目次

略号一覧表 2
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 11

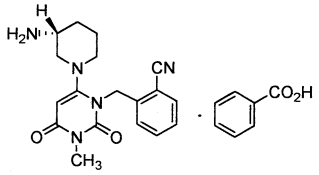
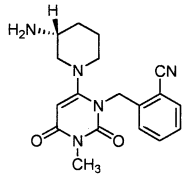
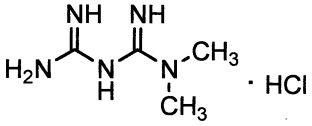
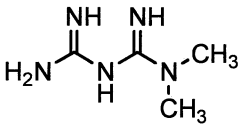
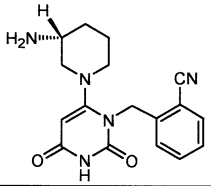
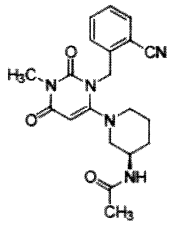
表

表 2.7.1.1-1　生物薬剤学の臨床試験一覧 4
表 2.7.1.1-2　臨床試験（SYR-322-MET/CPH-001 及び SYR-322-MET/CPH-002 試験）で用いた SYR-322-MET 錠の処方 4
表 2.7.1.1-3　SYR-322Z、M-I 及び M-II の生体試料分析法に関する要約（原法） 6
表 2.7.1.1-4　SYR-322Z、M-I 及び M-II の生体試料分析法に関する要約（改定法） 6
表 2.7.1.1-5　メトホルミン未変化体の生体試料分析法に関する要約（原法） 7
表 2.7.1.1-6　メトホルミン未変化体の生体試料分析法に関する要約（改定法） 7
表 2.7.1.2-1　SYR-322Z の AUC(0-72)及び Cmax の分散分析の結果（SYR-322-MET/CPH-001 試験） 8
表 2.7.1.2-2　メトホルミン未変化体の AUC(0-48)及び Cmax の分散分析の結果（SYR-322-MET/CPH-001 試験） 8
表 2.7.1.2-3　SYR-322Z の薬物動態学的パラメータ（SYR-322-MET/CPH-002 試験） 10
表 2.7.1.2-4　メトホルミン未変化体の薬物動態学的パラメータ（SYR-322-MET/CPH-002 試験） 10
表 2.7.1.2-5　SYR-322Z の AUC 及び Cmax の分散分析の結果（SYR-322-MET/CPH-002 試験） 11
表 2.7.1.2-6　メトホルミン未変化体の AUC 及び Cmax の分散分析の結果（SYR-322-MET/CPH-002 試験） 11

図

図 2.7.1.2-1　SYR-322Z の血漿中濃度の推移図（平均値・標準偏差）（SYR-322-MET/CPH-002 試験） 9
図 2.7.1.2-2　メトホルミン未変化体の血漿中濃度の推移図（平均値・標準偏差）（SYR-322-MET/CPH-002 試験） 9

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
メトホルミン 未変化体	Metformin：INN		フリー体
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
AUC	Area under the plasma concentration-time curve〔血漿中濃度時間曲線下面積〕
AUC(0-t)	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time t〔0～t 時間までの AUC〕
AUC(0-inf)	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time infinity〔0 時間から無限大時間までの AUC〕
AUC(0-tlqc)	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of last quantifiable concentration〔0 時間から最後に定量下限を上回った濃度が測定された時間までの AUC〕
CL/F	Apparent clearance after extravascular administration〔見かけの全身クリアランス〕
Cmax	Maximum observed plasma concentration〔最高血漿中濃度〕
LC/MS/MS	Liquid chromatography/tandem mass spectromatry〔液体クロマトグラフィータンデム質量分析〕
MRT	Mean residence time〔平均滞留時間〕
MRT(0-tlqc)	Mean residence time from time 0 to time of last quantifiable concentration〔0 時間から最後に定量下限を上回った濃度が測定された時間までの平均滞留時間〕
SD	Standard deviation〔標準偏差〕
SYR-322Z	SYR-322 未変化体のフリー体
T1/2	Terminal elimination half-life〔見かけの消失相の消失半減期〕
Tmax	Time to reach Cmax〔最高血漿中濃度到達時間（Cmax に到達する時間）〕
λz	Terminal elimination rate constant〔消失速度定数〕

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

（1）製剤開発の経緯

SYR-322-MET 錠（以下、本配合錠）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り、フィルムコーティング錠として設計した。

生物薬剤学の臨床試験一覧を表 2.7.1.1-1 に、各試験で用いた SYR-322-MET 製剤の処方一覧を表 2.7.1.1-2 に示した。各試験で用いた製剤は、申請製剤と同一処方である。

表 2.7.1.1-1　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

表 2.7.1.1-2　臨床試験（SYR-322-MET/CPH-001 及び SYR-322-MET/CPH-002 試験）で用いた SYR-322-MET 錠の処方

配合目的	規格	成分名	臨床試験製剤及び申請製剤
有効成分	別紙規格	SYR-322（アログリプチンとして）	34 mg（25 mg）
有効成分	日局	メトホルミン塩酸塩	500 mg
賦形剤	日局	結晶セルロース[redacted]	[redacted]
結合剤	日局	ポビドン[redacted]	[redacted]
崩壊剤	日局	クロスポビドン[redacted]	[redacted]
滑沢剤	日局	ステアリン酸マグネシウム	[redacted]
素錠の合計			[redacted]
コーティング剤	日局	ヒプロメロース[redacted]	[redacted]
滑沢剤	日局	タルク	[redacted]
着色剤	日局	酸化チタン	[redacted]
着色剤	薬添規	三二酸化鉄	[redacted]
フィルムコーティング錠の合計			631 mg
使用臨床試験（実施計画書番号）			SYR-322-MET/CPH-001 SYR-322-MET/CPH-002

[redacted]

SYR-322-MET CTD2.3.P.1　表 2.3.P.1-1 から引用

(2) 生物学的同等性の概観

本配合錠と各単剤併用時の生物学的同等性評価は、国内で実施した生物学的同等性試験（SYR-322-MET/CPH-001 試験）において検討した。

日本人健康成人男子を対象として、本配合錠 1 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 錠併用投与の生物学的同等性を非盲検、無作為割付、2 × 2 クロスオーバー試験により検討した。投与量は、本配合錠の申請用量であるアログリプチン/メトホルミン塩酸塩として 25 mg/500 mg とし、本用量に対応する各単剤を標準製剤とした。投与方法は、朝食絶食下投与（以下、絶食下投与）とし、単回投与にて実施した。

生物学的同等性の評価は、アログリプチン未変化体（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 について、自然対数変換した後、分散分析を適用し、投与製剤差（対数逆変換後の投与製剤比）及びその両側信頼区間（信頼係数：90%）を算出のうえ、「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）に基づき判定を行った。

(3) 生物学的利用能の概観

生物学的利用能に及ぼす食事の影響（絶食下投与又は食後投与）は、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）において検討した。

日本人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薬物動態に及ぼす食事の影響を非盲検、無作為割付、2 × 2 クロスオーバー試験により検討した。投与量は本配合錠の申請用量であるアログリプチン/メトホルミン塩酸塩として 25 mg/500 mg、投与方法は絶食下投与及び朝食開始 30 分後投与（以下、食後投与）とし、単回投与にて実施した。

(4) 分析法及びバリデーション

1) 生体試料に関する分析

：添付資料番号 5.3.2.3-1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16（評価）

① 血漿中及び尿中の SYR-322Z 及びその代謝物 M-I、M-II の分析

SYR-322-MET 国内臨床試験（SYR-322-MET/CPH-001 及び CPH-002 試験）及びアログリプチン国内臨床試験（SYR-322/CCT-006 試験）におけるヒト血漿中及び尿中の SYR-322Z 及びアログリプチンの代謝物（M-I、M-II）の濃度は、株式会社[redacted]（以下、[redacted]）にて液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC/MS/MS）法を用いて測定した。SYR-322Z、M-I 及び M-II の血漿中濃度測定における定量下限は、それぞれ 1、0.1 及び 0.1 ng/mL であり、尿中濃度測定における定量下限はいずれも 5 ng/mL であった。測定法の真度、精度、特異性、検量線及び希釈再現性の結果から信頼性のある方法と判断した。また、各測定対象化合物の保存安定性（凍結融解、室温保存、オートサンプラー中、長期凍結保存）は、各化合物が分析されるまでの期間において安定であることを保証するものであった。なお、すべての国内臨床試験では原法（5.3.2.3-1 及び 6）の機器及び移動相条件を一部改変した分析法（5.3.2.3-5 及び 10）を用いた。ヒト血漿中及び尿中の SYR-322Z、M-I 及び M-II の分析法の要約を表 2.7.1.1-3 及び表 2.7.1.1-4 に示した。

表 2.7.1.1-3　SYR-322Z、M-I 及び M-II の生体試料分析法に関する要約（原法）

測定施設	試料	測定対象化合物	定量下限 (ng/mL)	バリデーション結果				バリデーション報告書
				真度(%)		精度(%)		
				日内	日間	日内	日間	
[redacted]	血漿	SYR-322Z	1	97.2～110.0	98.8～104.0	≦9.0	≦5.8	5.3.2.3-1
		M-I	0.1	93.2～114.0	98.0～110.0	≦7.2	≦4.1	
		M-II	0.1	92.8～108.0	98.2～104.8	≦11.9	≦7.9	
	尿	SYR-322Z	5	92.0～110.2	96.4～106.0	≦6.9	≦7.3	5.3.2.3-6
		M-I	5	93.4～109.8	99.2～108.6	≦6.6	≦8.1	
		M-II	5	85.2～104.2	91.7～97.6	≦4.8	≦10.2	

総括報告書（5.3.2.3-1）Table 5、Table 6 及び Table 7　（5.3.2.3-6）Table 5、Table 6 及び Table 7 から引用

表 2.7.1.1-4　SYR-322Z、M-I 及び M-II の生体試料分析法に関する要約（改定法）

臨床試験	測定施設	試料	測定対象化合物	定量下限 (ng/mL)	バリデーション結果				バリデーション報告書
					真度(%)		精度(%)		
					日内	日間	日内	日間	
SYR-322-MET 国内臨床試験 (CPH-001 及び CPH-002) アログリプチン国内臨床試験 (CCT-006)	[redacted]	血漿 (CPH-001、CPH-002 及び CCT-006)	SYR-322Z	1	97.5～104.0	-	≦6.5	-	5.3.2.3-5
			M-I	0.1	93.6～105.8	-	≦7.0	-	
			M-II	0.1	92.1～104.8	-	≦6.0	-	
		尿 (CPH-002)	SYR-322Z	5	98.4～105.8	-	≦5.7	-	5.3.2.3-10
			M-I	5	97.6～107.6	-	≦3.9	-	
			M-II	5	98.0～102.8	-	≦6.3	-	

総括報告書（5.3.2.3-5）Table 3　（5.3.2.3-10）Table 3 から引用

② 血漿中及び尿中のメトホルミン未変化体の分析

SYR-322-MET 国内臨床試験（SYR-322-MET/CPH-001 及び CPH-002 試験）におけるヒト血漿中及び尿中のメトホルミン未変化体の濃度は、株式会社[redacted]（以下、[redacted]）にて LC/MS/MS 法を用いて測定した。メトホルミン未変化体の血漿中濃度測定における定量下限は 10 ng/mL であり、尿中濃度測定における定量下限は 5 μg/mL であった。

測定法の真度、精度、特異性、検量線及び希釈再現性の結果から信頼性のある方法と判断した。また、メトホルミン未変化体の保存安定性（凍結融解、室温保存、オートサンプラー中、長期凍結保存）は、メトホルミン未変化体が分析されるまでの期間において安定である

ことを保証するものであった。なお、ヒト血漿中のメトホルミン未変化体の濃度測定試験では原法（5.3.2.3-11）の機器及び移動相条件を一部改変した分析法（5.3.2.3-16）を用いた。ヒト血漿中及び尿中のメトホルミン未変化体の分析法の要約を表 2.7.1.1-5 及び表 2.7.1.1-6 に示した。

表 2.7.1.1-5　メトホルミン未変化体の生体試料分析法に関する要約（原法）

臨床試験	測定施設	試料	測定対象化合物	定量下限	バリデーション結果				バリデーション報告書
					真度(%)		精度(%)		
					日内	日間	日内	日間	
SYR-322-MET 国内臨床試験 (CPH-002)	[redacted]	血漿	メトホルミン未変化体	10 ng/mL	101.9～110.6	102.5～108.0	≦3.8	≦2.6	5.3.2.3-11
		尿 (CPH-002)	メトホルミン未変化体	5 μg/mL	92.4～108.6	94.6～106.2	≦4.6	≦4.2	5.3.2.3-12

総括報告書（5.3.2.3-11）Table 3　（5.3.2.3-12）Table 3 から引用

表 2.7.1.1-6　メトホルミン未変化体の生体試料分析法に関する要約（改定法）

臨床試験	測定施設	試料	測定対象化合物	定量下限	バリデーション結果				バリデーション報告書
					真度(%)		精度(%)		
					日内	日間	日内	日間	
SYR-322-MET 国内臨床試験 (CPH-001 及び CPH-002)	[redacted]	血漿 (CPH-001 及び CPH-002)	メトホルミン未変化体	10 ng/mL	97.7～105.2	-	≦3.1	-	5.3.2.3-16

総括報告書（5.3.2.3-16）Table 3 から引用

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

（1）ヒト生物学的同等性試験（SYR-322-MET/CPH-001 試験）

：添付資料番号 5.3.1.2-1（評価）

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、日本人健康成人男子を対象とした、無作為化非盲検クロスオーバー試験により検討した。SYR-322Z 及びメトホルミン未変化体の AUC 及び Cmax について、分散分析の結果をそれぞれ表 2.7.1.2-1 及び表 2.7.1.2-2 に示した。

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 について、配合錠投与／併用投与比の両側 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 の範囲にあり、配合錠投与と併用投与は生物学的に同等であった。

表 2.7.1.2-1　SYR-322Z の AUC(0-72)及び Cmax の分散分析の結果
（SYR-322-MET/CPH-001 試験）

パラメータ	調整済み幾何平均値		配合錠投与／併用投与比
	配合錠投与	併用投与	(両側 90%信頼区間)
AUC(0-72) (ng·hr/mL)	1271.866	1256.155	1.013 (0.999, 1.027)
Cmax (ng/mL)	118.875	118.002	1.007 (0.941, 1.079)

解析対象：薬物動態データの解析対象集団
配合錠投与：SYR-322-MET 錠 1 錠
併用投与：アログリプチン 25 mg 錠 1 錠＋メトホルミン塩酸塩 250 mg 錠 2 錠
総括報告書（5.3.1.2-1）表 11.e 及び表 11.f から引用

表 2.7.1.2-2　メトホルミン未変化体の AUC(0-48)及び Cmax の分散分析の結果
（SYR-322-MET/CPH-001 試験）

パラメータ	調整済み幾何平均値		配合錠投与／併用投与比
	配合錠投与	併用投与	(両側 90%信頼区間)
AUC(0-48) (ng·hr/mL)	10466.867	10562.384	0.991 (0.950, 1.034)
Cmax (ng/mL)	1685.054	1676.070	1.005 (0.961, 1.052)

解析対象：薬物動態データの解析対象集団
配合錠投与：SYR-322-MET 錠 1 錠
併用投与：アログリプチン 25 mg 錠 1 錠＋メトホルミン塩酸塩 250 mg 錠 2 錠
総括報告書（5.3.1.2-1）表 11.g 及び表 11.h から引用

（2）食事の影響検討試験（SYR-322-MET/CPH-002 試験）

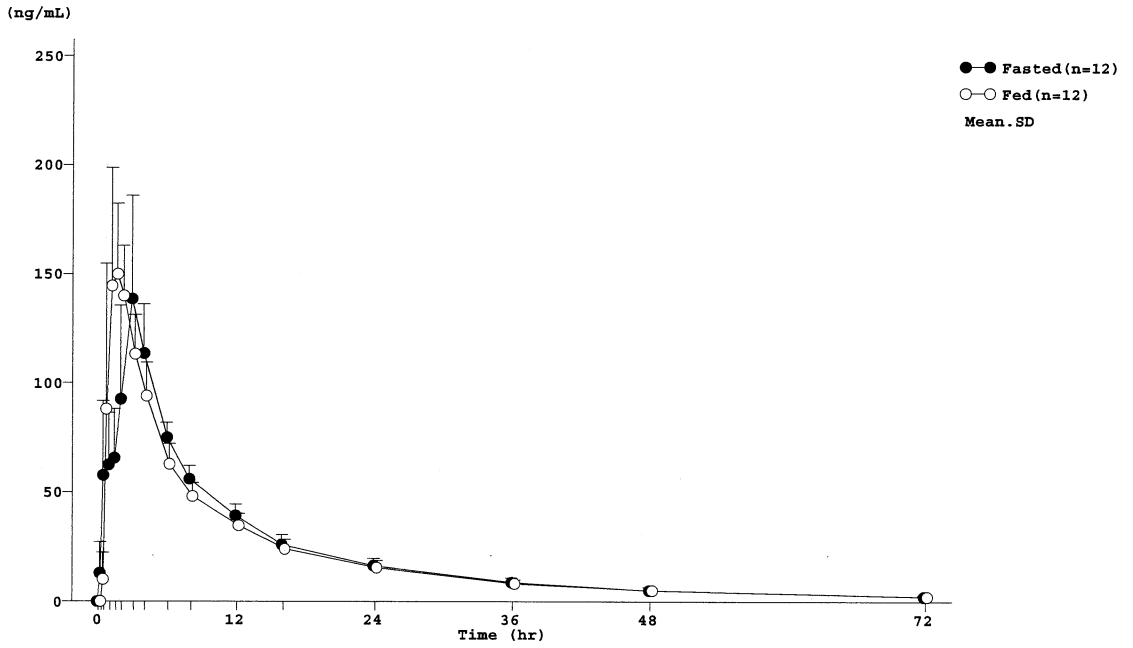
：添付資料番号 5.3.1.1-1（評価）

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、日本人健康成人男子を対象とした、無作為化非盲検クロスオーバー試験により検討した。

SYR-322Z 及びメトホルミン未変化体の血漿中濃度の推移図（平均値・標準偏差）をそれぞれ図 2.7.1.2-1 及び図 2.7.1.2-2 に、薬物動態学的パラメータをそれぞれ表 2.7.1.2-3 及び表 2.7.1.2-4 に示した。

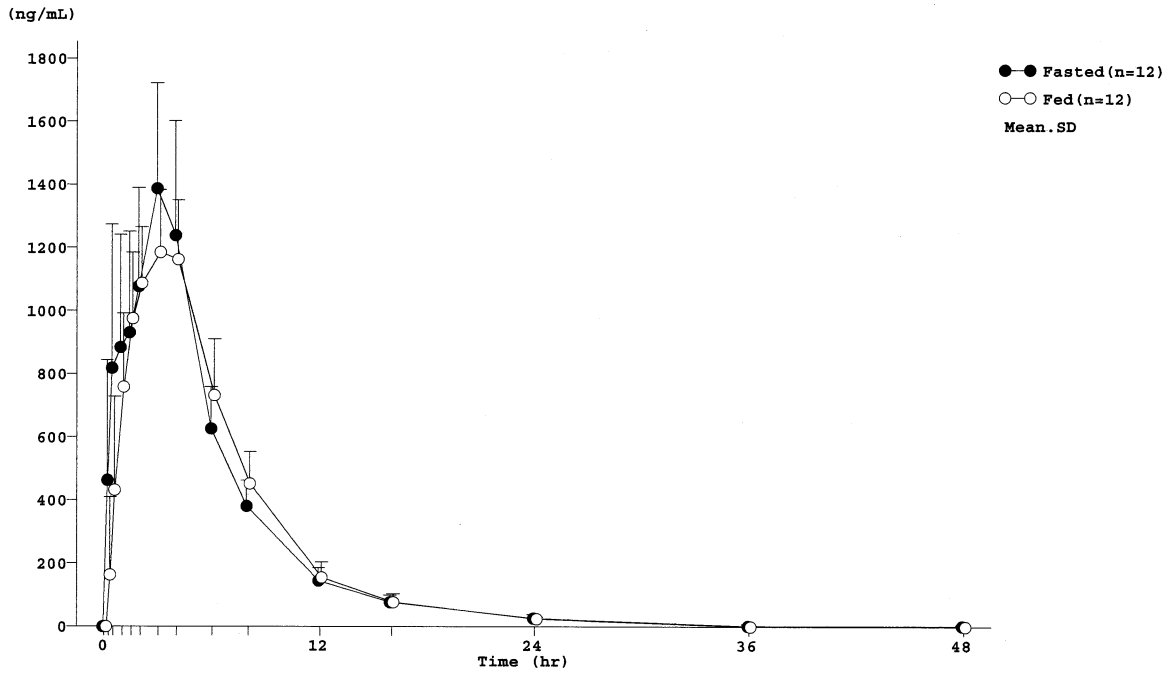
SYR-322Z の血漿中濃度の推移、薬物動態学的パラメータは食後投与と絶食下投与で大きな差はみられなかったが、Tmax の中央値は食後投与及び絶食下投与でそれぞれ 1.000 hr 及び 3.000 hr、Cmax の平均値は食後投与及び絶食下投与でそれぞれ 173.4 ng/mL 及び 154.9 ng/mL で、絶食下投与と比較し食後投与では Cmax への到達が早く、その値がわずかに高い傾向が認められた。

メトホルミン未変化体の血漿中濃度の推移、薬物動態学的パラメータは食後投与と絶食下投与で大きな差はみられなかったが、Cmax の平均値は食後投与及び絶食下投与でそれぞれ 1251.7 ng/mL 及び 1473.3 ng/mL で、絶食下投与と比較し食後投与では Cmax の値がわずかに低い傾向が認められた。



解析対象：薬物動態データの解析対象集団
Fed：朝食開始 30 分後投与、Fasted：朝食絶食下投与
総括報告書（5.3.1.1-1）Figure 11-a から引用

図 2.7.1.2-1　SYR-322Z の血漿中濃度の推移図（平均値・標準偏差）
（SYR-322-MET/CPH-002 試験）



解析対象：薬物動態データの解析対象集団
Fed：朝食開始 30 分後投与、Fasted：朝食絶食下投与
総括報告書（5.3.1.1-1）Figure 11-d から引用

図 2.7.1.2-2　メトホルミン未変化体の血漿中濃度の推移図（平均値・標準偏差）
（SYR-322-MET/CPH-002 試験）

表 2.7.1.2-3　SYR-322Z の薬物動態学的パラメータ（SYR-322-MET/CPH-002 試験）

パラメータ	食後投与 (n=12)	絶食下投与 (n=12)
AUC(0-72) (ng·hr/mL)	1472.8 (172.59)	1494.9 (159.42)
AUC(0-tlqc) (ng·hr/mL)	1472.8 (172.59)	1494.9 (159.42)
MRT(0-tlqc) (hr)	14.17 (1.1703)	14.84 (1.2056)
Cmax (ng/mL)	173.4 (38.45)	154.9 (38.72)
Tmax (hr)	1.000 (0.50－3.00)	3.000 (2.00－4.00)
AUC(0-inf) (ng·hr/mL)	1536.8 (187.33)	1555.0 (167.20)
λz (hr^{-1})	0.03673 (0.0053316)	0.03912 (0.0046649)
T1/2 (hr)	19.24 (2.8931)	17.94 (2.0527)
CL/F (L/hr)	16.52 (2.2647)	16.24 (1.6898)
MRT (hr)	17.72 (2.1696)	18.06 (1.4216)

解析対象：薬物動態データの解析対象集団
平均値 (SD)、Tmax は中央値 (最小値－最大値)
食後投与：朝食開始 30 分後投与、絶食下投与：朝食絶食下投与
総括報告書（5.3.1.1-1）Table 11.f から引用

表 2.7.1.2-4　メトホルミン未変化体の薬物動態学的パラメータ
（SYR-322-MET/CPH-002 試験）

パラメータ	食後投与 (n=12)	絶食下投与 (n=12)
AUC(0-48) (ng·hr/mL)	8991.8 (1284.97)	9157.3 (1684.53)
AUC(0-tlqc) (ng·hr/mL)	8853.8 (1271.92)	9038.8 (1661.09)
MRT(0-tlqc) (hr)	5.697 (0.58215)	5.697 (0.75798)
Cmax (ng/mL)	1251.7 (164.03)	1473.3 (300.19)
Tmax (hr)	3.000 (0.50－4.00)	3.000 (0.50－4.00)
AUC(0-inf) (ng·hr/mL)	8997.4 (1289.67)	9195.3 (1669.37)
λz (hr^{-1})	0.1638 (0.027820)	0.1366 (0.028295)
T1/2 (hr)	4.338 (0.70681)	5.290 (1.1735)
CL/F (L/hr)	56.75 (9.1099)	55.84 (9.0078)
MRT (hr)	6.097 (0.63435)	6.213 (0.88315)

解析対象：薬物動態データの解析対象集団
平均値 (SD)、Tmax は中央値 (最小値－最大値)
食後投与：朝食開始 30 分後投与、絶食下投与：朝食絶食下投与
総括報告書（5.3.1.1-1）Table 11.i から引用

SYR-322Z 及びメトホルミン未変化体の AUC 及び Cmax について、分散分析の結果をそれぞれ表 2.7.1.2-5 及び表 2.7.1.2-6 に示した。

SYR-322Z の AUC(0-inf)、AUC(0-72)及び AUC(0-tlqc)は食後投与と絶食下投与で大きな違いはなく、食後投与／絶食下投与の比の両側 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。一方、Cmax は絶食下投与と比較して食後投与で約 10%増加した。

メトホルミン未変化体の AUC(0-inf)、AUC(0-48)及び AUC(0-tlqc)の平均値は食後投与と絶食下投与で大きな違いはなく、食後投与／絶食下投与の比の両側 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。一方、Cmax は絶食下投与と比較して食後投与で約 15%減少した。

