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

（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）

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を表 2.5.5-8 に示した。

治療期に死亡例はみられなかったが、観察期（SYR-322 単独投与期）で死亡例が 1 例（有害事象名：突然死）みられた。観察期開始 36 日目（観察期開始日を 1 日と起算）に、入浴中に意識不明にて発見され、死亡が確認された。死因は不明であるが、治験参加の約 1 年前よりネシーナ錠の服用経験があること、また、高血圧及び脂質異常症を合併する高齢の 2 型糖尿病患者であったことから、基礎疾患による影響が大きいと考えられ、観察期に投与されていた治験薬（SYR-322）との因果関係は否定された（2.7.4.2.2.2、5.3.5.1-1）。

重篤な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 1.4%（1/71 例）、2.0%（3/152 例）及び 0%（0/151 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 併用群でみられた重篤な有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定され、転倒 1 例を除き、治験薬の投与が中止された。

治験薬投与中止に至っ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 1.4%（1/71 例）、2.6%（4/152 例）及び 1.3%（2/151 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 併用群でみられた治験薬投与中止に至った有害事象は、胃腸障害 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定された。

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）

	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)
重篤な有害事象発現例数	1 (1.4)	3 (2.0)	0
治験薬投与中止に至った有害事象発現例数	1 (1.4)	4 (2.6)	2 (1.3)

例数（%）
総括報告書（5.3.5.1-1）表 12.3-1 及び表 12.3-2 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）

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を表 2.5.5-9 に示した。

死亡例はみられなかった。

重篤な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 0%（0/100 例）及び 2.1%（2/96 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 併用群でみられた重篤な有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定され、治験薬の投与が中止された。

治験薬投与中止に至っ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 0%（0/100 例）及び 2.1%（2/96 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 併用群でみられた治験薬投与中止に至った有害事象は、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

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）

	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)
重篤な有害事象発現例数	0	0	2 (2.1)
治験薬投与中止に至った有害事象発現例数	0	0	2 (2.1)

例数（%）
総括報告書（5.3.5.1-2）表 12.3.1 及び表 12.3.2 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）

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を表 2.5.5-10 に示した。

死亡例はみられなかった。

重篤な有害事象の発現頻度は、25 mg 併用で 3.4%（5/145 例）であった。心不全 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定された。心不全 1 例及び脳循環不全 1 例を除き、治験薬の投与が中止された。

治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は、25 mg 併用で 3.4%（5/145 例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

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）

	SYR-322	
	12.5 mg 併用 (n=142)	25 mg 併用 (n=145)
重篤な有害事象発現例数	7 (4.9)	5 (3.4)
治験薬投与中止に至った有害事象発現例数	7 (4.9)	5 (3.4)

例数（%）
総括報告書（5.3.5.2-1）表 12.3.1 及び表 12.3.2 から引用

2.5.5.4.5 本配合錠投与で注意すべき有害事象

本配合錠の有効成分である SYR-322 及びメトホルミンの投与で注意すべき有害事象については、それぞれの配合成分の医薬品リスク管理計画書[30][31]に基づき検討した。

SYR-322 については、低血糖、肝機能障害・黄疸、横紋筋融解症、急性膵炎、重症皮膚障害〔皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）及び多形紅斑を含む〕、血管浮腫、過敏症（アナフィラキシー反応を含む）、感染症、腸閉塞、間質性肺炎、悪性腫瘍及び心血管系リスクについて検討した。メトホルミンについては、低血糖、肝機能障害・黄疸、横紋筋融解症、乳酸アシドーシス及び消化器症状について検討した。

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を表 2.5.5-11 に示した。

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

本配合錠投与で注意すべき有害事象	検討事項又は定義
低血糖	・低血糖に関連する有害事象：PT に「低血糖」が含まれる事象
肝機能障害・黄疸	・肝機能障害・黄疸に関連する有害事象： SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」（狭域）に該当する事象
横紋筋融解症	・横紋筋融解症に関連する有害事象： SMQ「横紋筋融解症／ミオパチー」（狭域）に該当する事象
急性膵炎	・急性膵炎に関連する有害事象： SMQ「急性膵炎」（狭域）に該当する事象又は SMQ「急性膵炎」（広域）に該当する PT のうち臨床検査に関連する事象のいずれかに該当する事象
重症皮膚障害〔皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）及び多形紅斑を含む〕	・皮膚および皮下組織障害： SOC が「皮膚および皮下組織障害」の事象 ・重症皮膚障害に関連する有害事象： SMQ「重症皮膚副作用」（狭域）に該当する事象
血管浮腫	・血管浮腫に関連する有害事象：SMQ「血管浮腫」（狭域）に該当する事象
過敏症（アナフィラキシー反応を含む）	・過敏症に関連する有害事象：SMQ「過敏症」（狭域）に該当する事象
感染症	・SOC が「免疫系障害」の事象 ・SOC が「感染症および寄生虫症」の事象
腸閉塞	・腸閉塞に関連する有害事象：SMQ「消化管の閉塞」（狭域）に該当する事象
間質性肺炎	・間質性肺炎に関連する有害事象：SMQ「間質性肺疾患」（狭域）に該当する事象
悪性腫瘍	・SOC が「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）」の事象
心血管系リスク	・心血管系障害に関連する有害事象： SMQ「心筋梗塞」（広域）又は「中枢神経系出血および脳血管性疾患」（広域）のいずれかに該当する事象 ・バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数） ・バイタルサインに関連する有害事象： SMQ「高血圧」（狭域）、HLT「血管検査 NEC（血圧測定を含む）」、HLT「心拍数および脈拍検査」又は PT に「体重」を含む事象のいずれかに該当する事象 ・心電図検査（心電図判定結果） ・心電図に関連する有害事象：HLT「ECG 検査」に該当する事象 ・脂質代謝マーカー（TC、TG、LDL-C、HDL-C） ・脂質代謝マーカーに関連する有害事象： SMQ「脂質異常症」（狭域）又は HLGT「脂質検査」のいずれかに該当する事象
乳酸アシドーシス	・乳酸アシドーシスに関連する有害事象： SMQ「乳酸アシドーシス」（狭域）に該当する事象 ・乳酸及びピルビン酸変化量の部分集団解析
消化器症状	・SOC が「胃腸障害」の事象

SMQ：MedDRA 標準検索式（Standardised MedDRA Queries）、HLT：高位語、HLGT：高位グループ語、PT：基本語、SOC：器官別大分類

2.5.5.4.5.1 SYR-322 及びメトホルミン投与で共通して注意すべき有害事象

（1）低血糖

SYR-322 は、糖濃度依存的にインスリン分泌を促進することで血糖降下作用を発揮する。メトホルミンは肝臓での糖新生抑制、消化管からの糖吸収抑制及び末梢組織でのインスリン感受性改善等により血糖降下作用を発揮する。これらの作用機序から、本配合錠が低血糖を引き起こす可能性は低いと考えるが、糖尿病治療において低血糖は基本的注意事項とされており、SYR-322 の医薬品リスク管理計画書で「重要な特定されたリスク」としている。また、メトホルミンの医薬品リスク管理計画書でも「重要な特定されたリスク」とされていることから、低血糖について安全性評価を行った。

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）

低血糖に関連する有害事象はみられなかった。

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）

低血糖に関連する有害事象の発現頻度を表 2.5.5-12 に示した。

25 mg 併用群で低血糖に関連する有害事象はみられなかった。

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）

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)
低血糖症		1 (1.1)	

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）

低血糖に関連する有害事象の発現頻度を表 2.5.5-13 に示した。

低血糖に関連する有害事象の発現頻度は、25 mg 併用で低血糖症 1.4%（2/145 例）であった。いずれも程度は軽度であり、このうち 1 例は治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

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）

基本語	SYR-322	
	12.5 mg 併用 (n=142)	25 mg 併用 (n=145)
低血糖症	1 (0.7)	2 (1.4)

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）肝機能障害・黄疸

SYR-322 及びメトホルミンの非臨床試験及び臨床試験では、肝機能障害又は黄疸の発現リスクを明確に示すエビデンスは得られていない。しかしながら、SYR-322 の製造販売後で、SYR-322 との因果関係が否定できない重篤例を含む肝機能障害又は黄疸に関連する有害事象の自発報告があり、医薬品リスク管理計画書で「重要な特定されたリスク」としている。また、メトホルミンの製造販売後でも肝機能障害又は黄疸の自発報告があり、医薬品リスク管理計画書で「重要な特定されたリスク」とされていることから、肝機能障害・黄疸について安全性評価を行った。

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）

肝機能障害・黄疸に関連する有害事象の発現頻度を表 2.5.5-14 に示した。

肝機能障害・黄疸に関連する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 0%（0/71 例）、0.7%（1/152 例）及び 0.7%（1/151 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 併用群でみられた肝機能障害・黄疸に関連する有害事象の程度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

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）

全体	SYR-322	メトホルミン	
器官別大分類	単独群	QD 併用群	BID 併用群
基本語	(n=71)	(n=152)	(n=151)
肝機能障害・黄疸に関連する有害事象	0	1 (0.7)	1 (0.7)
肝胆道系障害	0	1 (0.7)	0
薬物性肝障害		1 (0.7)	
臨床検査	0	0	1 (0.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加			1 (0.7)

例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver.17.1
添付資料（5.3.5.3-3）Table 2.2.9.1 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）

肝機能障害・黄疸に関連する有害事象の発現頻度を表 2.5.5-15 に示した。

肝機能障害・黄疸に関連する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 2.0%（2/100 例）及び 4.2%（4/96 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 併用群でみられた肝機能障害・黄疸に関連する有害事象はいずれも程度は軽度であり、肝機能異常 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

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）

全体	メトホルミン	SYR-322	
器官別大分類	単独群	12.5 mg 併用群	25 mg 併用群
基本語	(n=100)	(n=92)	(n=96)
肝機能障害・黄疸に関連する有害事象	2 (2.0)	2 (2.2)	4 (4.2)
肝胆道系障害	2 (2.0)	1 (1.1)	4 (4.2)
脂肪肝	1 (1.0)		3 (3.1)
肝機能異常		1 (1.1)	1 (1.0)
肝障害	1 (1.0)		
臨床検査	0	1 (1.1)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		1 (1.1)	

例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver.17.1
添付資料（5.3.5.3-2）Table 1.2.10.1 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）

肝機能障害・黄疸に関連する有害事象の発現頻度を表 2.5.5-16 に示した。

肝機能障害・黄疸に関連する有害事象の発現頻度は、25 mg 併用で 10.3%（15/145 例）であった。いずれも程度は軽度であり、このうち肝機能異常 4 例、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 1 例及び血中ビリルビン増加 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。25 mg 併用で重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

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）

全体	SYR-322	
器官別大分類 基本語	12.5 mg 併用 (n=142)	25 mg 併用 (n=145)
肝機能障害・黄疸に関連する有害事象	14 (9.9)	15 (10.3)
肝胆道系障害	6 (4.2)	10 (6.9)
肝機能異常	3 (2.1)	4 (2.8)
脂肪肝	2 (1.4)	5 (3.4)
肝障害	1 (0.7)	1 (0.7)
臨床検査	9 (6.3)	5 (3.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (4.2)	2 (1.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (2.1)	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)	
血中ビリルビン増加		1 (0.7)
肝機能検査異常	1 (0.7)	

例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver.17.1
添付資料（5.3.5.3-2）Table 2.2.10.1 から引用

（3）横紋筋融解症

SYR-322 及びメトホルミンの非臨床試験及び臨床試験では、横紋筋融解症の発現リスクを明確に示すエビデンスは得られていない。しかしながら、SYR-322 の製造販売後で、SYR-322 との因果関係が否定できない重篤例を含む横紋筋融解症に関連する有害事象の自発報告があり、医薬品リスク管理計画書で「重要な特定されたリスク」としている。また、メトホルミンの製造販売後でも、横紋筋融解症に関連する有害事象の自発報告があり、医薬品リスク管理計画書で「重要な特定されたリスク」とされていることから、横紋筋融解症について安全性評価を行った。

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）

横紋筋融解症に関連する有害事象はみられなかった。

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）

横紋筋融解症に関連する有害事象はみられなかった。

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）

横紋筋融解症に関連する有害事象はみられなかった。

2.5.5.4.5.2 SYR-322 投与で注意すべき有害事象

（1）急性膵炎

SYR-322 の非臨床試験及び臨床試験では、急性膵炎の発現リスクを明確に示すエビデンスは得られていない。しかしながら、SYR-322 の製造販売後で、SYR-322 との因果関係が否定できない重篤例を含む急性膵炎に関連する有害事象の自発報告がある。また、他のインクレチン関連薬においても同様の報告があり、SYR-322 の医薬品リスク管理計画書で「重要な特定されたリスク」としていることから、急性膵炎について安全性評価を行った。

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）

急性膵炎に関連する有害事象の発現頻度を表 2.5.5-17 に示した。

急性膵炎に関連する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 0%（0/71 例）、0%（0/152 例）及び 3.3%（5/151 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。

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）

全体	SYR-322	メトホルミン	
器官別大分類	単独群	QD 併用群	BID 併用群
基本語	(n=71)	(n=152)	(n=151)
急性膵炎に関連する有害事象	0	0	5 (3.3)
胃腸障害	0	0	1 (0.7)
膵酵素異常			1 (0.7)
臨床検査	0	0	4 (2.6)
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
添付資料（5.3.5.3-3）Table 2.2.4.1 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）

急性膵炎に関連する有害事象はみられなかった。

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）

急性膵炎に関連する有害事象の発現頻度を表 2.5.5-18 に示した。

急性膵炎に関連する有害事象の発現頻度は、25 mg 併用で 0.7%（1/145 例）であった。程度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

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）

全体	SYR-322	
器官別大分類	12.5 mg 併用	25 mg 併用
基本語	(n=142)	(n=145)
急性膵炎に関連する有害事象	0	1 (0.7)
臨床検査	0	1 (0.7)
血中ビリルビン増加		1 (0.7)

例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver.17.1
添付資料（5.3.5.3-2）Table 2.2.5.1 から引用

（2）重症皮膚障害〔皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）及び多形紅斑を含む〕

SYR-322 の非臨床試験及び臨床試験では、重症皮膚障害の発現リスクを明確に示すエビデンスは得られていない。しかしながら、SYR-322 の製造販売後で、SYR-322 との因果関係が否定できない重篤例を含む重症皮膚障害〔皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）及び多形紅斑を含む〕の自発報告がある。また、他の DPP-4 阻害剤においても同様の報告があり、SYR-322 の医薬品リスク管理計画書で「重要な特定されたリスク」としていることから、重症皮膚障害について安全性評価を行った。

