75 名）で、副作用の発現割合はそれぞれ 7.1%（13/182 名）、5.3%（4/75 名）、5.0%（9/180 名）、24.0%（18/75 名）であった。併合の結果では 500 mg bid 群及び 1500 mg bid 群の有害事象の発現割合はプラセボ群に比べて高い傾向がみられたが、014 試験単独の結果では、有害事象の発現割合はいずれの本剤群もプラセボ群と差はなかった（2.7.6.18 項参照）。死亡した被験者は 1500 mg bid 群の 1 名で、死亡を含む重篤な有害事象はプラセボ群で 1.1%（2/182 名）、1000 mg bid 群で 4.4%（8/180 名）、1500 mg bid 群 1.3%（1/75 名）に発現した。治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群 7.7%（14/182 名）、500 mg bid 群 2.7%（2/75 名）、1000 mg bid 群 3.3%（6/180 名）、1500 mg bid 群 6.7%（5/75 名）であった（表 2.5.5-3 参照）。

本剤群のいずれかで発現割合が 5%以上であった有害事象は、上咽頭炎、下痢、腹部不快感、嘔吐、悪心、低血糖、背部痛、尿培養陽性で、そのうち上咽頭炎、下痢、腹部不快感、悪心、低血糖、背部痛及び尿培養陽性はプラセボ群と比べて本剤群で発現割合が高く、その割合はプラセボ群、500 mg bid 群、1000 mg bid 群、1500 mg bid 群の順に上咽頭炎（11.0%、26.7%、18.3%、24.0%）、下痢（0.5%、4.0%、2.8%、8.0%）、腹部不快感（0、1.3%、1.7%、9.3%）、悪心（0.5%、1.3%、0.6%、6.7%）、低血糖（1.1%、6.7%、2.8%、5.3%）、背部痛（0、5.3%、0.6%、1.3%）、尿培養陽性（0.5%、1.3%、0、5.3%）であった。一方で高血糖はプラセボ群で発現割合が高く、その割合はプラセボ群、500 mg bid 群、1000 mg bid 群、1500 mg bid 群の順に 8.8%、4.0%、0.6%、1.3%であった（表 2.7.4.2-5 参照）。

有害事象の多くは軽度又は中等度で、重度の事象はプラセボ群では下肢骨折、1000 mg bid 群では橈骨骨折、大腿骨骨折、処置後出血、失神寸前の状態、脊椎炎性脊髄症、徐脈、前立腺癌、膵の充実性偽乳頭状腫瘍、1500 mg bid 群では遠隔転移を伴う膵癌でいずれも各 1 名に発現し（表 2.7.4.2-7 参照）、処置後出血及び失神寸前の状態を除きいずれも重篤な有害事象として報告された。

これらプラセボ対照の 2 試験を併合した結果では、本剤 1000 mg bid 群の有害事象の発現割合や発現割合の高い有害事象の種類はプラセボ群と違いはなく、重症度は大部分が軽度又は中等度であった。また、本剤 1500 mg bid 群では副作用の発現割合や SOC 胃腸障害に該当する有害事象の発現割合がプラセボ群や他の本剤群に比べ高かったものの、発現した事象の大部分が軽度又は中等度であり、因果関係が否定されなかった重篤な有害事象も報告されなかったことから、本剤 1500 mg bid で 24 週間投与したときの忍容性はあると考える。

表 2.5.5-3　Overall Frequency of Treatment Emergent Adverse Events in 24-Week Double-blind Period with Monotherapy (PXL008-014, PXL008-018; Safety Population)

	Placebo N = 182		Imeglimin 500 mg bid N = 75		Imeglimin 1000 mg bid N = 180		Imeglimin 1500 mg bid N = 75		Imeglimin Total N = 330	
	n (%)	e	n (%)	e	n (%)	e	n (%)	e	n (%)	e
Any TEAE	99 (54.4%)	186	51 (68.0%)	101	93 (51.7%)	169	55 (73.3%)	129	199 (60.3%)	399
Treatment related TEAE	13 (7.1%)	20	4 (5.3%)	5	9 (5.0%)	13	18 (24.0%)	27	31 (9.4%)	45
Severe TEAE	1 (0.5%)	1	0	0	6 (3.3%)	8	1 (1.3%)	1	7 (2.1%)	9
TEAE leading to death	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	1	1 (0.3%)	1
Serious TEAE	2 (1.1%)	2	0	0	8 (4.4%)	9	1 (1.3%)	1	9 (2.7%)	10
TEAE leading to treatment discontinuation	14 (7.7%)	14	2 (2.7%)	2	6 (3.3%)	7	5 (6.7%)	5	13 (3.9%)	14

表 2.7.4.2-1 再掲

- Abbreviations: bid, Twice a day; AE, Adverse event; TEAE, Treatment Emergent AE
- n and % are respectively the number and proportion of subjects who experienced the event. e is the number of events.
- Percentages are based on Population N.

(2) 長期投与（52 週）：019 試験

有害事象の発現割合は 73.1%（98/134 名）で、副作用の発現割合は 9.7%（13/134 名）であった。死亡した被験者は 1 名、死亡を含む重篤な有害事象は 4 名に発現し、治験薬の投与中止に至った有害事象は 3 名に発現した（表 2.5.5-4）。

発現割合が 5%以上であった有害事象は、上咽頭炎（29.9%）、悪心（6.7%）、咽頭炎（6.0%）であった（表 2.7.4.2-8 参照）。

有害事象の多くは軽度又は中等度で、重度の事象は虫垂炎及びくも膜下出血で各 1 名に発現し、重篤な有害事象として報告された。（2.7.4.2.1.2.2 項参照）。

本剤 1000 mg bid の長期投与では、遅発性の有害事象や長期投与に伴い発現割合が大幅に増加する事象や重症度が高くなる事象はなく、また発現割合が高い有害事象は二重盲検比較試験と大きな違いはなかった。

2.5.5.5.1.2　併用療法

(1) 他の血糖降下薬との併用療法：長期投与（52 週）：019 試験

他の血糖降下薬 1 剤との併用療法での有害事象の発現割合は、併用療法群合計で 76.0%（441/580 名）であった。併用療法各群での発現割合は、51.6～84.4%であった。副作用の発現割合は併用療法群合計で 17.6%（102/580 名）で、各併用療法群での発現割合は、9.2～37.5%であった（表 2.5.5-4）。

死亡した被験者はなく、重篤な有害事象は、SU 併用療法群 8.7%、GLIN 併用療法群 1.6%、BIG 併用療法群 6.3%、AGI 併用療法群 6.3%、TZD 併用療法群 6.2%、DPP4-I 併用療法群 4.8%、GLP1-RA 併用療法群 7.1%、SGLT2-I 併用療法群 6.3%であった。治験薬の

投与中止に至った有害事象は SU 併用療法群 7.1%、GLIN 併用療法群 1.6%、BIG 併用療法群 10.9%、AGI 併用療法群 3.1%、TZD 併用療法群 6.2%、DPP4-I 併用療法群 7.9%、GLP1-RA 併用療法群 21.4%、SGLT2-I 併用療法群 1.6%に発現し、GLP1-RA 併用療法群での中止割合が高かった（表 2.5.5-4）。各併用療法群で 5%以上に発現した有害事象は以下のとおりである（表 2.7.4.2-8 参照）。

- SU 併用療法群；
  上咽頭炎（30.7%）、低血糖（16.5%）、背部痛（7.9%）、インフルエンザ（7.1%）、胃食道逆流性疾患（7.1%）、便秘（6.3%）、高血糖（5.5%）、高血圧（5.5%）
- GLIN 併用療法群；
  上咽頭炎（42.2%）、低血糖（14.1%）、咽頭炎（6.3%）、気管支炎（6.3%）、下痢（6.3%）
- BIG 併用療法群；
  上咽頭炎（25.0%）、下痢（17.2%）、悪心（12.5%）、低血糖（9.4%）、インフルエンザ（7.8%）、嘔吐（6.3%）
- AGI 併用療法群；
  上咽頭炎（7.8%）
- TZD 併用療法群；
  上咽頭炎（27.7%）、気管支炎（6.2%）、背部痛（6.2%）
- DPP4-I 併用療法群；
  上咽頭炎（30.2%）、悪心（7.9%）、便秘（7.9%）、低血糖（7.9%）、湿疹（7.9%）、変形性脊椎症（6.3%）、椎間板突出（6.3%）
- GLP1-RA 併用療法群；
  上咽頭炎（28.6%）、高血糖（11.4%）、湿疹（5.7%）
- SGLT2-I 併用療法群；
  上咽頭炎（31.7%）、咽頭炎（7.9%）、悪心（6.3%）、低血糖（6.3%）

各併用療法群での有害事象の多くは軽度又は中等度であった。重度の事象は SU 併用療法群で 5 名（鎖骨骨折、直腸癌、急性心筋梗塞、硬膜下血腫、外傷性気胸）、BIG 併用療法群で 4 名（心筋梗塞、悪心、胆管細胞癌、虫垂炎）、AGI 併用療法群で 1 名（胆嚢炎）、TZD 併用療法群で 1 名（頭蓋脳損傷）、DPP4-I 併用療法群で 1 名（多発骨折）、GLP1-RA 併用療法群で 2 名（冠動脈狭窄 1 名、脳梗塞及び冠動脈狭窄 1 名）、SGLT2-I 併用療法群で 1 名（心不全及び肺炎；同じ被験者で発現）であった。

本剤 1000 mg bid と他の血糖降下薬との併用療法長期試験の結果から、SU 併用療法群及び GLIN 併用療法群で低血糖がそれぞれ 16.5%及び 14.1%と高かったことから、これら低血糖発現のリスクのある薬剤と併用する場合は低血糖の発現に注意が必要で、必要に応じて併用する薬剤の投与量を調整すべきと考える。その他の有害事象の発現割合はいずれの群でも大きな違いはなく、有害事象の種類も単独療法時と大きな違いはなかった。

いずれの併用療法群でも遅発性の有害事象や長期投与に伴い発現割合が大幅に上昇する事象や重症度が高くなる事象はなかった（2.7.4.2.1.2.2 項参照）。

表 2.5.5-4　Overall Frequency of Treatment Emergent Adverse Events in 52-Week Long-term Period with Monotherapy and Combination Therapy (PXL008-019; Long-term Safety Population)

	Imeglimin N = 134		Imeglimin + SU N = 127		Imeglimin + GLIN N = 64		Imeglimin + BIG N = 64		Imeglimin + AGI N = 64		Imeglimin + TZD N = 65		Imeglimin + DPP4-I N = 63		Imeglimin + GLP1-RA N = 70		Imeglimin + SGLT2-I N = 63		Combination Total N = 580		Imeglimin Total N = 714	
	n (%)	e	n (%)	e	n (%)	e	n (%)	e	n (%)	e	n (%)	e	n (%)	e	n (%)	e	n (%)	e	n (%)	e	n (%)	e
Any TEAE	98 (73.1%)	225	102 (80.3%)	342	54 (84.4%)	183	48 (75.0%)	159	33 (51.6%)	68	50 (76.9%)	143	50 (79.4%)	192	56 (80.0%)	162	48 (76.2%)	127	441 (76.0%)	1376	539 (75.5%)	1601
Treatment related TEAE	13 (9.7%)	19	27 (21.3%)	51	10 (15.6%)	35	24 (37.5%)	52	6 (9.4%)	7	6 (9.2%)	13	14 (22.2%)	27	8 (11.4%)	14	7 (11.1%)	7	102 (17.6%)	206	115 (16.1%)	225
Severe TEAE	2 (1.5%)	2	5 (3.9%)	6	0	0	4 (6.3%)	4	1 (1.6%)	2	1 (1.5%)	1	1 (1.6%)	1	2 (2.9%)	3	1 (1.6%)	2	15 (2.6%)	19	17 (2.4%)	21
TEAE leading to death	1 (0.7%)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)	1
Serious TEAE	4 (3.0%)	4	11 (8.7%)	11	1 (1.6%)	1	4 (6.3%)	4	4 (6.3%)	5	4 (6.2%)	4	3 (4.8%)	3	5 (7.1%)	6	4 (6.3%)	5	36 (6.2%)	39	40 (5.6%)	43
TEAE leading to treatment discontinuation	3 (2.2%)	3	9 (7.1%)	9	1 (1.6%)	1	7 (10.9%)	7	2 (3.1%)	2	4 (6.2%)	4	5 (7.9%)	5	15 (21.4%)	15	1 (1.6%)	1	44 (7.6%)	44	47 (6.6%)	47

表 2.7.4.2-2 再掲

- Abbreviations: AE, Adverse event; TEAE, Treatment Emergent AE; SU, Sulphonylurea; GLIN, Glinide; BIG, Biguanide; AGI, Alpha glucosidase inhibitor; TZD, Thiazolidinedione; DPP4-I, Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; GLP1-RA, Glucagon-like peptide 1 receptor agonist; SGLT2-I, Sodium glucose cotransporter 2 inhibitor
- "Imeglimin" in this table means "Imeglimin 1000 mg twice daily".
- "Combination Total" is the sum of the subjects excluding monotherapy "Imeglimin".
- "Imeglimin Total" is the sum of all subjects in Imeglimin treatment groups.
- n and % are respectively the number and proportion of subjects who experienced the event. e is the number of events.
- Percentages are based on Population N.

(2) インスリン製剤併用療法：二重盲検治療（16 週）及び長期投与（52 週）：020 試験

二重盲検治療期での有害事象の発現割合は、プラセボ群、イメグリミン群の順に 47.7%（51/107 名）、52.8%（57/108 名）で、副作用の発現割合はそれぞれ 12.1%（13/107 名）、14.8%（16/108 名）であった。死亡した被験者はなく、重篤な有害事象はプラセボ群で 3 名、イメグリミン群で 1 名、治験薬の投与中止に至った有害事象はそれぞれ 4 名、1 名に発現した（表 2.5.5-5）。

発現割合が 5%以上であった有害事象は、プラセボ群、イメグリミン群の順に低血糖（15.9%、21.3%）、上咽頭炎（7.5%、14.8%）であった（表 2.7.4.2-11 参照）。有害事象のほとんどは軽度又は中等度で、重度の事象はプラセボ群 2 名（浮動性めまい、ギラン・バレー症候群）に発現し、重篤な有害事象として報告された（2.7.4.2.1.2.3 項参照）。

本剤とインスリン製剤との併用試験の結果から、インスリン製剤に本剤 1000 mg bid を併用した際の有害事象の発現割合及び発現割合の高かった有害事象の種類はプラセボ群と大きな違いはなく、大部分が軽度又は中等度であった。

表 2.5.5-5　Overall Frequency of Treatment Emergent Adverse Events in 16-Week Double-blind Period in Combination with Insulin Therapy (PXL008-020; Safety Population)

	Placebo + Insulin N = 107		Imeglimin 1000 mg bid + Insulin N = 108	
	n (%)	e	n (%)	e
Any TEAE	51 (47.7%)	80	57 (52.8%)	166
Treatment related TEAE	13 (12.1%)	19	16 (14.8%)	82
Severe TEAE	2 (1.9%)	2	0	0
TEAE leading to death	0	0	0	0
Serious TEAE	3 (2.8%)	3	1 (0.9%)	2
TEAE leading to treatment discontinuation	4 (3.7%)	4	1 (0.9%)	1

表 2.7.4.2-3 再掲

- Abbreviations: bid, Twice a day; AE, Adverse event; TEAE, Treatment Emergent AE
- n and % are respectively the number and proportion of subjects who experienced the event. e is the number of events.
- Percentages are based on Population N.

