Table S-573 Overall Study Treatment Exposure in All Patients Treated Imeglimin (PXL008-014, PXL008-018, PXL008-019, PXL008-020; Safety Population, Long-term Safety Population)

		Exposure		Cumulative dose (mg/patient)		
Pooled treatment group	N	n	Person-year	Total (mg)	Mean (SD)	Median [Min, Max]
Imeglimin All	1253	1253	982.735	717222500	572404.2 (209693.77)	726000.0 [6000, 744000]
Imeglimin 1000 mg bid	1103	1103	918.033	670623000	607999.1 (187369.24)	728000.0 [6000, 744000]

- Abbreviations: bid, Twice a day; SD, standard deviation;
- Person-year = the sum of duration of exposure (days) for target patients / 365.25.
- Cumulative dose (mg/patient) = fixed daily dose (mg/day) x duration of exposure (days). Compliance was not taken into account in the calculation.
- In 020 Study, data from the long-term period was used, that is, data only from the open-label period for Placebo/Imeglimin + Insulin group and data from both double-blind and open-label periods for Imeglimin/Imeglimin + Insulin group.

Control No:<<t-s-573-expos-other.sas, 2020-04-28T08:57:46>>

イメグリミン塩酸塩
製造販売承認申請

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要
2.7.5　参考文献

大日本住友製薬株式会社

参考文献

2.7　臨床概要の参考文献の掲載先を以下に示す。

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要：該当なし

2.7.2　臨床薬理の概要：「参考文献」の項

2.7.3　臨床的有効性の概要：「参考文献」の項

2.7.4　臨床的安全性の概要：「参考文献」の項

イメグリミン塩酸塩
製造販売承認申請
CTD 第 2 部

2.7　臨床概要
2.7.6　個々の試験のまとめ

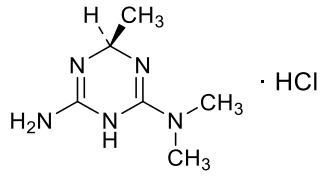
大日本住友製薬株式会社

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ
2.7.6.1 国内食事の影響検討試験（DD401101） 16
2.7.6.2 海外BE試験（PXL008-022） 22
2.7.6.3 海外マスバランスPK試験（EML017008-002） 30
2.7.6.4 日本人単回及び反復投与試験（PXL008-011） 37
2.7.6.5 海外単回及び反復投与試験（EML017008-001） 55
2.7.6.6 国内腎機能障害患者PK試験（DD401102） 62
2.7.6.7 海外肝機能障害患者PK試験（PXL008-024） 70
2.7.6.8 海外腎機能障害影響検討試験（RVT-1501-1002） 76
2.7.6.9 海外腎機能障害患者PK試験（EML017008-005） 82
2.7.6.10 海外DDI試験（メトホルミン）（PXL008-001） 94
2.7.6.11 海外DDI試験（シタグリプチン）（PXL008-003） 102
2.7.6.12 海外DDI試験（シメチジン）（PXL008-023） 109
2.7.6.13 海外QT間隔検討試験（PXL008-016） 117
2.7.6.14 海外グルコースクランプ試験（PXL008-006） 131
2.7.6.15 海外OGTT試験（PXL008-009） 146
2.7.6.16 海外グルコースクランプ・OGTT試験（EML017008-003） 159
2.7.6.17 海外P2a試験（EML017008-004） 166
2.7.6.18 国内P2b試験（PXL008-014） 174
2.7.6.19 国内単独療法P3試験（PXL008-018） 200
2.7.6.20 国内インスリン併用療法P3試験（PXL008-020） 221
2.7.6.21 海外P2b試験（PXL008-008） 266
2.7.6.22 海外P2試験（メトホルミン効果不十分）（PXL008-002） 279
2.7.6.23 海外P2試験（シタグリプチン効果不十分）（PXL008-004） 287
2.7.6.24 国内単独及び併用療法長期試験（PXL008-019） 297
2.7.6 別添 380

[redacted]

【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
A_e	Amount excreted in urine	尿中排泄量
AE	Adverse event	有害事象
AGI	Alpha glucosidase inhibitor	α-グルコシダーゼ阻害薬
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANOVA	Analysis of covariance	共分散分析
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
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
$\%AUC_{extrap}$	Percentage of $AUC_{0-\infty}$ extrapolated from t_{last} to infinity	最終定量可能時点から外挿された血漿中濃度-時間曲線下面積の $AUC_{0-\infty}$に対する割合
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	Breast cancer resistance protein	－
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	－
C_{ave}	Average plasma concentration	平均血漿中濃度
CI	Confidence interval	信頼区間
CIM	Cimetidine	シメチジン
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎臓病

略号	省略しない表現	日本語
CKD-EPI	Chronic kidney disease epidemiology collaboration	―
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
CL_{cr}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL_{int}	Intrinsic clearance	固有クリアランス
CL_r	Renal clearance	腎クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{min}	Minimum plasma concentration	最小血漿中濃度
C_{pre}	Pre-dose plasma concentration	投与前の血漿中濃度
Cr	Creatinine	クレアチニン
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
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DDI	Drug-drug interaction	薬物相互作用
DPP4-I	Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor	DPP-4 阻害薬
ECG	Electrocardiogram	心電図
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
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
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）

略号	省略しない表現	日本語
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
hsCRP	High sensitivity C-reactive protein	高感度 C 反応性蛋白
iAUC	Incremental area under the curve	上昇曲線下面積
IC_{50}	Half-maximal (50%) inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
IMG	Imeglimin	イメグリミン
ITT	Intention-to-treat	－
K_i	Inhibition constant	阻害定数
K_m	Michaelis-Menten constant	ミカエリス・メンテン定数
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
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
LOCF	Last observation carried forward	－
MAR	Missing at random	－
MATE	Multidrug and toxin extrusion	－
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MET	Metformin	メトホルミン
MMP^+	N-Methyl-4-phenylpyridinium	－
MMRM	Mixed model repeated measures	混合効果モデルによる反復測定
mRNA	Messenger ribonucleic acid	－
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
ND	Not detected	検出されず
OAT	Organic anion transporter	－
OATP	Organic anion transporting polypeptide	－
OCT	Organic cation transporter	－
OGTT	Oral glucose tolerance test	経口ブドウ糖負荷試験

略号	省略しない表現	日本語
PD	Pharmacodynamics	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P 糖たん白質
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	Time between P wave and QRS in electrocardiography	PR 間隔
PT	Preferred term	基本語
PTF	Peak trough fluctuation	ピーク値トラフ値変動
qd	Once a day	1 日 1 回
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
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula	Fridericia 補正法による補正 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
SIT	Sitagliptin	シタグリプチン
SOC	System organ class	器官別大分類
ss	Steady state	定常状態
SU	Sulfonylurea	スルホニル尿素薬
$t_{1/2}$	Terminal elimination half life	最終相の消失半減期
T-Bil	Total bilirubin	総ビリルビン
TEAE	Treatment emergent adverse event	治験薬投与開始以降に発現した有害事象
t_{lag}	Elapsed time period between administration of drug and the occurrence of the first measurable concentration	投与後最初に血漿中に薬物が定量されるまでの時間
t_{last}	Time of last quantifiable	最終定量可能時点

略号	省略しない表現	日本語
	concentration	
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
ULN	Upper limit of normal	正常値上限
V_{max}	Maximum velocity	最大反応速度
Vz/F	Apparent volume of distribution during terminal phase	最終相の見かけの分布容積
λz	Terminal elimination rate constant	最終相の消失速度定数

表 2.7.6 -1　臨床試験一覧表

項番号 試験略称 試験番号 （資料番号）	試験の目的	試験デザイン	対象	投与期間 投与方法 投与量	被験者数	試験の進行状況 報告書の種類	資料区分
2.7.6.1 項 国内食事の影響検討試験 DD401101 （5.3.1.1.01）	イメグリミン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及び安全性、忍容性を検討する。	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）	完了 完全な報告書	評価
2.7.6.2 項 海外 BE 試験 PXL008-022 （5.3.1.2.01）	白人健康成人を対象として、2 種類のイメグリミン 500 mg 錠を単回経口投与したときのイメグリミンの主要な薬物動態パラメータを比較し、生物学的同等性を評価する。	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	完了 完全な報告書	評価
2.7.6.3 項 海外マスバランス PK 試験 EML017008-002 （5.3.3.1.01）	［^{14}C］標識イメグリミンを単回経口投与したときの、［^{14}C］放射能の尿中及び糞便中への排泄バランスを評価する。 ［^{14}C］放射能、イメグリミン（R 体）及び光学異性体（S 体）の血漿中薬物動態プロファイルを評価する。	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	完了 完全な報告書	評価
2.7.6.4 項 日本人単回及び反復投与試験 PXL008-011 （5.3.3.1.02）	日本人健康成人を対象として、イメグリミンを単回及び反復投与したときの薬物動態を評価する。日本人健康成人を対象として、イメグリミンを単回及び反復投与したときの安全性及び忍容性を評価する。	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、	投与被験者数：64 名 Part A：24 名 Part B：40 名	完了 完全な報告書	評価

項番号 試験略称 試験番号 （資料番号）	試験の目的	試験デザイン	対象	投与期間 投与方法 投与量	被験者数	試験の進行状況 報告書の種類	資料区分
				6000 mg、8000 mg 又はプラセボを単回経口投与			
2.7.6.5 項 海外単回及び反復投与試験 EML017008-001 （5.3.3.1.03）	イメグリミンを単回経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する。 イメグリミンを 1 日 2 回反復経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する。	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）	完了 完全な報告書	参考
2.7.6.6 項 国内腎機能障害患者 PK 試験 DD401102 （5.3.3.3.01）	イメグリミンを単回経口投与したときの血漿中薬物濃度を日本人腎機能障害患者と日本人腎機能正常者で比較し、イメグリミンの薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響を検討する。	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 重度腎機能障害患者：6 名	完了 完全な報告書	評価
2.7.6.7 項 海外肝機能障害患者 PK 試験 PXL008-024 （5.3.3.3.02）	イメグリミンを単回経口投与したとき、主要血漿中薬物動態パラメータに及ぼす中等度肝機能障害の影響を評価する。	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	完了 完全な報告書	評価
2.7.6.8 項 海外腎機能障害影響検討試験	慢性腎臓病（CKD）Stage 3b 及び Stage 4 の 2 型糖尿病患者を対象として、イメグリミンの安全性、忍容性及び薬物	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	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	完了 完全な報告書	参考

項番号 試験略称 試験番号 （資料番号）	試験の目的	試験デザイン	対象	投与期間 投与方法 投与量	被験者数	試験の進行状況 報告書の種類	資料区分
RVT-1501-1002 （5.3.3.3.03）	動態を評価する。			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： イメグリミン：1000 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 12 名、プラセボ 5 名 1000 mg bid コホート：イメグリミン 13 名、プラセボ 4 名		
2.7.6.9 項 海外腎機能障害患者 PK 試験 EML017008-005 （5.3.3.3.04）	腎機能障害患者を対象として、イメグリミンを反復経口投与したときの血漿中薬物動態を評価し、腎機能正常者と比較する。	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	完了 完全な報告書	参考
2.7.6.10 項 海外 DDI 試験（メトホルミン） PXL008-001 （5.3.3.4.01）	健康成人を対象として、メトホルミンとイメグリミンの反復併用投与がメトホルミンの薬物動態パラメータに及ぼす影響を評価する。	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	完了 完全な報告書	評価
2.7.6.11 項 海外 DDI 試験（シタグリプチン） PXL008-003 （5.3.3.4.02）	健康成人を対象として、シタグリプチンとイメグリミンの反復併用投与がシタグリプチンの薬物動態パラメータに及ぼす影響を評価する。	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	組入れ被験者数：16 名	完了 完全な報告書	参考

項番号 試験略称 試験番号 （資料番号）	試験の目的	試験デザイン	対象	投与期間 投与方法 投与量	被験者数	試験の進行状況 報告書の種類	資料区分
				グリミン 1500 mg を 1 日 2 回 6 日間投与			
2.7.6.12 項 海外 DDI 試験（シメチジン） PXL008-023 （5.3.3.4.03）	健康成人を対象として、シメチジンの反復経口投与がイメグリミン単回経口投与時の主要薬物動態パラメータに及ぼす影響を評価する。	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	完了 完全な報告書	評価
2.7.6.13 項 海外 QT 間隔検討試験 PXL008-016 （5.3.4.1.01）	イメグリミンの臨床用量（2250 mg；1500 mg を 1 日 2 回反復投与したときの曝露量に相当する単回投与量）及び臨床用量を超える用量（6000 mg）を単回投与したときの QT/QTc 間隔に及ぼす影響を評価する。	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	完了 完全な報告書	評価
2.7.6.14 項 海外グルコースクランプ試験 PXL008-006 （5.3.4.2.01）	2 型糖尿病被験者を対象に、イメグリミンの 7 日間投与後の高血糖クランプ検査でのインスリン分泌をプラセボと比較評価する。	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	完了 完全な報告書	評価
2.7.6.15 項 海外 OGTT 試験 PXL008-009 （5.3.4.2.02）	2 型糖尿病患者を対象にイメグリミンを 18 週間投与したときの耐糖能に及ぼす影響を、3 時間の経口ブドウ糖負荷試験を用いてプラセボと比較する。	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	完了 完全な報告書	評価
2.7.6.16 項	2 型糖尿病患者を対象にイメグリミンを 4 週間反復経口	第 1 相、単施設、ランダム化、二重	18～65 歳の白人男女で、未治療	4 週間（28 日間）	ランダム化被験者数：59 名	完了	参考

項番号 試験略称 試験番号 （資料番号）	試験の目的	試験デザイン	対象	投与期間 投与方法 投与量	被験者数	試験の進行状況 報告書の種類	資料区分
海外グルコースクランプ・OGTT 試験 EML017008-003 （5.3.4.2.03）	投与したときの高インスリン正常血糖クランプ検査を用いたインスリン感受性に及ぼす影響を、メトホルミンと比較する。 2 型糖尿病患者を対象にイメグリミンを 4 週間反復経口投与したときの糖代謝、特に肝臓での内因性糖新生に及ぼす影響を、安定同位体を用いた高インスリン正常血糖クランプ検査にてメトホルミンと比較する。 2 型糖尿病患者を対象にイメグリミンを 4 週間反復経口投与したときの経口ブドウ糖負荷試験でのブドウ糖処理に及ぼす影響を、メトホルミンと比較する。	盲検、ダブルダミー、3 群並行群間、反復経口投与試験	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	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	1000 mg bid 群：20 名 2000 mg qd 群：20 名 メトホルミン 850 mg bid 群：19 名	完全な報告書	
2.7.6.17 項 海外 P2a 試験 EML017008-004 （5.3.4.2.04）	2 型糖尿病患者を対象として、イメグリミンを 8 週間投与したときの血糖パラメータに対する作用をプラセボと比較して評価する。	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	完了 完全な報告書	参考
2.7.6.18 項 国内 P2b 試験 PXL008-014 （5.3.5.1.01）	日本人 2 型糖尿病患者を対象として、イメグリミンを 3 用量（500 mg、1000 mg 及び 1500 mg 1 日 2 回投与）で 24 週間投与したときの、HbA1c のベースラインからの変化量をプラセボと比較して評価する。	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	完了 完全な報告書	評価

項番号 試験略称 試験番号 （資料番号）	試験の目的	試験デザイン	対象	投与期間 投与方法 投与量	被験者数	試験の進行状況 報告書の種類	資料区分
2.7.6.19 項 国内単独療法 P3 試験 PXL008-018 （5.3.5.1.02）	日本人 2 型糖尿病患者を対象として、イメグリミン 1000 mg を 1 日 2 回（2000 mg/日）経口投与したとき、投与 24 週間後の HbA1c を改善するかをプラセボと比較して評価する。	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	完了 完全な報告書	評価
2.7.6.20 項 国内インスリン併用療法 P3 試験 PXL008-020 （5.3.5.1.03）	インスリン療法による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て、イメグリミン［1000 mg の 1 日 2 回（2000 mg/日）経口投与］とインスリンの併用投与が、投与 16 週間後の HbA1c を改善するかをインスリン単独投与と比較して評価する。	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	完了 完全な報告書	評価
2.7.6.21 項 海外 P2b 試験 PXL008-008 （5.3.5.1.04）	2 型糖尿病の男女を対象として、イメグリミンを 4 用量（500 mg、1000 mg、1500 mg 及び 2000 mg 1 日 2 回投与）で 24 週間投与したときの用量反応性を、HbA1c を主要評価項目とし、プラセボと比較して評価する。	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	完了 完全な報告書	参考
2.7.6.22 項 海外 P2 試験（メトホルミン効果不十分） PXL008-002 （5.3.5.1.05）	メトホルミン単剤療法で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象として、イメグリミンを 12 週間上乗せ投与したときの HbA1c に対する効果を、プラセボとの比較で評価する。	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	完了 完全な報告書	参考
2.7.6.23 項	シタグリプチン単剤療法で	第 2 相、ランダム	シタグリプチン	前観察期： 12 週間	ランダム化被験者 170 名	完了	参考

項番号 試験略称 試験番号 （資料番号）	試験の目的	試験デザイン	対象	投与期間 投与方法 投与量	被験者数	試験の進行状況 報告書の種類	資料区分
海外 P2 試験（シタグリプチン効果不十分） PXL008-004 （5.3.5.1.06）	効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象として、イメグリミンを 12 週間上乗せ投与したときの血糖降下作用を、HbA1c を主要評価項目として、プラセボとの比較で評価する。	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	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）	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	イメグリミン群：82 名 プラセボ群：88 名	完全な報告書	
2.7.6.24 項 国内単独及び併用療法長期試験 PXL008-019 （5.3.5.2.01）	日本人 2 型糖尿病患者を対象に、単独療法（長期単独療法）又は他の経口血糖降下薬若しくは GLP1-RA との併用療法（長期併用療法）として、イメグリミン 1000mg 1 日 2 回（2000mg/日）を 52 週間経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。	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）	ランダム化被験者数 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 群：63 名 GLP1-RA 併用療法群：70 名 SGLT2-I 併用療法群：63 名	完了 完全な報告書	評価

2.7.6.1　国内食事の影響検討試験（DD401101）

評価資料：5.3.1.1.01

治験の標題

Imeglimin（PXL008）の健康成人を対象とした食事の影響検討試験

実施医療機関

[redacted]

本治験に基づく公表論文

なし

報告書作成日

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発のフェーズ

第 1 相

1.　試験計画

主要目的

日本人健康成人男性を対象として、Imeglimin（以下、イメグリミン）を単回経口投与したときのイメグリミンの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する。

副次目的

日本人健康成人男性を対象として、イメグリミンを食後及び空腹時に単回経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

1.1　治験方法

本治験は日本人健康成人男性を対象に、イメグリミン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する、非盲検、無作為化、2 用法 2 期クロスオーバー試験である。

本治験で目標とする投与被験者数は 12 名で、被験者は食後投与先行群又は空腹時投与先行群に 6 名ずつ無作為に割り当てられた。食後投与先行群は第 1 期に食後投与、第 2 期に空腹時投与とし、空腹時投与先行群は第 1 期に空腹時投与、第 2 期に食後投与とした。

各期の治験薬投与日を Day 1、治験薬投与日の前日を Day −1 とした。スクリーニング検査は、第 1 期 Day 1 の前 30 日（Day −30）から第 1 期 Day −2 の期間に実施した。被験者は各期 Day −1 の午前に入院し、10 時間以上絶食した後、Day 1 の朝食後（朝食の摂取開始 30 分後）又は空腹時に約 150 mL の水と共に PXL008 錠 500 mg 2 錠を単回服用した。被験者は各期 Day 3 の採血、診察及び検査終了後に退院した。第 1 期 Day 1 から第 2 期 Day 1 まで 5

日間以上の休薬期間を設けた。

1.2 被験者数

目標被験者数

投与被験者として合計 12 名（食後投与先行群 6 名、空腹時投与先行群 6 名）

被験者の内訳

投与被験者として合計 12 名（食後投与先行群 6 名、空腹時投与先行群 6 名）

1.3 対象、選択・除外基準

対象

健康成人男性

選択基準

下記のすべての基準を満たす者とした。

＜スクリーニングでの確認事項＞

1) 同意取得日の年齢が 20 歳以上 40 歳未満の健康な日本人男性
2) 本治験の目的・内容、予測される薬効・薬理作用及び危険性などについて十分説明を受け、理解が得られた者で、本人から自由意思による同意を文書で得られた者
3) スクリーニング時に、体重が 50.0 kg 以上 80.0 kg 以下で body mass index（BMI）が 18.5 以上 25.0 未満の者

   「BMI = 体重 (kg) ÷［身長 (m)］^{2}」
4) 治験参加中の遵守事項を守り、治験方法に定められた診察、検査を受け、自覚症状などの申告ができる者
5) 妊娠可能な女性パートナーを有する場合、第 1 期治験薬投与開始から第 2 期治験薬投与の 30 日後まで生活習慣の一環として禁欲を実行するか、あるいは適切な避妊法を使用する意思のある者

除外基準

下記のいずれかに該当した場合、本治験から除外した。

＜スクリーニングでの確認事項＞

1) スクリーニング時の血清クレアチニン濃度が基準値上限を超える者
2) 同意取得時点で過去 5 年以内に悪性腫瘍（局所治療により治癒と判断される上皮内癌は除く）の既往のある者
3) 薬剤の吸収、分布、代謝又は排泄に影響する可能性のある消化器系疾患（吸収不良、消化管の手術など。ただし、虫垂切除術は除く）の既往のある者
4) 過去にイメグリミンの投与を受けたことがある者
5) 入院期間中に禁酒・禁煙できない者

6) アルコール常用者（1 日平均ビール大瓶 2 本以上又は日本酒 2 合以上を目安とした）
7) カフェイン含有飲料（コーヒー、紅茶、緑茶、コーラ、ドリンク剤など）の大量飲用者（1 日平均 1.8 L 以上を目安とした）
8) 薬剤アレルギーの既往のある者
9) スクリーニング検査日の前 6 ヵ月（180 日）以内に、薬物乱用又はアルコール乱用の既往のある者、又はスクリーニング時の尿中薬物検査で陽性の者
10) 免疫学的検査で陽性の者
11) 心血管系疾患、肝疾患、腎疾患、内分泌系疾患、消化器系疾患、血液疾患、呼吸器系疾患、精神神経疾患（パーキンソン病、てんかんなどの痙攣性疾患を含む）などの既往があり、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した者

＜スクリーニング及び第 1 期 Day −1 での確認事項＞
12) 第 1 期 Day −1 の前 3 ヵ月（90 日）以内に他の治験薬の投与を受けた者、又は本治験の同意取得までに他の治験が終了していない者
13) 以下のいずれかの献血又は成分献血をした者
    a) 第 1 期 Day 1 の前 3 ヵ月（90 日）以内に 400 mL 以上の献血
    b) 第 1 期 Day 1 の前 1 ヵ月（30 日）以内に 200 mL 以上の献血
    c) 第 1 期 Day 1 の前 2 週間（14 日）以内の成分献血

＜スクリーニング、第 1 期 Day −1 及び第 1 期 Day 1 投与前での確認事項＞
14) 各時点で得られている診察及び検査結果より健康状態などを確認した結果、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として医学的に問題があると判断した者
15) 静脈への穿刺に耐えることができない者、又は静脈穿刺が十分にできず静脈採血が困難な者
16) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した者

＜第 1 期 Day −1 での確認事項＞
17) 第 1 期 Day −1 の前 2 日以内にアルコール類を摂取した者
18) 第 1 期 Day −1 の前 7 日以内に何らかの医薬品（一般用医薬品を含む）を使用した者