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）

① 皮膚および皮下組織障害（器官別大分類）

「皮膚および皮下組織障害」（器官別大分類、以下同様）の有害事象の発現頻度を表 2.5.5-19 に示した。

「皮膚および皮下組織障害」の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 7.0%（5/71 例）、3.3%（5/152 例）及び 4.6%（7/151 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「皮膚および皮下組織障害」の有害事象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。重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

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）

器官別大分類 基本語	SYR-322 単独群 (n=71)	メトホルミン QD 併用群 (n=152)	メトホルミン BID 併用群 (n=151)
皮膚および皮下組織障害	5 (7.0)	5 (3.3)	7 (4.6)
湿疹	3 (4.2)	1 (0.7)	
薬疹		1 (0.7)	2 (1.3)
そう痒症	1 (1.4)		2 (1.3)
汗疹		2 (1.3)	
円形脱毛症	1 (1.4)		
皮膚嚢腫			1 (0.7)
多形紅斑			1 (0.7)
全身性そう痒症		1 (0.7)	
発疹			1 (0.7)
そう痒性皮疹			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 重症皮膚障害

重症皮膚障害に関連する有害事象の発現頻度を表 2.5.5-20 に示した。

重症皮膚障害に関連する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 0%（0/71 例）、0%（0/152 例）及び 0.7%（1/151 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。

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）

全体 器官別大分類 基本語	SYR-322 単独群 (n=71)	メトホルミン QD 併用群 (n=152)	メトホルミン BID 併用群 (n=151)
重症皮膚障害に関連する有害事象	0	0	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (0.7)
多形紅斑			1 (0.7)

例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver.17.1
添付資料（5.3.5.3-3）Table 2.2.3.1 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）

① 皮膚および皮下組織障害（器官別大分類）

「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現頻度を表 2.5.5-21 に示した。

「皮膚および皮下組織障害」の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 0%（0/100 例）及び 3.1%（3/96 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「皮膚および皮下組織障害」の有害事象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。重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

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）

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)
皮膚および皮下組織障害	0	2 (2.2)	3 (3.1)
湿疹			2 (2.1)
丘疹性皮疹		1 (1.1)	1 (1.0)
環状紅斑		1 (1.1)	
脂漏性皮膚炎		1 (1.1)	

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

② 重症皮膚障害

重症皮膚障害に関連する有害事象はみられなかった。

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）

① 皮膚および皮下組織障害（器官別大分類）

「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現頻度を表 2.5.5-22 に示した。

「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現頻度は、25 mg 併用で 10.3%（15/145 例）であった。いずれも程度は軽度であり、そう痒症 1 例及び蕁麻疹 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

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）

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)
皮膚および皮下組織障害	17 (12.0)	15 (10.3)
湿疹	7 (4.9)	6 (4.1)
汗疹	1 (0.7)	3 (2.1)
蕁麻疹	2 (1.4)	2 (1.4)
そう痒症	2 (1.4)	1 (0.7)
丘疹性皮疹	1 (0.7)	1 (0.7)
円形脱毛症	1 (0.7)	
水疱	1 (0.7)	
皮膚炎		1 (0.7)
異汗性湿疹		1 (0.7)
環状紅斑	1 (0.7)	
過角化		1 (0.7)
爪床出血	1 (0.7)	
爪の障害		1 (0.7)
手掌紅斑	1 (0.7)	
丘疹	1 (0.7)	
足底紅斑	1 (0.7)	
発疹	1 (0.7)	
脂漏性皮膚炎	1 (0.7)	
皮膚剥脱		1 (0.7)
皮下気腫	1 (0.7)	

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 重症皮膚障害

重症皮膚障害に関連する有害事象はみられなかった。

(3) 血管浮腫

SYR-322 の非臨床試験及び臨床試験では、血管浮腫の発現リスクを明確に示すエビデンスは得られていない。しかしながら、SYR-322 の製造販売後で、SYR-322 との因果関係が否定できない重篤例を含む蕁麻疹を主とした血管浮腫に関連する有害事象の自発報告がある。また、他の DPP-4 阻害剤においても同様の報告があり、SYR-322 の医薬品リスク管理計画書で「重要な特定されたリスク」としていることから、血管浮腫について安全性評価を行った。

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）

血管浮腫に関連する有害事象はみられなかった。

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）

血管浮腫に関連する有害事象はみられなかった。

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）

血管浮腫に関連する有害事象の発現頻度を表 2.5.5-23 に示した。

血管浮腫に関連する有害事象の発現頻度は、25 mg 併用で 1.4%（2/145 例）であった。いずれも程度は軽度であり、このうち 1 例は治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

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）

全体	SYR-322	
器官別大分類	12.5 mg 併用	25 mg 併用
基本語	(n=142)	(n=145)
血管浮腫に関連する有害事象	2 (1.4)	2 (1.4)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.4)	2 (1.4)
蕁麻疹	2 (1.4)	2 (1.4)

例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver.17.1
添付資料（5.3.5.3-2）Table 2.2.3.1 から引用

（4）過敏症（アナフィラキシー反応を含む）

SYR-322 の非臨床試験及び臨床試験では、過敏症及びアナフィラキシー反応の発現リスクを明確に示すエビデンスは得られていない。しかしながら、他の DPP-4 阻害剤の製造販売後で、過敏症（アナフィラキシー反応を含む）に関連する有害事象の自発報告があり、SYR-322 の医薬品リスク管理計画書で過敏症（アナフィラキシー反応を含む）に関連すると考えられる重症皮膚障害及び血管浮腫を「重要な特定されたリスク」としていることから、過敏症（アナフィラキシー反応を含む）について安全性評価を行った。

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）

過敏症に関連する有害事象の発現頻度を表 2.5.5-24 に示した。

過敏症に関連する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 5.6%（4/71 例）、2.0%（3/152 例）及び 4.0%（6/151 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 併用群でみられた過敏症に関連する有害事象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。重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

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）

全体	SYR-322	メトホルミン	
器官別大分類	単独群	QD 併用群	BID 併用群
基本語	(n=71)	(n=152)	(n=151)
過敏症に関連する有害事象	4 (5.6)	3 (2.0)	6 (4.0)
眼障害	1 (1.4)	0	1 (0.7)
アレルギー性結膜炎	1 (1.4)		1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.7)	0
アレルギー性咳嗽		1 (0.7)	
皮膚および皮下組織障害	3 (4.2)	2 (1.3)	5 (3.3)
湿疹	3 (4.2)	1 (0.7)	
薬疹		1 (0.7)	2 (1.3)
多形紅斑			1 (0.7)
発疹			1 (0.7)
そう痒性皮疹			1 (0.7)

例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver.17.1
添付資料（5.3.5.3-3）Table 2.2.1.1 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）

過敏症に関連する有害事象の発現頻度を表 2.5.5-25 に示した。

過敏症に関連する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 2.0%（2/100 例）及び 5.2%（5/96 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 併用群でみられた過敏症に関連する有害事象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。重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

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）

全体	メトホルミン	SYR-322	
器官別大分類	単独群	12.5 mg 併用群	25 mg 併用群
基本語	(n=100)	(n=92)	(n=96)
過敏症に関連する有害事象	2 (2.0)	1 (1.1)	5 (5.2)
眼障害	1 (1.0)	1 (1.1)	3 (3.1)
アレルギー性結膜炎	1 (1.0)	1 (1.1)	3 (3.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.0)	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (1.0)		
皮膚および皮下組織障害	0	0	2 (2.1)
湿疹			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 1.2.2.1 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）

過敏症に関連する有害事象の発現頻度を表 2.5.5-26 に示した。

過敏症に関連する有害事象の発現頻度は、25 mg 併用で 9.7%（14/145 例）であった。いずれも程度は軽度であり、蕁麻疹 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

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）

全体	SYR-322	
器官別大分類	12.5 mg 併用	25 mg 併用
基本語	(n=142)	(n=145)
過敏症に関連する有害事象	13 (9.2)	14 (9.7)
眼障害	1 (0.7)	6 (4.1)
アレルギー性結膜炎	1 (0.7)	6 (4.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.4)	2 (1.4)
アレルギー性鼻炎	2 (1.4)	2 (1.4)
皮膚および皮下組織障害	10 (7.0)	8 (5.5)
湿疹	7 (4.9)	6 (4.1)
蕁麻疹	2 (1.4)	2 (1.4)
皮膚炎		1 (0.7)
発疹	1 (0.7)	

例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver.17.1
添付資料（5.3.5.3-2）Table 2.2.2.1 から引用

（5）感染症

SYR-322 の非臨床試験及び臨床試験並びに製造販売後では、感染症の発現リスクを明確に示すエビデンスは得られていない。しかしながら、DPP-4 の酵素活性は、膜蛋白 CD26 の膜外ドメインに存在しており、CD26 は T 細胞の活性化に重要な役割を果たす分子であることから、DPP-4 阻害剤は CD26 の T 細胞活性化を減弱させる可能性がある[32][33]。その結果、DPP-4 阻害剤が免疫系に影響を及ぼし、感染症のリスクを増大する可能性が考えられるため、SYR-322 の医薬品リスク管理計画書で「重要な潜在的リスク」としていることから、感染症について安全性評価を行った。

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）

「免疫系障害」及び「感染症および寄生虫症」（器官別大分類、以下同様）の有害事象の発現頻度を表 2.5.5-27 に示した。

「免疫系障害」の有害事象はみられなかった。

「感染症および寄生虫症」の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 22.5%（16/71 例）、26.3%（40/152 例）及び 22.5%（34/151 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「感染症および寄生虫症」の有害事象は、歯周炎 1 例（中等度）を除き、程度は軽度であった。QD 併用群でみられた「感染症および寄生虫症」の有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。QD 併用群では重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

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）

器官別大分類 基本語	SYR-322 単独群 (n=71)	メトホルミン QD 併用群 (n=152)	メトホルミン BID 併用群 (n=151)
免疫系障害	0	0	0
感染症および寄生虫症	16 (22.5)	40 (26.3)	34 (22.5)
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)	
膀胱炎		2 (1.3)	
ヘリコバクター感染		1 (0.7)	1 (0.7)
麦粒腫	1 (1.4)	1 (0.7)	
口腔ヘルペス		1 (0.7)	1 (0.7)
結膜炎			1 (0.7)
憩室炎	1 (1.4)		
感染性湿疹		1 (0.7)	
毛包炎		1 (0.7)	
せつ	1 (1.4)		
胃腸炎			1 (0.7)
単純ヘルペス		1 (0.7)	
ヘルペスウイルス感染		1 (0.7)	
帯状疱疹			1 (0.7)
感染性皮膚嚢腫		1 (0.7)	
インフルエンザ			1 (0.7)
喉頭炎		1 (0.7)	
耳下腺炎	1 (1.4)		
歯周炎		1 (0.7)	
歯髄炎		1 (0.7)	
皮膚感染	1 (1.4)		
扁桃炎		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）

「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を表 2.5.5-28 に示した。

「免疫系障害」の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 0%（0/100 例）及び 1.0%（1/96 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「免疫系障害」の有害事象の程度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

「感染症および寄生虫症」の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 25.0%（25/100 例）及び 33.3%（32/96 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「感染症および寄生虫症」の有害事象はいずれも程度は軽度であり、鼻咽頭炎 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

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）

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)
免疫系障害	0	0	1 (1.0)
季節性アレルギー			1 (1.0)
感染症および寄生虫症	25 (25.0)	20 (21.7)	32 (33.3)
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)
咽頭炎	1 (1.0)		1 (1.0)
膀胱炎			1 (1.0)
毛包炎			1 (1.0)
歯肉炎		1 (1.1)	
麦粒腫	1 (1.0)		
足部白癬			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 1.2.1.1 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）

「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を表 2.5.5-29 に示した。

「免疫系障害」の有害事象の発現頻度は、25 mg 併用で 1.4%（2/145 例）であった。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。25 mg 併用で重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度は、25 mg 併用で 46.9%（68/145 例）であった。膿皮症 1 例（中等度）を除き、程度は軽度であった。鼻咽頭炎 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定された。25 mg 併用で重篤な有害事象はみられず、鼻咽頭炎 1 例は治験薬の投与が中止された。

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）

器官別大分類 基本語	SYR-322 12.5 mg 併用 (n=142)	 25 mg 併用 (n=145)
免疫系障害	2 (1.4)	2 (1.4)
季節性アレルギー	1 (0.7)	2 (1.4)
食物アレルギー	1 (0.7)	
感染症および寄生虫症	56 (39.4)	68 (46.9)
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)
咽頭炎	1 (0.7)	2 (1.4)
結膜炎	1 (0.7)	1 (0.7)
毛包炎	1 (0.7)	1 (0.7)
せつ		2 (1.4)
歯肉炎	2 (1.4)	
喉頭炎	1 (0.7)	1 (0.7)
足部白癬	1 (0.7)	1 (0.7)
急性副鼻腔炎		1 (0.7)
急性扁桃炎		1 (0.7)
細菌感染	1 (0.7)	
蜂巣炎	1 (0.7)	
感染性腸炎	1 (0.7)	
ウイルス性胃腸炎	1 (0.7)	
感染性皮膚嚢腫		1 (0.7)
臍炎		1 (0.7)
外耳炎	1 (0.7)	
中耳炎		1 (0.7)
耳下腺炎		1 (0.7)
歯周炎	1 (0.7)	
レジオネラ菌性肺炎	1 (0.7)	
膿皮症		1 (0.7)
副鼻腔炎	1 (0.7)	

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

（6）腸閉塞

SYR-322 の非臨床試験及び臨床試験では、腸閉塞の発現リスクを明確に示すエビデンスは得られていない。しかしながら、SYR-322 の製造販売後で、SYR-322 との因果関係が否定できない重篤例を含む腸閉塞に関連する有害事象の自発報告がある。また、他のインクレチン関連薬においても同様の報告があり、SYR-322 の医薬品リスク管理計画書で「重要な特定されたリスク」としていることから、腸閉塞について安全性評価を行った。

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）

腸閉塞に関連する有害事象はみられなかった。

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）

腸閉塞に関連する有害事象はみられなかった。

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）

腸閉塞に関連する有害事象はみられなかった。

（7）間質性肺炎

SYR-322 の非臨床試験及び臨床試験では、間質性肺炎の発現リスクを明確に示すエビデンスは得られていない。しかしながら、SYR-322 の製造販売後で、SYR-322 との因果関係が否定できない重篤例を含む間質性肺炎に関連する有害事象の自発報告がある。また、他の DPP-4 阻害剤においても同様の報告があり、SYR-322 の医薬品リスク管理計画書で「重要な特定されたリスク」としていることから、間質性肺炎について安全性評価を行った。

