目次

略号一覧表 10
2.7.4 臨床的安全性 12
2.7.4.1 医薬品への曝露 12
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 12
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 19
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 22
2.7.4.2 有害事象 25
2.7.4.2.1 有害事象の評価方法 25
2.7.4.2.2 有害事象の解析 27
2.7.4.2.3 個別有害事象の文章による説明 93
2.7.4.3 臨床検査値の評価 93
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 96
2.7.4.4.1 バイタルサイン 96
2.7.4.4.2 体重 97
2.7.4.4.3 心電図、並びに本配合錠の QT/QTc 間隔延長及び催不整脈のリスク評価 97
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 99
2.7.4.5.1 内因性要因 99
2.7.4.5.2 外因性要因 111
2.7.4.5.3 薬物間相互作用 111
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 111
2.7.4.5.5 過量投与 112
2.7.4.5.6 薬物乱用 112
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 112
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 112
2.7.4.6 製造販売後データ 112
2.7.4.7 付録 114

表

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた主な臨床試験一覧 14
表 2.7.4.1-2　治験薬投与日数（治療期）（SYR-322-MET/CCT-001 試験） 19
表 2.7.4.1-3　治験薬投与日数（治療期）（SYR-322/CCT-006 試験） 20
表 2.7.4.1-4　治験薬投与日数（治療期）（SYR-322/OCT-005 試験） 21
表 2.7.4.1-5　主な人口統計学的データ及び他の基準値の特性の要約（SYR-322-MET/CCT-001 試験） 22
表 2.7.4.1-6　主な人口統計学的データ及び他の基準値の特性の要約（SYR-322/CCT-006 試験） 23

表 2.7.4.1-7　主な人口統計学的データ及び他の基準値の特性の要約（SYR-322/OCT-005 試験）..... 24
表 2.7.4.2-1　安全性評価に用いた主な臨床試験における有害事象の収集期間及び判定基準 26
表 2.7.4.2-2　有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 27
表 2.7.4.2-3　有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験）..... 27
表 2.7.4.2-4　有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）..... 28
表 2.7.4.2-5　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 28
表 2.7.4.2-6　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験）..... 28
表 2.7.4.2-7　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）..... 29
表 2.7.4.2-8　有害事象の程度別発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 29
表 2.7.4.2-9　有害事象の程度別発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験）..... 30
表 2.7.4.2-10　有害事象の程度別発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）..... 31
表 2.7.4.2-11　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の程度別発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 31
表 2.7.4.2-12　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の程度別発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験）..... 32
表 2.7.4.2-13　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の程度別発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）..... 32
表 2.7.4.2-14　有害事象の発現時期別発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 33
表 2.7.4.2-15　有害事象の発現時期別発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験）..... 34
表 2.7.4.2-16　有害事象の発現時期別発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）..... 34
表 2.7.4.2-17　いずれかの投与群で発現頻度が 2%以上の有害事象（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 35
表 2.7.4.2-18　いずれかの投与群で発現頻度が 2%以上の有害事象（SYR-322/CCT-006 試験）..... 36
表 2.7.4.2-19　いずれかの投与量で発現頻度が 2%以上の有害事象（SYR-322/OCT-005 試験）..... 37
表 2.7.4.2-20　いずれかの投与群で発現頻度が 2%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 38
表 2.7.4.2-21　いずれかの投与群で発現頻度が 2%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SYR-322/CCT-006 試験）..... 39
表 2.7.4.2-22　いずれかの投与量で発現頻度が 2%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SYR-322/OCT-005 試験）..... 39
表 2.7.4.2-23　死亡例一覧（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 41
表 2.7.4.2-24　重篤な有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 42
表 2.7.4.2-25　重篤な有害事象を発現した症例一覧（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 43

表 2.7.4.2-26　重篤な有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験） 45
表 2.7.4.2-27　重篤な有害事象を発現した症例一覧（SYR-322/CCT-006 試験） 46
表 2.7.4.2-28　重篤な有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験） 47
表 2.7.4.2-29　重篤な有害事象を発現した症例一覧（SYR-322/OCT-005 試験） 48
表 2.7.4.2-30　治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験） 51
表 2.7.4.2-31　治験薬投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧（SYR-322-MET/CCT-001 試験） 52
表 2.7.4.2-32　治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験） 55
表 2.7.4.2-33　治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験） 56
表 2.7.4.2-34　治験薬投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧（SYR-322/OCT-005 試験） 57
表 2.7.4.2-35　器官別大分類別有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験） 60
表 2.7.4.2-36　器官別大分類別有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験） 61
表 2.7.4.2-37　器官別大分類別有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験） 62
表 2.7.4.2-38　本配合錠投与で注意すべき有害事象の検討事項又は定義 63
表 2.7.4.2-39　低血糖に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験） 64
表 2.7.4.2-40　低血糖に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験） 64
表 2.7.4.2-41　肝機能障害・黄疸に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験） 65
表 2.7.4.2-42　肝機能障害・黄疸に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験） 65
表 2.7.4.2-43　肝機能障害・黄疸に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験） 66
表 2.7.4.2-44　急性膵炎に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験） 67
表 2.7.4.2-45　急性膵炎に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験） 67
表 2.7.4.2-46　「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験） 68
表 2.7.4.2-47　重症皮膚障害に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験） 68
表 2.7.4.2-48　「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験） 69
表 2.7.4.2-49　「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験） 70
表 2.7.4.2-50　血管浮腫に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験） 71
表 2.7.4.2-51　過敏症に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験） 71
表 2.7.4.2-52　過敏症に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験） 72

表 2.7.4.2-53　過敏症に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験） 72
表 2.7.4.2-54　「免疫系障害」及び「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験） 73
表 2.7.4.2-55　「免疫系障害」及び「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験） 74
表 2.7.4.2-56　「免疫系障害」及び「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験） 75
表 2.7.4.2-57　「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験） 77
表 2.7.4.2-58　「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験） 77
表 2.7.4.2-59　心血管系障害に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験） 78
表 2.7.4.2-60　バイタルサインに関連する有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験） 78
表 2.7.4.2-61　脂質代謝マーカーに関連する有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験） 79
表 2.7.4.2-62　心血管系障害に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験） 80
表 2.7.4.2-63　バイタルサインに関連する有害事象の発現頻度(SYR-322/CCT-006 試験) 81
表 2.7.4.2-64　心電図に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験） 81
表 2.7.4.2-65　脂質代謝マーカーに関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験） 82
表 2.7.4.2-66　心血管系障害に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験） 82
表 2.7.4.2-67　バイタルサインに関連する有害事象の発現頻度(SYR-322/OCT-005 試験) 83
表 2.7.4.2-68　心電図に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験） 84
表 2.7.4.2-69　脂質代謝マーカーに関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験） 84
表 2.7.4.2-70　乳酸アシドーシスに関連する有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験） 85
表 2.7.4.2-71　治療期 24 週の乳酸変化量の部分集団解析結果（SYR-322-MET/CCT-001 試験） 86
表 2.7.4.2-72　治療期 24 週のピルビン酸変化量の部分集団解析結果（SYR-322-MET/CCT-001 試験） 86
表 2.7.4.2-73　乳酸アシドーシスに関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験） 87

表 2.7.4.2-74　治療期 12 週の乳酸変化量の部分集団解析結果（SYR-322/CCT-006 試験） 88
表 2.7.4.2-75　治療期 12 週のピルビン酸変化量の部分集団解析結果（SYR-322/CCT-006 試験） 88
表 2.7.4.2-76　乳酸アシドーシスに関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験） 89
表 2.7.4.2-77　治療期 52 週の乳酸変化量の部分集団解析結果（SYR-322/OCT-005 試験） 89
表 2.7.4.2-78　治療期 52 週のピルビン酸変化量の部分集団解析結果（SYR-322/OCT-005 試験） 90
表 2.7.4.2-79　「胃腸障害」の有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験） 91
表 2.7.4.2-80　「胃腸障害」の有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験） 92
表 2.7.4.2-81　「胃腸障害」の有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験） 93
表 2.7.4.5-1　年齢別の有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験） 99
表 2.7.4.5-2　性別の有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験） 100
表 2.7.4.5-3　性別の有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験） 100
表 2.7.4.5-4　性別の有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験） 101
表 2.7.4.5-5　観察期終了時（0 週）の BMI 別の有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験） 101
表 2.7.4.5-6　観察期終了時（0 週）の BMI 別の有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験） 102
表 2.7.4.5-7　ベースラインの BMI 別の有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験） 102
表 2.7.4.5-8　2 型糖尿病罹病期間別の有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験） 103
表 2.7.4.5-9　2 型糖尿病罹病期間別の有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験） 104
表 2.7.4.5-10　2 型糖尿病罹病期間別の有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験） 104
表 2.7.4.5-11　観察期終了時（0 週）の HbA1c 別の有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験） 105
表 2.7.4.5-12　観察期終了時（0 週）の HbA1c 別の有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験） 105
表 2.7.4.5-13　ベースラインの HbA1c 別の有害事象の発現頻度 （SYR-322/OCT-005 試験） 106
表 2.7.4.5-14　観察期終了時（0 週）のメトホルミンの 1 日投与量別の有害事象の発現頻度 （SYR-322/CCT-006 試験） 106
表 2.7.4.5-15　ベースラインのメトホルミンの 1 日投与量別の有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験） 107
表 2.7.4.5-16　観察期終了時（0 週）の eGFR 別の有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験） 107
表 2.7.4.5-17　観察期終了時（0 週）の eGFR 別の有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験） 108

表 2.7.4.5-18　ベースラインの eGFR 別の有害事象の発現頻度(SYR-322/OCT-005 試験) 108
表 2.7.4.5-19　観察期終了時（0 週）の肝機能低下の程度別の有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験） 109
表 2.7.4.5-20　観察期終了時（0 週）の肝機能低下の程度別の有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験） 110
表 2.7.4.5-21　ベースラインの肝機能低下の程度別の有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験） 110
表 2.7.4.7-付録-1　有害事象の発現頻度（器官別大分類及び基本語別）（SYR-322-MET/CCT-001 試験） 115
表 2.7.4.7-付録-2　有害事象の発現頻度(器官別大分類及び基本語別)(SYR-322/CCT-006 試験） 122
表 2.7.4.7-付録-3　有害事象の発現頻度(器官別大分類及び基本語別)(SYR-322/OCT-005 試験） 127
表 2.7.4.7-付録-4　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度（器官別大分類及び基本語別）（SYR-322-MET/CCT-001 試験） 136
表 2.7.4.7-付録-5　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度（器官別大分類及び基本語別）（SYR-322/CCT-006 試験） 138
表 2.7.4.7-付録-6　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度（器官別大分類及び基本語別）（SYR-322/OCT-005 試験） 140
表 2.7.4.7-付録-7　有害事象の程度別発現頻度（器官別大分類及び基本語別）（SYR-322-MET/CCT-001 試験） 143
表 2.7.4.7-付録-8　有害事象の程度別発現頻度（器官別大分類及び基本語別）（SYR-322/CCT-006 試験） 170
表 2.7.4.7-付録-9　有害事象の程度別発現頻度（器官別大分類及び基本語別）（SYR-322/OCT-005 試験） 191
表 2.7.4.7-付録-10　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の程度別発現頻度（器官別大分類及び基本語別）（SYR-322-MET/CCT-001 試験） 230
表 2.7.4.7-付録-11　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の程度別発現頻度（器官別大分類及び基本語別）（SYR-322/CCT-006 試験） 236
表 2.7.4.7-付録-12　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の程度別発現頻度（器官別大分類及び基本語別）（SYR-322/OCT-005 試験） 243
表 2.7.4.7-付録-13　有害事象の発現時期別発現頻度（器官別大分類及び基本語別）（SYR-322-MET/CCT-001 試験） 254
表 2.7.4.7-付録-14　有害事象の発現時期別発現頻度（器官別大分類及び基本語別）（SYR-322/CCT-006 試験） 275
表 2.7.4.7-付録-15　有害事象の発現時期別発現頻度（器官別大分類及び基本語別）（SYR-322/OCT-005 試験） 293
表 2.7.4.7-付録-16　脂質代謝マーカーの評価時点別変化量（LOCF）(SYR-322/CCT-006 試験） 313

表 2.7.4.7-付録-17　脂質代謝マーカーの評価時点別変化量（SYR-322/OCT-005 試験）..... 315
表 2.7.4.7-付録-18　年齢別の乳酸及びピルビン酸の評価時点別変化量
（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 317
表 2.7.4.7-付録-19　eGFR 別〔観察期終了時（0 週）〕の乳酸及びピルビン酸の評価時点
別変化量（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 337
表 2.7.4.7-付録-20　肝機能低下の程度〔観察期終了時（0 週）〕別の乳酸及びピルビン
酸の評価時点別変化量（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 357
表 2.7.4.7-付録-21　eGFR 別〔観察期終了時（0 週）〕の乳酸及びピルビン酸の評価時点
別変化量（SYR-322/CCT-006 試験）..... 397
表 2.7.4.7-付録-22　肝機能低下の程度〔観察期終了時（0 週）〕別の乳酸及びピルビン
酸の評価時点別変化量（SYR-322/CCT-006 試験）..... 413
表 2.7.4.7-付録-23　eGFR 別〔観察期終了時（0 週）〕の乳酸及びピルビン酸の評価時点
別変化量（SYR-322/OCT-005 試験）..... 445
表 2.7.4.7-付録-24　肝機能低下の程度〔観察期終了時（0 週）〕別の乳酸及びピルビン
酸の評価時点別変化量（SYR-322/OCT-005 試験）..... 477
表 2.7.4.7-付録-25　血液学的検査の評価時点別変化量（SYR-322-MET/CCT-001 試験）... 541
表 2.7.4.7-付録-26　血液学的検査の正異判定のクロス表（SYR-322-MET/CCT-001 試験）
..... 591
表 2.7.4.7-付録-27　血液生化学検査の評価時点別変化量（SYR-322-MET/CCT-001 試験）
..... 611
表 2.7.4.7-付録-28　血液生化学検査の正異判定のクロス表（SYR-322-MET/CCT-001 試
験）..... 736
表 2.7.4.7-付録-29　尿検査の評価時点別変化量（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 786
表 2.7.4.7-付録-30　尿検査の正異判定のクロス表（SYR-322-MET/CCT-001 試験）..... 791
表 2.7.4.7-付録-31　血液学的検査の評価時点別変化量（SYR-322/CCT-006 試験）..... 803
表 2.7.4.7-付録-32　血液学的検査の正異判定のクロス表（SYR-322/CCT-006 試験）..... 810
表 2.7.4.7-付録-33　血液生化学検査の評価時点別変化量（SYR-322/CCT-006 試験）..... 823
表 2.7.4.7-付録-34　血液生化学検査の正異判定のクロス表（SYR-322/CCT-006 試験）..... 833
表 2.7.4.7-付録-35　尿検査の評価時点別変化量（SYR-322/CCT-006 試験）..... 852
表 2.7.4.7-付録-36　尿検査の正異判定のクロス表（SYR-322/CCT-006 試験）..... 853
表 2.7.4.7-付録-37　血液学的検査の評価時点別変化量（SYR-322/OCT-005 試験）..... 873
表 2.7.4.7-付録-38　血液学的検査の正異判定のクロス表（SYR-322/OCT-005 試験）..... 886
表 2.7.4.7-付録-39　血液生化学検査の評価時点別変化量（SYR-322/OCT-005 試験）..... 912
表 2.7.4.7-付録-40　血液生化学検査の正異判定のクロス表（SYR-322/OCT-005 試験）..... 932
表 2.7.4.7-付録-41　尿検査の評価時点別変化量（SYR-322/OCT-005 試験）..... 970
表 2.7.4.7-付録-42　尿検査の正異判定のクロス表（SYR-322/OCT-005 試験）..... 971
表 2.7.4.7-付録-43　バイタルサインの評価時点別変化量（SYR-322-MET/CCT-001 試験）
..... 983
表 2.7.4.7-付録-44　バイタルサインの評価時点別変化量（SYR-322/CCT-006 試験）..... 1001
表 2.7.4.7-付録-45　バイタルサインの評価時点別変化量（SYR-322/OCT-005 試験）..... 1003

