2.7.6.11　海外 DDI 試験（シタグリプチン）（PXL008-003）

参考資料：5.3.3.4.02

治験の標題

Imeglimin（PXL008）及びシタグリプチ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

健康成人を対象として、シタグリプチンと Imeglimin（以下、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。

副次目的

- 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、シタグリプチ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。導入期にはシタグリプチン 100 mg を 1 日 1 回（朝食時）、イメグリミンのプラセボを 1 日 2 回（朝食時及び夕食時）、6 日間投与された。その後の上乗せ期にはシタグリプチン 100 mg を 1 日 1 回（朝食時）、イメグリミン 1500 mg を 1 日 2 回（朝食時及び夕食時）、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、BMI が 20 kg/m^2 以上 29.9 kg/m^2 以下であり、文書同意し、治験期間中に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

治験薬：イメグリミン

ロット番号：012912（ラベルの記載は[redacted]）

投与方法：経口

用量及び用法：500 mg 錠を 1 回 3 錠、1 日 2 回投与

治験薬：シタグリプチン

ロット番号：[redacted]（ラベルの記載は[redacted]）

投与方法：経口

用量及び用法：100 mg 錠を 1 回 1 錠、1 日 1 回投与

治験薬：イメグリミンのプラセボ

ロット番号：012910（ラベルの記載は[redacted]）

投与方法：経口

用量及び用法：1 回 3 錠、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

シタグリプチン

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した。主要パラメータは、導入期はシタグリプチン、上乗せ期はシタグリプチンとイメグリミンの両剤が定常状態に達したときのシタグリプチンの AUC_τ 及び C_{max} とした。

副次パラメータは、導入期はシタグリプチン、上乗せ期はシタグリプチンとイメグリミン

の両剤が定常状態に達したときのシタグリプチンの C_{min}、t_{max}、C_{pre}、$t_{1/2}$、C_{ave}、Vz_{ss}/F、CL_r、CL_{ss}/F、f_e 及び $A_{e\tau,ss}$ とした。

イメグリミンとの併用投与により、血漿中シタグリプチンの C_{max} 及び AUC_τ に臨床的に意義のある変動が認められた場合のみ、Day 6 及び Day 12 の尿中シタグリプチンを評価し、$A_{e\tau,ss}$、CL_r 及び f_e を算出することとした。

イメグリミン

副次パラメータとして、シタグリプチ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 AUC_τ、C_{max}、C_{min}、t_{max}、C_{pre}、$t_{1/2}$、C_{ave}、Vz_{ss}/F、CL_r、CL_{ss}/F、f_e 及び $A_{e\tau,ss}$ を評価した。イメグリミンとの併用投与により、血漿中シタグリプチンの C_{max} 及び AUC_τ に臨床的に意義のある変動が認められた場合のみ、Day 12 の尿中イメグリミンを評価し、$A_{e\tau,ss}$、CL_r 及び f_e を算出することとした。

薬力学的評価項目

該当なし

安全性評価項目

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、並びに心拍数）、12 誘導心電図検査、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、代謝系パラメータ（空腹時血糖値及びインスリン値を含む）、及び併用薬

1.6　統計解析手法

被験者数

検出力を考慮した被験者数の設定は行わなかった。実施可能性及び過去の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。

基準値の特性

人口統計学的パラメータ（年齢、身長、体重、人種）の要約統計量を示した。

薬物動態

すべての薬物動態の解析に、薬物動態解析対象集団を用いた。薬物動態パラメータ及び薬物濃度はすべて、投与期別（導入期及び上乗せ期）に要約統計量を示した。要約統計量は、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、最小値及び最大値とした。被験者ごと及び平均（±標準偏差）の薬物濃度推移を投与期別に示した。LLOQ 未満の値は 0 として扱った。いずれかの被験者の血漿中濃度が LLOQ 未満であった評価時点では、幾何平均値を算出しなかった。

シタグリプチンの AUC_{τ} 及び C_{max} を自然対数変換し、投与を固定効果、被験者を変量効果とする混合効果モデルを用いて解析した。

シタグリプチン 100 mg の単独投与（イメグリミンのプラセボとの併用投与）を対照投与とし、シタグリプチン 100 mg とイメグリミン 1500 mg の併用投与を被験投与とした。被験投与/対照投与の比を推定し、推定値の 90%信頼区間を算出した。90%信頼区間が事前に規定した範囲（0.5～2.00）内であった場合、臨床的に意義のある薬物相互作用はないと判断した。

安全性

安全性及び忍容性の評価には、安全性解析対象集団を用いた。TEAE の発現は、器官別大分類及び基本語ごとの発現件数及び発現被験者数で要約した。発現割合の表は、投与期別（導入期及び上乗せ期）に示した。更に、重症度別及び治験薬との因果関係別に、TEAE を器官別大分類及び基本語ごとに要約した。発現したすべての有害事象を被験者ごとに一覧表で示した。

その他の安全性評価項目は、被験者ごとに一覧表で示し、投与期別に要約した。連続データは測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を示し、カテゴリカルデータは被験者数及び割合を示した。基準範囲外の値には印を付けた。

2. 結果

2.1 被験者の内訳

34 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、治験実施計画書の規定どおりに治験を完了した。

スクリーニングされた被験者	34 名
組み入れられた被験者	16 名
安全性解析対象集団	16 名
薬物動態解析対象集団	16 名
治験を完了した被験者	16 名
治験を中止した被験者	0 名

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）	36.2（9.95）
身長（cm）	平均値（標準偏差）	178.4（6.18）
体重（kg）	平均値（標準偏差）	79.15（8.004）
BMI（kg/m^2）	平均値（標準偏差）	24.88（2.175）
性別　男性	被験者数（%）	16（100%）
人種　白人	被験者数（%）	16（100%）

2.3 薬物動態

血漿中濃度から、薬物動態の主要パラメータ（AUC_τ 及び C_{max}）及び副次パラメータ（C_{min}、t_{max}、C_{pre}、$t_{1/2}$、C_{ave}、Vz_{ss}/F 及び CL_{ss}/F）を算出した。

主解析の結果、シタグリプチンとイメグリミンの併用投与時の AUC_τ 及び C_{max} の平均値は、シタグリプチンの単独投与時と同程度であり、併用投与時/単独投与時の幾何平均値の比の 90%信頼区間は、臨床的に意義がないと判断される範囲（0.5～2.00）内であった。併用投与時/単独投与時の最小二乗幾何平均値の比（90%信頼区間）は、AUC_τ で 1.13（1.08～1.19）、C_{max} で 1.15（0.978～1.35）であった。

シタグリプチンの t_{max} はイメグリミンの併用投与の影響を受けなかった。t_{max} の中央値は、シタグリプチンの単独投与時で 1.0 h、シタグリプチンとイメグリミンの併用投与時で 0.7 h であり、同程度であった。

$t_{1/2}$ の平均値は、シタグリプチンの単独投与時で 8.7 h、シタグリプチンとイメグリミンの併用投与時で 8.2 h であり、同程度であった。シタグリプチンの単独投与時と比較して、シタグリプチンとイメグリミンの併用投与時の CL_{ss}/F 及び Vz_{ss}/F はわずかに小さく、CL_{ss}/F の平均値は併用投与により 709 mL/min から 623 mL/min へ減少し、Vz_{ss}/F の平均値は 541 L から 443 L へ減少した。

イメグリミンの血漿中濃度推移を評価した結果、定常状態での t_{max} の中央値は 4 h であった。血漿中のイメグリミンは単相性の消失を示し、$t_{1/2}$ の平均値は 5 h であった。

2.4 安全性

TEAE は 16 名中 14 名（87.5%）に 49 件発現した。TEAE の大部分［36 件、12 名（75.0%）］は治験薬との因果関係あり（suspected）と判定され、その内訳はシタグリプチンの単独投与時が 15 件［7 名（43.8%）］、シタグリプチンとイメグリミンの併用投与時が 21 件［7 名（43.8%）］であった。

2 名以上に発現した TEAE のうち、鼻咽頭炎以外のほとんどの事象が治験責任医師により治験薬との因果関係あり（suspected）と判定された。その内訳は、頭痛が 9 名に 16 件、悪心が 3 名に 7 件、下痢及び頻尿が各 3 名に 3 件、食欲減退が 2 名に 2 件であった。

悪心、嘔吐及び食欲減退がシタグリプチンとイメグリミンの併用投与時にのみ発現し、頻

尿がシタグリプチンの単独投与時にのみ発現したことを除き、TEAE の種類及び発現割合は、シタグリプチンの単独投与時とシタグリプチンとイメグリミンの併用投与時で同様であった。

有害事象はいずれも軽度又は中等度であった。死亡した被験者は認められず、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。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図には、シタグリプチンの単独投与時及びシタグリプチンとイメグリミンの併用投与時のいずれも、臨床的に意義のある所見は認められず、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。

空腹時血糖値及びインスリン値には、シタグリプチン又はイメグリミンの影響は認められなかった。両投与期の毛細管血糖値を比較したところ、臨床的に意義のある差は認められなかった。血中乳酸値の平均値及び中央値には、いずれの評価時点でもベースラインからの特筆すべき変動は認められなかった。

3. 結論

- シタグリプチンとイメグリミンを反復併用投与したとき、定常状態のシタグリプチンの薬物動態に臨床的に意義のある影響は認められなかった。イメグリミンとの併用投与時のシタグリプチンの全身曝露量（AUC_{τ} 及び C_{max}）は、シタグリプチンの単独投与時と同程度であった。
- シタグリプチンとイメグリミンを反復併用投与したとき、シタグリプチンの吸収及び消失に臨床的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 0.7～1.0 h、$t_{1/2}$ の平均値は 8.2～8.7 h であった。
- シタグリプチン 100 mg（錠剤）の 1 日 1 回 12 日間投与に上乗せして、イメグリミン 1500 mg（錠剤）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 14 名（87.5%）に 49 件発現した。シタグリプチンの単独投与時では 9 名（56.3%）に 20 件、シタグリプチンとイメグリミンの併用投与時では 11 名（68.8%）に 29 件発現した。
- 治験責任医師により治験薬との因果関係あり（suspected）と判定された TEAE は、12 名（75.0%）に発現した 36 件であり、シタグリプチンの単独投与時で 7 名（43.8%）に 15 件、シタグリプチンとイメグリミンの併用投与時で 7 名（43.8%）に 21 件認められた。治験薬との因果関係あり（suspected）と判定された TEAE のうち、2 名以上に発現した TEAE は頭痛（9 名に 16 件）、悪心（3 名に 7 件）、下痢及び頻尿（各 3 名に 3 件）、食欲減退（2 名に 2 件）であった。悪心、嘔吐及び食欲減退はシタグリプチンとイメグリミンの併用投与時にのみ認められ、頻尿はシタグリプチンの単独投

与時にのみ認められた。

- 死亡した被験者、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。
- シタグリプチ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所見は認められず、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。

2.7.6.12　海外 DDI 試験（シメチジン）（PXL008-023）

評価資料：5.3.3.4.03

治験の標題

Imeglimin（PXL008）及びシメチジ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

Hammersmith Medicines Research

本治験に基づく公表論文

なし

報告書作成日

2019 年 7 月 25 日

治験期間

2018 年 6 月 12 日（最初の被験者のスクリーニング日）～2018 年 8 月 15 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、シメチジンの反復経口投与が Imeglimin（以下、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。

副次目的

- 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副次的薬物動態パラメータに及ぼす影響を評価する。
- 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安全性及び忍容性に及ぼす影響を評価する。

1.1　治験方法

本治験は、健康成人男女を対象として、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薬物動態に及ぼす影響を評価する第 1 相、非盲検、one-sequence、薬物相互作用試験であった。

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）からイメグリミンの最終投与 72 時間後（Day 11）まで入院した。被験者は治験薬の最終投与から 4～7 日後に、追跡検査のため来院した。

16 名の健康成人が本治験に登録された。すべての被験者が以下の順序で治験薬の投与を受けた。Day 1 にイメグリミン 1500 mg を単独で単回経口投与、Day 5～10 にシメチジン 400 mg を 1 日 2 回 6 日間投与、Day 8 にイメグリミン 1500 mg（2 回目）をシメチジンの朝投与と同時に単回経口投与。

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 歳以上 55 歳以下の白人健康男女で、体重が 60 kg 以上、BMI が 18.5 kg/m^2 以上 29.9 kg/m^2 以下であり、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 ヵ月後まで献血を行わないことに同意し、治験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

イメグリミンは 500 mg のフィルムコーティング錠（ロット番号：171054）を使用した。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、バルク包装は[redacted]（フランス）が行った。イメグリミンの錠剤は、[redacted]から実施医療機関（Hammersmith Medicines Research）へ提供された。

シメチジン 400 mg のフィルムコーティング錠（ロット番号：[redacted]）は、Hammersmith Medicines Research Pharmacy から英国の市販品が供給された。

約 200 mL の水と共に、イメグリミン 1500 mg を単回経口投与及びシメチジン 400 mg を 1 日 2 回経口投与した。イメグリミンは空腹時に投与した。

投与期間

各被験者は、イメグリミンを Day 1（単独投与）及び Day 8（シメチジンと併用投与）に計 2 回単回投与され、シメチジンを Day 5～10 に 1 日 2 回 6 日間投与された。

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、イメグリミンの各投与の投与前及び投与 72 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、イメグリミンの各投与の 48 時間後まで蓄尿した。シメチジン濃度測定用の血液検体は、Day 8 は朝投与前及び朝投与 12 時間後まで頻回に採取し、Day 9 及び Day 10 は朝投与前のみ採取した。

イメグリミン及びシメチジンの血漿中薬物動態パラメータ並びにイメグリミンの尿中薬物動態パラメータを算出した。主要薬物動態パラメータは、イメグリミンの各単回投与後の

C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ とした。更に、以下のパラメータを算出した。

- イメグリミンの副次的血漿中薬物動態パラメータ：t_{max}、t_{lag}、$AUC_{0\text{-}\infty}$、$AUC_{0\text{-}24}$、$\%AUC_{extrap}$、$t_{1/2}$、λz、MRT、CL/F 及び Vz/F
- イメグリミンの尿中薬物動態パラメータ：$A_{e0\text{-}12}$、$A_{e0\text{-}24}$、$A_{e0\text{-}48}$、f_e 及び CL_r
- シメチジンの血漿中薬物動態パラメータ：C_{max}、t_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12}$

安全性及び忍容性評価項目

バイタルサイン、12 誘導心電図検査、診察所見、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）及び有害事象を被験者の最終来院までモニタリングした。

1.6 統計解析手法

本治験は探索的試験であるため、検出力を考慮した被験者数の設定は行わなかった。

薬物動態

イメグリミン及びシメチジンの血漿中薬物濃度及び薬物動態パラメータの要約統計量を示した。

イメグリミンとシメチジンの薬物相互作用を評価するため、同等性の解析を行った。イメグリミンとシメチジンの併用投与時のイメグリミンの主要薬物動態パラメータを、イメグリミンの単独投与時と比較した。イメグリミンの $AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} を対数変換し、投与を固定効果、被験者を変量効果とする ANOVA を行った。投与間の差の最小二乗平均及びその 90%信頼区間を逆変換し、$AUC_{0\text{-}last}$ と C_{max} の平均値の比（イメグリミンとシメチジンの併用投与時／イメグリミンの単独投与時）及び比の 90%信頼区間を推定した。$AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} の比の 90%信頼区間がいずれも事前に規定した範囲（50%～200%）内であった場合、イメグリミンとシメチジンの間に臨床的に意義のある薬物相互作用はないと結論付けることとした。

安全性及び忍容性

安全性及び忍容性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。

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 2.7.6.12- 1 に示す。

イメグリミンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の幾何平均値は、単独投与時（Day 1）と比較して、シメチジンとの併用投与時（Day 8）に 1.3 倍高い値を示した。Day 1 及び Day 8 の幾何平均値は、C_{max} がそれぞれ 1804 ng/mL 及び 2425 ng/mL、$AUC_{0\text{-}last}$ がそれぞれ 14319 ng·h/mL 及び

18166 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 Day 1 及び Day 8 でそれぞれ 3.0 h（1.50～4.00 h）及び 2.5 h（ 0.517～4.00 h）であった。$t_{1/2}$ の幾何平均値は、Day 1 及び Day 8 でそれぞれ 14.5 h 及び 11.6 h であった。MRT の幾何平均値は、Day 1 及び Day 8 でそれぞれ 12.6 h 及び 10.2 h であった。

イメグリミンとシメチジンの併用投与時（Day 8）の CL/F 及び Vz/F の幾何平均値は、いずれも単独投与時（Day 1）と比較して低かったが、これは Day 8 の $AUC_{0-\infty}$が Day 1 よりも高かったためであった。

シメチジンの C_{trough} の幾何平均値が Day 8、Day 9 及び Day 10 で同程度であったことから、Day 8 にイメグリミンとシメチジンを併用投与する前に、定常状態に達していたことが示唆された。

表 2.7.6.12- 1　イメグリミン 1500 mg の単独投与時（Day 1）及び
シメチジン 400 mg 1 日 2 回 6 日間（Day 5～10）との併用投与時（Day 8）の
イメグリミンの血漿中薬物動態パラメータの要約（N = 16）

Imeglimin PK parameter		**Day 1 1500 mg imeglimin alone**	**Day 8 1500 mg imeglimin with 400 mg cimetidine (bid)**
C_{max} (ng/mL)	Geometric mean (%CVb)	1804 (30.8)	2425 (32.7)
AUC_{0-last} (ng·h/mL)	Geometric mean (%CVb)	14319 (25.5)	18166 (22.2)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	Geometric mean (%CVb)	15272 (27.9)	18593 (22.6)
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	Geometric mean (%CVb)	13224 (27.6)	16748 (21.5)
t_{max} (h)	Median (range)	3.00 (1.50 – 4.00)	2.50 (0.517 – 4.00)
λz (1/h)	Geometric mean (%CVb)	0.0478 (137.2)	0.0600 (74.7)
$t_{1/2}$ (h)	Geometric mean (%CVb)	14.5 (137.2)	11.6 (74.7)
CL/F (L/h)	Geometric mean (%CVb)	98.2 (27.9)	80.7 (22.6)
Vz/F (L)	Geometric mean (%CVb)	2054 (118.3)	1344 (69.7)
MRT (h)	Geometric mean (%CVb)	12.6 (82.1)	10.2 (35.2)

%CVb：被験者間の変動係数、AUC_{0-24}：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: 5.3.3.4.03 Table 7

薬物相互作用

イメグリミンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ を用いて薬物相互作用を解析した結果を表 2.7.6.12- 2 に示す。

表 2.7.6.12- 2　イメグリミン 1500 mg の単独投与時（Day 1）及び シメチジン 400 mg 1 日 2 回 6 日間（Day 5～10）との併用投与時（Day 8）の イメグリミンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の比較

PK parameter of imeglimin	LS means			
	Imeglimin with repeated cimetidine (Day 8)	Imeglimin taken alone (Day 1)	Ratio of LS means (Day 8 vs Day 1)	90% CI
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	18166.2	14319.0	1.27	(1.10, 1.46)
C_{max} (ng/mL)	2425.2	1803.9	1.34	(1.12, 1.62)

平均は幾何平均値、n = 16
LS means：最小二乗平均
Data source: 5.3.3.4.03 Table 9

Day 8/Day 1 の比の 90%信頼区間は、$AUC_{0\text{-}last}$（1.10～1.46）及び C_{max}（1.12～1.62）のいずれも 1.00 を含まなかったが、事前に規定した範囲（0.50～2.00）内であった。

イメグリミンの単独投与時とイメグリミンとシメチジンの併用投与時の 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。差の 90%信頼区間（−0.93～1.00）が 0 を含んでいたことから、イメグリミンとシメチジンの併用投与は、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

イメグリミン 1500 mg を単独投与（Day 1）又はシメチジンと併用投与（Day 8）したとき、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。

イメグリミンとシメチジンの併用投与時の A_e 及び f_e の平均値は、イメグリミンの単独投与時と比較して、各評価時点で約 1.2 倍高い値を示した。これは、イメグリミンとシメチジンの併用投与時に、全身曝露量がわずかに増加したためと考えられた。

CL_r は、イメグリミンの単独投与時とイメグリミンとシメチジンの併用投与時で同程度であり、その平均値は 27.2～30.0 L/h の範囲であった。

2.2　安全性及び忍容性

重篤な有害事象及び重要な有害事象は発現せず、有害事象のために治験を中止した被験

者もいなかった。重度の有害事象は発現せず、TEAE はいずれも軽度又は中等度であった。

TEAE はイメグリミンの単独投与時に 16 名中 2 名（12.5%）で 4 件、イメグリミンとシメチジンの併用投与時に 16 名中 2 名（12.5%）で 3 件発現した。

最も多くみられた TEAE は胃腸障害で、イメグリミンの単独投与時に 2 名（上腹部痛並びに同一被験者で発現した腹痛及び悪心）、イメグリミンとシメチジンの併用投与時に 1 名（心窩部不快感）で発現した。心窩部不快感を除いて、胃腸障害の TEAE はいずれも治験薬との因果関係ありと判定された。その他の TEAE として、眼痛、頭痛及びカテーテル留置部位疼痛が各 1 件報告された。頭痛のみ、治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判定された。治験薬との因果関係ありと判定された TEAE はいずれも回復した。

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

3. 結論

- イメグリミンとシメチジンとの間に臨床的に意義のある薬物相互作用は認められなかった。
- イメグリミン 1500 mg を単独投与又はシメチジン 400 mg 1 日 2 回投与と併用投与したときの忍容性が確認され、その安全性プロファイルに問題はなかった。

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 2.7.6.12-3 に、副作用（TEAE）の発現割合を表 2.7.6.12-4 に示す。

表 2.7.6.12- 3　有害事象（TEAE）の発現割合

System organ class Preferred term	**1500 mg imeglimin** **(N = 16)** **n (%) [TEAEs]**	**400 mg cimetidine (BID)** **(N = 16)** **n (%) [TEAEs]**	**1500 mg imeglimin with 400 mg cimetidine (BID)** **(N = 16)** **n (%) [TEAEs]**
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	**2 (12.5) [3]**	**0**	**1 (6.3) [1]**
Abdominal pain（腹痛）	1 (6.3) [1]	0	0
Abdominal pain upper（上腹部痛）	1 (6.3) [1]	0	0
Epigastric discomfort（心窩部不快感）	0	0	1 (6.3) [1]
Nausea（悪心）	1 (6.3) [1]	0	0
Eye disorders（眼障害）	**1 (6.3) [1]**	**0**	**0**
Eye pain（眼痛）	1 (6.3) [1]	0	0
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	**0**	**0**	**1 (6.3) [1]**
Catheter site pain（カテーテル留置部位疼痛）	0	0	1 (6.3) [1]
Nervous system disorders（神経系障害）	**0**	**0**	**1 (6.3) [1]**
Headache（頭痛）	0	0	1 (6.3) [1]

The [ ] value describes the total number of TEAEs that occurred. BID: twice daily; TEAE: treatment-emergent adverse event.
Subjects with > 1 TEAE are counted only once for each system organ class/preferred term.
Data source: 5.3.3.4.03 Table 13

表 2.7.6.12- 4　副作用（TEAE）の発現割合

System organ class Preferred term	**1500 mg imeglimin** **(N = 16)** **n (%) [TEAEs]**	**400 mg cimetidine (BID)** **(N = 16)** **n (%) [TEAEs]**	**1500 mg imeglimin with 400 mg cimetidine (BID)** **(N = 16)** **n (%) [TEAEs]**
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	**2 (12.5) [3]**	**0**	**0**
Abdominal pain（腹痛）	1 (6.3) [1]	0	0
Abdominal pain upper（上腹部痛）	1 (6.3) [1]	0	0
Nausea（悪心）	1 (6.3) [1]	0	0
Nervous system disorders（神経系障害）	**0**	**0**	**1 (6.3) [1]**
Headache（頭痛）	0	0	1 (6.3) [1]

The [ ] value describes the total number of TEAEs that occurred. BID: twice daily; TEAE: treatment-emergent adverse event.
Subjects with > 1 TEAE are counted only once for each system organ class/preferred term.
Data source: 5.3.3.4.03 Table 14

2.7.6.13　海外 QT 間隔検討試験（PXL008-016）

評価資料：5.3.4.1.01

治験の標題

Imeglimin（PXL008）の健康成人を対象にした QT/QTc 間隔検討試験

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

2017 年 11 月 30 日

治験期間

2016 年 8 月 30 日～2016 年 12 月 12 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）の 2250 mg（海外での臨床有効用量である 1500 mg bid の定常状態の C_{max} を単回投与で達成できると想定された投与量）及び 6000 mg（臨床用量を上回る投与、単回投与での最大耐用量）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。

副次目的

- モキシフロキサシン 400 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。
- イメグリミン 2250 mg 及び 6000 mg を単回投与したときの QT/QTc 間隔以外の心電図パラメータに及ぼす影響を評価する。
- イメグリミンの血漿中濃度と QT/QTc 間隔に及ぼす影響との関連性を検討する。
- モキシフロキサシンの血漿中濃度と QT/QTc 間隔に及ぼす影響との関連性を検討する。
- イメグリミン 2250 mg 及び 6000 mg を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- イメグリミン 2250 mg 及び 6000 mg を単回経口投与したときの薬物動態を検討する。
- モキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与したときの薬物動態を検討する。

1.1 治験方法

本治験は、健康成人男女を対象として、イメグリミンが 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であった。

本治験は、QT/QTc 間隔延長の評価に関する ICH E14 ガイドラインに準拠したデザインとした。

被験者は 4 期すべてに参加し、各期にイメグリミン 2250 mg（臨床用量）、イメグリミン 6000 mg（臨床用量を超える用量）、イメグリミンのプラセボ又はモキシフロキサシン 400 mg（陽性対照）のいずれかを単回経口投与された。被験者は 8 つの投与順序にランダムに割り当てられ、4 期のうちイメグリミン 2250 mg 及び 6000 mg 並びにプラセボを投与する期は二重盲検とし、モキシフロキサシンを投与する期は非盲検とした。

被験者は、治験薬の初回投与前 21 日以内にスクリーニングを受けた。被験者は各期に、治験薬投与の前日（Day −1）から投与翌日（Day 2）のすべての検査が終了するまで入院した。各期の間には 7 日間以上の休薬期間を設けた。被験者は、治験薬の最終投与から 2〜7 日後に、追跡検査のために来院した。

1.2 被験者数

治験を完了して評価対象となる被験者を少なくとも 44 名確保するため、健康成人男女 52 名を組み入れる計画とした。実際に組み入れられた被験者は 55 名で、そのうち 49 名が治験を完了した。

1.3 対象及び主な組入れ基準

年齢が 18〜45 歳で、BMI が 18.5〜29.9 kg/m^2、体重が 55〜95 kg の健康成人男女。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（血液検査及び尿検査）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、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

イメグリミンは 750 mg のフィルムコーティング錠を使用した。モキシフロキサシン（アベロックス）は、400 mg のフィルムコーティング錠を使用した。プラセボは、楕円形の白色フィルムコーティング錠を使用した。投与方法はすべて経口投与であった。ロット番号及び使用期限は以下のとおりであった。

製剤	ロット番号	使用期限
イメグリミン 750 mg 錠	151525	2017 年 8 月 31 日
プラセボ錠	59005	2017 年 5 月 31 日
モキシフロキサシン 400 mg 錠	[redacted]	2020 年 7 月 31 日

投与期間

被験者は 4 期すべてに参加し、各期にイメグリミン 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 のいずれかを単回経口投与された。

1.5　評価項目

1.5.1　心電図評価項目

治験薬投与の 1 時間前から投与後少なくとも 24 時間まで、12 誘導ホルター心電計で心電図を記録した。

心電図の主要評価項目

心電図の解析には、Fridericia の式を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）のベースラインからの変化量（ΔQTcF）を用いた。主要評価項目は、時間を一致させたイメグリミンとプラセボの ΔQTcF の平均値の差（ΔΔQTcF）の全期間を通しての最大値であり、以下の式で定義した：

$\Delta\Delta QTcF_{max} = max_{i=1\ to\ n}(\Delta\Delta QTcF_i) = max_{i=1\ to\ n}(\mu_{\Delta QTcF,imeglimin,i} - \mu_{\Delta QTcF,placebo,i})$

ここで、i は心電図計測時間、μ は平均値を表す。

心電図の副次評価項目

QTcF 間隔の実測値、QTcB、RR、PR 及び QRS 間隔の実測値とベースラインからの変化量、QTcF、QTcB、PR 及び QRS 間隔のカテゴリカル解析、T 波の形態的解析並びに U 波の出現

1.5.2　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、イメグリミン及びプラセボの投与前及び投与後 24 時間まで頻回に採取した。モキシフロキサシン濃度測定用の血液検体は、モキシフロキサシンの投与前及び投与後 24 時間まで頻回に採取した。薬物動態パラメータとして、C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$、$t_{1/2}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$を算出した。

1.5.3　安全性評価項目

バイタルサイン、診察所見、体重、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）、12 誘導デジタル心電図及び有害事象

1.5.4　忍容性評価項目

有害事象

1.6　統計解析手法

1.6.1　被験者数

イメグリミンの QTcF 間隔延長がガイドラインで規定された閾値を超えないことを示すため、また、検出力 80%以上の分析感度を確保するためには、評価可能被験者数として 44 名が必要と考えた。

1.6.2　仮説

ICH E14 ガイドラインによれば、QT/QTc 評価試験が陰性とは、その薬剤の QTc 間隔への時間を一致させた平均効果の最大値に対する片側 95% CI の上限（両側 90% CI の上限と同等）が 10 msec を下回る場合を指す。主要評価項目の非劣性を示すために検定する主要な仮説は以下とした：

- H_0: $\Delta\Delta QTcF_{max} \geq 10$ msec
- H_A: $\Delta\Delta QTcF_{max} < 10$ msec

最大の ΔΔQTcF の片側 95% CI 上限が 10 msec を下回った場合、帰無仮説を棄却することとした。

主要な仮説検定は、intersection-union 検定と呼ばれる計測時点ごとの仮説検定の一式と同等である。計測時点 i での個々の intersection-union 検定の仮説は以下の式で定式化される：

- $H_{0,i}$: $\Delta\Delta QTcF_i = \mu_{\Delta QTcF,imeglimin,i} - \mu_{\Delta QTcF,placebo,i} \geq 10$ msec
- $H_{A,i}$: $\Delta\Delta QTcF_i = \mu_{\Delta QTcF,imeglimin,i} - \mu_{\Delta QTcF,placebo,i} < 10$ msec

すべての心電図計測時点での ΔΔQTcF の平均値の片側 95% CI 上限が 10 msec を下回った場合、主要目的が達成されたものとした。

分析感度は、陽性対照であるモキシフロキサシンとプラセボの比較によって評価した。分析感度に関する仮説は以下の式とした：

- H_0: $\Delta\Delta QTcF_i = \mu_{\Delta QTcF,moxifloxacin,i} - \mu_{\Delta QTcF,placebo,i} \leq 5$ msec（すべての計測時点 i について）
- H_A: $\Delta\Delta QTcF_i = \mu_{\Delta QTcF,\ moxifloxacin,i} - \mu_{\Delta QTcF,placebo,i} > 5$ msec（1 つ以上の計測時点について）

複数の薬剤間の比較に関する多重性は、逐次検定法を用いて調整した。主要評価項目を複数時点で計測することによる多重性は、intersection-union 検定に基づいて仮説が検定されるため、調整する必要がない。分析感度の検定での複数時点による多重性は、Bonferroni 法により調整した。

1.6.3　統計解析

(1)　心電図の解析

12 誘導ホルター心電計データの統計解析は、心電図解析対象集団（1 回以上の治験薬投

与を受け、少なくとも 1 回の投与期を完了し、信頼性のある 12 誘導ホルター心電計の評価を受けた被験者）を用いて実施した。

各計測時点での QTcF のベースラインからの変化量（ΔQTcF）は、治験薬、投与期及び治験薬と投与期の交互作用を固定効果とし、被験者を変量効果とする ANOVA により解析した。モキシフロキサシンを含むすべての治験薬をモデルに含めた。

各計測時点でのイメグリミンとプラセボの差（$\Delta\Delta QTcF_i$）の最小二乗平均及びその両側 90% CI を算出した。主要目的は、すべての計測時点での ΔΔQTcF の片側 95% CI 上限が 10 msec を下回った場合に達成されるとした。

分析感度は、主要評価項目の解析と同様に ANOVA モデルを用いて解析した。各計測時点で、モキシフロキサシンとプラセボの平均値の差の両側 90% CI（下限は片側 95% CI の下限と同等）を推定した。少なくとも 1 時点で CI の下限が 5 msec を上回った場合、本治験は分析感度を保持すると判断した。

治験薬ごとに解析結果（全計測時点での ΔΔQTcF の推定値と CI）を要約し図示した。RR、HR、PR、QRS、QT 及び QTcB のベースラインからの変化量についても、主要評価項目と同じ方法で、時間を一致させたプラセボとの差の最大値（$\Delta\Delta_{max}$）を算出した。

QTcF、RR、HR、PR、QRS、QT 及び QTcB について、実測値及び時間を一致させたベースラインからの変化量（Δ）の要約統計量を算出した。

カテゴリカル解析及び T 波の形態的解析を実施し、要約統計量で示した。

(2) 濃度–反応関係

イメグリミン及びモキシフロキサシンの血漿中濃度と ΔQTcF との濃度–反応関係について、混合効果モデルを用いて検討した。最終モデルを選択した後、イメグリミンの C_{max} 及びモキシフロキサシンの C_{max} について、ΔΔQTcF の推定値と両側 90% CI を算出した。

(3) 薬物動態の解析

血漿中濃度及び薬物動態パラメータは、薬物動態解析対象集団（1 回以上の治験薬投与を受け、血漿中濃度が測定されたすべての被験者）を用いて集計した。血漿中濃度及び薬物動態パラメータを一覧表で示すと共に、治験薬別に要約統計量を算出した。

(4) 安全性及び忍容性

安全性及び忍容性のデータは、安全性解析対象集団（治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者）を用いて集計した。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。

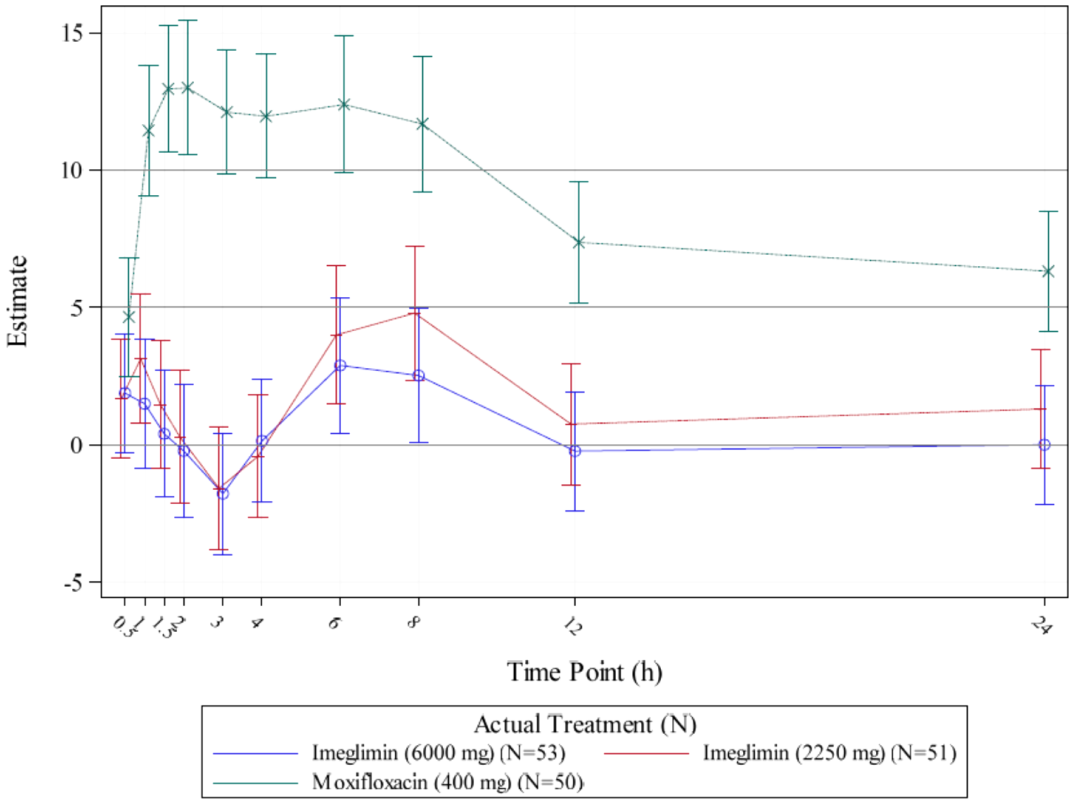
2. 結果

2.1 心電図

心電図の主要評価項目

イメグリミン及びモキシフロキサシンの ΔΔQTcF の推定値とその両側 90% CI を図 2.7.6.13- 1 に示す。

図 2.7.6.13- 1　QTcF 間隔の集計値の中心傾向解析－治験薬別のベースライン及びプラセボからの変化量の推定値及び両側 90% CI



推定値：msec
Data source: 5.3.4.1.01 Figure 1

解析の結果、イメグリミン 6000 mg での ΔΔQTcF の両側 90% CI 上限は、いずれの計測時点でも、ガイドラインで規定された閾値（10 msec）を上回らないことが示された。ΔΔQTcF の最大値は投与後 6 時間に 2.9 msec と推定され、その両側 90% CI 上限は 5.4 msec であった。

