表 2.7.6.20- 1　二重盲検治療期での有害事象（TEAE）の発現割合

System Organ Class Preferred term	Placebo (N = 107) n (%) m	Imeglimin (N = 108) n (%) m	Overall (N = 215) n (%) m
Patients with any TEAE	51 (47.7%) 80	57 (52.8%) 166	108 (50.2%) 246
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	20 (18.7%) 28	23 (21.3%) 95	43 (20.0%) 123
Hypoglycaemia（低血糖）	17 (15.9%) 25	23 (21.3%) 95	40 (18.6%) 120
Hyperglycaemia（高血糖）	3 (2.8%) 3	0	3 (1.4%) 3
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	15 (14.0%) 16	24 (22.2%) 26	39 (18.1%) 42
Nasopharyngitis（上咽頭炎）	8 (7.5%) 9	16 (14.8%) 16	24 (11.2%) 25
Bronchitis（気管支炎）	0	3 (2.8%) 3	3 (1.4%) 3
Folliculitis（毛包炎）	0	2 (1.9%) 2	2 (0.9%) 2
Herpes zoster（帯状疱疹）	0	2 (1.9%) 2	2 (0.9%) 2
Tinea pedis（足部白癬）	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
Periodontitis（歯周炎）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Gastroenteritis（胃腸炎）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Gingivitis（歯肉炎）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Oral herpes（口腔ヘルペス）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Otitis externa（外耳炎）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Pneumonia（肺炎）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Pulpitis dental（歯髄炎）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1

System Organ Class Preferred term	Placebo (N = 107) n (%) m	Imeglimin (N = 108) n (%) m	Overall (N = 215) n (%) m
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	7 (6.5%) 8	10 (9.3%) 16	17 (7.9%) 24
Constipation（便秘）	1 (0.9%) 1	3 (2.8%) 3	4 (1.9%) 4
Diarrhoea（下痢）	2 (1.9%) 2	2 (1.9%) 2	4 (1.9%) 4
Nausea（悪心）	2 (1.9%) 2	2 (1.9%) 2	4 (1.9%) 4
Abdominal discomfort（腹部不快感）	1 (0.9%) 1	1 (0.9%) 1	2 (0.9%) 2
Gastrooesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患）	1 (0.9%) 1	1 (0.9%) 1	2 (0.9%) 2
Vomiting（嘔吐）	1 (0.9%) 1	1 (0.9%) 2	2 (0.9%) 3
Abdominal distension（腹部膨満）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Colitis ulcerative（潰瘍性大腸炎）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Dental caries（齲歯）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Periodontal disease（歯周病）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Toothache（歯痛）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	4 (3.7%) 4	9 (8.3%) 10	13 (6.0%) 14
Muscle spasms（筋痙縮）	2 (1.9%) 2	2 (1.9%) 2	4 (1.9%) 4
Arthralgia（関節痛）	0	2 (1.9%) 2	2 (0.9%) 2
Back pain（背部痛）	2 (1.9%) 2	0	2 (0.9%) 2
Myofascitis（筋筋膜炎）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Neck pain（頚部痛）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Osteoarthritis（変形性関節症）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1

System Organ Class Preferred term	Placebo (N = 107) n (%) m	Imeglimin (N = 108) n (%) m	Overall (N = 215) n (%) m
Pain in extremity（四肢痛）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Spinal osteoarthritis（変形性脊椎症）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Synovial cyst（滑液嚢腫）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	8 (7.5%) 8	2 (1.9%) 2	10 (4.7%) 10
Asthma（喘息）	2 (1.9%) 2	1 (0.9%) 1	3 (1.4%) 3
Upper respiratory tract inflammation（上気道の炎症）	2 (1.9%) 2	0	2 (0.9%) 2
Pulmonary embolism（肺塞栓症）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Allergic cough（アレルギー性咳嗽）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Cough（咳嗽）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Epistaxis（鼻出血）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Sleep apnoea syndrome（睡眠時無呼吸症候群）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Nervous system disorders（神経系障害）	6 (5.6%) 6	1 (0.9%) 1	7 (3.3%) 7
Dizziness（浮動性めまい）	3 (2.8%) 3	1 (0.9%) 1	4 (1.9%) 4
Diabetic neuropathy（糖尿病性ニューロパチー）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Guillain-Barre syndrome（ギラン・バレー症候群）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Sciatica（坐骨神経痛）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	2 (1.9%) 2	3 (2.8%) 3	5 (2.3%) 5
Urticaria（蕁麻疹）	0	2 (1.9%) 2	2 (0.9%) 2
Pruritus（そう痒症）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1

System Organ Class Preferred term	Placebo (N = 107) n (%) m	Imeglimin (N = 108) n (%) m	Overall (N = 215) n (%) m
Papule（丘疹）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Solar dermatitis（日光皮膚炎）	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	2 (1.9%) 2	4 (1.9%) 4
Contusion（挫傷）	2 (1.9%) 2	0	2 (0.9%) 2
Heat illness（熱中症）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Muscle strain（肉離れ）	0	1 (0.9%) 1	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
Pyrexia（発熱）	3 (2.8%) 3	1 (0.9%) 1	4 (1.9%) 4
Vascular disorders（血管障害）	0	3 (2.8%) 3	3 (1.4%) 3
Hypertension（高血圧）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Peripheral arterial occlusive disease（末梢動脈閉塞性疾患）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Venous thrombosis limb（四肢静脈血栓症）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Eye disorders（眼障害）	0	2 (1.9%) 3	2 (0.9%) 3
Angle closure glaucoma（閉塞隅角緑内障）	0	1 (0.9%) 2	1 (0.5%) 2
Vitreous haemorrhage（硝子体出血）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Hepatobiliary disorders（肝胆道系障害）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Gallbladder polyp（胆嚢ポリープ）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1

System Organ Class Preferred term	Placebo (N = 107) n (%) m	Imeglimin (N = 108) n (%) m	Overall (N = 215) n (%) m
Investigations（臨床検査）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Blood creatine phosphokinase increased（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 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）］	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Lipoma（脂肪腫）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Renal and urinary disorders（腎および尿路障害）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Haematuria（血尿）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Cardiac disorders（心臓障害）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Bundle branch block right（右脚ブロック）	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	0	1 (0.5%) 1
Vertigo positional（頭位性回転性めまい）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Reproductive system and breast disorders（生殖系および乳房障害）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Amenorrhoea（無月経）	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.
Treatment groups: Placebo represents Placebo + Insulin, and Imeglimin represents Imeglimin + Insulin.
TEAEs are AEs 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 AEs 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 a TEAE, 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: 5.3.5.1.03 Table 49

表 2.7.6.20- 2　二重盲検治療期での副作用（TEAE）の発現割合

System Organ Class Preferred term	Placebo (N = 107) n (%) m	Imeglimin (N = 108) n (%) m	Overall (N = 215) n (%) m
Patients with any related TEAE	13 (12.1%) 19	16 (14.8%) 82	29 (13.5%) 101
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	8 (7.5%) 14	13 (12.0%) 75	21 (9.8%) 89
Hypoglycaemia（低血糖）	7 (6.5%) 13	13 (12.0%) 75	20 (9.3%) 88
Hyperglycaemia（高血糖）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	0	3 (2.8%) 7	3 (1.4%) 7
Constipation（便秘）	0	2 (1.9%) 2	2 (0.9%) 2
Abdominal distension（腹部膨満）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Diarrhoea（下痢）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Nausea（悪心）	0	1 (0.9%) 1	1 (0.5%) 1
Vomiting（嘔吐）	0	1 (0.9%) 2	1 (0.5%) 2
Nervous system disorders（神経系障害）	3 (2.8%) 3	0	3 (1.4%) 3
Dizziness（浮動性めまい）	2 (1.9%) 2	0	2 (0.9%) 2
Guillain-Barre syndrome（ギラン・バレー症候群）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Muscle spasms（筋痙縮）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Reproductive system and breast disorders（生殖系および乳房障害）	1 (0.9%) 1	0	1 (0.5%) 1
Amenorrhoea（無月経）	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.
Treatment groups: Placebo represents Placebo + Insulin, and Imeglimin represents Imeglimin + Insulin.

TEAEs are AEs 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 AEs 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 a TEAE, 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: 5.3.5.1.03 Table 52

表 2.7.6.20- 3　非盲検治療期での有害事象（TEAE）の発現割合（プラセボ／イメグリミン群）

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Imeglimin (N = 101) n (%) m
Patients with any TEAE	77 (76.2%) 292
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	37 (36.6%) 163
Hypoglycaemia（低血糖）	36 (35.6%) 161
Dyslipidaemia（脂質異常症）	1 (1.0%) 1
Hyponatraemia（低ナトリウム血症）	1 (1.0%) 1
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	30 (29.7%) 51
Nasopharyngitis（上咽頭炎）	16 (15.8%) 23
Bronchitis（気管支炎）	5 (5.0%) 6
Gastroenteritis（胃腸炎）	4 (4.0%) 4
Influenza（インフルエンザ）	4 (4.0%) 4
Conjunctivitis（結膜炎）	2 (2.0%) 2
Cystitis（膀胱炎）	1 (1.0%) 1
Gastroenteritis viral（ウイルス性胃腸炎）	1 (1.0%) 1
Helicobacter infection（ヘリコバクター感染）	1 (1.0%) 1
Herpes simplex（単純ヘルペス）	1 (1.0%) 1
Herpes zoster（帯状疱疹）	1 (1.0%) 1
Hordeolum（麦粒腫）	1 (1.0%) 1
Oral herpes（口腔ヘルペス）	1 (1.0%) 1
Otitis media acute（急性中耳炎）	1 (1.0%) 1

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Imeglimin (N = 101) n (%) m
Periodontitis（歯周炎）	1 (1.0%) 1
Pharyngitis（咽頭炎）	1 (1.0%) 1
Pneumonia mycoplasmal（マイコプラズマ性肺炎）	1 (1.0%) 1
Upper respiratory tract infection（上気道感染）	1 (1.0%) 1
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	10 (9.9%) 18
Chronic gastritis（慢性胃炎）	2 (2.0%) 2
Diarrhoea（下痢）	2 (2.0%) 5
Gastrooesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患）	2 (2.0%) 2
Nausea（悪心）	2 (2.0%) 2
Toothache（歯痛）	2 (2.0%) 2
Abdominal discomfort（腹部不快感）	1 (1.0%) 1
Dental caries（齲歯）	1 (1.0%) 1
Gastritis（胃炎）	1 (1.0%) 1
Large intestine polyp（大腸ポリープ）	1 (1.0%) 1
Vomiting（嘔吐）	1 (1.0%) 1
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	9 (8.9%) 9
Arthralgia（関節痛）	1 (1.0%) 1
Back pain（背部痛）	1 (1.0%) 1
Chondrocalcinosis pyrophosphate（ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症）	1 (1.0%) 1
Muscle spasms（筋痙縮）	1 (1.0%) 1

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Imeglimin (N = 101) n (%) m
Musculoskeletal pain（筋骨格痛）	1 (1.0%) 1
Musculoskeletal stiffness（筋骨格硬直）	1 (1.0%) 1
Tendonitis（腱炎）	1 (1.0%) 1
Tenosynovitis（腱鞘炎）	1 (1.0%) 1
Trigger finger（弾発指）	1 (1.0%) 1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	7 (6.9%) 8
Upper respiratory tract inflammation（上気道の炎症）	3 (3.0%) 3
Sputum increased（喀痰増加）	2 (2.0%) 2
Asthma（喘息）	1 (1.0%) 1
Cough（咳嗽）	1 (1.0%) 1
Rhinitis allergic（アレルギー性鼻炎）	1 (1.0%) 1
Eye disorders（眼障害）	6 (5.9%) 8
Diabetic retinopathy（糖尿病網膜症）	2 (2.0%) 2
Accommodation disorder（調節障害）	1 (1.0%) 1
Cataract（白内障）	1 (1.0%) 1
Conjunctival hyperaemia（結膜充血）	1 (1.0%) 1
Glaucoma（緑内障）	1 (1.0%) 1
Macular oedema（黄斑浮腫）	1 (1.0%) 1
Pingueculitis（瞼裂斑炎）	1 (1.0%) 1

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Imeglimin (N = 101) n (%) m
Nervous system disorders（神経系障害）	6 (5.9%) 7
Headache（頭痛）	3 (3.0%) 3
Autonomic nervous system imbalance（自律神経失調）	1 (1.0%) 1
Carpal tunnel syndrome（手根管症候群）	1 (1.0%) 1
Dizziness（浮動性めまい）	1 (1.0%) 1
Syncope（失神）	1 (1.0%) 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)］	4 (4.0%) 4
Papillary thyroid cancer（乳頭様甲状腺癌）	2 (2.0%) 2
Intraductal papillary mucinous neoplasm（膵管内乳頭粘液性腫瘍）	1 (1.0%) 1
Pancreatic carcinoma（膵癌）	1 (1.0%) 1
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	3 (3.0%) 3
Pyrexia（発熱）	2 (2.0%) 2
Sudden death（突然死）	1 (1.0%) 1
Hepatobiliary disorders（肝胆道系障害）	3 (3.0%) 3
Hepatic function abnormal（肝機能異常）	1 (1.0%) 1
Hepatic steatosis（脂肪肝）	1 (1.0%) 1
Hyperplastic cholecystopathy（過形成性胆嚢症）	1 (1.0%) 1

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Imeglimin (N = 101) n (%) m
Cardiac disorders（心臓障害）	2 (2.0%) 3
Atrial fibrillation（心房細動）	1 (1.0%) 1
Cardiac failure congestive（うっ血性心不全）	1 (1.0%) 1
Extrasystoles（期外収縮）	1 (1.0%) 1
Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症）	2 (2.0%) 3
Clavicle fracture（鎖骨骨折）	1 (1.0%) 2
Scratch（引っかき傷）	1 (1.0%) 1
Reproductive system and breast disorders（生殖系および乳房障害）	2 (2.0%) 2
Benign prostatic hyperplasia（良性前立腺肥大症）	1 (1.0%) 1
Prostatomegaly（前立腺腫大）	1 (1.0%) 1
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	2 (2.0%) 2
Dermatitis（皮膚炎）	1 (1.0%) 1
Hand dermatitis（手皮膚炎）	1 (1.0%) 1
Vascular disorders（血管障害）	2 (2.0%) 2
Hypertension（高血圧）	2 (2.0%) 2
Blood and lymphatic system disorders（血液およびリンパ系障害）	1 (1.0%) 1
Iron deficiency anaemia（鉄欠乏性貧血）	1 (1.0%) 1
Ear and labyrinth disorders（耳および迷路障害）	1 (1.0%) 1
Meniere's disease（メニエール病）	1 (1.0%) 1

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Imeglimin (N = 101) n (%) m
Immune system disorders（免疫系障害）	1 (1.0%) 1
Seasonal allergy（季節性アレルギー）	1 (1.0%) 1
Investigations（臨床検査）	1 (1.0%) 1
Blood creatine phosphokinase increased（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）	1 (1.0%) 1
Psychiatric disorders（精神障害）	1 (1.0%) 1
Depressive symptom（抑うつ症状）	1 (1.0%) 1
Renal and urinary disorders（腎および尿路障害）	1 (1.0%) 1
Renal cyst（腎嚢胞）	1 (1.0%) 1

TEAE = Treatment Emergent Adverse Event, IMP = Investigational Medicinal Product, n = number of patients with events, m = number of events.
Placebo/Imeglimin represents Placebo + Insulin in the double-blind period and Imeglimin + Insulin in the open-label period.
TEAEs are AEs with start date and time on or after the date and time of first dose of open-label IMP and up to 7 days post open-label IMP discontinuation, or AEs with start date and time prior to the date and time of first dose of open-label IMP whose severity or relationship to IMP worsens on or after the date and time of first dose of open-label 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 Open-Label Safety population.
MedDRA Version 20.1 used for coding.
If a patient experienced more than one episode of a TEAE, 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: 5.3.5.1.03 Table 50

表 2.7.6.20- 4　治療期全体での有害事象（TEAE）の発現割合（イメグリミン／イメグリミン群）

System Organ Class Preferred Term	Imeglimin/Imeglimin (N = 108) n (%) m
Patients with any TEAE	92 (85.2%) 612
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	52 (48.1%) 84
Nasopharyngitis（上咽頭炎）	36 (33.3%) 48
Influenza（インフルエンザ）	5 (4.6%) 5
Bronchitis（気管支炎）	4 (3.7%) 5
Cystitis（膀胱炎）	3 (2.8%) 3
Folliculitis（毛包炎）	2 (1.9%) 2
Herpes zoster（帯状疱疹）	2 (1.9%) 2
Periodontitis（歯周炎）	2 (1.9%) 2
Urinary tract infection（尿路感染）	2 (1.9%) 2
Asymptomatic bacteriuria（無症候性細菌尿）	1 (0.9%) 2
Erysipelas（丹毒）	1 (0.9%) 2
Furuncle（せつ）	1 (0.9%) 1
Gastroenteritis（胃腸炎）	1 (0.9%) 1
Gingivitis（歯肉炎）	1 (0.9%) 2
Hordeolum（麦粒腫）	1 (0.9%) 1
Pharyngitis（咽頭炎）	1 (0.9%) 1
Rhinitis（鼻炎）	1 (0.9%) 1
Sinusitis（副鼻腔炎）	1 (0.9%) 1

System Organ Class Preferred Term	Imeglimin/Imeglimin (N = 108) n (%) m
Soft tissue infection（軟部組織感染）	1 (0.9%) 1
Tinea pedis（足部白癬）	1 (0.9%) 1
Tonsillitis（扁桃炎）	1 (0.9%) 1
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	42 (38.9%) 382
Hypoglycaemia（低血糖）	39 (36.1%) 379
Hyperglycaemia（高血糖）	2 (1.9%) 2
Dyslipidaemia（脂質異常症）	1 (0.9%) 1
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	24 (22.2%) 34
Back pain（背部痛）	6 (5.6%) 7
Muscle spasms（筋痙縮）	4 (3.7%) 4
Spinal osteoarthritis（変形性脊椎症）	4 (3.7%) 4
Arthralgia（関節痛）	3 (2.8%) 4
Osteoarthritis（変形性関節症）	2 (1.9%) 2
Synovial cyst（滑液嚢腫）	2 (1.9%) 2
Intervertebral disc protrusion（椎間板突出）	1 (0.9%) 1
Lumbar spinal stenosis（腰部脊柱菅狭窄症）	1 (0.9%) 1
Musculoskeletal stiffness（筋骨格硬直）	1 (0.9%) 1
Myofascitis（筋筋膜炎）	1 (0.9%) 1
Neck pain（頚部痛）	1 (0.9%) 1
Nodal osteoarthritis（結節性変形性関節症）	1 (0.9%) 1

System Organ Class Preferred Term	Imeglimin/Imeglimin (N = 108) n (%) m
Pain in extremity（四肢痛）	1 (0.9%) 1
Synovitis（滑膜炎）	1 (0.9%) 1
Temporomandibular joint syndrome（顎関節症候群）	1 (0.9%) 1
Tenosynovitis（腱鞘炎）	1 (0.9%) 1
Trigger finger（弾発指）	1 (0.9%) 1
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	20 (18.5%) 30
Constipation（便秘）	6 (5.6%) 7
Abdominal discomfort（腹部不快感）	3 (2.8%) 3
Gastrooesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患）	3 (2.8%) 3
Nausea（悪心）	3 (2.8%) 4
Abdominal pain upper（上腹部痛）	2 (1.9%) 2
Diarrhoea（下痢）	2 (1.9%) 2
Periodontal disease（歯周病）	2 (1.9%) 2
Abdominal distension（腹部膨満）	1 (0.9%) 1
Colitis ulcerative（潰瘍性大腸炎）	1 (0.9%) 1
Dental caries（齲歯）	1 (0.9%) 1
Gastritis（胃炎）	1 (0.9%) 1
Toothache（歯痛）	1 (0.9%) 1
Vomiting（嘔吐）	1 (0.9%) 2

System Organ Class Preferred Term	Imeglimin/Imeglimin (N = 108) n (%) m
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	11 (10.2%) 12
Dermatitis（皮膚炎）	2 (1.9%) 2
Eczema（湿疹）	2 (1.9%) 2
Urticaria（蕁麻疹）	2 (1.9%) 2
Acne（ざ瘡）	1 (0.9%) 1
Cold sweat（冷汗）	1 (0.9%) 1
Drug eruption（薬疹）	1 (0.9%) 1
Hyperkeratosis（過角化）	1 (0.9%) 1
Miliaria（汗疹）	1 (0.9%) 1
Pruritus（そう痒症）	1 (0.9%) 1
Eye disorders（眼障害）	10 (9.3%) 17
Cataract（白内障）	2 (1.9%) 2
Ocular hypertension（高眼圧症）	2 (1.9%) 2
Vitreous haemorrhage（硝子体出血）	2 (1.9%) 2
Angle closure glaucoma（閉塞隅角緑内障）	1 (0.9%) 2
Conjunctivitis allergic（アレルギー性結膜炎）	1 (0.9%) 1
Diabetic retinal oedema（糖尿病性網膜浮腫）	1 (0.9%) 2
Diabetic retinopathy（糖尿病網膜症）	1 (0.9%) 1
Dry eye（眼乾燥）	1 (0.9%) 1
Retinal detachment（網膜剥離）	1 (0.9%) 2

System Organ Class Preferred Term	Imeglimin/Imeglimin (N = 108) n (%) m
Retinal haemorrhage（網膜出血）	1 (0.9%) 1
Trichiasis（睫毛乱生）	1 (0.9%) 1
Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症）	8 (7.4%) 9
Contusion（挫傷）	3 (2.8%) 3
Stress fracture（ストレス骨折）	2 (1.9%) 2
Hand fracture（手骨折）	1 (0.9%) 1
Heat illness（熱中症）	1 (0.9%) 1
Ligament sprain（靭帯捻挫）	1 (0.9%) 1
Muscle strain（肉離れ）	1 (0.9%) 1
Nervous system disorders（神経系障害）	8 (7.4%) 8
Headache（頭痛）	3 (2.8%) 3
Dizziness（浮動性めまい）	1 (0.9%) 1
Epilepsy（てんかん）	1 (0.9%) 1
Facial paralysis（顔面麻痺）	1 (0.9%) 1
Sciatica（坐骨神経痛）	1 (0.9%) 1
Somnolence（傾眠）	1 (0.9%) 1

System Organ Class Preferred Term	Imeglimin/Imeglimin (N = 108) n (%) m
Vascular disorders（血管障害）	7 (6.5%) 7
Hypertension（高血圧）	5 (4.6%) 5
Peripheral arterial occlusive disease（末梢動脈閉塞性疾患）	1 (0.9%) 1
Venous thrombosis limb（四肢静脈血栓症）	1 (0.9%) 1
Investigations（臨床検査）	6 (5.6%) 6
Blood creatine phosphokinase increased（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）	2 (1.9%) 2
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 (0.9%) 1
Blood alkaline phosphatase increased（血中アルカリホスファターゼ増加）	1 (0.9%) 1
Blood glucose abnormal（血中ブドウ糖異常）	1 (0.9%) 1
Blood lactic acid increased（血中乳酸増加）	1 (0.9%) 1
Immune system disorders（免疫系障害）	4 (3.7%) 4
Seasonal allergy（季節性アレルギー）	4 (3.7%) 4
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	4 (3.7%) 4
Asthma（喘息）	1 (0.9%) 1
Cough（咳嗽）	1 (0.9%) 1
Pulmonary embolism（肺塞栓症）	1 (0.9%) 1
Upper respiratory tract inflammation（上気道の炎症）	1 (0.9%) 1

System Organ Class Preferred Term	Imeglimin/Imeglimin (N = 108) n (%) m
Ear and labyrinth disorders（耳および迷路障害）	3 (2.8%) 3
Tinnitus（耳鳴）	1 (0.9%) 1
Vertigo（回転性めまい）	1 (0.9%) 1
Vertigo positional（頭位性回転性めまい）	1 (0.9%) 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
Pyrexia（発熱）	2 (1.9%) 2
Oedema peripheral（末梢性浮腫）	1 (0.9%) 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)］	3 (2.8%) 3
Benign neoplasm of thyroid gland（甲状腺の良性新生物）	1 (0.9%) 1
Lipoma（脂肪腫）	1 (0.9%) 1
Uterine leiomyoma（子宮平滑筋腫）	1 (0.9%) 1
Hepatobiliary disorders（肝胆道系障害）	2 (1.9%) 2
Gallbladder polyp（胆嚢ポリープ）	1 (0.9%) 1
Hepatic steatosis（脂肪肝）	1 (0.9%) 1
Cardiac disorders（心臓障害）	1 (0.9%) 1
Coronary artery stenosis（冠動脈狭窄）	1 (0.9%) 1
Psychiatric disorders（精神障害）	1 (0.9%) 1
Insomnia（不眠症）	1 (0.9%) 1

System Organ Class Preferred Term	Imeglimin/Imeglimin (N = 108) n (%) m
Renal and urinary disorders（腎および尿路障害）	1 (0.9%) 1
Haematuria（血尿）	1 (0.9%) 1
Reproductive system and breast disorders（生殖系および乳房障害）	1 (0.9%) 1
Benign prostatic hyperplasia（良性前立腺肥大症）	1 (0.9%) 1

AE = Adverse Event, IMP = Investigational Medicinal Product, m = number of events, n = number of patients with events, TEAE = Treatment Emergent Adverse Event.
Imeglimin/Imeglimin represents Imeglimin + Insulin in both the double-blind period and in the open-label period.
TEAEs are AEs 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 during double-blind or open-label periods, or AEs 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 Open-Label Safety population.
MedDRA Version 20.1 used for coding.
If a patient experienced more than one episode of a TEAE, 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: 5.3.5.1.03 Table 51

表 2.7.6.20- 5　非盲検治療期での副作用（TEAE）の発現割合（プラセボ／イメグリミン群）

System Organ Class Preferred Term	Placebo/Imeglimin (N = 101) n (%)	m
Patients with any related TEAE	16 (15.8%)	92
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	16 (15.8%)	87
Hypoglycaemia（低血糖）	16 (15.8%)	87
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	1 (1.0%)	4
Diarrhoea（下痢）	1 (1.0%)	4
Hepatobiliary disorders（肝胆道系障害）	1 (1.0%)	1
Hyperplastic cholecystopathy（過形成性胆嚢症）	1 (1.0%)	1

AE = Adverse Event, IMP = Investigational Medicinal Product, m = number of events, n = number of patients with events, TEAE = Treatment Emergent Adverse Event.
Placebo/Imeglimin represents Placebo + Insulin in the double-blind period and Imeglimin + Insulin in the open-label period.
TEAEs are AEs with start date and time on or after the date and time of first dose of open-label IMP and up to 7 days post open-label IMP discontinuation, or AEs with start date and time prior to the date and time of first dose of open-label IMP whose severity or relationship to IMP worsens on or after the date and time of first dose of open-label 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 Open-Label Safety population.
MedDRA Version 20.1 used for coding.
If a patient experienced more than one episode of a TEAE, 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: 5.3.5.1.03 Table 53

表 2.7.6.20- 6　治療期全体での副作用（TEAE）の発現割合（イメグリミン／イメグリミン群）

System Organ Clas Preferred Term	Imeglimin/Imeglimin (N = 108) n (%) m
Patients with any related TEAE	28 (25.9%) 248
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	23 (21.3%) 238
Hypoglycaemia（低血糖）	23 (21.3%) 238
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	4 (3.7%) 8
Constipation（便秘）	3 (2.8%) 3
Abdominal distension（腹部膨満）	1 (0.9%) 1
Diarrhoea（下痢）	1 (0.9%) 1
Nausea（悪心）	1 (0.9%) 1
Vomiting（嘔吐）	1 (0.9%) 2
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	1 (0.9%) 1
Cystitis（膀胱炎）	1 (0.9%) 1
Investigations（臨床検査）	1 (0.9%) 1
Blood lactic acid increased（血中尿酸増加）	1 (0.9%) 1

AE = Adverse Event, IMP = Investigational Medicinal Product, m = number of events, n = number of patients with events, TEAE = Treatment Emergent Adverse Event.
Imeglimin/Imeglimin represents Imeglimin + Insulin in both the double-blind period and in the open-label period.
TEAEs are AEs 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 during double-blind or open-label periods, or AEs 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 Open-Label Safety population.
MedDRA Version 20.1 used for coding.
If a patient experienced more than one episode of a TEAE, 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: 5.3.5.1.03 Table 54

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。

2.7.6.21　海外 P2b 試験（PXL008-008）

参考資料：5.3.5.1.04

治験の標題

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

治験責任医師

Prof. Valdis Pirags

実施医療機関

合計 74 施設（チェコ 5 施設、エストニア 6 施設、ハンガリー13 施設、ラトビア 9 施設、ルーマニア 11 施設、ロシア 10 施設、ウクライナ 11 施設、米国 9 施設）。

このうち 8 施設（ハンガリー2 施設、ラトビア 1 施設、ルーマニア 2 施設、ロシア 2 施設、米国 1 施設）では、後にスクリーニング時不適格例と判断された被験者にプラセボが投与されたのみであったため、ランダム化された被験者はいなかった。

本治験に基づく公表論文

なし

報告書作成日

2017 年 12 月 21 日

治験期間

2013 年 1 月 25 日～2014 年 7 月 10 日

開発のフェーズ

後期第 2 相

1. 試験計画

主要目的

2 型糖尿病の男女を対象として、Imeglimin（以下、イメグリミン）を 4 用量（500 mg、1000 mg、1500 mg 及び 2000 mg 1 日 2 回投与）で 24 週間投与したときの用量反応性を、HbA1c を主要評価項目とし、プラセボと比較して評価する。

