目次

略号一覧表 8
2.5 臨床に関する概括評価 11
2.5.1 製品開発の根拠 11
2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類 11
2.5.1.2 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性 11
2.5.1.3 本配合錠の開発の意義 13
2.5.1.4 臨床開発計画 20
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 22
2.5.2.1 生物学的同等性 22
2.5.2.2 薬物動態に及ぼす食事の影響 22
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 24
2.5.3.1 薬物動態 24
2.5.3.2 薬力学的作用 24
2.5.3.3 特別な試験 25
2.5.4 有効性の概括評価 27
2.5.4.1 有効性評価計画 27
2.5.4.2 試験デザイン 30
2.5.4.3 対象集団の特性 32
2.5.4.4 有効性成績 38
2.5.4.5 部分集団における結果の比較 61
2.5.4.6 推奨用法・用量 62
2.5.4.6.1 用法 63
2.5.4.6.2 用量 63
2.5.4.7 効果の持続、耐薬性 66
2.5.5 安全性の概括評価 75
2.5.5.1 安全性評価計画 75
2.5.5.2 曝露状況 79
2.5.5.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 80
2.5.5.4 有害事象の解析 81
2.5.5.4.1 有害事象の評価方法 81
2.5.5.4.2 有害事象 82
2.5.5.4.3 治験薬との因果関係が否定できない有害事象 86
2.5.5.4.4 死亡、その他の重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象 88
2.5.5.4.5 本配合錠投与で注意すべき有害事象 89
2.5.5.5 臨床検査値の評価 123
2.5.5.6 バイタルサイン 123
2.5.5.7 体重 124
2.5.5.8 心電図、並びに本配合錠の QT/QTc 間隔延長及び催不整脈のリスク評価 124

2.5.5.9 特別な患者集団及び状況下における安全性 124
2.5.5.10 薬物間相互作用 137
2.5.5.11 妊娠及び授乳時の使用 137
2.5.5.12 過量投与 137
2.5.5.13 薬物乱用 137
2.5.5.14 離脱症状及び反跳現象 137
2.5.5.15 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 137
2.5.5.16 製造販売後データ 138
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 139
2.5.6.1 ベネフィット 139
2.5.6.2 リスク 140
2.5.7 参考文献 142

表

表 2.5.1-1 メタクト配合錠切替え前後の服薬遵守状況及び メタクト配合錠投与後の HbA1c 変化量 14
表 2.5.1-2 SYR-322-MET の臨床開発の経緯 21
表 2.5.2-1 生物薬剤学の臨床試験一覧 22
表 2.5.4-1 有効性評価に用いた国内臨床試験（評価資料）一覧 29
表 2.5.4-2 主な人口統計学的及び他の基準値の特性 34
表 2.5.4-3 SYR-322-MET/CCT-001 試験及び SYR-322/CCT-006 試験と JDCS 研究及び JDDM 研究に登録された患者の背景比較 37
表 2.5.4-4 治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量（調整済み平均値並びに調整済み平均値の投与群間差及びその両側 95%信頼区間）（SYR-322-MET/CCT-001 試験） 39
表 2.5.4-5 HbA1c の測定値及び変化量（SYR-322-MET/CCT-001 試験） 40
表 2.5.4-6 治療期終了時（12 週）の HbA1c 変化量（調整済み平均値並びに調整済み平均値の投与群間差及びその両側 95%信頼区間）（SYR-322/CCT-006 試験） 42
表 2.5.4-7 治療期終了時（12 週）の HbA1c 変化量によるメトホルミン単独投与に対する SYR-322 併用投与の有効性の検討（SYR-322/CCT-006 試験） 43
表 2.5.4-8 HbA1c の測定値及び変化量（SYR-322/CCT-006 試験） 43
表 2.5.4-9 治療期終了時（12 週）の HbA1c 変化量の部分集団解析結果（SYR-322/CCT-006 試験） 44
表 2.5.4-10 HbA1c の測定値及び変化量（SYR-322/OCT-005 試験） 45
表 2.5.4-11 治療期終了時（24 週）の HbA1c のコントロール指標達成率（SYR-322-MET/CCT-001 試験） 48
表 2.5.4-12 治療期終了時（12 週）の HbA1c のコントロール指標達成率（SYR-322/CCT-006 試験） 49
表 2.5.4-13 治療期終了時（52 週）の HbA1c のコントロール指標達成率（SYR-322/OCT-005 試験） 50

表 2.5.4-14　空腹時血糖の測定値及び変化量（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 51
表 2.5.4-15　空腹時血糖の測定値及び変化量（SYR-322/CCT-006 試験）..... 52
表 2.5.4-16　空腹時血糖の測定値及び変化量（SYR-322/OCT-005 試験）..... 53
表 2.5.4-17　空腹時インスリンの測定値及び変化量（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 55
表 2.5.4-18　空腹時インスリンの測定値及び変化量（SYR-322/CCT-006 試験）..... 55
表 2.5.4-19　空腹時インスリンの測定値及び変化量（SYR-322/OCT-005 試験）..... 56
表 2.5.4-20　HOMA-β の測定値及び変化量（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 56
表 2.5.4-21　HOMA-β の測定値及び変化量（SYR-322/CCT-006 試験）..... 57
表 2.5.4-22　HOMA-β の測定値及び変化量（SYR-322/OCT-005 試験）..... 57
表 2.5.4-23　空腹時グルカゴンの測定値及び変化量（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 58
表 2.5.4-24　空腹時グルカゴンの測定値及び変化量（SYR-322/CCT-006 試験）..... 59
表 2.5.4-25　空腹時グルカゴンの測定値及び変化量（SYR-322/OCT-005 試験）..... 59
表 2.5.4-26　HOMA-R の測定値及び変化量（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 60
表 2.5.4-27　HOMA-R の測定値及び変化量（SYR-322/CCT-006 試験）..... 60
表 2.5.4-28　HOMA-R の測定値及び変化量（SYR-322/OCT-005 試験）..... 61
表 2.5.4-29　治験薬（SYR-322）の投与日数（SYR-322/OCT-005 試験）..... 66
表 2.5.4-30　12.5 mg 併用及び 25 mg 併用投与例における HbA1c 及び HbA1c 変化量の推移（SYR-322/OCT-005 試験）..... 68
表 2.5.4-31　12.5 mg 併用及び 25 mg 併用投与例における観察期のメトホルミンの 1 日投与量別の HbA1c 及び HbA1c 変化量の推移（SYR-322/OCT-005 試験）..... 71
表 2.5.4-32　治験薬（メトホルミン）の投与日数（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 72
表 2.5.4-33　QD 併用群及び BID 併用群における HbA1c 及び HbA1c 変化量の推移（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 73
表 2.5.5-1　安全性評価に用いた主な臨床試験一覧..... 77
表 2.5.5-2　いずれかの投与群で発現頻度が 2%以上の有害事象(SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 82
表 2.5.5-3　いずれかの投与群で発現頻度が 2%以上の有害事象(SYR-322/CCT-006 試験)..... 83
表 2.5.5-4　いずれかの投与量で発現頻度が 2%以上の有害事象(SYR-322/OCT-005 試験)..... 85
表 2.5.5-5　いずれかの投与群で発現頻度が 2%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 86
表 2.5.5-6　いずれかの投与群で発現頻度が 2%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SYR-322/CCT-006 試験）..... 87
表 2.5.5-7　いずれかの投与量で発現頻度が 2%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SYR-322/OCT-005 試験）..... 87
表 2.5.5-8　重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 88
表 2.5.5-9　重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験）..... 89

表 2.5.5-10　重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）..... 89
表 2.5.5-11　本配合錠投与で注意すべき有害事象の検討事項又は定義..... 90
表 2.5.5-12　低血糖に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験）..... 91
表 2.5.5-13　低血糖に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）..... 91
表 2.5.5-14　肝機能障害・黄疸に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 92
表 2.5.5-15　肝機能障害・黄疸に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験）..... 92
表 2.5.5-16　肝機能障害・黄疸に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）..... 93
表 2.5.5-17　急性膵炎に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 94
表 2.5.5-18　急性膵炎に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）..... 95
表 2.5.5-19　「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 96
表 2.5.5-20　重症皮膚障害に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 96
表 2.5.5-21　「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験）..... 97
表 2.5.5-22　「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）..... 98
表 2.5.5-23　血管浮腫に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）..... 99
表 2.5.5-24　過敏症に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 100
表 2.5.5-25　過敏症に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験）..... 100
表 2.5.5-26　過敏症に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）..... 101
表 2.5.5-27　「免疫系障害」及び「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 102
表 2.5.5-28　「免疫系障害」及び「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験）..... 103
表 2.5.5-29　「免疫系障害」及び「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）..... 104
表 2.5.5-30　「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）」の有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験）..... 106
表 2.5.5-31　「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）」の有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）..... 106
表 2.5.5-32　心血管系障害に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 107
表 2.5.5-33　バイタルサインに関連する有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 108

表 2.5.5-34　脂質代謝マーカーに関連する有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 109
表 2.5.5-35　心血管系障害に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験）..... 109
表 2.5.5-36　バイタルサインに関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験）..... 110
表 2.5.5-37　心電図に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験）..... 110
表 2.5.5-38　脂質代謝マーカーに関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験）..... 111
表 2.5.5-39　心血管系障害に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）..... 112
表 2.5.5-40　バイタルサインに関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）..... 112
表 2.5.5-41　心電図に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）..... 113
表 2.5.5-42　脂質代謝マーカーに関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）..... 114
表 2.5.5-43　乳酸アシドーシスに関連する有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 114
表 2.5.5-44　治療期 24 週の乳酸変化量の部分集団解析結果（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 115
表 2.5.5-45　治療期 24 週のピルビン酸変化量の部分集団解析結果（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 116
表 2.5.5-46　乳酸アシドーシスに関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験）..... 116
表 2.5.5-47　治療期 12 週の乳酸変化量の部分集団解析結果（SYR-322/CCT-006 試験）..... 117
表 2.5.5-48　治療期 12 週のピルビン酸変化量の部分集団解析結果（SYR-322/CCT-006 試験）..... 118
表 2.5.5-49　乳酸アシドーシスに関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）..... 118
表 2.5.5-50　治療期 52 週の乳酸変化量の部分集団解析結果（SYR-322/OCT-005 試験）..... 119
表 2.5.5-51　治療期 52 週のピルビン酸変化量の部分集団解析結果（SYR-322/OCT-005 試験）..... 119
表 2.5.5-52　「胃腸障害」の有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 121
表 2.5.5-53　「胃腸障害」の有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験）..... 122
表 2.5.5-54　「胃腸障害」の有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）..... 123
表 2.5.5-55　年齢別の有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 125
表 2.5.5-56　性別の有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 125
表 2.5.5-57　性別の有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験）..... 126
表 2.5.5-58　性別の有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）..... 126
表 2.5.5-59　観察期終了時（0 週）の BMI 別の有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 127

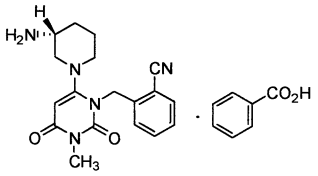
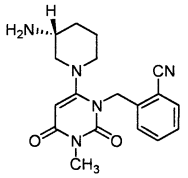
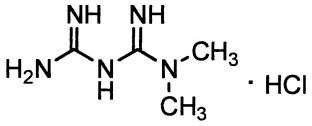
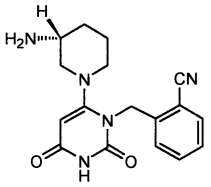
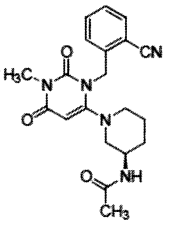
表 2.5.5-60　観察期終了時（0 週）の BMI 別の有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験）..... 127
表 2.5.5-61　ベースラインの BMI 別の有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）..... 128
表 2.5.5-62　2 型糖尿病罹病期間別の有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 128
表 2.5.5-63　2 型糖尿病罹病期間別の有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験）..... 129
表 2.5.5-64　2 型糖尿病罹病期間別の有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）..... 130
表 2.5.5-65　観察期終了時（0 週）の HbA1c 別の有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 130
表 2.5.5-66　観察期終了時（0 週）の HbA1c 別の有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験）..... 131
表 2.5.5-67　ベースラインの HbA1c 別の有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）..... 131
表 2.5.5-68　観察期終了時（0 週）のメトホルミンの 1 日投与量別の有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験）..... 132
表 2.5.5-69　ベースラインのメトホルミンの 1 日投与量別の有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）..... 132
表 2.5.5-70　観察期終了時（0 週）の eGFR 別の有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 133
表 2.5.5-71　観察期終了時（0 週）の eGFR 別の有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験）..... 133
表 2.5.5-72　ベースラインの eGFR 別の有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）..... 134
表 2.5.5-73　観察期終了時（0 週）の肝機能低下の程度別の有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 134
表 2.5.5-74　観察期終了時（0 週）の肝機能低下の程度別の有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験）..... 135
表 2.5.5-75　ベースラインの肝機能低下の程度別の有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）..... 136

図

図 2.5.1-1　種類別経口血糖降下薬の処方割合..... 16
図 2.5.1-2　DPP-4 阻害剤及びビグアナイド系薬剤からの治療変更..... 17
図 2.5.1-3　DPP-4 阻害剤及びビグアナイド系薬剤の種類別併用薬剤..... 18
図 2.5.1-4　メトホルミンの 1 日投与量別割合（患者数）..... 19
図 2.5.4-1　治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量（調整済み平均値・標準誤差）（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 39
図 2.5.4-2　HbA1c 変化量の推移（平均値・標準偏差）（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 40

図 2.5.4-3　治療期終了時（12 週）の HbA1c 変化量（調整済み平均値・標準誤差）（SYR-322/CCT-006 試験）..... 42
図 2.5.4-4　HbA1c 変化量の推移（平均値・標準偏差）（SYR-322/CCT-006 試験）..... 44
図 2.5.4-5　HbA1c 変化量の推移（平均値・標準偏差）（SYR-322/OCT-005 試験）..... 46
図 2.5.4-6　12.5 mg 併用及び 25 mg 併用投与例における観察期のメトホルミンの 1 日投与量別の HbA1c 変化量の推移（平均値・標準偏差）（SYR-322/OCT-005 試験）..... 47
図 2.5.4-7　空腹時血糖変化量の推移（平均値・標準偏差）（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 51
図 2.5.4-8　空腹時血糖変化量の推移（平均値・標準偏差）（SYR-322/CCT-006 試験）..... 53
図 2.5.4-9　空腹時血糖変化量の推移（平均値・標準偏差）（SYR-322/OCT-005 試験）..... 54
図 2.5.4-10　12.5 mg 併用及び 25 mg 併用投与例における HbA1c 変化量の推移（平均値・標準偏差）（SYR-322/OCT-005 試験）..... 67
図 2.5.4-11　12.5 mg 併用及び 25 mg 併用投与例における観察期のメトホルミンの 1 日投与量別の HbA1c 変化量の推移（平均値・標準偏差）（SYR-322/OCT-005 試験）..... 70
図 2.5.4-12　HbA1c 変化量の推移（平均値・標準偏差）（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 73
図 2.5.5-1　SYR-322/OCT-005 試験の解析対象概念図..... 78

略号一覧表

略号	一般名（略称）	化学構造式	由来
SYR-322	Alogliptin Benzoate, アログリプチン安息香酸塩：JAN		原　薬
SYR-322Z	alogliptin：r-INN		フリー体
メトホルミン	Metformin Hydrochloride, メトホルミン塩酸塩：JAN		原　薬
M-I	–		代謝物
M-II	–		代謝物

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
ALT	Alanine aminotransferase〔アラニンアミノトランスフェラーゼ〕
AST	Aspartate aminotransferase〔アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ〕
AUC	Area under the plasma concentration-time curve〔血漿中濃度時間曲線下面積〕
AUC(0-48)	0～48 時間までの AUC
AUC(0-72)	0～72 時間までの AUC
AUC(0-inf)	0 時間から無限大時間までの AUC
AUC(0-tau)	0 時間から tau 時間までの AUC
BID	bis in die〔1 日 2 回投与〕
BMI	Body mass index〔体容量指数〕
CD26	Cluster of differentiation 26〔分化抗原群 26〕
CLr	Renal clearance〔腎クリアランス〕
Cmax	Maximum observed plasma concentration〔最高血漿中濃度〕
DB	Double blind〔二重盲検〕
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4〔ジペプチジルペプチダーゼ-4〕
ECG	Electrocardiogram〔心電図〕
eGFR	Estimated glomerular filtration rate〔推算糸球体ろ過率〕
FDA	Food and Drug Administration〔米国食品医薬品局〕
Fe(0-96)	0～96 時間までの Fe
GLP-1	Glucagon-like peptide-1〔グルカゴン様ペプチド-1〕
HbA1c	Hemoglobin A1c〔ヘモグロビン A1c〕
HDL	High density lipoprotein〔高比重リポ蛋白〕
HDL-C	High density lipoprotein-cholesterol〔高比重リポ蛋白コレステロール〕
HLGT	High level group term〔高位グループ語〕
HLT	High level term〔高位語〕
HOMA-R	Homeostasis model assessment of insulin resistance〔HOMA-R 指数〕
HOMA-β	Homeostasis model assessment beta cell index〔HOMA-β 指数〕
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use〔日米 EU 医薬品規制調和国際会議〕
JDCS	Japan Diabetes Complications Study
JDDM	Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group
JDS 値	Japan Diabetes Society〔日本糖尿病学会値〕
LDL	Low density lipoprotein〔低比重リポ蛋白〕
LDL-C	Low density lipoprotein-cholesterol〔低比重リポ蛋白コレステロール〕
LOCF	Last observation carried forward
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version〔ICH 国際医薬用語集日本語版〕
NGSP 値	National Glycohemoglobin Standardization Program〔国際標準値〕
PSUR	Periodic Safety Update Report〔定期的安全性最新報告〕
PT	Prefered term〔基本語〕
QD	quaque die〔1 日 1 回投与〕
QTc	Corrected QT interval〔心拍数で補正した QT 間隔〕
SGLT	Sodium glucose co-transporter〔ナトリウム・グルコース共役輸送体〕
SMQ	Standardised MedDRA Queries〔MedDRA 標準検索式〕
SOC	System organ class〔器官別大分類〕

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
TC	Total cholesterol〔総コレステロール〕
TG	Triglyceride〔トリグリセリド〕
ULN	Upper limit of normal〔基準値上限〕

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類

SYR-322-MET 錠（以下、本配合錠）は、ジペプチジルペプチダーゼ-4（以下、DPP-4）阻害剤であるアログリプチン安息香酸塩（以下、SYR-322）とビグアナイド系薬剤であるメトホルミン塩酸塩（以下、メトホルミン）を有効成分とし、アログリプチン／メトホルミンとして 25 mg/500 mg を含有する 2 型糖尿病治療薬である。アログリプチンとメトホルミンの配合錠は、米国では KAZANO（アログリプチン／メトホルミンとして 12.5 mg/500 mg 又は 12.5 mg/1000 mg を 1 回 1 錠、1 日 2 回）として、欧州では VIPDOMET（アログリプチン／メトホルミンとして 12.5 mg/850 mg 又は 12.5 mg/1000 mg を 1 回 1 錠、1 日 2 回）として、いずれも 2013 年に承認されている。

SYR-322 は武田カリフォルニア株式会社で見出された DPP-4 阻害剤であり、生体内におけるグルカゴン様ペプチド-1 の血中濃度を上昇させることで、糖濃度依存的にインスリン分泌を促進する。SYR-322 製剤であるネシーナ錠 6.25 mg、同 12.5 mg 及び同 25 mg は、2 型糖尿病患者に対する単独療法及び α-グルコシダーゼ阻害剤との併用療法を効能・効果として 2010 年 4 月に製造販売承認を取得した。その後、チアゾリジン系薬剤、スルホニルウレア系薬剤及びビグアナイド系薬剤との併用療法に係る製造販売承認を取得後、2014 年 5 月に「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（薬食審査発第 0709 第 1 号）[1]に準拠した包括的な効能・効果である「2 型糖尿病」としての製造販売承認を取得した。

メトホルミンはビグアナイド系薬剤であり、肝臓からのグルコース放出を抑制し、筋肉を中心とした末梢組織でのグルコース利用を促進するとともに脂肪組織へのグルコース取込みを増加させ、インスリンの感受性を高める。さらに、腸管における糖質吸収抑制作用も有し、これらの作用によって血糖降下作用を示す。現在、国内で製造販売承認を取得しているメトホルミン製剤としては、メトグルコ錠やグリコラン錠などがある。いずれも効能・効果は、「食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない 2 型糖尿病」及び「食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア系薬剤を使用しても十分な効果が得られない 2 型糖尿病」である。用法・用量は、開始用量が 1 日 500 mg、維持用量は効果を観察しながら決定し、最高用量は製剤により異なり、1 日 750 mg 又は 2250 mg であり、2～3 回に分割して投与するとされている。

SYR-322 及びメトホルミンの薬効分類は、いずれも「糖尿病用剤（薬効分類 396）」である。

2.5.1.2 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性

（1）2 型糖尿病の病態

2 型糖尿病は、インスリン分泌低下とインスリン抵抗性の両者が発症に関わる疾患であり、この両因子の関与の割合は患者によって異なる。

2 型糖尿病の発症機序は、インスリン分泌低下やインスリン抵抗性をきたす複数の遺伝因子に、過食（特に高脂肪食）や運動不足などの環境因子が加わって、インスリン作用不足を

生じて発症する。遺伝因子としては、食事摂取後のインスリン追加分泌パターンが遅延又は低下傾向にある人が、わずかにインスリン抵抗性を示す状況に至った際に食後高血糖が生じる場合がある[2]。環境因子としては、過食や運動不足が持続することにより慢性的な高インスリン血症をきたし、肝や骨格筋細胞への脂肪蓄積を惹起し、それに伴うインスリン抵抗性の悪化によって食後高血糖が生じる場合がある[2]。いずれの場合もインスリンの作用不足によって食後高血糖が生じることで、更に多くのインスリン分泌が促進されるため、インスリン生合成・分泌不全が悪化、肝や骨格筋細胞への糖取込みが低下するという悪循環に陥る。その結果、インスリン分泌不全やインスリン抵抗性が急速に亢進し、慢性的な高血糖に至る（糖毒性）。

（2）糖尿病の診断

「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2013」（以下、糖尿病診療ガイドライン2013）[3]による糖尿病の診断基準では、①空腹時血糖値126 mg/dL以上、②75 g経口ブドウ糖負荷試験2時間値200 mg/dL以上、③随時血糖値200 mg/dL以上、④HbA1c（NGSP値）6.5%以上のいずれかが確認された場合に「糖尿病型」と判定し、別の日に行った検査で糖尿病型が確認されれば糖尿病と診断できる、と定めている。ただし、初回検査で①～③のいずれかと④が同時に確認された場合には糖尿病と診断できる。また、血糖値が糖尿病型を示し、糖尿病の典型的症状（口渇、多飲、多尿及び体重減少）又は糖尿病網膜症の存在のいずれかが認められた場合も糖尿病と診断される。

（3）糖尿病の治療

1）治療目標

糖尿病治療の目標は、血糖、体重、血圧及び血清脂質の良好なコントロールを維持することで、細小血管症（糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害）及び大血管症（冠動脈疾患、脳血管障害、末梢動脈疾患）の発症並びに進展を阻止し、健康な人と変わらないQOLを維持することと寿命を確保することにある。

糖尿病診療ガイドライン2013では、血糖コントロールの理想目標を「1日を通じて高血糖、低血糖なく空腹時及び食後高血糖が是正され、その結果血糖値の平均指標を表すHbA1cが正常化すること」としている[3]。血糖コントロールの目標は、年齢、罹病期間、合併症の状態、低血糖のリスク及びサポート体制などを考慮して、個別に設定することを前提とし、「血糖正常化を目指す際の目標値」を6.0%未満、「合併症予防のための目標値」を7.0%未満、「治療強化が困難な際の目標値」を8.0%未満としている。

2）治療法

2型糖尿病の治療法には、食事療法、運動療法及び薬物療法があるが、生活習慣を適正に保ち、治療薬を適切に服薬するためには、患者教育が基本となる。

代謝障害がより高度な場合は、食事療法・運動療法に加えて、初めから薬物療法を行う。代謝障害が中程度以下の場合は、患者の病態を十分に解析して、適切な食事療法と運動療法を行い、患者の意識を高めることが大切である。これらの治療を2～3ヵ月間程度続けても、目標とする血糖コントロールが達成されない場合に、経口血糖降下薬から薬物療法を開始し、

代謝障害の程度によってはインスリン治療の併用又はインスリン治療への変更などの薬物治療を行う。

1種類の経口血糖降下薬で目標とする血糖コントロールが維持できない場合には、まず食事療法と運動療法の徹底を図り、更に必要であれば作用機序の異なる血糖降下薬の併用、インスリン治療の併用又はインスリン治療への変更を考慮し、血糖コントロールの改善を図る。

経口血糖降下薬は、①インスリン抵抗性改善系（ビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤）、②インスリン分泌促進系（DPP-4阻害剤、スルホニルウレア系薬剤、速効型インスリン分泌促進剤）及び③糖吸収・排泄調節系（α-グルコシダーゼ阻害剤、SGLT2阻害薬）に大別されている[4]。

2.5.1.3 本配合錠の開発の意義

本配合錠による治療により、各単剤の併用投与と比較して服薬錠数及び服薬回数が減少することで、服薬アドヒアランスの継続的な向上が期待でき、血糖降下作用が最大限に発揮されることで長期にわたる良好な血糖コントロールが可能になると考えられる。

SYR-322とビグアナイド系薬剤の併用療法は、それぞれの作用機序から低血糖を起こしにくく、2型糖尿病患者のインスリン分泌不全及びインスリン抵抗性の両方を改善する合理的な治療法であり、本配合錠の有効成分であるSYR-322製剤のネシーナ錠は、2011年2月にビグアナイド系薬剤との併用療法に係る製造販売承認を取得している。また、これら薬剤の併用は2.5.1.3（2）項に示したとおり実医療現場からも支持されている。

（1）服薬アドヒアランス向上による血糖コントロールの改善

メトホルミンの承認用法は1日2～3回投与であるが、本配合錠では、SYR-322の用法と合わせて1日1回となる。これにより、各単剤の併用療法と比較して1回の服薬錠数及び1日あたりの服薬回数が減少することから、服薬アドヒアランスが向上し、長期にわたる良好な血糖コントロールが可能になると考えられる。

1）メタクト配合錠における特定使用成績調査

本配合錠と同じく、経口血糖降下薬であるピオグリタゾン塩酸塩（以下、ピオグリタゾン）とメトホルミンの配合錠であるメタクト配合錠は、用法が1日1回であり、本配合錠と同様、各単剤の併用療法と比較して服薬錠数及び服薬回数の減少が可能となる配合錠である。そこで、当社で実施したメタクト配合錠の特定使用成績調査「2型糖尿病　長期使用に関する調査」（以下、本調査）の結果に基づいて、服薬アドヒアランスの向上とそれに伴う血糖コントロールについて検討した[5]。

本調査における有効性評価対象症例905例のうち、メタクト配合錠に含まれるピオグリタゾン及びメトホルミンと同一用量の併用療法からメタクト配合錠へ切替え、かつメタクト配合錠の投与期間中にすべての糖尿病治療薬の用法・用量に変更がなかった62例を対象に検討した。

併用療法における服薬遵守状況が「90%以上」であった患者の割合は80.6%であったが、メタクト配合錠へ切替え後、メタクト配合錠の服薬遵守状況が「90%以上」であった患者の割合は3ヵ月後で83.1%、12ヵ月後（最終評価時）で85.2%であり、服薬遵守状況が「90%

以上」であった患者の割合はメタクト配合錠切替え時と比較して約 5%上昇した。また、HbA1c 変化量の平均値は、切替え 3 ヵ月後では-0.25%、12 ヵ月後（最終評価時）では-0.35%であり、切替え 12 ヵ月後（最終評価時）では切替え前値と比較して統計学的に有意な低下がみられた（p=0.016）（表 2.5.1-1）。服薬遵守状況の改善とともに、血糖コントロールの改善も確認されており、配合錠への切替えによる服薬遵守状況の改善が良好な血糖コントロール維持の一助になると考えられる。

表 2.5.1-1　メタクト配合錠切替え前後の服薬遵守状況及び メタクト配合錠投与後の HbA1c 変化量

	服薬遵守状況が 90%以上の患者の割合（%）*	HbA1c 変化量（%）	
		平均値	標準偏差
切替え前	80.6		
3 ヵ月後	83.1	-0.25	0.946
6 ヵ月後	84.5	-0.14	1.029
9 ヵ月後	84.6	-0.08	1.299
12 ヵ月後	85.1	-0.37	1.116
12 ヵ月後（最終評価時）	85.2	-0.35	1.112

* 切替え前はピオグリタゾン及びメトホルミンともに服薬遵守状況が 90%以上の患者の割合
服薬遵守状況は、以下のカテゴリに従って収集した。
90%以上：服用忘れがない又は、忘れても 1 ヵ月に 2～3 日程度
70%以上：服用忘れが週に 1～2 日程度
50%以上：服用忘れが週に 3 日程度
50%未満：服用忘れが週に 4 日以上

2）服薬アドヒアランスと血糖コントロールに関する公表論文

配合剤による服薬アドヒアランスの向上及び治療効果に与える影響は数多く報告されている。

2 型糖尿病患者においても単剤の併用療法から配合剤に切り替えた場合、服薬錠数が減少し、服薬アドヒアランスが改善することが報告されている[6][7][8]。服薬錠数のみならず、1 日あたりの服薬回数も服薬アドヒアランスに大きく影響を与えると考えられている[9][10]。実際、2 型糖尿病患者を含む慢性疾患患者では、1 日あたりの投与回数が増えるにつれて服薬アドヒアランスが低下することが報告されている[11]。前述の報告を含む 76 報の報告をまとめた systematic review においても、服薬錠数及び服薬回数の減少が服薬アドヒアランスの向上に寄与することが報告されている[12]。

また、服薬アドヒアランスと血糖コントロールは密接に関係すると考えられる。服薬アドヒアランスが上昇又は低下することで、HbA1c が有意に改善[13][14]又は有意に悪化[15]することが報告されている。さらに、服薬アドヒアランスが最も良い群（Morinsky Score=4）では、最も悪い群（Morinsky Score=0～1）と比較して HbA1c が低かったことが報告されている[16]。

このような背景から、我が国においても日本糖尿病学会が作成した糖尿病治療ガイド 2014-2015 では、「配合錠により、各単剤による併用療法と比べ、服薬する製剤の種類及び錠数が減少し、患者のアドヒアランスの向上が期待できる」とされている[4]。したがって、本配合錠についても服薬錠数及び服薬回数の減少は服薬アドヒアランスの向上、さらには HbA1c の低下に寄与するものと考える。