イメグリミン 6000 mg で徴候が認められなかったことから、イメグリミン 2250 mg でも QTc 間隔は延長しないと考えられた。このことは、2250 mg 投与後の ΔΔQTcF の経時変化が、6000 mg 投与後と同様であったことからも確認された。

心電図の副次評価項目

モキシフロキサシンの ΔΔQTcF の推定値の経時変化では、投与後 1.5～4 時間に最大値が認められ、想定された経時変化と一致していた（図 2.7.6.13- 1）。ΔΔQTcF の最大値は、投与後 1.5 及び 2 時間に 13 msec で、その両側 90% CI 下限は 10.6 msec と推定され、分析感度の裏付けとなる 5 msec を上回っていた。

投与後 2､3 及び 4 時間の 3 時点での多重性を調整した両側 96.67% CI は､いずれも 5 msec の閾値を上回っていた。

イメグリミンは、全般的にガイドラインで規定されるような QT/QTc 間隔の延長を引き起こさないと考えられた。

曝露量–反応関係を解析した結果、イメグリミン 6000 mg で両側 90% CI 上限が閾値である 10 msec を下回ったことから、イメグリミンは QT/QTc 間隔を延長させないことが確認された。一方、モキシフロキサシンの曝露量–反応関係の解析では、両側 90% CI 下限が 5 msec を上回り、QT/QTc 間隔が想定どおり延長したことから、本治験の分析感度が確認された。

PR 及び QRS 間隔では、特筆すべき傾向は認められなかった。QT 及び QTcB では、QTcF と同様の変化が認められた。

心電図パラメータ（QTcF、QT、QTcB、RR、HR、QRS 及び PR）の中心傾向解析並びにカテゴリカル解析及び T 波の形態的解析では、所見はほとんど認められなかった。

2.2　薬物動態

イメグリミンの薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.13- 1 に示す。

表 2.7.6.13- 1　イメグリミンの薬物動態パラメータの要約統計量

Treatment		C_{max} (ng/mL)	t_{max} a) (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)
2250 mg imeglimin	N	52	52	52	52	52
	Mean	2430	2.00	4.97	18400	19000
	CV%	20.5	0.50 – 4.05	14.0	21.1	21.1
	CI 95% mean	2290 – 2570		4.78 – 5.16	17300 – 19400	17900 – 20100
	GM	2380		4.92	17900	18600
	CI 95% GM	2260 – 2520		4.73 – 5.12	16900 – 19100	17500 – 19700
6000 mg imeglimin	N	53	53	53	53	53
	Mean	7020	1.00	5.78	37100	38900
	CV%	42.2	0.50 – 1.52	21.5	24.2	23.8
	CI 95% mean	6200 – 7830		5.44 – 6.13	34700 – 39600	36400 – 41500
	GM	6500		5.65	36100	37900
	CI 95% GM	5840 – 7230		5.32 – 6.00	33800 – 38600	35500 – 40400

GM：幾何平均値、a) 中央値及び範囲
Data source: 5.3.4.1.01 Table 12

イメグリミン 6000 mg 投与後の C_{max} の幾何平均値は、2250 mg 投与後の 2.7 倍高い値を示した。CV%はイメグリミン 2250 mg 及び 6000 mg 投与後でそれぞれ約 21%及び 42%であった。

イメグリミンへの曝露量（$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値）は、投与量の 2.7 倍の増加に伴って 2 倍に増加した。いずれの投与量でも CV%は 21%～24%であった。

$t_{1/2}$ の幾何平均値は、イメグリミン 2250 mg 投与後で約 4.9 h、6000 mg 投与後では約 5.7 h であった。この $t_{1/2}$ は主に、投与後約 2～24 時間に認められる分布相での半減期を示している。これまでの臨床試験では、消失相（投与後約 24～120 時間）を反映した終末相の $t_{1/2}$ が算出されており、10～20 時間以上であった。

モキシフロキサシン 400 mg 投与後の C_{max} の幾何平均値は 2300 ng/mL で、CV%は 28.5%であった。AUC_{0-last} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値は、それぞれ 20300 及び 23500 ng·h/mL で、CV%は約 20%であった。$t_{1/2}$ の幾何平均値は 10.1 h であった。

2.3　安全性及び忍容性

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。TEAE はすべて軽度又は中等度で、重度の TEAE は認められなかった。被験者 1 名が TEAE のため治験を中止した。この被験者は、プラセボの単回投与後にそう痒性皮疹を発現し、治験責任医師の判断により中止となった。

イメグリミン 2250 mg を単回投与したときの忍容性が確認された。各 TEAE の発現割合はプラセボと同程度であった。

イメグリミン 6000 mg を単回投与したとき、発現割合が最も高かった TEAE（器官別大分類）は胃腸障害であり、イメグリミン投与と明らかな関連が認められた。イメグリミン 6000 mg 投与時の胃腸障害の発現割合（23 名、43.4%）は、それ以外の投与時（3～4 名、5.8%～7.8%）に比べて高かった。イメグリミン 6000 mg 投与時に最も多く認められた胃腸障害は、下痢、悪心、嘔吐、腹痛、腹部不快感及び上腹部痛であった。各有害事象は投与後 2～3 時間以内に発現し、そのほとんどが、治療することなく投与後 12 時間以内に回復した。有害事象の大部分は、治験責任医師により治験薬との因果関係あり（possibly related）と判断された。胃腸障害を除いて、イメグリミン 6000 mg 投与後の TEAE の発現割合はプラセボと同程度であった。

以上のように、TEAE の発現とイメグリミンの投与量との間に関連が認められ、器官別大分類の胃腸障害（TEAE）の発現割合は、2250 mg 及びプラセボに比べて 6000 mg で高かった。TEAE の重症度と関連する傾向は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン又は 12 誘導デジタル心電図に、臨床的に意義のある変化は認められず、診察所見はいずれも正常又は臨床的意義のない所見であった。

3.　結論

- 臨床用量を超える用量であるイメグリミン 6000 mg に、QT/QTc 間隔延長作用はな

く、ΔΔQTcF の最大値は 2.9 msec、その両側 90% CI 上限は 5.4 msec で、ガイドラインで規定された閾値（10 msec）未満であった。

- 臨床用量を超える用量で QT/QTc 間隔延長作用がみられなかったことから、臨床用量であるイメグリミン 2250 mg での更なる検討は行わなかった。
- モキシフロキサシンの ΔΔQTcF について、多重性を調整した CI の下限が閾値である 5 msec を上回ったことから、本治験の分析感度が確認された。
- 曝露量–反応関係の解析結果からも、イメグリミンが QT/QTcF 間隔を延長させないことが裏付けられた。
- QTcF 以外の心電図パラメータの解析並びにカテゴリカル解析及び T 波の形態的解析によっても、イメグリミンが QT/QTc 間隔を延長させないこと及び心臓の安全性に関するその他の懸念がないことが示された。
- イメグリミン及びモキシフロキサシンの単回投与後の血漿中薬物動態は、過去の試験成績と一致していた。
- イメグリミン 2250 mg の単回投与（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）は、健康成人男女での忍容性が確認された。
- 臨床用量を超える用量であるイメグリミン 6000 mg の単回投与時の忍容性は、許容可能であった。しかし、胃腸障害の有害事象のため、臨床用量ほどの忍容性は確認できなかった。

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 2.7.6.13- 2 に、副作用（TEAE）の発現割合を表 2.7.6.13-3 に示す。

表 2.7.6.13- 2　有害事象（TEAE）の発現割合

		Placebo (N = 52)		Imeglimin 2250 mg (N = 52)		Imeglimin 6000 mg (N = 53)		Moxifloxacin 400 mg (N = 51)	
System Organ Class	**Preferred Term**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Number of subjects with AEs		**9**	**(17.3)**	**10**	**(19.2)**	**28**	**(52.8)**	**12**	**(23.5)**
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	**Total number of subjects**	**3**	**(5.8)**	**4**	**(7.7)**	**23**	**(43.4)**	**4**	**(7.8)**
	Diarrhoea（下痢）	0		1	(1.9)	12	(22.6)	2	(3.9)
	Nausea（悪心）	3	(5.8)	2	(3.8)	8	(15.1)	2	(3.9)
	Vomiting（嘔吐）	1	(1.9)	1	(1.9)	5	(9.4)	0	
	Abdominal pain（腹痛）	0		0		4	(7.5)	1	(2.0)
	Abdominal discomfort（腹部不快感）	0		0		4	(7.5)	0	
	Abdominal pain upper（上腹部痛）	0		0		3	(5.7)	0	
	Paraesthesia oral（口の錯感覚）	0		1	(1.9)	1	(1.9)	0	
	Gastrointestinal sounds abnormal（胃腸音異常）	0		1	(1.9)	0		0	
	Gingival bleeding（歯肉出血）	0		0		1	(1.9)	0	
Nervous system disorders（神経系障害）	**Total number of subjects**	**2**	**(3.8)**	**5**	**(9.6)**	**6**	**(11.3)**	**3**	**(5.9)**
	Headache（頭痛）	2	(3.8)	4	(7.7)	2	(3.8)	3	(5.9)
	Dizziness（浮動性めまい）	0		0		2	(3.8)	0	
	Dysgeusia（味覚異常）	1	(1.9)	0		1	(1.9)	0	
	Hypogeusia（味覚減退）	0		1	(1.9)	0		0	
	Somnolence（傾眠）	0		0		1	(1.9)	0	

System Organ Class	Preferred Term	Placebo (N = 52) n	%	Imeglimin 2250 mg (N = 52) n	%	Imeglimin 6000 mg (N = 53) n	%	Moxifloxacin 400 mg (N = 51) n	%
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	**Total number of subjects**	**2**	**(3.8)**	**2**	**(3.8)**	**3**	**(5.7)**	**1**	**(2.0)**
	Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	2	(3.8)	2	(3.8)	2	(3.8)	0	
	Oral herpes（口腔ヘルペス）	0		0		0		1	(2.0)
	Rhinitis（鼻炎）	0		0		1	(1.9)	0	
Injury, poisoning and procedural complications（障害、中毒および処置合併症）	**Total number of subjects**	**1**	**(1.9)**	**0**		**1**	**(1.9)**	**2**	**(3.9)**
	Catheter site rash（カテーテル留置部位発疹）	0		0		1	(1.9)	1	(2.0)
	Catheter site related reaction（カテーテル留置部位関連反応）	0		0		0		1	(2.0)
	Medical device site erythema（医療機器使用部位紅斑）	1	(1.9)	0		0		0	
Reproductive system and breast disorders（生殖系および乳房障害）	**Total number of subjects**	**0**		**1**	**(1.9)**	**2**	**(3.8)**	**1**	**(2.0)**
	Dysmenorrhoea（月経困難症）	0		1	(1.9)	2	(3.8)	1	(2.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	**Total number of subjects**	**3**	**(5.8)**	**0**		**0**		**0**	
	Arthralgia（関節痛）	1	(1.9)	0		0		0	
	Back pain（背部痛）	1	(1.9)	0		0		0	
	Limb discomfort（四肢不快感）	1	(1.9)	0		0		0	
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	**Total number of subjects**	**0**		**1**	**(1.9)**	**0**		**1**	**(2.0)**
	Decreased appetite（食欲減退）	0		1	(1.9)	0		1	(2.0)

System Organ Class	Preferred Term	Placebo (N = 52) n	%	Imeglimin 2250 mg (N = 52) n	%	Imeglimin 6000 mg (N = 53) n	%	Moxifloxacin 400 mg (N = 51) n	%
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	**Total number of subjects**	**2**	**(3.8)**	**0**		**0**		**0**	
	Pruritus（そう痒症）	1	(1.9)	0		0		0	
	Rash pruritic（そう痒性皮疹）	1	(1.9)	0		0		0	
Psychiatric disorders（精神障害）	**Total number of subjects**	**0**		**0**		**0**		**1**	**(2.0)**
	Insomnia（不眠症）	0		0		0		1	(2.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	**Total number of subjects**	**0**		**1**	**(1.9)**	**0**		**0**	
	Oropharyngeal pain（口腔咽頭痛）	0		1	(1.9)	0		0	

Subjects with > 1 adverse event are counted only once per system organ class and preferred term per treatment
Based on MedDRA version 19.1
Data Source: 5.3.4.1.01 Table 14.3.1.1

表 2.7.6.13- 3　副作用（TEAE）の発現割合

System Organ Class Preferred Term	Placebo	Imeglimin		Moxifloxacin
	(N = 52) n (%)	2250 mg (N = 52) n (%)	6000 mg (N = 53) n (%)	400 mg (N = 51) n (%)
Number of subjects with AEs	**3 (5.8)**	**4 (7.7)**	**25 (47.2)**	**7 (13.7)**
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	**1 (1.9)**	**2 (3.8)**	**23 (43.4)**	**4 (7.8)**
Diarrhoea（下痢）	0	1 (1.9)	12 (22.6)	2 (3.9)
Nausea（悪心）	1 (1.9)	1 (1.9)	8 (15.1)	2 (3.9)
Vomiting（嘔吐）	0	1 (1.9)	5 (9.4)	0
Abdominal pain（腹痛）	0	0	4 (7.5)	1 (2.0)
Abdominal discomfort（腹部不快感）	0	0	4 (7.5)	0
Abdominal pain upper（上腹部痛）	0	0	3 (5.7)	0
Gastrointestinal sounds abnormal（胃腸音異常）	0	1 (1.9)	0	0
Paraesthesia oral（口の錯感覚）	0	0	1 (1.9)	0
Nervous system disorders（神経系障害）	**1 (1.9)**	**2 (3.8)**	**5 (9.4)**	**2 (3.9)**
Headache（頭痛）	1 (1.9)	2 (3.8)	1 (1.9)	2 (3.9)
Dizziness（浮動性めまい）	0	0	2 (3.8)	0
Dysgeusia（味覚異常）	0	0	1 (1.9)	0
Somnolence（傾眠）	0	0	1 (1.9)	0
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	**0**	**0**	**0**	**1 (2.0)**
Decreased appetite（食欲減退）	0	0	0	1 (2.0)

System Organ Class Preferred Term	Placebo	Imeglimin		Moxifloxacin
	(N = 52) n (%)	2250 mg (N = 52) n (%)	6000 mg (N = 53) n (%)	400 mg (N = 51) n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	**1 (1.9)**	**0**	**0**	**0**
Limb discomfort（四肢不快感）	1 (1.9)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	**1 (1.9)**	**0**	**0**	**0**
Rash pruritic（そう痒性皮疹）	1 (1.9)	0	0	0

Subjects with > 1 adverse event are counted once per system organ class and preferred term per treatment
Based on MedDRA version 19.1
Data source: 5.3.4.1.01 Table 14.3.1.2

2.7.6.14　海外グルコースクランプ試験（PXL008-006）

評価資料：5.3.4.2.01

治験の標題

Imeglimin（PXL008）の 2 型糖尿病患者を対象にしたグルコースクランプ試験

治験責任医師

[redacted]

実施医療機関

フランスの 2 施設

本治験に基づく公表論文

Pacini G, Mari A, Fouqueray P, Bolze S, Roden M. Imeglimin increases glucose-dependent insulin secretion and improves β-cell function in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2015;17(6):541-5.

報告書作成日

2020 年 3 月 12 日

治験期間

2012 年 4 月 18 日（最初の被験者の同意取得日）～2013 年 5 月 23 日（最終被験者の完了日）

開発のフェーズ

第 2 相

1. 試験計画

主要目的

- 2 型糖尿病患者を対象に、Imeglimin（以下、イメグリミン）を 7 日間投与したときの高血糖クランプ検査でのインスリン分泌量をプラセボと比較して評価する。

副次目的

- 2 型糖尿病患者を対象に、イメグリミンを 7 日間投与したときの代謝系パラメータに及ぼす影響をプラセボと比較して評価する。
- 2 型糖尿病患者を対象に、イメグリミンを 7 日間投与したときの安全性及び忍容性をプラセボと比較して評価する。
- 2 型糖尿病患者を対象に、イメグリミンを 7 日間投与したときのイメグリミンの薬物動態パラメータを検討する。

1.1　治験方法

本治験は、スクリーニング来院前にメトホルミンによる単独療法を 12 週間以上受けていた 2 型糖尿病患者を対象に、β 細胞の機能に及ぼすイメグリミンの影響を評価する 2 施設、

ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験であった。

治験実施計画書（amendment 2）で組入れ基準を変更し、未治療の 2 型糖尿病患者又は単剤の血糖降下薬（メトホルミン、DPP-4 阻害薬又は α-グルコシダーゼ阻害薬のいずれか）による治療歴があり、スクリーニング前の 12 週間に一定用量を投与されていた 2 型糖尿病患者を適格とした。

被験者集団を均質とするため、糖尿病に対するその他の治療は禁止した。

Visit 1 の組入れ来院を 2 施設のいずれかで実施した後、適格被験者には以後 2 週間の血糖降下薬の投与中止を電話で要請した（ウォッシュアウト期）。ウォッシュアウト期間中は、血糖測定器を用いて 1 週間に 2 回以上血糖値を測定することとした。血糖測定器を所有していない被験者には、血糖測定器を供与した。治験期間中、治験依頼者は血糖測定に必要な使い捨ての器具を供与した。ウォッシュアウト期の 2 週目に、組入れ来院を実施した実施医療機関にて空腹時血糖値（FPG）を測定し、治験責任医師は測定結果を確認した。ウォッシュアウト期終了時の FPG が 240 mg/dL（13.3 mM）以下の被験者をランダム化した。

適格被験者に、ランダム化のため実施医療機関 001 への来院（Visit 2）を電話で要請した。被験者の適格性を確認した後、ランダム化した。被験者は、二重盲検下でイメグリミン（1500 mg を 1 日 2 回投与）又はプラセボ（3 錠を 1 日 2 回投与）のいずれかを 7（+ 3）日間服薬した。

初回投与の 7（+ 3）日後、被験者は Visit 3 のため実施医療機関 001 に来院し、高血糖クランプ検査を受けた。イメグリミン又はプラセボの最終投与は、Visit 3 の朝投与（クランプ検査の開始 2 時間前）であった。

高血糖クランプ検査終了後、治験を終了し、適切な血糖降下薬を投与した。

1.2　被験者数

目標被験者数：30 名

登録被験者数：33 名

1.3　対象及び主な組入れ基準

- 2 型糖尿病の患者（性別は問わない）
- 治験実施計画書（amendment 2）前の基準では、スクリーニング前にメトホルミンによる治療を 12 週間以上受けていた患者。治験実施計画書（amendment 2）以後の基準では、未治療又は以下に示す単剤の血糖降下薬による治療歴のある患者。
  - メトホルミン
  - DPP-4 阻害薬
  - α-グルコシダーゼ阻害薬

  スクリーニング前の 12 週間に一定用量を投与されていることとした。
- Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）式による CL_{cr} が 60 mL/min 以上の患者
- 18 歳以上 75 歳以下の患者

- BMI が、治験実施計画書（amendment 3）前の基準では 25 kg/m²以上 35 kg/m²以下、治験実施計画書（amendment 3）以後の基準では 20 kg/m²以上 40 kg/m²以下の患者。
- スクリーニング来院時（Visit 1）の HbA1c 値が、治験実施計画書（amendment 3）前の基準では 6.5%以上 7.5%以下、治験実施計画書（amendment 3）以後の基準では 6.0%以上 8.0%以下の患者。
- ウォッシュアウト期終了時の FPG が 240 mg/dL 以下の患者
- 使用が認められている併用薬をランダム化前の少なくとも 2 週間（ウォッシュアウト期）、一定用量で投与されていた患者
- 妊娠の可能性のある女性では、適切な避妊法を実施する患者
- 本治験に係る手順が開始される前に、文書による同意が得られた患者

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

化合物名：イメグリミン

剤形：500 mg 錠

1 回投与量：1500 mg

投与方法：500 mg 錠を 3 錠、1 日 2 回、7（+ 3）日間経口投与した。

ロット番号：ブリスターのロット番号（[redacted]）、キットのロット番号（[redacted]）

対照薬

化合物名：プラセボ

剤形：錠剤

1 回投与量：該当せず

投与方法：3 錠を 1 日 2 回、7（+ 3）日間経口投与した。

ロット番号：ブリスターのロット番号（[redacted]）、キットのロット番号（[redacted]）

投与期間

スクリーニング期：1～21 日間

ウォッシュアウト期：14 ± 2 日間

投与期間：7 ± 3 日間

治験期間は被験者によって異なり、個々の被験者の治験参加期間は以下のとおりであった。

- 最短 4 週間
- 最長 6 週間

1.5 評価項目

1.5.1 安全性評価項目

有害事象、バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、心拍数）、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）、診察所見、心電図、体重

1.5.2 有効性評価項目

主要評価項目

高血糖クランプ検査開始後 45 分間のインスリン分泌量の AUC（$AUC_{0\text{-}45\ min}$）及びベースラインで補正した AUC（incremental $AUC_{0\text{-}45\ min}$）

副次評価項目

有効性の副次評価項目は、高血糖クランプ検査でのインスリン、C ペプチド及びプロインスリンの分泌量を示す以下の AUC とした。

- インスリンの $AUC_{0\text{-}10\ min}$；高血糖クランプによる第 1 相のインスリン分泌量
- C ペプチドの $AUC_{0\text{-}10\ min}$；高血糖クランプによる第 1 相の C ペプチド分泌量
- プロインスリンの $AUC_{0\text{-}10\ min}$；高血糖クランプによる第 1 相のプロインスリン分泌量
- インスリンの $AUC_{10\text{-}45\ min}$；高血糖クランプによる第 2 相のインスリン分泌量
- C ペプチドの $AUC_{10\text{-}45\ min}$；高血糖クランプによる第 2 相の C ペプチド分泌量
- プロインスリンの $AUC_{10\text{-}45\ min}$；高血糖クランプによる第 2 相のプロインスリン分泌量
- インスリンの $AUC_{45\text{-}55\ min}$；アルギニン負荷によるインスリン最大分泌能
- C ペプチドの $AUC_{45\text{-}55\ min}$；アルギニン負荷による C ペプチド最大分泌能
- プロインスリンの $AUC_{45\text{-}55\ min}$；アルギニン負荷によるプロインスリン最大分泌能
- インスリンの $AUC_{0\text{-}90\ min}$ 及び incremental $AUC_{0\text{-}90\ min}$；高血糖クランプ検査でのインスリン総分泌量
- C ペプチドの $AUC_{0\text{-}90\ min}$ 及び incremental $AUC_{0\text{-}90\ min}$；高血糖クランプ検査での C ペプチド総分泌量
- プロインスリンの $AUC_{0\text{-}90\ min}$ 及び incremental $AUC_{0\text{-}90\ min}$；高血糖クランプ検査でのプロインスリン総分泌量
- C ペプチドの $AUC_{0\text{-}45\ min}$ 及び incremental $AUC_{0\text{-}45\ min}$；高血糖クランプ検査開始後 45 分間の C ペプチド分泌量
- グルカゴンの $AUC_{0\text{-}45\ min}$；高血糖クランプ検査開始後 45 分間のグルカゴン分泌量

以下に示す有効性の副次評価項目について、Visit 2（ランダム化来院）から Visit 3（高血糖クランプ検査日の治験薬投与前）までの変化量を評価した。

- FPG（mmol/L）
- 空腹時血清中インスリン（pmol/L）

- 空腹時血清中 C ペプチド（nmol/L）
- 空腹時血漿中グルカゴン（ng/L）
- 空腹時血清中インスリン（pmol/L）×FPG（mmol/L）／22.5 で算出される HOMA-IR
- 20×空腹時血清中インスリン（pmol/L）／［FPG（mmol/L）－3.5］で算出される HOMA-β
- 空腹時血清中プロインスリン（pmol/L）／空腹時血清中インスリン（pmol/L）比
- HbA1c 値（%）
- トリグリセリド（mmol/L）

高血糖クランプ検査中、クランプ状態を毛細管血糖測定により評価した。

1.6 統計解析手法

1.6.1 概論

本治験は初期フェーズ試験であるため多重性は考慮せず、2 つの主要評価項目（インスリン分泌量の $AUC_{0\text{-}45\ min}$ 及び incremental $AUC_{0\text{-}45\ min}$）について多重性の調整は計画しなかった。

副次評価項目について両側 p 値を算出したが、探索的なものとして判断した。

評価項目の分布の正規性を正規性検定により検討した。統計学的検定の名義的有意水準は両側 5%とした。

1.6.2 解析対象集団

有効性の解析対象集団は、以下の 3 つとした。

- ランダム化集団 : 実際に投与された治験薬を問わず、ランダム化されたすべての被験者とした。
- ITT 集団：ランダム化集団のうち、以下をすべて満たす被験者とした。
  - ランダム化された被験者（実際に投与された治験薬を問わない）
  - 治験薬（イメグリミン又はプラセボ）を少なくとも 1 回投与された被験者
  - 高血糖クランプ検査を実施した被験者
- PP 集団：ITT 集団のうち、以下をすべて満たす被験者とした。
  - 治験実施計画書に従って治験薬を投与された被験者
  - 盲検解除前に定義された、治療の有効性に影響する要因に関連する治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者
  - 高血糖クランプ検査が適切に実施された被験者
  - 主要評価項目（インスリン分泌量の $AUC_{0\text{-}45\ min}$）が測定された被験者

安全性解析対象集団は、ランダム化され、治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者とした。

1.6.3　人口統計学的及び他の基準値の特性の解析

人口統計学的及びベースラインの特性は、ITT 集団を対象として投与群別に示した。

1.6.4　有効性の解析

主要評価項目

- 高血糖クランプ検査開始後 45 分間のインスリン分泌量の AUC（$AUC_{0\text{-}45\ min}$）
- 高血糖クランプ検査でのベースラインで補正したインスリンの AUC（incremental $AUC_{0\text{-}45\ min}$）

主要評価項目の主解析は ITT 集団を対象とし、副次解析は PP 集団を対象とした。

各主要評価項目について、以下の手順で検定を実施した。

1) パラメータの分布の正規性を、Shapiro-Wilk 検定を用いて検討した。
2) 名義的有意水準を両側 5%としたときの Shapiro-Wilk 検定が有意でなかった場合、分布の正規性を認め、通常の student の t 検定を用いて投与群間（イメグリミン群 vs プラセボ群）で比較した。この student の t 検定を主解析とした。
3) 名義的有意水準を両側 5%としたときの Shapiro-Wilk 検定が有意であった場合、分布の正規性は認められないとした。
4) パラメータが対数変換できない場合（AUC の変化量が負の値である場合など）は、Wilcoxon 検定を用いて投与群間（イメグリミン群 vs プラセボ群）で比較した。この Wilcoxon 検定を主解析とした。
5) パラメータが対数変換できる場合は、対数変換したパラメータの分布の正規性を Shapiro-Wilk 検定により確認した。
6) 名義的有意水準を両側 5%としたときの Shapiro-Wilk 検定が有意でなかった場合、対数変換したパラメータの分布の正規性を認め、通常の student の t 検定を用いて投与群間（イメグリミン群 vs プラセボ群）で比較した。この student の t 検定を主解析とした。
7) 名義的有意水準を両側 5%としたときの Shapiro-Wilk 検定が有意であった場合、対数変換したパラメータの分布の正規性は認められず、対数変換前のパラメータ値について Wilcoxon 検定を用いて投与群間（イメグリミン群 vs プラセボ群）で比較した。この Wilcoxon 検定を主解析とした。
8) パラメータ又は対数変換したパラメータの分布の正規性のいずれかが認められた場合でも、Wilcoxon 検定による感度分析を実施し、解析結果の頑健性を評価した。この Wilcoxon 検定は副次的な感度分析と考えられた。

副次評価項目

有効性の副次評価項目のベースラインからの変化量について、ITT 集団を対象とした解析のみを実施し、主要評価項目の解析と同様の検定手順により投与群間で比較した。

1.6.5　安全性の解析

有害事象は MedDRA version 15.1 の SOC 及び PT を用いてコーディングした。

TEAE は、治験薬投与後に初めて発現した有害事象、又は治験薬投与前から発現しており、治験薬投与後に悪化した有害事象と定義し、安全性解析対象集団を対象として投与群ごとに SOC、PT 別の要約を示した。

重症度別及び治験薬との因果関係別の TEAE を一覧表で示した。

Non TEAE は、治験薬投与前に発現していた有害事象と定義し、安全性解析対象集団を対象として重症度及び投与群ごとに SOC、PT 別の一覧表で示した。

評価時点ごとの臨床検査値及びベースラインからの変化量について、投与群別に要約統計量を示した。

1.6.6　その他の評価項目

以下のパラメータについて、ITT 集団を対象として投与群別に示した。

- 服薬遵守
- 糖尿病の既往歴
- MedDRA 用語でコーディングした既往歴
- 前治療薬及び併用薬

2. 結果

2.1　被験者の内訳

82 名がスクリーニングされ、33 名がランダム化された（イメグリミン群 18 名、プラセボ群 15 名）。治験を完了した被験者は 30 名（イメグリミン群 15 名、プラセボ群 15 名）であった。

- 3 名が治験を中止し、ITT 集団から除外された。中止理由の内訳は、有害事象が 2 名（胃腸炎及び心房細動）及び同意撤回が 1 名であった。
- 更に 2 名が PP 集団から除外された。2 名はいずれもイメグリミン群の被験者で、Visit 3 に実施した高血糖クランプ検査値が欠測であった。1 名ではグルコース投与前のインスリン、C ペプチド、プロインスリン及びグルカゴンの測定値が欠測であり、もう 1 名では高血糖クランプ検査中の複数の評価時点（グルコース投与後 2、8、20、30、40、53、55 及び 80 分）でインスリンの測定値が欠測であった。

2.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

ITT 集団（30 名）の人口統計学的特性は、以下のとおりであった。

- イメグリミン群では白人が 93.3%（14/15 名）、黒人が 6.7%（1/15 名）であった。プラセボ群では白人が 100%（15/15 名）であった。
- イメグリミン群では男性が 73.3%（11/15 名）、女性が 26.7%（4/15 名）であった。プ

ラセボ群では男性が 80.0%（12/15 名）、女性が 20.0%（3/15 名）であった。
- 年齢は、イメグリミン群で 44～75 歳、平均年齢 ± SD は 60.7 ± 8.1 歳であり、プラセボ群で 43～74 歳、平均年齢 ± SD は 60.5 ± 8.6 歳であった。
- 身長は、イメグリミン群で 157～192 cm、平均身長 ± SD は 171.5 ± 8.8 cm であり、プラセボ群で 157～182 cm、平均身長 ± SD は 170.9 ± 7.5cm であった。
- 体重は、イメグリミン群で 67.2～108.2 kg、平均体重 ± SD は 85.12 ± 11.73 kg であり、プラセボ群では 64.5～105.4 kg、平均体重 ± SD は 88.35 ± 12.23 kg であった。
- BMI は、イメグリミン群で 22.5～34.0 kg/m^2、平均値 ± SD は 28.97 ± 3.46 kg/m^2 であり、プラセボ群では 23.1～39.7 kg/m^2、平均値 ± SD は 30.29 ± 4.42 kg/m^2 であった。

2.2.1　既往歴及び手術歴

既往歴又は手術歴のある被験者は、20/30 名（66.7%）であった。最も多くみられた既往歴は、高血圧（50.0%）及び高コレステロール血症（33.3%）であった。

2.2.2　生化学的検査（ITT 集団）

スクリーニング来院時

- FPG は 5.12～10.00 mmol/L で、平均値 ± SD は 6.903 ± 1.163 mmol/L であった。
- HbA1c 値は 6%～8%で、平均値 ± SD は 6.7 ± 0.4%であった。
- トリグリセリドは 0.73～2.68 mmol/L で、平均値 ± SD は 1.544 ± 0.528 mmol/L であった。
- 総コレステロールは 3.28～7.63 mmol/L で、平均値 ± SD は 4.987 ± 1.010 mmol/L であった。

ベースライン時（Visit 2）

- FPG は、イメグリミン群で 5.99～11.83 mmol/L、平均値 ± SD は 8.040 ± 1.678 mmol/L であり、プラセボ群で 5.89～11.84 mmol/L、平均値 ± SD は 7.755 ± 1.842 mmol/L であった。
- 空腹時血清中インスリンは、イメグリミン群で 36.7～241.1 pmol/L、平均値 ± SD は 141.77 ± 66.07 pmol/L であり、プラセボ群で 49.0～356.2 pmol/L、平均値 ± SD は 103.73 ± 76.64 pmol/L であった。
- 空腹時血清中 C ペプチドは、イメグリミン群で 0.60～1.85 nmol/L、平均値 ± SD は 1.233 ± 0.347 nmol/L であり、プラセボ群で 0.78～2.37 nmol/L、平均値 ± SD は 1.119 ± 0.400 nmol/L であった。
- 空腹時血清中プロインスリンは、イメグリミン群で 20.7～131.7 pmol/L、平均値 ± SD は 48.99 ± 28.45 pmol/L であり、プラセボ群で 7.3～66.1 pmol/L、平均値 ± SD は 33.13 ± 16.02 pmol/L であった。
- 空腹時血漿中グルカゴンは、イメグリミン群で 54～1301 ng/L、平均値 ± SD は

214.67 ± 310.85 ng/L であり、非常に高値であった被験者を除外した場合には、54～315 ng/L、平均値 ± SD は 137.07 ± 82.43 ng/L であった。プラセボ群では 41～221 ng/L、平均値 ± SD は 113.33 ± 72.01 ng/L であった。

- HOMA-IR［空腹時血清中インスリン（pmol/L）］×［FPG（mmol/L）］は、イメグリミン群で 2.3～14.1、平均値 ± SD は 7.19 ± 3.59 であり、プラセボ群では 2.0～16.5、平均値 ± SD は 5.13 ± 3.72 であった。
- HOMA-β［空腹時血清中インスリン（pmol/L）］／［FPG（mmol/L）］は、イメグリミン群で 14.3～195.5、平均値 ± SD は 102.34 ± 58.62 であり、プラセボ群では 27.4～272.8、平均値 ± SD は 79.09 ± 61.04 であった。
- 空腹時血清中プロインスリン／空腹時血清中インスリン比は、イメグリミン群で 0.11～0.98、平均値 ± SD は 0.440 ± 0.305 であり、プラセボ群では 0.15～0.76、平均値 ± SD は 0.357 ± 0.165 であった。
- HbA1c 値は、イメグリミン群で 6%～8%、平均値 ± SD は 6.8 ± 0.5%であり、プラセボ群では 6%～7%、平均値 ± SD は 6.8 ± 0.3%であった。
- トリグリセリドは、イメグリミン群で 0.65 ～ 2.67 mmol/L、平均値 ± SD は 1.573 ± 0.690 mmol/L であり、プラセボ群では 0.97～3.62 mmol/L、平均値 ± SD は 1.791 ± 0.847 mmol/L であった。

2.2.3　スクリーニング来院時の腎機能（ITT 集団）

MDRD 式により求めた eGFR は 65 ～ 121 mL/min/1.73 m^2、平均値 ± SD は 91.4 ± 17.3 mL/min/1.73 m^2 であった。

2.2.4　スクリーニング来院時のバイタルサイン（ITT 集団）

収縮期血圧は、イメグリミン群で 103～162 mmHg、平均値 ± SD は 136.7 ± 16.4 mmHg であり、プラセボ群で 111～153 mmHg、平均値 ± SD は 129.1 ± 11.6 mmHg であった。

拡張期血圧は、イメグリミン群で 69～97 mmHg、平均値 ± SD は 84.3 ± 7.4 mmHg であり、プラセボ群で 66～102 mmHg、平均値 ± SD は 83.5 ± 9.7 mmHg であった。

心拍数は、イメグリミン群で 50～86 bpm、平均値 ± SD は 69.9 ± 10.8 bpm であり、プラセボ群で 47～93 bpm、平均値 ± SD は 64.3 ± 12.5 bpm であった。

2.3　有効性

2.3.1　主要評価項目

インスリンの $AUC_{0\text{-}45\ min}$（平均値 ± SD）は、イメグリミン群（14956.8 ± 9978.6 min·pmol/L）でプラセボ群（8227.5 ± 3878.8 min·pmol/L）と比較して有意に大きかった（+82%、p = 0.048）。インスリンの incremental $AUC_{0\text{-}45\ min}$（平均値 ± SD）は、イメグリミン群（9609.9 ± 8604.9 min·pmol/L）でプラセボ群（4522.8 ± 2576.8 min·pmol/L）と比較して大きい傾向が認められたが、投与群間で統計学的有意差は認められなかった（+112%、p = 0.066）。

2.3.2　副次評価項目

空腹時パラメータ

FPG 及びグルカゴンの平均変化量（Visit 3−Visit 2）について、Visit 2 の空腹時血漿中グルカゴン値が非常に高値であったイメグリミン群の被験者を含めた解析及び除外した解析のいずれも、イメグリミン群とプラセボ群間で統計学的有意差は認められなかった。