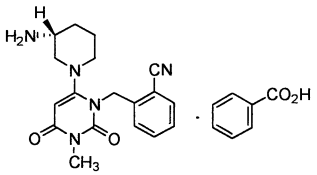
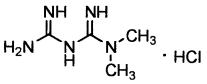
表 2.7.4.7-付録-46　体重の評価時点別変化量（SYR-322-MET/CCT-001 試験） 1006
表 2.7.4.7-付録-47　体重の評価時点別変化量（LOCF）（SYR-322/CCT-006 試験） 1007
表 2.7.4.7-付録-48　体重の評価時点別変化量（SYR-322/OCT-005 試験） 1008
表 2.7.4.7-付録-49　各評価時点の心電図判定のクロス表（SYR-322-MET/CCT-001 試験）
..... 1009
表 2.7.4.7-付録-50　各評価時点の心電図判定のクロス表（SYR-322/CCT-006 試験） 1012
表 2.7.4.7-付録-51　各評価時点の心電図判定のクロス表（SYR-322/OCT-005 試験） 1013
表 2.7.4.7-付録-52　年齢別の有害事象の発現頻度（器官別大分類及び基本語別）
（SYR-322-MET/CCT-001 試験） 1015
表 2.7.4.7-付録-53　性別の有害事象の発現頻度（器官別大分類及び基本語別）
（SYR-322-MET/CCT-001 試験） 1029
表 2.7.4.7-付録-54　性別の有害事象の発現頻度（器官別大分類及び基本語別）
（SYR-322/CCT-006 試験） 1043
表 2.7.4.7-付録-55　性別の有害事象の発現頻度（器官別大分類及び基本語別）
（SYR-322/OCT-005 試験） 1053
表 2.7.4.7-付録-56　BMI 別の有害事象の発現頻度（器官別大分類及び基本語別）
（SYR-322-MET/CCT-001 試験） 1071
表 2.7.4.7-付録-57　BMI 別の有害事象の発現頻度（器官別大分類及び基本語別）
（SYR-322/CCT-006 試験） 1092
表 2.7.4.7-付録-58　BMI 別の有害事象の発現頻度（器官別大分類及び基本語別）
（SYR-322/OCT-005 試験） 1107
表 2.7.4.7-付録-59　2 型糖尿病罹病期間別の有害事象の発現頻度（器官別大分類及び基本語別）（SYR-322-MET/CCT-001 試験） 1134
表 2.7.4.7-付録-60　2 型糖尿病罹病期間別の有害事象の発現頻度（器官別大分類及び基本語別）（SYR-322/CCT-006 試験） 1162
表 2.7.4.7-付録-61　2 型糖尿病罹病期間別の有害事象の発現頻度（器官別大分類及び基本語別）（SYR-322/OCT-005 試験） 1182
表 2.7.4.7-付録-62　HbA1c 別の有害事象の発現頻度（器官別大分類及び基本語別）
（SYR-322-MET/CCT-001 試験） 1218
表 2.7.4.7-付録-63　HbA1c 別の有害事象の発現頻度（器官別大分類及び基本語別）
（SYR-322/CCT-006 試験） 1232
表 2.7.4.7-付録-64　HbA1c 別の有害事象の発現頻度（器官別大分類及び基本語別）
（SYR-322/OCT-005 試験） 1242
表 2.7.4.7-付録-65　メトホルミンの 1 日投与量別の有害事象の発現頻度（器官別大分類及び基本語別）（SYR-322/CCT-006 試験） 1260
表 2.7.4.7-付録-66　メトホルミンの 1 日投与量別の有害事象の発現頻度（器官別大分類及び基本語別）（SYR-322/OCT-005 試験） 1270
表 2.7.4.7-付録-67　eGFR 別の有害事象の発現頻度（器官別大分類及び基本語別）
（SYR-322-MET/CCT-001 試験） 1288

表 2.7.4.7-付録-68　eGFR 別の有害事象の発現頻度（器官別大分類及び基本語別）（SYR-322/CCT-006 試験） 1302
表 2.7.4.7-付録-69　eGFR 別の有害事象の発現頻度（器官別大分類及び基本語別）（SYR-322/OCT-005 試験） 1312
表 2.7.4.7-付録-70　肝機能低下の程度別の有害事象の発現頻度（器官別大分類及び基本語別）（SYR-322-MET/CCT-001 試験） 1330
表 2.7.4.7-付録-71　肝機能低下の程度別の有害事象の発現頻度（器官別大分類及び基本語別）（SYR-322/CCT-006 試験） 1352
表 2.7.4.7-付録-72　肝機能低下の程度別の有害事象の発現頻度（器官別大分類及び基本語別）（SYR-322/OCT-005 試験） 1372

図

図 2.7.4.1-1　SYR-322/OCT-005 試験の解析対象概念図 15

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
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
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〕
BID	bis in die〔1 日 2 回投与〕
BMI	Body mass index〔体容量指数〕
CD26	Cluster of differentiation 26〔分化抗原群 26〕
Cmax	Maximum observed plasma concentration〔最高血漿中濃度〕
DB	Double blind〔二重盲検〕
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4〔ジペプチジルペプチダーゼ-4〕
ECG	Electrocardiogram〔心電図〕
eGFR	Estimated glomerular filtration rate〔推算糸球体ろ過率〕
HbA1c	Hemoglobin A1c〔ヘモグロビン A1c〕
HDL-C	High density lipoprotein-cholesterol〔高比重リポ蛋白コレステロール〕
HLGT	High level group terms〔高位グループ語〕
HLT	High level terms〔高位語〕
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use〔日米 EU 医薬品規制調和国際会議〕
LDL-C	Low density lipoprotein-cholesterol〔低比重リポ蛋白コレステロール〕
LOCF	Last observation carried forward
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities〔ICH 国際医薬用語集〕
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version〔ICH 国際医薬用語集日本語版〕
NEC	Not elsewhere classified〔他に分類されない〕
NGSP 値	National Glycohemoglobin Standardization Program〔国際標準値〕
PSUR	Periodic Safety Update Report〔定期的安全性最新報告〕
PT	Preferred terms〔基本語〕
QD	quaque die〔1 日 1 回投与〕
SMQ	Standardised MedDRA Queries〔MedDRA 標準検索式〕
SOC	System organ class〔器官別大分類〕
TC	Total cholesterol〔総コレステロール〕
TG	Triglyceride〔トリグリセリド〕
ULN	Upper limit of normal〔基準値上限〕

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

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

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

本項で示す主な臨床試験の一覧を表 2.7.4.1-1 に示した。

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

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

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

（1）安全性評価に用いた臨床試験

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

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]

SYR-322/CCT-006 試験は、食事療法、運動療法に加えて、メトホルミンを投与してもなお血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、メトホルミン（250 mg を 1 日 2 回又は 3 回）に SYR-322 12.5 mg 又は 25 mg を 12 週間併用投与（以下、それぞれ 12.5 mg 併用群又は 25 mg 併用群）したときの安全性について、メトホルミン（250 mg を 1 日 2 回又は 3 回）の単独投与（以下、メトホルミン単独群）を対照として検討した。

SYR-322/OCT-005 試験は、SYR-322/CCT-006 試験を完了した被験者を対象に、SYR-322（12.5 mg 又は 25 mg）とメトホルミン（250 mg を 1 日 2 回又は 3 回）を 40 週間（SYR-322/CCT-006 試験と併せて 52 週間）継続して併用投与（以下、それぞれ 12.5 mg 併用又は 25 mg 併用[2]）したときの安全性を SYR-322/CCT-006 試験と併せて評価した〔2.7.4.1.1 (2)〕。

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

「2.7.4.2.2.6 本配合錠投与で注意すべき有害事象」で示した脂質代謝マーカー〔総コレステロール（TC）、トリグリセリド（TG）、LDL コレステロール（LDL-C）及び HDL コレステロール（HDL-C）〕は、SYR-322/CCT-006 試験及び SYR-322/OCT-005 試験では有効性の評価項目（解析対象はいずれも「最大の解析対象集団」[6]）としたが、本項では安全性評価に用いた。また、「2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目」で示した体重（2.7.4.4.2）は、いずれの試験でも有効性の評価項目（解析対象はいずれも「最大の解析対象集団」）としたが、本項では安全性評価に用いた。

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

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

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

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた主な臨床試験一覧

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

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

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

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

(2) 併合による安全性成績の検討

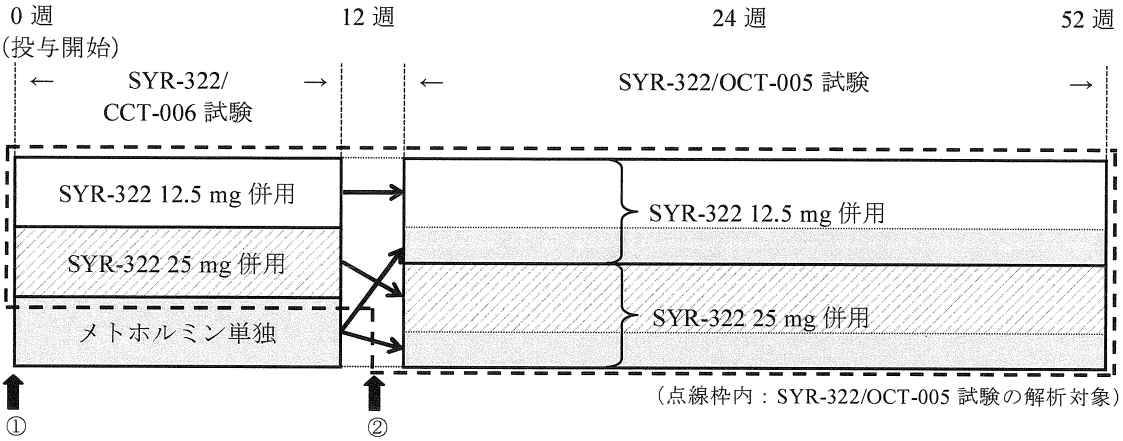
2.7.4.1.1 (1) に示したとおり、安全性評価に用いた主な臨床試験 3 試験の対象が異なることから、併合による安全性の検討は行わなかった。

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

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

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

有効性の評価項目である脂質代謝マーカー（TC、TG、LDL-C 及び HDL-C）及び体重については、SYR-322/CCT-006 試験で 12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群に割り付けられた被験者は、治療期 52 週までのデータを用い、ベースライン値は SYR-322/CCT-006 試験の観察期終了時（0 週）のデータを用いた。SYR-322/CCT-006 試験でメトホルミン単独群に割り付けられた被験者は、治療期 0～11 週のデータを除き、治療期 12～52 週のデータを 12.5 mg 併用又は 25 mg 併用の治療期 0～40 週のデータとして用い、ベースライン値は治療期 12 週（SYR-322/OCT-005 試験開始時）のデータを用いた（図 2.7.4.1-1）。



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

図 2.7.4.1-1　SYR-322/OCT-005 試験の解析対象概念図

(3) 本配合錠投与で注意すべき有害事象

本配合錠の有効成分であるSYR-322及びメトホルミンの投与で注意すべき有害事象については、それぞれの配合成分の医薬品リスク管理計画書[19][20]に基づき検討した。

SYR-322については、低血糖、肝機能障害・黄疸、横紋筋融解症、急性膵炎、重症皮膚障害〔皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）及び多形紅斑を含む〕、血管浮腫、過敏症（アナフィラキシー反応を含む）、感染症、腸閉塞、間質性肺炎、悪性腫瘍及び心血管系リスクについて検討した。メトホルミンについては、低血糖、肝機能障害・黄疸、横紋筋融解症、乳酸アシドーシス及び消化器症状について検討した（2.7.4.2.2.6）。

1) SYR-322及びメトホルミン投与で共通して注意すべき有害事象

① 低血糖

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

② 肝機能障害・黄疸

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

③ 横紋筋融解症

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

2）SYR-322 投与で注意すべき有害事象

① 急性膵炎

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

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

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

③ 血管浮腫

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

④ 過敏症（アナフィラキシー反応を含む）

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

⑤ 感染症

SYR-322 の非臨床試験及び臨床試験並びに製造販売後では、感染症の発現リスクを明確に示すエビデンスは得られていない。しかしながら、DPP-4 の酵素活性は、膜蛋白 CD26 の膜外ドメインに存在しており、CD26 は T 細胞の活性化に重要な役割を果たす分子であることから、DPP-4 阻害剤は CD26 の T 細胞活性化を減弱させる可能性がある[21][22]。その結果、DPP-4 阻害剤が免疫系に影響を及ぼし、感染症のリスクを増大する可能性が考えられるため、SYR-322 の医薬品リスク管理計画書で「重要な潜在的リスク」としていることから、感染症について安全性評価を行った。