以上より、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。

表 2.7.1.2-5　SYR-322Z の AUC 及び Cmax の分散分析の結果（SYR-322-MET/CPH-002 試験）

パラメータ	調整済み幾何平均値		食後投与／絶食下投与比		
	食後投与	絶食下投与	点推定値	(両側 90%信頼区間)	(両側 95%信頼区間)
AUC(0-inf) (ng·hr/mL)	1525.644	1546.955	0.986	(0.942, 1.033)	(0.932, 1.043)
AUC(0-72) (ng·hr/mL)	1463.059	1487.234	0.984	(0.943, 1.027)	(0.933, 1.037)
AUC(0-tlqc) (ng·hr/mL)	1463.059	1487.234	0.984	(0.943, 1.027)	(0.933, 1.037)
Cmax (ng/mL)	169.693	150.772	1.125	(0.960, 1.319)	(0.926, 1.368)

解析対象：薬物動態データの解析対象集団
食後投与：朝食開始 30 分後投与、絶食下投与：朝食絶食下投与
総括報告書（5.3.1.1-1）Table 11.j から引用

表 2.7.1.2-6　メトホルミン未変化体の AUC 及び Cmax の分散分析の結果（SYR-322-MET/CPH-002 試験）

パラメータ	調整済み幾何平均値		食後投与／絶食下投与比		
	食後投与	絶食下投与	点推定値	(両側 90%信頼区間)	(両側 95%信頼区間)
AUC(0-inf) (ng·hr/mL)	8907.999	9069.051	0.982	(0.909, 1.061)	(0.893, 1.080)
AUC(0-48) (ng·hr/mL)	8903.089	9028.740	0.986	(0.912, 1.066)	(0.896, 1.085)
AUC(0-tlqc) (ng·hr/mL)	8766.046	8911.351	0.984	(0.911, 1.062)	(0.895, 1.081)
Cmax (ng/mL)	1241.603	1445.162	0.859	(0.790, 0.934)	(0.775, 0.952)

解析対象：薬物動態データの解析対象集団
食後投与：朝食開始 30 分後投与、絶食下投与：朝食絶食下投与
総括報告書（5.3.1.1-1）Table 11.k から引用

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

（1）臨床試験製剤及び申請製剤における生物学的同等性

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 錠併用投与の生物学的同等性を検討した（SYR-322-MET/CPH-001 試験）。その結果、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ることが示された。

（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。

目次

略号一覧表 2
2.7.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.2.2.1 薬物動態を検討した臨床試験 6
2.7.2.2.2 薬力学的作用を検討した臨床試験 9
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 12
2.7.2.4 特別な試験 13

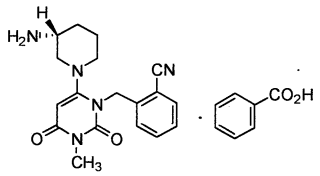
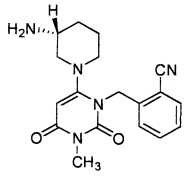
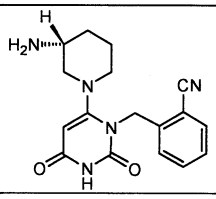
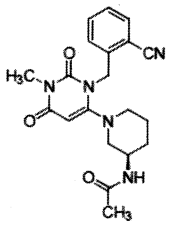
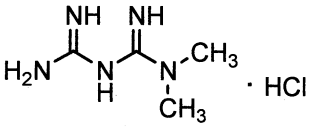
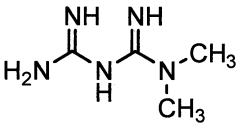
表

表 2.7.2.1-1 薬物動態及び薬力学的作用を評価した臨床試験一覧 5
表 2.7.2.2-1 SYR-322Z、M-I 及び M-II の投与 72 時間後までの尿中排泄率（SYR-322-MET/CPH-002 試験） 7
表 2.7.2.2-2 メトホルミン未変化体の投与 48 時間後までの尿中排泄率（SYR-322-MET/CPH-002 試験） 7
表 2.7.2.2-3 SYR-322Z の血漿中薬物動態に及ぼすメトホルミン塩酸塩反復投与の影響（SYR-322-005 試験） 8
表 2.7.2.2-4 メトホルミン未変化体の血漿中薬物動態に及ぼすアログリプチン反復投与の影響（SYR-322-005 試験） 8
表 2.7.2.2-5 SYR-322Z の尿中排泄に及ぼすメトホルミン反復投与の影響（SYR-322-005 試験） 8
表 2.7.2.2-6 メトホルミン未変化体の尿中排泄に及ぼすアログリプチン反復投与の影響（SYR-322-005 試験） 9
表 2.7.2.2-7 本配合錠単回投与 24 時間後における DPP-4 活性阻害率（SYR-322-MET/CPH-002 試験） 10
表 2.7.2.2-8 2 型糖尿病患者における評価時点別の血漿中 DPP-4 活性阻害率（SYR-322/CCT-006 試験） 11
表 2.7.2.2-9 2 型糖尿病患者における評価時点別の血漿中 DPP-4 活性阻害率（SYR-322/OCT-005 試験） 12

図

図 2.7.2.2-1 DPP-4 活性阻害率の推移（平均値・標準偏差）（SYR-322-MET/CPH-002 試験） 10

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
M-I	—		代謝物
M-II	—		代謝物
メトホルミン	Metformin Hydrochloride, メトホルミン塩酸塩：JAN		原薬
メトホルミン 未変化体	Metformin：INN		フリー体

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
AUC	Area under the plasma concentration-time curve〔血漿中濃度時間曲線下面積〕
AUC(0-t)	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time t〔0～t 時間までの AUC〕
AUC(0-tau)	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time tau〔0 時間から tau 時間までの AUC〕
CLr	Renal clearance〔腎クリアランス〕
Cmax	Maximum observed plasma concentration〔最高血漿中濃度〕
%CV	Percent coefficient of variation〔パーセント変動係数〕
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4〔ジペプチジルペプチダーゼ-4〕
Fe	Fraction of drug excreted in urine〔尿中排泄率〕
Fe(0-t)	Fraction of drug excreted in urine from time 0 to time t〔0～t 時間までの Fe〕
LOCF	Last observation carried forward
QTc	Corrected QT interval〔心拍数で補正した QT 間隔〕
SD	Standard deviation〔標準偏差〕
SYR-322Z	SYR-322 未変化体のフリー体
tau	Dosing interval〔投与間隔〕

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

SYR-322-MET 錠（以下、本配合錠）の有効成分であるアログリプチンとメトホルミンの薬物動態及び薬力学的作用の評価を国内外で実施した 5 試験から検討した。国内では、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）、食事の影響検討試験（SYR-322-MET/CPH-002 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）を実施した。海外では、健康成人男女を対象とした第 1 相アログリプチンの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。

本配合錠の両有効成分の薬物動態については、SYR-322-MET/CPH-001 試験、SYR-322-MET/CPH-002 試験及び SYR-322-005 試験の 3 試験で検討した。

SYR-322-MET/CPH-001 試験においては、アログリプチン未変化体（以下、SYR-322Z）及びメトホルミン未変化体の血漿中濃度のみを検討した。SYR-322-MET/CPH-002 試験においては血漿中及び尿中の SYR-322Z 及びメトホルミン未変化体に加えて、薬理活性を有するアログリプチンの代謝物 M-I 及び M-II を評価した。SYR-322-005 試験においては血漿中及び尿中の SYR-322Z 及びメトホルミン未変化体濃度を検討した。

一方、薬力学的作用は、SYR-322-MET/CPH-002 試験、SYR-322/CCT-006 試験及び SYR-322/OCT-005 試験の 3 試験において、アログリプチンの DPP-4 阻害作用について血漿中 DPP-4 活性阻害率を評価指標として検討した。

薬物動態及び薬力学的作用を検討した臨床試験一覧を表 2.7.2.1-1 に示した。

表 2.7.2.1-1　薬物動態及び薬力学的作用を評価した臨床試験一覧

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	薬物動態検討項目	薬力学的作用検討項目	用量（1回量）	用法	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]	SYR-322-MET錠とアログリプチン 25 mg錠1錠及びメトホルミン塩酸塩250 mg錠2錠併用投与の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	血漿 SYR-322Z メトホルミン未変化体	－	アログリプチン 25 mg メトホルミン塩酸塩 500 mg	1日1回絶食下投与	32例	単回投与	1	[redacted]～[redacted]
国内	第3相	SYR-322-MET/CPH-002（評価）[5.3.1.1-1]	SYR-322-MET錠の薬物動態及び薬力学的作用に対する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	血漿及び尿 SYR-322Z アログリプチン代謝物（M-I, M-II） メトホルミン未変化体	血漿中DPP-4活性阻害率	アログリプチン 25 mg メトホルミン塩酸塩 500 mg	1日1回絶食下投与，食後投与	12例	単回投与	1	2014.6～2014.7
国内	第2/3相	SYR-322/CCT-006（評価）[5.3.5.1-2]	アログリプチンのビグアナイド系薬剤併用試験	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	血漿 SYR-322Z	血漿中DPP-4活性阻害率	アログリプチン 12.5、25 mg メトホルミン塩酸塩 250 mg	アログリプチン1日1回朝食前投与 メトホルミン塩酸塩1日2回又は3回食後（メトホルミン塩酸塩は用法用量一定）	288例	12週間	30	[redacted]～[redacted]
国内	第2/3相	SYR-322/OCT-005（評価）[5.3.5.2-1]	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	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	－	血漿中DPP-4活性阻害率	アログリプチン 12.5、25 mg メトホルミン塩酸塩 250 mg	アログリプチン1日1回朝食前投与 メトホルミン塩酸塩1日2回又は3回食後（メトホルミン塩酸塩は適宜用法用量変更可能）	287例	52週間（SYR-322/CCT-006試験の12週間を含む）	58[1]	[redacted]～[redacted]
海外	第1相	SYR-322-005（参考）[5.3.3.4-1]	アログリプチンとメトホルミンとの薬物間相互作用検討試験	健康成人男女	非盲検無作為割付3×3クロスオーバー	血漿及び尿 SYR-322Z メトホルミン未変化体	－	アログリプチン 100 mg メトホルミン塩酸塩 1000 mg	アログリプチン1日1回 メトホルミン塩酸塩1日2回	17例[2]	6日間	1	[redacted]～[redacted]

1)　スルホニルウレア系薬剤併用及びビグアナイド系薬剤併用実施施設数
2)　アログリプチンとメトホルミンの薬物相互作用検討パート移行例

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 薬物動態を検討した臨床試験

本配合錠投与時の薬物動態は、SYR-322-MET/CPH-001 試験及び SYR-322-MET/CPH-002 試験において検討した。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 SYR-322-005 試験において検討した。

（1）生物学的同等性試験（SYR-322-MET/CPH-001 試験）

：添付資料番号 5.3.1.2-1（評価）

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-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 について、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。試験の詳細は 2.7.1.2 に示した。

（2）食事の影響検討試験（SYR-322-MET/CPH-002 試験）

：添付資料番号 5.3.1.1-1（評価）

本配合錠投与時のアログリプチン及びメトホルミンの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。

SYR-322Z の Cmax は朝食絶食下投与（以下、絶食下投与）と比較して朝食開始 30 分後投与（以下、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。一方、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。SYR-322Z、メトホルミン未変化体の血漿中濃度の詳細は 2.7.1.2 に示した。

薬理活性を有するアログリプチンの代謝物である M-I 及び M-II の血漿中濃度は SYR-322Z と比較して低く、AUC、Cmax ともに SYR-322Z の 3%以下であった。M-I 及び M-II の血漿中濃度の詳細は 2.7.6.1 に示した。

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尿中排泄率の要約統計量をそれぞれ表 2.7.2.2-1、表 2.7.2.2-2 に示した。

投与 72 時間までに尿中に排泄された SYR-322Z、M-I、M-II の合計値の投与量に対する割合の平均値は、食後投与及び絶食下投与でそれぞれ 76.878%及び 76.168%であり、食事条件での差はなかった。また、尿中に排泄されたアログリプチン関連化合物のうちそのほとんどが SYR-322Z であった。一方、投与 48 時間後までに尿中に排泄されたメトホルミン未変化体の投与量に対する割合の平均値は、食後投与及び絶食下投与でそれぞれ 50.067%及び 50.626%であり、食事条件での差はなかった。

表 2.7.2.2-1　SYR-322Z、M-I 及び M-II の投与 72 時間後までの尿中排泄率
（SYR-322-MET/CPH-002 試験）

化合物	食後投与 (n=12)	絶食下投与 (n=12)
アログリプチン関連化合物 Total	76.878 (6.4295)	76.168 (3.7213)
SYR-322Z	74.547 (6.4048)	73.728 (3.9140)
M-I	0.536 (0.3816)	0.588 (0.3884)
M-II	1.796 (1.1696)	1.853 (1.1929)

単位：%
解析対象：薬物動態データの解析対象集団
平均値 (SD)
食後投与：朝食開始 30 分後投与、絶食下投与：朝食絶食下投与
アログリプチン関連化合物 Total: SYR-322Z、M-I、M-II の合計値
総括報告書（5.3.1.1-1）Table 15-e、15-f 及び 15-g から引用

表 2.7.2.2-2　メトホルミン未変化体の投与 48 時間後までの尿中排泄率
（SYR-322-MET/CPH-002 試験）

化合物	食後投与 (n=12)	絶食下投与 (n=12)
メトホルミン未変化体	50.067 (7.6636)	50.626 (7.6377)

単位：%
解析対象：薬物動態データの解析対象集団
平均値 (SD)
食後投与：朝食開始 30 分後投与、絶食下投与：朝食絶食下投与
総括報告書（5.3.1.1-1）Table 15-h から引用

（3）海外第 1 相アログリプチンのメトホルミンとの薬物間相互作用試験（SYR-322-005 試験）

：添付資料番号 5.3.3.4-1（参考）

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、非盲検、無作為割付、3 × 3 クロスオーバー試験により検討した。

被験者 17 例を 6 投与順のいずれかに無作為に割り付け、アログリプチン 100 mg 1 日 1 回を 6 日間単独投与、メトホルミン塩酸塩 1000 mg 1 日 2 回を 6 日間単独投与、又はアログリプチン 100 mg 1 日 1 回及びメトホルミン塩酸塩 1000 mg 1 日 2 回を 6 日間併用投与した。

SYR-322Z の血漿中薬物動態に及ぼすメトホルミン塩酸塩反復投与の影響を表 2.7.2.2-3 に、メトホルミン未変化体の血漿中薬物動態に及ぼすアログリプチン反復投与の影響を表 2.7.2.2-4 に示した。

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 では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 の範囲内であった。メトホルミン未変化体の AUC(0-tau)はアログリプチン併用投与により約 19%増加したが、変化の程度は小さく、臨床的に意義のあるものではないと考えた。

表 2.7.2.2-3　SYR-322Z の血漿中薬物動態に及ぼすメトホルミン塩酸塩反復投与の影響（SYR-322-005 試験）

パラメータ	調整済み幾何平均値		併用投与／単独投与比 (両側 90%信頼区間)
	単独投与 (n=17)	併用投与 (n=17)	
AUC(0-tau) (ng·hr/mL)	6893.43	6893.26	1.000 (0.972, 1.029)
Cmax (ng/mL)	769.90	688.88	0.895 (0.820, 0.977)

解析対象：無作為化された全ての被験者
単独投与：アログリプチン 100 mg 1 日 1 回、6 日間反復投与
併用投与：アログリプチン 100 mg 1 日 1 回＋メトホルミン塩酸塩 1000 mg 1 日 2 回、6 日間反復投与
総括報告書（5.3.3.4-1）Table 10 から引用

表 2.7.2.2-4　メトホルミン未変化体の血漿中薬物動態に及ぼすアログリプチン反復投与の影響（SYR-322-005 試験）

パラメータ	調整済み幾何平均値		併用投与／単独投与比 (両側 90%信頼区間)
	単独投与 (n=16)	併用投与 (n=16)	
AUC(0-tau) (ng·hr/mL)	10112.82	12022.75	1.189 (1.095, 1.291)
Cmax (ng/mL)	1867.75	1875.65	1.004 (0.919, 1.097)

解析対象：無作為化された全ての被験者
単独投与：メトホルミン塩酸塩 1000 mg 1 日 2 回、6 日間反復投与
併用投与：アログリプチン 100 mg 1 日 1 回＋メトホルミン塩酸塩 1000 mg 1 日 2 回、6 日間反復投与
総括報告書（5.3.3.4-1）Table 14 から引用

SYR-322Z 及びメトホルミン未変化体の投与後 96 時間までの尿中排泄率及び腎クリアランスの要約統計量をそれぞれ表 2.7.2.2-5、表 2.7.2.2-6 に示した。

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。

表 2.7.2.2-5　SYR-322Z の尿中排泄に及ぼすメトホルミン反復投与の影響（SYR-322-005 試験）

パラメータ	単独投与 (n=17)	併用投与 (n=17)
Fe(0-96) (%)	98.40 (11)	97.38 (11)
CLr (L/hr)	10.48 (16)	10.15 (19)

解析対象：無作為化された全ての被験者
平均値（%CV）
単独投与：アログリプチン 100 mg 1 日 1 回、6 日間反復投与
併用投与：アログリプチン 100 mg 1 日 1 回＋メトホルミン塩酸塩 1000 mg 1 日 2 回、6 日間反復投与
総括報告書（5.3.3.4-1）Table 9 から引用

表 2.7.2.2-6　メトホルミン未変化体の尿中排泄に及ぼすアログリプチン反復投与の影響
（SYR-322-005 試験）

パラメータ	単独投与 (n=16)	併用投与 (n=16)
Fe(0-96) (%)	42.73 (31)	48.90 (26)
CLr (L/hr)	26.65 (14)	26.55 (20) [1)]

解析対象：無作為化された全ての被験者
平均値（%CV）
単独投与：メトホルミン塩酸塩 1000 mg 1 日 2 回、6 日間反復投与
併用投与：アログリプチン 100 mg 1 日 1 回＋メトホルミン塩酸塩 1000 mg 1 日 2 回、6 日間反復投与
1)　n=15
総括報告書（5.3.3.4-1）Table 13 から引用

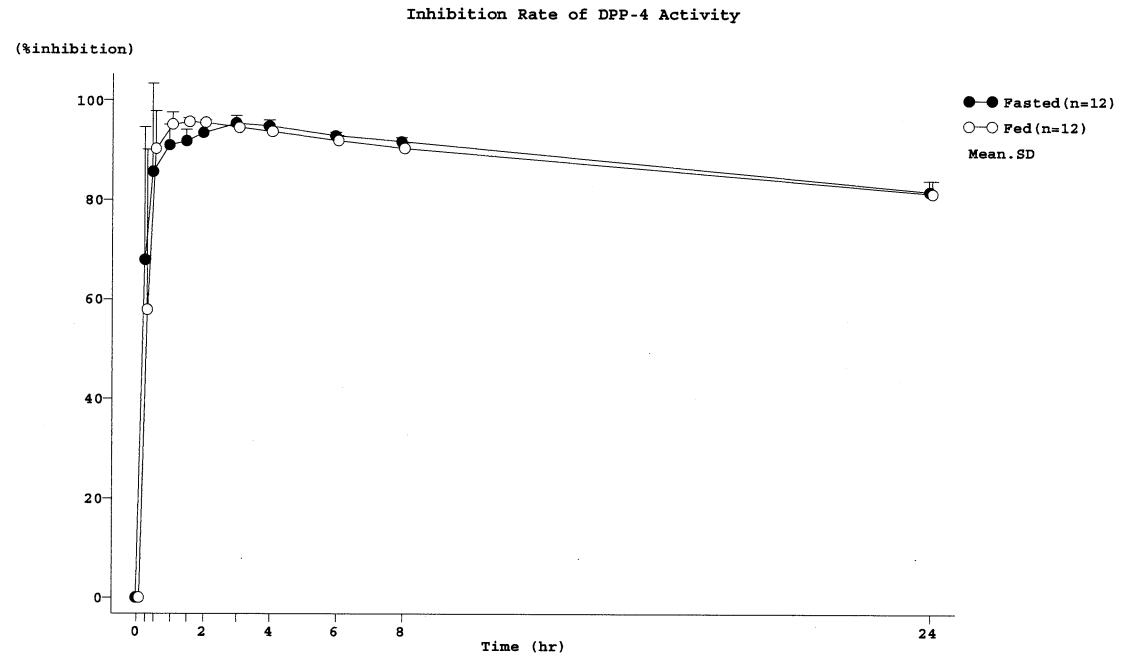
2.7.2.2.2 薬力学的作用を検討した臨床試験

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 SYR-322/CCT-006 試験及び SYR-322/OCT-005 試験により検討した。

（1）国内第 3 相 SYR-322-MET 錠の食事の影響検討試験（SYR-322-MET/CPH-002 試験）：添付資料番号 5.3.1.1-1（評価）

日本人健康成人男子を対象として、本配合錠を朝食絶食下投与（以下、絶食下投与）及び朝食開始 30 分後投与（以下、食後投与）にて単回経口投与したときの血漿中 DPP-4 活性阻害率の推移図（平均値・標準偏差）を図 2.7.2.2-1 に、投与 24 時間後の血漿中 DPP-4 活性阻害率を表 2.7.2.2-7 に示した。

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かった。また、投与 24 時間後の血漿中 DPP-4 活性阻害率の平均値は食後投与時、絶食下投与時いずれにおいても約 80%であった。



解析対象：薬力学的データの解析対象集団
Fed：朝食開始 30 分後投与、Fasted：朝食絶食下投与
総括報告書（5.3.1.1-1）Figure 11-h から引用

図 2.7.2.2-1　DPP-4 活性阻害率の推移（平均値・標準偏差）（SYR-322-MET/CPH-002 試験）

表 2.7.2.2-7　本配合錠単回投与 24 時間後における DPP-4 活性阻害率
（SYR-322-MET/CPH-002 試験）

	食後投与 (n=12)	絶食下投与 (n=12)
平均値 (SD)	81.38 (2.614)	81.74 (2.235)

単位：%
解析対象：薬力学的データの解析対象集団
総括報告書（5.3.1.1-1）Table 15-m から引用

（2）国内第 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）

：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 週間併用投与した際の、評価時点別の血漿中 DPP-4 活性阻害率を表 2.7.2.2-8 に示した。

治療期 12 週における血漿中 DPP-4 活性阻害率の平均値は、メトホルミン単独群、アログリプチン 12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群でそれぞれ-0.51%、74.11%及び 79.99%であった。メトホルミン併用下においても、アログリプチン 25 mg の投与により血漿中 DPP-4 活性阻害率は約 80%であった。

表 2.7.2.2-8　2 型糖尿病患者における評価時点別の血漿中 DPP-4 活性阻害率
（SYR-322/CCT-006 試験）

	メトホルミン単独群 (n=100)	アログリプチン 12.5 mg 併用群 (n=92)	アログリプチン 25 mg 併用群 (n=96)
治療期 4 週			
例数	98	90	95
平均値 (SD)	-0.82 (8.526)	74.35 (5.619)	80.21 (6.308)
治療期 8 週			
例数	99	90	95
平均値 (SD)	0.83 (9.534)	74.93 (6.301)	81.05 (5.801)
治療期 12 週			
例数	99	90	95
平均値 (SD)	-0.51 (10.009)	74.11 (6.573)	79.99 (6.289)

単位：%
解析対象：最大の解析対象集団（LOCF）
総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.2.27 から引用

（3）国内第 2/3 相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）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

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時の、評価時点別の血漿中 DPP-4 活性阻害率を表 2.7.2.2-9 に示した。

解析は、SYR-322/OCT-005 試験と SYR-322/CCT-006 試験のデータを併合したうえで行った。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、投与前値〔ベースライン（0 週）〕として SYR-322/CCT-006 試験の対照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 週のデータをアログリプチン 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、投与前値〔ベースライン（0 週）〕は治療期 12 週（SYR-322/OCT-005 試験開始）のデータを用いた。

治療期終了時（52 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 12.5 mg 併用及び 25 mg 併用でそれぞれ 80.51%及び 85.75%であった。メトホルミン併用下においても、アログリプチン 25 mg の投与により血漿中 DPP-4 活性阻害率は約 85%であった。

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

表 2.7.2.2-9　2 型糖尿病患者における評価時点別の血漿中 DPP-4 活性阻害率
（SYR-322/OCT-005 試験）

	アログリプチン 12.5 mg 併用 (n=142)	アログリプチン 25 mg 併用 (n=145)
治療期 4 週		
例数	90	95
平均値 (SD)	74.35 (5.619)	80.21 (6.308)
治療期 8 週		
例数	90	95
平均値 (SD)	75.10 (6.396)	80.95 (5.648)
治療期 12 週		
例数	139	142
平均値 (SD)	74.27 (7.211)	79.42 (9.340)
治療期 24 週		
例数	136	133
平均値 (SD)	76.61 (8.047)	82.58 (9.887)
治療期 36 週		
例数	133	129
平均値 (SD)	81.20 (9.511)	86.08 (5.012)
治療期 52 週		
例数	78	83
平均値 (SD)	80.89 (7.574)	86.57 (4.368)
治療期終了時（52 週）		
例数	140	144
平均値 (SD)	80.51 (9.996)	85.75 (5.458)

単位：%
解析対象：最大の解析対象集団
総括報告書（5.3.5.2-1）表 14.3.48 から引用

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

（1）薬物動態

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。

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 80～125%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。

(2) 薬力学的作用

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。

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実施した 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。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）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 週までの全ての評価時点で約 75～85%を示した。

一方、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[1]。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。

2.7.2.4 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 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、SYR-322 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[2]。

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[3]。さらに、メトグルコ錠の申請資料概要[4]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とされていることから、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。

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（2.7.2.2.1）。

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。

目次

略号一覧表 4
2.7.3 臨床的有効性 6
2.7.3.1 背景及び概観 6
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 12
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 17
2.7.3.3.1 試験対象集団 17
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 29
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 46
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 52
2.7.3.4.1 用法について 52
2.7.3.4.2 用量について 52
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 55
2.7.3.6 付録 63

表

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた国内臨床試験（評価資料）一覧 7
表 2.7.3.1-2 個々の試験における有効性の評価項目 12
表 2.7.3.2-1 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） 15
表 2.7.3.2-2 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） 16
表 2.7.3.3-1 対象の選択・除外基準 19
表 2.7.3.3-2 被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性 23
表 2.7.3.3-3 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 26
表 2.7.3.3-4 治験終了状態 28
表 2.7.3.3-5 HbA1c の測定値及び変化量 34
表 2.7.3.3-6 HbA1c のコントロール指標達成率 37
表 2.7.3.3-7 空腹時血糖の測定値及び変化量 43
表 2.7.3.3-8 治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量の部分集団解析結果（SYR-322-MET/CCT-001 試験） 48
表 2.7.3.3-9 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） 50
表 2.7.3.5-1 治験薬（SYR-322）の投与日数（SYR-322/OCT-005 試験） 55
表 2.7.3.5-2 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） 57