長期投与（52 週）での有害事象の発現割合は 80.9%（169/209 名）で、副作用は 21.1%（44/209 名）であった。死亡した被験者は 1 名（プラセボ／イメグリミン群：突然死）で、重篤な有害事象は 12 名に発現した（表 2.5.5-6）。

発現割合が 5%以上であった有害事象は、低血糖（35.9%）、上咽頭炎（24.9%）であった（表 2.7.4.2-14 参照）。有害事象のほとんどは軽度又は中等度で、重度の事象は 4 名（膵癌、突然死、肝機能異常、坐骨神経痛）に発現し、いずれも重篤な有害事象として報告された（2.7.4.2.1.2.3（2）項参照）。

インスリン製剤との併用療法の結果、低血糖の発現割合が高いことから、本剤とインスリ

ン製剤とを併用する際は低血糖の発現に注意が必要と考える。その他の有害事象の種類は二重盲検治療期と大きな違いはなく、大部分が軽度又は中等度であった。低血糖の発現を除き、遅発性の有害事象や長期投与に伴い発現割合が大幅に上昇する事象や重症度が高くなる事象はなかった（2.7.4.2.1.2.3 項参照）。

表 2.5.5-6　Overall Frequency of Treatment Emergent Adverse Events in 52-Week Long-term Period in Combination with Insulin Therapy (PXL008-020; Long-term Safety Population)

	Placebo/Imeglimin + Insulin N = 101		Imeglimin/Imeglimin + Insulin N = 108		Imeglimin + Insulin Total N = 209	
	n (%)	e	n (%)	e	n (%)	e
Any TEAE	77 (76.2%)	292	92 (85.2%)	612	169 (80.9%)	904
Treatment related TEAE	16 (15.8%)	92	28 (25.9%)	248	44 (21.1%)	340
Severe TEAE	3 (3.0%)	3	1 (0.9%)	1	4 (1.9%)	4
TEAE leading to death	1 (1.0%)	1	0	0	1 (0.5%)	1
Serious TEAE	6 (5.9%)	6	6 (5.6%)	7	12 (5.7%)	13
TEAE leading to treatment discontinuation	3 (3.0%)	3	5 (4.6%)	5	8 (3.8%)	8

表 2.7.4.2-4 再掲

- Abbreviations: AE, Adverse event; TEAE, Treatment Emergent AE
- "Imeglimin" in this table means "Imeglimin 1000 mg twice daily".
- The Long-term Safety Population excludes data during administration of placebo in the double-blind period.
- "Imeglimin + Insulin Total" is the sum of subjects in the placebo group in the open-label period and Imeglimin group in the double-blind and open-label periods.
- n and % are respectively the number and proportion of subjects who experienced the event. e is the number of events.
- Percentages are based on Population N.

2.5.5.5.2　死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象

2.5.5.5.2.1　死亡

014 試験、018 試験、019 試験及び 020 試験で有害事象により死亡した被験者は以下のとおりである。

2.5.5.5.2.1.1　単独療法

二重盲検比較試験（014 試験、018 試験）のうち、014 試験の 1500 mg bid 群の 1 名（7[redacted]歳男性）が Day 121 に発現した遠隔転移を伴う膵癌により Day 184 に死亡した。本被験者は Day 121 に胃癌疑いのため入院し、腹部 CT 及び胃内視鏡検査により膵癌の転移（肝転移及び肺転移）が判明した。Day 121 に治験薬の投与を中止し、Day 128 に治験を中止した。治験責任医師は、遠隔転移を伴う膵癌を重度の有害事象で治験薬との因果関係はなしと判断した（2.7.6.18 項参照）。

単独療法の長期投与（019 試験）では、1 名（6[redacted]歳男性）が Day 195 に発現したくも膜下出血により Day 197 に死亡した。被験者は歩行中に交通事故に遭遇し病院に搬送された。入院時の検査で、両側脳挫傷、左側急性硬膜下血腫、右側急性硬膜外血腫及び頭蓋骨骨折と診

断され、重度のくも膜下出血と報告された。脳神経外科医による診断で、外傷によるびまん性脳損傷により生命予後が極めて悪く血腫の除去や減圧による症状の改善がみこめないと判断された。被験者は Day 197 に血腫が拡大し死亡した。治験責任医師は、歩行中に交通事故にあったこと、低血糖によって事故が起こった可能性は低いことから本事象と治験薬との因果関係はなしと判断した（2.7.6.24 項参照）。

2.5.5.5.2.1.2　併用療法

他の血糖降下薬 1 剤との併用療法（019 試験）では死亡した被験者はいなかった。インスリン製剤との併用療法試験（020 試験）では、非盲検治療期に 1 名（6[redacted]歳男性）が Day 328 に死亡した。本被験者は二重盲検治療期ではプラセボを 112 日間、非盲検治療期では本剤を 216 日間投与された。Week 44（Day 309）の診察結果は正常で、臨床検査結果に臨床的意義のある異常はみられなかった。Day 328 に被験者は心肺停止状態で発見され、他院で死亡が確認された。他院から死因不明の連絡を受け、治験責任医師は突然死と診断した。被験者は頸動脈狭窄、脂肪肝、胃食道逆流性疾患、十二指腸炎、慢性胃炎を合併しており、高血圧の治療薬を併用していた。治験責任医師は、本事象と治験薬との因果関係をなしと判断した（2.7.6.20 項参照）。

2.5.5.5.2.2　重篤な有害事象

2.5.5.5.2.2.1　単独療法

(1) 二重盲検比較試験併合（24 週）：014 試験、018 試験

死亡を含む重篤な有害事象はプラセボ群の 2 名、1000 mg bid 群の 8 名、1500 mg bid 群の 1 名（うち 1 名死亡；2.5.5.5.2.1.1 項）に発現した（表 2.7.4.2-20、表 2.7.4.2-21 参照）。本剤を投与された群で 2 名以上に発現した事象はなく、いずれの事象も治験責任医師により治験薬との因果関係が否定された。

重篤な有害事象のうち治験薬の投与中止に至った事象は 1000 mg bid 群の前立腺癌、脊椎炎性脊髄症、膀胱癌、1500mg bid 群の遠隔転移を伴う膵癌の各 1 名であった。

(2) 長期投与（52 週）：019 試験

死亡を含む重篤な有害事象は、単独療法の長期投与で 4 名（うち 1 名死亡；2.5.5.5.2.1.1 項）に発現した（表 2.7.4.2-22、表 2.7.4.2-23 参照）。2 名以上に発現した重篤な有害事象はなく、いずれの事象も治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。

2.5.5.5.2.2.2　併用療法

(1) 他の血糖降下薬との併用療法：長期投与（52 週）：019 試験

重篤な有害事象は、併用療法群合計で 36 名（SU 併用療法群 11 名、GLIN 併用療法群 1 名、BIG 併用療法群 4 名、AGI 併用療法群 4 名、TZD 併用療法群 4 名、DPP4-I 併用療法群 3 名、GLP1-RA 併用療法群 5 名、SGLT2-I 併用療法群 4 名）に発現した（表 2.7.4.2-22、

表 2.7.4.2-23 参照)。2 名以上に発現した重篤な有害事象は、不安定狭心症（SU 併用療法群及び AGI 併用療法群で各 1 名)、冠動脈狭窄（GLP1-RA 併用療法群で 2 名)、大腸ポリープ（BIG 併用療法群、DPP4-I 併用療法群及び SGLT2-I 併用療法群で各 1 名）であった。いずれの重篤な有害事象も治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象のうち、治験薬の投与中止に至った事象は SU 併用療法群の結腸癌第 1 期及び直腸癌、GLIN 併用療法群の精巣癌、BIG 併用療法群の胆管細胞癌、TZD 併用療法群の腸膀胱癆、DPP4-I 併用療法群の多発骨折、GLP1-RA 併用療法の浸潤性乳管癌であった。

(2) インスリン製剤併用療法：二重盲検治療（16 週）及び長期投与（52 週）：020 試験

二重盲検治療期では重篤な有害事象が、プラセボ群の 3 名、イメグリミン群の 1 名に発現した。イメグリミン群で発現した重篤な有害事象は、肺塞栓症及び四肢静脈血栓症で同一被験者に発現した。いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。

イメグリミン群で重篤な有害事象を発現した被験者は治験薬の投与を継続し、症状は回復又は軽快した（表 2.7.4.2-24、表 2.7.4.2-25 参照)。

長期投与 (52 週) では死亡を含む重篤な有害事象が 12 名 (うち 1 名死亡 ; 2.5.5.5.2.1.2 項) に発現した。2 名以上に発現した重篤な有害事象は、乳頭様甲状腺癌（2 名）であった。いずれの重篤な有害事象も治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.4.2-26、表 2.7.4.2-27 参照)。

重篤な有害事象のうち治験薬の投与中止に至った事象は乳頭様甲状腺癌（2 名)、膵癌（1 名）であった。

2.5.5.5.2.3　中止に至った有害事象

2.5.5.5.2.3.1　単独療法

(1) 二重盲検比較試験併合（24 週）：014 試験、018 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はプラセボ群 7.7%（14/182 名)、500 mg bid 群 2.7%（2/75 名)、1000 mg bid 群 3.3%（6/180 名)、1500 mg bid 群 6.7%（5/75 名）であった。本剤群で治験薬の投与中止に至った有害事象のうち 2 名以上に発現した事象は、高血糖及び嘔吐で、高血糖は 500 mg bid 群 2 名及び 1000 mg bid 群 1 名に、嘔吐は 1000 mg bid 群 1 名及び 1500 mg bid 群 2 名に発現し、いずれも治験薬の投与中止後に回復又は消失した。高血糖の 1 名（500 mg bid 群）及び嘔吐の 3 名はいずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象で用量依存的に発現割合が高くなったものはなかった（表 2.7.4.2-28、表 2.7.4.2-29 参照)。

(2) 長期投与（52 週）：019 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 2.2%（3/134 名）であった。いずれも高血糖で治験薬の投与中止後に 1 名は回復又は消失したが、2 名は未回復であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.4.2-30、表 2.7.4.2-31 参照)。

2.5.5.5.2.3.2　併用療法

(1) 他の血糖降下薬との併用療法：長期投与（52 週）：019 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は併用療法群合計で 7.6%（44/580 名）であった。そのうち BIG 併用療法群で 10.9%（7/64 名）、GLP1-RA 併用療法群で 21.4%（15/70 名）と発現割合が高かったが、その他の併用療法群では 1.6～7.9%と大きな違いはなかった（表 2.7.4.2-30 参照）。

併用療法で治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、BIG 併用療法群では食欲減退、上腹部痛、下痢、悪心、血小板数減少、嘔吐が各 1 名に発現し、血小板数減少を除きいずれも治験薬の投与中止後に回復又は軽快した。AGI 併用療法群では胃炎が 1 名に発現し、治験薬の投与中止後に回復又は消失した。TZD 併用療法群では嘔吐、悪心が各 1 名に発現し、いずれも治験薬の投与中止後に回復又は消失した。DPP4-I 併用療法群では勃起不全、食欲減退、悪心、高血糖が各 1 名に発現し、高血糖を除き治験薬の投与中止後に回復又は消失した。GLP1-RA 併用療法群では上腹部痛、悪心、消化不良、食欲減退が各 1 名に発現し、いずれも治験薬の投与中止後に回復又は消失した（表 2.7.4.2-31 参照）。

併用療法群間で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合に大きな違いはなく、いずれの療法でも特定の有害事象の発現割合が高いといった傾向はなかった。

(2) インスリン製剤併用療法：二重盲検治療（16 週）及び長期投与（52 週）：020 試験

二重盲検治療期では治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 3.7%（4/107 名）、イメグリミン群で 0.9%（1/108 名）に発現した。イメグリミン群で発現した事象は悪心で、治験責任医師により治験薬との因果関係は否定されなかった。悪心は治験薬の投与中止後に回復又は消失した（表 2.7.4.2-32、表 2.7.4.2-33 参照）。

長期投与（52 週）では治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 3.8%（8/209 名）で、乳頭様甲状腺癌及び高血糖が各 2 名に、膵癌、子宮平滑筋腫、悪心、血中ブドウ糖異常が各 1 名に発現した。乳頭様甲状腺癌（2 名）、悪心、高血糖（2 名のうち 1 名）は治験薬投与中止後に回復又は軽快したが、残りの事象は未回復であった。悪心を除きいずれも、治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.4.2-34、表 2.7.4.2-35 参照）。

2.5.5.6　安全性上の注目事項

本剤の安全性を検討するうえで特に重要と思われる安全性上の事項として「低血糖」、「乳酸アシドーシス関連」、「心血管イベント」、「心血管関連事象」、「消化器症状」、「腎機能関連事象」、「肝機能関連事象」について、集計対象とする事象を規定し評価した（2.5.5.2.1(4)）。

2.5.5.6.1　低血糖

市販されている経口血糖降下薬では低血糖を引き起こす可能性があり低血糖を重要な特

定されたリスクとして設定していることから、本剤での低血糖のリスクを検討した。

2.5.5.6.1.1　単独療法

二重盲検比較試験併合（24 週：014 試験、018 試験）で低血糖として報告された事象の発現割合は、プラセボ群 1.1%（2/182 名、7 件）、500 mg bid 群 6.7%（5/75 名、5 件）、1000 mg bid 群 2.8%（5/180 名、9 件）、1500 mg bid 群 5.3%（4/75 名、7 件）で、プラセボ群と 1000 mg bid 群での発現割合は同程度であった。発現した低血糖はすべて軽度で、多くが「SMBG に基づき報告された無症候性低血糖」であった（表 2.7.4.2-40 参照）。