副次目的

- 2 型糖尿病患者を対象として、イメグリミンの至適用量を評価する。
- 2 型糖尿病患者を対象として、その他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。
- 2 型糖尿病患者を対象として、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。
- 2 型糖尿病患者を対象として、イメグリミンの薬物動態／薬力学解析を実施する。

1.1 治験方法

本治験は、2 型糖尿病患者を対象とした、後期第 2 相、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化試験であった。24 週間の二重盲検治療期は 5 群の並行群間比較とし、4 群にはイメグリミン（500 mg、1000 mg、1500 mg 又は 2000 mg 1 日 2 回投与）を、1 群にはプラセボを投与した。

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／プラセボ run-in 期（以下、プラセボ run-in 期）開始前 3 週間以内（Visit 2 の前に眼科検査を要した被験者では最大 4 週間以内）
- 単盲検プラセボ run-in 期：
  - 糖尿病に対する前治療がない被験者では、ランダム化前にプラセボ run-in 期を 3 週間設けた。
  - 経口血糖降下薬による単剤療法を受けていた被験者では、ランダム化前にプラセボ run-in 期を 6 週間設けた。
- 二重盲検治療期：プラセボ run-in 期終了後、適格な患者を 1：1：1：1：1 の割付け比でイメグリミンの 4 用量又はプラセボのいずれかにランダム化し、治験薬を 1 日 2 回、24 週間投与した。ランダム化時には、前治療なしの被験者と前治療ありの被験者の割合が、それぞれ 25%及び 75%となるように層別化した。
- 単盲検プラセボ投与下での追跡期間：投与終了時の来院後 1 週間

1.2 被験者数（計画時及び解析時）

脱落率を 20%と想定し、評価可能な被験者が 305 名以上になるよう、目標被験者数 400 名（ランダム化時点）とした。

382 名がプラセボ run-in 期を終了し、81 名がプラセボ群に、74 名がイメグリミン 500 mg 1 日 2 回投与群（以下、500 mg bid 群）に、79 名がイメグリミン 1000 mg 1 日 2 回投与群（以下、1000 mg bid 群）に、74 名がイメグリミン 1500 mg 1 日 2 回投与群（以下、1500 mg bid 群）に、74 名がイメグリミン 2000 mg 1 日 2 回投与群（以下、2000 mg bid 群）にランダム化された。

ランダム化された被験者のうち、糖尿病に対する前治療がない被験者は 94 名（24.6%）で、経口血糖降下薬による単剤療法を受けていた被験者は 288 名（75.4%）であった。前治療のある 288 名の被験者すべてで、スクリーニング前に血糖降下薬が 12 週間（前治療として考慮される最短期間）を超えて投与されていた。

ランダム化された 382 名の被験者すべてが治験薬を 1 回以上投与され、安全性集団に採用された。安全性集団、ITT 集団及び PP 集団の被験者数を投与群ごとに表 2.7.6.21- 1 に示す。

表 2.7.6.21-1　解析対象集団

	プラセボ N = 81 n (%)	イメグリミン 500 mg bid N = 74 n (%)	イメグリミン 1000 mg bid N = 79 n (%)	イメグリミン 1500 mg bid N = 74 n (%)	イメグリミン 2000 mg bid N = 74 n (%)	合計 N = 382 n (%)
ランダム化	81	74	79	74	74	382
安全性集団	81 (100)	74 (100)	79 (100)	74 (100)	74 (100)	382 (100)
ITT 集団	80 (98.8)	72 (97.3)	77 (97.5)	69 (93.2)	69 (93.2)	367 (96.1)
PP 集団	63 (77.8)	62 (83.8)	65 (82.3)	60 (81.1)	61 (82.4)	311 (81.4)

bid：1 日 2 回投与、ITT：intention-to-treat、PP：per-protocol

安全性集団の被験者のうち 315 名（82.5%）が本治験を完了した。内訳は、プラセボ群 65 名（80.2%）、イメグリミン 500 mg bid 群 63 名（85.1%）、1000 mg bid 群 66 名（83.5%）、1500 mg bid 群 60 名（81.1%）、2000 mg bid 群 61 名（82.4%）であった。

1.3　対象患者、選択・除外基準

選択基準

以下のすべての選択基準を満たす 2 型糖尿病患者を本治験に適格とした。

1) 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
2) スクリーニング時に以下のいずれかに該当する 2 型糖尿病患者（性別は問わない）
   a) 血糖降下薬による前治療がない患者（12 週間治療なし）
   b) 経口血糖降下薬（メトホルミン、スルホニル尿素薬、DPP-4 阻害薬、グリニド薬又は α-グルコシダーゼ阻害薬）による単剤療法を 12 週間継続して受けている患者
3) スクリーニング時に 18 歳以上 75 歳以下の患者
4) スクリーニング時の BMI が 24 kg/m^2 以上 40 kg/m^2 以下の患者
5) HbA1c 値が以下の基準を満たす患者
   a) 前治療なしの患者では、Visit 1（スクリーニング時）の HbA1c 値が 7%以上 9.5%以下
   b) 経口血糖降下薬による単剤療法を受けている患者では、Visit 1（スクリーニング時）の HbA1c 値が 6.5%以上 9%以下
   c) 前治療なしの患者及び経口血糖降下薬による単剤療法を受けている患者のいずれの場合も、Visit 4 の HbA1c 値が 7%以上 9.5%以下
6) Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）式で推定した eGFR が、Visit 1（スクリーニング時）で 50 mL/min/1.73 m^2 以上、かつ Visit 4 で 45 mL/min/1.73 m^2 以上の患者
7) 妊娠の可能性のある女性では、適切な避妊法を実施している患者。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

以下のいずれかの基準に該当する患者は除外した。

1) 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
2) スクリーニング前 12 週間以内にチアゾリジンジオン、GLP-1 アナログ又はインスリンを投与された患者（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の使用は除く）
3) ランダム化前 3 ヵ月以内に急性心血管イベントが認められた患者
4) 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
5) 肝機能障害（ALP、AST 又は ALT が ULN の 3 倍以上）を有する患者
6) 薬剤性 Torsade de pointes（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［Visit 1（スクリーニング時）又は Visit 4（臨床検査時）に実施した 2 回の心電図検査で 450 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。
7) ランダム化前 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。ランダム化前 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 run-in 期開始時）の前に眼科検査を実施した。
8) 妊娠中又は授乳中の患者
9) 知的障害者、法的無能力者、又は臨床的に重要な情緒・精神疾患の既往を有する患者
10) 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（例：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
11) 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。併用薬の用量・用法は可能な限り変更しないこととした。
12) スクリーニング時に HBs 抗原、IgM 型 HAV 抗体若しくは HCV 抗体の循環血中 RNA が陽性の患者、又は HIV-1／HIV-2 抗体陽性の患者
13) アルコール又は薬物依存症の現病歴を有する患者
14) スクリーニング前 30 日以内に他の治験に参加した患者
15) 同じ治験依頼者による過去の治験（PXL008-002 試験又は PXL008-004 試験）に参加

した患者

16) 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

イメグリミンは 500 mg、1000 mg、1500 mg 又は 2000 mg の用量で、朝夕 1 日 2 回、コップ 1 杯の水と共に経口投与した。

ロット番号（バルク製品）：[redacted]

ロット番号（包装後の治験薬）：[redacted]

対照薬

プラセボは朝夕 1 日 2 回、コップ 1 杯の水と共に経口投与した。

ロット番号（バルク製品）：[redacted]

ロット番号（包装後の治験薬）：[redacted]

投与期間

各被験者の治験薬投与期間は、プラセボ run-in 期開始から追跡期間終了までの 28～31 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、Visit 10）の HbA1c 値のベースラインからの変化量とし、イメグリミン投与群（500 mg、1000 mg、1500 mg 又は 2000 mg 1 日 2 回投与）とプラセボ群を比較した。

更に、以下の副次評価項目に基づき、有効性を評価した。

- HbA1c 改善（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
- Week 24 の空腹時血糖値（FPG）、空腹時血清インスリン及び空腹時血清 C ペプチドのベースラインからの変化量
- Week 24 の HOMA-IR 及び HOMA-β のベースラインからの変化量
- Week 24 の quantitative insulin sensitivity check index（QUICKI）のベースラインからの変化量
- Week 24 のプロインスリン／インスリン比のベースラインからの変化量
- Week 24 の総コレステロール並びに HDL 及び LDL コレステロールのベースラインからの変化量
- Week 24 のトリグリセリドのベースラインからの変化量
- Week 24 の hsCRP のベースラインからの変化量
- 初回投与時から Week 24 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

薬物動態評価項目

イメグリミンの以下の薬物動態パラメータを評価した。

- Visit 6、7、8、9 及び 10 の C_{pre}
- Visit 6（Week 3）の投与後 x 時間（15 分～3 時間）の血漿中濃度（$C_{x\text{-hour post}}$）

安全性評価項目

- 有害事象
- 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、尿検査
- 尿中アルブミン／クレアチニン比
- eGFR（MDRD 式により算出）
- 空腹時血中乳酸値
- バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数）
- 体重、BMI、腹囲
- 12 誘導心電図検査
- 診察

1.6 統計解析手法

有効性の主要評価項目及び副次評価項目は、いずれも ITT 集団を用いて解析した。ITT 集団は、ランダム化された被験者のうち、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の集団と定義した。

補足的な解析として、PP 集団を用いて主要評価項目を解析した。PP 集団は、ITT 集団の被験者のうち、盲検下レビューで決定した基準を満たすすべての被験者の集団と定義した。

安全性及び忍容性は安全性集団を用いて解析した。安全性集団は、ランダム化された被験者のうち、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者の集団と定義した。

有効性の主要評価項目の解析

各 Visit の HbA1c 値及びそのベースラインからの変化量を（投与群ごとに）要約した。投与終了時（Week 24、Visit 10）の HbA1c 値のベースライン（Visit 5）からの変化量は、ANCOVA を用いて解析した。ANCOVA モデルでは、Week 24 の HbA1c 値のベースラインからの変化量を目的変数、国及び投与群を固定効果とし、ベースライン時の HbA1c 値及び前治療の有無を共変量とした。ベースライン値は、Visit 5 以前の最終観察値（非欠測値）とした。ベースラインからの変化量の調整済み平均値の標準誤差も算出した。イメグリミンの各用量群とプラセボ群との調整済み平均値の差を、その標準誤差及び 95% CI と共に

示した。ITT 集団及び PP 集団の両方を対象として、欠測値を補完しない Observed Case（OC）を用いた解析を行い、ITT 集団では LOCF で欠測値を補完した解析も行った。

探索的解析として、前治療の有無をモデルに含めずに解析を実施した。探索的解析は ITT 集団で行い、欠測値の補完には LOCF を用いた。

更に、被験者を以下の部分集団に分類し、主要評価項目を解析した。

- ベースライン時の HbA1c 値が 8%以下
- ベースライン時の HbA1c 値が 8%超 9%未満
- ベースライン時の HbA1c 値が 9%以上
- 前治療なしの被験者
- 前治療ありの被験者

有効性の副次評価項目の解析

ベースライン時の HbA1c 値が 7.0%超で HbA1c 改善（Week 24 の HbA1c 値が 7.0%以下）が認められた被験者の割合を、ロジスティック回帰分析によりプラセボ群と比較した。国、ベースライン時の HbA1c 値及び前治療の有無を共変量とした。

二重盲検治療の初回投与時から Week 24 までのいずれかの時点で、FPG 高値又は HbA1c 高値のためレスキュー治療を要した被験者の割合を投与群ごとに集計した。Week 24 までにレスキュー治療を要した被験者の割合を、カイ二乗検定により、イメグリミンの各用量群とプラセボ群の間で比較した。

その他の副次評価項目［FPG、空腹時血清インスリン、空腹時血清 C ペプチド、HOMA-IR、HOMA-β、QUICKI、プロインスリン／インスリン比、コレステロール（総コレステロール並びに HDL 及び LDL コレステロール）、トリグリセリド及び hsCRP］は、各 Visit の実測値及びベースラインからの変化量を（投与群ごとに）要約した。Week 24 でのベースラインからの変化量は、ANCOVA を用いて解析した。ANCOVA モデルでは、Week 24 のベースラインからの変化量を目的変数、国及び投与群を固定効果とし、各評価項目のベースライン値及び前治療の有無を共変量とした。ベースライン値は、Visit 5 以前の最終観察値（非欠測値）とした。ベースラインからの変化量の調整済み平均値の標準誤差も算出した。イメグリミンの各用量群とプラセボ群との調整済み平均値の差を、その標準誤差及び 95% CI と共に示した。コレステロール（総コレステロール並びに HDL 及び LDL コレステロール）の解析には OC を用いたが、それ以外のすべての解析では LOCF を用いて欠測値を補完した。

安全性

以下の事象の発現割合を投与群ごとに集計した：すべての TEAE、重症度別の TEAE、治験薬との因果関係ありと判断された TEAE、重篤な有害事象、TEAE 以外の重篤な有害事象、重篤な TEAE、治験薬との因果関係ありと判断された重篤な TEAE、治験薬との因果関係なしと判断された重篤な TEAE、死亡に至った TEAE、治験薬の投与中止に至った

TEAE、心血管系の有害事象、TEAE 以外の心血管系の有害事象、心血管系の TEAE、治験薬との因果関係ありと判断された心血管系の TEAE、治験薬との因果関係なしと判断された心血管系の TEAE。

各 Visit の臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固検査、尿検査、尿中アルブミン／クレアチニン比、eGFR 及び空腹時血中乳酸値）の実測値及び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算出した。また、ベースライン時及び投与開始後の各 Visit の検査値が低値（基準範囲未満）、正常値又は高値（基準範囲超）であった被験者数をシフトテーブルで示した。

各 Visit のバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数）の実測値及びベースラインからの変化量を投与群ごとに要約した。

各 Visit の体重、BMI 及び腹囲の実測値及びベースラインからの変化量を投与群ごとに要約した。Week 24 の体重、BMI 及び腹囲のベースラインからの変化量は、有効性の主要評価項目及び副次評価項目と同様に、ANCOVA を用いて解析した。欠測値の補完には LOCF を用いた。

心電図検査では、各 Visit の検査値が正常、異常又は欠測であった被験者の割合を投与群ごとに集計した。各 Visit の PR 間隔、QRS 間隔、RR 間隔、QT 間隔、QTcB 間隔及び QTcF 間隔、並びにそれらのベースラインからの変化量を投与群ごとに要約した。QT 間隔、QTcB 間隔及び QTcF 間隔は、400 msec 未満、400～450 msec 及び 450 msec 超の 3 カテゴリーに分類し、ベースライン時に対する各 Visit の変化を投与群ごとにシフトテーブルで示した。

各 Visit の診察所見を投与群ごとに要約した。

薬物動態

各 Visit の薬物動態データ（イメグリミンの投与前及び投与後の血漿中濃度）を投与群ごとに要約した。

2. 結果

2.1 有効性

主要評価項目

Week 24 の HbA1c 値のベースラインからの変化量について、ITT 集団を対象に LOCF を用いて主解析を実施したところ、イメグリミン 1500 mg bid 群及び 2000 mg bid 群では、プラセボ群と比較して統計学的に有意な HbA1c 値の減少が認められた。この解析では、イメグリミン 1500 mg 1 日 2 回投与が至適用量と考えられた。HbA1c 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均（95% CI）は、イメグリミン 1500 mg bid 群及び 2000 mg bid 群でそれぞれ−0.43%（−0.66%～−0.20%）及び−0.25%（−0.48%～−0.02%）であり、プラセボ群との差はそれぞれ−0.625%（$p < 0.001$）及び−0.443%（$p = 0.006$）であった。イメグリミン 1000 mg bid 群では、HbA1c 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均（95% CI）は−0.09%（−0.31%～0.13%）で、プラセボ群と比較して統計学的有意差は認められなかった

［プラセボ群との差 : −0.287%（p = 0.068）］。主解析の結果は、前治療の有無をモデルに含めない探索的解析、並びに ITT 集団及び PP 集団での OC を用いた解析により支持された。

副次評価項目

HbA1c 改善が認められた被験者の割合

ベースライン時の HbA1c 値が 7.0%超で Week 24 に HbA1c 値が 7.0%以下となった被験者の割合は、イメグリミン 1500 mg bid 群で最も高く 69 名中 23 名（33.3%）で［イメグリミン 500 mg bid 群 72 名中 13 名（18.1%）、1000 mg bid 群 77 名中 12 名（15.6%）、2000 mg bid 群 69 名中 14 名（20.3%）］、プラセボ群 80 名中 10 名（12.5%）と比較して統計学的有意差が認められた（p = 0.005）。

その他の有効性の副次評価項目として、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した。結果を以下に要約する。

FPG

Week 24 の FPG のベースラインからの変化量を解析したところ、イメグリミン 1500 mg bid 群で、プラセボ群と比較して統計学的に有意な減少が認められた。FPG のベースラインからの変化量の最小二乗平均（95% CI）は、イメグリミン 1500 mg bid 群で−0.904（−1.440～−0.369）mmol/L であり、プラセボ群との差は−1.252 mmol/L であった（p = 0.001）。イメグリミン 1000 mg bid 群及び 2000 mg bid 群では、FPG のベースラインからの変化量の最小二乗平均（95% CI）はそれぞれ−0.101（−0.609～0.408）mmol/L 及び−0.269（−0.804～0.267）mmol/L で、プラセボ群と比較して統計学的有意差は認められなかった［プラセボ群との差 : それぞれ−0.448 mmol/L（p = 0.218）及び−0.616 mmol/L（p = 0.098）］。以上のように、Week 24 の FPG のベースラインからの変化量は HbA1c 値の主解析と同様のパターンが認められ、イメグリミン 1500 mg 1 日 2 回投与が至適用量と考えられた。

空腹時血清インスリン

Week 24 の空腹時血清インスリンのベースラインからの変化量を解析したところ、すべての投与群で空腹時血清インスリンの減少が認められた。空腹時血清インスリンのベースラインからの減少量は、イメグリミン 1000 mg bid 群及びプラセボ群で最も大きく［変化量の最小二乗平均（95% CI）: それぞれ−6.91（−9.25～−4.58）mIU/L 及び−5.33（−7.61～−3.05）mIU/L］、イメグリミン 1500 mg bid 群及び 2000 mg bid 群で小さかった［それぞれ−2.74（−5.21～−0.28）mIU/L 及び−2.80（−5.26～−0.33）mIU/L］。空腹時血清インスリンについて用量との明らかな関連性はみられず、イメグリミンのいずれの用量群でもプラセボ群と比較して統計学的有意差は認められなかった。

空腹時血清 C ペプチド

Week 24 の空腹時血清 C ペプチドのベースラインからの変化量を解析したところ、空腹時血清インスリンと同様のパターンが認められた。Week 24 の空腹時血清 C ペプチドは、イメグリミン 2000 mg bid 群を除くすべての投与群でベースラインと比べて減少し、ベースラインからの減少量は、イメグリミン 1000 mg bid 群及びプラセボ群で最も大きかった［変化量の最小二乗平均（95% CI）：それぞれ−0.081（−0.159～−0.003）nmol/L 及び−0.033（−0.110～0.044）nmol/L］。空腹時血清インスリンと同様に、空腹時血清 C ペプチドについても用量との明らかな関連性はみられず、イメグリミンのいずれの用量群でもプラセボ群と比較して統計学的有意差は認められなかった。

HOMA-IR、HOMA-β 及び QUICKI

HOMA-IR、HOMA-β 及び QUICKI について用量との明らかな関連性はみられず、イメグリミンのいずれの用量群でもプラセボ群と比較して統計学的有意差は認められなかった。

プロインスリン／インスリン比

Week 24 のプロインスリン／インスリン比のベースラインからの変化量を解析したところ、イメグリミン 1500 mg bid 群及び 2000 mg bid 群ではプロインスリン／インスリン比が減少した［変化量の最小二乗平均（95% CI）：それぞれ−0.012（−0.036～0.011）及び−0.008（−0.031～0.016）］のに対して、プラセボ群及びイメグリミン 1000 mg bid 群では増加し［それぞれ 0.011（−0.011～0.033）及び 0.016（−0.007～0.038）］、イメグリミン 500 mg bid 群では 0.001（−0.022～0.024）であった。イメグリミン 1500 mg bid 群及び 2000 mg bid 群では、Week 24 のプロインスリン／インスリン比のベースラインからの変化量は、いずれの用量群でもプラセボ群と比較して統計学的有意差は認められなかった。

レスキュー治療を要した被験者

イメグリミン 1500 mg bid 群では、Week 24 までにレスキュー治療を要した被験者はなく、レスキュー治療を要した被験者の割合はプラセボ群と比較して統計学的に有意に低かった（p = 0.0169）。その他の投与群では、Week 24 までにレスキュー治療を要した被験者の割合は同程度であり、イメグリミン 2000 mg bid 群の 74 名中 4 名（5.4%）から、イメグリミン 1000 mg bid 群の 79 名中 6 名（7.6%）の範囲であった。これらの被験者は、効果不十分のため治験を中止した。

コレステロール及びトリグリセリド

Week 24 の総コレステロールのベースラインからの変化量を解析したところ、プラセボ群及びイメグリミン 500 mg bid 群では総コレステロールが減少したのに対して、イメグリミン 1000 mg bid 群、1500 mg bid 群及び 2000 mg bid 群では増加した。ベースラインからの変化量の最小二乗平均（95% CI）は、イメグリミン 1000 mg bid 群で 0.306（0.098～

0.515）mmol/L、1500 mg bid 群で 0.231（0.012～0.449）mmol/L、2000 mg bid 群で 0.215（−0.002～0.432）mmol/L であり、用量との明らかな関連性はみられなかった。ベースラインからの変化量はイメグリミン 1000 mg bid 群で最も大きく、プラセボ群と比較して統計学的に有意であった［プラセボ群との差：0.335 mmol/L（p = 0.026）］。イメグリミン 1000 mg bid 群での総コレステロールの増加は、HDL 及び LDL コレステロールのわずかな増加と関連していた。

Week 24 の LDL コレステロールのベースラインからの変化量を解析したところ、プラセボ群では LDL コレステロールが減少したのに対して、イメグリミン投与群ではいずれの用量群でも増加した。ベースラインからの変化量の最小二乗平均（95% CI）は、イメグリミン 1000 mg bid 群で 0.203（0.034～0.372）mmol/L、1500 mg bid 群で 0.259（0.083～0.435）mmol/L、2000 mg bid 群で 0.267（0.092～0.442）mmol/L であり、用量との明らかな関連性はみられなかった。プラセボ群との差はそれぞれ 0.257 mmol/L（p = 0.035）、0.313 mmol/L（p = 0.012）、0.321 mmol/L（p = 0.010）であり、いずれの用量群でもプラセボ群と比較して統計学的に有意であった。

Week 24 の HDL コレステロールのベースラインからの変化量を解析したところ、プラセボ群及びイメグリミン 500 mg bid 群では HDL コレステロールが減少したのに対して、イメグリミン 1000 mg bid 群では増加した。ベースラインからの変化量の最小二乗平均（95% CI）は、プラセボ群で−0.021（−0.072～0.031）mmol/L、イメグリミン 500 mg bid 群で−0.035（−0.088～0.018）mmol/L、1000 mg bid 群で 0.068（0.016～0.120）mmol/L、1500 mg bid 群で 0.005（−0.049～0.059）mmol/L、2000 mg bid 群で−0.001（−0.054～0.053）mmol/L であり、1000 mg bid 群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意であった［プラセボ群との差：0.088 mmol/L（p = 0.019）］。

トリグリセリドのベースラインからの変化量については用量との明らかな関連性はみられず、イメグリミンのいずれの用量群でもプラセボ群と比較して統計学的有意差は認められなかった。

hsCRP

Week 24 の hsCRP のベースラインからの変化量について用量との明らかな関連性はみられず、イメグリミンのいずれの用量群でもプラセボ群と比較して統計学的有意差は認められなかった。

以上の有効性の結果から、2 型糖尿病患者にイメグリミンを 24 週間投与したとき、1500 mg 1 日 2 回投与が至適用量であると考えられた。

2.2 安全性

本治験でのイメグリミンの安全性プロファイルは良好で、忍容性が確認された。治験期間中、プラセボ群で 81 名中 36 名（44.4%）、イメグリミン 500 mg bid 群で 74 名中 30 名（40.5%）、

1000 mg bid 群で 79 名中 41 名（51.9%）、1500 mg bid 群で 74 名中 30 名（40.5%）及び 2000 mg bid 群で 74 名中 41 名（55.4%）に 1 件以上の TEAE が発現した。TEAE の発現割合はイメグリミン 2000 mg bid 群及び 1000 mg bid 群ではプラセボ群に比べて高かったが、一方でイメグリミン 1500 mg bid 群ではプラセボ群と同程度であったことから、イメグリミンの用量増加に伴い TEAE の発現割合が高くなるといった明らかな傾向は認められなかった。

最も多くみられた TEAE は高血糖であり、その発現割合は、イメグリミン 1500 mg bid 群［2 名（2.7%）］でその他の投与群より低かった［プラセボ群 11 名（13.6%）、イメグリミン 500 mg bid 群 6 名（8.1%）、1000 mg bid 群 11 名（13.9%）、2000 mg bid 群 11 名（14.9%）］。次いで下痢及び鼻咽頭炎が多くみられた。下痢の発現割合は、最高用量のイメグリミン 2000 mg bid 群でも低かったが［6 名（8.1%）］、用量依存的に増加する可能性が示唆された。この傾向は、悪心の発現割合及び器官別大分類の胃腸障害の発現割合でも認められた。鼻咽頭炎も同様で、発現割合は低かったものの、最高用量のイメグリミン 2000 mg bid 群で最も多くみられた［5 名（6.8%）］。

治験薬との因果関係ありと判断された TEAE は、プラセボ群で 6 名（7.4%）、イメグリミン 500 mg bid 群で 6 名（8.1%）、1000 mg bid 群で 13 名（16.5%）、1500 mg bid 群で 5 名（6.8%）及び 2000 mg bid 群で 13 名（17.6%）に発現した。治験薬との因果関係を問わない TEAE と同様に、治験薬との因果関係ありと判断された TEAE の発現割合も、イメグリミン 2000 mg bid 群及び 1000 mg bid 群ではプラセボ群に比べて高かったが、一方でイメグリミン 1500 mg bid 群ではプラセボ群と同程度であったことから、イメグリミンの用量増加に伴い発現割合が高くなるといった明らかな傾向は認められなかった。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 は高血糖で、次いで下痢及び悪心であった。イメグリミン 1000 mg bid 群の 3 名及び 1500 mg bid 群の 1 名で、治験薬との因果関係ありと判断された血中乳酸増加の TEAE が発現したが、いずれの被験者でも血中乳酸値はベースライン時から高かった。

TEAE の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。全体で 7 名に重度の TEAE が発現したが、イメグリミンの用量増加に伴い重度の TEAE の発現割合が高くなるといった明らかな傾向は認められなかった。重度の TEAE として、プラセボ群では、1 名（1.2%）に胆嚢切除が発現し、別の 1 名（1.2%）に瘢痕ヘルニア及び肺障害が発現した。イメグリミン 1000 mg bid 群では、精巣炎、関節脱臼、頭痛及び坐骨神経痛が各 1 名（各 1.3%）に発現した。イメグリミン 2000 mg bid 群では、糖尿病が 1 名（1.4%）に発現した。

重篤な TEAE は、プラセボ群で 1 名（1.2%）（瘢痕ヘルニア及び肺障害が同一被験者で発現）、イメグリミン 1000 mg bid 群で 2 名（2.5%）（精巣炎及び坐骨神経痛が各 1 名）及び 1500 mg bid 群で 1 名（1.4%）（壊疽）に発現した。いずれも治験薬との因果関係はなく、イメグリミン投与群でみられた重篤な TEAE は、既存の疾患の再発又は悪化によるものであった。死亡及び心血管イベント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 1000 mg bid 群で 1 名（1.3%）、1500 mg bid 群で 2 名（2.7%）及び 2000 mg bid 群で 3 名（4.1%）に発現した。このように、治験薬

の投与中止に至った TEAE の発現割合は低かったものの、高用量のイメグリミン投与群ほど多くみられた。治験薬の投与中止に至った TEAE は、無力症及び味覚異常（各 1 名）並びに頭痛（2 名）を除き、いずれも器官別大分類の胃腸障害であった。

投与終了時（Visit 10）の CPK の平均値は、イメグリミン 1500 mg bid 群で、ベースライン時と比べて著しく増加した。同群の 3 名では、この時点の CPK 値が極めて高かった。投与終了時（Visit 10）の尿中アルブミン及び尿中アルブミン／クレアチニン比の平均値は、イメグリミン 1000 mg bid 群及び 1500 mg bid 群で、ベースライン時と比べて減少した。Visit 8 及び投与終了時（Visit 10）に尿糖が正常であった被験者の割合は、イメグリミン 1500 mg bid 群でベースライン時と比べて増加し、尿糖が重度の異常を示した被験者の割合は著しく減少した。その他の臨床検査（血液学的検査、血液凝固検査、eGFR、空腹時血中乳酸値、並びに上記以外の血液生化学的検査及び尿検査）では、特記すべき変動や用量と関連した変化は認められなかった。

Week 24 の体重のベースラインからの変化量を解析したところ、イメグリミン 1500 mg bid 群の体重はベースラインからわずかに増加し、その変化量はプラセボ群と比較して統計学的に有意であった［プラセボ群との差：0.78 kg（p = 0.042）］。体重の増加が認められたのはイメグリミン 1500 mg bid 群のみであり、その他の用量群では認められなかった。イメグリミンのいずれの用量群でも、プラセボ群と比較して BMI 及び腹囲に統計学的有意差は認められなかった。