⑥ 腸閉塞

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

⑦ 間質性肺炎

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

⑧ 悪性腫瘍

SYR-322 の非臨床試験及び臨床試験並びに製造販売後では、悪性腫瘍の発現リスクを明確に示すエビデンスは得られていない。しかしながら、一般的に糖尿病患者では悪性腫瘍のリスクが増加することが報告されている[23]。また、インクレチン関連薬と膵癌との因果関係が否定できないとの報告[24]もあり、DPP-4 を長期間阻害したときの全身への影響については、海外における情報も含めて不明点が多いため、SYR-322 の医薬品リスク管理計画書で「重要な潜在的リスク」としていることから、悪性腫瘍について安全性評価を行った。

⑨ 心血管系リスク

SYR-322 については、EXAMINE 試験（SYR-322-402 試験）の結果から心血管系リスクを増大する可能性は低いと考える[25]。また、本配合錠の成分であるメトホルミンについては、心血管系リスクを減少させることが報告されている[26][27]。しかしながら、一般的に糖尿病患者では心血管系リスクが増加することが報告されており[28]、SYR-322 の医薬品リスク管理計画書で「重要な不足情報」としていることから、心血管系リスクについて安全性評価を行った。

3） メトホルミン投与で注意すべき有害事象

① 乳酸アシドーシス

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

② 消化器症状

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

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

安全性評価に用いた主な臨床試験（SYR-322-MET/CCT-001 試験、SYR-322/CCT-006 試験及び SYR-322/OCT-005 試験、以下同様）における治療期の治験薬投与日数を以下に示した。

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

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

「安全性データの解析対象集団」における治療期の治験薬投与日数を表 2.7.4.1-2 に示した。

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

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

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

表 2.7.4.1-2　治験薬投与日数（治療期）（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

	SYR-322 単独群	メトホルミン	
		QD 併用群	BID 併用群
	(n=71)	(n=152)	(n=151)
メトホルミン DB			
平均値	158.1	164.2	165.2
標準偏差	32.96	22.44	19.15
中央値	168.0	168.0	168.0
（最小値, 最大値）	(7, 175)	(13, 175)	(18, 175)
投与日数		例数（%）	
1～28 日	3 (4.2)	2 (1.3)	2 (1.3)
29～56 日	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
57～84 日	1 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)
85～112 日	1 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)
113～140 日	2 (2.8)	1 (0.7)	0 (0.0)
141～168 日	54 (76.1)	104 (68.4)	110 (72.8)
≥169 日	10 (14.1)	42 (27.6)	38 (25.2)
SYR-322			
平均値	158.1	164.2	165.2
標準偏差	32.96	22.44	19.15
中央値	168.0	168.0	168.0
（最小値, 最大値）	(7, 175)	(13, 175)	(18, 175)
投与日数		例数（%）	
1～28 日	3 (4.2)	2 (1.3)	2 (1.3)
29～56 日	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
57～84 日	1 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)
85～112 日	1 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)
113～140 日	2 (2.8)	1 (0.7)	0 (0.0)
141～168 日	54 (76.1)	104 (68.4)	111 (73.5)
≥169 日	10 (14.1)	42 (27.6)	37 (24.5)

解析対象：安全性データの解析対象集団
メトホルミン DB：メトホルミン 250 mg 又はプラセボ
総括報告書（5.3.5.1-1）表 12.1-1 から引用

（2）国内第 2/3 相検証試験（SYR-322/CCT-006 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

「安全性データの解析対象集団」における治療期の治験薬投与日数を表 2.7.4.1-3 に示した。

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

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

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

表 2.7.4.1-3　治験薬投与日数（治療期）（SYR-322/CCT-006 試験）

	メトホルミン単独群 (n=100)	SYR-322 12.5 mg 併用群 (n=92)	SYR-322 25 mg 併用群 (n=96)
SYR-322DB			
平均値	84.2	83.2	82.5
標準偏差	3.36	8.75	9.09
中央値	84.0	84.0	84.0
（最小値, 最大値）	(77, 91)	(9, 91)	(14, 91)
投与日数		例数（%）	
1～14 日	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.0)
15～28 日	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
29～56 日	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
57～84 日	72 (72.0)	65 (70.7)	73 (76.0)
≥85 日	28 (28.0)	26 (28.3)	21 (21.9)
メトホルミン			
平均値	85.2	84.2	83.5
標準偏差	3.36	8.75	9.17
中央値	85.0	85.0	85.0
（最小値, 最大値）	(78, 92)	(10, 92)	(14, 92)
投与日数		例数（%）	
1～14 日	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.0)
15～28 日	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
29～56 日	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
57～84 日	27 (27.0)	30 (32.6)	33 (34.4)
≥85 日	73 (73.0)	61 (66.3)	61 (63.5)

解析対象：安全性データの解析対象集団
SYR-322DB：SYR-322 12.5 mg、25 mg 又はプラセボ
総括報告書（5.3.5.1-2）表 12.1.1 から引用

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

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

「安全性データの解析対象集団」における治療期の治験薬投与日数を表 2.7.4.1-4 に示した。

「安全性データの解析対象集団」は、25 mg 併用で 145 例であった。

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

表 2.7.4.1-4　治験薬投与日数（治療期）（SYR-322/OCT-005 試験）

	SYR-322	
	12.5 mg 併用 (n=142)	25 mg 併用 (n=145)
SYR-322		
平均値	317.6	308.4
標準偏差	65.60	82.52
中央値	357.0	358.0
（最小値, 最大値）	(9, 371)	(14, 373)
投与日数	例数（%）	
1～84 日	2 (1.4)	7 (4.8)
85～168 日	5 (3.5)	5 (3.4)
169～364 日	120 (84.5)	113 (77.9)
≥365 日	15 (10.6)	20 (13.8)
メトホルミン		
平均値	318.6	309.4
標準偏差	65.59	82.55
中央値	358.0	359.0
（最小値, 最大値）	(10, 372)	(14, 374)
投与日数	例数（%）	
1～84 日	2 (1.4)	7 (4.8)
85～168 日	5 (3.5)	5 (3.4)
169～364 日	86 (60.6)	86 (59.3)
≥365 日	49 (34.5)	47 (32.4)

解析対象：安全性データの解析対象集団
SYR-322DB：SYR-322 12.5 mg、25 mg 又はプラセボ
総括報告書（5.3.5.2-1）表 12.1.1 から引用

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

安全性評価に用いた主な臨床試験の主な人口統計学的データ及び他の基準値の特性を以下に示した。

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

: 添付資料番号 5.3.5.1-1 (評価)

「無作為化された全例」における主な人口統計学的データ及び他の基準値の特性の要約を表 2.7.4.1-5 に示した。

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

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

表 2.7.4.1-5 主な人口統計学的データ及び他の基準値の特性の要約
(SYR-322-MET/CCT-001 試験)

項目／カテゴリ	SYR-322 単独群	メトホルミン		計
		QD 併用群	BID 併用群	
	(n=71)	(n=152)	(n=151)	(n=374)
年齢 (歳)	57.2 (10.07)	56.9 (8.79)	57.6 (9.72)	57.2 (9.40)
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)
女性	19 (26.8)	42 (27.6)	45 (29.8)	106 (28.3)
体重 (kg)	68.00 (13.702)	69.48 (13.074)	69.55 (14.927)	69.23 (13.943)
BMI (kg/m^2)	24.72 (3.764)	25.61 (4.231)	25.52 (4.344)	25.41 (4.196)
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)
クレアチニン (mg/dL)	0.687 (0.1380)	0.669 (0.1416)	0.683 (0.1333)	0.678 (0.1375)
eGFR (mL/min/1.73 m^2)	88.2 (15.99)	91.0 (16.82)	87.9 (17.86)	89.2 (17.11)
HbA1c (NGSP) (%)	7.77 (0.780)	7.82 (0.820)	7.89 (0.791)	7.84 (0.800)
空腹時血糖 (mg/dL)	162.4 (31.03)	164.7 (31.02)	165.9 (30.92)	164.7 (30.92)

解析対象：無作為化された全例
平均値 (標準偏差)、ただし、年齢区分及び性別は例数 (%)
総括報告書 (5.3.5.1-1) 表 11.2-1 及び 15.1 Table 1.2.1 から引用

(2) 国内第 2/3 相検証試験 (SYR-322/CCT-006 試験)

: 添付資料番号 5.3.5.1-2 (評価)

「無作為化された全例」における主な人口統計学的データ及び他の基準値の特性の要約を表 2.7.4.1-6 に示した。

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

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

表2.7.4.1-6　主な人口統計学的データ及び他の基準値の特性の要約（SYR-322/CCT-006試験）

項目／カテゴリ	メトホルミン単独群 (n=100)	SYR-322 12.5 mg併用群 (n=92)	SYR-322 25 mg併用群 (n=96)	計 (n=288)
年齢（歳）	52.1 (8.05)	53.4 (8.80)	52.3 (8.02)	52.6 (8.28)
性別				
男性	72 (72.0)	60 (65.2)	66 (68.8)	198 (68.8)
女性	28 (28.0)	32 (34.8)	30 (31.3)	90 (31.3)
体重（kg）	69.89 (14.227)	69.47 (12.463)	69.65 (12.667)	69.68 (13.123)
BMI (kg/m^2)	26.14 (4.579)	25.63 (4.099)	25.79 (3.695)	25.86 (4.138)
2型糖尿病罹病期間（年）	6.04 (4.359)	6.34 (5.391)	6.62 (4.799)	6.33 (4.843)
クレアチニン（mg/dL）	0.668 (0.1562)	0.673 (0.1611)	0.668 (0.1707)	0.670 (0.1621)
eGFR (mL/min/1.73 m^2)	94.2 (18.89)	91.1 (20.41)	94.1 (21.33)	93.2 (20.19)
HbA1c（NGSP）（%）	8.00 (0.856)	7.89 (0.824)	8.02 (0.732)	7.97 (0.805)
空腹時血糖（mg/dL）	171.5 (35.60)	165.1 (33.15)	169.9 (32.16)	168.9 (33.70)
メトホルミンの1日投与量				
500 mg/日	49 (49.0)	45 (48.9)	45 (46.9)	139 (48.3)
750 mg/日	51 (51.0)	47 (51.1)	51 (53.1)	149 (51.7)

解析対象：無作為化された全例
平均値（標準偏差）、ただし、性別及びメトホルミンの1日投与量は例数（%）
総括報告書（5.3.5.1-2）表10.2.1及び表14.1.2、添付資料（5.3.5.3-1）Table 1.1.1、添付資料（5.3.5.3-2）Table 1.1.1.1から引用

（3）国内第2/3相継続長期投与試験（SYR-322/OCT-005試験）

：添付資料番号5.3.5.2-1（評価）

「安全性データの解析対象集団」における主な人口統計学的データ及び他の基準値の特性の要約を表2.7.4.1-7に示した。

25 mg併用の性別の割合は男性が69.7%、女性が30.3%であり、男性の割合が高かった。メトホルミンの1日投与量は500 mgが46.2%、750 mgが53.8%であった。

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

表 2.7.4.1-7　主な人口統計学的データ及び他の基準値の特性の要約（SYR-322/OCT-005 試験）

項目／カテゴリ	SYR-322		計
	12.5 mg 併用 (n=142)	25 mg 併用 (n=145)	(n=287)
性別			
男性	96 (67.6)	101 (69.7)	197 (68.6)
女性	46 (32.4)	44 (30.3)	90 (31.4)
年齢 (歳)	53.4 (8.12)	51.8 (8.41)	52.6 (8.29)
体重 (kg)	68.88 (12.654)	70.41 (13.599)	69.65 (13.139)
BMI (kg/m^2)	25.61 (4.190)	26.08 (4.107)	25.85 (4.148)
2 型糖尿病罹病期間 (年)	6.35 (5.163)	6.26 (4.517)	6.30 (4.839)
クレアチニン (mg/dL)	0.669 (0.1586)	0.670 (0.1666)	0.669 (0.1624)
eGFR ($mL/min/1.73\ m^2$)	92.3 (19.72)	94.1 (20.75)	93.2 (20.23)
HbA1c（NGSP）(%)	8.01 (0.947)	8.09 (0.852)	8.05 (0.900)
空腹時血糖 (mg/dL)	167.4 (35.97)	170.0 (34.50)	168.7 (35.20)
メトホルミンの 1 日投与量			
500 mg/日	71 (50.0)	67 (46.2)	138 (48.1)
750 mg/日	71 (50.0)	78 (53.8)	149 (51.9)

解析対象：安全性データの解析対象集団

平均値（標準偏差）、ただし、性別及びメトホルミンの 1 日投与量は例数（%）

総括報告書（5.3.5.2-1）表 10.2.1 及び表 14.1.2、添付資料（5.3.5.3-1）Table 2.1.1、添付資料（5.3.5.3-2）Table 2.1.1.1 から引用

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の評価方法

安全性評価に用いた主な臨床試験における有害事象の収集期間及び判定基準を表 2.7.4.2-1 に示した。

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

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

有害事象の程度は、いずれの試験も 3 段階で集計した。

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

いずれの試験も同一の被験者において、同一の基本語の有害事象が、同一のカテゴリ区分で複数回発現した場合は、そのカテゴリ区分では発現例数を 1 例として計上した。同一の被験者において、同一の基本語の有害事象が複数のカテゴリ区分にまたがって複数回発現した場合は、程度別集計では最も程度の高いカテゴリ区分で発現例数を 1 例として計上し、発現時期別集計では、それぞれのカテゴリ区分で発現例数を 1 例ずつ計上した。発現時期別集計について、発現頻度を算出する際の分母は「安全性データの解析対象集団」のうち当該時期以降に治験薬が投与された又は当該時期以降に有害事象が発現した被験者の例数とした。また、同一の被験者において、同一の器官別大分類の有害事象が複数回発現した場合についても上記と同様に集計した。