単独療法の長期投与（52 週：019 試験）での低血糖の発現割合は 3.7%（5/134 名、8 件）で、発現した低血糖はすべて軽度で、「SMBG に基づき報告された無症候性低血糖」であった（表 2.7.4.2-41 参照）。

2.5.5.6.1.2　併用療法

(1) 他の血糖降下薬との併用療法：長期投与（52 週）：019 試験

低血糖の発現割合は併用療法群合計で 8.8%（51/580 名、133 件）で、そのうち SU 併用療法群では 16.5%（21/127 名、64 件）、GLIN 併用療法群では 14.1%（9/64 名、42 件）と他の併用療法群に比べ発現割合が高かった。いずれの併用療法群でも発現した低血糖は軽度で、「裏付けされた症候性低血糖」は SU 併用療法群に 5 名、GLIN 併用療法群及び BIG 併用療法群で各 2 名、DPP4-I 併用療法群で 1 名に発現したが、それらを除いた大部分の低血糖は「SMBG に基づき報告された無症候性低血糖」であった（表 2.7.4.2-41 参照）。

(2) インスリン製剤併用療法：二重盲検治療（16 週）及び長期投与（52 週）：020 試験

二重盲検治療期では低血糖の発現割合はプラセボ群で 15.9%（17/107 名、25 件）、イメグリミン群で 21.3%（23/108 名、95 件）でプラセボ群に比べイメグリミン群で若干高かった。いずれの群も発現した低血糖は軽度又は中等度で、「SMBG に基づき報告された無症候性低血糖」が最も多かった（表 2.7.4.2-42 参照）。低血糖の発現件数はプラセボ群に比べイメグリミン群で多く、同じ被験者で複数回低血糖が報告されていた。このことはプラセボ導入期に発現した低血糖（Pre-Treatment AE）の発現件数でも同様の傾向がみられ、低血糖の発現件数はプラセボ群に比べイメグリミン群で多く、治験薬投与前からその発現件数に偏りがみられた（資料番号：5.3.5.1.03 Table 14.3.1.13.2 参照）。また、020 試験の二重盲検治療期では、併用したインスリン製剤の 1 日投与量を一定（ベースライン 1 日投与量の±10%未満）に維持することとしていたため、本剤併用により血糖値が低下してもインスリン製剤の投与量を変更できず、同じ被験者で繰り返し報告された可能性があると考える。

長期投与（52 週）では、低血糖は 35.9%（75/209 名、540 件）に発現した。発現した低血糖はすべて軽度で、「SMBG に基づき報告された無症候性低血糖」が最も多く、次いで「裏付けされた症候性低血糖」が多かった（表 2.7.4.2-43 参照）。非盲検治療期では、二重盲検治療期で規定されていたインスリン製剤の 1 日投与量の制限はなく、変更可としていたが、実

際には本試験期間中インスリンの投与量が変動していなかった（資料番号：5.3.5.1.03 Table 25、26、27 参照）。このことが非盲検治療期で低血糖の報告が減少しなかった理由の一つと推測する。

以上の結果から、本剤 1000 mg bid 単独療法群での低血糖の発現割合はプラセボ群と大きな違いはなく、長期投与によってもそのリスクは上昇しないことが示された。

併用療法群のうち、SU 剤及び GLIN 剤との併用では低血糖の発現割合が他の併用療法群と比べて高く、また発現件数も多かった。また、同じ被験者で繰り返し報告されていることから、SU 剤、GLIN 剤又はインスリン製剤など低血糖の発現リスクがある薬剤と併用する際には低血糖の発現に注意が必要で、必要に応じて併用する薬剤の投与量を調整すべきと考える。それ以外の血糖降下薬との併用では、低血糖の発現リスクは低いと考える。

2.5.5.6.2　乳酸アシドーシス関連

本剤投与による乳酸アシドーシス発現のリスクの評価として、MedDRA SMQ「乳酸アシドーシス（広域）」に該当する有害事象の発現及び臨床検査値の血中乳酸値を評価した（2.7.4.3.1.2.1 項参照）。

乳酸アシドーシス関連の有害事象は、019 試験の SU 併用療法群の 2 名及び 020 試験（非盲検治療期）の 1 名に血中乳酸増加がみられたが、014 試験、018 試験のいずれの群でも乳酸アシドーシス関連の有害事象は発現しなかった。019 試験で発現した 2 名及び 020 試験で発現した 1 名の血中乳酸増加はいずれも軽度であった。

血中乳酸値推移（ベースラインからの変化量及びシフトテーブル）及び顕著な異常値を示した被験者の割合を評価した（2.7.4.3.1.2.1.1 項参照）。

臨床検査値の血中乳酸値については、5 mmol/L を超える値を顕著な異常値と定義した。顕著な異常値を示した被験者は、イメグリミン単独療法の二重盲検比較試験（014 試験、018 試験）では、1000 mg bid 群に 1 名、1500 mg bid 群に 1 名で、プラセボ群、500 mg bid 群では認められなかった。イメグリミン単独療法の長期投与（019 試験）では血中乳酸値の顕著な異常値を示した被験者はおらず、併用療法群では SU 併用療法群と SGLT2-I 併用療法群にそれぞれ 1 名であった。このうち SU 併用療法群の 1 名での顕著な異常値は有害事象（血中乳酸増加）として報告された。

インスリン製剤との併用療法試験（020 試験）の二重盲検治療期ではイメグリミン群の 1 名に血中乳酸値の顕著な異常値を示す被験者がみられ、020 試験の長期投与（52 週）でも 1 名（二重盲検治療期と同一被験者）に血中乳酸値の顕著な異常値を示す被験者がみられた。

これら顕著な異常値を示した被験者 5 名のうち、4 名は治験開始時（ベースライン）の血中乳酸値が既に基準値上限より高く、その血中推移の状況から本剤投与による影響は低いと考えられた。残りの 1 名（SU 併用療法群）では、投与 24 週時から血中乳酸値が上昇し、投与期間終了後（52 週時）に 5 mmol/L を超え、この時点で有害事象（血中乳酸増加）として報告された。本事象は特に治療等なく回復した。

以上、国内で実施した 4 試験のいずれでも乳酸アシドーシス（PT）の発現はなかった。また、本剤投与による臨床上問題となる血中乳酸値の上昇はみられなかったことから、限られた症例数ではあるが、本剤単独療法、他の血糖降下薬との併用療法及びインスリン製剤との併用療法のいずれでも乳酸アシドーシスのリスクを示唆するエビデンスはなく、現時点では本剤投与により乳酸アシドーシスが発現する可能性は低いと考える。

2.5.5.6.3　心血管イベント関連

本剤投与による心血管系への影響を判断するため、心血管イベント関連の有害事象の発現割合を検討した。また、各試験での心電図パラメータ及び健康成人を対象とした QT/QTc 評価試験の結果も合わせて検討した。

心血管イベント関連の有害事象は、治験責任医師が心血管イベントとして報告したものに加え、心血管関連の事象を定義して集計した。

2.5.5.6.3.1　単独療法

二重盲検比較試験併合（24 週：014 試験、018 試験）では、心血管イベント関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群 3.8%（7/182 名）、500 mg bid 群 2.7%（2/75 名）、1000 mg bid 群 1.7%（3/180 名）、1500 mg bid 群 8.0%（6/75 名）であった。1500 mg bid 群での発現割合は、プラセボ群や 500 mg bid 群、1000 mg bid 群より高い傾向がみられたが、500 mg bid 群、1000 mg bid 群での発現割合はプラセボ群と差がなかった。1000 mg bid 群の徐脈（1 名）が重度／重篤な有害事象と報告された以外、すべて軽度の事象であった。重度の徐脈は治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。本剤群で 2 名以上に発現した事象は、動悸及び高血圧であった（表 2.7.4.2-44 参照）。

単独療法の長期投与（52 週：019 試験）では、心血管イベント関連の有害事象の発現割合は 3.0%（4/134 名）で、心房細動、心室性期外収縮、洞性頻脈、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、くも膜下出血が発現した。くも膜下出血を発現した被験者は歩行中に交通事故により受傷し、本事象は重度／重篤な有害事象と報告された。発現後 2 日目に被験者は死亡した（2.5.5.5.2.1.1 項参照）。本事象以外はすべて軽度であった（表 2.7.4.2-45 参照）。

2.5.5.6.3.2　併用療法

他の血糖降下薬との併用療法（52 週：019 試験）では、心血管イベント関連の有害事象の発現割合は併用療法群合計 7.9%（46/580 名）で、併用療法各群では 4.7～12.3%と心血管イベント関連の有害事象の発現割合に併用療法群間で大きな違いはなかった。併用治療群全体で 2 名以上に発現した有害事象は高血圧（20 名）、頸動脈硬化症（4 名）、心房細動（3 名）、不安定狭心症（2 名）、冠動脈狭窄（2 名）、動悸（2 名）、洞性徐脈（2 名）、意識消失（2 名）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（2 名）で、多くは高血圧であった。心血管イベント関連の有害事象のうち SU 併用療法群の不安定狭心症、急性心筋梗塞及び硬膜下血腫（各 1 名）、BIG 併用療法群の心筋梗塞（1 名）、GLP1-RA 併用療法群の冠動脈狭窄及び脳梗塞（1 名）、

冠動脈狭窄（1 名）、SGLT2-I 併用療法群の心不全及びラクナ梗塞（各 1 名）が重篤な有害事象として報告された。その他の事象の大部分が軽度であった（表 2.7.4.2-45、表 2.7.4.2-23 参照）。

インスリン製剤との併用療法試験（020 試験）の二重盲検治療期では、心血管イベント関連の有害事象の発現割合はプラセボ群 0.9%（1/107 名）、イメグリミン群 3.7%（4/108 名）であった（表 2.7.4.2-46 参照）。イメグリミン群で発現した事象は、高血圧、末梢動脈閉塞性疾患、四肢静脈血栓症、血中クレアチンホスホキナーゼ増加で 2 名以上に発現した事象はなく、発現した事象はいずれも軽度又は中等度で重度の事象はなかった。長期投与（52 週）での心血管イベント関連の有害事象の発現割合は、7.2%（15/209 名）であった（表 2.7.4.2-47）。2 名以上に発現した事象は高血圧（7 名）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（3 名）で、いずれも軽度の事象であった。非盲検治療期で発現した突然死は重篤な有害事象として報告された。（2.5.5.5.2.1.2 項参照）。

014 試験、018 試験、019 試験、020 試験の各試験での心電図パラメータごとの基準値を超える値を示した被験者の割合を評価した。その結果、本剤投与により異常所見が明らかに増える傾向はなく（2.7.4.4.3 項参照）、健康成人を対象とした海外 QT 間隔検討試験の結果でも本剤投与による QT/QTc 間隔への影響はみられなかった（2.7.4.4.3.4 項参照）。

以上より、単独療法の二重盲検比較試験での心血管イベント関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群、500 mg bid 群、1000 mg bid 群では差がなく、本剤長期投与によって発現割合が高くなる傾向はみられなかった。国内で実施した 4 試験で発現した心血管イベント関連の事象の大部分は軽度で、重篤な有害事象として報告された事象はすべて治験薬との因果関係は否定された。各試験での心電図所見やパラメータの評価でも本剤投与により異常所見が明らかに増える傾向はなく、健康成人を対象とした海外 QT 間隔検討試験からも QT/QTc 間隔への影響はみられなかったことから、本剤単独療法、他の血糖降下薬との併用療法及びインスリン製剤との併用療法のいずれでも心血管イベント発現のリスクは低いと考える。

2.5.5.6.4　消化器症状関連

本剤投与による消化器への影響を判断するため、消化器症状の有害事象の発現割合を検討した。

2.5.5.6.4.1　単独療法

二重盲検比較試験併合（24 週：014 試験、018 試験）では、消化器症状の有害事象の発現割合は、プラセボ群 11.0%（20/182 名）、500 mg bid 群 14.7%（11/75 名）、1000 mg bid 群 14.4%（26/180 名）、1500 mg bid 群 32.0%（24/75 名）であった。本剤群のいずれかの群で発現割合が 2%以上であった有害事象は下痢（プラセボ群、500 mg bid 群、1000 mg bid 群、1500 mg bid 群の順に 0.5%、4.0%、2.8%、8.0%、以下同順）、腹部不快感（0、1.3%、1.7%、9.3%）、

嘔吐（2.2%、0、0.6%、5.3%）、悪心（0.5%、1.3%、0.6%、6.7%）、上腹部痛（0.5%、2.7%、0.6%、0）であった。いずれの事象も 500 mg bid 群、1000 mg bid 群での発現割合はプラセボ群と同程度で、1500 mg bid 群では他の群に比べて高かったが、いずれの事象も軽度又は中等度であった（表 2.7.4.2-48 参照）。単独療法の長期投与（52 週：019 試験）での消化器症状の有害事象の発現割合は 22.4%（30/134 名）で発現割合が高かった有害事象は悪心の 6.7%であった（表 2.7.4.2-49 参照）。

2.5.5.6.4.2　併用療法

他の血糖降下薬との併用療法（52 週：019 試験）では、消化器症状の有害事象の発現割合は併用療法群合計で 22.8%（132/580 名）であった。BIG 併用療法群で 40.6%（26/64 名）であった以外は、いずれの併用療法群でも消化器症状の有害事象の発現割合に大きな違いはなかった（表 2.7.4.2-49 参照）。BIG 併用療法群で発現した有害事象のほとんどは軽度又は中等度であったが、重度の事象（悪心）が 1 名に発現した。重度の悪心を発現した被験者は治験薬の投与を中止した。

インスリン製剤との併用療法試験（020 試験）の二重盲検治療期では、消化器症状の有害事象の発現割合はプラセボ群、イメグリミン群の順に（以下同順）6.5%（7/107 名）、9.3%（10/108 名）であった。いずれかの群で 2 名以上にみられた事象は便秘（0.9%、2.8%）下痢（1.9%、1.9%）、悪心（1.9%、1.9%）で、いずれの事象の発現割合も投与群間での違いはなかった（表 2.7.4.2-50 参照）。イメグリミン群で中等度の悪心（1 名）が発現し、治験薬の投与を中止した（表 2.7.4.2-33 参照）。長期投与（52 週）では、消化器症状の有害事象の発現割合は 14.4%（30/209 名）で、2 名以上にみられた事象は便秘（2.9%）、胃食道逆流性疾患（2.4%）、悪心（2.4%）、腹部不快感（1.9%）、下痢（1.9%）、歯痛（1.4%）、上腹部痛（1.0%）、慢性胃炎（1.0%）、齲歯（1.0%）、胃炎（1.0%）、歯周病（1.0%）、嘔吐（1.0%）であった（表 2.7.4.2-51 参照）。非盲検治療期に新たな消化器症状の有害事象の発現により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