1.4　投与量、投与方法及び投与期間、治験薬のロット番号

投与量、投与方法及び投与期間

PXL008 錠 500 mg を 2 錠（イメグリミン 1000 mg）食後又は空腹時に投与した。第 1 期 Day 1 に単回経口投与後、休薬期間を 5 日間以上おいて、第 2 期 Day 1 に単回経口投与した。

- 食後投与：朝食の摂取開始 30 分後に約 150 mL の水と共にイメグリミンを単回服用した。朝食は低脂肪食（総エネルギー700 kcal 以下、かつ総エネルギーに対する脂質

のエネルギーの占める割合は 20%以下）とした。なお、朝食までは 10 時間以上の絶食とした。

- 空腹時投与：10 時間以上絶食した後、朝に約 150 mL の水と共にイメグリミンを単回服用し、投与 4 時間後まで絶食した。

治験薬のロット番号：[redacted]

1.5　評価項目

薬物動態評価項目

イメグリミンに関して、食後及び空腹時の以下の薬物動態パラメータを算出した。

1) 最高血漿中濃度（C_{max}）
2) 0 から最終サンプリング時間 t までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}）［本治験では t = 48（時間）］
3) 0 から最終検出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-last}）
4) 0 から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）
5) 最終相の消失速度定数（λz）
6) 最終相の消失半減期（$t_{1/2}$）
7) 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）
8) 平均滞留時間（MRT）

安全性評価項目

1) 有害事象及び副作用
2) 臨床検査
3) バイタルサイン
4) 12 誘導心電図

1.6　統計解析手法

解析対象集団：

以下の解析対象集団を定義した。

1) 薬物動態解析対象集団

　薬物動態解析対象集団は、治験薬を 1 回以上投与された被験者のうち、選択基準逸脱又は除外基準に該当せず、投与後の妥当な血漿中薬物濃度データを一つでも有する被験者から構成された。

2) 食事の影響解析対象集団

　薬物動態解析対象被験者のうち、食後投与と空腹時投与の薬物動態データが揃っている被験者から構成された。

3) 安全性解析対象集団

安全性解析対象集団は、治験薬を 1 回以上投与された被験者から構成された。

薬物動態解析：

薬物動態解析対象集団について、食後及び空腹時投与の各時点の血漿中イメグリミン濃度、C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、λz、$t_{1/2}$、t_{max} 及び MRT の要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値)、変動係数（CV%)、幾何平均、及び幾何 CV%を算出した。また、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ は個々の被験者での空腹時投与に対する食後投与の比の要約統計量を算出した。

食事の影響の評価方法：

1) 対数変換

t_{max} を除く各薬物動態パラメータは、対数変換値を解析に用いた。

2) 統計的手法

食事の影響解析対象集団について､各薬物動態パラメータの対数変換値の食後投与と空腹時投与の平均値の差の点推定値とその 90%信頼区間を分散分析法により算出した。得られた差の点推定値とその 90%信頼区間を逆対数変換し、幾何平均比及び比の 90%信頼区間を算出した。t_{max} については、中央値の差とその 90%信頼区間をノンパラメトリックな解析手法（Hodges-Lehmann 推定）により算出した。

3) 食事の影響の検討方法

各薬物動態パラメータの対数変換値あるいは未変換値について､食後投与と空腹時投与の平均値又は中央値の差の 90%信頼区間を指標として、食後投与と空腹時投与の薬物動態を比較検討した。評価に際しては、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の同等性判定基準を参考とした。

安全性解析：

安全性解析対象集団で、食後投与及び空腹時投与ごとに解析した。臨床検査値及びバイタルサインの連続変数は、要約統計量を算出した。12 誘導心電図は、心電図検査判定のカテゴリごとの被験者数及び割合を算出した。

被験者数の設定：

米国食品医薬品局ガイダンス「Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies」（2002 年 12 月）を参考に 12 名とした。

2. 結果

薬物動態

イメグリミンの C_{max}、$AUC_{0\text{-}48}$、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均値は、食後投与でそれぞ

れ 1424 ng/mL、11960 ng· h/mL、11890 ng· h/mL 及び 12140 ng· h/mL、空腹時投与でそれぞれ 1681 ng/mL、12970 ng· h/mL、12750 ng· h/mL 及び 13260 ng· h/mL であった。

イメグリミンの C_{max}、AUC_{0-48}、AUC_{0-last} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比（食後/空腹時）及びその 90%信頼区間は、それぞれ 84.73%（75.47～95.13%）、92.21%（82.93～102.53%）、93.27%（83.87～103.72%）及び 91.54%（81.90～102.31%）であった。イメグリミンの食後投与の C_{max} は空腹時投与に比べて約 15%低下したが、AUC_{0-48}、AUC_{0-last} 及び $AUC_{0-\infty}$ はいずれも食後投与及び空腹時投与で同等であった。

t_{max}（中央値）は食後投与及び空腹時投与で投与 4 時間後及び 3 時間後であり、空腹時投与に比べて食後投与で 1 時間遅延した。

安全性

イメグリミンの食後投与及び空腹時投与共に、治験薬投与後の有害事象の発現はなかった。また、バイタルサイン、臨床検査値及び心電図に異常な変動もみられなかった。

3. 結論

薬物動態の結果、C_{max} は空腹時投与に比べて食後投与で低下したものの、その程度は約 15%であったこと、また、AUC_{0-48}、AUC_{0-last} 及び $AUC_{0-\infty}$ は食後投与及び空腹時投与で同等であったことから、イメグリミンの薬物動態には臨床的に意義のある食事の影響はみられなかった。

イメグリミンの食後投与及び空腹時投与では、忍容性が確認された。

4. 安全性付録

4.1 有害事象及び副作用

治験期間を通して、有害事象の発現はなかった。

2.7.6.2　海外 BE 試験（PXL008-022）

評価資料：5.3.1.2.01

治験の標題

Imeglimin（PXL008）の健康成人を対象にした生物学的同等性試験

治験責任医師

[redacted]

実施医療機関

Hammersmith Medicines Research（HMR）

本治験に基づく公表論文

なし

報告書作成日

2019 年 9 月 10 日

治験期間

2018 年 8 月 21 日（最初の被験者のスクリーニング日）～2018 年 10 月 2 日（最終被験者の完了日）

開発のフェーズ

第 1 相

1. 試験計画

主要目的

- 白人健康成人を対象として、2 種類の Imeglimin（以下、イメグリミン）500 mg 錠を単回経口投与したときのイメグリミンの主要な薬物動態パラメータを比較し、生物学的同等性を評価する。

副次目的

- 白人健康成人を対象として、2 種類のイメグリミン錠を単回経口投与したときの、イメグリミンの副次的な薬物動態パラメータを比較する。
- 白人健康成人を対象として、2 種類のイメグリミン錠を単回経口投与したときの、安全性及び忍容性を評価する。

1.1　治験方法

本治験は、白人健康成人男女を対象とした第 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であった。

本治験には 16 名が登録された。各被験者は 2 つのセッションに参加し、一方のセッションではイメグリミンの錠剤 A（対照製剤、処方 B 製剤）、もう一方のセッションではイメグリミンの錠剤 B（被験製剤、処方 C 製剤）を投与量 1000 mg でそれぞれ単回経口投与され

た。2 回の投与の間には、7 日間の休薬期間を設定した。投与前日の夜から 10 時間以上絶食とした。

イメグリミンの初回投与前 28 日以内にスクリーニングを実施した。被験者は各セッションの投与前日（Day −1）から投与 48 時間後（Day 3）まで入院した。被験者はセッション 2 の投与 4〜7 日後（Day 5〜Day 8）に、追跡検査のため来院した。

1.2　被験者数

目標被験者数：16 名

登録被験者数：16 名

1.3　対象及び主な組入れ基準

18〜55 歳の白人健康男女で、体重 60 kg 以上、BMI が 18.5〜29.9 kg/m^2 であり、既往歴、診察所見、心電図検査、バイタルサイン及び臨床検査に基づいて健康と判断され、適切な避妊法を実施する意思があり、治験期間中及び治験薬投与 3 ヵ月後まで献血及び成分献血を行わないことに同意し、本治験への参加に対する文書同意が得られた者。

1.4　投与量、投与方法及び投与期間、治験薬のロット番号

投与量、投与方法及び治験薬のロット番号

イメグリミン［錠剤 A（ロット番号 180717）及び錠剤 B（ロット番号 171054）］は 500 mg のフィルムコーティング錠として供給された。イメグリミンの製造、管理及び安定性試験は[redacted]（フランス）が行った。イメグリミンのバルク包装は[redacted]（フランス）が行い、HMR へ錠剤を提供した。

錠剤 A 及び錠剤 B の 2 種類のイメグリミン 1000 mg（500 mg 錠 2 錠）を、空腹時に約 200 mL の水と共にそれぞれ単回経口投与した。

投与期間

被験者はイメグリミンの錠剤 A 及び錠剤 B を各 1 回、計 2 回単回投与された。

1.5　評価項目

薬物動態評価項目

イメグリミン濃度測定用の血液検体は、各セッションの投与前及び投与 48 時間後まで頻回に採取した。また、イメグリミン濃度測定のため、各セッションの投与 48 時間後まで蓄尿した。

イメグリミンの血漿中及び尿中薬物動態パラメータを算出した。

イメグリミンの主要な血漿中薬物動態パラメータは、各単回投与後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ とした。その他、以下に示すパラメータを評価した。

- 副次的な血漿中薬物動態パラメータ：t_{max}、$AUC_{0\text{-}\infty}$、$AUC_{0\text{-}24}$、$\%AUC_{extrap}$、$t_{1/2}$、λz 及

び MRT

- 尿中薬物動態パラメータ：A_{e0-12}、A_{e0-24}、A_{e0-48}、f_e 及び CL_r

安全性評価項目

臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固検査及び尿検査）、診察所見、12 誘導心電図、バイタルサイン（臥位血圧、心拍数及び口腔体温）、毛細管血糖値及び有害事象を最終来院時まで評価した。

1.6 統計解析手法

薬物動態データの解析を除き、統計学的検定は実施しなかった。

薬物動態データ

イメグリミンの血漿中濃度及び薬物動態パラメータの要約統計量を示した。

C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比（被験製剤／対照製剤）の 90%信頼区間が事前に規定した 0.80～1.25 の範囲内であった場合に、両製剤は生物学的に同等であると結論付けることとした。

安全性及び忍容性データ

安全性及び忍容性データを用いた検定は行わなかった。すべてのデータは要約統計量で示した。

2. 結果

2.1 薬物動態

血漿中薬物動態

イメグリミンの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値を表 2.7.6.2- 1 に示す。

錠剤 A 及び錠剤 B でイメグリミン 1000 mg を投与したとき、C_{max} の幾何平均値は錠剤 A で 1589 ng/mL 及び錠剤 B で 1484 ng/mL、AUC_{0-last} の幾何平均値は錠剤 A で 11542 ng·h/mL 及び錠剤 B で 10873 ng·h/mL であった。

イメグリミンは速やかに吸収され、t_{max} の中央値（範囲）は、錠剤 A で 3.00 h（0.50～4.00 h）、錠剤 B で 3.00 h（2.00～4.00 h）であった。$t_{1/2}$ の幾何平均値は、錠剤 A で 13.5 h、錠剤 B で 11.5 h であった。MRT の幾何平均値は、錠剤 A で 9.45 h、錠剤 B で 9.00 h であった。

表 2.7.6.2- 1　錠剤 A 及び錠剤 B でイメグリミン 1000 mg を単回投与後の血漿中薬物動態パラメータの要約

Imeglimin PK parameter		**Tablet A 1000 mg imeglimin (N = 16)**	**Tablet B 1000 mg imeglimin (N = 16)**
C_{max} (ng/mL)	Geometric mean (%CVb)	1589 (18.9)	1484 (19.1)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	Geometric mean (%CVb)	11542 (19.5)	10873 (22.0)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	Geometric mean (%CVb)	11992 (20.0)	11253 (23.4)
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	Geometric mean (%CVb)	11049 (19.4)	10424 (21.6)
t_{max} (h)	Median (range)	3.00 (0.50 – 4.00)	3.00 (2.00 – 4.00)
λz (1/h)	Geometric mean (%CVb)	0.0514 (93.3)	0.0604 (88.5)
$t_{1/2}$ (h)	Geometric mean (%CVb)	13.5 (93.3)	11.5 (88.5)
MRT (h)	Geometric mean (%CVb)	9.45 (36.7)	9.00 (32.3)

%CVb：被験者間の変動係数、$AUC_{0\text{-}24}$：投与 0 から 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積
Data source: 5.3.1.2.01 Table 7

生物学的同等性

C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ を用いた生物学的同等性評価の要約を表 2.7.6.2- 2 に示す。

C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の最小二乗幾何平均の比（錠剤 B／錠剤 A）の 90%信頼区間は、C_{max} で 0.83～1.05、$AUC_{0\text{-}last}$ で 0.83～1.07 であり、事前に規定した 0.80～1.25 の範囲内であったことから、錠剤 A と錠剤 B の生物学的同等性が示された。

表 2.7.6.2- 2　錠剤 A 及び錠剤 B でイメグリミン 1000 mg を単回投与後の C_{max} 及び AUC_{last} の比較

PK parameter	LS means			
	Tablet A	Tablet B	Ratio of LS means	90% CI
C_{max} (ng/mL)	1589.2	1484.4	0.93	(0.83, 1.05)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	11542.4	10872.7	0.94	(0.83, 1.07)

平均は幾何平均値、n = 16、LS means：最小二乗幾何平均
Data source: 5.3.1.2.01 Table 8

錠剤 A 及び錠剤 B 投与後のイメグリミンの t_{max} の中央値を、Hodges-Lehmann 推定量を用いて統計学的に比較した。中央値の差の 90%信頼区間（−1.00～1.50）が 0 を含んでいたことから、錠剤の違い（錠剤 A 又は錠剤 B）はイメグリミンの t_{max} に臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示された。

尿中薬物動態

錠剤 A 又は錠剤 B でイメグリミン 1000 mg を単回投与後、イメグリミンの大部分は投与 0～12 時間後の尿中に未変化体として排泄され、12～24 時間後及び 24～48 時間後の尿中に排泄された割合はわずかであった。投与 48 時間後までに、イメグリミンの投与量の約 40%（f_e の平均値：錠剤 A で 41.3%、錠剤 B で 38.8%）が、尿中に未変化体として排泄された。

イメグリミンの CL_r は錠剤 A と錠剤 B で同程度であり、その平均値は 35.3～37.4 L/h の範囲内であった。

2.2　安全性及び忍容性

重篤な有害事象、重要な有害事象又は重度の有害事象は認められなかった。有害事象のために治験を中止した被験者は認められなかった。すべての TEAE の重症度は、軽度又は中等度であった。

TEAE は、錠剤 A 投与後に 16 名中 4 名（25.0%）に 4 件、錠剤 B 投与後に 16 名中 6 名（37.5%）に 10 件発現した。このうち、治験薬との因果関係ありと判断された TEAE は、錠剤 A 投与後で 2 名（12.5%）に 2 件、錠剤 B 投与後で 5 名（31.3%）に 5 件であった。

最も多くみられた TEAE（器官別大分類）は胃腸障害であり、錠剤 A 投与後で 2 名（12.5%）、錠剤 B 投与後で 4 名（25.0%）に発現した。これらの TEAE を基本語別に示すと、錠剤 A 投与後では腹部不快感及び鼓腸（各 1 名）、錠剤 B 投与後では腹部不快感（2 名）、鼓腸（1 名）及び下痢（1 名）であった。錠剤 A 投与後に 1 名で発現した腹部不快感を除き、胃腸障害の TEAE はいずれも治験薬との因果関係ありと判断された。これらの事象はいずれも軽度で、発現から 1.5 日以内に自然回復した。

胃腸障害以外の TEAE は、頭痛、耳痛、陰部ヘルペス、背部痛及び性器錯感覚であった。

頭痛は錠剤 B 投与後に 3 名で発現し、その他の TEAE は錠剤 A 又は錠剤 B のいずれかを投与後に 1 名のみで発現した。これらの事象のうち、頭痛（錠剤 B 投与後に 1 名で発現）及び性器錯感覚（錠剤 A 投与後に 1 名で発現）は治験薬との因果関係ありと判断されたが、いずれも軽度であり、処置を必要とせずに回復した。

臨床検査値、診察所見、バイタルサイン、12 誘導心電図に、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

3. 結論

- 錠剤 A と錠剤 B の生物学的同等性が示された。
- 錠剤 A 又は錠剤 B でイメグリミン 1000 mg を単回経口投与したとき、いずれも忍容性が確認され、安全性プロファイルに問題は認められなかった。

4. 安全性付録

4.1 有害事象及び副作用

有害事象（TEAE）の発現割合を表 2.7.6.2-3 に、副作用（TEAE）の発現割合を表 2.7.6.2-4 に示す。

表 2.7.6.2- 3　有害事象（TEAE）の発現割合

System organ class Preferred term	**Tablet A** **1000 mg imeglimin** **(N = 16)** **n (%) [TEAEs]**	**Tablet B** **1000 mg imeglimin** **(N = 16)** **n (%) [TEAEs]**
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	2 (12.5) [2]	4 (25.0) [5]
Abdominal discomfort（腹部不快感）	1 (6.3) [1]	2 (12.5) [3]
Flatulence（鼓腸）	1 (6.3) [1]	1 (6.3) [1]
Diarrhoea（下痢）	0	1 (6.3) [1]
Nervous system disorders（神経系障害）	0	3 (18.8) [3]
Headache（頭痛）	0	3 (18.8) [3]
Ear and labyrinth disorders（耳および迷路障害）	1 (6.3) [1]	0
Ear pain（耳痛）	1 (6.3) [1]	0
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	0	1 (6.3) [1]
Genital herpes（陰部ヘルペス）	0	1 (6.3) [1]
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	0	1 (6.3) [1]
Back pain（背部痛）	0	1 (6.3) [1]
Reproductive system and breast disorders（生殖系および乳房障害）	1 (6.3) [1]	0
Genital paraesthesia（性器錯感覚）	1 (6.3) [1]	0

N: total number of subjects; n: number of subjects with ≥ 1 TEAE; TEAE: treatment-emergent adverse event.
The [ ] value describes the total number of TEAEs that occurred.
Subjects with > 1 TEAE are counted only once for each system organ class/preferred term.
Data source: CSR Table 12

表 2.7.6.2- 4　副作用（TEAE）の発現割合

System organ class Preferred term	**Tablet A** **1000 mg imeglimin** **(N = 16)** **n (%) [TEAEs]**	**Tablet B** **1000 mg imeglimin** **(N = 16)** **n (%) [TEAEs]**
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	1 (6.3) [1]	4 (25.0) [4]
Abdominal discomfort（腹部不快感）	0	2 (12.5) [2]
Flatulence（鼓腸）	1 (6.3) [1]	1 (6.3) [1]
Diarrhoea（下痢）	0	1 (6.3) [1]
Nervous system disorders（神経系障害）	0	1 (6.3) [1]
Headache（頭痛）	0	1 (6.3) [1]
Reproductive system and breast disorders（生殖系および乳房障害）	1 (6.3) [1]	0
Genital paraesthesia（性器錯感覚）	1 (6.3) [1]	0

N: total number of subjects; n: number of subjects with ≥ 1 TEAE; TEAE: treatment-emergent adverse event.
The [ ] value describes the total number of TEAEs that occurred.
Subjects with > 1 TEAE are counted only once for each system organ class/preferred term.
Data source: CSR Table 13

2.7.6.3　海外マスバランス PK 試験（EML017008-002）

評価資料：5.3.3.1.01

治験の標題

[^{14}C]標識 Imeglimin（EMD 387008）の健康成人男性を対象にした単回投与試験

治験責任医師

[redacted]

実施医療機関

[redacted]

本治験に基づく公表論文

なし

報告書作成日

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者のスクリーニング日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の事後観察日）

開発のフェーズ

第 1 相

1. 試験計画

主要目的

- [^{14}C]標識 Imeglimin（以下、イメグリミン）を単回経口投与したときの、[^{14}C]放射能の尿中及び糞便中への排泄バランスを評価する。
- [^{14}C]放射能、イメグリミン（R 体）及び鏡像異性体（S 体）の血漿中薬物動態プロファイルを評価する。

副次目的

- [^{14}C]放射能の全血中薬物動態プロファイルを評価する。
- [^{14}C]放射能の全血中及び血漿中での分布を評価する。
- [^{14}C]放射能の尿中排泄量に基づき、イメグリミンの尿中排泄量を評価する。
- [^{14}C]標識イメグリミンを単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- [^{14}C]標識イメグリミンを経口投与したときの血漿中及び排泄物中代謝物のプロファイリング用の検体を採取する。

1.1　治験方法

単施設、非盲検、単回投与マスバランス試験

1.2　被験者数

	薬物動態	安全性
目標被験者数	6 名	6 名
組入れ被験者数	6 名	6 名
解析対象被験者数	6 名	6 名

1.3　対象及び主な組入れ基準

30 歳以上 60 歳以下の白人健康成人男性 6 名。組入れ前の既往歴、診察所見及び臨床検査から健康と判断され、文書同意の意思があり、組入れ基準をすべて満たす者。

1.4　投与量、投与方法及び投与期間、治験薬のロット番号

被験薬

1 バイアル中に[^{14}C]標識イメグリミンを 1000 mg (3.7 MBq) 含有する経口投与用の溶液。

投与量

1000 mg

投与方法

経口投与

治験薬のロット番号

[redacted]（標識体のロット番号）及び[redacted]（非標識体のロット番号）

投与期間

投与前日の夜から 10 時間の絶食後に、[^{14}C]標識イメグリミンを単回経口投与。

対照薬

なし

1.5　評価項目

主要評価項目

- 尿中、糞便中及び呼気中の[^{14}C]放射能排泄量並びに総放射能回収率
- 総[^{14}C]放射能、イメグリミン（R 体）及び鏡像異性体（S 体）の血漿中薬物動態パラメータ：C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、t_{lag}、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、CL/F、Vz/F 及び MRT

副次評価項目

- 総[^{14}C]放射能の全血中薬物動態パラメータ：C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、t_{lag}、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、

CL/F、Vz/F 及び MRT
- 尿中イメグリミン排泄量
- [^{14}C]放射能の全血中及び血漿中での分布
- 血漿中及び排泄物中の代謝物量及びその構造

安全性及び忍容性評価項目

有害事象、臨床検査（血液生化学的検査、血液凝固検査、血液学的検査及び尿検査）、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）、心電図検査（12 誘導、及びテレメトリーシステムによる継続測定）、診察、安全性及び忍容性の一般的な評価

その他の評価項目

OCT1 及び OCT2 の遺伝子多型

1.6　統計解析手法

薬物動態及び安全性：要約統計量の算出

2.　結果

2.1　有効性

該当なし

2.2　薬物動態

[^{14}C]標識イメグリミン 1000 mg（3.7 MBq）を投与したとき、Day 13（投与後 288 時間）までの総[^{14}C]放射能回収率の平均値（最小値～最大値）は、投与量の 99.5%（98.2%～100.6%）であった。呼気中には[^{14}C]放射能は検出されなかった。[^{14}C]放射能の尿中及び糞便中排泄率は同程度であり、平均値（最小値～最大値）はそれぞれ 43.9%（32.0%～54.5%）及び 55.6%（45.6%～66.3%）であった。