その他の安全性評価項目（バイタルサイン、心電図検査及び診察）の結果は、プラセボ群を含め、すべての投与群で同様であった。

3. 結論

2 型糖尿病患者にイメグリミンを 24 週間投与したとき、高用量（1500 mg 及び 2000 mg 1 日 2 回投与）で、プラセボ群と比較して HbA1c 値の有意な減少が認められ、1500 mg 1 日 2 回投与で最大の効果がみられた。イメグリミン 1500 mg 1 日 2 回投与の安全性プロファイルはプラセボと同様であり、忍容性が確認された。最高用量の 2000 mg 1 日 2 回投与では、胃腸障害の発現割合がわずかに増加した。本治験で新たな安全性上の問題は認められなかった。TEAE の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、治験薬との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、2 型糖尿病患者に 24 週間投与したとき、血糖降下薬としてのイメグリミンの有効性及び安全性が確認された。

2.7.6.22　海外 P2 試験（メトホルミン効果不十分）（PXL008-002）

参考資料：5.3.5.1.05

治験の標題

Imeglimin（PXL008）のメトホルミン単剤療法で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象にした海外第 2 相試験

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 20 施設

本治験に基づく公表論文

なし

報告書作成日

2014 年 9 月 11 日

治験期間

2010 年 8 月 10 日（最初の被験者の初回来院日）～2011 年 7 月 14 日（最終被験者の最終来院日）

開発のフェーズ

第 2 相

1.　試験計画

主要目的

メトホルミン単剤療法で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象として、Imeglimin（以下、イメグリミン）を 12 週間上乗せ投与したときの HbA1c に対する効果を、プラセボとの比較で評価する。

副次目的

- メトホルミン単剤療法で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象として、イメグリミンを 12 週間上乗せ投与したときの HbA1c 以外の血糖及び非血糖パラメータに対する効果を、プラセボとの比較で評価する。
- メトホルミン単剤療法で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象として、イメグリミンを 12 週間上乗せ投与したときの安全性及び忍容性を、プラセボとの比較で評価する。
- 各 Visit での投与前（及び可能であれば投与後）の血漿中イメグリミン濃度を評価する。

1.1　治験方法

本治験は、メトホルミン単剤療法で効果不十分な 2 型糖尿病患者（HbA1c 値が 7.5%以上）

を対象とした、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。

治験開始前と同じレジメンのメトホルミン投与（1500～2000 mg/日）を継続する 2 週間の前観察期が終了した後、被験者をイメグリミン群（1500 mg 1 日 2 回投与）又はプラセボ群にランダム化し、二重盲検下で 12 週間の上乗せ治療を実施した。

本治験は以下の 4 期間で構成された。

- スクリーニング期：前観察期開始前の最長 3 週間
- 前観察期：ランダム化前に、治験開始前と同じレジメンでメトホルミンを投与し、加えてイメグリミンのプラセボ錠 3 錠を 1 日 2 回、2 週間投与した。
- 二重盲検治療期：治験開始前と同じレジメンでメトホルミンを投与し、加えてイメグリミン 500 mg 錠 3 錠（合計 1500 mg）又はプラセボ錠 3 錠を 1 日 2 回、12 週間投与した。
- 後観察期：二重盲検治療期の最終投与後、治験開始前と同じレジメンでメトホルミンを投与し、加えてイメグリミンのプラセボ錠 3 錠を 1 日 2 回、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 128 名以上となるよう、合計 150 名（各群 75 名）の被験者をランダム化する計画であった。

本治験では 156 名をランダム化し、イメグリミン又はプラセボを各 78 名に投与した。全体で 138 名（88.5%）が本治験を完了した。

1.3　対象患者及び主な組入れ基準

本治験は、メトホルミン単剤療法（1500～2000 mg/日）で効果不十分な 2 型糖尿病患者（性別は問わない）を対象に実施した。効果不十分の定義は、HbA1c 値が 7.5%～10%であることとした。被験者は、メトホルミン単剤療法を一定用量で 10 週間以上受けており、eGFR が 80 mL/min/1.73 m^2 以上であることとした。

1.4　投与量、投与方法及び投与期間、治験薬のロット番号

被験薬の投与量、投与方法及びロット番号

イメグリミン 500 mg フィルムコーティング錠 3 錠を 1 日 2 回経口投与した。

ロット番号：012910

対照薬の投与量、投与期間及びロット番号

イメグリミンと同じ包装のプラセボ錠 3 錠を 1 日 2 回経口投与した。

ロット番号：012912

被験者は治験開始前と同じレジメンでメトホルミンの投与を継続した。

投与期間

- 前観察期：メトホルミン及びイメグリミンのプラセボを 2 週間投与した。
- 二重盲検治療期 : メトホルミン及びイメグリミン又はイメグリミンのプラセボを 12 週間投与した。
- 後観察期：メトホルミン及びイメグリミンのプラセボを 1 週間投与した。

1.5 評価項目

有効性評価項目

主要評価項目：Week 12 の HbA1c 値のベースラインからの変化量

副次評価項目：Week 12 の以下のパラメータのベースラインからの変化量

- 空腹時血糖値（FPG）、空腹時血漿中インスリン、空腹時血漿中 C ペプチド、HOMA-IR、HOMA-β、プロインスリン／インスリン比、総コレステロール、HDL 及び LDL コレステロール、apoA1、apoB、トリグリセリド、hsCRP、フィブリノゲン、組織プラスミノーゲン活性化因子（tPA）、プラスミノーゲン活性化抑制因子-1（PAI-1）並びにニトロチロシン
- HbA1c 改善（Week 12 の HbA1c 値が 7.0%以下と定義、及び Week 12 の HbA1c 値のベースラインからの減少量が 0.5%以上と定義）が認められた被験者の割合
- 初回投与時から Week 12 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

薬物動態評価項目

血漿中の薬物動態解析用の検体は、Visit 5、6 及び 7（投与期間中）並びに Visit 8（投与終了時）の投与前に採取した。なお、Visit 8（投与終了時）の投与 4 時間後に薬物動態解析用の検体採取を予定していたが、Visit 8 ではすべての被験者にプラセボを投与したため、検体採取は不要と判断し、実施しなかった。

安全性評価項目

安全性及び忍容性は、以下のパラメータに基づいて評価した。

- 有害事象
- 診察
- 体重及び腹囲
- 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［Visit 8（投与終了時）の投与 4 時間後に心電図検査を予定していたが、実施しなかった］
- 臨床検査：血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固検査
- 空腹時血中乳酸値
- 尿中微量アルブミン／クレアチニン比

- 尿検査

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、主要評価項目の主解析の頑健性を確認するための解析にのみ用いた。
- 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。
- いずれの解析も探索的解析として実施した。
- ITT 集団には、ランダム化された被験者のうち、二重盲検下で治験薬（イメグリミン又はプラセボ）を 1 回以上投与され、ベースライン時及びベースライン時より後の少なくとも 1 時点で HbA1c 値が得られたすべての被験者を採用した。
- PP 集団は ITT 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、治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、二重盲検下での治験薬投与を 80 日以上完了した被験者を採用した。
- 安全性解析対象集団には、二重盲検下で治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を採用した。
- 連続変数は、各投与群内の条件を満たす被験者を集計するか、平均値、標準偏差、中央値及び範囲などの要約統計量を算出した。カテゴリカル変数は、被験者数及び割合を示した。
- 該当する各 Visit ごとに、有効性データの測定値及びベースラインからの変化量（又は必要に応じてベースラインからの変化率）の要約統計量（連続変数の場合は被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値、カテゴリカル変数の場合は被験者数及び割合）を示した。
- 特に断りがない限り、すべての統計学的検定の有意水準は両側 5%とし、信頼区間は両側 95%とした。
- 主要評価項目である Week 12（LOCF）の HbA1c 値のベースラインからの変化量は、国及び治療を因子、ベースライン時の HbA1c 値を共変量とする ANCOVA を用いて解析し、イメグリミン群とプラセボ群を比較した。
- 副次評価項目として、Week 12（LOCF）の HbA1c 値が 7.0%以下の被験者の割合及び Week 12（LOCF）の HbA1c 値のベースラインからの減少量が 0.5%以上であった被験者の割合をロジスティック回帰分析により解析した。また、Week 12（LOCF）の FPG、インスリン、C ペプチド、HOMA-IR、HOMA-β、プロインスリン／インスリン比、総コレステロール、HDL 及び LDL コレステロール、apoA1、apoB、トリグリセリド、hsCRP、フィブリノゲン、tPA、PAI-1 並びにニトロチロシンのベースラインからの変化量を ANCOVA により解析した。レスキュー治療を要した被験者の割合はロジスティック回帰分析により解析した。薬物動態解析では、Week 2、4、8 及び 12 の投与前の血中イメグリミン濃度を解析した。

2. 結果

2.1 被験者背景

被験者は男性（62.2%）の方が女性より多く、いずれも白人であった。被験者全体での人口統計学的特性の平均値(標準偏差)は、年齢が 55.7 歳(7.4 歳)、身長が 169.2 cm(9.1 cm)、体重が 94.33 kg（15.87 kg)、腹囲が 108.07 cm（12.16 cm)、BMI が 32.87 kg/m^2（4.57 kg/m^2）であり、いずれも投与群間で明らかな差は認められなかった。

2.2 有効性の結果

主要評価項目［Week 12（投与終了時）の HbA1c 値のベースラインからの変化量］

Week 12（投与終了時、欠測値は LOCF を用いて補完）の HbA1c 値のベースラインからの変化量について、ITT 集団での解析結果を以下に示す。

	Metformin + Imeglimin N = 77	**Metformin + Placebo N = 78**
Mean (SD) HbA1c at baseline (%)	8.50 (0.72)	8.60 (0.73)
Mean (SD) HbA1c change from baseline (%) [a)]	−0.67 (0.86)	−0.26 (0.90)
n	77	78
LS mean	−0.65	−0.21
SE	0.10	0.10
p-value versus placebo	0.001	-
LS mean difference [b)]	−0.44	-
95% CI for difference with placebo	(−0.71, −0.17)	-

CI：信頼区間、LS：最小二乗、SD：標準偏差、SE：標準誤差
a) イメグリミン群 68 名及びプラセボ群 69 名の Observed Case での結果を示した。
b) 最小二乗平均の差＝イメグリミン群の変化量の最小二乗平均－プラセボ群の変化量の最小二乗平均

12 週間投与後の HbA1c 値（%）の変化量の平均値について、イメグリミン群及びプラセボ群間の統計学的有意差が示された［p = 0.001、最小二乗平均の差：−0.44（95% CI：−0.71～−0.17)］。HbA1c 値の変化量の差は、欠測値の補完に LOCF を用いた場合及び欠測値を補完しない Observed Case（OC）を用いた場合のいずれでも臨床的に意義があり、PP 集団を用いた解析でも差が確認されたことから、データの頑健性が示された。また、治験実施国間で統計学的有意差は認められなかった（治療と国の交互作用：p = 0.185)。

副次評価項目

Week 12（投与終了時）での部分集団解析

探索的な部分集団解析の結果、イメグリミンの 12 週間投与による HbA1c 平均値のベースラインからの変化量は、ベースライン時の HbA1c 値が 8.0%～9.0%及び 9.0%超の被験者の方が、8.0%未満の被験者よりも大きかった。

また、イメグリミンの 12 週間投与による HbA1c 平均値の減少は、ベースライン時の BMI（30 kg/m^2 以下、30 kg/m^2 超）にかかわらず認められた。

HbA1c 改善［Week 12（投与終了時）の HbA1c 値が 7.0%以下と定義、及び Week 12（投与終了時）の HbA1c 値のベースラインからの減少量が 0.5%以上と定義］が認められた被験者の割合

ロジスティック回帰分析の結果、12 週間投与後の HbA1c 値が 7.0%以下となった被験者の割合について、イメグリミン群及びプラセボ群間の統計学的有意差が示された（p = 0.040、イメグリミン群 14.3%、プラセボ群 3.8%）。また、12 週間投与後の HbA1c 値の減少量が 0.5%以上であった被験者の割合についても、イメグリミン群及びプラセボ群間の統計学的有意差が示された（p = 0.001、イメグリミン群 63.6%、プラセボ群 39.7%）。

Week 12（投与終了時）の HbA1c 以外の血糖パラメータの変化量

FPG の平均値の変化及びプロインスリン／インスリン比の変化について、HbA1c の平均値の変化と一致した結果が得られた。12 週間投与後の FPG（mmol/L）の変化量の平均値について、イメグリミン群及びプラセボ群間の統計学的有意差が示された［p < 0.001、最小二乗平均の差：−1.26（95% CI：−1.92～−0.60）］。また、Week 12 のプロインスリン／インスリン比のベースラインからの変化量の平均値についても、イメグリミン群及びプラセボ群間の統計学的有意差が示された［p = 0.007、最小二乗平均の差：−19.31（95% CI：−33.13～−5.50）］。プラセボ群では、プロインスリン／インスリン比の上昇が認められた。

ほとんどの副次評価項目（インスリン、C ペプチド、HOMA-IR、HOMA-β、総コレステロール、HDL 及び LDL コレステロール、apoA1、apoB、トリグリセリド、hsCRP、フィブリノゲン、tPA、PAI-1、ニトロチロシン及びレスキュー治療を要した被験者の割合）では、プラセボと比較してイメグリミンの 12 週間投与による統計学的に有意な変化は認められなかった。

追加解析

追加解析（インスリン／FPG 比、C ペプチド／FPG 比及び BMI）では、プラセボと比較してイメグリミンの 12 週間投与による統計学的に有意な変化は認められなかった。体重及び腹囲は、統計学的に有意ではないものの、プラセボ群と比較してイメグリミン群でわずかに減少した［体重（kg）：p = 0.08、最小二乗平均の差：−0.75（95% CI：−1.59～0.09）、腹囲（cm）：p = 0.053、最小二乗平均の差：−1.13（95% CI：−2.28～0.02）］。

2.3　薬物動態解析の結果

本治験での薬物動態解析用の血液検体の採取日及び採取時刻、並びに治験薬が投与された時刻を、被験者ごとに一覧表で示した。17 名では、一部の血液検体からイメグリミンが検出されなかった（10.0 ng/mL 未満）。

2.4　安全性の結果

有害事象

イメグリミン群の 78 名中 18 名（23.1%）及びプラセボ群の 78 名中 15 名（19.2%）に 1 件以上の TEAE が発現した。最も多くみられた TEAE は悪心（イメグリミン群の 7.7%）で、次いで下痢（イメグリミン群の 6.4%）、高血糖／血中ブドウ糖増加（イメグリミン群の 2.6%及びプラセボ群の 3.8%）、嘔吐（イメグリミン群の 2.6%）及び鼻咽頭炎（イメグリミン群の 2.6%）の順に多かった。また、低血糖はイメグリミン群で 1.3%に発現した。

治験薬との因果関係ありと判定された TEAE は、イメグリミン群の 8 名（10.3%）及びプラセボ群の 1 名（1.3%）に発現した。2 名以上に発現した治験薬との因果関係ありと判定された TEAE は、悪心、下痢及び嘔吐のみであった。

治験薬の投与中止に至った TEAE は、イメグリミン群の 2 名（2.6%）及びプラセボ群の 1 名（1.3%）に発現した。治験薬の投与中止に至った TEAE は、イメグリミン群が高血糖及び下痢、プラセボ群が急性心筋梗塞であった。

重篤な有害事象はプラセボ群の 3 名（3.8%）に発現した（椎間板突出、急性心筋梗塞及び不安定狭心症）。重篤な有害事象はいずれも重度で、治験薬との因果関係なしと判定された。治験期間中、死亡及び妊娠は認められなかった。

治験期間中、判定委員会により判定された心血管イベントがプラセボ群の 2 名（2.6%）に 4 件発現した。

臨床検査値

臨床検査値全体で特筆すべき所見は認められなかった。イメグリミン群で多く認められた血液学的検査値の変動は、MCH の正常値から高値への変動であった（イメグリミン群で 7.7%、プラセボ群で 1.3%）。イメグリミン群で多く認められた血液生化学的検査値の変動は、GGT、血中乳酸値及び CRP の高値から正常値への変動であった（GGT：イメグリミン群で 11.5%、プラセボ群で 3.8%、血中乳酸値：イメグリミン群で 19.2%、プラセボ群で 12.8%、CRP：イメグリミン群で 9.0%、プラセボ群で 2.6%）。

その他の安全性評価項目

問題となる診察所見は認められず、バイタルサイン及び心電図に臨床的に意義のある投与群間差は認められなかった。

3. 結論

主要評価項目の解析で示されたとおり、メトホルミン単剤療法で効果不十分な 2 型糖尿病患者にイメグリミンを上乗せ投与したとき、プラセボと比較して HbA1c 値が統計学的に有意に減少したが、体重、脂質プロファイル、血液凝固パラメータ及び HbA1c 以外の非血糖パラメータの変化について、プラセボと比較して統計学的に有意な作用は認められなかった。体重及び腹囲は、統計学的に有意ではないものの、プラセボ群と比較してイメグリ

ミン群でわずかに減少した。イメグリミンの安全性プロファイルはプラセボと同様であった。

メトホルミン単剤療法で効果不十分な 2 型糖尿病患者にイメグリミンを上乗せ投与したとき、低血糖若しくは体重増加のリスクが増大したり、又は脂質プロファイル、血液凝固パラメータ、バイタルサイン若しくは心電図パラメータの好ましくない変化が増加したりすることなく、血糖コントロールが改善した。

2.7.6.23　海外 P2 試験（シタグリプチン効果不十分）（PXL008-004）

参考資料：5.3.5.1.06

治験の標題

Imeglimin（PXL008）のシタグリプチン単剤療法で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象にした海外第 2 相試験

治験責任医師

[redacted]

実施医療機関

5 ヵ国（ハンガリー、ラトビア、モルドバ、ルーマニア及びスロバキア）の 29 施設

本治験に基づく公表論文

なし

報告書作成日

2016 年 5 月 17 日

治験期間

2011 年 6 月 1 日（最初の被験者の登録日）～2012 年 6 月 14 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

シタグリプチン単剤療法で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象として、Imeglimin（以下、イメグリミン）を 12 週間上乗せ投与したときの血糖降下作用を、HbA1c を主要評価項目として、プラセボとの比較で評価する。

副次目的

- シタグリプチン単剤療法で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象として、イメグリミンを 12 週間上乗せ投与したときの HbA1c 以外の血糖及び非血糖パラメータに対する効果を、プラセボとの比較で評価する。
- シタグリプチン単剤療法で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象として、イメグリミンを 12 週間上乗せ投与したときの安全性及び忍容性を、プラセボとの比較で評価する。
- 上乗せ投与期間中の各 Visit での投与前及び Visit 8 の投与 4 時間後の血漿中イメグリミン濃度を評価する。

1.1 治験方法

本治験は、シタグリプチン単剤療法（ランダム化前 12 週間以上）で効果不十分な 2 型糖

尿病患者（HbA1c 値が 7.5%以上）を対象とした、第 2 相、ランダム化、多施設共同、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照、上乗せ投与試験であった。5 ヵ国 29 施設で実施し、シタグリプチンにイメグリミンを上乗せ投与したときの効果をプラセボと比較した。

本治験では治療歴のない患者又は血糖降下薬（メトホルミン、α-グルコシダーゼ阻害薬、スルホニル尿素薬又はグリニド薬）の単剤療法を受けている患者を組み入れた。血糖降下薬を使用している場合は投与を中止して前観察期を開始した。12 週間の前観察期では、すべての被験者にシタグリプチン 100 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。更に、ランダム化 2 週間前（Visit 4）から、単盲検下でイメグリミンのプラセボ錠 3 錠を 1 日 2 回上乗せ投与した。

文書による同意が得られ、ランダム化時の適格基準をすべて満たした被験者を Visit 6 にランダム化し、イメグリミン（イメグリミン 500 mg 錠 3 錠を 1 日 2 回上乗せ投与）又はプラセボ（イメグリミンのプラセボ錠 3 錠を 1 日 2 回上乗せ投与）に 1:1 の比で割り付け、二重盲検下で 12 週間の上乗せ治療を実施した。二重盲検治療期間中、すべての被験者に継続してシタグリプチン 100 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。

12 週間の二重盲検治療期の終了後、1 週間の後観察期を開始し、すべての被験者に継続してシタグリプチン 100 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与すると共に、単盲検下でイメグリミンのプラセボ錠 3 錠を 1 日 2 回投与した。

空腹時血糖値（FPG）が治療期ごとに定めた上限値を超えた被験者では、レスキュー治療を実施した。なお、レスキュー治療を開始する前に、治験責任医師の判断で FPG を上限値以上でコントロールしても良いこととした。レスキュー治療を開始した被験者は治験中止とした。

治験期間中に発現した心血管イベントは、心臓専門医 2 名及び神経科医 1 名から成る独立した Cardiology Safety Committee［以下、Evaluation Adjudication Committee（EAC）］が判定した。

1.2　被験者数（計画時及び解析時）

評価可能な被験者が 128 名となるよう、合計 150 名（各群 75 名）の被験者を登録する計画であった。本治験では 418 名がスクリーニングされ、そのうち 259 名がシタグリプチンを投与する前観察期を開始した。この 259 名中 170 名がランダム化された（イメグリミン群 : 82 名、プラセボ群 : 88 名）。全体で 164 名が本治験を完了し（イメグリミン群 : 80 名、プラセボ群 : 84 名）、主要評価項目の評価が可能な被験者は 169 名であった（イメグリミン群 : 81 名、プラセボ群 : 88 名）。

1.3　対象患者、選択・除外基準

スクリーニング時の選択基準

- 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
- 以下のいずれかに該当する 2 型糖尿病患者（性別は問わない）

  - 治療歴がない患者では、HbA1c 値が 8.5%以上 10.5%以下
  - 1500 mg/日以上のメトホルミン単剤療法で効果不十分な患者では、HbA1c 値が 7.5%以上 10%以下
  - α-グルコシダーゼ阻害薬で効果不十分な患者では、HbA1c 値が 8%以上 10%以下
  - スルホニル尿素薬又はグリニド薬で効果不十分な患者では、HbA1c 値が 7.5%以上 10%以下
- 18 歳以上 75 歳以下の患者
- BMI が 20 kg/m^2 以上 40 kg/m^2 以下の患者
- ランダム化前 12 週間以内にチアゾリジンジオン又はインスリンの投与を受けていない患者（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の使用は除く）
- 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
- ランダム化の 14 日以上前から併用可能な薬剤の用量・用法が一定の患者
- 妊娠の可能性のある女性では、適切な避妊法を実施している患者

ランダム化時（Visit 6）の選択基準

- 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
- シタグリプチン単剤療法（100 mg/日）で効果不十分な 2 型糖尿病患者。効果不十分の定義は、HbA1c 値が 7.5%以上とした。
- ランダム化前に、一定用量でのシタグリプチン単剤療法を 12 週間以上受けた患者
- HbA1c 値が 7.5%以上 10%以下の患者
- 18 歳以上 75 歳以下の患者
- BMI が 20 kg/m^2 以上 40 kg/m^2 以下の患者
- ランダム化前 12 週間以内にチアゾリジンジオン又はインスリンの投与を受けていない患者（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の使用は除く）
- MDRD 式で推定した eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 以上の患者
- ランダム化の 14 日以上前から併用可能な薬剤の用量・用法が一定の患者
- 妊娠の可能性のある女性では、適切な避妊法を実施している患者

除外基準

- 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
- 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
- 薬剤性 Torsade de pointes の既往又は家族性 QT 延長症候群の現病歴がある患者

- 肝機能障害（ALP、AST 又は ALT が ULN の 3 倍以上）を有する患者
- 妊娠中又は授乳中の患者
- 知的障害者、法的無能力者、又は臨床的に重要な情緒・精神疾患の既往を有する患者
- シタグリプチンを含め、治験薬の投与が禁忌の患者
- 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
- ランダム化前 12 ヵ月以内に、眼科医により重症度が 35 以上の網膜症（Early Treatment Diabetic Retinopathy Study の定義による）を有すると判定された患者
- ランダム化前 14 日以内に、併用薬の用量・用法を変更した患者、又は血糖コントロールに影響を及ぼす可能性のある医療用若しくは一般用医薬品を新たに使用した患者。ただし、アセトアミノフェンの頓用は許容した。
- スクリーニング時に HBs 抗原、IgM 型 HAV 抗体若しくは HCV 抗体が陽性の患者、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既往を有する患者
- スクリーニング前 30 日以内に他の治験に参加した患者
- ランダム化前 30 日以内に献血を行った患者

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（合計 1500 mg）を 1 日 2 回経口投与した。

ロット番号：[redacted]、[redacted]

併用薬及び対照薬の投与量、投与方法及びロット番号

併用薬として、シタグリプチン 100 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回経口投与した。

対照薬として、有効成分を含まないプラセボ錠 3 錠を 1 日 2 回経口投与した。プラセボ錠の外観は、イメグリミン錠と識別不能であった。

ロット番号：[redacted]、[redacted]

投与期間

前観察期：シタグリプチン単剤療法を 12 週間実施し、最後の 2 週間はプラセボを上乗せ投与した。

二重盲検治療期：シタグリプチンにイメグリミン又はプラセボを上乗せして 12 週間投与した。

後観察期：シタグリプチン及びプラセボを 1 週間投与した。

1.5　評価項目

有効性評価項目

有効性の主要評価項目は、Week 12（Visit 9）の HbA1c 値のベースラインからの変化量とした。

また、その他の有効性評価として、空腹時のパラメータ（FPG、インスリン、プロインスリン、C ペプチド、総コレステロール、LDL 及び HDL コレステロール、トリグリセリド、apoB、hsCRP 並びにフィブリノゲン）を測定した。

統計解析では、Visit 6 及び 9 の空腹時血清インスリン濃度及び FPG を用いて、HOMA-IR 及び HOMA-β を算出した。β 細胞の機能を評価するため、Visit 6 及び 9 の空腹時血清インスリン濃度及びプロインスリン濃度を用いて、プロインスリン／インスリン比を算出した。

また、HbA1c 改善［Week 12（Visit 9）の HbA1c 値が 7.0%以下と定義、及び統計解析計画書で Week 12（Visit 9）の HbA1c 値のベースラインからの減少量が 0.5%以上と定義］が認められた被験者の割合及び FPG 高値のためレスキュー治療を要し、治験を中止した被験者の割合をイメグリミン群とプラセボ群の間で比較した。

薬物動態評価項目

治験薬の服薬状況を評価するため、二重盲検治療期中に、イメグリミンが投与された被験者からイメグリミン濃度測定用の血漿検体を採取した。イメグリミンの以下の薬物動態パラメータを評価した。

- 二重盲検治療期の各 Visit（Visit 7、8 及び 9）の投与直前の血漿中薬物濃度（C_{pre}）
- Visit 8 の投与 4 時間後の血漿中薬物濃度

薬力学評価項目

該当なし

安全性評価項目

有害事象、臨床検査値［血液学的検査、血液生化学的検査（血中乳酸値を含む）、血液凝固検査及び尿検査］、バイタルサイン、心電図、診察、体重及び腹囲に基づいて、治験薬の安全性を評価した。

治験期間中に発現した心血管イベントは独立した EAC が判定した。

安全性のモニタリングを目的とした血糖値評価のための血液検体も、治験期間を通して採取した。治療期ごとに FPG の上限値を事前に規定し、臨床的に必要な場合は、治験責任医師の判断でレスキュー治療を実施し、治験を中止した。

1.6　統計解析手法

解析対象集団

すべての有効性評価項目の解析で、ITT 集団を主要な解析対象集団として用いた。ITT

集団には、ランダム化された被験者のうち、二重盲検下で治験薬（イメグリミン又はプラセボ）を 1 回以上上乗せ投与され、ベースライン時及びベースライン時より後の少なくとも 1 時点で HbA1c 値が得られたすべての被験者を採用した。

PP 集団は ITT 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、二重盲検下で治験薬を 80 日間以上投与し、投与終了時（Visit 9）の HbA1c 値を有し、治験実施計画書からの重大な逸脱がないすべての被験者を採用した。PP 集団は、主要評価項目の解析で、ITT 集団で実施した主解析の頑健性を評価するために用いた。

安全性解析対象集団には、治験薬（シタグリプチン、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を採用した。

データセット

投与終了時（Week 12、Visit 9）の有効性評価項目の測定値がない被験者では、LOCF を用いて欠測値を補完した。二重盲検治療期のベースライン後の測定値のうち最後に得られた値で、以降のすべての欠測値を補完した。統計解析では、ITT 集団（LOCF）を主要な解析対象集団として用いた。

副次解析では Observed Case（OC）を用い、規定の評価時点で得られた値のみを解析に含めた。

有効性の主要評価項目

有効性の主要評価項目である投与終了時（Week 12、Visit 9）の HbA1c 値のベースライン［ランダム化時（Visit 6）］からの変化量は、治療及び国を因子、ベースライン時の HbA1c 値を共変量とする ANCOVA を用いて解析した。

主要評価項目は ITT 集団及び PP 集団を用いて解析した。

治療と国の交互作用の検定は、主解析と同じ ANCOVA モデルに治療 × 国を交互作用項として加え、有意水準を 10%として実施した。統計学的に有意な交互作用が認められた場合は、国ごとに要約して更に検討した。