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）

間質性肺炎に関連する有害事象はみられなかった。

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）

間質性肺炎に関連する有害事象はみられなかった。

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）

間質性肺炎に関連する有害事象はみられなかった。

（8）悪性腫瘍

SYR-322 の非臨床試験及び臨床試験並びに製造販売後では、悪性腫瘍の発現リスクを明確に示すエビデンスは得られていない。しかしながら、一般的に糖尿病患者では悪性腫瘍のリスクが増加することが報告されている[34]。また、インクレチン関連薬と膵癌との因果関係が否定できないとの報告[35]もあり、DPP-4 を長期間阻害したときの全身への影響については、海外における情報も含めて不明点が多いため、SYR-322 の医薬品リスク管理計画書で「重要な潜在的リスク」としていることから、悪性腫瘍について安全性評価を行った。

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）

「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）」（器官別大分類、以下同様）の有害事象はみられなかった。

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）

「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を表 2.5.5-30 に示した。

「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は、メトホルミン単独群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 0%（0/100 例）及び 1.0%（1/96 例）（肺の悪性新生物 1 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 併用群でみられた肺の悪性新生物 1 例の程度は高度であり、治験薬との因果関係は否定されたが、重篤と判定され、治験薬の投与が中止された。

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）

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)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (1.0)
肺の悪性新生物			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 1.2.1.1 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）

「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を表 2.5.5-31 に示した。

「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は、25 mg 併用で 1.4%（2/145 例）であった。程度は乳癌 1 例が中等度、肺の悪性新生物 1 例（SYR-322/CCT-006 試験と同一症例）が高度であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されたが、重篤と判定され、治験薬の投与が中止された。

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）

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)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.7)	2 (1.4)
乳癌		1 (0.7)
肺の悪性新生物		1 (0.7)
膵癌	1 (0.7)	

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

(9) 心血管系リスク

SYR-322 については、EXAMINE 試験（SYR-322-402 試験）の結果から心血管系リスクを増大する可能性は低いと考える[36]。また、本配合錠の成分であるメトホルミンについては、心血管系リスクを減少させることが報告されている[37][38]。しかしながら、一般的に糖尿病患者では心血管系リスクが増加することが報告されており[39]、SYR-322 の医薬品リスク管理計画書で「重要な不足情報」としていることから、心血管系リスクについて安全性評価を行った。

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）

① 心血管系障害に関連する有害事象

心血管系障害に関連する有害事象の発現頻度を表 2.5.5-32 に示した。

心血管系障害に関連する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 1.4%（1/71 例）、2.6%（4/152 例）及び 0.7%（1/151 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 併用群でみられた心血管系障害に関連する有害事象は、くも膜下出血 1 例（中等度）を除き、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。くも膜下出血 1 例は治験薬との因果関係は否定されたが、重篤と判定され、治験薬の投与が中止された。その他、重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

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）

全体	SYR-322	メトホルミン	
器官別大分類	単独群	QD 併用群	BID 併用群
基本語	(n=71)	(n=152)	(n=151)
心血管系障害に関連する有害事象	1 (1.4)	4 (2.6)	1 (0.7)
臨床検査	0	3 (2.0)	1 (0.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		3 (2.0)	1 (0.7)
神経系障害	1 (1.4)	1 (0.7)	0
頚動脈狭窄	1 (1.4)		
くも膜下出血		1 (0.7)	

例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver.17.1
添付資料（5.3.5.3-3）Table 2.2.5.1 から引用

② バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）

治療期 24 週の収縮期血圧変化量〔治療期 24 週－観察期終了時（0 週）、以下同様〕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 2.9 mmHg、2.1 mmHg 及び 1.4 mmHg であった。

治療期 24 週の拡張期血圧変化量の平均値は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 2.8 mmHg、1.5 mmHg 及び 0.9 mmHg であった。

治療期 24 週の脈拍数変化量の平均値は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 0.2 回/分、0.4 回/分及び-0.4 回/分であった。

収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数のいずれについても変化量の平均値に投与群間で大きな違いはみられず、臨床的に問題となる変化はみられなかった。

③ バイタルサインに関連する有害事象

バイタルサインに関連する有害事象の発現頻度を表 2.5.5-33 に示した。

バイタルサインに関連する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 1.4%（1/71 例）、0%（0/152 例）及び 0.7%（1/151 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。

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）

全体	SYR-322	メトホルミン	
器官別大分類	単独群	QD 併用群	BID 併用群
基本語	(n=71)	(n=152)	(n=151)
バイタルサインに関連する有害事象	1 (1.4)	0	1 (0.7)
臨床検査	0	0	1 (0.7)
血圧上昇			1 (0.7)
血管障害	1 (1.4)	0	0
高血圧	1 (1.4)		

例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver.17.1
添付資料（5.3.5.3-3）Table 2.2.6.1 から引用

④ 心電図検査

QD 併用群では、観察期終了時（0 週）の判定結果が「正常範囲内」又は「異常だが臨床的に問題なし」で、治療期 12 週又は 24 週の判定結果が「異常かつ臨床的に問題あり」であった被験者はみられなかった。心電図所見について SYR-322 単独群及び BID 併用群と比較して QD 併用群で大きな違いはみられなかった。

⑤ 心電図に関連する有害事象

心電図に関連する有害事象はみられなかった。

⑥ 脂質代謝マーカー（TC、TG、LDL-C 及び HDL-C）

治療期 24 週の TC 変化量〔治療期 24 週－観察期終了時（0 週）、以下同様〕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 3.3 mg/dL、-2.4 mg/dL 及び-5.7 mg/dL であった。

治療期 24 週の TG 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 22.7 mg/dL、3.9 mg/dL 及び-10.2 mg/dL であった。

治療期 24 週の LDL-C 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-2.2 mg/dL、-5.7 mg/dL 及び-6.1 mg/dL であった。

治療期 24 週の HDL-C 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 1.7 mg/dL、2.9 mg/dL 及び 1.9 mg/dL であった。

いずれの脂質代謝マーカーについても変化量の平均値に投与群間で大きな違いはみられず、臨床的に問題となる変化はみられなかった。

⑦ 脂質代謝マーカーに関連する有害事象

脂質代謝マーカーに関連する有害事象の発現頻度を表 2.5.5-34 に示した。

脂質代謝マーカーに関連する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 0%（0/71 例）、0%（0/152 例）及び 0.7%（1/151 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。

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）

全体	SYR-322	メトホルミン	
器官別大分類	単独群	QD 併用群	BID 併用群
基本語	(n=71)	(n=152)	(n=151)
脂質代謝マーカーに関連する有害事象	0	0	1 (0.7)
代謝および栄養障害	0	0	1 (0.7)
脂質異常症			1 (0.7)

例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver.17.1
添付資料（5.3.5.3-3）Table 2.2.8.1 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）

① 心血管系障害に関連する有害事象

心血管系障害に関連する有害事象の発現頻度を表 2.5.5-35 に示した。

心血管系障害に関連する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 2.0%（2/100 例）及び 2.1%（2/96 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 併用群でみられた心血管系障害に関連する有害事象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。重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

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）

全体	メトホルミン	SYR-322	
器官別大分類	単独群	12.5 mg 併用群	25 mg 併用群
基本語	(n=100)	(n=92)	(n=96)
心血管系障害に関連する有害事象	2 (2.0)	0	2 (2.1)
臨床検査	2 (2.0)	0	1 (1.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (2.0)		1 (1.0)
神経系障害	0	0	1 (1.0)
頚動脈狭窄			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 1.2.6.1 から引用

② バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）

治療期 12 週の収縮期血圧変化量〔治療期 12 週－観察期終了時（0 週）、以下同様〕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-0.2 mmHg 及び-2.9 mmHg であった。

治療期 12 週の拡張期血圧変化量の平均値は、メトホルミン単独群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 0.5 mmHg 及び-1.2 mmHg であった。

治療期 12 週の脈拍数変化量の平均値は、メトホルミン単独群及び 25 mg 併用群でそれぞれ -0.0 回/分及び 1.6 回/分であった。

収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数のいずれについても変化量の平均値に投与群間で大きな違いはみられず、臨床的に問題となる変化はみられなかった。

③ バイタルサインに関連する有害事象

バイタルサインに関連する有害事象の発現頻度を表 2.5.5-36 に示した。

バイタルサインに関連する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 2.0% (2/100 例) 及び 2.1% (2/96 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 併用群でみられたバイタルサインに関連する有害事象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。重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

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）

全体	メトホルミン	SYR-322	
器官別大分類	単独群	12.5 mg 併用群	25 mg 併用群
基本語	(n=100)	(n=92)	(n=96)
バイタルサインに関連する有害事象	2 (2.0)	2 (2.2)	2 (2.1)
臨床検査	0	1 (1.1)	0
体重増加		1 (1.1)	
血管障害	2 (2.0)	1 (1.1)	2 (2.1)
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 1.2.7.1 から引用

④ 心電図検査

25 mg 併用群では、観察期開始時（-12 週）の判定結果が「正常範囲内」又は「異常だが臨床的に問題なし」で、治療期 12 週の判定結果が「異常かつ臨床的に問題あり」であった被験者はみられなかった。心電図所見についてメトホルミン単独群と比較して 25 mg 併用群で大きな違いはみられなかった。

⑤ 心電図に関連する有害事象

心電図に関連する有害事象の発現頻度を表 2.5.5-37 に示した。

25 mg 併用群で心電図に関連する有害事象はみられなかった。

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）

全体	メトホルミン	SYR-322	
器官別大分類	単独群	12.5 mg 併用群	25 mg 併用群
基本語	(n=100)	(n=92)	(n=96)
心電図に関連する有害事象	1 (1.0)	0	0
臨床検査	1 (1.0)	0	0
心電図 T 波振幅減少	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 1.2.8.1 から引用

⑥ 脂質代謝マーカー（TC、TG、LDL-C 及び HDL-C）

SYR-322/CCT-006 試験では、脂質代謝マーカーは有効性の評価項目として検討した。

治療期終了時（12 週）（LOCF、以下同様）の TC 変化量〔治療期終了時（12 週）－観察期終了時（0 週）、以下同様〕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-4.4 mg/dL 及び-1.7 mg/dL であった。

治療期終了時（12 週）の TG 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-10.3 mg/dL 及び-23.1 mg/dL であった。

治療期終了時（12 週）の LDL-C 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-5.3 mg/dL 及び-0.5 mg/dL であった。

治療期終了時（12 週）の HDL-C 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-0.5 mg/dL 及び-1.2 mg/dL であった。

いずれの脂質代謝マーカーについても変化量の平均値に投与群間で大きな違いはみられず、臨床的に問題となる変化はみられなかった。

⑦ 脂質代謝マーカーに関連する有害事象

脂質代謝マーカーに関連する有害事象の発現頻度を表 2.5.5-38 に示した。

25 mg 併用群で脂質代謝マーカーに関連する有害事象はみられなかった。

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）

全体 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)
脂質代謝マーカーに関連する有害事象	0	1 (1.1)	0
臨床検査	0	1 (1.1)	0
血中トリグリセリド増加		1 (1.1)	

例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver.17.1
添付資料（5.3.5.3-2）Table 1.2.9.1 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）

① 心血管系障害に関連する有害事象

心血管系障害に関連する有害事象の発現頻度を表 2.5.5-39 に示した。

心血管系障害に関連する有害事象の発現頻度は、25 mg 併用で 2.8%（4/145 例）であった。いずれも程度は軽度であり、心電図異常 Q 波 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定された。25 mg 併用で重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

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）

全体	SYR-322	
器官別大分類	12.5 mg 併用	25 mg 併用
基本語	(n=142)	(n=145)
心血管系障害に関連する有害事象	3 (2.1)	4 (2.8)
心臓障害	2 (1.4)	0
急性心筋梗塞	2 (1.4)	
臨床検査	1 (0.7)	3 (2.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.7)	2 (1.4)
心電図異常 Q 波		1 (0.7)
神経系障害	0	2 (1.4)
頚動脈硬化症		1 (0.7)
頚動脈狭窄		1 (0.7)

例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver.17.1
添付資料（5.3.5.3-2）Table 2.2.6.1 から引用

② バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）

治療期 52 週の収縮期血圧変化量（治療期 52 週－ベースライン、以下同様）の平均値は、25 mg 併用で-2.8 mmHg であった。

治療期 52 週の拡張期血圧変化量の平均値は、25 mg 併用で-1.7 mmHg であった。

治療期 52 週の脈拍数変化量の平均値は、25 mg 併用で-0.6 回/分であった。

収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数のいずれについても臨床的に問題となる変化はみられなかった。

③ バイタルサインに関連する有害事象

バイタルサインに関連する有害事象の発現頻度を表 2.5.5-40 に示した。

バイタルサインに関連する有害事象の発現頻度は、25 mg 併用で 5.5%（8/145 例）であった。いずれも程度は軽度であり、血圧上昇 1 例及び高血圧 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

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）

全体	SYR-322	
器官別大分類	12.5 mg 併用	25 mg 併用
基本語	(n=142)	(n=145)
バイタルサインに関連する有害事象	9 (6.3)	8 (5.5)
臨床検査	2 (1.4)	4 (2.8)
血圧上昇		4 (2.8)
体重増加	2 (1.4)	
血管障害	7 (4.9)	4 (2.8)
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 2.2.7.1 から引用

④ 心電図検査

観察期開始時（-12 週）の判定結果が「正常範囲内」又は「異常だが臨床的に問題なし」であり、治療期 12 週、24 週、36 週又は 52 週の判定結果が「異常かつ臨床的に問題あり」であった被験者は 25 mg 併用でそれぞれ 0 例、2 例、2 例又は 2 例であった。このうち、有害事象として心電図異常 Q 波 1 例、右脚ブロック 1 例及び心室性期外収縮 1 例が報告された。いずれも程度は軽度であり、このうち心電図異常 Q 波 1 例及び心室性期外収縮 1 例は治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

⑤ 心電図に関連する有害事象

心電図に関連する有害事象の発現頻度を表 2.5.5-41 に示した。

心電図に関連する有害事象の発現頻度は、25 mg 併用で心電図異常 Q 波が 0.7%（1/145 例）であった。程度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

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）

全体	SYR-322	
器官別大分類	12.5 mg 併用	25 mg 併用
基本語	(n=142)	(n=145)
心電図に関連する有害事象	0	1 (0.7)
臨床検査	0	1 (0.7)
心電図異常 Q 波		1 (0.7)

例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver.17.1
添付資料（5.3.5.3-2）Table 2.2.8.1 から引用

⑥ 脂質代謝マーカー（TC、TG、LDL-C 及び HDL-C）

SYR-322/OCT-005 試験では、脂質代謝マーカーは有効性の評価項目として検討した。

治療期終了時（52 週）（LOCF、以下同様）の TC 変化量〔治療期終了時（52 週）－ベースライン、以下同様〕の平均値は、25 mg 併用で-4.8 mg/dL であった。