(2) SYR-322 とメトホルミンを配合することの科学的合理性

1) SYR-322 とメトホルミンの併用療法の臨床的意義

SYR-322 及びメトホルミンはそれぞれインスリン分泌促進系及びインスリン抵抗性改善系の経口血糖降下薬に分類され、その作用機序は異なる（2.5.1.1）。前述のとおり、SYR-322 とメトホルミンの併用療法は、それぞれの作用機序に基づき、低血糖の発現頻度を増加させることなく、2 型糖尿病患者のインスリン分泌不全及びインスリン抵抗性の両方を改善する合理的な治療法である。その有効性及び安全性が確認されたことから、2011 年 2 月に SYR-322 及びビグアナイド系薬剤の併用療法に係る製造販売承認を取得している。

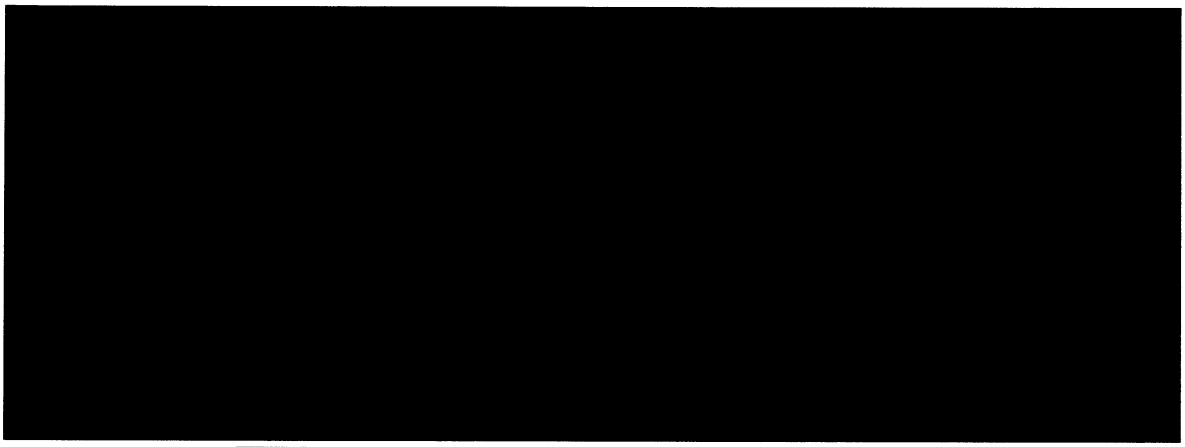
2) 2 型糖尿病治療薬の使用実態

国内の 2 型糖尿病治療薬の使用実態に関する調査 [redacted] 2014 年 4 月-2015 年 3 月をもとに算出）では、インスリン分泌促進系に分類される薬剤の処方割合は DPP-4 阻害剤が[redacted]%、スルホニルウレア系薬剤が[redacted]%、速効型インスリン分泌促進剤が[redacted]%であった。一方、インスリン抵抗性改善系に分類される薬剤の処方割合はビグアナイド系薬剤が[redacted]%、チアゾリジン系薬剤が[redacted]%であった。[redacted]（図 2.5.1-1）。

一方、医療現場では、1 種類の経口血糖降下薬治療で良好な血糖コントロールを達成できない場合には併用療法が行われる。経口血糖降下薬が処方されている 2 型糖尿病患者のうち、1 種類の経口血糖降下薬が処方されている 2 型糖尿病患者の割合及び 2 種類以上の経口血糖降下薬が処方されている 2 型糖尿病患者の割合 [redacted] 2014 年 4 月-2015 年 3 月をもとに算出）はそれぞれ[redacted]%又は[redacted]%であり、[redacted]。[redacted]では、DPP-4 阻害剤単独処方からの治療変更では[redacted]を追加した割合が[redacted]%と最も高く、同様にビグアナイド系薬剤単独処方からの治療変更でも[redacted]を追加した割合が[redacted]%と最も多かった（図 2.5.1-2）。国内の 2 型糖尿病治療薬の使用実態に関する調査 [redacted] 2014 年 4 月-2015 年 3 月をもとに算出）においても DPP-4 阻害剤とビグアナイド系薬剤の併用割合が高いことが示されており、DPP-4 阻害剤に併用される上位 3 つの経口血糖降下薬及びその併用割合は、スルホニルウレア系薬剤[redacted]%、ビグアナイド系薬剤[redacted]%、及び α-グルコシダーゼ阻害剤[redacted]%である。一方、ビグアナイド系薬剤では、DPP-4 阻害剤[redacted]%、スルホニルウレア系薬剤[redacted]%及び α-グルコシダーゼ阻害剤[redacted]%であった（図 2.5.1-3）。

以上、DPP-4 阻害剤とビグアナイド系薬剤の併用療法は最も多い組合わせの一つであると考えられ、本配合錠は汎用性が高く臨床的に重要な治療選択肢の一つであると考えられる。

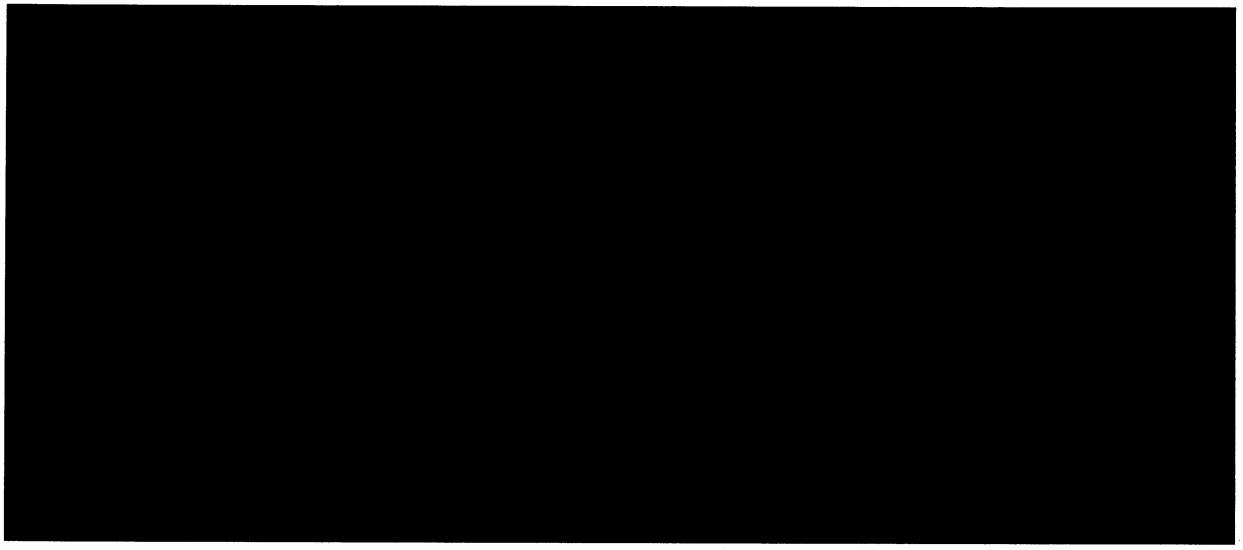
インスリン分泌促進系　　インスリン抵抗性改善系



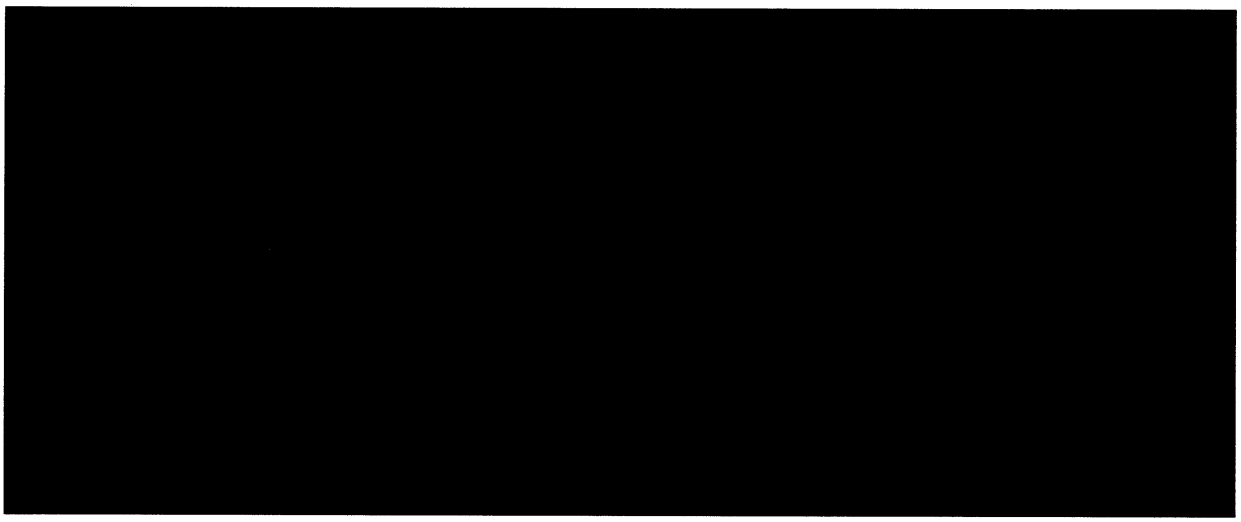
出典[redacted]2014年4月-2015年3月をもとに作成[redacted]

図 2.5.1-1　種類別経口血糖降下薬の処方割合

DPP-4 阻害剤単独処方からの治療変更



ビグアナイド系薬剤単独処方からの治療変更



出典[redacted]

図 2.5.1-2　DPP-4 阻害剤及びビグアナイド系薬剤からの治療変更



出典[redacted] 2014年4月-2015年3月をもとに作成 [redacted]

図 2.5.1-3　DPP-4 阻害剤及びビグアナイド系薬剤の種類別併用薬剤

(3) 本配合錠の用法用量

本配合錠の配合成分の用量は、各単剤の併用頻度が高い用量の組合せとして、アログリプチン 25 mg 及びメトホルミン 500 mg を選択した。

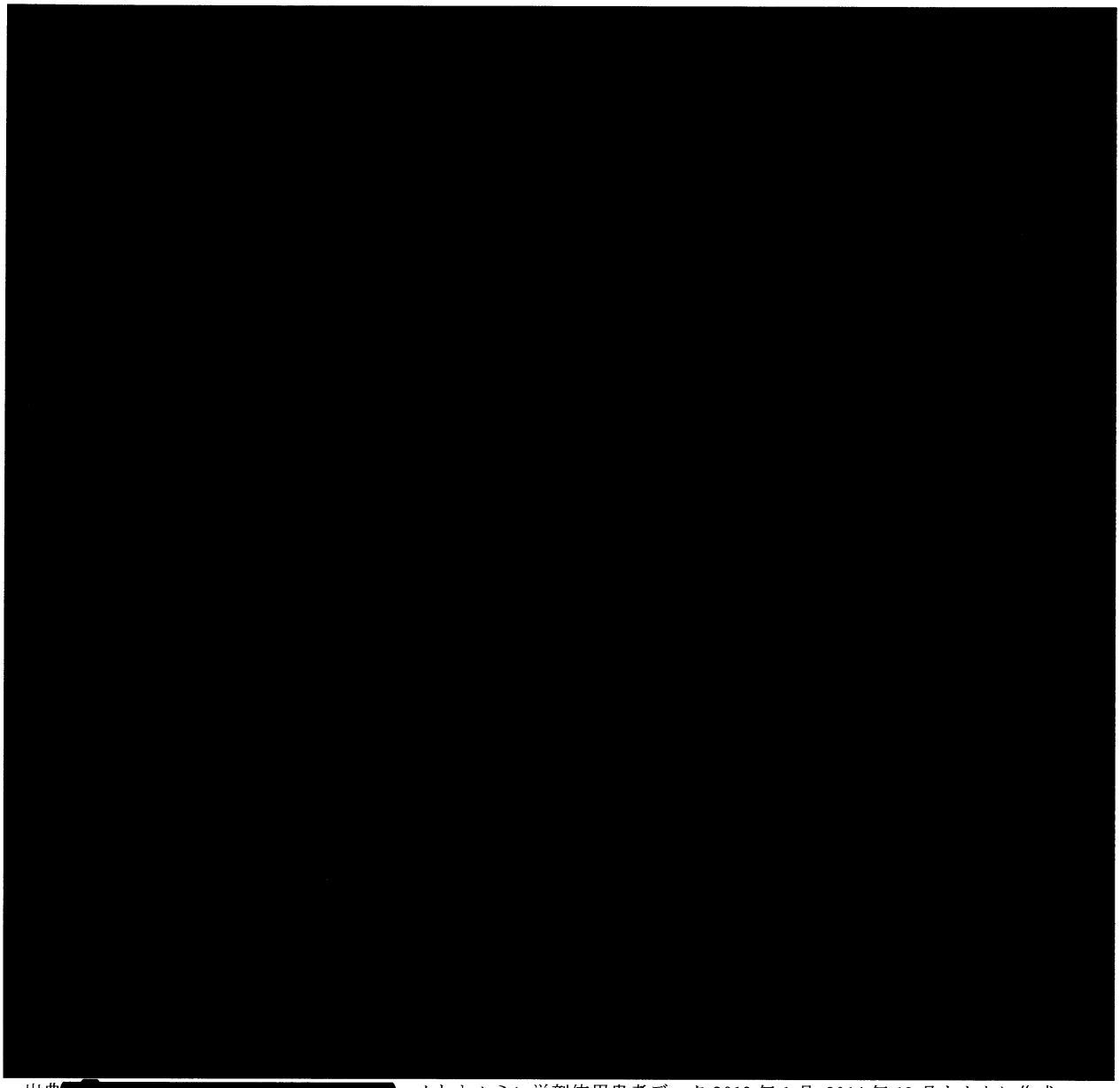
アログリプチン単剤の用量は、既承認の通常用量と同一の 25 mg とした。

メトホルミン単剤の用量は、以下の理由で 500 mg/日とした。

・開始用量は 500 mg/日、維持用量は効果を観察しながら決定、最高用量が 2250 mg/日まで可能とされているが、消化器症状の懸念から 500 mg/日からの使用が推奨されており、低用量でも十分な効果がみられる症例があることから漫然と増量するものではないとされている[17]。

・単剤として使用されたメトホルミン及びアログリプチン 25 mg と併用で使用されたメトホルミンの 1 日投与量別割合（患者数） [redacted] メトホルミン単剤使用患者データ 2013 年 1 月-2014 年 12 月をもとに算出及び[redacted] 2013 年 4 月-2015 年 3 月をもとに算出）では、いずれの割合も 500 mg/日が最も多く、その割合の推移もメトホルミンの高用量が投与可能となった 2010 年以降も増減することなく安定しており、今後も 500 mg/日が投与される患者層が一定の割合で存在すると考えられる（図 2.5.1-4）。

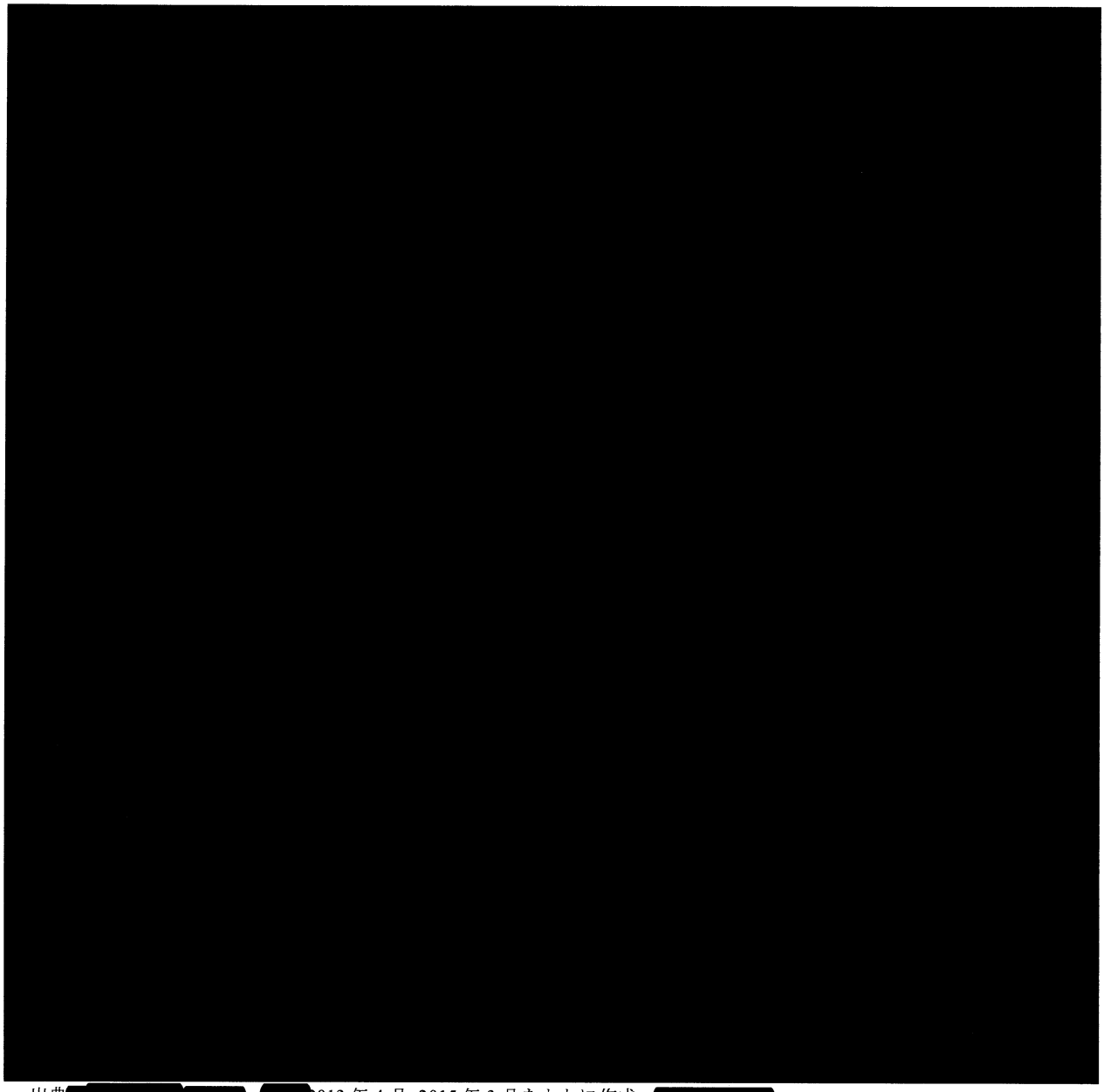
メトホルミン使用患者でかつ他の経口血糖降下薬を使用していない患者



出典[redacted] メトホルミン単剤使用患者データ 2013 年 1 月-2014 年 12 月をもとに作成

図 2.5.1-4　メトホルミンの 1 日投与量別割合（患者数）

メトホルミン使用患者でかつアログリプチン 25 mg の併用患者



出典[redacted] [redacted]2013 年 4 月-2015 年 3 月をもとに作成 [redacted]

図 2.5.1-4　メトホルミンの 1 日投与量別割合（患者数）（続き）

（4）本配合錠の治療対象

SYR-322 とメトホルミンの併用投与により治療中の患者は、本配合錠に切り替えることが可能となる。また、SYR-322 又はメトホルミンの単独療法により治療中の患者においても、SYR-322 とメトホルミンの併用による治療が適切と判断される場合には、本配合錠に切り替えることが可能となる。

2.5.1.4 臨床開発計画

臨床試験の実施に先立ち、独立行政法人　医薬品医療機器総合機構と治験相談（医薬品[redacted]相談：受付番号第[redacted]号）を[redacted]年[redacted]月[redacted]日に行い、申請データパッケージについて以下の助言を得た。

(1) [redacted]

(2) [redacted]

上記の助言を踏まえ、2 型糖尿病患者を対象とした国内第 3 相検証試験（SYR-322-MET/CCT-001 試験）を実施し、アログリプチン 25 mg にメトホルミン 500 mg を 1 日 1 回併用投与した場合の有効性について、アログリプチン 25 mg を単独投与した場合に対する優越性及びアログリプチン 25 mg にメトホルミン 250 mg を 1 日 2 回併用投与した場合に対する非劣性を検証した。また、メトホルミン 500 mg 又は 750 mg/日にアログリプチン 12.5 mg 又は 25 mg/日を併用投与したときの有効性及び安全性を検討した国内第 2/3 相検証試験（SYR-322/CCT-006 試験）及び国内第 2/3 相継続長期投与試験（SYR-322/OCT-005 試験）、配合錠と単剤併用における国内第 3 相生物学的同等性試験（SYR-322-MET/CPH-001 試験）及び配合錠に関する国内第 3 相食事の影響検討試験（SYR-322-MET/CPH-002 試験）、並びに海外第 1 相メトホルミンとの薬物間相互作用試験（SYR-322-005 試験）を実施した。SYR-322-005 試験は参考資料とし、それ以外の試験はすべて評価資料とした。

本配合錠に関する臨床開発の経緯を表 2.5.1-2 に示した。

表 2.5.1-2　SYR-322-MET の臨床開発の経緯

地域	主要試験	[redacted]
国内	第 3 相生物学的同等性試験（SYR-322-MET/CPH-001）	
	第 3 相食事の影響検討試験（SYR-322-MET/CPH-002）	
	第 3 相検証試験（SYR-322-MET/CCT-001）	
	第 2/3 相検証試験（SYR-322/CCT-006）	
	第 2/3 相継続長期投与試験（SYR-322/OCT-005）	
海外	第 1 相メトホルミンとの薬物間相互作用試験（SYR-322-005）	
相談の経緯		
医薬品[redacted]相談		
医薬品[redacted]相談		

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

SYR-322-MET 錠は、1 錠中に SYR-322 を 34 mg（アログリプチンとして 25 mg）、メトホルミン塩酸塩を 500 mg 含有した配合錠である。

本配合錠の生物薬剤学に関する評価として、本配合錠と同用量の各単剤併用時の生物学的同等性を、国内で実施した生物学的同等性試験（SYR-322-MET/CPH-001 試験）により検討した。また、本配合錠を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を、国内で実施した第 3 相 SYR-322-MET 錠の食事の影響検討試験（SYR-322-MET/CPH-002 試験）により検討した。

生物薬剤学の臨床試験一覧を表 2.5.2-1 に示した。なお、各試験で用いた製剤は、申請製剤と同一処方である。

表 2.5.2-1　生物薬剤学の臨床試験一覧

実施地域	相	試験番号（資料区分）[添付資料番号]	試験の内容	対象	試験デザイン	用法・用量	症例数	投与期間	施設数	試験期間
国内	第 3 相	SYR-322-MET /CPH-001（評価）[5.3.1.2-1]	生物学的同等性試験	健康成人男子	非盲検 無作為割付 2×2 クロスオーバー	＜配合錠又は単剤＞[1)] 第 1 期及び第 2 期の Day 1：1 日 1 回	32 例	単回投与	1 施設	[redacted]年[redacted]月 ～ [redacted]年[redacted]月
国内	第 3 相	SYR-322-MET /CPH-002（評価）[5.3.1.1-1]	食事の影響検討試験	健康成人男子	非盲検 無作為割付 2×2 クロスオーバー	＜配合錠＞[2)] 第 1 期及び第 2 期の Day 1：1 日 1 回	12 例	単回投与	1 施設	2014 年 6 月 ～ 2014 年 7 月

1) 配合錠：SYR-322-MET 錠（アログリプチン/メトホルミン塩酸塩として 25 mg/500 mg）1 日 1 回 1 錠
単剤：SYR-322 25 mg 錠 1 日 1 回 1 錠及びメトホルミン塩酸塩 250 mg 錠 1 日 1 回 2 錠
2) 配合錠：SYR-322-MET 錠（アログリプチン/メトホルミン塩酸塩として 25 mg/500 mg）1 日 1 回 1 錠

2.5.2.1 生物学的同等性

日本人健康成人男子を対象として、本配合錠 1 錠投与（以下、配合錠投与）とアログリプチン 25 mg 錠 1 錠及びメトホルミン塩酸塩 250 mg 錠 2 錠併用投与（以下、併用投与）の生物学的同等性について、無作為化非盲検クロスオーバー試験により検討した（SYR-322-MET/CPH-001 試験）。

その結果、SYR-322 未変化体（以下、SYR-322Z）の AUC(0-72)及び Cmax、並びにメトホルミン未変化体の AUC(0-48)及び Cmax の配合錠投与／併用投与比の両側 90%信頼区間はいずれも「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 号第 10 号）（以下、生物学的同等性試験ガイドライン）の判定基準である 0.80～1.25 の範囲にあり、配合錠投与と併用投与は生物学的に同等であった。

2.5.2.2 薬物動態に及ぼす食事の影響

日本人健康成人男子を対象として、本配合錠の生物学的利用能に及ぼす食事の影響（食後投与又は絶食下投与）について、無作為化非盲検クロスオーバー試験により検討した（SYR-322-MET/CPH-002 試験）。

その結果、SYR-322Z の Cmax は絶食下投与と比較して食後投与で約 10%増加、メトホルミン未変化体の Cmax は絶食下投与と比較して食後投与で約 15%減少し、SYR-322Z の Cmax

への到達は絶食下投与と比較して食後投与で早まる傾向が認められたものの、いずれも程度はわずかであった。また、SYR-322Z 及びメトホルミン未変化体の AUC の食後投与／絶食下投与比の両側 90%信頼区間は、いずれも生物学的同等性試験ガイドラインの判定基準である 0.80～1.25 の範囲にあったことから、本配合錠の薬物動態に及ぼす食事の影響はほとんどないと判断した。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態

本配合錠投与時の有効成分であるアログリプチン及びメトホルミンの薬物動態について、国内で実施した健康成人男子を対象とした生物学的同等性試験（SYR-322-MET/CPH-001 試験）及び食事の影響検討試験（SYR-322-MET/CPH-002 試験）により検討した。また、本配合錠の各有効成分同士の薬物動態に関する薬物間相互作用を、海外で実施した健康成人男女を対象とした第 1 相薬物間相互作用試験（SYR-322-005 試験）により検討した。

健康成人男子を対象として、本配合錠 1 錠投与（以下、配合錠投与）とアログリプチン 25 mg 錠 1 錠及びメトホルミン塩酸塩 250 mg 錠 2 錠併用投与（以下、併用投与）の生物学的同等性を検討した SYR-322-MET/CPH-001 試験において、配合錠投与と併用投与は生物学的に同等であった（2.7.2.2.1）。

健康成人男子を対象として、本配合錠を単回経口投与したときの食事の影響を検討した SYR-322-MET/CPH-002 試験において、血漿中及び尿中のアログリプチン関連化合物（SYR-322Z、M-I 及び M-II）及びメトホルミン未変化体の薬物動態に対する食事の影響はほとんどないと判断した（2.7.2.2.1）。

健康成人男女を対象として、アログリプチン 100 mg 1 日 1 回とメトホルミン塩酸塩 1000 mg 1 日 2 回を 6 日間反復併用投与したときの SYR-322Z の薬物動態に及ぼすメトホルミン塩酸塩の影響及びメトホルミン未変化体の薬物動態に及ぼすアログリプチンの影響を検討した SYR-322-005 試験において、SYR-322Z 及びメトホルミン未変化体に関する薬物動態学的パラメータの併用投与／単独投与比の両側 90%信頼区間は、SYR-322Z の AUC(0-tau)及び Cmax、並びにメトホルミン未変化体の Cmax において生物学的同等性試験ガイドラインの判定基準である 0.80～1.25 の範囲内であり、併用投与による SYR-322Z の AUC 及び Cmax、並びにメトホルミン未変化体の Cmax への影響はみられなかった。メトホルミン未変化体の AUC(0-tau)は、アログリプチンとの併用によりわずかに増加したが、その程度は小さく、臨床的に意義のあるものではないと考えられた。また、SYR-322Z 及びメトホルミン未変化体の尿中排泄に関するパラメータ（Fe(0-96)及び CLr）については、アログリプチン単独投与及びメトホルミン単独投与はアログリプチンとメトホルミン併用投与と同程度であった（2.7.2.2.1）。

2.5.3.2 薬力学的作用

本配合錠投与時の有効成分であるアログリプチン及びメトホルミンの薬力学的作用について、アログリプチンに基づく DPP-4 阻害作用について血漿中 DPP-4 活性阻害率を指標として評価した。健康成人での薬力学的作用は SYR-322-MET/CPH-002 試験、2 型糖尿病患者での薬力学的作用はメトホルミンを投与してもなお血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした第 2/3 相アログリプチンのビグアナイド系薬剤併用試験（SYR-322/CCT-006 試験）及びその継続長期投与試験であるアログリプチンのビグアナイド系薬剤併用継続長期投与試験（SYR-322/OCT-005 試験）により検討した。

健康成人男子を対象として、本配合錠を単回経口投与したときの食事の影響を検討した SYR-322-MET/CPH-002 試験において、食後投与時の血漿中 DPP-4 活性阻害率の推移は絶食

下投与時と類似しており、血漿中 DPP-4 活性に与える食事の影響はほとんどなく、本配合錠投与 24 時間後の血漿中 DPP-4 活性阻害率は約 80%であった（2.7.2.2.2）。

食事療法、運動療法に加えて、メトホルミンを投与してもなお血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象として、アログリプチン〔アログリプチンとして 12.5 mg 又は 25 mg（以下同様）、1 日 1 回〕とメトホルミン〔メトホルミン塩酸塩として 500 mg/日又は 750 mg/日（以下同様）、1 日 2～3 回〕を 12 週間併用投与した SYR-322/CCT-006 試験において、治療期 12 週における血漿中 DPP-4 活性阻害率の平均値は、25 mg 併用群で 79.99%であった（2.7.2.2.2）。また、SYR-322/CCT-006 試験を完了した被験者を対象として、アログリプチン（12.5 mg 又は 25 mg、1 日 1 回）とメトホルミン（500 mg/日又は 750 mg/日、1 日 2～3 回）を 40 週間〔SYR-322/CCT-006 試験の治験薬（SYR-322DB[1]）投与開始日から起算して 52 週間〕継続して長期併用投与した SYR-322/OCT-005 試験において、血漿中 DPP-4 活性阻害率は、アログリプチンのいずれの併用でも治療期 52 週までのすべての評価時点で約 75～85%を示した（2.7.2.2.2）。

アログリプチンを単独投与したときの薬力学的作用は、2 型糖尿病患者を対象として、アログリプチン 6.25 mg、12.5 mg、25 mg 又は 50 mg を 1 日 1 回 12 週間投与した国内第 2 相用量設定試験（SYR-322/CCT-001 試験）で血漿中 DPP-4 活性阻害率を指標に検討された[18]。その結果、治療期 12 週における血漿中 DPP-4 活性阻害率の平均値はアログリプチン 25 mg 群で 81.30%であり、SYR-322/CCT-006 試験と同程度であった。これらの結果から、アログリプチンとメトホルミン併用投与時の薬力学的作用は、アログリプチン単独投与時と比較して大きな違いはないと考えられた。