空腹時血清中インスリン、C ペプチド及びプロインスリンの平均変化量（Visit 3−Visit 2）について、イメグリミン群とプラセボ群間で統計学的有意差は認められなかった。

グルコース投与に伴う第 1 相のインスリン分泌量

インスリンの $AUC_{0\text{-}10\ min}$（平均値 ± SD）は、イメグリミン群（2359.0 ± 2345.5 min·pmol/L）でプラセボ群（977.8 ± 512.6 min·pmol/L）と比較して有意に大きかった（p = 0.022）。

C ペプチドの $AUC_{0\text{-}10\ min}$（平均値 ± SD）は、イメグリミン群（14.6 ± 7.7 min·nmol/L）でプラセボ群（10.1 ± 3.1 min·nmol/L）と比較して有意に大きかった（p = 0.049）。プロインスリンの $AUC_{0\text{-}10\ min}$（平均値 ± SD）は、イメグリミン群（395.3 ± 165.1 min·pmol/L）とプラセボ群（323.4 ± 136.6 min·pmol/L）間で統計学的有意差は認められなかった（p = 0.204）。

グルコース投与に伴う第 2 相のインスリン分泌量

インスリンの $AUC_{10\text{-}45\ min}$（平均値 ± SD）は、イメグリミン群（12597.8 ± 7925.6 min·pmol/L）でプラセボ群（7249.7 ± 3399.3 min·pmol/L）と比較して大きかったが、統計学的有意差は認められなかった（p = 0.057）。

C ペプチドの $AUC_{10\text{-}45\ min}$（平均値 ± SD）は、イメグリミン群（69.5 ± 24.7 min·nmol/L）でプラセボ群（53.6 ± 14.7 min·nmol/L）と比較して有意に大きかった（p = 0.040）。プロインスリンの $AUC_{10\text{-}45\ min}$（平均値 ± SD）は、イメグリミン群（2028.7 ± 741.5 min·pmol/L）とプラセボ群（1638.2 ± 612.3 min·pmol/L）間で統計学的有意差は認められなかった（p = 0.127）。

アルギニン負荷後のインスリン分泌量

インスリンの $AUC_{45\text{-}55\ min}$（平均値 ± SD）は、イメグリミン群（14301.3 ± 8243.4 min·pmol/L）でプラセボ群（8809.1 ± 3488.1 min·pmol/L）と比較して大きかったが、統計学的有意差は認められなかった（p = 0.070）。C ペプチドの $AUC_{45\text{-}55\ min}$（平均値 ± SD）は、イメグリミン群（42.8 ± 14.7 min·nmol/L）でプラセボ群（32.5 ± 8.1 min·nmol/L）と比較して有意に大きかった（p = 0.026）。プロインスリンの $AUC_{45\text{-}55\ min}$（平均値 ± SD）は、イメグリミン群（1188.2 ± 483.4 min·pmol/L）でプラセボ群（905.9 ± 348.0 min·pmol/L）と比較して大きかったが、統計学的有意差は認められなかった（p = 0.066）。

インスリンの $AUC_{0\text{-}90\ min}$ 及び incremental $AUC_{0\text{-}90\ min}$（平均値 ± SD）は、イメグリミン群（49861.1 ± 31323.3 min·pmol/L 及び 39167.3 ± 28513.4 min·pmol/L）でプラセボ群（29197.8 ± 13976.4 min·pmol/L 及び 21788.4 ± 11466.4 min·pmol/L）と比較して大きかったが、

統計学的有意差は認められなかった（p = 0.055 及び p = 0.071）。C ペプチドの $AUC_{0\text{-}90\ min}$ 及び incremental $AUC_{0\text{-}90\ min}$（平均値 ± SD）は、イメグリミン群（234.2 ± 79.8 min·nmol/L 及び 129.9 ± 58.1 min·nmol/L）でプラセボ群（181.6 ± 51.0 min·nmol/L 及び 92.3 ± 37.4 min·nmol/L）と比較して有意に大きかった（p = 0.040 及び p = 0.044）。プロインスリンの $AUC_{0\text{-}90\ min}$（平均値 ± SD）は、イメグリミン群（6783.4 ± 2770.0 min·pmol/L）でプラセボ群（5342.3 ± 1954.2 min·pmol/L）と比較して大きかったが、統計学的有意差は認められなかった（p = 0.085）。プロインスリンの incremental $AUC_{0\text{-}90\ min}$（平均値 ± SD）は、イメグリミン群（3544.6 ± 1922.1 min·pmol/L）でプラセボ群（1989.5 ± 1455.8 min·pmol/L）と比較して有意に大きかった（p = 0.043）。

グルカゴンの $AUC_{0\text{-}45\ min}$ 及び incremental $AUC_{0\text{-}45\ min}$（平均値 ± SD）は、イメグリミン群（9606.7 ± 14239.2 ng·min/L 及び –1358.3 ± 1758.4 ng·min/L）でプラセボ群（3978.0 ± 2073.4 ng·min/L 及び–1407.0 ± 1117.2 ng·min/L）と比較して大きかったが、統計学的有意差は認められなかった（p = 0.072 及び p = 0.391）。ただし、イメグリミン群の 1 名でグルカゴンのベースライン値が非常に高値であった（当該被験者を除いた平均値 ± SD が 137.07 ± 82.43 ng/L に対して 1301 ng/L、正常範囲：50～250 ng/L）。当該被験者を解析から除外したところ、グルカゴンの $AUC_{0\text{-}45\ min}$ 及び incremental $AUC_{0\text{-}45\ min}$（平均値 ± SD）は、イメグリミン群（6055.9 ± 3831.9 ng·min/L 及び–1459.1 ± 1779.3 ng·min/L）とプラセボ群（3978.0 ± 2073.4 ng·min/L 及び–1407.0 ± 1117.2 ng·min/L）間で同程度であった（p = 0.084 及び p = 0.560）。

肝臓でのインスリン取込み量（平均値 ± SD）は、イメグリミン群（0.162 ± 0.065）でプラセボ群（0.125 ± 0.024）よりも多かったが、統計学的有意差は認められなかった（p = 0.059）。

2.4　安全性

治験期間中、有害事象は 33 名中 9 名（27.3%）に 16 件発現し、そのうち TEAE は 15 件で、non TEAE は 1 件（扁桃炎）であった。TEAE はイメグリミン群の 7 名に 14 件、プラセボ群の 1 名に 1 件発現した。すべての TEAE は軽度から中等度であった。

治験薬との因果関係が probably related と判定された TEAE は 4 名に 5 件発現した。その内訳は、下痢が 2 件、胃腸炎が 1 件、嘔吐が 1 件及び心窩部不快感が 1 件であり、すべてイメグリミン群で発現した。

治験薬との因果関係が unlikely related と判定された TEAE は 3 名に 8 件発現した。その内訳は、浮動性めまいが 6 件、心房細動が 1 件及び血栓性静脈炎が 1 件であった。

治験薬との因果関係が unrelated と判定された TEAE は 1 名に 2 件発現した。その内訳は、胃腸炎が 1 件及び失神が 1 件であった。

重篤な有害事象（入院を要する胃腸炎）がイメグリミン群の 1 名に認められ、治験薬との因果関係は unrelated と判定された。

心電図パラメータについて、臨床的に意義のある所見がイメグリミン群の 1 名に 1 件認められた。当該被験者は Visit 3 の高血糖クランプ検査実施前に無症候性の心房細動が認め

られた。本事象は有害事象として報告され、Visit 3 の治験薬投与前に治験中止に至った。診察、臨床検査値、及びバイタルサインに、臨床的に意義のある所見は認められなかった。

3. 結論

主要評価項目であるインスリンの $AUC_{0\text{-}45\ min}$（平均値 ± SD）は、イメグリミン群（14956.8 ± 9978.6 min·pmol/L）でプラセボ群（8227.5 ± 3878.8 min·pmol/L）と比較して有意に大きかった（+82%、p = 0.048）。インスリンの incremental $AUC_{0\text{-}45\ min}$（平均値 ± SD）はイメグリミン群（9609.9 ± 8604.9 min·pmol/L）でプラセボ群（4522.8 ± 2576.8 min·pmol/L）と比較して大きい傾向が認められたが、投与群間で統計学的有意差は認められなかった（+112%、p = 0.066）。

副次評価項目では、高血糖クランプによる第 1 相及び第 2 相インスリン分泌量に対するイメグリミンの有効性が確認された。インスリン及び C ペプチドの $AUC_{0\text{-}10\ min}$ 及び C ペプチドの $AUC_{10\text{-}45\ min}$ の平均値は、イメグリミン群でプラセボ群と比較して有意に大きかった（インスリンの $AUC_{0\text{-}10\ min}$：p = 0.022、C ペプチドの $AUC_{0\text{-}10\ min}$：p = 0.049、C ペプチドの $AUC_{10\text{-}45\ min}$：p = 0.040）が、インスリンの $AUC_{10\text{-}45\ min}$ の平均値は投与群間で統計学的有意差が認められなかった（p = 0.057）。

アルギニン負荷によるインスリンの最大分泌能を検討した。インスリン及び C ペプチドの $AUC_{45\text{-}55\ min}$ の平均値はイメグリミン群でプラセボ群と比較して大きかったが、統計学的有意差が認められたのは C ペプチドのみであった（インスリン：p = 0.070、C ペプチド：p = 0.026）。

高血糖クランプ検査での C ペプチドの $AUC_{0\text{-}90\ min}$ 及び incremental $AUC_{0\text{-}90\ min}$ の平均値は、イメグリミン群でプラセボ群と比較して有意に大きかった（$AUC_{0\text{-}90\ min}$：p = 0.040、incremental $AUC_{0\text{-}90\ min}$：p = 0.044）。インスリンの $AUC_{0\text{-}90\ min}$ 及び incremental $AUC_{0\text{-}90\ min}$ の平均値は、イメグリミン群でプラセボ群と比較して大きかったが、統計学的有意差は認められなかった（$AUC_{0\text{-}90\ min}$：p = 0.055、incremental $AUC_{0\text{-}90\ min}$：p = 0.071）。

プロインスリン分泌量への影響は一定ではなく、incremental $AUC_{0\text{-}90\ min}$ の平均値はイメグリミン群でプラセボ群と比較して有意に大きかったが（p = 0.043）、$AUC_{0\text{-}90\ min}$ の平均値及び $AUC_{45\text{-}55\ min}$ の平均値では、イメグリミン群でプラセボ群と比較して大きい傾向が認められたものの統計学的有意差は認められなかった（$AUC_{0\text{-}90\ min}$：p = 0.085、$AUC_{45\text{-}55\ min}$：p = 0.066）。

グルカゴンの incremental $AUC_{0\text{-}45\ min}$ の平均値は負の値であり、高血糖クランプ検査中にグルカゴン値が低下したことが示された。投与群間で統計学的有意差は認められなかった（p = 0.560）。

イメグリミン群の肝臓でのインスリン取込み量はプラセボ群と比較して多かったが、投与群間で統計学的有意差は認められなかった（p = 0.059）。

Visit 2 と Visit 3 の空腹時パラメータに、有意な差は認められなかった。

安全性及び忍容性は全体的に問題なく、治験薬と因果関係があると判定された有害事象

のほとんどが消化器系の事象であった。被験者全体で TEAE は 8 名に 15 件発現し、その内訳はイメグリミン群で 7 名に 14 件、プラセボ群で 1 名に 1 件であった。治験薬との因果関係が probably related と判定された TEAE は 4 名に 5 件発現し、その内訳は下痢が 2 件、胃腸炎が 1 件、嘔吐が 1 件及び心窩部不快感が 1 件で、すべてイメグリミン群で発現した。重篤な有害事象はイメグリミン群で 1 件（入院を要する急性の胃腸炎）が治療期終了時に発現し、治験薬との因果関係は unrelated と判定された。

診察、臨床検査値及びバイタルサインに、臨床的に意義のある所見は認められなかった。心電図検査では、臨床的に意義のある所見として、イメグリミン群で最終投与日に無症候性の心房細動が 1 件報告された。

イメグリミン 1500 mg を 1 日 2 回、7 日間反復投与したとき、イメグリミンが最高濃度に到達する t_{max} の中央値は 3.0 h であった。Day 7 の投与直前のイメグリミンの血漿中濃度（C_{pre}）の平均値は 957 ng/mL であり、C_{max} よりも約 60%低かった。

本治験の薬物動態の結果は、既に報告されているイメグリミンの薬物動態と一致していた。

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 2.7.6.14- 1 に、因果関係別の有害事象（TEAE）の発現割合を表 2.7.6.14- 2 に示す。

表 2.7.6.14- 1　有害事象（TEAE）の発現割合

		1500 mg Imeglimin			Placebo			All		
System Organ Class	Preferred Term	NAE (1)	n (2)	% (3)	NAE (1)	n (2)	% (3)	NAE (1)	n (2)	% (3)
All SOCs	All PTs	14	7	38.9	1	1	6.7	15	8	24.2
Cardiac disorders（心臓障害）	All PTs	1	1	5.6	.	.	.	1	1	3.0
	Atrial fibrillation（心房細動）	1	1	5.6	.	.	.	1	1	3.0
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	All PTs	4	4	22.2	.	.	.	4	4	12.1
	Diarrhoea（下痢）	2	2	11.1	.	.	.	2	2	6.1
	Epigastric discomfort（心窩部不快感）	1	1	5.6	.	.	.	1	1	3.0
	Vomiting（嘔吐）	1	1	5.6	.	.	.	1	1	3.0
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	All PTs	2	2	11.1	.	.	.	2	2	6.1
	Gastroenteritis（胃腸炎）	2	2	11.1	.	.	.	2	2	6.1

System Organ Class	Preferred Term	1500 mg Imeglimin NAE (1)	n (2)	% (3)	Placebo NAE (1)	n (2)	% (3)	All NAE (1)	n (2)	% (3)
Nervous system disorders（神経系障害）	All PTs	7	2	11.1	.	.	.	7	2	6.1
	Dizziness（浮動性めまい）	6	1	5.6	.	.	.	6	1	3.0
	Syncope（失神）	1	1	5.6	.	.	.	1	1	3.0
Vascular disorders（血管障害）	All PTs	.	.	.	1	1	6.7	1	1	3.0
	Thrombophlebitis superficial（表在性血栓性静脈炎）	.	.	.	1	1	6.7	1	1	3.0

(1) Number of adverse events
(2) Number of subjects with at least one adverse event
(3) (n / N)*100 (N: number of subjects by treatment) = % of subject with at least one AE
Data source: 5.3.4.2.01 Table 12.2.2-1

表 2.7.6.14- 2　因果関係別の有害事象（TEAE）の発現割合

Study drug relationships	Preferred term	1500 mg Imeglimin NAE (1)	n (2)	% (3)	Placebo NAE (1)	n (2)	% (3)	All NAE (1)	n (2)	% (3)
All relationships	Preferred term	14	7	38.9	1	1	6.7	15	8	24.2
Probable	Preferred term	5	4	22.2	.	.	.	5	4	12.1
	Diarrhoea（下痢）	2	2	11.1	.	.	.	2	2	6.1
	Epigastric discomfort（心窩部不快感）	1	1	5.6	.	.	.	1	1	3.0
	Gastroenteritis（胃腸炎）	1	1	5.6	.	.	.	1	1	3.0
	Vomiting（嘔吐）	1	1	5.6	.	.	.	1	1	3.0
Unlikely	Preferred term	7	2	11.1	1	1	6.7	8	3	9.1
	Atrial fibrillation（心房細動）	1	1	5.6	.	.	.	1	1	3.0
	Dizziness（浮動性めまい）	6	1	5.6	.	.	.	6	1	3.0
	Thrombophlebitis superficial（表在性血栓性静脈炎）	.	.	.	1	1	6.7	1	1	3.0
Excluded	Preferred term	2	1	5.6	.	.	.	2	1	3.0
	Gastroenteritis（胃腸炎）	1	1	5.6	.	.	.	1	1	3.0
	Syncope（失神）	1	1	5.6	.	.	.	1	1	3.0

(1) Number of adverse events
(2) Number of subjects with at least one adverse event
(3) (n / N)*100 (N: number of subjects by treatment) = % of subject with at least one AE
Data source: 5.3.4.2.01 Table 12.2.2-2

4.2　重篤な有害事象の叙述

本試験で発現した重篤な有害事象の叙述を 2.7.6 別添に示した。

2.7.6.15　海外 OGTT 試験（PXL008-009）

評価資料：5.3.4.2.02

治験の標題

Imeglimin（PXL008）の 2 型糖尿病患者を対象にした海外 OGTT 試験

治験責任医師

[redacted]

実施医療機関

3 ヵ国（ハンガリー、ラトビア及びルーマニア）の 13 施設

本治験に基づく公表論文

なし

報告書作成日

2018 年 12 月 21 日

治験期間

2013 年 8 月 12 日～2014 年 10 月 23 日

開発のフェーズ

第 2 相

1.　試験計画

主要目的

2 型糖尿病患者を対象に Imeglimin（以下、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。

副次目的

- 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以外の血糖パラメータに及ぼす影響を、プラセボと比較する。
  - 投与前及び投与後の空腹時パラメータ
  - 3 時間の経口ブドウ糖負荷試験のパラメータ
  - 7 日間持続血糖モニタリングのパラメータ
- 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以外の非血糖パラメータに及ぼす影響を、プラセボと比較する。
- 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安全性及び忍容性を、プラセボと比較する。
- 治験期間を通して、イメグリミンの投与前及び投与後の血漿中濃度を測定する。

1.1　治験方法

本治験は、メトホルミン単独療法による治療歴のある 2 型糖尿病患者を対象とした、第 2

相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験であった。プラセボ投与による 4 週間のウォッシュアウト期の後、被験者をイメグリミン（1500 mg、1 日 2 回）又はプラセボにランダム化し、二重盲検下で 18 週間投与した。

本治験は以下の 4 期間で構成された。

- スクリーニング期：ウォッシュアウト期開始前の最長 3 週間
- 単盲検プラセボウォッシュアウト期:ランダム化前にプラセボ錠 3 錠を 1 日 2 回 4 週間投与した。
- 二重盲検治療期 : イメグリミン 500 mg 錠 3 錠（1500 mg）又はプラセボ錠 3 錠を 1 日 2 回 18 週間投与した。
- 事後観察期 : 二重盲検治療期の最終投与後、治験責任医師の判断に基づく適切な血糖降下薬を 1 週間投与した。

1.2　被験者数（計画時及び解析時）

評価可能な被験者が各群で 25 名以上となるよう、全体で 60 名の被験者をランダム化する計画であった。本治験では、登録された 154 名のうち 59 名（イメグリミン群 30 名、プラセボ群 29 名）がランダム化され、43 名が本治験を完了した。

1.3　対象患者及び選択・除外基準

選択基準

選択基準の確認は、スクリーニング時（Visit 1）及びランダム化時［Visit 4、ランダム化前（Visit 3）に収集したデータに基づき確認］に行った。

- 本治験に係る手順が開始される前に、文書による同意が得られた患者
- スクリーニング前にメトホルミン単独療法を 1500 mg/日以上の一定用量で 12 週間以上受けた 2 型糖尿病患者（性別は問わない）
- HbA1c 値が以下の条件を満たす患者
    - Visit 1 の HbA1c 値が 6.8%～9%
    - Visit 3 の HbA1c 値が 7.2%～9.5%
- Visit 1 時点で 18 歳以上 75 歳以下の患者
- Visit 1 の BMI が 25 kg/m^2 以上 40 kg/m^2 以下の患者
- Visit 1 の Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）式で推定した eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 以上の患者
- 妊娠の可能性のある女性では、Visit 1 から治験終了時まで適切な避妊法を実施する患者。女性患者は、妊娠検査の結果が陰性で、（外科的処置により妊娠の可能性がないか閉経していない場合は）適切な避妊法［例：経口投与、筋肉内投与若しくはインプラントによるホルモン避妊法、男性パートナーの不可逆的精管切除（無精子が 2 回の検査で確認されていること）、二重バリア法（例：コンドーム、ペッサリー、殺精子剤）又は子宮内避妊具］の実施を必須とした。

除外基準

- 1 型糖尿病患者
- スクリーニング前 12 週間以内にメトホルミン以外の血糖降下薬を投与された患者［ただし、合併症の治療や外科的処置を目的としたインスリンの短期間（最大 3 日間）の使用は除く］
- スクリーニング前 6 ヵ月以内に急性心血管イベント（心筋梗塞、脳卒中）が認められた患者。スクリーニング前 3 ヵ月以内に血行再建術を受けた患者
- コントロール不良の高血圧（治療の有無にかかわらず、拡張期血圧が 95 mmHg 以上又は収縮期血圧が 160 mmHg 以上）を有する患者
- 肝機能障害（AST 又は ALT が ULN の 3 倍以上）を有する患者
- Torsade de pointes（例：家族性 QT 延長症候群、低カリウム血症、心不全を伴う）の既往のある患者、ベースライン時に QTc 間隔（QTcF）の明らかな延長［スクリーニング時（Visit 1）又はランダム化前（Visit 3）に実施した 2 回の心電図検査で、男性は 450 msec 超、女性は 470 msec 超］が認められた患者、又は QTc 間隔を延長することが知られている併用薬を 2 種類以上使用している患者。なお、QTc は Fridericia の式を用いて算出した。
- スクリーニング前 12 ヵ月以内に、軽度の非増殖性糖尿病性網膜症よりも重度の網膜症が認められた患者。スクリーニング前 12 ヵ月以内に検査が行われていない場合は、Visit 2（プラセボウォッシュアウト期開始時）の前に眼科検査を実施した。
- 妊娠中又は授乳中の患者
- 知的障害者、法的能力が制限される患者、又は臨床的に重要な情緒・精神疾患の既往を有する患者
- 治験薬の成分若しくは添加剤に対する過敏症の既往を有する患者、又は明らかな薬物・食物アレルギー（アナフィラキシー反応、アナフィラキシー様反応）の既往を有する患者
- 同意文書への署名後に、併用禁止薬の使用を開始した患者
- スクリーニング時に HBs 抗原陽性、HCV 抗体陽性（循環血中 RNA が陽性であること）、又は HIV-1／HIV-2 抗体陽性の患者
- アルコール又は薬物依存症の現病歴を有する患者
- 何らかの疾患を有し、治験責任医師が本治験の被験者として不適当と判断した患者
- スクリーニング前 30 日以内に他の治験に参加した患者
- 過去にイメグリミンの治験（EML017008-004 試験、PXL008-002 試験、PXL008-004 試験又は PXL008-008 試験）に参加した患者。ランダム化前にスクリーニング時不適格例と判断され、イメグリミンの投与を受けていない患者は本治験に参加可能とした。
- スクリーニング前 30 日以内に献血を行った、又は輸血を受けた患者

1.4　投与量、投与方法及び投与期間、治験薬のロット番号

被験薬の投与量、投与方法及びロット番号

イメグリミン 500 mg 錠 3 錠（1500 mg）を 1 日 2 回経口投与した（1 日投与量 3000 mg）。

ロット番号：[redacted]

対照薬の投与量、投与方法及びロット番号

プラセボ錠 3 錠を 1 日 2 回経口投与した。

ロット番号：[redacted]

プラセボ錠はイメグリミン錠と外観上識別不能であるが、有効成分は含有しなかった。

投与期間

単盲検プラセボウォッシュアウト期：4 週間

二重盲検治療期：18 週間

個々の被験者の治験参加期間は以下のとおりであった。

- 最短 24 週間
- 最長 26 週間

1.5　評価項目

有効性評価項目

(1)　主要評価項目

Week 18 の経口ブドウ糖負荷試験で測定した血糖値の $AUC_{0\text{-}180\ min}$ のベースラインからの変化量

(2)　副次評価項目

Week 18 の以下の項目のベースラインからの変化量

重要な副次評価項目

- HbA1c 値
- 投与前の空腹時血糖値（FPG）
- 投与後の FPG

その他の副次評価項目

- 投与前
    - 空腹時インスリン
    - 空腹時 C ペプチド
- 投与後
    - 空腹時インスリン
    - 空腹時プロインスリン
    - 空腹時 C ペプチド

  - 空腹時グルカゴン
- 経口ブドウ糖負荷試験で測定した以下のパラメータの $AUC_{0\text{-}180\ min}$
  - インスリン
  - C ペプチド
  - グルカゴン
- 経口ブドウ糖負荷試験で測定した以下のパラメータの incremental $AUC_{0\text{-}180\ min}$
  - 血糖値
  - インスリン
  - C ペプチド
- 経口ブドウ糖負荷試験で測定した以下の指標
  - インスリンの $AUC_{0\text{-}180\ min}$／血糖値の $AUC_{0\text{-}180\ min}$
  - C ペプチドの $AUC_{0\text{-}180\ min}$／血糖値の $AUC_{0\text{-}180\ min}$
  - インスリンの incremental $AUC_{0\text{-}180\ min}$／血糖値の incremental $AUC_{0\text{-}180\ min}$
  - C ペプチドの incremental $AUC_{0\text{-}180\ min}$／血糖値の incremental $AUC_{0\text{-}180\ min}$
  - インスリン分泌指数
  - Quicky index
  - Matsuda index
  - Stumvoll index
- 投与前及び投与後の HOMA-IR 及び HOMA-β
- 投与後のプロインスリン／インスリン比
- 持続血糖モニタリングのパラメータ
- 総コレステロール、HDL コレステロール及び LDL コレステロール
- トリグリセリド
- hsCRP
- Week 18 で HbA1c 改善（HbA1c 値が 7.0%以下と定義）が認められた被験者の割合
- ベースラインから Week 18 までのいずれかの時点でレスキュー治療を要した被験者の割合
- インスリン分泌量及びβ細胞機能

薬物動態評価項目

- C_{pre}：Visit 5、6 及び 8 の朝投与直前のイメグリミンの血漿中濃度
- $C_{x\text{-}hour\ post}$：Visit 5 では投与 3 時間後まで、Visit 8 では投与 6 時間後まで測定した、投与 x 時間後のイメグリミンの血漿中濃度

安全性評価項目

- 有害事象（低血糖エピソード及び心血管イベントを含む）
- 診察所見

- 体重、腹囲、BMI
- バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数）
- 12 誘導心電図検査
- 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
- 空腹時の血中乳酸値
- 尿中アルブミン／クレアチニン比

1.6 統計解析手法

有効性の主要及び副次評価項目は、すべて ITT 集団を用いて解析した。PP 集団は、主要評価項目及び重要な副次評価項目の主解析の頑健性を確認するための補助的解析にのみ用いた。主要評価項目及び重要な副次評価項目は ANCOVA を用いて解析した。薬物動態パラメータは ITT 集団を用いて解析した。薬物動態データ（イメグリミン濃度）は一覧表で示した。安全性及び忍容性は安全性解析対象集団を用いて解析した。カテゴリカル変数は頻度及び割合、連続変数は平均値、標準偏差、中央値及び範囲などの要約統計量を用いてデータを要約した。

2. 結果

2.1 有効性の結果

主要評価項目

Week 18 の血糖値の $AUC_{0\text{-}180\ min}$ のベースラインからの減少量は、イメグリミン群［−800.1（SD：620.0）mmol·min/L］の方がプラセボ群［−257.3（SD：586.2）mmol·min/L］よりも統計学的に有意に大きかった（p = 0.001)。18 週間の投与により、経口ブドウ糖負荷試験で評価した耐糖能は、イメグリミン群の被験者でプラセボ群の被験者と比較して改善した。耐糖能の改善に関して、イメグリミンのプラセボに対する優越性が示された。

重要な副次評価項目

- 18 週間の投与により、HbA1c 値はイメグリミン群で低下［−0.44%（SD：0.76%)］したが、プラセボ群では上昇［0.16%（SD：1.00%)］した（p = 0.013)。イメグリミン群の Week 18 の HbA1c 値は、プラセボ群と比較してベースラインから統計学的に有意に改善した。
- 18 週間の投与により、投与前の FPG はイメグリミン群［−1.77（SD：2.42）mmol/L］の方がプラセボ群［−0.41（SD：1.91）mmol/L］よりも低下した（p = 0.092)。
- 18 週間の投与により、投与後の FPG はイメグリミン群［−2.26（SD：2.60）mmol/L］の方がプラセボ群［−0.53（SD：1.71）mmol/L］よりも統計学的に有意に低下した（p = 0.022)。イメグリミン群の Week 18 の投与後の FPG は、プラセボ群と比較してベースラインから改善した。

その他の副次評価項目及び事後解析した有効性評価項目

以下の 9 つの評価項目に関して、イメグリミン群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められた。

- 経口ブドウ糖負荷試験で測定した以下の指標
  - 血糖値の incremental $AUC_{0\text{-}180\ min}$
  - C ペプチドの $AUC_{0\text{-}180\ min}$／血糖値の $AUC_{0\text{-}180\ min}$
  - インスリンの incremental $AUC_{0\text{-}180\ min}$／血糖値の incremental $AUC_{0\text{-}180\ min}$
  - C ペプチドの incremental $AUC_{0\text{-}180\ min}$／血糖値の incremental $AUC_{0\text{-}180\ min}$
  - インスリン分泌指数
  - Stumvoll index
- 二重盲検治療期中のいずれかの時点でレスキュー治療を要した被験者の割合
- インスリン分泌量（事後解析）
- グルコース感受性（事後解析）

2.2　薬物動態解析の結果

投与前及び投与後のイメグリミン濃度は母集団薬物動態解析に使用し、本治験の治験総括報告書には含めなかった。

2.3　安全性の結果

有害事象

二重盲検治療期中、ランダム化された 59 名のうち 25 名（42.4%）に TEAE が発現した。その内訳は、イメグリミン群で 30 名中 8 名（26.7%）、プラセボ群で 29 名中 17 名（58.6%）であった。最も多くみられた TEAE は、SOC 別では代謝および栄養障害、PT 別では高血糖であった。ほぼすべての TEAE は重症度が軽度又は中等度であった。治験薬との因果関係ありと判断された TEAE は高血糖のみであり、5 名（8.5%）に発現した。その内訳は、イメグリミン群で 1 名（3.3%）、プラセボ群で 4 名（13.8%）であった。

11 名（18.6%）が効果不十分（高血糖関連の TEAE が発現し、レスキュー治療を実施）のため治験を中止した。その内訳は、イメグリミン群で 1 名（3.3%）、プラセボ群で 10 名（34.5%）であった。

治験期間中、死亡は認められなかった。イメグリミン群の 1 名に 3 件の重篤な有害事象（脳血管発作、高血圧及びメイグス症候群）が発現したが、いずれの事象も治験薬との因果関係なしと判断された。

臨床検査値

二重盲検治療期中の GGT の平均値は、イメグリミン群では治療期終了時の Visit を除くすべての Visit でベースライン値を下回っていたが、プラセボ群ではすべての Visit でベースライン値を上回っていた。また、治療期終了時の尿中アルブミンの平均値は、イメグリミン

群ではベースライン値と同程度であったが、プラセボ群では上昇した。

その他の臨床検査値は、二重盲検治療期を通して安定していた。

バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数）及び身体計測パラメータ（体重、腹囲及び BMI）は、治験期間を通して安定していた。

心電図検査

心電図検査の結果は二重盲検治療期を通して大部分の被験者で正常であり、安定していた。臨床的に意義のある心電図異常が 2 名に 2 件認められた。そのうち 1 件（左室肥大）はイメグリミン群で発現し、軽度で治験薬との因果関係なしと判断された。他の 1 件は、プラセボ群で Week 6 に発現した軽度の心電図ＱＴ延長で、右脚ブロックの既往に起因するものであり、治験薬との因果関係なしと判断された。いずれの心電図異常も、次の Visit で臨床的に意義なしと判断された。

診察所見

有害事象、重篤な有害事象、糖尿病又は合併症に起因するものを除き、臨床的に意義のある診察所見は認められなかった。

3. 結論

- 食後の血糖パラメータは、イメグリミン群でプラセボ群と比較して改善した。
- 空腹時の血糖パラメータ及び HbA1c 値は、イメグリミン群でプラセボ群と比較して改善した。
- インスリン分泌、β 細胞機能及びインスリン感受性に関するパラメータは、イメグリミン群でプラセボ群と比較して改善した。
- イメグリミンによる心血管リスク因子への影響は認められなかった。
- メトホルミン単独療法による治療歴のある 2 型糖尿病患者にイメグリミンを投与したとき、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 2.7.6.15- 1 に、因果関係別の有害事象（TEAE）の発現割合を表 2.7.6.15- 2 に示す。

表 2.7.6.15- 1　有害事象（TEAE）の発現割合

SOC/ PT	Imeglimin (N = 30) Double-blind Treatment Period		Placebo (N = 29) Double-blind Treatment Period		Total (N = 59)	
	Subjects (%)	Events	Subjects (%)	Events	Subjects (%)	Events
Subjects with Any TEAEs	8 (26.7)	24	17 (58.6)	25	25 (42.4)	49
Cardiac disorders（心臓障害）	3 (10.0)	9	0	0	3 (5.1)	9
Aortic valve sclerosis（大動脈弁硬化症）	1 (3.3)	1	0	0	1 (1.7)	1
Cardiac failure chronic（慢性心不全）	1 (3.3)	1	0	0	1 (1.7)	1
Diastolic dysfunction（拡張機能障害）	1 (3.3)	1	0	0	1 (1.7)	1
Hypertensive heart disease（高血圧性心疾患）	1 (3.3)	1	0	0	1 (1.7)	1
Left ventricular hypertrophy（左室肥大）	2 (6.7)	2	0	0	2 (3.4)	2
Mitral valve incompetence（僧帽弁閉鎖不全症）	1 (3.3)	1	0	0	1 (1.7)	1
Mitral valve sclerosis（僧帽弁硬化症）	1 (3.3)	1	0	0	1 (1.7)	1
Tricuspid valve incompetence（三尖弁閉鎖不全症）	1 (3.3)	1	0	0	1 (1.7)	1
Endocrine disorders（内分泌障害）	1 (3.3)	1	0	0	1 (1.7)	1
Goitre（甲状腺腫）	1 (3.3)	1	0	0	1 (1.7)	1

SOC/ PT	Imeglimin (N = 30) Double-blind Treatment Period		Placebo (N = 29) Double-blind Treatment Period		Total (N = 59)	
	Subjects (%)	Events	Subjects (%)	Events	Subjects (%)	Events
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	2 (6.7)	2	4 (13.8)	4	6 (10.2)	6
Bronchitis（気管支炎）	0	0	1 (3.4)	1	1 (1.7)	1
Escherichia urinary tract infection（大腸菌性尿路感染）	0	0	1 (3.4)	1	1 (1.7)	1
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	0	0	1 (3.4)	1	1 (1.7)	1
Respiratory tract infection（気道感染）	1 (3.3)	1	0	0	1 (1.7)	1
Urinary tract infection（尿路感染）	1 (3.3)	1	1 (3.4)	1	2 (3.4)	2
Investigations（臨床検査）	0	0	1 (3.4)	1	1 (1.7)	1
Electrocardiogram QT prolonged（心電図ＱＴ延長）	0	0	1 (3.4)	1	1 (1.7)	1
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	5 (16.7)	7	13 (44.8)	14	18 (30.5)	21
Hypercholesterolaemia（高コレステロール血症）	0	0	1 (3.4)	1	1 (1.7)	1
Hyperglycaemia（高血糖）	5 (16.7)	7	12 (41.4)	13	17 (28.8)	20
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	0	0	1 (3.4)	1	1 (1.7)	1
Spinal osteoarthritis（変形性脊椎症）	0	0	1 (3.4)	1	1 (1.7)	1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)［良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む)］	1 (3.3)	1	0	0	1 (1.7)	1
Meigs' syndrome（メイグス症候群）	1 (3.3)	1	0	0	1 (1.7)	1

SOC/ PT	Imeglimin (N = 30) Double-blind Treatment Period		Placebo (N = 29) Double-blind Treatment Period		Total (N = 59)	
	Subjects (%)	Events	Subjects (%)	Events	Subjects (%)	Events
Nervous system disorders（神経系障害）	1 (3.3)	2	3 (10.3)	3	4 (6.8)	5
Cerebral ischaemia（脳虚血）	1 (3.3)	1	0	0	1 (1.7)	1
Cerebrovascular accident（脳血管発作）	1 (3.3)	1	0	0	1 (1.7)	1
Diabetic neuropathy（糖尿病性ニューロパチー）	0	0	3 (10.3)	3	3 (5.1)	3
Psychiatric disorders（精神障害）	0	0	1 (3.4)	1	1 (1.7)	1
Anxiety disorder due to a general medical condition（身体疾患による不安障害）	0	0	1 (3.4)	1	1 (1.7)	1
Vascular disorders（血管障害）	1 (3.3)	2	1 (3.4)	1	2 (3.4)	3
Aortic arteriosclerosis（大動脈硬化症）	1 (3.3)	1	0	0	1 (1.7)	1
Hypertension（高血圧）	1 (3.3)	1	1 (3.4)	1	2 (3.4)	2

Notes: A TEAE was defined as an AE that occurred for the first time or that worsened in terms of seriousness or severity after the date of first study drug intake of the double-blind period (Visit 4).
MedDRA (version 17.1) coding dictionary applied.
Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical dictionary for regulatory activities; PT = Preferred Term; SOC = System Organ Class; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Data source: 5.3.4.2.02 Table 35

表 2.7.6.15- 2　因果関係別の有害事象（TEAE）の発現割合

Relationship	SOC/ PT	Imeglimin (N = 30) Double-blind Treatment Period		Placebo (N = 29) Double-blind Treatment Period		Total (N = 59)	
		Subjects (%)	Events	Subjects (%)	Events	Subjects (%)	Events
	Subjects with Any TEAEs	8 (26.7)	24	17 (58.6)	25	25 (42.4)	49
Not Related	Total	7 (23.3)	23	13 (44.8)	20	20 (33.9)	43
Related	Total	1 (3.3)	1	4 (13.8)	5	5 (8.5)	6
	Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	1 (3.3)	1	4 (13.8)	5	5 (8.5)	6
	Hyperglycaemia（高血糖）	1 (3.3)	1	4 (13.8)	5	5 (8.5)	6

Notes: A TEAE was defined as an AE that occurred for the first time or that worsened in terms of seriousness or severity after the date of first study drug intake of the double-blind period (Visit 4).