治療期終了時（52 週）の TG 変化量の平均値は、25 mg 併用で-7.8 mg/dL であった。

治療期終了時（52 週）の LDL-C 変化量の平均値は、25 mg 併用で-3.5 mg/dL であった。

治療期終了時（52 週）の HDL-C 変化量の平均値は、25 mg 併用で-1.9 mg/dL であった。

いずれの脂質代謝マーカーについても臨床的に問題となる変化はみられなかった。

⑦ 脂質代謝マーカーに関連する有害事象

脂質代謝マーカーに関連する有害事象の発現頻度を表 2.5.5-42 に示した。

25 mg 併用で脂質代謝マーカーに関連する有害事象はみられなかった。

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）

全体	SYR-322	
器官別大分類	12.5 mg 併用	25 mg 併用
基本語	(n=142)	(n=145)
脂質代謝マーカーに関連する有害事象	3 (2.1)	0
臨床検査	2 (1.4)	0
血中トリグリセリド増加	2 (1.4)	
代謝および栄養障害	1 (0.7)	0
高コレステロール血症	1 (0.7)	

例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver.17.1
添付資料（5.3.5.3-2）Table 2.2.9.1 から引用

2.5.5.4.5.3 メトホルミン投与で注意すべき有害事象

（1）乳酸アシドーシス

メトホルミンでは、まれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあり、医薬品リスク管理計画書で「重要な特定されたリスク」とされていることから、乳酸アシドーシスについて安全性評価を行った。

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）

① 乳酸アシドーシスに関連する有害事象

乳酸アシドーシスに関連する有害事象の発現頻度を表 2.5.5-43 に示した。

乳酸アシドーシスに関連する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 0%（0/71 例）、1.3%（2/152 例）及び 0%（0/151 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 併用群でみられた乳酸アシドーシスに関連する有害事象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。重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

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）

全体	SYR-322	メトホルミン	
器官別大分類	単独群	QD 併用群	BID 併用群
基本語	(n=71)	(n=152)	(n=151)
乳酸アシドーシスに関連する有害事象	0	2 (1.3)	0
臨床検査	0	2 (1.3)	0
血中乳酸増加		2 (1.3)	

例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver.17.1
添付資料（5.3.5.3-3）Table 2.2.13.1 から引用

② 乳酸及びピルビン酸

年齢別並びに観察期終了時（0 週）の腎機能障害別（eGFR 別、以下同様）及び肝機能障害別（肝機能低下の程度別、以下同様）の治療期 24 週の乳酸及びピルビン酸の変化量〔治療期 24 週－観察期終了時（0 週）、以下同様〕をそれぞれ表 2.5.5-44 及び表 2.5.5-45 に示した。

治療期 24 週の乳酸変化量の平均値は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ-0.04 mg/dL、0.01 mg/dL 及び-0.20 mg/dL であった。

治療期 24 週のピルビン酸変化量の平均値は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ-0.110 mg/dL、-0.069 mg/dL 及び-0.073 mg/dL であった。

乳酸及びピルビン酸の変化量の平均値に投与群間で大きな違いはみられず、臨床的に問題となる変化はみられなかった。

年齢別並びに観察期終了時（0 週）の eGFR 別及び肝機能低下の程度別では、AST 又は ALT のいずれかが基準値上限を超える複数の層で例数が少ないため結果の解釈に限界があるものの、いずれの投与群でも治療期 24 週の乳酸及びピルビン酸の変化量の平均値に層間で高くなる又は低くなる明らかな傾向はみられなかった。

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）

部分集団 カテゴリ	SYR-322 単独群 (n=71)	メトホルミン QD 併用群 (n=152)	 BID 併用群 (n=151)
年齢			
65 歳未満	(n=45)	(n=116)	(n=106)
	0.18 (4.670)	-0.11 (3.861)	-0.55 (4.400)
65 歳以上	(n=19)	(n=30)	(n=42)
	-0.56 (3.383)	0.44 (3.822)	0.69 (4.568)
eGFR〔観察期終了時（0 週）〕			
90 mL/min/1.73 m^2 未満	(n=38)	(n=71)	(n=88)
	-0.52 (4.072)	-0.05 (3.758)	-0.53 (4.049)
90 mL/min/1.73 m^2 以上	(n=26)	(n=75)	(n=60)
	0.67 (4.637)	0.06 (3.952)	0.29 (5.015)
肝機能低下の程度〔観察期終了時（0 週）〕			
AST ≤ 1 × ULN 及び ALT ≤ 1 × ULN	(n=60) 0.19 (4.235)	(n=119) 0.15 (3.775)	(n=123) -0.26 (4.656)
1 × ULN < AST ≤ 1.5 × ULN 又は 1 × ULN < ALT ≤ 1.5 × ULN	(n=4) -3.40 (4.715)	(n=20) -1.15 (3.904)	(n=20) -0.60 (2.839)
1.5 × ULN < AST ≤ 2.5 × ULN 又は 1.5 × ULN < ALT ≤ 2.5 × ULN	(n=0)	(n=4) 1.80 (5.702)	(n=5) 2.80 (4.683)
AST > 2.5 × ULN 又は ALT > 2.5 × ULN	(n=0)	(n=0)	(n=0)

上段：例数、下段：平均値（標準偏差）(mg/dL)、ULN：基準値上限
添付資料（5.3.5.3-3）Table 2.3.1.1、Table 2.3.1.2 及び Table 2.3.1.3 から引用

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）

部分集団 カテゴリ	SYR-322 単独群 (n=71)	メトホルミン QD 併用群 (n=152)	 BID 併用群 (n=151)
年齢			
65 歳未満	(n=45)	(n=116)	(n=106)
	-0.104 (0.2894)	-0.072 (0.2302)	-0.067 (0.2227)
65 歳以上	(n=19)	(n=30)	(n=42)
	-0.123 (0.1831)	-0.058 (0.2311)	-0.087 (0.2131)
eGFR〔観察期終了時（0 週）〕			
90 mL/min/1.73 m^2 未満	(n=38)	(n=71)	(n=88)
	-0.142 (0.1955)	-0.050 (0.1910)	-0.085 (0.2136)
90 mL/min/1.73 m^2 以上	(n=26)	(n=75)	(n=60)
	-0.062 (0.3335)	-0.087 (0.2610)	-0.055 (0.2285)
肝機能低下の程度〔観察期終了時（0 週）〕			
AST ≤ 1 × ULN 及び ALT ≤ 1 × ULN	(n=60) -0.094 (0.2553)	(n=119) -0.058 (0.2308)	(n=123) -0.085 (0.2116)
1 × ULN < AST ≤ 1.5 × ULN 又は 1 × ULN < ALT ≤ 1.5 × ULN	(n=4) -0.345 (0.2641)	(n=20) -0.126 (0.2515)	(n=20) -0.031 (0.2743)
1.5 × ULN < AST ≤ 2.5 × ULN 又は 1.5 × ULN < ALT ≤ 2.5 × ULN	(n=0)	(n=4) -0.098 (0.1253)	(n=5) 0.040 (0.1391)
AST > 2.5 × ULN 又は ALT > 2.5 × ULN	(n=0)	(n=0)	(n=0)

上段：例数、下段：平均値（標準偏差）(mg/dL)、ULN：基準値上限
添付資料（5.3.5.3-3）Table 2.3.1.1、Table 2.3.1.2 及び Table 2.3.1.3 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）

① 乳酸アシドーシスに関連する有害事象

乳酸アシドーシスに関連する有害事象の発現頻度を表 2.5.5-46 に示した。

乳酸アシドーシスに関連する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 3.0%（3/100 例）及び 1.0%（1/96 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 併用群でみられた血中乳酸増加 1 例の程度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

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）

全体 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)
乳酸アシドーシスに関連する有害事象	3 (3.0)	0	1 (1.0)
臨床検査	3 (3.0)	0	1 (1.0)
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 1.2.14.1 から引用

② 乳酸及びピルビン酸

観察期終了時（0 週）の eGFR 別及び肝機能低下の程度別の治療期 12 週の乳酸及びピルビン酸の変化量〔治療期 12 週－観察期終了時（0 週）、以下同様〕をそれぞれ表 2.5.5-47 及び表 2.5.5-48 に示した。

治療期 12 週の乳酸変化量の平均値は、メトホルミン単独群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 0.64 mg/dL 及び-0.33 mg/dL であった。

治療期 12 週のピルビン酸変化量の平均値は、メトホルミン単独群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 0.031 mg/dL 及び-0.020 mg/dL であった。

乳酸及びピルビン酸の変化量の平均値に投与群間で大きな違いはみられず、臨床的に問題となる変化はみられなかった。

観察期終了時（0 週）の eGFR 別及び肝機能低下の程度別では、AST 又は ALT のいずれかが基準値上限を超える複数の層で例数が少ないため結果の解釈に限界があるものの、いずれの投与群でも治療期 12 週の乳酸及びピルビン酸の変化量の平均値に層間で高くなる又は低くなる明らかな傾向はみられなかった。

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）

部分集団 カテゴリ	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)
eGFR〔観察期終了時（0 週）〕			
90 mL/min/1.73 m^2 未満	(n=44)	(n=47)	(n=37)
	0.64 (6.990)	-1.04 (3.910)	-0.49 (3.443)
90 mL/min/1.73 m^2 以上	(n=56)	(n=44)	(n=57)
	0.64 (5.363)	-1.14 (4.100)	-0.22 (5.585)
肝機能低下の程度〔観察期終了時（0 週）〕			
AST ≤ 1 × ULN 及び	(n=71)	(n=82)	(n=80)
ALT ≤ 1 × ULN	0.62 (5.464)	-0.89 (3.910)	-0.41 (4.357)
1 × ULN < AST ≤ 1.5 × ULN 又は	(n=18)	(n=4)	(n=8)
1 × ULN < ALT ≤ 1.5 × ULN	0.94 (7.502)	-1.55 (2.253)	-1.45 (4.074)
1.5 × ULN < AST ≤ 2.5 × ULN 又は	(n=10)	(n=4)	(n=6)
1.5 × ULN < ALT ≤ 2.5 × ULN	0.64 (8.265)	-2.20 (4.452)	2.30 (10.072)
AST > 2.5 × ULN 又は	(n=1)	(n=1)	(n=0)
ALT > 2.5 × ULN	-3.80	-11.30	

上段：例数、下段：平均値（標準偏差）(mg/dL)、ULN：基準値上限
添付資料（5.3.5.3-2）Table 1.3.1.1 及び Table 1.3.1.2 から引用

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）

部分集団 カテゴリ	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)
eGFR〔観察期終了時（0 週）〕			
90 mL/min/1.73 m^2 未満	(n=44)	(n=47)	(n=37)
	0.049 (0.2711)	-0.002 (0.2055)	-0.041 (0.2259)
90 mL/min/1.73 m^2 以上	(n=56)	(n=44)	(n=57)
	0.018 (0.3513)	-0.027 (0.2271)	-0.006 (0.2589)
肝機能低下の程度〔観察期終了時（0 週）〕			
AST ≤ 1 × ULN 及び	(n=71)	(n=82)	(n=80)
ALT ≤ 1 × ULN	0.011 (0.2932)	-0.001 (0.2128)	-0.002 (0.2123)
1 × ULN < AST ≤ 1.5 × ULN 又は	(n=18)	(n=4)	(n=8)
1 × ULN < ALT ≤ 1.5 × ULN	0.081 (0.3703)	-0.095 (0.1905)	-0.159 (0.3849)
1.5 × ULN < AST ≤ 2.5 × ULN 又は	(n=10)	(n=4)	(n=6)
1.5 × ULN < ALT ≤ 2.5 × ULN	0.127 (0.3765)	-0.103 (0.2586)	-0.078 (0.4054)
AST > 2.5 × ULN 又は	(n=1)	(n=1)	(n=0)
ALT > 2.5 × ULN	-0.400	-0.370	

上段：例数、下段：平均値（標準偏差）(mg/dL)、ULN：基準値上限
添付資料（5.3.5.3-2）Table 1.3.1.1 及び Table 1.3.1.2 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）

① 乳酸アシドーシスに関連する有害事象

乳酸アシドーシスに関連する有害事象の発現頻度を表 2.5.5-49 に示した。

乳酸アシドーシスに関連する有害事象の発現頻度は、25 mg 併用で 2.8%（4/145 例）であった。いずれも程度は軽度であり、血中乳酸増加 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

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）

全体 器官別大分類 基本語	SYR-322 12.5 mg 併用 (n=142)	 25 mg 併用 (n=145)
乳酸アシドーシスに関連する有害事象	3 (2.1)	4 (2.8)
臨床検査	3 (2.1)	4 (2.8)
血中乳酸増加	3 (2.1)	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 2.2.14.1 から引用

② 乳酸及びピルビン酸

ベースラインの eGFR 別及び肝機能低下の程度別の治療期 52 週の乳酸及びピルビン酸の変化量（治療期 52 週－ベースライン、以下同様）をそれぞれ表 2.5.5-50 及び表 2.5.5-51 に示した。

治療期 52 週の乳酸変化量の平均値は、25 mg 併用で-0.31 mg/dL であった。

治療期 52 週のピルビン酸変化量の平均値は、25 mg 併用で-0.086 mg/dL であった。

乳酸及びピルビン酸の変化量の平均値に臨床的に問題となる変化はみられなかった。

ベースラインの eGFR 別及び肝機能低下の程度別では、AST 又は ALT のいずれかが基準値上限を超える複数の層で例数が少ないため結果の解釈に限界があるものの、25 mg 併用で治療期 52 週の乳酸及びピルビン酸の変化量の平均値に層間で高くなる又は低くなる明らかな傾向はみられなかった。

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）

部分集団 カテゴリ	SYR-322 12.5 mg 併用 (n=142)	SYR-322 25 mg 併用 (n=145)
eGFR（ベースライン）		
90 mL/min/1.73 m^2 未満	(n=44) -0.39 (3.801)	(n=35) 0.57 (4.442)
90 mL/min/1.73 m^2 以上	(n=35) -2.11 (4.456)	(n=48) -0.94 (4.460)
肝機能低下の程度（ベースライン）		
AST ≤ 1 × ULN 及び ALT ≤ 1 × ULN	(n=71) -0.85 (4.046)	(n=72) -0.22 (4.316)
1 × ULN < AST ≤ 1.5 × ULN 又は 1 × ULN < ALT ≤ 1.5 × ULN	(n=4) -4.70 (5.998)	(n=8) 0.39 (5.541)
1.5 × ULN < AST ≤ 2.5 × ULN 又は 1.5 × ULN < ALT ≤ 2.5 × ULN	(n=3) -2.40 (3.460)	(n=3) -4.17 (5.718)
AST > 2.5 × ULN 又は ALT > 2.5 × ULN	(n=1) -4.90	(n=0)