2.5.3.3 特別な試験

（1）QT/QTc 間隔への影響

本配合錠では、QT/QTc 試験は実施していない。以下に、アログリプチン及びメトホルミンの各単剤の QT/QTc 間隔に関連する成績を示した。

アログリプチンについて、海外で健康成人男女を対象として、アログリプチン 50 mg 又は 400 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの QT/QTc 間隔に及ぼす影響を検討した（SYR-322-019 試験）。その結果、アログリプチンは、QT/QTc 間隔に対して臨床的に意義のある影響を及ぼさないと判断された[19]。

メトホルミンについて、QT/QTc 試験は実施されていない。しかしながら、メトホルミンの心電図への影響について、2 型糖尿病患者を対象として検討した臨床試験では、不整脈及び心臓突然死の予知に有用な指標とされる QT dispersion（最大 QT 間隔から最小 QT 間隔を差し引いた値）に対して影響を及ぼさず、QTc 間隔にはほとんど変化がなかったことが報告されている[20]。さらに、メトグルコ錠の申請資料概要[21]では、2 型糖尿病患者を対象とした長期投与試験及び健康成人を対象とした試験のいずれでも心電図検査に特記すべき変動はみられなかったことから、メトホルミン単独投与に QT/QTc 間隔の延長作用はないと考えられる。

[1] SYR-322DB：アログリプチン 12.5 mg、25 mg又はプラセボ

また、アログリプチンとメトホルミンの薬物間相互作用を検討したSYR-322-005試験において、アログリプチンとメトホルミン併用投与は、SYR-322Zの Cmax、メトホルミン未変化体の Cmax にそれぞれ影響を与えなかった（2.7.2.3）。

以上、各単剤単独投与時にQT/QTc間隔の延長作用の懸念はなく、各単剤併用時の薬物間相互作用の懸念もないことから、本配合錠投与がQT/QTc間隔に及ぼす影響はないと考えられた。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価計画

本配合錠の有効性評価は、国内で2型糖尿病患者を対象に実施した、第3相検証試験（SYR-322-MET/CCT-001試験）、第2/3相検証試験（SYR-322/CCT-006試験）及び第2/3相継続長期投与試験（SYR-322/OCT-005試験）の3試験に基づいて行った。

本配合錠の有効性評価に用いた国内臨床試験（評価資料）一覧を表2.5.4-1に示した。

SYR-322-MET/CCT-001試験は、SYR-322効果不十分例に対するメトホルミン併用投与時の有効性を検討した試験である。本配合錠の予定する用法・用量は、「通常、成人には1日1回1錠（アログリプチン/メトホルミン塩酸塩として25 mg/500 mg）を食直前又は食後に経口投与する。」であり、配合成分であるメトホルミンについては、国内で承認されている用法[1]と異なる。そこで、SYR-322-MET/CCT-001試験では、SYR-322にメトホルミン500 mgを1日1回併用投与したときの有効性について、SYR-322単独投与又はSYR-322にメトホルミン250 mgの1日2回併用投与を対照に評価した。

SYR-322/CCT-006試験及びSYR-322/OCT-005試験は、メトホルミン効果不十分例に対するSYR-322併用投与時の有効性を検討した試験であり、これらの試験成績はSYR-322製剤であるネシーナ錠とビグアナイド系薬剤との併用療法に係る承認事項一部変更承認申請の評価資料として提出した（承認日：2011年2月23日）。

なお、SYR-322-MET/CCT-001試験は、医薬品医療機器総合機構との医薬品[redacted]相談（#[redacted]、[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）において、試験デザインの妥当性について相談した結果を踏まえて実施した。

いずれの試験においても、有効性の主たる解析対象集団は「最大の解析対象集団」とした。「最大の解析対象集団」の定義は、SYR-322-MET/CCT-001試験では「無作為化され、治験薬のうちメトホルミンDB[2]を少なくとも1回以上投与された被験者」、SYR-322/CCT-006試験では「無作為化され、治療期に治験薬（SYR-322DB[3]）を少なくとも1回以上投与された被験者」、SYR-322/OCT-005試験では「SYR-322/CCT-006試験において無作為化され、治療期の治験薬（SYR-322DB及びメトホルミン）[4]を少なくとも1回以上投与（併用投与）された被験者」とした。また、有効性の主要な評価項目であるHbA1cはNGSP値を使用した。

SYR-322/CCT-006試験及びSYR-322/OCT-005試験実施時はJDS（Japan Diabetes Society）値を用いて評価したが、本項では日本糖尿病学会の糖尿病関連検査の標準化に関する検討委員会で提唱されている換算式「HbA1c（NGSP値）（%）＝HbA1c（JDS値）（%）× 1.02 + 0.25%」[4]を用いNGSP値に変換した。本項では、JDS値で表示したものについてはその旨を明記し、NGSP値で表示したものについては特にその旨を記載しないものとした。

1 「通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として1日500 mgより開始し、1日2～3回に分割して食直前又は食後に経口投与する。」[22]、「通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として1日量500 mgより開始し、1日2～3回食後に分割経口投与する。」[23]

2 メトホルミンDB：メトホルミン250 mg又はプラセボ

3 SYR-322DB：SYR-322 12.5 mg、25 mg又はプラセボ

4 治療期の治験薬（SYR-322DB及びメトホルミン）：SYR-322/OCT-005試験の治療期の治験薬（SYR-322及びメトホルミン）又はSYR-322/CCT-006試験の治療期の治験薬（SYR-322DB及びメトホルミン）

SYR-322/CCT-006 試験及び SYR-322/OCT-005 試験では、SYR-322 は 2 用量（アログリプチンとして 12.5 mg 及び 25 mg）を用いたが、本配合錠の有効成分である SYR-322 の用量はアログリプチンとして 25 mg であるため、本項では 25 mg 併用群（SYR-322/CCT-006 試験）及び 25 mg 併用（SYR-322/OCT-005 試験）について評価し、12.5 mg 併用群（SYR-322/CCT-006 試験）及び 12.5 mg 併用（SYR-322/OCT-005 試験）の成績は参考情報として示した。

また、SYR-322/OCT-005 試験は、SYR-322/CCT-006 試験及び SYR-322 とスルホニルウレア系薬剤との併用試験（SYR-322/CCT-005 試験）の 2 試験からの継続長期投与試験であるが、本項では SYR-322/CCT-006 試験から移行した被験者（メトホルミン併用例）についてのみ評価した。

表 2.5.4-1　有効性評価に用いた国内臨床試験（評価資料）一覧

実施地域	相	試験番号［資料区分］	試験の内容	対象	試験デザイン	投与群 [1]	最大の解析対象集団	投与期間	施設数	試験期間 [3]（年・月）	報告書の添付場所
国内	第3相	SYR-322-MET /CCT-001 ［評価資料］	検証試験	SYR-322 25 mg を投与してもなお血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者	多施設共同 二重盲検 無作為割付 メトホルミン 250 mg/回 1日2回 併用投与対照 SYR-322 単独投与対照 並行群間比較試験	QD 併用群（SYR-322 25 mg 1日1回 ＋メトホルミン 500 mg 1日1回朝食後）	152	24 週間	34	2014.2 ～ 2015.2	5.3.5.1-1
						BID 併用群（SYR-322 25 mg 1日1回 ＋メトホルミン 250 mg 1日2回朝夕食後）	151				
						SYR-322 単独群（SYR-322 25 mg 1日1回）	71				
							（計）374				
国内	第2/3相	SYR-322 /CCT-006 ［評価資料］	検証試験	メトホルミンを投与してもなお血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者	多施設共同 二重盲検 無作為割付 プラセボ対照 並行群間比較試験	12.5 mg 併用群（SYR-322 12.5 mg 1日1回 ＋メトホルミン250 mg 1日2回又は3回食後）	92	12 週間	30	[redacted] ～ [redacted]	5.3.5.1-2
						25 mg 併用群（SYR-322 25 mg 1日1回 ＋メトホルミン250 mg 1日2回又は3回食後）	96				
						メトホルミン単独群（メトホルミン 250 mg 1日2回又は3回食後）	100				
							（計）288				
国内	第2/3相	SYR-322 /OCT-005 ［評価資料］	継続長期投与試験	メトホルミンを投与してもなお血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者（SYR-322/CCT-006 試験を完了した者）	多施設共同 非盲検	12.5 mg 併用（SYR-322 12.5 mg 1日1回 ＋メトホルミン250 mg 1日2回又は3回食後、メトホルミンの用法・用量適宜変更可能）	142	52 週間（SYR-322 /CCT-006 試験の 12 週間を含む）	58 [2]	[redacted] ～ [redacted]	5.3.5.2-1
						25 mg 併用（SYR-322 25 mg 1日1回 ＋メトホルミン250 mg 1日2回又は3回食後、メトホルミンの用法・用量適宜変更可能）	145				
							（計）287				

1) SYR-322 の用法は、SYR-322-MET/CCT-001 試験では朝食後投与、SYR-322/CCT-006 試験及び SYR-322/OCT-005 試験では朝食前投与とした。アログリプチン 25 mg 及びアログリプチン 12.5 mg をそれぞれ SYR-322 25 mg 及び SYR-322 12.5 mg と表記した。

2) SYR-322/OCT-005 試験（スルホニルウレア系薬剤併用及びメトホルミン併用）実施施設数

3) SYR-322-MET/CCT-001 試験では最初の被験者の同意取得日～最終の被験者の最終来院日、SYR-322/CCT-006 試験及び SYR-322/OCT-005 試験では最初の被験者の同意取得日～最終の被験者の治験薬投与終了日

2.5.4.2 試験デザイン

有効性評価に用いた国内臨床試験（評価資料）の試験デザインを以下に示した。

（1）国内第 3 相検証試験（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

食事療法、運動療法に加えて、アログリプチン 25 mg（以下、SYR-322 25 mg）を投与してもなお血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、SYR-322 25 mg にメトホルミン 500 mg を 1 日 1 回、24 週間併用投与した場合の有効性を検討した。

試験デザインは無作為化二重盲検並行群間比較試験とし、SYR-322 25 mg にメトホルミン 500 mg を 1 日 1 回で併用投与したとき（以下、QD 併用群）の有効性を検討するため、SYR-322 25 mg を単独投与したとき（以下、SYR-322 単独群）又は SYR-322 25 mg にメトホルミン 250 mg を 1 日 2 回で併用投与したとき（以下、BID 併用群）を対照として設定した。

主な選択基準は、観察期中に一定の食事療法、運動療法（実施している場合）を実施しており、かつ SYR-322 を一定の用法・用量（25 mg を 1 日 1 回朝食後投与）で使用している者で、観察期開始 8 週後（-4 週）の HbA1c が 6.9%以上 10.5%未満、観察期開始 4 週後（-8 週）及び観察期開始 8 週後（-4 週）の HbA1c の差が観察期開始 4 週後（-8 週）の HbA1c の 10.0%以内の 2 型糖尿病患者とした。観察期中に SYR-322 以外の糖尿病治療薬を使用した者は除外した。

SYR-322 の用法・用量は、25 mg を 1 日 1 回、朝食後に経口投与とし、投与期間は観察期 12 週間及び治療期 24 週間とした。メトホルミンの用法・用量は、500 mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与又は 250 mg を 1 日 2 回朝食後及び夕食後に経口投与とし、投与期間は治療期 24 週間とした。

主要評価項目は治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量〔治療期終了時（24 週）－観察期終了時（0 週）〕とし、副次評価項目は各評価時点の HbA1c 及び空腹時血糖とした。

主要評価項目である治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量については、主解析において QD 併用群の SYR-322 単独群に対する優越性及び QD 併用群の BID 併用群に対する非劣性を検討した。

非劣性の許容限界値 Δ は 0.30%とした。治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量について、調整済み平均値の投与群間差（QD 併用群－SYR-322 単独群）の両側 95%信頼区間の上側信頼限界が 0.00%を下回り、調整済み平均値の投与群間差（QD 併用群－BID 併用群）の両側 95%信頼区間の上側信頼限界が 0.30%を下回ったときに、QD 併用群の SYR-322 単独群に対する優越性及び QD 併用群の BID 併用群に対する非劣性が検証されたとした。

非劣性の許容限界値 Δ を 0.30%と設定した根拠は、以下のとおりである。

【非劣性許容限界値 Δ の設定根拠】

米国食品医薬品局（FDA）のドラフトガイダンス[24]では、2 型糖尿病患者を対象とした、HbA1c 変化量を主要評価項目とする試験において、非劣性の許容限界値 Δ を 0.3～0.4%と設定することは受入れ可能であると記載されている。ピオグリタゾン塩酸塩とメトホルミンを併用投与した国内第 3 相二重盲検比較試験（AD-4833MET/CCT-001 試験）では、治療期 16 週の HbA1c（JDS）変化量（治療期 16 週－観察期終了時）について、メトホルミン 250 mg 2 回群の平均値は-0.46%であった[25]。AD-4833MET/CCT-001 試験と SYR-322-MET/CCT-001

試験の治療期間の違いを考慮し、SYR-322-MET/CCT-001 試験における BID 併用群の治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量〔治療期終了時（24 週）－観察期終了時（0 週）〕の平均値を-0.50%と想定する。また、SYR-322 を単独投与した国内第 2 相用量設定試験（SYR-322/CCT-001 試験）及びその継続試験である国内第 2 相長期継続投与試験（SYR-322/OCT-001 試験）のデータを参考に、SYR-322 単独群の治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量〔治療期終了時（24 週）－観察期終了時（0 週）〕の平均値を 0.10%と想定する。このとき、治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量〔治療期終了時（24 週）－観察期終了時（0 週）〕について、BID 併用群と SYR-322 単独群の平均値の投与群間差は-0.60%となり、その絶対値の 1/2 の値は 0.30%となることから非劣性の許容限界値Δを 0.3%と設定した。

（2）国内第 2/3 相検証試験（SYR-322/CCT-006 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

食事療法、運動療法に加えて、メトホルミンを投与してもなお血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、メトホルミン（250 mg を 1 日 2 回又は 3 回）にアログリプチン 12.5 mg 又は 25 mg（以下、SYR-322 12.5 mg 又は 25 mg）を 1 日 1 回、12 週間併用投与したときの有効性を検討した。

試験デザインは、無作為化二重盲検並行群間比較試験とし、メトホルミンに SYR-322 12.5 mg を併用投与したとき（以下、12.5 mg 併用群）又はメトホルミンに SYR-322 25 mg を併用投与したとき（以下、25 mg 併用群）の有効性を検討するため、メトホルミンを単独投与したとき（以下、メトホルミン単独群）を対照として設定した。

主な選択基準は、観察期間中に一定の食事療法、運動療法（実施している場合）を実施しており、かつ治療期開始時（0 週）までの過去 12 週間以上メトホルミンを一定の用法・用量（250 mg 1 日 2 回又は 3 回食後）で使用している者で、観察期開始 8 週後（-4 週）の HbA1c（JDS 値）が 6.5%以上 10.0%未満、観察期開始 4 週後（-8 週）及び観察期開始 8 週後（-4 週）の HbA1c（JDS 値）の差が観察期開始 4 週後（-8 週）の HbA1c（JDS 値）の 10.0%以内の 2 型糖尿病患者とした。治療期開始時（0 週）までの過去 12 週間以内に、メトホルミン以外の糖尿病治療薬を使用した者は除外した。

SYR-322 の用法・用量は 12.5 mg 又は 25 mg を 1 日 1 回、朝食前に経口投与、投与期間は治療期 12 週間とした。メトホルミンの用法・用量は 250 mg 1 日 2 回又は 3 回、食後に経口投与、投与期間は観察期 12 週間及び治療期 12 週間とした。また、メトホルミンの用法・用量は、観察期及び治療期を通して一定とした。

主要評価項目は治療期終了時（12 週）の HbA1c 変化量〔治療期終了時（12 週）－観察期終了時（0 週）〕とし、副次評価項目として各評価時点の HbA1c 及び空腹時血糖並びに食事負荷試験における血糖を設定した。

（3）国内第 2/3 相継続長期投与試験（SYR-322/OCT-005 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

SYR-322/OCT-005 試験は、SYR-322/CCT-006 試験及び SYR-322 とスルホニルウレア系薬剤との併用投与試験である SYR-322/CCT-005 試験に登録された被験者のうち、SYR-322/CCT-006 試験又は SYR-322/CCT-005 試験の治療期である 12 週間の併用投与が完了

した被験者を対象とし、SYR-322 とメトホルミン又はスルホニルウレア系薬剤を 40 週間（SYR-322/CCT-006 試験又は SYR-322/CCT-005 試験の治験薬投与開始から起算して 52 週間）継続して長期併用投与した試験である。本項では、SYR-322/CCT-006 試験の治療期の治験薬投与開始日から起算して治療期 52 週時点までのメトホルミン併用例の有効性を検討した。

試験デザインは、非盲検試験とした。ただし、SYR-322/CCT-005 試験及び SYR-322/CCT-006 試験の盲検性を確保するため、SYR-322/CCT-005 試験及び SYR-322/CCT-006 試験の開封までは二重盲検下で実施した。

SYR-322/CCT-006 試験で SYR-322 各併用群に割り付けられた被験者は引き続き SYR-322/OCT-005 試験でも同一の投与量に割り付け、SYR-322/CCT-006 試験でメトホルミン単独群に割り付けられた被験者は、SYR-322 12.5 mg 併用（以下、12.5 mg 併用）又は SYR-322 25 mg 併用（以下、25 mg 併用）のいずれかに無作為に割り付けた。

SYR-322 の用法・用量は、12.5 mg 又は 25 mg を 1 日 1 回、朝食前に経口投与とした。メトホルミンの用法・用量は、250 mg 1 日 2 回又は 3 回、食後に経口投与とした。なお、メトホルミンの投与量は、投与 12 週後以降（SYR-322/OCT-005 試験移行後）では、原則として SYR-322/CCT-006 試験と同一としたが、必要に応じて適宜変更可能とした。SYR-322/OCT-005 試験の投与期間は 40 週間、SYR-322/CCT-006 試験の投与期間である 12 週間を含め、計 52 週間であるが、SYR-322/CCT-006 試験でメトホルミン単独群に割り付けられた被験者は、SYR-322/OCT-005 試験から SYR-322 12.5 mg 併用又は 25 mg 併用投与に切り替えたことから、投与期間は 40 週間になる。

SYR-322/CCT-006 試験で SYR-322 の各併用群に割り付けられた被験者については、治療期 52 週間のデータを用い、ベースライン値として SYR-322/CCT-006 試験の観察期終了時のデータを用いた。SYR-322/CCT-006 試験でメトホルミン単独群に割り付けられた被験者の有効性評価時には、治療期 0～11 週のデータを除き、治療期 12～52 週のデータを 12.5 mg 併用又は 25 mg 併用の治療期 0～40 週のデータとした。また、ベースライン値は治療期 12 週（SYR-322/OCT-005 試験開始時）のデータを用いた。なお、ベースライン値の表記は、ベースライン（0 週）とする。

主要評価項目は有害事象とし、副次評価項目は各評価時点の HbA1c 及び空腹時血糖並びに食事負荷試験における血糖とした。

2.5.4.3 対象集団の特性

（1）人口統計学的及び他の基準値の特性

SYR-322-MET/CCT-001 試験、SYR-322/CCT-006 試験及び SYR-322/OCT-005 試験における主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.5.4-2 に示した。

SYR-322-MET/CCT-001 試験における SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群の年齢の平均値はそれぞれ 57.2 歳、56.9 歳及び 57.6 歳、性別の割合は男性がそれぞれ 73.2%、72.4%及び 70.2%、女性がそれぞれ 26.8%、27.6%及び 29.8%であった。体重の平均値（以下同様）はそれぞれ 68.00 kg、69.48 kg 及び 69.55 kg、BMI はそれぞれ 24.72 kg/m^2、25.61 kg/m^2 及び 25.52 kg/m^2、2 型糖尿病罹病期間はそれぞれ 7.73 年、7.02 年及び 7.04 年であった。HbA1c はそれぞれ 7.77%、7.82%及び 7.89%、空腹時血糖はそれぞれ 162.4 mg/dL、164.7 mg/dL 及び 165.9 mg/dL、空腹時インスリンはそれぞれ 9.918 μU/mL、9.464 μU/mL 及び 9.342 μU/mL、空

腹時グルカゴンはそれぞれ91.7 pg/mL、86.8 pg/mL及び89.3 pg/mL、HOMA-Rはそれぞれ4.05、3.87及び3.92、HOMA-βはそれぞれ38.64%、36.05%及び34.27%であった。

SYR-322/CCT-006試験におけるメトホルミン単独群及び25 mg併用群の年齢の平均値はそれぞれ52.1歳及び52.3歳、性別の割合は男性がそれぞれ72.0%及び68.8%、女性がそれぞれ28.0%及び31.3%であった。体重の平均値（以下同様）はそれぞれ69.89 kg及び69.65 kg、BMIはそれぞれ26.14 kg/m^2及び25.79 kg/m^2、2型糖尿病罹病期間はそれぞれ6.04年及び6.62年であった。HbA1cはそれぞれ8.00%及び8.02%、空腹時血糖はそれぞれ171.5 mg/dL及び169.9 mg/dL、空腹時インスリンはそれぞれ8.10 μU/mL及び7.66 μU/mL、空腹時グルカゴンはそれぞれ113.2 pg/mL及び116.9 pg/mL、HOMA-Rはそれぞれ3.51及び3.31、HOMA-βはそれぞれ28.83%及び27.26%であった。

SYR-322/OCT-005試験における25 mg併用の年齢の平均値は51.8歳、性別の割合は男性が69.7%、女性が30.3%であった。体重の平均値（以下同様）は70.41 kg、BMIは26.08 kg/m^2、2型糖尿病罹病期間は6.26年であった。HbA1cは8.09%、空腹時血糖は170.0 mg/dL、空腹時インスリンは7.64 μU/mL、空腹時グルカゴンは111.0 pg/mL、HOMA-Rは3.29、HOMA-βは28.01%であった。

表 2.5.4-2　主な人口統計学的及び他の基準値の特性

	SYR-322-MET/CCT-001				SYR-322/CCT-006				SYR-322/OCT-005		
		メトホルミン				SYR-322			SYR-322		
背景項目	SYR-322 単独群 (n=71)	QD 併用群 (n=152)	BID 併用群 (n=151)	計 (n=374)	メトホルミン 単独群 (n=100)	12.5 mg 併用群 (n=92)	25 mg 併用群 (n=96)	計 (n=288)	12.5 mg 併用 (n=142)	25 mg 併用 (n=145)	計 (n=287)
年齢 (歳)	57.2 (10.07)	56.9 (8.79)	57.6 (9.72)	57.2 (9.40)	52.1 (8.05)	53.4 (8.80)	52.3 (8.02)	52.6 (8.28)	53.4 (8.12)	51.8 (8.41)	52.6 (8.29)
年齢区分											
65 歳未満	52 (73.2)	119 (78.3)	109 (72.2)	280 (74.9)	—	—	—	—	—	—	—
65 歳以上	19 (26.8)	33 (21.7)	42 (27.8)	94 (25.1)	—	—	—	—	—	—	—
性別											
男性	52 (73.2)	110 (72.4)	106 (70.2)	268 (71.7)	72 (72.0)	60 (65.2)	66 (68.8)	198 (68.8)	96 (67.6)	101 (69.7)	197 (68.6)
女性	19 (26.8)	42 (27.6)	45 (29.8)	106 (28.3)	28 (28.0)	32 (34.8)	30 (31.3)	90 (31.3)	46 (32.4)	44 (30.3)	90 (31.4)
体重 (kg) [1]	68.00 (13.702)	69.48 (13.074)	69.55 (14.927)	69.23 (13.943)	69.89 (14.227)	69.47 (12.463)	69.65 (12.667)	69.68 (13.123)	68.88 (12.654)	70.41 (13.599)	69.65 (13.139)
BMI (kg/m^2) [1]	24.72 (3.764)	25.61 (4.231)	25.52 (4.344)	25.41 (4.196)	26.14 (4.579)	25.63 (4.099)	25.79 (3.695)	25.86 (4.138)	25.61 (4.190)	26.08 (4.107)	25.85 (4.148)
2 型糖尿病罹病期間 (年)	7.73 (4.666)	7.02 (5.257)	7.04 (5.380)	7.16 (5.195)	6.04 (4.359)	6.34 (5.391)	6.62 (4.799)	6.33 (4.843)	6.35 (5.163)	6.26 (4.517)	6.30 (4.839)
HbA1c (%) [1]	7.77 (0.780)	7.82 (0.820)	7.89 (0.791)	7.84 (0.800)	8.00 (0.856)	7.89 (0.824)	8.02 (0.732)	7.97 (0.805)	8.01 (0.947)	8.09 (0.852)	8.05 (0.900)
空腹時血糖 (mg/dL) [1]	162.4 (31.03)	164.7 (31.02)	165.9 (30.92)	164.7 (30.92)	171.5 (35.60)	165.1 (33.15)	169.9 (32.16)	168.9 (33.70)	167.4 (35.97)	170.0 (34.50)	168.7 (35.20)
空腹時インスリン (μU/mL) [1]	9.918 (6.8797)	9.464 (6.7691)	9.342 (6.0645)	9.501 (6.4990)	8.10 (6.037)	6.83 (4.004)	7.66 (5.730)	7.55 (5.371)	7.06 (4.884)	7.64 (5.361)	7.36 (5.131)
空腹時グルカゴン (pg/mL) [1]	91.7 (30.03)	86.8 (21.27)	89.3 (27.98)	88.8 (25.89)	113.2 (43.93)	109.2 (44.57)	116.9 (65.71)	113.1 (52.30)	104.5 (42.83)	111.0 (59.57)	107.8 (51.98)
HOMA-R [1]	4.05 (3.238)	3.87 (2.869)	3.92 (2.820)	3.93 (2.916)	3.51 (2.963)	2.88 (1.912)	3.31 (2.841)	3.24 (2.634)	2.96 (2.225)	3.29 (2.651)	3.13 (2.451)
HOMA-β (%) [1]	38.64 (29.181)	36.05 (27.848)	34.27 (23.638)	35.82 (26.464)	28.83 (21.009)	25.14 (15.412)	27.26 (20.099)	27.13 (19.078)	26.43 (21.653)	28.01 (22.053)	27.23 (21.833)

解析対象：SYR-322-MET/CCT-001 試験及び SYR-322/CCT-006 試験では無作為化された全例、SYR-322/OCT-005 試験では安全性データの解析対象集団

平均値（標準偏差）、ただし、年齢区分及び性別は例数（%）

1)　SYR-322-MET/CCT-001 試験及び SYR-322/CCT-006 試験：観察期終了時（0 週）、SYR-322/OCT-005 試験：ベースライン（0 週）

総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.2-1、総括報告書（5.3.5.1-2）表 10.2.1、表 14.1.2、総括報告書（5.3.5.2-1）表 10.2.1、表 14.1.2、添付資料（5.3.5.3-1）Table 1.1.1 及び Table 2.1.1 から引用

(2) 試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との差

SYR-322-MET/CCT-001 試験及び SYR-322/CCT-006 試験（SYR-322/OCT-005 試験）の対象集団と糖尿病診療ガイドライン 2013 における血糖降下薬の併用の適応集団との違いについて検討した。

糖尿病診療ガイドライン 2013 では、2 型糖尿病への血糖降下薬の適応は「十分な食事療法・運動療法を 2～3 ヵ月間行っても良好な血糖コントロールが得られない場合」としている。また、血糖降下薬の併用について「第一選択薬の単独投与によってもHbA1c(NGSP)7.0%〔HbA1c（JDS）6.8%〕[5]以上が続く場合は、作用機序の異なる血糖降下薬の併用を考慮する」としている。

SYR-322-MET/CCT-001 試験の対象は、観察期中（治療薬投与開始 12 週間前から）に一定の食事療法、運動療法に加えて、SYR-322 を一定の用法・用量で使用している状態で、HbA1c が 6.9%以上 10.5%未満とした。また、血糖コントロール状態の安定性を確認するため、観察期開始 4 週後と観察期開始 8 週後の HbA1c の差が観察期開始 4 週後の HbA1c の 10.0%以内である 2 型糖尿病患者とした。

SYR-322/CCT-006 試験の対象は、観察期中（治験薬投与開始 12 週間前から）に一定の食事療法、運動療法に加えて、メトホルミンを一定の用法・用量で使用している状態で、HbA1c（JDS）が 6.5%以上 10.0%未満とした。また、観察期開始 4 週後と観察期開始 8 週後の HbA1c（JDS）の差が、観察期開始 4 週後の HbA1c（JDS）の 10.0%以内の 2 型糖尿病患者とした。

いずれの試験も食事療法、運動療法に加えて、経口血糖降下薬 1 剤を約 3 ヵ月間使用してもなお不十分な血糖コントロール状態が持続している者を対象としており、糖尿病診療ガイドライン 2013 における血糖降下薬の併用の適応集団と一致していると考える。

さらに、各試験の被験者背景について、JDCS（Japan Diabetes Complications Study）研究[26]及び JDDM（Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group）研究[27]に登録された 2 型糖尿病患者の背景と比較した（表 2.5.4-3）。

JDCS 研究は 1996 年に開始され、全国 59 ヵ所の糖尿病専門施設の 2 型糖尿病患者を対象とした多施設臨床介入研究であり、現在も実施中である。また、JDDM 研究は、糖尿病治療の実態の把握と改善を目的として、全国の糖尿病専門施設から糖尿病診療に関する臨床データを集積し解析する多施設共同研究であり、本検討では 2008 年に全国 55 施設で実施された 2 型糖尿病患者の薬物療法に関する実態調査（JDDM19）における臨床データを用いた。いずれの研究も日本の 2 型糖尿病患者の代表的データベースとなっており、登録患者は糖尿病診療ガイドライン 2010[28]の診断基準に合致する 2 型糖尿病患者であった。なお、糖尿病診療ガイドライン 2010 では、治療目標については糖尿病診療ガイドライン 2013 と異なるが、2 型糖尿病患者への血糖降下薬の適応基準については両ガイドラインで大きな違いはみられない。

SYR-322-MET/CCT-001 試験の QD 併用群及び BID 併用群並びに SYR-322/CCT-006 試験の 25 mg 併用群と JDCS 研究及び JDDM 研究に登録された 2 型糖尿病患者の背景を比較したところ、BMI、HbA1c、空腹時血糖及び空腹時インスリンは概ね同様であった。