[^{14}C]放射能の t_{max} の中央値は、血漿中では 3.5 h、全血中では 4.0 h であった（表 2.7.6.3-1）。血漿中イメグリミン（R 体）及び鏡像異性体（S 体）の t_{max} の中央値は、いずれも 3.5 h であった（表 2.7.6.3-2）。$t_{1/2}$ の幾何平均値は、血漿中イメグリミン（R 体）及び鏡像異性体（S 体）でいずれも約 13 h、血漿中[^{14}C]放射能で約 4 h、全血中[^{14}C]放射能で約 6 h であり、差が認められた（表 2.7.6.3-1、表 2.7.6.3-2）。[^{14}C]放射能の $t_{1/2}$ が短かったのは、LLOQ の違いが原因である可能性が高いと考えられた。血漿中及び全血中[^{14}C]放射能濃度の LLOQ［それぞれ 20 dpm/mL（91.2 ng eq./mL）及び 50 dpm/mL（228 ng eq./mL）］は、血漿中イメグリミン（R 体）濃度及び鏡像異性体（S 体）濃度の LLOQ（それぞれ 10 ng/mL 及び [redacted] ng/mL）と比較して非常に高かった。イメグリミン（R 体）の CL/F 及び Vz/F の幾何平均値は、それぞれ 75.7 L/h 及び 1422 L/h であった。

血漿中鏡像異性体（S 体）の C_{max} 及び AUC の幾何平均値は、イメグリミンの [redacted] %であ

り、治験薬中の鏡像異性体量と一致していた。このことから、血漿中では異性体変換しないことが示唆される。

血漿中[^{14}C]放射能の C_{max} 及び AUC の幾何平均値は、血漿中イメグリミン（R 体）及び鏡像異性体（S 体）を合計した値よりも大きかった。イメグリミン（R 体）及び鏡像異性体（S 体）が血漿中の総[^{14}C]放射能に占める割合は 85%であることから、血漿中にイメグリミンの代謝物が存在する可能性が示された。

表 2.7.6.3- 1　[^{14}C]放射能の血漿中及び全血中薬物動態パラメータ

Matrix	C_{max} (ng eq./mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng eq.·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng eq.·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L/h)
Plasma	1769 (1544–2107) 13.7%	3.5 (1.5–4.0) 30.4%	14977 (12375–19197) 16.2%	15933 (13395–20705) 16.9%	3.96 (2.77–6.74) 42.1%	62.4 (48.1–74.4) 15.7%	356 (248–546) 32.3%
Whole blood	1358 (1200–1576) 10.4%	4.0 (1.0–4.0) 36.3%	13412 (11411–18715) 19.6%	16233 (13910–20814) 15.2%	6.16 (5.6–6.77) 7.9%	61.3 (47.9–70.9) 13.5%	544 (467–607) 10.4%

幾何平均値（t_{max} は中央値）、範囲（最小値–最大値）及び変動係数（%）
Data source: 5.3.3.1.01 Table 14.4.11

表 2.7.6.3- 2　イメグリミン（R 体）及び鏡像異性体（S 体）の血漿中薬物動態パラメータ

Analyte	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L/h)
EMD 387008	1432 (1210–1750) 14.2%	3.5 (1.5–4.0) 30.4%	12223 (10291–15559) 16.5%	12604 (10466–16631) 18.2%	13.0 (10.3–17.8) 24.6%	75.7 (57.4–91.3) 16.7%	1422 (1139–2039) 21.9%
EMD 387007	[redacted] 12.9%	3.5 (1.5–4.0) 30.4%	[redacted] 16.3%	[redacted] 17.8%	12.9 (10.7–16.8) 19.1%	81.5 (62.3–97.8) 16.4%	1518 (1265–1963) 15.3%

EMD 387008：イメグリミン（R 体）、EMD 387007：鏡像異性体（S 体）
幾何平均値（t_{max} は中央値）、範囲（最小値–最大値）及び変動係数（%）
Data source: 5.3.3.1.01 Table 14.4.6

血漿中[^{14}C]放射能濃度に対する血球中[^{14}C]放射能濃度の比（血球中[^{14}C]/血漿中[^{14}C]）の幾何平均値は、投与後 0.5～4 時間では約 0.45 であった。投与後 4 時間以降、血球中[^{14}C]/血漿中[^{14}C]比は約 0.45 から増加し、投与後 16 時間には約 2.60 に達したことから、赤血球に結合した[^{14}C]放射能の割合が相対的に増加したことが示された。

代謝物のプロファイリングの結果から、イメグリミンの投与量の約 43%が尿中に未変化体として排泄された。[^{14}C]放射能の尿中排泄率（総投与放射能量の約 44%）との間にわずかな差が認められ、これは少量の代謝物の存在によるものと考えられた。イメグリミンの CL_r の平均値は 35.4 L/h であった。イメグリミンの腎排泄についてのこれらの算出値は、既に得

られている臨床試験結果（見かけの CL_r が 24～42 L/h、イメグリミンの尿中排泄率が投与量の 20%～55%）と同程度であった。

遺伝子多型の評価の結果、1 名のみで OCT1 遺伝子の Arg61 が Cys に置換されたアミノ酸置換が認められた。この置換による、当該被験者の薬物動態への明らかな影響は認められなかった。

2.3 安全性

[^{14}C]標識イメグリミン 1000 mg（3.7 MBq）を健康成人男性に単回経口投与したとき、安全性に問題はなく、忍容性が確認された。TEAE は、6 名中 4 名（66.7%）に 12 件発現した。中等度の浮動性めまい 1 件を除いて、TEAE はすべて軽度であった。傾眠が同一被験者に 2 回発現したが、その他の TEAE はいずれも 1 回のみ発現した。治験薬との因果関係あり（likely-related）と判断された TEAE のうち、浮動性めまいは 2 名に発現した。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。有害事象はいずれも一過性であり、後遺症なく回復した。臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び診察所見には、臨床的に意義のある異常又は傾向は認められなかった。

3. 結論

- 投与された[^{14}C]標識イメグリミンは完全に排泄され、尿中及び糞便中への排泄率は同程度であった。
- 血漿中ではイメグリミン（R 体）から鏡像異性体（S 体）への転換は認められなかった。
- 血漿中総放射能に占めるイメグリミン（R 体）及び鏡像異性体（S 体）の割合は 85%であり、代謝物が存在する可能性が示された。
- イメグリミン 1000 mg を単回経口投与後の血漿中薬物動態は、t_{max} を含め、既に得られている健康成人を対象とした試験結果と一致した。
- 健康成人男性に[^{14}C]標識イメグリミン 1000 mg（3.7 MBq）を単回経口投与したとき、安全性に問題はなく、忍容性が確認された。

4. 安全性付録

4.1 有害事象及び副作用

有害事象（TEAE）を表 2.7.6.3- 3 に、因果関係別の有害事象を表 2.7.6.3- 4 に示す。

表 2.7.6.3- 3　有害事象（TEAE）の発現割合

System Organ Class / Preferred Term	Total (n*=6)	
	n (%)	N
Total	4 (66.7)	12
Cardiac Disorders（心臓障害）	1 (16.7)	1
• palpitations（動悸）	1 (16.7)	1
Gastrointestinal Disorders（胃腸障害）	1 (16.7)	2
• flatulence（鼓腸）	1 (16.7)	1
• constipation（便秘）	1 (16.7)	1
Nervous System Disorders（神経系障害）	4 (66.7)	7
• dizziness（浮動性めまい）	2 (33.3)	2
• headache（頭痛）	2 (33.3)	2
• somnolence（傾眠）	1 (16.7)	2
• disturbance in attention（注意力障害）	1 (16.7)	1
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	1 (16.7)	1
• skin irritation（皮膚刺激）	1 (16.7)	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	1 (16.7)	1
• throat irritation（咽喉刺激感）	1 (16.7)	1

n* = number of subjects exposed
n = number of subjects that experienced the TEAE
N = number of observations (number of times the TEAE occurred)
The percentage given in brackets represents the number of subjects as a % of the total number of subjects exposed
Data source: 5.3.3.1.01 Table 12.2.2-2

表 2.7.6.3- 4　因果関係別の有害事象の発現割合

	Total (n*=6)					
	Not Likely			Likely		
System Organ Class **Preferred Term**	**n**	**%**	**N**	**n**	**%**	**N**
TOTAL	4	66.7	8	3	50.0	5
CARDIAC DISORDERS（心臓障害）				1	16.7	1
palpitations（動悸）				1	16.7	1
GASTROINTESTINAL DISORDERS（胃腸障害）	1	16.7	1	1	16.7	1
constipation（便秘）	1	16.7	1			
flatulence（鼓腸）				1	16.7	1
NERVOUS SYSTEM DISORDERS（神経系障害）	4	66.7	5	2	33.3	3
disturbance in attention（注意力障害）	1	16.7	1			
dizziness（浮動性めまい）				2	33.3	2
headache（頭痛）	2	33.3	2	1	16.7	1
somnolence（傾眠）	1	16.7	2			
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	1	16.7	1			
throat irritation（咽喉刺激感）	1	16.7	1			
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS（皮膚および皮下組織障害）	1	16.7	1			
skin irritation（皮膚刺激）	1	16.7	1			

n* = number of subject exposed, N = number of times the adverse events occurred, n = number of subjects that experienced the adverse events
% = the number of subjects as a % of the total number of subjects per group
Adverse events: Pre-dose adverse events are included
Data source: 5.3.3.1.01 14.3.1.2

2.7.6.4　日本人単回及び反復投与試験（PXL008-011）

評価資料：5.3.3.1.02

治験の標題

Imeglimin（PXL008）の日本人健康成人を対象にした単回及び反復投与試験

治験責任医師

[redacted]

実施医療機関

Hammersmith Medicines Research

本治験に基づく公表論文

なし

報告書作成日

2016 年 10 月 12 日

治験期間

2015 年 1 月 29 日～2015 年 10 月 9 日

開発のフェーズ

第 1 相

1. 試験計画

主要目的

1) 日本人健康成人を対象として、Imeglimin（以下、イメグリミン）を単回及び反復投与したときの薬物動態を評価する。
2) 日本人健康成人を対象として、イメグリミンを単回及び反復投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的

1) 日本人健康成人を対象として、イメグリミンを単回投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を評価する（Part B のみ）。
2) 日本人健康成人及び白人健康成人を対象として、イメグリミンの単回投与での最大耐量を求める（Part B のみ）。

1.1 治験方法

本治験は、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。

Part A

日本人健康成人男女を対象として、イメグリミンを単回及び反復経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を評価した。被験者を 3 つの投与群に 8 名ずつ組み入れた。各被

験者は、イメグリミン又はプラセボを単回投与（Day 1）後に、反復投与（Day 4～9 に 1 日 2 回投与、Day 10 の朝に単回投与）された。イメグリミンの投与量は、500 mg、1000 mg 及び 2000 mg とした。各投与群では、6 名がイメグリミンを、2 名がプラセボを投与された。

Part B

日本人健康成人男女を対象としてイメグリミンを単回及び反復投与したとき、並びに日本人健康成人男女及び白人健康成人男女を対象としてイメグリミンを単回投与したときの、安全性、忍容性及び薬物動態を評価した。また、日本人健康成人を対象として、イメグリミンを単回投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を評価した。被験者を 4 つの投与群に 8～16 名ずつ組み入れた。投与方法は以下のとおりであった。

- Part B1：イメグリミン 1500 mg（3000 mg/日）又はプラセボを単回及び反復投与した（Part A と同様）。反復投与の初回投与（Day 4 の朝投与）は、高脂肪食の朝食後に実施した。
- Part B2：イメグリミン 4000 mg、6000 mg 若しくは 8000 mg 又はプラセボを単回投与した。

Part A、Part B 共通

治験薬の初回投与前 28 日以内に被験者をスクリーニングした。被験者は、投与前日（Day – 1）から治験薬（最終）投与 72 時間後の手順が完了するまで（単回投与では Day 4 まで、反復投与では Day 13 まで）入院した。

治験薬最終投与の 5～9 日後に、電話で事後観察を実施した。4000 mg を超えるイメグリミンを単回投与された被験者は、電話ではなく、治験薬最終投与の 5～9 日後に事後観察のため来院することとした。

1.2　被験者数

目標被験者数

Part A：24 名、Part B：最大 64 名

実際の被験者数

Part A：24 名、Part B：40 名

1.3　対象及び主な組入れ基準

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）。スクリーニング時の既往歴、診察所見、心電図検査、バイタルサイン又は臨床検査値に、臨床的に意義のある異常が認められた者は除外した。また、スクリーニング時の肝機能検査で基準値上限の 1.5 倍を超えた者、又は推算糸球体濾過量が 80 mL/min/1.73 m^2 未満であった者も除外した。

1.4　投与量、投与方法及び投与期間、治験薬のロット番号

投与量、投与方法及び治験薬のロット番号

イメグリミンは[redacted]から供給された。500～8000 mg の投与量でイメグリミンの錠剤を経口投与した。イメグリミン及びプラセボのロット番号及び使用期限は以下のとおりであった。

製剤	規格	ロット番号	使用期限
イメグリミン	500 mg 錠	[redacted]	2017 年 5 月 31 日
プラセボ	錠剤	[redacted]	2016 年 6 月 30 日

投与期間

Part A 及び Part B1：各被験者は、イメグリミン又はプラセボを単回経口投与後に、7 日間反復経口投与された（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した。

Part B2：各被験者は、イメグリミン又はプラセボを単回経口投与された。

1.5　評価項目

薬物動態評価項目

イメグリミン濃度測定用の血液検体は、投与前、並びに単回投与（Day 1）及び反復投与の最終投与（Day 10）の 72 時間後まで頻回に採取した。

Part B では、反復投与開始時（Day 4 の朝）は高脂肪食の朝食後に投与し、イメグリミン濃度測定用の血液検体を投与前及び投与 12 時間後まで頻回に採取した。

イメグリミン濃度測定用の尿検体は、初回投与後及び最終投与後の 48 時間、並びに反復投与中の 24 時間（Day 8 の朝投与から Day 9 の朝投与まで）に採取した。

安全性評価項目

臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固検査及び尿検査）、診察、12 誘導心電図検査、バイタルサイン、体重、毛細管血糖値及び有害事象

忍容性評価項目

有害事象

1.6　統計解析手法

薬物動態

血漿中薬物動態パラメータの要約統計量を算出した。血漿中濃度推移をプロットした。

イメグリミンの血漿中薬物動態の用量比例性は、Day 1 及び Day 10 の用量依存的なパラ

メータ（$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max}）について、パラメータと投与量の散布図及び投与量で補正したパラメータと投与量の散布図を用いて、視覚的に評価した。

Part B1 では、イメグリミンの血漿中薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-12} 及び $AUC_{0-\infty}$）に及ぼす食事の影響を、ANOVA を用いて評価した。対数変換後に、被験者の状態（食後又は空腹時）を固定効果、被験者をランダム効果とする ANOVA 混合モデルを用いた。各パラメータについて、幾何平均値の対数の差（食後投与時−空腹投与時）の点推定値及び 90%信頼区間を算出し、逆対数変換して比及びその 90%信頼区間を求めた。

尿中薬物動態パラメータの要約統計量を算出した。累積尿中排泄量の推移をプロットした。

安全性及び忍容性

安全性及び忍容性のデータを用いた検定は実施しなかった。すべてのデータは要約統計量で示した。

Part A 及び Part B1 は、同一の表、図及び一覧表にまとめて示した。Part B2 は独立したデータとして示した。

2. 結果

2.1 薬物動態（Part A 及び Part B1）

血漿中薬物動態パラメータ

日本人健康成人にイメグリミン 500～1500 mg を単回及び反復投与したとき、Day 1 と Day 10 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値は、用量依存的に増加した。イメグリミン 2000 mg 投与時の Day 1 と Day 10 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値は、1500 mg 投与時と同程度であり、1500 mg 投与時の曝露量が過大評価されている可能性が考えられる。イメグリミンは 500～2000 mg の単回及び反復投与後、速やかに吸収された。Day 1 及び Day 10 の t_{max} の中央値は、いずれの投与量でも 2.5～3.0 h であった（表 2.7.6.4- 1）。

イメグリミンは 2 相性の消失を示し、投与後 12～16 時間までは比較的急速に消失し、その後の終末相ではゆっくりと消失した。$t_{1/2}$ の幾何平均値は、イメグリミン 500 mg の反復投与後並びに 1000～2000 mg の単回及び反復投与後では、10.13～13.61 h であった。イメグリミン単回投与の最低用量である 500 mg では、$t_{1/2}$ の幾何平均値は約 4.5 h であった。イメグリミン 500 mg を単回投与したときの $t_{1/2}$ が短かったのは、測定感度の限界が原因で過小評価されたためと考えられる。イメグリミンの大部分は投与後 12 時間以内に消失し、その後のゆっくりとした終末消失相の影響を受けるのはわずかな割合のみである。MRT は $t_{1/2}$ よりもばらつきが小さく、イメグリミンの実際の消失をより適切に反映している。

表 2.7.6.4-1　イメグリミンを空腹時に単回及び反復投与したときの薬物動態パラメータの幾何平均値（%CVb）の要約

Parameter	500 mg Imeglimin (N=6)		1000 mg Imeglimin (N=6)		1500 mg Imeglimin (N=6)		2000 mg Imeglimin (N=6)	
	Day 1	Day 10	Day 1	Day 10	Day 1	Day 10	Day 1	Day 10
C_{max} (ng/mL)	1006.6 (23.1)	994.2 (28.5)	1393.2 (40.3)	1804.4 (18.2)	2217.5 (25.0)	2336.0 (16.7)	1787.9 (26.3)	2266.7 (32.3)
t_{max} a) (h)	3.0 (3.0 – 4.0)	2.5 (1.5 – 4.0)	2.5 (1.5 – 3.0)	2.5 (2.0 – 4.0)	3.0 (1.5 – 4.0)	2.5 (2.0 – 4.0)	2.5 (1.5 – 3.0)	2.5 (1.5 – 4.0)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	6499.4 (30.6)	8146.8 (43.7)	10451.1 (32.8)	17787.0 (12.5)	16435.0 (26.4)	22119.5 (21.0)	13557.4 (23.7)	23415.3 (24.4)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	6630.6 (31.6)	8613.6 (45.6)	11183.6 (25.8)	18836.9 (13.7)	17159.5 (24.9)	23543.7 (27.3)	14249.2 (23.1)	24328.2 (25.6)
$AUC_{0\text{-}12}$*/ AUC_{τ}# (ng·h/mL)	5867.2 (26.4)	6288.4 (34.3)	8514.8 (35.7)	12624.5 (12.5)	13373.9 (27.7)	16007.2 (15.5)	10986.5 (24.3)	16671.8 (24.4)
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	6435.1 (28.1)	7469.6 (36.7)	9779.9 (36.1)	15319.5 (12.0)	15166.9 (28.0)	19433.6 (16.0)	12768.1 (24.2)	20613.1 (24.4)
$t_{1/2}$ (h)	4.45 (101.4)	10.13 (80.4)	12.03 (113.0)	13.61 (42.6)	11.54 (163.3)	10.74 (83.1)	11.20 (82.3)	12.13 (38.6)
CL/F*/ CL_{ss}/F# (L/h)	75.41 (31.6)	79.51 (34.3)	89.42 (25.8)	79.21 (12.5)	87.42 (24.9)	93.71 (15.5)	140.4 (23.1)	120.0 (24.4)
MRT (h)	6.75 (30.1)	9.16 (30.7)	11.41 (58.0)	10.77 (22.5)	11.77 (72.0)	10.17 (36.5)	10.28 (40.2)	10.40 (16.5)
Vz/F (L)	484.5 (71.3)	848.2 (67.2)	1552.0 (138.1)	1042.6 (38.8)	1455.6 (168.3)	986.8 (55.5)	2267.2 (95.8)	1439.0 (38.0)

%CVb：被験者間の変動係数、$AUC_{0\text{–}12}$：投与後 0 から 12 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0\text{–}24}$：投与後 0 から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
*単回投与後（Day 1）、#反復投与後（Day 10）
a) 中央値（範囲）

血漿中の蓄積

イメグリミン反復投与後の Day 10 では、同じ投与量を Day 1 に単回投与した場合と比較して、蓄積はほとんど又は全く認められなかった。イメグリミンの投与量にかかわらず、蓄積比の平均値は C_{max} で 1.00～1.43、$AUC_{0\text{-}12}$ 及び $AUC_{0\text{-}24}$ で 1.08～1.66 であった。

食事の影響

食後及び空腹時にイメグリミン 1500 mg を単回投与したときの曝露量は同程度であった［C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12}$ は空腹時（Day 1）と食後（Day 4）で同程度であった］。食後投与時の t_{max} の中央値は、空腹時投与と比較して約 1 時間延長した。

日本人健康成人にイメグリミン 1500 mg を空腹時（Day 1）及び食後（Day 4）に単回投与したときの $AUC_{0\text{-}12}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} を、ANOVA を用いて比較した。各パラメータの幾何平均値の比の 90%信頼区間は 1.00 を含んでおり、食後投与と空腹時投与で曝露量に有意な差は認められなかった。このことから、臨床的に意義のある食事の影響はないことが示唆された（表 2.7.6.4- 2）。

表 2.7.6.4- 2　イメグリミン 1500 mg を空腹時及び食後に単回投与したときの ANOVA による比較

Parameter	LS Means		1500 mg Imeglimin fed:fasted	
	1500 mg Imeglimin fed (Day 4)	1500 mg Imeglimin fasted (Day 1)	Ratio (fed/fasted)	90% CI
C_{max} (ng/mL)	2116	2217	0.95	(0.88 – 1.04)
$AUC_{0\text{-}12}$ (ng·h/mL)	14033	13374	1.05	(0.92 – 1.20)

$AUC_{0\text{–}12}$：投与後 0 から 12 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

尿中薬物動態

Part A 及び Part B1 では、いずれの投与量を単回及び反復投与したときも、イメグリミンの大部分は投与後 0～12 時間の尿検体中に未変化体として排泄され、12 時間以降に排泄された割合はわずかであった。イメグリミン 500～1500 mg を単回投与したとき、イメグリミン未変化体の尿中排泄量は、投与量の増加に伴って増加した。イメグリミン 2000 mg 単回投与後のイメグリミン未変化体の尿中排泄量は、1500 mg 単回投与後と同程度であった。

イメグリミン反復投与後（Day 10）のイメグリミン未変化体の尿中排泄量は、同じ投与量の単回投与後と比較してわずかに多かった。イメグリミンの尿中排泄量はおおむね投与量の増加に伴って増加したが、1000 mg 投与時と 1500 mg 投与時の尿中排泄量は同程度であった。

イメグリミン単回投与後の f_e は、500 mg 投与時の約 35%から、2000 mg 投与時には 19%へ減少し、1000 mg 投与時と 1500 mg 投与時では同程度であった（約 23%～27%）。イメグリミン反復投与後の f_e は、500～1000 mg 投与時の約 43%～46%から、1500～2000 mg 投与時には約 33%～38%へ減少した。単回及び反復投与後の CL_r は、いずれの投与量でも 21.5～33.6 L/h であり、能動的尿細管分泌が示唆された。

2.2　薬物動態（Part B2）

血漿中薬物動態パラメータ

日本人健康成人にイメグリミン 4000 mg 及び 6000 mg を単回投与したとき、$AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均値は投与量の増加に伴ってわずかに増加したが、C_{max} は投与量によらず同程度であった。白人健康成人では、イメグリミン 8000 mg 単回投与時の曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$）は 6000 mg 単回投与時よりも大きく、投与量におおむね比例して増加した。日本人被験者に