有効性の副次評価項目

副次評価項目はいずれも ITT 集団（LOCF）を用いて解析した。

- HbA1c 改善［Week 12（Visit 9）の HbA1c 値が 7.0%以下と定義、及び統計解析計画書で Week 12（Visit 9）の HbA1c 値のベースラインからの減少量が 0.5%以上と定義］が認められた被験者の割合
- Week 12 の FPG、インスリン及び C ペプチドのベースラインからの変化量
- Week 12 の HOMA-IR 及び HOMA-β のベースラインからの変化量
- Week 12 のプロインスリン／インスリン比のベースラインからの変化量
- Week 12 の総コレステロール並びに HDL 及び LDL コレステロールのベースラインからの変化量

- Week 12 のトリグリセリドのベースラインからの変化量
- Week 12 の apoB のベースラインからの変化量（統計解析計画書で規定）
- Week 12 の hsCRP 及びフィブリノゲンのベースラインからの変化量
- 初回投与時から Week 12 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

更に、以下の解析を統計解析計画書で規定した。

- シタグリプチン投与下での、Visit 6 の HbA1c 値、FPG 及び空腹時血漿中インスリンのスクリーニング時からの変化量
- 以下の部分集団を用いた主要評価項目の部分集団解析
  - ベースライン時の HbA1c 値：8.0%未満、8.0%以上 9.0%以下、9.0%超
  - ベースライン時の BMI：30 kg/m^2 以下、30 kg/m^2 超

HbA1c 改善［Week 12（LOCF）の HbA1c 値が 7.0%以下］が認められた被験者の割合及びレスキュー治療を要した被験者の割合は、国及び治療を因子、ベースライン時の HbA1c 値を共変量としたロジスティック回帰分析により解析した。治療と国の交互作用は、有効性の主要評価項目と同じ基準で評価した。ベースライン時の HbA1c 値が 7.0%未満の被験者は解析から除外した。その他の評価項目は、いずれも ANCOVA を用い、主要評価項目と同様の方法で解析した。

薬物動態

イメグリミンを投与された被験者の血漿中イメグリミン濃度の要約統計量を算出した。イメグリミンの薬物動態パラメータの解析は行わなかった。

安全性

各安全性評価項目の要約統計量を算出した。安全性に関して投与群間の比較を目的とした検定は行わなかった。

2. 結果

2.1 被験者背景

被験者はプラセボ群では男性（55.7%）が女性（44.3%）より多く、イメグリミン群では男女同じ割合（50%）でランダム化された。被験者はいずれも白人であった。被験者全体での人口統計学的特性の平均値（標準偏差）は、年齢が 56.8 歳（8.0 歳）、身長が 168.4 cm（8.88 cm）、体重が 91.3 kg（15.02 kg）、腹囲が 108.0 cm（12.01 cm）、BMI が 32.2 kg/m^2（4.48 kg/m^2）であり、いずれも投与群間で明らかな差は認められなかった。

2.2 有効性の結果

主要評価項目

Week 12（投与終了時）の HbA1c 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、イメグリミン群では−0.60%であったのに対して、プラセボ群では 0.12%であり、イメグリミン群が統計学的に有意に優れていた［最小二乗平均の差：−0.72%（95% CI：−0.95%～−0.49%）、p < 0.001］（表 2.7.6.23- 1）。この差は LOCF で欠測値を補完した場合も、OC で解析した場合も同程度であり、PP 集団を用いた解析でも確認された。LOCF を用いた主解析では、投与終了時の治療と国の交互作用が統計学的に有意であった（p = 0.086）。この交互作用は PP 集団を用いた解析でも確認された（p = 0.087）が、OC を用いた解析では認められなかった（p = 0.108）。治療と国の交互作用について更に解析したところ、投与終了時の HbA1c の平均値は、いずれの国でもイメグリミン群では減少し、プラセボ群では増加した。例外はハンガリーの被験者で、投与終了時の HbA1c の平均値はいずれの投与群でも減少したが、その変化量はイメグリミン群の方が大きかった。このことから、程度に違いはあるものの、いずれの国でも治療効果はイメグリミン群で優れていた。基準値の特性を更に探索したが、統計学的に有意な交互作用の説明となるような他の要因は認められなかった。

表 2.7.6.23- 1　投与終了時の HbA1c 値（%）のベースラインからの変化量の解析（ITT 集団、LOCF）

	Sitagliptin and Imeglimin (N = 81)	**Sitagliptin and Placebo (N = 88)**
Change from baseline to EoT		
n	81	88
LS mean	−0.60	0.12
SE	0.11	0.10
Comparing to placebo		
LS mean difference [a)]	−0.72	
95% CI for difference	−0.95, −0.49	
p-value for difference	< 0.001	
p-value for country at EoT	0.984	
p-value for treatment*country interaction	0.086	

CI : 信頼区間、EoT : 投与終了時、ITT : intention-to-treat、LOCF : last observation carried forward、LS mean : 最小二乗平均、SE : 標準誤差
a) 最小二乗平均の差 = イメグリミン群の変化量の最小二乗平均 – プラセボ群の変化量の最小二乗平均

副次評価項目

ロジスティック回帰分析の結果、HbA1c 値が 7.0%以下に改善した被験者の割合は、イメグリミン群（19.8%）の方がプラセボ群（1.1%）より高いことが示され、統計学的有意差

が認められた［オッズ比：20.801（95% CI：2.645～163.604）、p = 0.004］。更に、HbA1c 値の減少量が 0.5%以上であった被験者の割合も、イメグリミン群（54.3%）の方がプラセボ群（21.6%）より高く、統計学的有意差が認められた［オッズ比：4.477（95% CI：2.251～8.906）、p < 0.001］。

前観察期終了時の HbA1c 値、FPG 及びインスリンのスクリーニング時からの変化量について、統計学的有意差は認められなかった。二重盲検治療期では、Week 12（投与終了時）の FPG のベースラインからの変化量が、イメグリミン群で統計学的に有意に優れていた［最小二乗平均の差：−0.81 mmol/L（95% CI：−1.46～−0.17 mmol/L）、p = 0.014］。

その他の副次評価項目のベースラインからの変化量については、投与群間で統計学的有意差は認められなかった。

主要評価項目の部分集団解析の結果、ベースライン時の HbA1c 値で分類したすべての部分集団で、イメグリミン群では HbA1c の平均値の減少がみられ、ベースライン時の HbA1c 値が高いほど減少量が大きかった。また、ベースライン時の BMI で分類したすべての部分集団で、HbA1c の平均値の減少がみられた。いずれの部分集団解析でも、イメグリミン群の方がプラセボ群よりも HbA1c 値の減少量が大きいか、プラセボ群では HbA1c 値の増加が認められた。

2.3　薬物動態の結果

イメグリミンの C_{pre} は、被験者内変動、被験者間変動共に大きく、おおむね 105～7680 ng/mL の範囲であった。

2.4　安全性及び忍容性の結果

有害事象

二重盲検治療期中、イメグリミン群の 82 名中 12 名（14.6%）及びプラセボ群の 88 名中 20 名（22.7%）に 1 件以上の TEAE が発現した。最も多くみられた TEAE は鼻咽頭炎（イメグリミン群で 1.2%、プラセボ群で 5.7%）であり、次いで気管支炎及び高血圧（イメグリミン群で各 2.4%）並びに高血糖／血中ブドウ糖増加（プラセボ群で 2.3%）であった。その他の TEAE で、いずれかの投与群で 2 名以上に発現したものはなかった。いずれの投与群でも、ほとんどの事象が軽度であり、重度の事象はみられなかった。

治験期間中に死亡は認められず、EAC により心血管イベントと判定された事象もなかった。イメグリミン群で、治験薬との因果関係なしと判断された重篤な有害事象（入院を要する中等度の虫垂炎）が 1 件報告された。

二重盲検治療期中、イメグリミン群では、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。プラセボ群では、治験薬との因果関係ありと判断された TEAE が 3 名（3.4%）に計 7 件発現した。このうち 1 名（1.1%）では、治験薬との因果関係ありと判断された中等度の TEAE が計 3 件（頭痛、嘔吐及び上腹部痛）認められた。治験薬との因果関係ありと判断されたその他の 4 件の TEAE は、いずれも軽度であった。

レスキュー治療のため治験の中止に至った TEAE は、プラセボ群のみで 2 名に発現し、内訳は軽度の高血糖（治験薬との因果関係あり）及び軽度の血中ブドウ糖増加（治験薬との因果関係なし）であった。

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の各項目の平均値について、ベースラインからの変化量は小さく、投与群間で同程度であった。イメグリミン群で多く認められた血液学的検査値の変動は、好塩基球の異常高値から正常値への変動であった（イメグリミン群で 18.4%、プラセボ群で 6.3%）。また、イメグリミン群では、二重盲検治療期中に単球及び血小板数が正常値から高値へ変動した被験者も各 4 名（5.3%）認められた［プラセボ群では各 1 名（1.3%）］。イメグリミン群で多く認められた血液生化学的検査値の変動は、アミラーゼの正常値から高値への変動であった（イメグリミン群で 7.6%、プラセボ群では発現なし）。一方、プラセボ群では、GGT の正常値から高値への変動が多く認められた（イメグリミン群で 3.8%、プラセボ群で 10.6%）。

その他の安全性評価項目

バイタルサイン、心電図、体重、BMI 及び腹囲に、特筆すべき所見は認められなかった。

3. 結論

シタグリプチン単剤療法で効果不十分な 2 型糖尿病患者にイメグリミン 1500 mg を 1 日 2 回、12 週間上乗せ投与したとき、以下の結果が得られた。

- 主要評価項目の解析の結果、投与終了時の HbA1c 値のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、イメグリミン群がプラセボ群に対して統計学的に有意に優れていた。
- その他の HbA1c 及び血糖パラメータ（Week 12 の HbA1c 値が 7.0%以下の被験者の割合、Week 12 の HbA1c 値のベースラインからの減少量が 0.5%以上の被験者の割合、及び投与終了時の FPG のベースラインからの変化量）でも、イメグリミン群がプラセボ群に対して統計学的に有意に優れていた。
- シタグリプチン単剤療法にイメグリミンを上乗せ投与したとき、プラセボ群と比較して、体重、脂質プロファイル、CRP、炎症マーカー及びその他の非血糖パラメータの変化量に統計学的に有意な影響は認められなかった。
- イメグリミン群の安全性プロファイルはプラセボ群と同様であり、イメグリミン群では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。

以上より、シタグリプチン単剤療法で効果不十分な 2 型糖尿病患者にイメグリミンを上乗せ投与したとき、低血糖、体重増加又は好ましくない事象のリスクが増加することなく、血糖コントロールが改善した。

2.7.6.24　国内単独及び併用療法長期試験（PXL008-019）

評価資料：5.3.5.2.01

治験の標題

Imeglimin（PXL008）の日本人 2 型糖尿病患者を対象にした長期単独療法及び長期血糖降下薬併用療法第 3 相試験

実施医療機関

日本の 68 施設

本治験に基づく公表論文

なし

報告書作成日

2020 年 4 月 7 日

治験期間

2018 年 1 月 12 日（最初の被験者の同意取得日）～2019 年 10 月 23 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）、単独（長期単独投与）又は単剤の経口血糖降下薬若しくは GLP-1 受容体作動薬（GLP1-RA）と併用（長期併用投与）で 52 週間経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

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 の 1 日 2 回（2000 mg/日）単独経口投与及び血糖降下薬との併用投与が、投与 52 週間後の HbA1c 値を改善するかを評価する。
- 日本人 2 型糖尿病患者を対象として、イメグリミン 1000 mg の 1 日 2 回（2000 mg/日）単独経口投与及び血糖降下薬との併用投与が、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。
- 各療法群のイメグリミンの母集団薬物動態を検討する。

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安全性、忍容性及び有効性を評価する、第 3 相、多施設共同、非盲検、並行群間試験

であった。

本治験には、スクリーニング前の 12 週間に食事及び運動療法（生活習慣の改善）のみを実施していた（未治療）患者、又は単剤の血糖降下薬を投与されており、スクリーニング前の 12 週間以上用量が一定であった患者を組み入れた。

スクリーニング期及び 2 週間の単盲検プラセボ導入期の後、被験者は 52 週間の非盲検治療期（イメグリミン 1000 mg の 1 日 2 回投与）に組み入れられ、イメグリミン単独投与（未治療の被験者）又は上乗せ投与（単剤の血糖降下薬による治療歴のある被験者）を受けた。

1.2 被験者数（計画時及び解析時）

被験者 691 名を組み入れる計画とした［未治療：125 名、スルホニル尿素薬（SU）投与：125 名、グリニド（GLIN）投与：63 名、ビグアニド（BIG）投与：63 名、α-グルコシダーゼ阻害薬（AGI）投与：63 名、チアゾリジンジオン（TZD）投与：63 名、DPP-4 阻害薬（DPP4-I）投与：63 名、GLP1-RA 投与：63 名及び SGLT2 阻害薬（SGLT2-I）投与：63 名］。981 名が文書同意して組み入れられ、714 名が治験薬を投与された（単独療法群 134 名、DPP4-I 併用療法群 63 名、GLIN 併用療法群 64 名、SU 併用療法群 127 名、AGI 併用療法群 64 名、BIG 併用療法群 64 名、TZD 併用療法群 65 名、SGLT2-I 併用療法群 63 名及び GLP1-RA 併用療法群 70 名）。安全性解析対象集団には、治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者が含まれた。PP 集団の被験者数は、単独療法群 126 名（94.0%）、DPP4-I 併用療法群 56 名（88.9%）、GLIN 併用療法群 58 名（90.6%）、SU 併用療法群 110 名（86.6%）、AGI 併用療法群 62 名（96.9%）、BIG 併用療法群 54 名（84.4%）、TZD 併用療法群 61 名（93.8%）、SGLT2-I 併用療法群 61 名（96.8%）及び GLP1-RA 併用療法群 55 名（78.6%）であった。薬物動態解析対象集団に含まれた各療法群の被験者の割合は、90.0%～100.0%であった。

1.3 対象患者及び主な選択・除外基準

長期単独投与ではスクリーニングの 12 週間以上前、長期併用投与ではスクリーニングの 24 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、未治療（食事及び運動療法を除く。過去 12 週間に血糖降下薬を使用していない）でスクリーニング来院時（V1）の HbA1c 値が 7.0%以上 10.0%未満、かつ eGFR［日本人用 Modified Diet in Renal Disease（MDRD）式による］が 50 mL/min/1.73 m^2 以上である患者、又は単剤の血糖降下薬による治療歴がある患者でスクリーニング前の 12 週間に一定用量で投与されており、スクリーニング来院時（V1）の HbA1c 値が 7.5%以上 10.5%未満、かつ eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 以上である患者を適格とした。

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
- スクリーニング前30日以内に連続7日間を超えて持続インスリン療法又は注射剤による血糖降下療法（GLP1-RA 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 フィルムコーティング錠

錠剤のロット番号：170876、171053 及び 171055（キットのロット番号：[redacted]、[redacted]及び[redacted]）

用量・用法：1000 mg を 1 日 2 回投与（2000 mg/日）

投与方法：被験者は、イメグリミン 1000 mg 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。

対照薬

該当なし

投与期間

スクリーニング期（2 週間）及び単盲検プラセボ導入期（2 週間）の後、被験者は 52 週間の非盲検治療期（イメグリミン 1000 mg を 1 日 2 回投与）に組み入れられ、イメグリミンの単独投与（未治療の被験者）又は上乗せ投与（単剤の血糖降下薬による治療歴がある被験者）のいずれかを受けた。治療期完了後、1 週間の追跡調査期を設定した。

個々の被験者の治験期間（文書同意～追跡期間終了）は、約 57 週間であった。

1.5　評価項目

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

有効性評価項目

重要な有効性評価項目は以下のとおりであった。

- HbA1c（%）のベースライン［非盲検来院時（V3）］から Week 52［治療終了時来院（V16）］までの変化量。Week 52 までに治験薬の投与を中止した場合は、投与中止 7 日後までのデータを用いた。

その他の有効性の連続変数の評価項目は、以下に示すパラメータのベースラインから

Week 52 までの変化量とした。

- 空腹時血糖（FPG）
- 空腹時インスリン
- C ペプチド
- HOMA-IR、HOMA-β、quantitative insulin sensitivity check index（QUICKI）
- 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
- 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

有効性のカテゴリカル変数の評価項目は、以下に示すパラメータとした。

- HbA1c の測定値に基づく、Week 52 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 52 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 の測定値に基づく、Week 52 時点での HbA1c 改善（あり／なし）
  HbA1c 値が 6.0%未満を達成した場合を改善ありとする（Week 52 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 52 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 52 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）。
- 非盲検治療期中に高血糖又は HbA1c 高値（長期単独投与の被験者で 10.0%以上、長期併用投与の被験者で 10.5%以上）となった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

安全性及び有効性評価項目の解析には、すべて安全性解析対象集団を用いた。PP 集団は重要な有効性評価項目及びカテゴリカル変数の評価項目について、結果の頑健性を検討する解析に使用した。

- 組入れ集団：治験に組み入れられたすべての被験者とした。
- 安全性解析対象集団：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。

- PP 集団 : 安全性解析対象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。治験終了前に定義された、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。併用禁止薬を使用していない。治験薬の服薬遵守が十分である。主な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。

被験者数

(1) 長期単独投与

「血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン（改訂案)」（医薬食品局審査管理課 2014 年 5 月 19 日）によると、少なくとも 6 ヶ月以上投与された症例が 300 例以上、1 年以上投与された症例が 100 例以上の長期投与が求められる。6 ヵ月以上投与された症例を 300 名以上、1 年以上投与された症例を 100 名以上確保するため、用量設定試験である国内 P2b 試験の 1000 mg bid 群及び 1500 mg bid 群で 24 週間の投与を完了した 133 名、国内単独療法 P3 試験のイメグリミン群で 24 週間の投与を完了すると推定される 85 名、及び本治験で 1 年以上単独投与されると推定される 100 名（組入れ被験者数 125 名のうち脱落割合を 20%と想定）を含めることとした。以上の被験者数を合計すると、イメグリミンを 6 ヵ月間及び 1 年間投与される被験者数はそれぞれ 318 名及び 100 名となる。

(2) 長期併用投与

「血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン（改訂案)」（医薬食品局審査管理課 2014 年 5 月 19 日）並びに各薬剤（既承認薬及び新薬）に関する知見及び日本人集団に対する単独投与としての各薬剤の使用状況（処方割合）を参考に、被験者数を決定した。各併用療法群の被験者数は、SU 併用療法群 100 名、GLIN 併用療法群 50 名、BIG 併用療法群 50 名、AGI 併用療法群 50 名、TZD 併用療法群 50 名、DPP4-I 併用療法群 50 名、GLP1-RA 併用療法群 50 名及び SGLT2-I 併用療法群 50 名であった。52 週間投与の脱落割合を 20%と想定して算出した被験者数は、SU 併用療法群 125 名、GLIN 併用療法群 63 名、BIG 併用療法群 63 名、AGI 併用療法群 63 名、TZD 併用療法群 63 名、DPP4-I 併用療法群 63 名、GLP1-RA 併用療法群 63 名、SGLT2-I 併用療法群 63 名であった。

安全性解析

投与前に発現した有害事象、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、各療法群の発現被験者数、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、各療法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（eGFR、血中乳酸値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、安全性の評価項目の一覧表を作成した。事後解析として、安全性解析対象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。

有効性解析

重要な有効性評価項目とした Week 52（及びその他の各評価時点）の HbA1c 値のベースラインからの変化量についての主解析は、安全性解析対象集団を対象とした。有効性の主解析では治験薬の投与中止 7 日後までの測定値を用い、投与中止 7 日後以降のデータは欠測として扱った。

有効性の主解析は、各療法群で適合させた Mixed Model for Repeated Measures（MMRM）により実施した。本モデルには、評価時点（Week 4～Week 52 までのカテゴリカル変数）、連続共変量としてベースラインの HbA1c 値、並びにベースラインの HbA1c 値と評価時点の交互作用項を含めた。療法群ごとに分散共分散構造を無構造（unstructured）から順に動的に選択した。各療法群で適合させた MMRM モデルを用いて、評価時点ごとに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（%）のベースラインからの変化量の最小二乗平均を 95%信頼区間と共に療法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。

ベースラインからの変化量と同様に、各測定時点での HbA1c 値（%）について MMRM モデルを適合させ、療法群ごとに評価時点別（Visit 4～Visit 16）の最小二乗平均を 95%信頼区間と共に示した。

HbA1c 値（%）及び HbA1c（%）の変化量について、評価時点別の要約統計量（平均値、標準偏差、標準誤差、中央値、四分位数、最小値及び最大値）を療法群ごとに算出した。

各評価時点（Visit 4～Visit 16）の重要な有効性評価項目［HbA1c 値（%）のベースラインからの変化量］の感度分析として、HbA1c のベースライン値を連続変数として含めた線形回帰モデルを用いて解析した。感度分析は療法群別に実施した。

ベースラインからの変化量と同様に、HbA1c 値（%）についても同様の線形回帰モデルを用いて解析した。各評価時点の HbA1c 値（%）及び HbA1c（%）のベースラインからの変化量について、療法群別に線形回帰モデルに適合させ、最小二乗平均及びその 95%信頼区間を推定した。

その他の感度分析は、以下のとおり実施した。

重要な有効性評価項目について、有効性の主解析及び感度分析と同様の統計解析を、以下のデータを使用して実施した。

- 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

- 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
- 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

その他の有効性の連続変数の評価項目

その他の有効性の連続変数の評価項目のベースラインからの変化量について、安全性解析対象集団を対象として、重要な有効性評価項目と同様の統計解析を実施した。

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。

有効性のカテゴリカル変数の評価項目

有効性のカテゴリカル変数の評価項目についての主解析は、安全性解析対象集団を対象として療法群ごとに実施した。有効性の主解析では、治験薬の投与中止 7 日後までの測定値を用い、投与中止 7 日後以降のデータは欠測として扱った。

HbA1c の欠測値の補完は missing at random を仮定し、療法群及び評価時点（Visit 4 から Visit 16 まで）ごとに多重代入法を用いて実施した。観測データで条件付けた欠測データの条件付分布に基づき、欠測データの各データセットを抽出した。HbA1c 改善（あり／なし）は評価時点ごとに算出し、改善ありの被験者の割合及び標準誤差を Rubin 法により補完したデータセット全体で統合して評価時点別に示した。

改善ありの被験者の割合の推定値は 95%信頼区間と共に示した。安全性解析対象集団の被験者数を母数として被験者の割合を算出した。

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。各療法群の改善ありの被験者の割合を、95%信頼区間と共に評価時点別に示した。各療法群の改善ありの被験者の割合の経時変化をグラフに示した。

その他の感度分析は、以下のとおり実施した。

以下のデータを使用して、有効性の主解析及び感度分析と同様の統計解析を実施した。

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

上記の解析方法を用いて、HbA1c 改善ありを HbA1c 値が 7.0%未満とした場合、HbA1c 値が 6.0%未満とした場合、ベースラインからの HbA1c 値の減少率が 7.0%以上を達成した場合の HbA1c 改善ありの被験者の割合について解析した。

非盲検治療期中に高血糖又は HbA1c 高値（長期単独投与の被験者で 10.0%以上、長期併用投与の被験者で 10.5%以上）となった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の算出には、ベースライン以降 Week 52 までの全データを使用した。Week 52 のデータがなく、治療状況がわからない被験者は、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。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を療法群別に 95%信頼区間と共に示した。

部分集団解析

非盲検治療期の重要な有効性評価項目について、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）
- ベースライン時の HbA1c 値（8.0%未満、8.0%以上）
- Visit 3 の eGFR に基づく慢性腎臓病のステージ分類（CKD 1：eGFR が 90 mL/min/1.73 m^2 以上、CKD 2：eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満、CKD 3A：eGFR が 45 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満）

部分集団解析の結果は、以下の解析対象集団ごとに示した。

- 安全性解析対象集団（治験薬の投与中止 7 日後までのデータを用いた解析）
- 安全性解析対象集団（治験薬の投与中止から Week 52 までのデータを含めた解析）

重要な有効性評価項目についての各療法群の部分集団解析は、全体集団での主解析と同様の解析方法で実施した。

有効性のカテゴリカル変数の評価項目について、上記と同様の部分集団解析を実施した。カテゴリカル変数の 4 つの評価項目について、各療法群の部分集団別に、全体集団での解析と同様の方法で解析した。解析には重要な有効性評価項目と同じ解析対象集団を用いた。

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を対象に、採血時点ごとの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

組み入れられた被験者 714 名すべてに治験薬が投与された。

治験薬投与を中止せずに非盲検治療期を完了した被験者の割合は、単独療法群で 92.5%、併用療法群で 72.9%（GLP1-RA 併用療法群）～95.2%（SGLT2-I 併用療法群）であった。最も多くみられた治験薬投与の中止理由は、同意撤回、血糖コントロール不良及び臨床的に意義があり、被験者の安全性に影響を及ぼす有害事象又は重篤な有害事象の発現であった。最も多くみられた治験の中止理由は、同意撤回であった。

治験薬を投与された被験者数及び非盲検治療期の平均投与期間（標準偏差）は、単独療法群 134 名で 349.1（60.84）日、DPP4-I 併用療法群 63 名で 334.0（88.85）日、GLIN 併用療法群 64 名で 345.0（68.92）日、SU 併用療法群 127 名で 337.2（75.65）日、AGI 併用療法群 64 名で 353.6（45.76）日、BIG 併用療法群 64 名で 330.6（84.18）日、TZD 併用療法

群 65 名で 350.1（63.34）日、SGLT2-I 併用療法群 63 名で 359.3（31.32）日、GLP1-RA 併用療法群 70 名で 307.0（109.19）日であった。治験実施計画書からの重大な逸脱を検討した結果、各療法群で被験者の 78.6%～96.9%が PP 集団に含まれた。

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、療法群間で顕著な違いは認められなかった。被験者の多くは男性（各療法群で 61.9%～83.1%）であった。スクリーニング時の年齢の中央値は、各療法群で 55.0～66.0 歳（被験者全体の範囲：21～84 歳）、65 歳以上の被験者の割合は 26.6%～55.6%であった。2 型糖尿病の病歴の中央値は、単独療法群で 4.17 年（範囲：0.3～42.9 年）、併用療法群では 5.63～10.63 年であった（併用療法群全体の範囲：0.5～37.2 年）。スクリーニング時の HbA1c の平均値は、単独療法群で 7.92%、併用療法群で 8.22%～8.70%であった。スクリーニング時の eGFR の平均値は、単独療法群で 75.4875 mL/min/1.73 m^2、併用療法群で 77.2030～81.5447 mL/min/1.73 m^2 であった。

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 を 1 日 2 回単独投与又は血糖降下薬 1 剤と併用投与したとき、投与 52 週間後の HbA1c 値に改善が認められた。有効性の解析は安全性解析対象集団（単独療法群 134 名、DPP4-I 併用療法群 63 名、GLIN 併用療法群 64 名、SU 併用療法群 127 名、AGI 併用療法群 64 名、BIG 併用療法群 64 名、TZD 併用療法群 65 名、SGLT2-I 併用療法群 63 名、GLP1-RA 併用療法群 70 名）を対象として実施した。

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の結果、Week 52 の HbA1c 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均（標準誤差）は各療法群で以下のとおりであった。

- 単独療法群：−0.46%（0.07%）、95%信頼区間（−0.591～−0.330）
- DPP4-I 併用療法群：−0.92%（0.11%）、95%信頼区間（−1.135～−0.711）
- GLIN 併用療法群：−0.70%（0.13%）、95%信頼区間（−0.953～−0.453）
- SU 併用療法群：−0.56%（0.08%）、95%信頼区間（−0.713～−0.401）
- AGI 併用療法群：−0.85%（0.09%）、95%信頼区間（−1.025～−0.668）
- BIG 併用療法群：−0.67%（0.09%）、95%信頼区間（−0.856～−0.483）
- TZD 併用療法群：−0.88%（0.11%）、95%信頼区間（−1.095～−0.668）
- SGLT2-I 併用療法群：−0.57%（0.07%）、95%信頼区間（−0.712～−0.432）
- GLP1-RA 併用療法群：−0.12%（0.13%）、95%信頼区間（−0.390～0.145）

HbA1c 値についての感度分析の結果、GLP1-RA 併用療法群を除く療法群で、有効性の主解析の結果が支持された。GLP1-RA 併用療法群では、Week 52 の HbA1c 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均（標準誤差）について、治験薬の投与中止 7 日後までのデータを用いた解析（n = 51）では−0.12%（0.13%）［95%信頼区間（−0.390～0.145）］、治験薬