---

5 糖尿病診療ガイドライン2013ではNGSP値で記載されているが、比較のため、日本糖尿病学会の糖尿病関連検査の標準化に関する検討委員会で提唱されている換算式「HbA1c（NGSP値）（%）＝HbA1c（JDS値）（%）× 1.02 + 0.25%」を用いてJDS値に換算した（小数点第2位を四捨五入）。

年齢の平均値については、SYR-322-MET/CCT-001 試験及び SYR-322/CCT-006 試験でそれぞれ 56.9～57.6 歳及び 52.3 歳、JDCS 研究及び JDDM 研究でそれぞれ 59.4 歳及び 63.4 歳であり、JDDM 研究と比較して SYR-322-MET/CCT-001 試験で低く、JDCS 研究及び JDDM 研究と比較して SYR-322/CCT-006 試験で低かった。これは、JDCS 研究及び JDDM 研究では年齢基準を設定していなかったのに対し、SYR-322-MET/CCT-001 試験では 20～74 歳、SYR-322/CCT-006 試験では 20～64 歳と設定していたためと考えられた。

2 型糖尿病罹病期間の平均値については、SYR-322-MET/CCT-001 試験及び SYR-322/CCT-006 試験でそれぞれ 7.02～7.04 年及び 6.62 年、JDCS 研究及び JDDM 研究でそれぞれ 11.3 年（135.6 ヵ月）及び 10.6 年（127.2 ヵ月）であり、JDCS 研究及び JDDM 研究と比較して SYR-322-MET/CCT-001 試験及び SYR-322/CCT-006 試験で短かった。これは、JDCS 研究及び JDDM 研究では対象患者の糖尿病治療薬の投与に条件がないのに対し、SYR-322-MET/CCT-001 試験及び SYR-322/CCT-006 試験では食事療法、運動療法のみ又は食事療法、運動療法に加え、1 剤の経口血糖降下薬により治療されている 2 型糖尿病患者を対象としていること、前述のとおり、JDCS 研究及び JDDM 研究では年齢基準を設定していなかったが、SYR-322-MET/CCT-001 試験及び SYR-322/CCT-006 試験ではそれぞれ 20～75 歳及び 20～65 歳と設定していたため、結果的に JDCS 研究及び JDDM 研究と比較して SYR-322-MET/CCT-001 試験及び SYR-322/CCT-006 試験で罹病期間の短い患者が多く登録されたこと等が影響していると考えられた。

年齢及び 2 型糖尿病罹病期間に若干の違いはみられるものの、全般的には JDCS 研究及び JDDM 研究と SYR-322-MET/CCT-001 試験及び SYR-322/CCT-006 試験で被験者背景に大きな差異はみられなかった。

以上、SYR-322-MET/CCT-001 試験及び SYR-322/CCT-006 試験の試験対象集団と糖尿病診療ガイドライン2013における血糖降下薬の併用の適応集団及び日本の2型糖尿病患者の代表データベースと比較した結果、試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との間に大きな差異はないと考えられた。

表 2.5.4-3　SYR-322-MET/CCT-001 試験及び SYR-322/CCT-006 試験と JDCS 研究及び JDDM 研究に登録された患者の背景比較

	SYR-322-MET/CCT-001		SYR-322/CCT-006		
	メトホルミン				
背景項目	QD 併用群 (n=152)	BID 併用群 (n=151)	25 mg 併用群 (n=96)	JDCS 研究 [3] (n=2205)	JDDM 研究 [4] (n=43574)
年齢 (歳)	56.9 (8.79)	57.6 (9.72)	52.3 (8.02)	59.4 (7.4)	63.4 (12.0)
2 型糖尿病罹病期間 (年/月)[1]	7.02 (5.257)	7.04 (5.380)	6.62 (4.799)	135.6 (87.6)	127.2 (108.0)
BMI (kg/m^2)	25.61 (4.231)	25.52 (4.344)	25.79 (3.695)	23.1 (3.0)	24.4 (4.1)
HbA1c (NGSP/JDS)[2] (%)	7.82 (0.820)	7.89 (0.791)	8.02 (0.732)	7.74 (1.35)	6.83 (1.13)
空腹時血糖 (mg/dL)	164.7 (31.02)	165.9 (30.92)	169.9 (32.16)	157.6 (43.4)	—
空腹時インスリン (μU/mL)	9.464 (6.7691)	9.342 (6.0645)	7.66 (5.730)	8.3 (6.6)	—

解析対象：SYR-322-MET/CCT-001 試験及び SYR-322/CCT-006 試験では無作為化された全例

平均値（標準偏差）、－：該当せず

1)　SYR-322-MET/CCT-001 試験及び SYR-322/CCT-006 試験：年、JDCS 研究及び JDDM 研究：月

2)　SYR-322-MET/CCT-001 試験及び SYR-322/CCT-006 試験：NGSP 値、JDCS 研究及び JDDM 研究：JDS 値

3)　文献[26]を一部改変

4)　文献[27]を一部改変

総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.2-1、総括報告書（5.3.5.1-2）表 10.2.1、表 14.1.2 及び添付資料（5.3.5.3-1）Table 1.1.1 から引用

2.5.4.4 有効性成績

有効性評価に用いた国内臨床試験（評価資料）について、HbA1c に加えて、空腹時血糖、空腹時インスリン、HOMA-β、空腹時グルカゴン及び HOMA-R の要約を以下に示した。

HbA1c のコントロール指標達成率については、糖尿病診療ガイドライン 2013 に基づき、HbA1c が 6.0%未満、7.0%未満及び 8.0%未満となった被験者の割合を示した。

なお、試験ごとに目的、対象集団及び試験期間等の試験デザインが異なることから、各評価項目を試験別に示した。

（1）HbA1c

1）HbA1c 変化量

① 国内第 3 相検証試験（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

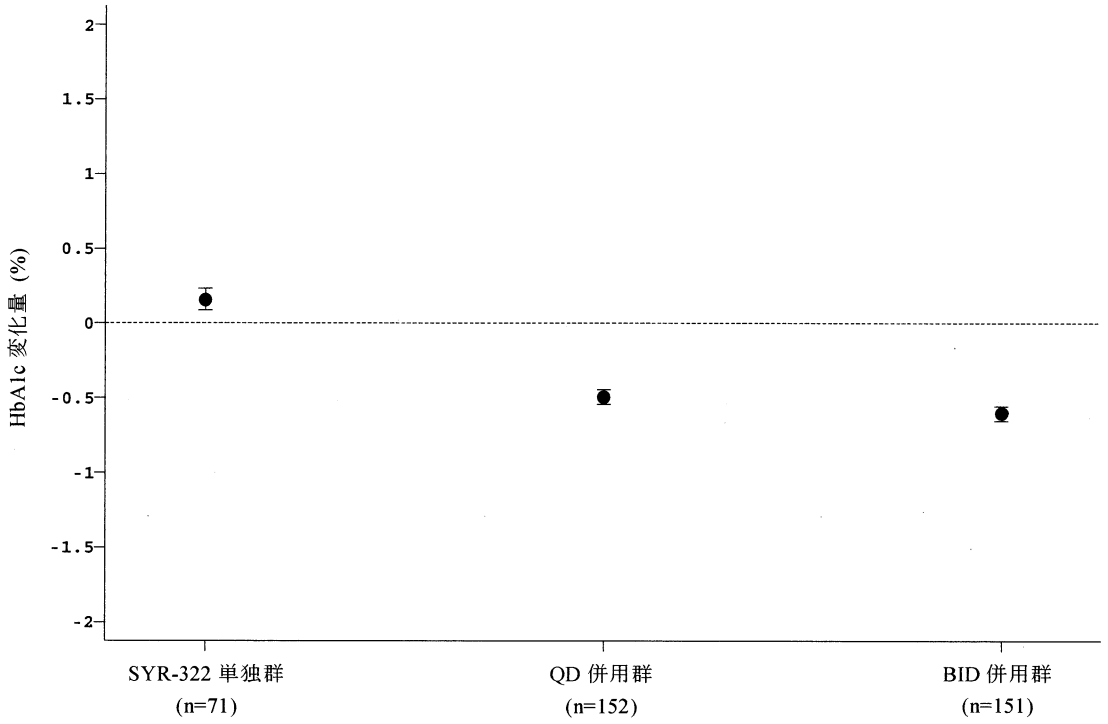
：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

「最大の解析対象集団」は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 71 例、152 例及び 151 例であった。

主要評価項目である治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量〔治療期終了時（24 週）－観察期終了時（0 週）〕について、治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量を従属変数、観察期終了時（0 週）の HbA1c、投与群を独立変数とした共分散分析モデルに基づき、各投与群の調整済み平均値及び標準誤差を図 2.5.4-1 に、調整済み平均値の投与群間差及びその両側 95%信頼区間を表 2.5.4-4 に示した。

治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量の調整済み平均値は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 0.16%、-0.49%及び-0.60%であった。

治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量の調整済み平均値の投与群間差（QD 併用群－SYR-322 単独群）の点推定値（両側 95%信頼区間）は-0.65（-0.821～-0.480）%であり、両側 95%信頼区間の上側信頼限界が 0.00%を下回った。治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量の調整済み平均値の投与群間差（QD 併用群－BID 併用群）の点推定値（両側 95%信頼区間）は 0.11（-0.026～0.247）%であり、両側 95%信頼区間の上側信頼限界が事前に設定した非劣性の許容限界値である 0.30%を下回った。このことから、QD 併用群の SYR-322 単独群に対する優越性及び QD 併用群の BID 併用群に対する非劣性が検証された。



解析対象：最大の解析対象集団
総括報告書（5.3.5.1-1）図 11.4-1 から引用

図 2.5.4-1　治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量（調整済み平均値・標準誤差）（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

表 2.5.4-4　治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量（調整済み平均値並びに調整済み平均値の投与群間差及びその両側 95%信頼区間）（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

投与群	調整済み平均値 （標準誤差）	調整済み平均値の対照群との投与群間差 点推定値（両側 95%信頼区間）
SYR-322 単独群	0.16 (0.072)	－
QD 併用群	-0.49 (0.049)	SYR-322 単独群：-0.65 (-0.821～-0.480) BID 併用群：0.11 (-0.026～0.247)
BID 併用群	-0.60 (0.049)	－

解析対象：最大の解析対象集団
単位：%、－：該当せず
総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4-1 及び表 11.4-2 から引用

観察期終了時（0 週）の HbA1c 測定値及び治療期終了時（24 週）の観察期終了時（0 週）からの変化量を表 2.5.4-5 に示した。

治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量の平均値は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 0.17%、-0.49%及び-0.62%であった。治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量の平均値の投与群間差（QD 併用群－SYR-322 単独群及び QD 併用群－BID 併用群）の点推定値（両側 95%信頼区間）は、それぞれ-0.66（-0.837～-0.486）%及び 0.13（-0.015～0.273）%であった。

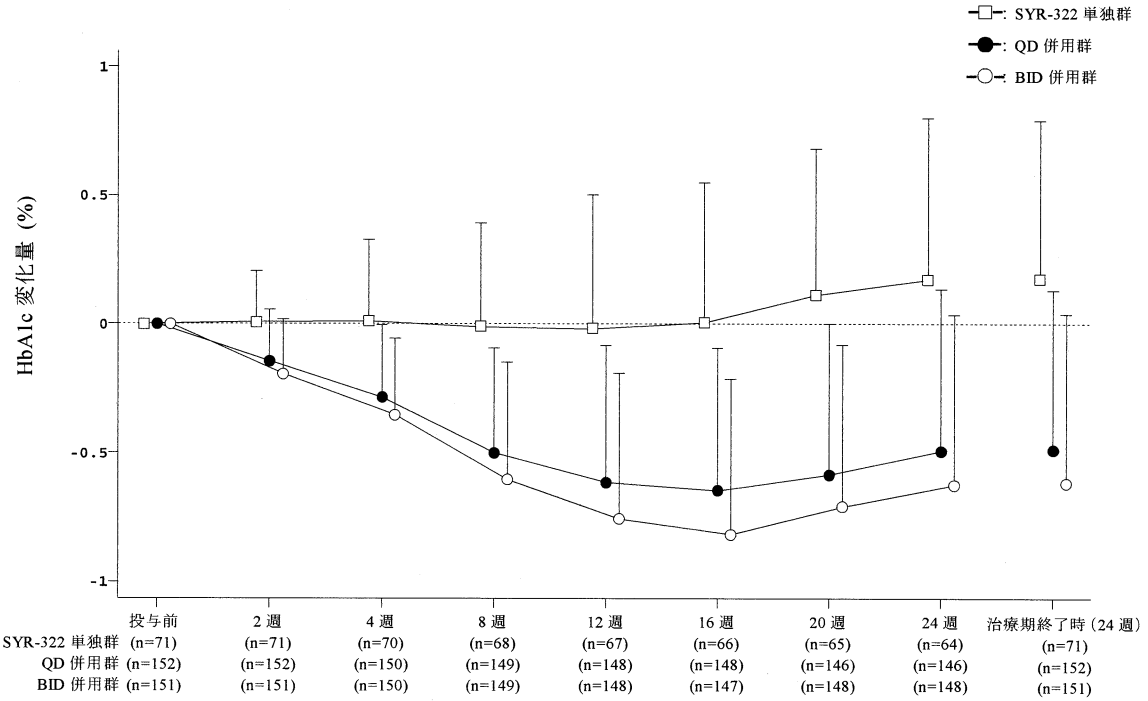
表 2.5.4-5　HbA1c の測定値及び変化量（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

	SYR-322 単独群	メトホルミン	
		QD 併用群	BID 併用群
	n=71	n=152	n=151
HbA1c 〔観察期終了時（0 週）〕			
例数	n=71	n=152	n=151
平均値（標準偏差）	7.77 (0.780)	7.82 (0.820)	7.89 (0.791)
治療期終了時（24 週）の観察期終了時（0 週）からの変化量			
例数	n=71	n=152	n=151
平均値（標準偏差）	0.17 (0.616)	-0.49 (0.620)	-0.62 (0.654)
SYR-322 単独群との投与群間差	—	-0.66	—
点推定値（両側 95%信頼区間）		(-0.837～-0.486)	
BID 併用群との投与群間差	—	0.13	—
点推定値（両側 95%信頼区間）		(-0.015～0.273)	

解析対象：最大の解析対象集団
単位：%、－：該当せず
総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.1-1、表 11.4-3、表 11.4-4 及び 15.1 Table 2.2.1.1.1 から引用

治療期の各評価時点の HbA1c 変化量〔治療期の各評価時点－観察期終了時（0 週）〕の推移を図 2.5.4-2 に示した。

治療期の各評価時点の HbA1c の平均値は、QD 併用群及び BID 併用群のすべての評価時点で観察期終了時（0 週）から低下した。また、すべての評価時点で SYR-322 単独群と比較して QD 併用群で低下量が大きく、治療期終盤では QD 併用群と BID 併用群で大きな違いはみられなかった。



解析対象：最大の解析対象集団
総括報告書（5.3.5.1-1）図 11.4-3 から引用

図 2.5.4-2　HbA1c 変化量の推移（平均値・標準偏差）（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

② 国内第 2/3 相検証試験（SYR-322/CCT-006 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

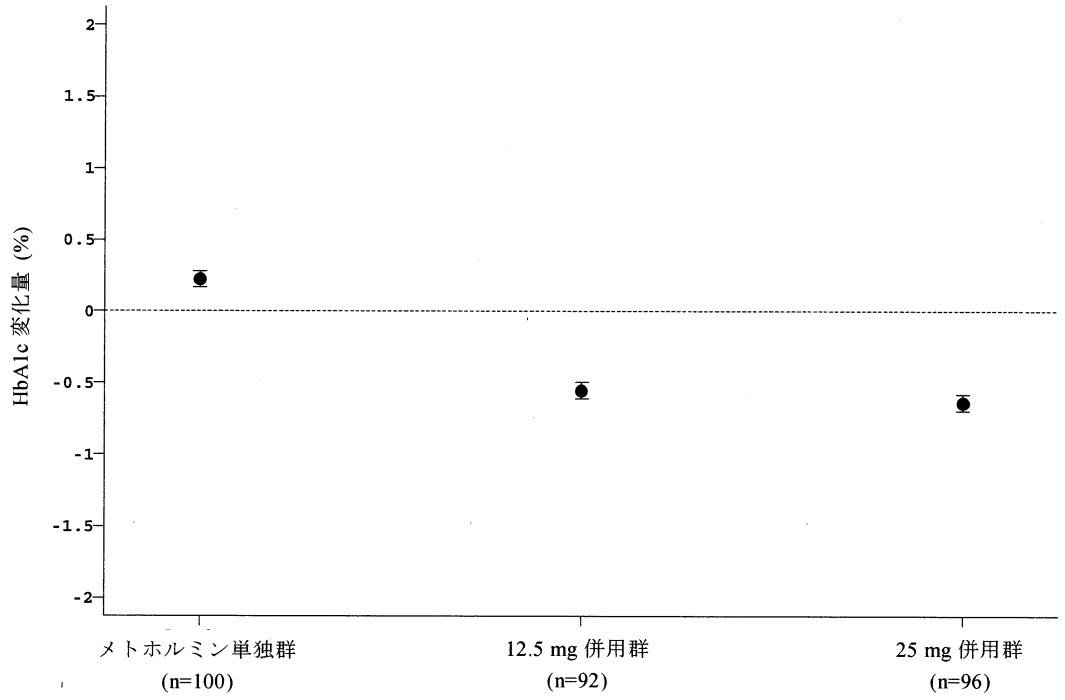
「最大の解析対象集団」は、メトホルミン単独群、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 100 例、92 例及び 96 例であった。

主要評価項目である治療期終了時（12 週）の HbA1c 変化量〔治療期終了時（12 週）－観察期終了時（0 週）〕について、治療期終了時（12 週）の HbA1c 変化量を従属変数、観察期のメトホルミンの 1 日投与量（500 mg/日又は 750 mg/日）をブロック因子、観察期終了時（0 週）の HbA1c を共変量、投与群を独立変数とした共分散分析モデルに基づき、各投与群の調整済み平均値及び標準誤差を図 2.5.4-3 に、調整済み平均値の投与群間差及びその両側 95%信頼区間を表 2.5.4-6 に示した。

治療期終了時（12 週）の HbA1c 変化量の調整済み平均値は、メトホルミン単独群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 0.22%及び-0.64%であった。

治療期終了時（12 週）の HbA1c 変化量の調整済み平均値の投与群間差（25 mg 併用群－メトホルミン単独群）の点推定値（両側 95%信頼区間）は、-0.86（-1.015～-0.702）%であり、治療期終了時（12 週）の HbA1c 変化量の調整済み平均値は、メトホルミン単独群と比較して 25 mg 併用群で有意に低かった。

また、メトホルミン単独投与に対する SYR-322 併用投与の有効性を検討するため、HbA1c 変化量について、上記の共分散分析モデルを適用し、閉検定手順に基づいて、SYR-322 各併用群とメトホルミン単独群の比較を行った結果を表 2.5.4-7 に示した。表 2.5.4-7 に示したとおり、投与群（メトホルミン単独群、12.5 mg 併用群、25 mg 併用群）に対して対比係数（1, 0, -1）を用いた対比検定（25 mg 併用群とメトホルミン単独群の比較）を行った結果、有意な差がみられた（$p<0.0001$）。



解析対象：最大の解析対象集団
添付資料（5.3.5.3-1）Figure 1.2.1.1.5 から引用

図 2.5.4-3　治療期終了時（12 週）の HbA1c 変化量（調整済み平均値・標準誤差）（SYR-322/CCT-006 試験）

表 2.5.4-6　治療期終了時（12 週）の HbA1c 変化量（調整済み平均値並びに調整済み平均値の投与群間差及びその両側 95%信頼区間）（SYR-322/CCT-006 試験）

投与群	調整済み平均値（標準誤差）	調整済み平均値のメトホルミン単独群との投与群間差点推定値（両側 95%信頼区間）
メトホルミン単独群	0.22 (0.056)	—
12.5 mg 併用群	-0.55 (0.058)	-0.77 (-0.934～-0.616)
25 mg 併用群	-0.64 (0.057)	-0.86 (-1.015～-0.702)

解析対象：最大の解析対象集団
単位：%、－：該当せず
添付資料（5.3.5.3-1）Table 1.2.1.1.4 から引用

表 2.5.4-7　治療期終了時（12 週）の HbA1c 変化量によるメトホルミン単独投与に対する SYR-322 併用投与の有効性の検討（SYR-322/CCT-006 試験）

	投与群に対する対比係数（メトホルミン単独群、12.5 mg 併用群、25 mg 併用群）	t 値	p 値
メトホルミン単独群 vs 25 mg 併用群	(1, 0, -1)	10.78	<0.0001
メトホルミン単独群 vs 12.5 mg 併用群	(1, -1, 0)	9.61	<0.0001

解析対象：最大の解析対象集団
添付資料（5.3.5.3-1）Table 1.2.1.1.4 から引用

HbA1c の測定値及び変化量を表 2.5.4-8 に示した。

治療期終了時（12 週）の HbA1c 変化量の平均値は、メトホルミン単独群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 0.22%及び-0.64%であった。治療期終了時（12 週）の HbA1c 変化量の平均値の投与群間差（25 mg 併用群－メトホルミン単独群）の点推定値は、-0.862%であった。

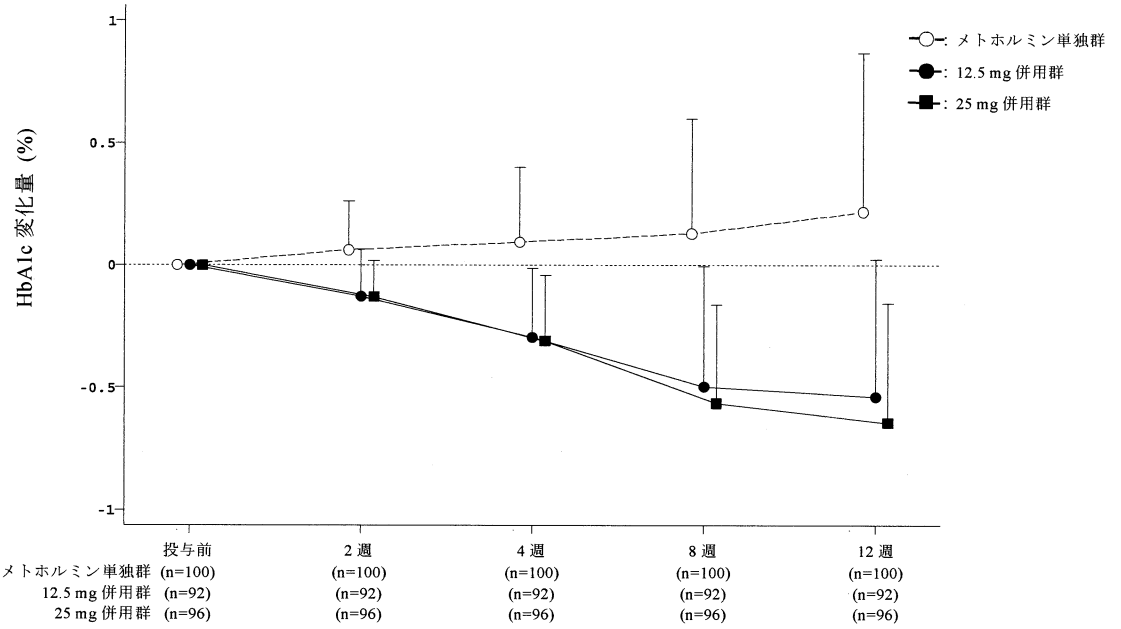
表 2.5.4-8　HbA1c の測定値及び変化量（SYR-322/CCT-006 試験）

	メトホルミン単独群 n=100	SYR-322 12.5 mg 併用群 n=92	SYR-322 25 mg 併用群 n=96
HbA1c〔観察期終了時（0 週）〕			
例数	n=100	n=92	n=96
平均値（標準偏差）	8.00 (0.856)	7.89 (0.824)	8.02 (0.732)
治療期終了時（12 週）の観察期終了時（0 週）からの変化量			
例数	n=100	n=92	n=96
平均値（標準偏差）	0.22 (0.650)	-0.54 (0.563)	-0.64 (0.488)
メトホルミン単独群との投与群間差	—	-0.756	-0.862
点推定値（両側 95%信頼区間）		(-0.930～-0.582)	(-1.024～-0.699)

解析対象：最大の解析対象集団
単位：%、－：該当せず
観察期終了時（0 週）及び治療期の各評価時点に対して LOCF 法を適用した。
総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.1.1、添付資料（5.3.5.3-1）Table 1.2.1.1.1、Table 1.2.1.1.2 及び Table 1.2.2.1.1 から引用

治療期の各評価時点の HbA1c 変化量〔治療期の各評価時点－観察期終了時（0 週）〕の推移を図 2.5.4-4 に示した。

治療期の各評価時点の HbA1c の平均値は、25 mg 併用群のすべての評価時点で観察期終了時（0 週）から低下した。また、すべての評価時点でメトホルミン単独群と比較して 25 mg 併用群で低下量が大きかった。



解析対象：最大の解析対象集団
添付資料（5.3.5.3-1）Figure 1.2.2.2.3 から引用
観察期終了時（0 週）及び治療期の各評価時点に対して LOCF 法を適用した。

図 2.5.4-4　HbA1c 変化量の推移（平均値・標準偏差）（SYR-322/CCT-006 試験）

治療期終了時（12 週）の HbA1c 変化量について、観察期のメトホルミンの 1 日投与量（500 mg/日又は 750 mg/日）により層別したうえで、要約統計量を算出した結果を表 2.5.4-9 に示した。

治療期終了時（12 週）の HbA1c 変化量の平均値は、いずれの投与群においても層間で大きな違いはみられなかった。いずれの層においてもメトホルミン単独群と比較して 25 mg 併用群で低下量が大きく、主解析の結果と同様であった。

表 2.5.4-9　治療期終了時（12 週）の HbA1c 変化量の部分集団解析結果（SYR-322/CCT-006 試験）

部分集団	メトホルミン単独群	SYR-322	
		12.5 mg 併用群	25 mg 併用群
	(n=100)	(n=92)	(n=96)
観察期のメトホルミンの 1 日投与量			
500 mg/日	(n=49)	(n=45)	(n=45)
	0.22 (0.704)	-0.49 (0.343)	-0.70 (0.542)
750 mg/日	(n=51)	(n=47)	(n=51)
	0.21 (0.601)	-0.58 (0.715)	-0.59 (0.435)

解析対象：最大の解析対象集団
単位：%、上段：例数、下段：平均値（標準偏差）
総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.1.1、添付資料（5.3.5.3-1）Table 1.2.4.1 から引用

③ 国内第 2/3 相継続長期投与試験（SYR-322/OCT-005 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

「最大の解析対象集団」は、12.5 mg 併用及び 25 mg 併用でそれぞれ 142 例及び 145 例であった。

HbA1c の測定値及び変化量〔治療期終了時（52 週）－ベースライン（0 週）〕を表 2.5.4-10 に示した。

副次評価項目である治療期終了時（52 週）の HbA1c 変化量の平均値は、25 mg 併用で-0.59%であった。

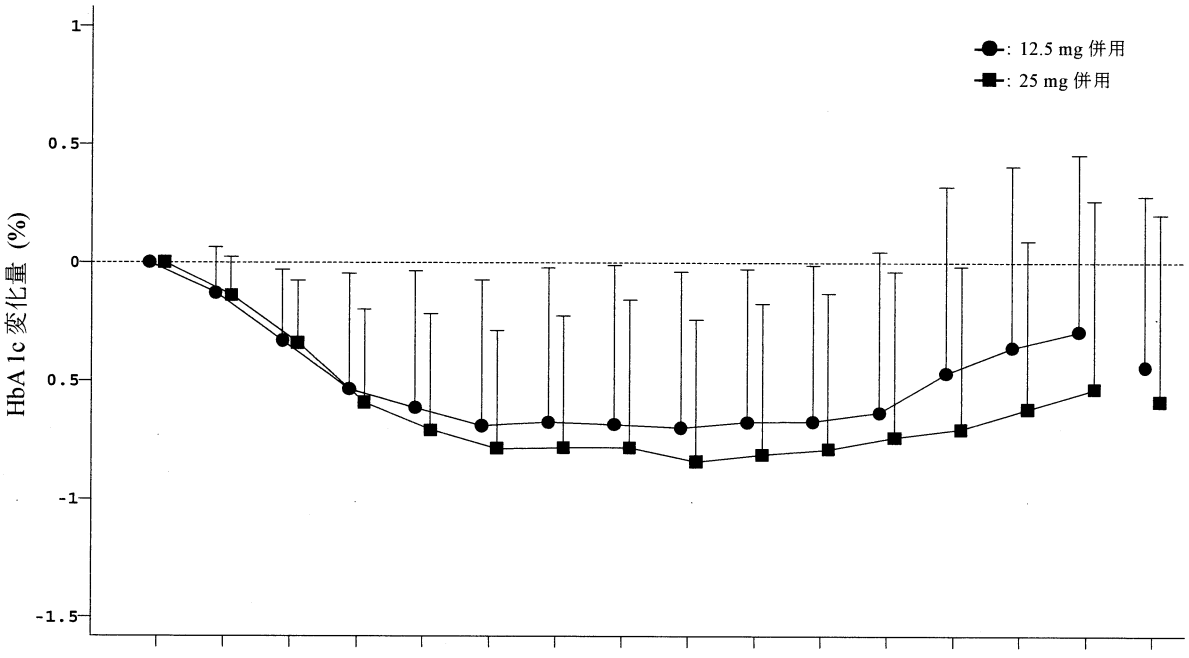
表 2.5.4-10　HbA1c の測定値及び変化量（SYR-322/OCT-005 試験）

	SYR-322	
	12.5 mg 併用 n=142	25 mg 併用 n=145
HbA1c〔ベースライン（0 週）〕		
例数	n=142	n=145
平均値（標準偏差）	8.01 (0.947)	8.09 (0.852)
治療期終了時（52 週）のベースライン（0 週）からの変化量		
例数	n=142	n=145
平均値（標準偏差）	-0.44 (0.723)	-0.59 (0.787)

解析対象：最大の解析対象集団
単位：%
総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.1.1、添付資料（5.3.5.3-1）Table 2.2.1.1.1 及び Table 2.2.1.2.1 から引用

治療期の各評価時点の HbA1c 変化量〔治療期の各評価時点－ベースライン（0 週）〕の推移を図 2.5.4-5 に示した。

治療期の各評価時点の HbA1c の平均値は、25 mg 併用のすべての評価時点でベースライン（0 週）からの低下がみられ、52 週まで低下が持続した。



	投与前	2 週	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週	28 週	32 週	36 週	40 週	44 週	48 週	52 週	治療期終了時(52 週)
12.5 mg 併用	(n=142)	(n=97)	(n=135)	(n=141)	(n=140)	(n=138)	(n=136)	(n=135)	(n=135)	(n=135)	(n=134)	(n=132)	(n=81)	(n=81)	(n=81)	(n=142)
25 mg 併用	(n=145)	(n=102)	(n=138)	(n=143)	(n=142)	(n=135)	(n=134)	(n=134)	(n=132)	(n=129)	(n=129)	(n=129)	(n=83)	(n=83)	(n=83)	(n=145)