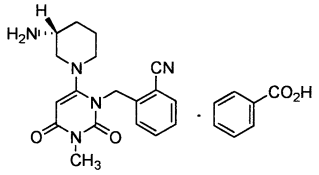
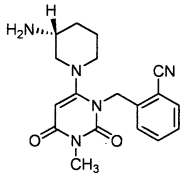
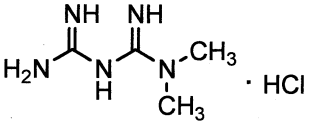
表 2.7.3.5-3　12.5 mg 併用及び 25 mg 併用投与例における観察期のメトホルミンの 1 日投与量別の HbA1c 及び HbA1c 変化量の推移（SYR-322/OCT-005 試験）..... 60
表 2.7.3.5-4　治験薬（メトホルミン）の投与日数（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 61
表 2.7.3.5-5　QD 併用群及び BID 併用群における HbA1c 及び HbA1c 変化量の推移（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 62
表 2.7.3.6-付録-1　治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量（要約統計量及び平均値の両側 95%信頼区間）（モデルによらない解析）（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 63
表 2.7.3.6-付録-2　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」の点推定値及び両側 95%信頼区間）（モデルによらない解析）（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 64
表 2.7.3.6-付録-3　空腹時インスリンの測定値及び変化量..... 65
表 2.7.3.6-付録-4　HOMA-β の測定値及び変化量..... 66
表 2.7.3.6-付録-5　空腹時グルカゴンの測定値及び変化量..... 67
表 2.7.3.6-付録-6　HOMA-R の測定値及び変化量..... 68
表 2.7.3.6-付録-7　体重の測定値及び変化量..... 69
表 2.7.3.6-付録-8　空腹時 C-ペプチドの測定値及び変化量..... 70
表 2.7.3.6-付録-9　食後血糖 2 時間値の測定値及び変化量..... 71
表 2.7.3.6-付録-10　食後血糖 AUC(0-2)及びその変化量..... 72
表 2.7.3.6-付録-11　食事負荷試験におけるインスリンの AUC(0-2)及びその変化量..... 73
表 2.7.3.6-付録-12　食事負荷試験における C-ペプチドの AUC(0-2)及びその変化量..... 74
表 2.7.3.6-付録-13　食事負荷試験におけるグルカゴンの AUC(0-2)及びその変化量..... 75
表 2.7.3.6-付録-14　食事負荷試験における活性型 GLP-1 濃度の AUC(0-2)及びその変化量..... 76
表 2.7.3.6-付録-15　空腹時血清脂質（中性脂肪）の測定値及び変化量..... 77
表 2.7.3.6-付録-16　空腹時血清脂質（総コレステロール）の測定値及び変化量..... 78
表 2.7.3.6-付録-17　空腹時血清脂質（LDL-コレステロール）の測定値及び変化量..... 79
表 2.7.3.6-付録-18　空腹時血清脂質（HDL-コレステロール）の測定値及び変化量..... 80
表 2.7.3.6-付録-19　グリコアルブミンの測定値及び変化量..... 81
表 2.7.3.6-付録-20　1,5-AG の測定値及び変化量..... 82
表 2.7.3.6-付録-21　空腹時プロインスリンの測定値及び変化量..... 83
表 2.7.3.6-付録-22　Insulinogenic Index 及びその変化量..... 84
表 2.7.3.6-付録-23　プロインスリン／インスリン比及びその変化量..... 85
表 2.7.3.6-付録-24　DPP-4 活性阻害率..... 86

図

図 2.7.3.1-1　試験デザインの概略（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 9
図 2.7.3.1-2　試験デザインの概略（SYR-322/CCT-006 試験）..... 10
図 2.7.3.1-3　試験デザインの概略（SYR-322/OCT-005 試験）..... 11

図 2.7.3.2-1　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） 13
図 2.7.3.2-2　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） 15
図 2.7.3.3-1　HbA1c 変化量の推移（平均値・標準偏差）（SYR-322-MET/CCT-001 試験） 30
図 2.7.3.3-2　HbA1c 変化量の推移（平均値・標準偏差）（SYR-322/CCT-006 試験） 31
図 2.7.3.3-3　HbA1c 変化量の推移（平均値・標準偏差）（SYR-322/OCT-005 試験） 32
図 2.7.3.3-4　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） 33
図 2.7.3.3-5　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） 40
図 2.7.3.3-6　空腹時血糖変化量の推移（平均値・標準偏差）（SYR-322/CCT-006 試験） 41
図 2.7.3.3-7　空腹時血糖変化量の推移（平均値・標準偏差）（SYR-322/OCT-005 試験） 42
図 2.7.3.5-1　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） 56
図 2.7.3.5-2　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） 59
図 2.7.3.5-3　HbA1c 変化量の推移（平均値・標準偏差）（SYR-322-MET/CCT-001 試験） 62
図 2.7.3.6-付録-1　治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量（平均値・標準偏差）（モデルによらない解析）（SYR-322-MET/CCT-001 試験） 63

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

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
1,5-AG	1,5-anhydroglucitol〔1,5-アンヒドログルシトール〕
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-t)	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time t〔0～t 時間までの AUC〕
BID	bis in die〔1 日 2 回〕
BMI	Body mass index〔体容量指数〕
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〕
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〕
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〕
HOMA-β	Homeostasis model assessment beta cell function〔HOMA-β 指数〕
HOMA-R	Homeostasis model assessment of insulin resistance〔HOMA-R 指数〕
JDCS	Japan Diabetes Complications Study
JDDM	Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group〔一般社団法人糖尿病データマネジメント研究会〕
JDS	Japan Diabetes Society〔日本糖尿病学会〕
LDL	Low density lipoprotein〔低比重リポ蛋白〕
LOCF	Last observation carried forward
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program〔国際標準値〕
QD	quaque die〔1 日 1 回〕
SD	Standard deviation〔標準偏差〕
SE	Standard error〔標準誤差〕

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

有効性評価に用いた国内臨床試験（評価資料）一覧を表 2.7.3.1-1 に示した。

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。

SYR-322-MET/CCT-001 試験は、アログリプチン（以下、SYR-322）効果不十分例に対するメトホルミン塩酸塩（以下、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わ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。

有効性の主要な評価項目である HbA1c は、NGSP（National Glycohemoglobin Standardization Program）値を使用した。なお、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%」[5]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。

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アログリプチンの用量は 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。

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。

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。」[6]、「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。」[7]

表 2.7.3.1-1　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

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。また、個々の試験における有効性の評価項目を表 2.7.3.1-2 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、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。

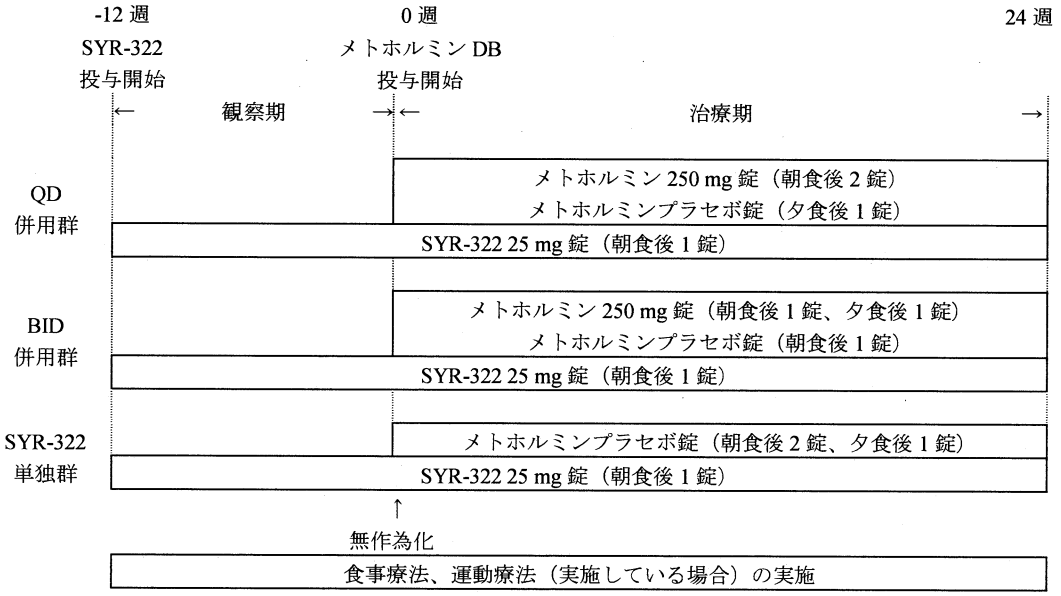
非劣性の許容限界値 Δ を 0.30%と設定した根拠は、以下のとおりである。

【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[8]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[9]。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。

試験デザインの概略を図 2.7.3.1-1 に示した。



メトホルミン DB：メトホルミン 250 mg 又はプラセボ

図 2.7.3.1-1　試験デザインの概略（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）

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 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。

試験デザインの概略を図 2.7.3.1-2 に示した。

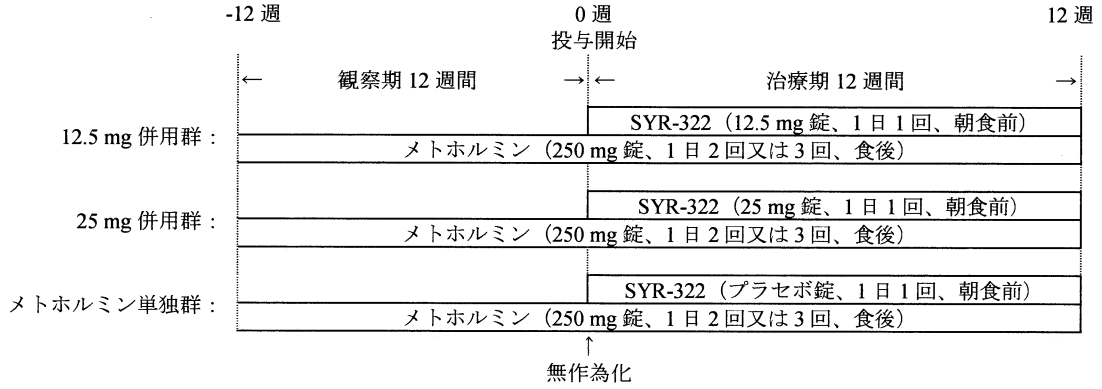


図 2.7.3.1-2　試験デザインの概略（SYR-322/CCT-006 試験）

（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）

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。

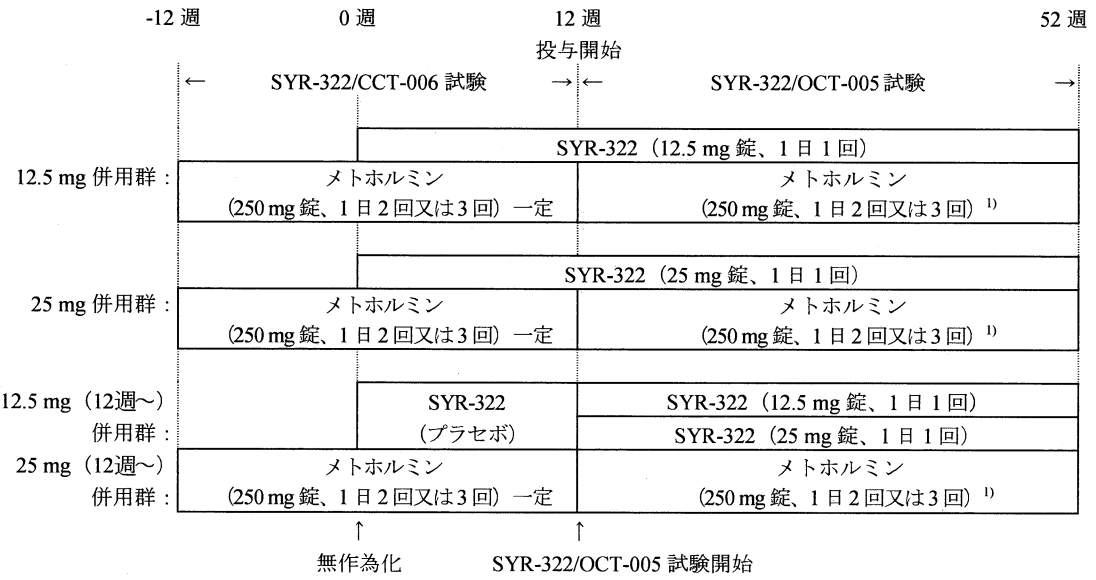
SYR-322 の用法・用量は、12.5 mg 又は 25 mg を 1 日 1 回、朝食前に経口投与とした。メトホルミンの用法・用量は、250 mg を 1 日 2 回又は 3 回、食後に経口投与とした。なお、メトホルミンの投与量は、投与 12 週後以降（SYR-322/OCT-005 試験移行後）では、原則として SYR-322/CCT-006 試験と同一としたが、必要に応じて適宜変更可能とした。

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。

試験デザインの概略を図 2.7.3.1-3 に示した。



1) 原則として SYR-322/CCT-006 試験と同一の用法・用量とした。なお、必要に応じて適宜用法・用量の変更は可能としたが、その際は 250 mg を 1 日 2 回又は 3 回、食後に経口投与した。

図 2.7.3.1-3 試験デザインの概略（SYR-322/OCT-005 試験）

表 2.7.3.1-2　個々の試験における有効性の評価項目

評価項目	SYR-322-MET/CCT-001	SYR-322/CCT-006	SYR-322/OCT-005
HbA1c			
変化量			
最終時点	◎ (24 週)	◎ (12 週)	○ (52 週)
各評価時点の値	○	○	○
コントロール指標達成率 1)	X	X	X
空腹時血糖	○	○	○
空腹時 C-ペプチド	−	△	△
食事負荷試験			
血糖	−	○	○
インスリン	−	△	△
C-ペプチド	−	△	△
グルカゴン	−	△	△
活性型 GLP-1 濃度	−	△	△
空腹時インスリン	△	△	△
空腹時グルカゴン	△	△	△
グリコアルブミン	−	△	△
1,5-AG	−	△	△
空腹時プロインスリン	−	△	△
プロインスリン／インスリン比	−	△	△
HOMA-R 2)	△	△	△
HOMA-β 3)	△	△	△
Insulinogenic Index 4)	−	△	△
空腹時血清脂質	−	△	△
体重	△	△	△
腹囲	−	△	△
血漿中 DPP-4 活性阻害率	−	△	△

− ：該当せず

◎：主要評価項目、○：副次評価項目、△：その他の評価項目、X：統計解析計画書で別途規定した評価項目

1) SYR-322-MET/CCT-001 試験は治療期 12 週及び治療期終了時（24 週）の HbA1c が 6.0%、7.0%及び 8.0%未満となる被験者の割合について評価
SYR-322/CCT-006 試験は治療期終了時（12 週）の HbA1c が 6.0%、7.0%及び 8.0%未満となる被験者の割合について評価
SYR-322/OCT-005 試験は治療期終了時（52 週）の HbA1c が 6.0%、7.0%及び 8.0%未満となる被験者の割合について評価

2) HOMA-R：空腹時インスリン濃度 × 空腹時血糖 / 405

3) HOMA-β：（空腹時インスリン濃度 × 360）/（空腹時血糖 - 63）

4) Insulinogenic Index：食事負荷後 30 分のインスリン増加量 / 食事負荷後 30 分の血糖増加量

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

個々の試験結果の要約を以下に示した。なお、被験者の曝露状況及び安全性データの収集方法については、2.7.4.1 に記載した。

（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）

「最大の解析対象集団」を有効性の主たる解析対象集団とし、SYR-322 単独群 71 例、QD 併用群 152 例及び BID 併用群 151 例を採用した。

1）主要評価項目（主解析）

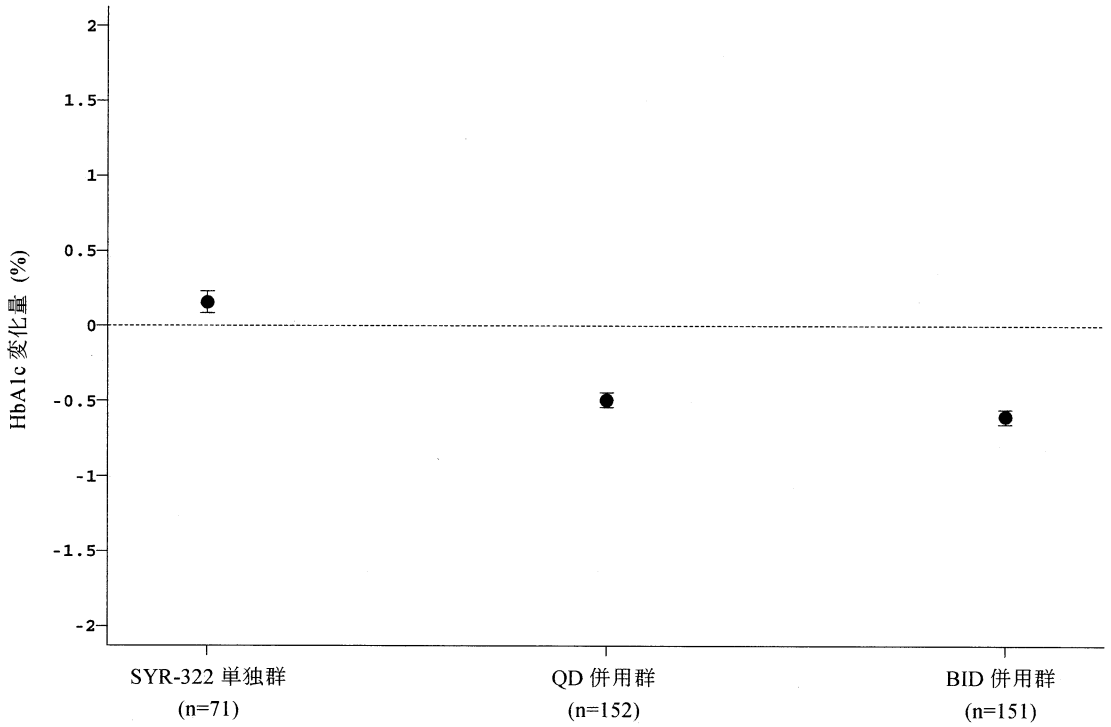
観察期終了時（0 週）の HbA1c の平均値は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 7.77%、7.82%及び 7.89%であった。

治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量について、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 2.7.3.2-1 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 2.7.3.2-1　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）

2）主要評価項目（副解析）

① モデルによらない解析

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、投与群別の要約統計量及び平均値の両側 95%信頼区間を表 2.7.3.6-付録-1 に、各投与群の平均値・標準偏差を図 2.7.3.6-付録-1 に、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）それぞれの点推定値及び両側 95%信頼区間を表 2.7.3.6-付録-2 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）の点推定値（両側 95%信頼区間）は、-0.66（-0.837～-0.486）%であり、両側 95%信頼区間の上側信頼限界が 0.00%を下回り、主解析と同様の結果が得られた。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－BID 併用群）の点推定値（両側 95%信頼区間）は、0.13（-0.015～0.273）%であり、両側 95%信頼区間の上側信頼限界が 0.30%を下回り、主解析と同様の結果が得られた。

② 「治験実施計画書に適合した対象集団」を対象とした解析

感度分析の考え方から、「治験実施計画書に適合した対象集団」を対象として、1）主解析と同様の解析を行ったところ、「最大の解析対象集団」を対象とした解析結果と大きな違いはなく、結果の安定性が確認された。

（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）

「最大の解析対象集団」を有効性の主たる解析対象集団とし、メトホルミン単独群 100 例、12.5 mg 併用群 92 例及び 25 mg 併用群 96 例を採用した。

1）主要評価項目（主解析）

観察期終了時（0 週）の HbA1c 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 8.00%及び 8.02%であった。

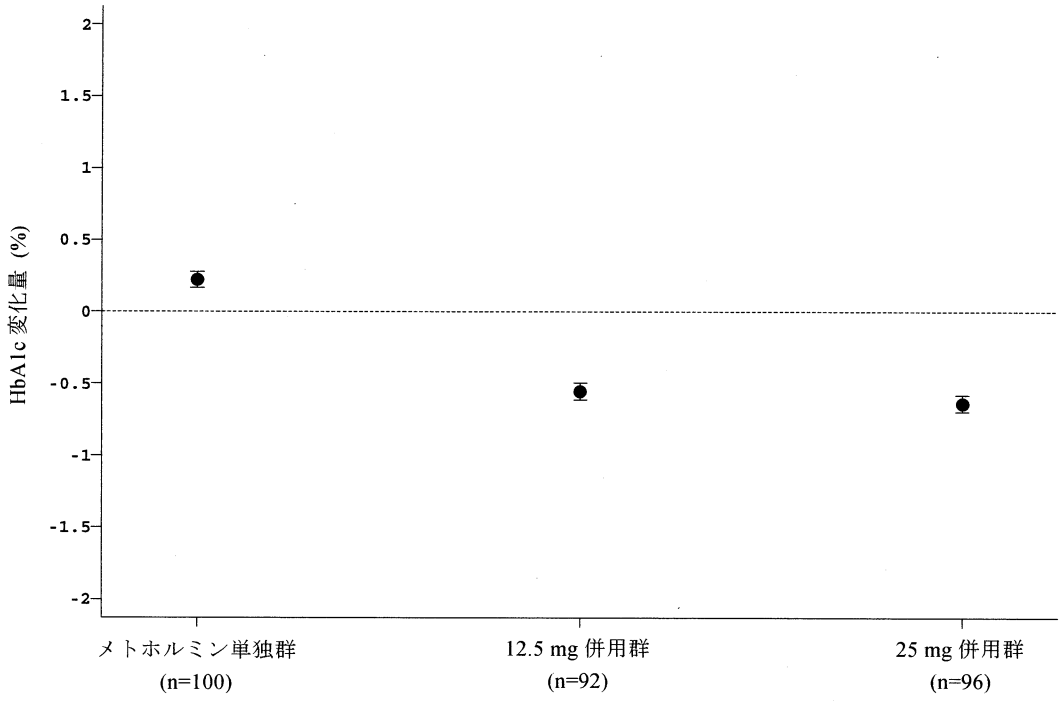
治療期終了時（12 週）の HbA1c 変化量〔治療期終了時（12 週）－観察期終了時（0 週）〕の平均値は、メトホルミン単独群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 0.22%及び-0.64%であった。治療期終了時（12 週）の HbA1c 変化量の平均値の投与群間差（25 mg 併用群－メトホルミン単独群）の点推定値は、-0.862%であった。

治療期終了時（12 週）の HbA1c 変化量について、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 2.7.3.2-2 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 2.7.3.2-1 に示した。表 2.7.3.2-1 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 2.7.3.2-2　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 2.7.3.2-1　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（メトホルミン単独群、12.5 mg 併用群、25 mg 併用群）に対する対比係数	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

2）主要評価項目（副解析）

感度分析の考え方から、「治験実施計画書に適合した対象集団」を対象として、1) 主解析と同様の解析を行ったところ、「最大の解析対象集団」を対象とした解析結果と大きな違いはなく、結果の安定性が確認された。

3）治療期終了時（12 週）の HbA1c 変化量（観察期メトホルミン 1 日投与量別の部分集団解析）

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、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 2.7.3.2-2 に示した。

その結果、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 2.7.3.2-2　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 及び添付資料（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」を有効性の解析対象集団とし、12.5 mg 併用 142 例及び 25 mg 併用 145 例を採用した。

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。

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。

治療期終了時（52 週）の HbA1c 変化量を観察期のメトホルミンの 1 日投与量（500 mg/日又は 750 mg/日）別に部分集団解析した結果、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 及び 750 mg の層でそれぞれ-0.67%及び-0.51%であった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

有効性の主たる解析対象集団は、SYR-322-MET/CCT-001 試験、SYR-322/CCT-006 試験及び SYR-322/OCT-005 試験のいずれも「最大の解析対象集団」とし、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-322 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」と定義した。

（1）対象の選択・除外基準

SYR-322-MET/CCT-001 試験、SYR-322/CCT-006 試験及び SYR-322/OCT-005 試験における選択・除外基準の比較を表 2.7.3.3-1 に示した。なお、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、本項では主に SYR-322-MET/CCT-001 試験と SYR-322/CCT-006 試験の選択基準・除外基準について比較考察した。

SYR-322-MET/CCT-001 試験、SYR-322/CCT-006 試験及び SYR-322/OCT-005 試験では、それぞれの評価目的に応じて対象を設定した。試験対象集団は、SYR-322-MET/CCT-001 試験では、SYR-322 の単独投与で効果不十分な 2 型糖尿病患者におけるメトホルミンの併用投与の有効性を検討するため、「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」とした。SYR-322/CCT-006 試験では、メトホルミンの単独投与で効果不十分な 2 型糖尿病患者における SYR-322 の併用投与の有効性を検討するため、「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」とした。SYR-322/CCT-006 試験の継続長期投与試験である SYR-322/OCT-005 試験では、SYR-322 とメトホルミンを継続して長期併用投与した場合の安全性及び有効性を検討するため、「SYR-322/CCT-006 試験を完了した被験者」とした。

HbA1c に関する選択基準は、SYR-322-MET/CCT-001 試験では「観察期開始 8 週後（-4 週）の HbA1c（NGSP）が 6.9%以上 10.5%未満の者」、SYR-322/CCT-006 試験では「観察期開始 8 週後（投与 4 週前）の HbA1c（JDS）が 6.5%（NGSP 値：6.9%）以上 10.0%（NGSP 値：10.5%）未満の者」と設定した。HbA1c の下限値は、SYR-322-MET/CCT-001 試験では「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）[10]における細小血管症の発症予防・進展の抑制のための血糖コントロール目標が「HbA1c（NGSP）6.9%未満」であることから設定した。SYR-322/CCT-006 試験でも同様に、糖尿病診療ガイドライン 2007 を参考に、細小血管症の発症予防・進展の抑制のための血糖コントロール目標[11]として「HbA1c（JDS）6.5%未満」と設定した。HbA1c の上限値は、いずれの試験でも著しく血糖コントロールが不十分な被験者を除外するため、被験者の安全性に配慮して設定した。