の投与中止から Week 52 までのデータを含めた解析（n = 67）では−0.43%（0.11%）［95%信頼区間（−0.655～−0.213）］であった。

- 単独療法群では、HbA1c 値のベースラインからの平均減少量は Week 24～Week 32 にほぼ最大となり（範囲:−0.74%～−0.72%）、Week 36 から Week 52 にかけても HbA1c 値の減少が持続した（範囲：−0.60%～−0.49%）。
- DPP4-I 併用療法群では、HbA1c 値のベースラインからの平均減少量は Week 24～Week 32 にほぼ最大となり（範囲：−1.21%～−1.19%）、Week 36 から Week 52 にかけても HbA1c 値の減少が持続した（範囲：−1.09%～−0.97%）。
- GLIN 併用療法群では、HbA1c 値のベースラインからの平均減少量は Week 20 までにほぼ最大となり（−1.04%）、Week 24 から Week 52 にかけても HbA1c 値の減少が持続した（範囲：−0.95%～−0.59%）。
- SU 併用療法群では、HbA1c 値のベースラインからの平均減少量は Week 20 までにほぼ最大となり（−0.84%）、Week 24 から Week 52 にかけても HbA1c 値の減少が持続した（範囲：−0.79%～−0.53%）。
- AGI 併用療法群では、HbA1c 値のベースラインからの平均減少量は Week 20 までにほぼ最大となり（−1.05%）、Week 24 から Week 52 にかけても HbA1c 値の減少が持続した（範囲：−1.04%～−0.77%）。
- BIG 併用療法群では、HbA1c 値のベースラインからの平均減少量は Week 20 にほぼ最大となり（−0.90%）、Week 24 から Week 52 にかけても HbA1c 値の減少が持続した（範囲：−0.89%～−0.71%）。
- TZD 併用療法群では、HbA1c 値のベースラインからの平均減少量は Week 20～Week 24 にほぼ最大となり（範囲：−1.17%～−1.16%）、Week 28 から Week 52 にかけても HbA1c 値の減少が持続した（範囲：−1.11%～−0.89%）。
- SGLT2-I 併用療法群では、HbA1c 値のベースラインからの平均減少量は Week 24 までにほぼ最大となり（−0.82%）、Week 28 から Week 52 にかけても HbA1c 値の減少が持続した（範囲：−0.76%～−0.55%）。
- GLP1-RA 併用療法群では、HbA1c 値のベースラインからの平均減少量は Week 20 までにほぼ最大となり（−0.48%）、Week 24 から Week 52 にかけても HbA1c 値の減少が持続した（範囲：−0.47%～−0.17%）。

Week 52 の HbA1c 値が 7.0%未満であった被験者の割合は、8.1%～40.3%であった。

Week 52 の HbA1c 値が 6.0%未満であった被験者の割合は、0%～4.5%であった。

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、26.6%～66.5%であった。

非盲検治療期中に高血糖又は HbA1c 高値（長期単独投与の被験者で 10.0%以上、長期併用投与の被験者で 10.5%以上）となった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は、GLP1-RA 併用療法群の 11.4%を除いて、いずれの療法群でも 5%未満であった。

その他の有効性の評価項目として、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。Week 52 の FPG はすべての療法群で減少しており、ベースラインからの変化量の最小二乗平均は−0.62～−1.35 mmol/L であった。その他の有効性の評価項目である空腹時インスリン、空腹時 C ペプチド、QUICKI、HOMA-IR、HOMA-β、プロインスリン／インスリン比、プロインスリン／C ペプチド比、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 は、いずれの療法群でもベースラインから Week 52 までの変化量に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

2.4 安全性

TEAE の発現割合は、単独療法群で 73.1%、併用療法群で 51.6%（AGI 併用療法群）～84.4%（GLIN 併用療法群）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、単独療法群で 9.7%、併用療法群では 9.2%（TZD 併用療法群）～37.5%（BIG 併用療法群）であった。各療法群の 5.0%以上で発現した TEAE は、以下のとおりであった。

- 単独療法群：上咽頭炎（29.9%）、悪心（6.7%）及び咽頭炎（6.0%）
- DPP4-I 併用療法群：上咽頭炎（30.2%）、悪心（7.9%）、便秘（7.9%）、低血糖（7.9%）、湿疹（7.9%）、変形性脊椎症（6.3%）及び椎間板突出（6.3%）
- GLIN 併用療法群：上咽頭炎（42.2%）、低血糖（14.1%）、咽頭炎（6.3%）、気管支炎（6.3%）及び下痢（6.3%）
- SU 併用療法群：上咽頭炎（30.7%）、低血糖（16.5%）、背部痛（7.9%）、インフルエンザ（7.1%）、胃食道逆流性疾患（7.1%）、便秘（6.3%）、高血糖（5.5%）及び高血圧（5.5%）
- AGI 併用療法群：上咽頭炎（7.8%）
- BIG 併用療法群：上咽頭炎（25.0%）、下痢（17.2%）、悪心（12.5%）、低血糖（9.4%）、インフルエンザ（7.8%）及び嘔吐（6.3%）
- TZD 併用療法群：上咽頭炎（27.7%）、気管支炎（6.2%）及び背部痛（6.2%）
- SGLT2-I 併用療法群：上咽頭炎（31.7%）、咽頭炎（7.9%）、悪心（6.3%）及び低血糖（6.3%）
- GLP1-RA 併用療法群：上咽頭炎（28.6%）、高血糖（11.4%）及び湿疹（5.7%）

TEAE の初回発現時までの治験薬投与期間には、療法群間で一定の傾向は認められなかった。有害事象はほとんどが軽度であった。重度の TEAE を 1 件以上発現した被験者数は、単独療法群で 2 名（1.5%）、DPP4-I 併用療法群で 1 名（1.6%）、GLIN 併用療法群で 0 名、SU 併用療法群で 5 名（3.9%）、AGI 併用療法群で 1 名（1.6%）、BIG 併用療法群で 4 名（6.3%）、TZD 併用療法群で 1 名（1.5%）、SGLT2-I 併用療法群で 1 名（1.6%）、GLP1-RA 併用療法群で 2 名（2.9%）であった。

各療法群の 2.0%超で発現した治験薬との因果関係ありと判断された TEAE は、以下のとおりであった。

- 単独療法群：悪心（3.0%）及び便秘（2.2%）
- DPP4-I 併用療法群：悪心（6.3%）、低血糖（3.2%）及び食欲減退（3.2%）
- GLIN 併用療法群：低血糖（6.3%）及び下痢（4.7%）
- SU 併用療法群：低血糖（11.8%）及び便秘（3.1%）
- AGI 併用療法群：便秘（3.1%）及び低血糖（3.1%）
- BIG 併用療法群：下痢（15.6%）、悪心（10.9%）、低血糖（7.8%）、嘔吐（4.7%）、食欲減退（3.1%）、腹部不快感（3.1%）及び上腹部痛（3.1%）
- TZD 併用療法群：下痢（3.1%）、嘔吐（3.1%）及び糖尿病網膜症（3.1%）
- SGLT2-I 併用療法群：悪心（3.2%）及び低血糖（3.2%）
- GLP1-RA 併用療法群：悪心（4.3%）、食欲減退（2.9%）、嘔吐（2.9%）及び消化不良（2.9%）

治験期間中に死亡した被験者は単独療法群の 1 名であった。当該被験者はくも膜下出血が発現し死亡に至った。治験責任医師は、本事象は治験薬との因果関係なしと判断した。

重篤な TEAE を発現した各療法群の被験者数は、以下のとおりであった。

- 単独療法群 4 名（3.0%）
- DPP4-I 併用療法群 3 名（4.8%）
- GLIN 併用療法群 1 名（1.6%）
- SU 併用療法群 11 名（8.7%）
- AGI 併用療法群 4 名（6.3%）
- BIG 併用療法群 4 名（6.3%）
- TZD 併用療法群 4 名（6.2%）
- SGLT2-I 併用療法群 4 名（6.3%）
- GLP1-RA 併用療法群 5 名（7.1%）

治験薬との因果関係ありと治験責任医師が判断した重篤な TEAE は、いずれの療法群でも認められなかった。いずれかの療法群で 2 名以上に報告された重篤な TEAE は、GLP1-RA 併用療法群で 2 名に認められた冠動脈狭窄のみであった。

治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した各療法群の被験者数は、以下のとおりであった。

- 単独療法群 3 名（2.2%）
- DPP4-I 併用療法群 5 名（7.9%）
- GLIN 併用療法群 1 名（1.6%）
- SU 併用療法群 9 名（7.1%）
- AGI 併用療法群 2 名（3.1%）
- BIG 併用療法群 7 名（10.9%）
- TZD 併用療法群 4 名（6.2%）
- SGLT2-I 併用療法群 1 名（1.6%）
- GLP1-RA 併用療法群 15 名（21.4%）

このうち、治験薬との因果関係ありと判断された TEAE は、DPP4-I 併用療法群で 4 名（6.3%）（悪心、食欲減退、高血糖及び勃起不全が各 1 名）、AGI 併用療法群で 1 名（1.6%）（胃炎）、BIG 併用療法群で 6 名（9.4%）（悪心、上腹部痛、嘔吐、下痢、食欲減退及び血小板数減少が各 1 名）、TZD 併用療法群で 2 名（3.1%）（悪心及び嘔吐が各 1 名）、GLP1-RA 併用療法群で 4 名（5.7%）（悪心、上腹部痛、消化不良及び食欲減退が各 1 名）が報告され、単独療法群、GLIN 併用療法群、SU 併用療法群及び SGLT2-I 併用療法群では報告されなかった。

高血糖の TEAE を発現した被験者数は、単独療法群で 5 名（3.7%）、DPP4-I 併用療法群で 2 名（3.2%）、GLIN 併用療法群で 0 名、SU 併用療法群で 7 名（5.5%）、AGI 併用療法群で 1 名（1.6%）、BIG 併用療法群で 0 名、TZD 併用療法群で 1 名（1.5%）、SGLT2-I 併用療法群で 1 名（1.6%）、GLP1-RA 併用療法群で 8 名（11.4%）であった。高血糖の TEAE の多くが治験薬の投与中止に至った。単独療法群で発現した 2 件及び DPP4-I 併用療法群で発現した 1 件は、治験薬の最終投与後に発現した事象であった。

低血糖の TEAE を発現した被験者数は、単独療法群で 5 名（3.7%）、DPP4-I 併用療法群で 5 名（7.9%）、GLIN 併用療法群で 9 名（14.1%）、SU 併用療法群で 21 名（16.5%）、AGI 併用療法群で 2 名（3.1%）、BIG 併用療法群で 6 名（9.4%）、TZD 併用療法群で 2 名（3.1%）、SGLT2-I 併用療法群で 4 名（6.3%）、GLP1-RA 併用療法群で 2 名（2.9%）であった。治験薬の投与中止に至った低血糖の TEAE は認められなかった。

心血管系の TEAE を発現した被験者数は、SU 併用療法群で 1 名（急性心筋梗塞）、BIG 併用療法群で 1 名（心筋梗塞）、SGLT2-I 併用療法群で 1 名（ラクナ梗塞）、GLP1-RA 併用療法群で 1 名（脳梗塞）であり、その他の療法群では認められなかった。すべての心血管系の TEAE は重篤な TEAE として報告され、治験薬との因果関係なしと判断され、いずれも治験薬の投与中断に至った。

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

食事及び運動療法又はそれらに加えて単剤の血糖降下薬の投与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）を単独投与又は血糖降下薬 1 剤と併用投与したところ、安全性に問題はなく、効果は 52 週間にわたって持続した。

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 2.7.6.24- 1 に、副作用（TEAE）の発現割合を表 2.7.6.24-2 に示す。

表 2.7.6.24- 1　有害事象（TEAE）の発現割合

System Organ Class Preferred term	Imeglimin (N = 134) n (%)	m
Patients with any TEAE	98 (73.1%)	225
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	57 (42.5%)	78
Nasopharyngitis（上咽頭炎）	40 (29.9%)	53
Pharyngitis（咽頭炎）	8 (6.0%)	8
Influenza（インフルエンザ）	4 (3.0%)	4
Bronchitis（気管支炎）	1 (0.7%)	1
Gastroenteritis（胃腸炎）	2 (1.5%)	2
Periodontitis（歯周炎）	0	
Cystitis（膀胱炎）	1 (0.7%)	1
Herpes zoster（帯状疱疹）	2 (1.5%)	2
Upper respiratory tract infection（上気道感染）	2 (1.5%)	2
Pneumonia（肺炎）	0	
Tinea pedis（足部白癬）	0	
Urinary tract infection（尿路感染）	0	
Conjunctivitis（結膜炎）	1 (0.7%)	1
Gingivitis（歯肉炎）	0	
Otitis externa（外耳炎）	2 (1.5%)	2
Pericoronitis（歯冠周囲炎）	0	
Dermatophytosis of nail（爪の皮膚糸状菌症）	0	

System Organ Class Preferred term	Imeglimin (N = 134) n (%)	m
Oral herpes（口腔ヘルペス）	0	
Sinusitis（副鼻腔炎）	0	
Appendicitis（虫垂炎）	1 (0.7%)	1
Asymptomatic bacteriuria（無症候性細菌尿）	0	
Chronic sinusitis（慢性副鼻腔炎）	0	
Diverticulitis（憩室炎）	0	
Enteritis infectious（感染性腸炎）	0	
Folliculitis（毛包炎）	1 (0.7%)	1
Gastroenteritis viral（ウイルス性胃腸炎）	0	
Helicobacter infection（ヘリコバクター感染）	0	
Impetigo（膿痂疹）	0	
Otitis media（中耳炎）	0	
Otitis media acute（急性中耳炎）	0	
Paronychia（爪囲炎）	0	
Pneumonia bacterial（細菌性肺炎）	0	
Pulpitis dental（歯髄炎）	0	
Rhinitis（鼻炎）	0	
Acute sinusitis（急性副鼻腔炎）	0	
Bacterial vulvovaginitis（細菌性外陰膣炎）	0	
Cellulitis（蜂巣炎）	0	

System Organ Class Preferred term	Imeglimin (N = 134) n (%)	m
Eczema impetiginous（膿痂疹性湿疹）	0	
Endometritis（子宮内膜炎）	0	
Enterocolitis viral（ウイルス性腸炎）	0	
Furuncle（せつ）	0	
Nasal vestibulitis（鼻前庭炎）	0	
Skin bacterial infection（皮膚細菌感染）	0	
Skin infection（皮膚感染）	0	
Streptococcal infection（レンサ球菌感染）	0	
Subcutaneous abscess（皮下組織膿瘍）	0	
Tinea infection（白癬感染）	0	
Vaginal infection（膣感染）	0	
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	29 (21.6%)	40
Nausea（悪心）	9 (6.7%)	9
Diarrhoea（下痢）	4 (3.0%)	4
Constipation（便秘）	5 (3.7%)	6
Gastrooesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患）	3 (2.2%)	3
Abdominal pain upper（上腹部痛）	4 (3.0%)	4
Dental caries（齲歯）	5 (3.7%)	6
Vomiting（嘔吐）	1 (0.7%)	1
Abdominal discomfort（腹部不快感）	0	

System Organ Class Preferred term	Imeglimin (N = 134) n (%) m
Chronic gastritis（慢性胃炎）	0
Dyspepsia（消化不良）	0
Faeces soft（軟便）	1 (0.7%) 1
Large intestine polyp（大腸ポリープ）	1 (0.7%) 1
Abdominal pain（腹痛）	0
Gastritis（胃炎）	0
Abdominal distension（腹部膨満）	0
Aphthous ulcer（アフタ性潰瘍）	1 (0.7%) 1
Food poisoning（食中毒）	1 (0.7%) 1
Abdominal pain lower（下腹部痛）	0
Change of bowel habit（便習慣変化）	0
Colitis（大腸炎）	0
Colitis ulcerative（潰瘍性大腸炎）	1 (0.7%) 1
Diverticulum intestinal（腸憩室）	0
Enteritis（小腸炎）	0
Enterocolitis（腸炎）	0
Enterovesical fistula（腸膀胱瘻）	0
Epigastric discomfort（心窩部不快感）	0
Flatulence（鼓腸）	0
Gastric polyps（胃ポリープ）	0

System Organ Class Preferred term	Imeglimin (N = 134) n (%)	m
Gastritis erosive（びらん性胃炎）	0	
Gastrointestinal disorder（胃腸障害）	0	
Glossitis（舌炎）	0	
Haematochezia（血便排泄）	0	
Inguinal hernia（鼠径ヘルニア）	0	
Irritable bowel syndrome（過敏性腸症候群）	1 (0.7%)	1
Lower gastrointestinal haemorrhage（下部消化管出血）	0	
Mouth ulceration（口腔内潰瘍形成）	0	
Pancreatic steatosis（膵脂肪変性）	0	
Periodontal disease（歯周病）	0	
Stomatitis（口内炎）	0	
Tooth loss（歯の脱落）	1 (0.7%)	1
Toothache（歯痛）	0	
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	15 (11.2%)	18
Back pain（背部痛）	5 (3.7%)	6
Arthralgia（関節痛）	1 (0.7%)	1
Pain in extremity（四肢痛）	1 (0.7%)	1
Myalgia（筋肉痛）	2 (1.5%)	2
Spinal osteoarthritis（変形性脊椎症）	1 (0.7%)	1
Intervertebral disc protrusion（椎間板突出）	0	

System Organ Class Preferred term	Imeglimin (N = 134) n (%)	m
Osteoarthritis（変形性関節症）	2 (1.5%)	2
Periarthritis（関節周囲炎）	1 (0.7%)	1
Lumbar spinal stenosis（腰部脊柱管狭窄症）	1 (0.7%)	1
Muscle spasms（筋痙縮）	0	
Musculoskeletal stiffness（筋骨格硬直）	0	
Trigger finger（弾発指）	0	
Musculoskeletal pain（筋骨格痛）	2 (1.5%)	2
Neck pain（頚部痛）	0	
Arthritis（関節炎）	0	
Flank pain（側腹部痛）	0	
Joint contracture（関節拘縮）	0	
Plantar fasciitis（足底筋膜炎）	0	
Spondylolisthesis（脊椎すべり症）	1 (0.7%)	1
Synovitis（滑膜炎）	0	
Temporomandibular joint syndrome（顎関節症候群）	0	
Tendon pain（腱痛）	0	
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	13 (9.7%)	16
Hypoglycaemia（低血糖）	5 (3.7%)	8
Hyperglycaemia（高血糖）	5 (3.7%)	5
Decreased appetite（食欲減退）	3 (2.2%)	3

System Organ Class Preferred term	Imeglimin (N = 134) n (%)	m
Hyperuricaemia（高尿酸血症）	0	
Dehydration（脱水）	0	
Dyslipidaemia（脂質異常症）	0	
Gout（痛風）	0	
Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症）	11 (8.2%)	14
Contusion（挫傷）	3 (2.2%)	3
Ligament sprain（靭帯捻挫）	1 (0.7%)	1
Thermal burn（熱傷）	1 (0.7%)	1
Heat illness（熱中症）	0	
Rib fracture（肋骨骨折）	0	
Wound（創傷）	2 (1.5%)	2
Arthropod bite（節足動物咬傷）	0	
Arthropod sting（節足動物刺傷）	0	
Foot fracture（足骨折）	0	
Radius fracture（橈骨骨折）	1 (0.7%)	1
Avulsion fracture（剥離骨折）	0	
Hand fracture（手骨折）	0	
Ligament injury（靭帯損傷）	1 (0.7%)	1
Muscle strain（肉離れ）	1 (0.7%)	1
Tendon rupture（腱断裂）	0	

System Organ Class Preferred term	Imeglimin (N = 134) n (%)	m
Animal bite（動物咬傷）	1 (0.7%)	1
Clavicle fracture（鎖骨骨折）	0	
Closed globe injury（閉鎖性眼球損傷）	0	
Concussion（脳振盪）	0	
Craniocerebral injury（頭蓋脳損傷）	0	
Epicondylitis（上顆炎）	0	
Fractured coccyx（尾骨骨折）	0	
Fractured ischium（坐骨骨折）	0	
Heat stroke（熱射病）	0	
Laceration（裂傷）	1 (0.7%)	1
Lower limb fracture（下肢骨折）	0	
Meniscus injury（半月板損傷）	0	
Multiple fractures（多発骨折）	0	
Nasal injury（鼻部損傷）	0	
Pneumothorax traumatic（外傷性気胸）	0	
Post procedural haemorrhage（処置後出血）	1 (0.7%)	1
Post-traumatic neck syndrome（外傷後頚部症候群）	0	
Procedural pain（処置による疼痛）	0	
Pubis fracture（恥骨骨折）	0	
Skin abrasion（皮膚擦過傷）	0	

System Organ Class Preferred term	Imeglimin (N = 134) n (%)	m
Spinal compression fracture（脊椎圧迫骨折）	0	
Spinal fracture（脊椎骨折）	0	
Subarachnoid haemorrhage（くも膜下出血）	1 (0.7%)	1
Subdural haematoma（硬膜下血腫）	0	
Tooth fracture（歯牙破折）	0	
Traumatic intracranial haemorrhage（外傷性頭蓋内出血）	0	
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	4 (3.0%)	5
Eczema（湿疹）	2 (1.5%)	2
Acne（ざ瘡）	0	
Dermal cyst（皮膚嚢腫）	0	
Hyperkeratosis（過角化）	0	
Dermatitis（皮膚炎）	1 (0.7%)	2
Drug eruption（薬疹）	0	
Dry skin（皮膚乾燥）	0	
Eczema asteatotic（皮脂欠乏性湿疹）	0	
Rash（発疹）	1 (0.7%)	1
Asteatosis（皮脂欠乏症）	0	
Dermatitis allergic（アレルギー性皮膚炎）	0	
Dyshidrotic eczema（異汗性湿疹）	0	
Erythema（紅斑）	0	

System Organ Class Preferred term	Imeglimin (N = 134) n (%) m
Haemorrhage subcutaneous（皮下出血）	0
Leukoderma（白斑）	0
Miliaria（汗疹）	0
Nail disorder（爪の障害）	0
Pruritus（そう痒症）	0
Seborrhoeic dermatitis（脂漏性皮膚炎）	0
Skin mass（皮膚腫瘤）	0
Urticaria（蕁麻疹）	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	7 (5.2%) 7
Upper respiratory tract inflammation（上気道の炎症）	1 (0.7%) 1
Cough（咳嗽）	3 (2.2%) 3
Oropharyngeal pain（口腔咽頭痛）	1 (0.7%) 1
Rhinitis allergic（アレルギー性鼻炎）	0
Asthma（喘息）	0
Bronchitis chronic（慢性気管支炎）	0
Epistaxis（鼻出血）	1 (0.7%) 1
Allergic cough（アレルギー性咳嗽）	1 (0.7%) 1
Hiccups（しゃっくり）	0
Nasal congestion（鼻閉）	0
Pleural thickening（胸膜肥厚）	0

System Organ Class Preferred term	Imeglimin (N = 134) n (%) m
Productive cough（湿性咳嗽）	0
Rhinorrhoea（鼻漏）	0
Eye disorders（眼障害）	5 (3.7%) 6
Diabetic retinopathy（糖尿病網膜症）	2 (1.5%) 2
Blepharitis（眼瞼炎）	1 (0.7%) 1
Dry eye（眼乾燥）	1 (0.7%) 1
Asthenopia（眼精疲労）	0
Conjunctivitis allergic（アレルギー性結膜炎）	0
Cataract（白内障）	1 (0.7%) 1
Glaucoma（緑内障）	0
Ocular hyperaemia（眼充血）	0
Posterior capsule opacification（後嚢部混濁）	0
Arteriosclerotic retinopathy（動脈硬化性網膜症）	0
Conjunctival haemorrhage（結膜出血）	0
Diabetic retinal oedema（糖尿病性網膜浮腫）	0
Eye pain（眼痛）	1 (0.7%) 1
Macular oedema（黄斑浮腫）	0
Pingueculitis（瞼裂斑炎）	0
Retinal haemorrhage（網膜出血）	0
Retinal vein occlusion（網膜静脈閉塞）	0

System Organ Class Preferred term	Imeglimin (N = 134) n (%) m
Scintillating scotoma（閃輝暗点）	0
Nervous system disorders（神経系障害）	8 (6.0%) 8
Headache（頭痛）	2 (1.5%) 2
Diabetic neuropathy（糖尿病性ニューロパチー）	1 (0.7%) 1
Carotid arteriosclerosis（頚動脈硬化症）	0
Cervicobrachial syndrome（頚腕症候群）	1 (0.7%) 1
Dizziness（浮動性めまい）	2 (1.5%) 2
Intercostal neuralgia（肋間神経痛）	0
Loss of consciousness（意識消失）	0
Sciatica（坐骨神経痛）	1 (0.7%) 1
Carotid artery stenosis（頚動脈狭窄）	0
Carpal tunnel syndrome（手根管症候群）	0
Cerebral infarction（脳梗塞）	0
Dysaesthesia（異常感覚）	0
Hypoaesthesia（感覚鈍麻）	0
Lacunar infarction（ラクナ梗塞）	0
Paraesthesia（錯感覚）	0
Post herpetic neuralgia（ヘルペス後神経痛）	1 (0.7%) 1
Presyncope（失神寸前の状態）	0
Syncope（失神）	0

System Organ Class Preferred term	Imeglimin (N = 134) n (%)	m
Investigations（臨床検査）	6 (4.5%)	7
Lipase increased（リパーゼ増加）	1 (0.7%)	1
Weight decreased（体重減少）	2 (1.5%)	2
Amylase increased（アミラーゼ増加）	0	
Blood creatine phosphokinase increased（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）	1 (0.7%)	1
Hepatic enzyme increased（肝酵素上昇）	0	
Blood lactic acid increased（血中乳酸増加）	0	
Gamma-glutamyltransferase increased（γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加）	0	
Platelet count decreased（血小板数減少）	1 (0.7%)	1
Blood creatinine increased（血中クレアチニン増加）	0	
C-reactive protein increased（Ｃ－反応性蛋白増加）	0	
Electrocardiogram repolarisation abnormality（心電図再分極異常）	0	
Intraocular pressure increased（眼圧上昇）	0	
Occult blood（便潜血）	0	
Occult blood positive（便潜血陽性）	1 (0.7%)	1
White blood cell count increased（白血球数増加）	1 (0.7%)	1
Vascular disorders（血管障害）	2 (1.5%)	2
Hypertension（高血圧）	0	
Orthostatic hypotension（起立性低血圧）	1 (0.7%)	1
Arteriosclerosis（動脈硬化症）	0	

System Organ Class Preferred term	Imeglimin (N = 134) n (%)	m
Hypotension（低血圧）	1 (0.7%)	1
Renal and urinary disorders（腎および尿路障害）	1 (0.7%)	1
Diabetic nephropathy（糖尿病性腎症）	0	
Nephrolithiasis（腎結石症）	1 (0.7%)	1
Pollakiuria（頻尿）	0	
Calculus urinary（尿路結石）	0	
Haematuria（血尿）	0	
Hypertonic bladder（緊張性膀胱）	0	
Polyuria（多尿）	0	
Renal cyst（腎嚢胞）	0	
Urinary tract disorder（尿路障害）	0	
Cardiac disorders（心臓障害）	2 (1.5%)	4
Atrial fibrillation（心房細動）	1 (0.7%)	2
Angina unstable（不安定狭心症）	0	
Coronary artery stenosis（冠動脈狭窄）	0	
Palpitations（動悸）	0	
Sinus bradycardia（洞性徐脈）	0	
Ventricular extrasystoles（心室性期外収縮）	1 (0.7%)	1
Acute myocardial infarction（急性心筋梗塞）	0	
Aortic valve incompetence（大動脈弁閉鎖不全症）	0	

System Organ Class Preferred term	Imeglimin (N = 134) n (%)	m
Cardiac aneurysm（心臓瘤）	0	
Cardiac failure（心不全）	0	
Extrasystoles（期外収縮）	0	
Myocardial infarction（心筋梗塞）	0	
Myocardial ischaemia（心筋虚血）	0	
Sinus tachycardia（洞性頻脈）	1 (0.7%)	1
Supraventricular extrasystoles（上室性期外収縮）	0	
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	4 (3.0%)	4
Fatigue（疲労）	1 (0.7%)	1
Chest pain（胸痛）	0	
Non-cardiac chest pain（非心臓性胸痛）	0	
Pyrexia（発熱）	1 (0.7%)	1
Chest discomfort（胸部不快感）	1 (0.7%)	1
Early satiety（早期満腹）	1 (0.7%)	1
Inflammation（炎症）	0	
Malaise（倦怠感）	0	
Oedema peripheral（末梢性浮腫）	0	
Thirst（口渇）	0	

System Organ Class Preferred term	Imeglimin (N = 134) n (%)	m
Psychiatric disorders（精神障害）	3 (2.2%)	3
Insomnia（不眠症）	2 (1.5%)	2
Apathy（無感情）	0	
Depressed mood（抑うつ気分）	0	
Depression（うつ病）	0	
Mental fatigue（精神疲労）	0	
Stress（ストレス）	1 (0.7%)	1
Hepatobiliary disorders（肝胆道系障害）	0	
Hepatic steatosis（脂肪肝）	0	
Alcoholic liver disease（アルコール性肝疾患）	0	
Cholelithiasis（胆石症）	0	
Drug-induced liver injury（薬物性肝障害）	0	
Gallbladder polyp（胆嚢ポリープ）	0	
Cholecystitis（胆嚢炎）	0	
Non-alcoholic steatohepatitis（非アルコール性脂肪性肝炎）	0	
Surgical and medical procedures（外科および内科処置）	3 (2.2%)	3
Cataract operation（白内障手術）	1 (0.7%)	1
Large intestinal polypectomy（大腸ポリープ切除）	0	
Endodontic procedure（歯内療法）	1 (0.7%)	1
Ptosis repair（眼瞼下垂修復）	1 (0.7%)	1

System Organ Class Preferred term	Imeglimin (N = 134) 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	
Benign neoplasm of spinal cord（脊髄の良性新生物）	0	
Cholangiocarcinoma（胆管細胞癌）	0	
Colon adenoma（大腸腺腫）	0	
Colon cancer stage I（結腸癌第 1 期）	0	
Endometrial cancer stage III（子宮内膜癌第 3 期）	0	
Haemangioma of liver（肝臓血管腫）	0	
Invasive ductal breast carcinoma（浸潤性乳管癌）	0	
Rectal cancer（直腸癌）	0	
Skin papilloma（皮膚乳頭腫）	0	
Testis cancer（精巣癌）	0	
Thyroid neoplasm（甲状腺新生物）	0	
Uterine leiomyoma（子宮平滑筋腫）	0	
Reproductive system and breast disorders（生殖系および乳房障害）	3 (2.2%)	3
Benign prostatic hyperplasia（良性前立腺肥大症）	1 (0.7%)	1
Dysmenorrhoea（月経困難症）	1 (0.7%)	1
Erectile dysfunction（勃起不全）	0	
Genital haemorrhage（性器出血）	0	
Metrorrhagia（不正子宮出血）	1 (0.7%)	1