上段：例数、下段：平均値（標準偏差）(mg/dL)、ULN：基準値上限
添付資料（5.3.5.3-2）Table 2.3.1.1 及び Table 2.3.1.2 から引用

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）

部分集団 カテゴリ	SYR-322 12.5 mg 併用 (n=142)	SYR-322 25 mg 併用 (n=145)
eGFR（ベースライン）		
90 mL/min/1.73 m^2 未満	(n=44) -0.050 (0.2008)	(n=35) -0.085 (0.1731)
90 mL/min/1.73 m^2 以上	(n=35) -0.103 (0.2136)	(n=48) -0.086 (0.2754)
肝機能低下の程度（ベースライン）		
AST ≤ 1 × ULN 及び ALT ≤ 1 × ULN	(n=71) -0.052 (0.1859)	(n=72) -0.066 (0.1960)
1 × ULN < AST ≤ 1.5 × ULN 又は 1 × ULN < ALT ≤ 1.5 × ULN	(n=4) -0.218 (0.4367)	(n=8) -0.170 (0.4587)
1.5 × ULN < AST ≤ 2.5 × ULN 又は 1.5 × ULN < ALT ≤ 2.5 × ULN	(n=3) -0.307 (0.0987)	(n=3) -0.343 (0.2230)
AST > 2.5 × ULN 又は ALT > 2.5 × ULN	(n=1) -0.300	(n=0)

上段：例数、下段：平均値（標準偏差）(mg/dL)、ULN：基準値上限
添付資料（5.3.5.3-2）Table 2.3.1.1 及び Table 2.3.1.2 から引用

4）メトホルミンの医療情報データベース研究

メトホルミンの投与による乳酸アシドーシスの発現率及びそのリスク因子を推定することを目的として、医療情報データベースを用いた後ろ向きコホート研究（以下、本研究）を実施した（研究対象期間：2010 年 1 月 1 日～2014 年 9 月 30 日）[40]。

本研究対象症例は採用基準を満たした日本人 2 型糖尿病患者 283491 例であり、このうち試験開始時のメトホルミン使用者は 50543 例であった。本研究対象期間中に乳酸アシドーシスは 30 例に発現し、このうち乳酸アシドーシス発現時にメトホルミンを使用していた者は 7 例であった。

追跡開始時点から乳酸アシドーシス発現までの期間について、背景項目及び追跡期間中のメトホルミン使用状況を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づき解析した結果、メトホルミン非使用者に対するメトホルミン使用者のハザード比〔点推定値（両側 95%信頼区間）、以下同様〕は 0.92（0.33～2.55）であり、有意なリスク増加はみられなかった。また、腎機能障害を有しない者に対する腎機能障害を有する者のハザード比は 7.33（3.17～16.96）と、有意なリスク増加がみられたが、75 歳未満の被験者に対する 75 歳以上の被験者のハザード比は 1.67（0.79～3.53）、肝機能障害を有しない者に対する肝機能障害を有する者のハザード比は 1.44（0.65～3.17）であり、いずれについても有意なリスク増加はみられなかった。

さらに、腎機能障害を有する者又は肝機能障害を有する者それぞれを対象として同様の解析を行った結果、いずれにおいても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みられなかった〔ハザード比はそれぞれ 0.66（0.18～2.45）及び 0.79（0.12～5.19）〕。

以上のことから、本研究では、2 型糖尿病患者においてメトホルミン投与による乳酸アシドーシスの明らかなリスク増加はみられなかった。

（2）消化器症状

メトホルミンでは、消化器症状が最も発現頻度の高い副作用であり、医薬品リスク管理計画書で「重要な特定されたリスク」とされていることから、消化器症状について安全性評価を行った。

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）

「胃腸障害」（器官別大分類、以下同様）の有害事象の発現頻度を表 2.5.5-52 に示した。

「胃腸障害」の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 11.3%（8/71 例）、9.9%（15/152 例）及び 18.5%（28/151 例）であり、SYR-322 単独群と比較して QD 併用群で同程度であり、BID 併用群と比較して QD 併用群でやや低かった。QD 併用群でみられた「胃腸障害」の有害事象は、胃腸障害 1 例及び歯周病 1 例（いずれも中等度）を除き、程度は軽度であった。便秘 1 例及び胃腸障害 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象はみられなかったが、胃腸障害 1 例は治験薬の投与が中止された。

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）

器官別大分類 基本語	SYR-322 単独群 (n=71)	メトホルミン QD 併用群 (n=152)	メトホルミン BID 併用群 (n=151)
胃腸障害	8 (11.3)	15 (9.9)	28 (18.5)
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)
嘔吐	1 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.3)
腸炎			2 (1.3)
胃炎		1 (0.7)	1 (0.7)
腹部不快感		1 (0.7)	
腹痛	1 (1.4)		
上腹部痛		1 (0.7)	
慢性胃炎		1 (0.7)	
消化不良			1 (0.7)
嚥下障害			1 (0.7)
軟便	1 (1.4)		
食中毒		1 (0.7)	
機能性胃腸障害	1 (1.4)		
胃潰瘍			1 (0.7)
胃腸障害		1 (0.7)	
痔核			1 (0.7)
膵酵素異常			1 (0.7)
歯周病		1 (0.7)	
口内炎			1 (0.7)
歯痛			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）

「胃腸障害」の有害事象の発現頻度を表 2.5.5-53 に示した。

「胃腸障害」の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 8.0%（8/100 例）及び 15.6%（15/96 例）であり、メトホルミン単独群と比較して 25 mg 併用群でやや高かったが、基本語ごとの発現頻度は同程度であった。25 mg 併用群でみられた「胃腸障害」の有害事象は、齲歯 1 例（中等度）及びマロリー・ワイス症候群 1 例（高度）を除き、程度は軽度であった。便秘 3 例、腹部不快感 2 例及び下痢 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定された。25 mg 併用群でみられたマロリー・ワイス症候群 1 例は治験薬との因果関係は否定されたが、重篤と判定され、治験薬の投与が中止された。その他、重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

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）

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)
胃腸障害	8 (8.0)	8 (8.7)	15 (15.6)
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)
腹痛	1 (1.0)		1 (1.0)
齲歯			2 (2.1)
腸炎			2 (2.1)
胃炎	1 (1.0)		1 (1.0)
腹部膨満		1 (1.1)	
上腹部痛		1 (1.1)	
口唇炎		1 (1.1)	
慢性胃炎			1 (1.0)
胃ポリープ	1 (1.0)		
過敏性腸症候群	1 (1.0)		
マロリー・ワイス症候群			1 (1.0)
悪心		1 (1.1)	

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）

「胃腸障害」の有害事象の発現頻度を表 2.5.5-54 に示した。

「胃腸障害」の有害事象の発現頻度は、25 mg 併用で 25.5%（37/145 例）であった。齲歯 1 例（中等度、SYR-322/CCT-006 試験と同一症例）及びマロリー・ワイス症候群 1 例（高度、SYR-322/CCT-006 試験と同一症例）を除き、程度は軽度であった。便秘 4 例（このうち 3 例は SYR-322/CCT-006 試験と同一症例）、腹部不快感 2 例（このうち 1 例は SYR-322/CCT-006 試験と同一症例）、下痢 1 例（SYR-322/CCT-006 試験と同一症例）及び胃腸障害 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定された。25 mg 併用でみられたマロリー・ワイス症候群 1 例は治験薬との因果関係は否定されたが、重篤と判定され、治験薬の投与が中止された。その他、重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

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）

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)
胃腸障害	19 (13.4)	37 (25.5)
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)
上腹部痛	2 (1.4)	2 (1.4)
胃炎		3 (2.1)
歯周病	2 (1.4)	1 (0.7)
腹痛		2 (1.4)
裂肛		2 (1.4)
口唇炎	1 (0.7)	1 (0.7)
消化不良		2 (1.4)
腸炎		2 (1.4)
口内炎	1 (0.7)	1 (0.7)
嘔吐	1 (0.7)	1 (0.7)
腹部膨満	1 (0.7)	
十二指腸潰瘍		1 (0.7)
胃潰瘍	1 (0.7)	
胃腸障害		1 (0.7)
裂孔ヘルニア	1 (0.7)	
大腸ポリープ		1 (0.7)
マロリー・ワイス症候群		1 (0.7)
悪心	1 (0.7)	
耳下腺脂肪腫症		1 (0.7)

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

2.5.5.5 臨床検査値の評価

安全性評価に用いた主な臨床試験における、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査について、いずれの試験も、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査の投与前後差の平均値は小さく、臨床的に問題となる変化はみられなかった。また、SYR-322-MET/CCT-001 試験及び SYR-322/CCT-006 試験では投与群間で大きな違いはみられなかった。

いずれの試験でも検査値が観察期終了時（0 週）（SYR-322/OCT-005 試験はベースライン）に基準値範囲内にあり、治療期移行後に異常値へ変化した被験者の割合は低かった。また、これらの変化について SYR-322-MET/CCT-001 試験及び SYR-322/CCT-006 試験では投与群間で大きな違いはみられなかった。

2.5.5.6 バイタルサイン

安全性評価に用いた主な臨床試験におけるバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）について、いずれの試験も、各検査項目の投与前後差の平均値は小さく、臨床的に問題となる変化はみられなかった。また、SYR-322-MET/CCT-001 試験及び SYR-322/CCT-006 試験では投与群間で大きな違いはみられなかった。

2.5.5.7 体重

安全性評価に用いた主な臨床試験における体重について、いずれの試験も体重の投与前後差の平均値は小さく、臨床的に問題となる変化はみられなかった。また、SYR-322-MET/CCT-001 試験及び SYR-322/CCT-006 試験では投与群間で大きな違いはみられなかった。

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

(1) 心電図

安全性評価に用いた主な臨床試験における心電図について、心電図判定（正常範囲内、異常だが臨床的に問題なし、異常かつ臨床的に問題あり）により評価した結果、SYR-322-MET/CCT-001 試験及び SYR-322/CCT-006 試験では投与群間で大きな違いはみられなかった〔2.5.5.4.5.2（9）〕。

(2) 本配合錠の QT/QTc 間隔延長及び催不整脈のリスク評価

本配合錠について、非臨床試験及び臨床試験で QT/QTc 間隔延長及び催不整脈のリスクは評価していない。

本配合錠の有効成分である SYR-322 については、海外で実施した QT/QTc 評価試験〔SYR-322-019 試験（ネシーナ錠の初回製造販売承認申請時に提出）〕[41]において、QT/QTc 間隔延長及び催不整脈のリスクはみられていない。メトホルミンについては、QT/QTc 評価試験は実施されていないが、製造販売後の使用実績は多く、これまでに QT/QTc 間隔延長又は催不整脈のリスクの報告はない。メトホルミン製剤の添付文書でも注意喚起はなされていない。

本項で安全性評価に用いた主な臨床試験で、特に問題となる心電図所見及び心電図に関連する有害事象はみられなかった。

以上より、本配合錠の投与による QT/QTc 間隔延長及び催不整脈のリスクはないと考えた。

2.5.5.9 特別な患者集団及び状況下における安全性

(1) 内因性要因

内因性要因として、被験者背景項目のうち、年齢（SYR-322-MET/CCT-001 試験のみ）、性別、BMI、2 型糖尿病罹病期間、HbA1c、メトホルミンの 1 日投与量（SYR-322/CCT-006 試験及び SYR-322/OCT-005 試験のみ）、腎機能障害（eGFR 別）及び肝機能障害（肝機能低下の程度別）が安全性に及ぼす影響について検討した。

安全性評価に用いた主な臨床試験における有害事象の発現頻度について、個々の試験で部分集団解析を行った。

1) 年齢別

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）

年齢別の有害事象の発現頻度を表 2.5.5-55 に示した。

QD 併用群における有害事象の発現頻度は、年齢が 65 歳未満の層及び 65 歳以上の層でそれぞれ 50.4%（60/119 例）及び 51.5%（17/33 例）であり、層間で同程度であった。

65 歳未満の層では有害事象の発現頻度は 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。65 歳以上の層では有害事象の発現頻度は SYR-322 単独群と比較して QD 併用群で同程度であり、BID 併用群と比較して QD 併用群でやや低かった。

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）

カテゴリ	SYR-322 単独群 (n=71)	メトホルミン QD 併用群 (n=152)	メトホルミン BID 併用群 (n=151)
65 歳未満	(n=52)	(n=119)	(n=109)
	31 (59.6)	60 (50.4)	53 (48.6)
65 歳以上	(n=19)	(n=33)	(n=42)
	10 (52.6)	17 (51.5)	26 (61.9)

上段：カテゴリ例数、下段：例数（%）
添付資料（5.3.5.3-3）Table 2.2.14.1 から引用

2）性別

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）

性別の有害事象の発現頻度を表 2.5.5-56 に示した。

QD 併用群における有害事象の発現頻度は、男性及び女性でそれぞれ 47.3%（52/110 例）及び 59.5%（25/42 例）であり、女性でやや高かったが、基本語ごとの有害事象の発現頻度はいずれも層間で同程度であった。

いずれの層でも有害事象の発現頻度は 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。

表 2.5.5-56　性別の有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

カテゴリ	SYR-322 単独群 (n=71)	メトホルミン QD 併用群 (n=152)	メトホルミン BID 併用群 (n=151)
男性	(n=52)	(n=110)	(n=106)
	28 (53.8)	52 (47.3)	52 (49.1)
女性	(n=19)	(n=42)	(n=45)
	13 (68.4)	25 (59.5)	27 (60.0)

上段：カテゴリ例数、下段：例数（%）
添付資料（5.3.5.3-3）Table 2.2.14.1 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）

性別の有害事象の発現頻度を表 2.5.5-57 に示した。

25 mg 併用群における有害事象の発現頻度は、男性及び女性でそれぞれ 48.5%（32/66 例）及び 63.3%（19/30 例）であり、女性でやや高かった。基本語ごとでは鼻咽頭炎の発現頻度が男性及び女性でそれぞれ 19.7%（13/66 例）及び 30.0%（9/30 例）であり、女性でやや高かったが、その他の有害事象の発現頻度は層間で同程度であった。

いずれの層でも有害事象の発現頻度は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。

表 2.5.5-57　性別の有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験）

カテゴリ	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)
男性	(n=72)	(n=60)	(n=66)
	37 (51.4)	27 (45.0)	32 (48.5)
女性	(n=28)	(n=32)	(n=30)
	16 (57.1)	18 (56.3)	19 (63.3)

上段：カテゴリ例数、下段：例数（%）
添付資料（5.3.5.3-2）Table 1.2.15.1 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）

性別の有害事象の発現頻度を表 2.5.5-58 に示した。

25 mg 併用における有害事象の発現頻度は、男性及び女性でそれぞれ 76.2%（77/101 例）及び 84.1%（37/44 例）であり、層間で同程度であった。