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

表 2.7.4.2-1　安全性評価に用いた主な臨床試験における有害事象の収集期間及び判定基準

試験番号 ［資料区分］	有害事象の 収集期間	有害事象の程度の 定義・分類	有害事象収集時の 因果関係判定の定義・分類	本項での治験薬との因果関係が否定できない有害事象	使用した有害事象の辞書
SYR-322-MET /CCT-001 ［評価資料］	治験薬投与開始時から治療期終了時又は投与中止時まで	軽度： 一過性で容易に耐えられるもの 中等度： 通常の活動に支障をきたす程度のもの 高度： 通常の活動を不可能にする程度のもの	関連あり： 時間的な相関関係（投与中止後の経過を含む）がある。又は、原疾患、合併症、併用薬、併用処置等の他要因も推定されるが、当該被験薬、対照薬による可能性も考えられる有害事象。	○	MedDRA/J ver.17.1[2)]
			関連なし： 当該被験薬、対照薬との時間的な相関関係がない。又は、原疾患、合併症、併用薬、併用処置等の他要因によると十分に考えられる有害事象。	−	
SYR-322 /CCT-006 ［評価資料］			明らかに関連あり（Definite）： 時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過も含む）があり、かつ以下のいずれかに該当する場合 ・偶然の再投与により同様の所見を認める場合 ・薬剤感受性試験（皮膚テスト他）陽性の場合 ・体液又は血液内濃度測定により中毒量であることが認められる場合	○	
			多分関連あり（Probable）： 時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過も含む）があり、かつ原疾患、合併症、併用薬、併用処置等の当該被験薬・対照薬以外の要因がほぼ除外される場合		
SYR-322 /OCT-005 ［評価資料］	治療期 12 週（来院後）から治療期終了時又は投与中止時まで[1)]		関連あるかもしれない（Possible）： 時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過も含む）があり、原疾患、合併症、併用薬、併用処置等他の要因も推定されるが、当該被験薬・対照薬による可能性*も考えられる場合 *：例えば、類似化合物も含めて過去に同様の報告があるもの、薬理作用から推定されるもの		
			関連なし（Not Related）： 時間的に相関関係がないと考えられる場合 原疾患、合併症、併用薬、併用処置等他の要因によると考えられる場合	−	

1) SYR-322/OCT-005 試験の同意取得後（治療期 8 週来院後）から治療期 12 週来院時までに発現した有害事象は、SYR-322/CCT-006 試験の有害事象として収集した。また、SYR-322/CCT-006 試験から継続して発現していた有害事象は、SYR-322/OCT-005 試験でも有害事象として収集した。

2) 総括報告書及び個々の試験のまとめは SYR-322/CCT-006 試験では MedDRA/J ver[redacted]、SYR-322/OCT-005 試験では MedDRA/J ver[redacted]で安全性評価を行ったが、本項ではいずれの試験も MedDRA/J ver.17.1 で読み替えたうえで安全性評価を行った。

2.7.4.2.2 有害事象の解析

（1）有害事象の発現頻度

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）

有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-2 に、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-1 に示した。

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

表 2.7.4.2-2　有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

	SYR-322 単独群	メトホルミン	
		QD 併用群	BID 併用群
	(n=71)	(n=152)	(n=151)
発現例数（%）	41 (57.7)	77 (50.7)	79 (52.3)

総括報告書（5.3.5.1-1）表 12.2-2 から引用

2）国内第 2/3 相検証試験（SYR-322/CCT-006 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-3 に、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-2 に示した。

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

なお、メトホルミンの 1 日投与量別（500 mg/日又は 750 mg/日）の有害事象の発現頻度はいずれの投与群でも層間で同程度であり、メトホルミン単独群と比較して 25 mg 併用群で同程度であった〔2.7.4.5.1（6）1）〕。

表 2.7.4.2-3　有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験）

	メトホルミン	SYR-322	
	単独群	12.5 mg 併用群	25 mg 併用群
	(n=100)	(n=92)	(n=96)
発現例数（%）	53 (53.0)	45 (48.9)	51 (53.1)

総括報告書（5.3.5.1-2）表 12.2.1 から引用

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

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-4 に、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-3 に示した。

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

なお、メトホルミンの 1 日投与量別（500 mg/日又は 750 mg/日）の有害事象の発現頻度は層間で同程度であった〔2.7.4.5.1（6）2）〕。

表 2.7.4.2-4　有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）

	SYR-322	
	12.5 mg 併用 (n=142)	25 mg 併用 (n=145)
発現例数（%）	110 (77.5)	114 (78.6)

総括報告書（5.3.5.2-1）表 12.2.1 から引用

（2）治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度

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）

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-5 に、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-4 に示した。

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

表 2.7.4.2-5　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度
（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

	SYR-322 単独群	メトホルミン	
		QD 併用群	BID 併用群
	(n=71)	(n=152)	(n=151)
発現例数（%）	3 (4.2)	4 (2.6)	11 (7.3)

総括報告書（5.3.5.1-1）表 12.2-3 から引用

2）国内第 2/3 相検証試験（SYR-322/CCT-006 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-6 に、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-5 に示した。

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

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

表 2.7.4.2-6　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度
（SYR-322/CCT-006 試験）

	メトホルミン	SYR-322	
	単独群	12.5 mg 併用群	25 mg 併用群
	(n=100)	(n=92)	(n=96)
発現例数（%）	10 (10.0)	10 (10.9)	8 (8.3)

総括報告書（5.3.5.1-2）表 12.2.1 から引用

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

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-7 に、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-6 に示した。

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

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

表 2.7.4.2-7　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）

	SYR-322	
	12.5 mg 併用 (n=142)	25 mg 併用 (n=145)
発現例数（%）	26 (18.3)	29 (20.0)

総括報告書（5.3.5.2-1）表 12.2.1 から引用

（3）有害事象の程度別発現頻度

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）

有害事象の程度別発現頻度を表 2.7.4.2-8 に、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-7 に示した。

軽度の有害事象の発現頻度は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 54.9%（39/71 例）、46.7%（71/152 例）及び 51.0%（77/151 例）であり、SYR-322 単独群及び BID 併用群と比較して QD 併用群で同程度であった。

中等度の有害事象の発現頻度は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 1.4%（1/71 例）、3.3%（5/152 例）及び 1.3%（2/151 例）であり、SYR-322 単独群及び BID 併用群と比較して QD 併用群で同程度であった。

高度の有害事象の発現頻度は SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 1.4%（1/71 例）、0.7%（1/152 例）及び 0%（0/151 例）であり、SYR-322 単独群及び BID 併用群と比較して QD 併用群で同程度であった。QD 併用群でみられた程度が高度の有害事象は、脾臓損傷 1 例であり、治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.4.2-25）。

表 2.7.4.2-8　有害事象の程度別発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

	SYR-322 単独群	メトホルミン	
		QD 併用群	BID 併用群
	(n=71)	(n=152)	(n=151)
全体	41 (57.7)	77 (50.7)	79 (52.3)
軽度	39 (54.9)	71 (46.7)	77 (51.0)
中等度	1 (1.4)	5 (3.3)	2 (1.3)
高度	1 (1.4)	1 (0.7)	

例数（%）

総括報告書（5.3.5.1-1）15.1 Table 3.1.2.5 及び Table 3.4.5 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）

有害事象の程度別発現頻度を表 2.7.4.2-9 に、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-8 に示した。

軽度の有害事象の発現頻度は、メトホルミン単独群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 52.0%（52/100 例）及び 50.0%（48/96 例）であり、メトホルミン単独群と比較して 25 mg 併用群で同程度であった。

中等度の有害事象の発現頻度は、メトホルミン単独群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 1.0%（1/100 例）及び 1.0%（1/96 例）であり、メトホルミン単独群と比較して 25 mg 併用群で同程度であった。

高度の有害事象の発現頻度は、メトホルミン単独群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 0%（0/100 例）及び 2.1%（2/96 例）（肺の悪性新生物 1 例、マロリー・ワイス症候群 1 例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.4.2-27）。

表 2.7.4.2-9　有害事象の程度別発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験）

	メトホルミン単独群 (n=100)	SYR-322	
		12.5 mg 併用群 (n=92)	25 mg 併用群 (n=96)
全体	53 (53.0)	45 (48.9)	51 (53.1)
軽度	52 (52.0)	45 (48.9)	48 (50.0)
中等度	1 (1.0)		1 (1.0)
高度			2 (2.1)

例数（%）
総括報告書（5.3.5.1-2）表 14.4.4 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）

有害事象の程度別発現頻度を表 2.7.4.2-10 に、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-9 に示した。

軽度の有害事象の発現頻度は、25 mg 併用で 70.3%（102/145 例）であった。

中等度の有害事象の発現頻度は、25 mg 併用で 6.2%（9/145 例）であった。

高度の有害事象の発現頻度は、25 mg 併用で 2.1%（3/145 例）〔肺の悪性新生物 1 例（SYR-322/CCT-006 試験と同一症例）、心不全 1 例及びマロリー・ワイス症候群 1 例（SYR-322/CCT-006 試験と同一症例）〕であり、心不全 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.4.2-29）。

表 2.7.4.2-10　有害事象の程度別発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）

	SYR-322	
	12.5 mg 併用 (n=142)	25 mg 併用 (n=145)
全体	110 (77.5)	114 (78.6)
軽度	93 (65.5)	102 (70.3)
中等度	15 (10.6)	9 (6.2)
高度	2 (1.4)	3 (2.1)

例数（%）
総括報告書（5.3.5.2-1）表 14.4.3 から引用

（4）治験薬との因果関係が否定できない有害事象の程度別発現頻度

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）

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の程度別発現頻度を表 2.7.4.2-11 に、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-10 に示した。

軽度の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 4.2%（3/71 例）、2.0%（3/152 例）及び 7.3%（11/151 例）であり、SYR-322 単独群及び BID 併用群と比較して QD 併用群で同程度かやや低かった。

中等度の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 0%（0/71 例）、0.7%（1/152 例）及び 0%（0/151 例）であり、SYR-322 単独群及び BID 併用群と比較して QD 併用群で同程度であった。

高度の治験薬との因果関係が否定できない有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-11　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の程度別発現頻度
（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

	SYR-322 単独群	メトホルミン	
		QD 併用群	BID 併用群
	(n=71)	(n=152)	(n=151)
全体	3 (4.2)	4 (2.6)	11 (7.3)
軽度	3 (4.2)	3 (2.0)	11 (7.3)
中等度		1 (0.7)	
高度			

例数（%）
総括報告書（5.3.5.1-1）15.1 Table 3.1.2.6 及び Table 3.4.6 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）

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の程度別発現頻度を表 2.7.4.2-12 に、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-11 に示した。

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

中等度又は高度の治験薬との因果関係が否定できない有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-12　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の程度別発現頻度
（SYR-322/CCT-006 試験）

	メトホルミン単独群 (n=100)	SYR-322 12.5 mg 併用群 (n=92)	SYR-322 25 mg 併用群 (n=96)
全体	10 (10.0)	10 (10.9)	8 (8.3)
軽度	10 (10.0)	10 (10.9)	8 (8.3)
中等度			
高度			

例数（%）
添付資料（5.3.5.3-2）Table 1.2.1.4 から引用

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

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の程度別発現頻度を表 2.7.4.2-13 に、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-12 に示した。

軽度の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、25 mg 併用で 19.3%（28/145 例）であった。

中等度の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、25 mg 併用ではみられなかった。

高度の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、25 mg 併用で 0.7%（1/145 例）であり、心不全が 1 例にみられた（表 2.7.4.2-29）。

表 2.7.4.2-13　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の程度別発現頻度
（SYR-322/OCT-005 試験）

	SYR-322 12.5 mg 併用 (n=142)	SYR-322 25 mg 併用 (n=145)
全体	26 (18.3)	29 (20.0)
軽度	24 (16.9)	28 (19.3)
中等度	1 (0.7)	
高度	1 (0.7)	1 (0.7)

例数（%）
添付資料（5.3.5.3-2）Table 2.2.1.4 から引用

（5）有害事象の発現時期別発現頻度

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）

有害事象の発現時期別発現頻度（投与 1～28 日、29～56 日、57～84 日、85～112 日、113～140 日、141～168 日、169 日以降）を表 2.7.4.2-14 に、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-13 に示した。

各時期における有害事象の発現頻度は、投与 1～28 日及び期間が短いと考える投与 169 日以降では SYR-322 単独群と比較して QD 併用群でやや低く、その他の時期では同程度であった。また、いずれの時期でも BID 併用群と比較して QD 併用群で同程度であった。

期間が短いと考える投与 169 日以降を除き、各投与群における有害事象の発現頻度は各時期でややばらつきはみられたものの、時期に応じて高くなる又は低くなる明らかな傾向はみられなかった。

表 2.7.4.2-14　有害事象の発現時期別発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

時期	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)
全体	41 (57.7)	77 (50.7)	79 (52.3)
1～28 日	(n=71)	(n=152)	(n=151)
	18 (25.4)	19 (12.5)	27 (17.9)
29～56 日	(n=68)	(n=150)	(n=149)
	9 (13.2)	21 (14.0)	14 (9.4)
57～84 日	(n=68)	(n=149)	(n=149)
	8 (11.8)	18 (12.1)	25 (16.8)
85～112 日	(n=67)	(n=148)	(n=148)
	7 (10.4)	17 (11.5)	17 (11.5)
113～140 日	(n=66)	(n=147)	(n=148)
	10 (15.2)	21 (14.3)	19 (12.8)
141～168 日	(n=64)	(n=146)	(n=148)
	7 (10.9)	11 (7.5)	18 (12.2)
169 日～Max	(n=10)	(n=42)	(n=38)
	1 (10.0)	1 (2.4)	2 (5.3)

上段：「当該時期以降に治験薬が投与された」又は「当該時期以降に有害事象が発現した」被験者数、下段：「当該時期に有害事象が発現した」被験者数（%）
総括報告書（5.3.5.1-1）15.1 Table 3.1.2.9 及び Table 3.4.9 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）

有害事象の発現時期別発現頻度（投与 1～28 日、29～56 日、57～84 日、85 日以降）を表 2.7.4.2-15 に、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-14 に示した。