If a subject experienced multiple events within the same PT or SOC with causal relationship of both related and not related, the subject was counted only in the related category and events were counted in both categories.

MedDRA (version 17.1) coding dictionary applied.

Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical dictionary for regulatory activities; PT = Preferred Term; SOC = System Organ Class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Data source: 5.3.4.2.02 Table 37

4.2　重篤な有害事象の叙述

本試験で発現した重篤な有害事象の叙述を 2.7.6 別添に示した。

2.7.6.16　海外グルコースクランプ・OGTT 試験（EML017008-003）

参考資料：5.3.4.2.03

治験の標題

Imeglimin（EMD 387008）の 2 型糖尿病患者を対象にしたグルコースクランプ・OGTT 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

- 2 型糖尿病患者を対象に Imeglimin（以下、イメグリミン）を 4 週間反復経口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。

副次目的

- 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高インスリン正常血糖クランプ検査で間接熱量計を用いて測定したパラメータ（酸素消費量、二酸化炭素産生量、安静時エネルギー消費量）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血糖及び非血糖の代謝系パラメータに及ぼす影響を、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安全性及び忍容性をメトホルミンと比較する。
- イメグリミン及びメトホルミンの血漿中薬物動態プロファイルを検討し、薬力学的効果との相関を検討する。
- 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との相関を解析する。
- 薬力学的バイオマーカーを解析する（オプション）。

1.1 治験方法

本治験は、第 1 相、単施設、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、3 群並行群間、反復経口投与試験であった。2 型糖尿病患者を対象に、イメグリミン 1000 mg を 1 日 2 回、イメグリミン 2000 mg を 1 日 1 回（夕方）、又はメトホルミン 850 mg を 1 日 2 回、4 週間（28 日間）投与した。3 週間のウォッシュアウト／導入期の後に、被験者をいずれかの投与群にランダム化した。

1.2 被験者数

	目標 被験者数	解析対象被験者数			
		イメグリミン 1 日 1 回投与	イメグリミン 1 日 2 回投与	メトホルミン 1 日 2 回投与	合計
薬力学解析対象集団	20	20	20	19	59
薬物動態解析対象集団	20	20	19	19	58
安全性解析対象集団	20	20	20	19	59

1.3 対象及び主な組入れ基準

18～65 歳の白人男女で、未治療又は単剤の血糖降下薬（メトホルミン、スルホニル尿素、グリニド又はアカルボース）による治療歴がある 2 型糖尿病患者。BMI が 22～40 kg/m^2、空腹時血糖値（FPG）が 126～240 mg/dL、HbA1c が 6.5%～8.5%であり、既往歴、診察、バイタルサイン、心電図及び臨床検査値に基づき、治験責任医師により身体的及び精神的に健康と判断され、文書同意の意思がある者。治験実施計画書に規定された選択基準をすべて満たし、いずれの除外基準にも該当しない者。

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 1000 mg の 1 日 2 回又はイメグリミン 2000 mg の 1 日 1 回反復経口投与には、イメグリミン 500 mg カプセルを使用した。

用量及び用法	投与経路	ロット番号
2000 mg、1 日 1 回投与（夕方）	経口	011353
1000 mg、1 日 2 回投与	経口	011353

対照薬

メトホルミン 850 mg の 1 日 2 回反復経口投与には、メトホルミン 850 mg 錠を使用した。

用量及び用法	投与経路	ロット番号
850 mg、1 日 2 回投与	経口	106612

投与期間

4 週間（28 日間）

1.5 評価項目

主要評価項目

高インスリン正常血糖クランプ検査［インスリン感受性のパラメータ（SI、M、MCR、M/I、M_{ree}、MCR_{ree} 及び M_{ree}/I）、内因性糖新生、末梢での糖取込み量、遊離脂肪酸及びグリセロール濃度］、FPG、経口ブドウ糖負荷試験［血糖値の AUC（AUC_{PG}）及びインスリン分泌量の AUC（AUC_{IS}）］

副次評価項目

間接熱量計のパラメータ（総炭水化物、脂質酸化率及び安静時エネルギー消費量）、代謝系パラメータ（HbA1c、フルクトサミン、インタクトプロインスリン、トリグリセリド、総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、CRP、フィブリノゲン、アディポネクチン）、遺伝子多型、薬力学的バイオマーカー（オプション）

安全性評価項目

有害事象、臨床検査（血液生化学的検査、血液凝固検査、尿検査、血液学的検査）、バイタルサイン（血圧、脈拍数）、体重、診察所見、心電図、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

薬物動態評価項目

AUC_{τ}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、t_{max}、C_{pre}、C_{min}、C_{ave}、PTF、λz、$t_{1/2}$、CL_{ss}/F、Vz/F

1.6 統計解析手法

本治験は探索的試験である。有効性の主要なパラメータ（インスリン感受性のパラメー

タ、内因性糖新生、末梢での糖取込み量、総炭水化物及び脂質酸化率など）については統計学的検定を実施し、p 値は探索的に示すのみとした。その他の評価項目はすべて、要約統計量を算出するのみとした。評価は投与群別に行った。連続変数については、被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を示した。カテゴリカル変数については、頻度集計表（被験者数、割合）を示した。

統計解析には、対応のある又は対応のない Student の t 検定、Mann-Whitney の U 検定などの標準的な検定法を用いた。分布の正規性を保証するため、データの対数変換を可能とした。95%信頼区間を示し、また、ノンパラメトリックの Hodges-Lehmann 推定量及びその 95%信頼区間も示した。

2. 結果

2.1 有効性

経口ブドウ糖負荷試験の結果、ベースライン値で補正した Visit 9 の AUC_{PG} はいずれの投与群でもベースライン（Visit 3）より減少し、変化量の中央値はメトホルミン 850 mg の 1 日 2 回投与群で約 29%（$p < 0.0004$）と最も大きく、イメグリミン 1000 mg の 1 日 2 回投与群では約 28%（$p < 0.0001$）、イメグリミン 2000 mg の 1 日 1 回投与群では約 8%（$p = 0.0305$）であった。ベースライン値で補正した AUC_{PG} の変化量は、メトホルミン 850 mg の 1 日 2 回投与群と比較してイメグリミン 2000 mg の 1 日 1 回投与群で明らかに小さかったが（$p = 0.0041$）、イメグリミン 1000 mg の 1 日 2 回投与群では同程度であった（$p = 0.8321$）。

経口ブドウ糖負荷試験の AUC_{IS} には、3 つの投与群のいずれでも臨床的に意義のある変動は認められなかった。変化量については、イメグリミン 2000 mg の 1 日 1 回投与群及び 1000 mg の 1 日 2 回投与群のいずれも、メトホルミン 850 mg の 1 日 2 回投与群との間に差は認められなかった。

代謝系パラメータには、イメグリミン 2000 mg の 1 日 1 回投与群及び 1000 mg の 1 日 2 回投与群のいずれも、臨床的に意義のある明らかな改善は認められなかった。メトホルミン 850 mg の 1 日 2 回投与群では、イメグリミン投与群と比較して顕著な変動（インタクトプロインスリン濃度が約 40%減少、コレステロール及びトリグリセリドが約 10%～12%減少など）が認められた。

FPG の平均値は、いずれの投与群でも Visit 8 まではベースライン値付近でほぼ一定であり、明らかな傾向は認められなかったが、投与期終了時（Visit 10）に低下が認められた。この低下は、イメグリミン投与時（約 2%～3%）と比べてメトホルミン投与時（約 20%）で明らかに大きかった。FPG の平均値は治験終了来院時に再び上昇し、メトホルミン 850 mg の 1 日 2 回投与群のみ引き続きベースライン値未満であったが、イメグリミン 2000 mg の 1 日 1 回投与群及び 1000 mg の 1 日 2 回投与群ではベースライン値を上回っていた。

インスリン感受性のパラメータは、Visit 4 及び Visit 10 に高インスリン正常血糖クランプ検査で測定した。イメグリミン 2000 mg を 1 日 1 回又は 1000 mg を 1 日 2 回、28 日間投

与したとき、インスリン感受性のパラメータに臨床的に意義のある変動は認められなかったが、メトホルミン 850 mg の 1 日 2 回投与群では、M/I 1 及び M_{ree}/I 1 の明らかな増加が認められた（M/I 1：p = 0.0453、M_{ree}/I 1：p = 0.0375）。

内因性糖新生、末梢での糖取込み量、遊離脂肪酸及びグリセロール濃度には、いずれの投与群でも臨床的に意義のある変動は認められなかった。変化量について、イメグリミン 2000 mg の 1 日 1 回投与群又は 1000 mg の 1 日 2 回投与群のいずれも、メトホルミン 850 mg の 1 日 2 回投与群との間に差は認められなかった。

しかし、高インスリン正常血糖クランプ検査で測定した Visit 10 と Visit 4 の内因性糖新生の平均値の差は、イメグリミン 2000 mg の 1 日 1 回投与群又は 1000 mg の 1 日 2 回投与群ではいずれも正の値、メトホルミン 850 mg の 1 日 2 回投与群では負の値であり、投与期終了時の内因性糖新生はイメグリミン投与時には増加し、メトホルミン投与時には減少することが示された。

Visit 4 及び Visit 10 の高インスリン正常血糖クランプ検査中に間接熱量計により算出した酸素消費量、二酸化炭素産生量及び安静時エネルギー消費量には、3 つの投与群のいずれでも臨床的に意義のある変動は認められなかった。変化量については、イメグリミン 2000 mg の 1 日 1 回投与群又は 1000 mg の 1 日 2 回投与群のいずれも、メトホルミン 850 mg の 1 日 2 回投与群との差は認められなかった。

2.2　薬物動態

イメグリミン 1000 mg を 1 日 2 回反復投与したとき、イメグリミン 2000 mg の 1 日 1 回反復投与時と比べて C_{max} の幾何平均値は低く、AUC_{τ}（2 倍して $AUC_{0\text{-}24}$ に換算）の幾何平均値は大きかった。投与方法によるイメグリミンの薬物動態パラメータの差は、経口ブドウ糖負荷試験でイメグリミン 1000 mg の 1 日 2 回投与でのみ AUC_{PG} の減少が認められたことと関連している可能性が考えられた。

血漿中に認められた鏡像異性体（S 体）の割合は、投与したイメグリミン中の鏡像異性体（S 体）の割合と一致しており、血漿中では異性体変換しないことが示された。

イメグリミンを反復経口投与したときの薬物動態学的特性をメトホルミンと比較した。メトホルミン 850 mg の 1 日 2 回反復投与時の C_{max} の幾何平均値は、イメグリミン 2000 mg の 1 日 1 回反復投与時と同程度であったが、イメグリミン 1000 mg の 1 日 2 回反復投与時と比べると高かった。メトホルミン 850 mg の 1 日 2 回反復投与時の AUC_{τ} の幾何平均値は、イメグリミン 1000 mg の 1 日 2 回反復投与時に比べて大きかった。

メトホルミン 850 mg の 1 日 2 回反復投与時の t_{max} の中央値は 2.0 h であり、イメグリミン 1000 mg の 1 日 2 回反復投与時の 4.0 h と比べてわずかに短く、$t_{1/2}$ の平均値はそれぞれ 9.86 h 及び 9.04 h と同程度であった。

イメグリミン及びメトホルミンの薬物動態パラメータと OCT1 及び OCT2 の遺伝子多型との間に相関は認められなかった。

2 型糖尿病患者を対象に、イメグリミン 1000 mg 又はメトホルミン 850 mg を 1 日 2 回反

復投与したときの薬物動態パラメータは、健康成人を対象としたこれまでの結果と一致していた。

2.3 安全性

中止

イメグリミン 1000 mg の 1 日 2 回投与群の 1 名が、重篤な有害事象である閉塞性臍ヘルニアを発現後に治験を中止した。

有害事象

治験期間中、TEAE は 59 名中 38 名（64%）に 96 件発現した。その内訳は、イメグリミン 2000 mg の 1 日 1 回投与群で 20 名中 8 名（40%）に 19 件、イメグリミン 1000 mg の 1 日 2 回投与群で 20 名中 17 名（85%）に 28 件、メトホルミン 850 mg の 1 日 2 回投与群で 19 名中 13 名（68%）に 49 件であった。TEAE の大部分は軽度であった。

メトホルミン 850 mg の 1 日 2 回投与群で下痢の発現割合が高かったため、器官別大分類では胃腸障害の発現割合が高かった。頭痛は神経系障害で最も多くみられた事象であり、その発現割合はイメグリミン 2000 mg の 1 日 1 回投与群又はメトホルミン 850 mg の 1 日 2 回投与群に比べてイメグリミン 1000 mg の 1 日 2 回投与群で高かった。

重篤な有害事象（入院を要する閉塞性臍ヘルニア）が、イメグリミン 1000 mg の 1 日 2 回投与群の 1 名に認められたが、治験薬との因果関係なし（unrelated）と判定された。

有害事象として報告された臨床検査値の変動は 1 件（イメグリミン 2000 mg の 1 日 1 回投与群、血中アミラーゼ増加）で、治験薬との因果関係あり（related）と判定された。

その他

診察、バイタルサイン及び心電図の結果には、臨床的に意義のある所見又は変動は認められず、有害事象として報告されたものはなかった。

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、大部分が「very good」又は「good」であった。

死亡

死亡した被験者はいなかった。

3. 結論

イメグリミン 1 日投与量 2000 mg を 28 日間投与したとき、経口ブドウ糖負荷試験で AUC_{PG} が減少し、臨床的に意義のある改善がみられた。AUC_{PG} の変化量は、イメグリミン 1000 mg の 1 日 2 回投与群ではメトホルミン 850 mg の 1 日 2 回投与群と同程度であったが、イメグリミン 2000 mg の 1 日 1 回投与群ではメトホルミン 850 mg の 1 日 2 回投与群と比べて明らかに小さかった。

代謝系パラメータは、HbA1c 及びフルクトサミンを含めて、イメグリミン 2000 mg の 1 日 1 回投与群及び 1000 mg の 1 日 2 回投与群のいずれでも臨床的に意義のある変動は認められなかったが、メトホルミン 850 mg の 1 日 2 回投与群では明らかな変動が認められた項目があった。

FPG の低下は、イメグリミン 2000 mg の 1 日 1 回投与群及び 1000 mg の 1 日 2 回投与群のいずれでもメトホルミンと同様に認められたが、低下量はメトホルミン 850 mg の 1 日 2 回投与群でのみ臨床的に意義があると判断された。

その他の有効性又は薬力学的パラメータには、イメグリミン 2000 mg の 1 日 1 回投与群及び 1000 mg の 1 日 2 回投与群のいずれでも、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

イメグリミン 1 日投与量 2000 mg を 28 日間投与したとき、1 日 1 回投与及び 1 日 2 回投与のいずれも安全性が認められ、忍容性が確認された。多くみられた有害事象は胃腸障害及び神経系障害であった。メトホルミン投与では下痢の発現割合が高かった。

2.7.6.17　海外 P2a 試験（EML017008-004）

参考資料：5.3.4.2.04

治験の標題

Imeglimin（EMD387008）の 2 型糖尿病患者を対象にした海外前期第 2 相試験

治験責任医師

[redacted]

実施医療機関

ラトビアの 7 施設

本治験に基づく公表論文

なし

報告書作成日

2008 年 5 月 9 日

治験期間

2006 年 9 月 12 日（最初の被験者の登録日）～2007 年 3 月 22 日（最終被験者の完了日）

開発のフェーズ

前期第 2 相

1. 試験計画

主要目的

2 型糖尿病患者を対象として、Imeglimin（以下、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。

副次目的

- 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非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。
- 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及び非血糖パラメータに対する効果をメトホルミンと比較する。
- 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忍容性及び安全性をプラセボ及びメトホルミンと比較して評価する。
- 2 型糖尿病患者を対象として、投与期間中におけるイメグリミン及びメトホルミンの各投与前の血漿中濃度、並びに投与 8 週間後の投与後の血漿中濃度を測定し、有効性又は安全性との相関を評価する。
- 有機カチオントランスポータ OCT-1 及び OCT-2 の遺伝子多型について解析し、薬物動態パラメータ及び有効性・安全性パラメータとの相関を評価する。

1.1 治験方法

3 週間の単盲検ウォッシュアウト期間（プラセボ投与下での前観察期間）後、被験者はイメグリミン 500 mg 1 日 2 回投与、イメグリミン 1500 mg 1 日 2 回投与、メトホルミン 850 mg 1 日 2 回投与又はプラセボのいずれかの二重盲検治療にランダム化された。被験者は治験薬を朝夕の食事中又は食事直後に、8 週間服用することとした。また、治験薬投与終了時の来院後に 1 週間の追跡期間を設け、すべての被験者にプラセボを投与した。

1.2 被験者数

被験者数	計画時（1 群当たり）	解析時				
		イメグリミン bid		メトホルミン 850 mg bid	プラセボ	合計
		500 mg	1500 mg			
PP 集団	25	8	9	11	13	41
ITT 集団	30	31	31	33	33	128
安全性集団	-	31	31	33	33	128

bid：1 日 2 回投与、ITT：Intention-to-treat、PP：Per protocol

1.3 対象患者及び主な組入れ基準

対象疾患：2 型糖尿病

2 型糖尿病の男女で、糖尿病治療を受けていない者、又はメトホルミン、スルホニル尿素薬､グリニド薬若しくはアカルボースによる糖尿病単剤療法を受けている者を対象とし、BMI が 20 kg/m^2 以上 40 kg/m^2 未満、ベースライン時の空腹時血糖（FPG）が 7.8 mmol/L（140 mg/dL）以上 13.3 mmol/L（240 mg/dL）以下、スクリーニング時の HbA1c が 10%以下の患者を適格とした。

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

投与量：500 mg 又は 1500 mg 1 日 2 回投与

投与方法：経口

ロット番号：012351

対照薬　メトホルミン

投与量：850 mg 1 日 2 回投与

投与方法：経口

ロット番号：109889

対照薬　プラセボ

投与量：0 mg 1 日 2 回投与

投与方法：経口

ロット番号：012346（イメグリミンのプラセボ）、[redacted]（メトホルミンのプラセボ）

投与期間

8 週間

1.5　評価項目

有効性評価項目

有効性の主要評価項目は、食後 6 時間まで血糖値を測定する食事負荷試験での、耐糖能（血糖値の AUC）とした。

副次評価項目は、食事負荷試験中のインスリン、C ペプチド、TG 及び非エステル型脂肪酸（NEFA）の AUC、並びに空腹時のパラメータ［FPG、インスリン、C ペプチド、HbA1c、フルクトサミン、総コレステロール、HDL 及び LDL コレステロール、apoA1、apoB、TG、NEFA、CRP、フィブリノゲン、組織プラスミノーゲン活性化因子（tPA）、組織プラスミノーゲン活性化抑制因子-1（PAI-1）、アディポネクチン及びレプチン］とした。

更に、食事負荷試験の 30 分前に測定した空腹時血清中インスリン濃度及び FPG 値を用いて、HOMA-IR 及び HOMA-IS（HOMA-β）を算出した。

薬物動態評価項目

イメグリミン及びメトホルミンの薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-last}}$、C_{max}、C_{pre} 及び t_{max}）を算出した。

安全性評価項目

有害事象の発現割合及び種類、臨床検査、バイタルサイン、診察、体重、腹囲、BMI 及び 12 誘導心電図検査に基づいて評価した。

1.6　統計解析手法

有効性の主要評価項目である血糖値の AUC について、ベースライン時及び投与終了時の値、並びにベースラインからの変化量を投与群ごとに集計し、要約表で示した。また、ベースライン時及び投与終了時における食事負荷試験中の各採血時点の血糖値を、投与群ごとに要約した。有効性の主要評価項目の部分集団解析として、実施医療機関別、前治療の有無別、ベースライン時の HbA1c 値別及び有機カチオントランスポータ OCT-1 の DNA 遺伝子多型別の解析を行った。

2 標本 t 検定（対応のない t 検定）を用いて、投与終了時の血糖値の AUC のベースラインからの変化量を以下の投与群間で比較し、最小二乗平均、最小二乗平均の差及び 95% CI を示した。

- イメグリミン 500 mg 1 日 2 回投与群（以下、500 mg bid 群）vs. プラセボ群
- イメグリミン 1500 mg 1 日 2 回投与群（以下、1500 mg bid 群）vs. プラセボ群
- イメグリミン 500 mg bid 群 vs. メトホルミン 850 mg 1 日 2 回投与群（以下、メトホルミン群）
- イメグリミン 1500 mg bid 群 vs. メトホルミン群

本治験の妥当性の確認を目的として、投与終了時の血糖値の AUC のベースラインからの変化量について、メトホルミン群とプラセボ群を 2 標本 t 検定で比較した。食事負荷試験中の血糖値の AUC は、食後 6 時間までの食事負荷試験中の血糖値に基づいて、台形法により算出した。

いずれの解析も探索的解析として実施し、多重比較を考慮した有意水準の調整は行わなかった。解析は ITT 集団で実施し、主要評価項目の結果は PP 集団でも確認した。

有効性の副次評価項目のうち、ベースライン時及び投与終了時における食事負荷試験中のインスリン、C ペプチド、TG 及び NEFA の AUC は、主要評価項目である血糖値の AUC と同様の方法（2 標本 t 検定など）で解析した。空腹時の血糖及び非血糖パラメータは、投与期間及び追跡期間中の測定値を要約表で示した。

各来院時の HOMA-IR 及び HOMA-IS（HOMA-β）の算出値並びに投与終了時におけるベースラインからの変化量について、投与群ごとに要約統計量を示した。

安全性については、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、診察、体重、腹囲、BMI 及び 12 誘導心電図検査の結果を要約した。

2. 結果

2.1 有効性

食事負荷試験での血糖値の $AUC_{0\text{-}6}$ の平均値は、イメグリミン 1500 mg bid 群及びメトホルミン群では、ベースライン時に比べ投与終了時では減少した（変化量の平均値：それぞれ−365.7 mmol·min/L 及び−629.4 mmol·min/L）が、プラセボ群及びイメグリミン 500 mg bid 群では増加した（変化量の平均値：それぞれ+463.1 mmol·min/L 及び+103.4 mmol·min/L）。血糖値の $AUC_{0\text{-}6}$ の変化量の最小二乗平均は、プラセボ群と比較して、イメグリミン 1500 mg bid 群及びメトホルミン群で顕著な差が認められた（それぞれ $p = 0.003$ 及び $p < 0.001$）。PP 集団でも同様の結果が得られ、ITT 集団での解析結果が支持された。

糖尿病に対する前治療の有無別に部分集団解析を実施したところ、イメグリミン 1500 mg bid 群における投与終了時の血糖値の $AUC_{0\text{-}6}$ の平均値は、いずれの部分集団でもベースライン時と比べて減少したが、減少量の平均値は前治療なしの被験者（−515.9 mmol·min/L）の方が前治療ありの被験者（−320.1 mmol·min/L）よりも大きかった。イメグリミン 500 mg bid 群における投与終了時の血糖値の $AUC_{0\text{-}6}$ の平均値も、前治療なしの被験者ではベースライン時と比べてわずかながら減少した（変化量の平均値：−58.1 mmol·min/L）が、前治療ありの被験者では増加した（変化量の平均値：

+130.3 mmol·min/L）。プラセボ群では、血糖値の AUC_{0-6} の平均値はいずれの部分集団でも増加したが、増加量の平均値は前治療なしの被験者（+855.7 mmol·min/L）の方が前治療ありの被験者（+215.2 mmol·min/L）よりも明らかに大きかった。メトホルミン群では、血糖値の AUC_{0-6} の変化量の平均値について、前治療ありの被験者（−612.7 mmol·min/L）と前治療なしの被験者（−672.3 mmol·min/L）の間で大きな差は認められなかった。

より重度の糖尿病に対する治療薬としてのイメグリミンの効果を評価するため、投与終了時の血糖値の AUC_{0-6} について、ベースラインからの変化量の平均値を、ベースライン時の HbA1c 値別（< 8% vs. ≥ 8%）に算出した。イメグリミン 1500 mg bid 群及びメトホルミン群における投与終了時の血糖値の AUC_{0-6} の平均値は、いずれの部分集団でもベースライン時と比べて減少した。変化量の平均値は、HbA1c 値 ≥ 8%の被験者ではイメグリミン 1500 mg bid 群で−865.6 mmol·min/L、メトホルミン群で−1051.8 mmol·min/L、HbA1c 値 < 8%の被験者ではイメグリミン 1500 mg bid 群で−265.8 mmol·min/L、メトホルミン群で−566.7 mmol·min/L であり、HbA1c 値 ≥ 8%の被験者でより大きい減少が認められた。イメグリミン 500 mg bid 群では、投与終了時の血糖値の AUC_{0-6} のベースラインからの変化はいずれの部分集団でも小さく、HbA1c 値 ≥ 8%の被験者ではわずかに減少し（変化量の平均値 : −32.8 mmol·min/L）、HbA1c 値 < 8%の被験者ではわずかに増加した（変化量の平均値 : +147.9 mmol·min/L）。プラセボ群における投与終了時の血糖値の AUC_{0-6} の平均値は、いずれの部分集団でもベースライン時と比べて増加した。ベースラインからの変化量の平均値は、HbA1c 値 ≥ 8%の被験者（+813.3 mmol·min/L）の方が HbA1c 値 < 8%の被験者（+396.5 mmol·min/L）よりも大きく、イメグリミンの 2 つの投与群は、いずれの部分集団でもプラセボ群と比較して優れていた。

インスリン、C ペプチド、TG 及び NEFA では、投与終了時の AUC_{0-6} のベースラインからの変化量に、投与群間で大きな差は認められなかった。

空腹時のパラメータの評価では、イメグリミン 1500 mg bid 群及びメトホルミン群で、投与終了時の血糖パラメータの平均値がベースライン時と比べて減少した［HbA1c（変化量の平均値：それぞれ−0.13%及び−0.26%）、フルクトサミン（−1.6 µmol/mL 及び−15.2 µmol/mL）、FPG（−0.88 mmol/L 及び−1.39 mmol/L）、インスリン（−5.4 µIU/mL 及び−2.2 µIU/mL）］。非血糖パラメータについては、ベースライン時と投与終了時の比較でも、投与群間の比較でも、意義のある差は認められなかった。

投与終了時の HOMA-IR の平均値は、イメグリミン 1500 mg bid 群及びメトホルミン群では、ベースライン時と比べて減少した（変化量の平均値：それぞれ−2.7 及び−1.6）が、イメグリミン 500 mg bid 群及びプラセボ群では安定していた。投与終了時の HOMA-IS（HOMA-β）の平均値については、いずれの投与群でも、ベースライン時と比べて臨床的に意義のある変化は認められなかった。

2.2　薬物動態

イメグリミンの血漿中濃度は、1 日 2 回投与開始 2 週間後（Visit 5）でほぼ定常状態に達し、投与終了時（Visit 8）まで一定の平均トラフ濃度が維持された。

2 型糖尿病患者にイメグリミンを 1 日 2 回、8 週間投与したとき、検討した 2 用量で非線形の薬物動態が認められた。

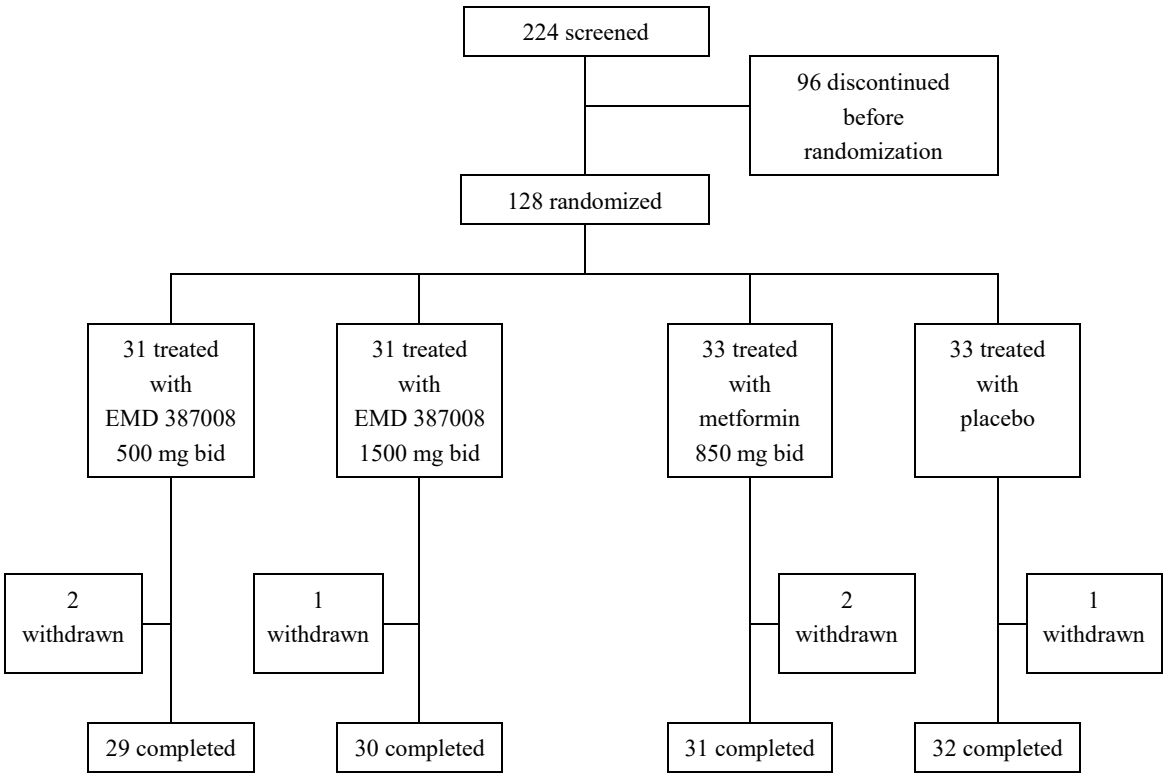
2 型糖尿病患者にイメグリミン 500 mg 及び 1500 mg を 1 日 2 回反復投与したときの薬物動態パラメータは、健康成人を対象とした過去の試験結果とおおむね一致していた。

2.3　安全性

中止

治験期間中、6 名（5%）が治験を中止した（図 2.7.6.17- 1）。中止理由の内訳は、有害事象が 2 名（2%）（下痢を発現したメトホルミン群の 1 名、糖尿病の悪化を伴う肺炎を発現したプラセボ群の 1 名）、選択・除外基準違反が 2 名（2%）、同意撤回が 1 名（1%）、その他の理由が 1 名（1%）であった。

図 2.7.6.17- 1　被験者の内訳



EMD 387008：イメグリミン
Data source: 5.3.4.2.04 Table 14.1 - 1.1

有害事象

治験期間中、35 名（27%）に 1 件以上の TEAE が発現した。治験薬との因果関係があると考えられる TEAE は、13 名（10%）で認められた。イメグリミン 500 mg bid 群及び 1500 mg bid 群では、それぞれ 16%及び 19%の被験者で TEAE が報告されたのに対して、プラセボ群及びメトホルミン群の TEAE 発現割合は、それぞれ 33%及び 39%であった。イメグリミン 1500 mg bid 群では、治験薬との因果関係がある TEAE は報告されなかった。器官別大分類で最も多くみられた TEAE は、腎および尿路障害（全体で 9%）であり、次いで胃腸障害（7%）、感染症および寄生虫症（6%）であった。器官別大分類ごとの TEAE の発現割合は、投与群間でおおむね同程度であったが、胃腸障害の発現割合は、メトホルミン群（15%）でその他の投与群（3%～6%）より高かった。最も多く報告された TEAE はミクロアルブミン尿［全体で 8 名（6%）］及び鼻咽頭炎［5 名（4%）］であった。最も多くみられた治験薬との因果関係がある TEAE は筋痛及び頭痛であり、いずれも全体で 2 名（2%）に報告された。いずれの TEAE も重症度は軽度又は中等度であった。

治験期間中に発現した重篤な有害事象は 1 件のみであり、糖尿病の悪化を伴う肺炎（治験薬との因果関係なし）がプラセボ群で発現し、治験中止に至った。治験薬の投与中止に至った TEAE は、2 名（下痢を発現したメトホルミン群の 1 名、糖尿病の悪化を伴う肺炎を発現したプラセボ群の 1 名）で報告された。

その他

臨床検査値、バイタルサイン、診察及び 12 誘導心電図について、問題となる所見や投与群間での意義のある差は認められなかった。

死亡

治験期間中、死亡は認められなかった。

3. 結論

- イメグリミン 1500 mg を 1 日 2 回投与したとき、主要評価項目（血糖値の $AUC_{0\text{-}6}$ 及びそのベースラインからの変化量）及びその他の主な血糖パラメータ（FPG 及び HbA1c）について、有効性が示された。プラセボと比較したイメグリミン 500 mg 1 日 2 回投与の有効性は、極めて限定的であった。
- 血糖値の AUC、HbA1c 及び FPG に対するイメグリミンの効果は、前治療ありの被験者よりも前治療なしの被験者で、また、軽度の糖尿病（HbA1c 値 < 8%）を有する被験者よりも重度の糖尿病（HbA1c 値 ≥ 8%）を有する被験者で、おおむね高かった。
- 2 型糖尿病患者にイメグリミン 500 mg 及び 1500 mg を 1 日 2 回反復投与したときの薬物動態パラメータは、健康成人を対象とした過去の試験結果とおおむね一致していた。

- イメグリミンの安全性及び忍容性が確認された。有効用量である 1500 mg を 1 日 2 回、8 週間投与したとき、イメグリミンの安全性プロファイルは極めて良好であり、治験薬との因果関係がある TEAE は報告されなかった。新たな安全性上の問題は認められなかった。

2.7.6.18　国内 P2b 試験（PXL008-014）

評価資料：5.3.5.1.01

治験の標題

Imeglimin（PXL008）の日本人 2 型糖尿病患者を対象にした後期第 2 相試験

実施医療機関

日本の 40 施設で治験開始し、39 施設で被験者が登録された。

本治験に基づく公表論文

なし

報告書作成日

2019 年 9 月 17 日

治験期間

2015 年 12 月 21 日（最初の被験者の登録日）～2017 年 1 月 31 日（最終被験者の完了日）

開発のフェーズ

後期第 2 相

1.　試験計画

主要目的

日本人 2 型糖尿病患者を対象として、Imeglimin（以下、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。

副次目的

- 日本人集団でのイメグリミンの至適用量を評価する。
- HbA1c 以外の血糖及び非血糖パラメータに対するイメグリミンの作用をプラセボと比較して評価する。
- イメグリミンの忍容性及び安全性をプラセボと比較して評価する。
- イメグリミンの母集団薬物動態を解析する。

1.1　治験方法

本治験は、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、4 群の並行群間比較試験であり、3 群にはイメグリミン（500 mg、1000 mg 又は 1500 mg 1 日 2 回投与）を、1 群にはプラセボを 24 週間投与した。

2 型糖尿病患者を対象として、6 週間又は 10 週間のプラセボウォッシュアウト／run-in 期（以下、プラセボ run-in 期）終了後、被験者を 1：1：1：1 の割付け比でイメグリミンの 3 用量又はプラセボのいずれかにランダム化し、24 週間の二重盲検治療期を開始した。前治療状況及びベースライン時の HbA1c 値で層別しランダム化した。

本治験は以下に示す 4 期間で構成された。

- スクリーニング期：プラセボ run-in 期開始前 3 週間以内
- 単盲検プラセボ run-in 期：ランダム化前 6 週間又は 10 週間
- 二重盲検治療期：ランダム化後 24 週間
- 事後観察期：投与終了時の来院後 1 週間

治験終了は、本治験の最終被験者の最終来院日と定義した。

1.2　被験者数

ランダム化計画数：304 名

スクリーニングされた被験者：402 名

ランダム化された被験者：299 名［プラセボ群 75 名、イメグリミン 500 mg 1 日 2 回投与群（以下、500 mg bid 群）75 名、1000 mg 1 日 2 回投与群（以下、1000 mg bid 群）74 名、1500 mg 1 日 2 回投与群（以下、1500 mg bid 群）75 名］