表 2.5.5-58　性別の有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）

カテゴリ	SYR-322	
	12.5 mg 併用	25 mg 併用
	(n=142)	(n=145)
男性	(n=96)	(n=101)
	71 (74.0)	77 (76.2)
女性	(n=46)	(n=44)
	39 (84.8)	37 (84.1)

上段：カテゴリ例数、下段：例数（%）
添付資料（5.3.5.3-2）Table 2.2.15.1 から引用

3）BMI 別

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）

観察期終了時（0 週）の BMI 別の有害事象の発現頻度を表 2.5.5-59 に示した。

QD 併用群における有害事象の発現頻度は、BMI が 25 kg/m^2 未満の層、25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満の層及び 30 kg/m^2 以上の層でそれぞれ 49.3%（37/75 例）、53.7%（29/54 例）及び 47.8%（11/23 例）であり、層間で同程度であった。

25 kg/m^2 未満の層では有害事象の発現頻度は 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。25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満の層では有害事象の発現頻度は SYR-322 単独群と比較して QD 併用群でやや低く、BID 併用群と比較して QD 併用群で同程度であった。30 kg/m^2 以上の層では有害事象の発現頻度は SYR-322 単独群及び BID 併用群と比較して QD 併用群でやや高かった。

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）

カテゴリ	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)
25 kg/m^2 未満	(n=35)	(n=75)	(n=75)
	20 (57.1)	37 (49.3)	39 (52.0)
25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満	(n=29)	(n=54)	(n=54)
	19 (65.5)	29 (53.7)	32 (59.3)
30 kg/m^2 以上	(n=7)	(n=23)	(n=22)
	2 (28.6)	11 (47.8)	8 (36.4)

上段：カテゴリ例数、下段：例数（%）
添付資料（5.3.5.3-3）Table 2.2.14.1 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）

観察期終了時（0 週）の BMI 別の有害事象の発現頻度を表 2.5.5-60 に示した。

25 mg 併用群における有害事象の発現頻度は、BMI が 25 kg/m^2 未満の層、25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満の層及び 30 kg/m^2 以上の層でそれぞれ 45.9%（17/37 例）、53.1%（26/49 例）及び 80.0%（8/10 例）であり、30 kg/m^2 以上の層で高かったが、メトホルミン単独群でも同様の傾向がみられた。

30 kg/m^2 以上の層では有害事象の発現頻度はメトホルミン単独群と比較して 25 mg 併用群でやや高かったが、25 kg/m^2 未満の層及び 25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満の層では有害事象の発現頻度は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。

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）

カテゴリ	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)
25 kg/m^2 未満	(n=43)	(n=51)	(n=37)
	22 (51.2)	21 (41.2)	17 (45.9)
25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満	(n=42)	(n=30)	(n=49)
	21 (50.0)	18 (60.0)	26 (53.1)
30 kg/m^2 以上	(n=15)	(n=11)	(n=10)
	10 (66.7)	6 (54.5)	8 (80.0)

上段：カテゴリ例数、下段：例数（%）
添付資料（5.3.5.3-2）Table 1.2.15.1 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）

ベースラインの BMI 別の有害事象の発現頻度を表 2.5.5-61 に示した。

25 mg 併用における有害事象の発現頻度は、BMI が 25 kg/m^2 未満の層、25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満の層及び 30 kg/m^2 以上の層でそれぞれ 74.6%（44/59 例）、80.6%（54/67 例）及び 84.2%（16/19 例）であり、層間で同程度であった。

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）

カテゴリ	SYR-322	
	12.5 mg 併用	25 mg 併用
	(n=142)	(n=145)
25 kg/m^2 未満	(n=77)	(n=59)
	57 (74.0)	44 (74.6)
25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満	(n=49)	(n=67)
	38 (77.6)	54 (80.6)
30 kg/m^2 以上	(n=16)	(n=19)
	15 (93.8)	16 (84.2)

上段：カテゴリ例数、下段：例数（%）
添付資料（5.3.5.3-2）Table 2.2.15.1 から引用

4）2 型糖尿病罹病期間別

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）

2 型糖尿病罹病期間別の有害事象の発現頻度を表 2.5.5-62 に示した。

QD 併用群における有害事象の発現頻度は、2 型糖尿病罹病期間が 2.1 年未満の層、2.1 年以上 5.1 年未満の層、5.1 年以上 10.1 年未満の層及び 10.1 年以上の層でそれぞれ 56.5%（13/23 例）、43.9%（18/41 例）、51.8%（29/56 例）及び 53.1%（17/32 例）であり、2.1 年以上 5.1 年未満の層でやや低かったが、層間で高くなる又は低くなる明らかな傾向はみられなかった。

2.1 年未満の層では有害事象の発現頻度は SYR-322 単独群と比較して QD 併用群でやや高かったが、BID 併用群と比較して QD 併用群で同程度であった。2.1 年以上 5.1 年未満の層では有害事象の発現頻度は SYR-322 単独群及び BID 併用群と比較して QD 併用群でやや低かった。5.1 年以上 10.1 年未満の層では有害事象の発現頻度は 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。10.1 年以上の層では有害事象の発現頻度は SYR-322 単独群と比較して QD 併用群で低く、BID 併用群と比較して QD 併用群で同程度であった。

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）

カテゴリ	SYR-322	メトホルミン	
	単独群	QD 併用群	BID 併用群
	(n=71)	(n=152)	(n=151)
2.1 年未満	(n=7)	(n=23)	(n=18)
	3 (42.9)	13 (56.5)	11 (61.1)
2.1 年以上 5.1 年未満	(n=13)	(n=41)	(n=53)
	8 (61.5)	18 (43.9)	29 (54.7)
5.1 年以上 10.1 年未満	(n=32)	(n=56)	(n=40)
	15 (46.9)	29 (51.8)	19 (47.5)
10.1 年以上	(n=19)	(n=32)	(n=40)
	15 (78.9)	17 (53.1)	20 (50.0)

上段：カテゴリ例数、下段：例数（%）
添付資料（5.3.5.3-3）Table 2.2.14.1 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）

2 型糖尿病罹病期間別の有害事象の発現頻度を表 2.5.5-63 に示した。

25 mg 併用群における有害事象の発現頻度は、2 型糖尿病罹病期間が 2.1 年未満の層、2.1 年以上 5.1 年未満の層、5.1 年以上 10.1 年未満の層及び 10.1 年以上の層でそれぞれ 69.2%（9/13 例）、57.1%（16/28 例）、41.7%（15/36 例）及び 57.9%（11/19 例）であり、2.1 年未満の層でやや高く、5.1 年以上 10.1 年未満の層でやや低かったが、層間で高くなる又は低くなる明らかな傾向はみられなかった。

2.1 年未満の層では有害事象の発現頻度はメトホルミン単独群と比較して 25 mg 併用群で高く、5.1 年以上 10.1 年未満の層で有害事象の発現頻度はメトホルミン単独群と比較して 25 mg 併用群でやや低かったが、その他の層では有害事象の発現頻度は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。

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）

カテゴリ	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)
2.1 年未満	(n=17)	(n=23)	(n=13)
	4 (23.5)	12 (52.2)	9 (69.2)
2.1 年以上 5.1 年未満	(n=29)	(n=23)	(n=28)
	19 (65.5)	10 (43.5)	16 (57.1)
5.1 年以上 10.1 年未満	(n=36)	(n=23)	(n=36)
	21 (58.3)	12 (52.2)	15 (41.7)
10.1 年以上	(n=18)	(n=23)	(n=19)
	9 (50.0)	11 (47.8)	11 (57.9)

上段：カテゴリ例数、下段：例数（%）
添付資料（5.3.5.3-2）Table 1.2.15.1 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）

2 型糖尿病罹病期間別の有害事象の発現頻度を表 2.5.5-64 に示した。

25 mg 併用における有害事象の発現頻度は、2 型糖尿病罹病期間が 2.1 年未満の層、2.1 年以上 5.1 年未満の層、5.1 年以上 10.1 年未満の層及び 10.1 年以上の層でそれぞれ 82.6%（19/23 例）、73.2%（30/41 例）、74.5%（41/55 例）及び 92.3%（24/26 例）であり、10.1 年以上の層でやや高かったものの、層間で高くなる又は低くなる明らかな傾向はみられなかった。

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）

カテゴリ	SYR-322	
	12.5 mg 併用	25 mg 併用
	(n=142)	(n=145)
2.1 年未満	(n=30)	(n=23)
	26 (86.7)	19 (82.6)
2.1 年以上 5.1 年未満	(n=39)	(n=41)
	33 (84.6)	30 (73.2)
5.1 年以上 10.1 年未満	(n=40)	(n=55)
	27 (67.5)	41 (74.5)
10.1 年以上	(n=33)	(n=26)
	24 (72.7)	24 (92.3)

上段：カテゴリ例数、下段：例数（%）
添付資料（5.3.5.3-2）Table 2.2.15.1 から引用

5）HbA1c 別

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）

観察期終了時（0 週）の HbA1c 別の有害事象の発現頻度を表 2.5.5-65 に示した。

QD 併用群における有害事象の発現頻度は、HbA1c が 8.0%未満の層及び 8.0%以上の層でそれぞれ 48.4%（45/93 例）及び 54.2%（32/59 例）であり、層間で同程度であった。

8.0%未満の層では有害事象の発現頻度は SYR-322 単独群と比較して QD 併用群でやや低く、BID 併用群と比較して QD 併用群で同程度であった。8.0%以上の層では有害事象の発現頻度は 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。

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）

カテゴリ	SYR-322	メトホルミン	
	単独群	QD 併用群	BID 併用群
	(n=71)	(n=152)	(n=151)
8.0%未満	(n=45)	(n=93)	(n=87)
	27 (60.0)	45 (48.4)	47 (54.0)
8.0%以上	(n=26)	(n=59)	(n=64)
	14 (53.8)	32 (54.2)	32 (50.0)

上段：カテゴリ例数、下段：例数（%）
添付資料（5.3.5.3-3）Table 2.2.14.1 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）

観察期終了時（0 週）の HbA1c 別の有害事象の発現頻度を表 2.5.5-66 に示した。

25 mg 併用群における有害事象の発現頻度は、HbA1c が 8.0%未満の層及び 8.0%以上の層でそれぞれ 49.0%（24/49 例）及び 57.4%（27/47 例）であり、層間で同程度であった。

いずれの層でも有害事象の発現頻度は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。

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）

カテゴリ	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)
8.0%未満	(n=58)	(n=59)	(n=49)
	28 (48.3)	30 (50.8)	24 (49.0)
8.0%以上	(n=42)	(n=33)	(n=47)
	25 (59.5)	15 (45.5)	27 (57.4)

上段：カテゴリ例数、下段：例数（%）
添付資料（5.3.5.3-2）Table 1.2.15.1 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）

ベースラインの HbA1c 別の有害事象の発現頻度を表 2.5.5-67 に示した。

25 mg 併用における有害事象の発現頻度は、HbA1c が 8.0%未満の層及び 8.0%以上の層でそれぞれ 76.3%（58/76 例）及び 81.2%（56/69 例）であり、層間で同程度であった。

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）

カテゴリ	SYR-322	
	12.5 mg 併用	25 mg 併用
	(n=142)	(n=145)
8.0%未満	(n=84)	(n=76)
	67 (79.8)	58 (76.3)
8.0%以上	(n=58)	(n=69)
	43 (74.1)	56 (81.2)

上段：カテゴリ例数、下段：例数（%）
添付資料（5.3.5.3-2）Table 2.2.15.1 から引用

6）メトホルミンの 1 日投与量別

① 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）

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を表 2.5.5-68 に示した。

25 mg 併用群における有害事象の発現頻度は、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 57.8%（26/45 例）及び 49.0%（25/51 例）であり、層間で同程度であった。

いずれの層でも有害事象の発現頻度は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。

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）

カテゴリ	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)
500 mg/日	(n=49)	(n=45)	(n=45)
	24 (49.0)	21 (46.7)	26 (57.8)
750 mg/日	(n=51)	(n=47)	(n=51)
	29 (56.9)	24 (51.1)	25 (49.0)

上段：カテゴリ例数、下段：例数（%）
添付資料（5.3.5.3-2）Table 1.2.15.1 から引用

② 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）

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を表 2.5.5-69 に示した。

25 mg 併用における有害事象の発現頻度は、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 76.1%（51/67 例）及び 80.8%（63/78 例）であり、層間で同程度であった。

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）

カテゴリ	SYR-322 12.5 mg 併用 (n=142)	SYR-322 25 mg 併用 (n=145)
500 mg/日	(n=71)	(n=67)
	52 (73.2)	51 (76.1)
750 mg/日	(n=71)	(n=78)
	58 (81.7)	63 (80.8)

上段：カテゴリ例数、下段：例数（%）
添付資料（5.3.5.3-2）Table 2.2.15.1 から引用

7）腎機能障害別

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）

観察期終了時（0 週）の eGFR 別の有害事象の発現頻度を表 2.5.5-70 に示した。

QD 併用群における有害事象の発現頻度は eGFR が 90 mL/min/1.73 m^2 未満の層及び 90 mL/min/1.73 m^2 以上の層でそれぞれ 52.8%（38/72 例）及び 48.8%（39/80 例）であり、層間で同程度であった。

いずれの層でも有害事象の発現頻度は 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。

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）

カテゴリ	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)
90 mL/min/1.73 m^2 未満	(n=41)	(n=72)	(n=88)
	24 (58.5)	38 (52.8)	42 (47.7)
90 mL/min/1.73 m^2 以上	(n=30)	(n=80)	(n=63)
	17 (56.7)	39 (48.8)	37 (58.7)

上段：カテゴリ例数、下段：例数（%）
添付資料（5.3.5.3-3）Table 2.2.14.1 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）

観察期終了時（0 週）の eGFR 別の有害事象の発現頻度を表 2.5.5-71 に示した。

25 mg 併用群における有害事象の発現頻度は、eGFR が 90 mL/min/1.73 m^2 未満の層及び 90 mL/min/1.73 m^2 以上の層でそれぞれ 52.6%（20/38 例）及び 53.4%（31/58 例）であり、層間で同程度であった。

いずれの層でも有害事象の発現頻度は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。

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）

カテゴリ	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)
90 mL/min/1.73 m^2 未満	(n=44)	(n=48)	(n=38)
	26 (59.1)	22 (45.8)	20 (52.6)
90 mL/min/1.73 m^2 以上	(n=56)	(n=44)	(n=58)
	27 (48.2)	23 (52.3)	31 (53.4)

上段：カテゴリ例数、下段：例数（%）
添付資料（5.3.5.3-2）Table 1.2.15.1 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）