解析対象：最大の解析対象集団

注）SYR-322/CCT-006 試験でメトホルミン単独群に割り付けられた被験者は、SYR-322/OCT-005 試験から SYR-322 12.5 mg 併用又は 25 mg 併用投与に切り替えたことから、治療期 0～11 週のデータを除き、治療期 12～52 週のデータを 12.5 mg 併用又は 25 mg 併用の治療期 0～40 週のデータとした。また、ベースライン値は治療期 12 週（SYR-322/OCT-005 試験開始時）のデータを用いた。

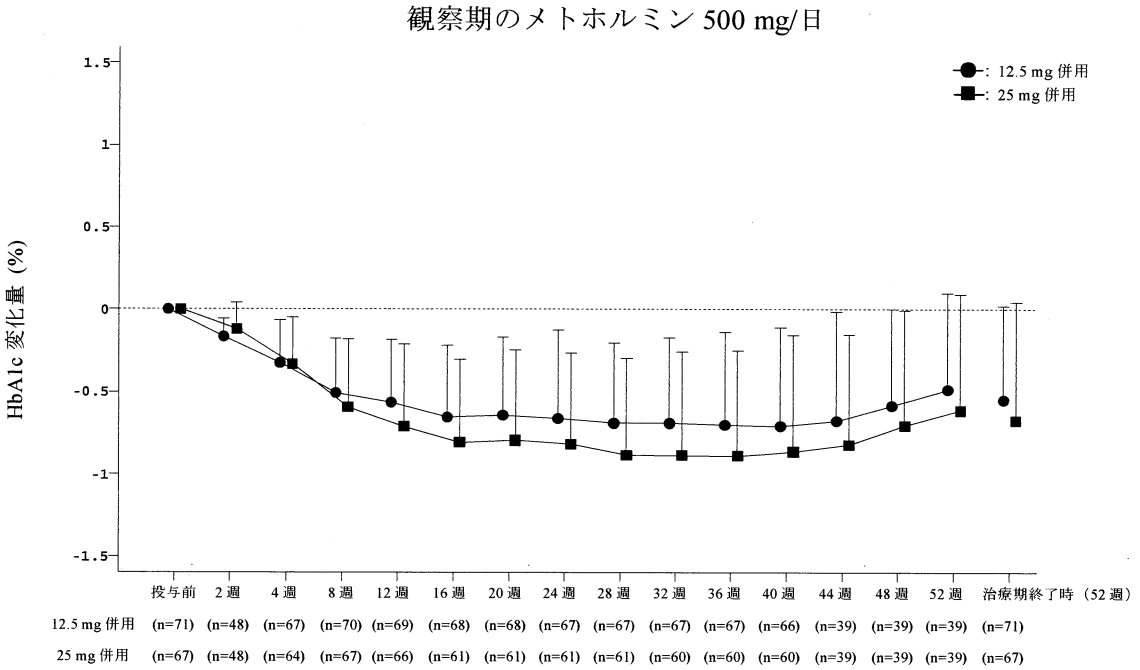
添付資料（5.3.5.3-1）Figure 2.2.1.2.2 から引用

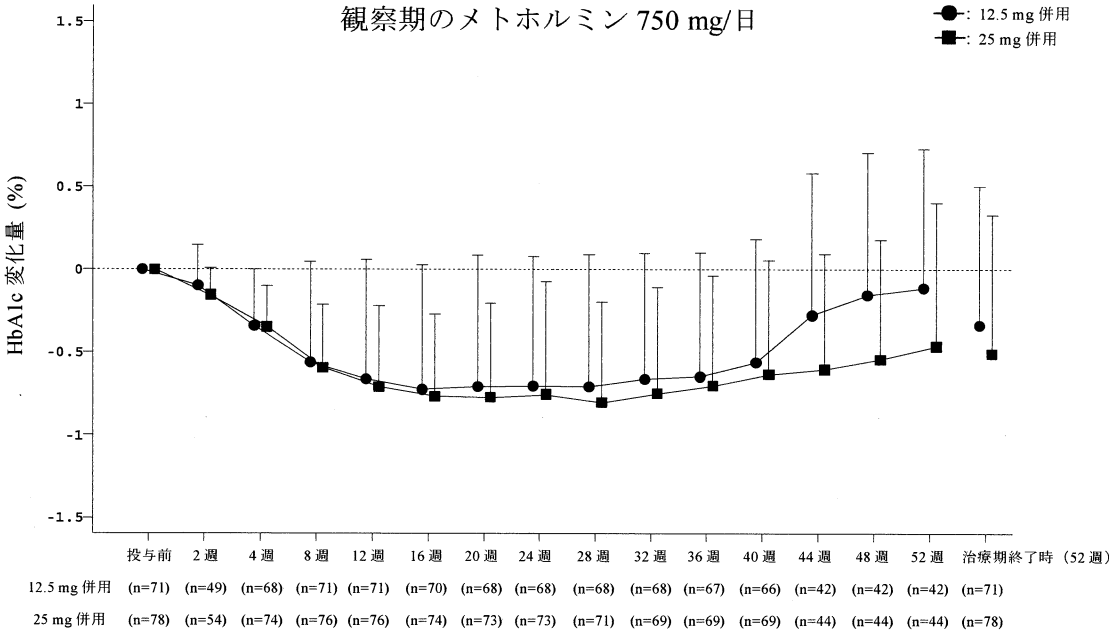
図 2.5.4-5　HbA1c 変化量の推移（平均値・標準偏差）（SYR-322/OCT-005 試験）

観察期のメトホルミンの 1 日投与量（500 mg/日又は 750 mg/日）別の治療期の各評価時点の HbA1c 変化量の推移を図 2.5.4-6 に示した。

25 mg 併用の治療期終了時（52 週）の HbA1c 変化量の平均値は、観察期のメトホルミンの 1 日投与量が 500 mg の層及び 750 mg の層でそれぞれ-0.67%及び-0.51%であった。

治療期の各評価時点の HbA1c の平均値は、25 mg 併用のいずれの層においてもすべての評価時点でベースライン（0 週）からの低下がみられ、52 週まで低下が持続した。





解析対象：最大の解析対象集団

注）SYR-322/CCT-006 試験でメトホルミン単独群に割り付けられた被験者は、SYR-322/OCT-005 試験から SYR-322 12.5 mg 併用又は 25 mg 併用投与に切り替えたことから、治療期 0～11 週のデータを除き、治療期 12～52 週のデータを 12.5 mg 併用又は 25 mg 併用の治療期 0～40 週のデータとした。また、ベースライン値は治療期 12 週（SYR-322/OCT-005 試験開始時）のデータを用いた。

添付資料（5.3.5.3-1）Figure 2.2.2.2.2 から引用

図 2.5.4-6　12.5 mg 併用及び 25 mg 併用投与例における観察期のメトホルミンの 1 日投与量別の HbA1c 変化量の推移（平均値・標準偏差）（SYR-322/OCT-005 試験）

2）HbA1c のコントロール指標達成率

① 国内第 3 相検証試験（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

治療期終了時（24 週）の HbA1c のコントロール指標達成率及びその投与群間差（QD 併用群－BID 併用群又は SYR-322 単独群）について、点推定値及び両側 95%信頼区間を表 2.5.4-11 に示した。

HbA1c が観察期終了時（0 週）に 6.0%以上で治療期終了時（24 週）に 6.0%未満となった被験者の割合は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 0.0%（0/71 例）、0.7%（1/152 例）及び 1.3%（2/151 例）であり、投与群間で大きな違いはみられなかった。

HbA1c が観察期終了時（0 週）に 7.0%以上で治療期終了時（24 週）に 7.0%未満となった被験者の割合は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 4.8%（3/63 例）、35.0%（48/137 例）及び 34.3%（48/140 例）であった。SYR-322 単独群と比較して QD 併用群で高く、QD 併用群と BID 併用群で大きな違いはみられなかった。

HbA1c が観察期終了時（0 週）に 8.0%以上で治療期終了時（24 週）に 8.0%未満となった被験者の割合は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 23.1%（6/26 例）、47.5%（28/59 例）及び 60.9%（39/64 例）であった。SYR-322 単独群と比較して QD 併用群で高く、QD 併用群と BID 併用群で大きな違いはみられなかった。

表 2.5.4-11　治療期終了時（24 週）の HbA1c のコントロール指標達成率
（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

	SYR-322 単独群	メトホルミン	
		QD 併用群	BID 併用群
	n=71	n=152	n=151
観察期終了時（0 週）：HbA1c 6.0%以上	n=71	n=152	n=151
治療期終了時（24 週）：HbA1c 6.0%未満			
例数（%）	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.3)
（両側 95%信頼区間）	(0.000～5.063)	(0.017～3.611)	(0.161～4.702)
SYR-322 単独群との投与群間差	－	0.7	－
点推定値（両側 95%信頼区間）		(-0.627～1.943)	
BID 併用群との投与群間差	－	-0.7	－
点推定値（両側 95%信頼区間）		(-2.897～1.564)	
観察期終了時（0 週）：HbA1c 7.0%以上	n=63	n=137	n=140
治療期終了時（24 週）：HbA1c 7.0%未満			
例数（%）	3 (4.8)	48 (35.0)	48 (34.3)
（両側 95%信頼区間）	(0.993～13.292)	(27.088～43.647)	(26.477～42.775)
SYR-322 単独群との投与群間差	－	30.3	－
点推定値（両側 95%信頼区間）		(20.710～39.839)	
BID 併用群との投与群間差	－	0.8	－
点推定値（両側 95%信頼区間）		(-10.458～11.960)	
観察期終了時（0 週）：HbA1c 8.0%以上	n=26	n=59	n=64
治療期終了時（24 週）：HbA1c 8.0%未満			
例数（%）	6 (23.1)	28 (47.5)	39 (60.9)
（両側 95%信頼区間）	(8.974～43.648)	(34.298～60.881)	(47.932～72.896)
SYR-322 単独群との投与群間差	－	24.4	－
点推定値（両側 95%信頼区間）		(3.774～44.987)	
BID 併用群との投与群間差	－	-13.5	－
点推定値（両側 95%信頼区間）		(-30.951～3.991)	

解析対象：最大の解析対象集団
単位：%、－：該当せず
総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4-7 から引用

② 国内第 2/3 相検証試験（SYR-322/CCT-006 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

治療期終了時（12 週）の HbA1c のコントロール指標達成率及びその投与群間差（SYR-322 各併用群－メトホルミン単独群）について、点推定値及び両側 95%信頼区間を表 2.5.4-12 に示した。

HbA1c が観察期終了時（0 週）に 6.0%以上で治療期終了時（12 週）に 6.0%未満となった被験者の割合は、メトホルミン単独群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 0.0%（0/100 例）及び 1.0%（1/96 例）であり、その投与群間差（25 mg 併用群－メトホルミン単独群）から、メトホルミン単独群と 25 mg 併用群で大きな違いはみられなかった。HbA1c が観察期終了時（0 週）に 7.0%以上で治療期終了時（12 週）に 7.0%未満となった被験者の割合は、メトホルミン単独群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 2.1%（2/96 例）及び 30.4%（28/92 例）であり、その投与群間差（25 mg 併用群－メトホルミン単独群）から、メトホルミン単独群と比較して 25 mg 併用群で高かった。HbA1c が観察期終了時（0 週）に 8.0%以上で治療期終了時（12 週）に 8.0%未満となった被験者の割合は、メトホルミン単独群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 14.3%（6/42 例）及び 51.1%（24/47 例）であり、その投与群間差（25 mg 併用群－メトホルミン単独群）から、メトホルミン単独群と比較して 25 mg 併用群で高かった。

表 2.5.4-12　治療期終了時（12 週）の HbA1c のコントロール指標達成率（SYR-322/CCT-006 試験）

	メトホルミン単独群 n=100	SYR-322 12.5 mg 併用群 n=92	SYR-322 25 mg 併用群 n=96
観察期終了時（0 週）：HbA1c 6.0%以上	n=100	n=92	n=96
治療期終了時（12 週）：HbA1c 6.0%未満			
例数（%）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
（両側 95%信頼区間）	(0.000～3.622)	(0.000～3.930)	(0.026～5.667)
メトホルミン単独群との投与群間差	－	0.0	1.0
点推定値（両側 95%信頼区間）		(0.000～0.000)	(-0.989～3.073)
観察期終了時（0 週）：HbA1c 7.0%以上	n=96	n=87	n=92
治療期終了時（12 週）：HbA1c 7.0%未満			
例数（%）	2 (2.1)	28 (32.2)	28 (30.4)
（両側 95%信頼区間）	(0.253～7.324)	(22.562～43.058)	(21.267～40.903)
メトホルミン単独群との投与群間差	－	30.1	28.4
点推定値（両側 95%信頼区間）		(19.876～40.325)	(18.525～38.178)
観察期終了時（0 週）：HbA1c 8.0%以上	n=42	n=33	n=47
治療期終了時（12 週）：HbA1c 8.0%未満			
例数（%）	6 (14.3)	19 (57.6)	24 (51.1)
（両側 95%信頼区間）	(5.428～28.539)	(39.215～74.524)	(36.064～65.924)
メトホルミン単独群との投与群間差	－	43.3	36.8
点推定値（両側 95%信頼区間）		(23.382～63.198)	(18.995～54.561)

解析対象：最大の解析対象集団

単位：%、－：該当せず

総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.1.1、添付資料（5.3.5.3-1）Table 1.2.2.4.1.1、Table 1.2.2.4.1.2、Table 1.2.2.4.2.1、Table 1.2.2.4.2.2、Table 1.2.2.4.3.1 及び Table 1.2.2.4.3.2 から引用

③ 国内第 2/3 相継続長期投与試験（SYR-322/OCT-005 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

治療期終了時（52 週）の HbA1c のコントロール指標達成率について、点推定値及び両側 95%信頼区間を表 2.5.4-13 に示した。

HbA1c がベースライン（0 週）に 6.0%以上で治療期終了時（52 週）に 6.0%未満となった被験者の割合は、25 mg 併用で 0.7%（1/145 例）であった。HbA1c がベースライン（0 週）に 7.0%以上で治療期終了時（52 週）に 7.0%未満となった被験者の割合は、25 mg 併用で 25.0%（35/140 例）であった。HbA1c がベースライン（0 週）に 8.0%以上で治療期終了時（52 週）に 8.0%未満となった被験者の割合は、25 mg 併用で 47.8%（33/69 例）であった。

表 2.5.4-13　治療期終了時（52 週）の HbA1c のコントロール指標達成率（SYR-322/OCT-005 試験）

	SYR-322	
	12.5 mg 併用 n=142	25 mg 併用 n=145
ベースライン（0 週）：HbA1c 6.0%以上 治療期終了時（52 週）：HbA1c 6.0%未満	n=142	n=145
例数（%）	0 (0.0)	1 (0.7)
（両側 95%信頼区間）	(0.000～2.564)	(0.017～3.782)
ベースライン（0 週）：HbA1c 7.0%以上 治療期終了時（52 週）：HbA1c 7.0%未満	n=136	n=140
例数（%）	42 (30.9)	35 (25.0)
（両側 95%信頼区間）	(23.247～39.372)	(18.072～33.016)
ベースライン（0 週）：HbA1c 8.0%以上 治療期終了時（52 週）：HbA1c 8.0%未満	n=58	n=69
例数（%）	33 (56.9)	33 (47.8)
（両側 95%信頼区間）	(43.227～69.838)	(35.645～60.200)

解析対象：最大の解析対象集団
単位：%
総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.1.1、添付資料（5.3.5.3-1）Table 2.2.1.3.1、Table 2.2.1.3.2 及び Table 2.2.1.3.3 から引用

（2）空腹時血糖

1）国内第 3 相検証試験（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

空腹時血糖の測定値及び変化量〔治療期終了時（24 週）－観察期終了時（0 週）〕を表 2.5.4-14 に示した。

治療期終了時（24 週）の空腹時血糖変化量の平均値は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 7.4 mg/dL、-7.6 mg/dL 及び-18.2 mg/dL であった。治療期終了時（24 週）の空腹時血糖変化量の平均値の投与群間差（QD 併用群－SYR-322 単独群又は BID 併用群）の点推定値はそれぞれ-14.9 mg/dL 及び 10.6 mg/dL であり、治療期終了時（24 週）の空腹時血糖変化量の平均値は、SYR-322 単独群と比較して QD 併用群で低下量が大きく、BID 併用群と比較して QD 併用群で低下量が小さかった。

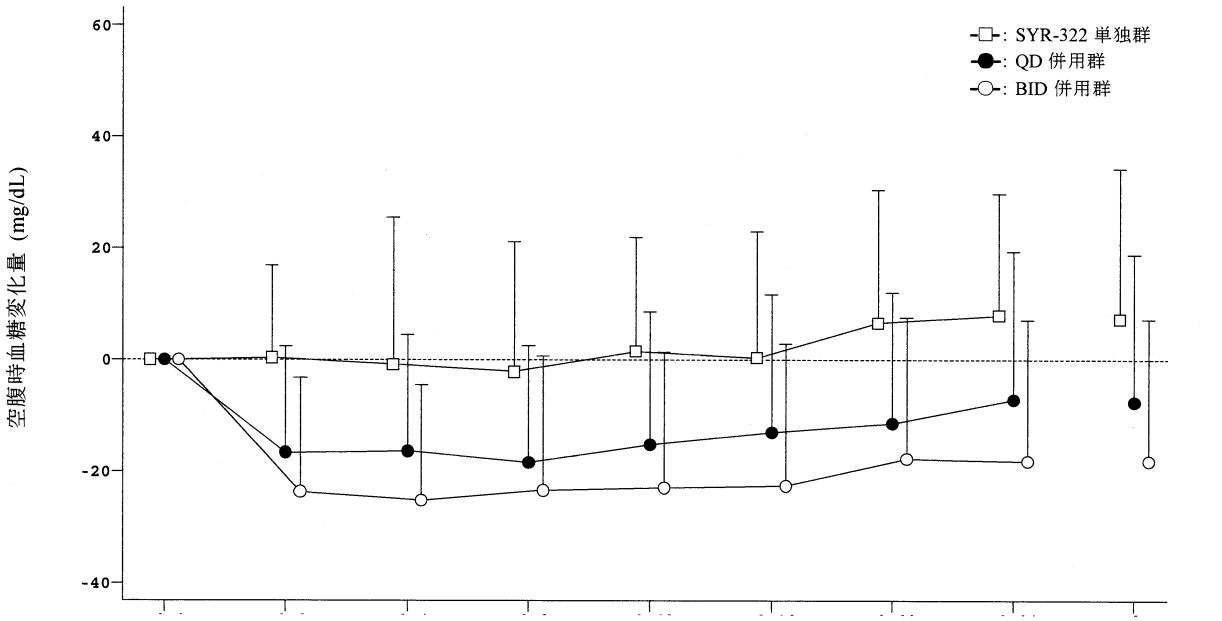
表 2.5.4-14　空腹時血糖の測定値及び変化量（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

	SYR-322 単独群	メトホルミン	
		QD 併用群	BID 併用群
	n=71	n=152	n=151
空腹時血糖〔観察期終了時（0 週）〕			
例数	n=71	n=152	n=151
平均値（標準偏差）	162.4 (31.03)	164.7 (31.02)	165.9 (30.92)
治療期終了時（24 週）の観察期終了時（0 週）からの変化量			
例数	n=71	n=152	n=151
平均値（標準偏差）	7.4 (26.89)	-7.6 (26.41)	-18.2 (25.41)
SYR-322 単独群との投与群間差	—	-14.9	—
点推定値（両側 95%信頼区間）		(-22.47～-7.42)	
BID 併用群との投与群間差	—	10.6	—
点推定値（両側 95%信頼区間）		(4.73～16.45)	

解析対象：最大の解析対象集団
単位：mg/dL、－：該当せず
総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.1-1、表 11.4-8、表 11.4-9 及び 15.1 Table 2.2.1.1.2 から引用

治療期の各評価時点の空腹時血糖変化量の推移を図 2.5.4-7 に示した。

治療期の各評価時点の空腹時血糖の平均値は、QD 併用群及び BID 併用群のすべての評価時点で観察期終了時（0 週）から低下した。また、すべての評価時点で SYR-322 単独群と比較して QD 併用群で低下量が大きく、ほとんどの評価時点で BID 併用群と比較して QD 併用群で低下量が小さかった。



	投与前	2 週	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週	治療期終了時（24 週）
SYR-322 単独群	(n=71)	(n=71)	(n=70)	(n=68)	(n=67)	(n=66)	(n=65)	(n=64)	(n=71)
QD 併用群	(n=152)	(n=152)	(n=150)	(n=149)	(n=148)	(n=148)	(n=146)	(n=146)	(n=152)
BID 併用群	(n=151)	(n=151)	(n=150)	(n=149)	(n=148)	(n=148)	(n=148)	(n=148)	(n=151)

解析対象：最大の解析対象集団
総括報告書（5.3.5.1-1）図 11.4-4 から引用

図 2.5.4-7　空腹時血糖変化量の推移（平均値・標準偏差）（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

2）国内第 2/3 相検証試験（SYR-322/CCT-006 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

空腹時血糖の測定値及び変化量〔治療期終了時（12 週）－観察期終了時（0 週）〕を表 2.5.4-15 に示した。

治療期終了時（12 週）の空腹時血糖変化量の平均値は、メトホルミン単独群及び 25 mg 併用群でそれぞれ-0.8 mg/dL 及び-23.1 mg/dL であった。治療期終了時（12 週）の空腹時血糖変化量の平均値の投与群間差（25 mg 併用群－メトホルミン単独群）の点推定値は-22.38 mg/dL であり、治療期終了時（12 週）の空腹時血糖変化量の平均値は、メトホルミン単独群と比較して 25 mg 併用群で低下量が大きかった。

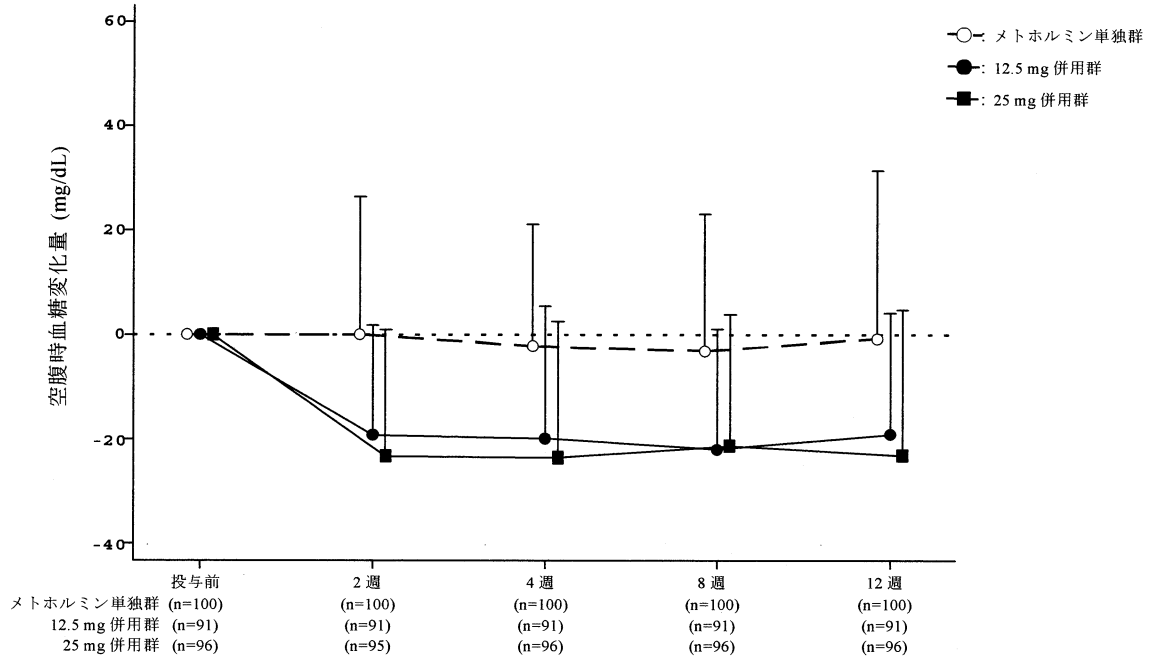
表 2.5.4-15　空腹時血糖の測定値及び変化量（SYR-322/CCT-006 試験）

	メトホルミン単独群 n=100	SYR-322 12.5 mg 併用群 n=92	SYR-322 25 mg 併用群 n=96
空腹時血糖〔観察期終了時（0 週）〕			
例数	n=100	n=92	n=96
平均値（標準偏差）	171.5 (35.60)	165.1 (33.15)	169.9 (32.16)
治療期終了時（12 週）の観察期終了時（0 週）からの変化量			
例数	n=100	n=91	n=96
平均値（標準偏差）	-0.8 (32.20)	-19.0 (23.23)	-23.1 (27.84)
メトホルミン単独群との投与群間差	—	-18.24	-22.38
点推定値（両側 95%信頼区間）		(-26.32～-10.16)	(-30.87～-13.88)

解析対象：最大の解析対象集団
単位：mg/dL、－：該当せず
観察期終了時（0 週）及び治療期の各評価時点に対して LOCF 法を適用した。
総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.2.8 から引用

治療期の各評価時点の空腹時血糖変化量の推移を図 2.5.4-8 に示した。

治療期の各評価時点の空腹時血糖の平均値は、25 mg 併用群のすべての評価時点で観察期終了時（0 週）から低下した。また、すべての評価時点でメトホルミン単独群と比較して 25 mg 併用群で低下量が大きかった。



解析対象：最大の解析対象集団
総括報告書（5.3.5.1-2）図 14.3.4 から引用
観察期終了時（0 週）及び治療期の各評価時点に対して LOCF 法を適用した。

図 2.5.4-8　空腹時血糖変化量の推移（平均値・標準偏差）（SYR-322/CCT-006 試験）

3）国内第 2/3 相継続長期投与試験（SYR-322/OCT-005 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

空腹時血糖の測定値及び変化量〔治療期終了時（52 週）－ベースライン（0 週）〕を表 2.5.4-16 に示した。

治療期終了時（52 週）の空腹時血糖変化量の平均値は、25 mg 併用で-17.7 mg/dL であった。

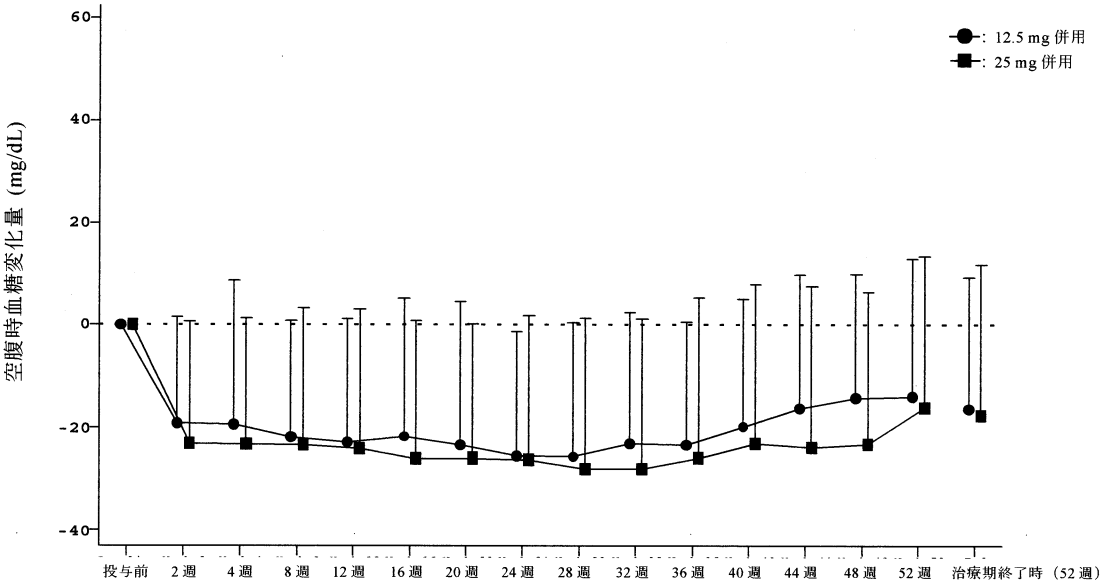
表 2.5.4-16　空腹時血糖の測定値及び変化量（SYR-322/OCT-005 試験）

	SYR-322	
	12.5 mg 併用 n=142	25 mg 併用 n=145
空腹時血糖〔ベースライン（0 週）〕		
例数	n=142	n=145
平均値（標準偏差）	167.4 (35.97)	170.0 (34.50)
治療期終了時（52 週）のベースライン（0 週）からの変化量		
例数	n=141	n=145
平均値（標準偏差）	-16.4 (25.81)	-17.7 (29.54)

解析対象：最大の解析対象集団
単位：mg/dL
総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.1.1、表 14.3.5 及び表 14.3.6 から引用

治療期の各評価時点の空腹時血糖変化量の推移を図 2.5.4-9 に示した。

治療期の各評価時点の空腹時血糖の平均値は、25 mg 併用のすべての評価時点でベースライン（0 週）からの低下がみられ、52 週まで低下が持続した。



解析対象：最大の解析対象集団

注）SYR-322/CCT-006 試験でメトホルミン単独群に割り付けられた被験者は、SYR-322/OCT-005 試験から SYR-322 12.5 mg 併用又は 25 mg 併用投与に切り替えたことから、治療期 0～11 週のデータを除き、治療期 12～52 週のデータを 12.5 mg 併用又は 25 mg 併用の治療期 0～40 週のデータとした。また、ベースライン値は治療期 12 週（SYR-322/OCT-005 試験開始時）のデータを用いた。

総括報告書（5.3.5.2-1）図 11.2.3 から引用

図 2.5.4-9　空腹時血糖変化量の推移（平均値・標準偏差）（SYR-322/OCT-005 試験）

（3）空腹時インスリン

1）国内第 3 相検証試験（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

空腹時インスリンの測定値及び変化量〔治療期終了時（24 週）－観察期終了時（0 週）〕を表 2.5.4-17 に示した。

治療期終了時（24 週）の空腹時インスリン変化量の平均値は SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ-0.124 μU/mL、-0.214 μU/mL 及び-0.556 μU/mL であり、QD 併用群と SYR-322 単独群及び QD 併用群と BID 併用群のいずれの投与群間でも大きな違いはみられなかった。

表 2.5.4-17　空腹時インスリンの測定値及び変化量（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