イメグリミン 6000 mg を投与したときの曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$）は、白人被験者にイメグリミン 8000 mg を投与したときの曝露量と同程度であった。日本人被験者及び白人被験者にイメグリミン 4000～8000 mg を単回投与したとき、イメグリミンは速やかに吸収された（表 2.7.6.4- 3）。

表 2.7.6.4- 3　イメグリミンを単回投与したときの薬物動態パラメータの幾何平均値（%CVb）の要約

Parameter	4000 mg Imeglimin (Japanese) (N=6)	6000 mg Imeglimin (Japanese) (N=6)	6000 mg Imeglimin (Caucasian) (N=6)	8000 mg Imeglimin (Caucasian) (N=6)
C_{max} (ng/mL)	4193.6 (20.2)	4040.0 (29.2)	3450.8 (21.3)	4086.2 (35.4)
t_{max} a) (h)	1.5 (1.0 – 4.0)	2.3 (1.0 – 4.0)	1.5 (1.0 – 3.0)	2.0 (1.5 – 4.0)
AUC_{0-last} (ng·h/mL)	28672.4 (11.4)	35007.5 (26.1)	29085.0 (17.6)	36588.0 (19.0)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	29120.9 (10.8)	35963.5 (28.7)	30006.4 (18.9)	37334.7 (20.1)
AUC_{0-12} (ng·h/mL)	22611.6 (15.0)	24037.6 (20.0)	21073.2 (25.0)	25746.1 (21.8)
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	26978.6 (16.5)	30231.5 (22.3)	25461.9 (22.3)	31973.1 (17.4)
$t_{1/2}$ (h)	6.42 (59.9)	11.46 (61.5)	11.35 (77.4)	9.03 (57.4)
CL/F (L/h)	137.4 (10.8)	166.8 (28.7)	200.0 (18.9)	214.3 (20.1)
MRT (h)	8.63 (31.1)	12.71 (45.0)	12.45 (43.5)	11.79 (43.9)

%CVb：被験者間の変動係数、AUC_{0-12}：投与後 0 から 12 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-24}：投与後 0 から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
a) 中央値（範囲）

尿中薬物動態

イメグリミン 4000～8000 mg を単回投与したとき、イメグリミンの大部分は投与後 0～12 時間の尿検体中に未変化体として排泄され、12 時間以降に排泄された割合はわずかであった。日本人健康成人にイメグリミン 4000 mg 及び 6000 mg を単回投与したとき、イメグリミン未変化体の尿中排泄量は、投与量の増加に伴ってわずかに増加した。白人健康成人では、投与量の 6000 mg から 8000 mg への増加に伴って、イメグリミン未変化体の尿中排泄量はわずかに減少した。単回投与したときのイメグリミンの f_e は、4000 mg 投与時（日本人被験

者）の約 21%から、8000 mg 投与時（白人被験者）には 12%へ減少した。CL_r は、26.3～37.3 L/h であった。

2.3 安全性及び忍容性

重篤な有害事象は発現せず、TEAE のために治験を中止した被験者も認められなかった。TEAE はいずれも軽度又は中等度であった。

臨床検査値（乳酸値を含む）、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査では臨床的に問題となる異常は認められず、診察所見はいずれも正常であった。低血糖を示す所見は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、体重及び毛細管血糖値の平均値には、投与群間で注目すべき変動又は差異は認められなかった。

TEAE（Part A 及び Part B1）

イメグリミンの最高用量群（2000 mg 群）で TEAE を発現した被験者の割合は 33.3%であり、プラセボ群の 62.5%及びその他の投与群の 33.3%～66.7%と比較して増加しなかったことから、TEAE とイメグリミンの投与量との間に関連性は認められなかった。最も多くみられた TEAE は頭痛及び悪心であり、それぞれ 4 名に発現した。頭痛 6 件中 2 件はプラセボ群の同一被験者に発現し、6 件中 5 件は治験責任医師により治験薬との因果関係あり（possibly drug-related）と判定された。

器官別大分類で最も多くみられた TEAE は、胃腸障害（8 名に 11 件）であった。悪心が発現した 4 名の被験者では、最大で約 3 日間悪心が持続し、4 名すべてがイメグリミンを投与されていた。悪心 4 件はいずれも、治験責任医師により治験薬との因果関係あり（possibly or probably drug-related）と判定された（表 2.7.6.4- 4）。

表 2.7.6.4- 4　2 名以上で発現した TEAE（Part A 及び Part B1）

System Organ Class Preferred Term	**Placebo**	**Imeglimin**				**All Subjects**
	(N=8) **n (%)**	**500 mg** **(N=6)** **n (%)**	**1000 mg** **(N=6)** **n (%)**	**1500 mg** **(N=6)** **n (%)**	**2000 mg** **(N=6)** **n (%)**	**(N=32)** **n (%)**
Gastrointestinal disorders	**2 (25.0)**	**1 (16.7)**	**1 (16.7)**	**2 (33.3)**	**2 (33.3)**	**8 (25.0)**
Nausea（悪心）	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (12.5)
Abdominal discomfort（腹部不快感）	1 (12.5)	0	0	1 (16.7)	0	2 (6.3)
Abdominal pain（腹痛）	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	2 (6.3)
Nervous system disorders	**1 (12.5)**	**0**	**0**	**2 (33.3)**	**1 (16.7)**	**4 (12.5)**
Headache（頭痛）	1 (12.5)	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	4 (12.5)
General disorders and administration site conditions	**1 (12.5)**	**0**	**1 (16.7)**	**1 (16.7)**	**0**	**3 (9.4)**
Vessel puncture site haematoma（血管穿刺部位血腫）	1 (12.5)	0	0	1 (16.7)	0	2 (6.3)
Metabolism and nutrition disorders	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**1 (16.7)**	**0**	**2 (6.3)**
Decreased appetite（食欲減退）	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (6.3)

同一被験者に同一の器官別大分類及び基本語に分類される有害事象が 2 件以上発現した場合には、1 回のみカウントしている。

TEAE（Part B2）

TEAE、特に器官別大分類の胃腸障害は、プラセボ群及びイメグリミン 6000 mg 群に比べて、イメグリミン 8000 mg 群でより多く報告された。プラセボ群では胃腸障害は認められなかった。イメグリミン 4000 mg 群では、TEAE は認められなかった。最も多くみられた TEAE は、下痢（7 名）及び悪心（6 名）であった。下痢又は悪心が発現した被験者は、いずれもイメグリミン高用量群（6000 mg 又は 8000 mg）であった（表 2.7.6.4- 5）。器官別大分類で最も多くみられた TEAE は胃腸障害（9 名に 23 件）であり、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係あり（probably drug-related）と判定された。

表 2.7.6.4- 5　2 名以上で発現した TEAE（Part B2）

System Organ Class Preferred Term	Placebo		Imeglimin				All Subjects
			4000 mg	6000 mg	6000 mg	8000 mg	
	J (N=4) n (%)	C (N=4) n (%)	J (N=6) n (%)	J (N=6) n (%)	C (N=6) n (%)	C (N=6) n (%)	(N=32) n (%)
Gastrointestinal disorders	**0**	**0**	**0**	**2 (33.3)**	**1 (16.7)**	**6 (100.0)**	**9 (28.1)**
Diarrhoea（下痢）	0	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	4 (66.7)	7 (21.9)
Nausea（悪心）	0	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (50.0)	6 (18.8)
Vomiting（嘔吐）	0	0	0	2 (33.3)	0	2 (33.3)	4 (12.5)
Abdominal discomfort（腹部不快感）	0	0	0	0	0	2 (33.3)	2 (6.3)
Abdominal pain（腹痛）	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	2 (6.3)
General disorders and administration site conditions	**2 (50.0)**	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**1 (16.7)**	**2 (33.3)**	**6 (18.8)**
Fatigue（疲労）	2 (50.0)	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (12.5)
Nervous system disorders	**0**	**1 (25.0)**	**0**	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**2 (6.3)**
Headache（頭痛）	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (16.7)	2 (6.3)

J：日本人、C：白人
同一被験者に同一の器官別大分類及び基本語に分類される有害事象が 2 件以上発現した場合には、1 回のみカウントしている。

3. 結論

- 日本人健康成人にイメグリミンを 2000 mg まで単回及び反復投与したとき、血漿中薬物動態及び尿中薬物動態は、白人健康成人男性で既に得られている結果とおおむね同様であった。
- 日本人健康成人にイメグリミンを単回及び反復投与したときの薬物動態は、500～6000 mg の範囲で投与量に比例した増加を下回り、500～2000 mg の 1 日 2 回反復投与後に蓄積はほとんど又は全く認められなかった。
- イメグリミン 4000～8000 mg を単回投与したときの曝露量は、投与量の増加に伴って増加した。同じ投与量での曝露量は、白人被験者に比べて日本人被験者でわずかに大きかった。
- 日本人健康成人にイメグリミン 1500 mg を単回投与したとき、C_{max} 及び AUC に対する明らかな食事の影響は認められなかった。

- 日本人健康成人にイメグリミン 500～2000 mg を単回及び 1 日 2 回反復投与したときの忍容性は良好であった。最も多くみられた有害事象は、頭痛及び悪心であった。
- 日本人健康成人にイメグリミン 4000 mg を単回投与したときの忍容性は良好であった。
- イメグリミン 6000～8000 mg を単回投与したときに最も多くみられた有害事象は、下痢及び悪心であった。日本人被験者及び白人被験者にイメグリミン 6000 mg を単回投与したときの忍容性が確認された。白人被験者にイメグリミン 8000 mg を投与したときの忍容性は、胃腸障害の有害事象のため不良であった。以上より、イメグリミンの最大耐量は、日本人被験者及び白人被験者のいずれも 6000 mg である。

4. 安全性付録

4.1 有害事象及び副作用

Part A 及び Part B1 の有害事象（TEAE）を表 2.7.6.4- 6、副作用（TEAE）を表 2.7.6.4- 7 に、Part B2 の有害事象（TEAE）を表 2.7.6.4- 8、副作用（TEAE）を表 2.7.6.4- 9 に示す。

表 2.7.6.4- 6　有害事象（TEAE）の発現割合（Part A 及び Part B1）

System Organ Class Preferred Term	**Placebo**		**Imeglimin**								**All Subjects**	
	(N=8)		**500 mg (N=6)**		**1000 mg (N=6)**		**1500 mg (N=6)**		**2000 mg (N=6)**		**(N=32)**	
	n (%)[1]	**AEs[2]**	**n (%)[1]**	**AEs[2]**	**n (%)[1]**	**AEs[2]**	**n (%)[1]**	**AEs[2]**	**n (%)[1]**	**AEs[2]**	**n (%)[1]**	**AEs[2]**
Gastrointestinal disorders	**2 (25.0)**	**2**	**1 (16.7)**	**2**	**1 (16.7)**	**1**	**2 (33.3)**	**3**	**2 (33.3)**	**3**	**8 (25.0)**	**11**
Nausea（悪心）	0	0	1 (16.7)	1	1 (16.7)	1	1 (16.7)	1	1 (16.7)	1	4 (12.5)	4
Abdominal discomfort（腹部不快感）	1 (12.5)	1	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0	2 (6.3)	2
Abdominal pain（腹痛）	0	0	1 (16.7)	1	0	0	1 (16.7)	1	0	0	2 (6.3)	2
Constipation（便秘）	1 (12.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1)	1
Diarrhoea（下痢）	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	1 (3.1)	1
Vomiting（嘔吐）	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	1 (3.1)	1
Nervous system disorders	**1 (12.5)**	**2**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (33.3)**	**3**	**1 (16.7)**	**2**	**4 (12.5)**	**7**
Headache（頭痛）	1 (12.5)	2	0	0	0	0	2 (33.3)	2	1 (16.7)	2	4 (12.5)	6
Somnolence（傾眠）	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0	1 (3.1)	1
General disorders and administration site conditions	**1 (12.5)**	**1**	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**1**	**1 (16.7)**	**1**	**0**	**0**	**3 (9.4)**	**3**
Vessel puncture site haematoma（血管穿刺部位血腫）	1 (12.5)	1	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0	2 (6.3)	2
Vessel puncture site bruise（血管穿刺部位内出血）	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0	0	0	1 (3.1)	1
Metabolism and nutrition disorders	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**1**	**1 (16.7)**	**1**	**0**	**0**	**2 (6.3)**	**2**

System Organ Class Preferred Term	Placebo		Imeglimin								All Subjects	
	(N=8)		500 mg (N=6)		1000 mg (N=6)		1500 mg (N=6)		2000 mg (N=6)		(N=32)	
	n (%)[1]	AEs[2]	n (%)[1]	AEs[2]	n (%)[1]	AEs[2]	n (%)[1]	AEs[2]	n (%)[1]	AEs[2]	n (%)[1]	AEs[2]
Decreased appetite（食欲減退）	0	0	0	0	1 (16.7)	1	1 (16.7)	1	0	0	2 (6.3)	2
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**1 (12.5)**	**3**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (3.1)**	**3**
Back pain（背部痛）	1 (12.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1)	1
Groin pain（鼠径部痛）	1 (12.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1)	1
Pain in extremity（四肢痛）	1 (12.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1)	1
Injury, poisoning and procedural complications	**1 (12.5)**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (3.1)**	**1**
Skin abrasion（皮膚擦過傷）	1 (12.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1)	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**1**	**0**	**0**	**1 (3.1)**	**1**
Epistaxis（鼻出血）	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0	1 (3.1)	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (3.1)**	**1**
Pruritus（そう痒症）	0	0	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	1 (3.1)	1

AEs: adverse events.

1. Number (%) of subjects. Subjects with ≥2 adverse events are counted once per system organ class and preferred term.

2. Number of adverse events reported for each preferred term.

Data source: Table 14.3.1.1A

表 2.7.6.4- 7　副作用（TEAE）の発現割合（Part A 及び Part B1）

System Organ Class Preferred Term	**Placebo**		**Imeglimin**								**All Subjects**	
	(N=8)		**500 mg (N=6)**		**1000 mg (N=6)**		**1500 mg (N=6)**		**2000 mg (N=6)**		**(N=32)**	
	n (%)[1]	**AEs[2]**	**n (%)[1]**	**AEs[2]**	**n (%)[1]**	**AEs[2]**	**n (%)[1]**	**AEs[2]**	**n (%)[1]**	**AEs[2]**	**n (%)[1]**	**AEs[2]**
Gastrointestinal disorders	**1 (12.5)**	**1**	**1 (16.7)**	**2**	**1 (16.7)**	**1**	**2 (33.3)**	**2**	**2 (33.3)**	**3**	**7 (21.9)**	**9**
Nausea（悪心）	0	0	1 (16.7)	1	1 (16.7)	1	1 (16.7)	1	1 (16.7)	1	4 (12.5)	4
Abdominal pain（腹痛）	0	0	1 (16.7)	1	0	0	1 (16.7)	1	0	0	2 (6.3)	2
Constipation（便秘）	1 (12.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.1)	1
Diarrhoea（下痢）	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	1 (3.1)	1
Vomiting（嘔吐）	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	1 (3.1)	1
Nervous system disorders	**1 (12.5)**	**2**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**2**	**1 (16.7)**	**2**	**3 (9.4)**	**6**
Headache（頭痛）	1 (12.5)	2	0	0	0	0	1 (16.7)	1	1 (16.7)	2	3 (9.4)	5
Somnolence（傾眠）	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0	1 (3.1)	1
Metabolism and nutrition disorders	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**1**	**1 (16.7)**	**1**	**0**	**0**	**2 (6.3)**	**2**
Decreased appetite（食欲減退）	0	0	0	0	1 (16.7)	1	1 (16.7)	1	0	0	2 (6.3)	2

AEs: adverse events.

1. Number (%) of subjects. Subjects with ≥2 adverse events are counted once per system organ class and preferred term.

2. Number of adverse events reported for each preferred term.

Data source: Table 14.3.1.2A

表 2.7.6.4- 8　有害事象（TEAE）の発現割合（Part B2）

System Organ Class Preferred Term	**Placebo**				**Imeglimin**								**All Subjects**	
	Japanese (N=4)		**Caucasian (N=4)**		**4000 mg Japanese (N=6)**		**6000 mg Japanese (N=6)**		**6000 mg Caucasian (N=6)**		**8000 mg Caucasian (N=6)**		**(N=32)**	
	n (%)[1]	**AEs[2]**	**n (%)[1]**	**AEs[2]**	**n (%)[1]**	**AEs[2]**	**n (%)[1]**	**AEs[2]**	**n (%)[1]**	**AEs[2]**	**n (%)[1]**	**AEs[2]**	**n (%)[1]**	**AEs[2]**
Gastrointestinal disorders	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (33.3)**	**7**	**1 (16.7)**	**2**	**6 (100.0)**	**14**	**9 (28.1)**	**23**
Diarrhoea（下痢）	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)	2	1 (16.7)	1	4 (66.7)	4	7 (21.9)	7
Nausea（悪心）	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)	2	1 (16.7)	1	3 (50.0)	3	6 (18.8)	6
Vomiting（嘔吐）	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)	2	0	0	2 (33.3)	2	4 (12.5)	4
Abdominal discomfort（腹部不快感）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)	2	2 (6.3)	2
Abdominal pain（腹痛）	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0	1 (16.7)	1	2 (6.3)	2
Abdominal distension（腹部膨満）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	1 (3.1)	1
Constipation（便秘）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	1 (3.1)	1
General disorders and administration site conditions	**2 (50.0)**	**2**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**1**	**1 (16.7)**	**1**	**2 (33.3)**	**2**	**6 (18.8)**	**6**
Fatigue（疲労）	2 (50.0)	2	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	1 (16.7)	1	4 (12.5)	4
Catheter site pain（カテーテル留置	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0	0	0	1 (3.1)	1

System Organ Class Preferred Term	Placebo				Imeglimin								All Subjects	
	Japanese (N=4)		Caucasian (N=4)		4000 mg Japanese (N=6)		6000 mg Japanese (N=6)		6000 mg Caucasian (N=6)		8000 mg Caucasian (N=6)		(N=32)	
	n (%)[1]	AEs[2]	n (%)[1]	AEs[2]	n (%)[1]	AEs[2]	n (%)[1]	AEs[2]	n (%)[1]	AEs[2]	n (%)[1]	AEs[2]	n (%)[1]	AEs[2]
部位疼痛）														
Feeling hot（熱感）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	1 (3.1)	1
Nervous system disorders	**0**	**0**	**1 (25.0)**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**1**	**2 (6.3)**	**2**
Headache（頭痛）	0	0	1 (25.0)	1	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	2 (6.3)	2
Metabolism and nutrition disorders	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**1**	**0**	**0**	**1 (3.1)**	**1**
Increased appetite（食欲亢進）	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0	1 (3.1)	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**1**	**0**	**0**	**1 (3.1)**	**1**
Back pain（背部痛）	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0	1 (3.1)	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**1**	**1 (3.1)**	**1**
Oropharyngeal pain（口腔咽頭痛）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	1 (3.1)	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (3.1)**	**1**
Dermatitis contact（接触性皮膚炎）	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0	0	0	1 (3.1)	1

AEs: adverse events.
1. Number (%) of subjects. Subjects with ≥2 adverse events are counted once per system organ class and preferred term.
2. Number of adverse events reported for each preferred term.
Data source: Table 14.3.1.1B

表 2.7.6.4- 9　副作用（TEAE）の発現割合（Part B2）

System Organ Class Preferred Term	**Placebo**				**Imeglimin**								**All Subjects**	
	Japanese (N=4)		**Caucasian (N=4)**		**4000 mg Japanese (N=6)**		**6000 mg Japanese (N=6)**		**6000 mg Caucasian (N=6)**		**8000 mg Caucasian (N=6)**		**(N=32)**	
	n (%)[1]	**AEs[2]**	**n (%)[1]**	**AEs[2]**	**n (%)[1]**	**AEs[2]**	**n (%)[1]**	**AEs[2]**	**n (%)[1]**	**AEs[2]**	**n (%)[1]**	**AEs[2]**	**n (%)[1]**	**AEs[2]**
Gastrointestinal disorders	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (33.3)**	**7**	**1 (16.7)**	**2**	**6 (100.0)**	**14**	**9 (28.1)**	**23**
Diarrhoea（下痢）	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)	2	1 (16.7)	1	4 (66.7)	4	7 (21.9)	7
Nausea（悪心）	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)	2	1 (16.7)	1	3 (50.0)	3	6 (18.8)	6
Vomiting（嘔吐）	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)	2	0	0	2 (33.3)	2	4 (12.5)	4
Abdominal discomfort（腹部不快感）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)	2	2 (6.3)	2
Abdominal pain（腹痛）	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0	1 (16.7)	1	2 (6.3)	2
Abdominal distension（腹部膨満）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	1 (3.1)	1
Constipation（便秘）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	1 (3.1)	1
General disorders and administration site conditions	**2 (50.0)**	**2**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**1**	**2 (33.3)**	**2**	**5 (15.6)**	**5**

System Organ Class Preferred Term	Placebo				Imeglimin								All Subjects	
	Japanese (N=4)		Caucasian (N=4)		4000 mg Japanese (N=6)		6000 mg Japanese (N=6)		6000 mg Caucasian (N=6)		8000 mg Caucasian (N=6)		(N=32)	
	n (%)[1]	AEs[2]	n (%)[1]	AEs[2]	n (%)[1]	AEs[2]	n (%)[1]	AEs[2]	n (%)[1]	AEs[2]	n (%)[1]	AEs[2]	n (%)[1]	AEs[2]
Fatigue（疲労）	2 (50.0)	2	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	1 (16.7)	1	4 (12.5)	4
Feeling hot（熱感）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	1 (3.1)	1
Nervous system disorders	**0**	**0**	**1 (25.0)**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**1**	**2 (6.3)**	**2**
Headache（頭痛）	0	0	1 (25.0)	1	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	2 (6.3)	2
Metabolism and nutrition disorders	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**1**	**0**	**0**	**1 (3.1)**	**1**
Increased appetite（食欲亢進）	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0	1 (3.1)	1

AEs: adverse events.