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-322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-322及びメトホルミン）

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から、SYR-322-MET/CCT-001 試験と SYR-322/CCT-006 試験で HbA1c に関する選択基準に違いはないと考える。

年齢に関する選択基準は、SYR-322-MET/CCT-001 試験では「同意取得時の年齢が満 20 歳以上 75 歳未満である者。特に 65 歳以上 75 歳未満の場合は、観察期終了時（0 週）において、心血管・肺機能障害、腎機能、肝機能等を勘案のうえ、組入れ可能であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者」、SYR-322/CCT-006 試験では「20 歳以上 65 歳未満の者」と設定した。メトホルミン製剤であるグリコラン錠の添付文書[7]では高齢者への投与は禁忌であったため、SYR-322/CCT-006 試験では「65 歳未満の者」とした。一方、2010 年 1 月に製造販売承認されたメトホルミン製剤であるメトグルコ錠の添付文書[6]では、「高齢者に投与する場合には、定期的に腎機能や肝機能を確認するなど慎重に投与すること。特に 75 歳以上の高齢者では、本剤投与の適否を慎重に判断すること。」とされている。また、SYR-322（ネシーナ錠）[12]では年齢の上限値を設定していない。そこで、SYR-322-MET/CCT-001 試験では、両メトホルミン製剤の添付文書で注意喚起されている患者集団を除外したうえで、被験者の安全性に配慮しながら 75 歳未満の高齢者を含めた有効性及び安全性成績を集積することとし、年齢の上限値を「75 歳未満」とした。

腎機能に関する除外基準は、SYR-322-MET/CCT-001 試験では「軽度障害を含む腎機能障害のある者（例えば、観察期中の eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の者）」、SYR-322/CCT-006 試験及び SYR-322/OCT-005 試験では「臨床的に明らかな腎機能障害（例えば、クレアチニンが基準値上限の 1.5 倍以上）のある者」とした。グリコラン錠では腎機能障害は禁忌とされているため SYR-322/CCT-006 試験では明らかな腎機能障害を有する者を除外した。一方、メトグルコ錠では中等度以上の腎機能障害者が禁忌とされているものの、SYR-322-MET/CCT-001 試験では 65 歳以上 75 歳未満の高齢者を組み入れることとしており、一般的に高齢者では腎機能の低下がみられることから、被験者の安全性に配慮し、軽度以上の腎機能障害を有する者を除外することとした。また、その基準として「CKD 診療ガイド 2012」[13]及び「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013」[14]の CKD 重症度分類における腎機能区分を参考に、eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満と設定した。

その他の選択基準・除外基準には、試験間で部分的な違いがあるものの、いずれも安全性の確保又は有効性評価の正確性を確保する目的で設定された項目であり、大きな違いはないと考える。

表 2.7.3.3-1　対象の選択・除外基準

試験番号	SYR-322-MET/CCT-001	SYR-322/CCT-006	SYR-322/OCT-005
選択基準	2 型糖尿病と診断された者	2 型糖尿病と診断された者 [1]	第 2/3 相スルホニルウレア系薬剤併用試験又は第 2/3 相ビグアナイド系薬剤併用試験を完了した者
	観察期開始 8 週後(-4 週)の HbA1c（NGSP）が 6.9%以上 10.5%未満の者	観察期開始 8 週後（-4 週）の HbA1c（JDS）が 6.5%以上 10.0%未満の者 [2]	－
	観察期開始 4 週後（-8 週）及び観察期開始 8 週後（-4 週）の HbA1c（NGSP）の差が、観察期開始 4 週後（-8 週）の HbA1c（NGSP）の 10.0%以内の者	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）の差が、観察期開始 4 週後(-8 週)の HbA1c(JDS)値の 10.0%以内の者 [2]	－
	観察期中、一定の食事療法、運動療法（実施している場合）を実施している者	観察期間中、一定の食事療法、運動療法（実施している場合）を実施している者 [2]	－
	観察期中、一定の用法・用量（朝食後投与、25 mg/日）で SYR-322 を服薬している者	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 [2]	－
	観察期終了時（0 週）において、治験責任医師又は治験分担医師が、SYR-322 に加えビグアナイド系薬剤との併用療法が適切と判断した者	－	－
	治験期間中の降圧薬の用量変更（中止又は中断を含む）及び新たな降圧薬の追加が不要であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者	－	－
	性別不問、同意取得時の年齢が満 20 歳以上 75 歳未満である者。特に 65 歳以上 75 歳未満の場合は、観察期終了時（0 週）において、心血管・肺機能障害、腎機能、肝機能等を勘案のうえ、組入れ可能であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者	性別不問、20 歳以上 65 歳未満の者 [1]	－
	避妊治療を受けていない男性パートナーを持つ、妊娠する可能性のある女性の場合、同意取得時から治験期間を通して、日常的に適切な避妊の実施に同意する者	妊娠する可能性のある女性（閉経前の女性、不妊手術を受けていない）の場合、観察期から治験期間中を通して適切な避妊の実施に同意する者 [1]	妊娠する可能性のある女性（閉経前の女性、不妊手術を受けていない）の場合、治験期間中を通して適切な避妊の実施に同意する者
	観察期中の診療区分：外来	観察期間中の診療区分：外来 [2]	－

－：特に規定せず

1) 観察期開始時の確認事項

2) 観察期開始～治療期開始時の確認事項

表 2.7.3.3-1　対象の選択・除外基準（続き）

試験番号	SYR-322-MET/CCT-001	SYR-322/CCT-006	SYR-322/OCT-005
選択基準（続き）	治験の内容を理解し、それを遵守する能力があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者	治験の内容を理解し、それを遵守する能力がある者 [1]	治験の内容を理解し、それを遵守する能力がある者
	治験手順が行われる前に、同意・説明文書に、被験者による署名及び日付記入ができる者	治験への参加に先立って、文書により同意が得られる者 [1]	治験への参加に先立って、文書により同意が得られる者
除外基準	観察期中に SYR-322 以外の糖尿病治療薬（インスリン製剤及び GLP-1 アナログ製剤を含む）を使用した者	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 [2]	－
	臨床的に明らかな肝機能障害のある者	臨床的に明らかな肝機能障害（例えば、観察期開始時（-12 週）又は観察期開始 8 週後（-4 週）の AST、ALT が基準値上限の 2.5 倍以上）のある者 [2]	臨床的に明らかな肝機能障害（例えば、第 2/3 相スルホニルウレア系薬剤併用試験又は第 2/3 相ビグアナイド系薬剤併用試験の治療期 8 週時の AST、ALT が基準値上限の 2.5 倍以上）のある者
	観察期中の ALT 又は AST が基準値上限の 2.5 倍以上の者		
	軽度障害を含む腎機能障害のある者（例えば、観察期中の eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の者）	臨床的に明らかな腎機能障害（例えば、観察期開始時（-12 週）又は観察期開始 8 週後（-4 週）のクレアチニンが基準値上限の 1.5 倍以上）のある者 [2]	臨床的に明らかな腎機能障害（例えば、第 2/3 相スルホニルウレア系薬剤併用試験又は第 2/3 相ビグアナイド系薬剤併用試験の治療期 8 週時のクレアチニンが基準値上限の 1.5 倍以上）のある者
		透析を受けている者（腹膜透析を含む）[1]	透析を受ける必要がある者（腹膜透析を含む）
	乳酸アシドーシスの既往がある者	乳酸アシドーシスの既往又は症状を持つ者 [1]	乳酸アシドーシスの既往又は症状を持つ者
	ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓など心血管系、肺機能に高度の障害がある者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態である者	ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓などの心血管系、肺機能に高度の障害がある者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態である者 [1]	ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓などの心血管系、肺機能に高度の障害がある者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態である者
	脱水症、脱水状態が懸念される下痢又は嘔吐等の胃腸障害がある者	下痢、嘔吐等の胃腸障害がある者 [1]	下痢、嘔吐等の胃腸障害がある者
		脱水症である者 [1]	脱水症である者
	栄養不良状態、飢餓状態、衰弱状態、脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の者	栄養不良状態、飢餓状態、衰弱状態、脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の者 [1]	栄養不良状態、飢餓状態、衰弱状態、脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の者
	重篤な心疾患、脳血管障害を有する者又は膵臓・血液等に重篤な疾病を有する者（例えば、入院治療が必要である者又は観察期開始前 24 週以内に入院治療を行った者）	重篤な心疾患、脳血管障害を有する者、又は膵臓・血液等に重篤な疾病を有する者（例えば、入院治療が必要である者又は観察期開始前 24 週以内に入院治療を行った者）[2]	重篤な心疾患、脳血管障害を有する者、又は膵臓・血液等に重篤な疾病を有する者（例えば、入院治療が必要である者）
	治験責任医師又は治験分担医師の判断で、観察期中のヘモグロビン量、ヘマトクリット値又は赤血球数に臨床的に問題のある者	－	－

－：特に規定せず

1) 観察期開始時の確認事項

2) 観察期開始～治療期開始時の確認事項

表 2.7.3.3-1　対象の選択・除外基準（続き）

試験番号	SYR-322-MET/CCT-001	SYR-322/CCT-006	SYR-322/OCT-005
除外基準（続き）	観察期中の収縮期血圧が 180 mmHg 以上又は拡張期血圧が 110 mmHg 以上の者	観察期開始時（-12 週）又は観察期開始 8 週後（-4 週）の収縮期血圧が 180 mmHg 以上、又は拡張期血圧が 110 mmHg 以上の者 [2]	第 2/3 相スルホニルウレア系薬剤併用試験又は第 2/3 相ビグアナイド系薬剤併用試験の治療期 12 週時の収縮期血圧が 180 mmHg 以上、又は拡張期血圧が 110 mmHg 以上の者
	インスリン製剤による血糖管理が望まれる状態の者（重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1 型糖尿病、重症感染症、手術前後又は重篤な外傷のある者）	インスリン製剤による血糖管理が望まれる状態の者（例えば、重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1 型糖尿病、重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある者） [1]	－
	悪性腫瘍のある者	悪性腫瘍のある者 [1]	悪性腫瘍のある者
	DPP-4 阻害剤又はビグアナイド系薬剤に対して過敏症若しくはアレルギーの既往がある者	メトホルミンの成分又はビグアナイド系薬剤に対して過敏症又はアレルギーの既往歴がある者 [1]	－
	アルコール量換算で 1 日平均 100 mL を超える程度の常習飲酒者	アルコール量換算で 1 日平均 100 mL を超える程度の常習飲酒者 [1]	アルコール量換算で 1 日平均 100 mL を超える程度の常習飲酒者
	過去に薬物濫用（不法な薬物使用に定義される）又はアルコール依存症の既往がある者	薬物の濫用、依存症又はそれらの既往がある者 [1]	薬物の濫用、依存症又はそれらの既往がある者
	治験期間中に併用禁止薬又はその他禁止事項による治療が必要な者	－	－
	過去に治験又は治療行為としてアログリプチン安息香酸塩及びメトホルミン塩酸塩の併用投与を受けたことがある者	過去に治験で、SYR-322 の投与を受けたことがある者 [1]	－
	観察期開始時（-12 週）までの過去 12 週間以内に、治験薬（製造販売後臨床試験薬を含む）を使用した者	観察期開始時（-12 週）までの過去 12 週間以内に、治験薬（製造販売後臨床試験薬を含む）を使用した者 [1]	－
	同意取得時に他の臨床試験に参加している者	－	－
	妊娠している又は授乳中の女性。同意取得時から治験終了までに妊娠の予定がある女性又はその期間中に卵子を提供する予定のある女性	妊婦又は授乳婦である者 [1]	妊婦又は授乳婦である者
	治験実施医療機関の従業員、その家族、又は本治験の実施に関わる治験実施医療機関の従業員と依存した関係にある者（例：夫婦、親、子供、兄弟姉妹）、若しくは強制の下に同意するおそれがある者	－	－
	その他、治験責任医師又は治験分担医師が当該治験を実施するにあたり不適当と判断した者	その他、治験責任医師又は治験分担医師が当該治験を実施するにあたり不適当と判断した者 [2]	治験責任医師又は治験分担医師が当該治験を実施するにあたり不適当と判断した者

－：特に規定せず

1) 観察期開始時の確認事項

2) 観察期開始～治療期開始時の確認事項

(2) 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 2.7.3.3-2 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 2.7.3.3-2　被験者の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

(3) 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、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%以内である 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[15]及び JDDM（Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group）研究[16]に登録された 2 型糖尿病患者の背景と比較した（表 2.7.3.3-3）。

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[17]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。

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）。

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。

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 2.7.3.3-3　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		25 mg 併用群	JDCS 研究 [3]	JDDM 研究 [4]
背景項目	QD 併用群 (n=152)	BID 併用群 (n=151)	(n=96)	(n=2205)	(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[15]を一部改変

4)　文献[16]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

（4）中止・脱落例

SYR-322-MET/CCT-001試験、SYR-322/CCT-006試験及びSYR-322/OCT-005試験について、治験終了状態を表2.7.3.3-4に示した。

SYR-322-MET/CCT-001試験で無作為化された例数は374例で、そのうち完了例は358例（95.7%）、中止例は16例（4.3%）であった。最も多かった中止理由はPretreatment Event又は有害事象〔7例（43.8%）〕であった。

SYR-322/CCT-006試験で無作為化された例数は288例で、そのうち完了例は284例（98.6%）、中止例は4例（1.4%）であった。最も多かった中止理由はPretreatment Event又は有害事象〔2例（50.0%）〕であった。

SYR-322/OCT-005試験でSYR-322/CCT-006試験からSYR-322/OCT-005試験に移行した例数は276例で、そのうち完了例は259例（93.8%）、中止例は17例（6.2%）であった。最も多かった中止理由は有効性の欠如〔6例（35.3%）〕及び有害事象〔6例（35.3%）〕であった。

以上より、治験を中止した被験者の割合及び中止理由は、試験間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.3.3-4　治験終了状態

	SYR-322-MET/CCT-001				SYR-322/CCT-006				SYR-322/OCT-005				
		メトホルミン				SYR-322			SYR-322				
	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 併用群 (n=90)	25 mg 併用群 (n=87)	メトホルミン単独→12.5 mg 併用群 (n=50)	メトホルミン単独→25 mg 併用群 (n=49)	計 (n=276)
治験終了状態													
完了	64 (90.1)	146 (96.1)	148 (98.0)	358 (95.7)	100 (100.0)	91 (98.9)	93 (96.9)	284 (98.6)	81 (90.0)	83 (95.4)	49 (98.0)	46 (93.9)	259 (93.8)
中止・脱落	7 (9.9)	6 (3.9)	3 (2.0)	16 (4.3)	0	1 (1.1)	3 (3.1)	4 (1.4)	9 (10.0)	4 (4.6)	1 (2.0)	3 (6.1)	17 (6.2)
中止・脱落理由													
Pretreatment Event 又は有害事象	0	5 (83.3)	2 (66.7)	7 (43.8)	0	0	2 (66.7)	2 (50.0)	4 (44.4)	2 (50.0)	0	0	6 (35.3)
治験実施計画書からの重大な逸脱	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (5.9)
追跡不能	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
自発的な中止	4 (57.1)	0	1 (33.3)	5 (31.3)	0	1 (100.0)	0	1 (25.0)	2 (22.2)	0	0	1 (33.3)	3 (17.6)
治験全体の中止	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
妊娠	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
有効性の欠如	2 (28.6)	1 (16.7)	0	3 (18.8)	0	0	0	0	2 (22.2)	2 (50.0)	1 (100.0)	1 (33.3)	6 (35.3)
その他	1 (14.3)	0	0	1 (6.3)	0	0	1 (33.3)	1 (25.0)	0	0	0	1 (33.3)	1 (5.9)

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 SYR-322/OCT-005 試験に移行した全例
数字は例数（%）
中止・脱落理由のそれぞれの割合は、中止・脱落となった例数を分母として算出した。
総括報告書（5.3.5.1-1）表 10.1-2、総括報告書（5.3.5.1-2）図 10.1.1 及び総括報告書（5.3.5.2-1）図 14.1.1 を一部改変

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本配合錠の有効性を検討したSYR-322-MET/CCT-001試験、SYR-322/CCT-006試験及びSYR-322/OCT-005試験は、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、有効性の評価項目としてHbA1c、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を試験別に示した。

その他の有効性の評価項目である、体重、空腹時C-ペプチド、食後血糖2時間値、食後血糖AUC(0-2)、食後負荷試験におけるインスリン、C-ペプチド、グルカゴン及び活性型GLP-1濃度のAUC(0-2)、空腹時血清脂質（中性脂肪、総コレステロール、LDL-コレステロール及びHDL-コレステロール）、グリコアルブミン、1,5-AG、空腹時プロインスリン、Insulinogenic Index、プロインスリン／インスリン比並びにDPP-4活性阻害率については、表2.7.3.6-付録-7～表2.7.3.6-付録-24に示した。

（1）HbA1c

1）HbA1c変化量

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HbA1cの測定値及び変化量を表2.7.3.3-5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）

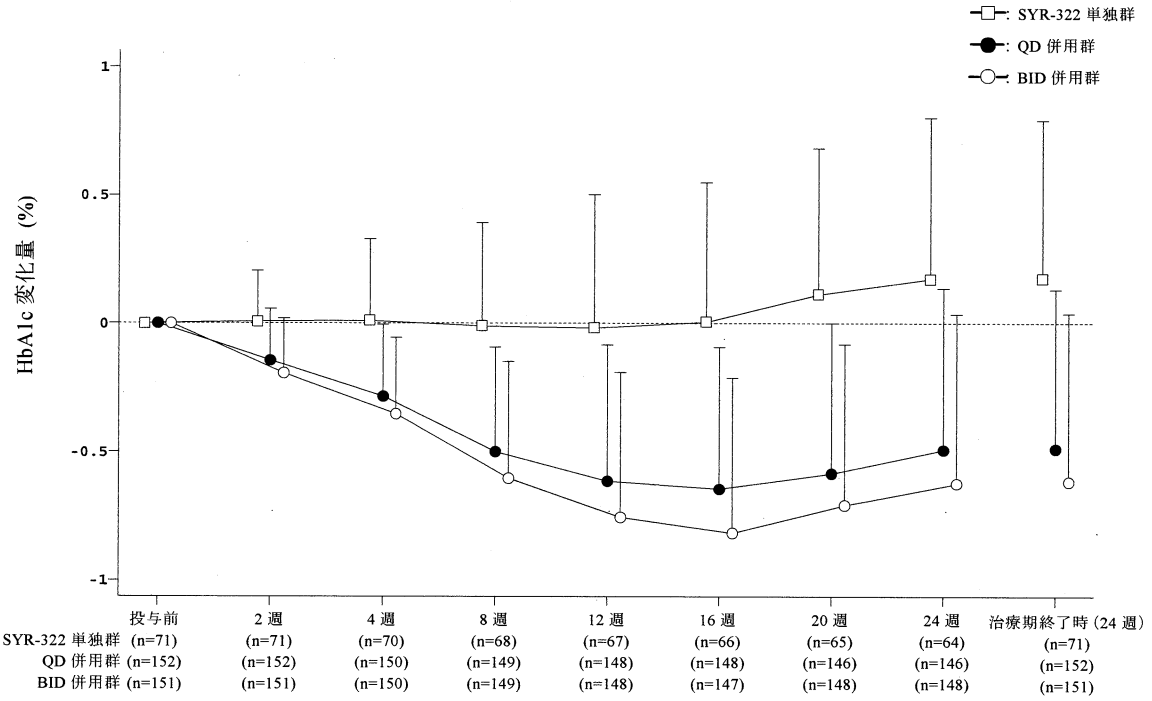
治療期の各評価時点のHbA1c変化量〔治療期の各評価時点－観察期終了時（0週）〕の推移を図2.7.3.3-1に示した。

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、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。

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 2.7.3.3-1　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）

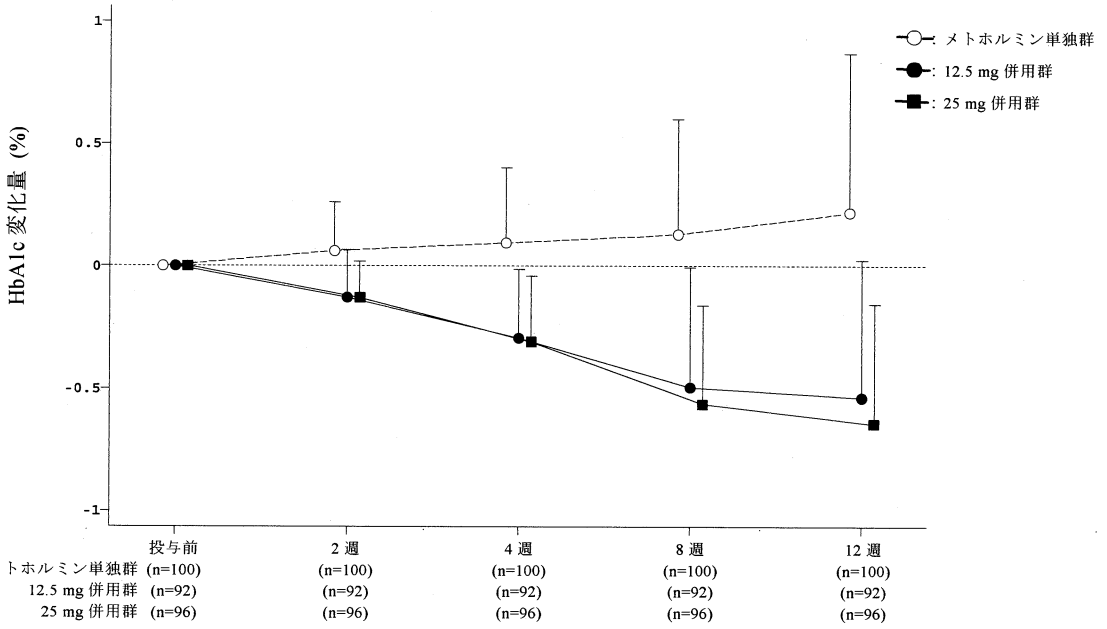
治療期の各評価時点の HbA1c 変化量〔治療期の各評価時点－観察期終了時（0 週）〕の推移を図 2.7.3.3-2 に示した。

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）〕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。

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 2.7.3.3-2　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 2.7.3.2-2 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。