	SYR-322 単独群	メトホルミン	
		QD 併用群	BID 併用群
	n=71	n=152	n=151
空腹時インスリン〔観察期終了時（0 週）〕			
例数	n=71	n=149	n=151
平均値（標準偏差）	9.918 (6.8797)	9.464 (6.7691)	9.342 (6.0645)
治療期終了時（24 週）の観察期終了時（0 週）からの変化量			
例数	n=71	n=149	n=151
平均値（標準偏差）	-0.124 (4.0234)	-0.214 (4.0070)	-0.556 (4.1721)
SYR-322 単独群との投与群間差	—	-0.090	—
点推定値（両側 95%信頼区間）		(-1.2303～1.0504)	
BID 併用群との投与群間差	—	0.342	—
点推定値（両側 95%信頼区間）		(-0.5875～1.2719)	

解析対象：最大の解析対象集団
単位：μU/mL、－：該当せず
総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4-10 から引用

2）国内第 2/3 相検証試験（SYR-322/CCT-006 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

空腹時インスリンの測定値及び変化量〔治療期終了時（12 週）－観察期終了時（0 週）〕を表 2.5.4-18 に示した。

治療期終了時（12 週）の空腹時インスリン変化量の平均値は、メトホルミン単独群及び 25 mg 併用群でそれぞれ-0.57 μU/mL 及び-0.27 μU/mL であり、25 mg 併用群とメトホルミン単独群で大きな違いはみられなかった。

表 2.5.4-18　空腹時インスリンの測定値及び変化量（SYR-322/CCT-006 試験）

	メトホルミン	SYR-322	
	単独群	12.5 mg 併用群	25 mg 併用群
	n=100	n=92	n=96
空腹時インスリン〔観察期終了時（0 週）〕			
例数	n=99	n=90	n=95
平均値（標準偏差）	8.10 (6.037)	6.83 (4.004)	7.66 (5.730)
治療期終了時（12 週）の観察期終了時（0 週）からの変化量			
例数	n=99	n=89	n=95
平均値（標準偏差）	-0.57 (4.425)	-0.05 (3.548)	-0.27 (4.111)
メトホルミン単独群との投与群間差	—	0.517	0.301
点推定値（両側 95%信頼区間）		(-0.645～1.680)	(-0.910～1.512)

解析対象：最大の解析対象集団
単位：μU/mL、－：該当せず
観察期終了時（0 週）及び治療期の各評価時点に対して LOCF 法を適用した。
総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.2.11 から引用

3）国内第 2/3 相継続長期投与試験（SYR-322/OCT-005 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

空腹時インスリンの測定値及び変化量〔治療期終了時（52 週）－ベースライン（0 週）〕を表 2.5.4-19 に示した。

治療期終了時（52 週）の空腹時インスリン変化量の平均値は、25 mg 併用で 0.50 μU/mL であり、治療期終了時（52 週）の空腹時インスリンの平均値は、ベースライン（0 週）と比較して大きな違いはみられなかった。

表 2.5.4-19　空腹時インスリンの測定値及び変化量（SYR-322/OCT-005 試験）

	SYR-322	
	12.5 mg 併用	25 mg 併用
	n=142	n=145
空腹時インスリン〔ベースライン（0 週）〕		
例数	n=140	n=144
平均値（標準偏差）	7.06 (4.884)	7.64 (5.361)
治療期終了時（52 週）のベースライン（0 週）からの変化量		
例数	n=139	n=144
平均値（標準偏差）	0.20 (3.168)	0.50 (3.618)

解析対象：最大の解析対象集団
単位：μU/mL
総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.1.1、表 14.3.14 及び表 14.3.15 から引用

（4）HOMA-β

1）国内第 3 相検証試験（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

HOMA-β の測定値及び変化量〔治療期終了時（24 週）－観察期終了時（0 週）〕を表 2.5.4-20 に示した。

治療期終了時（24 週）の HOMA-β 変化量の平均値は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ-3.37%、3.24%及び 4.82%であり、SYR-322 単独群と比較して QD 併用群で大きく、QD 併用群と BID 併用群で大きな違いはみられなかった。

表 2.5.4-20　HOMA-β の測定値及び変化量（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

	SYR-322 単独群	メトホルミン	
		QD 併用群	BID 併用群
	n=71	n=152	n=151
HOMA-β〔観察期終了時（0 週）〕			
例数	n=71	n=149	n=151
平均値（標準偏差）	38.64 (29.181)	36.05 (27.848)	34.27 (23.638)
治療期終了時（24 週）の観察期終了時（0 週）からの変化量			
例数	n=71	n=149	n=151
平均値（標準偏差）	-3.37 (13.211)	3.24 (17.428)	4.82 (15.423)
SYR-322 単独群との投与群間差	—	6.61	—
点推定値（両側 95%信頼区間）		(2.011～11.217)	
BID 併用群との投与群間差	—	-1.57	—
点推定値（両側 95%信頼区間）		(-5.312～2.164)	

解析対象：最大の解析対象集団
単位：%、－：該当せず
総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4-13 から引用

2）国内第 2/3 相検証試験（SYR-322/CCT-006 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

HOMA-β の測定値及び変化量〔治療期終了時（12 週）－観察期終了時（0 週）〕を表 2.5.4-21 に示した。

治療期終了時（12 週）の HOMA-β 変化量の平均値は、メトホルミン単独群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 0.34%及び 6.46%であり、メトホルミン単独群と比較して 25 mg 併用群で大きかった。

表 2.5.4-21　HOMA-β の測定値及び変化量（SYR-322/CCT-006 試験）

	メトホルミン単独群 n=100	SYR-322 12.5 mg 併用群 n=92	SYR-322 25 mg 併用群 n=96
HOMA-β〔観察期終了時（0 週）〕			
例数	n=99	n=90	n=95
平均値（標準偏差）	28.83 (21.009)	25.14 (15.412)	27.26 (20.099)
治療期終了時（12 週）の観察期終了時（0 週）からの変化量			
例数	n=99	n=89	n=95
平均値（標準偏差）	0.34 (18.879)	6.05 (17.419)	6.46 (14.425)
メトホルミン単独群との投与群間差	—	5.710	6.111
点推定値（両側 95%信頼区間）		(0.464～10.955)	(1.339～10.883)

解析対象：最大の解析対象集団
単位：%、－：該当せず
観察期終了時（0 週）及び治療期の各評価時点に対して LOCF 法を適用した。
総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.2.24 から引用

3）国内第 2/3 相継続長期投与試験（SYR-322/OCT-005 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

HOMA-β の測定値及び変化量〔治療期終了時（52 週）－ベースライン（0 週）〕を表 2.5.4-22 に示した。

治療期終了時（52 週）の HOMA-β 変化量の平均値は、25 mg 併用で 7.15%であり、治療期終了時（52 週）の HOMA-β の平均値はベースライン（0 週）から上昇した。

表 2.5.4-22　HOMA-β の測定値及び変化量（SYR-322/OCT-005 試験）

	SYR-322 12.5 mg 併用 n=142	SYR-322 25 mg 併用 n=145
HOMA-β〔ベースライン（0 週）〕		
例数	n=140	n=144
平均値（標準偏差）	26.43 (21.653)	28.01 (22.053)
治療期終了時（52 週）のベースライン（0 週）からの変化量		
例数	n=139	n=144
平均値（標準偏差）	6.81 (19.046)	7.15 (16.159)

解析対象：最大の解析対象集団
単位：%
総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.1.1、表 14.3.40 及び表 14.3.41 から引用

(5) 空腹時グルカゴン

1) 国内第 3 相検証試験（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

空腹時グルカゴンの測定値及び変化量〔治療期終了時（24 週）－観察期終了時（0 週）〕を表 2.5.4-23 に示した。

治療期終了時（24 週）の空腹時グルカゴン変化量の平均値は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ-0.6 pg/mL、1.9 pg/mL 及び-0.8 pg/mL であり、QD 併用群と SYR-322 単独群及び QD 併用群と BID 併用群のいずれの投与群間でも大きな違いはみられなかった。

表 2.5.4-23　空腹時グルカゴンの測定値及び変化量（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

	SYR-322 単独群	メトホルミン	
		QD 併用群	BID 併用群
	n=71	n=152	n=151
空腹時グルカゴン〔観察期終了時（0 週）〕			
例数	n=71	n=152	n=151
平均値（標準偏差）	91.7 (30.03)	86.8 (21.27)	89.3 (27.98)
治療期終了時（24 週）の観察期終了時（0 週）からの変化量			
例数	n=71	n=152	n=151
平均値（標準偏差）	-0.6 (15.12)	1.9 (18.42)	-0.8 (18.57)
SYR-322 単独群との投与群間差	－	2.5	－
点推定値（両側 95%信頼区間）		(-2.43～7.45)	
BID 併用群との投与群間差	－	2.7	－
点推定値（両側 95%信頼区間）		(-1.46～6.90)	

解析対象：最大の解析対象集団
単位：pg/mL、－：該当せず
総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4-11 から引用

2) 国内第 2/3 相検証試験（SYR-322/CCT-006 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

空腹時グルカゴンの測定値及び変化量〔治療期終了時（12 週）－観察期終了時（0 週）〕を表 2.5.4-24 に示した。

治療期終了時（12 週）の空腹時グルカゴン変化量の平均値は、メトホルミン単独群及び 25 mg 併用群でそれぞれ-14.7 pg/mL 及び-6.3 pg/mL であり、メトホルミン単独群と比較して 25 mg 併用群で低下量が小さかった。

表 2.5.4-24　空腹時グルカゴンの測定値及び変化量（SYR-322/CCT-006 試験）

	メトホルミン単独群 n=100	SYR-322 12.5 mg 併用群 n=92	SYR-322 25 mg 併用群 n=96
空腹時グルカゴン〔観察期終了時（0 週）〕			
例数	n=100	n=92	n=96
平均値（標準偏差）	113.2 (43.93)	109.2 (44.57)	116.9 (65.71)
治療期終了時（12 週）の観察期終了時（0 週）からの変化量			
例数	n=100	n=91	n=96
平均値（標準偏差）	-14.7 (28.22)	24.2 (314.10)	-6.3 (29.23)
メトホルミン単独群との投与群間差	—	38.94	8.46
点推定値（両側 95%信頼区間）		(-23.28～101.16)	(0.37～16.55)

解析対象：最大の解析対象集団
単位：pg/mL、－：該当せず
観察期終了時（0 週）及び治療期の各評価時点に対して LOCF 法を適用した。
総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.2.12 から引用

3）国内第 2/3 相継続長期投与試験（SYR-322/OCT-005 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

空腹時グルカゴンの測定値及び変化量〔治療期終了時（52 週）－ベースライン（0 週）〕を表 2.5.4-25 に示した。

治療期終了時（52 週）の空腹時グルカゴン変化量の平均値は、25 mg 併用で 4.2 pg/mL であり、治療期終了時（52 週）の空腹時グルカゴンの平均値は、ベースライン（0 週）と比較して大きな違いはみられなかった。

表 2.5.4-25　空腹時グルカゴンの測定値及び変化量（SYR-322/OCT-005 試験）

	SYR-322 12.5 mg 併用 n=142	SYR-322 25 mg 併用 n=145
空腹時グルカゴン〔ベースライン（0 週）〕		
例数	n=142	n=145
平均値（標準偏差）	104.5 (42.83)	111.0 (59.57)
治療期終了時（52 週）のベースライン（0 週）からの変化量		
例数	n=141	n=145
平均値（標準偏差）	6.6 (40.21)	4.2 (27.70)

解析対象：最大の解析対象集団
単位：pg/mL
総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.1.1、表 14.3.16 及び表 14.3.17 から引用

（6）HOMA-R

1）国内第 3 相検証試験（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

HOMA-R の測定値及び変化量〔治療期終了時（24 週）－観察期終了時（0 週）〕を表 2.5.4-26 に示した。

治療期終了時（24 週）の HOMA-R 変化量の平均値は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 0.20、-0.29 及び-0.62 であり、QD 併用群と SYR-322 単独群及び QD 併用群と BID 併用群のいずれの投与群間でも大きな違いはみられなかった。

表 2.5.4-26　HOMA-R の測定値及び変化量（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

	SYR-322 単独群	メトホルミン	
		QD 併用群	BID 併用群
	n=71	n=152	n=151
HOMA-R〔観察期終了時（0 週）〕			
例数	n=71	n=149	n=151
平均値（標準偏差）	4.05 (3.238)	3.87 (2.869)	3.92 (2.820)
治療期終了時（24 週）の観察期終了時（0 週）からの変化量			
例数	n=71	n=149	n=151
平均値（標準偏差）	0.20 (2.131)	-0.29 (2.018)	-0.62 (2.014)
SYR-322 単独群との投与群間差	—	-0.49	—
点推定値（両側 95%信頼区間）		(-1.071～0.097)	
BID 併用群との投与群間差	—	0.34	—
点推定値（両側 95%信頼区間）		(-0.122～0.794)	

解析対象：最大の解析対象集団
－：該当せず
総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4-12 から引用

2）国内第 2/3 相検証試験（SYR-322/CCT-006 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

HOMA-R の測定値及び変化量〔治療期終了時（12 週）－観察期終了時（0 週）〕を表 2.5.4-27 に示した。

治療期終了時（12 週）の HOMA-R 変化量の平均値は、メトホルミン単独群及び 25 mg 併用群でそれぞれ-0.34 及び-0.55 であり、メトホルミン単独群と 25 mg 併用群で大きな違いはみられなかった。

表 2.5.4-27　HOMA-R の測定値及び変化量（SYR-322/CCT-006 試験）

	メトホルミン	SYR-322	
	単独群	12.5 mg 併用群	25 mg 併用群
	n=100	n=92	n=96
HOMR-R〔観察期終了時（0 週）〕			
例数	n=99	n=90	n=95
平均値（標準偏差）	3.51 (2.963)	2.88 (1.912)	3.31 (2.841)
治療期終了時（12 週）の観察期終了時（0 週）からの変化量			
例数	n=99	n=89	n=95
平均値（標準偏差）	-0.34 (2.137)	-0.32 (1.769)	-0.55 (2.234)
メトホルミン単独群との投与群間差	—	0.016	-0.216
点推定値（両側 95%信頼区間）		(-0.552～0.585)	(-0.835～0.403)

解析対象：最大の解析対象集団
－：該当せず
観察期終了時（0 週）及び治療期の各評価時点に対して LOCF 法を適用した。
総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.2.23 から引用

3）国内第 2/3 相継続長期投与試験（SYR-322/OCT-005 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

HOMA-R の測定値及び変化量〔治療期終了時（52 週）－ベースライン（0 週）〕を表 2.5.4-28 に示した。

治療期終了時（52 週）の HOMA-R 変化量の平均値は、25 mg 併用で-0.15 であり、治療期終了時（52 週）の HOMA-R の平均値はベースライン（0 週）と比較して大きな違いはみられなかった。

表 2.5.4-28　HOMA-R の測定値及び変化量（SYR-322/OCT-005 試験）

	SYR-322	
	12.5 mg 併用 n=142	25 mg 併用 n=145
HOMA-R〔ベースライン（0 週）〕		
例数	n=140	n=144
平均値（標準偏差）	2.96 (2.225)	3.29 (2.651)
治療期終了時（52 週）のベースライン（0 週）からの変化量		
例数	n=139	n=144
平均値（標準偏差）	-0.23 (1.377)	-0.15 (1.947)

解析対象：最大の解析対象集団
総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.1.1、表 14.3.38 及び表 14.3.39 から引用

2.5.4.5 部分集団における結果の比較

有効性に及ぼす被験者背景の影響を検討するために、評価資料のうち、対照群を設定した SYR-322-MET/CCT-001 試験及び SYR-322/CCT-006 試験の治療期終了時の HbA1c 変化量について、部分集団解析を行った。

検討した被験者背景項目は、年齢（SYR-322-MET/CCT-001 試験のみ）、性別、観察期終了時（0 週）の BMI、2 型糖尿病罹病期間、観察期のメトホルミンの 1 日投与量（SYR-322/CCT-006 試験のみ）並びに観察期終了時（0 週）の eGFR（SYR-322-MET/CCT-001 試験のみ）、HbA1c、HOMA-R、HOMA-β、空腹時 C-ペプチド（SYR-322/CCT-006 試験のみ）及び食後血糖 2 時間値（SYR-322/CCT-006 試験のみ）である。

試験ごとに目的、対象集団及び試験期間等の試験デザインが異なることから、部分集団における結果を試験別に示した。なお、SYR-322-MET/CCT-001 試験では QD 併用群と SYR-322 単独群の比較に加え、メトホルミンの投与方法の違いによる影響を検討するため、QD 併用群と BID 併用群の比較を行っている一方、SYR-322/CCT-006 試験ではメトホルミンの投与方法の違いについて検討していない。

（1）国内第 3 相検証試験（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量〔治療期終了時（24 週）－観察期終了時（0 週）〕について、被験者背景項目〔年齢、性別、観察期終了時（0 週）の BMI、2 型糖尿病罹病期間並びに観察期終了時（0 週）の eGFR、HbA1c、HOMA-R 及び HOMA-β〕ごとに部分集団解析を行った。

観察期終了時（0 週）の HbA1c で層別した場合、治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量の平均値は、SYR-322 単独群では層間で大きな違いはみられず、QD 併用群及び BID 併用群では観察期終了時（0 週）の HbA1c の値が高い方が低下量が大きかった。いずれの層においても SYR-322 単独群と比較して QD 併用群で低下量が大きく、また、QD 併用群と BID 併用群では大きな違いはみられず、主解析の結果と同様であった。

観察期終了時（0 週）の BMI で層別した場合、治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量の平均値は、SYR-322 単独群では「≥ 30.0 kg/m^2」の層における例数が少ないものの、BMI が高くなるにつれて上昇がみられた。QD 併用群では層間で大きな違いはみられず、BID 併用群では「≥ 30.0 kg/m^2」の層において低下量が小さかったもののそれ以外の層間で大きな違いはみられなかった。いずれの層においても SYR-322 単独群と比較して QD 併用群で低下量が大きく、また、QD 併用群と BID 併用群では大きな違いはみられず、主解析の結果と同様であった。

2 型糖尿病罹病期間で層別した場合、治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量の平均値は、SYR-322 単独群では「< 2.1 年」の層における例数が少ないものの、層間で一貫した傾向はみられず、QD 併用群及び BID 併用群では層間で大きな違いはみられなかった。「< 2.1 年」の層を除きいずれの層においても SYR-322 単独群と比較して QD 併用群で低下量が大きく、また、いずれの層においても QD 併用群と BID 併用群では大きな違いはみられず、主解析の結果と概ね同様であった。

年齢、性別並びに観察期終了時（0 週）の eGFR、HOMA-R 及び HOMA-β で層別した場合は治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量の平均値は、層間で大きな違いはみられなかった。いずれの層においても SYR-322 単独群と比較して QD 併用群で低下量が大きく、また、QD 併用群と BID 併用群では大きな違いはみられず、主解析の結果と同様であった。

（2）国内第 2/3 相検証試験（SYR-322/CCT-006 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

治療期終了時（12 週）の HbA1c 変化量〔治療期終了時（12 週）－観察期終了時（0 週）〕について、被験者背景項目〔性別、観察期終了時（0 週）の BMI、2 型糖尿病罹病期間、観察期のメトホルミンの 1 日投与量並びに観察期終了時（0 週）の HbA1c、空腹時 C-ペプチド、食後血糖 2 時間値、HOMA-R 及び HOMA-β〕ごとに部分集団解析を行った。

2 型糖尿病罹病期間で層別した場合、治療期終了時（12 週）の HbA1c 変化量の平均値は、メトホルミン単独群では糖尿病罹病期間が長くなるにつれて上昇がみられた。一方、25 mg 併用群では層間で大きな違いはみられなかった。いずれの層においてもメトホルミン単独群と比較して 25 mg 併用群で低下量が大きく、主解析の結果と同様であった。

観察期終了時（0 週）の HOMA-R で層別した場合、いずれの投与群においても層間で一貫した傾向はみられなかった。いずれの層においてもメトホルミン単独群と比較して 25 mg 併用群で低下量が大きく、主解析の結果と同様であった。

性別、観察期のメトホルミンの 1 日投与量並びに観察期終了時（0 週）の BMI、HbA1c、空腹時 C-ペプチド、食後血糖 2 時間値及び HOMA-β で層別した場合は治療期終了時（12 週）の HbA1c 変化量の平均値は、層間で大きな違いはみられず、いずれの層においてもメトホルミン単独群と比較して 25 mg 併用群で低下量が大きく、主解析の結果と同様であった。

2.5.4.6 推奨用法・用量

本配合錠の用法・用量は、「通常、成人には 1 日 1 回 1 錠（アログリプチン/メトホルミン塩酸塩として 25 mg/500 mg）を食直前又は食後に経口投与する。」が適切と考えた。以下にその根拠を示す。

2.5.4.6.1 用法

（1）投与回数

SYR-322 単剤の投与回数は「1 日 1 回」であり、メトホルミン単剤の投与回数「1 日 2～3 回」と異なる。そこで、本配合錠の投与回数を「1 日 1 回」とすることの妥当性を評価するために、SYR-322-MET/CCT-001 試験において QD 併用群又は BID 併用群の有効性及び安全性を比較検討した。

有効性については、主要評価項目である治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量〔治療期終了時（24 週）－観察期終了時（0 週）〕について、QD 併用群の BID 併用群に対する非劣性が検証された〔2.5.4.4（1）1）①〕。

安全性については、有害事象の発現頻度及びその内容に QD 併用群及び BID 併用群で大きな違いはみられなかった〔2.7.4.2.2（1）1）〕。

以上、有効性について QD 併用群の BID 併用群に対する非劣性が検証されたこと、及び安全性について QD 併用群は BID 併用群と比較して大きな違いはみられなかったことから、本配合錠の投与回数は「1 日 1 回」とした。

（2）投与時期

SYR-322 単剤については投与時期の規定はなく、メトホルミン単剤については「食後」又は「食直前又は食後」の投与が規定されている。

本配合錠投与時の食事の影響を検討した SYR-322-MET/CPH-002 試験では、AUC(0-inf)は SYR-322 及びメトホルミンともに絶食下投与時と食後投与時で大きな違いはみられなかった。一方、Cmax は SYR-322 では絶食下投与時と比較して食後投与時で約 10%高く、メトホルミンでは絶食下投与時と比較して食後投与時で約 15%低かったが、いずれも臨床的に問題となる程度ではなく、本配合錠の薬物動態に及ぼす食事の影響はほとんどないと判断した（2.7.1.3）。安全性については、絶食下投与時と食後投与時で大きな違いはみられなかった。

SYR-322-MET/CPH-002 試験で、本配合錠の薬物動態及び安全性に及ぼす食事の影響がほとんどなかったこと、国内で既に承認されているメトホルミン製剤で「食直前又は食後」とされている製剤があることから、本配合錠の投与時期は「食直前又は食後」が適切と考えた。

2.5.4.6.2 用量

（1）用量

1）医療現場における各薬剤の使用用量

SYR-322 単剤の通常用量は 25 mg/日である。

メトホルミン単剤の用量は、開始用量は 500 mg/日、維持用量は効果を観察しながら決定、最高投与量は 2250 mg/日まで可能とされているが、副作用である消化器症状の懸念から 500 mg/日からの使用が推奨されており、低用量でも十分な効果がみられる症例があることから漫然と増量するものではないとされている[17]。

2012～2014 年度の国内の 2 型糖尿病治療薬の使用実態に関する調査において、単剤として使用されたメトホルミン及び SYR-322 25 mg との併用療法で使用されたメトホルミンの 1 日投与量別割合（患者数）は、いずれも 500 mg の使用割合が最も多く、メトホルミンの高用量

が投与可能となった2010年以降も増減することなく安定していることから、1日投与量が500 mgの患者層は今後も一定の割合を占めると考えられる〔2.5.1.3（3）〕。

2）有効性

SYR-322-MET/CCT-001試験においてSYR-322単独群とQD併用群の有効性を比較検討した。その結果、主要評価項目である治療期終了時（24週）のHbA1c変化量〔治療期終了時（24週）－観察期終了時（0週）〕について、QD併用群のSYR-322単独群に対する優越性が検証された〔2.5.4.4（1）1）①〕。

SYR-322/CCT-006試験においてメトホルミン単独群と25 mg併用群の有効性を比較検討した。その結果、主要評価項目である治療期終了時（12週）のHbA1c変化量について、メトホルミン単独群と比較して25 mg併用群で有意に低かった。また、メトホルミンの1日投与量（500 mg/日又は750 mg/日）で層別した結果、いずれの層においてもメトホルミン単独群と比較して25 mg併用群で低下量が大きく、いずれの投与群においても層間で低下の程度に大きな違いはみられなかった〔2.5.4.4（1）1）②〕。

SYR-322/OCT-005試験において25 mg併用の有効性を検討した。その結果、ベースライン（0週）と比較して投与2週後から52週後までのすべての評価時点でHbA1cの低下がみられた。また、メトホルミンの1日投与量（500 mg/日又は750 mg/日）で層別した結果、いずれの層においてもすべての評価時点で低下がみられ、52週まで低下が持続した〔2.5.4.4（1）1）③〕。

3）安全性

SYR-322-MET/CCT-001試験においてSYR-322単独群とQD併用群の安全性を比較検討した結果、有害事象の発現頻度及びその内容にSYR-322単独群及びQD併用群で大きな違いはみられなかった〔2.7.4.2.2（1）1）〕。

SYR-322/CCT-006試験においてメトホルミン単独群と25 mg併用群の安全性を比較検討した結果、有害事象の発現頻度及びその内容にメトホルミン単独群及び25 mg併用群で大きな違いはみられなかった。また、メトホルミンの1日投与量（500 mg/日又は750 mg/日）で層別した結果、いずれの層においても投与群間で大きな違いはみられず、いずれの投与群においても層間で大きな違いはみられなかった〔2.7.4.2.2（1）2）〕。

SYR-322/OCT-005試験において25 mg併用の安全性を検討した結果、有害事象の発現頻度及びその内容に大きな問題は認められず、安全性及び忍容性は良好であった。また、メトホルミンの1日投与量（500 mg/日又は750 mg/日）で層別した結果、層間で大きな違いはみられなかった〔2.7.4.2.2（1）3）〕。

4）生物学的同等性

日本人の健康成人男性を対象に、本配合錠投与時と本配合錠と同用量の単剤併用投与時（SYR-322 25 mg錠1錠及びメトホルミン250 mg錠2錠）の生物学的同等性を検討したSYR-322-MET/CPH-001試験では、配合錠投与と併用投与のSYR-322ZのAUC(0-72)及びCmax、並びにメトホルミン未変化体のAUC(0-48)及びCmaxにおいて、投与製剤間差の両側90%信

頼区間は、生物学的同等性の判定基準である ln(0.80)～ln(1.25)の範囲にあり、配合錠投与と併用投与は生物学的に同等であった〔2.7.1.3（1）〕。

以上の 1）～4）を踏まえて、SYR-322 25 mg/日及びメトホルミン 500 mg/日が医療現場で最も使用されている用量であること、SYR-322 25 mg/日及びメトホルミン 500 mg/日を併用投与した場合の有効性が確認され、さらに安全性に大きな問題はみられなかったこと、配合剤の投与と各単剤の併用投与が生物学的に同等であったことから、本配合錠の 1 日投与量は「アログリプチン/メトホルミン塩酸塩として 25 mg/500 mg」が適切であると考えた。

（2）特別な集団に対する投与

SYR-322-MET/CCT-001 試験及び SYR-322/CCT-006 試験において、年齢別（SYR-322-MET/CCT-001 試験のみ）、腎機能障害別及び肝機能障害別の有害事象の発現頻度は、いずれの投与群においても層間で同程度又は明らかな傾向はみられず、いずれの層においても投与群間で概ね同程度であった（2.7.4.5）。また、ネシーナ錠とビグアナイド系薬剤併用特定使用成績調査においても、副作用の発現頻度は、年齢別、腎機能程度別及び肝機能障害の合併症有無別で大きな違いはみられなかった（2.7.4.6）。一方で、メトホルミンの医療情報データベース研究において、乳酸アシドーシスのリスクに影響する因子についての探索的な検討を行った。その結果、腎機能障害を有しない者に対して腎機能障害を有する者で有意なリスク増加がみられたが、75 歳未満及び肝機能障害を有しない者に対して 75 歳以上の高齢者及び肝機能障害を有する者では有意なリスク増加は認められなかった。さらに、メトホルミン非使用者と比較してメトホルミン使用者で有意なリスク増加は認められなかった。また、腎機能障害を有する者又は肝機能障害を有する者のいずれにおいても、メトホルミン非使用者に対してメトホルミン使用者で有意なリスク増加は認められなかった（2.7.4.2.2.6（3）1）④）。しかしながら、現時点で、高度の腎機能障害者や肝機能障害者等、これら特別な患者集団に対するネシーナ錠とメトホルミン併用の投与経験は限られている。

SYR-322 は腎機能障害者で全身曝露量が増加する可能性がある[29]。メトホルミンは腎機能障害者で全身曝露量が増加する傾向があり、また、肝機能障害者においては、肝臓での乳酸の代謝が低下する可能性があることから、いずれにおいても乳酸アシドーシスを起こす懸念があると報告されている。さらに、高齢者では一般に腎機能や肝機能等が低下していることが多く、乳酸アシドーシスを起こしやすくなることが懸念されると報告されている[22]。SYR-322-005 試験では、本配合錠の配合成分間で臨床的に意義のある薬物動態学的相互作用はみられなかった〔2.7.2.3（1）〕ことから、腎機能障害者、肝機能障害者及び高齢者においても、本配合錠は SYR-322 単剤又はメトホルミン単剤と同様の薬物動態を示すことが予測できる。

以上、これらの特別な患者集団に対する SYR-322 及びメトホルミンの併用経験は多くないこと、本配合錠は各単剤と同様の薬物動態を示すと予測されることから、これらの特別な患者集団に対する本配合錠の投与については、各単剤と同様の注意喚起を行う必要があると考える。

2.5.4.7 効果の持続、耐薬性

効果の持続及び耐薬性について、SYR-322 とメトホルミンを長期併用投与した場合の有効性及び安全性をメトホルミン効果不十分例を対象とした SYR-322/OCT-005 試験及び SYR-322 効果不十分例を対象とした SYR-322-MET/CCT-001 試験の成績を用いて検討した。

(1) 国内第 2/3 相継続長期投与試験 (SYR-322/OCT-005 試験)

: 添付資料番号 5.3.5.2-1 (評価)

SYR-322/OCT-005 試験は、SYR-322/CCT-006 試験にて治療期 12 週間の投与が完了した被験者を対象に、引き続き 40 週間、計 52 週間投与するデザインである。なお、SYR-322/CCT-006 試験でメトホルミン単独群に割り付けられた被験者は、SYR-322/OCT-005 試験から SYR-322 12.5 mg 併用又は 25 mg 併用投与に切り替えたことから、投与期間は計 40 週間になる。