ベースラインの eGFR 別の有害事象の発現頻度を表 2.5.5-72 に示した。

25 mg 併用における有害事象の発現頻度は、eGFR が 90 mL/min/1.73 m^2 未満の層及び 90 mL/min/1.73 m^2 以上の層でそれぞれ 75.4%（46/61 例）及び 81.0%（68/84 例）であり、層間で同程度であった。

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）

カテゴリ	SYR-322	
	12.5 mg 併用	25 mg 併用
	(n=142)	(n=145)
90 mL/min/1.73 m^2 未満	(n=69)	(n=61)
	54 (78.3)	46 (75.4)
90 mL/min/1.73 m^2 以上	(n=73)	(n=84)
	56 (76.7)	68 (81.0)

上段：カテゴリ例数、下段：例数（%）
添付資料（5.3.5.3-2）Table 2.2.15.1 から引用

8）肝機能障害別

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）

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を表 2.5.5-73 に示した。

QD 併用群における有害事象の発現頻度は、AST 及び ALT がいずれも基準値上限以下の層、AST 又は ALT のいずれかが基準値上限超～1.5 倍以下の層及び AST 又は ALT のいずれかが基準値上限 1.5 倍超～2.5 倍以下の層でそれぞれ 50.8%（63/124 例）、42.9%（9/21 例）及び 75.0%（3/4 例）であり、AST 又は ALT のいずれかが基準値上限 2.5 倍超の層は該当例がなかった。AST 又は ALT のいずれかが基準値上限を超える複数の層で例数が少ないため結果の解釈に限界があるものの、有害事象の発現頻度が層間で高くなる又は低くなる明らかな傾向はみられなかった。

QD 併用群で該当例がなかった又は少なかった AST 又は ALT のいずれかが基準値上限 1.5 倍超～2.5 倍以下の層及び AST 又は ALT のいずれかが基準値上限 2.5 倍超の層を除き、いずれの層でも有害事象の発現頻度は 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。

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）

カテゴリ	SYR-322	メトホルミン	
	単独群	QD 併用群	BID 併用群
	(n=71)	(n=152)	(n=151)
AST ≤ 1 × ULN 及び ALT ≤ 1 × ULN	(n=66)	(n=124)	(n=126)
	39 (59.1)	63 (50.8)	68 (54.0)
1 × ULN < AST ≤ 1.5 × ULN 又は	(n=4)	(n=21)	(n=20)
1 × ULN < ALT ≤ 1.5 × ULN	2 (50.0)	9 (42.9)	10 (50.0)
1.5 × ULN < AST ≤ 2.5 × ULN 又は	(n=1)	(n=4)	(n=5)
1.5 × ULN < ALT ≤ 2.5 × ULN	0	3 (75.0)	1 (20.0)
AST > 2.5 × ULN 又は	(n=0)	(n=0)	(n=0)
ALT > 2.5 × ULN			

上段：カテゴリ例数、下段：例数（%）、ULN：基準値上限
添付資料（5.3.5.3-3）Table 2.2.14.1 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）

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を表 2.5.5-74 に示した。

25 mg 併用群における有害事象の発現頻度は、AST 及び ALT がいずれも基準値上限以下の層、AST 又は ALT のいずれかが基準値上限超～1.5 倍以下の層及び AST 又は ALT のいずれかが基準値上限 1.5 倍超～2.5 倍以下の層でそれぞれ 51.2%（42/82 例）、62.5%（5/8 例）及び 66.7%（4/6 例）であり、AST 又は ALT のいずれかが基準値上限 2.5 倍超の層は該当例がなかった。AST 又は ALT のいずれかが基準値上限を超える複数の層で例数が少ないため結果の解釈に限界があるものの、有害事象の発現頻度が層間で高くなる又は低くなる明らかな傾向はみられなかった。

25 mg 併用群では AST 又は ALT のいずれかが基準値上限を超える層で例数が少なかったが、AST 及び ALT がいずれも基準値上限以下の層では有害事象の発現頻度は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。

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）

カテゴリ	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)
AST ≤ 1 × ULN 及び ALT ≤ 1 × ULN	(n=71)	(n=83)	(n=82)
	37 (52.1)	43 (51.8)	42 (51.2)
1 × ULN < AST ≤ 1.5 × ULN 又は	(n=18)	(n=4)	(n=8)
1 × ULN < ALT ≤ 1.5 × ULN	9 (50.0)	0	5 (62.5)
1.5 × ULN < AST ≤ 2.5 × ULN 又は	(n=10)	(n=4)	(n=6)
1.5 × ULN < ALT ≤ 2.5 × ULN	6 (60.0)	2 (50.0)	4 (66.7)
AST > 2.5 × ULN 又は	(n=1)	(n=1)	(n=0)
ALT > 2.5 × ULN	1 (100.0)	0	

上段：カテゴリ例数、下段：例数（%）、ULN：基準値上限
添付資料（5.3.5.3-2）Table 1.2.15.1 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）

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を表 2.5.5-75 に示した。

25 mg 併用における有害事象の発現頻度は、AST 及び ALT がいずれも基準値上限以下の層、AST 又は ALT のいずれかが基準値上限超～1.5 倍以下の層、AST 又は ALT のいずれかが基準値上限 1.5 倍超～2.5 倍以下の層及び AST 又は ALT のいずれかが基準値上限 2.5 倍超の層でそれぞれ 78.3%（90/115 例）、77.8%（14/18 例）、81.8%（9/11 例）及び 100.0%（1/1 例）であった。該当例が 1 例であった AST 又は ALT のいずれかが基準値上限 2.5 倍超の層を除き、有害事象の発現頻度は層間で同程度であった。

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）

カテゴリ	SYR-322	
	12.5 mg 併用	25 mg 併用
	(n=142)	(n=145)
AST ≤ 1 × ULN 及び ALT ≤ 1 × ULN	(n=120)	(n=115)
	95 (79.2)	90 (78.3)
1 × ULN < AST ≤ 1.5 × ULN 又は	(n=12)	(n=18)
1 × ULN < ALT ≤ 1.5 × ULN	8 (66.7)	14 (77.8)
1.5 × ULN < AST ≤ 2.5 × ULN 又は	(n=9)	(n=11)
1.5 × ULN < ALT ≤ 2.5 × ULN	6 (66.7)	9 (81.8)
AST > 2.5 × ULN 又は	(n=1)	(n=1)
ALT > 2.5 × ULN	1 (100.0)	1 (100.0)

上段：カテゴリ例数、下段：例数（%）、ULN：基準値上限
添付資料（5.3.5.3-2）Table 2.2.15.1 から引用

（2）外因性要因

安全性に及ぼす外因性要因の影響を検討するため、外因性要因として食事の影響及び投与方法（QD 併用又は BID 併用）の影響について検討した。

1）食事

国内で健康成人男子を対象に本配合錠の薬物動態、薬力学的作用及び安全性に及ぼす食事の影響を検討した（SYR-322-MET/CPH-002 試験）。

本配合錠の有効成分である SYR-322 の薬物動態については、AUC に食事の有無による差はみられず、Cmax は絶食下投与と比較して食後投与で約 10%高かったが、臨床的に問題となる程度ではなかった（2.7.1.2）。薬力学的作用（DPP-4 活性及び DPP-4 活性阻害率）に臨床的に問題となる食事の影響はみられなかった（2.7.2.2）。メトホルミンの薬物動態については、AUC に食事の有無による差はみられず、Cmax は絶食下投与と比較して食後投与で約 15%低かったが、臨床的に問題となる程度ではなかった（2.7.1.2）。また、有害事象はみられなかった（2.7.6.1）。

以上より、本配合錠の安全性に及ぼす食事の影響はほとんどないと考えた。

2）投与方法（QD 併用又は BID 併用）

SYR-322-MET/CCT-001 試験では、本配合錠の有効成分である SYR-322 とメトホルミンを併用投与したときの安全性に及ぼす投与方法（QD 併用又は BID 併用）の影響を検討した〔2.5.5.4.2（1）及び 2.5.5.4.3（1）〕。

有害事象の発現頻度は、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 50.7%（77/152 例）及び 52.3%（79/151 例）であり、BID 併用群と比較して QD 併用群で同程度であった〔2.5.5.4.2（1）〕。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、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 2.6%（4/152 例）及び 7.3%（11/151 例）であり、BID 併用群と比較して QD 併用群で同程度であった〔2.5.5.4.3（1）〕。

以上より、本配合錠の有効成分である SYR-322 とメトホルミンを併用投与したときの安全性について、投与方法（QD 併用又は BID 併用）による影響はないと考えた。

2.5.5.10 薬物間相互作用

SYR-322-005 試験では臨床的に問題となる薬物間相互作用はみられなかった（2.7.2.2）。また、本項で安全性評価に用いた主な臨床試験で、SYR-322 とメトホルミンの併用により安全性に大きな問題はみられなかった。

2.5.5.11 妊娠及び授乳時の使用

国内及び海外において、妊婦及び授乳婦を対象とした本配合錠投与を評価するための臨床試験は実施していない。

本項で安全性評価に用いた主な臨床試験で、妊婦又は授乳婦はみられなかった。また、SYR-322 及び SYR-322 を含む配合剤の国内外における製造販売後の報告や文献等から、妊婦及び授乳婦に対する新たな安全性上の懸念は示されていない。

2.5.5.12 過量投与

本項で安全性評価に用いた主な臨床試験で、過量投与の症例はみられなかった。また、SYR-322 及び SYR-322 を含む配合剤の国内外における製造販売後の報告や文献等から、過量投与に関する新たな安全性上の懸念は示されていない。

なお、SYR-322 単剤の既承認の 1 日最高用量は 25 mg である。また、メトホルミン単剤の既承認の 1 日最高用量は 2250 mg である。これまでに国内で実施した臨床試験における SYR-322 の最高用量は、健康成人を対象とした単回投与試験で 200 mg、反復投与試験で 1 日 1 回 100 mg の 7 日間投与、及び 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験で 1 日 1 回 50 mg であったが、いずれの試験でも安全性に問題はみられず、忍容性は良好であった。

2.5.5.13 薬物乱用

本項で安全性評価に用いた主な臨床試験で、薬物乱用を示唆する所見はみられなかった。また、SYR-322 及び SYR-322 を含む配合剤の国内外における製造販売後の報告や文献等から、薬物乱用に関する新たな安全性上の懸念は示されていない。

2.5.5.14 離脱症状及び反跳現象

本項で安全性評価に用いた主な臨床試験で、離脱症状及び反跳現象を示唆する所見はみられなかった。また、SYR-322 及び SYR-322 を含む配合剤の国内外における製造販売後の報告や文献等から、離脱症状及び反跳現象に関する新たな安全性上の懸念は示されていない。

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

本項で安全性評価に用いた主な臨床試験で、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を示唆する所見はみられなかった。また、SYR-322 及び SYR-322 を含む配合剤の国内外における製造販売後の報告や文献等から、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に関する新たな安全性上の懸念は示されていない。

しかしながら、本配合錠の投与により低血糖症状が発現する可能性があるため、自動車運転及び機械操作等に留意する必要がある。

2.5.5.16 製造販売後データ

（1）国内及び海外における状況

SYR-322 とメトホルミンの配合錠は国内では市販していないが、海外では KAZANO（米国）及び VIPDOMET（欧州）としていずれも 2013 年に製造販売承認を取得し、2015 年 4 月現在、45 ヵ国で製造販売承認を取得している。配合成分である SYR-322 は、国内ではネシーナ錠として 2010 年に、海外では NESINA（米国）及び VIPIDIA（欧州）として 2013 年に製造販売承認を取得し、2015 年 4 月現在、50 ヵ国で製造販売承認を取得している。

最新の SYR-322 の「新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（第 8 回調査、調査期間：2014 年 4 月 16 日～2015 年 4 月 15 日）」（5.3.6-1）、並びに SYR-322 及び SYR-322 を含む配合剤の Periodic Safety Update Report（PSUR）（調査期間：2014 年 4 月 16 日～2015 年 4 月 15 日）（5.3.6-2）では、膵炎、過敏症（重症皮膚障害及び血管浮腫を含む）、肝毒性及び乳酸アシドーシス等の重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び未知の副作用等に関連する新たな注目すべき情報はなかったことから、SYR-322 及び SYR-322 を含む配合剤の安全性プロファイルに変更はないと考える。

（2）ネシーナ錠のメトホルミンとの併用投与に関する特定使用成績調査

ネシーナ錠のメトホルミンとの併用投与に関する特定使用成績調査（5.3.6-3）から、本配合錠の安全性について検討した。

ネシーナ錠特定使用成績調査「2 型糖尿病　ビグアナイド系薬剤併用」では、食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用しても効果不十分な 2 型糖尿病の患者を対象に SYR-322 とビグアナイド系薬剤を長期併用投与したときの安全性及び有効性を検討した（対象患者数：1096 例、このうち安全性評価対象かつビグアナイド系薬剤併用例数：954 例）。

ビグアナイド系薬剤併用例における副作用の発現頻度は 2.73%（26/954 例）であった。重篤な副作用の発現頻度は 0.42%（4/954 例）であり、胃癌及び前立腺癌 1 例、糖尿病 1 例、低血糖症 1 例、転倒 1 例であった。

年齢別の副作用の発現頻度は、65 歳未満の層及び 65 歳以上の層でそれぞれ 2.23%（12/539 例）及び 3.37%（14/415 例）、75 歳未満の層及び 75 歳以上の層でそれぞれ 2.37%（19/802 例）及び 4.61%（7/152 例）であり、いずれの年齢別においても層間で同程度であった。

腎機能障害の程度（eGFR）別の副作用の発現頻度は、各患者のネシーナ錠投与開始前 1 ヵ月以内の eGFR が 90 mL/min/1.73 m^2 以上（正常）の層、60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満（軽度）の層、30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満（中等度）の層及び 30 mL/min/1.73 m^2 未満（高度）の層でそれぞれ 3.76%（8/213 例）、2.23%（8/359 例）、3.70%（5/135 例）及び 0%（0/3 例）であり、高度の患者数が少ないため結果の解釈に限界があるものの、層間で同程度であった（ネシーナ錠投与開始前 1 ヵ月以内の eGFR 値がないため腎機能障害の程度が不明な 244 例を対象から除いて検討した。なお、腎機能障害の程度が不明な 244 例における副作用の発現頻度は 2.05%であった）。

肝機能障害の合併症有無別の副作用の発現頻度は、合併症ありの層及びなしの層でそれぞれ 4.43%（9/203 例）及び 2.26%（17/751 例）であり、層間で同程度であった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

（1）服薬錠数及び服薬回数の減少による服薬アドヒアランスの向上

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の承認用法と合わせて1日1回投与となる。従って、SYR-322及びメトホルミン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。

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おり、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、併用療法と比較して配合剤では服薬錠数が減少し、服薬アドヒアランスが改善することが報告されている。また、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。さらに、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、服薬アドヒアランスが向上することで、HbA1cが有意に改善することが報告されている（2.5.1.3）。