1. Number (%) of subjects. Subjects with ≥2 adverse events are counted once per system organ class and preferred term.

2. Number of adverse events reported for each preferred term.

Data source: Table 14.3.1.2B

2.7.6.5　海外単回及び反復投与試験（EML017008-001）

参考資料：5.3.3.1.03

治験の標題

Imeglimin（EMD 387008）の健康成人男性を対象にした単回及び反復投与試験

治験責任医師

[redacted]

実施医療機関

[redacted]

本治験に基づく公表論文

なし

報告書作成日

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

治験期間

20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

開発のフェーズ

第 1 相

1. 試験計画

主要目的

- Imeglimin（以下、イメグリミン）を単回経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する。
- イメグリミンを 1 日 2 回反復経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する。

副次目的

- イメグリミンを 1 日 2 回反復経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態をメトホルミン（850 mg 1 日 2 回投与）と比較する。
- イメグリミンの最大耐量を求める。
- イメグリミン 1000 mg を投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を評価する。
- 可能であれば、尿検体中のイメグリミン代謝物を同定する。
- OCT1 及び OCT2 の遺伝子多型並びに遺伝子多型と薬物動態との相関を解析する。
- イメグリミン 1000 mg bid 群及び 2000 mg bid 群で、運動による血中乳酸値上昇に及ぼすイメグリミンの影響を評価する。また可能であれば代謝パターンをメトホルミン及びプラセボと比較する。

1.1 治験方法

本治験は、イメグリミン単回投与群 7 群（100 mg 群、250 mg 群、500 mg 群、1000 mg 群、2000 mg 群、3000 mg 群及び 4000 mg 群）、イメグリミン反復投与群 5 群（250 mg bid 群、500 mg bid 群、1000 mg bid 群、1500 mg bid 群及び 2000 mg bid 群）及びメトホルミン反復投与群（850 mg bid 群）からなる、第 1 相、単施設、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化試験であった。

1.2 被験者数

表 2.7.6.5- 1　単回投与群の被験者数

単回投与量［mg］	100	250	500	1000	2000	3000	4000	合計
イメグリミン	6	6	6	6	6	6	6	42
プラセボ	2	2	2	2	2	2	2	14
合計	8	8	8	8	8	8	8	56

表 2.7.6.5- 2　反復投与群の被験者数

イメグリミンの 反復投与量［mg］	250	500 [a)]	1000 [a), b)]	1500	2000 [a)]	合計
イメグリミン	6	6	6	6	7	31
メトホルミン 850 mg	–	3	3	–	3	9
プラセボ	3	3	3	3	3	15
合計	9	12	12	9	13	55

a) 二重盲検、ダブルダミーデザインによるメトホルミンとの比較を含む。
b) イメグリミンの薬物動態に及ぼす食事の影響評価を含む。

1.3 対象及び主な組入れ基準

18 歳以上 45 歳以下の健康成人男性。組入れ前の既往歴、診察所見及び臨床検査から健康と判断され、文書同意の意思がある者。

1.4 投与量、投与方法及び投与期間、治験薬のロット番号

被験薬

イメグリミンの単回経口投与（100 mg、250 mg、500 mg、1000 mg、2000 mg、3000 mg 及び 4000 mg）及び 1 日 2 回反復経口投与（250 mg bid、500 mg bid、1000 mg bid、1500 mg bid 及び 2000 mg bid）には、イメグリミン 50 mg、250 mg 及び 500 mg カプセルを使用した。

カプセル	投与経路	ロット番号
50 mg	経口	011351
250 mg	経口	011352
500 mg	経口	011353

投与期間

単回投与群：1 日

反復投与群:1 日 1 回投与を 2 日間 (Day 1 及び Day 10) 及び 1 日 2 回投与を 6 日間 (Day 4～9)

対照薬

下表の対照薬を使用した。

カプセル／錠剤	投与経路	ロット番号
プラセボ 50 mg カプセル [a)]	経口	011348
プラセボ 250 mg カプセル [a)]	経口	011348
プラセボ 500 mg カプセル [a)]	経口	011348
プラセボ 850 mg 錠 [b)]	経口	[redacted]
メトホルミン 850 mg 錠	経口	106106

a) イメグリミンのプラセボカプセル
b) メトホルミンのプラセボ錠

1.5　評価項目

安全性及び忍容性の主要評価項目

臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査、血液凝固検査、副腎ホルモン、血糖値、血中乳酸値、インスリン)、診察、バイタルサイン（血圧、脈拍数)、心電図検査（12 誘導、及びテレメトリーシステムによる継続測定)、安全性及び忍容性の一般的評価、有害事象

安全性及び忍容性の副次評価項目

臨床検査（尿検査)、体温、肺機能検査（スパイロメトリー)、visual analogue scale（覚醒度／眠気の自己評価)

薬物動態の主要評価項目

イメグリミン及びメトホルミンの単回及び反復投与時の血漿中薬物動態パラメータ (C_{max}、AUC_{τ}、$AUC_{0-\infty}$及び t_{max})

薬物動態の副次評価項目

イメグリミン及びメトホルミンの単回投与時の血漿中及び尿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-last}}$、$t_{1/2}$、λz、CL/F、Vz/F、Vz_{ss}/F、MRT、$A_{e0\text{-}t}$及びCL_r）並びに反復投与時の薬物動態パラメータ（C_{pre}、C_{min}、C_{ave}、CL_{ss}/F、$A_{e\tau}$、PTF、MRT_{ss}及び蓄積比）

食事の影響

イメグリミンを空腹時（Day 1）及び食後（Day 4）に投与したときの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}12}$、C_{max}及びt_{max}）

遺伝子多型

OCT1 及び OCT2 の遺伝子多型並びに遺伝子多型と薬物動態パラメータとの相関

運動による血中乳酸値上昇に及ぼすイメグリミンの影響

臨床検査

1.6　統計解析手法

要約統計量を算出した。有害事象は投与量別に一覧表に示し、重症度別及び治験薬との因果関係別に解析した。

AUC 及びC_{max}の用量比例性は、Day 1（単回及び反復投与）及び Day 10（反復投与）の値を図示して検討した。さらに、パワーモデルを当てはめた。

食事の影響の評価には、ANOVA モデルを用いた。

2. 結果

2.1　有効性

該当なし

2.2　薬物動態

イメグリミン 100～4000 mg を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、初回の検体採取時点の血漿中濃度はすべての被験者で定量可能であった。血漿中濃度は投与後 1～4 時間で最高値に達した。消失プロファイルは多相性であり、投与後約 24～48 時間でプラトーに達する分布相を経て、徐々に終末消失相へ移行することを示していた。

イメグリミン 250～2000 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの濃度推移は、吸収、分布及び消失に関して、単回経口投与したときと同様であった。

単回及び反復投与時の$t_{1/2}$の幾何平均値は、投与量によらず 10～20 h であった。単回及び反復投与時の投与量増加に伴うC_{max}及び AUC の増加は、投与量比を下回った。

投与量で補正したC_{max}及び AUC は投与量の増加に伴って減少したことから、イメグリミンの薬物動態は非線形性であることが示された。

イメグリミン 250～2000 mg を 1 日 2 回、6 日間反復投与したときの蓄積比の幾何平均値は、C_{max} で 1.15～1.38、AUC で 1.27～1.57 であった。

イメグリミンの CL_r の幾何平均値は 24～42 L/h であり、尿中排泄率の平均値は投与量の 20%～57%であった。

食事はイメグリミンの薬物動態に、臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。空腹時と比較して、食後の C_{max} 及び AUC はわずかに減少し、t_{max} の中央値は 2.75 h 延長した。

メトホルミン 850 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの C_{max} 及び t_{max} はイメグリミン 1500 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときと同程度であり、AUC はイメグリミン 1000 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときと同程度であった。

2.3 安全性

臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査の結果に、治験薬投与に関連すると考えられる臨床的に意義のある変動は認められなかった。

中止

2 名が中止した（メトホルミン 850 mg bid 群 1 名、イメグリミン 2000 mg bid 群 1 名）。

有害事象

(1) 単回投与

単回投与では、56 名中 10 名（17.9%）に 13 件の有害事象が報告された。その内訳は、イメグリミン群の 42 名中 8 名（19.0%）に 11 件、プラセボ群の 14 名中 2 名（14.3%）に 2 件であった。器官別大分類では、心臓障害が 56 名中 4 名（7.1%）に 5 件、胃腸障害が 2 名（3.6%）に 3 件、神経系障害が 2 名（3.6%）に 2 件、臨床検査が 2 名（3.6%）に 2 件、皮膚および皮下組織障害が 1 名（1.8%）に 1 件発現した。イメグリミンとの因果関係あり（possibly related）と判定された有害事象は、いずれも胃腸障害に分類される事象であり、大部分が軽度であった。用法用量の変更が必要となる有害事象は認められなかった。重篤な有害事象及び重要な有害事象は認められず、死亡した被験者及び有害事象のために治験を中止した被験者も認められなかった。

(2) 反復投与

反復投与では、55 名中 32 名（58.2%）に 64 件の有害事象が報告された。その内訳は、イメグリミン群の 31 名中 16 名（51.6%）に 27 件、プラセボ群の 15 名中 12 名（80.0%）に 23 件、メトホルミン群の 9 名中 4 名（44.4%）に 14 件であった。

重篤な有害事象が 1 件発現し、有害事象のために治験を中止した被験者が 2 名認められた。

器官別大分類の臨床検査に分類される有害事象が 55 名中 14 名（25.5%）に 14 件、神経系障害が 10 名（18.2%）に 11 件、胃腸障害が 9 名（16.4%）に 16 件、心臓障害が 8 名（14.5%）

に 16 件発現した。さらに、全身障害および投与局所様態（無力症）、感染症および寄生虫症（鼻炎、副鼻腔炎）、腎および尿路障害（乏尿）、皮膚および皮下組織障害（皮膚炎、局所性皮膚反応）、血管障害（静脈炎）が各 1 件認められた。有害事象の大部分は軽度又は中等度であった。

有害事象を発現日別に解析した結果、64 件中 49 件［22 名（40.0%）］の有害事象が初回投与後 24 時間以内に発現した。

治験薬との因果関係あり（possibly related）と判定された有害事象は、イメグリミン群で 27 件中 11 件［8 名（25.8%）］、メトホルミン群で 14 件中 8 件［3 名（33.3%）］、プラセボ群で 23 件中 8 件［5 名（33.3%）］であった。イメグリミンとの因果関係あり（possibly related）と判定された有害事象は、いずれも器官別大分類の胃腸障害又は神経系障害に分類される事象であり、大部分が軽度であった。

投与群間で有害事象の種類及び発現割合を比較したところ、プラセボ群、メトホルミン群及びイメグリミン群の間で差は認められず、イメグリミンの投与量間でも差は認められなかった。

食前及び食後の血糖値、血中乳酸値及びインスリン

単回投与では、治験薬の投与に関連したパラメータの変動は認められなかった。

反復投与では、イメグリミン 1000 mg の投与後 4 時間（昼食前）から投与後 6 時間までの血糖値の変化量に、プラセボ群及びメトホルミン群と比較して統計学的に有意な影響が認められた。全体として、イメグリミンの反復投与で投与量に応じた影響は認められなかった。

運動時の血中乳酸値

血中乳酸値にはイメグリミンの投与量間で差は認められず、イメグリミン群、メトホルミン群及びプラセボ群の間でも差は認められなかった。

その他

診察、テレメトリー心電図検査、visual analogue scale（覚醒度／眠気の自己評価）及び肺機能検査（スパイロメトリー）の結果には、治験薬投与に関連すると考えられる所見は認められなかった。被験者及び治験責任医師による一般的な忍容性評価の結果、治験薬の忍容性が確認された。

OCT1 遺伝子のアミノ酸置換は、イメグリミン又はメトホルミンの薬物動態パラメータに、臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。

死亡

死亡した被験者はいなかった。

3. 結論

イメグリミンを単回及び反復投与したとき、安全性に問題はなく、忍容性が確認された。

2.7.6.6　国内腎機能障害患者 PK 試験（DD401102）

評価資料：5.3.3.3.01

治験の標題

Imeglimin（PXL008）の日本人腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験

実施医療機関

本治験は日本の 2 医療機関で実施した。

本治験に基づく公表論文

なし

報告書作成日

2019 年 10 月 11 日

治験期間

2018 年 6 月 29 日～2018 年 10 月 9 日

開発のフェーズ

第 1 相

1.　試験計画

主要目的

Imeglimin（以下、イメグリミン）を単回経口投与したときの血漿中薬物濃度を日本人腎機能障害患者と日本人腎機能正常者で比較し、イメグリミンの薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響を検討する。

副次目的

1) 日本人腎機能障害患者を対象として、イメグリミンを単回経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。
2) 日本人腎機能障害患者を対象として、イメグリミンを単回経口投与したときのイメグリミンの尿中排泄に対する腎機能障害の影響を検討する。

1.1　治験方法

本治験は日本人の腎機能障害患者及び腎機能正常者を対象に、イメグリミンを空腹時単回経口投与し、薬物動態を比較検討する無対照、非盲検試験である。

本治験で目標とした被験者数は 24 名で、腎機能正常者、軽度腎機能障害患者、中等度腎機能障害患者及び重度腎機能障害患者をそれぞれ 6 名ずつ組み入れた。推算糸球体濾過量（eGFR）（mL/min/1.73 m^2）が 90 以上の被験者を腎機能正常者と定義した。軽度腎機能障害は eGFR が 60 以上 90 未満、中等度腎機能障害は eGFR が 30 以上 60 未満、重度腎機能障害は eGFR が 15 以上 30 未満の患者と定義した。腎機能正常者と中等度腎機能障害患者の性別、年齢及び body mass index（BMI）は以下の基準に合わせた。

- 性別：男女の構成比は同一とした
- 年齢：中央値が±15 歳
- BMI：中央値が±5 kg/m^2

治験薬投与日を Day 1、治験薬投与日の前日を Day −1 とした。スクリーニング検査は、Day 1 の前 30 日（Day −30）から Day −2 の期間に実施した。被験者は Day −1 の午前に入院し、Day 1 に腎機能障害の程度に基づき決められた用量でイメグリミンを服用した。被験者は Day 4 の採血、診察及び検査終了後に退院した。

1.2 被験者数

目標被験者数

合計 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、重度腎機能障害患者 6 名）

被験者の内訳

合計 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、重度腎機能障害患者 6 名）

1.3 対象、選択・除外基準

対象

軽度腎機能障害患者、中等度腎機能障害患者、重度腎機能障害患者及び腎機能正常者

選択基準

(1) 腎機能障害患者及び腎機能正常者共通の選択基準

下記の選択基準を満たす者とした。

＜スクリーニングでの確認事項＞

1) 同意取得日の年齢が 20 歳以上 80 歳未満の日本人
2) 本治験の目的・内容、予測される薬効・薬理作用及び危険性などについて十分説明を受け、理解が得られた者で、本人から自由意思による同意を文書で得られた者
3) スクリーニング時に、男性は体重が 45.0 kg 以上 80.0 kg 以下で BMI が 18.5 以上 30.0 未満の者、女性は体重が 40.0 kg 以上 80.0 kg 以下で BMI が 16.8 以上 30.0 未満の者
   「BMI = 体重 (kg) ÷［身長 (m)］^{2}」
4) 治験参加中の遵守事項を守り、治験方法に定められた診察、検査を受け、自覚症状などの申告ができる者
5) 妊娠可能な女性の場合、又は妊娠可能な女性パートナーを有する男性の場合、同意取得から治験薬投与の 30 日後まで生活習慣の一環として禁欲を実行するか、あるいは適切な避妊法を使用する意思のある者

＜スクリーニング及び Day −1 での確認事項＞

6) 女性の場合、スクリーニング時及び Day −1 の妊娠検査（妊娠可能な女性のみ）が陰性である者、授乳中でない者

(2) 腎機能障害患者の選択基準

下記の選択基準を満たす者を、組入れ可能な腎機能障害患者とした。

＜スクリーニング及び Day −1 での確認事項＞

7) スクリーニング時及び Day −1 の eGFR が以下のいずれかに該当する者（慢性腎臓病に至った原疾患は問わない）

「eGFR (mL/min/1.73 m^2) = 194 × 血清クレアチニン (mg/dL)$^{-1.094}$ × 年齢$^{-0.287}$（女性は ×0.739）」

軽度腎機能障害：eGFR（mL/min/1.73 m^2）が 60 以上 90 未満

中等度腎機能障害：eGFR（mL/min/1.73 m^2）が 30 以上 60 未満

重度腎機能障害：eGFR（mL/min/1.73 m^2）が 15 以上 30 未満

8) 透析を必要としない者

(3) 腎機能正常者の選択基準

下記の選択基準を満たす者を、組入れ可能な腎機能正常者とした。

＜スクリーニング及び Day −1 での確認事項＞

9) スクリーニング時及び Day −1 の eGFR（mL/min/1.73 m^2）が 90 以上の者

「eGFR (mL/min/1.73 m^2) = 194 × 血清クレアチニン (mg/dL)$^{-1.094}$ × 年齢$^{-0.287}$（女性は ×0.739）」

除外基準

(1) 腎機能障害患者及び腎機能正常者共通の除外基準

下記のいずれかに該当した場合、本治験から除外することとした。

＜スクリーニングでの確認事項＞

1) 同意取得時点で過去 5 年以内に悪性腫瘍（局所治療により治癒と判断される上皮内癌は除く）の既往のある者
2) 薬剤の吸収、分布、代謝又は排泄に影響する可能性のある消化器系疾患（吸収不良、消化管の手術など。ただし、虫垂切除術は除く）の既往のある者
3) 過去にイメグリミンの投与を受けたことがある者
4) 治験薬投与日の前 1 ヵ月（30 日）以内に、球形吸着炭（クレメジン®など）、陰イオン交換樹脂（コレスチラミン、コレスチミドなど）、又は重曹を使用した者
5) 入院期間中に禁酒・禁煙できない者
6) アルコール常用者（1 日平均ビール大瓶 2 本以上又は日本酒 2 合以上を目安とした）
7) カフェイン含有飲料（コーヒー、紅茶、緑茶、コーラ、ドリンク剤など）の大量飲用

者（1 日平均 1.8 L 以上を目安とした）

8) 薬剤アレルギーの既往のある者
9) スクリーニング検査日の前 6 ヵ月（180 日）以内に、薬物乱用又はアルコール乱用の既往のある者､又はスクリーニング時の尿中薬物検査で陽性の者(採尿が困難な場合、薬物の使用履歴を本人から聴取し、それを代用しても良いこととした)
10) 免疫学的検査で陽性の者
11) スクリーニング時の AST 値及び ALT 値がいずれも基準値上限の 2.5 倍を超える者
12) 心血管系疾患、肝疾患、内分泌系疾患、消化器系疾患、血液疾患、呼吸器系疾患、中枢・精神神経疾患（パーキンソン病、てんかんなどの痙攣性疾患を含む）などの既往があり、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した者

＜スクリーニング及び Day −1 での確認事項＞

13) Day −1 の前 3 ヵ月（90 日）以内に他の治験薬の投与を受けた者、又は本治験の同意取得までに他の治験が終了していない者
14) 以下のいずれかの献血又は成分献血をした者
    a) 男性は Day 1 の前 3 ヵ月（90 日）以内に 400 mL 以上の献血、女性は Day 1 の前 4 ヵ月（120 日）以内に 400 mL 以上の献血
    b) Day 1 の前 1 ヵ月（30 日）以内に 200 mL 以上の献血
    c) Day 1 の前 2 週間（14 日）以内の成分献血

＜スクリーニング、Day −1 及び Day 1 投与前での確認事項＞

15) 各時点で得られている診察及び検査結果より健康状態などを確認した結果、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として医学的に問題があると判断した者
16) 静脈への穿刺に耐えることができない者、又は静脈穿刺が十分にできず静脈採血が困難な者
17) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した者

＜Day −1 での確認事項＞

18) Day −1 の前 2 日以内にアルコール類を摂取した者
19) Day 1 の前 7 日以内にシメチジン又はその他の多剤・毒性化合物排出（MATE）トランスポーター阻害薬（ドルテグラビル、トリメトプリム、バンデタニブなど）を使用した者

(2) 腎機能障害患者の除外基準

腎機能障害患者が下記のいずれかに該当する場合、本治験から除外することとした。

＜スクリーニングでの確認事項＞

20) スクリーニング検査日の前 4 週間（28 日）以内に、臨床所見や臨床検査値から急速

に腎機能が低下したと診断された者

21) 治験期間中に腎移植を予定している者

22) 臓器移植（角膜移植を除く）を受けた者

23) 腎部分摘出の既往のある者

24) スクリーニング時のヘモグロビン値が 8.0 g/dL 未満の者

＜Day −1 での確認事項＞

25) スクリーニング時から Day −1 までに腹膜透析又は血液透析をした者

(3) 腎機能正常者の除外基準

腎機能正常者が下記のいずれかに該当する場合、本治験から除外することとした。

＜Day −1 での確認事項＞

26) Day −1 の前 7 日以内に何らかの医薬品（一般用医薬品を含む）を使用した者

1.4 投与量、投与方法及び投与期間、治験薬のロット番号

投与量、投与方法及び投与期間

1) 投与量

腎機能正常者（eGFR が 90 以上）：イメグリミン 1000 mg

軽度腎機能障害患者（eGFR が 60 以上 90 未満）：イメグリミン 1000 mg

中等度腎機能障害患者（eGFR が 30 以上 60 未満）：イメグリミン 1000 mg

重度腎機能障害患者（eGFR が 15 以上 30 未満）：イメグリミン 500 mg

Day −1 の eGFR 値をもとに被験者を腎機能障害の程度別に分類し、投与量を設定した。

2) 投与方法

10 時間以上絶食した後、朝に約 150 mL の水と共にイメグリミンを単回経口投与した。その後、投与 4 時間後まで絶食を継続した。

3) 投与期間

単回投与

治験薬のロット番号

18026

1.5 評価項目

薬物動態評価項目

イメグリミンに関して、以下の薬物動態パラメータを算出した。

1) 最高血漿中濃度（C_{max}）

2) 0 から最終測定サンプリング時間 t までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}）［本治験では t = 12、24 及び 72（時間）］
3) 0 から最終検出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-last}）
4) 0 から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）
5) t_{last} から外挿された血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）の $AUC_{0-\infty}$に対する割合（$\%AUC_{extrap}$）
6) 最終相の消失速度定数（λz）
7) 最終相の消失半減期（$t_{1/2}$）
8) 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）
9) 平均滞留時間（MRT）
10) 見かけの全身クリアランス（CL/F）
11) 最終相での見かけの分布容積（Vz/F）
12) 尿中総排泄量（A_e）
13) 累積尿中排泄率（f_e）
14) 腎クリアランス（CLr）

安全性評価項目

1) 有害事象及び副作用
2) 臨床検査
3) バイタルサイン
4) 12 誘導心電図

1.6 統計解析手法

解析対象集団

以下の解析対象集団を定義した。

1) 薬物動態解析対象集団

　治験薬を投与された被験者のうち、選択基準逸脱又は除外基準に該当せず、投与後の妥当な薬物動態データを一つでも有する被験者を、薬物動態の評価対象とした。

2) 安全性解析対象集団

　治験薬を投与されたすべての被験者を、安全性の評価対象とした。

薬物動態解析

各時点の血漿中及び尿中イメグリミン濃度、C_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{0-last}、$AUC_{0-\infty}$、λz、$t_{1/2}$、t_{max}、MRT、CL/F、Vz/F、A_e、f_e 及び CLr の要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値）、変動係数（CV%）、幾何平均、及び幾何 CV%を、腎機能正常者、軽度腎機能障害患者、中等度腎機能障害患者、重度腎機能障害患者及び全腎機能障害患者（軽度、中等度及び重度）別に算出した。

統計的手法

薬物動態パラメータの対数変換値について、軽度腎機能障害患者と腎機能正常者、中等度腎機能障害患者と腎機能正常者、重度腎機能障害患者と腎機能正常者の平均値の差の点推定値とその 90%、95%信頼区間を分散分析法により算出した。得られた差の点推定値とその 90%、95%信頼区間を逆対数変換し、幾何平均値比及び比の 90%、95%信頼区間を算出した。薬物動態パラメータの未変換値について、中央値の差とその 90%、95%信頼区間をノンパラメトリックな解析方法（Hodges-Lehmann 推定）により算出した。

安全性解析

安全性解析対象集団で、腎機能の程度（正常、軽度、中等度及び重度）別、全腎機能障害患者（軽度、中等度及び重度）及び投与被験者全体を対象に解析した。臨床検査値及びバイタルサインの連続変数は、要約統計量を算出した。12 誘導心電図は、心電図検査判定のカテゴリごとの被験者数及び割合を算出した。

被験者数の設定

薬物動態及び安全性を検討するために必要な被験者数として、6 名を腎機能障害の程度別及び腎機能正常者それぞれで設定した。なお、目標被験者数について統計学的な検討は行わなかった。