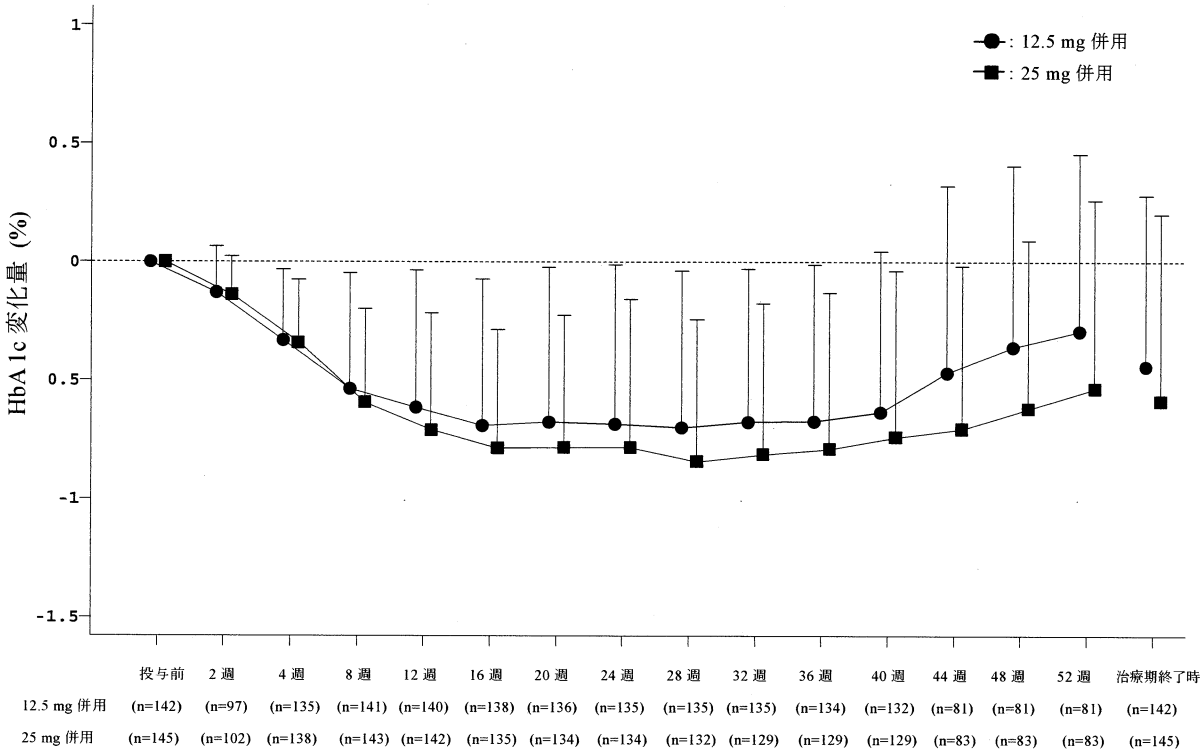
③ 国内第 2/3 相継続長期投与試験（SYR-322/OCT-005 試験）

：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 2.7.3.3-3 に示した。

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。

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。



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。

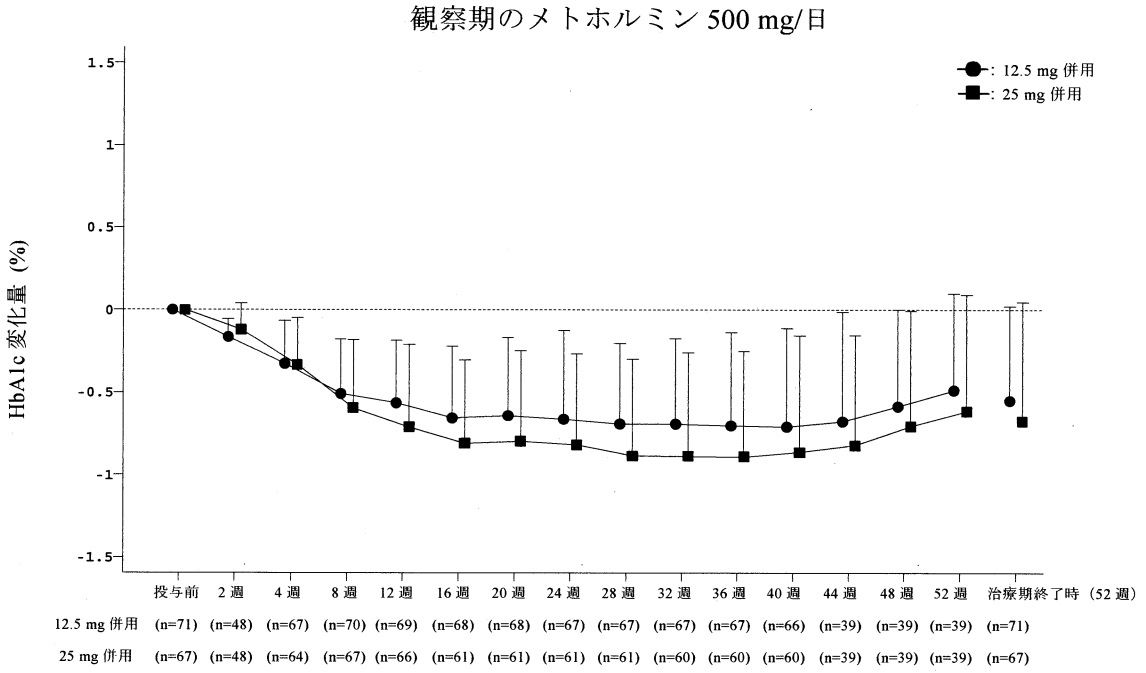
添付資料（5.3.5.3-1）Figure 2.2.1.2.2 から引用

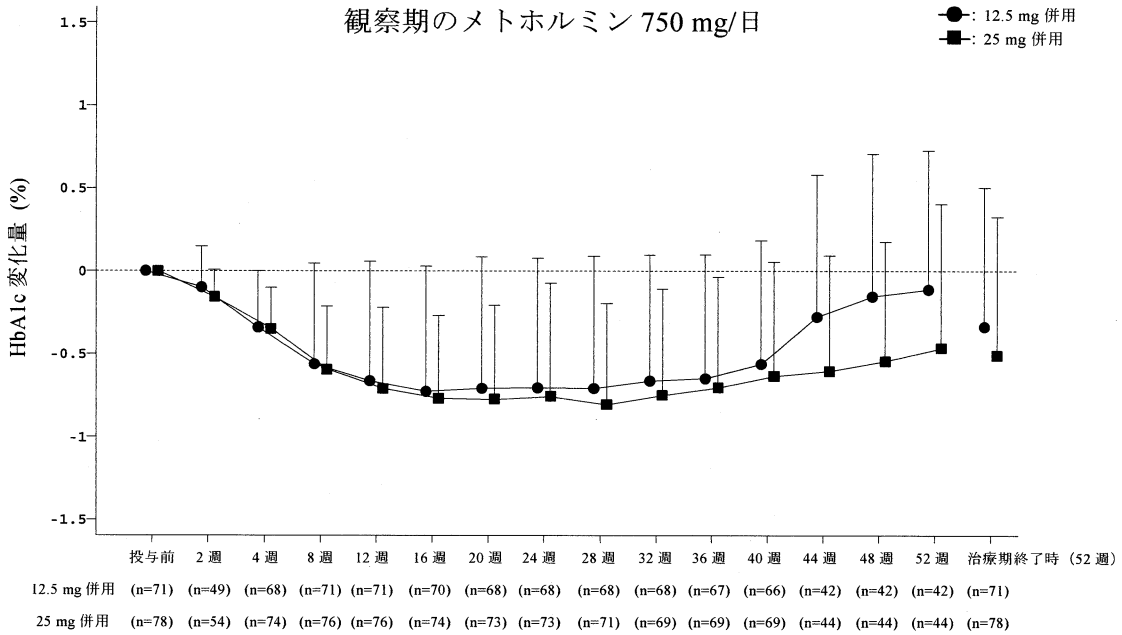
図 2.7.3.3-3　HbA1c 変化量の推移（平均値・標準偏差）（SYR-322/OCT-005 試験）

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 2.7.3.3-4 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 2.7.3.3-4　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 2.7.3.3-5　HbA1c の測定値及び変化量

地域	試験番号	試験デザイン	投与期間	投与群	解析対象例数	HbA1c (%) 投与前［測定値］	治療期 12 週	治療期 24 週	治療期 52 週	治療期終了時	治療期終了時の変化量 平均値（標準偏差）	調整済み平均値（標準誤差）	対照[2]との調整済み平均値の投与群間差点推定値（両側 95%信頼区間）
国内（評価）	SYR-322-MET /CCT-001	二重盲検	24 週間	SYR-322 単独群	71	7.77 (0.780)	7.70 (0.987) (n=67)	7.86 (0.983) (n=64)	−	7.95 (1.018)	0.17 (0.616)	0.16 (0.072)	−
				QD 併用群	152	7.82 (0.820)	7.19 (0.721) (n=148)	7.32 (0.798) (n=146)	−	7.33 (0.819)	-0.49 (0.620)	-0.49 (0.049)	-0.65 (-0.821～-0.480) 0.11 (-0.026～0.247)
				BID 併用群	151	7.89 (0.791)	7.13 (0.706) (n=148)	7.27 (0.805) (n=148)	−	7.28 (0.804)	-0.62 (0.654)	-0.60 (0.049)	−
	SYR-322 /CCT-006	二重盲検	12 週間	メトホルミン単独群	100	8.00 (0.856)	−	−	−	8.21 (1.073)	0.22 (0.650)	0.22 (0.056)	−
				12.5 mg 併用群	92	7.89 (0.824)	−	−	−	7.35 (0.740)	-0.54 (0.563)	-0.55 (0.058)	-0.77 (-0.934～-0.616)
				25 mg 併用群	96	8.02 (0.732)	−	−	−	7.38 (0.743)	-0.64 (0.488)	-0.64 (0.057)	-0.86 (-1.015～-0.702)
	SYR-322 /OCT-005	非盲検	52 週間[1]	12.5 mg 併用	142	8.01 (0.947)	7.36 (0.750) (n=140)	7.28 (0.720) (n=135)	7.59 (1.070) (n=81)	7.56 (1.113)	-0.44 (0.723)	−	−
				25 mg 併用	145	8.09 (0.852)	7.38 (0.762) (n=142)	7.31 (0.802) (n=134)	7.45 (0.999) (n=83)	7.50 (0.928)	-0.59 (0.787)	−	−

解析対象：最大の解析対象集団

上段：平均値（標準偏差）、下段：例数、－：該当せず

SYR-322-MET/CCT-001 試験及び SYR-322/OCT-005 試験では、治療期終了時のみ LOCF 法を適用した。SYR-322/CCT-006 試験では、観察期終了時（0 週）及び治療期終了時に対して LOCF 法を適用した。

1) SYR-322/CCT-006 試験の治療期 12 週間を含む。

2) SYR-322-MET/CCT-001 試験の QD 併用群では、上段が SYR-322 単独群、下段が BID 併用群を対照とした。SYR-322/CCT-006 試験の 12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群では、メトホルミン単独群を対照とした。

総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.1-1、表 11.4-1、表 11.4-2、表 11.4-4、表 11.4-5、表 11.4-6、15.1 Table 2.2.1.1.1、総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.1.1、総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.1.1、添付資料（5.3.5.3-1）Table 1.2.1.1.1、Table 1.2.1.1.4、Table 1.2.2.1.1、Table 2.2.1.1.1 及び Table 2.2.1.2.1 から引用

2）HbA1c のコントロール指標達成率

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 HbA1c のコントロール指標達成率を表 2.7.3.3-6 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。

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）

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。

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）

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。

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）

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 2.7.3.3-6　HbA1c のコントロール指標達成率

地域	試験番号	試験デザイン	投与期間	HbA1c のコントロール指標	投与群	解析対象例数	0 週 [1] の HbA1c	HbA1c のコントロール指標達成率							
								治療期 12 週		治療期 24 週		治療期 52 週		治療期終了時	
								例数	n (%) [2]	例数	n (%) [2]	例数	n (%) [2]	例数	n (%) [2]
国内	SYR-322-MET /CCT-001	二重盲検	24 週間	6.0% 未満	SYR-322 単独群	71	6.0%未満	0	0 (0.0)	−	−	−	−	0	0 (0.0)
							6.0%以上	67	0 (0.0)	−	−	−	−	71	0 (0.0)
					QD 併用群	152	6.0%未満	0	0 (0.0)	−	−	−	−	0	0 (0.0)
							6.0%以上	148	1 (0.7)	−	−	−	−	152	1 (0.7)
					BID 併用群	151	6.0%未満	0	0 (0.0)	−	−	−	−	0	0 (0.0)
							6.0%以上	148	1 (0.7)	−	−	−	−	151	2 (1.3)
				7.0% 未満	SYR-322 単独群	71	7.0%未満	8	7 (87.5)	−	−	−	−	8	3 (37.5)
							7.0%以上	59	6 (10.2)	−	−	−	−	63	3 (4.8)
					QD 併用群	152	7.0%未満	14	14 (100)	−	−	−	−	15	12 (80.0)
							7.0%以上	134	54 (40.3)	−	−	−	−	137	48 (35.0)
					BID 併用群	151	7.0%未満	11	11 (100)	−	−	−	−	11	10 (90.9)
							7.0%以上	137	59 (43.1)	−	−	−	−	140	48 (34.3)
				8.0% 未満	SYR-322 単独群	71	8.0%未満	45	43 (95.6)	−	−	−	−	45	41 (91.1)
							8.0%以上	22	4 (18.2)	−	−	−	−	26	6 (23.1)
					QD 併用群	152	8.0%未満	91	91 (100)	−	−	−	−	93	92 (98.9)
							8.0%以上	57	35 (61.4)	−	−	−	−	59	28 (47.5)
					BID 併用群	151	8.0%未満	86	85 (98.8)	−	−	−	−	87	85 (97.7)
							8.0%以上	62	47 (75.8)	−	−	−	−	64	39 (60.9)

解析対象：最大の解析対象集団

SYR-322-MET/CCT-001 試験及び SYR-322/OCT-005 試験では、治療期終了時のみ LOCF 法を適用した。SYR-322/CCT-006 試験では、観察期終了時（0 週）及び治療期終了時に対して LOCF 法を適用した。

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）

2)　HbA1c コントロール指標未満となった被験者の例数（%）

総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.1-1、15.1 Table 2.2.3.1.1、Table 2.2.3.2.1、Table 2.2.3.3.1、総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.1.1、総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.1.1、添付資料（5.3.5.3-1）Table 1.2.2.4.1.1、Table 1.2.2.4.2.1、Table 1.2.2.4.3.1、Table 2.2.1.3.1、Table 2.2.1.3.2 及び Table 2.2.1.3.3 から引用

表 2.7.3.3-6 HbA1c のコントロール指標達成率（続き）

地域	試験番号	試験デザイン	投与期間	HbA1c のコントロール指標	投与群	解析対象例数	0 週 [1] の HbA1c	HbA1c のコントロール指標達成率							
								治療期 12 週		治療期 24 週		治療期 52 週		治療期終了時	
								例数	n (%) [2]	例数	n (%) [2]	例数	n (%) [2]	例数	n (%) [2]
国内	SYR-322 /CCT-006	二重盲検	12 週間	6.0% 未満	メトホルミン単独群	100	6.0%未満	—	—	—	—	—	—	0	0 (0.0)
							6.0%以上	—	—	—	—	—	—	100	0 (0.0)
					12.5 mg 併用群	92	6.0%未満	—	—	—	—	—	—	0	0 (0.0)
							6.0%以上	—	—	—	—	—	—	92	0 (0.0)
					25 mg 併用群	96	6.0%未満	—	—	—	—	—	—	0	0 (0.0)
							6.0%以上	—	—	—	—	—	—	96	1 (1.0)
				7.0% 未満	メトホルミン単独群	100	7.0%未満	—	—	—	—	—	—	4	0 (0.0)
							7.0%以上	—	—	—	—	—	—	96	2 (2.1)
					12.5 mg 併用群	92	7.0%未満	—	—	—	—	—	—	5	4 (80.0)
							7.0%以上	—	—	—	—	—	—	87	28 (32.2)
					25 mg 併用群	96	7.0%未満	—	—	—	—	—	—	4	4 (100)
							7.0%以上	—	—	—	—	—	—	92	28 (30.4)
				8.0% 未満	メトホルミン単独群	100	8.0%未満	—	—	—	—	—	—	58	47 (81.0)
							8.0%以上	—	—	—	—	—	—	42	6 (14.3)
					12.5 mg 併用群	92	8.0%未満	—	—	—	—	—	—	59	57 (96.6)
							8.0%以上	—	—	—	—	—	—	33	19 (57.6)
					25 mg 併用群	96	8.0%未満	—	—	—	—	—	—	49	48 (98.0)
							8.0%以上	—	—	—	—	—	—	47	24 (51.1)

解析対象：最大の解析対象集団

SYR-322-MET/CCT-001 試験及び SYR-322/OCT-005 試験では、治療期終了時のみ LOCF 法を適用した。SYR-322/CCT-006 試験では、観察期終了時（0 週）及び治療期終了時に対して LOCF 法を適用した。

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）

2) HbA1c コントロール指標未満となった被験者の例数（%）

総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.1-1、15.1 Table 2.2.3.1.1、Table 2.2.3.2.1、Table 2.2.3.3.1、総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.1.1、総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.1.1、添付資料（5.3.5.3-1）Table 1.2.2.4.1.1、Table 1.2.2.4.2.1、Table 1.2.2.4.3.1、Table 2.2.1.3.1、Table 2.2.1.3.2 及び Table 2.2.1.3.3 から引用

表 2.7.3.3-6　HbA1c のコントロール指標達成率（続き）

地域	試験番号	試験デザイン	投与期間	HbA1c のコントロール指標	投与群	解析対象例数	0 週 [1] の HbA1c	HbA1c のコントロール指標達成率							
								治療期 12 週		治療期 24 週		治療期 52 週		治療期終了時	
								例数	n（%）[2]	例数	n（%）[2]	例数	n（%）[2]	例数	n（%）[2]
国内	SYR-322 /OCT-005	非盲検	52 週間 [3]	6.0% 未満	12.5 mg 併用	142	6.0%未満	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
							6.0%以上	140	0 (0.0)	135	0 (0.0)	81	0 (0.0)	142	0 (0.0)
					25 mg 併用	145	6.0%未満	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
							6.0%以上	142	1 (0.7)	134	1 (0.7)	83	1 (1.2)	145	1 (0.7)
				7.0% 未満	12.5 mg 併用	142	7.0%未満	6	5 (83.3)	6	5 (83.3)	4	1 (25.0)	6	3 (50.0)
							7.0%以上	134	43 (32.1)	129	46 (35.7)	77	24 (31.2)	136	42 (30.9)
					25 mg 併用	145	7.0%未満	5	5 (100)	5	5 (100)	4	4 (100)	5	5 (100)
							7.0%以上	137	43 (31.4)	129	46 (35.7)	79	23 (29.1)	140	35 (25.0)
				8.0% 未満	12.5 mg 併用	142	8.0%未満	83	81 (97.6)	81	80 (98.8)	51	46 (90.2)	84	78 (92.9)
							8.0%以上	57	32 (56.1)	54	38 (70.4)	30	16 (53.3)	58	33 (56.9)
					25 mg 併用	145	8.0%未満	74	73 (98.6)	72	71 (98.6)	46	42 (91.3)	76	72 (94.7)
							8.0%以上	68	34 (50.0)	62	34 (54.8)	37	20 (54.1)	69	33 (47.8)

解析対象：最大の解析対象集団

SYR-322-MET/CCT-001 試験及び SYR-322/OCT-005 試験では、治療期終了時のみ LOCF 法を適用した。SYR-322/CCT-006 試験では、観察期終了時（0 週）及び治療期終了時に対して LOCF 法を適用した。

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）

2)　HbA1c コントロール指標未満となった被験者の例数（%）

3)　SYR-322/CCT-006 試験の治療期 12 週間を含む。

総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.1-1、15.1 Table 2.2.3.1.1、Table 2.2.3.2.1、Table 2.2.3.3.1、総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.1.1、総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.1.1、添付資料（5.3.5.3-1）Table 1.2.2.4.1.1、Table 1.2.2.4.2.1、Table 1.2.2.4.3.1、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

SYR-322-MET/CCT-001 試験、SYR-322/CCT-006 試験及び SYR-322/OCT-005 試験における空腹時血糖の測定値及び変化量を表 2.7.3.3-7 に示した。

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

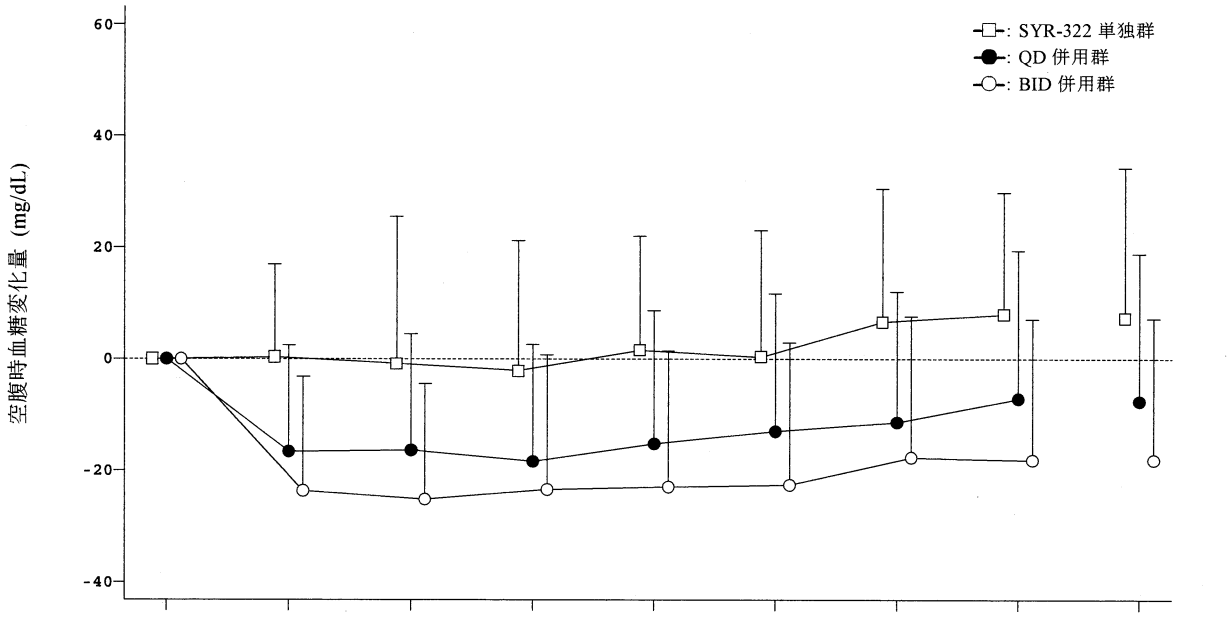
：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

治療期の各評価時点の空腹時血糖変化量〔治療期の各評価時点－観察期終了時（0 週）〕の推移を図 2.7.3.3-5 に示した。

治療期終了時（24 週）の空腹時血糖変化量〔治療期終了時（24 週）－観察期終了時（0 週）〕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。

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 2.7.3.3-5 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）

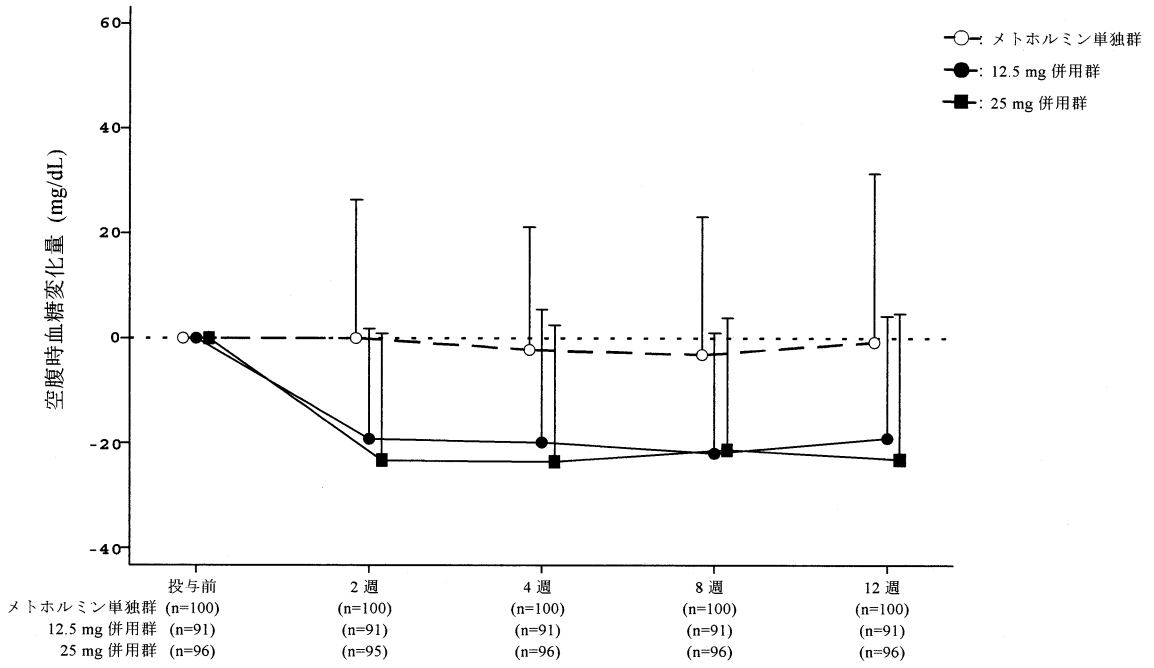
：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

治療期の各評価時点の空腹時血糖変化量〔治療期の各評価時点－観察期終了時（0 週）〕の推移を図 2.7.3.3-6 に示した。

治療期終了時（12 週）の空腹時血糖変化量〔治療期終了時（12 週）－観察期終了時（0 週）〕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。

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 2.7.3.3-6　空腹時血糖変化量の推移（平均値・標準偏差）（SYR-322/CCT-006 試験）

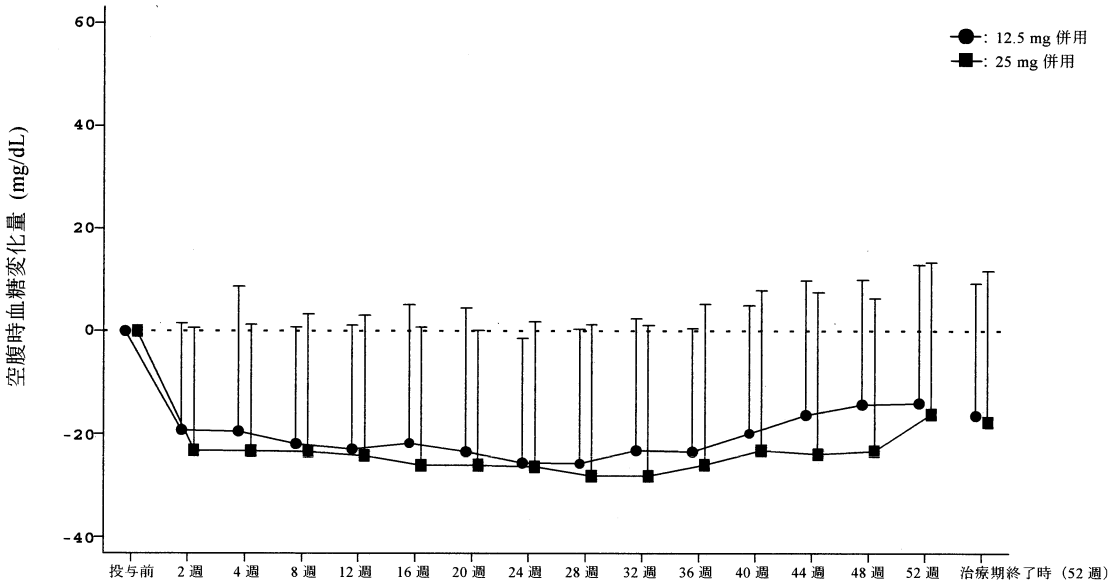
3）国内第 2/3 相継続長期投与試験（SYR-322/OCT-005 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

治療期の各評価時点の空腹時血糖変化量〔治療期の各評価時点－ベースライン（0 週）〕の推移を図 2.7.3.3-7 に示した。

治療期終了時（52 週）の空腹時血糖変化量〔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-17.7 mg/dL であった。

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 2.7.3.3-7　空腹時血糖変化量の推移（平均値・標準偏差）（SYR-322/OCT-005 試験）

表 2.7.3.3-7　空腹時血糖の測定値及び変化量

地域	試験番号	試験デザイン	投与期間	投与群	解析対象例数	空腹時血糖 (mg/dL)						
						投与前	治療期 12 週	治療期 24 週	治療期 52 週	治療期終了時	治療期終了時の変化量	
											平均値（標準偏差）	対照 [2]との投与群間差 点推定値（両側 95%信頼区間）
国内（評価）	SYR-322-MET /CCT-001	二重盲検	24 週間	SYR-322 単独群	71	162.4 (31.03)	161.1 (33.43) (n=67)	165.9 (31.19) (n=64)	–	169.8 (36.03)	7.4 (26.89)	–
				QD 併用群	152	164.7 (31.02)	149.2 (30.70) (n=148)	157.4 (33.21) (n=146)	–	157.1 (32.82)	-7.6 (26.41)	-14.9 (-22.47～-7.42) 10.6 (4.73～16.45)
				BID 併用群	151	165.9 (30.92)	142.5 (27.85) (n=148)	147.3 (26.85) (n=148)	–	147.7 (27.20)	-18.2 (25.41)	–
	SYR-322 /CCT-006	二重盲検	12 週間	メトホルミン 単独群	100	171.5 (35.60)	–	–	–	170.7 (39.54)	-0.8 (32.20)	–
				12.5 mg 併用群	92	165.1 (33.15)	–	–	–	146.3 (29.59) (n=91)	-19.0 (23.23) (n=91)	-18.24 (-26.32～-10.16)
				25 mg 併用群	96	169.9 (32.16)	–	–	–	146.8 (27.96)	-23.1 (27.84)	-22.38 (-30.87～-13.88)
	SYR-322 /OCT-005	非盲検	52 週間 [1]	12.5 mg 併用	142	167.4 (35.97)	143.4 (28.73) (n=140)	139.9 (26.03) (n=135)	151.4 (33.86) (n=81)	151.2 (33.98) (n=141)	-16.4 (25.81) (n=141)	–
				25 mg 併用	145	170.0 (34.50)	145.9 (28.31) (n=142)	144.1 (28.01) (n=133)	154.1 (29.90) (n=83)	152.2 (29.84)	-17.7 (29.54)	–