併用薬であるメトホルミンの用法・用量は、原則として SYR-322/CCT-006 試験と同一としたが、必要に応じて適宜変更することは可能とした。なお、治療期終了時 (52 週) のメトホルミン 1 日投与量が変更 (「増量」又は「減量」)[6]された症例は 12.5 mg 併用で 2 例、25 mg 併用で 6 例であった。

12.5 mg 併用及び 25 mg 併用投与例の治験薬(SYR-322)の投与日数を表 2.5.4-29 に示した。

表 2.5.4-29 治験薬 (SYR-322) の投与日数 (SYR-322/OCT-005 試験)

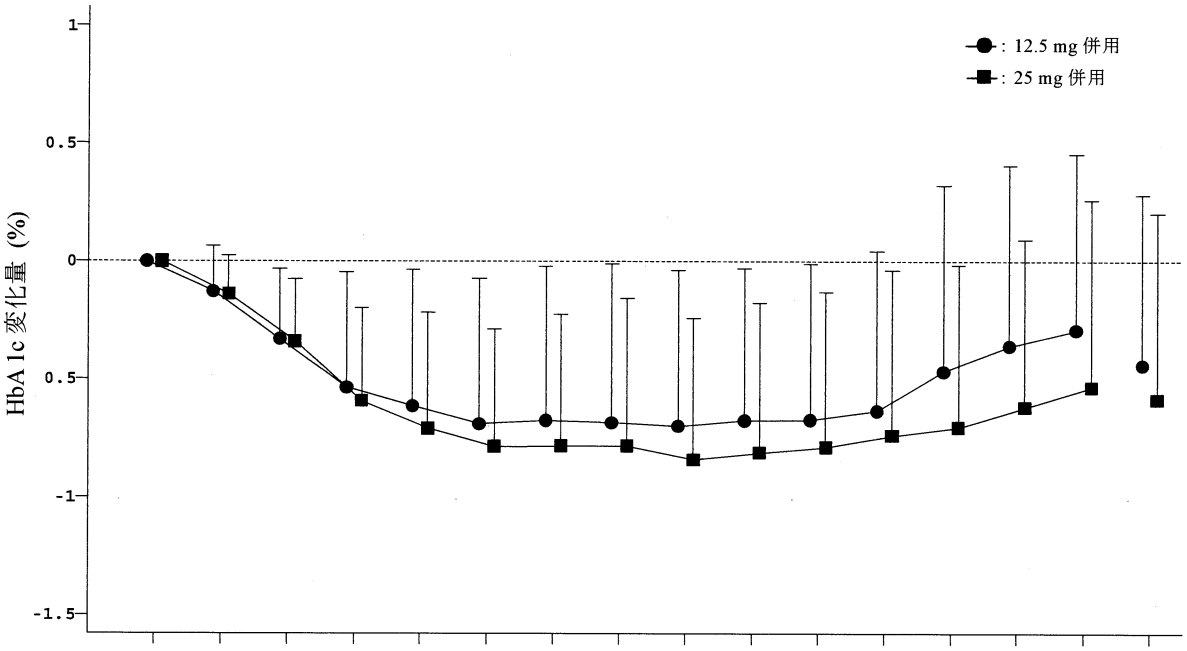
	例数	平均値 (標準偏差) (日)	内訳〔例数 (%)〕			
			1～84 日	85～168 日	169～364 日	365 日以上
12.5 mg 併用	142	317.6 (65.60)	2 (1.4)	5 (3.5)	120 (84.5)	15 (10.6)
25 mg 併用	145	308.4 (82.52)	7 (4.8)	5 (3.4)	113 (77.9)	20 (13.8)

総括報告書 (5.3.5.2-1) 表 12.1.1 から引用

12.5 mg 併用及び 25 mg 併用投与例における投与 52 週後までの HbA1c 変化量〔治療期の各評価時点－ベースライン (0 週)〕の推移を図 2.5.4-10 及び表 2.5.4-30 に示した。

ベースライン (0 週) の HbA1c の平均値は、25 mg 併用で 8.09%であった。ベースライン (0 週) からの HbA1c 変化量について、最も低下量が大きかった評価時点とその平均値は、25 mg 併用で治療期 28 週の-0.84%であり、その後治療期 52 週まで低下が持続した。投与 2 週後から 52 週後までのすべての評価時点で低下がみられ、治療期終了時 (52 週) の HbA1c 変化量〔治療期終了時 (52 週) －ベースライン (0 週)〕の平均値は、25 mg 併用で-0.59%であった。

6 治療期終了時 (52週) のメトホルミンの1日投与量が、観察期開始時のメトホルミンの1日投与量より増量された場合は「増量」、減量された場合は「減量」とする。



	投与前	2 週	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週	28 週	32 週	36 週	40 週	44 週	48 週	52 週	治療期終了時(52 週)
12.5 mg 併用	(n=142)	(n=97)	(n=135)	(n=141)	(n=140)	(n=138)	(n=136)	(n=135)	(n=135)	(n=135)	(n=134)	(n=132)	(n=81)	(n=81)	(n=81)	(n=142)
25 mg 併用	(n=145)	(n=102)	(n=138)	(n=143)	(n=142)	(n=135)	(n=134)	(n=134)	(n=132)	(n=129)	(n=129)	(n=129)	(n=83)	(n=83)	(n=83)	(n=145)

解析対象：最大の解析対象集団

注）SYR-322/CCT-006 試験でメトホルミン単独群に割り付けられた被験者は、SYR-322/OCT-005 試験から SYR-322 12.5 mg 併用又は 25 mg 併用投与に切り替えたことから、治療期 0～11 週のデータを除き、治療期 12～52 週のデータを 12.5 mg 併用又は 25 mg 併用の治療期 0～40 週のデータとした。また、ベースライン値は治療期 12 週（SYR-322/OCT-005 試験開始時）のデータを用いた。

添付資料（5.3.5.3-1）Figure 2.2.1.2.2 から引用

図 2.5.4-10　12.5 mg 併用及び 25 mg 併用投与例における HbA1c 変化量の推移（平均値・標準偏差）（SYR-322/OCT-005 試験）

表 2.5.4-30　12.5 mg 併用及び 25 mg 併用投与例における HbA1c 及び HbA1c 変化量の推移（SYR-322/OCT-005 試験）

	ベースライン（0 週）	治療期														治療期終了時（52 週）
		2 週	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週	28 週	32 週	36 週	40 週	44 週	48 週	52 週	
HbA1c																
12.5 mg 併用	n=142 8.01 (0.947)	n=97 7.77 (0.825)	n=135 7.67 (0.928)	n=141 7.47 (0.875)	n=140 7.36 (0.750)	n=138 7.28 (0.708)	n=136 7.30 (0.718)	n=135 7.28 (0.720)	n=135 7.26 (0.741)	n=135 7.28 (0.761)	n=134 7.29 (0.824)	n=132 7.34 (0.856)	n=81 7.42 (0.969)	n=81 7.52 (1.031)	n=81 7.59 (1.070)	n=142 7.56 (1.113)
25 mg 併用	n=145 8.09 (0.852)	n=102 7.85 (0.740)	n=138 7.77 (0.812)	n=143 7.50 (0.773)	n=142 7.38 (0.762)	n=135 7.31 (0.775)	n=134 7.31 (0.782)	n=134 7.31 (0.802)	n=132 7.24 (0.811)	n=129 7.24 (0.823)	n=129 7.26 (0.795)	n=129 7.30 (0.825)	n=83 7.28 (0.857)	n=83 7.36 (0.900)	n=83 7.45 (0.999)	n=145 7.50 (0.928)
HbA1c 変化量																
12.5 mg 併用	–	n=97 -0.13 (0.193)	n=135 -0.33 (0.301)	n=141 -0.53 (0.488)	n=140 -0.61 (0.579)	n=138 -0.69 (0.617)	n=136 -0.67 (0.652)	n=135 -0.68 (0.671)	n=135 -0.70 (0.661)	n=135 -0.68 (0.646)	n=134 -0.67 (0.660)	n=132 -0.63 (0.677)	n=81 -0.47 (0.791)	n=81 -0.36 (0.766)	n=81 -0.29 (0.749)	n=142 -0.44 (0.723)
25 mg 併用	–	n=102 -0.14 (0.162)	n=138 -0.34 (0.263)	n=143 -0.59 (0.394)	n=142 -0.71 (0.491)	n=135 -0.79 (0.500)	n=134 -0.78 (0.556)	n=134 -0.78 (0.625)	n=132 -0.84 (0.598)	n=129 -0.81 (0.637)	n=129 -0.79 (0.657)	n=129 -0.74 (0.702)	n=83 -0.70 (0.688)	n=83 -0.62 (0.711)	n=83 -0.53 (0.795)	n=145 -0.59 (0.787)

解析対象：最大の解析対象集団

単位：%、上段：例数、中段：平均値、下段：標準偏差、–：該当せず

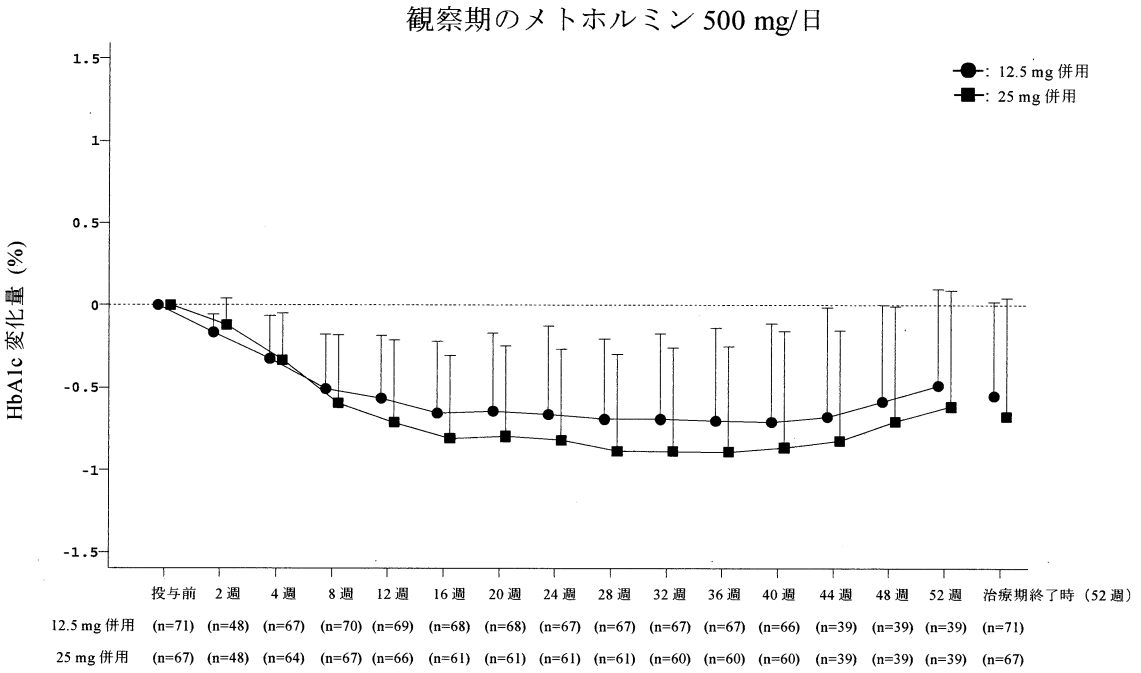
添付資料（5.3.5.3-1）Table 2.2.1.1.1 及び Table 2.2.1.2.1 から引用

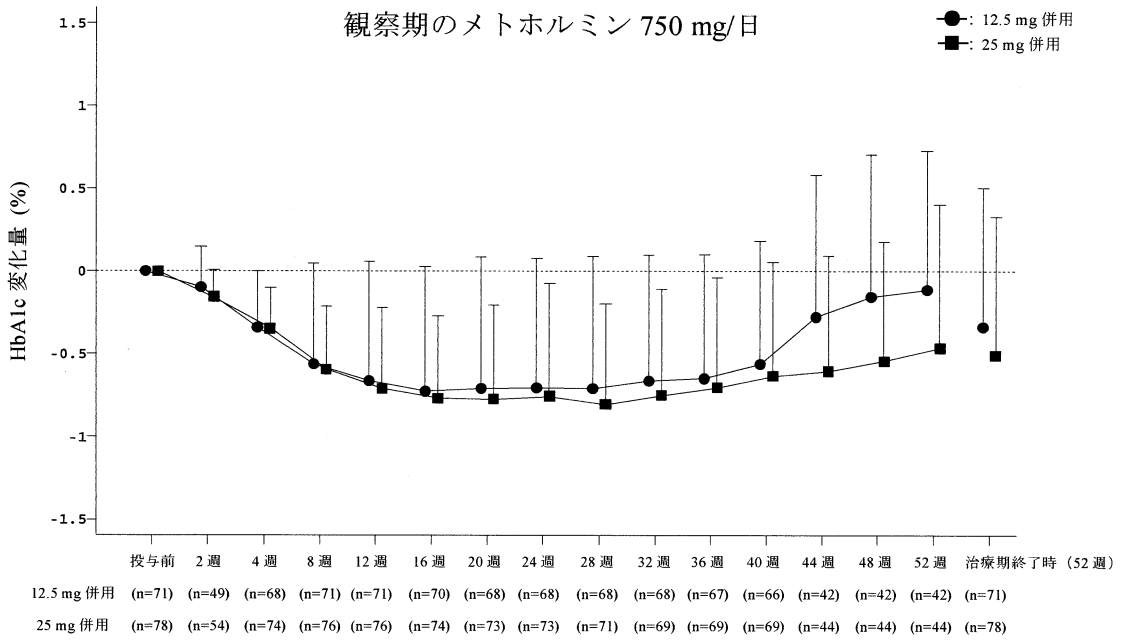
12.5 mg 併用及び 25 mg 併用投与例における投与 52 週後までの観察期のメトホルミンの 1 日投与量（500 mg/日又は 750 mg/日）別の HbA1c 変化量の推移を図 2.5.4-11 及び表 2.5.4-31 に示した。

観察期のメトホルミンの 1 日投与量が 500 mg の層では、ベースライン（0 週）の HbA1c の平均値は、25 mg 併用で 7.94%であった。ベースライン（0 週）からの HbA1c 変化量について、最も低下量が大きかった評価時点とその平均値は、25 mg 併用で治療期 32 週及び 36 週の-0.89%であり、その後治療期 52 週まで低下が持続した。投与 2 週後から 52 週後までのすべての評価時点で低下がみられ、治療期終了時（52 週）の HbA1c 変化量の平均値は、25 mg 併用で-0.67%であった。

観察期のメトホルミンの 1 日投与量が 750 mg の層では、ベースライン（0 週）の HbA1c の平均値は、25 mg 併用で 8.21%であった。ベースライン（0 週）からの HbA1c 変化量について、最も低下量が大きかった評価時点とその平均値は、25 mg 併用で治療期 28 週の-0.80%であり、その後治療期 52 週まで低下が持続した。投与 2 週後から 52 週後までのすべての評価時点で低下がみられ、治療期終了時（52 週）の HbA1c 変化量の平均値は、25 mg 併用で-0.51%であった。

治療期の各評価時点の HbA1c は、25 mg 併用のいずれの層においてもすべての評価時点でベースライン（0 週）からの低下がみられ、52 週まで低下が持続した。





解析対象：最大の解析対象集団

注）SYR-322/CCT-006 試験でメトホルミン単独群に割り付けられた被験者は、SYR-322/OCT-005 試験から SYR-322 12.5 mg 併用又は 25 mg 併用投与に切り替えたことから、治療期 0～11 週のデータを除き、治療期 12～52 週のデータを 12.5 mg 併用又は 25 mg 併用の治療期 0～40 週のデータとした。また、ベースライン値は治療期 12 週（SYR-322/OCT-005 試験開始時）のデータを用いた。

添付資料（5.3.5.3-1）Figure 2.2.2.2.2 から引用

図 2.5.4-11　12.5 mg 併用及び 25 mg 併用投与例における観察期のメトホルミンの 1 日投与量別の HbA1c 変化量の推移（平均値・標準偏差）（SYR-322/OCT-005 試験）

表 2.5.4-31　12.5 mg 併用及び 25 mg 併用投与例における観察期のメトホルミンの 1 日投与量別の HbA1c 及び HbA1c 変化量の推移（SYR-322/OCT-005 試験）

	ベースライン（0 週）	治療期 2 週	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週	28 週	32 週	36 週	40 週	44 週	48 週	52 週	治療期終了時（52 週）
観察期のメトホルミン 500 mg/日																
HbA1c																
12.5 mg 併用	n=71	n=48	n=67	n=70	n=69	n=68	n=68	n=67	n=67	n=67	n=67	n=66	n=39	n=39	n=39	n=71
	7.86	7.52	7.51	7.35	7.23	7.13	7.16	7.10	7.07	7.07	7.06	7.07	6.92	7.01	7.11	7.31
	(0.940)	(0.712)	(0.989)	(0.965)	(0.678)	(0.605)	(0.620)	(0.598)	(0.562)	(0.586)	(0.622)	(0.651)	(0.431)	(0.463)	(0.589)	(1.016)
25 mg 併用	n=67	n=48	n=64	n=67	n=66	n=61	n=61	n=61	n=61	n=60	n=60	n=60	n=39	n=39	n=39	n=67
	7.94	7.79	7.64	7.35	7.24	7.13	7.14	7.12	7.06	7.03	7.02	7.05	7.07	7.18	7.28	7.27
	(0.864)	(0.753)	(0.830)	(0.805)	(0.792)	(0.790)	(0.782)	(0.785)	(0.797)	(0.758)	(0.699)	(0.691)	(0.717)	(0.790)	(0.871)	(0.782)
HbA1c 変化量																
12.5 mg 併用	–	n=48	n=67	n=70	n=69	n=68	n=68	n=67	n=67	n=67	n=67	n=66	n=39	n=39	n=39	n=71
		-0.16	-0.33	-0.51	-0.56	-0.65	-0.64	-0.66	-0.69	-0.69	-0.70	-0.71	-0.67	-0.58	-0.48	-0.55
		(0.108)	(0.260)	(0.331)	(0.379)	(0.435)	(0.473)	(0.537)	(0.489)	(0.516)	(0.563)	(0.597)	(0.663)	(0.585)	(0.586)	(0.569)
25 mg 併用	–	n=48	n=64	n=67	n=66	n=61	n=61	n=61	n=61	n=60	n=60	n=60	n=39	n=39	n=39	n=67
		-0.12	-0.33	-0.59	-0.71	-0.81	-0.80	-0.82	-0.88	-0.89	-0.89	-0.86	-0.82	-0.71	-0.61	-0.67
		(0.159)	(0.285)	(0.413)	(0.499)	(0.504)	(0.549)	(0.551)	(0.586)	(0.628)	(0.636)	(0.706)	(0.667)	(0.701)	(0.706)	(0.721)
観察期のメトホルミン 750 mg/日																
HbA1c																
12.5 mg 併用	n=71	n=49	n=68	n=71	n=71	n=70	n=68	n=68	n=68	n=68	n=67	n=66	n=42	n=42	n=42	n=71
	8.15	8.02	7.82	7.59	7.49	7.43	7.44	7.45	7.44	7.49	7.51	7.61	7.88	8.00	8.04	7.81
	(0.939)	(0.861)	(0.843)	(0.764)	(0.799)	(0.771)	(0.783)	(0.790)	(0.846)	(0.856)	(0.938)	(0.953)	(1.101)	(1.181)	(1.219)	(1.157)
25 mg 併用	n=78	n=54	n=74	n=76	n=76	n=74	n=73	n=73	n=71	n=69	n=69	n=69	n=44	n=44	n=44	n=78
	8.21	7.91	7.89	7.63	7.51	7.46	7.44	7.46	7.41	7.42	7.46	7.53	7.46	7.52	7.60	7.71
	(0.826)	(0.730)	(0.784)	(0.724)	(0.716)	(0.736)	(0.761)	(0.788)	(0.793)	(0.837)	(0.822)	(0.871)	(0.934)	(0.969)	(1.088)	(0.999)
HbA1c 変化量																
12.5 mg 併用	–	n=49	n=68	n=71	n=71	n=70	n=68	n=68	n=68	n=68	n=67	n=66	n=42	n=42	n=42	n=71
		-0.10	-0.34	-0.56	-0.66	-0.73	-0.71	-0.70	-0.71	-0.66	-0.65	-0.56	-0.28	-0.15	-0.11	-0.34
		(0.247)	(0.339)	(0.606)	(0.721)	(0.755)	(0.794)	(0.784)	(0.799)	(0.756)	(0.748)	(0.746)	(0.858)	(0.858)	(0.841)	(0.841)
25 mg 併用	–	n=54	n=74	n=76	n=76	n=74	n=73	n=73	n=71	n=69	n=69	n=69	n=44	n=44	n=44	n=78
		-0.16	-0.35	-0.59	-0.71	-0.77	-0.77	-0.75	-0.80	-0.75	-0.70	-0.63	-0.60	-0.54	-0.46	-0.51
		(0.164)	(0.244)	(0.380)	(0.487)	(0.499)	(0.566)	(0.683)	(0.609)	(0.642)	(0.667)	(0.686)	(0.697)	(0.719)	(0.868)	(0.837)

解析対象：最大の解析対象集団、単位：%、上段：例数、中段：平均値、下段：標準偏差、–：該当せず
添付資料（5.3.5.3-1）Table 2.2.2.1.1 及び Table 2.2.2.2.1 から引用

（2）国内第 3 相検証試験（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

SYR-322-MET/CCT-001 試験は、SYR-322 効果不十分例を対象に、SYR-322 25 mg にメトホルミン 500 mg を 1 日 1 回又は SYR-322 25 mg にメトホルミン 250 mg を 1 日 2 回、24 週間併用投与するデザインである。

QD 併用群及び BID 併用群の治験薬（メトホルミン）の投与日数を表 2.5.4-32 に示した。

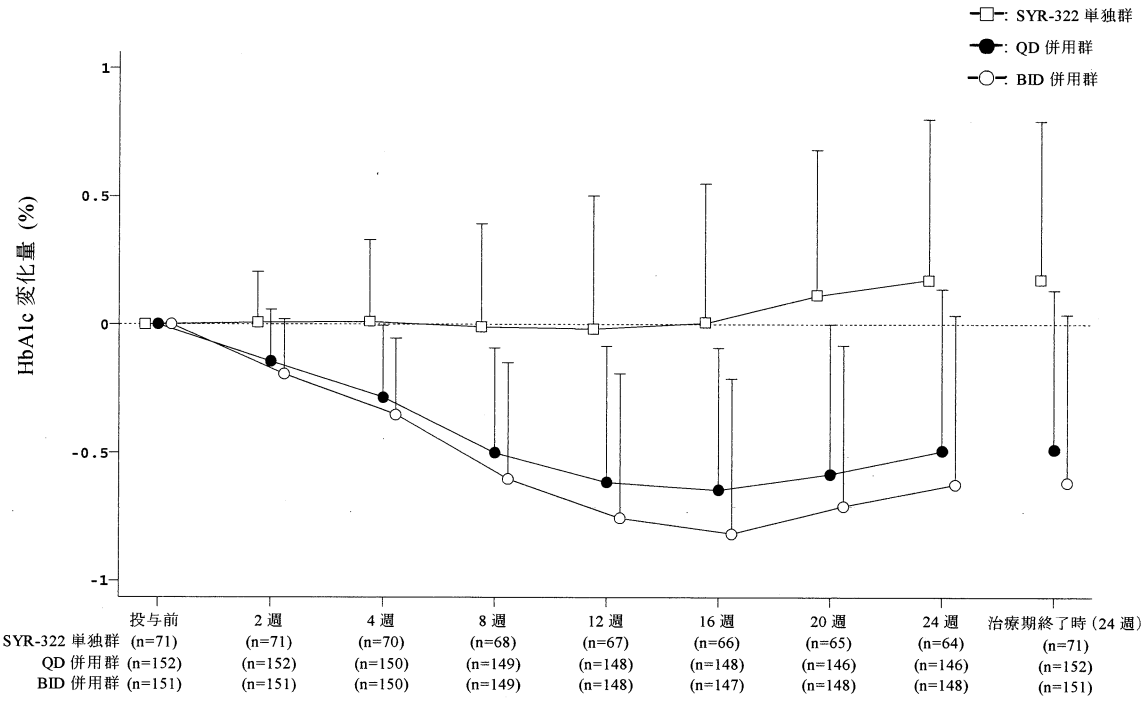
表 2.5.4-32　治験薬（メトホルミン）の投与日数（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

	例数	平均値（標準偏差）(日)	内訳〔例数（%）〕						
			1～28 日	29～56 日	57～84 日	85～112 日	113～140 日	141～168 日	169 日以上
QD 併用群	152	164.2 (22.44)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	104 (68.4)	42 (27.6)
BID 併用群	151	165.2 (19.15)	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	110 (72.8)	38 (25.2)

総括報告書（5.3.5.1-1）表 12.1-1 から引用

QD 併用群及び BID 併用群における治療期 24 週までの HbA1c 変化量〔治療期の各評価時点－観察期終了時（0 週）〕の推移を図 2.5.4-12 及び表 2.5.4-33 に示した。

観察期終了時（0 週）の HbA1c の平均値は QD 併用群で 7.82%、BID 併用群で 7.89%であった。観察期終了時（0 週）からの HbA1c 変化量について、最も低下量が大きかった評価時点とその平均値は、QD 併用群で治療期 16 週の-0.64%、BID 併用群で治療期 16 週の-0.81%であり、いずれの投与群でもその後治療期 24 週まで低下が持続した。また、治療期の各評価時点の HbA1c の平均値は、いずれの投与群でも投与 2 週後から 24 週後までのすべての評価時点で観察期終了時（0 週）からの低下がみられ、治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量〔治療期終了時（24 週）－観察期終了時（0 週）〕の平均値は QD 併用群で-0.49%、BID 併用群で-0.62%であった。



解析対象：最大の解析対象集団
総括報告書（5.3.5.1-1）図 11.4-3 から引用

図 2.5.4-12　HbA1c 変化量の推移（平均値・標準偏差）（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

表 2.5.4-33　QD 併用群及び BID 併用群における HbA1c 及び HbA1c 変化量の推移（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

	観察期終了時（0 週）	治療期							治療期終了時（24 週）
		2 週	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週	
HbA1c									
QD 併用群	n=152 7.82 (0.820)	n=152 7.67 (0.796)	n=150 7.55 (0.773)	n=149 7.32 (0.725)	n=148 7.19 (0.721)	n=148 7.16 (0.725)	n=146 7.23 (0.749)	n=146 7.32 (0.798)	n=152 7.33 (0.819)
BID 併用群	n=151 7.89 (0.791)	n=151 7.70 (0.787)	n=150 7.54 (0.735)	n=149 7.28 (0.707)	n=148 7.13 (0.706)	n=147 7.08 (0.717)	n=148 7.18 (0.780)	n=148 7.27 (0.805)	n=151 7.28 (0.804)
HbA1c 変化量									
QD 併用群	–	n=152 -0.14 (0.203)	n=150 -0.28 (0.279)	n=149 -0.50 (0.408)	n=148 -0.61 (0.530)	n=148 -0.64 (0.553)	n=146 -0.58 (0.585)	n=146 -0.49 (0.629)	n=152 -0.49 (0.620)
BID 併用群	–	n=151 -0.19 (0.212)	n=150 -0.35 (0.298)	n=149 -0.60 (0.454)	n=148 -0.75 (0.565)	n=147 -0.81 (0.602)	n=148 -0.71 (0.626)	n=148 -0.62 (0.659)	n=151 -0.62 (0.654)

解析対象：最大の解析対象集団、単位：%、上段：例数、中段：平均値、下段：標準偏差、－：該当せず
総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4-5 及び 15.1 Table 2.2.1.1.1 から引用

メトホルミン効果不十分例を対象とした SYR-322/OCT-005 試験及び SYR-322 効果不十分例を対象とした SYR-322-MET/CCT-001 試験のいずれにおいても、SYR-322 とメトホルミンの併用投与により、HbA1c の平均値は投与 2 週後から低下がみられ、その後治療期終了時

（SYR-322/OCT-005 試験：52 週、SYR-322-MET/CCT-001 試験：24 週）まで低下が持続した。以上から、SYR-322 及びメトホルミンを長期間併用した場合でも、効果は持続すると考えられた。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価計画

本配合錠の安全性評価は、国内で実施した健康成人男子を対象とした2試験〔第3相生物学的同等性試験（SYR-322-MET/CPH-001試験）、第3相食事の影響検討試験（SYR-322-MET/CPH-002試験）〕、及び2型糖尿病患者を対象とした3試験〔第3相検証試験（SYR-322-MET/CCT-001試験）、第2/3相検証試験（SYR-322/CCT-006試験）、第2/3相継続長期投与試験（SYR-322/OCT-005試験）〕の計5試験を評価資料、海外で実施した健康成人を対象とした1試験〔第1相メトホルミンとの薬物間相互作用試験（SYR-322-005試験）〕を参考資料とし、これら臨床試験成績から検討した。

上記6試験のうち、本項では国内で2型糖尿病患者を対象として実施した3試験を本配合錠の安全性評価に係る主な臨床試験成績として示し、その他の個々の試験の安全性成績は2.7.6に示した。

本項で示す主な臨床試験の一覧を表2.5.5-1に示した。

SYR-322-MET/CCT-001試験は、SYR-322効果不十分例に対するメトホルミン併用投与時の安全性を検討した試験である。本配合錠の予定する用法・用量は「通常、成人には1日1回1錠（アログリプチン/メトホルミン塩酸塩として25 mg/500 mg）を食直前又は食後に経口投与する。」であり、配合成分であるメトホルミンについては国内で承認されている用法[1]と異なる。そこで、SYR-322-MET/CCT-001試験では、SYR-322にメトホルミン500 mgを1日1回併用投与したときの安全性について、SYR-322単独投与又はSYR-322にメトホルミン250 mgの1日2回併用投与を対照として評価した。

SYR-322/CCT-006試験及びSYR-322/OCT-005試験は、メトホルミン効果不十分例に対するSYR-322併用投与時の安全性を検討した試験であり、これらの試験成績はSYR-322製剤であるネシーナ錠とビグアナイド系薬剤との併用療法に係る承認事項一部変更承認申請の評価資料として提出した（承認日：2011年2月23日）。

なお、SYR-322-MET/CCT-001試験については、医薬品医療機器総合機構との医薬品[redacted]相談（#[redacted]、[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）において試験デザインの妥当性を相談した結果を踏まえて実施した。