2. 結果

薬物動態

イメグリミンを腎機能正常者、軽度及び中等度腎機能障害患者に 1000 mg、重度腎機能障害患者に 500 mg の用量で単回経口投与したとき、平均血漿中イメグリミン濃度は投与 2～4 時間後に最高濃度に達し、その後は速やかに消失した。腎機能正常者、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者の C_{max} の幾何平均値は、それぞれ 1246 ng/mL、1770 ng/mL、1897 ng/mL 及び 1866 ng/mL であった。同様に、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び $AUC_{0\text{-}72}$ の幾何平均値は、$AUC_{0\text{-}last}$ がそれぞれ 10020 ng· h/mL、14950 ng· h/mL、18160 ng· h/mL 及び 24920 ng· h/mL、$AUC_{0\text{-}\infty}$ がそれぞれ 10430 ng· h/mL、15470 ng· h/mL、19390 ng· h/mL 及び 25570 ng· h/mL、$AUC_{0\text{-}72}$ がそれぞれ 10160 ng· h/mL、15290 ng· h/mL、18180 ng· h/mL 及び 25020 ng· h/mL であった。t_{max} の中央値は 1.750～4.000 時間の範囲であった。$t_{1/2}$ 及び Vz/F の幾何平均値はそれぞれ 9.449～18.85 時間及び 329.5～1750 L の範囲であり、ばらつきが大きかった。CL/F の幾何平均値は、それぞれ 95.87 L/h、64.65 L/h、51.58 L/h 及び 19.56 L/h であった。

腎機能正常者、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者で、尿中に排泄されたイメグリミンの大部分は投与後 24 時間までに排泄された。各採尿間隔のイメグリミン尿中排泄率は、腎機能正常者、軽度及び中等度腎機能障害患者では投与 4 時間後までが最も高く、重度腎機能障害患者では投与 4～8 時間後までが最も高かった。腎機能正常者、軽度、中等度及び重度

腎機能障害患者の投与 72 時間までの A_e（f_e）の幾何平均値はそれぞれ 339.6 mg（33.96%）、379.0 mg（37.90%）、363.0 mg（36.30%）及び 191.5 mg（38.29%)であった。同様に、CLr の幾何平均値は、それぞれ 33.42 L/h、24.78 L/h、19.97 L/h 及び 7.653 L/h であった。

軽度、中等度及び重度腎機能障害患者の C_{max} は、腎機能正常者に比べてそれぞれ 142.0%、152.2%及び 149.8%であった。同様に $AUC_{0\text{-}last}$ はそれぞれ 149.1%、181.1%及び 248.5%、$AUC_{0\text{-}\infty}$はそれぞれ 148.3%、185.8%及び 245.1%、$AUC_{0\text{-}72}$ はそれぞれ 150.5%、178.9%及び 246.2%であった。$t_{1/2}$ はばらつきが大きく、明確な差は見られなかった。t_{max} は重度腎機能障害者では腎機能正常者と比較して遅延がみられたが、軽度及び中等度腎機能障害患者では腎機能正常者との差はみられなかった。CL/F 及び CLr は、腎機能障害の程度に応じて減少し、腎機能正常者に比べて軽度腎機能障害者でそれぞれ 67.4%及び 74.1%、中等度腎機能障害者でそれぞれ 53.8%及び 59.8%、重度腎機能障害者でそれぞれ 20.4%及び 22.9%であった。投与 72 時間までの f_e は、腎機能正常者、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者で類似していた。

安全性

腎機能正常者及び腎機能障害患者共に有害事象は発現しなかった。また、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図で、臨床的に問題となる異常や変動はみられなかった。

3. 結論

イメグリミンを腎機能正常者、軽度及び中等度腎機能障害患者（各 6 名）に 1000 mg、重度腎機能障害患者（6 名）に 500 mg の用量で単回経口投与したとき、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者の C_{max} は、腎機能正常者に比べてそれぞれ 142.0%、152.2%及び 149.8%であった。同様に $AUC_{0\text{-}last}$ はそれぞれ 149.1%、181.1%及び 248.5%、$AUC_{0\text{-}\infty}$はそれぞれ 148.3%、185.8%及び 245.1%、$AUC_{0\text{-}72}$ はそれぞれ 150.5%、178.9%及び 246.2%であった。CL/F 及び CLr は、腎機能障害の程度に応じて減少した。投与 72 時間までの f_e は、腎機能正常者、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者で類似していた。

腎機能正常者、軽度及び中等度腎機能障害患者へのイメグリミン 1000 mg、及び重度腎機能障害患者へのイメグリミン 500 mg の単回経口投与では、忍容性が確認された。

4. 安全性付録

4.1 有害事象及び副作用

本治験では有害事象は認められなかった。

2.7.6.7　海外肝機能障害患者 PK 試験（PXL008-024）

評価資料：5.3.3.3.02

治験の標題

Imeglimin（PXL008）の肝機能障害患者を対象にした臨床薬理試験

治験責任医師

[redacted]

実施医療機関

Apex GmbH

本治験に基づく公表論文

なし

報告書作成日

2020 年 1 月 20 日

治験期間

2018 年 11 月 6 日（最初の被験者の同意取得日）～2019 年 7 月 8 日（最終被験者の完了日）

開発のフェーズ

第 1 相

1. 試験計画

主要目的

- Imeglimin（以下、イメグリミン）を単回経口投与したとき、主要血漿中薬物動態パラメータに及ぼす中等度肝機能障害の影響を評価する。

副次目的

- イメグリミンを単回経口投与したとき、副次的な血漿中及び尿中薬物動態パラメータに及ぼす中等度肝機能障害の影響を評価する。
- 中等度肝機能障害患者及び肝機能正常者にイメグリミンを単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

1.1　治験方法

本治験は、中等度肝機能障害患者及び肝機能正常者を対象とした第 1 相、単施設、非盲検、並行群間試験であった。肝機能障害の評価には Child-Pugh（CP）スコアを使用し、被験者を以下のグループのいずれかに組み入れた。

- グループ 1：中等度肝機能障害患者、CP 分類 B（7～9 ポイント）
- グループ 2：肝機能正常者

投与前 28 日以内にスクリーニングを実施し、治験への組入れの適格性を検討した。被験

者は Day −1 に入院し、Day 3 に退院した。肝機能正常者は、中等度肝機能障害患者と年齢（± 10 歳）、性別及び BMI（± 20%）をマッチングさせた。肝機能正常者は肝機能障害患者と 1 対 1 でマッチングして組み入れ、2 名以上の肝機能障害患者とマッチングしないこととした。Day 1 に、被験者にイメグリミン 1000 mg を単回経口投与した。被験者はイメグリミン投与 4〜7 日後（Day 5〜8）に、追跡調査のため来院した。

1.2 被験者数

各グループで少なくとも 6 名が治験を完了するように、2 つのグループにそれぞれ最大 8 名を組み入れる計画であった。合計 14 名が組み入れられ、治験を完了した。薬物動態及び安全性の評価には、治験に組み入れたすべての被験者のデータを含めた。

1.3 対象及び主な選択・除外基準

全被験者共通の主な選択基準

- 18 歳以上 75 歳以下の白人の男女
- BMI が 18.0 kg/m^2 以上 40.0 kg/m^2 以下、体重が 50 kg 以上である者
- 中等度肝機能障害患者では、肝機能障害が安定していること（スクリーニング時の CP スコアに基づく）

肝機能正常者の主な除外基準

- Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration（CKD-EPI）式を用いて算出した eGFR が 80 mL/min/1.73 m^2 未満の者

  $eGFR = 141 \times \min(S_{cr}/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(S_{cr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{(年齢)}$

  （女性の場合 × 1.018）

  S_{cr} は血清クレアチニン値（mg/dL）

  κ は女性の場合 0.7、男性の場合 0.9

  α は女性の場合−0.329、男性の場合−0.411

  min は S_{cr}/κ 又は 1 のうち最小値

  max は S_{cr}/κ 又は 1 のうち最大値
- スクリーニング時又は入院時に肝疾患、肝障害若しくは肝機能障害の既往歴又は現病歴が認められた者（ALT が基準値上限の 1.1 倍を超えた場合、AST が基準値上限の 1.2 倍を超えた場合、ビリルビンが基準値上限の 1.2 倍を超えた場合、又は ALP が基準値上限の 1.5 倍以上であった場合）
- 腎機能マーカー（クレアチニンを除く）が基準値上限の 1.1 倍を超える腎疾患、腎障害又は腎機能障害の既往歴又は現病歴が認められる者。基準値上限から 0.1 mg/dL 以内の軽微なクレアチニン上昇がみられた場合は組入れ可とした。
- ヘモグロビン、血小板数又はヘマトクリット値が基準値下限未満の者

中等度肝機能障害患者の主な除外基準

- CKD-EPI 式を用いて算出した eGFR が 75 mL/min/1.73 m^2 未満の者

  $eGFR = 141 \times \min(S_{cr}/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(S_{cr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{(年齢)}$

  （女性の場合 × 1.018）

  S_{cr} は血清クレアチニン値（mg/dL）

  κ は女性の場合 0.7、男性の場合 0.9

  α は女性の場合−0.329、男性の場合−0.411

  min は S_{cr}/κ 又は 1 のうち最小値

  max は S_{cr}/κ 又は 1 のうち最大値
- 肝疾患以外（右心不全など）が原因の肝障害である者
- 肝細胞癌又は急性肝疾患の既往歴を有する者
- 直近の既往歴（肝障害の臨床徴候の悪化、又は総ビリルビン若しくはプロトロンビン時間の 50%超の悪化など）に基づき、スクリーニング前 6 ヵ月以内の肝疾患の状態に臨床的に意義のある変動が認められると治験責任医師が判断した者
- 臓器移植歴がある者、又は臓器移植の待機中で移植の待機リストに登録されている者
- 重度の腹水の臨床所見がある者
- スクリーニング前 6 ヵ月以内にグレード 3 又は 4 の脳症の既往歴又は症状が認められていた者
- 入院前 3 ヵ月以内に肝性脳症に対する新規の投薬又は増量を要した者
- スクリーニング時若しくは入院時のヘモグロビンが 9 g/dL 未満で、治験責任医師により臨床的に意義のある貧血症状があると判断された者、又は血小板数が 40000 未満であった者
- 外科的又は経静脈的肝内門脈大循環短絡術歴がある者

1.4　投与量、投与方法及び投与期間、治験薬のロット番号

被験薬

10 時間以上絶食後に、イメグリミン 1000 mg（500 mg 錠を 2 錠）を経口投与した（錠剤のロット番号：171054、包装後のロット番号：[redacted]）

対照薬

該当なし

投与期間

単回投与

1.5　評価項目

薬物動態評価項目

血漿中及び尿中イメグリミン濃度測定用に血液及び尿検体を採取し、標準的なノンコンパートメント解析法を用いて薬物動態パラメータを算出した。

血漿中イメグリミン濃度に基づいて評価する主要薬物動態パラメータは、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} とした。副次的な薬物動態パラメータは、$AUC_{0\text{-}\infty}$、$\%AUC_{extrap}$、$AUC_{0\text{-}24}$、$AUC_{0\text{-}48}$、t_{max}、t_{last}、$t_{1/2}$、λz、CL/F、Vz/F 及び MRT とした。

尿中イメグリミン濃度に基づいて評価する副次的な薬物動態パラメータは、CL_r、$A_{e0\text{-}12}$、$A_{e0\text{-}24}$、$A_{e0\text{-}48}$、$f_{e0\text{-}12}$、$f_{e0\text{-}24}$ 及び $f_{e0\text{-}48}$ とした。

安全性評価項目

安全性評価項目は、有害事象、臨床検査値、12 誘導心電図、バイタルサイン及び診察所見とした。

1.6　統計解析手法

主要薬物動態パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$）は対数変換し、対応のある t 検定を用いて、中等度肝機能障害患者（被験群）と肝機能正常者（対照群）の平均値の差を推定した。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の最小二乗幾何平均の比（被験群／対照群）の 90%信頼区間が 0.80～1.25 の範囲内に含まれる場合に、中等度肝機能障害はイメグリミンの薬物動態に影響を及ぼさないと結論付けることとした。

TEAE は肝機能グループ、重症度及び治験薬との因果関係別に要約した。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図データは、ベースラインからの変化量と共に肝機能グループ別に要約した。Fridericia の補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔について、各被験者の投与後の測定値及びベースラインからの変化量をカテゴリー分類した。推測統計に基づく解析は計画しなかった。

2.　結果

2.1　薬物動態

t_{max} の中央値及びばらつきは中等度肝機能障害患者と肝機能正常者で同程度であった。中等度肝機能障害患者の t_{last} の中央値は肝機能正常者と同程度であったが、t_{last} のばらつきの範囲は小さかった。

中等度肝機能障害患者の C_{max} の幾何平均値は、肝機能正常者と比較して約 1.3 倍大きかった。

$t_{1/2}$ の幾何平均値は、中等度肝機能障害患者と肝機能正常者で同程度であった。

中等度肝機能障害患者の $AUC_{0\text{-}last}$ の幾何平均値は、肝機能正常者と比較して約 1.5 倍大きかった。$AUC_{0\text{-}24}$、$AUC_{0\text{-}48}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均値も、中等度肝機能障害患者の方が肝機能正常者と比較して大きかった。

中等度肝機能障害患者では、CL/F 及び Vz/F の幾何平均値は肝機能正常者と比較して小さかったが、$A_{e0\text{-}48}$ 及び $f_{e0\text{-}48}$ の平均値は大きかった。MRT の幾何平均値及び CL_r の平均値は、中等度肝機能障害患者と肝機能正常者で同程度であった。

2.2 安全性

TEAE は、14 名中 4 名（28.6%）に 5 件報告され、その内訳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 件であった。すべての TEAE は治験責任医師によりイメグリミンとの因果関係ありと判断された。TEAE の重症度はいずれも軽度で、治験終了時までに回復した。TEAE（基本語別）はいずれも各 1 名に報告された。器官別大分類では複数の被験者で報告された TEAE は、2 名（14.3%）に発現した胃腸障害のみであった。このうち 1 名は中等度肝機能障害患者（下痢及び鼓腸）であり、もう 1 名は肝機能正常者（軟便）であった。

臨床検査値、バイタルサイン、心電図パラメータ又は診察所見では、臨床的に意義のある変動又は所見は認められなかった。

3. 結論

- 中等度肝機能障害患者にイメグリミンを単回経口投与したとき、肝機能正常者と比較して、C_{max} の幾何平均値は約 1.3 倍に、$AUC_{0\text{-}last}$ の幾何平均値は約 1.5 倍に増加した。
- 中等度肝機能障害患者の $AUC_{0\text{-}24}$、$AUC_{0\text{-}48}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の幾何平均値は、肝機能正常者と比較して大きかった。
- 中等度肝機能障害患者の t_{max} 及び t_{last} の中央値並びに $t_{1/2}$ の幾何平均値は、肝機能正常者と同程度であった。
- 中等度肝機能障害患者では、CL/F 及び Vz/F の幾何平均値は肝機能正常者と比較して小さかったが、$A_{e0\text{-}48}$ 及び $f_{e0\text{-}48}$ の平均値は大きく、MRT の幾何平均値及び CL_r の平均値は肝機能正常者と同程度であった。
- 中等度肝機能障害患者及び肝機能正常者にイメグリミン 1000 mg を単回投与したとき、安全性に問題はなく忍容性が確認された。

4. 安全性付録

4.1 有害事象及び副作用

有害事象（TEAE）の発現割合を表 2.7.6.7-1 に、副作用（TEAE）の発現割合を表 2.7.6.7-2 に示す。

表 2.7.6.7- 1　有害事象（TEAE）の発現割合

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Moderate Hepatic Impairment (N = 7)	Normal Hepatic Function (N = 7)	Overall (N = 14)
Overall Total	3 (42.9%)	1 (14.3%)	4 (28.6%)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (14.3%)
Diarrhoea（下痢）	1 (14.3%)	---	1 (7.1%)
Faeces soft（軟便）	---	1 (14.3%)	1 (7.1%)
Flatulence（鼓腸）	1 (14.3%)	---	1 (7.1%)
Cardiac disorders（心臓障害）	1 (14.3%)	---	1 (7.1%)
Palpitations（動悸）	1 (14.3%)	---	1 (7.1%)
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	1 (14.3%)	---	1 (7.1%)
Decreased appetite（食欲減退）	1 (14.3%)	---	1 (7.1%)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects.
Note: ( ) = percentage of subjects with TEAEs
Events were coded using MedDRA (Version 21.0).
Data source: 5.3.3.3.02 Table 15

表 2.7.6.7- 2　副作用（TEAE）の発現割合

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Moderate Hepatic Impairment (N = 7)	Normal Hepatic Function (N = 7)	Overall (N = 14)
Overall Total	3 (42.9%)	1 (14.3%)	4 (28.6%)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (14.3%)
Diarrhoea（下痢）	1 (14.3%)	---	1 (7.1%)
Faeces soft（軟便）	---	1 (14.3%)	1 (7.1%)
Flatulence（鼓腸）	1 (14.3%)	---	1 (7.1%)
Cardiac disorders（心臓障害）	1 (14.3%)	---	1 (7.1%)
Palpitations（動悸）	1 (14.3%)	---	1 (7.1%)
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	1 (14.3%)	---	1 (7.1%)
Decreased appetite（食欲減退）	1 (14.3%)	---	1 (7.1%)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects.
Note: ( ) = percentage of subjects with TEAEs
Events were coded using MedDRA (Version 21.0).
Data source: 5.3.3.3.02 Table 16

2.7.6.8　海外腎障害影響検討試験（RVT-1501-1002）

参考資料：5.3.3.3.03

治験の標題

Imeglimin（RVT-1501）の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した臨床薬理試験

治験責任医師

[redacted]

実施医療機関

米国の 17 施設

本治験に基づく公表論文

なし

報告書作成日

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終被験者の完了日）

開発のフェーズ

後期第 1 相

1.　試験計画

主要目的

- 慢性腎臓病（CKD）Stage 3b 及び Stage 4 の 2 型糖尿病患者を対象として、Imeglimin（以下、イメグリミン）の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する。

探索的目的

- CKD Stage 3b 及び Stage 4 の 2 型糖尿病患者を対象として、血糖コントロールの指標に対するイメグリミンの作用を評価する。
- CKD Stage 3b 及び Stage 4 の 2 型糖尿病患者を対象として、イメグリミンの曝露量と血糖コントロールの指標との関連性を評価する。
- CKD Stage 3b 及び Stage 4 の 2 型糖尿病患者を対象として、イメグリミンの曝露量又は反応と、遺伝的変異との関連性を評価する。

1.1　治験方法

本治験は、40 歳以上 75 歳以下で CKD Stage 3b 又は Stage 4 の 2 型糖尿病患者を対象とした、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であり、イメグリミン又はプラセボを 28 日間投与した。スクリーニングで適格とされた被験者約 46 名を、以下

に示す 3 つの投与コホートのいずれかに、各コホート 14～16 名となるよう組み入れる計画であった。

- イメグリミン 500 mg を 1 日 2 回（500 mg bid）又はプラセボを 1 日 2 回投与するコホート（500 mg bid コホート）
- イメグリミン 1500 mg を 1 日 1 回（1500 mg qd）又はプラセボを 1 日 1 回投与するコホート（1500 mg qd コホート）
- イメグリミン 1000 mg を 1 日 2 回（1000 mg bid）又はプラセボを 1 日 2 回投与するコホート（1000 mg bid コホート）

薬物動態の検体は、Day 15 では投与前並びに投与 1、2、3、4、6、8 及び 12 時間後に、Day 1、8 及び 22 では投与前のみ採取した。最終採取時点は、Day 29 又は早期中止時であった。投与前の検体は投与前 30 分以内に、投与 1、2、3 及び 4 時間後の検体は所定時間 ± 5 分以内に、投与 6 及び 8 時間後の検体は所定時間 ± 10 分以内に、投与 12 時間後の検体は所定時間 ± 30 分以内に採取した。

スクリーニング期の補正済み血清クレアチニン値に基づき、各被験者の eGFR を算出した。MDRD 式で算出した eGFR 値を用いて、各被験者の本治験への適格性を判定し、3 つの投与コホートのうちの 1 つにランダム化した。各コホートでは、CKD Stage 3b の被験者 5 名以上及び CKD Stage 4 の被験者 5 名以上をイメグリミン投与に組み入れることとした。49 名がランダム化され、うち 38 名がイメグリミンの 3 用量、11 名がプラセボに割り付けられた。

500 mg bid コホートでは、2 名（CKD Stage 3b：1 名、CKD Stage 4：1 名）にプラセボが投与され、13 名（CKD Stage 3b：8 名、CKD Stage 4：5 名）にイメグリミンが投与された。1500 mg qd コホートでは、5 名（CKD Stage 3b：3 名、CKD Stage 4：2 名）にプラセボが投与され、12 名（CKD Stage 3b：7 名、CKD Stage 4：5 名）にイメグリミンが投与された。1000 mg bid コホートでは、4 名（CKD Stage 3b：2 名、CKD Stage 4：2 名）にプラセボが投与され、13 名（CKD Stage 3b：6 名、CKD Stage 4：7 名）にイメグリミンが投与された。いずれのコホートも治験薬の投与期間は 28 日間であった。

Day 1 に被験者を 3 つの投与コホートのうち 1 つにランダム化し、治験薬を投与した。被験者はその後、自宅で服用するために 1 週間分の治験薬を処方され、血糖値を毎日測定するための血糖モニター及びテスト紙を受け取った。また、毎日の血糖値（少なくとも午前中の空腹時の値は記録する）並びに併用薬及び有害事象を記録するため、日誌を配布された。4 週間にわたって、被験者は 1 週間ごとに来院し、その際に未使用の治験薬（イメグリミン又はプラセボ）と日誌を返却した。

治験薬最終投与の 7 日（± 3 日）後に、電話による追跡調査を実施した。

1.2 被験者数

目標被験者数：約 46 名

登録／解析された被験者数：49 名（プラセボ投与 11 名、イメグリミン投与 38 名）

1.3 対象及び主な組入れ基準

1) スクリーニング時に 40 歳以上 75 歳以下の男女
2) スクリーニングの 2 年以上前に 2 型糖尿病と診断され、スクリーニング開始前に 12 週間以上、既承認の血糖降下薬を一定用量で投与されている患者（スクリーニング前 12 週間以内にメトホルミンを投与された患者は除外した）。薬剤以外の糖尿病管理（食事及び運動）のみを受けている患者も組入れ可とした。
3) 糖尿病性腎症を有し、スクリーニング期の eGFR 値に基づく腎機能の区分が CKD 3b 又は CKD 4 の患者。なお、MDRD 式で算出した eGFR 値が 15 mL/min/1.73 m^2 以上 29.9 mL/min/1.73 m^2 以下を CKD Stage 4、30 mL/min/1.73 m^2 以上 44.9 mL/min/1.73 m^2 以下を Stage 3b とした（適格性判定のための再検査を 1 回認めた）。

   MDRD 式：GFR（mL/min/1.73 m^2）= 175 ×（血清クレアチニン値）$^{-1.154}$ ×（年齢）$^{-0.203}$ ×（女性の場合 0.742）×（アフリカ系アメリカ人の場合 1.212）

   注：本治験では、eGFR 値を四捨五入して小数点第 1 位まで表示し、上述のカットオフ値に従って被験者をランダム化した。
4) アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEi）又はアンジオテンシン II 受容体遮断薬（ARB）で糖尿病性腎症の標準治療を受けている場合は、スクリーニング開始前に 30 日間以上、一定用量を投与されている患者。治験責任医師の判断により、ACEi 又は ARB に不耐容の患者も組入れ可とした。
5) スクリーニング時の HbA1c 値が 6.8%以上 12.0%以下の患者（再検査を 1 回認めた）。HbA1c 値が 6.0%以上 6.8%未満の場合、スクリーニング時の糖化アルブミンが 11.2%超の患者は適格とした。