System Organ Class Preferred term	Imeglimin (N = 134) n (%) m
Ovarian cyst（卵巣嚢胞）	0
Prostatitis（前立腺炎）	0
Uterine polyp（子宮ポリープ）	0
Ear and labyrinth disorders（耳および迷路障害）	2 (1.5%) 2
Vertigo（回転性めまい）	1 (0.7%) 1
Tinnitus（耳鳴）	0
Deafness transitory（一過性難聴）	0
External ear inflammation（外耳の炎症）	0
Middle ear inflammation（中耳の炎症）	0
Sudden hearing loss（突発性難聴）	1 (0.7%) 1
Vertigo positional（頭位性回転性めまい）	0
Immune system disorders（免疫系障害）	2 (1.5%) 2
Seasonal allergy（季節性アレルギー）	1 (0.7%) 1
Allergy to arthropod sting（節足動物刺傷アレルギー）	0
Food allergy（食物アレルギー）	1 (0.7%) 1
Blood and lymphatic system disorders（血液およびリンパ系障害）	2 (1.5%) 2
Anaemia（貧血）	2 (1.5%) 2
Lymphadenitis（リンパ節炎）	0
Anaemia macrocytic（大球性貧血）	0
Anaemia megaloblastic（巨赤芽球性貧血）	0

System Organ Class Preferred term	Imeglimin (N = 134) n (%) m
Lymphadenopathy（リンパ節症）	0
Normocytic anaemia（正球性貧血）	0
Endocrine disorders（内分泌障害）	0
Autoimmune thyroiditis（自己免疫性甲状腺炎）	0
Hypothyroidism（甲状腺機能低下症）	0
Inappropriate antidiuretic hormone secretion（抗利尿ホルモン不適合分泌）	0
Congenital, familial and genetic disorders（先天性、家族性および遺伝性障害）	0
Dermoid cyst（皮様嚢腫）	0
Product issues（製品の問題）	0
Device dislocation（医療機器位置異常）	0

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + DPP4-I (N = 63) n (%) m	Imeglimin + GLIN (N = 64) n (%) m	Imeglimin + SU (N = 127) n (%) m	Imeglimin + AGI (N = 64) n (%) m
Patients with any TEAE	50 (79.4%) 192	54 (84.4%) 183	102 (80.3%) 342	33 (51.6%) 68
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	28 (44.4%) 50	37 (57.8%) 58	57 (44.9%) 98	13 (20.3%) 16
Nasopharyngitis（上咽頭炎）	19 (30.2%) 25	27 (42.2%) 37	39 (30.7%) 54	5 (7.8%) 5
Pharyngitis（咽頭炎）	3 (4.8%) 4	4 (6.3%) 4	5 (3.9%) 6	2 (3.1%) 2
Influenza（インフルエンザ）	1 (1.6%) 1	2 (3.1%) 2	9 (7.1%) 9	1 (1.6%) 1

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + DPP4-I (N = 63) n (%)	m	Imeglimin + GLIN (N = 64) n (%)	m	Imeglimin + SU (N = 127) n (%)	m	Imeglimin + AGI (N = 64) n (%)	m
Bronchitis（気管支炎）	0		4 (6.3%)	4	1 (0.8%)	1	0	
Gastroenteritis（胃腸炎）	1 (1.6%)	1	3 (4.7%)	3	0		1 (1.6%)	1
Periodontitis（歯周炎）	2 (3.2%)	2	1 (1.6%)	1	3 (2.4%)	3	0	
Cystitis（膀胱炎）	2 (3.2%)	2	2 (3.1%)	2	2 (1.6%)	2	0	
Herpes zoster（帯状疱疹）	1 (1.6%)	1	1 (1.6%)	1	1 (0.8%)	1	0	
Upper respiratory tract infection（上気道感染）	2 (3.2%)	2	0		1 (0.8%)	4	0	
Pneumonia（肺炎）	0		1 (1.6%)	1	1 (0.8%)	1	0	
Tinea pedis（足部白癬）	1 (1.6%)	1	0		1 (0.8%)	1	1 (1.6%)	1
Urinary tract infection（尿路感染）	0		0		0		3 (4.7%)	3
Conjunctivitis（結膜炎）	0		0		2 (1.6%)	2	0	
Gingivitis（歯肉炎）	0		0		1 (0.8%)	1	0	
Otitis externa（外耳炎）	0		0		1 (0.8%)	1	0	
Pericoronitis（歯冠周囲炎）	0		0		0		1 (1.6%)	1
Dermatophytosis of nail（爪の皮膚糸状菌症）	0		0		2 (1.6%)	2	0	
Oral herpes（口腔ヘルペス）	1 (1.6%)	3	1 (1.6%)	1	1 (0.8%)	1	0	
Sinusitis（副鼻腔炎）	0		0		1 (0.8%)	1	1 (1.6%)	1
Appendicitis（虫垂炎）	0		0		0		0	
Asymptomatic bacteriuria（無症候性細菌尿）	0		0		1 (0.8%)	1	0	
Chronic sinusitis（慢性副鼻腔炎）	0		0		0		0	
Diverticulitis（憩室炎）	0		0		0		0	

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + DPP4-I (N = 63) n (%) m	Imeglimin + GLIN (N = 64) n (%) m	Imeglimin + SU (N = 127) n (%) m	Imeglimin + AGI (N = 64) n (%) m
Enteritis infectious（感染性腸炎）	1 (1.6%) 1	0	1 (0.8%) 1	0
Folliculitis（毛包炎）	0	0	0	0
Gastroenteritis viral（ウイルス性胃腸炎）	0	0	0	1 (1.6%) 1
Helicobacter infection（ヘリコバクター感染）	0	0	0	0
Impetigo（膿痂疹）	0	0	1 (0.8%) 1	0
Otitis media（中耳炎）	0	0	1 (0.8%) 1	0
Otitis media acute（急性中耳炎）	0	0	1 (0.8%) 1	0
Paronychia（爪囲炎）	0	0	0	0
Pneumonia bacterial（細菌性肺炎）	0	0	0	0
Pulpitis dental（歯髄炎）	1 (1.6%) 1	0	0	0
Rhinitis（鼻炎）	0	0	1 (0.8%) 1	0
Acute sinusitis（急性副鼻腔炎）	0	0	1 (0.8%) 1	0
Bacterial vulvovaginitis（細菌性外陰膣炎）	0	1 (1.6%) 1	0	0
Cellulitis（蜂巣炎）	1 (1.6%) 1	0	0	0
Eczema impetiginous（膿痂疹性湿疹）	1 (1.6%) 1	0	0	0
Endometritis（子宮内膜炎）	0	0	0	0
Enterocolitis viral（ウイルス性腸炎）	0	0	0	0
Furuncle（せつ）	1 (1.6%) 1	0	0	0
Nasal vestibulitis（鼻前庭炎）	1 (1.6%) 1	0	0	0
Skin bacterial infection（皮膚細菌感染）	0	0	0	0

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + DPP4-I (N = 63) n (%) m	Imeglimin + GLIN (N = 64) n (%) m	Imeglimin + SU (N = 127) n (%) m	Imeglimin + AGI (N = 64) n (%) m
Skin infection（皮膚感染）	0	1 (1.6%) 1	0	0
Streptococcal infection（レンサ球菌感染）	0	0	1 (0.8%) 1	0
Subcutaneous abscess（皮下組織膿瘍）	1 (1.6%) 1	0	0	0
Tinea infection（白癬感染）	0	0	0	0
Vaginal infection（膣感染）	1 (1.6%) 1	0	0	0
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	21 (33.3%) 33	12 (18.8%) 17	28 (22.0%) 45	5 (7.8%) 5
Nausea（悪心）	5 (7.9%) 6	0	1 (0.8%) 1	1 (1.6%) 1
Diarrhoea（下痢）	2 (3.2%) 2	4 (6.3%) 4	3 (2.4%) 3	0
Constipation（便秘）	5 (7.9%) 5	2 (3.1%) 3	8 (6.3%) 9	2 (3.1%) 2
Gastrooesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患）	0	1 (1.6%) 1	9 (7.1%) 9	0
Abdominal pain upper（上腹部痛）	2 (3.2%) 2	1 (1.6%) 1	1 (0.8%) 5	0
Dental caries（齲歯）	2 (3.2%) 2	1 (1.6%) 1	0	0
Vomiting（嘔吐）	2 (3.2%) 2	0	0	0
Abdominal discomfort（腹部不快感）	2 (3.2%) 2	1 (1.6%) 1	2 (1.6%) 2	1 (1.6%) 1
Chronic gastritis（慢性胃炎）	2 (3.2%) 2	0	2 (1.6%) 2	0
Dyspepsia（消化不良）	2 (3.2%) 2	1 (1.6%) 1	2 (1.6%) 2	0
Faeces soft（軟便）	0	1 (1.6%) 1	1 (0.8%) 1	0
Large intestine polyp（大腸ポリープ）	1 (1.6%) 2	0	0	0
Abdominal pain（腹痛）	1 (1.6%) 1	1 (1.6%) 1	1 (0.8%) 5	0
Gastritis（胃炎）	0	0	0	1 (1.6%) 1

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + DPP4-I (N = 63) n (%) m	Imeglimin + GLIN (N = 64) n (%) m	Imeglimin + SU (N = 127) n (%) m	Imeglimin + AGI (N = 64) n (%) m
Abdominal distension（腹部膨満）	1 (1.6%) 1	0	0	0
Aphthous ulcer（アフタ性潰瘍）	1 (1.6%) 1	0	0	0
Food poisoning（食中毒）	0	0	0	0
Abdominal pain lower（下腹部痛）	1 (1.6%) 1	0	0	0
Change of bowel habit（便習慣変化）	0	0	0	0
Colitis（大腸炎）	0	0	1 (0.8%) 1	0
Colitis ulcerative（潰瘍性大腸炎）	0	0	0	0
Diverticulum intestinal（腸憩室）	0	0	1 (0.8%) 1	0
Enteritis（小腸炎）	1 (1.6%) 1	0	0	0
Enterocolitis（腸炎）	0	0	0	0
Enterovesical fistula（腸膀胱瘻）	0	0	0	0
Epigastric discomfort（心窩部不快感）	0	0	0	0
Flatulence（鼓腸）	0	1 (1.6%) 2	0	0
Gastric polyps（胃ポリープ）	1 (1.6%) 1	0	0	0
Gastritis erosive（びらん性胃炎）	0	0	1 (0.8%) 1	0
Gastrointestinal disorder（胃腸障害）	0	0	0	0
Glossitis（舌炎）	0	0	0	0
Haematochezia（血便排泄）	0	0	1 (0.8%) 1	0
Inguinal hernia（鼠径ヘルニア）	0	0	0	0
Irritable bowel syndrome（過敏性腸症候群）	0	0	0	0

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + DPP4-I (N = 63) n (%) m	Imeglimin + GLIN (N = 64) n (%) m	Imeglimin + SU (N = 127) n (%) m	Imeglimin + AGI (N = 64) n (%) m
Lower gastrointestinal haemorrhage（下部消化管出血）	0	0	1 (0.8%) 1	0
Mouth ulceration（口腔内潰瘍形成）	0	0	0	0
Pancreatic steatosis（膵脂肪変性）	0	0	0	0
Periodontal disease（歯周病）	0	0	1 (0.8%) 1	0
Stomatitis（口内炎）	0	0	0	0
Tooth loss（歯の脱落）	0	0	0	0
Toothache（歯痛）	0	1 (1.6%) 1	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	16 (25.4%) 23	10 (15.6%) 14	22 (17.3%) 25	6 (9.4%) 6
Back pain（背部痛）	1 (1.6%) 3	3 (4.7%) 3	10 (7.9%) 10	2 (3.1%) 2
Arthralgia（関節痛）	2 (3.2%) 2	0	3 (2.4%) 3	0
Pain in extremity（四肢痛）	1 (1.6%) 1	2 (3.1%) 2	3 (2.4%) 3	0
Myalgia（筋肉痛）	0	1 (1.6%) 1	1 (0.8%) 1	1 (1.6%) 1
Spinal osteoarthritis（変形性脊椎症）	4 (6.3%) 4	0	0	1 (1.6%) 1
Intervertebral disc protrusion（椎間板突出）	4 (6.3%) 4	1 (1.6%) 1	0	1 (1.6%) 1
Osteoarthritis（変形性関節症）	2 (3.2%) 3	1 (1.6%) 1	0	0
Periarthritis（関節周囲炎）	1 (1.6%) 1	1 (1.6%) 1	1 (0.8%) 1	0
Lumbar spinal stenosis（腰部脊柱管狭窄症）	1 (1.6%) 1	0	0	0
Muscle spasms（筋痙縮）	1 (1.6%) 1	2 (3.1%) 2	1 (0.8%) 1	0
Musculoskeletal stiffness（筋骨格硬直）	0	2 (3.1%) 2	2 (1.6%) 2	0

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + DPP4-I (N = 63) n (%) m	Imeglimin + GLIN (N = 64) n (%) m	Imeglimin + SU (N = 127) n (%) m	Imeglimin + AGI (N = 64) n (%) m
Trigger finger（弾発指）	2 (3.2%) 2	0	0	0
Musculoskeletal pain（筋骨格痛）	0	0	0	0
Neck pain（頚部痛）	0	0	0	1 (1.6%) 1
Arthritis（関節炎）	0	0	0	0
Flank pain（側腹部痛）	0	0	0	0
Joint contracture（関節拘縮）	1 (1.6%) 1	0	0	0
Plantar fasciitis（足底筋膜炎）	0	0	0	0
Spondylolisthesis（脊椎すべり症）	0	0	0	0
Synovitis（滑膜炎）	0	0	1 (0.8%) 3	0
Temporomandibular joint syndrome（顎関節症候群）	0	1 (1.6%) 1	0	0
Tendon pain（腱痛）	0	0	1 (0.8%) 1	0
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	8 (12.7%) 12	10 (15.6%) 43	28 (22.0%) 74	4 (6.3%) 5
Hypoglycaemia（低血糖）	5 (7.9%) 8	9 (14.1%) 42	21 (16.5%) 64	2 (3.1%) 3
Hyperglycaemia（高血糖）	2 (3.2%) 2	0	7 (5.5%) 7	1 (1.6%) 1
Decreased appetite（食欲減退）	2 (3.2%) 2	0	0	0
Hyperuricaemia（高尿酸血症）	0	0	2 (1.6%) 2	0
Dehydration（脱水）	0	0	0	1 (1.6%) 1
Dyslipidaemia（脂質異常症）	0	0	1 (0.8%) 1	0
Gout（痛風）	0	1 (1.6%) 1	0	0

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + DPP4-I (N = 63) n (%)	m	Imeglimin + GLIN (N = 64) n (%)	m	Imeglimin + SU (N = 127) n (%)	m	Imeglimin + AGI (N = 64) n (%)	m
Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症）	14 (22.2%)	18	8 (12.5%)	9	13 (10.2%)	16	4 (6.3%)	4
Contusion（挫傷）	3 (4.8%)	4	0		3 (2.4%)	4	0	
Ligament sprain（靭帯捻挫）	0		2 (3.1%)	2	1 (0.8%)	1	0	
Thermal burn（熱傷）	1 (1.6%)	1	0		0		0	
Heat illness（熱中症）	1 (1.6%)	1	1 (1.6%)	1	0		1 (1.6%)	1
Rib fracture（肋骨骨折）	1 (1.6%)	1	0		2 (1.6%)	2	0	
Wound（創傷）	0		0		0		0	
Arthropod bite（節足動物咬傷）	1 (1.6%)	1	1 (1.6%)	1	0		0	
Arthropod sting（節足動物刺傷）	1 (1.6%)	1	0		0		1 (1.6%)	1
Foot fracture（足骨折）	1 (1.6%)	1	1 (1.6%)	1	0		0	
Radius fracture（橈骨骨折）	2 (3.2%)	2	0		0		0	
Avulsion fracture（剥離骨折）	0		0		0		0	
Hand fracture（手骨折）	0		1 (1.6%)	1	0		0	
Ligament injury（靭帯損傷）	0		0		0		0	
Muscle strain（肉離れ）	1 (1.6%)	1	0		0		0	
Tendon rupture（腱断裂）	0		2 (3.1%)	2	0		0	
Animal bite（動物咬傷）	0		0		0		0	
Clavicle fracture（鎖骨骨折）	0		0		1 (0.8%)	2	0	
Closed globe injury（閉鎖性眼球損傷）	0		0		0		0	

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + DPP4-I (N = 63) n (%) m	Imeglimin + GLIN (N = 64) n (%) m	Imeglimin + SU (N = 127) n (%) m	Imeglimin + AGI (N = 64) n (%) m
Concussion（脳振盪）	0	0	1 (0.8%) 1	0
Craniocerebral injury（頭蓋脳損傷）	0	0	0	0
Epicondylitis（上顆炎）	0	1 (1.6%) 1	0	0
Fractured coccyx（尾骨骨折）	0	0	1 (0.8%) 1	0
Fractured ischium（坐骨骨折）	1 (1.6%) 1	0	0	0
Heat stroke（熱射病）	1 (1.6%) 1	0	0	0
Laceration（裂傷）	0	0	0	0
Lower limb fracture（下肢骨折）	0	0	1 (0.8%) 1	0
Meniscus injury（半月板損傷）	0	0	0	0
Multiple fractures（多発骨折）	1 (1.6%) 1	0	0	0
Nasal injury（鼻部損傷）	0	0	0	0
Pneumothorax traumatic（外傷性気胸）	0	0	1 (0.8%) 1	0
Post procedural haemorrhage（処置後出血）	0	0	0	0
Post-traumatic neck syndrome（外傷後頚部症候群）	0	0	0	1 (1.6%) 1
Procedural pain（処置による疼痛）	0	0	0	1 (1.6%) 1
Pubis fracture（恥骨骨折）	1 (1.6%) 1	0	0	0
Skin abrasion（皮膚擦過傷）	0	0	1 (0.8%) 1	0
Spinal compression fracture（脊椎圧迫骨折）	0	0	1 (0.8%) 1	0
Spinal fracture（脊椎骨折）	0	0	0	0
Subarachnoid haemorrhage（くも膜下出血）	0	0	0	0

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + DPP4-I (N = 63) n (%) m	Imeglimin + GLIN (N = 64) n (%) m	Imeglimin + SU (N = 127) n (%) m	Imeglimin + AGI (N = 64) n (%) m
Subdural haematoma（硬膜下血腫）	0	0	1 (0.8%) 1	0
Tooth fracture（歯牙破折）	0	0	0	0
Traumatic intracranial haemorrhage（外傷性頭蓋内出血）	1 (1.6%) 1	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	12 (19.0%) 12	6 (9.4%) 7	10 (7.9%) 11	0
Eczema（湿疹）	5 (7.9%) 5	3 (4.7%) 3	4 (3.1%) 4	0
Acne（ざ瘡）	0	2 (3.1%) 2	1 (0.8%) 1	0
Dermal cyst（皮膚嚢腫）	1 (1.6%) 1	1 (1.6%) 1	1 (0.8%) 1	0
Hyperkeratosis（過角化）	0	0	1 (0.8%) 1	0
Dermatitis（皮膚炎）	0	0	0	0
Drug eruption（薬疹）	1 (1.6%) 1	0	0	0
Dry skin（皮膚乾燥）	0	0	0	0
Eczema asteatotic（皮脂欠乏性湿疹）	0	0	2 (1.6%) 2	0
Rash（発疹）	0	0	0	0
Asteatosis（皮脂欠乏症）	0	0	0	0
Dermatitis allergic（アレルギー性皮膚炎）	0	0	0	0
Dyshidrotic eczema（異汗性湿疹）	0	1 (1.6%) 1	0	0
Erythema（紅斑）	1 (1.6%) 1	0	0	0
Haemorrhage subcutaneous（皮下出血）	1 (1.6%) 1	0	0	0
Leukoderma（白斑）	1 (1.6%) 1	0	0	0

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + DPP4-I (N = 63) n (%) m	Imeglimin + GLIN (N = 64) n (%) m	Imeglimin + SU (N = 127) n (%) m	Imeglimin + AGI (N = 64) n (%) m
Miliaria（汗疹）	0	0	1 (0.8%) 1	0
Nail disorder（爪の障害）	0	0	1 (0.8%) 1	0
Pruritus（そう痒症）	0	0	0	0
Seborrhoeic dermatitis（脂漏性皮膚炎）	0	0	0	0
Skin mass（皮膚腫瘤）	1 (1.6%) 1	0	0	0
Urticaria（蕁麻疹）	1 (1.6%) 1	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	2 (3.2%) 9	4 (6.3%) 4	13 (10.2%) 13	5 (7.8%) 5
Upper respiratory tract inflammation（上気道の炎症）	2 (3.2%) 8	2 (3.1%) 2	1 (0.8%) 1	1 (1.6%) 1
Cough（咳嗽）	0	1 (1.6%) 1	2 (1.6%) 2	0
Oropharyngeal pain（口腔咽頭痛）	0	0	1 (0.8%) 1	0
Rhinitis allergic（アレルギー性鼻炎）	1 (1.6%) 1	1 (1.6%) 1	1 (0.8%) 1	1 (1.6%) 1
Asthma（喘息）	0	0	1 (0.8%) 1	1 (1.6%) 1
Bronchitis chronic（慢性気管支炎）	0	0	2 (1.6%) 2	1 (1.6%) 1
Epistaxis（鼻出血）	0	0	2 (1.6%) 2	0
Allergic cough（アレルギー性咳嗽）	0	0	0	0
Hiccups（しゃっくり）	0	0	0	1 (1.6%) 1
Nasal congestion（鼻閉）	0	0	0	0
Pleural thickening（胸膜肥厚）	0	0	1 (0.8%) 1	0
Productive cough（湿性咳嗽）	0	0	1 (0.8%) 1	0

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + DPP4-I (N = 63) n (%) m	Imeglimin + GLIN (N = 64) n (%) m	Imeglimin + SU (N = 127) n (%) m	Imeglimin + AGI (N = 64) n (%) m
Rhinorrhoea（鼻漏）	0	0	1 (0.8%) 1	0
Eye disorders（眼障害）	5 (7.9%) 5	8 (12.5%) 10	7 (5.5%) 9	0
Diabetic retinopathy（糖尿病網膜症）	3 (4.8%) 3	1 (1.6%) 1	1 (0.8%) 1	0
Blepharitis（眼瞼炎）	0	1 (1.6%) 1	2 (1.6%) 3	0
Dry eye（眼乾燥）	1 (1.6%) 1	1 (1.6%) 1	1 (0.8%) 1	0
Asthenopia（眼精疲労）	0	2 (3.1%) 2	1 (0.8%) 1	0
Conjunctivitis allergic（アレルギー性結膜炎）	0	1 (1.6%) 1	0	0
Cataract（白内障）	0	1 (1.6%) 1	0	0
Glaucoma（緑内障）	1 (1.6%) 1	1 (1.6%) 1	0	0
Ocular hyperaemia（眼充血）	0	0	2 (1.6%) 2	0
Posterior capsule opacification（後嚢部混濁）	0	0	1 (0.8%) 1	0
Arteriosclerotic retinopathy（動脈硬化性網膜症）	0	1 (1.6%) 1	0	0
Conjunctival haemorrhage（結膜出血）	0	0	0	0
Diabetic retinal oedema（糖尿病性網膜浮腫）	0	0	0	0
Eye pain（眼痛）	0	0	0	0
Macular oedema（黄斑浮腫）	0	0	0	0
Pingueculitis（瞼裂斑炎）	0	0	0	0
Retinal haemorrhage（網膜出血）	0	1 (1.6%) 1	0	0
Retinal vein occlusion（網膜静脈閉塞）	0	0	0	0
Scintillating scotoma（閃輝暗点）	0	0	0	0

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + DPP4-I (N = 63) n (%)	m	Imeglimin + GLIN (N = 64) n (%)	m	Imeglimin + SU (N = 127) n (%)	m	Imeglimin + AGI (N = 64) n (%)	m
Nervous system disorders（神経系障害）	4 (6.3%)	4	5 (7.8%)	5	3 (2.4%)	3	4 (6.3%)	4
Headache（頭痛）	0		1 (1.6%)	1	1 (0.8%)	1	1 (1.6%)	1
Diabetic neuropathy（糖尿病性ニューロパチー）	2 (3.2%)	2	0		0		0	
Carotid arteriosclerosis（頚動脈硬化症）	0		1 (1.6%)	1	0		0	
Cervicobrachial syndrome（頚腕症候群）	0		0		0		2 (3.1%)	2
Dizziness（浮動性めまい）	0		0		0		0	
Intercostal neuralgia（肋間神経痛）	0		3 (4.7%)	3	0		0	
Loss of consciousness（意識消失）	0		0		0		1 (1.6%)	1
Sciatica（坐骨神経痛）	1 (1.6%)	1	0		0		0	
Carotid artery stenosis（頸動脈狭窄）	0		0		0		0	
Carpal tunnel syndrome（手根管症候群）	1 (1.6%)	1	0		0		0	
Cerebral infarction（脳梗塞）	0		0		0		0	
Dysaesthesia（異常感覚）	0		0		0		0	
Hypoaesthesia（感覚鈍麻）	0		0		1 (0.8%)	1	0	
Lacunar infarction（ラクナ梗塞）	0		0		0		0	
Paraesthesia（錯感覚）	0		0		1 (0.8%)	1	0	
Post herpetic neuralgia（ヘルペス後神経痛）	0		0		0		0	
Presyncope（失神寸前の状態）	0		0		0		0	
Syncope（失神）	0		0		0		0	

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + DPP4-I (N = 63) n (%)	m	Imeglimin + GLIN (N = 64) n (%)	m	Imeglimin + SU (N = 127) n (%)	m	Imeglimin + AGI (N = 64) n (%)	m
Investigations（臨床検査）	6 (9.5%)	8	2 (3.1%)	2	8 (6.3%)	14	3 (4.7%)	3
Lipase increased（リパーゼ増加）	3 (4.8%)	4	0		2 (1.6%)	4	1 (1.6%)	1
Weight decreased（体重減少）	1 (1.6%)	1	0		0		1 (1.6%)	1
Amylase increased（アミラーゼ増加）	1 (1.6%)	1	1 (1.6%)	1	1 (0.8%)	3	0	
Blood creatine phosphokinase increased（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）	1 (1.6%)	1	0		0		0	
Hepatic enzyme increased（肝酵素上昇）	0		0		2 (1.6%)	2	0	
Blood lactic acid increased（血中乳酸増加）	0		0		2 (1.6%)	2	0	
Gamma-glutamyltransferase increased（γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加）	1 (1.6%)	1	0		0		0	
Platelet count decreased（血小板数減少）	0		0		0		0	
Blood creatinine increased（血中クレアチニン増加）	0		0		0		1 (1.6%)	1
C-reactive protein increased（Ｃ－反応性蛋白増加）	0		1 (1.6%)	1	0		0	
Electrocardiogram repolarisation abnormality（心電図再分極異常）	0		0		1 (0.8%)	1	0	
Intraocular pressure increased（眼圧上昇）	0		0		1 (0.8%)	1	0	
Occult blood（便潜血）	0		0		1 (0.8%)	1	0	
Occult blood positive（便潜血陽性）	0		0		0		0	
White blood cell count increased（白血球数増加）	0		0		0		0	

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + DPP4-I (N = 63) n (%)	m	Imeglimin + GLIN (N = 64) n (%)	m	Imeglimin + SU (N = 127) n (%)	m	Imeglimin + AGI (N = 64) n (%)	m
Vascular disorders（血管障害）	1 (1.6%)	1	2 (3.1%)	3	7 (5.5%)	7	4 (6.3%)	4
Hypertension（高血圧）	1 (1.6%)	1	2 (3.1%)	2	7 (5.5%)	7	3 (4.7%)	3
Orthostatic hypotension（起立性低血圧）	0		1 (1.6%)	1	0		0	
Arteriosclerosis（動脈硬化症）	0		0		0		1 (1.6%)	1
Hypotension（低血圧）	0		0		0		0	
Renal and urinary disorders（腎および尿路障害）	3 (4.8%)	3	1 (1.6%)	1	2 (1.6%)	2	3 (4.7%)	5
Diabetic nephropathy（糖尿病性腎症）	1 (1.6%)	1	0		1 (0.8%)	1	2 (3.1%)	2
Nephrolithiasis（腎結石症）	1 (1.6%)	1	0		0		2 (3.1%)	2
Pollakiuria（頻尿）	0		0		0		0	
Calculus urinary（尿路結石）	0		1 (1.6%)	1	0		0	
Haematuria（血尿）	1 (1.6%)	1	0		0		0	
Hypertonic bladder（緊張性膀胱）	0		0		0		0	
Polyuria（多尿）	0		0		1 (0.8%)	1	0	
Renal cyst（腎嚢胞）	0		0		0		1 (1.6%)	1
Urinary tract disorder（尿路障害）	0		0		0		0	
Cardiac disorders（心臓障害）	1 (1.6%)	1	0		3 (2.4%)	5	1 (1.6%)	2
Atrial fibrillation（心房細動）	1 (1.6%)	1	0		0		0	
Angina unstable（不安定狭心症）	0		0		1 (0.8%)	2	1 (1.6%)	2
Coronary artery stenosis（冠動脈狭窄）	0		0		0		0	
Palpitations（動悸）	0		0		0		0	