Week 24（投与終了時）を完了し、主要評価項目のデータを有する被験者：268 名

治験終了時来院までの事後観察期を完了した被験者：267 名

治験を中止した被験者：32 名（二重盲検治療期に中止した被験者 31 名、事後観察期に中止した被験者 1 名）

1.3　対象患者及び主な組入れ基準

20 歳以上 75 歳以下で、スクリーニングの 3 ヵ月以上前に 2 型糖尿病と診断され、スクリーニング時の HbA1c 値が 7.0%以上 10.0%未満の日本人患者（性別は問わない）。

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 500 mg 錠

ロット番号（バルク製品）：151284、151523、151283

ロット番号（包装後の治験薬）：[redacted]、[redacted]、[redacted]

投与方法：イメグリミンは 500 mg、1000 mg 又は 1500 mg の用量で、1 日 2 回経口投与した。

対照薬

治験薬：プラセボ錠

ロット番号（バルク製品）：59007

ロット番号（包装後の治験薬）：[redacted]、[redacted]、[redacted]

投与方法：プラセボは、1 日 2 回経口投与した。

投与期間

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

治験期間［初回来院（文書同意）～事後観察期終了］は、チアゾリジンジオンによる前治療ありの被験者となしの被験者で異なり、32～38 週間であった。

1.5 評価項目

有効性評価項目

有効性の主要評価項目は、投与終了時（Week 24）の HbA1c 値のベースラインからの変化量とした。

有効性の副次評価項目として、HbA1c 改善［投与終了時（Week 24）の HbA1c 値が 7.0%以下と定義］が認められた被験者の割合、及び二重盲検治療期［投与終了時（Week 24）まで］にレスキュー治療を要した（高血糖のために治験を中止した）被験者の割合を評価した。

その他の有効性の副次評価項目として、以下に示すパラメータについて、投与終了時（Week 24）のベースラインからの変化量を評価した。

- 空腹時血糖値（FPG）
- 空腹時血清インスリン及び空腹時血清 C ペプチド
- 空腹時の血糖値及び血清インスリンから求めた、quantitative insulin sensitivity check index（QUICKI）、HOMA-IR 及び HOMA-β
- プロインスリン／インスリン比及びプロインスリン／C ペプチド比
- 糖化アルブミン
- グルカゴン
- 総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール及びトリグリセリド
- hsCRP

薬物動態評価項目

以下に示す、イメグリミンの薬物動態パラメータを評価した。

- トラフ時の血漿中濃度
- 二重盲検治療期 Week 4 の治験薬投与 x 時間（15 分～6 時間）後の血漿中濃度

安全性評価項目

治験薬の安全性の評価には、以下に示す評価項目を用いた。

- 有害事象
- 診察
- 体重、腹囲及び BMI

- バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数）
- 12 誘導心電図検査
- 臨床検査値（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）
- 空腹時血中乳酸値
- 尿中アルブミン／クレアチニン比
- 日本人用 MDRD 式による eGFR

1.6 統計解析手法

データの解析には、以下に示す解析対象集団を用いた。

- スクリーニング集団：スクリーニングされ、文書同意して治験に組み入れられたすべての被験者とした。
- プラセボ run-in 期安全性集団：文書同意し、単盲検下でプラセボを 1 回以上投与されたすべての被験者とした。
- ランダム化集団：文書同意し、二重盲検治療期の治験薬（イメグリミン又はプラセボ）の 4 用量のいずれかにランダム化された被験者とした。
- 安全性集団：ランダム化された被験者のうち、二重盲検治療期の治験薬（イメグリミン又はプラセボ）を 1 回以上投与されたすべての被験者とした。
- FAS 集団：ランダム化された被験者のうち、二重盲検治療期に治験薬（イメグリミン又はプラセボ）を 1 回以上投与され、ベースライン時の HbA1c 値に加えて、投与開始後の HbA1c 値を 1 回以上有するすべての被験者とした。
- PP 集団：FAS 集団のうち、治験を完了し、有効性の主要評価項目である HbA1c の評価に影響する治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者とした。
- 薬物動態集団：ランダム化された被験者のうち、イメグリミンを投与され、トラフ時又は投与後の薬物動態が 1 回以上評価可能であった被験者とした。

スクリーニング時（V1）の人口統計学的特性（年齢及び性別）について、安全性集団、FAS 集団及び PP 集団を対象として要約統計量を算出し一覧表を作成した。

ベースラインの特性について、安全性集団及び FAS 集団を対象として要約し、一覧表を作成した。スクリーニング時（V1）に評価したアルコール摂取量並びに食事及び運動などの項目について要約した。また、ベースライン時の身長、体重、BMI 及び腹囲を要約した。

治験実施中に、選択基準 3（スクリーニング前 12 週間の前治療に関する基準）で規定した期間、前治療薬が投与されていなかった被験者 23 名が本治験に組み入れられた。この原因は、治験実施計画書の日本語版 1.1（2015 年 11 月 13 日作成）での本基準の翻訳が、複数の実施医療機関で誤って解釈されたためであった。23 名のうち 15 名は、スクリーニング前 12 週間以内に前治療の血糖降下薬を中止していたが、ランダム化され「前治療ありの被験者」と治験責任医師に判断された。その他の 8 名は、スクリーニング前 12 週間以内に血糖降下薬の投与を開始していたが、ランダム化され「前治療ありの被験者」と治

験責任医師に判断された。このように、これらの被験者は選択基準 3 の規定に反し、スクリーニングまでに 12 週間継続して前治療を受けていなかったにもかかわらず、IRTS で前治療ありと分類された。また、ランダム化時に誤って層別化された被験者が複数認められた。そのため、FAS 集団には選択基準 3 に違反する被験者及び誤って層別化された被験者を含めるが、解析時には前治療の層別について再分類することとした。再分類は、Blind Data Review Meeting で、EDC システム内に記録された糖尿病の前治療期間と種類に基づいて実施した。血糖降下薬による前治療歴はあるがランダム化前の 12 週間には投与されていなかった被験者は、「未治療」に再分類した。ランダム化前の血糖降下薬の投与期間が 12 週間未満であった被験者は、「前治療あり」のままとした。主要評価項目及び副次評価項目の解析には、この再分類された層別（解析用の分類）を使用した。

主要評価項目及び副次評価項目である空腹時の血糖及び非血糖パラメータすべてについて、FAS 集団を対象として、各評価時点での測定値、ベースライン値及びベースラインからの変化量を要約統計量で示した。HbA1c についての有効性の主解析は、FAS 集団の各被験者の二重盲検治療期中のベースラインからの変化量を用いて実施した。解析には、制限付き最尤法 mixed model for repeated measures（MMRM）を用いた。再分類が結果に影響しないことを確認するため、この解析は当初の分類と再分類の両方について実施した。すべての規定の評価時点について、プラセボ群との最小二乗平均の差（及び 95%信頼区間）をグラフで示した。有効性の主要評価項目である HbA1c についての感度分析として、Week 24 の欠測値を LOCF で補完したときの投与終了時（Week 24）のベースラインからの変化量を解析した。また、有効性の主要評価項目である HbA1c について、PP 集団を対象にした解析、及び層別因子であるベースライン時の HbA1c 値（ランダム化時の IRTS の記録値：8.0%未満、8.0%以上）に基づく部分集団解析を実施した。

有効性の副次評価項目のうち、空腹時の血糖及び非血糖パラメータである FPG、インスリン、プロインスリン／インスリン比、C ペプチド、プロインスリン／C ペプチド比、糖化アルブミン、グルカゴン、HOMA-IR、HOMA-β、QUICKI、総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセリド及び hsCRP については、FAS 集団を対象として、有効性の主要評価項目と同様の MMRM モデルに基づき解析した。二重盲検治療期中のベースライン後の各評価時点でのイメグリミン群とプラセボ群間の最小二乗平均の差、95%信頼区間及び p 値を示した。HbA1c のベースライン値が 7.0%超であった被験者について、投与終了時（Week 24）に HbA1c 改善（HbA1c 値が 7.0%以下）が認められた被験者数と割合を示した。HOMA-IR、HOMA-β 及び QUICKI は、空腹時の血糖値及び血清インスリンから求めた。

薬物動態データは臨床試験データ標準モデル（SDTM）の薬物濃度（PC）ドメインにマッピングし、薬物動態データを含む解析データセットを[redacted]に転送して解析した。薬物濃度と母集団薬物動態モデリングの詳細は、別途作成する解析報告書に記載する。

治験中に発現したすべての有害事象を一覧表で示し、安全性集団を対象としてすべての

有害事象の発現状況を要約した。TEAE 以外と TEAE に分けて、有害事象を発現した被験者数及び発現割合、並びに有害事象の発現件数を MedDRA 器官別大分類及び基本語別に要約した。すべての重篤な有害事象を一覧表で示し、TEAE であるか否かを示した。治験薬の投与中止に至ったすべての TEAE を一覧表に示した。死亡に至った重篤な TEAE を一覧表に示した。注目すべき有害事象（低血糖関連の有害事象、高血糖関連の有害事象、血中乳酸値関連の有害事象及び心血管系の有害事象）の発現状況について、安全性集団を対象として発現被験者数、発現割合及び発現件数を要約した。

臨床検査値については、安全性集団を対象として、規定の評価時点での測定値、ベースライン値及びベースラインからの変化量を、基準範囲超又は未満であるか、並びに臨床的に意義のある異常の有無と共に一覧表に示した。バイタルサイン、身長、体重、腹囲及び BMI は一覧表に示した。中央測定による心電図パラメータ（PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、RR 間隔、T 波振幅、平均心拍数、QTcF 間隔及び QTcB 間隔）は、安全性集団を対象として評価時点別に要約し、ベースラインからの変化量と共に示した。診察所見は一覧表で示し、安全性集団を対象として診察所見に異常が認められた被験者数及びその割合を、器官別及び評価時点別に示した。

2. 結果

2.1 有効性

有効性の主要評価項目は、投与終了時（Week 24）の HbA1c 値のベースラインからの変化量とした。FAS 集団を対象とした Week 24 の HbA1c 値のベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群で 0.25%、イメグリミン 500 mg bid 群で−0.12%、1000 mg bid 群で−0.52%、1500 mg bid 群で−0.56%であった。変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差は、イメグリミンの 3 用量群すべてで統計学的に有意であった（$p < 0.0001$）。PP 集団を対象とした解析及び LOCF を用いた感度分析の結果は、有効性の主解析の結果と一致しており、FAS 集団でのイメグリミンの血糖降下作用が支持された。PP 集団を対象とした Week 24 の HbA1c 値のベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群で 0.22%、イメグリミン 500 mg bid 群で−0.12%、1000 mg bid 群で−0.52%、1500 mg bid 群で−0.55%であった。変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差は、イメグリミンの 3 用量群すべてで統計学的に有意であった（イメグリミン 500 mg bid 群、1000 mg bid 群及び 1500 mg bid 群でそれぞれ $p = 0.0047$、$p < 0.0001$ 及び $p < 0.0001$）。

有効性の副次評価項目として、ベースライン時の HbA1c 値が 7.0%超であった被験者について、Week 24 に HbA1c 改善（HbA1c 値が 7.0%以下）が認められた被験者の割合を評価した。HbA1c 改善が認められた被験者は、プラセボ群（6 名）と比較して、イメグリミン 1000 mg bid 群（22 名）及び 1500 mg bid 群（23 名）で統計学的に有意に多かった（それぞれ $p = 0.0001$ 及び $p < 0.0001$）。また、有効性の副次評価項目として、二重盲検治療期［投与終了時（Week 24）まで］にレスキュー治療を要した（高血糖のために治験薬の投与を中止した）被験者の割合を評価した。イメグリミン投与群では、プラセボ群と比較し

てレスキュー治療を要した被験者数は少なく、プラセボ群の 7 名に対して、イメグリミン 500 mg bid 群及び 1000 mg bid 群では各 2 名、1500 mg bid 群では 0 名であった。

有効性の副次評価項目として、複数のパラメータについて投与終了時（Week 24）のベースラインからの変化量を評価した。糖化アルブミン、FPG、HOMA-β、インスリン、プロインスリン／インスリン比、プロインスリン、C ペプチド、グルカゴン、QUICKI、HOMA-IR、プロインスリン／C ペプチド比、総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセリド及び hsCRP について、FAS 集団を対象とした要約を以下に示す。

- 投与終了時（Week 24）の糖化アルブミンのベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群で 1.20%、イメグリミン 500 mg bid 群で−0.64%、1000 mg bid 群で−2.36%、1500 mg bid 群で−2.46%であった。変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差は、イメグリミンの 3 用量群すべてで統計学的に有意であった（$p < 0.0001$）。
- 投与終了時（Week 24）の FPG のベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群で 9.5 mg/dL、イメグリミン 500 mg bid 群で 3.8 mg/dL、1000 mg bid 群で−11.9 mg/dL、1500 mg bid 群で−11.9 mg/dL であった。変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差は、イメグリミン 1000 mg bid 群及び 1500 mg bid 群で統計学的に有意であった（$p < 0.0001$）。また、投与終了時（Week 24）のインスリンのベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群で−1.40 mIU/L、イメグリミン 500 mg bid 群で 0.27 mIU/L、1000 mg bid 群で 0.39 mIU/L、1500 mg bid 群で 0.65 mIU/L であった。変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差は、イメグリミン 1500 mg bid 群で統計学的に有意であった（$p = 0.0183$）。
- 空腹時の血糖値及び血清インスリンから求めた投与終了時（Week 24）の HOMA-β のベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群で−7.47、イメグリミン 500 mg bid 群で 1.63、1000 mg bid 群で 4.47、1500 mg bid 群で 5.50 であった。変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差は、イメグリミンの 3 用量群すべてで統計学的に有意であった（イメグリミン 500 mg bid 群、1000 mg bid 群及び 1500 mg bid 群でそれぞれ $p = 0.0014$、$p < 0.0001$ 及び $p < 0.0001$）。
- 投与終了時（Week 24）のプロインスリン／C ペプチド比のベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群で−0.0013、イメグリミン 500 mg bid 群で 0.0001、1000 mg bid 群で−0.0021、1500 mg bid 群で−0.0046 であった。変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差は、イメグリミン 1500 mg bid 群で統計学的に有意であった（$p = 0.0234$）。
- 投与終了時（Week 24）のグルカゴンのベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群で−3.38 pg/mL、イメグリミン 500 mg bid 群で 12.09 pg/mL、1000 mg bid 群で 27.13 pg/mL、1500 mg bid 群で 39.10 pg/mL であった。変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差は、イメグリミン 1000 mg bid 群及び 1500 mg bid 群で統計学的に有意であった（それぞれ $p = 0.0065$ 及び $p < 0.0001$）。

- 投与終了時（Week 24）のプロインスリン、C ペプチド、QUICKI（空腹時の血糖値及び血清インスリンから算出）、HOMA-IR（空腹時の血糖値及び血清インスリンから算出）、プロインスリン／インスリン比、総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセリド及び hsCRP のベースラインからの変化量には、イメグリミン群とプラセボ群間で統計学的有意差は認められなかった。

2.2 安全性

ランダム化された安全性集団 299 名のうち、1 件以上の TEAE を発現した被験者は、プラセボ群で 75 名中 51 名（68.0%）、イメグリミン 500 mg bid 群で 75 名中 51 名（68.0%）、1000 mg bid 群で 74 名中 46 名（62.2%）、1500 mg bid 群で 75 名中 55 名（73.3%）であり、投与群間で同程度であった。器官別大分類で最も多くみられた TEAE は感染症および寄生虫症であり、プラセボ群で 16 名（21.3%）、イメグリミン 500 mg bid 群で 27 名（36.0%）、1000 mg bid 群で 23 名（31.1%）、1500 mg bid 群で 26 名（34.7%）にみられた。次いで胃腸障害で、プラセボ群で 11 名（14.7%）、イメグリミン 500 mg bid 群で 11 名（14.7%）、1000 mg bid 群で 14 名（18.9%）、1500 mg bid 群で 24 名（32.0%）にみられた。イメグリミン 1500 mg bid 群では、下痢、腹部不快感及び悪心などの胃腸障害がその他の投与群よりも多くみられた。TEAE の重症度は、大部分が軽度又は中等度であった。重度の TEAE は、イメグリミン 1000 mg bid 群で 4 名（5.4%）、1500 mg bid 群で 1 名（1.3%）に発現した。イメグリミン投与群の TEAE の発現件数には、用量に応じた影響は認められなかった。

治験薬との因果関係ありと判断された TEAE は、プラセボ群、イメグリミン 500 mg bid 群及び 1000 mg bid 群で発現割合が同程度［それぞれ 6 名（8.0%）、4 名（5.3%）及び 4 名（5.4%）］であったが、イメグリミン 1500 mg bid 群では 18 名（24.0%）に発現した。器官別大分類で最も多くみられた治験薬との因果関係ありと判断された TEAE は胃腸障害であり、プラセボ群で 1 名（1.3%）、イメグリミン 500 mg bid 群で 1 名（1.3%）、1000 mg bid 群で 2 名（2.7%）、1500 mg bid 群で 12 名（16.0%）に発現した。治験薬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又は中等度であった。

治験薬との因果関係ありと判断された未知の重篤な有害事象は報告されなかった。安全性解析対象集団 299 名のうち、6 名に重篤な TEAE が 1 件以上発現したが、治験薬との因果関係ありと判断された重篤な TEAE はなかった。イメグリミン 1500 mg bid 群の 1 名は、Day 121 に重篤な有害事象の遠隔転移を伴う膵癌を発現した。本事象は治験薬との因果関係なしと判断された。本被験者は Day 128 に治験を中止し、2 ヵ月後、治験完了後の Day 184 に死亡が報告された。

注目すべき有害事象である高血糖関連の有害事象の発現件数に、イメグリミンの用量に応じた影響は認められなかった。高血糖関連の有害事象を発現した被験者数は、プラセボ群で 8 名（10.7%）、イメグリミン 500 mg bid 群で 2 名（2.7%）、1000 mg bid 群で 2 名（2.7%）であり、いずれも治験の中止に至った。1500 mg bid 群では、治療期間中に高血糖関連の有害事象は認められなかった。事後観察来院時にイメグリミン 500 mg bid 群及び 1500 mg bid

群の各 1 名で高血糖関連の有害事象が認められた。

注目すべき有害事象である低血糖関連の有害事象の発現件数に、イメグリミンの用量に応じた影響は認められなかった。低血糖関連の有害事象を発現した被験者数は、プラセボ群で 1 名（1.3%）、イメグリミン 500 mg bid 群で 5 名（6.7%）、1000 mg bid 群で 2 名（2.7%）、1500 mg bid 群で 4 名（5.3%）であった。

イメグリミン 1500 mg bid 群の 1 名に、一過性の血中乳酸値上昇（5 mmol/L 超）が 1 評価時点（Week 16）で認められたが、臨床的に意義のある変化ではないと判断されたため、有害事象としては報告されなかった。

安全性集団を対象とした投与終了時（Week 24）の体重のベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群で−0.59 kg、イメグリミン 500 mg bid 群で 0.20 kg、1000 mg bid 群で −0.18 kg、1500 mg bid 群で 0.07 kg であった。体重の変化量をプラセボ群と比較したとき、イメグリミン 500 mg bid 群（最小二乗平均のプラセボ群との差 : 0.78 kg）及び 1500 mg bid 群（最小二乗平均のプラセボ群との差 : 0.66 kg）ではプラセボ群との差が統計学的に有意であった（それぞれ $p = 0.0175$ 及び $p = 0.0473$）。

安全性集団を対象とした投与終了時（Week 24）の腹囲のベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群で 0.2 cm、イメグリミン 500 mg bid 群で−0.5 cm、1000 mg bid 群で −0.5 cm、1500 mg bid 群で 0.0 cm であった。腹囲の変化量には、イメグリミン群とプラセボ群間で統計学的有意差は認められなかった。

安全性集団を対象とした投与終了時（Week 24）の BMI のベースラインから変化量の平均値は、プラセボ群で−0.232 kg/m^2、イメグリミン 500 mg bid 群で 0.077 kg/m^2、1000 mg bid 群で−0.078 kg/m^2、1500 mg bid 群で 0.014 kg/m^2 であった。BMI の変化量をプラセボ群と比較したとき、イメグリミン 500 mg bid 群（最小二乗平均のプラセボ群との差 : 0.288 kg/m^2）及び 1500 mg bid 群（最小二乗平均のプラセボ群との差 : 0.264 kg/m^2）ではプラセボ群との差が統計学的に有意であった（それぞれ $p = 0.0176$ 及び $p = 0.0316$）。

治験依頼者の要求に応じて、事後解析として、臨床的に意義のある予期しない体重減少（Week 24 で 11.9 kg、Week 25 で 12.0 kg の減少）がみられたプラセボ群の 1 名を外れ値として除外し、Week 24 の BMI（kg/m^2）及び体重（kg）のベースラインからの変化量について ANCOVA 解析を実施した。Week 24 の体重のベースラインからの変化量について、イメグリミン 500 mg bid 群ではプラセボ群との最小二乗平均の差が 0.61 kg であり、統計学的に有意であった（$p = 0.0472$）が、1000 mg bid 群及び 1500 mg bid 群では統計学的有意差は認められなかった（それぞれ $p = 0.4466$ 及び $p = 0.1167$）。Week 24 の BMI のベースラインからの変化量について、イメグリミン 500 mg bid 群ではプラセボ群との最小二乗平均の差が 0.223 kg/m^2 であり、統計学的に有意であった（$p = 0.0457$）が、1000 mg bid 群及び 1500 mg bid 群では統計学的有意差は認められなかった（それぞれ $p = 0.5124$ 及び $p = 0.0924$）。

イメグリミン 3 用量群の ALT、AST 及び GGT は、プラセボ群と比較して有意に減少した。すなわち、投与終了時（Week 24）のベースラインからの変化量を比較したとき、最

小二乗平均のプラセボ群との差は、ALT ではイメグリミンの 3 用量群すべてで統計学的に有意であった（イメグリミン 500 mg bid 群、1000 mg bid 群及び 1500 mg bid 群でそれぞれ p = 0.0307、p = 0.0122 及び p = 0.0110）。また、AST でもイメグリミンの 3 用量群すべてで統計学的に有意であった（イメグリミン 500 mg bid 群、1000 mg bid 群及び 1500 mg bid 群でそれぞれ p = 0.0103、p = 0.0134 及び p = 0.0244）。GGT ではイメグリミン 1000 mg bid 群で統計学的に有意であった（p = 0.0106）が、500 mg bid 群及び 1500 mg bid 群では統計学的有意差が認められなかった（それぞれ p = 0.2210 及び p = 0.0814）。

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数）、臨床検査値、診察所見並びに QTcB 間隔及び QTcF 間隔を含む心電図検査結果には、意義のある変動は認められなかった。

3. 結論

日本人 2 型糖尿病患者にイメグリミンを 3 用量（500 mg、1000 mg 及び 1500 mg 1 日 2 回投与）で 24 週間投与したところ、すべての用量でプラセボと比較して統計学的に有意な HbA1c 低下が認められた。イメグリミン 1000 mg の 1 日 2 回投与と 1500 mg の 1 日 2 回投与の有効性は同程度であった。イメグリミン 500 mg の 1 日 2 回投与と 1000 mg の 1 日 2 回投与の安全性及び忍容性は、プラセボと同様であった。イメグリミン 1500 mg の 1 日 2 回投与では、治験薬との因果関係ありと判断された TEAE の発現割合はプラセボや他の用量に比べて高く、器官別大分類の胃腸障害に該当する事象が主に認められた。本治験で新たな安全性の問題は認められなかった。TEAE の重症度は、大部分が軽度又は中等度であり、治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象は報告されなかった。以上より、日本人 2 型糖尿病患者に対してイメグリミンを 24 週間投与したときの安全性及び有効性が示された。

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 2.7.6.18- 1 に、副作用（TEAE）の発現割合を表 2.7.6.18- 2 に示す。

表 2.7.6.18- 1　有害事象（TEAE）の発現割合

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	Placebo N = 75			Imeglimin 500 mg N = 75			Imeglimin 1000 mg N = 74			Imeglimin 1500 mg N = 75		
	Subjects		Events	Subjects		Events	Subjects		Events	Subjects		Events
	n	(%)	n	n	(%)	n	n	(%)	n	n	(%)	n
Treatment Emergent Adverse Event	51	(68.0%)	101	51	(68.0%)	101	46	(62.2%)	83	55	(73.3%)	129
INFECTIONS AND INFESTATIONS（感染症および寄生虫症）	16	(21.3%)	23	27	(36.0%)	35	23	(31.1%)	29	26	(34.7%)	36
NASOPHARYNGITIS（鼻咽頭炎）	11	(14.7%)	15	20	(26.7%)	25	15	(20.3%)	19	18	(24.0%)	26
BRONCHITIS（気管支炎）	1	(1.3%)	1	3	(4.0%)	3	0		0	1	(1.3%)	1
GASTROENTERITIS（胃腸炎）	1	(1.3%)	1	2	(2.7%)	2	2	(2.7%)	2	0		0
CONJUNCTIVITIS（結膜炎）	0		0	0		0	3	(4.1%)	3	0		0
CYSTITIS（膀胱炎）	1	(1.3%)	1	2	(2.7%)	2	0		0	0		0
INFLUENZA（インフルエンザ）	0		0	0		0	2	(2.7%)	2	1	(1.3%)	1
PERIODONTITIS（歯周炎）	0		0	1	(1.3%)	1	1	(1.4%)	1	1	(1.3%)	1
HERPES ZOSTER（帯状疱疹）	1	(1.3%)	1	0		0	0		0	1	(1.3%)	1
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION（上気道感染）	1	(1.3%)	1	0		0	0		0	1	(1.3%)	1
BRONCHITIS BACTERIAL（細菌性気管支炎）	0		0	0		0	1	(1.4%)	1	0		0
CONJUNCTIVITIS BACTERIAL（細菌性結膜炎）	0		0	0		0	0		0	1	(1.3%)	1
GASTROENTERITIS VIRAL（ウイルス性胃腸炎）	0		0	0		0	0		0	1	(1.3%)	1
GINGIVITIS（歯肉炎）	1	(1.3%)	1	0		0	0		0	0		0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	Placebo N = 75			Imeglimin 500 mg N = 75			Imeglimin 1000 mg N = 74			Imeglimin 1500 mg N = 75		
	Subjects		Events	Subjects		Events	Subjects		Events	Subjects		Events
	n	(%)	n	n	(%)	n	n	(%)	n	n	(%)	n
INFECTIONS AND INFESTATIONS（感染症および寄生虫症）												
HORDEOLUM（麦粒腫）	0		0	0		0	1	(1.4%)	1	0		0
ORAL HERPES（口腔ヘルペス）	1	(1.3%)	1	0		0	0		0	0		0
OTITIS EXTERNA（外耳炎）	0		0	0		0	0		0	1	(1.3%)	1
PAROTITIS（耳下腺炎）	0		0	0		0	0		0	1	(1.3%)	1
PERICORONITIS（歯冠周囲炎）	0		0	0		0	0		0	1	(1.3%)	1
PHARYNGITIS（咽頭炎）	0		0	1	(1.3%)	1	0		0	0		0
PHARYNGITIS STREPTOCOCCAL（レンサ球菌性咽頭炎）	1	(1.3%)	1	0		0	0		0	0		0
PULPITIS DENTAL（歯髄炎）	0		0	1	(1.3%)	1	0		0	0		0
GASTROINTESTINAL DISORDERS（胃腸障害）	11	(14.7%)	16	11	(14.7%)	14	14	(18.9%)	17	24	(32.0%)	34
DIARRHOEA（下痢）	0		0	3	(4.0%)	3	4	(5.4%)	5	6	(8.0%)	6
VOMITING（嘔吐）	4	(5.3%)	4	0		0	0		0	4	(5.3%)	8
ABDOMINAL DISCOMFORT（腹部不快感）	0		0	1	(1.3%)	1	2	(2.7%)	2	7	(9.3%)	8
NAUSEA（悪心）	1	(1.3%)	2	1	(1.3%)	1	1	(1.4%)	1	5	(6.7%)	5
DENTAL CARIES（齲歯）	2	(2.7%)	2	0		0	1	(1.4%)	1	1	(1.3%)	1
GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE（胃食道逆流性疾患）	1	(1.3%)	1	1	(1.3%)	1	1	(1.4%)	1	1	(1.3%)	1
CONSTIPATION（便秘）	1	(1.3%)	1	1	(1.3%)	1	0		0	1	(1.3%)	1
DYSPEPSIA（消化不良）	0		0	1	(1.3%)	1	1	(1.4%)	1	1	(1.3%)	1

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	Placebo N = 75			Imeglimin 500 mg N = 75			Imeglimin 1000 mg N = 74			Imeglimin 1500 mg N = 75		
	Subjects		Events	Subjects		Events	Subjects		Events	Subjects		Events
	n	(%)	n	n	(%)	n	n	(%)	n	n	(%)	n
GASTROINTESTINAL DISORDERS（胃腸障害）												
ABDOMINAL PAIN UPPER（上腹部痛）	0		0	2	(2.7%)	2	0		0	0		0
CHRONIC GASTRITIS（慢性胃炎）	0		0	0		0	2	(2.7%)	2	0		0
PERIODONTAL DISEASE（歯周病）	1	(1.3%)	1	1	(1.3%)	1	0		0	0		0
STOMATITIS（口内炎）	0		0	0		0	1	(1.4%)	1	1	(1.3%)	1
ABDOMINAL DISTENSION（腹部膨満）	0		0	0		0	0		0	1	(1.3%)	1
ABDOMINAL PAIN（腹痛）	0		0	0		0	1	(1.4%)	1	0		0
ABDOMINAL PAIN LOWER（下腹部痛）	1	(1.3%)	1	0		0	0		0	0		0
ABNORMAL FAECES（異常便）	0		0	0		0	1	(1.4%)	1	0		0
DUODENAL POLYP（十二指腸ポリープ）	0		0	1	(1.3%)	1	0		0	0		0
DUODENITIS（十二指腸炎）	0		0	1	(1.3%)	1	0		0	0		0
ENTERITIS（小腸炎）	0		0	0		0	0		0	1	(1.3%)	1
ENTEROCOLITIS（腸炎）	1	(1.3%)	1	0		0	0		0	0		0
GASTRIC POLYPS（胃ポリープ）	1	(1.3%)	1	0		0	0		0	0		0
GASTRITIS（胃炎）	0		0	1	(1.3%)	1	0		0	0		0
LOOSE TOOTH（弛緩歯）	0		0	0		0	1	(1.4%)	1	0		0
MELAENA（メレナ）	1	(1.3%)	1	0		0	0		0	0		0
TOOTH LOSS（歯の脱落）	1	(1.3%)	1	0		0	0		0	0		0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	Placebo N = 75			Imeglimin 500 mg N = 75			Imeglimin 1000 mg N = 74			Imeglimin 1500 mg N = 75		
	Subjects		Events	Subjects		Events	Subjects		Events	Subjects		Events
	n	(%)	n	n	(%)	n	n	(%)	n	n	(%)	n
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS（代謝および栄養障害）	11	(14.7%)	15	8	(10.7%)	8	3	(4.1%)	3	5	(6.7%)	8
HYPOGLYCAEMIA（低血糖）	1	(1.3%)	5	5	(6.7%)	5	2	(2.7%)	2	4	(5.3%)	7
HYPERGLYCAEMIA（高血糖）	9	(12.0%)	9	3	(4.0%)	3	1	(1.4%)	1	1	(1.3%)	1
HYPERURICAEMIA（高尿酸血症）	1	(1.3%)	1	0		0	0		0	0		0
INVESTIGATIONS（臨床検査）	7	(9.3%)	10	5	(6.7%)	7	3	(4.1%)	3	6	(8.0%)	7
CULTURE URINE POSITIVE（尿培養陽性）	1	(1.3%)	1	1	(1.3%)	2	0		0	4	(5.3%)	4
BLOOD BILIRUBIN INCREASED（血中ビリルビン増加）	2	(2.7%)	2	0		0	0		0	0		0
BLOOD CREATINE PHOSPHOKINASE INCREASED（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）	2	(2.7%)	2	0		0	0		0	0		0
GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE INCREASED（γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加）	1	(1.3%)	1	0		0	0		0	1	(1.3%)	1
ACTIVATED PARTIAL THROMBOPLASTIN TIME PROLONGED（活性化部分トロンボプラスチン時間延長）	0		0	1	(1.3%)	1	0		0	0		0
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）	1	(1.3%)	1	0		0	0		0	0		0
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）	1	(1.3%)	1	0		0	0		0	0		0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	Placebo N = 75			Imeglimin 500 mg N = 75			Imeglimin 1000 mg N = 74			Imeglimin 1500 mg N = 75		
	Subjects		Events	Subjects		Events	Subjects		Events	Subjects		Events
	n	(%)	n	n	(%)	n	n	(%)	n	n	(%)	n
INVESTIGATIONS（臨床検査）												
BLOOD GLUCAGON INCREASED（血中グルカゴン増加）	0		0	0		0	0		0	1	(1.3%)	1
BLOOD PRESSURE INCREASED（血圧上昇）	1	(1.3%)	1	0		0	0		0	0		0
C-REACTIVE PROTEIN INCREASED（C-反応性蛋白増加）	0		0	0		0	1	(1.4%)	1	0		0
ELECTROCARDIOGRAM T WAVE INVERSION（心電図T波逆転）	0		0	0		0	0		0	1	(1.3%)	1
EOSINOPHIL COUNT INCREASED（好酸球数増加）	0		0	1	(1.3%)	1	0		0	0		0
INTERNATIONAL NORMALISED RATIO INCREASED（国際標準比増加）	0		0	1	(1.3%)	1	0		0	0		0
LIPASE INCREASED（リパーゼ増加）	0		0	1	(1.3%)	1	0		0	0		0
LIVER FUNCTION TEST INCREASED（肝機能検査値上昇）	0		0	0		0	1	(1.4%)	1	0		0
NEUTROPHIL COUNT DECREASED（好中球数減少）	0		0	0		0	1	(1.4%)	1	0		0
OCCULT BLOOD（便潜血）	0		0	1	(1.3%)	1	0		0	0		0
URINE ALBUMIN/CREATININE RATIO INCREASED（血中アルブミン/クレアチニン比増加）	1	(1.3%)	1	0		0	0		0	0		0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	Placebo N = 75			Imeglimin 500 mg N = 75			Imeglimin 1000 mg N = 74			Imeglimin 1500 mg N = 75		
	Subjects		Events	Subjects		Events	Subjects		Events	Subjects		Events
	n	(%)	n	n	(%)	n	n	(%)	n	n	(%)	n
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS（筋骨格系および結合組織障害）	7	(9.3%)	8	9	(12.0%)	10	3	(4.1%)	3	5	(6.7%)	6
BACK PAIN（背部痛）	0		0	4	(5.3%)	4	1	(1.4%)	1	1	(1.3%)	1
ARTHRALGIA（関節痛）	2	(2.7%)	2	1	(1.3%)	1	1	(1.4%)	1	1	(1.3%)	1
MUSCLE SPASMS（筋痙縮）	2	(2.7%)	2	0		0	0		0	0		0
MUSCULOSKELETAL STIFFNESS（筋骨格硬直）	1	(1.3%)	1	1	(1.3%)	1	0		0	0		0
PLANTAR FASCIITIS（足底筋膜炎）	2	(2.7%)	2	0		0	0		0	0		0
ARTHRITIS（関節炎）	0		0	1	(1.3%)	1	0		0	0		0
FASCIITIS（筋膜炎）	1	(1.3%)	1	0		0	0		0	0		0
INTERVERTEBRAL DISC PROTRUSION（椎間板突出）	0		0	1	(1.3%)	1	0		0	0		0
MASTICATION DISORDER（咀嚼障害）	0		0	0		0	0		0	1	(1.3%)	1
MUSCULAR WEAKNESS（筋力低下）	0		0	0		0	1	(1.4%)	1	0		0
MUSCULOSKELETAL CHEST PAIN（筋骨格系胸痛）	0		0	1	(1.3%)	1	0		0	0		0
MUSCULOSKELETAL PAIN（筋骨格痛）	0		0	0		0	0		0	1	(1.3%)	1
NECK PAIN（頚部痛）	0		0	0		0	0		0	1	(1.3%)	1
PAIN IN EXTREMITY（四肢痛）	0		0	1	(1.3%)	1	0		0	0		0
TEMPOROMANDIBULAR JOINT SYNDROME（顎関節症候群）	0		0	0		0	0		0	1	(1.3%)	1