1.4 投与量、投与方法及び投与期間、治験薬のロット番号

被験薬

イメグリミン 500 mg 錠：白色～灰白色のフィルムコーティング速放錠（ロット番号[redacted]）

ランダム化されたコホートに応じて、500 mg を 1 日 2 回、1500 mg を 1 日 1 回、又は 1000 mg を 1 日 2 回、経口投与した。

対照薬

プラセボ錠：白色～灰白色のフィルムコーティング速放錠（ロット番号 79001）

ランダム化されたコホートに応じて、500 mg bid コホートでは 1 日 2 回、1500 mg qd コホートでは 1 日 1 回、1000 mg bid コホートでは 1 日 2 回、経口投与した。

投与期間

28 日間

1.5 評価項目

主要評価項目

- 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値などの安全性パラメータ
- Day 15 に経時的に採取した検体から推定した薬物動態パラメータ（AUC_{0-12}、C_{max}、t_{max} など）、並びに治験期間中に採取したトラフ時の検体を用いた定常状態の評価

探索的評価項目

- 空腹時血糖値（FPG）、空腹時血漿インスリン（FPI）、糖化アルブミン及び HbA1c のベースラインからの変化量、並びに FPG 及び FPI から算出される HOMA-IR 及び HOMA-β などのパラメータ
- イメグリミンのトラフ濃度又は薬物動態パラメータと血糖コントロール指標との間の曝露量–反応モデリング
- イメグリミンの薬物動態及び薬力学に影響を及ぼす可能性のある遺伝子多型の検討・同定

1.6 統計解析手法

安全性

安全性の解析は、いずれも安全性解析対象集団（治験薬を 1 回以上投与された被験者）を対象として実施した。TEAE 及び注目すべき有害事象の発現割合、臨床検査値、腎機能検査値、血中乳酸値、バイタルサイン及び診察所見を要約した。TEAE は MedDRA version 21.0 でコーディングした。

薬物動態

薬物動態データを投与コホート別に要約した。薬物動態パラメータはノンコンパートメント法を用いて算出した。薬物動態の結果の一部は、ベースラインの腎機能の区分別に示した。定常状態は、トラフ濃度のデータを用いて評価した。

薬力学

FPG、FPI、糖化アルブミン、HOMA-IR、HOMA-β 及び HbA1c について、測定値及びベースラインからの変化量を投与コホート別に要約した。

必要に応じて、薬物動態評価項目と薬力学評価項目との関連性を、図示及びモデルに基づく解析により探索した。

2. 結果

2.1 安全性

- イメグリミンを 500 mg bid、1500 mg qd 又は 1000 mg bid の 3 用量で 28 日間投与した。服薬遵守率の平均値は高かった（90%超）。イメグリミンの各用量で認められた有害事象のプロファイルは、プラセボで認められた有害事象と同様であり、CKD Stage 3b の被験者と Stage 4 の被験者でも類似していた。
- TEAE の重症度はすべて軽度又は中等度であった。器官別大分類で多くみられた TEAE は胃腸障害（特に悪心及び下痢）であった。1 名が悪心及び嘔吐のために治験を中止した。下痢を含む胃腸障害の発現割合及び重症度と、イメグリミンの用量との間に相関は認められなかった。本治験で認められた有害事象のプロファイルは、糖尿病患者を対象としたイメグリミンの臨床試験で過去に報告されたものと一致していた。
- 死亡、重篤な有害事象及び乳酸アシドーシスは認められなかった。高乳酸血症は、イメグリミン 1000 mg bid の 1 名で断続的に認められた。血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査、バイタルサイン及び診察所見には、特記すべき傾向は認められなかった。各コホートの複数の被験者で空腹時に低血糖が確認されたが、これらの被験者はインスリンを投与されており、治験薬の用量との明らかな関連性は認められなかった。高乳酸血症を除き、有害事象として報告された臨床検査値異常は、いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。
- CKD Stage 3b 又は Stage 4 の糖尿病患者にイメグリミンを 28 日間投与したとき、検討したすべての用量で安全性及び忍容性が確認された。

2.2 薬物動態及び薬力学

- 血漿中イメグリミン濃度の平均値は、CKD Stage 3b 及び Stage 4 の被験者共に 1000 mg bid で最も高かった。
- イメグリミン投与後の血漿中濃度のばらつきは、いずれの用量でも中程度であり（変動係数の平均値の範囲 : 22.6%～56.2%）、腎機能の区分による差は認められなかった。
- いずれの用量でも、血漿中イメグリミン濃度の平均値は CKD Stage 4 の被験者より CKD Stage 3b の被験者で低値であったが、1000 mg bid ではその他の用量に比べて CKD Stage 3b と Stage 4 の差が大きかった。
- CKD Stage 3b 及び Stage 4 の被験者共に、C_{max} は、イメグリミン 500 mg bid と 1500 mg qd の用量間及び 1500 mg qd と 1000 mg bid の用量間では、おおむね 1 日投与量に比例して増加した。$AUC_{0–24}$（500 mg bid 及び 1000 mg bid では $2 \times AUC_{0–12}$、1500 mg qd では台形法にて算出）は、イメグリミン 500 mg bid と 1500 mg qd で同程度であり、1000 mg bid では増加した。
- FPG、糖化アルブミン及び HbA1c 値は、いずれの用量でも減少傾向がみられた。
- FPI、HOMA-IR 及び HOMA-β には、一貫した変動は認められなかった。

3. 結論

イメグリミンを 500 mg bid、1500 mg qd 又は 1000 mg bid の用量で 28 日間投与した。治験期間中の服薬遵守率の平均値は高かった（90%超）。血漿中イメグリミン濃度の平均値は、CKD Stage 3b 及び Stage 4 の被験者共に 1000 mg bid で最も高かった。いずれの用量でも、血漿中イメグリミン濃度の平均値は CKD Stage 4 の被験者より CKD Stage 3b の被験者で低値であったが、1000 mg bid ではその他の用量に比べて CKD Stage 3b と Stage 4 の差が大きかった。Day 15 の C_{max} は、CKD Stage 3b 及び Stage 4 の被験者のいずれも、1 日投与量に比例して増加したが、AUC_{0-24} は、イメグリミン 500 mg bid と 1500 mg qd で同程度であり、1000 mg bid では増加した。イメグリミンの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24}）は、500 mg bid では CKD Stage 3b の被験者と Stage 4 の被験者で同程度であったが、1 日投与量の増加に伴って腎機能の区分間の差は大きくなり、C_{max} に比べて AUC_{0-24} で大きな差がみられた。

薬力学パラメータでは、FPG、糖化アルブミン及び HbA1c が用量にかかわらず減少するなどの傾向が認められたが、曝露量と薬力学評価項目との間に明らかな傾向は認められなかった。治験期間が短く、組入れ被験者数も少なかったためと考えられる。

CKD Stage 3b 又は Stage 4 の糖尿病患者にイメグリミンを 28 日間投与したとき、イメグリミンの各用量でみられた安全性プロファイルはプラセボを投与された被験者と同様であり、CKD Stage 3b と Stage 4 の被験者で類似していたことから、検討したすべての用量で安全性及び忍容性が確認された。

2.7.6.9　海外腎機能障害患者 PK 試験（EML017008-005）

参考資料：5.3.3.3.04

治験の標題

Imeglimin（EMD 387008）の腎機能障害患者を対象にした臨床薬理試験

治験責任医師

[redacted]

実施医療機関

[redacted]

本治験に基づく公表論文

なし

報告書作成日

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

治験期間

20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日（最終被験者の完了日）

開発のフェーズ

第 1 相

1.　試験計画

主要目的

- 腎機能障害患者を対象として、Imeglimin（以下、イメグリミン）を反復経口投与したときの血漿中薬物動態を評価し、腎機能正常者と比較する。

副次目的

- イメグリミンの安全性及び忍容性を評価する。
- イメグリミンの尿中排泄を評価する。
- イメグリミンの 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与を比較する。
- 腎機能障害患者にイメグリミンを投与したときの血中乳酸値及び酸–塩基バランスを評価し、腎機能正常者と比較する。
- OCT1 及び OCT2 の遺伝子多型並びに遺伝子多型と薬物動態パラメータ及び薬力学的パラメータとの相関を解析する（オプション）。

1.1　治験方法

本治験は、腎機能障害患者及び腎機能正常者を対象にイメグリミンを反復投与し、薬物動態を比較検討する多施設、非盲検、並行群間試験である。

1 日 1 回投与：軽度腎機能障害患者（CL_{cr} が 50～80 mL/min）及び中等度腎機能障害患者（CL_{cr} が 30～50 mL/min 未満）に、イメグリミン 1000 mg を 1 日 1 回（朝投与）、8 日間（Day 1～8）反復経口投与した。同様に、軽度及び中等度腎機能障害患者と年齢、性別及び BMI をマッチングさせた腎機能正常者（CL_{cr} が 80 mL/min 超）に、イメグリミン 1000 mg を 1 日 1 回投与した。

1 日 2 回投与：軽度腎機能障害患者及び中等度腎機能障害患者に、イメグリミン 500 mg を 1 日 2 回、7 日間（Day 1～7）反復経口投与した後、Day 8 の朝に単回投与した。同様に、軽度及び中等度腎機能障害患者と年齢、性別及び BMI をマッチングさせた腎機能正常者に、イメグリミン 500 mg を 1 日 2 回投与した。

軽度及び中等度腎機能障害患者のデータを評価した後、重度腎機能障害患者（CL_{cr} が 30 mL/min 未満、透析を要さない）並びに重度腎機能障害患者と年齢、性別及び BMI をマッチングさせた腎機能正常者に、イメグリミン 500 mg を 1 日 2 回、7 日間（Day 1～7）反復経口投与した後、Day 8 の朝に単回投与した。

1.2　被験者数

51 名が組み入れられ、そのうち腎機能障害患者は 27 名、腎機能正常者は 24 名であった。

1.3　対象及び主な組入れ基準

全被験者共通

- 治験に参加する前に文書同意した者
- 18～80 歳の男女
- BMI が 19～34.9 kg/m^2 である者
- 女性の場合は、スクリーニング来院時及び入院前に実施した β-HCG 検査が陰性であること
- 12 誘導心電図検査で、臨床的に意義のある症状の徴候が認められず、QTcB 間隔が男性では 450 msec 未満、女性では 470 msec 未満の者

腎機能正常者

- 投与前 3 週間以内の既往歴、診察、心電図検査、バイタルサイン、血液生化学的検査、血液学的検査、血液凝固検査及び尿検査の結果から、身体的及び精神的に健康と判断された者
- 臨床的に意義のある症状が認められない者
- スクリーニング来院時に仰臥位を 5 分以上保持した後の血圧及び脈拍数が、収縮期血圧 100～160 mmHg、拡張期血圧 60～100 mmHg 及び脈拍数 50～99 bpm であった者
- 血液生化学的検査、血液学的検査、血液凝固検査及び尿検査の結果、臨床的に意義のある所見が認められないと治験責任医師が判断した者
- Day −2 の 24 時間尿を用いて算出した CL_{cr} が、80 mL/min 超であった者

腎機能障害患者

- Day −2 の 24 時間尿を用いて算出した CL_{cr} が、50～80 mL/min の者を軽度腎機能障害患者、30～50 mL/min 未満の者を中等度腎機能障害患者、30 mL/min 未満の者を重度腎機能障害患者とした
- スクリーニング来院時に仰臥位を 5 分以上保持した後の血圧及び脈拍数が、収縮期血圧 100～179 mmHg、拡張期血圧 60～109 mmHg 及び脈拍数 50～99 bpm であった者

1.4　投与量、投与方法及び投与期間、治験薬のロット番号

被験薬

イメグリミン 500 mg カプセル

投与量

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

投与方法

経口投与

ロット番号

実施医療機関 1：[redacted]

実施医療機関 2：[redacted]

投与期間

8 日間

対照薬

該当なし

1.5　評価項目

主要評価項目

イメグリミンの C_{max} 及び AUC_{τ}

副次評価項目

イメグリミンの薬物動態パラメータ：t_{max}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$、CL/F、Vz/F、C_{pre}、C_{min}、C_{ave}、PTF、RA_{Obs}、RA_{Pred}、RL、A_{e0-t}、$A_{e\tau}$、CL_r 及び $f_{e\tau}$

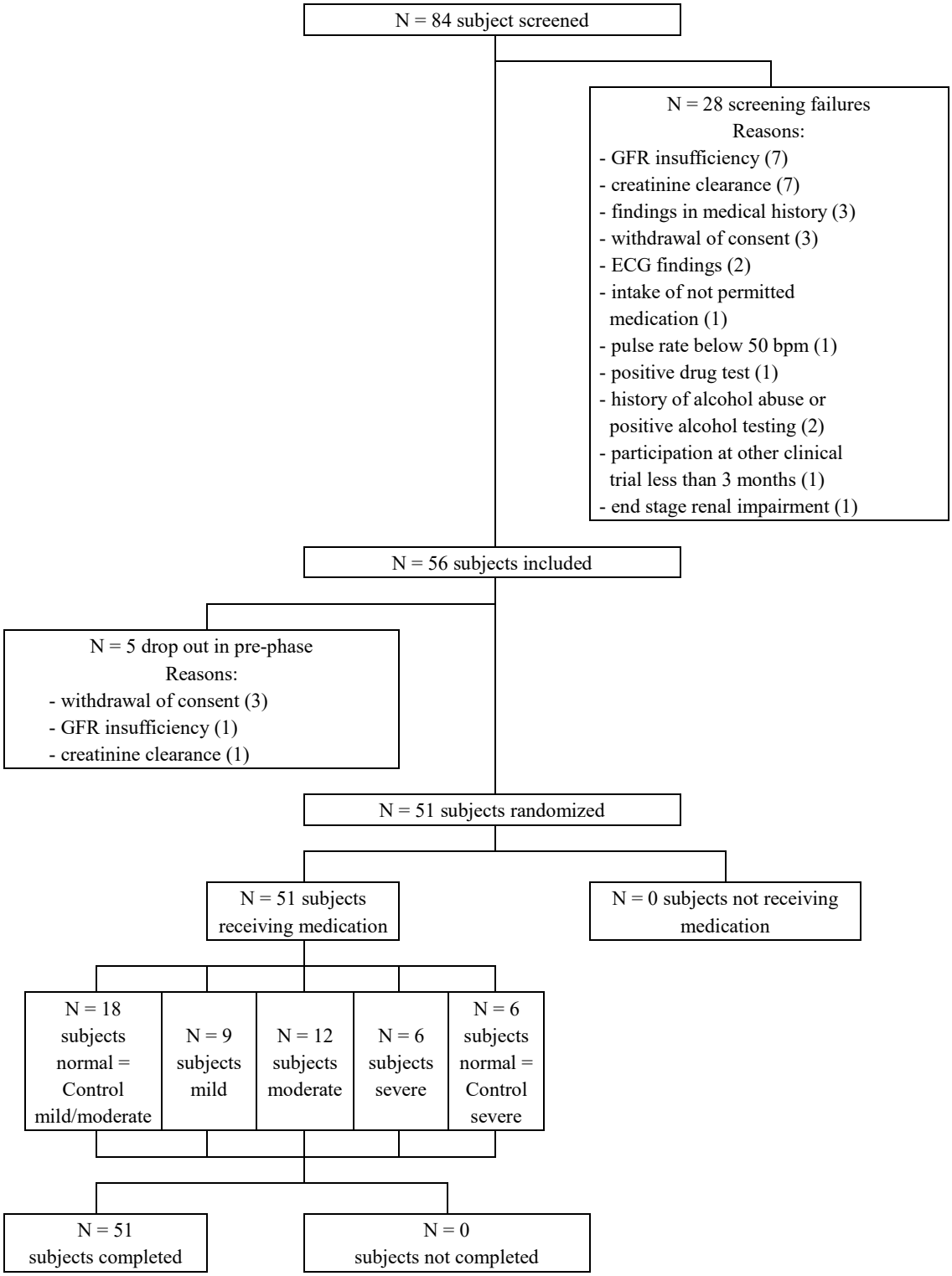
安全性及び忍容性 : 臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査、血液凝固検査、尿検査、CL_{cr}、血清妊娠検査、空腹時血糖値、血中乳酸値、酸–塩基バランス）、診察、バイタルサイン（血圧、脈拍数）、体重、12 誘導心電図、被験者及び治験責任医師による安全性及び忍容性の一般的評価、有害事象

1.6 統計解析手法

対数変換したイメグリミンの AUC_{τ} 及び C_{max} の解析には、腎機能分類を固定効果とした ANOVA モデルを用いた。被験群/対照群の比を推定し、その 90%信頼区間を求めた。腎機能正常者を対照群として用いた。有害事象及び安全性のパラメータは、要約統計量で示した。

2. 結果

図 2.7.6.9- 1　被験者の内訳



Data source: CSR Figure 10.1-1

2.1　薬物動態

腎機能障害患者及び腎機能正常者にイメグリミン 1000 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの薬物動態パラメータを表 2.7.6.9- 1 及び表 2.7.6.9- 2 に、イメグリミン 500 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの薬物動態パラメータを表 2.7.6.9- 3 及び表 2.7.6.9- 4 にそれぞれ示す。

表 2.7.6.9- 1　腎機能障害患者及び腎機能正常者にイメグリミン 1000 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの Day 1 の薬物動態パラメータの要約

Parameter	Renal Function		
	Normal renal function (N = 10)	**Mild renal impairment (N = 5)**	**Moderate renal impairment (N = 6)**
AUC_{τ} (ng·h/mL)	13202 (19.6)	18220 (20.6)	21222 (26.3)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	13724 (20.0)	19125 (20.4)	23000 (26.5)
C_{max} (ng/mL)	1711 (13.0)	2038 (25.4)	2094 (28.5)
t_{max}[a)] (h)	3.75 (2.00, 5.00)	3.00 (2.00, 5.00)	4.00 (3.00, 5.03)
$t_{1/2}$ (h)	4.72 (17.1)	4.90 (16.9)	5.93 (19.7)
CL/F (mL/min)	1214 (20.0)	871 (20.4)	725 (26.5)
CL/F [norm]	15.0 (29.7)	12.7 (12.5)	9.31 (31.0)
Vz/F (L)	496 (23.2)	370 (26.1)	372 (32.4)
Vz/F [norm]	6.14 (34.0)	5.37 (16.2)	4.78 (38.7)

N：被験者数
数値は幾何平均値（変動係数）
[norm]：体重（kg）で補正した値
a) 中央値（最小値、最大値）
Data source: 5.3.3.3.04 PK report Table 6-1

表 2.7.6.9- 2　腎機能障害患者及び腎機能正常者にイメグリミン 1000 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの Day 8 の薬物動態パラメータの要約

Parameter	Renal Function		
	Normal renal function (N = 10)	**Mild renal impairment (N = 5)**	**Moderate renal impairment (N = 6)**
AUC_{τ} (ng·h/mL)	15399 (21.2)	20122 (15.7)	29100 (30.4)
C_{max} (ng/mL)	1746 (15.9)	2049 (26.3)	2573 (21.2)
C_{ave} (ng/mL)	642 (21.2)	838 (15.7)	1213 (30.4)
C_{pre} (ng/mL)	136 (71.4)	181 (25.7)	382 (58.1)
C_{min} (ng/mL)	115 (84.4)	178 (22.6)	335 (68.4)
PTF (%)	250 (15.6)	222 (15.2)	182 (16.9)
t_{max}[a)] (h)	4.00 (3.00, 5.00)	4.00 (3.00, 4.00)	5.00 (4.00, 5.00)
$t_{1/2}$ (h)	16.4[b)] (70.0)	15.0 (74.9)	23.4 (25.9)
CL/F (mL/min)	1082 (21.2)	828 (15.7)	573 (30.4)
CL/F [norm]	13.4 (20.0)	12.0 (13.5)	7.36 (33.8)
Vz/F (L)	1573[b)] (56.5)	1073 (58.8)	1162 (38.5)
Vz/F [norm]	19.3 (70.6)	15.6 (63.1)	14.9 (39.9)
RA_{Obs}	1.17 (17.7)	1.10 (21.7)	1.37 (33.6)
RA_{Pred}	1.04 (1.98)	1.05 (2.80)	1.08 (3.77)
RL	1.12 (17.4)	1.05 (23.2)	1.27 (31.8)

N：被験者数、RA_{Pred}：$AUC_{0-\tau}$ に基づく蓄積率の予測値、RA_{Obs}：$AUC_{0-\tau}$ に基づく蓄積率の実測値、RL：Linearity ratio

数値は幾何平均値（変動係数）

[norm]：体重（kg）で補正した値

a) 中央値（最小値、最大値）、b) N = 8

Data source: 5.3.3.3.04 PK report Table 6-2

表 2.7.6.9- 3　腎機能障害患者及び腎機能正常者にイメグリミン 500 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの Day 1 の薬物動態パラメータの要約

Parameter	Renal Function				
	Part 1			Part 2	
	Normal renal function (N = 8)	Mild renal impairment (N = 4)	Moderate renal impairment (N = 6)	Normal renal function (N = 6)	Severe renal impairment (N = 5)
AUC_{τ} (ng·h/mL)	5917 (14.6)	7139 (17.5)	10619 (40.0)	5765 (30.6)	14392 (25.5)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	6546 (16.9)	8556 (20.3)	11156[b)] (33.7)	6550 (33.0)	NC (NC)
C_{max} (ng/mL)	958 (14.1)	1039 (15.6)	1402 (35.9)	875 (27.2)	1677 (21.6)
t_{max}[a)] (h)	3.25 (2.00, 5.00)	4.00 (3.50, 5.00)	4.00 (3.00, 5.00)	3.25 (2.00, 5.00)	4.07 (4.00, 5.00)
$t_{1/2}$ (h)	2.99 (12.4)	3.77 (12.5)	5.44 (38.1)	3.27 (12.0)	7.72 (16.6)
CL/F (mL/min)	1273 (16.9)	974 (20.3)	555 (61.9)	1272 (33.0)	341 (35.8)
CL/F [norm]	17.4 (29.7)	13.5 (30.0)	7.25 (69.2)	15.3 (37.9)	4.44 (49.0)
Vz/F (L)	329 (11.0)	318 (15.3)	261 (27.9)	360 (26.0)	228 (19.0)
Vz/F [norm]	4.51 (25.1)	4.41 (23.4)	3.41 (32.3)	4.34 (30.8)	2.97 (32.9)

N：被験者数、NC：算出せず
数値は幾何平均値（変動係数）
[norm]：体重（kg）で補正した値
a) 中央値（最小値、最大値）、b) N = 4
Data source: 5.3.3.3.04 PK report Table 6-5

表 2.7.6.9- 4　腎機能障害患者及び腎機能正常者にイメグリミン 500 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの Day 8 の薬物動態パラメータの要約