本配合錠による治療により、各単剤の併用療法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。

（2）本配合錠の1日1回投与で長期にわたる良好な血糖コントロールが可能となる

SYR-322-MET/CCT-001試験において、治療期終了時（24週）のHbA1c変化量で、SYR-322 25 mgにメトホルミン500 mgを1日1回併用投与した群（QD併用群）のSYR-322 25 mgを1日1回投与した群（SYR-322単独群）に対する優越性が検証された。また、QD併用群のSYR-322 25 mgにメトホルミン250 mgを1日2回併用投与した群（BID併用群）に対する非劣性が検証された。

SYR-322/CCT-006試験において、メトホルミン250 mgを1日2回又は3回投与した群（メトホルミン単独群）と比較して、メトホルミンにSYR-322 25 mgを併用投与した群（25 mg併用群）では有意なHbA1c変化量の低下が確認された。

SYR-322/OCT-005試験において、メトホルミンにSYR-322 25 mgを併用投与した場合（25 mg併用）では、すべての評価時点で、HbA1cのベースライン（0週）からの低下がみられ、52週まで低下が持続した。

SYR-322-MET/CPH-001試験において、本配合錠投与と併用投与（SYR-322 25 mg錠1錠及びメトホルミン250 mg錠2錠）は、生物学的に同等であった。

以上のことから、SYR-322 25 mg若しくはメトホルミン500 mgの単独療法から本配合錠に切り替える場合、又は各単剤の併用療法から本配合錠に切り替える場合のいずれにおいても、本配合錠の1日1回投与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。

（3）医療現場で支持されている併用療法を組み合せた配合剤であり、汎用性が高い

インスリン分泌促進系の薬剤であるDPP-4阻害剤及びインスリン抵抗性改善系の薬剤であるビグアナイド系薬剤は、各薬効分類の中で最も汎用されている薬剤である。また、DPP-4阻害剤及びビグアナイド系薬剤の併用は、併用療法として多く用いられる組合せの一つである。

以上のことから、これらの薬剤を組み合わせた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になると考えられる。

2.5.6.2 リスク

SYR-322-MET/CCT-001 試験では、QD 併用群、BID 併用群及び SYR-322 単独群との間で、安全性に大きな違いはみられなかった。SYR-322/CCT-006 試験では、25 mg 併用群とメトホルミン単独群で安全性に大きな違いはみられず、SYR-322/OCT-005 試験では、25 mg 併用の安全性に大きな問題はみられなかった。

以上のことから、本配合錠を 1 日 1 回投与した場合の有害事象の発現頻度は各単剤の単独投与時と大きく変わらず、新たな安全性上の懸念が生じる可能性は低いと考えられる。しかしながら、以下に示す各単剤を投与した場合に注意すべき有害事象及びこれまでに投与経験の少ない特別な患者集団（腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者）に対する投与については、本配合錠においても同様のリスクが考えられる。

（1）注意すべき有害事象

1）SYR-322 及びメトホルミン投与で共通して注意すべき有害事象

SYR-322 及びメトホルミンの各単剤に共通して注意すべき有害事象として、低血糖、肝機能障害・黄疸、横紋筋融解症があげられる（2.7.4.2.2.6）。SYR-322-MET/CCT-001 試験、SYR-322/CCT-006 試験及び SYR-322/OCT-005 試験のいずれにおいても、これらの有害事象の発現頻度は低く、各単剤を投与した場合と比較して、本配合錠を投与した場合にこれらの有害事象の発現頻度が高くなる可能性は低いと考えられる。しかしながら、低血糖は糖尿病治療において基本的注意事項であり、また、肝機能障害・黄疸及び横紋筋融解症は、製造販売後の自発報告として、因果関係が否定できない重篤例を含む有害事象が報告されている。

以上のことから、医薬品リスク管理計画において、これらの有害事象を安全性検討事項とし、製造販売後も引き続き情報収集を行う予定である。

2）SYR-322 投与で注意すべき有害事象

SYR-322 単剤で注意すべき有害事象として、急性膵炎、重症皮膚障害、血管浮腫、過敏症、感染症、腸閉塞、間質性肺炎、悪性腫瘍及び心血管系リスクがあげられる（2.7.4.2.2.6）。SYR-322-MET/CCT-001 試験、SYR-322/CCT-006 試験及び SYR-322/OCT-005 試験のいずれにおいても、これらの有害事象の発現頻度は低く、SYR-322 単剤を投与した場合と比較して、本配合錠を投与した場合にこれらの有害事象の発現頻度が高くなる可能性は低いと考えられる。しかしながら、急性膵炎、重症皮膚障害、血管浮腫、過敏症、腸閉塞及び間質性肺炎は、製造販売後の自発報告として、因果関係が否定できない重篤例を含む有害事象が報告されている。また、感染症及び悪性腫瘍は、現時点で発現リスクの増加は明確に示されていないものの、DPP-4 阻害剤が感染症及び悪性腫瘍のリスクに及ぼす影響については不明な点が多い。さらに、心血管系リスクは糖尿病治療において重要な検討事項であり、比較的新しい分類の血糖降下薬である DPP-4 阻害剤では長期投与例での情報が不足している。

以上のことから、医薬品リスク管理計画において、これらの有害事象を安全性検討事項とし、製造販売後も引き続き情報収集を行う予定である。なお、過敏症については、重症皮膚障害及び血管浮腫として安全性検討事項に設定する予定である。

3）メトホルミン投与で注意すべき有害事象

メトホルミン単剤で注意すべき有害事象として、乳酸アシドーシス及び消化器症状があげられる（2.7.4.2.2.6）。SYR-322-MET/CCT-001 試験、SYR-322/CCT-006 試験及び SYR-322/OCT-005 試験のいずれにおいても、これらの有害事象の発現頻度は低く、メトホルミン単剤を投与した場合と比較して、本配合錠を投与した場合にこれらの有害事象の発現頻度が高くなる可能性は低いと考えられる。しかしながら、重篤な乳酸アシドーシスは、メトホルミンを投与した場合にまれに生じる有害事象であり、その予後は不良であることが多く、また、消化器症状はメトホルミン投与時の最も発現頻度の高い副作用である。

以上のことから、医薬品リスク管理計画において、これらの有害事象を安全性検討事項とし、製造販売後も引き続き情報収集を行う予定である。

（2）特別な患者集団（腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者）に対するリスク

腎機能障害患者では、SYR-322 及びメトホルミンのいずれについても、排泄の遅延により血中濃度が上昇するという報告がある。また、肝機能障害患者では肝臓における乳酸の代謝能が低下し、メトホルミン投与で注意すべき有害事象である乳酸アシドーシスを起こす可能性がある。さらに、高齢者では腎機能及び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す可能性がある。これらの特別な患者集団に対しては、SYR-322-005 試験で SYR-322 及びメトホルミンとの間で臨床的に意義のある薬物動態学的相互作用が認められなかったことから、本配合錠を投与した場合には各単剤投与時と同様の薬物動態が予測され、各単剤と同様の注意喚起が必要になると考えられる。

以上のことから、これらの特別な患者集団に対する投与については、添付文書で各単剤と同様の注意喚起を行い、さらに医薬品リスク管理計画において安全性検討事項として、製造販売後も引き続き情報収集を行う予定である。

2.5.7 参考文献

[1] 「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について，薬食審査発 0709 第 1 号（平成 22 年 7 月 9 日）．（添付なし）

[2] 河盛隆造. 2 型糖尿病治療のエビデンス. 糖尿病の薬物治療（難波光義，谷澤幸生編）. 東京: 文光堂; 2006. p.5-10.

[3] 日本糖尿病学会編. 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013. 東京: 南江堂; 2013.（添付なし）

[4] 日本糖尿病学会，糖尿病治療ガイド 2014-2015. 東京: 文光堂; 2014.（添付なし）

[5] 今井 良，田中慎治，岩﨑充博，本田洋一郎. ピオグリタゾン塩酸塩／メトホルミン塩酸塩配合錠（メタクト配合錠）の特定使用成績調査結果. Jpn Pharmacol Ther（薬理と治療）. 2015;43(3):363-76.

[6] Melikian C, White TJ, Vanderplas A, Dezii CM, Chang E. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy. Clin Ther. 2002;24(3):460-7.

[7] Vanderpoel DR, Hussein MA, Watson-Heidari T, Perry A. Adherence to a fixed-dose combination of rosiglitazone maleate/metformin hydrochloride in subjects with type 2 diabetes mellitus: a retrospective database analysis. Clin Ther. 2004;26(12):2066-75.

[8] Hutchins V, Zhang B, Fleurence RL, Krishnarajah G, Graham J. A systematic review of adherence, treatment satisfaction and costs, in fixed-dose combination regimens in type 2 diabetes. Curr Med Res Opin. 2011;27(6):1157-68.

[9] Bailey CJ, Kodack M. Patient adherence to medication requirements for therapy of type 2 diabetes. Int J Clin Pract. 2011;65(3):314-22.

[10] Dezii CM, Kawabata H, Tran M. Effects of once-daily and twice-daily dosing on adherence with prescribed glipizide oral therapy for type 2 diabetes. South Med J. 2002;95(1):68-71.

[11] Coleman CI, Limone B, Sobieraj DM, Lee S, Roberts MS, Kaur R, et al. Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. J Manag Care Pharm. 2012;18(7):527-39.

[12] Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clin Ther. 2001;23(8):1296-310.

[13] Rozenfeld Y, Hunt JS, Plauschinat C, Wong KS. Oral antidiabetic medication adherence and glycemic control in managed care. Am J Manag Care. 2008;14(2):71-5.

[14] Schectman JM, Nadkarni MM, Voss JD. The association between diabetes metabolic control and drug adherence in an indigent population. Diabetes Care. 2002;25(6):1015-21.

[15] Pladevall M, Williams LK, Potts LA, Divine G, Xi H, Lafata JE. Clinical outcomes and adherence to medications measured by claims data in patients with diabetes. Diabetes Care. 2004;27(12):2800-5.

[16] Krapek K, King K, Warren SS, George KG, Caputo DA, Mihelich K, et al. Medication adherence and associated hemoglobin A1c in type 2 diabetes. Ann Pharmacother. 2004;38:1357-62.

[17] 西村理明，田嶋尚子，渥美義仁. ビグアナイド薬の糖尿病治療における役割と展望. 糖尿病の最新治療. 2011;2(2):92-101.

[18] 武田薬品工業株式会社. 2.7.2 臨床薬理試験. ネシーナ錠 6.25 mg、同錠 12.5 mg、同錠 25 mg 製造販売承認申請書. p.46.（添付なし）

[19] 武田薬品工業株式会社. 2.7.4 臨床的安全性. ネシーナ錠 6.25 mg、同錠 12.5 mg、同錠 25 mg 製造販売承認申請書. p.99.（添付なし）

[20] Najeed SA, Khan IA, Molnar J, Somberg JC. Differential effect of glyburide (glibenclamide) and metformin on QT dispersion: a potential adenosine triphosphate sensitive K+ channel effect. Am J Cardiol. 2002;90:1103-6.

[21] 大日本住友製薬株式会社. 2.7.4 臨床的安全性の概要. メトグルコ錠250 mg、同 500 mg 製造販売承認申請資料概要. p.71.（添付なし）

[22] 大日本住友製薬株式会社. メトグルコ錠 250 mg、同 500 mg 添付文書. 2014 年 8 月改訂（第 8 版）.（添付なし）

[23] 日本新薬株式会社. グリコラン錠 250 mg 添付文書. 2014 年 9 月改訂（第 16 版）.（添付なし）

[24] Food and Drug Administration. Guidance for Industry, Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention (DRAFT GUIDANCE). February, 2008.

[25] 武田薬品工業株式会社. 2.7.3 臨床的有効性の概要. メタクト配合錠 LD、同配合錠 HD 申請資料概要. p.11.（添付なし）

[26] Sone H, Katagiri A, Ishibashi S, Abe R, Saito Y, Murase T, et al; JDC Study Group. Effects of lifestyle modifications on patients with type 2 diabetes: the Japan Diabetes Complications Study (JDCS) study design, baseline analysis and three year-interim report. Horm Metab Res. 2002;34:509-15.

[27] 金塚 東, 川井紘一, 平尾紘一, 大石まり子, 小林 正; 糖尿病データマネジメント研究会（JDDM）. 2 型糖尿病患者における薬物療法に関する実態調査(V) －経口血糖降下薬とインスリンの併用療法：投与薬剤と臨床像の特徴－ (JDDM19). 糖尿病. 2010;53(10):737-44.

[28] 日本糖尿病学会編. 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2010. 東京: 南江堂; 2010.（添付なし）

[29] 武田薬品工業株式会社. ネシーナ錠 25 mg、同 12.5 mg、同 6.25 mg 添付文書. 2014 年 10 月改訂（第 12 版）.（添付なし）

[30] 武田薬品工業株式会社. ネシーナ錠 6.25 mg、同錠 12.5 mg、同錠 25 mg 医薬品リスク管理計画書. 平成 26 年 5 月 28 日.（添付なし）

[31] 大日本住友製薬株式会社. メトグルコ錠 250 mg、同 500 mg 医薬品リスク管理計画書. 平成 26 年 9 月 2 日.（添付なし）

[32] Gorrell MD, Gysbers V, McCaughan GW. CD26: a multifunctional integral membrane and secreted protein of activated lymphocytes. Scand J Immunol. 2001;54:249-64.

[33] Ohnuma K, Dang NH, Morimoto C. Revisiting an old acquaintance: CD26 and its molecular mechanisms in T cell function. Trends Immunol. 2008;29(6):295-301.

[34] 春日雅人, 植木浩二郎, 田嶋尚子, 野田光彦, 大橋 健, 能登 洋, ほか. 糖尿病と癌に関する委員会報告. 糖尿病. 2013;56(6):374-90.

[35] Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, Dawson DW, Atkinson M, Butler PC. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors. Diabetes. 2013 Jul;62:2595-604.

[36] White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013 Oct;369(14):1327-35.

[37] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet. 1998 Sep;352:854-65.

[38] Roussel R, Travert F, Pasquet B, Wilson PW, Smith SC Jr, Goto S, et al. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. Arch Intern Med. 2010;170(21):1892-9.

[39] Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. BMJ. 2006;332(7533):73-8.

[40] Chang CH, Sakaguchi M, Dolin P. Epidemiology of lactic acidosis in type 2 diabetes patients with metformin in Japan. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2016. doi: 10.1002/pds.4030.

[41] 武田薬品工業株式会社. 2.7.6 個々の試験のまとめ. ネシーナ錠 6.25 mg、同錠 12.5 mg、同錠 25 mg 初回申請資料概要. p.136-51.（添付なし）