以上の結果から、本剤 1000 mg bid 単独療法群での消化器症状の有害事象の発現割合はプラセボ群と同程度で、長期投与によって発現割合が明らかに高くなる傾向はみられなかった。BIG 併用療法群では消化器症状の有害事象の発現割合が他の併用療法群に比べ高い傾向がみられた。BIG 併用療法群では重度の悪心が発現したものの大部分の事象は軽度又は中等度で、臨床的に大きな問題となる事象はみられなかったことから、本剤単独療法、他の血糖降下薬との併用療法及びインスリン製剤との併用療法のいずれでも消化器症状の発現リスクは低いと考える。

2.5.5.6.5　腎機能関連

本剤投与による腎機能への影響を評価するため、腎機能関連の有害事象の発現割合（2.7.4.2.1.6.2.6 項参照）及び臨床検査値の eGFR の推移（2.7.4.3.1.2.2 項参照）を評価した。

2.5.5.6.5.1　単独療法

二重盲検比較試験併合（24 週：014 試験、018 試験）では、腎機能関連の有害事象の発現割合はプラセボ群 1.1%（2/182 名）、500 mg bid 群 1.3%（1/75 名）、1000 mg bid 群 1.1%（2/180 名）、1500 mg bid 群 0%（0/75 名）と本剤群の発現割合はプラセボ群と同程度であった（表 2.7.4.2-52 参照）。いずれの事象も軽度又は中等度で重度の事象は発現しなかった。

単独療法の長期投与（52 週：019 試験）でも、腎機能関連の有害事象は 0.7%（1/134 名）と発現割合は低かった（表 2.7.4.2-53 参照）。

ベースライン時の腎機能区分（CKD）と LOCF Endpoint の CKD の推移（シフトテーブル）から、単独療法の二重盲検比較試験（014 試験、018 試験）では、組み入れられた被験者の約 7 割が CKD 2 で、その大部分の被験者は LOCF Endpoint でもベースラインと同じ CKD 2 であった。ベースライン時に CKD 2 の被験者で、LOCF Endpoit で悪化した（CKD 3a にシフトした）被験者はプラセボ群で 7.2%（12/167 名）、500 mg bid 群で 2.9%（2/70 名）、1000 mg bid 群で 5.4%（9/168 名）、1500 mg bid 群では 7.5%（5/67 名）で、いずれの本剤群もプラセボ群と大きな差はなかった。1000 mg bid 群でベースライン時に CKD 3a の被験者（28 名）で LOCF Endpoint で CKD が悪化した（CKD 3b にシフトした）被験者は 1.8%（3/168 名）いたが、CKD が改善した（CKD 2 にシフトした）被験者が 4.2%（7/168 名）いた（表 2.7.4.3-5 参照）。

単独療法の長期投与（52 週：019 試験）では、ベースライン時の CKD は約 7 割の被験者が CKD 2 であった。そのうち大部分の被験者は LOCF Endpoint でベースラインと同じ CKD 2 であった。LOCF Endpoint で CKD 2 から悪化した（CKD 3a にシフトした）被験者は、8.5%（11/130 名）であった。ベースライン時に CKD 3a の被験者（18 名）で LOCF Endpoint で CKD が改善した（CKD 2 にシフトした）被験者は 5.4%（7/130 名）で、悪化した（CKD 3b にシフトした）被験者はいなかった（表 2.7.4.3-6 参照）。

2.5.5.6.5.2　併用療法

他の血糖降下薬との併用療法（52 週：019 試験）での腎機能関連の有害事象の発現割合は、併用療法群合計では 3.4%（20/580 名）で、各併用療法群の発現割合も 1.6～5.7%と併用療法群間に大きな違いはなかった（表 2.7.4.2-53 参照）。

インスリン製剤併用療法（020 試験）の二重盲検治療（16 週）ではイメグリミン群に 0.9%（1/108 名）、非盲検治療期（52 週）では 1.0%（2/209 名）と、いずれも発現割合は低かった（表 2.7.4.2-54、表 2.7.4.2-55 参照）。

019 試験の併用療法群では、選択基準でスクリーニング時の eGFR を 60 mL/min/1.73 m^2 以上としていたため、組み入れ時の CKD はいずれも CKD 2 又は CKD 1 であったが、投与開始（ベースライン時）までに CKD 3a へとシフトした被験者がいた。ベースライン時の CKD は約 7 割の被験者が CKD 2 であった。そのうち多くの被験者は LOCF Endpoint でベースラインと同じ CKD 2 であった。ベースライン時に CKD 2 で LOCF Endpoint で悪化した（CKD

3a にシフトした）被験者は、TZD 併用療法群で 10.8%と高い傾向がみられたが、その他の併用療法群では 4.8～8.2%と併用療法群間で大きな違いはなかった（表 2.7.4.3-6 参照）。

インスリン製剤との併用療法試験（020 試験）に組み入れられた大部分の被験者は CKD 2 で、それらの被験者では LOCF Endpoint でベースラインと同じ CKD のままであった。CKD 2 から悪化した（CKD 3a にシフトした）被験者は、プラセボ群で 6.7%（7/104 名）、イメグリミン群で 6.5%（7/108 名）と同程度であった。長期投与（52 週）でもベースライン時に CKD 2 であった被験者の多くは LOCF Endpoint でもベースラインと同じ CKD であった（表 2.7.4.3-7、表 2.7.4.3-8 参照）。

以上より、本剤投与による腎機能関連の有害事象の発現割合は低く、本剤の長期投与や他剤との併用療法でも発現割合は変わらなかった。また、本剤の単独療法の二重盲検比較試験の eGFR に基づいた CKD の推移では、組み入れられた多くの被験者が CKD 2 で、その大部分の被験者の LOCF Endpoint の CKD はベースライン時の CKD のままであり、ベースライン時から悪化した被験者の割合はプラセボ群と大きな違いがなかった。他の血糖降下薬 1 剤との併用療法やインスリン製剤との併用療法でも組み入れられた多くの被験者が CKD 2 で、その大部分の被験者の LOCF Endpoint の CKD はベースライン時の CKD であったことから、本剤単独療法、他の血糖降下薬との併用療法及びインスリン製剤との併用療法のいずれでも腎機能に影響を及ぼすリスクは低いと考える。

2.5.5.6.6　肝機能関連

本剤投与による肝機能への影響を評価するため、肝機能関連の有害事象の発現割合、臨床検査値の肝機能パラメータ（ビリルビン、AST、ALT、アルカリホスファターゼ、γ-GTP）の推移及び顕著な異常値を評価した（2.7.4.2.1.6.2.7 項、2.7.4.3.1.1 項参照）。

2.5.5.6.6.1　単独療法

二重盲検比較試験併合（24 週：014 試験、018 試験）では、肝機能関連の有害事象の発現割合はプラセボ群 2.2%（4/182 名）、500 mg bid 群 1.3%（1/75 名）、1000 mg bid 群 1.1%（2/180 名）、1500 mg bid 群 4.0%（3/75 名）と、本剤群での発現割合はプラセボ群と同程度であった（表 2.7.4.2-56 参照）。

長期投与（52 週：019 試験）では肝機能関連の有害事象はみられなかった（表 2.7.4.2-57 参照）。

二重盲検比較及び本剤の長期投与で、臨床検査値の肝機能パラメータ類の推移で臨床的に問題となる変化はみられなかった（2.7.4.3.1.1 項参照）。

2.5.5.6.6.2　併用療法

他の血糖降下薬との併用療法（52 週：019 試験）では、肝機能関連の有害事象の併用療法群合計での発現割合は 2.4%（14/580 名）で、各併用療法群でも 0～4.8%と併用療法群間に

大きな違いはなかった（表 2.7.4.2-57 参照）。

インスリン製剤との併用療法試験（020 試験）の二重盲検治療期ではプラセボ群、イメグリミン群とも肝機能関連の有害事象は発現せず、長期投与（52 週）では肝機能関連の有害事象は 2.4%（5/209 名）に発現した。このうち重度の肝機能異常（1 名）が発現し、重篤な有害事象として報告された。併用療法での臨床検査値の肝機能パラメータ類の推移で臨床的に問題となる変化はみられなかった（2.7.4.3.1.1 項参照）。

以上の結果より、肝機能関連の有害事象の発現割合は単独療法及び他の血糖降下薬 1 剤との併用療法及びインスリン製剤との併用療法いずれでも低く、臨床検査値の肝機能パラメータ類の推移で臨床的に問題となる変化はみられなかったことから、本剤単独療法、他の血糖降下薬との併用療法及びインスリン製剤との併用療法のいずれでも肝機能障害発現のリスクは低いと考える。

2.5.5.7　臨床検査、バイタルサイン、体重

2.5.5.7.1　臨床検査値の評価

臨床検査項目ごとに設定した基準を超える値を顕著な異常値として、その値を示した被験者の割合及び臨床検査値の推移を評価した。本剤単独療法の二重盲検比較試験併合（24 週：014 試験、018 試験）では、試験期間を通していずれの群でも臨床検査値に臨床的に意義のある変動はなかった。顕著な異常値を示した被験者の割合では、好酸球割合（高値）、単球割合（高値）及び γ-GTP（高値）の顕著な異常値を示した被験者の割合がプラセボ群と比較して本剤投与群で高い傾向がみられたが、用量依存的に高くなることはなかった（2.7.4.3.1.1.1 項参照）。単独療法の長期投与（52 週：019 試験）では、試験期間を通して臨床検査値に臨床的に意義のある変動はなかった。2 名以上に顕著な異常値がみられた検査項目は、ヘマトクリット（低値）、γ-GTP（高値）、クレアチンキナーゼ（高値）、好酸球割合（高値）、ヘモグロビン（低値）、白血球数（低値）、リパーゼ（高値）、ビリルビン（高値）、赤血球数（低値）及びカリウム（高値）であった。単独療法の長期投与で発現割合が大幅に高くなる項目はなかった（2.7.4.3.1.1.2 項参照）。他の血糖降下薬との併用療法（52 週：019 試験）では、試験期間を通していずれの群でも臨床検査値に臨床的に意義のある変動はなかった。併用療法群合計で顕著な異常値を示した被験者の割合が 5%以上であった検査項目は、γ-GTP（高値）及びヘマトクリット（低値）であった。γ-GTP（高値）では DPP4-I 併用療法群、GLP1-RA 併用療法群、SGLT2-I 併用療法群で 7.1～11.1%、ヘマトクリット（低値）では BIG 併用療法群及び TZD 併用療法群で約 18%と高かったが、その他の併用療法群間では大きな違いはなかった（2.7.4.3.1.1.2 項参照）。インスリン製剤との併用療法試験（020 試験）の二重盲検治療期では、いずれの項目も顕著な異常値を示した被験者の割合に違いはなく（2.7.4.7 項付録 Table S-094 参照）、長期投与（52 週）でも発現割合が大幅に増加する項目はなかった（2.7.4.7 項付録 Table S-095 参照）。二重盲検治療及び長期投与いずれも試験期間を通して臨床検査値に臨床的に意義のある変動はなかった。

2.5.5.7.2　バイタルサイン（血圧、心拍数）、体重の評価

2.5.5.7.2.1　血圧、心拍数

収縮期血圧のベースライン時から LOCF Endpoint までの変化量（平均値±SD）は、単独療法の二重盲検比較試験併合（24 週：014 試験、018 試験）では、プラセボ群で 1.712±11.4514 mmHg、500 mg bid 群で 2.507±12.1959 mmHg、1000 mg bid 群で 2.554±12.6985 mmHg、1500 mg bid 群で−0.947±13.2644 mmHg でプラセボ群と本剤群とで大きな違いはなかった。単独療法の長期投与（52 週：019 試験）では、収縮期血圧のベースライン時から LOCF Endpoint までの変化量（平均値±SD）は、−0.018±10.9859 mmHg と長期投与により大きな変化はなかった。他の血糖降下薬との併用療法（52 週：019 試験）ではベースライン時から LOCF Endpoint までの平均変化量は各併用療法群で−1.552～1.750 mmHg の範囲であった。インスリン製剤との併用療法試験（020 試験）の二重盲検治療期では、収縮期血圧のベースライン時から LOCF Endpoint までの変化量（平均値±SD）はプラセボ群−0.327±10.1950 mmHg、イメグリミン群 2.735±11.3795 mmHg と大きな違いはなく、長期投与（52 週）でも 0.994±11.0358 mmHg と大きな変化はなかった。

単独療法の二重盲検比較試験併合（24 週：014 試験、018 試験）の拡張期血圧や心拍数のベースライン時からの変化量は、収縮期血圧と同じくプラセボ群と本剤群とで大きな違いはなかった。他の血糖降下薬との併用療法（52 週：019 試験）でも拡張期血圧や心拍数のベースライン時からの変化量は小さく、併用療法群間に大きな違いはなかった。インスリン製剤との併用療法試験（020 試験）の二重盲検治療期及び長期投与でも同様に、拡張期血圧や心拍数のベースライン時からの変化量は小さかった。

以上より、本剤単独療法、他の血糖降下薬との併用療法及びインスリン製剤との併用療法のいずれでもバイタルサイン（血圧、心拍数）のベースライン時からの変化量はいずれも臨床的に問題のない変動と考えられた（2.7.4.4.1 項参照）。

2.5.5.7.2.2　体重

体重のベースライン時から LOCF Endpoint までの変化量（平均値±SD）は、単独療法の二重盲検比較試験併合（24 週：014 試験、018 試験）では、プラセボ群で−0.47±1.678 kg、500 mg bid 群で 0.11±2.054 kg、1000 mg bid 群で−0.21±1.552 kg、1500 mg bid 群で−0.03±1.972 kg でプラセボ群と本剤群とで大きな違いはなかった。単独療法の長期投与（52 週：019 試験）では、体重のベースライン時から LOCF Endpoint までの変化量（平均値±SD）は−0.78±2.451 kg と長期投与による大きな変化はなかった。他の血糖降下薬 1 剤との併用療法ではベースライン時から LOCF Endpoint までの変化量はいずれの併用療法群でも±1 kg 以内であった。インスリン製剤との併用療法試験（020 試験）の二重盲検治療期では、体重のベースライン時から LOCF Endpoint までの変化量（平均値±SD）はプラセボ群−0.18±1.484 kg、イメグリミン群 0.48±1.472 kg と違いはなく、長期投与（52 週）でも 0.60±2.128 kg と大きな変化はなかった。

以上より、本剤単独療法、他の血糖降下薬との併用療法及びインスリン製剤との併用療法のいずれでも体重のベースラインからの変化量は臨床的に問題のない変動と考えられた（2.7.4.4.2 項参照）。