各時期における有害事象の発現頻度は、メトホルミン単独群と比較して 25 mg 併用群で同程度であった。

期間が短いと考える投与 85 日以降を除き、各投与群における有害事象の発現頻度は各時期で大きな違いはみられず、時期に応じて高くなる又は低くなる明らかな傾向はみられなかった。

表 2.7.4.2-15　有害事象の発現時期別発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験）

時期	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)
全体	53 (53.0)	45 (48.9)	51 (53.1)
1～28 日	(n=100)	(n=92)	(n=96)
	25 (25.0)	25 (27.2)	27 (28.1)
29～56 日	(n=100)	(n=91)	(n=96)
	21 (21.0)	21 (23.1)	21 (21.9)
57～84 日	(n=100)	(n=91)	(n=94)
	15 (15.0)	16 (17.6)	18 (19.1)
85 日～Max	(n=28)	(n=26)	(n=21)
	3 (10.7)	2 (7.7)	4 (19.0)

上段：「当該時期以降に治験薬が投与された」又は「当該時期以降に有害事象が発現した」被験者数、下段：「当該時期に有害事象が発現した」被験者数（%）
添付資料（5.3.5.3-2）Table 1.2.1.7 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）

有害事象の発現時期別発現頻度（投与 1～84 日、85～168 日、169～252 日、253～336 日、337 日以降）を表 2.7.4.2-16 に、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-15 に示した。

期間が短いと考える投与 337 日以降を除き、25 mg 併用における有害事象の発現頻度は投与 253～336 日でやや低かったが、時期に応じて高くなる又は低くなる明らかな傾向はみられなかった。

表 2.7.4.2-16　有害事象の発現時期別発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）

時期	SYR-322	
	12.5 mg 併用	25 mg 併用
	(n=142)	(n=145)
全体	110 (77.5)	114 (78.6)
1～84 日	(n=142)	(n=145)
	61 (43.0)	75 (51.7)
85～168 日	(n=140)	(n=138)
	49 (35.0)	56 (40.6)
169～252 日	(n=135)	(n=133)
	58 (43.0)	56 (42.1)
253～336 日	(n=133)	(n=129)
	52 (39.1)	41 (31.8)
337 日～Max	(n=81)	(n=83)
	14 (17.3)	16 (19.3)

上段：「当該時期以降に治験薬が投与された」又は「当該時期以降に有害事象が発現した」被験者数、下段：「当該時期に有害事象が発現した」被験者数（%）
添付資料（5.3.5.3-2）Table 2.2.1.7 から引用

2.7.4.2.2.1 比較的よくみられる有害事象

（1）比較的よくみられる有害事象

1）国内第 3 相検証試験（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

いずれかの投与群で発現頻度が 2%以上の有害事象を表 2.7.4.2-17 に示した。

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

表 2.7.4.2-17　いずれかの投与群で発現頻度が 2%以上の有害事象
（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

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

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

2）国内第 2/3 相検証試験（SYR-322/CCT-006 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

いずれかの投与群で発現頻度が 2%以上の有害事象を表 2.7.4.2-18 に示した。

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

表 2.7.4.2-18　いずれかの投与群で発現頻度が 2%以上の有害事象（SYR-322/CCT-006 試験）

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

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

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

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

いずれかの投与量で発現頻度が 2%以上の有害事象を表 2.7.4.2-19 に示した。

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

表 2.7.4.2-19　いずれかの投与量で発現頻度が 2%以上の有害事象（SYR-322/OCT-005 試験）

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

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

表 2.7.4.2-19　いずれかの投与量で発現頻度が 2%以上の有害事象（SYR-322/OCT-005 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	SYR-322 12.5 mg 併用 (n=142)	SYR-322 25 mg 併用 (n=145)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	9 (6.3)	6 (4.1)
関節痛	2 (1.4)	6 (4.1)
筋骨格硬直	1 (0.7)	5 (3.4)
腱鞘炎	4 (2.8)	
筋骨格痛	3 (2.1)	
神経系障害		
頭痛	9 (6.3)	3 (2.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
上気道の炎症	6 (4.2)	6 (4.1)
口腔咽頭痛	3 (2.1)	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害		
湿疹	7 (4.9)	6 (4.1)
汗疹	1 (0.7)	3 (2.1)
血管障害		
高血圧	7 (4.9)	4 (2.8)

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

（2）比較的よくみられる治験薬との因果関係が否定できない有害事象

1）国内第 3 相検証試験（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

いずれかの投与群で発現頻度が 2%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4.2-20 に示した。

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

表 2.7.4.2-20　いずれかの投与群で発現頻度が 2%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

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

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

2）国内第 2/3 相検証試験（SYR-322/CCT-006 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

いずれかの投与群で発現頻度が 2%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4.2-21 に示した。

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

表 2.7.4.2-21　いずれかの投与群で発現頻度が 2%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SYR-322/CCT-006 試験）

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

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

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

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

いずれかの投与量で発現頻度が 2%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4.2-22 に示した。

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

表 2.7.4.2-22　いずれかの投与量で発現頻度が 2%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SYR-322/OCT-005 試験）

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

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

2.7.4.2.2.2 死亡

いずれの試験でも、治療期に死亡例はみられなかった。

SYR-322-MET/CCT-001 試験の観察期（SYR-322 単独投与期）で死亡例が 1 例（有害事象名：突然死）みられた。観察期開始 36 日目（観察期開始日を 1 日と起算）に、入浴中に意識不明にて発見され、死亡が確認された。死因は不明であるが、治験参加の約 1 年前よりネシーナ錠の服用経験があること、また、高血圧及び脂質異常症を合併する高齢の 2 型糖尿病患者であったことから、基礎疾患による影響が大きいと考えられ、観察期に投与されていた治験薬（SYR-322）との因果関係は否定された（表 2.7.4.2-23、5.3.5.1-1）。

表 2.7.4.2-23　死亡例一覧（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

実施地域	試験番号［資料区分］	投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名［基本語］	発現日（投与後日数）[1]	消失日（投与後日数）[1]	因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬の処置	転帰
国内	SYR-322-MET/CCT-001 試験［評価資料］	該当せず	[redacted]	日本人 [redacted] 71 歳	突然死	[redacted] (36)	[redacted] (36)	関連なし	高度	重篤	投与中止	死亡

1)　有害事象発現日及び消失日は観察期用治験薬投与開始日を 1 日として起算

有害事象名：MedDRA/J ver.17.1

総括報告書（5.3.5.1-1）表 15.3-1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

2.7.4.2.2.3 その他の重篤な有害事象

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

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

重篤な有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-24 に、重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.4.2-25 に示した。

重篤な有害事象の発現頻度は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 1.4%（1/71 例）、2.0%（3/152 例）及び 0%（0/151 例）であり、SYR-322 単独群及び BID 併用群と比較して QD 併用群で同程度であった。

QD 併用群でみられた重篤な有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定され、転倒 1 例を除き、治験薬の投与が中止された。

表 2.7.4.2-24　重篤な有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

器官別大分類 基本語	SYR-322 単独群	メトホルミン	
		QD 併用群	BID 併用群
	(n=71)	(n=152)	(n=151)
重篤な有害事象発現例数	1 (1.4)	3 (2.0)	0
感染症および寄生虫症	1 (1.4)	0	0
憩室炎	1 (1.4)		
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (1.3)	0
脳挫傷		1 (0.7)	
挫傷		1 (0.7)	
転倒		1 (0.7)	
腓骨骨折		1 (0.7)	
四肢圧挫損傷		1 (0.7)	
肺挫傷		1 (0.7)	
肋骨骨折		1 (0.7)	
交通事故		1 (0.7)	
肩甲骨骨折		1 (0.7)	
脊椎圧迫骨折		1 (0.7)	
脾臓損傷		1 (0.7)	
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.7)	0
変形性関節症		1 (0.7)	
神経系障害	0	1 (0.7)	0
くも膜下出血		1 (0.7)	

例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver.17.1
総括報告書（5.3.5.1-1）表 12.3-1 から引用

表 2.7.4.2-25　重篤な有害事象を発現した症例一覧（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

実施地域	試験番号［資料区分］	投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名［基本語］	発現日（投与後日数）[1]	消失日（投与後日数）[1]	因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬の処置	転帰
国内	SYR-322-MET /CCT-001 試験［評価資料］	SYR-322 単独群	[redacted]	日本人 [redacted] 47 歳	憩室炎	[redacted] (39)	[redacted] (48)	関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
		QD 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 72 歳	変形性関節症	[redacted] (2)	[redacted] (51)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
			[redacted]	日本人 [redacted] 65 歳	転倒	[redacted] (130)	[redacted] (130)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
					脊椎圧迫骨折	[redacted] (130)	[redacted] (256)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
					上腹部痛	[redacted] (100)	[redacted] (124)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					膀胱炎	[redacted] (94)	[redacted] (105)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					腱鞘炎	[redacted] (103)	[redacted] (256)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					上気道の炎症[2]	[redacted] (20)[2]	[redacted] (53)[2]	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					メニエール病[2]	[redacted] (60)[2]	[redacted] (204)[2]	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

1)　有害事象発現日及び消失日は治療期用治験薬投与開始日を 1 日として起算

2)　観察期に発現した有害事象、有害事象発現日及び消失日は観察期用治験薬投与開始日を 1 日として起算

有害事象名：MedDRA/J ver.17.1

総括報告書（5.3.5.1-1）表 15.3-1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

表 2.7.4.2-25　重篤な有害事象を発現した症例一覧（SYR-322-MET/CCT-001 試験）（続き）

実施地域	試験番号［資料区分］	投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名［基本語］	発現日（投与後日数）[1]	消失日（投与後日数）[1]	因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬の処置	転帰
国内（続き）	SYR-322-MET /CCT-001 試験［評価資料］（続き）	QD 併用群（続き）	[redacted]	日本人 [redacted] 60 歳	交通事故	[redacted] (78)	[redacted] (78)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
					脾臓損傷	[redacted] (78)	[redacted] (116)	関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
					肋骨骨折	[redacted] (78)	[redacted] (191)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
					肺挫傷	[redacted] (78)	[redacted] (116)	関連なし	軽度	重篤	投与中止	回復
					肩甲骨骨折	[redacted] (78)	継続中	関連なし	中等度	重篤	投与中止	軽快
					四肢圧挫損傷	[redacted] (78)	[redacted] (79)	関連なし	軽度	重篤	投与中止	回復
					腓骨骨折	[redacted] (78)	継続中	関連なし	中等度	重篤	投与中止	軽快
					挫傷	[redacted] (78)	[redacted] (116)	関連なし	軽度	重篤	投与中止	回復
					挫傷	[redacted] (78)	[redacted] (93)	関連なし	軽度	重篤	投与中止	回復
					くも膜下出血	[redacted] (78)	[redacted] (116)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
					脳挫傷	[redacted] (78)	[redacted] (79)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
					挫傷	[redacted] (2)	[redacted] (23)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					転倒	[redacted] (2)	[redacted] (2)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					関節痛	[redacted] (30)	継続中	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	軽快
					薬疹	[redacted] (54)	[redacted] (62)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

1)　有害事象発現日及び消失日は治療期用治験薬投与開始日を 1 日として起算
有害事象名：MedDRA/J ver.17.1
総括報告書（5.3.5.1-1）表 15.3-1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

（2）国内第 2/3 相検証試験（SYR-322/CCT-006 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

重篤な有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-26 に、重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.4.2-27 に示した。

重篤な有害事象の発現頻度は、メトホルミン単独群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 0%（0/100 例）及び 2.1%（2/96 例）であり、メトホルミン単独群と比較して 25 mg 併用群で同程度であった。

25 mg 併用群でみられた重篤な有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定され、治験薬の投与が中止された。

表 2.7.4.2-26　重篤な有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験）

器官別大分類 基本語	メトホルミン 単独群 (n=100)	SYR-322 12.5 mg 併用群 (n=92)	SYR-322 25 mg 併用群 (n=96)
重篤な有害事象発現例数	0	0	2 (2.1)
胃腸障害	0	0	1 (1.0)
マロリー・ワイス症候群			1 (1.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (1.0)
肺の悪性新生物			1 (1.0)

例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver.17.1
添付資料（5.3.5.3-2）Table 1.2.1.6 から引用

表 2.7.4.2-27　重篤な有害事象を発現した症例一覧（SYR-322/CCT-006 試験）

実施地域	試験番号［資料区分］	投与群	メトホルミン1日投与量	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名［基本語］	発現日（投与後日数）[1]	消失日（投与後日数）[1]	因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬の処置	転帰
国内	SYR-322/CCT-006 試験［評価資料］	SYR-322 25 mg 併用群	500 mg/日	SYR[redacted]	日本人 [redacted] 52 歳	マロリー・ワイス症候群	[redacted] (69)	[redacted] (75)	関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
						第 7 脳神経麻痺	[redacted] (82)	継続	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	軽快
						白血球数増加	[redacted] (84)	継続	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	軽快
			750 mg/日	SYR[redacted]	日本人 [redacted] 58 歳	肺の悪性新生物	[redacted] (32)	継続	関連なし	高度	重篤	投与中止	未回復
						便秘	[redacted] (2)	継続	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	不明
						鼻咽頭炎	[redacted] (12)	継続	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	不明

1)　有害事象発現日及び消失日は投与開始日を 1 日として起算

有害事象名：MedDRA/J ver.17.1

総括報告書（5.3.5.1-2）表 14.4.8、症例一覧表（5.3.7.1-4）及び添付資料（5.3.5.3-2）Table 1.2.1.6 から引用

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

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

重篤な有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-28 に、重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.4.2-29 に示した。

重篤な有害事象の発現頻度は、25 mg 併用で 3.4%（5/145 例）であった。

心不全 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定された。心不全 1 例及び脳循環不全 1 例を除き、治験薬の投与が中止された。

表 2.7.4.2-28　重篤な有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）

器官別大分類 基本語	SYR-322 12.5 mg 併用 (n=142)	SYR-322 25 mg 併用 (n=145)
重篤な有害事象発現例数	7 (4.9)	5 (3.4)
心臓障害	2 (1.4)	1 (0.7)
急性心筋梗塞	2 (1.4)	
心不全		1 (0.7)
胃腸障害	0	1 (0.7)
マロリー・ワイス症候群		1 (0.7)
感染症および寄生虫症	2 (1.4)	0
感染性腸炎	1 (0.7)	
レジオネラ菌性肺炎	1 (0.7)	
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.4)	0
転倒	1 (0.7)	
交通事故	1 (0.7)	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.7)	2 (1.4)
乳癌		1 (0.7)
肺の悪性新生物		1 (0.7)
膵癌	1 (0.7)	
神経系障害	0	1 (0.7)
脳循環不全		1 (0.7)