解析対象：最大の解析対象集団

上段：平均値（標準偏差）、下段：例数、－：該当せず

SYR-322-MET/CCT-001 試験及び SYR-322/OCT-005 試験では、治療期終了時のみ LOCF 法を適用した。SYR-322/CCT-006 試験では、観察期終了時（0 週）及び治療期終了時に対して LOCF 法を適用した。

1) SYR-322/CCT-006 試験の治療期 12 週間を含む。

2) SYR-322-MET/CCT-001 試験の QD 併用群では、上段が SYR-322 単独群、下段が BID 併用群を対照とした。SYR-322/CCT-006 試験の 12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群では、メトホルミン単独群を対照とした。

総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.1-1、15.1 Table 2.2.1.1.2、Table 2.2.2.1.2、Table 2.2.2.3.2、総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.1.1、表 14.3.5、表 14.3.7、表 14.3.8、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

(3) 空腹時インスリン

SYR-322-MET/CCT-001 試験、SYR-322/CCT-006 試験及び SYR-322/OCT-005 試験における空腹時インスリンの測定値及び変化量を表 2.7.3.6-付録-3 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)

治療期終了時 (24 週) の空腹時インスリン変化量〔治療期終了時 (24 週) −観察期終了時 (0 週)〕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。

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) の空腹時インスリン変化量〔治療期終了時 (12 週) −観察期終了時 (0 週)〕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。

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) の空腹時インスリン変化量〔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 0.50 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。

(4) HOMA-β

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 HOMA-β の測定値及び変化量を表 2.7.3.6-付録-4 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)

治療期終了時 (24 週) の HOMA-β 変化量〔治療期終了時 (24 週) −観察期終了時 (0 週)〕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。

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 HOMA-β 変化量〔治療期終了時 (12 週) −観察期終了時 (0 週)〕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。

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 HOMA-β 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 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。

(5) 空腹時グルカゴン

SYR-322-MET/CCT-001 試験、SYR-322/CCT-006 試験及び SYR-322/OCT-005 試験における空腹時グルカゴンの測定値及び変化量を表 2.7.3.6-付録-5 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）

治療期終了時（24 週）の空腹時グルカゴン変化量〔治療期終了時（24 週）－観察期終了時（0 週）〕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。

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）の空腹時グルカゴン変化量〔治療期終了時（12 週）－観察期終了時（0 週）〕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。

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）の空腹時グルカゴン変化量〔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 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。

(6) HOMA-R

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 HOMA-R の測定値及び変化量を表 2.7.3.6-付録-6 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）

治療期終了時（24 週）の HOMA-R 変化量〔治療期終了時（24 週）－観察期終了時（0 週）〕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。

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 HOMA-R 変化量〔治療期終了時（12 週）－観察期終了時（0 週）〕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。

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 HOMA-R 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-0.15 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。

2.7.3.3.3 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〕により層別したうえで、要約統計量を算出した結果を表 2.7.3.3-8 に示した。

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。また、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、QD 併用群と BID 併用群では大きな違いはみられなかった。本結果は、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。また、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、QD 併用群と BID 併用群では大きな違いはみられなかった。本結果は、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。また、「< 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、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なかった。

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ず、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、QD 併用群と BID 併用群では大きな違いはみられなかった。これらの背景項目で層別した結果は、主解析の結果と同様であった。

表 2.7.3.3-8　治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量の部分集団解析結果
（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

部分集団	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)
年齢			
< 65 歳	(n=52)	(n=119)	(n=109)
	0.19 (0.645)	-0.46 (0.639)	-0.57 (0.678)
≥ 65 歳	(n=19)	(n=33)	(n=42)
	0.13 (0.545)	-0.58 (0.547)	-0.73 (0.581)
性別			
男性	(n=52)	(n=110)	(n=106)
	0.15 (0.604)	-0.52 (0.638)	-0.69 (0.638)
女性	(n=19)	(n=42)	(n=45)
	0.23 (0.662)	-0.39 (0.567)	-0.45 (0.669)
BMI〔観察期終了時（0 週）〕			
< 25.0 kg/m^2	(n=35)	(n=75)	(n=75)
	0.01 (0.575)	-0.51 (0.638)	-0.67 (0.519)
≥ 25.0 kg/m^2,	(n=29)	(n=54)	(n=54)
< 30.0 kg/m^2	0.32 (0.641)	-0.52 (0.556)	-0.69 (0.797)
≥ 30.0 kg/m^2	(n=7)	(n=23)	(n=22)
	0.39 (0.587)	-0.32 (0.699)	-0.25 (0.580)
2 型糖尿病罹病期間			
< 2.1 年	(n=7)	(n=23)	(n=18)
	-0.07 (0.745)	-0.33 (0.865)	-0.42 (0.713)
≥ 2.1 年, < 5.1 年	(n=13)	(n=41)	(n=53)
	0.38 (0.598)	-0.47 (0.589)	-0.64 (0.517)
≥ 5.1 年, < 10.1 年	(n=32)	(n=56)	(n=40)
	0.25 (0.537)	-0.50 (0.566)	-0.68 (0.874)
≥ 10.1 年	(n=19)	(n=32)	(n=40)
	-0.01 (0.674)	-0.59 (0.542)	-0.60 (0.531)
eGFR〔観察期終了時（0 週）〕			
< 90 mL/min/1.73 m^2	(n=41)	(n=72)	(n=88)
	0.07 (0.456)	-0.57 (0.611)	-0.65 (0.649)
≥ 90 mL/min/1.73 m^2	(n=30)	(n=80)	(n=63)
	0.31 (0.772)	-0.41 (0.622)	-0.57 (0.663)
HbA1c〔観察期終了時（0 週）〕			
< 8.0%	(n=45)	(n=93)	(n=87)
	0.10 (0.456)	-0.36 (0.537)	-0.43 (0.442)
≥ 8.0%	(n=26)	(n=59)	(n=64)
	0.31 (0.818)	-0.68 (0.693)	-0.87 (0.801)
HOMA-R〔観察期終了時（0 週）〕			
< 2.5	(n=26)	(n=58)	(n=54)
	0.14 (0.539)	-0.46 (0.646)	-0.59 (0.474)
≥ 2.5, < 4.0	(n=19)	(n=38)	(n=35)
	0.18 (0.770)	-0.66 (0.529)	-0.54 (0.442)
≥ 4.0	(n=26)	(n=53)	(n=62)
	0.20 (0.587)	-0.41 (0.650)	-0.68 (0.860)

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（5.3.5.1-1）表 11.4-15 から引用

表 2.7.3.3-8　治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量の部分集団解析結果
（SYR-322-MET/CCT-001 試験）（続き）

部分集団	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）〕			
＜30.0%	(n=35)	(n=82)	(n=83)
	0.15 (0.636)	-0.59 (0.662)	-0.70 (0.609)
≥30.0%	(n=36)	(n=67)	(n=68)
	0.20 (0.605)	-0.37 (0.554)	-0.52 (0.698)

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（5.3.5.1-1）表 11.4-15 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 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〕により層別したうえで、要約統計量を算出した結果を表 2.7.3.3-9 に示した。

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。

表 2.7.3.3-9　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)
性別			
男性	(n=72)	(n=60)	(n=66)
	0.19 (0.685)	-0.56 (0.599)	-0.70 (0.465)
女性	(n=28)	(n=32)	(n=30)
	0.29 (0.556)	-0.51 (0.497)	-0.53 (0.525)
BMI〔観察期終了時（0 週）〕			
< 25.0 kg/m^2	(n=43)	(n=51)	(n=37)
	0.18 (0.469)	-0.55 (0.634)	-0.68 (0.444)
≥ 25.0 kg/m^2,	(n=42)	(n=30)	(n=49)
< 30.0 kg/m^2	0.22 (0.756)	-0.47 (0.408)	-0.60 (0.532)
≥ 30.0 kg/m^2	(n=15)	(n=11)	(n=10)
	0.34 (0.797)	-0.66 (0.604)	-0.72 (0.442)
2 型糖尿病罹病期間			
< 2.1 年	(n=17)	(n=23)	(n=13)
	-0.06 (0.465)	-0.59 (0.538)	-0.63 (0.533)
≥ 2.1 年, < 5.1 年	(n=29)	(n=23)	(n=28)
	0.19 (0.338)	-0.44 (0.365)	-0.51 (0.480)
≥ 5.1 年, < 10.1 年	(n=36)	(n=23)	(n=36)
	0.21 (0.549)	-0.54 (0.397)	-0.68 (0.478)
≥ 10.1 年	(n=18)	(n=23)	(n=19)
	0.54 (1.124)	-0.59 (0.846)	-0.78 (0.477)
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)
HbA1c〔観察期終了時（0 週）〕			
< 8.0%	(n=58)	(n=59)	(n=49)
	0.19 (0.380)	-0.41 (0.514)	-0.54 (0.402)
≥ 8.0%	(n=42)	(n=33)	(n=47)
	0.26 (0.904)	-0.77 (0.582)	-0.75 (0.547)
空腹時 C-ペプチド〔観察期終了時（0 週）〕			
< 2.0 ng/mL	(n=60)	(n=58)	(n=60)
	0.19 (0.460)	-0.49 (0.604)	-0.67 (0.477)
≥ 2.0 ng/mL	(n=40)	(n=34)	(n=36)
	0.27 (0.865)	-0.61 (0.485)	-0.60 (0.510)

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）
添付資料（5.3.5.3-1）Table 1.2.4.1 から引用

表 2.7.3.3-9　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）（続き）

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)
食後血糖 2 時間値〔観察期終了時（0 週）〕			
< 220 mg/dL	(n=34)	(n=35)	(n=22)
	0.08 (0.519)	-0.42 (0.346)	-0.56 (0.385)
≥ 220 mg/dL	(n=66)	(n=57)	(n=74)
	0.29 (0.702)	-0.61 (0.655)	-0.67 (0.514)
HOMA-R〔観察期終了時（0 週）〕			
< 2.5	(n=47)	(n=43)	(n=51)
	0.20 (0.479)	-0.53 (0.664)	-0.64 (0.484)
≥ 2.5, < 4.0	(n=27)	(n=28)	(n=23)
	0.07 (0.554)	-0.49 (0.407)	-0.82 (0.453)
≥ 4.0	(n=25)	(n=19)	(n=21)
	0.42 (0.950)	-0.64 (0.557)	-0.49 (0.502)
HOMA-β〔観察期終了時（0 週）〕			
< 30.0%	(n=64)	(n=65)	(n=65)
	0.19 (0.500)	-0.56 (0.614)	-0.69 (0.488)
≥ 30.0%	(n=35)	(n=25)	(n=30)
	0.28 (0.871)	-0.48 (0.437)	-0.55 (0.488)

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）
添付資料（5.3.5.3-1）Table 1.2.4.1 から引用

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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。

2.7.3.4.1 用法について

（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」と異なっている。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〔2.7.3.3.2（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。

2.7.3.4.2 用量について

（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、開始用量が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[18]。

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〔2.7.3.3.2（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〔2.7.3.3.2（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〔2.7.3.3.2（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、腎機能障害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[12]。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[6]。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。

2.7.3.5 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2.7.3.5-1に示した。

表 2.7.3.5-1　治験薬（SYR-322）の投与日数（SYR-322/OCT-005試験）

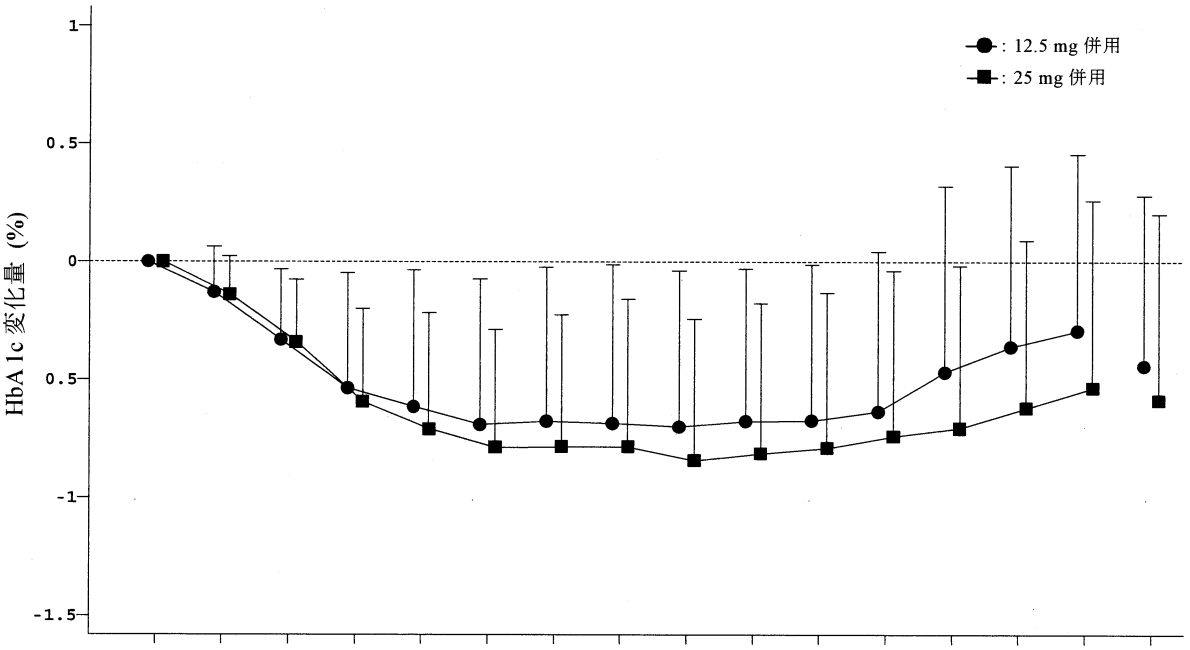
	例数	平均値（標準偏差）(日)	内訳〔例数（%）〕			
			1～84日	85～168日	169～364日	365日以上
12.5 mg併用	142	317.6 (65.60)	2 (1.4)	5 (3.5)	120 (84.5)	15 (10.6)
25 mg併用	145	308.4 (82.52)	7 (4.8)	5 (3.4)	113 (77.9)	20 (13.8)

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2.7.3.5-1及び表2.7.3.5-2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 2.7.3.5-1　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 2.7.3.5-2　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

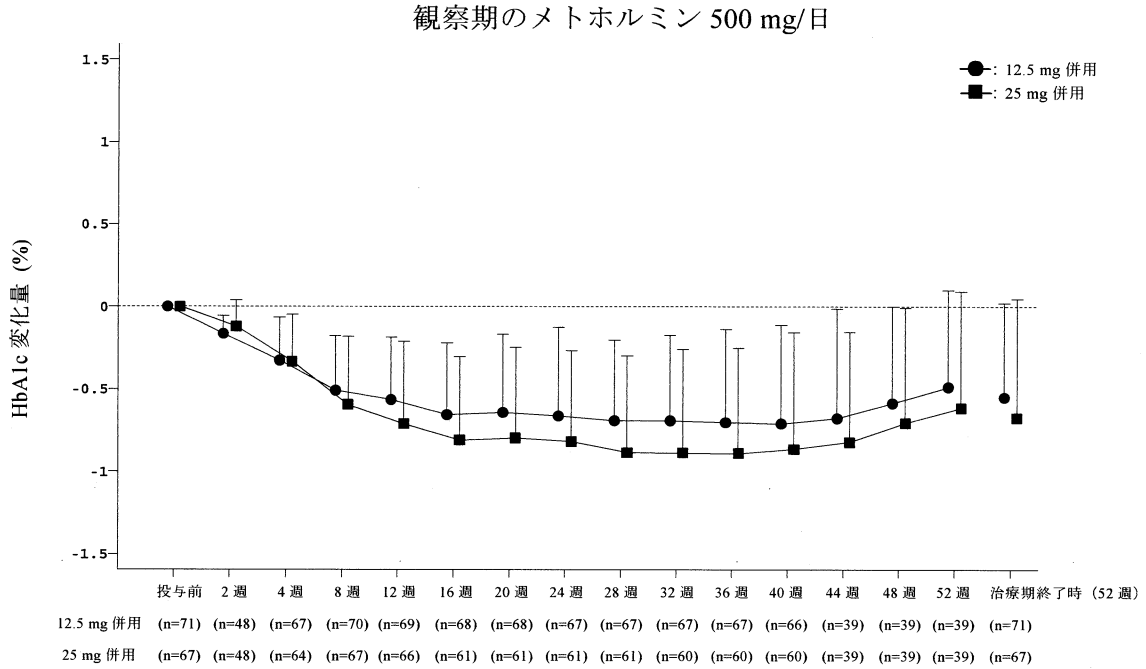
添付資料（5.3.5.3-1）Table 2.2.1.1.1 及び Table 2.2.1.2.1 から引用

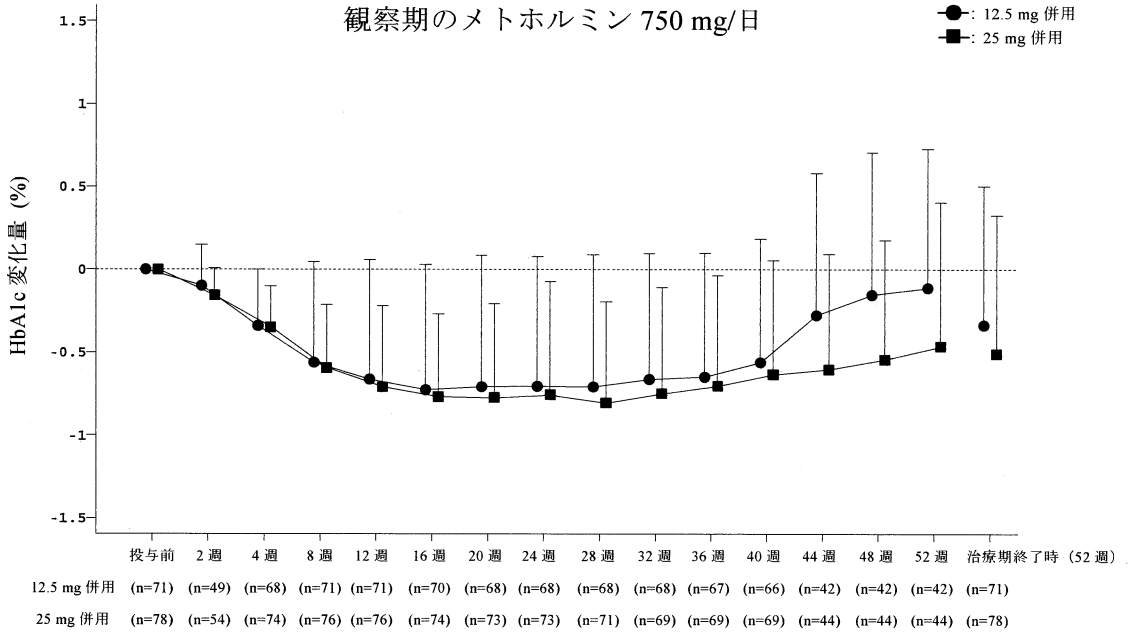
12.5 mg 併用及び 25 mg 併用投与例における投与 52 週後までの観察期のメトホルミンの 1 日投与量（500 mg/日又は 750 mg/日）別の HbA1c 変化量の推移を図 2.7.3.5-2 及び表 2.7.3.5-3 に示した。

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 2.7.3.5-2　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 2.7.3.5-3　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 2.7.3.5-4 に示した。

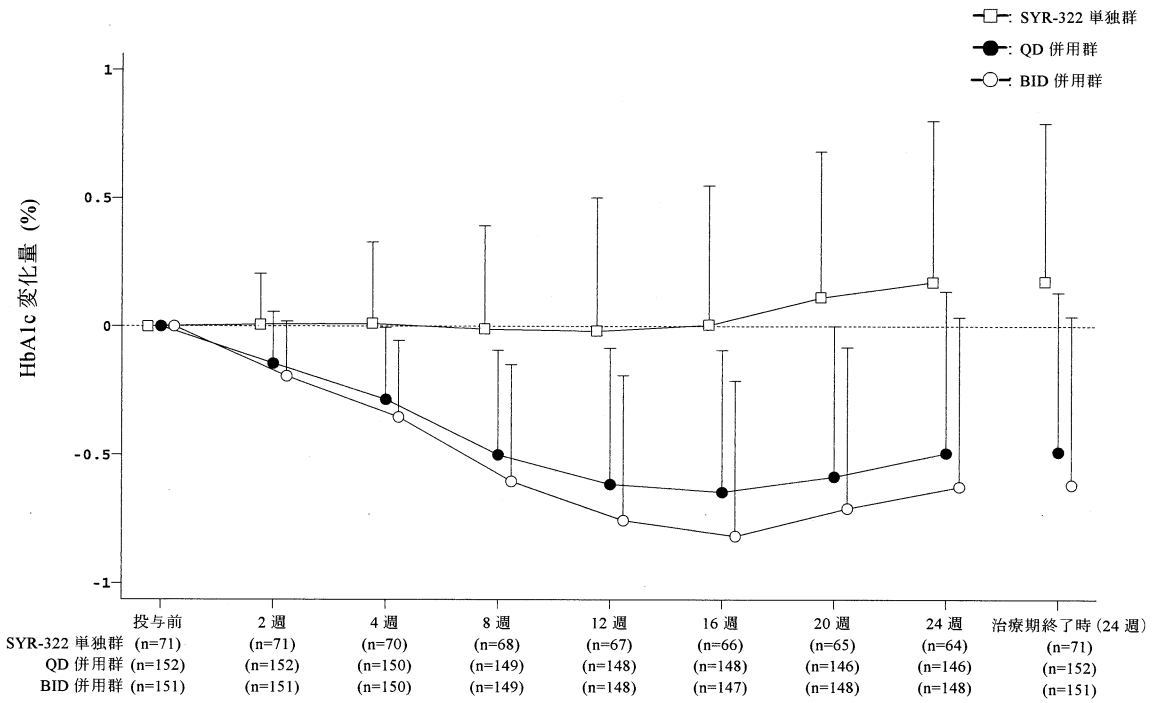
表 2.7.3.5-4　治験薬（メトホルミン）の投与日数（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

	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 2.7.3.5-3 及び表 2.7.3.5-5 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 2.7.3.5-3　HbA1c 変化量の推移（平均値・標準偏差）（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

表 2.7.3.5-5　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

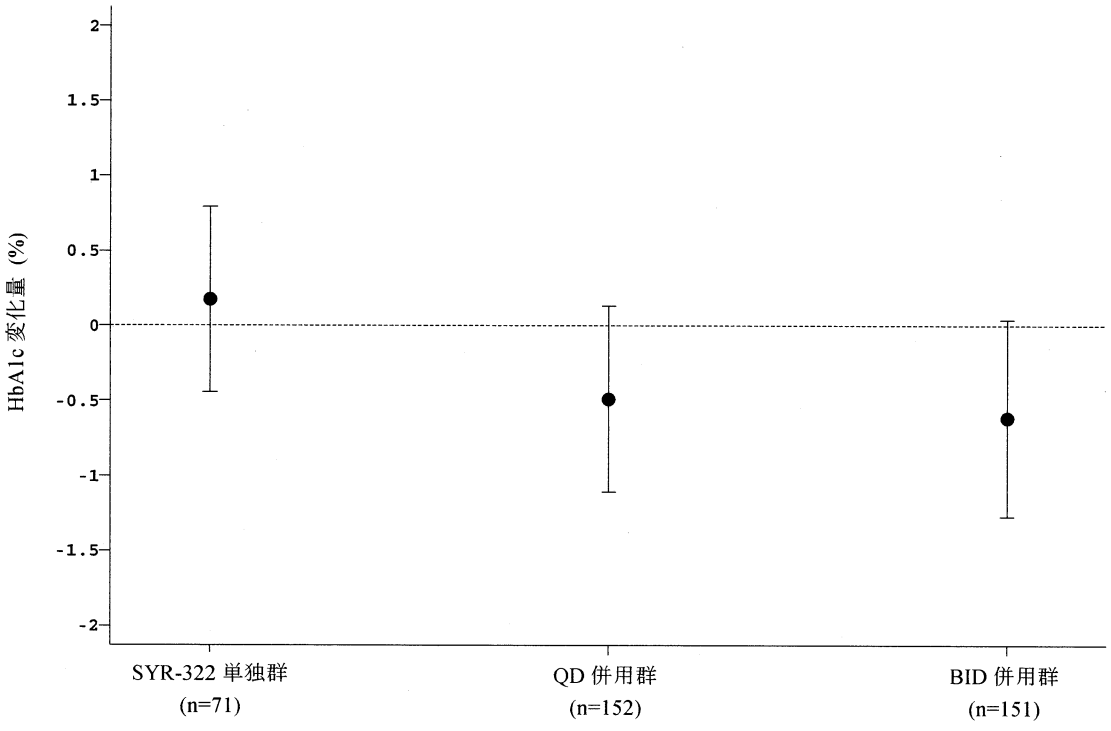
（SYR-322/OCT-005 試験：52 週、SYR-322-MET/CCT-001 試験：24 週）まで低下が持続した。以上から、SYR-322 及びメトホルミンを長期間併用した場合でも、効果は持続すると考えられた。

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-付録-1　治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量（要約統計量及び平均値の両側 95%信頼区間）（モデルによらない解析）（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

投与群	要約統計量								両側 95%信頼区間	
	例数	平均値	SD	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	下限	上限
SYR-322 単独群	71	0.17	0.616	-1.2	-0.30	0.10	0.50	1.8	0.029	0.321
QD 併用群	152	-0.49	0.620	-2.4	-0.80	-0.45	-0.10	2.8	-0.586	-0.387
BID 併用群	151	-0.62	0.654	-3.3	-1.00	-0.60	-0.20	0.8	-0.721	-0.511