2.5.5.8　特殊な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.8.1　内因性要因

2.5.5.8.1.1　年齢、性別

年齢（65 歳未満、65 歳以上）、性別について、それぞれの集団での有害事象発現状況を検討した。その結果、女性の集団で有害事象の発現割合が高くなる傾向は見られるものの、本剤単独療法、他の血糖降下薬との併用療法及びインスリン製剤との併用療法のいずれの群でも有害事象の発現状況に大きな違いはみられず、年齢や性別のどの集団でも本剤投与による安全性の懸念は少ないと考える（2.7.4.5.1.1 項及び 2.7.4.5.1.2 項参照）。

2.5.5.8.1.2　腎機能

本剤の主要な排泄経路は腎で、腎機能の低下に応じて血漿中イメグリミン濃度の上昇が認められている（2.7.2.3.4.4 項参照）。このことから腎機能の程度をスクリーニング時の eGFR（mL/min/1.73 m^2）に基づき区分し、それぞれの集団での有害事象発現状況を検討した。

2.5.5.8.1.2.1　単独療法

二重盲検比較試験併合（014 試験、018 試験）では、選択基準をスクリーニング時の eGFR が 50 mL/min/1.73 m^2 以上、ランダム化前来院時の eGFR が 45 mL/min/1.73 m^2 以上の患者としていたことから、いずれの群でもベースライン時の eGFR が CKD 2 であった被験者が約 7 割と最も多かった。プラセボ群、本剤群のいずれの群でも有害事象の発現状況にベースライン時の CKD 別で大きな違いはなかった（表 2.7.4.5-9 参照）。

単独療法の長期投与（019 試験）では、選択基準でスクリーニング時の eGFR を 50 mL/min/1.73 m^2 以上としていたため、ベースライン時の eGFR が CKD 2 であった被験者が 67.9%と最も多く、CKD 3a の被験者はイメグリミン単独療法群では 19 名であった。単独療法群での有害事象の発現割合にベースライン時の CKD 別の集団で大きな違いはなかった（表 2.7.4.5-10 参照）。

2.5.5.8.1.2.2　併用療法

他の血糖降下薬との併用療法（019 試験）では、選択基準でスクリーニング時の eGFR を 60 mL/min/1.73 m^2 以上の患者としていたため、組み入れ時の CKD はいずれも CKD 2 又は CKD 1 であったが、投与開始（ベースライン時）までに CKD 3a となった被験者が複数名みられた。併用療法のいずれの群でも有害事象の発現状況にベースライン時の CKD 別の集団で大きな違いはなかった（表 2.7.4.5-10 参照）。

インスリン製剤との併用療法試験（020 試験）では、選択基準でスクリーニング時及びラ

ンダム化前来院時の eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 以上の患者としていたため、いずれの群でも CKD 1、2 の患者が組み入れられ、CKD 3a の被験者はいなかった。二重盲検治療期及び非盲検治療期いずれも有害事象の発現状況にベースライン時の CKD 別の集団で大きな違いはなかった（表 2.7.4.5-11、表 2.7.4.5-12 参照）。

以上より、本剤単独療法、他の血糖降下薬との併用療法及びインスリン製剤との併用療法のいずれでも、ベースライン時の腎機能別での有害事象の発現割合に大きな違いはみられなかった。

2.5.5.8.1.2.3　海外腎機能障害影響検討試験（1002 試験）

中等度又は重度の慢性腎臓病を伴う 2 型糖尿病患者を対象に本剤の安全性、忍容性及び薬物動態を評価した海外腎機能障害影響検討試験を実施した。本試験では糖尿病性腎障害を有し、スクリーニング期の腎機能の区分が CKD 3b 又は CKD 4 の患者を対象とした。被験者は、治験前から服用している血糖降下薬に加えて本剤 500 mg 又はプラセボを 1 日 2 回投与（以下 500 mg bid コホート）、本剤 1500 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与（以下 1500 mg qd コホート）、本剤 1000 mg 又はプラセボを 1 日 2 回投与（以下 1000 mg bid コホート）の 3 つのコホートのいずれかにランダム化され、治験薬を 28 日間投与された。

有害事象の発現割合は、プラセボ合計、500 mg bid 群、1500 mg qd 群、1000 mg bid 群の順に 54.5%（6/11 名）、23.1%（3/13 名）、58.3%（7/12 名）、61.5%（8/13 名）と本剤投与での有害事象の発現割合はプラセボ合計と大きな違いはなく、有害事象はいずれも軽度又は中等度であった。死亡した被験者はなく、重篤な有害事象は発現しなかった。1000 mg bid の 1 名（CKD 4）が治験薬投与開始 3 日目に悪心及び嘔吐（共に軽度）を発現し、治験を中止した。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に臨床的に意義のある変化はみられなかった。（2.7.4.5.1.3.4 項参照）。

2.5.5.8.1.2.4　国内腎機能障害患者 PK 試験（1102 試験）

本剤を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響を検討するため、腎機能障害患者及び腎機能正常者を対象に薬物動態を比較検討した国内腎機能障害患者 PK 試験では、eGFR が 90 mL/min/1.73 m^2 以上の被験者を腎機能正常者、CKD 2 の患者を軽度腎機能障害患者、CKD 3a 及び 3b を中等度腎機能障害患者、CKD 4 の患者を重度腎機能障害患者と定義し、各 6 名を組み入れた。腎機能正常者、軽度腎機能障害患者及び中等度腎機能障害患者には本剤 1000 mg を、重度腎機能障害患者には本剤 500 mg を単回投与した。腎機能正常者及び腎機能障害患者共に有害事象は発現せず、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に臨床的に意義のある変化はみられなかった（2.7.4.5.1.3.5 項参照）。

国内で実施した 4 試験の結果から、CKD 3a までの腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者が本剤 1000 mg を 1 日 2 回投与した際に、臨床上問題となる事象が発現するリスクは低く、特に注意喚起すべき事項はないと考える。

一方で、本剤は主に腎臓で排泄されるため腎機能障害のある患者では本剤の排泄が遅延し血漿中濃度が上がる恐れがあり、本剤使用の際には腎機能を定期的に測定することが望ましい。国内では CKD 3b、4 及び 5 の腎機能障害患者で長期の有効性及び安全性を検討した試験は実施していないことから、CKD 3b 以上の腎機能障害患者が本剤を使用する場合の用法・用量は、本剤を投与した際の血中動態及び母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーションから設定した。014 試験及び 018 試験に組み入れられた被験者の腎機能区分は 70%以上が CKD 2 であったことから、シミュレーションでは CKD 2 の日本人 2 型糖尿病患者に 1000 mg bid を投与したときの AUC を基準とし、それより腎機能が低下した被験者で用量調整の必要性を検討した。その結果、CKD 3b 及び 4 の日本人 2 型糖尿病患者には 500 mg bid、CKD 5 の患者には 500 mg qd にそれぞれ減量することが妥当と判断した（2.5.3.2.2.4 項参照）。なお、CKD 3b 及び 4 の腎機能障害患者に本剤を 28 日間投与した試験（1002 試験）では、安全性上問題となる事象は確認されていない。また、CKD 5 の日本人 2 型糖尿病患者には 500 mg qd とすることが妥当と判断したが、CKD 5 の腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施しておらず、一部の臨床試験に入った数名の被験者での使用実績しかないことから、CKD 5 の日本人 2 型糖尿病患者で本剤を使用する際には、患者の状態を確認しながら慎重に投与する必要があると考える。なお、透析患者を対象とした臨床試験は実施していない。

2.5.5.8.1.3　肝機能

国内 2 型糖尿病患者を対象とした 014 試験ではアルカリホスファターゼ、AST あるいは ALT が基準値上限の 3 倍以上の肝機能障害を有する患者を除外した。018 試験及び 020 試験ではスクリーニング時及びランダム化前の来院時に、019 試験ではスクリーニング時に基準値上限の 3 倍以上の AST、ALT あるいは 2 mg/dL 以上の総ビリルビンのいずれかの高値を伴う重度の肝疾患患者を除外した。そこで、ベースラインの肝機能パラメータの数値により基準を設け（表 2.7.4.5-13 参照）、その基準のうち 1 つ以上に該当する被験者を肝機能パラメータ区分異常あり（Yes）、いずれにも該当しない被験者を異常なし（No）と区分し、それぞれの集団での有害事象の発現状況を検討した。

2.5.5.8.1.3.1　単独療法

二重盲検比較試験併合（014 試験、018 試験）では、1500 mg bid 群の肝機能パラメータ異常ありでの有害事象の発現割合が肝機能パラメータ異常なしに比べ高い傾向がみられたが、それ以外の本剤群では肝機能パラメータ異常の有無別で大きな違いはなく、肝機能パラメータ区分の異常ありの集団に特有の事象はみられなかった（表 2.7.4.5-14 参照）。単独療法の長期投与（019 試験）でも、有害事象の発現割合に肝機能パラメータ区分の異常の有無別で大きな違いはなく、肝機能パラメータ区分異常ありの集団に特有の事象はみられなかった（表 2.7.4.5-15 参照）。

2.5.5.8.1.3.2　併用療法

他の血糖降下薬との併用療法（019 試験）では、TZD 併用療法群、DPP4-I 併用療法群、SGLT2-I 併用療法群で肝機能パラメータ異常ありの集団で有害事象の発現割合が高い傾向がみられたが、その他の併用療法群では肝機能パラメータ区分の異常の有無別で大きな違いはなく、肝機能パラメータ区分の異常ありの集団に特有の事象はみられなかった（表 2.7.4.5-15 参照）。

インスリン製剤との併用療法試験（020 試験）では、二重盲検治療期及び長期投与のいずれも有害事象の発現状況に肝機能パラメータ区分の異常の有無別で大きな違いはなく、肝機能パラメータ区分の異常ありの集団に特有の事象はみられなかった（表 2.7.4.5-16、表 2.7.4.5-17 参照）。

以上より、本剤単独療法、他の血糖降下薬との併用療法及びインスリン製剤との併用療法のいずれでも、ベースライン時の肝機能パラメータ区分の異常の有無での有害事象の発現割合や発現した有害事象の種類に大きな違いはみられなかった。

2.5.5.8.1.3.3　海外肝機能障害患者 PK 試験（024 試験）

本剤を単回投与したときの薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響を検討するため、中等度肝機能障害患者及び肝機能正常者を対象に薬物動態を比較検討した海外肝機能障害患者 PK 試験では、スクリーニング時の Child-Pugh（CP）スコアを使用し、CP 分類 B（スコアが 7～9 ポイント）の被験者を中等度肝機能障害患者として組み入れた。その結果、イメグリミンの C_{max} 及び AUC に臨床的に意義のある増加はみられなかった。有害事象は中等度肝機能障害患者で 7 名中 3 名に 4 件、肝機能正常者で 7 名中 1 名に 1 件発現した。いずれの事象も軽度で、2 名以上の被験者に発現した事象はなかった（2.7.2.3.4.5.1 項、2.7.4.5.1.4.4 項参照）。

国内で実施した 4 試験及び海外試験の結果から、中等度（CP 分類 B）までの肝機能障害を伴う 2 型糖尿病患者が本剤を使用した際に臨床上問題となる事象が発現するリスクは低く、特に注意喚起すべき事項はないと考える。なお、重度肝機能障害の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

2.5.5.8.1.4　その他の内因性要因

その他の内因性要因として、BMI（25 kg/m^2 未満、25 kg/m^2 以上、25 以上 30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上）、ベースライン時の HbA1c（8.0%未満、8.0%以上、8.0 以上 9.0%未満、9.0%以上）、罹病期間（5 年未満、5 年以上）、糖尿病合併症（あり、なし）、メタボリックシンドローム区分（該当、非該当）別について、それぞれの集団での有害事象の発現状況を検討した。本剤単独療法及び併用療法のいずれでも有害事象の発現状況に大きな違いはみられず、その他の内因性要因として規定したどの集団でも本剤投与による安全性の懸念は少ないと

考えられる（2.7.4.5.1.5 項参照）。

2.5.5.8.2　外因性要因

2.5.5.8.2.1　食事

健康被験者を対象に本剤を食後及び空腹時に単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。食後投与及び空腹時投与共に有害事象は発現せず、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に臨床的に意義のある変化はみられなかった（2.7.4.5.2.1.1 項参照）。

2.5.5.8.2.2　前治療

前治療歴区分（あり、なし）別について、単独療法の二重盲検試験併合（014 試験、018 試験）及びインスリン製剤との併用療法試験（020 試験）でそれぞれの集団での有害事象発現状況を検討した。その結果、本剤単独療法、インスリン製剤との併用療法のいずれでも前治療歴区分別の有害事象の発現状況に大きな違いはみられず、前治療歴区分のどの集団でも本剤投与による安全性の懸念は少ないと考える（2.7.4.5.2.2 項参照）。

2.5.5.8.2.3　薬物相互作用

本剤は経口投与後、一部は代謝を受けるが、大部分は未変化体のまま尿中に排泄される（2.6.4.5.1 項参照）。薬物相互作用試験で、メトホルミン、シタグリプチン及びシメチジンとの相互作用を検討した。その結果、シメチジンの併用で本剤の薬物動態は臨床的に意義のある影響を受けず、メトホルミン、シタグリプチンとの併用で本剤はそれぞれの薬剤の薬物動態に影響を与えなかった（2.7.2.2.2.4.2 項参照）。

メトホルミンと本剤との薬物相互作用試験（001 試験）では、有害事象の発現割合は、全体で 50.0%、メトホルミン単独投与で 31.3%、メトホルミンと本剤との併用投与で 46.7%であった。すべての有害事象は治験薬との因果関係ありと判断され、いずれも悪心、下痢及び嘔吐などの消化器系の事象であった。有害事象はいずれも軽度又は中等度で重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は発現しなかった。（2.7.4.5.3.1 項参照）。

シタグリプチンと本剤との薬物相互作用試験（003 試験）では、有害事象の発現割合は、全体で 87.5%、シタグリプチンの単独投与時で 56.3%、シタグリプチンと本剤との併用投与時で 68.8%であった。全体で治験薬との因果関係ありと判断された有害事象のうち 2 名以上に発現したのは、頭痛 56.3%、悪心、下痢及び頻尿 18.8%、食欲減退 12.5%であった。有害事象はいずれも軽度又は中等度で重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は発現しなかった（2.7.4.5.3.2 項参照）。