例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver.17.1
添付資料（5.3.5.3-2）Table 2.2.1.6 から引用

表 2.7.4.2-29　重篤な有害事象を発現した症例一覧（SYR-322/OCT-005 試験）

実施地域	試験番号［資料区分］	投与量	投与群 1)	メトホルミン1日投与量	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名［基本語］	発現日（投与後日数）2)	消失日（投与後日数）2)	因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬の処置	転帰
国内	SYR-322/OCT-005 試験［評価資料］	SYR-322 12.5 mg 併用	12.5 mg 併用群	500 mg/日	SYR[redacted]	日本人 [redacted] 61 歳	感染性腸炎	[redacted]（255）	[redacted]（267）	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	回復
							下痢	[redacted]（1）	[redacted]（28）	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
							鼻咽頭炎	[redacted]（80）	[redacted]（88）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				750 mg/日	SYR[redacted]	日本人 [redacted] 63 歳	膵癌	[redacted]（146）	継続	関連なし	中等度	重篤	投与中止	未回復
							尿管結石	[redacted]（49）	[redacted]（57）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				500 mg/日	SYR[redacted]	日本人 [redacted] 55 歳	急性心筋梗塞	[redacted]（313）	[redacted]（322）	関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
							鼻咽頭炎	[redacted]（20）	[redacted]（34）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
							胸痛	[redacted]（146）	[redacted]（184）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
							アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	[redacted]（169）	[redacted]（286）	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				500 mg/日	SYR[redacted]	日本人 [redacted] 53 歳	レジオネラ菌性肺炎	[redacted]（141）	[redacted]（166）	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復

1)　12.5 mg 併用群、25 mg 併用群：SYR-322/CCT-006 試験及び SYR-322/OCT-005 試験ともに、それぞれ 12.5 mg 併用群、25 mg 併用群（SYR-322/CCT-006 試験で 12.5 mg 併用群、25 mg 併用群に割り付けられたが、SYR-322/OCT-005 試験に移行しなかった被験者についてはそれぞれ 12.5 mg 併用群、25 mg 併用群に含める）
メトホルミン単独→12.5 mg 併用群、メトホルミン単独→25 mg 併用群：SYR-322/CCT-006 試験でメトホルミン単独群、SYR-322/OCT-005 試験でそれぞれ 12.5 mg 併用群、25 mg 併用群

2)　有害事象発現日及び消失日は投与開始日を 1 日として起算

有害事象名：MedDRA/J ver.17.1

総括報告書（5.3.5.2-1）表 14.4.7、症例一覧表（5.3.7.1-5）及び添付資料（5.3.5.3-2）Table 2.2.1.6 から引用

表 2.7.4.2-29　重篤な有害事象を発現した症例一覧（SYR-322/OCT-005 試験）（続き）

実施地域	試験番号［資料区分］	投与量	投与群 [1]	メトホルミン1日投与量	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名［基本語］	発現日（投与後日数）[2]	消失日（投与後日数）[2]	因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬の処置	転帰
国内（続き）	SYR-322/OCT-005 試験［評価資料］（続き）			750 mg/日	SYR[redacted]	日本人 [redacted] 53 歳	急性心筋梗塞	[redacted]（245）	[redacted]（263）	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
							鼻咽頭炎	[redacted]（54）	[redacted]（58）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
							鼻咽頭炎	[redacted]（111）	[redacted]（117）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			メトホルミン単独→12.5 mg 併用群	750 mg/日	SYR[redacted]	日本人 [redacted] 57 歳	転倒	[redacted]（209）	[redacted]（357）	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
				750 mg/日	SYR[redacted]	日本人 [redacted] 48 歳	交通事故	[redacted]（362）	継続	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	軽快
							鼻咽頭炎	[redacted]（295）	[redacted]（310）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
							体重増加	[redacted]（309）	継続	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	軽快
		SYR-322 25 mg 併用	25 mg 併用群	500 mg/日	SYR[redacted]	日本人 [redacted] 52 歳	マロリー・ワイス症候群	[redacted]（69）	[redacted]（75）	関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
							第 7 脳神経麻痺	[redacted]（82）	継続	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	軽快
							白血球数増加	[redacted]（84）	継続	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	軽快
				750 mg/日	SYR[redacted]	日本人 [redacted] 58 歳	乳癌	[redacted]（147）	継続	関連なし	中等度	重篤	投与中止	軽快

1)　12.5 mg 併用群、25 mg 併用群：SYR-322/CCT-006 試験及び SYR-322/OCT-005 試験ともに、それぞれ 12.5 mg 併用群、25 mg 併用群（SYR-322/CCT-006 試験で 12.5 mg 併用群、25 mg 併用群に割り付けられたが、SYR-322/OCT-005 試験に移行しなかった被験者についてはそれぞれ 12.5 mg 併用群、25 mg 併用群に含める）
メトホルミン単独→12.5 mg 併用群、メトホルミン単独→25 mg 併用群：SYR-322/CCT-006 試験でメトホルミン単独群、SYR-322/OCT-005 試験でそれぞれ 12.5 mg 併用群、25 mg 併用群

2)　有害事象発現日及び消失日は投与開始日を 1 日として起算

有害事象名：MedDRA/J ver.17.1

総括報告書（5.3.5.2-1）表 14.4.7、症例一覧表（5.3.7.1-5）及び添付資料（5.3.5.3-2）Table 2.2.1.6 から引用

表 2.7.4.2-29　重篤な有害事象を発現した症例一覧（SYR-322/OCT-005 試験）（続き）

実施地域	試験番号［資料区分］	投与量	投与群 1)	メトホルミン1日投与量	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名［基本語］	発現日（投与後日数）2)	消失日（投与後日数）2)	因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬の処置	転帰
国内（続き）	SYR-322/OCT-005 試験［評価資料］（続き）			750 mg/日	SYR[redacted]	日本人 [redacted] 61 歳	心不全	[redacted]（117）	[redacted]（282）	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与量変更せず	回復
							便秘	[redacted]（30）	[redacted]（115）	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
							腹部不快感	[redacted]（41）	[redacted]（58）	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				750 mg/日	SYR[redacted]	日本人 [redacted] 58 歳	肺の悪性新生物	[redacted]（32）	継続	関連なし	高度	重篤	投与中止	未回復
							便秘	[redacted]（2）	継続	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	不明
							鼻咽頭炎	[redacted]（12）	継続	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	不明
			メトホルミン単独→25 mg 併用群	750 mg/日	SYR[redacted]	日本人 [redacted] 58 歳	脳循環不全	[redacted]（145）	[redacted]（150）	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
							筋骨格硬直	[redacted]（70）	[redacted]（267）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
							四肢痛	[redacted]（148）	[redacted]（381）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
							血中クレアチンホスホキナーゼ増加	[redacted]（308）	[redacted]（311）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

1)　12.5 mg 併用群、25 mg 併用群：SYR-322/CCT-006 試験及び SYR-322/OCT-005 試験ともに、それぞれ 12.5 mg 併用群、25 mg 併用群（SYR-322/CCT-006 試験で 12.5 mg 併用群、25 mg 併用群に割り付けられたが、SYR-322/OCT-005 試験に移行しなかった被験者についてはそれぞれ 12.5 mg 併用群、25 mg 併用群に含める）
メトホルミン単独→12.5 mg 併用群、メトホルミン単独→25 mg 併用群：SYR-322/CCT-006 試験でメトホルミン単独群、SYR-322/OCT-005 試験でそれぞれ 12.5 mg 併用群、25 mg 併用群

2)　有害事象発現日及び消失日は投与開始日を 1 日として起算

有害事象名：MedDRA/J ver.17.1

総括報告書（5.3.5.2-1）表 14.4.7、症例一覧表（5.3.7.1-5）及び添付資料（5.3.5.3-2）Table 2.2.1.6 から引用

2.7.4.2.2.4 治験薬投与中止に至った有害事象

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

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-30 に、治験薬投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.4.2-31 に示した。

治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 1.4%（1/71 例）、2.6%（4/152 例）及び 1.3%（2/151 例）であり、SYR-322 単独群及び BID 併用群と比較して QD 併用群で同程度であった。

QD 併用群でみられた治験薬投与中止に至った有害事象は、胃腸障害 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4.2-30　治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

器官別大分類 基本語	SYR-322 単独群	メトホルミン	
		QD 併用群	BID 併用群
	(n=71)	(n=152)	(n=151)
治験薬投与中止に至った有害事象発現例数	1 (1.4)	4 (2.6)	2 (1.3)
胃腸障害	0	1 (0.7)	0
胃腸障害		1 (0.7)	
感染症および寄生虫症	1 (1.4)	0	1 (0.7)
憩室炎	1 (1.4)		
胃腸炎			1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (1.3)	0
脳挫傷		1 (0.7)	
挫傷		1 (0.7)	
腓骨骨折		1 (0.7)	
四肢圧挫損傷		1 (0.7)	
肺挫傷		1 (0.7)	
肋骨骨折		1 (0.7)	
交通事故		1 (0.7)	
肩甲骨骨折		1 (0.7)	
脊椎圧迫骨折		1 (0.7)	
脾臓損傷		1 (0.7)	
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.7)	0
変形性関節症		1 (0.7)	
神経系障害	0	1 (0.7)	0
くも膜下出血		1 (0.7)	
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (0.7)
薬疹			1 (0.7)

例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver.17.1
総括報告書（5.3.5.1-1）表 12.3-2 から引用

表 2.7.4.2-31　治験薬投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

実施地域	試験番号［資料区分］	投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名（基本語）	発現日（投与後日数）[1]	消失日（投与後日数）[1]	因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬の処置	転帰
国内	SYR-322-MET/ CCT-001 試験［評価資料］	SYR-322 単独群	[redacted]	日本人 [redacted] 47 歳	憩室炎	[redacted] (39)	[redacted] (48)	関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
		QD 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 63 歳	胃腸障害	[redacted] (2)	[redacted] (6)	関連あり	中等度	非重篤	投与中止	回復
					軟部組織損傷	[redacted] (16)	[redacted] (57)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			[redacted]	日本人 [redacted] 72 歳	変形性関節症	[redacted] (2)	[redacted] (51)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
			[redacted]	日本人 [redacted] 65 歳	脊椎圧迫骨折	[redacted] (130)	[redacted] (256)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
					上腹部痛	[redacted] (100)	[redacted] (124)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					膀胱炎	[redacted] (94)	[redacted] (105)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					腱鞘炎	[redacted] (103)	[redacted] (256)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					転倒	[redacted] (130)	[redacted] (130)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
					上気道の炎症[2]	[redacted] (20)[2]	[redacted] (53)[2]	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					メニエール病[2]	[redacted] (60)[2]	[redacted] (204)[2]	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

1)　有害事象発現日及び消失日は治療期用治験薬投与開始日を 1 日として起算

2)　観察期に発現した有害事象、有害事象発現日及び消失日は観察期用治験薬投与開始日を 1 日として起算

有害事象名：MedDRA/J ver.17.1

総括報告書（5.3.5.1-1）表 15.4-1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

表 2.7.4.2-31　治験薬投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧（SYR-322-MET/CCT-001 試験）（続き）

実施地域	試験番号［資料区分］	投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名（基本語）	発現日（投与後日数）[1]	消失日（投与後日数）[1]	因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬の処置	転帰
国内（続き）	SYR-322-MET/ CCT-001 試験［評価資料］（続き）	QD 併用群（続き）	[redacted]	日本人 [redacted] 60 歳	交通事故	[redacted]（78）	[redacted]（78）	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
					脾臓損傷	[redacted]（78）	[redacted]（116）	関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
					肋骨骨折	[redacted]（78）	[redacted]（191）	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
					肺挫傷	[redacted]（78）	[redacted]（116）	関連なし	軽度	重篤	投与中止	回復
					肩甲骨骨折	[redacted]（78）	継続中	関連なし	中等度	重篤	投与中止	軽快
					四肢圧挫損傷	[redacted]（78）	[redacted]（79）	関連なし	軽度	重篤	投与中止	回復
					腓骨骨折	[redacted]（78）	継続中	関連なし	中等度	重篤	投与中止	軽快
					挫傷	[redacted]（78）	[redacted]（116）	関連なし	軽度	重篤	投与中止	回復
					挫傷	[redacted]（78）	[redacted]（93）	関連なし	軽度	重篤	投与中止	回復
					くも膜下出血	[redacted]（78）	[redacted]（116）	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
					脳挫傷	[redacted]（78）	[redacted]（79）	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
					挫傷	[redacted]（2）	[redacted]（23）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					転倒	[redacted]（2）	[redacted]（2）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
					関節痛	[redacted]（30）	継続中	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	軽快
					薬疹	[redacted]（54）	[redacted]（62）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

1)　有害事象発現日及び消失日は治療期用治験薬投与開始日を 1 日として起算

有害事象名：MedDRA/J ver.17.1

総括報告書（5.3.5.1-1）表 15.4-1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

表 2.7.4.2-31　治験薬投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧（SYR-322-MET/CCT-001 試験）（続き）

実施地域	試験番号［資料区分］	投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名（基本語）	発現日（投与後日数）[1]	消失日（投与後日数）[1]	因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬の処置	転帰
国内（続き）	SYR-322-MET/ CCT-001 試験［評価資料］（続き）	BID 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 53 歳	薬疹	[redacted] (42)	[redacted] (99)	関連あり	軽度	非重篤	投与中止	回復
					湿疹[2]	[redacted] (28)[2]	[redacted] (183)[2]	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			[redacted]	日本人 [redacted] 51 歳	胃腸炎	[redacted] (114)	[redacted] (120)	関連なし	軽度	非重篤	投与中止	回復
					筋骨格系胸痛	[redacted] (85)	[redacted] (139)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

1)　有害事象発現日及び消失日は治療期用治験薬投与開始日を 1 日として起算
2)　観察期に発現した有害事象、有害事象発現日及び消失日は観察期用治験薬投与開始日を 1 日として起算
有害事象名：MedDRA/J ver.17.1
総括報告書（5.3.5.1-1）表 15.4-1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