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



解析対象：最大の解析対象集団
総括報告書（5.3.5.1-1）図 11.4-2 から引用

図 2.7.3.6-付録-1　治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量（平均値・標準偏差）（モデルによらない解析）（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

表 2.7.3.6-付録-2　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」の点推定値及び両側 95%信頼区間）（モデルによらない解析）（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

投与群	点推定値	両側 95%信頼区間	
		下限	上限
QD 併用群－SYR-322 単独群	-0.66	-0.837	-0.486
QD 併用群－BID 併用群	0.13	-0.015	0.273

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

表 2.7.3.6-付録-3　空腹時インスリンの測定値及び変化量

地域	試験番号	試験デザイン	投与期間	投与群	解析対象例数	空腹時インスリン (μU/mL) 投与前	治療期 12 週	治療期 24 週	治療期 52 週	治療期終了時	治療期終了時の変化量 平均値（標準偏差）	治療期終了時の変化量 対照[2]との投与群間差 点推定値（両側 95%信頼区間）
国内（評価）	SYR-322-MET /CCT-001	二重盲検	24 週間	SYR-322 単独群	71	9.918 (6.8797)	9.261 (5.5768) (n=66)	9.502 (6.4408) (n=63)	－	9.794 (6.6016)	-0.124 (4.0234)	－
				QD 併用群	152	9.464 (6.7691) (n=149)	9.255 (6.0698) (n=146)	8.984 (5.9618) (n=143)	－	9.292 (6.7939)	-0.214 (4.0070) (n=149)	-0.090 (-1.2303～1.0504) 0.342 (-0.5875～1.2719)
				BID 併用群	151	9.342 (6.0645)	9.408 (8.6284) (n=146)	8.907 (7.4596) (n=144)	－	8.786 (7.3206)	-0.556 (4.1721)	－
	SYR-322 /CCT-006	二重盲検	12 週間	メトホルミン単独群	100	8.10 (6.037) (n=99)	－	－	－	7.50 (5.427)	-0.57 (4.425) (n=99)	－
				12.5 mg 併用群	92	6.83 (4.004) (n=90)	－	－	－	6.82 (4.632) (n=91)	-0.05 (3.548) (n=89)	0.517 (-0.645～1.680)
				25 mg 併用群	96	7.66 (5.730) (n=95)	－	－	－	7.44 (4.616)	-0.27 (4.111) (n=95)	0.301 (-0.910～1.512)
	SYR-322 /OCT-005	非盲検	52 週間[1]	12.5 mg 併用	142	7.06 (4.884) (n=140)	7.06 (5.554) (n=138)	7.21 (4.442) (n=137)	7.17 (3.810) (n=80)	7.30 (4.664) (n=141)	0.20 (3.168) (n=139)	－
				25 mg 併用	145	7.64 (5.361) (n=144)	7.80 (4.914) (n=142)	7.71 (4.670) (n=132)	7.67 (4.912) (n=81)	8.17 (4.964)	0.50 (3.618) (n=144)	－

解析対象：最大の解析対象集団

上段：平均値（標準偏差）、下段：例数、－：該当せず

SYR-322-MET/CCT-001 試験及び SYR-322/OCT-005 試験では、治療期終了時のみ LOCF 法を適用した。SYR-322/CCT-006 試験では、観察期終了時（0 週）及び治療期終了時に対して LOCF 法を適用した。

1) SYR-322/CCT-006 試験の治療期 12 週間を含む。

2) SYR-322-MET/CCT-001 試験の QD 併用群では、上段が SYR-322 単独群、下段が BID 併用群を対照とした。SYR-322/CCT-006 試験の 12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群では、メトホルミン単独群を対照とした。

総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.1-1、15.1 Table 2.3.1.1.1、Table 2.3.2.1.1、Table 2.3.2.3.1、総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.1.1、表 14.3.23、表 14.3.25、表 14.3.26、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

表 2.7.3.6-付録-4　HOMA-β の測定値及び変化量

地域	試験番号	試験デザイン	投与期間	投与群	解析対象例数	HOMA-β (%) 投与前	治療期 12 週	治療期 24 週	治療期 52 週	治療期終了時	治療期終了時の変化量 平均値（標準偏差）	治療期終了時の変化量 対照[2]との投与群間差 点推定値（両側 95%信頼区間）
国内（評価）	SYR-322-MET /CCT-001	二重盲検	24 週間	SYR-322 単独群	71	38.64 (29.181)	36.20 (20.750) (n=66)	35.41 (28.488) (n=63)	－	35.27 (27.509)	-3.37 (13.211)	－
				QD 併用群	152	36.05 (27.848) (n=149)	42.77 (32.306) (n=146)	37.58 (26.768) (n=143)	－	39.37 (33.036)	3.24 (17.428) (n=149)	6.61 (2.011～11.217)
				BID 併用群	151	34.27 (23.638)	43.91 (35.482) (n=146)	39.61 (30.001) (n=144)	－	39.09 (29.617)	4.82 (15.423)	-1.57 (-5.312～2.164) －
	SYR-322 /CCT-006	二重盲検	12 週間	メトホルミン単独群	100	28.83 (21.009) (n=99)	－	－	－	28.96 (27.571)	0.34 (18.879) (n=99)	－
				12.5 mg 併用群	92	25.14 (15.412) (n=90)	－	－	－	31.49 (23.741) (n=91)	6.05 (17.419) (n=89)	5.710 (0.464～10.955)
				25 mg 併用群	96	27.26 (20.099) (n=95)	－	－	－	33.97 (20.487)	6.46 (14.425) (n=95)	6.111 (1.339～10.883)
	SYR-322 /OCT-005	非盲検	52 週間[1]	12.5 mg 併用	142	26.43 (21.653) (n=140)	36.17 (43.759) (n=138)	36.39 (26.306) (n=137)	32.29 (21.340) (n=80)	33.51 (25.257) (n=141)	6.81 (19.046) (n=139)	－
				25 mg 併用	145	28.01 (22.053) (n=144)	36.00 (22.163) (n=142)	36.27 (21.653) (n=132)	31.41 (19.164) (n=81)	35.32 (22.527)	7.15 (16.159) (n=144)	－

解析対象：最大の解析対象集団

上段：平均値（標準偏差）、下段：例数、－：該当せず

SYR-322-MET/CCT-001 試験及び SYR-322/OCT-005 試験では、治療期終了時のみ LOCF 法を適用した。SYR-322/CCT-006 試験では、観察期終了時（0 週）及び治療期終了時に対して LOCF 法を適用した。

1) SYR-322/CCT-006 試験の治療期 12 週間を含む。

2) SYR-322-MET/CCT-001 試験の QD 併用群では、上段が SYR-322 単独群、下段が BID 併用群を対照とした。SYR-322/CCT-006 試験の 12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群では、メトホルミン単独群を対照とした。

総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.1-1、15.1 Table 2.3.1.1.4、Table 2.3.2.1.4、Table 2.3.2.3.4、総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.1.1、表 14.3.75、表 14.3.77、表 14.3.78、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

表 2.7.3.6-付録-5　空腹時グルカゴンの測定値及び変化量

地域	試験番号	試験デザイン	投与期間	投与群	解析対象例数	空腹時グルカゴン (pg/mL)						
						投与前	治療期 12 週	治療期 24 週	治療期 52 週	治療期終了時	治療期終了時の変化量	
											平均値（標準偏差）	対照 [2] との投与群間差 点推定値（両側 95%信頼区間）
国内（評価）	SYR-322-MET /CCT-001	二重盲検	24 週間	SYR-322 単独群	71	91.7 (30.03)	89.9 (30.07) (n=67)	91.0 (31.84) (n=64)	−	91.1 (30.91)	-0.6 (15.12)	−
				QD 併用群	152	86.8 (21.27)	86.6 (22.65) (n=148)	88.6 (23.05) (n=146)	−	88.8 (23.24)	1.9 (18.42)	2.5 (-2.43～7.45) 2.7 (-1.46～6.90)
				BID 併用群	151	89.3 (27.98)	90.0 (25.96) (n=148)	89.0 (23.30) (n=148)	−	88.6 (23.32)	-0.8 (18.57)	−
	SYR-322 /CCT-006	二重盲検	12 週間	メトホルミン単独群	100	113.2 (43.93)	−	−	−	98.5 (41.31)	-14.7 (28.22)	−
				12.5 mg 併用群	92	109.2 (44.57)	−	−	−	132.9 (324.23) (n=91)	24.2 (314.10) (n=91)	38.94 (-23.28～101.16)
				25 mg 併用群	96	116.9 (65.71)	−	−	−	110.6 (64.06)	-6.3 (29.23)	8.46 (0.37～16.55)
	SYR-322 /OCT-005	非盲検	52 週間 [1]	12.5 mg 併用	142	104.5 (42.83)	120.8 (262.34) (n=140)	120.8 (210.55) (n=137)	110.2 (64.29) (n=80)	110.8 (53.81) (n=141)	6.6 (40.21) (n=141)	−
				25 mg 併用	145	111.0 (59.57)	106.6 (56.98) (n=142)	109.0 (49.12) (n=133)	116.3 (61.17) (n=83)	115.1 (58.08)	4.2 (27.70)	−

解析対象：最大の解析対象集団

上段：平均値（標準偏差）、下段：例数、−：該当せず

SYR-322-MET/CCT-001 試験及び SYR-322/OCT-005 試験では、治療期終了時のみ LOCF 法を適用した。SYR-322/CCT-006 試験では、観察期終了時（0 週）及び治療期終了時に対して LOCF 法を適用した。

1)　SYR-322/CCT-006 試験の治療期 12 週間を含む。

2)　SYR-322-MET/CCT-001 試験の QD 併用群では、上段が SYR-322 単独群、下段が BID 併用群を対照とした。SYR-322/CCT-006 試験の 12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群では、メトホルミン単独群を対照とした。

総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.1-1、15.1 Table 2.3.1.1.2、Table 2.3.2.1.2、Table 2.3.2.3.2、総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.1.1、表 14.3.27、表 14.3.29、表 14.3.30、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

表 2.7.3.6-付録-6　HOMA-R の測定値及び変化量

地域	試験番号	試験デザイン	投与期間	投与群	解析対象例数	HOMA-R						
						投与前	治療期 12 週	治療期 24 週	治療期 52 週	治療期終了時	治療期終了時の変化量	
											平均値（標準偏差）	対照 [2]との投与群間差 点推定値（両側 95%信頼区間）
国内（評価）	SYR-322-MET /CCT-001	二重盲検	24 週間	SYR-322 単独群	71	4.05 (3.238)	3.77 (2.707) (n=66)	4.01 (3.307) (n=63)	−	4.25 (3.479)	0.20 (2.131)	−
				QD 併用群	152	3.87 (2.869) (n=149)	3.44 (2.451) (n=146)	3.52 (2.579) (n=143)	−	3.60 (2.745)	-0.29 (2.018) (n=149)	-0.49 (-1.071～0.097) 0.34 (-0.122～0.794)
				BID 併用群	151	3.92 (2.820)	3.44 (3.555) (n=146)	3.35 (3.216) (n=144)	−	3.30 (3.151)	-0.62 (2.014)	−
	SYR-322 /CCT-006	二重盲検	12 週間	メトホルミン単独群	100	3.51 (2.963) (n=99)	−	−	−	3.16 (2.485)	-0.34 (2.137) (n=99)	−
				12.5 mg 併用群	92	2.88 (1.912) (n=90)	−	−	−	2.56 (2.123) (n=91)	-0.32 (1.769) (n=89)	0.016 (-0.552～0.585)
				25 mg 併用群	96	3.31 (2.841) (n=95)	−	−	−	2.77 (1.937)	-0.55 (2.234) (n=95)	-0.216 (-0.835～0.403)
	SYR-322 /OCT-005	非盲検	52 週間 [1]	12.5 mg 併用	142	2.96 (2.225) (n=140)	2.53 (2.061) (n=138)	2.54 (1.653) (n=137)	2.75 (1.700) (n=80)	2.74 (1.828) (n=141)	-0.23 (1.377) (n=139)	−
				25 mg 併用	145	3.29 (2.651) (n=144)	2.89 (2.055) (n=142)	2.84 (2.143) (n=132)	3.01 (2.277) (n=81)	3.15 (2.232)	-0.15 (1.947) (n=144)	−

解析対象：最大の解析対象集団

上段：平均値（標準偏差）、下段：例数、－：該当せず

SYR-322-MET/CCT-001 試験及び SYR-322/OCT-005 試験では、治療期終了時のみ LOCF 法を適用した。SYR-322/CCT-006 試験では、観察期終了時（0 週）及び治療期終了時に対して LOCF 法を適用した。

1) SYR-322/CCT-006 試験の治療期 12 週間を含む。

2) SYR-322-MET/CCT-001 試験の QD 併用群では、上段が SYR-322 単独群、下段が BID 併用群を対照とした。SYR-322/CCT-006 試験の 12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群では、メトホルミン単独群を対照とした。

総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.1-1、15.1 Table 2.3.1.1.3、Table 2.3.2.1.3、Table 2.3.2.3.3、総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.1.1、表 14.3.71、表 14.3.73、表 14.3.74、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

表 2.7.3.6-付録-7　体重の測定値及び変化量

地域	試験番号	試験デザイン	投与期間	投与群	解析対象例数	体重 (kg)						
						投与前	治療期 12 週	治療期 24 週	治療期 52 週	治療期終了時	治療期終了時の変化量	
											平均値（標準偏差）	対照 [2] との投与群間差 点推定値（両側 95%信頼区間）
国内（評価）	SYR-322-MET /CCT-001	二重盲検	24 週間	SYR-322 単独群	71	68.00 (13.702)	66.93 (13.682) (n=67)	66.75 (13.688) (n=64)	–	67.88 (13.744)	-0.11 (1.491)	–
				QD 併用群	152	69.48 (13.074)	69.55 (12.990) (n=148)	69.69 (13.022) (n=146)	–	69.49 (13.066)	0.00 (1.522)	0.12 (-0.310～0.547)
				BID 併用群	151	69.55 (14.927)	69.12 (15.013) (n=148)	69.36 (14.960) (n=148)	–	69.54 (15.031)	0.00 (1.718)	0.01 (-0.358～0.375) –
	SYR-322 /CCT-006	二重盲検	12 週間	メトホルミン単独群	100	69.89 (14.227)	–	–	–	69.66 (14.294)	-0.23 (1.368)	–
				12.5 mg 併用群	92	69.47 (12.463)	–	–	–	69.64 (12.406)	0.17 (1.375)	0.405 (0.014～0.796)
				25 mg 併用群	96	69.65 (12.667)	–	–	–	69.56 (12.557)	-0.09 (1.294)	0.147 (-0.229～0.522)
	SYR-322 /OCT-005	非盲検	52 週間 [1]	12.5 mg 併用	142	68.88 (12.654)	69.07 (12.825) (n=140)	69.13 (12.903) (n=135)	69.74 (12.507) (n=81)	69.05 (12.735)	0.17 (2.088)	–
				25 mg 併用	145	70.41 (13.599)	70.34 (13.697) (n=142)	70.33 (13.871) (n=134)	69.60 (11.489) (n=83)	70.41 (13.517)	0.00 (1.854)	–

解析対象：最大の解析対象集団

上段：平均値（標準偏差）、下段：例数、－：該当せず

SYR-322-MET/CCT-001 試験及び SYR-322/OCT-005 試験では、治療期終了時のみ LOCF 法を適用した。SYR-322/CCT-006 試験では、観察期終了時（0 週）及び治療期終了時に対して LOCF 法を適用した。

1) SYR-322/CCT-006 試験の治療期 12 週間を含む。

2) SYR-322-MET/CCT-001 試験の QD 併用群では、上段が SYR-322 単独群、下段が BID 併用群を対照とした。SYR-322/CCT-006 試験の 12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群では、メトホルミン単独群を対照とした。

総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4-14、15.1 Table 2.3.1.1.5、総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.1.1、表 14.3.63、表 14.3.65、表 14.3.66、総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.1.1、表 14.3.34 及び表 14.3.35 から引用

表 2.7.3.6-付録-8　空腹時 C-ペプチドの測定値及び変化量

地域	試験番号	試験デザイン	投与期間	投与群	解析対象例数	空腹時 C-ペプチド (ng/mL)						
						投与前	治療期 12 週	治療期 24 週	治療期 52 週	治療期終了時	治療期終了時の変化量	
											平均値（標準偏差）	対照 [2] との投与群間差 点推定値（両側 95%信頼区間）
国内（評価）	SYR-322 /CCT-006	二重盲検	12 週間	メトホルミン単独群	100	1.89 (0.797)	–	–	–	1.72 (0.674)	-0.17 (0.566)	–
				12.5 mg 併用群	92	1.72 (0.692)	–	–	–	1.65 (0.805) (n=91)	-0.08 (0.523) (n=91)	0.097 (-0.059～0.253)
				25 mg 併用群	96	1.90 (0.933)	–	–	–	1.79 (0.743)	-0.11 (0.644)	0.068 (-0.103～0.238)
	SYR-322 /OCT-005	非盲検	52 週間 [1]	12.5 mg 併用	142	1.68 (0.670)	1.60 (0.758) (n=140)	1.59 (0.665) (n=137)	1.54 (0.632) (n=81)	1.52 (0.608) (n=141)	-0.17 (0.427) (n=141)	–
				25 mg 併用	145	1.88 (0.861)	1.81 (0.739) (n=142)	1.76 (0.722) (n=133)	1.62 (0.665) (n=83)	1.73 (0.690)	-0.15 (0.586)	–

解析対象：最大の解析対象集団

上段：平均値（標準偏差）、下段：例数、－：該当せず

SYR-322/CCT-006 試験では、観察期終了時（0 週）及び治療期終了時に対して LOCF 法を適用した。SYR-322/OCT-005 試験では、治療期終了時のみ LOCF 法を適用した。

1)　SYR-322/CCT-006 試験の治療期 12 週間を含む。

2)　対照はメトホルミン単独群とした。

総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.1.1、表 14.3.19、表 14.3.21、表 14.3.22、総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.1.1、表 14.3.12 及び表 14.3.13 から引用

表 2.7.3.6-付録-9　食後血糖 2 時間値の測定値及び変化量

地域	試験番号	試験デザイン	投与期間	投与群	解析対象例数	食後血糖 2 時間値 (mg/dL)						
						投与前	治療期 12 週	治療期 24 週	治療期 52 週	治療期終了時	治療期終了時の変化量	
											平均値（標準偏差）	対照 [2] との投与群間差 点推定値（両側 95%信頼区間）
国内（評価）	SYR-322 /CCT-006	二重盲検	12 週間	メトホルミン単独群	100	244.4 (52.70)	–	–	–	241.3 (60.21)	-3.1 (43.33)	–
				12.5 mg 併用群	92	241.6 (54.70)	–	–	–	208.0 (53.68) (n=91)	-33.6 (37.56) (n=91)	-30.46 (-42.09～-18.84)
				25 mg 併用群	96	252.9 (48.55)	–	–	–	211.2 (46.20) (n=94)	-42.9 (36.11) (n=94)	-39.73 (-51.07～-28.40)
	SYR-322 /OCT-005	非盲検	52 週間 [1]	12.5 mg 併用	142	241.5 (58.49)	206.1 (53.06) (n=141)	200.8 (45.12) (n=85)	213.3 (57.18) (n=130)	214.2 (60.14) (n=141)	-27.2 (45.82) (n=141)	–
				25 mg 併用	145	249.2 (51.11)	209.7 (46.40) (n=143)	204.7 (43.51) (n=84)	215.8 (46.19) (n=129)	216.3 (44.83) (n=143)	-33.7 (47.07) (n=143)	–

解析対象：最大の解析対象集団

上段：平均値（標準偏差）、下段：例数、－：該当せず

SYR-322/CCT-006 試験では、観察期終了時（0 週）及び治療期終了時に対して LOCF 法を適用した。SYR-322/OCT-005 試験では、治療期終了時のみ LOCF 法を適用した。

1)　SYR-322/CCT-006 試験の治療期 12 週間を含む。

2)　対照はメトホルミン単独群とした。

総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.1.1、表 14.3.9、表 14.3.17、表 14.3.18、総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.1.1、表 14.3.7 及び表 14.3.11 から引用

表 2.7.3.6-付録-10　食後血糖 AUC(0-2)及びその変化量

地域	試験番号	試験デザイン	投与期間	投与群	解析対象例数	食後血糖 AUC(0-2) (mg·hr/dL)						
						投与前	治療期 12 週	治療期 24 週	治療期 52 週	治療期終了時	治療期終了時の変化量	
											平均値（標準偏差）	対照 [2]との投与群間差 点推定値（両側 95%信頼区間）
国内（評価）	SYR-322 /CCT-006	二重盲検	12 週間	メトホルミン単独群	100	465.7 (85.34)	–	–	–	466.1 (103.64)	0.5 (77.50)	–
				12.5 mg 併用群	92	453.5 (77.71)	–	–	–	396.4 (69.35) (n=91)	-57.0 (55.33) (n=91)	-57.48 (-76.87～-38.09)
				25 mg 併用群	96	472.2 (75.21)	–	–	–	403.5 (66.88) (n=94)	-69.6 (54.96) (n=94)	-70.10 (-89.24～-50.97)
	SYR-322 /OCT-005	非盲検	52 週間 [1]	12.5 mg 併用	142	458.9 (90.68)	392.0 (76.35) (n=141)	379.0 (57.19) (n=85)	402.4 (79.20) (n=130)	403.1 (85.50) (n=141)	-55.7 (70.87) (n=141)	–
				25 mg 併用	145	469.3 (83.34)	399.0 (69.24) (n=143)	384.4 (61.74) (n=84)	409.1 (70.80) (n=129)	409.9 (69.72) (n=143)	-60.0 (73.35) (n=143)	–

解析対象：最大の解析対象集団

上段：平均値（標準偏差）、下段：例数、－：該当せず

SYR-322/CCT-006 試験では、観察期終了時（0 週）及び治療期終了時に対して LOCF 法を適用した。SYR-322/OCT-005 試験では、治療期終了時のみ LOCF 法を適用した。

1)　SYR-322/CCT-006 試験の治療期 12 週間を含む。

2)　対照はメトホルミン単独群とした。

総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.1.1、表 14.3.13、表 14.3.15、表 14.3.16、総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.1.1、表 14.3.9 及び表 14.3.10 から引用

表 2.7.3.6-付録-11　食事負荷試験におけるインスリンの AUC(0-2)及びその変化量

地域	試験番号	試験デザイン	投与期間	投与群	解析対象例数	インスリンの AUC(0-2) (μU·hr/mL)						
						投与前	治療期 12 週	治療期 24 週	治療期 52 週	治療期終了時	治療期終了時の変化量	
											平均値（標準偏差）	対照 [2]との投与群間差 点推定値（両側 95%信頼区間）
国内（評価）	SYR-322 /CCT-006	二重盲検	12 週間	メトホルミン単独群	100	49.04 (24.605) (n=99)	–	–	–	45.78 (23.605) (n=99)	-2.28 (14.319) (n=98)	–
				12.5 mg 併用群	92	44.69 (20.751) (n=89)	–	–	–	48.92 (25.350) (n=90)	3.48 (14.125) (n=87)	5.758 (1.622～9.893)
				25 mg 併用群	96	48.57 (26.878) (n=94)	–	–	–	51.97 (30.888) (n=94)	4.03 (16.862) (n=92)	6.314 (1.846～10.782)
	SYR-322 /OCT-005	非盲検	52 週間 [1]	12.5 mg 併用	142	45.11 (23.124) (n=139)	49.95 (27.841) (n=139)	51.80 (28.557) (n=85)	49.68 (26.009) (n=129)	49.17 (25.583) (n=140)	3.99 (15.482) (n=137)	–
				25 mg 併用	145	47.71 (24.683) (n=142)	53.34 (30.066) (n=143)	49.38 (24.287) (n=83)	55.24 (28.956) (n=125)	54.93 (28.690) (n=139)	6.99 (16.901) (n=136)	–

解析対象：最大の解析対象集団

上段：平均値（標準偏差）、下段：例数、－：該当せず

SYR-322/CCT-006 試験では、観察期終了時（0 週）及び治療期終了時に対して LOCF 法を適用した。SYR-322/OCT-005 試験では、治療期終了時のみ LOCF 法を適用した。

1)　SYR-322/CCT-006 試験の治療期 12 週間を含む。

2)　対照はメトホルミン単独群とした。

総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.1.1、表 14.3.97、表 14.3.99、表 14.3.100、総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.1.1、表 14.3.51 及び表 14.3.52 から引用

表 2.7.3.6-付録-12　食事負荷試験における C-ペプチドの AUC(0-2)及びその変化量

地域	試験番号	試験デザイン	投与期間	投与群	解析対象例数	C-ペプチドの AUC(0-2) (ng·hr/mL)						
						投与前	治療期 12 週	治療期 24 週	治療期 52 週	治療期終了時	治療期終了時の変化量	
											平均値（標準偏差）	対照[2]との投与群間差 点推定値（両側 95%信頼区間）
国内（評価）	SYR-322 /CCT-006	二重盲検	12 週間	メトホルミン単独群	100	6.99 (2.279)	–	–	–	6.51 (2.067)	-0.48 (1.250)	–
				12.5 mg 併用群	92	6.59 (2.130)	–	–	–	6.78 (2.566) (n=91)	0.18 (1.346) (n=91)	0.664 (0.294～1.035)
				25 mg 併用群	96	7.05 (2.516)	–	–	–	7.09 (2.391) (n=94)	0.08 (1.235) (n=94)	0.558 (0.206～0.910)
	SYR-322 /OCT-005	非盲検	52 週間[1]	12.5 mg 併用	142	6.47 (2.107)	6.65 (2.521) (n=141)	6.72 (2.378) (n=85)	6.01 (1.942) (n=130)	6.04 (1.952) (n=141)	-0.44 (1.206) (n=141)	–
				25 mg 併用	145	6.95 (2.373)	7.16 (2.430) (n=143)	6.78 (2.274) (n=84)	6.55 (2.064) (n=129)	6.61 (2.105) (n=143)	-0.32 (1.397) (n=143)	–