シメチジンと本剤との薬物相互作用試験（023 試験）では、有害事象の発現割合は、本剤の単独投与時に 12.5%、シメチジンと本剤との併用投与時に 12.5%であった。最も多くみられた有害事象は SOC 胃腸障害で、発現割合は本剤の単独投与時に 12.5%（上腹部痛並びに同一被験者で発現した腹痛及び悪心）、シメチジンと本剤の併用投与時に 6.3%（心窩部不快感）であった。有害事象はいずれも軽度又は中等度で、重篤な有害事象及び中止に至った有

害事象は発現しなかった（2.7.4.5.3.3 項参照）。

2.5.5.9　安全性に関するその他の情報

2.5.5.9.1　妊婦、授乳婦

妊婦を対象とした試験は実施していない。国内で 2 型糖尿病患者を対象に実施した 014 試験、018 試験、019 試験及び 020 試験では、対象被験者を妊娠可能な場合は避妊に同意する者とし、妊婦又は授乳中の女性を除外した。臨床試験中に妊娠した被験者はいなかった。ラットを用いた非臨床試験で、[^{14}C] 標識イメグリミンを妊娠ラットに投与した際に、胎児中への移行が認められたが、その濃度は母動物の血漿中放射濃度に比べて低かった（2.6.4.4.1.3 項参照）。ラットを用いた非臨床試験では 150 mg/kg/日以上で発育抑制が認められたものの、胚・胎児に致死作用及び催奇形性は見られなかった（2.6.6.6.2.1 項参照）。また、ウサギを用いた非臨床試験では 200 mg/kg/日で胚・胎児に致死作用及び発育抑制が認められたものの胎児に催奇形性はみられなかった（2.6.6.6.2.3 項参照）。これらの結果から、ヒト胎児への影響が懸念されることから、妊娠又は妊娠している可能性のある女性へ投与すべきでないと考える。

また、授乳婦に対して本剤を投与する試験は実施していないため、ヒト乳汁中にイメグリミンが分泌されるかどうかは不明である。しかし、授乳期ラットを用いた非臨床試験で、乳汁中放射能濃度は投与後 1 時間を除く 24 時間までの全時点で血漿中放射能濃度よりも高く、放射能 AUC の乳汁／血漿比は 2.06 であった（2.6.4.6.4 項参照）。このことから、授乳中の女性に投与する場合は必要に応じて授乳の中止を検討すべきと考える。

2.5.5.9.2　過量投与

国内で 2 型糖尿病患者を対象に実施した 014 試験、018 試験、019 試験及び 020 試験では、本剤 1 回投与量、又は 1 日投与量が 6000 mg を超える場合を過量投与と定義した。いずれの試験でも過量投与された被験者はいなかった。なお、日本人健康成人を対象とした単回及び反復投与試験（PXL008-011 試験）でイメグリミン 6000 mg（単回投与）までの忍容性が確認されている（2.7.6.4 項参照）。

2.5.5.9.3　離脱症状及び反跳減少

本剤の離脱症状や反跳現象を評価することを目的とした試験は実施しなかった。

2.5.5.9.4　薬物乱用

本剤の薬物乱用の可能性の検討を目的とした試験は実施しなかった。

2.5.5.9.5　自動車運転及び機械操作に対する影響または精神機能の障害

低血糖が発現した際の関連の症状として眠気、めまい、集中力低下、見当識低下、霧視、不安感等が発現する可能性があり[文献 2)]、これらの症状は自動車運転及び機械操作に影響す

ると考えられる。単独療法の二重盲検比較試験で、1000 mg bid 群での低血糖の発現割合はプラセボ群と大きな違いはなく、単独療法の長期投与によってもそのリスクは高くならなかった。一方、他の血糖降下薬との併用療法のうち、SU 及び GLIN との併用では低血糖の発現割合が他の併用療法群と比べて高く、また発現件数も多かった。また、インスリン製剤との併用試験でもプラセボ群に比べイメグリミン群で発現件数が多かった。単独療法及び併用療法で発現した低血糖は重度や重篤なものはなく、いずれも軽度又は中等度ではあったものの、低血糖の発現リスクのある薬剤、すなわち SU 剤、GLIN 剤及びインスリン製剤と本剤とを併用する際には低血糖の発現割合が高くなる可能性があるため、低血糖発現時に適切に対応するように注意喚起するとともに、自動車運転及び機械操作を行う場合、低血糖関連の事象に留意する必要があると考えられた。

2.5.5.9.6　市販後データ

2020 年 7 月時点で本剤の承認を取得している国又は地域はないため、市販後データは存在しない。

2.5.5.10 安全性の結論

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験（014 試験、018 試験、019 試験、020 試験）での安全性データを中心に導かれた本剤の安全性の結論は以下のとおりである。

- イメグリミン単独療法の二重盲検比較試験併合（014 試験及び 018 試験）で、イメグリミン 1000 mg bid 群での有害事象発現状況はプラセボ群と同程度で、発現割合の高い有害事象の種類もプラセボ群と大きな違いはみられなかった。また、イメグリミン単独療法の長期投与（019 試験）でも長期投与によって発現割合が大幅に高くなる有害事象や遅発性の有害事象はみられなかった。
- 他の血糖降下薬及びインスリン製剤との併用療法では、低血糖を除き併用療法群間での有害事象の発現割合に大きな違いはみられず、併用療法での長期投与により発現割合が大幅に高くなる有害事象や遅発性の有害事象はみられなかった。
- イメグリミンの単独療法では、長期投与でも低血糖を引き起こす可能性は低いものの、SU 剤や GLIN 剤との併用療法では、その他の併用療法群に比べて低血糖の発現割合が上昇した。その他の併用療法群間では低血糖の発現割合に大きな違いはなかった。インスリン製剤との併用療法では、低血糖の発現割合はプラセボ群に比べて若干高い傾向が見られ、発現件数はイメグリミン群で明らかに高かった。このことから、SU 剤、GLIN 剤及びインスリン製剤といった低血糖の発現リスクのある薬剤を本剤と併用する際には低血糖の発現割合が高くなる可能性があるため、併用する薬剤の減量を検討するなどの注意喚起が必要と考える。
- 乳酸アシドーシス関連では、国内で実施した 4 試験で乳酸アシドーシスの発現はなく、本剤投与による臨床上問題となる血中乳酸値の上昇はみられなかったことから、限られた症例数ではあるが、本剤投与による乳酸アシドーシスのリスクを示唆する

エビデンスはなく、現時点では本剤投与により乳酸アシドーシスが発現する可能性は低いと考える。

- 心血管イベント関連では、単独療法の二重盲検比較試験での心血管イベント関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群と 500 mg bid 群、1000 mg bid 群では差がなく、長期投与によって発現割合が高くなる傾向はみられなかった。国内で実施した 4 試験で発現した心血管イベント関連の事象の大部分は軽度で、重篤な有害事象として報告された事象は治験薬との因果関係が否定された。各試験での心電図所見やパラメータの評価でも本剤投与により異常所見が明らかに増える傾向はなく、健康成人を対象とした海外 QT 間隔検討試験からも QT/QTc 間隔への影響はみられず、本剤投与による心血管イベント関連の発現のリスクは低いと考える。
- 消化器症状関連では、単独療法二重盲検比較試験の 1000 mg bid 群での消化器症状の有害事象の発現割合はプラセボ群と大きな違いはなく、長期投与によって発現割合が明らかに高くなる傾向はみられなかった。併用療法の BIG 併用療法群では消化器症状関連有害事象の発現割合が他の併用療法群に比べ高い傾向がみられ、重度の悪心が発現したものの大部分の事象は軽度又は中等度で、臨床的に大きな問題となる事象はみられなかった。
- 内因性要因（年齢、性別、腎機能、肝機能、罹病期間、BMI など）及び外因性要因（食事、薬物相互作用）では、本剤単独療法、他の血糖降下薬及びインスリン製剤との併用療法での有害事象の発現状況に大きな違いはみられず、これらの内因性要因及び外因性要因は本剤の安全性に影響を与えないと考える。

参考文献

1) FDA. DRAFT Guidance for industry. Diabetes mellitus: Developing drugs and therapeutic biologics for treatment and prevention. Rockville (MD): FDA; 2008.【5.4.27】
2) 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.【5.4.28】

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

2 型糖尿病の主な成因は、膵 β 細胞からのインスリン分泌低下と、肝臓、筋肉や脂肪組織などでのインスリン抵抗性亢進である[文献 1)]。2 型糖尿病では慢性的な高血糖によって慢性合併症（大血管症、細小血管症）が引き起こされる。慢性合併症は 2 型糖尿病患者の機能予後や生命予後の決定因子となることから、健康な人と同じ寿命を達成するために血糖値などの危険因子の適切かつ継続的な管理が重要である[文献 2)]（2.5.1.1.1 項参照）。

2.5.6.1.2　現行の治療

2 型糖尿病の治療は、十分な食事・運動療法を 2、3 ヵ月続けても治療目標値を達成できない場合に、血糖降下薬単剤による薬物治療を食事・運動療法に加えて開始するのが基本である[文献 3)]。単独療法で治療を開始し、治療目標値に到達しない場合は、薬剤の増量、より効果の強い血糖降下薬への変更又は作用機序の異なる血糖降下薬との併用が必要となる[文献 4)]。血糖降下薬としては、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）、SGLT2 阻害薬（SGLT2-I）、インスリン製剤、配合薬などがあり、作用機序の異なる薬剤が複数存在する[文献 5)]（2.5.1.2 項参照）。

一般的に日本人 2 型糖尿病患者の特徴として、インスリン抵抗性亢進よりもインスリン分泌低下の寄与が大きいとされている[文献 6)]。したがって、日本ではインスリン分泌促進作用を持つ DPP4-I が 2 型糖尿病薬物治療の主流である[文献 7)]。一方で、近年、糖尿病データマネジメント研究会は、日本での肥満人口の増加に伴い、インスリン抵抗性亢進が 2 型糖尿病の成因として重要であるとの医師の認識が強まっていると言及している[文献 8)]。最近では、糖尿病診断初期の患者にインスリン分泌低下及びインスリン抵抗性亢進の二つの側面に対して薬物治療をすることで、糖尿病予後が改善するという報告もある[文献 9)]。しかし、現状ではインスリン分泌低下及びインスリン抵抗性亢進の両方に作用する薬剤はなく、薬物治療開始時にはインスリン分泌低下又はインスリン抵抗性亢進のどちらかに対する治療しか実施できない。したがって、一有効成分でインスリン分泌促進及びインスリン抵抗性改善の二つの効果を持つ血糖降下薬は、2 型糖尿病患者の初期薬物治療に新たな選択肢を与え、糖尿病予後の改善に貢献できると考えられる。また、高齢の 2 型糖尿病患者や腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者といった特定の背景を有する患者集団では、低血糖等の副作用発現リスクが高くなることから、血糖降下薬の使用に注意や制限が必要な場合がある。そのため、こういった特定の背景を持つ患者では血糖コントロールが十分に行われていない可能性があり[文献 4) 10)]、高齢者や腎機能障害など特定の背景を有する患者層に、単独療法と既存の血糖降下薬との併用療法の両方で、有効かつ安全に使用できる新規薬剤が求められている（2.5.1.3 項参照）。

2.5.6.2　ベネフィット

2.5.6.2.1　単独療法で血糖低下作用を示し、長期にわたり血糖低下作用が持続する

食事・運動療法で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に有効性を評価した国内単独療法 P3 試験（PXL008-018 試験、以下 018 試験）及び国内単独及び併用療法長期試験（PXL008-019 試験、以下 019 試験）で、イメグリミン（以下本剤）は単独療法で血糖低下作用を示し、持続的な血糖低下作用も認められた。

018 試験で、本剤 1000 mg を 1 日 2 回 24 週間単独投与したときのベースラインからの HbA1c 変化量のプラセボとの差［最小二乗平均値（95% CI）］は−0.87%（−1.041～−0.691%）であり、プラセボと比較して有意な HbA1c の低下が認められた（$p < 0.0001$）。本剤単独投与 24 週時のベースラインからの HbA1c 変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は−0.72 ± 0.070%であった。本剤投与後、HbA1c の低下は投与 4 週時の早期からみられ、投与終了となる 24 週時まで継続した効果がみられた（2.5.4.3.1.1 項参照）。また、投与 24 週時に HbA1c 目標値（7%未満）[文献 3)]を達成した患者の割合は、プラセボ群の 7.5%と比較して、本剤投与群では 37.7%と有意に高かった（$p < 0.0001$）（2.5.4.3.2.1 項参照）。

019 試験で、本剤 1000 mg を 1 日 2 回 52 週間単独投与したときのベースラインからの HbA1c 変化量（平均値 ± 標準偏差）は−0.46 ± 0.758%であった。本剤投与後、HbA1c の低下は投与 4 週時の早期からみられ、投与終了となる 52 週時まで長期間にわたり血糖降下作用が維持された（2.5.4.3.1.1 項参照）。また、投与 52 週時に HbA1c 目標値（7%未満）を達成した患者の割合は 39.6%であり、HbA1c 目標値を達成した患者の割合からも、本剤単独長期投与の血糖低下作用が示された（2.5.4.3.2.1 項参照）。

以上のとおり、本剤単独療法により長期にわたり血糖低下作用が持続したことから、本剤単独療法は食事・運動療法で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者に対する新たな治療選択肢になると考えられた。

2.5.6.2.2　インスリン製剤を含むすべての既存血糖降下薬との併用療法で血糖低下作用を示し、長期にわたり血糖低下作用が持続する

国内で食事・運動療法に加え、インスリン製剤以外の既存の血糖降下薬単独療法で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした 019 試験、インスリン療法で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした国内インスリン併用 P3 試験（PXL008-020 試験、以下 020 試験）で、本剤は併用療法としても持続的な血糖低下作用を示した。

019 試験で、既存の血糖降下薬いずれか 1 剤と本剤（1000 mg bid）の併用投与による 52 週時のベースラインからの HbA1c 平均変化量は、DPP4-I 併用療法群−0.91%、TZD 併用療法群−0.87%、AGI 併用療法群−0.85%、GLIN 併用療法群−0.70%、BIG 併用療法群−0.66%、SGLT2-I 併用療法群−0.58%、SU 併用療法群−0.55%及び GLP1-RA 併用療法群−0.14%であり、既存血糖降下薬の単独療法に本剤を追加することで血糖低下作用が認められた。本剤追加後、HbA1c の低下はいずれの既存血糖降下薬でも併用 4 週時の早期からみられ、併用投与終了となる 52 週時まで長期間にわたり持続した（2.5.4.3.1.2 項参照）。