（1）安全性評価に用いた臨床試験

SYR-322-MET/CCT-001試験は、食事療法、運動療法に加えて、SYR-322 25 mgを投与してもなお血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、SYR-322 25 mgにメトホルミン500 mgを1日1回24週間併用投与（QD併用群）したときの安全性について、SYR-322 25 mgを単独投与（SYR-322単独群）、又はSYR-322 25 mgにメトホルミン250 mgの1日2回併用投与（BID併用群）を対照として検討した。

SYR-322/CCT-006試験は、食事療法、運動療法に加えて、メトホルミンを投与してもなお血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、メトホルミン（250 mgを1日2回又

1 「通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として1日500 mgより開始し、1日2～3回に分割して食直前又は食後に経口投与する。」[22]、「通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として1日量500 mgより開始し、1日2～3回食後に分割経口投与する。」[23]

は3回)にSYR-322 12.5 mg又は25 mgを12週間併用投与(それぞれ12.5 mg併用群又は25 mg併用群)したときの安全性について、メトホルミン(250 mgを1日2回又は3回)の単独投与(メトホルミン単独群)を対照として検討した。

SYR-322/OCT-005試験は、SYR-322/CCT-006試験を完了した被験者を対象に、SYR-322(12.5 mg又は25 mg)とメトホルミン(250 mgを1日2回又は3回)を40週間(SYR-322/CCT-006試験と併せて52週間)継続して併用投与(それぞれ12.5 mg併用又は25 mg併用[2])したときの安全性をSYR-322/CCT-006試験と併せて評価した〔2.5.5.1(2)〕。

いずれの試験でも、安全性の解析対象は「安全性データの解析対象集団」とした。「安全性データの解析対象集団」の定義は、SYR-322-MET/CCT-001試験では「治験薬のうちメトホルミンDB[3]を少なくとも1回以上投与された被験者」、SYR-322/CCT-006試験では「治療期に治験薬(SYR-322DB[4])を少なくとも1回以上投与された被験者」、SYR-322/OCT-005試験では「治療期の治験薬(SYR-322及びメトホルミン)が併用投与されたすべての被験者[5]」とした。

「2.5.5.4.5 本配合錠投与で注意すべき有害事象」で示した脂質代謝マーカー〔総コレステロール(TC)、トリグリセリド(TG)、LDLコレステロール(LDL-C)及びHDLコレステロール(HDL-C)〕は、SYR-322/CCT-006試験及びSYR-322/OCT-005試験では有効性の評価項目(解析対象はいずれも「最大の解析対象集団」[6])としたが、本項では安全性評価に用いた。また、「2.5.5.7 体重」で示した体重は、いずれの試験でも有効性の評価項目(解析対象はいずれも「最大の解析対象集団」)としたが、本項では安全性評価に用いた。

なお、SYR-322/CCT-006試験及びSYR-322/OCT-005試験では、SYR-322は2用量(12.5 mg及び25 mg)を用いたが、本配合錠の有効成分であるSYR-322の用量は25 mgであるため、本項では25 mg併用群(SYR-322/CCT-006試験)及び25 mg併用(SYR-322/OCT-005試験)について評価し、12.5 mg併用群(SYR-322/CCT-006試験)及び12.5 mg併用(SYR-322/OCT-005試験)の成績は参考情報として示した。

また、SYR-322/OCT-005試験は、SYR-322/CCT-006試験及びSYR-322とスルホニルウレア系薬剤との併用試験(SYR-322/CCT-005試験)の2試験からの継続長期投与試験であるが、本項ではSYR-322/CCT-006試験から移行した被験者(メトホルミン併用例)についてのみ評価した。

2 SYR-322/CCT-006試験でメトホルミン単独群に割り付けられた被験者を含むことから、「群」として表記しないこととした。
3 メトホルミン250 mg又はプラセボ
4 SYR-322 12.5 mg、25 mg又はプラセボ
5 SYR-322/CCT-006試験における併用投与例を含む
6 無作為化され、治療期に治験薬(SYR-322DB)を少なくとも1回以上投与された被験者又はSYR-322/CCT-006試験で無作為化され、治療期の治験薬(SYR-322及びメトホルミン)を少なくとも1回以上併用投与された被験者

表 2.5.5-1　安全性評価に用いた主な臨床試験一覧

実施地域	相	試験番号［資料区分］	試験の内容	対象	試験デザイン	投与群[1]	安全性データの解析対象集団	投与期間	施設数	試験期間[3]（年・月）	報告書の添付場所
国内	第3相	SYR-322-MET/CCT-001［評価資料］	検証試験	SYR-322 25 mg を投与してもなお血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者	多施設共同 二重盲検 無作為割付 メトホルミン 250 mg/回 1日2回併用投与対照 SYR-322 単独投与対照 並行群間比較試験	QD 併用群（SYR-322 25 mg 1日1回 ＋ メトホルミン 500 mg 1日1回朝食後）	152	24 週間	34	2014.2 ～ 2015.2	5.3.5.1-1
						BID 併用群（SYR-322 25 mg 1日1回 ＋ メトホルミン 250 mg 1日2回朝夕食後）	151				
						SYR-322 単独群（SYR-322 25 mg 1日1回）	71				
							（計）374				
国内	第2/3相	SYR-322/CCT-006［評価資料］	検証試験	メトホルミンを投与してもなお血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者	多施設共同 二重盲検 無作為割付 プラセボ対照 並行群間比較試験	12.5 mg 併用群（SYR-322 12.5 mg 1日1回 ＋ メトホルミン 250 mg 1日2回又は3回食後）	92	12 週間	30	[redacted] ～ [redacted]	5.3.5.1-2
						25 mg 併用群（SYR-322 25 mg 1日1回 ＋ メトホルミン 250 mg 1日2回又は3回食後）	96				
						メトホルミン単独群（メトホルミン 250 mg 1日2回又は3回食後）	100				
							（計）288				
国内	第2/3相	SYR-322/OCT-005［評価資料］	継続長期投与試験	メトホルミンを投与してもなお血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者（SYR-322/CCT-006 試験を完了した者）	多施設共同 非盲検	12.5 mg 併用（SYR-322 12.5 mg 1日1回 ＋ メトホルミン 250 mg 1日2回又は3回食後、メトホルミンの用法・用量適宜変更可能）	142	52 週間（SYR-322/CCT-006 試験の 12 週間を含む）	58[2]	[redacted] ～ [redacted]	5.3.5.2-1
						25 mg 併用（SYR-322 25 mg 1日1回 ＋ メトホルミン 250 mg 1日2回又は3回食後、メトホルミンの用法・用量適宜変更可能）	145				
							（計）287				

1) SYR-322 の用法は、SYR-322-MET/CCT-001 試験では朝食後投与、SYR-322/CCT-006 試験及び SYR-322/OCT-005 試験では朝食前投与とした。

2) SYR-322/OCT-005 試験（スルホニルウレア系薬剤併用及びメトホルミン併用）実施施設数

3) SYR-322-MET/CCT-001 試験では最初の被験者の同意取得日～最終の被験者の最終来院日、SYR-322/CCT-006 試験及び SYR-322/OCT-005 試験では最初の被験者の同意取得日～最終の被験者の治験薬投与終了日

(2) 併合による安全性成績の検討

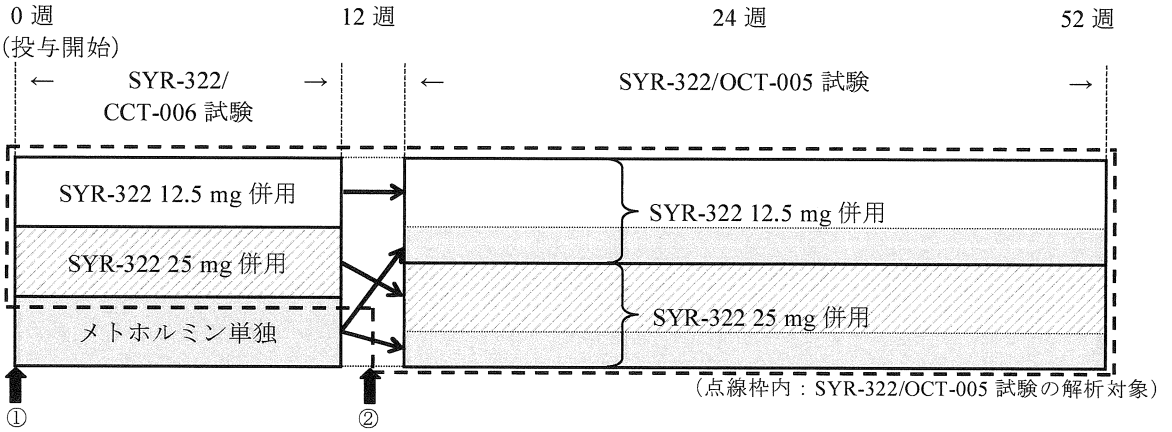
2.5.5.1 (1) に示したとおり、安全性評価に用いた主な臨床試験 3 試験の対象が異なることから、併合による安全性の検討は行わなかった。

ただし、SYR-322/OCT-005 試験は、SYR-322/CCT-006 試験を完了した被験者を対象としていることから、SYR-322/CCT-006 試験と SYR-322/OCT-005 試験のデータを以下の基準で併合したうえで、安全性評価を行った。

SYR-322/OCT-005 試験では、SYR-322/CCT-006 試験で SYR-322 併用群（12.5 mg 併用群又は 25 mg 併用群）に割り付けられた被験者は、SYR-322/OCT-005 試験移行時に同一用量の SYR-322 併用（12.5 mg 併用又は 25 mg 併用）に再度割り付けられた。SYR-322/OCT-005 試験に移行しなかった被験者は、SYR-322 併用（12.5 mg 併用又は 25 mg 併用）に含めて解析を行った。SYR-322/CCT-006 試験でメトホルミン単独群に割り付けられた被験者は SYR-322/OCT-005 試験移行時に SYR-322 併用（12.5 mg 併用又は 25 mg 併用）に割り付けられた。SYR-322/OCT-005 試験に移行しなかった被験者は解析には含めなかった。

安全性の評価項目については、SYR-322/CCT-006 試験で 12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群に割り付けられた被験者は、治療期 52 週までのデータを用い、ベースライン値は SYR-322/CCT-006 試験の観察期終了時（0 週）のデータを用いた。SYR-322/CCT-006 試験でメトホルミン単独群に割り付けられた被験者は、治療期 1～12 週のデータ（メトホルミン単独投与期のデータ）を除き、治療期 13～52 週のデータを治療期 1～40 週のデータとして用い、ベースライン値は SYR-322/CCT-006 試験の観察期終了時（0 週）のデータを用いた。

有効性の評価項目である脂質代謝マーカー（TC、TG、LDL-C 及び HDL-C）及び体重については、SYR-322/CCT-006 試験で 12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群に割り付けられた被験者は、治療期 52 週までのデータを用い、ベースライン値は SYR-322/CCT-006 試験の観察期終了時（0 週）のデータを用いた。SYR-322/CCT-006 試験でメトホルミン単独群に割り付けられた被験者は、治療期 0～11 週のデータを除き、治療期 12～52 週のデータを 12.5 mg 併用又は 25 mg 併用の治療期 0～40 週のデータとして用い、ベースライン値は治療期 12 週（SYR-322/OCT-005 試験開始時）のデータを用いた（図 2.5.5-1）。



①SYR-322/CCT-006 試験でメトホルミン単独群に割り付けられた被験者の安全性評価項目のベースライン
②SYR-322/CCT-006 試験でメトホルミン単独群に割り付けられた被験者の脂質代謝マーカー及び体重のベースライン

図 2.5.5-1　SYR-322/OCT-005 試験の解析対象概念図

2.5.5.2 曝露状況

（1）国内第 3 相検証試験（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

「安全性データの解析対象集団」を用いて治療期の治験薬投与日数を算出した。

「安全性データの解析対象集団」は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 71 例、152 例及び 151 例であった。

メトホルミン DB の投与日数の平均値は SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 158.1 日、164.2 日及び 165.2 日であり、投与群間で大きな違いはみられなかった。

SYR-322（治療期）の投与日数の平均値は SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 158.1 日、164.2 日及び 165.2 日であり、投与群間で大きな違いはみられなかった。

（2）国内第 2/3 相検証試験（SYR-322/CCT-006 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

「安全性データの解析対象集団」を用いて治療期の治験薬投与日数を算出した。

「安全性データの解析対象集団」は、メトホルミン単独群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 100 例及び 96 例であった。

SYR-322DB の投与日数の平均値はメトホルミン単独群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 84.2 日及び 82.5 日であり、投与群間で大きな違いはみられなかった。

メトホルミン（治療期）の投与日数の平均値はメトホルミン単独群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 85.2 日及び 83.5 日であり、投与群間で大きな違いはみられなかった。

（3）国内第 2/3 相継続長期投与試験（SYR-322/OCT-005 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

「安全性データの解析対象集団」を用いて治療期の治験薬投与日数を算出した。

「安全性データの解析対象集団」は、25 mg 併用で 145 例であった。

SYR-322 の投与日数の平均値は 25 mg 併用で 308.4 日であり、メトホルミンの投与日数の平均値は 25 mg 併用で 309.4 日であった。

2.5.5.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

（1）国内第 3 相検証試験（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

「無作為化された全例」における SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群の性別の割合は男性がそれぞれ 73.2%、72.4%及び 70.2%、女性が 26.8%、27.6%及び 29.8%であり、いずれの投与群でも男性の割合が高かったが、投与群間で男女の割合に大きな違いはみられなかった。

SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群の年齢の平均値（以下同様）はそれぞれ 57.2 歳、56.9 歳及び 57.6 歳、体重は 68.00 kg、69.48 kg 及び 69.55 kg、BMI は 24.72 kg/m^2、25.61 kg/m^2 及び 25.52 kg/m^2、2 型糖尿病罹病期間は 7.73 年、7.02 年及び 7.04 年、クレアチニンは 0.687 mg/dL、0.669 mg/dL 及び 0.683 mg/dL、eGFR は 88.2 mL/min/1.73 m^2、91.0 mL/min/1.73 m^2 及び 87.9 mL/min/1.73 m^2、HbA1c は 7.77%、7.82%及び 7.89%、空腹時血糖は 162.4 mg/dL、164.7 mg/dL 及び 165.9 mg/dL であり、いずれの項目も投与群間で大きな違いはみられなかった。

（2）国内第 2/3 相検証試験（SYR-322/CCT-006 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

「無作為化された全例」におけるメトホルミン単独群及び 25 mg 併用群の性別の割合は男性がそれぞれ 72.0%及び 68.8%、女性が 28.0%及び 31.3%であり、いずれの投与群でも男性の割合が高かったが、投与群間で男女の割合に大きな違いはみられなかった。メトホルミン単独群及び 25 mg 併用群のメトホルミンの 1 日投与量は 500 mg がそれぞれ 49.0%及び 46.9%、750 mg が 51.0%及び 53.1%であり、投与群間で大きな違いはみられなかった。

メトホルミン単独群及び 25 mg 併用群の年齢の平均値（以下同様）はそれぞれ 52.1 歳及び 52.3 歳、体重は 69.89 kg 及び 69.65 kg、BMI は 26.14 kg/m^2 及び 25.79 kg/m^2、2 型糖尿病罹病期間は 6.04 年及び 6.62 年、クレアチニンは 0.668 mg/dL 及び 0.668 mg/dL、eGFR は 94.2 mL/min/1.73 m^2 及び 94.1 mL/min/1.73 m^2、HbA1c は 8.00%及び 8.02%、空腹時血糖は 171.5 mg/dL 及び 169.9 mg/dL であり、いずれの項目も投与群間で大きな違いはみられなかった。

（3）国内第 2/3 相継続長期投与試験（SYR-322/OCT-005 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

「安全性データの解析対象集団」における 25 mg 併用の性別の割合は男性が 69.7%、女性が 30.3%であり、男性の割合が高かった。メトホルミンの 1 日投与量は 500 mg が 46.2%、750 mg が 53.8%であった。

25 mg 併用の年齢の平均値（以下同様）は 51.8 歳、体重は 70.41 kg、BMI は 26.08 kg/m^2、2 型糖尿病罹病期間は 6.26 年、クレアチニンは 0.670 mg/dL、eGFR は 94.1 mL/min/1.73 m^2、HbA1c は 8.09%、空腹時血糖は 170.0 mg/dL であった。

2.5.5.4 有害事象の解析

2.5.5.4.1 有害事象の評価方法

有害事象の収集期間は、SYR-322-MET/CCT-001 試験及び SYR-322/CCT-006 試験では治験薬投与開始時点から治療期終了時又は投与中止時までとした。SYR-322/OCT-005 試験では治療期 12 週（来院後）から治療期終了時又は投与中止時までとした。

有害事象の治験薬との因果関係は、SYR-322-MET/CCT-001 試験では 2 段階（「関連あり」、「関連なし」）で判定し、SYR-322/CCT-006 試験及び SYR-322/OCT-005 試験では 4 段階（「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」）で判定した。いずれの試験も治験薬との因果関係が「関連なし」と判定された有害事象以外の事象を「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」として集計した。

有害事象の程度は、いずれの試験も「軽度（一過性で容易に耐えられるもの）」、「中等度（通常の活動に支障をきたす程度のもの）」、「高度（通常の活動を不可能にする程度のもの）」の 3 段階で集計した。

本項における有害事象の集計にあたり、各試験の器官分類（器官別大分類）及び有害事象名（基本語）は、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver.17.1 に従って読み替えた。

いずれの試験も同一の被験者において、同一の基本語の有害事象が、同一のカテゴリ区分で複数回発現した場合は、そのカテゴリ区分では発現例数を 1 例として計上した。同一の被験者において、同一の基本語の有害事象が複数のカテゴリ区分にまたがって複数回発現した場合は、程度別集計では最も程度の高いカテゴリ区分で発現例数を 1 例として計上した。また、同一の被験者において、同一の器官別大分類の有害事象が複数回発現した場合についても上記と同様に集計した。

治験薬投与中止に至った有害事象の集計では、いずれの試験も投与中止又は投与中断に至った有害事象を対象とした。

2.5.5.4.2 有害事象

（1）国内第 3 相検証試験（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

いずれかの投与群で発現頻度が 2%以上の有害事象を表 2.5.5-2 に示した。

有害事象の発現頻度は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 57.7%（41/71 例）、50.7%（77/152 例）及び 52.3%（79/151 例）であり、SYR-322 単独群及び BID 併用群と比較して QD 併用群で同程度であった。

QD 併用群でみられた発現頻度が 5%以上の有害事象は、鼻咽頭炎 14.5%（22/152 例）であり、SYR-322 単独群〔11.3%（8/71 例）〕及び BID 併用群〔12.6%（19/151 例）〕と比較して発現頻度は同程度であった。QD 併用群でみられた鼻咽頭炎はいずれも程度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。

QD 併用群でみられた程度が高度の有害事象は、脾臓損傷 1 例であり、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.5.5-2　いずれかの投与群で発現頻度が 2%以上の有害事象（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

器官別大分類 基本語	SYR-322 単独群	メトホルミン	
		QD 併用群	BID 併用群
	(n=71)	(n=152)	(n=151)
すべての有害事象発現例数	41 (57.7)	77 (50.7)	79 (52.3)
胃腸障害			
下痢	2 (2.8)	4 (2.6)	6 (4.0)
齲歯	2 (2.8)		7 (4.6)
胃食道逆流性疾患	3 (4.2)	2 (1.3)	2 (1.3)
便秘		3 (2.0)	3 (2.0)
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	8 (11.3)	22 (14.5)	19 (12.6)
咽頭炎	3 (4.2)	3 (2.0)	9 (6.0)
気管支炎			5 (3.3)
歯肉炎	1 (1.4)	3 (2.0)	
臨床検査			
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		3 (2.0)	1 (0.7)
アミラーゼ増加			3 (2.0)
リパーゼ増加			3 (2.0)
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	3 (4.2)	4 (2.6)	4 (2.6)
関節痛	1 (1.4)	4 (2.6)	3 (2.0)
神経系障害			
感覚鈍麻	4 (5.6)	1 (0.7)	
頭痛		3 (2.0)	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
上気道の炎症	3 (4.2)	4 (2.6)	3 (2.0)
皮下および皮膚組織障害			
湿疹	3 (4.2)	1 (0.7)	

例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver.17.1
総括報告書（5.3.5.1-1）表 12.2-2 から引用

（2）国内第 2/3 相検証試験（SYR-322/CCT-006 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

いずれかの投与群で発現頻度が 2%以上の有害事象を表 2.5.5-3 に示した。

有害事象の発現頻度は、メトホルミン単独群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 53.0%（53/100 例）及び 53.1%（51/96 例）であり、メトホルミン単独群と比較して 25 mg 併用群で同程度であった。

25 mg 併用群でみられた発現頻度が 5%以上の有害事象は、鼻咽頭炎 22.9%（22/96 例）であり、メトホルミン単独群〔20.0%（20/100 例）〕と比較して発現頻度は同程度であった。25 mg 併用群でみられた鼻咽頭炎はいずれも程度は軽度であり、1 例を除き、治験薬との因果関係は否定された。

25 mg 併用群でみられた程度が高度の有害事象は、肺の悪性新生物 1 例及びマロリー・ワイス症候群 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

なお、メトホルミンの 1 日投与量別（500 mg/日又は 750 mg/日）の有害事象の発現頻度はいずれの投与群でも層間で同程度であり、メトホルミン単独群と比較して 25 mg 併用群で同程度であった〔2.5.5.9（1）6）①〕。

表 2.5.5-3　いずれかの投与群で発現頻度が 2%以上の有害事象（SYR-322/CCT-006 試験）

器官別大分類 基本語	メトホルミン 単独群 (n=100)	SYR-322 12.5 mg 併用群 (n=92)	 25 mg 併用群 (n=96)
すべての有害事象発現例数	53 (53.0)	45 (48.9)	51 (53.1)
眼障害			
アレルギー性結膜炎	1 (1.0)	1 (1.1)	3 (3.1)
胃腸障害			
便秘	2 (2.0)	1 (1.1)	4 (4.2)
下痢	1 (1.0)	5 (5.4)	1 (1.0)
腹部不快感	1 (1.0)	1 (1.1)	3 (3.1)
齲歯			2 (2.1)
腸炎			2 (2.1)
肝胆道系障害			
脂肪肝	1 (1.0)		3 (3.1)
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	20 (20.0)	18 (19.6)	22 (22.9)
インフルエンザ	2 (2.0)	1 (1.1)	2 (2.1)
気管支炎	1 (1.0)		2 (2.1)
胃腸炎			2 (2.1)
傷害、中毒および処置合併症			
事故		2 (2.2)	
臨床検査			
血中乳酸増加	3 (3.0)		1 (1.0)
白血球数増加	1 (1.0)	1 (1.1)	2 (2.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (2.0)		1 (1.0)
血中ピルビン酸増加	2 (2.0)		
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	2 (2.0)	1 (1.1)	1 (1.0)
神経系障害			
頭痛		6 (6.5)	

例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver.17.1
添付資料（5.3.5.3-2）Table 1.2.1.1 から引用

表 2.5.5-3　いずれかの投与群で発現頻度が 2%以上の有害事象（SYR-322/CCT-006 試験）
（続き）

器官別大分類 基本語	メトホルミン 単独群 (n=100)	SYR-322 12.5 mg 併用群 (n=92)	SYR-322 25 mg 併用群 (n=96)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
上気道の炎症		2 (2.2)	2 (2.1)
咳嗽	2 (2.0)		
皮膚および皮下組織障害			
湿疹			2 (2.1)
血管障害			
高血圧	2 (2.0)	1 (1.1)	2 (2.1)

例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver.17.1
添付資料（5.3.5.3-2）Table 1.2.1.1 から引用

（3）国内第 2/3 相継続長期投与試験（SYR-322/OCT-005 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

いずれかの投与量で発現頻度が 2%以上の有害事象を表 2.5.5-4 に示した。

有害事象の発現頻度は、25 mg 併用で 78.6%（114/145 例）であった。

25 mg 併用でみられた発現頻度が 5%以上の有害事象は、鼻咽頭炎 36.6%（53/145 例）、糖尿病網膜症 6.9%（10/145 例）及び便秘 5.5%（8/145 例）であった。いずれも程度は軽度であり、鼻咽頭炎 1 例（SYR-322/CCT-006 試験と同一症例）及び便秘 4 例を除き、治験薬との因果関係は否定された。

25 mg 併用でみられた程度が高度の有害事象は、肺の悪性新生物 1 例（SYR-322/CCT-006 試験と同一症例）、心不全 1 例及びマロリー・ワイス症候群 1 例（SYR-322/CCT-006 試験と同一症例）であり、心不全 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定された。

なお、メトホルミンの 1 日投与量別（500 mg/日又は 750 mg/日）の有害事象の発現頻度は層間で同程度であった〔2.5.5.9（1）6）②〕。

表 2.5.5-4　いずれかの投与量で発現頻度が 2%以上の有害事象（SYR-322/OCT-005 試験）

器官別大分類 基本語	SYR-322 12.5 mg 併用 (n=142)	SYR-322 25 mg 併用 (n=145)
すべての有害事象発現例数	110 (77.5)	114 (78.6)
眼障害		
糖尿病網膜症	6 (4.2)	10 (6.9)
アレルギー性結膜炎	1 (0.7)	6 (4.1)
胃腸障害		
便秘	7 (4.9)	8 (5.5)
下痢	6 (4.2)	3 (2.1)
齲歯	1 (0.7)	7 (4.8)
腹部不快感	3 (2.1)	4 (2.8)
胃炎		3 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態		
倦怠感		4 (2.8)
肝胆道系障害		
肝機能異常	3 (2.1)	4 (2.8)
脂肪肝	2 (1.4)	5 (3.4)
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	44 (31.0)	53 (36.6)
膀胱炎	5 (3.5)	4 (2.8)
気管支炎	1 (0.7)	6 (4.1)
胃腸炎	1 (0.7)	4 (2.8)
インフルエンザ	2 (1.4)	3 (2.1)
傷害、中毒および処置合併症		
転倒	4 (2.8)	4 (2.8)
節足動物刺傷	4 (2.8)	2 (1.4)
事故	2 (1.4)	3 (2.1)
臨床検査		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (4.2)	2 (1.4)
白血球数増加	3 (2.1)	5 (3.4)
血中乳酸増加	3 (2.1)	4 (2.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (2.1)	3 (2.1)
血圧上昇		4 (2.8)
血中尿酸増加	1 (0.7)	3 (2.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.1)	
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	9 (6.3)	6 (4.1)
関節痛	2 (1.4)	6 (4.1)
筋骨格硬直	1 (0.7)	5 (3.4)
腱鞘炎	4 (2.8)	
筋骨格痛	3 (2.1)	
神経系障害		
頭痛	9 (6.3)	3 (2.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
上気道の炎症	6 (4.2)	6 (4.1)
口腔咽頭痛	3 (2.1)	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害		
湿疹	7 (4.9)	6 (4.1)
汗疹	1 (0.7)	3 (2.1)
血管障害		
高血圧	7 (4.9)	4 (2.8)

例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver.17.1
添付資料（5.3.5.3-2）Table 2.2.1.1 から引用

2.5.5.4.3 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

（1）国内第 3 相検証試験（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

いずれかの投与群で発現頻度が 2%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.5.5-5 に示した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 4.2%（3/71 例）、2.6%（4/152 例）及び 7.3%（11/151 例）であり、SYR-322 単独群及び BID 併用群と比較して QD 併用群で同程度であった。

発現頻度が 3%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象はみられなかった。

程度が高度の治験薬との因果関係が否定できない有害事象はみられなかった。

表 2.5.5-5　いずれかの投与群で発現頻度が 2%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

器官別大分類 基本語	SYR-322 単独群	メトホルミン	
		QD 併用群	BID 併用群
	(n=71)	(n=152)	(n=151)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象発現例数	3 (4.2)	4 (2.6)	11 (7.3)
臨床検査			
アミラーゼ増加			3 (2.0)
リパーゼ増加			3 (2.0)

例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver.17.1
総括報告書（5.3.5.1-1）表 12.2-3 から引用

（2）国内第 2/3 相検証試験（SYR-322/CCT-006 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

いずれかの投与群で発現頻度が 2%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.5.5-6 に示した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、メトホルミン単独群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 10.0%（10/100 例）及び 8.3%（8/96 例）であり、メトホルミン単独群と比較して 25 mg 併用群で同程度であった。

25 mg 併用群でみられた発現頻度が 3%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、便秘 3.1%（3/96 例）であり、メトホルミン単独群〔2.0%（2/100 例）〕と比較して発現頻度は同程度であった。25 mg 併用群でみられた便秘はいずれも程度は軽度であった。

程度が高度の治験薬との因果関係が否定できない有害事象はみられなかった。

なお、メトホルミンの 1 日投与量別（500 mg/日又は 750 mg/日）の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度はいずれの投与群でも層間で同程度であり、メトホルミン単独群と比較して 25 mg 併用群で同程度であった（添付資料 5.3.5.3-2 Table 1.2.15.2）。

表 2.5.5-6　いずれかの投与群で発現頻度が 2%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SYR-322/CCT-006 試験）

器官別大分類 基本語	メトホルミン 単独群 (n=100)	SYR-322 12.5 mg 併用群 (n=92)	SYR-322 25 mg 併用群 (n=96)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象発現例数	10 (10.0)	10 (10.9)	8 (8.3)
胃腸障害			
便秘	2 (2.0)	1 (1.1)	3 (3.1)
腹部不快感	1 (1.0)		2 (2.1)
下痢		2 (2.2)	1 (1.0)
臨床検査			
血中乳酸増加	3 (3.0)		1 (1.0)

例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver.17.1
添付資料（5.3.5.3-2）Table 1.2.1.2 から引用

（3）国内第 2/3 相継続長期投与試験（SYR-322/OCT-005 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

いずれかの投与量で発現頻度が 2%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.5.5-7 に示した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、25 mg 併用で 20.0%（29/145 例）であった。

発現頻度が 3%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象はみられなかった。

25 mg 併用でみられた程度が高度の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、心不全 1 例であった。

なお、メトホルミンの 1 日投与量別（500 mg/日又は 750 mg/日）の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は層間で同程度であった（添付資料 5.3.5.3-2 Table 2.2.15.2）。

表 2.5.5-7　いずれかの投与量で発現頻度が 2%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SYR-322/OCT-005 試験）

器官別大分類 基本語	SYR-322 12.5 mg 併用 (n=142)	SYR-322 25 mg 併用 (n=145)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象発現例数	26 (18.3)	29 (20.0)
胃腸障害		
便秘	2 (1.4)	4 (2.8)
肝胆道系障害		
肝機能異常	2 (1.4)	4 (2.8)
臨床検査		
血中乳酸増加	2 (1.4)	3 (2.1)
白血球数増加	1 (0.7)	3 (2.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.1)	
血中尿酸増加		3 (2.1)

例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver.17.1
添付資料（5.3.5.3-2）Table 2.2.1.2 から引用