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	Placebo N = 75			Imeglimin 500 mg N = 75			Imeglimin 1000 mg N = 74			Imeglimin 1500 mg N = 75		
	Subjects		Events	Subjects		Events	Subjects		Events	Subjects		Events
	n	(%)	n	n	(%)	n	n	(%)	n	n	(%)	n
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS（障害、中毒および処置合併症）	4	(5.3%)	4	5	(6.7%)	6	4	(5.4%)	4	6	(8.0%)	8
ARTHROPOD STING（節足動物刺傷）	0		0	2	(2.7%)	2	0		0	2	(2.7%)	2
CONTUSION（挫傷）	0		0	2	(2.7%)	2	0		0	1	(1.3%)	1
HAND FRACTURE（手骨折）	0		0	1	(1.3%)	1	0		0	1	(1.3%)	1
LIGAMENT SPRAIN（靭帯捻挫）	0		0	0		0	1	(1.4%)	1	1	(1.3%)	1
ARTHROPOD BITE（節足動物咬傷）	1	(1.3%)	1	0		0	0		0	0		0
BONE CONTUSION（骨挫傷）	0		0	0		0	0		0	1	(1.3%)	1
CLAVICLE FRACTURE（鎖骨骨折）	0		0	0		0	1	(1.4%)	1	0		0
FALL（転倒）	0		0	0		0	0		0	1	(1.3%)	1
MENISCUS INJURY（半月板損傷）	1	(1.3%)	1	0		0	0		0	0		0
MUSCLE RUPTURE（筋断裂）	1	(1.3%)	1	0		0	0		0	0		0
POST PROCEDURAL HAEMORRHAGE（処置後出血）	0		0	0		0	1	(1.4%)	1	0		0
RADIUS FRACTURE（橈骨骨折）	0		0	0		0	0		0	1	(1.3%)	1
RIB FRACTURE（肋骨骨折）	0		0	1	(1.3%)	1	0		0	0		0
THERMAL BURN（熱傷）	0		0	0		0	1	(1.4%)	1	0		0
WOUND（創傷）	1	(1.3%)	1	0		0	0		0	0		0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	Placebo N = 75			Imeglimin 500 mg N = 75			Imeglimin 1000 mg N = 74			Imeglimin 1500 mg N = 75		
	Subjects		Events	Subjects		Events	Subjects		Events	Subjects		Events
	n	(%)	n	n	(%)	n	n	(%)	n	n	(%)	n
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS（皮膚および皮下組織障害）	8	(10.7%)	10	3	(4.0%)	3	3	(4.1%)	3	5	(6.7%)	5
ECZEMA（湿疹）	1	(1.3%)	1	2	(2.7%)	2	2	(2.7%)	2	3	(4.0%)	3
INGROWING NAIL（嵌入爪）	1	(1.3%)	1	0		0	0		0	1	(1.3%)	1
MILIARIA（汗疹）	1	(1.3%)	1	1	(1.3%)	1	0		0	0		0
ALOPECIA AREATA（円形脱毛症）	1	(1.3%)	1	0		0	0		0	0		0
DERMATITIS CONTACT（接触性皮膚炎）	0		0	0		0	1	(1.4%)	1	0		0
DRUG ERUPTION（薬疹）	1	(1.3%)	1	0		0	0		0	0		0
DYSHIDROTIC ECZEMA（異汗性湿疹）	1	(1.3%)	1	0		0	0		0	0		0
ECZEMA ASTEATOTIC（皮脂欠乏性湿疹）	1	(1.3%)	1	0		0	0		0	0		0
PUSTULAR PSORIASIS（膿疱性乾癬）	1	(1.3%)	1	0		0	0		0	0		0
RASH（発疹）	1	(1.3%)	1	0		0	0		0	0		0
TOXIC SKIN ERUPTION（中毒性皮疹）	1	(1.3%)	1	0		0	0		0	0		0
XANTHOMA（黄色腫）	0		0	0		0	0		0	1	(1.3%)	1
NERVOUS SYSTEM DISORDERS（神経系障害）	6	(8.0%)	6	6	(8.0%)	7	5	(6.8%)	6	1	(1.3%)	1
HEADACHE（頭痛）	2	(2.7%)	2	2	(2.7%)	2	1	(1.4%)	1	0		0
DIZZINESS（浮動性めまい）	1	(1.3%)	1	1	(1.3%)	1	1	(1.4%)	1	0		0
PRESYNCOPE（失神寸前の状態）	0		0	0		0	2	(2.7%)	2	0		0
CARPAL TUNNEL SYNDROME（手根管症候群）	0		0	0		0	1	(1.4%)	1	0		0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	Placebo N = 75			Imeglimin 500 mg N = 75			Imeglimin 1000 mg N = 74			Imeglimin 1500 mg N = 75		
	Subjects		Events	Subjects		Events	Subjects		Events	Subjects		Events
	n	(%)	n	n	(%)	n	n	(%)	n	n	(%)	n
NERVOUS SYSTEM DISORDERS（神経系障害）												
CERVICAL RADICULOPATHY（頚髄神経根障害）	1	(1.3%)	1	0		0	0		0	0		0
DIZZINESS POSTURAL（体位性めまい）	0		0	1	(1.3%)	1	0		0	0		0
DYSGEUSIA（味覚異常）	0		0	0		0	0		0	1	(1.3%)	1
HYPOAESTHESIA（感覚鈍麻）	1	(1.3%)	1	0		0	0		0	0		0
INTERCOSTAL NEURALGIA（肋間神経痛）	1	(1.3%)	1	0		0	0		0	0		0
IVTH NERVE DISORDER（第4脳神経障害）	0		0	1	(1.3%)	1	0		0	0		0
LOSS OF CONSCIOUSNESS（意識消失）	0		0	0		0	1	(1.4%)	1	0		0
ORTHOSTATIC INTOLERANCE（起立不耐性）	0		0	1	(1.3%)	1	0		0	0		0
THORACIC OUTLET SYNDROME（胸郭出口症候群）	0		0	1	(1.3%)	1	0		0	0		0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS（一般・全身障害および投与部位の状態）	2	(2.7%)	2	1	(1.3%)	1	3	(4.1%)	5	5	(6.7%)	6
MALAISE（倦怠感）	1	(1.3%)	1	1	(1.3%)	1	1	(1.4%)	3	1	(1.3%)	2
FATIGUE（疲労）	0		0	0		0	1	(1.4%)	1	2	(2.7%)	2
CHEST DISCOMFORT（胸部不快感）	0		0	0		0	1	(1.4%)	1	0		0
FEELING ABNORMAL（異常感）	0		0	0		0	0		0	1	(1.3%)	1

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	Placebo N = 75			Imeglimin 500 mg N = 75			Imeglimin 1000 mg N = 74			Imeglimin 1500 mg N = 75		
	Subjects		Events	Subjects		Events	Subjects		Events	Subjects		Events
	n	(%)	n	n	(%)	n	n	(%)	n	n	(%)	n
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS（一般・全身障害および投与部位の状態）												
OEDEMA PERIPHERAL（末梢性浮腫）	0		0	0		0	0		0	1	(1.3%)	1
PYREXIA（発熱）	1	(1.3%)	1	0		0	0		0	0		0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	3	(4.0%)	3	3	(4.0%)	3	0		0	2	(2.7%)	2
UPPER RESPIRATORY TRACT INFLAMMATION（上気道の炎症）	2	(2.7%)	2	1	(1.3%)	1	0		0	0		0
OROPHARYNGEAL PAIN（口腔咽頭痛）	0		0	0		0	0		0	2	(2.7%)	2
RHINITIS ALLERGIC（アレルギー性鼻炎）	0		0	2	(2.7%)	2	0		0	0		0
ASTHMA（喘息）	1	(1.3%)	1	0		0	0		0	0		0
EYE DISORDERS（眼障害）	0		0	2	(2.7%)	2	2	(2.7%)	2	3	(4.0%)	3
CHALAZION（霰粒腫）	0		0	1	(1.3%)	1	0		0	1	(1.3%)	1
CATARACT（白内障）	0		0	0		0	0		0	1	(1.3%)	1
DIABETIC RETINOPATHY（糖尿病網膜症）	0		0	0		0	1	(1.4%)	1	0		0
EYE INFLAMMATION（眼の炎症）	0		0	0		0	0		0	1	(1.3%)	1
EYE SWELLING（眼部腫脹）	0		0	1	(1.3%)	1	0		0	0		0
MACULAR FIBROSIS（黄斑線維症）	0		0	0		0	1	(1.4%)	1	0		0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	Placebo N = 75			Imeglimin 500 mg N = 75			Imeglimin 1000 mg N = 74			Imeglimin 1500 mg N = 75		
	Subjects		Events	Subjects		Events	Subjects		Events	Subjects		Events
	n	(%)	n	n	(%)	n	n	(%)	n	n	(%)	n
CARDIAC DISORDERS（心臓障害）	1	(1.3%)	1	0		0	2	(2.7%)	2	3	(4.0%)	3
PALPITATIONS（動悸）	1	(1.3%)	1	0		0	1	(1.4%)	1	1	(1.3%)	1
ATRIAL FIBRILLATION（心房細動）	0		0	0		0	0		0	1	(1.3%)	1
BRADYCARDIA（徐脈）	0		0	0		0	1	(1.4%)	1	0		0
VENTRICULAR EXTRASYSTOLES（心室性期外収縮）	0		0	0		0	0		0	1	(1.3%)	1
VASCULAR DISORDERS（血管障害）	2	(2.7%)	2	2	(2.7%)	2	1	(1.4%)	1	1	(1.3%)	1
HYPERTENSION（高血圧）	2	(2.7%)	2	2	(2.7%)	2	1	(1.4%)	1	1	(1.3%)	1
EAR AND LABYRINTH DISORDERS（耳および迷路障害）	0		0	0		0	1	(1.4%)	1	3	(4.0%)	3
VERTIGO（回転性めまい）	0		0	0		0	0		0	2	(2.7%)	2
EAR CONGESTION（耳閉）	0		0	0		0	0		0	1	(1.3%)	1
VERTIGO POSITIONAL（頭位性回転性めまい）	0		0	0		0	1	(1.4%)	1	0		0
HEPATOBILIARY DISORDERS（肝胆道系障害）	1	(1.3%)	1	0		0	0		0	2	(2.7%)	2
HEPATIC STEATOSIS（脂肪肝）	1	(1.3%)	1	0		0	0		0	1	(1.3%)	1
HEPATOMEGALY（肝腫大）	0		0	0		0	0		0	1	(1.3%)	1

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	Placebo N = 75			Imeglimin 500 mg N = 75			Imeglimin 1000 mg N = 74			Imeglimin 1500 mg N = 75		
	Subjects		Events	Subjects		Events	Subjects		Events	Subjects		Events
	n	(%)	n	n	(%)	n	n	(%)	n	n	(%)	n
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)（良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	0		0	0		0	2	(2.7%)	2	1	(1.3%)	1
PANCREATIC CARCINOMA METASTATIC（遠隔転移を伴う膵癌）	0		0	0		0	0		0	1	(1.3%)	1
PROSTATE CANCER（前立腺癌）	0		0	0		0	1	(1.4%)	1	0		0
SOLID PSEUDOPAPILLARY TUMOUR OF THE PANCREAS（膵の充実性偽乳頭状腫瘍）	0		0	0		0	1	(1.4%)	1	0		0
ENDOCRINE DISORDERS（内分泌障害）	0		0	0		0	0		0	1	(1.3%)	2
THYROID CYST（甲状腺嚢腫）	0		0	0		0	0		0	1	(1.3%)	1
THYROID MASS（甲状腺腫瘤）	0		0	0		0	0		0	1	(1.3%)	1
PSYCHIATRIC DISORDERS（精神障害）	0		0	1	(1.3%)	1	0		0	1	(1.3%)	1
INSOMNIA（不眠症）	0		0	1	(1.3%)	1	0		0	1	(1.3%)	1
RENAL AND URINARY DISORDERS（腎および尿路障害）	0		0	1	(1.3%)	1	1	(1.4%)	1	0		0
DIABETIC NEPHROPATHY（糖尿病性腎症）	0		0	1	(1.3%)	1	0		0	0		0
URETEROLITHIASIS（尿管結石症）	0		0	0		0	1	(1.4%)	1	0		0
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS（血液およびリンパ系障害）	0		0	0		0	1	(1.4%)	1	0		0
ANAEMIA（貧血）	0		0	0		0	1	(1.4%)	1	0		0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	Placebo N = 75			Imeglimin 500 mg N = 75			Imeglimin 1000 mg N = 74			Imeglimin 1500 mg N = 75		
	Subjects		Events	Subjects		Events	Subjects		Events	Subjects		Events
	n	(%)	n	n	(%)	n	n	(%)	n	n	(%)	n
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS（生殖系および乳房障害）	0		0	1	(1.3%)	1	0		0	0		0
METRORRHAGIA（不正子宮出血）	0		0	1	(1.3%)	1	0		0	0		0

Note: Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) are defined as those events that occur after the first dose intake of the study double-blind medication (on Visit 5) or if they were present prior to the first intake of study double-blind medication and increased in severity or relationship to study medication after the first intake of study double-blind medication.
Coding of adverse event preferred terms was prepared using MedDRA version 19.0.
Data source: 5.3.5.1.01 Table 14.3.1.6

表 2.7.6.18- 2　副作用（TEAE）の発現割合

	Placebo N = 75		Imeglimin 500 mg N = 75		Imeglimin 1000 mg N = 74		Imeglimin 1500 mg N = 75	
System Organ Class Preferred Term	Subjects n (%)	Events n	Subjects n (%)	Events n	Subjects n (%)	Events n	Subjects n (%)	Events n
Any drug-related TEAE	6 (8.0)	11	4 (5.3)	5	4 (5.4)	5	18 (24.0)	27
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	1 (1.3)	1	1 (1.3)	1	2 (2.7)	2	12 (16.0)	15
Nausea（悪心）	1 (1.3)	1	0	0	1 (1.4)	1	4 (5.3)	4
Abdominal discomfort（腹部不快感）	0	0	0	0	0	0	4 (5.3)	5
Diarrhea（下痢）	0	0	0	0	1 (1.4)	1	3 (4.0)	3
Vomiting（嘔吐）	0	0	0	0	0	0	2 (2.7)	2
Dyspepsia（消化不良）	0	0	1 (1.3)	1	0	0	0	0
Stomatitis（口内炎）	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	3 (4.0)	7	2 (2.7)	2	1 (1.4)	1	4 (5.3)	7
Hypoglycemia（低血糖）	1 (1.3)	5	1 (1.3)	1	1 (1.4)	1	4 (5.3)	7
Hyperglycemia（高血糖）	1 (1.3)	1	1 (1.3)	1	0	0	0	0
Hyperuricemia（高尿酸血症）	1 (1.3)	1	0	0	0	0	0	0
Investigations（臨床検査）	1 (1.3)	1	1 (1.3)	2	1 (1.4)	1	1 (1.3)	2
Activated partial thromboplastin time prolonged（活性化部分トロンボプラスチン時間延長）	0	0	1 (1.3)	1	0	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）	1 (1.3)	1	0	0	0	0	0	0
Blood glucagon increased（血中グルカゴン増加）	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1
Culture urine positive（尿培養陽性）	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1
International normalized ratio increased（国際標準比増加）	0	0	1 (1.3)	1	0	0	0	0
Liver function test increased（肝機能検査値上昇）	0	0	0	0	1 (1.4)	1	0	0

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 75		Imeglimin 500 mg N = 75		Imeglimin 1000 mg N = 74		Imeglimin 1500 mg N = 75	
	Subjects n (%)	Events n	Subjects n (%)	Events n	Subjects n (%)	Events n	Subjects n (%)	Events n
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	0	0	0	0	0	0	2 (2.7)	2
Feeling abnormal（異常感）	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1
Malaise（倦怠感）	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1
Blood and lymphatic system disorders（血液およびリンパ系障害）	0	0	0	0	1 (1.4)	1	0	0
Anemia（貧血）	0	0	0	0	1 (1.4)	1	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1
Temporomandibular joint syndrome（顎関節症候群）	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1
Nervous system disorders（神経系障害）	1 (1.3)	1	0	0	0	0	0	0
Intercostal neuralgia（肋間神経痛）	1 (1.3)	1	0	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	1 (1.3)	1	0	0	0	0	0	0
Eczema（湿疹）	1 (1.3)	1	0	0	0	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events were defined as those events that occurred after the first dose intake of the double-blind study drug (on Visit 5) or if they were present prior to the first intake of double-blind study drug and increased in severity or relationship to study drug after the first intake of double-blind study drug. Coding of adverse event Preferred Terms was prepared using MedDRA version 19.0.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Data source: 5.3.5.1.01 Table 35

4.2　死亡及び重篤な有害事象の叙述

本試験で発現した死亡及び重篤な有害事象の叙述を 2.7.6 別添に示した。

2.7.6.19　国内単独療法 P3 試験（PXL008-018）

評価資料：5.3.5.1.02

治験の標題

Imeglimin（PXL008）の日本人 2 型糖尿病患者を対象にした単独療法第 3 相試験

実施医療機関

日本の 30 施設

本治験に基づく公表論文

なし

報告書作成日

2019 年 7 月 24 日

治験期間

2017 年 12 月 26 日（最初の被験者の登録日）～2019 年 2 月 1 日（最終被験者の完了日）

開発のフェーズ

第 3 相

1.　試験計画

主要目的

日本人 2 型糖尿病患者を対象として、Imeglimin（以下、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。

副次目的

- 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 以外の血糖及び非血糖パラメータを改善するかをプラセボと比較して評価する。
- イメグリミンの安全性及び忍容性をプラセボと比較して評価する。
- イメグリミンの母集団薬物動態を解析する。

1.1　治験方法

本治験は、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の有効性、安全性及び忍容性を評価する、第 3 相、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、並行群間試験であった。本治験には、スクリーニング前 12 週間以上、食事療法及び運動療法（生活習慣の改善）のみを行っていた患者、又はスクリーニング前 12 週間以上、1 種類の経口血糖降下薬を一定用量で投与されていた患者を組み入れた。

スクリーニング期（未治療の患者では 2 週間、1 種類の経口血糖降下薬による前治療を受けていた患者では 1 週間のスクリーニング及び 8 週間のウォッシュアウト）及び 4 週間の

単盲検プラセボ導入期の後、被験者はイメグリミン 1000 mg の 1 日 2 回 24 週間経口投与又はプラセボの 1 日 2 回 24 週間経口投与に 1：1 の比でランダム化された。ランダム化前来院時（V5）の HbA1c 値（8.0%未満、8.0%以上）及び前治療状況（未治療、SGLT2 阻害薬による前治療あり、その他の経口血糖降下薬による前治療あり）で層別しランダム化した。

1.2　被験者数（計画時及び解析時）

被験者 212 名をランダム化する計画とした。実際には 294 名が文書同意して組み入れられ、213 名がランダム化された（イメグリミン群 106 名、プラセボ群 107 名）。

1.3　対象患者及び主な選択・除外基準

スクリーニングの 12 週間以上前に 2 型糖尿病と診断された 20 歳以上の日本人患者（性別は問わない）で、スクリーニング前 12 週間以上未治療（食事及び運動療法を受け、経口血糖降下薬の投与を伴わない場合は未治療とみなす）であり、スクリーニング来院時（V1）及びランダム化前来院時（V5）の HbA1c 値が 7.0%以上 10.0%未満である者、又はスクリーニング前 12 週間に 1 種類の経口血糖降下薬を一定用量で投与されており、HbA1c 値がスクリーニング来院時（V1）に 7.0%以上 9.0%以下、ランダム化前来院時（V5）に 7.0%以上 10.0%未満である者を適格とした。

また、eGFR［日本人用 Modified Diet in Renal Disease（MDRD）式による］がスクリーニング来院時（V1）に 50 mL/min/1.73m^2 以上、ランダム化前来院時（V5）に 45 mL/min/1.73m^2 以上である患者を適格とした。

以下に示す疾患基準に該当する患者は除外した：1 型糖尿病患者、膵障害に伴う糖尿病患者、二次性糖尿病患者、スクリーニング前 30 日以内に連続 7 日間を超えてインスリン療法又は注射剤による血糖降下療法を受けた患者、糖尿病性ケトアシドーシス又は非ケトン性高浸透圧性昏睡の既往を有する患者、本治験の参加に不適当なコントロール不良の糖尿病の症状（スクリーニング前の 12 週間で 10%を超える体重減少を伴う著しい多尿症及び多飲症、又はコントロール不良の糖尿病を示唆するその他の徴候及び症状等）を有する患者。

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 500 mg 及び賦形剤を含有するフィルムコーティング錠

ロット番号：170876（キットのロット番号：[redacted]）

投与方法：被験者は、イメグリミン 1000 mg を 1 日 2 回（2000 mg/日）、12 ± 2 時間ごとにコップ 1 杯の水で服用するよう指示された。投与時刻を一致させるため、朝夕のいずれも食事と同時又は食事直後の服用を推奨した。

対照薬

治験薬：賦形剤のみを含有するプラセボフィルムコーティング錠

ロット番号：79001（キットのロット番号：[redacted]）

投与方法：被験者は、プラセボを 1 日 2 回、12 ± 2 時間ごとにコップ 1 杯の水で服用するよう指示された。投与時刻を一致させるため、朝夕のいずれも食事と同時又は食事直後の服用を推奨した。

投与期間

スクリーニング期（未治療の患者では 2 週間、1 種類の経口血糖降下薬による前治療を受けていた患者では 1 週間のスクリーニング及び 8 週間のウォッシュアウト）及び 4 週間の単盲検プラセボ導入期の後、被験者はイメグリミン 1000 mg の 1 日 2 回 24 週間投与又はプラセボの 1 日 2 回 24 週間投与に 1：1 の比でランダム化された。二重盲検治療期の後、1 週間の追跡期間を設けた。

治験期間（文書同意～追跡期間終了）は、未治療の被験者と 1 種類の血糖降下薬による前治療を受けていた被験者で異なり、31～38 週間であった。

1.5　評価項目

有効性評価項目

日本人 2 型糖尿病患者を対象に、イメグリミン（1000 mg を 1 日 2 回投与）を 24 週間投与したときの、HbA1c のベースライン［ランダム化来院時（V6）］からの変化量を主要評価項目とした。Week 24（V12）の HbA1c のベースラインからの変化量の平均値をプラセボと比較して評価した。治験薬の投与を中止した場合、HbA1c の測定値は投与中止 7 日後までのデータを用いた。

重要な副次評価項目は以下のとおりであった。

- HbA1c の測定値に基づく、Week 24 時点での HbA1c 改善（あり／なし）
  HbA1c 値が 7.0%未満を達成した場合、改善ありとする。ただし、治験薬の投与を中止した場合は、改善なしとする。
- HbA1c の変化率に基づく、Week 24 時点での HbA1c 改善（あり／なし）
  HbA1c のベースラインからの減少率が 7%以上を達成した場合、改善ありとする。ただし、治験薬の投与を中止した場合は、改善なしとする。

その他の副次評価項目は以下のとおりであった。

- Week 24 の空腹時血糖値（FPG）（mmol/L）のベースラインからの変化量（治験薬の投与を中止した場合は、中止 7 日後までのデータを用いる）
- Week 24 の空腹時インスリン（μIU/mL）、プロインスリン（pmol/L）及び C ペプチド（pmol/L）のベースラインからの変化量（治験薬の投与を中止した場合は、中止 7 日後までのデータを用いる）
- Week 24 の quantitative insulin sensitivity check index（QUICKI）、HOMA-IR 及び HOMA-

β のベースラインからの変化量（治験薬の投与を中止した場合は、中止 7 日後までのデータを用いる）
- Week 24 のプロインスリン／インスリン比及びプロインスリン／C ペプチド比のベースラインからの変化量（治験薬の投与を中止した場合は、中止 7 日後までのデータを用いる）
- Week 24 の総コレステロール（mmol/L）、LDL コレステロール（mmol/L）、HDL コレステロール（mmol/L）及びトリグリセリド（mmol/L）のベースラインからの変化量（治験薬の投与を中止した場合は、中止 7 日後までのデータを用いる）
- Week 24 の hsCRP（mg/L）のベースラインからの変化量（治験薬の投与を中止した場合は、中止 7 日後までのデータを用いる）
- HbA1c 改善（Week 24 の HbA1c 値が 6.0%未満と定義）が認められた被験者の割合（治験薬の投与を中止し、中止 7 日後までに HbA1c 値 6.0%未満を達成しなかった場合は、改善なしとする）
- 二重盲検治療期中に高血糖又は HbA1c 高値のためにレスキュー治療を要し、治験薬の投与を中止した被験者の割合

安全性評価項目

有害事象、診察、体重、腹囲、BMI、バイタルサイン、12 誘導心電図検査、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）、空腹時血中乳酸値、尿中アルブミン／クレアチニン比、及び日本人用 MDRD 式による eGFR

その他の評価項目

イメグリミンの薬物動態パラメータとして、トラフ時の血中濃度を評価した。

事後的に、追加の安全性パラメータ、糖尿病及び心血管疾患に関連する可能性のあるバイオマーカー、ミトコンドリア機能を評価することとした。

1.6　統計解析手法

解析対象集団

有効性の主要評価項目及び副次評価項目はいずれも、FAS 集団を対象として解析した。解析の頑健性を検討するため、PP 集団を対象として主要評価項目及び重要な副次評価項目を解析した。安全性及び忍容性は、安全性集団を対象として解析した。

- ランダム化集団：二重盲検治療期の治療にランダム化されたすべての被験者とした。
- 安全性集団：二重盲検治療期に治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とした。
- FAS 集団：有効性の ITT 解析に用いた。ランダム化され、治験薬を投与された被験者のうち、ベースラインの HbA1c 値が欠測でなく、ベースラインより後の少なくとも 1 時点で HbA1c 値が得られているすべての被験者とした。
- PP 集団：FAS 集団のサブセットであり、ランダム化された被験者のうち治験実施計

画書に従って治療され､以下の基準を満たす被験者とした:選択基準をすべて満たし、いずれの除外基準にも抵触していない。盲検解除前に定義された、治療の有効性に影響する要因に関連する治験実施計画書からの重大な逸脱がない。Week 16 を完了し、二重盲検治療期全体で治験薬の服薬遵守が十分である。主要評価項目の測定が十分である。

- 薬物動態集団 : イメグリミンを投与され、トラフ時の薬物動態パラメータの評価が可能であったすべての被験者とした。

被験者数

イメグリミンのプラセボに対する優越性を検証する。臨床的に期待される HbA1c 変化量の群間差を 0.5%と仮定し、共通の標準偏差を 1.0%と設定した。このとき、優越性を検証するためには、有意水準を片側 2.5%（検定の多重性の調整は不要）、検出力を 90%とし、2 標本 t 検定に基づく場合、1 群あたり 85 名が必要となる。被験者の脱落割合を約 20%と想定し、1 群あたり 106 名をランダム化することとした。

主要評価項目の解析

Week 24（V12）の HbA1c のベースライン［ランダム化来院時（V6)］からの変化量（%）を、無構造（unstructured）の分散共分散構造を仮定した Mixed Model for Repeated Measures（MMRM）により解析した。本モデルには、投与群、評価時点（カテゴリカル変数)、投与群と評価時点の交互作用、ランダム化の層別因子である前治療状況（未治療、SGLT2 阻害薬による前治療あり、その他の経口血糖降下薬による前治療あり）を固定効果、ベースラインの HbA1c 値を連続共変量として含めた。治療効果は、ベースラインからの変化量の最小二乗平均及びイメグリミン群とプラセボ群間の最小二乗平均の差とし､95%信頼区間及び p 値と共に示した。投与群の比較の名義的有意水準は、両側 5%とした。

本解析モデルには FAS 集団の全被験者を組み入れ、利用可能なデータがあるすべての評価時点の値を使用した。Week 24（V12）のデータがない被験者を解析に含めたが、治療効果の推定に及ぼす影響は小さかった。MMRM を用いた主解析には実測値のみを使用し、データの補完は行わなかった。モデルには、IWRS によるランダム化で使用した層別因子を含めた。

HbA1c のベースラインからの変化量の最小二乗平均（%）をその 95%信頼区間と共に投与群及び評価時点別にグラフで示し、経時的な傾向を検討した。HbA1c の最小二乗平均及びベースラインからの変化量の最小二乗平均について、投与群及び評価時点別に経時変化を 95%信頼区間と共に要約した。また、HbA1c（%）及び HbA1c のベースラインからの変化量について､投与群及び評価時点別に標準的な要約統計量を示した。安全性集団を対象に HbA1c（%）の一覧表を作成し、FAS 集団及び PP 集団から除外された測定値並びに治験薬投与中止後の測定値には印を付けた。

主要評価項目について、以下に示す 2 種類の感度分析を実施した。1 つは MMRM モデル

を用いた解析であり、FAS 集団を対象に治験薬の投与中止から Week 24 までのデータを含めた解析、PP 集団を対象に治験薬の投与中止 7 日後までのデータを用いた解析、及び PP 集団を対象に治験薬の投与中止から Week 24 までのデータを含めた解析を実施した。もう 1 つは、FAS 集団を対象に実施した tipping point analysis であった。

副次評価項目の解析

有効性の重要な副次評価項目の解析には、FAS 集団を対象として、投与群及びランダム化の層別因子である前治療状況を固定効果、ベースラインの HbA1c 値を連続共変量として含むロジスティック回帰モデルを使用した。本モデルでは、治療効果（オッズ比）とその 95%信頼区間及び p 値を推定した。主解析及び重要な副次解析によって生じた多重性は、主要評価項目が有意な場合のみ重要な副次評価項目の検定を実施する、固定順序法にて調整した。感度分析については、重要な副次評価項目と同様のロジスティック回帰分析を用いて、FAS 集団を対象に治験薬の投与中止から Week 24 までのデータを含めた解析、PP 集団を対象に治験薬の投与中止 7 日後までのデータを用いた解析、及び PP 集団を対象に治験薬の投与中止から Week 24 までのデータを含めた解析を実施した。Week 24 の HbA1c 測定値がない被験者、又は治験薬投与中止後に測定が打ち切りとなった被験者は、HbA1c 改善なしとした。

連続変数の有効性の副次評価項目について、ベースラインからの変化量を、投与群、評価時点（カテゴリカル変数）、投与群と評価時点の交互作用、ランダム化の層別因子である HbA1c 値（8.0%未満、8.0%以上）及び前治療状況を固定効果、ベースラインの測定値を連続共変量として含む MMRM モデルを用いて解析した。ベースラインからの変化量の最小二乗平均及びイメグリミン群とプラセボ群間の最小二乗平均の差を 95%信頼区間及び p 値と共に示した。ベースラインからの変化量の最小二乗平均をその 95%信頼区間と共に投与群別及び評価時点別にグラフで示し、経時的な傾向を検討した。脂質（総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール及びトリグリセリド）では、ベースラインからの変化率について統計学的解析を実施し、実測値及びベースラインからの変化率の要約を示した。更に、連続変数の有効性の副次評価項目についてはいずれも、FAS 集団を対象として、規定の評価時点での測定値及びベースラインからの変化量の標準的な要約統計量を、投与群別及び評価時点別に示した。安全性集団のすべての被験者を対象に有効性の副次評価項目の一覧表を作成し、FAS 集団から除外された測定値及び治験薬投与中止後の測定値には印を付けた。

高血糖又は HbA1c 高値のためにレスキュー治療を要し、治験薬投与を中止した被験者の割合の算出には、ベースラインから Week 24 までの全データを使用した。Week 24 のデータがない被験者は、レスキュー治療を要し、治験薬投与を中止した被験者として扱った。

カテゴリカル変数の有効性の副次評価項目については、FAS 集団を対象として重要な副次評価項目と同じ手法で解析した。ロジスティック回帰モデルには、投与群、ランダム化の層別因子である HbA1c 及び前治療状況を固定効果として含めた。治療効果（オッズ比）とその 95%信頼区間及び p 値を本モデルで推定した。更に、HbA1c 改善が認められた被験者

の割合を投与群別にグラフで示した。

部分集団解析

主要評価項目及び 2 つの重要な副次評価項目について、以下に示す部分集団での解析を実施した。

- 年齢（65 歳未満、65 歳以上）
- ランダム化の層別因子である、ランダム化前来院時（V5）の HbA1c 値（8.0%未満、8.0%以上）
- ランダム化の層別因子である、ランダム化前来院時（V5）の前治療状況（未治療、SGLT2 阻害薬による前治療あり、その他の経口血糖降下薬による前治療あり）
- ランダム化前来院時（V5）の eGFR に基づく慢性腎臓病のステージ分類（CKD Stage 1：eGFR が 90 mL/min/1.73m^2 以上、Stage 2 ：eGFR が 60 mL/min/1.73m^2 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満、Stage 3A：eGFR が 45 mL/min/1.73m^2 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満）

部分集団解析の結果は、FAS 集団を対象に治験薬の投与中止 7 日後までのデータを用いた解析、及び FAS 集団を対象に治験薬の投与中止から Week 24 までのデータを含めた解析について示した。Week 24 時点での有効性の重要な副次評価項目は、前述したロジスティック回帰モデルを用いて解析した。治療効果（オッズ比）とその 95%信頼区間及び p 値を本モデルで推定した。ランダム化の層別因子別の部分集団解析では、いずれも IWRS によるランダム化で用いた層別因子を用いて要約した。また、ランダム化の層別因子別の部分集団解析では、共線性を回避するため、それぞれの層別因子をモデルから除いた。

探索的解析

HbA1c のベースラインからの変化量を、有効性の主要評価項目の解析で記載した MMRM 法を用いて、評価時点別に別途解析した。ベースラインからの変化量の最小二乗平均及びイメグリミン群とプラセボ群間の最小二乗平均の差を、95%信頼区間と共に示した。

安全性

投与前に発現した有害事象、投与前に発現した有害事象による死亡、TEAE（治験薬との因果関係別）、死亡に至った TEAE、治療終了後に発現した有害事象、治療終了後に発現した有害事象による死亡、重症度別の重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った TEAE（SOC 及び PT 別の要約を含む）、高血糖又は低血糖の有害事象並びに心血管系の有害事象について、各投与群及び被験者全体での発現件数及び発現割合を示した。また、治験薬の曝露期間、臨床検査、バイタルサイン、心電図検査結果及び診察所見について、各投与群及び被験者全体での測定値及びベースラインからの変化量（該当する場合）の要約統計量を評価時点ごとに示した。臨床検査値（血中乳酸値、eGFR 及び尿中アルブミン／クレアチニン比）についてはシフトテーブルも示した。また、安全性の評価項目の一覧表を作成した。事後解

析として、FAS 集団を対象に追加の安全性パラメータ、糖尿病及び心血管疾患に関連する可能性のあるバイオマーカー、ミトコンドリア機能を評価することとした。

薬物動態

薬物動態集団を対象に、トラフ時の血漿中イメグリミン濃度について、評価時点別に要約統計量を示した。薬物動態集団を対象に、血漿中イメグリミン濃度の一覧表を作成した。

2. 結果

2.1 被験者の内訳

ランダム化された被験者 213 名すべてに治験薬が投与され、その内訳はイメグリミン群 106 名、プラセボ群 107 名であった。イメグリミン群の 3 名（2.8%）及びプラセボ群の 5 名（4.7%）が二重盲検治療期中に同意を撤回し、治験を中止した。そのほかに治験を中止した被験者は認められなかった。二重盲検治療期を完了した被験者数は、イメグリミン群で 103 名、プラセボ群で 102 名であり、投与群間で同程度であった。このうち、治験薬投与を中止した被験者は、イメグリミン群で 5 名（4.7%）、プラセボ群で 6 名（5.6%）であり、治験薬投与を完了した被験者は、イメグリミン群で 98 名（92.5%）、プラセボ群で 96 名（89.7%）であった。FAS 集団での二重盲検治療期における治験薬の服薬率の平均値は、イメグリミン群で 98.35%、プラセボ群で 99.01%であり、投与群間で同程度であった。

治験実施計画書からの重大な逸脱を検討した結果、FAS 集団 212 名中 13 名（6.1%）が PP 集団から除外された。除外理由は、ランダム化のエラー（層別化の誤り）が 9 名（4.2%）、治験条件の不遵守（併用禁止薬又は併用禁止療法の使用）が 4 名（1.9%）、選択・除外基準違反が 2 名（0.9%）であった。

2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

ランダム化された被験者 213 名の多くは男性（167 名、78.4%）で、年齢の中央値は 62.0 歳（範囲：34～83 歳）であった。ベースライン時における 2 型糖尿病の罹病期間の平均値（標準偏差）は、7.49（5.866）年［イメグリミン群 7.70（5.587）年、プラセボ群 7.28（6.150）年］であった。ベースライン時の糖尿病の治療状況は、被験者の多く（イメグリミン群の 71.7%、プラセボ群の 72.0%）が未治療であった。2 型糖尿病の前治療ありの被験者について、血糖降下薬の投与期間の平均値（標準偏差）は 2.38（2.654）年［イメグリミン群 2.05（2.264）年、プラセボ群 2.70（2.997）年］であった。最も多く使用されていた血糖降下薬は DPP-4 阻害薬であり、イメグリミン群の 16/106 名（15.1%）、プラセボ群の 14/107 名（13.1%）で使用されていた。

2.3 有効性

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 回投与）の投与 24 週間後の有効性をプラセボと比較して評価した。有効性の解析は、特に断らない限り、FAS

集団 212 名（イメグリミン群 106 名、プラセボ群 106 名）を対象として実施した。

有効性の主要評価項目は、投与終了時（Week 24）の HbA1c のベースラインからの変化量とした。HbA1c は、イメグリミン群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に減少した。

FAS 集団を対象とし、治験薬の投与中止 7 日後までのデータを用いた主解析の結果、Week 24 の HbA1c のベースラインからの変化量について、イメグリミン群とプラセボ群の最小二乗平均の差（標準誤差）は−0.87%（0.09%）であった（$p < 0.0001$）。