020 試験で、インスリン製剤と本剤（1000 mg bid）の併用投与による 16 週時のベースラインからの HbA1c 変化量のインスリン製剤単独投与との差［最小二乗平均値（95% CI）］は−0.60%（−0.802～−0.404%）であり、インスリン製剤単独投与と比較して有意な HbA1c の低下が認められた（$p < 0.0001$）。二重盲検期後の非盲検下での継続長期投与期間を含めたインスリン製剤と本剤併用投与で、併用投与 52 週時のベースラインからの HbA1c 変化量（平均値 ± 標準偏差）は−0.66 ± 0.914%であった。本剤追加後、HbA1c の低下はインスリン製剤との併用 4 週の早期からみられ、併用投与終了となる 52 週時まで長期間にわたり持続した（2.5.4.3.1.2 (2)項参照）。

以上のとおり、インスリン製剤を含むすべての既存血糖降下薬の単独療法に本剤を追加することで血糖低下作用を示し、長期にわたり血糖低下作用が持続したことから、既存血糖降下薬と本剤の併用療法は、食事・運動療法に加えて既存の血糖降下薬による薬物療法を行っても血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者に対する新たな治療選択肢になると考えられた。

2.5.6.2.3　既存血糖降下薬との併用療法で薬物相互作用を生じる可能性が低い

本剤は吸収された後ほとんど代謝されずに尿中に排泄されることから、代謝酵素阻害薬との併用による本剤の薬物動態に対する影響はほとんどないと考えられた。本剤は、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質であるため、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の典型的阻害薬であるシメチジンを用いた DDI 試験を実施した。その結果、シメチジン併用によるイメグリミン曝露量の増加は臨床的に意義のある程度ではないと考えられた（2.5.3.2.3.2.1 項参照）。また、019 試験の被験者に対して母集団薬物動態モデルを用いて本剤の AUC を推定した結果、主要な血糖降下薬について本剤の用量調節を必要とするような影響は認められなかった（2.5.3.2.3.2.1 項参照）。ヒト肝細胞及びヒト肝ミクロソームを用いた検討から、本剤の CYP 誘導又は阻害によって他の薬剤の薬物動態が影響を受ける可能性は低いと考えられた。一方、本剤は MATE1 に対して阻害作用を示すため、MATE1 の典型基質であるメトホルミンを用いた DDI 試験を実施した。また、本剤と同様に主に未変化体として尿中に排泄されるシタグリプチンについても DDI 試験を実施した。これらの DDI 試験の結果、本剤はメトホルミンの全身曝露量に影響を与えず、シタグリプチンの薬物動態にも臨床的に意義のある影響を与えなかった（2.5.3.2.3.2.2 項参照）。

以上のとおり、本剤は既存の血糖降下薬と薬物動態学的相互作用を生じる可能性は低いと考えられた。

2.5.6.2.4　幅広い 2 型糖尿病患者で血糖コントロールが可能である

国内 P2b 試験（PXL008-014、以下 014 試験）及び国内 P3 試験（018 試験、019 試験及び 020 試験）成績から、様々な成因や患者背景の 2 型糖尿病患者に対して単独療法、併用療法の両方で本剤投与（1000 mg bid）の有効性が確認された。

2.5.6.2.4.1　腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者の血糖コントロールが可能である

2.5.6.2.4.1.1　単独療法及び既存血糖降下薬との併用療法で CKD 3a までの腎機能障害を伴う患者の血糖コントロールが可能である

014 試験と 018 試験を併合した単独療法で、腎機能の区分（CKD 1、CKD 2、CKD 3a）別に部分集団解析を行った。その結果、本剤単独投与（1000 mg bid）により CKD1、CKD 2 及び CKD 3a いずれの部分集団でも HbA1c が低下し、投与 24 週時のベースラインからの HbA1c 変化量のプラセボとの差［最小二乗平均値（95%CI）］は、それぞれ−0.70%（−1.051～−0.343%）、−0.96%（−1.152～−0.773%）及び−0.66%（−1.002～−0.315%）で、プラセボと比較して有意な HbA1c の低下が認められた（それぞれ $p = 0.0004$、$p < 0.0001$、$p = 0.0004$）（2.5.4.4.2.1 項参照）。019 試験の本剤単独療法についても腎機能の区分別に部分集団解析を行ったところ、本剤単独投与（1000 mg bid）により CKD 1、CKD 2 及び CKD 3a のいずれの部分集団でも HbA1c が低下し、投与 52 週時のベースラインからの HbA1c 平均変化量は、それぞれ−0.44%、−0.44%及び−0.62%であった。腎機能の区分に関わらず、本剤単独投与（1000 mg bid）により投与 52 週時まで長期にわたり血糖低下作用が持続した（2.5.4.4.2.1 項参照）。また、019 試験及び 020 試験で本剤（1000 mg bid）と既存血糖降下薬の併用療法について腎機能の区分別に部分集団解析を行ったところ、いずれの腎機能の区分の集団でも HbA1c 値が改善した（2.5.4.4.2.2 項参照）。

以上のとおり、本剤の単独療法及び既存血糖降下薬との併用療法は、CKD 1、CKD 2 及び CKD 3a の腎機能障害の程度に関わらず、2 型糖尿病患者の血糖コントロールが可能な治療選択肢になると考えられた。

2.5.6.2.4.1.2　用量調節することで CKD 3b 以上の腎機能障害を伴う患者の血糖コントロールが可能である

国内腎機能障害患者 PK 試験及び母集団薬物動態解析で本剤の曝露に腎機能の影響が認められた。本剤の単独療法及び既存血糖降下薬との併用療法について、腎機能の区分別（CKD 1、CKD 2 及び CKD 3a）に有効性を検討した結果、腎機能障害の程度に関わらず、2 型糖尿病患者に対して本剤（1000 mg bid）は同様の有効性を示した。一方、これらの検討には CKD 3b 以上の患者は含まれておらず、70%以上が CKD 2 の糖尿病患者であったことから、CKD 2 の日本人 2 型糖尿病患者に 1000 mg bid を投与したときの AUC を基準として CKD 3 より重度の日本人 2 型糖尿病患者への用量調節の必要性について薬物動態の観点から検討した（2.5.3.2.2.4 項参照）。

国内腎機能障害患者 PK 試験及び母集団薬物動態解析の結果に基づき検討した結果、CKD 3a の日本人 2 型糖尿病患者では用量調節の必要はなく、CKD 3b 及び CKD 4 の日本人 2 型糖尿病患者では 500 mg bid に、CKD 5 の日本人 2 型糖尿病患者では 500 mg qd に減量することが妥当と考えた（2.5.3.2.2.4 項参照）。母集団薬物動態モデルを用いた検討にて、Reference 群（014 試験と 018 試験を併せた患者集団からランダムに 1000 名を抽出、平均 eGFR：74.3 mL/min/1.73 m^2）に 1000 mg bid を投与したときの AUC に対する CKD 3b、

CKD 4 及び CKD 5 の日本人 2 型糖尿病患者に減量した用量（CKD 3b 及び CKD 4：500 mg bid、CKD 5：500 mg qd）を投与したときの AUC の比は、それぞれ 0.95、1.2、0.93 と推定された。すなわち、CKD 3b、CKD 4 及び CKD 5 の日本人 2 型糖尿病患者に減量した用量を投与したときの AUC は有効性が確認された患者集団と同程度であったことから、CKD 3b、CKD 4 及び CKD 5 の日本人 2 型糖尿病患者に減量した用量を投与した場合でも有効性が期待できる。なお、PKPD 解析でも CKD 3b 及び CKD 4 の日本人 2 型糖尿病患者での 500 mg bid への減量は妥当と推察されている（2.5.3.2.2.4 項参照）。また、海外で CKD 3b 及び CKD 4 の 2 型糖尿病患者を対象に実施した海外腎機能障害影響検討試験では、本剤を 28 日間 500 mg bid、1000 mg bid 又は 1500 mg qd 投与したときに、すべての用量で FPG、糖化アルブミン及び HbA1c 値の減少傾向が認められている（2.5.4.6 項参照）。

以上の結果から、本剤は用量調節することで CKD3b 以上の腎機能障害を伴う日本人 2 型糖尿病患者でも血糖コントロールが可能と考える。また、本剤は既存の血糖降下薬と薬物相互作用を生じる可能性は低いと考えられることから（2.5.6.2.3 項）、併用する血糖降下薬によって用量調節する必要はないと考える。なお、透析患者を対象とした臨床試験は実施していない。

2.5.6.2.4.2　高齢の 2 型糖尿病患者の血糖コントロールが可能である

014 試験と 018 試験を併合した単独療法について年齢別（65 歳未満、65 歳以上）に部分集団解析を行った。その結果、65 歳以上でも本剤単独投与（1000 mg bid）により HbA1c が低下し、投与 24 週時のベースラインからの HbA1c 変化量のプラセボとの差［最小二乗平均値（95%CI）］は−0.87%（−1.050〜−0.695%）で、プラセボと比較して有意な HbA1c の低下が認められた（$p < 0.0001$）（2.5.4.4.1.1 項参照）。019 試験の本剤単独療法についても年齢別に部分集団解析を行ったところ、65 歳以上でも本剤単独投与（1000 mg bid）により HbA1c が低下し、投与 52 週時のベースラインからの HbA1c 変化量（平均値）は−0.63%であった（2.5.4.4.1.1 項参照）。また、019 試験及び 020 試験で本剤と既存血糖降下薬の併用投与（1000 mg bid）について年齢別に部分集団解析を行ったところ、すべての併用療法群の 65 歳以上で HbA1c 値が改善した（2.5.4.4.1.2 項参照）。

本剤の単独療法及び既存血糖降下薬との併用療法について、年齢別に有効性を検討した結果、65 歳以上の高齢 2 型糖尿病患者に対して本剤投与（1000 mg bid）で血糖コントロールが可能であることが示された。また、母集団薬物動態解析においても、本剤を 1000 mg bid 投与したときの曝露をシミュレーションした結果、高齢者での用量調節は必要ないと考えられた（2.5.3.2.2.3 項参照）。

以上のとおり、本剤の単独療法及び既存血糖降下薬との併用療法は、高齢の 2 型糖尿病患者に対しても用量調節することなく血糖コントロールが可能な治療選択肢になると考えられた。また、高齢者では 2 型糖尿病以外の基礎疾患や合併症に対する治療薬を併用する可能性が高いが、本剤は他の薬剤と薬物動態学的相互作用を生じる可能性は低いと考えられることから（2.5.3.2.3.2 項参照）、他の疾病に対する併用薬によって用量調節する必要もないと

考える。

2.5.6.2.5　世界初のインスリン分泌低下、インスリン抵抗性の両方を改善する薬剤である

本剤は、インスリン産生・分泌を担う膵β細胞と、肝臓や筋肉などインスリン抵抗性を示す標的臓器や組織の両方に作用し、2 型糖尿病の主な成因であるインスリン分泌低下、インスリン抵抗性の両方を改善する世界初の血糖降下薬である。したがって、本剤は 2 型糖尿病患者に対して、患者個別の成因にかかわらず、血糖降下作用を示すことが期待できる。また、単独療法だけでなく既存血糖降下薬との併用療法でも、併用する血糖降下薬の作用機序に関わらず血糖低下作用に対する併用効果を示すことが期待できる。

2 型糖尿病患者を対象に本剤を 1500 mg bid で 7 日間投与したときのインスリン分泌に対する影響を高グルコースクランプ法により評価した海外グルコースクランプ試験（PXL008-006 試験）で、グルコース注射後のインスリンの濃度曲線下面積（AUC）及び濃度上昇曲線下面積（iAUC）は本剤投与（1500 mg bid）でプラセボより高値を示した。インスリン分泌能の指標であるグルコース注射後 45 分間のインスリン $AUC_{0\text{-}45\ min}$、第 1 相分泌のインスリン $AUC_{0\text{-}10\ min}$ は、プラセボと比較して有意に高値を示し、第 2 相分泌でのインスリンの $AUC_{10\text{-}45\ min}$ も、有意差はみられなかったが（$p = 0.057$）プラセボより高値を示した（2.5.4.5.1 項参照）。また、2 型糖尿病患者を対象に本剤を 1500 mg bid で 18 週間投与したときの耐糖能に対する影響を OGTT により評価した海外 OGTT 試験（PXL008-009 試験、以下 009 試験）でも、投与 18 週時の OGTT のグルコース $AUC_{0\text{-}180\ min}$ のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群と比較して 1500 mg bid 群で有意に低下し（$p = 0.001$）、インスリン分泌能の指標であるインスリン分泌指数（insulinogenic index）もプラセボと比較して有意に改善した（$p = 0.025$）（2.5.4.5.2 項参照）。なお、事後解析でグルコース濃度に対するインスリン濃度から推定した用量反応モデルを用いてグルコース感受性（用量反応曲線の傾き）を算出した結果、本剤投与 18 週時のグルコース感受性がプラセボと比較して有意に増加したことから、本剤のインスリン分泌促進作用は、グルコース濃度依存的であることが示唆された（2.5.4.5.2 項参照）。また、本剤のグルコース濃度依存的なインスリン分泌促進作用は、STZ 誘発糖尿病モデルラット及び GK ラットでの OGTT、HF 食負荷ラットでの腹腔内グルコース負荷試験、雌性 Wistar ラット及び N0-STZ 誘発糖尿病モデルラットでのグルコースクランプ試験の結果からも確認されている（2.4.2.1.2 項参照）。

2 型糖尿病患者を対象に本剤を 1500 mg bid で 18 週間投与したときの耐糖能に対する影響を OGTT により評価した 009 試験で、インスリン抵抗性の指標である Stumvoll index が本剤投与（1500 mg bid）でプラセボと比較して有意に改善した（P=0.001）（2.5.4.5.2 項参照）。なお、本剤のインスリン抵抗性改善作用は、STZ 誘発糖尿病モデルラットでの euglycemic hyperinsulinemic clamp 試験、HFHS 食負荷マウスでのインスリン負荷試験及び肝臓/筋肉の組織内 PKB のリン酸化測定、Wistar ラット由来初代培養肝細胞での肝糖新生試験、STZ 誘発糖尿病モデルラットを用いた筋肉での糖取り込み試験、H-2Kb 筋肉細胞株での糖取り込み試験の結果からも確認されている（2.4.2.1.3 項参照）。