（2）国内第 2/3 相検証試験（SYR-322/CCT-006 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-32 に示した。なお、治験薬投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧は重篤な有害事象を発現した症例一覧（表 2.7.4.2-27）と同一である。

治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は、メトホルミン単独群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 0%（0/100 例）及び 2.1%（2/96 例）であり、メトホルミン単独群と比較して 25 mg 併用群で同程度であった。

25 mg 併用群でみられた治験薬投与中止に至った有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4.2-32　治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験）

器官別大分類 基本語	メトホルミン 単独群 (n=100)	SYR-322 12.5 mg 併用群 (n=92)	SYR-322 25 mg 併用群 (n=96)
治験薬投与中止に至った有害事象発現例数	0	0	2 (2.1)
胃腸障害	0	0	1 (1.0)
マロリー・ワイス症候群			1 (1.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (1.0)
肺の悪性新生物			1 (1.0)
神経系障害	0	0	1 (1.0)
第 7 脳神経麻痺			1 (1.0)

例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver.17.1
添付資料（5.3.5.3-2）Table 1.2.1.5 から引用

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

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-33 に、治験薬投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.4.2-34 に示した。

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

表 2.7.4.2-33　治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）

器官別大分類 基本語	SYR-322 12.5 mg 併用 (n=142)	SYR-322 25 mg 併用 (n=145)
治験薬投与中止に至った有害事象発現例数	7 (4.9)	5 (3.4)
心臓障害	2 (1.4)	0
急性心筋梗塞	2 (1.4)	
胃腸障害	0	1 (0.7)
マロリー・ワイス症候群		1 (0.7)
肝胆道系障害	2 (1.4)	0
肝機能異常	1 (0.7)	
肝障害	1 (0.7)	
免疫系障害	1 (0.7)	0
食物アレルギー	1 (0.7)	
感染症および寄生虫症	1 (0.7)	1 (0.7)
感染性腸炎	1 (0.7)	
鼻咽頭炎		1 (0.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.7)	2 (1.4)
乳癌		1 (0.7)
肺の悪性新生物		1 (0.7)
膵癌	1 (0.7)	
神経系障害	0	1 (0.7)
第 7 脳神経麻痺		1 (0.7)
精神障害	0	1 (0.7)
うつ病		1 (0.7)

例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver.17.1
添付資料（5.3.5.3-2）Table 2.2.1.5 から引用

表 2.7.4.2-34　治験薬投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧（SYR-322/OCT-005 試験）

実施地域	試験番号［資料区分］	投与量	投与群 1)	メトホルミン1日投与量	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名［基本語］	発現日（投与後日数）2)	消失日（投与後日数）2)	因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬の処置	転帰
国内	SYR-322/OCT-005 試験［評価資料］	SYR-322 12.5 mg 併用	12.5 mg 併用群	500 mg/日	SYR[redacted]	日本人 [redacted] 61 歳	感染性腸炎	[redacted] (255)	[redacted] (267)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	回復
							下痢	[redacted] (1)	[redacted] (28)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
							鼻咽頭炎	[redacted] (80)	[redacted] (88)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				750 mg/日	SYR[redacted]	日本人 [redacted] 63 歳	膵癌	[redacted] (146)	継続	関連なし	中等度	重篤	投与中止	未回復
							尿管結石	[redacted] (49)	[redacted] (57)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				750 mg/日	SYR[redacted]	日本人 [redacted] 46 歳	肝機能異常	[redacted] (119)	[redacted] (294)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	回復
							腹部不快感	[redacted] (51)	[redacted] (54)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
							下痢	[redacted] (51)	[redacted] (53)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				750 mg/日	SYR[redacted]	日本人 [redacted] 53 歳	急性心筋梗塞	[redacted] (245)	[redacted] (263)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
							鼻咽頭炎	[redacted] (54)	[redacted] (58)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
							鼻咽頭炎	[redacted] (111)	[redacted] (117)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				750 mg/日	SYR[redacted]	日本人 [redacted] 50 歳	食物アレルギー	[redacted] (161)	[redacted] (163)	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	回復
							食物アレルギー	[redacted] (251)	[redacted] (255)	関連なし	中等度	非重篤	投与量変更せず	回復

1)　12.5 mg 併用群、25 mg 併用群：SYR-322/CCT-006 試験及び SYR-322/OCT-005 試験ともに、それぞれ 12.5 mg 併用群、25 mg 併用群（SYR-322/CCT-006 試験で 12.5 mg 併用群、25 mg 併用群に割り付けられたが、SYR-322/OCT-005 試験に移行しなかった被験者についてはそれぞれ 12.5 mg 併用群、25 mg 併用群に含める）
メトホルミン単独→12.5 mg 併用群、メトホルミン単独→25 mg 併用群：SYR-322/CCT-006 試験でメトホルミン単独群、SYR-322/OCT-005 試験でそれぞれ 12.5 mg 併用群、25 mg 併用群

2)　有害事象発現日及び消失日は投与開始日を 1 日として起算

有害事象名：MedDRA/J ver.17.1

総括報告書（5.3.5.1-2）表 14.4.8、症例一覧表（5.3.7.1-5）及び添付資料（5.3.5.3-2）Table 2.2.1.5 から引用

表 2.7.4.2-34　治験薬投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧（SYR-322/OCT-005 試験）（続き）

実施地域	試験番号［資料区分］	投与量	投与群 1)	メトホルミン1日投与量	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名［基本語］	発現日（投与後日数）2)	消失日（投与後日数）2)	因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬の処置	転帰
国内（続き）	SYR-322/OCT-005 試験［評価資料］（続き）			500 mg/日	SYR[redacted]	日本人 [redacted] 55 歳	急性心筋梗塞	[redacted]（313）	[redacted]（322）	関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
							鼻咽頭炎	[redacted]（20）	[redacted]（34）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
							胸痛	[redacted]（146）	[redacted]（184）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
							アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	[redacted]（169）	[redacted]（286）	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
			メトホルミン単独→12.5 mg 併用群	500 mg/日	SYR[redacted]	日本人 [redacted] 40 歳	肝障害	[redacted]（213）	[redacted]（224）	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	回復
							γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	[redacted]（168）	[redacted]（252）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
							血中乳酸増加	[redacted]（364）	継続	多分関連あり	軽度	非重篤	該当せず	軽快
		SYR-322 25 mg 併用	25 mg 併用群	500 mg/日	SYR[redacted]	日本人 [redacted] 52 歳	マロリー・ワイス症候群	[redacted]（69）	[redacted]（75）	関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
							第 7 脳神経麻痺	[redacted]（82）	継続	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	軽快
							白血球数増加	[redacted]（84）	継続	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	軽快

1)　12.5 mg 併用群、25 mg 併用群：SYR-322/CCT-006 試験及び SYR-322/OCT-005 試験ともに、それぞれ 12.5 mg 併用群、25 mg 併用群（SYR-322/CCT-006 試験で 12.5 mg 併用群、25 mg 併用群に割り付けられたが、SYR-322/OCT-005 試験に移行しなかった被験者についてはそれぞれ 12.5 mg 併用群、25 mg 併用群に含める）
メトホルミン単独→12.5 mg 併用群、メトホルミン単独→25 mg 併用群：SYR-322/CCT-006 試験でメトホルミン単独群、SYR-322/OCT-005 試験でそれぞれ 12.5 mg 併用群、25 mg 併用群

2)　有害事象発現日及び消失日は投与開始日を 1 日として起算

有害事象名：MedDRA/J ver.17.1

総括報告書（5.3.5.1-2）表 14.4.8、症例一覧表（5.3.7.1-5）及び添付資料（5.3.5.3-2）Table 2.2.1.5 から引用

表 2.7.4.2-34　治験薬投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧（SYR-322/OCT-005 試験）（続き）

実施地域	試験番号［資料区分］	投与量	投与群 [1]	メトホルミン1日投与量	被験者識別コード	人種 性別 年齢	有害事象名［基本語］	発現日（投与後日数）[2]	消失日（投与後日数）[2]	因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬の処置	転帰
国内（続き）	SYR-322/OCT-005 試験［評価資料］（続き）			500 mg/日	SYR[redacted]	日本人 [redacted] 46 歳	鼻咽頭炎	[redacted]（252）	[redacted]（264）	関連なし	軽度	非重篤	投与中止	回復
							血中クレアチンホスホキナーゼ増加	[redacted]（91）	[redacted]（119）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
							過角化	[redacted]（301）	継続	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	軽快
				500 mg/日	SYR[redacted]	日本人 [redacted] 43 歳	うつ病	[redacted]（149）	継続	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	軽快
							鼻咽頭炎	[redacted]（25）	[redacted]（40）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
							腹部不快感	[redacted]（33）	[redacted]（200）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
							筋骨格硬直	[redacted]（58）	[redacted]（210）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				750 mg/日	SYR[redacted]	日本人 [redacted] 58 歳	乳癌	[redacted]（147）	継続	関連なし	中等度	重篤	投与中止	軽快
				750 mg/日	SYR[redacted]	日本人 [redacted] 58 歳	肺の悪性新生物	[redacted]（32）	継続	関連なし	高度	重篤	投与中止	未回復
							便秘	[redacted]（2）	継続	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	不明
							鼻咽頭炎	[redacted]（12）	継続	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	不明

1)　12.5 mg 併用群、25 mg 併用群：SYR-322/CCT-006 試験及び SYR-322/OCT-005 試験ともに、それぞれ 12.5 mg 併用群、25 mg 併用群（SYR-322/CCT-006 試験で 12.5 mg 併用群、25 mg 併用群に割り付けられたが、SYR-322/OCT-005 試験に移行しなかった被験者についてはそれぞれ 12.5 mg 併用群、25 mg 併用群に含める）
メトホルミン単独→12.5 mg 併用群、メトホルミン単独→25 mg 併用群：SYR-322/CCT-006 試験でメトホルミン単独群、SYR-322/OCT-005 試験でそれぞれ 12.5 mg 併用群、25 mg 併用群

2)　有害事象発現日及び消失日は投与開始日を 1 日として起算

有害事象名：MedDRA/J ver.17.1

総括報告書（5.3.5.1-2）表 14.4.8、症例一覧表（5.3.7.1-5）及び添付資料（5.3.5.3-2）Table 2.2.1.5 から引用

2.7.4.2.2.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

（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）

器官別大分類別有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-35 に示した。

QD 併用群でみられた発現頻度が 10%以上の器官別大分類別有害事象は「感染症および寄生虫症」26.3%（40/152 例）であった。

「感染症および寄生虫症」の発現頻度は SYR-322 単独群〔22.5%（16/71 例）〕及び BID 併用群〔22.5%（34/151 例）〕と比較して QD 併用群で同程度であった。

表 2.7.4.2-35　器官別大分類別有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

器官別大分類	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)
有害事象発現例数	41 (57.7)	77 (50.7)	79 (52.3)
感染症および寄生虫症	16 (22.5)	40 (26.3)	34 (22.5)
胃腸障害	8 (11.3)	15 (9.9)	28 (18.5)
筋骨格系および結合組織障害	4 (5.6)	14 (9.2)	11 (7.3)
神経系障害	7 (9.9)	7 (4.6)	3 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	5 (7.0)	5 (3.3)	7 (4.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (4.2)	7 (4.6)	5 (3.3)
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.8)	6 (3.9)	5 (3.3)
眼障害	4 (5.6)	4 (2.6)	4 (2.6)
臨床検査		5 (3.3)	6 (4.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.4)	2 (1.3)	4 (2.6)
耳および迷路障害	1 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)
心臓障害	1 (1.4)		1 (0.7)
内分泌障害	1 (1.4)	1 (0.7)	
肝胆道系障害	1 (1.4)	1 (0.7)	
代謝および栄養障害			2 (1.3)
腎および尿路障害	1 (1.4)		1 (0.7)
血管障害	2 (2.8)		
血液およびリンパ系障害			1 (0.7)
生殖系および乳房障害		1 (0.7)	

例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver.17.1
総括報告書（5.3.5.1-1）15.1 Table 3.1.2.2 及び Table 3.4.2 から引用

（2）国内第 2/3 相検証試験（SYR-322/CCT-006 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

器官別大分類別有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-36 に示した。

25 mg 併用群でみられた発現頻度が 10%以上の器官別大分類別有害事象は「感染症および寄生虫症」33.3%（32/96 例）及び「胃腸障害」15.6%（15/96 例）であった。

「感染症および寄生虫症」の発現頻度はメトホルミン単独群〔25.0%（25/100 例）〕と比較して 25 mg 併用群で同程度であった。「胃腸障害」の発現頻度はメトホルミン単独群〔8.0%（8/100 例）〕と比較して 25 mg 併用群でやや高かったが、基本語ごとの発現頻度はいずれも投与群間で同程度であった。

表 2.7.4.2-36　器官別大分類別有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験）

器官別大分類	メトホルミン単独群 (n=100)	SYR-322 12.5 mg 併用群 (n=92)	SYR-322 25 mg 併用群 (n=96)
有害事象発現例数	53 (53.0)	45 (48.9)	51 (53.1)
血液およびリンパ系障害	1 (1.0)		
心臓障害			1 (1.0)
耳および迷路障害		1 (1.1)	
内分泌障害	1 (1.0)		
眼障害	3 (3.0)	4 (4.3)	5 (5.2)
胃腸障害	8 (8.0)	8 (8.7)	15 (15.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.0)	1 (1.1)	2 (2.1)
肝胆道系障害	2 (2.0)	1 (1.1)	5 (5.2)
免疫系障害			1 (1.0)
感染症および寄生虫症	25 (25.0)	20 (21.7)	32 (33.3)
傷害、中毒および処置合併症	3 (3.0)	2 (2.2)	
臨床検査	7 (7.0)	5 (5.4)	6 (6.3)
代謝および栄養障害		1 (1.1)	
筋骨格系および結合組織障害	5 (5.0)	4 (4.3)	5 (5.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			1 (1.0)
神経系障害	2 (2.0)	6 (6.5)	2 (2.1)
精神障害		1 (1.1)	
腎および尿路障害	1 (1.0)	2 (2.2)	
生殖系および乳房障害		1 (1.1)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3.0)	3 (3.3)	2 (2.1)
皮膚および皮下組織障害		2 (2.2)	3 (3.1)
血管障害	3 (3.0)	2 (2.2)	2 (2.1)