感度分析（FAS 集団を対象に治験薬の投与中止から Week 24 までのデータを含めた解析、PP 集団を対象に治験薬の投与中止 7 日後までのデータを用いた解析、及び PP 集団を対象に治験薬の投与中止から Week 24 までのデータを含めた解析）の結果は、有効性の主解析の結果と一致しており、日本人 2 型糖尿病患者でのイメグリミンの血糖降下作用が支持された。FAS 集団を対象に治験薬の投与中止から Week 24 までのデータを含めた解析では、Week 24 の HbA1c のベースラインからの変化量について、イメグリミン群とプラセボ群の最小二乗平均の差（標準誤差）は−0.77%（0.09%）であり、統計学的に有意であった（$p < 0.0001$）。PP 集団を対象に治験薬の投与中止 7 日後までのデータを用いた解析では、HbA1c の変化量について、イメグリミン群とプラセボ群の最小二乗平均の差（標準誤差）は−0.85%（0.08%）であり、統計学的に有意であった（$p < 0.0001$）。PP 集団を対象に治験薬の投与中止から Week 24 までのデータを含めた解析では、HbA1c の変化量について、イメグリミン群とプラセボ群の最小二乗平均の差（標準誤差）は−0.83%（0.08%）であり、統計学的に有意であった（$p < 0.0001$）。

HbA1c の減少量は Week 20 で最大となり、その後は二重盲検治療期終了時まで一定であった。

重要な副次評価項目として、Week 24 の HbA1c 値が 7.0%未満であった被験者の割合を検討したところ、イメグリミン群［35.8%（38 名）］でプラセボ群［7.5%（8 名）］よりも有意に高く、プラセボ群に対する調整済みオッズ比（95%信頼区間）は 14.68（5.39～40.02）であった（$p < 0.0001$）。

また、重要な副次評価項目として、Week 24 の HbA1c がベースラインから相対的に 7.0%以上減少した被験者の割合を検討したところ、イメグリミン群［57.5%（61 名）］でプラセボ群［11.3%（12 名）］よりも有意に高く、プラセボ群に対する調整済みオッズ比（95%信頼区間）は 13.05（6.09～27.96）であった（$p < 0.0001$）。

その他の副次評価項目として、複数のパラメータについて Week 24 のベースラインからの変化量を評価した。Week 24 の FPG のベースラインからの変化量について、イメグリミン群とプラセボ群の最小二乗平均の差（標準誤差）は−1.03（0.17）mmol/L であり、統計学的に有意であった（$p < 0.0001$）。その他のパラメータの Week 24 のベースラインからの変化量について、イメグリミン群とプラセボ群の最小二乗平均の差（標準誤差）は QUICKI で 0.0093（0.0033）、HOMA-β で 6.2397%（1.6592%）、及びプロインスリン／C ペプチド比で −0.0005（0.0002）であり、いずれも統計学的に有意な差が認められた（それぞれ $p = 0.0050$、$p = 0.0002$ 及び $p = 0.0012$）。また、副次評価項目としてレスキュー治療を要した被験者の割

合を投与群別に検討した結果、イメグリミン群ではレスキュー治療を要した被験者は認められなかったが、プラセボ群では 6 名（5.7%）が高血糖又は HbA1c 高値のためにレスキュー治療を要し、治験薬の投与を中止した。Week 24 の総コレステロール及び LDL コレステロール（直接法と間接法の組合せ）のベースラインからの変化率について、イメグリミン群とプラセボ群の最小二乗平均の差（標準偏差）はそれぞれ 3.323%（1.638%）及び 7.199%（2.538%）であり、いずれも統計学的に有意であった（それぞれ $p = 0.0439$ 及び $p = 0.0051$）が、臨床的に意義のある変化ではなかった。空腹時インスリン、プロインスリン、C ペプチド、HOMA-IR、プロインスリン／インスリン比、HDL コレステロール、トリグリセリド及び hsCRP については、Week 24 のベースラインからの変化に投与群間で統計学的な有意差は認められなかった。

主要評価項目及び 2 つの重要な副次評価項目について部分集団解析を実施したところ、高齢者、CKD Stage 2 及び Stage 3A の慢性腎不全患者の部分集団でも、FAS 集団を対象とした解析と同様に、プラセボに対するイメグリミンの有効性が示された。

2.4 安全性

TEAE の発現割合は、イメグリミン群及びプラセボ群間で同程度であった。大部分の有害事象の重症度は軽度であった。

TEAE を発現した被験者数は、イメグリミン群で 47/106 名（44.3%）、プラセボ群で 48/107 名（44.9%）であった。イメグリミン群の 2%以上で発現した TEAE は、上咽頭炎（17.0%）、咽頭炎（2.8%）、筋痙縮（2.8%）及び低血糖（2.8%）であった。プラセボ群の 2%以上で発現した TEAE は、上咽頭炎（8.4%）、高血糖（6.5%）、脂質異常症（2.8%）及び浮動性めまい（2.8%）であった。

治験薬との因果関係ありと判断された TEAE の発現割合は、イメグリミン群で 4.7%、プラセボ群で 6.5%であった。個々の事象を発現した被験者数は、投与群間で同程度であった。最も多くみられた治験薬との因果関係ありと判断された TEAE は、イメグリミン群では低血糖［2 名（1.9%）］であり、プラセボ群では高血糖［2 名（1.9%）］であった。

治験期間中に死亡は認められなかった。重篤な TEAE を発現した被験者数は、イメグリミン群で 4 名（3.8%）、プラセボ群で 1 名（0.9%）であり、2 名以上に発現した重篤な TEAE は認められなかった。イメグリミン群で認められた重篤な TEAE は、大腿骨骨折及び橈骨骨折（同一被験者）、イレウス、膀胱癌、及び脊椎炎性脊髄症であり、プラセボ群で認められた重篤な TEAE は下肢骨折であった。いずれの投与群でも、治験責任医師が治験薬との因果関係ありと判断した重篤な TEAE は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った TEAE は、イメグリミン群の 3 名（2.8%）及びプラセボ群の 6 名（5.6%）に発現した。イメグリミン群で認められた治験薬の投与中止に至った TEAE のうち、下痢及び嘔吐は治験薬との因果関係あり、膀胱癌及び脊椎炎性脊髄症は治験薬との因果関係なしと判断された。脊椎炎性脊髄症及び膀胱癌は、重篤な TEAE としても報告された。プラセボ群の 6 名に発現した治験薬の投与中止に至った TEAE は、いずれも高血糖で

あった。

高血糖の TEAE を発現した被験者は、プラセボ群では 7 名（6.5%）であったが、イメグリミン群では認められなかった。

低血糖の TEAE の発現割合はイメグリミン群とプラセボ群間で同程度であり、治験薬の投与中止に至った低血糖は認められなかった。低血糖の TEAE を発現した被験者は、イメグリミン群では 3 名（2.8%）、プラセボ群では 1 名（0.9%）であった。また、心血管系の TEAE は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン、診察所見及び心電図検査結果には、臨床的に意義のあるベースラインからの変動は認められなかった。

3. 結論

食事療法及び運動療法の実施後又は 1 種類の血糖降下薬による前治療後に血糖コントロールが不十分であった日本人 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 回投与）を単独投与したところ、投与 24 週間後の HbA1c 低下作用についてプラセボに対する優越性が示された。また、安全性及び忍容性も確認された。

本治験の結果から、日本人 2 型糖尿病患者にイメグリミンを 24 週間単独投与したときの有効性及び安全性が確認された。

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 2.7.6.19- 1 に、副作用（TEAE）の発現割合を表 2.7.6.19- 2 に示す。

表 2.7.6.19- 1　有害事象（TEAE）の発現割合

System Organ Class Preferred term	Placebo (N = 107) n (%) m	Imeglimin (N = 106) n (%) m	Overall (N = 213) n (%) m
Patients with any TEAE	48 (44.9%) 85	47 (44.3%) 86	95 (44.6%) 171
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	16 (15.0%) 24	27 (25.5%) 31	43 (20.2%) 55
Nasopharyngitis（上咽頭炎）	9 (8.4%) 12	18 (17.0%) 21	27 (12.7%) 33
Pharyngitis（咽頭炎）	2 (1.9%) 2	3 (2.8%) 3	5 (2.3%) 5
Bronchitis（気管支炎）	0	2 (1.9%) 2	2 (0.9%) 2
Infected dermal cyst（感染性皮膚嚢腫）	1 (0.9%) 1	1 (0.9%) 1	2 (0.9%) 2
Otitis externa（外耳炎）	1 (0.9%) 1	1 (0.9%) 1	2 (0.9%) 2
Periodontitis（歯周炎）	2 (1.9%) 2	0	2 (0.9%) 2
Upper respiratory tract infection（上気道感染）	1 (0.9%) 1	1 (0.9%) 1	2 (0.9%) 2
Asymptomatic bacteriuria（無症候性細菌尿）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Gastroenteritis（胃腸炎）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Gastroenteritis viral（ウイルス性胃腸炎）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Helicobacter infection（ヘリコバクター感染）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Influenza（インフルエンザ）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Oral herpes（口腔ヘルペス）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Tooth abscess（歯膿瘍）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1

System Organ Class Preferred term	Placebo (N = 107) n (%) m	Imeglimin (N = 106) n (%) m	Overall (N = 213) n (%) m
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	9 (8.4%) 9	12 (11.3%) 15	21 (9.9%) 24
Constipation（便秘）	1 (0.9%) 1	2 (1.9%) 2	3 (1.4%) 3
Dental caries（齲歯）	2 (1.9%) 2	1 (0.9%) 1	3 (1.4%) 3
Abdominal pain upper（上腹部痛）	1 (0.9%) 1	1 (0.9%) 1	2 (0.9%) 2
Diarrhoea（下痢）	1 (0.9%) 1	1 (0.9%) 1	2 (0.9%) 2
Duodenal ulcer（十二指腸潰瘍）	2 (1.9%) 2	0	2 (0.9%) 2
Faeces soft（軟便）	2 (1.9%) 2	0	2 (0.9%) 2
Gastritis（胃炎）	0	2 (1.9%) 2	2 (0.9%) 2
Abdominal discomfort（腹部不快感）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Abdominal distension（腹部膨満）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Abdominal pain（腹痛）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Epigastric discomfort（心窩部不快感）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Ileus（イレウス）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Large intestine polyp（大腸ポリープ）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Periodontal disease（歯周病）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Vomiting（嘔吐）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1

System Organ Class Preferred term	Placebo (N = 107) n (%) m	Imeglimin (N = 106) n (%) m	Overall (N = 213) n (%) m
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	10 (9.3%) 10	8 (7.5%) 9	18 (8.5%) 19
Muscle spasms（筋痙縮）	1 (0.9%) 1	3 (2.8%) 3	4 (1.9%) 4
Periarthritis（関節周囲炎）	2 (1.9%) 2	1 (0.9%) 1	3 (1.4%) 3
Arthralgia（関節痛）	2 (1.9%) 2	0	2 (0.9%) 2
Osteoarthritis（変形性関節症）	1 (0.9%) 1	1 (0.9%) 2	2 (0.9%) 3
Intervertebral disc degeneration（椎間板変性症）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Joint swelling（関節腫脹）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Musculoskeletal pain（筋骨格痛）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Myalgia（筋肉痛）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Osteoporosis（骨粗鬆症）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Spinal osteoarthritis（変形性脊椎症）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Spondylolisthesis（脊椎すべり症）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	10 (9.3%) 12	6 (5.7%) 10	16 (7.5%) 22
Hyperglycaemia（高血糖）	7 (6.5%) 7	0	7 (3.3%) 7
Dyslipidaemia（脂質異常症）	3 (2.8%) 3	2 (1.9%) 2	5 (2.3%) 5
Hypoglycaemia（低血糖）	1 (0.9%) 2	3 (2.8%) 7	4 (1.9%) 9
Hyperuricaemia（高尿酸血症）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1

System Organ Class Preferred term	Placebo (N = 107) n (%) m	Imeglimin (N = 106) n (%) m	Overall (N = 213) n (%) m
Eye disorders（眼障害）	4 (3.7%) 4	2 (1.9%) 3	6 (2.8%) 7
Glaucoma（緑内障）	0	2 (1.9%) 2	2 (0.9%) 2
Vitreous floaters（硝子体浮遊物）	2 (1.9%) 2	0	2 (0.9%) 2
Cataract（白内障）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Diabetic retinopathy（糖尿病網膜症）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Dry eye（眼乾燥）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症）	2 (1.9%) 2	4 (3.8%) 5	6 (2.8%) 7
Contusion（挫傷）	1 (0.9%) 1	1 (0.9%) 1	2 (0.9%) 2
Skin abrasion（皮膚擦過傷）	0	2 (1.9%) 2	2 (0.9%) 2
Femur fracture（大腿骨骨折）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Lower limb fracture（下肢骨折）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Radius fracture（橈骨骨折）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Nervous system disorders（神経系障害）	4 (3.7%) 4	2 (1.9%) 4	6 (2.8%) 8
Dizziness（浮動性めまい）	3 (2.8%) 3	0	3 (1.4%) 3
Cervical radiculopathy（頚髄神経根障害）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Dizziness postural（体位性めまい）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Spondylitic myelopathy（脊椎炎性脊髄症）	0	1 (0.9%) 3	1 (0.5%) 3

System Organ Class Preferred term	Placebo (N = 107) n (%) m	Imeglimin (N = 106) n (%) m	Overall (N = 213) n (%) m
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	4 (3.7%) 4	2 (1.9%) 2	6 (2.8%) 6
Dermatitis contact（接触皮膚炎）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Dry skin（皮膚乾燥）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Dyshidrotic eczema（異汗性湿疹）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Eczema（湿疹）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Pruritus（そう痒症）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Urticaria（蕁麻疹）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	3 (2.8%) 3	1 (0.9%) 1	4 (1.9%) 4
Fatigue（疲労）	1 (0.9%) 1	1 (0.9%) 1	2 (0.9%) 2
Pyrexia（発熱）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Thirst（口渇）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Hepatobiliary disorders（肝胆道系障害）	2 (1.9%) 2	1 (0.9%) 1	3 (1.4%) 3
Gallbladder polyp（胆嚢ポリープ）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Hepatic function abnormal（肝機能異常）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Liver injury（肝損傷）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Ear and labyrinth disorders（耳および迷路障害）	1 (0.9%) 1	1 (0.9%) 1	2 (0.9%) 2
Eustachian tube stenosis（耳管狭窄）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Vertigo（回転性めまい）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1

System Organ Class Preferred term	Placebo (N = 107) n (%) m	Imeglimin (N = 106) n (%) m	Overall (N = 213) n (%) m
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)［良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）］	0	2 (1.9%) 2	2 (0.9%) 2
Bladder cancer（膀胱癌）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Seborrhoeic keratosis（脂漏性角化症）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Reproductive system and breast disorders（生殖系および乳房障害）	2 (1.9%) 3	0	2 (0.9%) 3
Benign prostatic hyperplasia（良性前立腺肥大症）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Dysmenorrhoea（月経困難症）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Prostatitis（前立腺炎）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Cardiac disorders（心臓障害）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Palpitations（動悸）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Investigations（臨床検査）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Urine albumin/creatinine ratio increased（尿中アルブミン／クレアチニン比増加）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Psychiatric disorders（精神障害）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Anxiety（不安）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Renal and urinary disorders（腎および尿路障害）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Calculus urinary（尿路結石）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	1 (0.9%) 2	0	1 (0.5%) 2
Allergic cough（アレルギー性咳嗽）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Oropharyngeal pain（口腔咽頭痛）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1

System Organ Class Preferred term	Placebo (N = 107) n (%) m	Imeglimin (N = 106) n (%) m	Overall (N = 213) n (%) m
Social circumstances（社会環境）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Menopause（閉経）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Surgical and medical procedures（外科および内科処置）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Blepharoplasty（眼瞼形成）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Vascular disorders（血管障害）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Arteriosclerosis（動脈硬化症）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1

AE: adverse Event; IMP: Investigational Medicinal Product; m: number of events; n: number of patients with events; TEAE: treatment-emergent adverse event
TEAEs are events with start date and time on or after the date and time of first dose of double-blind IMP and up to 7 days post IMP discontinuation, or events with start date and time prior to the date and time of first dose of double-blind IMP, whose severity or relationship to IMP worsens on or after the date and time of first dose of double-blind IMP up to 7 days post IMP discontinuation. TEAEs also include AEs that are considered by the Investigator as related to IMP treatment, or with unknown/missing relationship to IMP treatment that start 8 days after IMP discontinuation
Percentages are based on the Safety Population MedDRA Version 20.1 used for coding
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term
If a patient experienced more than one TEAE within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class
This table is sorted by descending incidence of system organ class and within system organ class by descending incidence of preferred term.
Data source: 5.3.5.1.02 Table 26

表 2.7.6.19- 2　副作用（TEAE）の発現割合

System Organ Class Preferred term	Placebo (N = 107) n (%) m	Imeglimin (N = 106) n (%) m	Overall (N = 213) n (%) m
Patients with any related TEAE	7 (6.5%) 9	5 (4.7%) 8	12 (5.6%) 17
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	3 (2.8%) 4	2 (1.9%) 3	5 (2.3%) 7
Hypoglycaemia（低血糖）	1 (0.9%) 2	2 (1.9%) 3	3 (1.4%) 5
Hyperglycaemia（高血糖）	2 (1.9%) 2	0	2 (0.9%) 2
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	2 (1.9%) 2	2 (1.9%) 3	4 (1.9%) 5
Diarrhoea（下痢）	1 (0.9%) 1	1 (0.9%) 1	2 (0.9%) 2
Abdominal discomfort（腹部不快感）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Faeces soft（軟便）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Vomiting（嘔吐）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Eye disorders（眼障害）	1 (0.9%) 1	1 (0.9%) 1	2 (0.9%) 2
Glaucoma（緑内障）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Vitreous floaters（硝子体浮遊物）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Thirst（口渇）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Investigations（臨床検査）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Urine albumin/creatinine ratio increased（尿中アルブミン／クレアチニン比増加）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Pruritus（そう痒症）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1

AE: adverse event; IMP: Investigational Medicinal Product; m: number of events; n: number of patients with events; TEAE: treatment-emergent adverse event
TEAEs are events with start date and time on or after the date and time of first dose of double-blind IMP and up to 7 days post IMP discontinuation, or events with start date and time prior to the date and time of first dose of double-blind IMP whose severity or relationship to IMP worsens on or after the date and time of first dose of double-blind IMP up to 7 days post IMP discontinuation. TEAEs also include AEs that are considered by the Investigator as related to IMP treatment, or with unknown/missing relationship to IMP treatment that start 8 days after IMP discontinuation
Percentages are based on the Safety Population MedDRA Version 20.1 used for coding
If a patient experienced more than one episode of an adverse event, the patient is counted only once within a preferred term
If a patient experienced more than one TEAE within a system organ class, the patient is counted once for each preferred term and once for the system organ class.
This table is sorted by descending incidence of system organ class and within system organ class by descending incidence of preferred term.
Data source: 5.3.5.1.02 Table 27

4.2　重篤な有害事象の叙述

本試験で発現した重篤な有害事象の叙述を 2.7.6 別添に示した。

2.7.6.20　国内インスリン併用療法 P3 試験（PXL008-020）

評価資料：5.3.5.1.03

治験の標題

Imeglimin（PXL008）の日本人 2 型糖尿病患者を対象にしたインスリン併用療法第 3 相試験

実施医療機関

日本の 35 施設

本治験に基づく公表論文

なし

報告書作成日

2020 年 3 月 15 日

治験期間

2018 年 2 月 24 日（最初の被験者の同意取得日）～

2019 年 1 月 10 日（二重盲検治療期の最終被験者の完了日）

2019 年 9 月 26 日（非盲検治療期の最終被験者の完了日）

開発のフェーズ

第 3 相

1. 試験計画

二重盲検治療期の主要目的

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、Imeglimin（以下、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。

二重盲検治療期の副次目的

- 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、イメグリミンとインスリンの併用投与が、投与 16 週間後の HbA1c 以外の血糖及び非血糖パラメータ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。
- 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、イメグリミンとインスリンの併用投与 16 週間後のインスリンの平均 1 日投与量を、インスリン単独投与と比較して評価する。
- イメグリミンとインスリンの併用投与の安全性及び忍容性を、インスリン単独投与と比較して評価する。
- イメグリミンの母集団薬物動態（PopPK）を解析する。

非盲検治療期の副次目的

- 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、イメグリミンとインスリンの併用投与が、投与 52 週間後の HbA1c を改善するかを評価する。
- 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、イメグリミンとインスリンの併用投与が、投与 52 週間後の HbA1c 以外の血糖及び非血糖パラメータを改善するかを評価する。
- 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、イメグリミンとインスリンの併用投与 52 週間後のインスリンの平均 1 日投与量を評価する。
- イメグリミンとインスリンの併用投与の安全性及び忍容性を評価する。
- イメグリミンの PopPK を解析する。

1.1　治験方法

本治験は第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験であり、二重盲検治療期にイメグリミン又はプラセボを 16 週間インスリンと併用投与した後、非盲検治療期ではプラセボ群の全被験者の治験薬をイメグリミンに切り替えて 36 週間投与した。

本治験には、インスリン単独療法又はインスリンと 1 種類の経口血糖降下薬による併用療法で血糖コントロールが不十分な、日本人 2 型糖尿病患者を組み入れた。

スクリーニング期（インスリン単独療法を受けていた患者では 2 週間、インスリンと 1 種類の経口血糖降下薬による併用療法を受けていた患者では 1 週間のスクリーニング及び 8 週間のウォッシュアウト）及び 4 週間の単盲検プラセボ導入期の後、被験者はインスリン併用下で、イメグリミン 1000 mg の 1 日 2 回経口投与又はプラセボの 1 日 2 回経口投与に 1：1 の比でランダム化され、二重盲検治療期（16 週間）を開始した。その後の非盲検治療期（36 週間）では、すべての被験者に、インスリン併用下でイメグリミン 1000 mg を 1 日 2 回経口投与した。

ランダム化前来院時（V5）の HbA1c 値（8.0%未満、8.0%以上）及び血糖降下薬による前治療状況（インスリン単独療法、インスリンと 1 種類の経口血糖降下薬による併用療法）で層別しランダム化した。

1.2　被験者数（計画時及び解析時）

被験者 212 名をランダム化する計画とした。実際には 334 名が文書同意して組み入れられ、215 名が二重盲検治療期にランダム化された（イメグリミン群 108 名、プラセボ群 107 名）。

安全性解析対象集団には 215 名（イメグリミン群 108 名及びプラセボ群 107 名）が含まれ、薬物動態解析対象集団（イメグリミン群のみ）は 108 名、FAS 集団は 214 名（イメグリ

ミン群 108 名、プラセボ群 106 名）、PP 集団は 203 名（イメグリミン群 103 名、プラセボ群 100 名）であった。

非盲検治療期には 213 名（イメグリミン／イメグリミン群 108 名、プラセボ／イメグリミン群 105 名）が組み入れられ、非盲検安全性解析対象集団は 209 名（イメグリミン／イメグリミン群 108 名、プラセボ／イメグリミン群 101 名）、非盲検薬物動態解析対象集団は 209 名（イメグリミン／イメグリミン群 108 名、プラセボ／イメグリミン群 101 名）、非盲検 PP 集団は 195 名（イメグリミン／イメグリミン群 100 名、プラセボ／イメグリミン群 95 名）であった。

1.3 対象患者及び主な選択・除外基準

スクリーニング来院時（V1）の 12 週間以上前に 2 型糖尿病と診断された 20 歳以上の日本人患者（性別は問わない）で、以下のいずれかを満たし、かつ、スクリーニング来院時（V1）及びランダム化前来院時（V5）の eGFR［日本人用 Modified Diet in Renal Disease（MDRD）式による］が 60 mL/min/1.73 m^2 以上である者を適格とした。

- 食事及び運動療法を受け、インスリン単独療法（基礎インスリン又は混合インスリンを 1 日 2 回投与まで）による血糖コントロールが不十分であり、インスリンの 1 日投与量が 8 IU/日以上 40 IU/日以下で、かつランダム化来院時（V6）までの 12 週間のインスリン 1 日投与量に 10.0%を超える変動がなく、スクリーニング来院時（V1）及びランダム化前来院時（V5）の HbA1c 値が 7.5%以上 11.0%未満である者
- インスリン（基礎インスリン又は混合インスリンを 1 日 2 回投与まで）及び 1 種類の経口血糖降下薬［スクリーニング来院時（V1）前少なくとも 12 週間一定用量で投与］による併用療法で血糖コントロールが不十分であり、インスリンの 1 日投与量が 8 IU/日以上 40 IU/日以下で、かつランダム化来院時（V6）までの 12 週間のインスリン 1 日投与量に 10.0%を超える変動がなく、スクリーニング来院時（V1）の HbA1c 値が 7.5%以上 10.0%以下、ランダム化前来院時（V5）の HbA1c 値が 7.5%以上 11.0%未満である者

対象疾患に関する以下の基準のいずれかに該当する患者は除外した。

- 1 型糖尿病患者、膵障害に伴う糖尿病患者、二次性糖尿病患者
- インスリン療法時に低血糖が頻発し、適切な治験手順の妨げになる可能性がある（過去 6 ヵ月間に低血糖性の痙攣発作、昏睡又は意識消失を伴う重度の低血糖が認められた場合等）と治験責任医師が判断した患者
- スクリーニング来院時（V1）前 30 日以内に連続 7 日間を超えて注射剤による血糖降下療法（インスリン療法を除く）を受けた患者
- 糖尿病性ケトアシドーシス又は非ケトン性高浸透圧性昏睡の既往を有する患者
- 本治験の参加に不適当なコントロール不良の糖尿病の症状［スクリーニング来院時（V1）前の 12 週間で 10%を超える体重減少を伴う著しい多尿症及び多飲症、又はコントロール不良の糖尿病を示唆するその他の徴候及び症状等］を有する患者

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 及び賦形剤を含有するフィルムコーティング錠

ロット番号：170876（キットのロット番号：[redacted]）

投与方法：被験者は、イメグリミン 1000 mg を 1 日 2 回（2000 mg/日）、12 ± 2 時間ごとにコップ 1 杯の水で服用するよう指示された。投与時刻を一致させるため、朝夕のいずれも食事と同時又は食事直後の服用を推奨した。

対照薬

賦形剤のみを含有するプラセボフィルムコーティング錠

ロット番号：79001（キットのロット番号：[redacted]）

投与方法：被験者は、プラセボを 1 日 2 回、12 ± 2 時間ごとにコップ 1 杯の水で服用するよう指示された。投与時刻を一致させるため、朝夕のいずれも食事と同時又は食事直後の服用を推奨した。

投与期間

スクリーニング期（インスリン単独療法を受けていた患者では 2 週間、インスリン及び 1 種類の経口血糖降下薬による併用療法を受けていた患者では 1 週間のスクリーニング及び 8 週間のウォッシュアウト）及び 4 週間の単盲検プラセボ導入期の後、被験者は二重盲検治療期のイメグリミン（1000 mg を 1 日 2 回投与）とインスリンの併用投与、又はプラセボ（1 日 2 回投与）とインスリンの併用投与に 1：1 の比でランダム化された。二重盲検治療期の期間は 16 週間であり、その後の非盲検治療期（イメグリミンとインスリンを併用投与）は 36 週間であった。

治験期間（文書同意～追跡期間終了）は、インスリン単独療法を受けていた被験者とインスリン及び 1 種類の経口血糖降下薬による併用療法を受けていた被験者で異なり、59～66 週間であった。

1.5　評価項目

有効性評価項目

主要評価項目は以下のとおりであった。

- 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に、イメグリミン（1000 mg を 1 日 2 回投与）とインスリンを 16 週間併用投与したときの、HbA1c のベースライン［ランダム化来院時（V6）］からの変化量をインスリン単独投与と比較して評価した。Week 16［非盲検来院時（V10）］の HbA1c のベースライン［ランダム化来院時（V6）］からの変化量の平均値をインスリン単独投与と比較して評価した。Week 16 までに治験薬の投与を中止した場合、HbA1c の測定値は投与中

止 7 日後までのデータを用いた。

重要な副次評価項目は以下のとおりであった。

- HbA1c の測定値に基づく、Week 16 時点での HbA1c 改善（あり／なし）
  HbA1c 値が 7.0%未満を達成した場合を改善ありとする（Week 16 までに治験薬の投与を中止した場合は、中止 7 日後までのデータを用いる）。
- HbA1c の変化率に基づく、Week 16 時点での HbA1c 改善（あり／なし）
  HbA1c のベースラインからの減少率が 7.0%以上を達成した場合を改善ありとする（Week 16 までに治験薬の投与を中止した場合は、中止 7 日後までのデータを用いる）。

その他の副次評価項目（二重盲検治療期）は以下のとおりであった。

- Week 16 の空腹時血糖値（FPG）（mmol/L）のベースラインからの変化量（Week 16 までに治験薬の投与を中止した場合は、中止 7 日後までのデータを用いる）
- Week 16 の hsCRP（mg/L）のベースラインからの変化量（Week 16 までに治験薬の投与を中止した場合は、中止 7 日後までのデータを用いる）
- Week 16 の総コレステロール（mmol/L）、LDL コレステロール（mmol/L）、HDL コレステロール（mmol/L）及びトリグリセリド（mmol/L）のベースラインからの変化量（Week 16 までに治験薬の投与を中止した場合は、中止 7 日後までのデータを用いる）
- Week 16 のインスリン平均 1 日投与量のベースラインからの変化量（Week 16 までに治験薬の投与を中止した場合は、中止 7 日後までのデータを用いる）
- Week 16 のインスリン 1 日投与量のベースラインからの減少率が 10%を超える被験者の割合（Week 16 までに治験薬の投与を中止した場合は、中止 7 日後までのデータを用いる）
- 二重盲検治療期中に高血糖又は HbA1c 高値のためにレスキュー治療を要し、治験薬の投与を中止した被験者の割合

その他の副次評価項目（非盲検治療期／治療期全体）は以下のとおりであった。

- 投与終了時来院（V19）の HbA1c（%）のベースライン（イメグリミン初回投与前）からの変化量（治験薬の投与を中止した場合は、中止 7 日後までのデータを用いる）
- 投与終了時来院（V19）の FPG（mmol/L）のベースライン（イメグリミン初回投与前）からの変化量（治験薬の投与を中止した場合は、中止 7 日後までのデータを用いる）
- 投与終了時来院（V19）の hsCRP（mg/L）のベースライン（イメグリミン初回投与前）からの変化量（治験薬の投与を中止した場合は、中止 7 日後までのデータを用いる）
- 投与終了時来院（V19）の総コレステロール（mmol/L）、LDL コレステロール（mmol/L）、HDL コレステロール（mmol/L）及びトリグリセリド（mmol/L）のベースライン（イ

メグリミン初回投与前）からの変化量（治験薬の投与を中止した場合は、中止 7 日後までのデータを用いる）

- 投与終了時来院（V19）のインスリン平均 1 日投与量のベースライン（イメグリミン初回投与前）からの変化量（治験薬の投与を中止した場合は、中止 7 日後までのデータを用いる）
- HbA1c の測定値に基づく、投与終了時来院（V19）時点での HbA1c 改善（あり／なし）

  HbA1c 値が 7.0%未満を達成した場合を改善ありとする（治験薬の投与を中止した場合は、中止 7 日後までのデータを用いる）。
- HbA1c の変化率に基づく、投与終了時来院（V19）時点での HbA1c 改善（あり／なし）

  HbA1c のベースライン（イメグリミン初回投与前）からの減少率が 7.0%以上を達成した場合を改善ありとする（治験薬の投与を中止した場合は、中止 7 日後までのデータを用いる）。
- 投与終了時来院（V19）のインスリン 1 日投与量のベースライン（イメグリミン初回投与前）からの減少率が 10%を超える被験者の割合（治験薬の投与を中止した場合は、中止 7 日後までのデータを用いる）
- 非盲検治療期中に高血糖又は HbA1c 高値のためにレスキュー治療を要し、治験薬の投与を中止した被験者の割合

安全性評価項目

有害事象（低血糖を含む）、診察、体重、腹囲、BMI、バイタルサイン、12 誘導心電図検査、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）、空腹時血中乳酸値、尿中アルブミン／クレアチニン比、及び日本人用 MDRD 式による eGFR

その他の評価項目

イメグリミンの薬物動態パラメータとして、トラフ時の血中濃度を評価した。

事後的に、追加の安全性パラメータ、糖尿病及び心血管疾患に関連する可能性のあるバイオマーカー、ミトコンドリア機能を評価することとした。

1.6　統計解析手法

二重盲検治療期終了時に、盲検解除下で初回データベースロックを実施し、試験データを Week 16 時点の有効性評価項目及び 16 週間の安全性評価の解析に用いた。

非盲検治療期終了時に、治験全体の最終データベースロックを実施した。有効性及び安全性の評価項目を要約し、長期投与時のイメグリミンの有効性及び安全性を評価した。プラセボ／イメグリミン群の最終データには、非盲検治療期のデータのみを含めた。イメグリミン／イメグリミン群の最終データには、二重盲検治療期及び非盲検治療期のデータを含めた。

非盲検治療期では投与群間の比較を目的としていないため、各投与群の結果を個別の要約表に示した。

解析対象集団

二重盲検治療期では、解析対象集団を以下のとおり定義した。

- ランダム化集団：二重盲検治療期の治療にランダム化されたすべての被験者とした。
- 安全性解析対象集団：二重盲検治療期に治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とした。
- FAS 集団 : 有効性の ITT 解析に用いた。ランダム化され、治験薬を 1 回以上投与された被験者のうち、ベースラインの HbA1c 値が欠測でなく、ベースラインより後の少なくとも 1 時点で HbA1c 値が得られているすべての被験者とした。
- PP 集団：FAS 集団のサブセットであり、以下の基準を満たす被験者とした：選択基準をすべて満たし、いずれの除外基準にも抵触していない。盲検解除前に定義された、治療の有効性に影響する要因に関連する治験実施計画書からの重大な逸脱がない。Week 16 までの二重盲検治療期全体で治験薬の服薬遵守が十分である。主要評価項目が適切に測定されている。
- 薬物動態解析対象集団 : イメグリミンを投与され、トラフ時の薬物動態パラメータの評価が可能であったすべての被験者とした。

非盲検治療期及び治療期全体では、解析対象集団を以下のとおり定義した。

- 非盲検集団 : 非盲検治療期に組み入れられ、V10 以降の来院があったすべての被験者とした。
- 非盲検安全性解析対象集団 : プラセボ／イメグリミン群では、非盲検集団のうち非盲検治療期に治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とした。イメグリミン／イメグリミン群では、非盲検集団に加えて二重盲検治療期に治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とした。
- 非盲検薬物動態解析対象集団 : イメグリミンを投与されたすべての被験者とした。プラセボ／イメグリミン群では、欠測値以外の血漿中濃度から非盲検治療期の C_{pre} を算出可能であり、トラフ時の薬物動態パラメータが評価可能である被験者とした。解析は実際に投与された治験薬に基づいて行った。イメグリミン／イメグリミン群では二重盲検治療期及び非盲検治療期の両方のデータを示し、プラセボ／イメグリミン群では非盲検治療期のデータを示した。
- 非盲検 PP 集団 : 非盲検安全性解析対象集団の被験者のうち治験実施計画書に従って治療され、以下の基準を満たす被験者とした : 治療の有効性に影響する要因に関連する治験実施計画書からの重大な逸脱がない。Week 32 を完了し、治療期全体で治験薬の服薬遵守が十分である。主要評価項目が適切に測定されている。

被験者数

Week 16 の HbA1c のベースライン［ランダム化来院時（V6)］からの変化量について、インスリン単独投与に対するイメグリミン上乗せ投与の優越性を検証するための被験者数を、以下の仮定に基づき算出した。臨床的に期待される HbA1c 変化量の群間差を 0.5%と仮定し、共通の標準偏差を 1%と設定した。このとき、優越性を検証するためには、有意水準を片側 2.5%（検定の多重性の調整は不要)、検出力を 90%とする場合、1 群あたり 85 名が必要となる。被験者の脱落割合を約 20%と想定し、1 群あたり 106 名をランダム化することとした。

主要評価項目の解析

Week 16（V10）の HbA1c（%）のベースライン［ランダム化来院時（V6)］からの変化量を、無構造（unstructured）の分散共分散構造を仮定した Mixed Model for Repeated Measures（MMRM）により解析した。本モデルには、投与群、評価時点（カテゴリカル変数)、投与群と評価時点の交互作用、ランダム化の層別因子である血糖降下薬の前治療状況（インスリン単独療法、インスリン及び 1 種類の経口血糖降下薬による併用療法）を固定効果、ベースラインの HbA1c 値を連続共変量として含めた。治療効果は、ベースラインからの変化量の最小二乗平均及びイメグリミン群とプラセボ群間の最小二乗平均の差とし、95%信頼区間及び p 値と共に示した。投与群の比較の名義的有意水準は、両側 5%とした。

本解析モデルには HbA1c のベースライン値が欠測でなく、ベースライン後の HbA1c 測定値（治験薬の投与中止まで）が 1 つ以上ある FAS 集団の全被験者を組み入れ、利用可能なデータがあるすべての評価時点の値を使用した。Week 16（V10）のデータがない被験者を解析に含めたが、治療効果の推定に及ぼす影響は小さかった。MMRM を用いた主解析には実測値のみを使用し、データの補完は行わなかった。モデルには、IWRS によるランダム化で使用した層別因子を含めた。