インスリン分泌能が低下した患者では、薬物治療による血糖低下の作用機序としてインスリン抵抗性改善作用よりもインスリン分泌促進作用の寄与が大きいと推察される。よって、インスリン分泌能が低下している患者での本剤の血糖低下作用から本剤のインスリン分泌促進作用について検討した。014 試験と 018 試験の併合解析及び 019 試験の単独療法で膵β細胞機能評価指標である HOMA-β が 30%未満の患者（インスリン分泌能低下と判定される患者）の部分集団解析を行った。また、インスリン抵抗性の指標である HOMA-IR 及び QUICKI を組み合わせ、ベースライン時の HOMA-β が 30.0%未満で HOMA-IR が 2.5 未満又は QUICKI が 0.33 以上の患者（インスリン分泌低下の寄与が大きい患者）についても部分集団解析を行った。その結果、インスリン分泌能低下と判定される患者、インスリン分泌低下の寄与が大きい患者のいずれの部分集団においても、本剤単独投与（1000 mg bid）24 週時及び 52 週時の HbA1c にベースラインからの改善がみられ、本剤単独投与（1000 mg bid）24 週時の HbA1c はプラセボ群と比較して有意に低下した（いずれも $p < 0.0001$）（2.5.4.4.5.1 項及び 2.5.4.4.7.1 項参照）。本剤単独療法でインスリン分泌能が低下している患者に血糖低下作用が認められたことから、本剤にインスリン分泌促進作用があることが示唆された。

インスリン抵抗性が亢進した患者では、薬物治療による血糖低下の作用機序としてインスリン分泌促進作用よりもインスリン抵抗性改善作用の寄与が大きいと推察される。よって、インスリン抵抗性が亢進している患者での本剤の血糖低下作用から本剤のインスリン抵抗性改善作用について検討した。014 試験と 018 試験の併合解析及び 019 試験の単独療法でインスリン抵抗性の指標である HOMA-IR 及び QUICKI を用いて HOMA-IR が 2.5 以上 4.0 未満の患者［インスリン抵抗性がある患者（HOMA-IR：2.5 以上 4.0 未満）］、HOMA-IR が 4.0 以上の患者［インスリン抵抗性がある患者（HOMA-IR：4.0 以上）］及び QUICKI が 0.33 未満の患者［インスリン抵抗性がある患者（QUICKI）］の部分集団解析を行った。また、インスリン分泌能の評価指標である HOMA-β を組み合わせ、ベースライン時の HOMA-β が 30.0%以上で HOMA-IR が 2.5 以上又は QUICKI が 0.33 未満の患者（インスリン抵抗性亢進の寄与が大きい患者 ）及びインスリン抵抗性の成因である肥満（BMI が 25 kg/m^2 以上）[文献 11)12)]を有する患者の部分集団解析を行った。その結果、インスリン抵抗性がある患者（HOMA-IR 及び QUICKI）、インスリン抵抗性亢進の寄与が大きい患者及び肥満（BMI が 25 kg/m^2 以上）を有する患者のいずれの部分集団においても、本剤単独投与（1000 mg bid）24 週時及び 52 週時の HbA1c にベースラインからの改善がみられ、本剤単独投与（1000 mg bid）24 週時の HbA1c はプラセボ群と比較して有意に低下した（いずれも $p < 0.0001$ 又は $p = 0.0001$）（2.5.4.4.4.1 項、2.5.4.4.6.1 項及び 2.5.4.4.7.1 項参照）。本剤単独療法でインスリン抵抗性が亢進している患者に血糖低下作用が認められたことから、本剤にインスリン抵抗性改善作用があることが示唆された。

以上のとおり、本剤はグルコース濃度依存的なインスリン分泌促進作用と、インスリン抵抗性改善作用の両方を有することが示唆された。また、019 試験の既存血糖降下薬と本剤併用投与（1000 mg bid）で、インスリン分泌促進、インスリン抵抗性改善いずれの作用機序の血糖降下薬との併用においても血糖低下作用が認められたことからも、本剤にインスリン

分泌低下、インスリン抵抗性の両方を改善する作用があることが示唆された。本剤はインスリン分泌促進作用と、インスリン抵抗性改善作用の両方を有する世界初の新規作用機序により、患者個別の成因に関わらず血糖低下作用を示すことが期待できると考えた。

2.5.6.3　リスク

2.5.6.3.1　低血糖

014 試験と 018 試験を併合した単独療法で 24 週投与での低血糖の有害事象発現割合はプラセボの 1.1%（2/182 名、7 件）に対し、本剤（1000 mg bid）では 2.8%（5/180 名、9 件）と同程度であった。また、019 試験では、本剤単独 52 週投与（1000 mg bid）で低血糖の発現割合は 3.7%（5/134 名、8 件）であった（2.5.5.6.1.1 項参照）。一方、インスリン製剤以外の既存の血糖降下薬との本剤併用 52 週投与（1000 mg bid）で併用療法群合計での低血糖の発現割合は 8.8%（51/580 名、133 件）であった。そのうち SU 併用療法群では 16.5%（21/127 名、64 件）、GLIN 併用療法群では 14.1%（9/64 名、42 件）と他の併用療法群と比べ発現割合が高くなる傾向がみられたが、重度の事象はなく、すべて軽度であり（2.5.5.6.1.2 (1)項参照）、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った事象もなかった（2.5.5.5.2.2 項及び 2.5.5.5.2.3 項参照）。020 試験の二重盲検期（16 週間）での低血糖の発現割合は、インスリン製剤単独投与の 15.9%（17/107 名、25 件）に対し、本剤併用投与（1000 mg bid）では 21.3%（23/108 名、95 件）でインスリン製剤単独投与に比べ本剤併用投与で若干高かった。低血糖の発現件数はインスリン製剤単独投与に比べ本剤併用投与で多く、同じ被験者で複数回低血糖が報告されていた。このことはプラセボ導入期に発現した低血糖（Pre-Treatment AE）の発現件数でも同様の傾向がみられ、治験薬投与前からその発現件数に偏りがみられた（資料番号：5.3.5.1.03 Table 14.3.1.13.2 参照）。また、020 試験の二重盲検治療期では、併用したインスリン製剤の 1 日投与量を一定（ベースライン一日投与量の±10%未満）に維持することとしていたため、本剤併用により血糖値が低下してもインスリン製剤の投与量を変更できず、同じ被験者で繰り返し報告された可能性があると考えられた。なお、本剤併用投与で発現した低血糖に重度の事象はなく、すべて軽度であり（2.5.5.6.1.2 (2)項参照）、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った事象もなかった（2.5.5.5.2.2 項参照及び 2.5.5.5.2.3 項参照）。二重盲検後長期継続投与を含めた 52 週間での低血糖は、本剤投与群合計で 35.9%（75/209 名、540 件）に発現した。二重盲検後長期継続投与の非盲検治療期では、二重盲検治療期で規定されていたインスリン製剤の 1 日投与量の制限はなく、変更可としていたが、実際には治験期間中インスリンの投与量が変動していなかった（資料番号：5.3.5.1.03 Table25、26、27 参照）。このことが非盲検治療期で低血糖の報告が減少しなかった理由の一つと推測された。なお、52 週間の長期投与中に発現した低血糖に重度の事象はなく、すべて軽度であり（2.5.5.6.1.2 (2)項参照）、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った事象もなかった（2.5.5.5.2.2 項参照及び 2.5.5.5.2.3 項参照）。

以上の結果から、本剤単独療法（1000 mg bid）での低血糖の発現割合はプラセボ群と同程度であり、長期投与によってもそのリスクは上昇しないことが示された。また、SU、GLIN

及びインスリン製剤以外の血糖降下薬との併用では、低血糖の発現リスクは低いと考えられた。本剤のインスリン分泌促進作用はグルコース濃度依存的であることから、正常な血糖状態ではインスリン分泌を促進せず、血中のグルコース濃度に依存してインスリン分泌を促進するため、低血糖の発現リスクは低いと考えられる。一方、SU、GLIN 及びインスリン製剤との併用では低血糖の発現割合が他の併用療法群と比べて高く、また発現件数も多かった。インスリン製剤との併用で低血糖の発現件数が多くなった原因として、二重盲検期では本剤併用により血糖値が低下してもインスリン製剤の投与量を変更できなかったこと、非盲検治療期ではインスリン製剤の 1 日投与量を変更可としていたが実際には投与量が変動していなかったことが考えられた。SU や GLIN などのインスリン分泌促進作用を作用機序とする血糖降下薬との併用においても、インスリン製剤との併用と同様に併用する血糖降下薬の用量を適切に調整できなかった場合に低血糖が発現するリスクが上昇すると考えられるが、グルコース濃度依存的なインスリン分泌作用を有する DPP4-I [文献 4)]との併用では低血糖の発現リスクが低いことが示された。低血糖は SU、GLIN 及びインスリン製剤との併用で同じ被験者で繰り返し報告されている事から、グルコース濃度依存的なインスリン分泌作用ではないインスリン分泌促進作用を作用機序とする SU 及び GLIN、又はインスリン製剤と併用する際には低血糖の発現に注意が必要で、血糖コントロール状態を踏まえ必要に応じて併用する薬剤の投与量を調整する必要があると考える。したがって、本剤を SU、GLIN 又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあること、併用する場合には、これらの薬剤の減量を検討することを添付文書で注意喚起する。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

本承認申請に際し提出した臨床試験成績で、本剤単独療法による血糖降下作用が確認され、長期間にわたりその作用が持続することが示された。更に本剤は、インスリン製剤を含む既存の血糖降下薬との併用療法でも、長期間にわたり血糖降下作用が持続することが示された。また、本剤は CKD 3b 以上の腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者でも用量調節することで血糖コントロールが可能であり、腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者、高齢の 2 型糖尿病患者といった既存の薬物療法の選択肢に制限があるために新たな治療選択肢の必要性が高い患者集団も含め、2 型糖尿病患者に幅広く使用可能であることが示された。本剤は、グルコース濃度依存的なインスリン分泌促進作用とインスリン抵抗性改善作用の両方を有し、インスリン分泌能低下、インスリン抵抗性亢進といった 2 型糖尿病の成因に関わらず、いずれの患者に対しても血糖低下作用を示し、長期間にわたりその作用が持続することが示された。糖尿病診断初期の患者にインスリン分泌低下及びインスリン抵抗性亢進の二つの側面に対して薬物治療をすることで、糖尿病予後が改善すると報告されていることから[文献 9)]、グルコース濃度依存的なインスリン分泌促進作用とインスリン抵抗性改善作用の両方を有する本剤は、2 型糖尿病の治療目標である長期予後を改善することが期待できると考える。

本剤単独療法及び併用療法で発現したすべての低血糖は軽度であり、重度及び重篤な有害事象はなく、治験薬の投与中止に至った有害事象もなかった。本剤単独療法（1000 mg bid）

での低血糖の発現割合はプラセボ群と同程度であり、長期投与によってもそのリスクは上昇しないことが示された。また、SU、GLIN 及びインスリン製剤以外の血糖降下薬との併用では、低血糖の発現リスクは低いと考えられた。本剤のインスリン分泌促進作用はグルコース濃度依存的であることから、正常な血糖状態ではインスリン分泌を促進せず、血中のグルコース濃度に依存してインスリン分泌を促進するため、低血糖の発現リスクは低いと考えられる。一方、グルコース濃度依存的なインスリン分泌作用を有する DPP4-I との併用では低血糖の発現リスクは低いが、グルコース非依存的インスリン分泌促進作用を有する SU 及び GLIN、又はインスリン製剤と併用する際には低血糖の発現に注意が必要で、血糖コントロール状態を踏まえ必要に応じて併用する薬剤の投与量を調整する必要があると考える。その他、本剤の単独療法及び既存血糖降下薬との併用療法の両方で大きく懸念される安全性上のリスクは認められなかった。また、高齢者でも安全性の懸念は少ないと考えられ、CKD 3a までの腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者でも臨床上問題となる事象が発現するリスクは低いと考えられる（2.5.5.8.1.1 項及び 2.5.5.8.1.2 項参照）。CKD 3b～CKD 5 の腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者で長期の安全性を検討する試験は実施していないが、これらの患者の AUC は、用量を減量することで長期の安全性が確認された試験で本剤を投与された被験者と同程度になると推定されたことから、CKD 3b～CKD 5 の腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者に本剤を投与した場合も安全性の懸念は少ないと考えられる。なお、海外にて CKD 3b 及び CKD 4 の腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者に本剤を 28 日間 1000 mg bid 投与したときの有害事象の発現割合にプラセボ群と大きな違いはみられていない（2.5.5.8.1.2.3 項参照）。

以上のとおり、本剤の安全性上の懸念は小さく、2 型糖尿病の成因や患者背景を問わず、幅広い患者集団に対し、単独療法と併用療法のいずれでも有効性を示したことから、様々な成因や患者背景の 2 型糖尿病患者に対する本剤のベネフィットはリスクを上回ると評価した。したがって、本剤はグルコース濃度依存的なインスリン分泌促進作用とインスリン抵抗性改善作用の両方を有する世界初の血糖降下薬として 2 型糖尿病患者に新たな薬物療法の選択肢を提供することで、2 型糖尿病治療に貢献できると考える。日本での 2 型糖尿病患者に対する薬物治療には、腎機能障害を有する患者への使用を制限されている薬剤が複数存在するために血糖を十分にコントロールできないといった課題、及び高齢者では血糖降下薬の使用に注意を要する場合や、制限される場合があるため高齢者に適する薬物治療の選択肢が少ないといった課題がある。本剤は CKD 3b～CKD 5 の腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者、高齢の 2 型糖尿病患者に対して、単独療法及び既存の血糖降下薬との併用療法で、長期間にわたる血糖降下作用が期待でき、大きく懸念される安全性上のリスクもないと考えられる。また、日本では DPP4-I が 2 型糖尿病薬物治療の主流であるが[文献 7)]、本剤は DPP4-I との併用においても安全に併用することが可能であり、DPP4-I 単独療法で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者に本剤を追加することで長期にわたり血糖低下作用が持続することが示された。したがって、日本での 2 型糖尿病患者治療に本剤を新たな選択肢として加える意義は大きいと考える。

参考文献

1) 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.【5.4.01】
2) 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.【5.4.14】
3) 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.【5.4.21】
4) 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.【5.4.08】
5) 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.【5.4.24】
6) 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.【5.4.05】
7) 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.【5.4.25】
8) 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.【5.4.06】
9) 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.【5.4.07】
10) Williams ME, Garg R. Glycemic management in ESRD and earlier stages of CKD. Am J Kidney Dis. 2014;63(2 Suppl 2):S22-38.【5.4.12】
11) 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.【5.4.29】
12) 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.【5.4.13】

2.5.7 参考文献

2.5 臨床に関する概括評価の参考文献の掲載先を以下に示す。

2.5.1　製品開発の根拠：「参考文献」の項
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価：該当なし
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価：該当なし
2.5.4　有効性の概括評価：該当なし
2.5.5　安全性の概括評価：「参考文献」の項
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論：「参考文献」の項