Parameter	Renal Function				
	Part 1			Part 2	
	Normal renal function (N = 8)	Mild renal impairment (N = 4)	Moderate renal impairment (N = 6)	Normal renal function (N = 6)	Severe renal impairment (N = 5)
AUC_{τ} (ng·h/mL)	7389 (16.8)	11056 (8.10)	17168 (44.4)	6974 (31.0)	24833 (34.1)
C_{max} (ng/mL)	1028 (11.3)	1316 (5.06)	2001 (36.0)	998 (29.7)	2857 (29.1)
C_{ave} (ng/mL)	616 (16.8)	921 (8.10)	1431 (44.4)	581 (31.0)	2069 (34.1)
C_{pre} (ng/mL)	254 (68.1)	572 (9.45)	996 (48.6)	209 (41.8)	1335 (37.4)
C_{min} (ng/mL)	202 (50.5)	459 (15.0)	808 (58.3)	169 (24.6)	1211 (44.1)
PTF (%)	131 (20.6)	92.3 (12.4)	81.6 (22.7)	142 (8.41)	77.2 (23.4)
t_{max} a) (h)	3.50 (3.00, 5.02)	4.00 (4.00, 5.00)	3.50 (2.00, 5.00)	3.75 (3.00, 5.00)	3.50 (3.50, 5.00)
$t_{1/2}$ (h)	13.2 (78.8)	26.1 (20.0)	21.9 (64.6)	15.0 (53.2)	17.6 (61.8)
CL/F (mL/min)	1128 (16.8)	754 (8.10)	485 (44.4)	1195 (31.0)	336 (34.1)
CL/F [norm]	15.4 (24.2)	10.5 (13.0)	6.33 (53.2)	14.4 (35.6)	4.37 (47.6)
Vz/F (L)	1290 (63.0)	1704 (23.0)	922 (81.8)	1548 (30.1)	511 (102)
Vz/F [norm]	17.7 (82.3)	23.6 (17.6)	12.0 (79.9)	18.7 (28.6)	6.66 (106)
RA_{Obs}	1.25 (12.6)	1.55 (22.6)	1.62 (14.3)	1.21 (17.4)	1.73 (12.5)
RA_{Pred}	1.11 (3.64)	1.20 (3.69)	1.41 (20.3)	1.14 (3.17)	1.70 (10.0)
RL	1.13 (12.6)	1.29 (24.4)	1.14 (19.2)	1.06 (17.3)	1.02 (8.42)

N：被験者数、RA_{Pred}：$AUC_{0-\tau}$ に基づく蓄積率の予測値、RA_{Obs}：$AUC_{0-\tau}$ に基づく蓄積率の実測値、RL：Linearity ratio

数値は幾何平均値（変動係数）

[norm]：体重（kg）で補正した値

a) 中央値（最小値、最大値）

Data source: 5.3.3.3.04 PK report Table 6-6

2.2 有効性

該当なし

2.3 安全性

腎機能正常者及び軽度腎機能障害患者では、血液生化学的検査値及び血液学的検査値の大部分は正常であった。基準範囲外の値は一過性であり、いずれも臨床的な意義はないと判断された。

中等度及び重度腎機能障害患者では、いくつかの項目で基礎疾患に起因すると考えられる基準範囲外の値が認められた。尿素及びクレアチニン値は治験期間を通じて基準範囲外であり、臨床的に意義があると判断された。血液学的検査では、基準範囲外の値が一過性に認められ、臨床的に意義はないと判断された。無機リン、ALT、GLDH、CK、トリグリセリド、リパーゼ及び血糖値の上昇が一過性に認められ、いずれも臨床的に意義があると判断された。

ナトリウム、カリウム及びクロールには、臨床的に意義のある基準範囲外の値は認められなかった。

個々の被験者の臨床検査値には、問題となる異常値は認められなかった。

収縮期血圧及び拡張期血圧は、重度腎機能障害患者でわずかに高かったが、イメグリミン投与後のバイタルサインには、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcB 間隔及び QTcF 間隔には、治験薬投与による臨床的に意義のある変動は認められなかった。

中止

なし（図 2.7.6.9- 1 参照）

有害事象

TEAE は、51 名中 31 名に 54 件報告された。加えて、腎機能正常者の 3 名並びに軽度及び重度腎機能障害患者の各 1 名に、計 6 件の有害事象が発現した。これらの有害事象は治験薬の初回投与前に既に発現していたため、TEAE ではないと判断された。

(1) 軽度及び中等度腎機能障害患者並びに腎機能正常者

イメグリミンの 1 日 1 回投与では、TEAE は 16 名に 32 件発現し、その多くは器官別大分類の胃腸障害（7 名に 11 件）及び神経系障害（5 名に 7 件）であった。

イメグリミンの 1 日 2 回投与では、TEAE は 9 名に 13 件発現し、その多くは器官別大分類の胃腸障害（3 名に 3 件）及び筋骨格系および結合組織障害（2 名に 3 件）であった。

発現した TEAE 45 件はいずれも軽度又は中等度で、完全に回復した。重度及び重篤な事象は認められなかった。

(2) 重度腎機能障害患者及び腎機能正常者

イメグリミンを 1 日 2 回投与したとき、重度腎機能障害患者では 6 名中 2 名に 4 件の TEAE が発現し、器官別大分類では臨床検査（2 名に 2 件）及び胃腸障害（1 名に 2 件）であった。腎機能正常者では 4 名に 5 件の TEAE が発現し、その多くは器官別大分類の胃腸障害（2 名に 2 件）及び筋骨格系および結合組織障害（2 名に 2 件）であった。

発現した TEAE 9 件はいずれも軽度で、完全に回復した。重度及び重篤な事象は認められなかった。

治験薬との因果関係あり（likely related）と判定された TEAE は、15 件であった。残りの 39 件は、治験薬との因果関係なし（not likely related）と判定された。

その他

治験薬の忍容性を 4 段階（very good、good、moderate、poor）で治験責任医師及び被験者が評価した結果、治験薬の忍容性は「good」又は「very good」であった。

死亡

死亡は認められなかった。

3. 結論

薬物動態

イメグリミンの t_{max} の中央値は 3～5 h であり、腎機能又は反復投与による影響は認められなかった。イメグリミン 1000 mg を 1 日 1 回又は 500 mg を 1 日 2 回反復経口投与したとき、イメグリミンは Day 6 までに定常状態に達し、$t_{1/2}$ が 13～26 h であったことと一致した。

腎機能の低下に伴ってイメグリミンの蓄積率が増加（重度腎機能障害患者で 1.7 倍）し、定常状態の PTF が減少した。

1 日当たりの全身曝露量は、1 日 2 回投与と 1 日 1 回投与で同程度であった。

CL/F 及び CL_r は腎機能の低下に伴って減少し、重度腎機能障害患者では腎機能正常者と比べて、それぞれ 72%及び 74%の減少が認められた。

イメグリミンの未変化体の尿中排泄率は高く、イメグリミン 1000 mg を 1 日 1 回投与したときの投与間隔（24 時間）当たりの平均値は、腎機能正常者で投与量の約 39%であったが、中等度腎機能障害患者では 35%へ低下した。イメグリミン 500 mg の 1 日 2 回投与では、尿中排泄率は更に高く、投与間隔（12 時間）当たりの平均値は、腎機能正常者で投与量の 44%～46%、軽度腎機能障害患者で 43%、中等度腎機能障害患者で 40%、重度腎機能障害患者で 42%であった。

イメグリミン 1000 mg を 1 日 1 回投与したときの Day 8 の全身曝露量（AUC_τ 及び C_{max}）の幾何平均値は、腎機能正常者と比較して、軽度腎機能障害患者で 1.3 倍、中等度腎機能障害患者で 1.9 倍増加した。イメグリミン 500 mg の 1 日 2 回投与では、腎機能障害患者と腎

機能正常者との差はイメグリミン 1000 mg の 1 日 1 回投与よりも大きく、軽度腎機能障害患者で 1.5 倍、中等度腎機能障害患者で 2.3 倍、重度腎機能障害患者で 3.6 倍増加した。腎機能正常者と比較した曝露量の増加は、中等度及び重度腎機能障害患者でのみ統計学的に確認された。

以上の結果から、中等度又は重度の腎機能障害患者では、イメグリミンの血漿中曝露量を腎機能正常者と同程度にするため、用量調節が推奨される。イメグリミンの 1 日 2 回投与で推奨される用量調節は以下のとおりと考えられる。

- 軽度腎機能障害患者では、用量を調節しない
- 中等度腎機能障害患者では、臨床用量の 1/2 に減量する
- 重度腎機能障害患者では、臨床用量の 1/4 に減量する

安全性

イメグリミン 1000 mg を 1 日 1 回反復経口投与（イメグリミンの総投与量 8000 mg）又はイメグリミン 500 mg を 1 日 2 回反復経口投与（イメグリミンの総投与量 7500 mg）したときの安全性及び忍容性を評価するため、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、バイタルサインの測定、心電図検査、有害事象の問診及び診察を実施した。

いずれの安全性パラメータにも、治験薬投与に伴う変動は認められなかった。

全体で 51 名中 31 名に 54 件の TEAE が発現した。このうち、治験責任医師により治験薬との因果関係あり（likely related）と判定された TEAE は 15 件のみであり、大部分（39 件）は治験薬との因果関係なし（not likely related）と判定された。

TEAE の発現割合に、投与方法及び腎機能障害の程度の違いで明らかな差は認められなかった。

イメグリミン投与時に、予測できない有害事象は報告されなかった。発現した有害事象は治験薬概要書の記載と一致しており、大部分は胃腸障害及び神経系障害に分類される事象であった。

重度の有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

一過性の臨床検査値の変動が認められ、有害事象として報告されたものもあったが、治験薬との因果関係なし（not likely related）と判定された。

治験責任医師及び被験者による安全性及び忍容性の一般的評価の結果、治験薬の忍容性は「good」又は「very good」であった。忍容性、安全性と腎機能の程度に、関連性は認められなかった。

イメグリミン 1 日投与量 1000 mg を腎機能障害患者に 8 日間投与したとき、1000 mg の 1 日 1 回投与又は 500 mg の 1 日 2 回投与のいずれも、安全性に問題はなく忍容性が確認された。

2.7.6.10　海外 DDI 試験（メトホルミン）（PXL008-001）

評価資料：5.3.3.4.01

治験の標題

Imeglimin（PXL008）及びメトホルミンの健康成人を対象にした薬物相互作用試験

治験責任医師

[redacted]

実施医療機関

PAREXEL International GmbH

本治験に基づく公表論文

なし

報告書作成日

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者のスクリーニング日）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終被験者の完了日）

開発のフェーズ

第 1 相

1. 試験計画

主要目的

- 健康成人を対象として、メトホルミンと Imeglimin（以下、イメグリミン）の反復併用投与がメトホルミンの薬物動態パラメータに及ぼす影響を評価する。

副次目的

- 健康成人を対象として、メトホルミンとイメグリミンの反復併用投与が安全性及び忍容性に及ぼす影響を評価する。
- 健康成人を対象として、メトホルミンとイメグリミンを反復併用投与したときのイメグリミンの薬物動態パラメータを評価する。

1.1　治験方法

本治験は、第 1 相、単盲検、one-sequence 試験であった。すべての被験者が同じ治験薬を同じ順序で投与された。導入期にはメトホルミン 850 mg 及びイメグリミンのプラセボを 1 日 2 回、6 日間投与された。その後の上乗せ期には、メトホルミン 850 mg 及びイメグリミン 1500 mg を 1 日 2 回、6 日間投与された。

1.2 被験者数

16 名

1.3 対象及び主な組入れ基準

18 歳以上 60 歳以下の健康成人男性で、文書同意し、治験期間中及び治験終了後 3 ヵ月間、適切な避妊法を実施する者。

1.4 投与量、投与方法及び投与期間、治験薬のロット番号

被験薬

治験薬：イメグリミン

ロット番号：012346

投与方法：経口（カプセル剤）

用量及び用法：500 mg カプセルを 1 回 3 カプセル、1 日 2 回投与

対照薬

治験薬：メトホルミン（Glucophage® 850 mg）

ロット番号：57034

投与方法：経口（錠剤）

用量及び用法：1 回 850 mg、1 日 2 回投与

プラセボ

治験薬：イメグリミンのプラセボ

ロット番号：012351

投与方法：経口（カプセル剤）

用量及び用法：1 回 3 カプセル、1 日 2 回投与

投与期間

12 日間

1.5 評価項目

有効性評価項目

該当なし

薬物動態評価項目

薬物動態の主要評価項目は、導入期はメトホルミン、上乗せ期はメトホルミンとイメグリミンの両剤が定常状態に達したときの、メトホルミンの以下の薬物動態パラメータとした。

主要パラメータ：AUC_{τ} 及び C_{max}

副次パラメータ：C_{min}、t_{max}、C_{pre}、$t_{1/2}$、C_{ave}、Vz/F、CL_r、CL_{ss}/F 及び $A_{e\tau,ss}$

薬物動態の副次評価項目は、メトホルミンとイメグリミンの両剤が定常状態に達したときの、イメグリミンの以下の薬物動態パラメータとした。

AUC_τ、C_{max}、C_{min}、t_{max}、C_{pre}、$t_{1/2}$、C_{ave}、Vz/F、CL_r、CL_{ss}/F 及び $A_{e\tau,ss}$

薬力学的評価項目

該当なし

安全性及び忍容性評価項目

有害事象、診察、体重、バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、並びに脈拍数）、心電図、毛細管血糖値、臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査、血液凝固検査及び尿検査）、血中乳酸値及び代謝系パラメータ（空腹時血糖値及びインスリン値、総コレステロール、トリグリセリド並びに CRP を含む）

1.6　統計解析手法

検出力を考慮した被験者数の設定は行わなかった。実施可能性及び類似試験での経験に基づいて、薬物相互作用試験の標準的な被験者数とした。

主要評価項目

薬物動態パラメータはすべて、投与期別（導入期及び上乗せ期）に要約統計量（被験者数、平均値、幾何平均値、標準偏差、標準誤差、中央値、変動係数、最小値及び最大値）を示した。

副次評価項目

薬物濃度及び薬物動態パラメータはすべて、投与期別に要約統計量（被験者数、平均値、幾何平均値、標準偏差、標準誤差、中央値、変動係数、最小値及び最大値）を示した。薬物濃度の要約統計量の算出では、LLOQ 未満の値は 0 として扱った。血漿中濃度が LLOQ 未満であった場合には、幾何平均値を算出しなかった。

被験者ごとの血漿中濃度推移を投与期別にプロットした。また、血漿中濃度の平均値（±標準偏差）を投与期別にプロットした。プロットは線形及び片対数スケールで作成した。尿中排泄量の推移をプロットした。

安全性及び忍容性

安全性及び忍容性の解析には、安全性解析対象集団を用いた。人口統計学的特性（年齢、身長、体重）の要約統計量を表で示した。TEAE の発現は、基本語及び器官別大分類ごとに、発現件数、発現被験者数及び発現割合で要約し、投与期別（導入期及び上乗せ期）に示した。

その他のパラメータは、測定時点ごとにデータを要約した。また、被験者ごと及び投与期別に一覧表で示し、基準範囲外の値に印を付けた。治験薬投与後に基準範囲外の値となった被験者の割合を、ベースラインの被験者の状態（正常又は基準範囲外）と比較して、投与期別に頻度表で示した。

2. 結果

2.1 被験者の内訳

38 名がスクリーニングされ、そのうち 16 名がスクリーニングで適格とされて本治験に組み入れられた。16 名中 1 名が、5 日間（導入期）の治験薬投与後に同意を撤回して治験を中止した。

スクリーニングされた被験者	38 名
組み入れられた被験者	16 名
ランダム化された被験者	16 名
安全性解析対象集団	16 名
薬物動態解析対象集団	15 名
治験を完了した被験者	15 名
治験を中止した被験者	1 名
中止理由	被験者の個人的な事情による同意撤回

2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

年齢（歳）	平均値（標準偏差）	40.1（10.12）
身長（cm）	平均値（標準偏差）	181.2（5.22）
体重（kg）	平均値（標準偏差）	78.21（9.182）
BMI（kg/m^2）	平均値（標準偏差）	23.84（2.723）
性別	男性	16 名
人種	白人	16 名

2.3 薬物動態

メトホルミンとイメグリミンを併用投与したときのメトホルミンの全身曝露量は、メトホルミンを単独投与したときと比べて、AUC_{τ} 及び C_{max} でそれぞれ 18%及び 15%減少した。明確に薬物相互作用がないと結論付けることはできなかったが、臨床的に意義のない全身曝露量の減少と考えられた。Day 12（メトホルミンとイメグリミンの併用投与 6 日目）で他の被験者と異なる値（著しい低値）を示した 1 名を除いた場合、明確に薬物相互作用がないと結論付けられた。

イメグリミンの併用投与の有無にかかわらず、メトホルミンは速やかに吸収され、t_{max} の

中央値は 1～1.5 h であった。また、$t_{1/2}$ の平均値は、メトホルミン単独投与時が 4 h、メトホルミンとイメグリミンの併用投与時が 5 h であった。

投与間隔（12 時間）当たりのメトホルミンの尿中排泄率の平均値は、メトホルミン単独投与時には投与量の 40%であったが、メトホルミンとイメグリミンの併用投与時には 34%へ減少しており、イメグリミンの併用投与によりメトホルミンの腎排泄の減少が認められた。

イメグリミンの t_{max} の中央値は 4 h、$t_{1/2}$ の平均値は 6 h であった。12 時間当たりのイメグリミンの尿中排泄率の平均値は、投与量の 33%であった。

2.4 安全性

16 名中 8 名（50%）に 27 件の TEAE が発現した。すべての TEAE は、治験責任医師により治験薬との因果関係あり（suspected）と判定され、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。多くみられた TEAE は、悪心が 6 名（37.5%）に 11 件、下痢が 6 名（37.5%）に 6 件、嘔吐が 2 名（12.5%）に 4 件であった。メトホルミン単独投与中に発現した TEAE は 16 名中 5 名（31.3%）に 9 件、メトホルミンとイメグリミンの併用投与中に発現した TEAE は 15 名中 7 名（46.7%）に 18 件であった。いずれの有害事象も軽度又は中等度であった。死亡、重篤な有害事象、重要な有害事象及び重度の有害事象は認められなかった。有害事象のために治験を中止した被験者は認められなかった。すべての有害事象は、治験終了時までに回復した。

LDH の平均値及び中央値は、メトホルミン単独投与時及びメトホルミンとイメグリミンの併用投与時のいずれも、わずかに減少したが、投与終了時には回復した。

メトホルミンとイメグリミンの併用投与により、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動は認められず、診察所見にも問題は認められなかった。臨床検査値での基準範囲外の値とイメグリミンの投与との間に関連性は認められなかった。

3. 結論

- メトホルミンとイメグリミンを反復併用投与したとき、定常状態でのメトホルミンの薬物動態に、臨床的に意義のある影響は認められなかった。他の被験者と異なる値（著しい低値）を示した 1 名を除いた場合、イメグリミンの反復併用投与はメトホルミンの全身曝露量（AUC_{τ} 及び C_{max}）に影響を及ぼさなかった。
- メトホルミンとイメグリミンを反復併用投与したとき、メトホルミンの吸収及び消失に、意義のある影響は認められなかった。イメグリミンの併用投与の有無にかかわらず、t_{max} の中央値は 1～1.5 h、$t_{1/2}$ の平均値は 4～5 h であった。イメグリミンの併用投与により、メトホルミンの尿中排泄率の平均値は投与量の 40%から 34%へ減少し、メトホルミンの腎排泄のわずかな減少が認められた。
- メトホルミン 850 mg（錠剤）の 1 日 2 回 12 日間投与に、イメグリミン 1500 mg（カプセル剤）を 1 日 2 回 6 日間併用投与したときの安全性に問題はなく、忍容性が確

認された。

- TEAE は、16 名中 8 名（50%）に 27 件発現した。すべての TEAE は、治験責任医師により治験薬との因果関係あり（suspected）と判定され、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。多くみられた TEAE は、悪心が 6 名（37.5%）に 11 件、下痢が 6 名（37.5%）に 6 件、嘔吐が 2 名（12.5%）に 4 件であった。
- 死亡、重篤な TEAE 及び重度の TEAE は認められず、TEAE はいずれも治験終了時までに回復した。
- メトホルミン単独投与と比較して、メトホルミンとイメグリミンの併用投与では多くの TEAE が発現した。メトホルミン単独投与では 16 名中 5 名（31.3%）に 9 件、メトホルミンとイメグリミンの併用投与では 15 名中 7 名(46.7%)に 18 件であった。
- LDH の平均値及び中央値は、メトホルミン単独投与時及びメトホルミンとイメグリミンの併用投与時のいずれも、わずかに減少した。
- メトホルミンとイメグリミンの併用投与により、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動は認められず、診察所見にも問題は認められなかった。臨床検査値での基準範囲外の値とイメグリミンの投与との間に関連性は認められず、バイタルサイン及び心電図にも、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

4. 安全性付録

4.1 有害事象及び副作用

有害事象（TEAE）の発現割合を表 2.7.6.10- 1 に、因果関係別の有害事象（TEAE）の発現割合を表 2.7.6.10- 2 に示す。

表 2.7.6.10- 1　有害事象（TEAE）の発現割合

Body system or organ class **Preferred term**	**MP** **(N = 16)**	**MI** **(N = 15)**	**Overall** **(N = 16)**
	n (%) E	**n (%) E**	**n (%) E**
Any adverse event	5 (31.3) 9	7 (46.7) 18	8 (50.0) 27
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）			
Abdominal distension（腹部膨満）	1 (6.3) 1	0 (0.0) 0	1 (6.3) 1
Abdominal pain（腹痛）	1 (6.3) 1	1 (6.7) 1	2 (12.5) 2
Diarrhoea（下痢）	2 (12.5) 2	4 (26.7) 4	6 (37.5) 6
Flatulence（鼓腸）	0 (0.0) 0	1 (6.7) 1	1 (6.3) 1
Nausea（悪心）	2 (12.5) 3	5 (33.3) 8	6 (37.5) 11
Vomiting（嘔吐）	0 (0.0) 0	2 (13.3) 4	2 (12.5) 4
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）			
Decreased appetite（食欲減退）	2 (12.5) 2	0 (0.0) 0	2 (12.5) 2

MP = Metformin + Placebo, Day 1 to Day 6, MI = Metformin + Imeglimin, Day 7 to Day 12,
N = Number of Subjects per Treatment, n = Number of Subjects with TEAEs, % = (n/N)*100,
E = Number of TEAEs
Each subject is calculated once in each treatment group and Preferred Term, only TEAEs were summarized.
MedDRA version 12.1
Data source: 5.3.3.4.01 Table 5

表 2.7.6.10- 2　因果関係別の有害事象（TEAE）の発現割合

Body system or organ class Related	Preferred term	MP (N = 16)	MI (N = 15)	Overall (N = 16)
		n (%) E	n (%) E	n (%) E
Any adverse event				
Suspected		5 (31.3) 9	7 (46.7) 18	8 (50.0) 27
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）				
Suspected	Abdominal distension（腹部膨満）	1 (6.3) 1	0 (0.0) 0	1 (6.3) 1
	Abdominal pain（腹痛）	1 (6.3) 1	1 (6.7) 1	2 (12.5) 2
	Diarrhoea（下痢）	2 (12.5) 2	4 (26.7) 4	6 (37.5) 6
	Flatulence（鼓腸）	0 (0.0) 0	1 (6.7) 1	1 (6.3) 1
	Nausea（悪心）	2 (12.5) 3	5 (33.3) 8	6 (37.5) 11
	Vomiting（嘔吐）	0 (0.0) 0	2 (13.3) 4	2 (12.5) 4
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）				
Suspected	Decreased appetite（食欲減退）	2 (12.5) 2	0 (0.0) 0	2 (12.5) 2

MP = Metformin + Placebo, Day 1 to Day 6, MI = Metformin + Imeglimin, Day 7 to Day 12,
N = Number of Subjects per Treatment, n = Number of Subjects with TEAEs, % = (n/N)*100,
E = Number of TEAEs
Each subject is calculated once in each treatment group and Preferred Term, only TEAEs were summarized.
MedDRA version 12.1
Data source: 5.3.3.4.01 Table 7