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + DPP4-I (N = 63) n (%) m	Imeglimin + GLIN (N = 64) n (%) m	Imeglimin + SU (N = 127) n (%) m	Imeglimin + AGI (N = 64) n (%) m
Sinus bradycardia（洞性徐脈）	0	0	0	0
Ventricular extrasystoles（心室性期外収縮）	0	0	0	0
Acute myocardial infarction（急性心筋梗塞）	0	0	1 (0.8%) 1	0
Aortic valve incompetence（大動脈弁閉鎖不全症）	0	0	1 (0.8%) 1	0
Cardiac aneurysm（心臓瘤）	0	0	1 (0.8%) 1	0
Cardiac failure（心不全）	0	0	0	0
Extrasystoles（期外収縮）	0	0	0	0
Myocardial infarction（心筋梗塞）	0	0	0	0
Myocardial ischaemia（心筋虚血）	0	0	0	0
Sinus tachycardia（洞性頻脈）	0	0	0	0
Supraventricular extrasystoles（上室性期外収縮）	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）	4 (6.3%) 4	1 (1.6%) 1	1 (0.8%) 1	0
Fatigue（疲労）	2 (3.2%) 2	1 (1.6%) 1	0	0
Chest pain（胸痛）	0	0	0	0
Non-cardiac chest pain（非心臓性胸痛）	1 (1.6%) 1	0	0	0
Pyrexia（発熱）	0	0	0	0
Chest discomfort（胸部不快感）	0	0	0	0
Early satiety（早期満腹）	0	0	0	0
Inflammation（炎症）	0	0	0	0

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + DPP4-I (N = 63) n (%) m	Imeglimin + GLIN (N = 64) n (%) m	Imeglimin + SU (N = 127) n (%) m	Imeglimin + AGI (N = 64) n (%) m
Malaise（倦怠感）	1 (1.6%) 1	0	0	0
Oedema peripheral（末梢性浮腫）	0	0	1 (0.8%) 1	0
Thirst（口渇）	0	0	0	0
Psychiatric disorders（精神障害）	3 (4.8%) 5	1 (1.6%) 1	2 (1.6%) 2	0
Insomnia（不眠症）	3 (4.8%) 4	0	1 (0.8%) 1	0
Apathy（無感情）	0	0	0	0
Depressed mood（抑うつ気分）	1 (1.6%) 1	0	0	0
Depression（うつ病）	0	0	1 (0.8%) 1	0
Mental fatigue（精神疲労）	0	1 (1.6%) 1	0	0
Stress（ストレス）	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders（肝胆道系障害）	0	1 (1.6%) 1	2 (1.6%) 2	2 (3.1%) 4
Hepatic steatosis（脂肪肝）	0	1 (1.6%) 1	1 (0.8%) 1	0
Alcoholic liver disease（アルコール性肝疾患）	0	0	1 (0.8%) 1	0
Cholelithiasis（胆石症）	0	0	0	1 (1.6%) 1
Drug-induced liver injury（薬物性肝障害）	0	0	0	1 (1.6%) 1
Gallbladder polyp（胆嚢ポリープ）	0	0	0	0
Cholecystitis（胆嚢炎）	0	0	0	1 (1.6%) 2
Non-alcoholic steatohepatitis（非アルコール性脂肪性肝炎）	0	0	0	0

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + DPP4-I (N = 63) n (%) m	Imeglimin + GLIN (N = 64) n (%) m	Imeglimin + SU (N = 127) n (%) m	Imeglimin + AGI (N = 64) n (%) m
Surgical and medical procedures（外科および内科処置）	0	1 (1.6%) 1	3 (2.4%) 4	1 (1.6%) 2
Cataract operation（白内障手術）	0	1 (1.6%) 1	3 (2.4%) 4	1 (1.6%) 2
Large intestinal polypectomy（大腸ポリープ切除）	0	0	0	0
Endodontic procedure（歯内療法）	0	0	0	0
Ptosis repair（眼瞼下垂修復）	0	0	0	0
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 (1.6%) 1	1 (1.6%) 1	4 (3.1%) 5	0
Benign neoplasm of spinal cord（脊髄の良性新生物）	0	0	0	0
Cholangiocarcinoma（胆管細胞癌）	0	0	0	0
Colon adenoma（大腸腺腫）	0	0	0	0
Colon cancer stage I（結腸癌第 1 期）	0	0	1 (0.8%) 1	0
Endometrial cancer stage III（子宮内膜癌第 3 期）	1 (1.6%) 1	0	0	0
Haemangioma of liver（肝臓血管腫）	0	0	0	0
Invasive ductal breast carcinoma（浸潤性乳管癌）	0	0	0	0
Rectal cancer（直腸癌）	0	0	1 (0.8%) 1	0
Skin papilloma（皮膚乳頭腫）	0	0	1 (0.8%) 1	0
Testis cancer（精巣癌）	0	1 (1.6%) 1	0	0
Thyroid neoplasm（甲状腺新生物）	0	0	0	0
Uterine leiomyoma（子宮平滑筋腫）	0	0	1 (0.8%) 2	0

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + DPP4-I (N = 63) n (%)	m	Imeglimin + GLIN (N = 64) n (%)	m	Imeglimin + SU (N = 127) n (%)	m	Imeglimin + AGI (N = 64) n (%)	m
Reproductive system and breast disorders（生殖系および乳房障害）	3 (4.8%)	3	2 (3.1%)	3	1 (0.8%)	1	1 (1.6%)	3
Benign prostatic hyperplasia（良性前立腺肥大症）	0		2 (3.1%)	2	0		0	
Dysmenorrhoea（月経困難症）	0		0		1 (0.8%)	1	0	
Erectile dysfunction（勃起不全）	1 (1.6%)	1	0		0		0	
Genital haemorrhage（性器出血）	1 (1.6%)	1	0		0		0	
Metrorrhagia（不正子宮出血）	0		0		0		0	
Ovarian cyst（卵巣嚢胞）	0		0		0		1 (1.6%)	3
Prostatitis（前立腺炎）	0		1 (1.6%)	1	0		0	
Uterine polyp（子宮ポリープ）	1 (1.6%)	1	0		0		0	
Ear and labyrinth disorders（耳および迷路障害）	0		1 (1.6%)	1	1 (0.8%)	2	0	
Vertigo（回転性めまい）	0		0		0		0	
Tinnitus（耳鳴）	0		1 (1.6%)	1	0		0	
Deafness transitory（一過性難聴）	0		0		0		0	
External ear inflammation（外耳の炎症）	0		0		1 (0.8%)	1	0	
Middle ear inflammation（中耳の炎症）	0		0		1 (0.8%)	1	0	
Sudden hearing loss（突発性難聴）	0		0		0		0	
Vertigo positional（頭位性回転性めまい）	0		0		0		0	

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + DPP4-I (N = 63) n (%) m	Imeglimin + GLIN (N = 64) n (%) m	Imeglimin + SU (N = 127) n (%) m	Imeglimin + AGI (N = 64) n (%) m
Immune system disorders（免疫系障害）	0	1 (1.6%) 1	0	0
Seasonal allergy（季節性アレルギー）	0	1 (1.6%) 1	0	0
Allergy to arthropod sting（節足動物刺傷アレルギー）	0	0	0	0
Food allergy（食物アレルギー）	0	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders（血液およびリンパ系障害）	0	0	1 (0.8%) 1	0
Anaemia（貧血）	0	0	0	0
Lymphadenitis（リンパ節炎）	0	0	0	0
Anaemia macrocytic（大球性貧血）	0	0	0	0
Anaemia megaloblastic（巨赤芽球性貧血）	0	0	0	0
Lymphadenopathy（リンパ節症）	0	0	0	0
Normocytic anaemia（正球性貧血）	0	0	1 (0.8%) 1	0
Endocrine disorders（内分泌障害）	0	0	1 (0.8%) 1	0
Autoimmune thyroiditis（自己免疫性甲状腺炎）	0	0	1 (0.8%) 1	0
Hypothyroidism（甲状腺機能低下症）	0	0	0	0
Inappropriate antidiuretic hormone secretion（抗利尿ホルモン不適合分泌）	0	0	0	0
Congenital, familial and genetic disorders（先天性、家族性および遺伝性障害）	0	0	0	0
Dermoid cyst（皮様嚢腫）	0	0	0	0

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + DPP4-I (N = 63) n (%) m	Imeglimin + GLIN (N = 64) n (%) m	Imeglimin + SU (N = 127) n (%) m	Imeglimin + AGI (N = 64) n (%) m
Product issues（製品の問題）	0	0	1 (0.8%) 1	0
Device dislocation（医療機器位置異常）	0	0	1 (0.8%) 1	0

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + BIG (N = 64) n (%) m	Imeglimin + TZD (N = 65) n (%) m	Imeglimin + SGLT2-I (N = 63) n (%) m	Imeglimin + GLP1-RA (N = 70) n (%) m
Patients with any TEAE	48 (75.0%) 159	50 (76.9%) 143	48 (76.2%) 127	56 (80.0%) 162
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	28 (43.8%) 44	32 (49.2%) 59	29 (46.0%) 51	30 (42.9%) 53
Nasopharyngitis（上咽頭炎）	16 (25.0%) 21	18 (27.7%) 24	20 (31.7%) 28	20 (28.6%) 31
Pharyngitis（咽頭炎）	0	3 (4.6%) 4	5 (7.9%) 5	1 (1.4%) 1
Influenza（インフルエンザ）	5 (7.8%) 5	3 (4.6%) 3	2 (3.2%) 2	1 (1.4%) 1
Bronchitis（気管支炎）	2 (3.1%) 3	4 (6.2%) 6	2 (3.2%) 3	0
Gastroenteritis（胃腸炎）	3 (4.7%) 4	1 (1.5%) 1	1 (1.6%) 1	2 (2.9%) 2
Periodontitis（歯周炎）	2 (3.1%) 2	3 (4.6%) 3	0	1 (1.4%) 1
Cystitis（膀胱炎）	0	1 (1.5%) 2	1 (1.6%) 1	2 (2.9%) 3
Herpes zoster（帯状疱疹）	0	1 (1.5%) 1	2 (3.2%) 2	1 (1.4%) 1
Upper respiratory tract infection（上気道感染）	0	0	1 (1.6%) 1	0
Pneumonia（肺炎）	1 (1.6%) 1	1 (1.5%) 1	1 (1.6%) 2	0
Tinea pedis（足部白癬）	0	0	1 (1.6%) 1	1 (1.4%) 1

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + BIG (N = 64) n (%) m	Imeglimin + TZD (N = 65) n (%) m	Imeglimin + SGLT2-I (N = 63) n (%) m	Imeglimin + GLP1-RA (N = 70) n (%) m
Urinary tract infection（尿路感染）	0	2 (3.1%) 2	0	0
Conjunctivitis（結膜炎）	0	1 (1.5%) 1	0	0
Gingivitis（歯肉炎）	0	1 (1.5%) 1	0	2 (2.9%) 3
Otitis externa（外耳炎）	0	1 (1.5%) 1	0	0
Pericoronitis（歯冠周囲炎）	0	0	1 (1.6%) 1	2 (2.9%) 3
Dermatophytosis of nail（爪の皮膚糸状菌症）	0	1 (1.5%) 1	0	0
Oral herpes（口腔ヘルペス）	0	0	0	0
Sinusitis（副鼻腔炎）	1 (1.6%) 1	0	0	0
Appendicitis（虫垂炎）	1 (1.6%) 2	0	0	0
Asymptomatic bacteriuria（無症候性細菌尿）	0	0	0	1 (1.4%) 1
Chronic sinusitis（慢性副鼻腔炎）	0	1 (1.5%) 1	1 (1.6%) 1	0
Diverticulitis（憩室炎）	1 (1.6%) 1	1 (1.5%) 1	0	0
Enteritis infectious（感染性腸炎）	0	0	0	0
Folliculitis（毛包炎）	0	0	1 (1.6%) 1	0
Gastroenteritis viral（ウイルス性胃腸炎）	1 (1.6%) 1	0	0	0
Helicobacter infection（ヘリコバクター感染）	1 (1.6%) 1	0	0	1 (1.4%) 1
Impetigo（膿痂疹）	0	0	0	1 (1.4%) 1
Otitis media（中耳炎）	0	0	1 (1.6%) 1	0
Otitis media acute（急性中耳炎）	0	0	0	1 (1.4%) 1
Paronychia（爪囲炎）	0	1 (1.5%) 1	0	1 (1.4%) 1

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + BIG (N = 64) n (%)	m	Imeglimin + TZD (N = 65) n (%)	m	Imeglimin + SGLT2-I (N = 63) n (%)	m	Imeglimin + GLP1-RA (N = 70) n (%)	m
Pneumonia bacterial（細菌性肺炎）	1 (1.6%)	1	1 (1.5%)	2	0		0	
Pulpitis dental（歯髄炎）	0		0		1 (1.6%)	1	0	
Rhinitis（鼻炎）	0		1 (1.5%)	1	0		0	
Acute sinusitis（急性副鼻腔炎）	0		0		0		0	
Bacterial vulvovaginitis（細菌性外陰膣炎）	0		0		0		0	
Cellulitis（蜂巣炎）	0		0		0		0	
Eczema impetiginous（膿痂疹性湿疹）	0		0		0		0	
Endometritis（子宮内膜炎）	1 (1.6%)	1	0		0		0	
Enterocolitis viral（ウイルス性腸炎）	0		1 (1.5%)	1	0		0	
Furuncle（せつ）	0		0		0		0	
Nasal vestibulitis（鼻前庭炎）	0		0		0		0	
Skin bacterial infection（皮膚細菌感染）	0		1 (1.5%)	1	0		0	
Skin infection（皮膚感染）	0		0		0		0	
Streptococcal infection（レンサ球菌感染）	0		0		0		0	
Subcutaneous abscess（皮下組織膿瘍）	0		0		0		0	
Tinea infection（白癬感染）	0		0		0		1 (1.4%)	1
Vaginal infection（膣感染）	0		0		0		0	

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + BIG (N = 64) n (%)	m	Imeglimin + TZD (N = 65) n (%)	m	Imeglimin + SGLT2-I (N = 63) n (%)	m	Imeglimin + GLP1-RA (N = 70) n (%)	m
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	25 (39.1%)	57	9 (13.8%)	14	15 (23.8%)	23	14 (20.0%)	21
Nausea（悪心）	8 (12.5%)	13	1 (1.5%)	2	4 (6.3%)	4	3 (4.3%)	3
Diarrhoea（下痢）	11 (17.2%)	16	2 (3.1%)	3	2 (3.2%)	3	3 (4.3%)	4
Constipation（便秘）	1 (1.6%)	1	1 (1.5%)	1	2 (3.2%)	3	1 (1.4%)	1
Gastrooesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患）	2 (3.1%)	2	0		0		1 (1.4%)	1
Abdominal pain upper（上腹部痛）	3 (4.7%)	4	0		0		1 (1.4%)	1
Dental caries（齲歯）	1 (1.6%)	1	3 (4.6%)	3	0		0	
Vomiting（嘔吐）	4 (6.3%)	10	2 (3.1%)	2	1 (1.6%)	1	2 (2.9%)	2
Abdominal discomfort（腹部不快感）	3 (4.7%)	3	0		0		0	
Chronic gastritis（慢性胃炎）	1 (1.6%)	1	0		1 (1.6%)	1	1 (1.4%)	1
Dyspepsia（消化不良）	0		0		0		2 (2.9%)	2
Faeces soft（軟便）	2 (3.1%)	2	0		1 (1.6%)	1	0	
Large intestine polyp（大腸ポリープ）	2 (3.1%)	2	0		1 (1.6%)	1	1 (1.4%)	1
Abdominal pain（腹痛）	0		0		1 (1.6%)	1	0	
Gastritis（胃炎）	0		0		2 (3.2%)	3	1 (1.4%)	1
Abdominal distension（腹部膨満）	0		0		2 (3.2%)	2	0	
Aphthous ulcer（アフタ性潰瘍）	1 (1.6%)	1	0		0		0	
Food poisoning（食中毒）	0		0		1 (1.6%)	1	0	
Abdominal pain lower（下腹部痛）	0		0		0		0	
Change of bowel habit（便習慣変化）	0		0		0		1 (1.4%)	1

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + BIG (N = 64) n (%) m	Imeglimin + TZD (N = 65) n (%) m	Imeglimin + SGLT2-I (N = 63) n (%) m	Imeglimin + GLP1-RA (N = 70) n (%) m
Colitis（大腸炎）	0	0	0	0
Colitis ulcerative（潰瘍性大腸炎）	0	0	0	0
Diverticulum intestinal（腸憩室）	0	0	0	0
Enteritis（小腸炎）	0	0	0	0
Enterocolitis（腸炎）	0	1 (1.5%) 1	0	0
Enterovesical fistula（腸膀胱瘻）	0	1 (1.5%) 1	0	0
Epigastric discomfort（心窩部不快感）	0	0	0	1 (1.4%) 1
Flatulence（鼓腸）	0	0	0	0
Gastric polyps（胃ポリープ）	0	0	0	0
Gastritis erosive（びらん性胃炎）	0	0	0	0
Gastrointestinal disorder（胃腸障害）	0	0	1 (1.6%) 1	0
Glossitis（舌炎）	0	0	0	1 (1.4%) 1
Haematochezia（血便排泄）	0	0	0	0
Inguinal hernia（鼠径ヘルニア）	1 (1.6%) 1	0	0	0
Irritable bowel syndrome（過敏性腸症候群）	0	0	0	0
Lower gastrointestinal haemorrhage（下部消化管出血）	0	0	0	0
Mouth ulceration（口腔内潰瘍形成）	0	0	1 (1.6%) 1	0
Pancreatic steatosis（膵脂肪変性）	0	1 (1.5%) 1	0	0
Periodontal disease（歯周病）	0	0	0	0
Stomatitis（口内炎）	0	0	0	1 (1.4%) 1

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + BIG (N = 64) n (%)	m	Imeglimin + TZD (N = 65) n (%)	m	Imeglimin + SGLT2-I (N = 63) n (%)	m	Imeglimin + GLP1-RA (N = 70) n (%)	m
Tooth loss（歯の脱落）	0		0		0		0	
Toothache（歯痛）	0		0		0		0	
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	7 (10.9%)	9	6 (9.2%)	6	4 (6.3%)	6	11 (15.7%)	13
Back pain（背部痛）	1 (1.6%)	2	4 (6.2%)	4	0		0	
Arthralgia（関節痛）	2 (3.1%)	2	2 (3.1%)	2	1 (1.6%)	2	2 (2.9%)	2
Pain in extremity（四肢痛）	0		0		1 (1.6%)	1	1 (1.4%)	1
Myalgia（筋肉痛）	1 (1.6%)	2	0		2 (3.2%)	2	0	
Spinal osteoarthritis（変形性脊椎症）	0		0		1 (1.6%)	1	1 (1.4%)	1
Intervertebral disc protrusion（椎間板突出）	0		0		0		1 (1.4%)	1
Osteoarthritis（変形性関節症）	1 (1.6%)	1	0		0		0	
Periarthritis（関節周囲炎）	0		0		0		1 (1.4%)	1
Lumbar spinal stenosis（腰部脊柱管狭窄症）	0		0		0		2 (2.9%)	3
Muscle spasms（筋痙縮）	0		0		0		0	
Musculoskeletal stiffness（筋骨格硬直）	0		0		0		0	
Trigger finger（弾発指）	0		0		0		2 (2.9%)	2
Musculoskeletal pain（筋骨格痛）	0		0		0		0	
Neck pain（頚部痛）	0		0		0		1 (1.4%)	1
Arthritis（関節炎）	0		0		0		1 (1.4%)	1
Flank pain（側腹部痛）	1 (1.6%)	1	0		0		0	

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + BIG (N = 64) n (%)	m	Imeglimin + TZD (N = 65) n (%)	m	Imeglimin + SGLT2-I (N = 63) n (%)	m	Imeglimin + GLP1-RA (N = 70) n (%)	m
Joint contracture（関節拘縮）	0		0		0		0	
Plantar fasciitis（足底筋膜炎）	1 (1.6%)	1	0		0		0	
Spondylolisthesis（脊椎すべり症）	0		0		0		0	
Synovitis（滑膜炎）	0		0		0		0	
Temporomandibular joint syndrome（顎関節症候群）	0		0		0		0	
Tendon pain（腱痛）	0		0		0		0	
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	8 (12.5%)	10	5 (7.7%)	5	6 (9.5%)	7	13 (18.6%)	13
Hypoglycaemia（低血糖）	6 (9.4%)	8	2 (3.1%)	2	4 (6.3%)	4	2 (2.9%)	2
Hyperglycaemia（高血糖）	0		1 (1.5%)	1	1 (1.6%)	1	8 (11.4%)	8
Decreased appetite（食欲減退）	2 (3.1%)	2	2 (3.1%)	2	1 (1.6%)	1	3 (4.3%)	3
Hyperuricaemia（高尿酸血症）	0		0		1 (1.6%)	1	0	
Dehydration（脱水）	0		0		0		0	
Dyslipidaemia（脂質異常症）	0		0		0		0	
Gout（痛風）	0		0		0		0	
Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症）	5 (7.8%)	7	6 (9.2%)	6	4 (6.3%)	4	7 (10.0%)	8
Contusion（挫傷）	2 (3.1%)	2	0		0		0	
Ligament sprain（靭帯捻挫）	0		1 (1.5%)	1	0		1 (1.4%)	1
Thermal burn（熱傷）	2 (3.1%)	2	0		0		1 (1.4%)	1
Heat illness（熱中症）	0		0		0		1 (1.4%)	1

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + BIG (N = 64) n (%) m	Imeglimin + TZD (N = 65) n (%) m	Imeglimin + SGLT2-I (N = 63) n (%) m	Imeglimin + GLP1-RA (N = 70) n (%) m
Rib fracture（肋骨骨折）	0	0	1 (1.6%) 1	0
Wound（創傷）	0	1 (1.5%) 1	0	1 (1.4%) 1
Arthropod bite（節足動物咬傷）	0	0	0	1 (1.4%) 1
Arthropod sting（節足動物刺傷）	1 (1.6%) 2	0	0	0
Foot fracture（足骨折）	0	0	0	1 (1.4%) 1
Radius fracture（橈骨骨折）	0	0	0	0
Avulsion fracture（剥離骨折）	0	1 (1.5%) 1	1 (1.6%) 1	0
Hand fracture（手骨折）	0	0	0	1 (1.4%) 1
Ligament injury（靭帯損傷）	0	1 (1.5%) 1	0	0
Muscle strain（肉離れ）	0	0	0	0
Tendon rupture（腱断裂）	0	0	0	0
Animal bite（動物咬傷）	0	0	0	0
Clavicle fracture（鎖骨骨折）	0	0	0	0
Closed globe injury（閉鎖性眼球損傷）	0	1 (1.5%) 1	0	0
Concussion（脳振盪）	0	0	0	0
Craniocerebral injury（頭蓋脳損傷）	0	1 (1.5%) 1	0	0
Epicondylitis（上顆炎）	0	0	0	0
Fractured coccyx（尾骨骨折）	0	0	0	0
Fractured ischium（坐骨骨折）	0	0	0	0
Heat stroke（熱射病）	0	0	0	0

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + BIG (N = 64) n (%) m	Imeglimin + TZD (N = 65) n (%) m	Imeglimin + SGLT2-I (N = 63) n (%) m	Imeglimin + GLP1-RA (N = 70) n (%) m
Laceration（裂傷）	0	0	0	0
Lower limb fracture（下肢骨折）	0	0	0	0
Meniscus injury（半月板損傷）	0	0	1 (1.6%) 1	0
Multiple fractures（多発骨折）	0	0	0	0
Nasal injury（鼻部損傷）	0	0	0	1 (1.4%) 1
Pneumothorax traumatic（外傷性気胸）	0	0	0	0
Post procedural haemorrhage（処置後出血）	0	0	0	0
Post-traumatic neck syndrome（外傷後頚部症候群）	0	0	0	0
Procedural pain（処置による疼痛）	0	0	0	0
Pubis fracture（恥骨骨折）	0	0	0	0
Skin abrasion（皮膚擦過傷）	0	0	0	0
Spinal compression fracture（脊椎圧迫骨折）	0	0	0	0
Spinal fracture（脊椎骨折）	0	0	1 (1.6%) 1	0
Subarachnoid haemorrhage（くも膜下出血）	0	0	0	0
Subdural haematoma（硬膜下血腫）	0	0	0	0
Tooth fracture（歯牙破折）	1 (1.6%) 1	0	0	0
Traumatic intracranial haemorrhage（外傷性頭蓋内出血）	0	0	0	0

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + BIG (N = 64) n (%)	m	Imeglimin + TZD (N = 65) n (%)	m	Imeglimin + SGLT2-I (N = 63) n (%)	m	Imeglimin + GLP1-RA (N = 70) n (%)	m
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	3 (4.7%)	3	4 (6.2%)	4	5 (7.9%)	5	7 (10.0%)	7
Eczema（湿疹）	0		1 (1.5%)	1	2 (3.2%)	2	4 (5.7%)	4
Acne（ざ瘡）	1 (1.6%)	1	0		0		0	
Dermal cyst（皮膚嚢腫）	0		0		0		0	
Hyperkeratosis（過角化）	0		0		2 (3.2%)	2	0	
Dermatitis（皮膚炎）	0		0		1 (1.6%)	1	0	
Drug eruption（薬疹）	1 (1.6%)	1	0		0		0	
Dry skin（皮膚乾燥）	1 (1.6%)	1	0		0		1 (1.4%)	1
Eczema asteatotic（皮脂欠乏性湿疹）	0		0		0		0	
Rash（発疹）	0		0		0		1 (1.4%)	1
Asteatosis（皮脂欠乏症）	0		1 (1.5%)	1	0		0	
Dermatitis allergic（アレルギー性皮膚炎）	0		0		0		1 (1.4%)	1
Dyshidrotic eczema（異汗性湿疹）	0		0		0		0	
Erythema（紅斑）	0		0		0		0	
Haemorrhage subcutaneous（皮下出血）	0		0		0		0	
Leukoderma（白斑）	0		0		0		0	
Miliaria（汗疹）	0		0		0		0	
Nail disorder（爪の障害）	0		0		0		0	
Pruritus（そう痒症）	0		1 (1.5%)	1	0		0	

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + BIG (N = 64) n (%)	m	Imeglimin + TZD (N = 65) n (%)	m	Imeglimin + SGLT2-I (N = 63) n (%)	m	Imeglimin + GLP1-RA (N = 70) n (%)	m
Seborrhoeic dermatitis（脂漏性皮膚炎）	0		1 (1.5%)	1	0		0	
Skin mass（皮膚腫瘤）	0		0		0		0	
Urticaria（蕁麻疹）	0		0		0		0	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	1 (1.6%)	2	5 (7.7%)	6	5 (7.9%)	7	2 (2.9%)	2
Upper respiratory tract inflammation（上気道の炎症）	0		2 (3.1%)	2	3 (4.8%)	5	0	
Cough（咳嗽）	1 (1.6%)	1	1 (1.5%)	1	0		1 (1.4%)	1
Oropharyngeal pain（口腔咽頭痛）	0		1 (1.5%)	1	1 (1.6%)	1	1 (1.4%)	1
Rhinitis allergic（アレルギー性鼻炎）	0		1 (1.5%)	1	0		0	
Asthma（喘息）	0		1 (1.5%)	1	1 (1.6%)	1	0	
Bronchitis chronic（慢性気管支炎）	0		0		0		0	
Epistaxis（鼻出血）	0		0		0		0	
Allergic cough（アレルギー性咳嗽）	0		0		0		0	
Hiccups（しゃっくり）	0		0		0		0	
Nasal congestion（鼻閉）	1 (1.6%)	1	0		0		0	
Pleural thickening（胸膜肥厚）	0		0		0		0	
Productive cough（湿性咳嗽）	0		0		0		0	
Rhinorrhoea（鼻漏）	0		0		0		0	

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + BIG (N = 64) n (%)	m	Imeglimin + TZD (N = 65) n (%)	m	Imeglimin + SGLT2-I (N = 63) n (%)	m	Imeglimin + GLP1-RA (N = 70) n (%)	m
Eye disorders（眼障害）	2 (3.1%)	2	6 (9.2%)	8	4 (6.3%)	4	5 (7.1%)	5
Diabetic retinopathy（糖尿病網膜症）	0		2 (3.1%)	2	0		1 (1.4%)	1
Blepharitis（眼瞼炎）	0		0		1 (1.6%)	1	0	
Dry eye（眼乾燥）	0		1 (1.5%)	1	0		0	
Asthenopia（眼精疲労）	0		0		0		1 (1.4%)	1
Conjunctivitis allergic（アレルギー性結膜炎）	1 (1.6%)	1	0		1 (1.6%)	1	1 (1.4%)	1
Cataract（白内障）	0		1 (1.5%)	1	0		0	
Glaucoma（緑内障）	0		1 (1.5%)	1	0		0	
Ocular hyperaemia（眼充血）	0		0		0		0	
Posterior capsule opacification（後嚢部混濁）	0		1 (1.5%)	2	0		0	
Arteriosclerotic retinopathy（動脈硬化性網膜症）	0		0		0		0	
Conjunctival haemorrhage（結膜出血）	0		0		0		1 (1.4%)	1
Diabetic retinal oedema（糖尿病性網膜浮腫）	0		0		0		1 (1.4%)	1
Eye pain（眼痛）	0		0		0		0	
Macular oedema（黄斑浮腫）	0		0		1 (1.6%)	1	0	
Pingueculitis（瞼裂斑炎）	0		0		1 (1.6%)	1	0	
Retinal haemorrhage（網膜出血）	0		0		0		0	
Retinal vein occlusion（網膜静脈閉塞）	0		1 (1.5%)	1	0		0	
Scintillating scotoma（閃輝暗点）	1 (1.6%)	1	0		0		0	