HbA1c（%）のベースラインからの変化量の最小二乗平均をその 95%信頼区間と共に投与群及び評価時点別にグラフで示し、経時的な傾向を検討した。HbA1c の最小二乗平均及びベースラインからの変化量の最小二乗平均について、投与群及び評価時点別に経時変化を 95%信頼区間と共に要約した。また、HbA1c（%）及び HbA1c のベースラインからの変化量について、投与群及び評価時点別に標準的な要約統計量を示した。二重盲検治療期のランダム化集団を対象に HbA1c（%）の一覧表を作成し、FAS 集団及び PP 集団から除外された被験者並びに治験薬投与中止後の測定値には印を付けた。

主要評価項目について、以下に示す 2 種類の感度分析を実施した。1 つは MMRM モデルを用いた解析であり、FAS 集団を対象に治験薬の投与中止から Week 16 までのデータを含めた解析、PP 集団を対象に治験薬の投与中止 7 日後までのデータを用いた解析、及び PP 集団を対象に治験薬の投与中止から Week 16 までのデータを含めた解析を実施した。もう 1 つは、FAS 集団を対象に実施した tipping point analysis であった。

二重盲検治療期の副次評価項目の解析

有効性の重要な副次評価項目の解析には、FAS 集団を対象として、投与群及びランダム化の層別因子である血糖降下薬の前治療状況（インスリン単独療法、インスリン及び 1 種類の経口血糖降下薬による併用療法）を固定効果、ベースラインの HbA1c 値を連続共変量として含むロジスティック回帰モデルを使用した。本モデルでは、治療効果（オッズ比）とその 95%信頼区間及び p 値を推定した。主解析及び重要な副次解析によって生じた多重性は、主要評価項目が有意な場合のみ重要な副次評価項目の検定を実施する、固定順序法にて調整した。感度分析については、重要な副次評価項目と同様のロジスティック回帰分析を用いて、FAS 集団を対象に治験薬の投与中止から Week 16 までのデータを含めた解析、PP 集団を対象に治験薬の投与中止 7 日後までのデータを用いた解析、及び PP 集団を対象に治験薬の投与中止から Week 16 までのデータを含めた解析を実施した。Week 16 の HbA1c 測定値がない被験者、又は治験薬投与中止後に測定が打ち切りとなった被験者は、HbA1c 改善なしとした。

連続変数の有効性の副次評価項目について、ベースラインからの変化量を、投与群、評価時点（カテゴリカル変数）、投与群と評価時点の交互作用、ランダム化の層別因子である HbA1c 値（8.0%未満、8.0%以上）及び血糖降下薬による前治療状況を固定効果、ベースラインの測定値を連続共変量として含む MMRM モデルを用いて解析した。ベースラインからの変化量の最小二乗平均及びイメグリミン群とプラセボ群間の最小二乗平均の差を 95%信頼区間及び p 値と共に示した。ベースラインからの変化量の最小二乗平均をその 95%信頼区間と共に投与群別及び評価時点別にグラフで示し、経時的な傾向を検討した。脂質（総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール及びトリグリセリド）では、ベースラインからの変化率について統計学的解析を実施し、実測値及びベースラインからの変化率の要約を示した。更に、連続変数の有効性の副次評価項目についてはいずれも、FAS 集団を対象として、規定の評価時点での測定値及びベースラインからの変化量の標準的な要約統計量を、投与群別及び評価時点別に示した。二重盲検治療期の安全性解析対象集団の全被験者を対象に連続変数の有効性の副次評価項目の一覧表を作成し、FAS 集団から除外された被験者及び治験薬投与中止後の測定値には印を付けた。

インスリン 1 日投与量のベースラインからの減少率が 10%を超えた被験者の割合について、Week 16 のインスリン 1 日投与量が測定されていない被験者、又は治験薬の投与中止後に測定が打ち切りとなった被験者は、インスリン 1 日投与量の減少率が 10%を超えなかった被験者として扱った。

高血糖又は HbA1c 高値のためにレスキュー治療を要し、治験薬投与を中止した被験者の割合の算出には、ベースラインから Week 16 までの全データを使用した。Week 16 のデータがない被験者は、レスキュー治療を要し、治験薬投与を中止した被験者として扱った。

カテゴリカル変数の有効性の副次評価項目については、FAS 集団を対象として重要な副次評価項目と同じ手法で解析した。ロジスティック回帰モデルには、投与群、ランダム化の層別因子である HbA1c 及び血糖降下薬による前治療状況を固定効果として含めた。インス

リン 1 日投与量のベースラインからの減少率が 10%を超えた被験者の割合の算出には、インスリン 1 日投与量のベースライン値を連続変数として含めた。モデルには、IWRS によるランダム化に使用した層別因子を含めた。治療効果（オッズ比）とその 95%信頼区間及び p 値を本モデルで推定した。更に、インスリン 1 日投与量の減少が認められた被験者の割合を投与群別にグラフで示した。

非盲検治療期／治療期全体の副次評価項目の解析

二重盲検治療期でプラセボを投与された被験者のベースラインは、非盲検治療期の治験薬初回投与日［Week 16（V10）の治験薬投与前］とした。二重盲検治療期でイメグリミンを投与された被験者のベースラインは、二重盲検治療期と同じベースライン［ランダム化来院日（V6）の治験薬初回投与前］とした。

非盲検治療期／治療期全体の連続変数の副次評価項目は、投与終了時来院（V19）の HbA1c、FPG、hsCRP、脂質（総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール及びトリグリセリド）、及びインスリン平均 1 日投与量のベースライン（イメグリミン初回投与前）からの変化量とし、治験薬の投与中止 7 日後までのデータを用いて解析した。治験薬の投与中止 7 日目以降に測定されたデータは打ち切りとし、欠測として扱った。HbA1c について、非盲検安全性解析対象集団を対象として、評価時点での測定値及びベースラインからの変化量の標準的な要約統計量を、投与群別及び評価時点別に示した。脂質については、実測値及びベースラインからの変化率の要約を示した。非盲検安全性解析対象集団のすべての被験者を対象に連続変数の有効性の副次評価項目の一覧表を作成し、非盲検集団から除外された被験者及び治験薬投与中止後の測定値には印を付けた。

連続変数の副次評価項目について投与群別に MMRM を用いた解析を実施した。本解析では、プラセボ／イメグリミン群は非盲検治療期（V10～V19）、イメグリミン／イメグリミン群は治療期全体（V6～V19）を対象とした。

ベースラインからの変化量について解析した無構造（unstructured）の分散共分散構造を仮定した MMRM モデルには、評価時点（カテゴリカル変数）、IWRS によるランダム化の層別因子である血糖降下薬の前治療状況（インスリン単独療法、インスリン及び 1 種類の経口血糖降下薬による併用療法）を固定効果、パラメータのベースライン値を連続共変量として含めた。自由度は Kenward-Roger 法を用いて近似した。本解析モデルで反復計算が収束しなかった場合は、その他の分散共分散構造を heterogeneous Toeplitz、heterogeneous first-order autoregressive、Toeplitz の順に探索することとした。投与群ごとに、各評価時点でのベースラインからの変化量の最小二乗平均を 95%信頼区間と共に示した。HbA1c 以外の評価項目についてのモデルには、IWRS によるランダム化の層別因子である HbA1c 値をモデルに含めた。

ベースラインからの変化量と同様に、各測定時点での測定値について MMRM モデルを適合させ、投与群ごとに評価時点別の最小二乗平均を 95%信頼区間と共に示した。

また、非盲検治療期／治療期全体の連続変数の副次評価項目について、投与群ごとに線形

回帰モデルを用いた解析を実施した。モデルには、ランダム化の層別因子である血糖降下薬の前治療状況を要因、パラメータのベースライン値を連続共変量として含めた。各投与群で得られた線形回帰モデルを適合させ、各評価時点（イメグリミン／イメグリミン群では V7～V19、プラセボ／イメグリミン群では V11～V19）でのベースラインからの変化量の最小二乗平均及びその 95%信頼区間を推定した。HbA1c 以外の評価項目についてのモデルには、IWRS ランダム化の層別因子である HbA1c 値をモデルに含めた。

ベースラインからの変化量と同様に、HbA1c 値（%）について線形回帰モデルを適合させ、投与群ごとに評価時点別の最小二乗平均を 95%信頼区間と共に示した。

非盲検治療期／治療期全体の HbA1c の評価項目についての MMRM モデル解析及び線形回帰モデル解析は、以下のデータを使用して実施した。

- 非盲検安全性解析対象集団を対象として、治験薬の投与中止 7 日後までのデータを用いた解析
- 非盲検安全性解析対象集団を対象として、治験薬の投与中止から Week 52 までのデータを含めた解析
- 非盲検 PP 集団を対象として、治験薬の投与中止 7 日後までのデータを用いた解析
- 非盲検 PP 集団を対象として、治験薬の投与中止から Week 52 までのデータを含めた解析

非盲検治療期／治療期全体のその他の連続変数の副次評価項目についての MMRM モデル解析及び線形回帰モデル解析は、以下のデータを使用して実施した。

- 非盲検安全性解析対象集団を対象として、治験薬の投与中止 7 日後までのデータを用いた解析
- 非盲検安全性解析対象集団を対象として、治験薬の投与中止から Week 52 までのデータを含めた解析

これらの解析には実測値のみを使用し、データの補完は行わなかった。

カテゴリカル変数の副次評価項目である HbA1c の改善［投与終了時来院（V19）の HbA1c 測定値又は HbA1c 変化率に基づく HbA1c の改善］について、V19 の HbA1c 測定値がない被験者（V19 以前に治験薬を投与中止した被験者を含む）、又は治験薬の投与中止後の測定が打ち切りとなった被験者は HbA1c 改善なしとして扱った。

インスリン 1 日投与量のベースライン（イメグリミン初回投与前）からの減少率が 10%を超えた被験者の割合について、V19 のインスリン 1 日投与量が測定されていない被験者又は治験薬投与中止後の測定が打ち切りとなった被験者は、インスリン 1 日投与量の減少率が 10%を超えなかった被験者として扱った。

高血糖又は HbA1c 高値のためにレスキュー治療を要し、治験薬投与を中止した被験者の割合の算出には、非盲検治療期の投与終了時来院（V19）までの全データを使用した。V19 のデータがない被験者は、レスキュー治療を要し、治験薬投与を中止した被験者として扱った。

感度分析は、以下に示す非盲検治療期／治療期全体の副次評価項目について実施した。投

与終了時来院（V19）の HbA1c 値、FPG、hsCRP、脂質（総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール及びトリグリセリド）及びインスリン平均 1 日投与量のベースライン（イメグリミン初回投与前）からの変化量、HbA1c の測定値に基づく投与終了時来院（V19）時点での HbA1c 改善（HbA1c 値 7.0%未満）、HbA1c のベースライン（イメグリミン初回投与前）からの変化率に基づく投与終了時来院（V19）時点での HbA1c 改善（HbA1c 減少率 7%以上）、並びに投与終了時来院（V19）時点でのインスリン 1 日投与量のベースライン（イメグリミン初回投与前）からの減少率が 10%を超えた被験者の割合。

HbA1c のベースライン（イメグリミン初回投与前）からの変化量についての感度分析は、非盲検安全性解析対象集団を対象に治験薬の投与中止から Week 52 までのデータを含めた解析、非盲検 PP 集団を対象に治験薬の投与中止 7 日後までのデータを用いた解析、及び非盲検 PP 集団を対象に治験薬の投与中止から Week 52 までのデータを含めた解析を実施した。その他の副次評価項目についての感度分析は、非盲検安全性解析対象集団を対象に治験薬の投与中止から Week 52 までのデータを含めた解析を実施した。

部分集団解析

主要評価項目及び二重盲検治療期の 2 つの重要な副次評価項目について、以下に示す部分集団での解析を実施した。

- 年齢（65 歳未満、65 歳以上）
- ランダム化の層別因子である、ランダム化前来院時（V5）の HbA1c 値（8.0%未満、8.0%以上）
- ランダム化の層別因子である、ランダム化前来院時（V5）の血糖降下薬の前治療状況（インスリン単独療法、インスリン及び 1 種類の経口血糖降下薬による併用療法）
- ランダム化前来院時（V5）の eGFR に基づく慢性腎臓病のステージ分類（CKD Stage 1：eGFR が 90 mL/min/1.73 m^2 以上、Stage 2：eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満）

部分集団解析の結果は、FAS 集団を対象に Week 16 までに治験薬の投与を中止した場合は中止 7 日後までのデータを用いた解析、及び FAS 集団を対象に治験薬の投与中止から Week 16 までのデータを含めた解析について示した。Week 16 時点での有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目（HbA1c の測定値又は HbA1c の変化率に基づく HbA1c 改善）についての部分集団解析では、有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析で前述した MMRM 及びロジスティック回帰モデルを用いた。ランダム化の層別因子別の部分集団解析では、いずれも IWRS によるランダム化で用いた層別因子を用いて要約した。また、ランダム化の層別因子別の部分集団解析では、共線性を回避するため、それぞれの層別因子をモデルから除いた。

探索的解析

HbA1c のベースラインからの変化量を、有効性の主要評価項目の解析で記述した MMRM

法を用いて、評価時点別に別途解析した。ベースラインからの変化量の最小二乗平均及びイメグリミン群とプラセボ群間の最小二乗平均の差を、95%信頼区間と共に示した。

安全性解析

投与前に発現した有害事象、投与前に発現した有害事象による死亡、TEAE（治験薬との因果関係別）、死亡に至った TEAE、治療終了後に発現した有害事象、治療終了後に発現した有害事象による死亡、重症度別の重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った TEAE（SOC 及び PT 別の要約を含む）、高血糖又は低血糖の有害事象並びに心血管系の有害事象について、各投与群の発現被験者数、発現割合及び発現件数を示した。また、治験薬の曝露期間、臨床検査、バイタルサイン及び心電図検査結果について、各投与群の測定値及びベースラインからの変化量（該当する場合）の要約統計量を評価時点ごとに示した。臨床検査値（血中乳酸値、eGFR 及び尿中アルブミン／クレアチニン比）については、事前に規定した変化量のカテゴリ別のシフトテーブルで示した。また、安全性の評価項目及び診察所見の一覧表を作成した。事後解析として、FAS 集団を対象に追加の安全性パラメータ、糖尿病及び心血管疾患に関連する可能性のあるバイオマーカー、ミトコンドリア機能を評価することとした。

薬物動態解析

薬物動態解析対象集団を対象に、トラフ時の血漿中イメグリミン濃度について、評価時点別の要約統計量を示した。薬物動態解析対象集団及び非盲検薬物動態解析対象集団を対象に、血漿中イメグリミン濃度の一覧表を作成した。

2. 結果

2.1 被験者の内訳

ランダム化された被験者 215 名すべてに治験薬が投与され、その内訳はイメグリミン群 108 名、プラセボ群 107 名であった。二重盲検治療期を完了した被験者数は、イメグリミン群で 108 名、プラセボ群で 104 名であり、投与群間で同程度であった。このうち、治験薬投与を中止した被験者は、イメグリミン群で 1 名（0.9%）、プラセボ群で 3 名（2.8%）であり、治験薬投与を完了した被験者は、イメグリミン群で 107 名（99.1%）、プラセボ群で 101 名（94.4%）であった。FAS 集団での二重盲検治療期における治験薬の服薬率の平均値は、イメグリミン群で 99.30%、プラセボ群で 99.62%であり、投与群間で同程度であった。

治験実施計画書からの重大な逸脱により、FAS 集団 214 名中 7 名（3.3%）が PP 集団から除外された。除外理由は、ランダム化のエラー（層別化の誤り）が 2 名（0.9%）、治験条件の不遵守（併用禁止薬又は併用禁止療法の使用）が 2 名（0.9%）、治験実施計画書で規定されたレスキュー治療又は代替薬剤の不遵守が 1 名（0.5%）、レスキュー治療が開始されずインスリン平均 1 日投与量が 2 回の来院間で 10.0%を超えて増加した被験者が 1 名（0.5%）、選択・除外基準違反が 1 名（0.5%）であった。

非盲検治療期には213名が組み入れられ、その内訳はイメグリミン／イメグリミン群108名、プラセボ／イメグリミン群 105 名であった。非盲検治療期に 1 回以上治験薬を投与された被験者数は、イメグリミン／イメグリミン群で 107 名、プラセボ／イメグリミン群で101名であった。非盲検治療期を完了した被験者数は、イメグリミン／イメグリミン群で106名、プラセボ／イメグリミン群で98名であった。このうち、治験薬投与を中止した被験者は、イメグリミン／イメグリミン群で3名（2.8%）、プラセボ／イメグリミン群で4名（3.8%）であり、治験薬投与を完了した被験者は、イメグリミン／イメグリミン群で103名（95.4%）、プラセボ／イメグリミン群で94名（89.5%）であった。非盲検安全性解析対象集団を対象とした非盲検治療期における治験薬の服薬率の平均値は、イメグリミン／イメグリミン群で99.46%、プラセボ／イメグリミン群で99.63%であった。

治験実施計画書からの重大な逸脱により、非盲検安全性解析対象集団のプラセボ／イメグリミン群101名のうち、3名（3.0%）が非盲検 PP 集団から除外された。除外理由は、治験実施計画書で規定されたレスキュー治療又は代替薬剤の不遵守が2名（2.0%）、ランダム化のエラー（HbA1c 値又は血糖降下薬の前治療状況に基づく層別化の誤り）が1名（1.0%）であった。非盲検安全性解析対象集団のイメグリミン／イメグリミン群108名のうち、8名（7.4%）が非盲検 PP 集団から除外された。除外理由は、治験条件の不遵守（併用禁止薬又は併用禁止療法の使用）が2名（1.9%）、治験実施計画書に規定されたレスキュー治療又は代替薬剤の不遵守が4名（3.7%）、ランダム化のエラー（HbA1c 値又は血糖降下薬の前治療状況に基づく層別化の誤り）が1名（0.9%）、選択・除外基準違反が1名（0.9%）であった。

2.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

全体として、人口統計学的特性及びベースラインの特性に、投与群間で顕著な違いは認められなかった。ランダム化された被験者 215 名の多くは男性（135 名、62.8%）で、年齢の中央値は59.0歳（範囲：26～77歳）であった。65歳以上の被験者の割合は33.0%（イメグリミン群37.0%、プラセボ群29.0%）であった。ランダム化時の BMI の平均値（標準偏差）は、25.066（3.5673）kg/m^2であった。CKD Stage 1 の被験者の割合は14.0%、CKD Stage 2 の被験者の割合は86.0%であった。

ベースライン時の HbA1c の平均値（標準偏差）は、イメグリミン群で 8.74%（0.721%）、プラセボ群で8.83%（0.814%）であった。ランダム化層別に用いた血糖降下薬による前治療として、インスリン単独療法を実施していた被験者は、イメグリミン群で 87 名（80.6%）、プラセボ群で 86 名（80.4%）であった。インスリン及び 1 種類の経口血糖降下薬による併用療法を実施していた被験者は、イメグリミン群で21名（19.4%）、プラセボ群で21名（19.6%）であった。

2.3　有効性

Week 16 時点での有効性

二重盲検治療期では、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 回投与）とインスリンの併用投与 16 週間後の有効性を、プラセボとインスリンの併用投与と比較して評価した。有効性の解析は、特に断らない限り、FAS 集団 214 名（イメグリミン群 108 名、プラセボ群 106 名）を対象として実施した。有効性の主要評価項目は、Week 16 の HbA1c のベースラインからの変化量とした。

FAS 集団を対象とし、Week 16 までに治験薬を投与中止した場合には投与中止 7 日後までのデータを用いた主解析の結果、Week 16 の HbA1c のベースラインからの変化量について、イメグリミン群とプラセボ群の最小二乗平均の差（標準誤差）は−0.60%（0.10%）であり、イメグリミン群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に減少した（$p < 0.0001$）。

3 つの感度分析（FAS 集団を対象に治験薬の投与中止から Week 16 までのデータを含めた解析、PP 集団を対象に治験薬の投与中止 7 日後までのデータを用いた解析、及び PP 集団を対象に治験薬の投与中止から Week 16 までのデータを含めた解析）の結果は、有効性の主解析の結果と一致しており、日本人 2 型糖尿病患者でのイメグリミンとインスリンの併用投与による血糖降下作用が支持された。FAS 集団を対象に治験薬の投与中止から Week 16 までのデータを含めた解析では、Week 16 の HbA1c のベースラインからの変化量について、イメグリミン群とプラセボ群の最小二乗平均の差（標準誤差）は−0.59%（0.10%）であり、統計学的に有意であった（$p < 0.0001$）。PP 集団を対象に治験薬の投与中止 7 日後までのデータを用いた解析では、HbA1c の変化量について、イメグリミン群とプラセボ群の最小二乗平均の差（標準誤差）は−0.58%（0.10%）であり、統計学的に有意であった（$p < 0.0001$）。PP 集団を対象に治験薬の投与中止から Week 16 までのデータを含めた解析では、HbA1c の変化量について、イメグリミン群とプラセボ群の最小二乗平均の差（標準誤差）は−0.58%（0.10%）であり、統計学的に有意であった（$p < 0.0001$）。異なる感度分析の結果が一貫していたことから、試験の頑健性が示された。

イメグリミン群の HbA1c の減少量は Week 12 でほぼ最大となり、その後は Week 16 まで一定であった。

重要な副次評価項目として、Week 16 の HbA1c 値が 7.0%未満であった被験者の割合を検討したところ、イメグリミン群［7.4%（8 名）］でプラセボ群［0.9%（1 名）］よりも有意に高く、プラセボ群に対する調整済みオッズ比（95%信頼区間）は 8.84（1.053～74.247）であった（$p = 0.0447$）。

また、もう一つの重要な副次評価項目である Week 16 の HbA1c がベースラインから相対的に 7.0%以上減少した被験者の割合も、イメグリミン群［54.6%（59 名）］でプラセボ群［20.8%（22 名）］よりも有意に高く、プラセボ群に対する調整済みオッズ比（95%信頼区間）は 4.78（2.591～8.809）であった（$p < 0.0001$）。

また、副次評価項目としてレスキュー治療を要した被験者の割合を投与群別に検討した結果、イメグリミン群ではレスキュー治療を要した被験者は認められなかったが、プラセボ群では 2 名（1.9%）が高血糖又は HbA1c 高値のためにレスキュー治療を要し、治験薬の投与を中止した。その他の副次評価項目として、複数のパラメータについて Week 16 のベースラインからの変化量を評価した。Week 16 の FPG のベースラインからの変化量について、

イメグリミン群とプラセボ群の最小二乗平均の差（標準誤差）は−0.48（0.25）mmol/L であり、イメグリミン群で減少傾向がみられたものの、統計学的に有意でなかった（p = 0.0522）。Week 16 のインスリン平均 1 日投与量のベースラインからの変化量について、投与群間で統計学的な有意差は認められなかった。Week 16 のインスリン 1 日投与量のベースラインからの減少率が 10%を超えた被験者の割合は、イメグリミン群で 5.6%（6 名）、プラセボ群で 3.8%（4 名）であった。総コレステロール、LDL コレステロール（直接法と間接法の組合せ）、HDL コレステロール、トリグリセリド及び hsCRP については、Week 16 のベースラインからの変化量に投与群間で統計学的な有意差は認められなかった。

主要評価項目及び 2 つの重要な副次評価項目について部分集団解析を実施したところ、高齢者及び CKD Stage 2 の慢性腎不全患者の部分集団でも、FAS 集団を対象とした解析と同様に、インスリン単独療法に対するイメグリミンとの併用療法での有効性が示された。その他の部分集団解析の結果でも、イメグリミンとインスリンの併用療法の有効性が認められた。

Week 52 時点での有効性

本治験の Week 52 までの有効性の結果として、イメグリミン／イメグリミン群では治療期全体の結果を示し、プラセボ／イメグリミン群では非盲検治療期の結果のみを示す。有効性の結果は、特に断らない限り、非盲検安全性解析対象集団（イメグリミン／イメグリミン群 108 名、プラセボ／イメグリミン群 101 名）を対象として示した。

治験薬の投与中止 7 日後までのデータを用いた解析の結果、Week 52 の HbA1c のベースラインからの変化量の最小二乗平均（標準誤差）は、イメグリミン／イメグリミン群で−0.64%（0.09%）、プラセボ／イメグリミン群で−0.54%（0.08%）であった。

非盲検治療期／治療期全体で、Week 52 の HbA1c のベースラインからの変化量についての感度分析の結果からも有効性が確認された。非盲検安全性解析対象集団を対象に治験薬の投与中止から Week 52 までのデータを含めた解析では、Week 52 の HbA1c のベースラインからの変化量について、最小二乗平均（標準誤差）はイメグリミン／イメグリミン群で−0.67%（0.09%）、プラセボ／イメグリミン群で−0.57%（0.08%）であった。

HbA1c の減少量は、イメグリミン／イメグリミン群では Week 20、プラセボ／イメグリミン群では Week 48 で最大となり、その後はいずれの投与群でも Week 52 まで有効性が持続した。

Week 52 の HbA1c 値が 7.0%未満であった被験者の割合は、イメグリミン／イメグリミン群で 8.3%（9 名）、プラセボ／イメグリミン群で 1.0%（1 名）であった。また、Week 52 の HbA1c がベースラインから相対的に 7.0%以上減少した被験者の割合は、イメグリミン／イメグリミン群で 58.3%（63 名）、プラセボ／イメグリミン群で 45.5%（46 名）であった。

非盲検治療期に高血糖又は HbA1c 高値のためにレスキュー治療を要し、治験薬の投与を中止した被験者は、イメグリミン／イメグリミン群では 2 名（1.9%）、プラセボ／イメグリミン群では 1 名（1.0%）であった。その他の副次評価項目として、複数のパラメータについ

て Week 52 のベースラインからの変化量を評価した。いずれの投与群でも、Week 52 のパラメータに臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。

- Week 52 の FPG のベースラインからの変化量の最小二乗平均（標準誤差）は、イメグリミン／イメグリミン群で−0.31（0.26） mmol/L、プラセボ／イメグリミン群で−0.16（0.29） mmol/L であった。
- Week 52 のインスリン平均 1 日投与量のベースラインからの変化量の最小二乗平均（標準誤差）は、イメグリミン／イメグリミン群で 1.155（0.426） IU/日、プラセボ／イメグリミン群で 0.923（0.482） IU/日であった。
- Week 52 のインスリン 1 日投与量のベースラインからの減少率が 10%を超えた被験者の割合は、イメグリミン／イメグリミン群で 9.3%（10 名）、プラセボ／イメグリミン群で 10.9%（11 名）であった。
- Week 52 の総コレステロールのベースラインからの変化率の最小二乗平均（標準誤差）は、イメグリミン／イメグリミン群で 6.450%（1.986%）、プラセボ／イメグリミン群で 0.614%（2.095%）であった。
- Week 52 の LDL コレステロール（直接法と間接法の組合せ）のベースラインからの変化率の最小二乗平均（標準誤差）は、イメグリミン／イメグリミン群で 8.743%（3.353%）、プラセボ／イメグリミン群で 1.435%（3.177%）であった。
- Week 52 の HDL コレステロールのベースラインからの変化率の最小二乗平均（標準誤差）は、イメグリミン／イメグリミン群で 0.283%（2.046%）、プラセボ／イメグリミン群で−4.679%（2.181%）であった。
- Week 52 のトリグリセリドのベースラインからの変化率の最小二乗平均（標準誤差）は、イメグリミン／イメグリミン群で 18.989%（7.340%）、プラセボ／イメグリミン群で 15.501%（9.761%）であった。
- Week 52 の hsCRP のベースラインからの変化量の最小二乗平均（標準誤差）は、イメグリミン／イメグリミン群で 0.312（0.158） mg/L、プラセボ／イメグリミン群で 0.485（1.037） mg/L であった。

2.4 安全性

二重盲検治療期

TEAE を発現した被験者数は、イメグリミン群で 57/108 名（52.8%）、プラセボ群で 51/107 名（47.7%）であった。イメグリミン群の 2%以上で発現した TEAE は、低血糖（21.3%）、上咽頭炎（14.8%）、気管支炎（2.8%）及び便秘（2.8%）であった。プラセボ群の 2%以上で発現した TEAE は、低血糖（15.9%）、上咽頭炎（7.5%）、高血糖（2.8%）、浮動性めまい（2.8%）、及び発熱（2.8%）であった。大部分の TEAE は軽度であった。中等度の TEAE の発現割合は、イメグリミン群及びプラセボ群間で同程度であった。重度の TEAE はプラセボ群の 2 名（1.9%）に発現し、イメグリミン群では認められなかった。

治験薬との因果関係ありと判断された TEAE の発現割合は、イメグリミン群で 14.8%、プ

ラセボ群で 12.1%であった。最も多くみられた治験薬との因果関係ありと判断された TEAE は低血糖であり、イメグリミン群の 13 名（12.0%）及びプラセボ群の 7 名（6.5%）に発現した。

二重盲検治療期中に死亡は認められなかった。重篤な TEAE を発現した被験者数は、イメグリミン群で 1 名（0.9%）、プラセボ群で 3 名（2.8%）であり、2 名以上に発現した重篤な TEAE は認められなかった。イメグリミン群で認められた重篤な TEAE は、肺塞栓症及び四肢静脈血栓症（同一被験者）であり、プラセボ群で認められた重篤な TEAE は浮動性めまい、ギラン・バレー症候群及び肺炎であった。治験薬との因果関係ありと判断された重篤な TEAE は、プラセボ群で認められた浮動性めまい及びギラン・バレー症候群であった。

治験薬の投与中止に至った TEAE は、イメグリミン群の 1 名（0.9%）及びプラセボ群の 4 名(3.7%)に発現した。イメグリミン群の 1 名に認められた治験薬の投与中止に至った TEAE は悪心であり、治験薬との因果関係ありと判断されたが、回復した。プラセボ群で認められた治験薬の投与中止に至った TEAE は、高血糖が 3 名及びギラン・バレー症候群が 1 名であった。治験薬の投与中止に至ったギラン・バレー症候群は重篤な TEAE で、治験薬との因果関係ありと判断され、二重盲検治療期中の転帰は軽快であった。治験薬の投与中止に至った高血糖 3 件のうち、1 件が治験薬との因果関係ありと判断された。高血糖 3 件のうち 1 件は回復し、その他の 2 件は二重盲検治療期中の転帰が未回復であった。

高血糖の TEAE を発現した被験者は、プラセボ群では 3 名（2.8%）であったが、イメグリミン群では認められなかった。

低血糖の TEAE を発現した被験者は、イメグリミン群で 23 名（21.3%）に 95 件、プラセボ群で 17 名（15.9%）に 25 件であった。低血糖の TEAE の重症度は、プラセボ群で中等度が 1 件認められたのを除き、いずれも軽度であった。治験薬の投与中止に至った低血糖は認められなかった。また、心血管系の TEAE は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン、診察所見及び心電図検査結果には、臨床的に意義のあるベースラインからの変動は認められなかった。

以上より、イメグリミンとインスリンの併用投与の安全性及び忍容性が確認された。

非盲検治療期／治療期全体

イメグリミン／イメグリミン群では治療期全体で発現した TEAE を示し、プラセボ／イメグリミン群では非盲検治療期に発現した TEAE を示した。

TEAE を発現した被験者数は、イメグリミン／イメグリミン群で 92/108 名（85.2%）、プラセボ／イメグリミン群で 77/101 名（76.2%）であった。イメグリミン／イメグリミン群の 2%超で発現した TEAE は、低血糖（36.1%）、上咽頭炎（33.3%）、背部痛及び便秘（各 5.6%）、インフルエンザ及び高血圧（各 4.6%）、気管支炎、筋痙縮、変形性脊椎症及び季節性アレルギー（各 3.7%）、並びに膀胱炎、関節痛、腹部不快感、胃食道逆流性疾患、悪心、挫傷及び頭痛（各 2.8%）であった。プラセボ／イメグリミン群の 2%超で発現した TEAE は、低血糖（35.6%）、上咽頭炎（15.8%）、気管支炎（5.0%）、胃腸炎及びインフルエンザ（各 4.0%）、

並びに上気道の炎症及び頭痛（各 3.0%）であった。非盲検治療期／治療期全体でイメグリミン／イメグリミン群及びプラセボ／イメグリミン群で認められた大部分の TEAE は軽度であった。中等度の TEAE を 1 件以上発現した被験者数は、イメグリミン／イメグリミン群で 11 名（10.2%）及びプラセボ／イメグリミン群で 6 名（5.9%）であった。重度の TEAE はイメグリミン／イメグリミン群で 1 名（0.9%）、プラセボ／イメグリミン群で 3 名（3.0%）に認められた。

治験薬との因果関係ありと判断された TEAE の発現割合は、イメグリミン／イメグリミン群で 25.9%、プラセボ／イメグリミン群で 15.8%であった。最も多くみられた治験薬との因果関係ありと判断された TEAE はいずれの投与群でも低血糖であり、イメグリミン／イメグリミン群の 23 名（21.3%）、プラセボ／イメグリミン群の 16 名（15.8%）に発現した。

非盲検治療期中にプラセボ／イメグリミン群の 1 名が死亡（重篤な TEAE「突然死」）したが、治験薬との因果関係なしと判断された。重篤な TEAE を発現した被験者数は、イメグリミン／イメグリミン群で 6 名（5.6%）、プラセボ／イメグリミン群で 6 名（5.9%）であった。プラセボ／イメグリミン群の 2 名に乳頭様甲状腺癌が発現し、いずれも中等度で治験薬との因果関係なしと判断された。その他に 2 名以上に発現した重篤な TEAE は認められなかった。非盲検治療期中にイメグリミン／イメグリミン群で認められた重篤な TEAE は、坐骨神経痛、網膜剥離、てんかん、丹毒、肺塞栓症及び四肢静脈血栓症（同一被験者）並びに冠動脈狭窄であった。プラセボ／イメグリミン群で認められた重篤な TEAE は、乳頭様甲状腺癌、突然死、肝機能異常、膵癌及び鎖骨骨折であった。非盲検治療期に発現した重篤な TEAE のうち、治験責任医師が治験薬との因果関係ありと判断した TEAE はなかった。

治験薬の投与中止に至った TEAE は、イメグリミン／イメグリミン群の 5 名（4.6%）及びプラセボ／イメグリミン群の 3 名（3.0%）に発現した。イメグリミン／イメグリミン群で認められた治験薬の投与中止に至った TEAE は、高血糖、悪心、血中ブドウ糖異常及び子宮平滑筋腫であった。プラセボ／イメグリミン群で認められた治験薬の投与中止に至った TEAE は、乳頭様甲状腺癌及び膵癌であった。治験薬の投与中止に至った TEAE のうち、イメグリミン／イメグリミン群の 1 名に発現した悪心は治験薬との因果関係ありと判断されたが、治験期間中に回復した。その他の治験薬の投与中止に至った TEAE に、治験薬との因果関係ありと判断された TEAE は認められなかった。

非盲検治療期に高血糖の TEAE を発現した被験者はイメグリミン／イメグリミン群で 2 名（1.9%）であり、いずれも軽度であった。プラセボ／イメグリミン群では高血糖の TEAE は認められなかった。

低血糖の TEAE を発現した被験者は、イメグリミン／イメグリミン群で 39 名（36.1%）に 379 件、プラセボ／イメグリミン群で 36 名（35.6%）に 161 件であった。低血糖の TEAE はいずれも軽度であり、治験薬の投与中止に至った低血糖は認められなかった。非盲検治療期／治療期全体で、イメグリミン／イメグリミン群及びプラセボ／イメグリミン群のいずれも心血管系の TEAE は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン、診察所見及び心電図検査結果には、臨床的に意義のあるべ

ースラインからの変動は認められなかった。

以上より、イメグリミンとインスリンの併用投与の安全性及び忍容性が確認された。

3. 結論

インスリン単独療法又はインスリンと 1 種類の経口血糖降下薬の併用療法による血糖コントロールが不十分であった日本人 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 回投与）をインスリンと併用投与したところ、投与 16 週間後の HbA1c 低下作用についてインスリン単独投与に対する優越性が示された。非盲検でイメグリミンを最長 52 週間インスリンと併用投与したところ、持続した効果がみられた。また、52 週間投与後の安全性及び忍容性も確認された。

本治験の結果から、日本人 2 型糖尿病患者にイメグリミンとインスリンを 52 週間併用投与したときの有効性及び安全性が確認された。

4. 安全性付録

4.1 有害事象および副作用

二重盲検治療期での有害事象（TEAE）の発現割合を表 2.7.6.20- 1 に、副作用（TEAE）の発現割合を表 2.7.6.20- 2 に示す。また、非盲検治療期／治療期全体での有害事象（TEAE）の発現割合を表 2.7.6.20- 3（プラセボ／イメグリミン群）及び表 2.7.6.20- 4（イメグリミン／イメグリミン群）に、副作用（TEAE）の発現割合を表 2.7.6.20- 5（プラセボ／イメグリミン群）及び表 2.7.6.20- 6（イメグリミン／イメグリミン群）に示す。