解析対象：最大の解析対象集団

上段：平均値（標準偏差）、下段：例数、－：該当せず

SYR-322/CCT-006 試験では、観察期終了時（0 週）及び治療期終了時に対して LOCF 法を適用した。SYR-322/OCT-005 試験では、治療期終了時のみ LOCF 法を適用した。

1)　SYR-322/CCT-006 試験の治療期 12 週間を含む。

2)　対照はメトホルミン単独群とした。

総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.1.1、表 14.3.107、表 14.3.109、表 14.3.110、総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.1.1、表 14.3.56 及び表 14.3.57 から引用

表 2.7.3.6-付録-13　食事負荷試験におけるグルカゴンの AUC(0-2)及びその変化量

地域	試験番号	試験デザイン	投与期間	投与群	解析対象例数	グルカゴンの AUC(0-2) (pg·hr/mL)						
						投与前	治療期 12 週	治療期 24 週	治療期 52 週	治療期終了時	治療期終了時の変化量	
											平均値（標準偏差）	対照 [2]との投与群間差 点推定値（両側 95%信頼区間）
国内（評価）	SYR-322 /CCT-006	二重盲検	12 週間	メトホルミン単独群	100	253.6 (87.49)	–	–	–	222.6 (84.01)	-31.0 (46.37)	–
				12.5 mg 併用群	92	244.0 (88.17)	–	–	–	277.4 (610.14) (n=91)	34.6 (593.38) (n=91)	65.60 (-51.81～183.01)
				25 mg 併用群	96	261.0 (138.19)	–	–	–	235.6 (136.92) (n=94)	-22.9 (53.80) (n=94)	8.09 (-6.11～22.28)
	SYR-322 /OCT-005	非盲検	52 週間 [1]	12.5 mg 併用	142	235.5 (85.05)	255.1 (492.27) (n=141)	275.5 (534.14) (n=85)	243.8 (119.63) (n=129)	241.7 (115.51) (n=141)	7.0 (85.59) (n=141)	–
				25 mg 併用	145	247.7 (124.67)	229.8 (121.08) (n=143)	227.8 (106.73) (n=84)	245.0 (113.35) (n=129)	246.4 (120.75) (n=143)	0.5 (53.63) (n=143)	–

解析対象：最大の解析対象集団

上段：平均値（標準偏差）、下段：例数、－：該当せず

SYR-322/CCT-006 試験では、観察期終了時（0 週）及び治療期終了時に対して LOCF 法を適用した。SYR-322/OCT-005 試験では、治療期終了時のみ LOCF 法を適用した。

1)　SYR-322/CCT-006 試験の治療期 12 週間を含む。

2)　対照はメトホルミン単独群とした。

総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.1.1、表 14.3.117、表 14.3.119、表 14.3.120、総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.1.1、表 14.3.61 及び表 14.3.62 から引用

表 2.7.3.6-付録-14　食事負荷試験における活性型 GLP-1 濃度の AUC(0-2)及びその変化量

地域	試験番号	試験デザイン	投与期間	投与群	解析対象例数	活性型 GLP-1 濃度の AUC(0-2) (pmol·hr/L)						
						投与前	治療期 12 週	治療期 24 週	治療期 52 週	治療期終了時	治療期終了時の変化量	
											平均値（標準偏差）	対照 [2]との投与群間差 点推定値（両側 95%信頼区間）
国内（評価）	SYR-322 /CCT-006	二重盲検	12 週間	メトホルミン単独群	100	9.161 (10.6466)	–	–	–	9.463 (11.1719) (n=99)	0.273 (3.9877) (n=99)	–
				12.5 mg 併用群	92	8.580 (5.2695)	–	–	–	18.245 (13.8286) (n=91)	9.610 (11.1388) (n=91)	9.3369 (6.9800～11.6938)
				25 mg 併用群	96	9.650 (8.4884)	–	–	–	22.751 (17.0216) (n=94)	13.075 (12.1129) (n=94)	12.8017 (10.2674～15.3360)
	SYR-322 /OCT-005	非盲検	52 週間 [1]	12.5 mg 併用	142	8.936 (6.2761)	22.758 (18.4525) (n=141)	27.306 (17.6171) (n=85)	23.802 (17.5861) (n=129)	23.575 (17.0397) (n=141)	14.601 (12.8811) (n=141)	–
				25 mg 併用	145	9.498 (10.5912) (n=144)	23.738 (19.4179) (n=143)	30.503 (18.9726) (n=84)	24.487 (19.4991) (n=129)	25.179 (22.6277) (n=143)	15.727 (15.3294) (n=142)	–

解析対象：最大の解析対象集団

上段：平均値、中段：標準偏差、下段：例数、－：該当せず

SYR-322/CCT-006 試験では、観察期終了時（0 週）及び治療期終了時に対して LOCF 法を適用した。SYR-322/OCT-005 試験では、治療期終了時のみ LOCF 法を適用した。

1)　SYR-322/CCT-006 試験の治療期 12 週間を含む。

2)　対照はメトホルミン単独群とした。

総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.1.1、表 14.3.127、表 14.3.129、表 14.3.130、総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.1.1、表 14.3.66 及び表 14.3.67 から引用

表 2.7.3.6-付録-15　空腹時血清脂質（中性脂肪）の測定値及び変化量

地域	試験番号	試験デザイン	投与期間	投与群	解析対象例数	中性脂肪 (mg/dL)					
						投与前	治療期 12 週	治療期 24 週	治療期 52 週	治療期終了時	治療期終了時の変化量
											平均値（標準偏差） 対照[2]との投与群間差 点推定値（両側 95%信頼区間）
国内（評価）	SYR-322 /CCT-006	二重盲検	12 週間	メトホルミン単独群	100	180.4 (177.91)	–	–	–	170.2 (130.77)	-10.3 (118.04)
				12.5 mg 併用群	92	168.8 (162.67)	–	–	–	162.9 (135.07) (n=91)	-6.6 (140.19) (n=91)
											3.62 (-33.26～40.51)
				25 mg 併用群	96	168.5 (199.57)	–	–	–	145.4 (115.16)	-23.1 (117.01)
											-12.83 (-45.96～20.29)
	SYR-322 /OCT-005	非盲検	52 週間[1]	12.5 mg 併用	142	168.8 (155.82)	157.7 (132.85) (n=140)	153.0 (126.83) (n=137)	150.9 (101.05) (n=81)	153.8 (136.17) (n=141)	-15.5 (128.42) (n=141)
											–
				25 mg 併用	145	170.2 (175.87)	149.3 (110.98) (n=142)	153.0 (94.54) (n=133)	163.0 (149.92) (n=83)	162.3 (136.11)	-7.8 (110.99)
											–

解析対象：最大の解析対象集団

上段：平均値、中段：標準偏差、下段：例数、－：該当せず

SYR-322/CCT-006 試験では、観察期終了時（0 週）及び治療期終了時に対して LOCF 法を適用した。SYR-322/OCT-005 試験では、治療期終了時のみ LOCF 法を適用した。

1)　SYR-322/CCT-006 試験の治療期 12 週間を含む。

2)　対照はメトホルミン単独群とした。

総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.1.1、表 14.3.47、表 14.3.49、表 14.3.50、総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.1.1、表 14.3.26 及び表 14.3.27 から引用

表 2.7.3.6-付録-16　空腹時血清脂質（総コレステロール）の測定値及び変化量

地域	試験番号	試験デザイン	投与期間	投与群	解析対象例数	総コレステロール (mg/dL)						
						投与前	治療期 12 週	治療期 24 週	治療期 52 週	治療期終了時	治療期終了時の変化量	
											平均値（標準偏差）	対照 [2] との投与群間差 点推定値（両側 95%信頼区間）
国内（評価）	SYR-322 /CCT-006	二重盲検	12 週間	メトホルミン単独群	100	208.1 (38.18)	–	–	–	203.7 (35.59)	-4.4 (23.18)	–
				12.5 mg 併用群	92	205.3 (35.87)	–	–	–	203.1 (34.82)	-2.3 (26.67)	2.15 (-4.95～9.25)
				25 mg 併用群	96	196.9 (32.48)	–	–	–	195.3 (31.49)	-1.7 (25.61)	2.75 (-4.12～9.63)
	SYR-322 /OCT-005	非盲検	52 週間 [1]	12.5 mg 併用	142	203.7 (36.18)	200.6 (35.78) (n=140)	196.0 (33.27) (n=137)	204.1 (38.86) (n=81)	200.5 (37.87)	-3.3 (29.03)	–
				25 mg 併用	145	200.2 (33.44)	193.9 (30.75) (n=142)	188.0 (28.47) (n=133)	195.8 (31.40) (n=83)	195.3 (31.47)	-4.8 (27.28)	–

解析対象：最大の解析対象集団

上段：平均値（標準偏差）、下段：例数、－：該当せず

SYR-322/CCT-006 試験では、観察期終了時（0 週）及び治療期終了時に対して LOCF 法を適用した。SYR-322/OCT-005 試験では、治療期終了時のみ LOCF 法を適用した。

1)　SYR-322/CCT-006 試験の治療期 12 週間を含む。

2)　対照はメトホルミン単独群とした。

総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.1.1、表 14.3.43、表 14.3.45、表 14.3.46、総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.1.1、表 14.3.24 及び表 14.3.25 から引用

表 2.7.3.6-付録-17　空腹時血清脂質（LDL-コレステロール）の測定値及び変化量

地域	試験番号	試験デザイン	投与期間	投与群	解析対象例数	LDL-コレステロール (mg/dL)						
						投与前	治療期 12 週	治療期 24 週	治療期 52 週	治療期終了時	治療期終了時の変化量	
											平均値（標準偏差）	対照 [2] との投与群間差 点推定値（両側 95%信頼区間）
国内（評価）	SYR-322 /CCT-006	二重盲検	12 週間	メトホルミン単独群	100	126.7 (31.49)	–	–	–	121.4 (30.59)	-5.3 (21.07)	–
				12.5 mg 併用群	92	126.1 (28.31)	–	–	–	121.8 (27.25)	-4.3 (20.26)	0.92 (-4.97～6.82)
				25 mg 併用群	96	117.9 (27.78)	–	–	–	117.4 (27.66)	-0.5 (21.09)	4.73 (-1.21～10.67)
	SYR-322 /OCT-005	非盲検	52 週間 [1]	12.5 mg 併用	142	122.8 (29.83)	120.0 (28.55) (n=140)	117.7 (27.76) (n=137)	124.4 (30.21) (n=81)	121.4 (31.26)	-1.5 (23.63)	–
				25 mg 併用	145	120.9 (28.30)	117.4 (26.42) (n=142)	113.2 (24.52) (n=133)	117.2 (26.83) (n=83)	117.4 (27.08)	-3.5 (22.20)	–

解析対象：最大の解析対象集団

上段：平均値（標準偏差）、下段：例数、－：該当せず

SYR-322/CCT-006 試験では、観察期終了時（0 週）及び治療期終了時に対して LOCF 法を適用した。SYR-322/OCT-005 試験では、治療期終了時のみ LOCF 法を適用した。

1)　SYR-322/CCT-006 試験の治療期 12 週間を含む。

2)　対照はメトホルミン単独群とした。

総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.1.1、表 14.3.55、表 14.3.57、表 14.3.58、総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.1.1、表 14.3.30 及び表 14.3.31 から引用

表 2.7.3.6-付録-18　空腹時血清脂質（HDL-コレステロール）の測定値及び変化量

地域	試験番号	試験デザイン	投与期間	投与群	解析対象例数	HDL-コレステロール (mg/dL)						
						投与前	治療期 12 週	治療期 24 週	治療期 52 週	治療期終了時	治療期終了時の変化量	
											平均値（標準偏差）	対照 [2] との投与群間差 点推定値（両側 95%信頼区間）
国内（評価）	SYR-322 /CCT-006	二重盲検	12 週間	メトホルミン単独群	100	55.9 (17.58)	–	–	–	55.4 (16.27)	-0.5 (7.69)	–
				12.5 mg 併用群	92	56.8 (16.63)	–	–	–	54.8 (15.68)	-2.0 (8.24)	-1.42 (-3.68～0.85)
				25 mg 併用群	96	56.3 (15.31)	–	–	–	55.1 (13.68)	-1.2 (7.09)	-0.70 (-2.79～1.39)
	SYR-322 /OCT-005	非盲検	52 週間 [1]	12.5 mg 併用	142	57.1 (16.77)	54.8 (16.17) (n=140)	52.7 (15.34) (n=137)	55.2 (17.88) (n=81)	54.6 (16.98)	-2.5 (7.50)	–
				25 mg 併用	145	54.9 (14.78)	52.7 (13.32) (n=142)	49.5 (11.88) (n=133)	53.4 (12.94) (n=83)	52.9 (13.88)	-1.9 (7.79)	–

解析対象：最大の解析対象集団

上段：平均値（標準偏差）、下段：例数、－：該当せず

SYR-322/CCT-006 試験では、観察期終了時（0 週）及び治療期終了時に対して LOCF 法を適用した。SYR-322/OCT-005 試験では、治療期終了時のみ LOCF 法を適用した。

1)　SYR-322/CCT-006 試験の治療期 12 週間を含む。

2)　対照はメトホルミン単独群とした。

総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.1.1、表 14.3.51、表 14.3.53、表 14.3.54、総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.1.1、表 14.3.28 及び表 14.3.29 から引用

表 2.7.3.6-付録-19　グリコアルブミンの測定値及び変化量

地域	試験番号	試験デザイン	投与期間	投与群	解析対象例数	グリコアルブミン (%)						
						投与前	治療期 12 週	治療期 24 週	治療期 52 週	治療期終了時	治療期終了時の変化量	
											平均値（標準偏差）	対照 [2] との投与群間差 点推定値（両側 95%信頼区間）
国内（評価）	SYR-322 /CCT-006	二重盲検	12 週間	メトホルミン単独群	100	21.16 (3.581)	–	–	–	21.71 (4.387)	0.56 (2.773)	–
				12.5 mg 併用群	92	21.63 (3.825)	–	–	–	19.10 (2.883)	-2.53 (1.927)	-3.088 (-3.773～-2.402)
				25 mg 併用群	96	21.85 (3.867)	–	–	–	19.15 (3.364)	-2.70 (1.790)	-3.251 (-3.911～-2.590)
	SYR-322 /OCT-005	非盲検	52 週間 [1]	12.5 mg 併用	142	21.80 (4.162)	19.05 (2.944) (n=140)	19.12 (2.834) (n=88)	19.20 (3.358) (n=131)	19.46 (3.726)	-2.34 (2.258)	–
				25 mg 併用	145	21.68 (3.918)	18.90 (3.154) (n=142)	19.06 (3.201) (n=88)	19.00 (3.456) (n=129)	19.07 (3.404)	-2.61 (2.883)	–

解析対象：最大の解析対象集団

上段：平均値（標準偏差）、下段：例数、－：該当せず

SYR-322/CCT-006 試験では、観察期終了時（0 週）及び治療期終了時に対して LOCF 法を適用した。SYR-322/OCT-005 試験では、治療期終了時のみ LOCF 法を適用した。

1)　SYR-322/CCT-006 試験の治療期 12 週間を含む。

2)　対照はメトホルミン単独群とした。

総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.1.1、表 14.3.31、表 14.3.33、表 14.3.34、総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.1.1、表 14.3.18 及び表 14.3.19 から引用

表 2.7.3.6-付録-20　1,5-AG の測定値及び変化量

地域	試験番号	試験デザイン	投与期間	投与群	解析対象例数	1,5-AG (μg/mL)						
						投与前	治療期 12 週	治療期 24 週	治療期 52 週	治療期終了時	治療期終了時の変化量	
											平均値（標準偏差）	対照 [2]との投与群間差 点推定値（両側 95%信頼区間）
国内（評価）	SYR-322 /CCT-006	二重盲検	12 週間	メトホルミン単独群	100	5.20 (3.805)	–	–	–	5.12 (3.870)	-0.08 (1.765)	–
				12.5 mg 併用群	92	6.25 (4.041)	–	–	–	9.95 (5.292)	3.70 (2.769)	3.782 (3.126～4.438)
				25 mg 併用群	96	4.87 (3.513)	–	–	–	8.55 (4.994)	3.68 (2.864)	3.762 (3.095～4.429)
	SYR-322 /OCT-005	非盲検	52 週間 [1]	12.5 mg 併用	142	5.97 (4.169)	10.03 (5.584) (n=140)	10.45 (5.725) (n=88)	9.47 (6.148) (n=131)	9.46 (6.185)	3.48 (3.897)	–
				25 mg 併用	145	4.85 (3.431)	8.71 (4.991) (n=142)	9.72 (5.120) (n=88)	8.58 (5.124) (n=129)	8.29 (5.094)	3.44 (3.500)	–

解析対象：最大の解析対象集団

上段：平均値（標準偏差）、下段：例数、－：該当せず

SYR-322/CCT-006 試験では、観察期終了時（0 週）及び治療期終了時に対して LOCF 法を適用した。SYR-322/OCT-005 試験では、治療期終了時のみ LOCF 法を適用した。

1)　SYR-322/CCT-006 試験の治療期 12 週間を含む。

2)　対照はメトホルミン単独群とした。

総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.1.1、表 14.3.35、表 14.3.37、表 14.3.38、総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.1.1、表 14.3.20 及び表 14.3.21 から引用

表 2.7.3.6-付録-21　空腹時プロインスリンの測定値及び変化量

地域	試験番号	試験デザイン	投与期間	投与群	解析対象例数	空腹時プロインスリン (pmol/L)						
						投与前	治療期 12 週	治療期 24 週	治療期 52 週	治療期終了時	治療期終了時の変化量	
											平均値（標準偏差）	対照[2]との投与群間差 点推定値（両側 95%信頼区間）
国内（評価）	SYR-322 /CCT-006	二重盲検	12 週間	メトホルミン単独群	100	9.17 (6.087)	–	–	–	7.40 (4.996)	-1.76 (3.828)	–
				12.5 mg 併用群	92	9.16 (6.629)	–	–	–	6.45 (5.513) (n=91)	-2.75 (4.609) (n=91)	-0.985 (-2.191～0.220)
				25 mg 併用群	96	10.48 (9.943)	–	–	–	6.94 (5.660)	-3.55 (6.929)	-1.783 (-3.352～-0.214)
	SYR-322 /OCT-005	非盲検	52 週間[1]	12.5 mg 併用	142	8.35 (5.919)	6.40 (5.097) (n=140)	7.66 (5.763) (n=88)	8.01 (5.696) (n=131)	7.87 (5.610) (n=141)	-0.49 (3.694) (n=141)	–
				25 mg 併用	145	9.65 (8.838)	7.27 (5.882) (n=142)	7.89 (6.198) (n=86)	8.86 (7.418) (n=129)	8.73 (7.286)	-0.92 (5.716)	–

解析対象：最大の解析対象集団

上段：平均値（標準偏差）、下段：例数、－：該当せず

SYR-322/CCT-006 試験では、観察期終了時（0 週）及び治療期終了時に対して LOCF 法を適用した。SYR-322/OCT-005 試験では、治療期終了時のみ LOCF 法を適用した。

1)　SYR-322/CCT-006 試験の治療期 12 週間を含む。

2)　対照はメトホルミン単独群とした。

総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.1.1、表 14.3.39、表 14.3.41、表 14.3.42、総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.1.1、表 14.3.22 及び表 14.3.23 から引用

表 2.7.3.6-付録-22　Insulinogenic Index 及びその変化量

地域	試験番号	試験デザイン	投与期間	投与群	解析対象例数	Insulinogenic Index						
						投与前	治療期 12 週	治療期 24 週	治療期 52 週	治療期終了時	治療期終了時の変化量	
											平均値（標準偏差）	対照 [2] との投与群間差 点推定値（両側 95%信頼区間）
国内（評価）	SYR-322 /CCT-006	二重盲検	12 週間	メトホルミン単独群	100	0.23 (0.990) (n=99)	–	–	–	0.30 (0.344) (n=99)	0.08 (1.013) (n=98)	–
				12.5 mg 併用群	92	0.33 (0.273) (n=90)	–	–	–	0.38 (0.368) (n=90)	0.04 (0.333) (n=88)	-0.037 (-0.260～0.186)
				25 mg 併用群	96	0.31 (0.299) (n=94)	–	–	–	0.38 (0.383) (n=93)	0.07 (0.382) (n=91)	-0.008 (-0.231～0.215)
	SYR-322 /OCT-005	非盲検	52 週間 [1]	12.5 mg 併用	142	0.30 (0.247) (n=140)	0.37 (0.331) (n=139)	0.43 (0.559) (n=85)	0.40 (0.432) (n=129)	0.39 (0.418) (n=141)	0.09 (0.386) (n=139)	–
				25 mg 併用	145	0.33 (0.362) (n=143)	0.36 (0.499) (n=142)	0.40 (0.434) (n=82)	0.19 (1.578) (n=127)	0.20 (1.496) (n=143)	-0.13 (1.526) (n=141)	–

解析対象：最大の解析対象集団

上段：平均値（標準偏差）、下段：例数、－：該当せず

SYR-322/CCT-006 試験では、観察期終了時（0 週）及び治療期終了時に対して LOCF 法を適用した。SYR-322/OCT-005 試験では、治療期終了時のみ LOCF 法を適用した。

1)　SYR-322/CCT-006 試験の治療期 12 週間を含む。

2)　対照はメトホルミン単独群とした。

総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.1.1、表 14.3.79、表 14.3.81、表 14.3.82、総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.1.1、表 14.3.42 及び表 14.3.43 から引用

表 2.7.3.6-付録-23　プロインスリン／インスリン比及びその変化量

地域	試験番号	試験デザイン	投与期間	投与群	解析対象例数	プロインスリン／インスリン比						
						投与前	治療期 12 週	治療期 24 週	治療期 52 週	治療期終了時	治療期終了時の変化量	
											平均値（標準偏差）	対照[2]との投与群間差 点推定値（両側 95%信頼区間）
国内（評価）	SYR-322 /CCT-006	二重盲検	12 週間	メトホルミン単独群	100	1.386 (0.8066) (n=99)	–	–	–	1.175 (0.7817)	-0.209 (0.7473) (n=99)	–
				12.5 mg 併用群	92	1.413 (0.6331) (n=89)	–	–	–	0.993 (0.4491) (n=90)	-0.413 (0.4863) (n=88)	-0.2035 (-0.3879～-0.0191)
				25 mg 併用群	96	1.495 (0.9128) (n=94)	–	–	–	1.024 (0.6995)	-0.476 (0.6620) (n=94)	-0.2671 (-0.4679～-0.0662)
	SYR-322 /OCT-005	非盲検	52 週間[1]	12.5 mg 併用	142	1.306 (0.6169) (n=139)	1.007 (0.4569) (n=137)	1.135 (0.5924) (n=87)	1.168 (0.6034) (n=130)	1.178 (0.6130) (n=141)	-0.133 (0.5364) (n=138)	–
				25 mg 併用	145	1.406 (0.9399) (n=143)	1.049 (0.8067) (n=141)	1.178 (0.8553) (n=85)	1.191 (0.7849) (n=127)	1.179 (0.7657)	-0.234 (0.6238) (n=143)	–

解析対象：最大の解析対象集団

上段：平均値（標準偏差）、下段：例数、－：該当せず

SYR-322/CCT-006 試験では、観察期終了時（0 週）及び治療期終了時に対して LOCF 法を適用した。SYR-322/OCT-005 試験では、治療期終了時のみ LOCF 法を適用した。

1)　SYR-322/CCT-006 試験の治療期 12 週間を含む。

2)　対照はメトホルミン単独群とした。

総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.1.1、表 14.3.83、表 14.3.85、表 14.3.86、総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.1.1、表 14.3.44 及び表 14.3.45 から引用

表 2.7.3.6-付録-24　DPP-4 活性阻害率

地域	試験番号	試験デザイン	投与期間	投与群	解析対象例数	DPP-4 活性阻害率 (%) 治療期 4 週	治療期 8 週	治療期 12 週	治療期 24 週	治療期 36 週	治療期 52 週	治療期終了時
国内（評価）	SYR-322 /CCT-006	二重盲検	12 週間	メトホルミン単独群	100	-0.82 (8.526)	0.83 (9.534)	–	–	–	–	-0.51 (10.009)
						–	–					–
						(n=98)	(n=99)					(n=99)
				12.5 mg 併用群	92	74.35 (5.619)	74.93 (6.301)	–	–	–	–	74.11 (6.573)
						75.168	74.105					74.618
						(73.071～77.265)	(71.762～76.448)					(72.162～77.074)
						(n=90)	(n=90)					(n=90)
				25 mg 併用群	96	80.21 (6.308)	81.05 (5.801)	–	–	–	–	79.99 (6.289)
						81.028	80.226					80.493
						(78.893～83.162)	(77.980～82.473)					(78.115～82.872)
						(n=95)	(n=95)					(n=95)
	SYR-322 /OCT-005	非盲検	52 週間 [1)]	12.5 mg 併用	142	74.35 (5.619)	75.10 (6.396)	74.27 (7.211)	76.61 (8.047)	81.20 (9.511)	80.89 (7.574)	80.51 (9.996)
						–	–	–	–	–	–	–
						(n=90)	(n=90)	(n=139)	(n=136)	(n=133)	(n=78)	(n=140)
				25 mg 併用	145	80.21 (6.308)	80.95 (5.648)	79.42 (9.340)	82.58 (9.887)	86.08 (5.012)	86.57 (4.368)	85.75 (5.458)
						–	–	–	–	–	–	–
						(n=95)	(n=95)	(n=142)	(n=133)	(n=129)	(n=83)	(n=144)

解析対象：最大の解析対象集団

上段：平均値（標準偏差）、中段：メトホルミン単独群との投与群間差の点推定値（両側 95%信頼区間）、下段：例数、－：該当せず

SYR-322/CCT-006 試験では、観察期終了時（0 週）及び治療期終了時に対して LOCF 法を適用した。SYR-322/OCT-005 試験では、治療期終了時のみ LOCF 法を適用した。

1)　SYR-322/CCT-006 試験の治療期 12 週間を含む。

総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.1.1、表 14.3.91、表 14.3.92、総括報告書（5.3.5.2-1）表 11.1.1 及び表 14.3.48 から引用