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + BIG (N = 64) n (%)	m	Imeglimin + TZD (N = 65) n (%)	m	Imeglimin + SGLT2-I (N = 63) n (%)	m	Imeglimin + GLP1-RA (N = 70) n (%)	m
Nervous system disorders（神経系障害）	2 (3.1%)	2	6 (9.2%)	6	4 (6.3%)	5	4 (5.7%)	4
Headache（頭痛）	0		2 (3.1%)	2	1 (1.6%)	1	0	
Diabetic neuropathy（糖尿病性ニューロパチー）	0		0		1 (1.6%)	1	2 (2.9%)	2
Carotid arteriosclerosis（頚動脈硬化症）	1 (1.6%)	1	2 (3.1%)	2	0		0	
Cervicobrachial syndrome（頚腕症候群）	0		0		0		0	
Dizziness（浮動性めまい）	0		0		1 (1.6%)	1	0	
Intercostal neuralgia（肋間神経痛）	0		0		0		0	
Loss of consciousness（意識消失）	0		1 (1.5%)	1	0		0	
Sciatica（坐骨神経痛）	0		0		0		0	
Carotid artery stenosis（頸動脈狭窄）	0		0		0		1 (1.4%)	1
Carpal tunnel syndrome（手根管症候群）	0		0		0		0	
Cerebral infarction（脳梗塞）	0		0		0		1 (1.4%)	1
Dysaesthesia（異常感覚）	0		1 (1.5%)	1	0		0	
Hypoaesthesia（感覚鈍麻）	0		0		0		0	
Lacunar infarction（ラクナ梗塞）	0		0		1 (1.6%)	1	0	
Paraesthesia（錯感覚）	0		0		0		0	
Post herpetic neuralgia（ヘルペス後神経痛）	0		0		0		0	
Presyncope（失神寸前の状態）	1 (1.6%)	1	0		0		0	
Syncope（失神）	0		0		1 (1.6%)	1	0	

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + BIG (N = 64) n (%)	m	Imeglimin + TZD (N = 65) n (%)	m	Imeglimin + SGLT2-I (N = 63) n (%)	m	Imeglimin + GLP1-RA (N = 70) n (%)	m
Investigations（臨床検査）	2 (3.1%)	2	2 (3.1%)	4	2 (3.2%)	2	1 (1.4%)	1
Lipase increased（リパーゼ増加）	0		1 (1.5%)	2	0		0	
Weight decreased（体重減少）	1 (1.6%)	1	0		0		1 (1.4%)	1
Amylase increased（アミラーゼ増加）	0		1 (1.5%)	1	0		0	
Blood creatine phosphokinase increased（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）	0		1 (1.5%)	1	0		0	
Hepatic enzyme increased（肝酵素上昇）	0		0		1 (1.6%)	1	0	
Blood lactic acid increased（血中乳酸増加）	0		0		0		0	
Gamma-glutamyltransferase increased（γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加）	0		0		1 (1.6%)	1	0	
Platelet count decreased（血小板数減少）	1 (1.6%)	1	0		0		0	
Blood creatinine increased（血中クレアチニン増加）	0		0		0		0	
C-reactive protein increased（Ｃ－反応性蛋白増加）	0		0		0		0	
Electrocardiogram repolarisation abnormality（心電図再分極異常）	0		0		0		0	
Intraocular pressure increased（眼圧上昇）	0		0		0		0	
Occult blood（便潜血）	0		0		0		0	
Occult blood positive（便潜血陽性）	0		0		0		0	
White blood cell count increased（白血球数増加）	0		0		0		0	

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + BIG (N = 64) n (%)	m	Imeglimin + TZD (N = 65) n (%)	m	Imeglimin + SGLT2-I (N = 63) n (%)	m	Imeglimin + GLP1-RA (N = 70) n (%)	m
Vascular disorders（血管障害）	1 (1.6%)	1	3 (4.6%)	3	1 (1.6%)	1	2 (2.9%)	2
Hypertension（高血圧）	1 (1.6%)	1	3 (4.6%)	3	1 (1.6%)	1	2 (2.9%)	2
Orthostatic hypotension（起立性低血圧）	0		0		0		0	
Arteriosclerosis（動脈硬化症）	0		0		0		0	
Hypotension（低血圧）	0		0		0		0	
Renal and urinary disorders（腎および尿路障害）	1 (1.6%)	1	3 (4.6%)	3	3 (4.8%)	3	4 (5.7%)	4
Diabetic nephropathy（糖尿病性腎症）	1 (1.6%)	1	1 (1.5%)	1	1 (1.6%)	1	0	
Nephrolithiasis（腎結石症）	0		2 (3.1%)	2	0		1 (1.4%)	1
Pollakiuria（頻尿）	0		0		1 (1.6%)	1	2 (2.9%)	2
Calculus urinary（尿路結石）	0		0		0		0	
Haematuria（血尿）	0		0		0		0	
Hypertonic bladder（緊張性膀胱）	0		0		1 (1.6%)	1	0	
Polyuria（多尿）	0		0		0		0	
Renal cyst（腎嚢胞）	0		0		0		0	
Urinary tract disorder（尿路障害）	0		0		0		1 (1.4%)	1
Cardiac disorders（心臓障害）	4 (6.3%)	4	2 (3.1%)	6	1 (1.6%)	1	4 (5.7%)	4
Atrial fibrillation（心房細動）	0		1 (1.5%)	1	0		1 (1.4%)	1
Angina unstable（不安定狭心症）	0		0		0		0	
Coronary artery stenosis（冠動脈狭窄）	0		0		0		2 (2.9%)	2
Palpitations（動悸）	2 (3.1%)	2	0		0		0	

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + BIG (N = 64) n (%)	m	Imeglimin + TZD (N = 65) n (%)	m	Imeglimin + SGLT2-I (N = 63) n (%)	m	Imeglimin + GLP1-RA (N = 70) n (%)	m
Sinus bradycardia（洞性徐脈）	0		2 (3.1%)	2	0		0	
Ventricular extrasystoles（心室性期外収縮）	0		0		0		1 (1.4%)	1
Acute myocardial infarction（急性心筋梗塞）	0		0		0		0	
Aortic valve incompetence（大動脈弁閉鎖不全症）	0		0		0		0	
Cardiac aneurysm（心臓瘤）	0		0		0		0	
Cardiac failure（心不全）	0		0		1 (1.6%)	1	0	
Extrasystoles（期外収縮）	0		1 (1.5%)	2	0		0	
Myocardial infarction（心筋梗塞）	1 (1.6%)	1	0		0		0	
Myocardial ischaemia（心筋虚血）	1 (1.6%)	1	0		0		0	
Sinus tachycardia（洞性頻脈）	0		0		0		0	
Supraventricular extrasystoles（上室性期外収縮）	0		1 (1.5%)	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）	2 (3.1%)	2	2 (3.1%)	3	2 (3.2%)	2	1 (1.4%)	1
Fatigue（疲労）	0		0		1 (1.6%)	1	0	
Chest pain（胸痛）	1 (1.6%)	1	0		1 (1.6%)	1	0	
Non-cardiac chest pain（非心臓性胸痛）	0		1 (1.5%)	1	0		0	
Pyrexia（発熱）	1 (1.6%)	1	0		0		0	
Chest discomfort（胸部不快感）	0		0		0		0	
Early satiety（早期満腹）	0		0		0		0	
Inflammation（炎症）	0		1 (1.5%)	2	0		0	

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + BIG (N = 64) n (%)	m	Imeglimin + TZD (N = 65) n (%)	m	Imeglimin + SGLT2-I (N = 63) n (%)	m	Imeglimin + GLP1-RA (N = 70) n (%)	m
Malaise（倦怠感）	0		0		0		0	
Oedema peripheral（末梢性浮腫）	0		0		0		0	
Thirst（口渇）	0		0		0		1 (1.4%)	1
Psychiatric disorders（精神障害）	2 (3.1%)	2	1 (1.5%)	1	1 (1.6%)	1	2 (2.9%)	2
Insomnia（不眠症）	2 (3.1%)	2	1 (1.5%)	1	1 (1.6%)	1	1 (1.4%)	1
Apathy（無感情）	0		0		0		1 (1.4%)	1
Depressed mood（抑うつ気分）	0		0		0		0	
Depression（うつ病）	0		0		0		0	
Mental fatigue（精神疲労）	0		0		0		0	
Stress（ストレス）	0		0		0		0	
Hepatobiliary disorders（肝胆道系障害）	0		3 (4.6%)	3	1 (1.6%)	1	5 (7.1%)	8
Hepatic steatosis（脂肪肝）	0		1 (1.5%)	1	0		2 (2.9%)	2
Alcoholic liver disease（アルコール性肝疾患）	0		0		0		2 (2.9%)	2
Cholelithiasis（胆石症）	0		0		0		2 (2.9%)	2
Drug-induced liver injury（薬物性肝障害）	0		1 (1.5%)	1	1 (1.6%)	1	0	
Gallbladder polyp（胆嚢ポリープ）	0		0		0		2 (2.9%)	2
Cholecystitis（胆嚢炎）	0		0		0		0	
Non-alcoholic steatohepatitis（非アルコール性脂肪性肝炎）	0		1 (1.5%)	1	0		0	

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + BIG (N = 64) n (%)	m	Imeglimin + TZD (N = 65) n (%)	m	Imeglimin + SGLT2-I (N = 63) n (%)	m	Imeglimin + GLP1-RA (N = 70) n (%)	m
Surgical and medical procedures（外科および内科処置）	3 (4.7%)	5	0		0		1 (1.4%)	2
Cataract operation（白内障手術）	2 (3.1%)	4	0		0		0	
Large intestinal polypectomy（大腸ポリープ切除）	1 (1.6%)	1	0		0		1 (1.4%)	2
Endodontic procedure（歯内療法）	0		0		0		0	
Ptosis repair（眼瞼下垂修復）	0		0		0		0	
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 (1.6%)	1	1 (1.5%)	1	1 (1.6%)	1	2 (2.9%)	3
Benign neoplasm of spinal cord（脊髄の良性新生物）	0		1 (1.5%)	1	0		0	
Cholangiocarcinoma（胆管細胞癌）	1 (1.6%)	1	0		0		0	
Colon adenoma（大腸腺腫）	0		0		1 (1.6%)	1	0	
Colon cancer stage I（結腸癌第 1 期）	0		0		0		0	
Endometrial cancer stage III（子宮内膜癌第 3 期）	0		0		0		0	
Haemangioma of liver（肝臓血管腫）	0		0		0		1 (1.4%)	1
Invasive ductal breast carcinoma（浸潤性乳管癌）	0		0		0		1 (1.4%)	1
Rectal cancer（直腸癌）	0		0		0		0	
Skin papilloma（皮膚乳頭腫）	0		0		0		0	
Testis cancer（精巣癌）	0		0		0		0	
Thyroid neoplasm（甲状腺新生物）	0		0		0		1 (1.4%)	1
Uterine leiomyoma（子宮平滑筋腫）	0		0		0		0	

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + BIG (N = 64) n (%) m	Imeglimin + TZD (N = 65) n (%) m	Imeglimin + SGLT2-I (N = 63) n (%) m	Imeglimin + GLP1-RA (N = 70) n (%) m
Reproductive system and breast disorders（生殖系および乳房障害）	0	0	0	1 (1.4%) 1
Benign prostatic hyperplasia（良性前立腺肥大症）	0	0	0	0
Dysmenorrhoea（月経困難症）	0	0	0	1 (1.4%) 1
Erectile dysfunction（勃起不全）	0	0	0	0
Genital haemorrhage（性器出血）	0	0	0	0
Metrorrhagia（不正子宮出血）	0	0	0	0
Ovarian cyst（卵巣嚢胞）	0	0	0	0
Prostatitis（前立腺炎）	0	0	0	0
Uterine polyp（子宮ポリープ）	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders（耳および迷路障害）	3 (4.7%) 3	1 (1.5%) 1	0	2 (2.9%) 2
Vertigo（回転性めまい）	2 (3.1%) 2	0	0	1 (1.4%) 1
Tinnitus（耳鳴）	0	1 (1.5%) 1	0	0
Deafness transitory（一過性難聴）	1 (1.6%) 1	0	0	0
External ear inflammation（外耳の炎症）	0	0	0	0
Middle ear inflammation（中耳の炎症）	0	0	0	0
Sudden hearing loss（突発性難聴）	0	0	0	0
Vertigo positional（頭位性回転性めまい）	0	0	0	1 (1.4%) 1

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + BIG (N = 64) n (%)	m	Imeglimin + TZD (N = 65) n (%)	m	Imeglimin + SGLT2-I (N = 63) n (%)	m	Imeglimin + GLP1-RA (N = 70) n (%)	m
Immune system disorders（免疫系障害）	1 (1.6%)	1	1 (1.5%)	1	1 (1.6%)	1	3 (4.3%)	3
Seasonal allergy（季節性アレルギー）	1 (1.6%)	1	1 (1.5%)	1	1 (1.6%)	1	1 (1.4%)	1
Allergy to arthropod sting（節足動物刺傷アレルギー）	0		0		0		2 (2.9%)	2
Food allergy（食物アレルギー）	0		0		0		0	
Blood and lymphatic system disorders（血液およびリンパ系障害）	1 (1.6%)	1	1 (1.5%)	1	2 (3.2%)	2	1 (1.4%)	1
Anaemia（貧血）	0		0		0		0	
Lymphadenitis（リンパ節炎）	0		0		1 (1.6%)	1	1 (1.4%)	1
Anaemia macrocytic（大球性貧血）	0		1 (1.5%)	1	0		0	
Anaemia megaloblastic（巨赤芽球性貧血）	0		0		1 (1.6%)	1	0	
Lymphadenopathy（リンパ節症）	1 (1.6%)	1	0		0		0	
Normocytic anaemia（正球性貧血）	0		0		0		0	
Endocrine disorders（内分泌障害）	0		2 (3.1%)	2	0		0	
Autoimmune thyroiditis（自己免疫性甲状腺炎）	0		0		0		0	
Hypothyroidism（甲状腺機能低下症）	0		1 (1.5%)	1	0		0	
Inappropriate antidiuretic hormone secretion（抗利尿ホルモン不適合分泌）	0		1 (1.5%)	1	0		0	
Congenital, familial and genetic disorders（先天性、家族性および遺伝性障害）	0		0		0		1 (1.4%)	2
Dermoid cyst（皮様嚢腫）	0		0		0		1 (1.4%)	2

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + BIG (N = 64) n (%) m	Imeglimin + TZD (N = 65) n (%) m	Imeglimin + SGLT2-I (N = 63) n (%) m	Imeglimin + GLP1-RA (N = 70) n (%) m
Product issues（製品の問題）	0	0	0	0
Device dislocation（医療機器位置異常）	0	0	0	0

Note: TEAE = Treatment Emergent Adverse Event, AE = Adverse Event, IMP = Investigational Medicinal Product, n = number of patients with events, m = number of events, DPP4-I = DPP4 Inhibitor, GLIN = Glinide, SU = Sulphonylurea, AGI = Alpha Glucosidase Inhibitor, BIG = Biguanide, TZD = Thiazolidinedione, SGLT2-I = Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, GLP1-RA = Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist.

TEAEs are events with start date and time on or after the date and time of first dose of open-label 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 open-label IMP whose severity or relationship to IMP worsens on or after the date and time of first dose of open-label 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 TEAE, 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: 5.3.5.2.01 Table 14.3.1.4.1

表 2.7.6.24- 2　副作用（TEAE）の発現割合

System Organ Class Preferred term	Imeglimin (N = 134) n (%)	m
Patients with any related TEAE	13 (9.7%)	19
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	8 (6.0%)	11
Nausea（悪心）	4 (3.0%)	4
Diarrhoea（下痢）	1 (0.7%)	1
Constipation（便秘）	3 (2.2%)	4
Vomiting（嘔吐）	0	
Abdominal discomfort（腹部不快感）	0	
Abdominal pain upper（上腹部痛）	0	
Dyspepsia（消化不良）	0	
Faeces soft（軟便）	1 (0.7%)	1
Gastrooesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患）	0	
Abdominal distension（腹部膨満）	0	
Chronic gastritis（慢性胃炎）	0	
Colitis（大腸炎）	0	
Colitis ulcerative（潰瘍性大腸炎）	1 (0.7%)	1
Epigastric discomfort（心窩部不快感）	0	
Gastritis（胃炎）	0	

System Organ Class Preferred term	Imeglimin (N = 134) n (%) m
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	4 (3.0%) 6
Hypoglycaemia（低血糖）	2 (1.5%) 4
Decreased appetite（食欲減退）	2 (1.5%) 2
Hyperglycaemia（高血糖）	0
Eye disorders（眼障害）	0
Diabetic retinopathy（糖尿病網膜症）	0
Diabetic retinal oedema（糖尿病性網膜浮腫）	0
Macular oedema（黄斑浮腫）	0
Investigations（臨床検査）	0
Lipase increased（リパーゼ増加）	0
Weight decreased（体重減少）	0
Amylase increased（アミラーゼ増加）	0
Blood lactic acid increased（血中乳酸増加）	0
Electrocardiogram repolarisation abnormality（心電図再分極異常）	0
Platelet count decreased（血小板数減少）	0
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	0
Cystitis（膀胱炎）	0
Herpes zoster（帯状疱疹）	0
Impetigo（膿痂疹）	0
Otitis media acute（急性中耳炎）	0

System Organ Class Preferred term	Imeglimin (N = 134) n (%) m
Cardiac disorders（心臓障害）	0
Atrial fibrillation（心房細動）	0
Palpitations（動悸）	0
Supraventricular extrasystoles（上室性期外収縮）	0
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	1 (0.7%) 1
Early satiety（早期満腹）	1 (0.7%) 1
Malaise（倦怠感）	0
Nervous system disorders（神経系障害）	1 (0.7%) 1
Diabetic neuropathy（糖尿病性ニューロパチー）	1 (0.7%) 1
Dysaesthesia（異常感覚）	0
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	0
Drug eruption（薬疹）	0
Urticaria（蕁麻疹）	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	0
Intervertebral disc protrusion（椎間板突出）	0
Psychiatric disorders（精神障害）	0
Insomnia（不眠症）	0
Reproductive system and breast disorders（生殖系および乳房障害）	0
Erectile dysfunction（勃起不全）	0

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + DPP4-I (N = 63) n (%)	m	Imeglimin + GLIN (N = 64) n (%)	m	Imeglimin + SU (N = 127) n (%)	m	Imeglimin + AGI (N = 64) n (%)	m
Patients with any related TEAE	14 (22.2%)	27	10 (15.6%)	35	27 (21.3%)	51	6 (9.4%)	7
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	7 (11.1%)	10	4 (6.3%)	4	10 (7.9%)	11	4 (6.3%)	4
Nausea（悪心）	4 (6.3%)	5	0		0		0	
Diarrhoea（下痢）	0		3 (4.7%)	3	1 (0.8%)	1	0	
Constipation（便秘）	1 (1.6%)	1	0		4 (3.1%)	5	2 (3.1%)	2
Vomiting（嘔吐）	1 (1.6%)	1	0		0		0	
Abdominal discomfort（腹部不快感）	1 (1.6%)	1	1 (1.6%)	1	2 (1.6%)	2	1 (1.6%)	1
Abdominal pain upper（上腹部痛）	0		0		0		0	
Dyspepsia（消化不良）	1 (1.6%)	1	0		0		0	
Faeces soft（軟便）	0		0		1 (0.8%)	1	0	
Gastrooesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患）	0		0		1 (0.8%)	1	0	
Abdominal distension（腹部膨満）	1 (1.6%)	1	0		0		0	
Chronic gastritis（慢性胃炎）	0		0		0		0	
Colitis（大腸炎）	0		0		1 (0.8%)	1	0	
Colitis ulcerative（潰瘍性大腸炎）	0		0		0		0	
Epigastric discomfort（心窩部不快感）	0		0		0		0	
Gastritis（胃炎）	0		0		0		1 (1.6%)	1

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + DPP4-I (N = 63) n (%)	m	Imeglimin + GLIN (N = 64) n (%)	m	Imeglimin + SU (N = 127) n (%)	m	Imeglimin + AGI (N = 64) n (%)	m
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	5 (7.9%)	6	4 (6.3%)	29	15 (11.8%)	36	2 (3.1%)	3
Hypoglycaemia（低血糖）	2 (3.2%)	3	4 (6.3%)	29	15 (11.8%)	36	2 (3.1%)	3
Decreased appetite（食欲減退）	2 (3.2%)	2	0		0		0	
Hyperglycaemia（高血糖）	1 (1.6%)	1	0		0		0	
Eye disorders（眼障害）	1 (1.6%)	1	1 (1.6%)	1	0		0	
Diabetic retinopathy（糖尿病網膜症）	1 (1.6%)	1	1 (1.6%)	1	0		0	
Diabetic retinal oedema（糖尿病性網膜浮腫）	0		0		0		0	
Macular oedema（黄斑浮腫）	0		0		0		0	
Investigations（臨床検査）	2 (3.2%)	3	0		2 (1.6%)	3	0	
Lipase increased（リパーゼ増加）	1 (1.6%)	1	0		1 (0.8%)	1	0	
Weight decreased（体重減少）	1 (1.6%)	1	0		0		0	
Amylase increased（アミラーゼ増加）	1 (1.6%)	1	0		0		0	
Blood lactic acid increased（血中乳酸増加）	0		0		1 (0.8%)	1	0	
Electrocardiogram repolarisation abnormality（心電図再分極異常）	0		0		1 (0.8%)	1	0	
Platelet count decreased（血小板数減少）	0		0		0		0	
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	1 (1.6%)	1	0		1 (0.8%)	1	0	
Cystitis（膀胱炎）	1 (1.6%)	1	0		0		0	
Herpes zoster（帯状疱疹）	0		0		0		0	
Impetigo（膿痂疹）	0		0		1 (0.8%)	1	0	

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + DPP4-I (N = 63) n (%) m	Imeglimin + GLIN (N = 64) n (%) m	Imeglimin + SU (N = 127) n (%) m	Imeglimin + AGI (N = 64) n (%) m
Otitis media acute（急性中耳炎）	0	0	0	0
Cardiac disorders（心臓障害）	0	0	0	0
Atrial fibrillation（心房細動）	0	0	0	0
Palpitations（動悸）	0	0	0	0
Supraventricular extrasystoles（上室性期外収縮）	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）	1 (1.6%) 1	0	0	0
Early satiety（早期満腹）	0	0	0	0
Malaise（倦怠感）	1 (1.6%) 1	0	0	0
Nervous system disorders（神経系障害）	0	0	0	0
Diabetic neuropathy（糖尿病性ニューロパチー）	0	0	0	0
Dysaesthesia（異常感覚）	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	2 (3.2%) 2	0	0	0
Drug eruption（薬疹）	1 (1.6%) 1	0	0	0
Urticaria（蕁麻疹）	1 (1.6%) 1	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	0	1 (1.6%) 1	0	0
Intervertebral disc protrusion（椎間板突出）	0	1 (1.6%) 1	0	0
Psychiatric disorders（精神障害）	1 (1.6%) 2	0	0	0
Insomnia（不眠症）	1 (1.6%) 2	0	0	0

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + DPP4-I (N = 63) n (%)	m	Imeglimin + GLIN (N = 64) n (%)	m	Imeglimin + SU (N = 127) n (%)	m	Imeglimin + AGI (N = 64) n (%)	m
Reproductive system and breast disorders（生殖系および乳房障害）	1 (1.6%)	1	0		0		0	
Erectile dysfunction（勃起不全）	1 (1.6%)	1	0		0		0	

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + BIG (N = 64) n (%)	m	Imeglimin + TZD (N = 65) n (%)	m	Imeglimin + SGLT2-I (N = 63) n (%)	m	Imeglimin + GLP1-RA (N = 70) n (%)	m
Patients with any related TEAE	24 (37.5%)	52	6 (9.2%)	13	7 (11.1%)	7	8 (11.4%)	14
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	16 (25.0%)	40	3 (4.6%)	7	4 (6.3%)	4	6 (8.6%)	9
Nausea（悪心）	7 (10.9%)	11	1 (1.5%)	2	2 (3.2%)	2	3 (4.3%)	3
Diarrhoea（下痢）	10 (15.6%)	13	2 (3.1%)	3	0		0	
Constipation（便秘）	0		0		1 (1.6%)	1	0	
Vomiting（嘔吐）	3 (4.7%)	9	2 (3.1%)	2	0		2 (2.9%)	2
Abdominal discomfort（腹部不快感）	2 (3.1%)	2	0		0		0	
Abdominal pain upper（上腹部痛）	2 (3.1%)	3	0		0		1 (1.4%)	1
Dyspepsia（消化不良）	0		0		0		2 (2.9%)	2
Faeces soft（軟便）	1 (1.6%)	1	0		0		0	
Gastrooesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患）	1 (1.6%)	1	0		0		0	
Abdominal distension（腹部膨満）	0		0		0		0	
Chronic gastritis（慢性胃炎）	0		0		1 (1.6%)	1	0	

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + BIG (N = 64) n (%)	m	Imeglimin + TZD (N = 65) n (%)	m	Imeglimin + SGLT2-I (N = 63) n (%)	m	Imeglimin + GLP1-RA (N = 70) n (%)	m
Colitis（大腸炎）	0		0		0		0	
Colitis ulcerative（潰瘍性大腸炎）	0		0		0		0	
Epigastric discomfort（心窩部不快感）	0		0		0		1 (1.4%)	1
Gastritis（胃炎）	0		0		0		0	
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	7 (10.9%)	9	1 (1.5%)	1	2 (3.2%)	2	2 (2.9%)	2
Hypoglycaemia（低血糖）	5 (7.8%)	7	0		2 (3.2%)	2	0	
Decreased appetite（食欲減退）	2 (3.1%)	2	1 (1.5%)	1	0		2 (2.9%)	2
Hyperglycaemia（高血糖）	0		0		0		0	
Eye disorders（眼障害）	0		2 (3.1%)	2	1 (1.6%)	1	1 (1.4%)	1
Diabetic retinopathy（糖尿病網膜症）	0		2 (3.1%)	2	0		0	
Diabetic retinal oedema（糖尿病性網膜浮腫）	0		0		0		1 (1.4%)	1
Macular oedema（黄斑浮腫）	0		0		1 (1.6%)	1	0	
Investigations（臨床検査）	2 (3.1%)	2	0		0		0	
Lipase increased（リパーゼ増加）	0		0		0		0	
Weight decreased（体重減少）	1 (1.6%)	1	0		0		0	
Amylase increased（アミラーゼ増加）	0		0		0		0	
Blood lactic acid increased（血中乳酸増加）	0		0		0		0	
Electrocardiogram repolarisation abnormality（心電図再分極異常）	0		0		0		0	
Platelet count decreased（血小板数減少）	1 (1.6%)	1	0		0		0	

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + BIG (N = 64) n (%) m	Imeglimin + TZD (N = 65) n (%) m	Imeglimin + SGLT2-I (N = 63) n (%) m	Imeglimin + GLP1-RA (N = 70) n (%) m
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	0	0	0	1 (1.4%) 2
Cystitis（膀胱炎）	0	0	0	0
Herpes zoster（帯状疱疹）	0	0	0	1 (1.4%) 1
Impetigo（膿痂疹）	0	0	0	0
Otitis media acute（急性中耳炎）	0	0	0	1 (1.4%) 1
Cardiac disorders（心臓障害）	1 (1.6%) 1	1 (1.5%) 2	0	0
Atrial fibrillation（心房細動）	0	1 (1.5%) 1	0	0
Palpitations（動悸）	1 (1.6%) 1	0	0	0
Supraventricular extrasystoles（上室性期外収縮）	0	1 (1.5%) 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	0	0
Early satiety（早期満腹）	0	0	0	0
Malaise（倦怠感）	0	0	0	0
Nervous system disorders（神経系障害）	0	1 (1.5%) 1	0	0
Diabetic neuropathy（糖尿病性ニューロパチー）	0	0	0	0
Dysaesthesia（異常感覚）	0	1 (1.5%) 1	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	0	0	0	0
Drug eruption（薬疹）	0	0	0	0
Urticaria（蕁麻疹）	0	0	0	0

System Organ Class Preferred term	Imeglimin + BIG (N = 64) n (%) m	Imeglimin + TZD (N = 65) n (%) m	Imeglimin + SGLT2-I (N = 63) n (%) m	Imeglimin + GLP1-RA (N = 70) n (%) m
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	0	0	0	0
Intervertebral disc protrusion（椎間板突出）	0	0	0	0
Psychiatric disorders（精神障害）	0	0	0	0
Insomnia（不眠症）	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders（生殖系および乳房障害）	0	0	0	0
Erectile dysfunction（勃起不全）	0	0	0	0

TEAE = Treatment Emergent Adverse Event, AE = Adverse Event, IMP = Investigational Medicinal Product, n = number of patients with events, m = number of events, DPP4-I = Dipeptidyl peptidase-4 Inhibitor, GLIN = Glinide, SU = Sulphonylurea, AGI = Alpha Glucosidase Inhibitor, BIG = Biguanide, TZD = Thiazolidinedione, SGLT2-I = Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, GLP1-RA = Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist.

TEAEs are events with start date and time on or after the date and time of first dose of open-label 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 open-label IMP whose severity or relationship to IMP worsens on or after the date and time of first dose of open-label 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 TEAE, 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: 5.3.5.2.01 Table 29

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。