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

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

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

器官別大分類別有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-37 に示した。

25 mg 併用でみられた発現頻度が 10%以上の器官別大分類別有害事象は「感染症および寄生虫症」46.9%（68/145 例）、「胃腸障害」25.5%（37/145 例）、「眼障害」16.6%（24/145 例）、「臨床検査」15.2%（22/145 例）、「筋骨格系および結合組織障害」15.2%（22/145 例）及び「皮膚および皮下組織障害」10.3%（15/145 例）であった。

表 2.7.4.2-37　器官別大分類別有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）

器官別大分類	SYR-322	
	12.5 mg 併用 (n=142)	25 mg 併用 (n=145)
有害事象発現例数	110 (77.5)	114 (78.6)
血液およびリンパ系障害	2 (1.4)	2 (1.4)
心臓障害	3 (2.1)	4 (2.8)
耳および迷路障害	2 (1.4)	2 (1.4)
内分泌障害		2 (1.4)
眼障害	15 (10.6)	24 (16.6)
胃腸障害	19 (13.4)	37 (25.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (2.1)	7 (4.8)
肝胆道系障害	8 (5.6)	11 (7.6)
免疫系障害	2 (1.4)	2 (1.4)
感染症および寄生虫症	56 (39.4)	68 (46.9)
傷害、中毒および処置合併症	14 (9.9)	13 (9.0)
臨床検査	24 (16.9)	22 (15.2)
代謝および栄養障害	2 (1.4)	5 (3.4)
筋骨格系および結合組織障害	24 (16.9)	22 (15.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.7)	2 (1.4)
神経系障害	16 (11.3)	9 (6.2)
精神障害	2 (1.4)	3 (2.1)
腎および尿路障害	8 (5.6)	4 (2.8)
生殖系および乳房障害	2 (1.4)	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (8.5)	11 (7.6)
皮膚および皮下組織障害	17 (12.0)	15 (10.3)
血管障害	9 (6.3)	5 (3.4)

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

2.7.4.2.2.6 本配合錠投与で注意すべき有害事象

本配合錠の有効成分であるSYR-322及びメトホルミンの投与で注意すべき有害事象については、それぞれの配合成分の医薬品リスク管理計画書[19][20]に基づき検討した。

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

本配合錠投与で注意すべき有害事象の検討事項又は定義を表2.7.4.2-38に示した。

表2.7.4.2-38　本配合錠投与で注意すべき有害事象の検討事項又は定義

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

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

（1）SYR-322 及びメトホルミン投与で共通して注意すべき有害事象

1）低血糖

① 国内第 3 相検証試験（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

低血糖に関連する有害事象はみられなかった。

② 国内第 2/3 相検証試験（SYR-322/CCT-006 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

低血糖に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-39 に示した。

25 mg 併用群で低血糖に関連する有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-39　低血糖に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験）

基本語	メトホルミン単独群 (n=100)	SYR-322 12.5 mg 併用群 (n=92)	SYR-322 25 mg 併用群 (n=96)
低血糖症		1 (1.1)	

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

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

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

低血糖に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-40 に示した。

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

表 2.7.4.2-40　低血糖に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）

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

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

2）肝機能障害・黄疸

① 国内第 3 相検証試験（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

肝機能障害・黄疸に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-41 に示した。

肝機能障害・黄疸に関連する有害事象の発現頻度は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 0%（0/71 例）、0.7%（1/152 例）及び 0.7%（1/151 例）であり、SYR-322 単独群及び BID 併用群と比較して QD 併用群で同程度であった。QD 併用群でみられた肝機

能障害・黄疸に関連する有害事象の程度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-41　肝機能障害・黄疸に関連する有害事象の発現頻度
（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

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

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

② 国内第 2/3 相検証試験（SYR-322/CCT-006 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

肝機能障害・黄疸に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-42 に示した。

肝機能障害・黄疸に関連する有害事象の発現頻度は、メトホルミン単独群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 2.0%（2/100 例）及び 4.2%（4/96 例）であり、メトホルミン単独群と比較して 25 mg 併用群で同程度であった。25 mg 併用群でみられた肝機能障害・黄疸に関連する有害事象はいずれも程度は軽度であり、肝機能異常 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-42　肝機能障害・黄疸に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験）

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

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

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

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

肝機能障害・黄疸に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-43 に示した。

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

表 2.7.4.2-43　肝機能障害・黄疸に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）

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

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

3）横紋筋融解症

① 国内第 3 相検証試験（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

横紋筋融解症に関連する有害事象はみられなかった。

② 国内第 2/3 相検証試験（SYR-322/CCT-006 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

横紋筋融解症に関連する有害事象はみられなかった。

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

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

横紋筋融解症に関連する有害事象はみられなかった。

（2）SYR-322 投与で注意すべき有害事象

1）急性膵炎

① 国内第 3 相検証試験（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

急性膵炎に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-44 に示した。

急性膵炎に関連する有害事象の発現頻度は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 0%（0/71 例）、0%（0/152 例）及び 3.3%（5/151 例）であり、SYR-322 単独群及び BID 併用群と比較して QD 併用群で同程度であった。

表 2.7.4.2-44　急性膵炎に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

全体	SYR-322	メトホルミン	
器官別大分類	単独群	QD 併用群	BID 併用群
基本語	(n=71)	(n=152)	(n=151)
急性膵炎に関連する有害事象	0	0	5 (3.3)
胃腸障害	0	0	1 (0.7)
膵酵素異常			1 (0.7)
臨床検査	0	0	4 (2.6)
アミラーゼ増加			3 (2.0)
リパーゼ増加			3 (2.0)

例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver.17.1
添付資料（5.3.5.3-3）Table 2.2.4.1 から引用

② 国内第 2/3 相検証試験（SYR-322/CCT-006 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

急性膵炎に関連する有害事象はみられなかった。

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

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

急性膵炎に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-45 に示した。

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

表 2.7.4.2-45　急性膵炎に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）

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

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

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

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）

i）皮膚および皮下組織障害（器官別大分類）

「皮膚および皮下組織障害」（器官別大分類、以下同様）の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-46 に示した。

「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現頻度は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 7.0%（5/71 例）、3.3%（5/152 例）及び 4.6%（7/151 例）であり、SYR-322 単独群及び BID 併用群と比較して QD 併用群で同程度であった。QD 併用群でみられた「皮膚および皮下組織障害」の有害事象はいずれも程度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-46　「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

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

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

ii） 重症皮膚障害

重症皮膚障害に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-47 に示した。

重症皮膚障害に関連する有害事象の発現頻度は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 0%（0/71 例）、0%（0/152 例）及び 0.7%（1/151 例）であり、SYR-322 単独群及び BID 併用群と比較して QD 併用群で同程度であった。

表 2.7.4.2-47　重症皮膚障害に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

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

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

② 国内第 2/3 相検証試験（SYR-322/CCT-006 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

i） 皮膚および皮下組織障害（器官別大分類）

「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-48 に示した。

「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現頻度は、メトホルミン単独群及び25 mg併用群でそれぞれ0%（0/100例）及び3.1%（3/96例）であり、メトホルミン単独群と比較して25 mg併用群で同程度であった。25 mg併用群でみられた「皮膚および皮下組織障害」の有害事象はいずれも程度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-48　「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006試験）

器官別大分類 基本語	メトホルミン 単独群 (n=100)	SYR-322 12.5 mg併用群 (n=92)	SYR-322 25 mg併用群 (n=96)
皮膚および皮下組織障害	0	2 (2.2)	3 (3.1)
湿疹			2 (2.1)
丘疹性皮疹		1 (1.1)	1 (1.0)
環状紅斑		1 (1.1)	
脂漏性皮膚炎		1 (1.1)	

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

ii） 重症皮膚障害

重症皮膚障害に関連する有害事象はみられなかった。

③ 国内第2/3相継続長期投与試験（SYR-322/OCT-005試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

i） 皮膚および皮下組織障害（器官別大分類）

「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現頻度を表2.7.4.2-49に示した。

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

表 2.7.4.2-49　「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）

器官別大分類 基本語	SYR-322 12.5 mg 併用 (n=142)	SYR-322 25 mg 併用 (n=145)
皮膚および皮下組織障害	17 (12.0)	15 (10.3)
湿疹	7 (4.9)	6 (4.1)
汗疹	1 (0.7)	3 (2.1)
蕁麻疹	2 (1.4)	2 (1.4)
そう痒症	2 (1.4)	1 (0.7)
丘疹性皮疹	1 (0.7)	1 (0.7)
円形脱毛症	1 (0.7)	
水疱	1 (0.7)	
皮膚炎		1 (0.7)
異汗性湿疹		1 (0.7)
環状紅斑	1 (0.7)	
過角化		1 (0.7)
爪床出血	1 (0.7)	
爪の障害		1 (0.7)
手掌紅斑	1 (0.7)	
丘疹	1 (0.7)	
足底紅斑	1 (0.7)	
発疹	1 (0.7)	
脂漏性皮膚炎	1 (0.7)	
皮膚剥脱		1 (0.7)
皮下気腫	1 (0.7)	

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

ii） 重症皮膚障害

重症皮膚障害に関連する有害事象はみられなかった。

3）血管浮腫

① 国内第 3 相検証試験（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

血管浮腫に関連する有害事象はみられなかった。

② 国内第 2/3 相検証試験（SYR-322/CCT-006 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

血管浮腫に関連する有害事象はみられなかった。

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

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

血管浮腫に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-50 に示した。

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

表 2.7.4.2-50　血管浮腫に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）

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

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

4）過敏症（アナフィラキシー反応を含む）

① 国内第 3 相検証試験（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

過敏症に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-51 に示した。

過敏症に関連する有害事象の発現頻度は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 5.6%（4/71 例）、2.0%（3/152 例）及び 4.0%（6/151 例）であり、SYR-322 単独群及び BID 併用群と比較して QD 併用群で同程度であった。QD 併用群でみられた過敏症に関連する有害事象はいずれも程度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-51　過敏症に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

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

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

② 国内第 2/3 相検証試験（SYR-322/CCT-006 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

過敏症に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-52 に示した。

過敏症に関連する有害事象の発現頻度は、メトホルミン単独群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 2.0%（2/100 例）及び 5.2%（5/96 例）であり、メトホルミン単独群と比較して 25 mg 併用群で同程度であった。25 mg 併用群でみられた過敏症に関連する有害事象はいずれも程度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-52　過敏症に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験）

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

例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver.17.1
添付資料（5.3.5.3-2）Table 1.2.2.1 から引用

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

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

過敏症に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-53 に示した。

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

表 2.7.4.2-53　過敏症に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）

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

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

5）感染症

① 国内第 3 相検証試験（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

「免疫系障害」及び「感染症および寄生虫症」（器官別大分類、以下同様）の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-54 に示した。

「免疫系障害」の有害事象はみられなかった。

「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 22.5%（16/71 例）、26.3%（40/152 例）及び 22.5%（34/151 例）であり、

SYR-322 単独群及び BID 併用群と比較して QD 併用群で同程度であった。QD 併用群でみられた「感染症および寄生虫症」の有害事象は、歯周炎 1 例（中等度）を除き、程度は軽度であった。QD 併用群でみられた「感染症および寄生虫症」の有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。QD 併用群では重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-54 「免疫系障害」及び「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

器官別大分類 基本語	SYR-322 単独群 (n=71)	メトホルミン QD 併用群 (n=152)	メトホルミン BID 併用群 (n=151)
免疫系障害	0	0	0
感染症および寄生虫症	16 (22.5)	40 (26.3)	34 (22.5)
鼻咽頭炎	8 (11.3)	22 (14.5)	19 (12.6)
咽頭炎	3 (4.2)	3 (2.0)	9 (6.0)
気管支炎			5 (3.3)
歯肉炎	1 (1.4)	3 (2.0)	
膀胱炎		2 (1.3)	
ヘリコバクター感染		1 (0.7)	1 (0.7)
麦粒腫	1 (1.4)	1 (0.7)	
口腔ヘルペス		1 (0.7)	1 (0.7)
結膜炎			1 (0.7)
憩室炎	1 (1.4)		
感染性湿疹		1 (0.7)	
毛包炎		1 (0.7)	
せつ	1 (1.4)		
胃腸炎			1 (0.7)
単純ヘルペス		1 (0.7)	
ヘルペスウイルス感染		1 (0.7)	
帯状疱疹			1 (0.7)
感染性皮膚嚢腫		1 (0.7)	
インフルエンザ			1 (0.7)
喉頭炎		1 (0.7)	
耳下腺炎	1 (1.4)		
歯周炎		1 (0.7)	
歯髄炎		1 (0.7)	
皮膚感染	1 (1.4)		
扁桃炎		1 (0.7)	

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

② 国内第 2/3 相検証試験（SYR-322/CCT-006 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

「免疫系障害」及び「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-55 に示した。

「免疫系障害」の有害事象の発現頻度は、メトホルミン単独群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 0%（0/100 例）及び 1.0%（1/96 例）であり、メトホルミン単独群と比較して 25 mg 併用群で同程度であった。25 mg 併用群でみられた「免疫系障害」の有害事象の程度は軽度であり、

治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度は、メトホルミン単独群及び25 mg併用群でそれぞれ25.0%（25/100例）及び33.3%（32/96例）であり、メトホルミン単独群と比較して25 mg併用群で同程度であった。25 mg併用群でみられた「感染症および寄生虫症」の有害事象はいずれも程度は軽度であり、鼻咽頭炎1例を除き、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-55　「免疫系障害」及び「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験）

器官別大分類 基本語	メトホルミン 単独群 (n=100)	SYR-322 12.5 mg 併用群 (n=92)	SYR-322 25 mg 併用群 (n=96)
免疫系障害	0	0	1 (1.0)
季節性アレルギー			1 (1.0)
感染症および寄生虫症	25 (25.0)	20 (21.7)	32 (33.3)
鼻咽頭炎	20 (20.0)	18 (19.6)	22 (22.9)
インフルエンザ	2 (2.0)	1 (1.1)	2 (2.1)
気管支炎	1 (1.0)		2 (2.1)
胃腸炎			2 (2.1)
咽頭炎	1 (1.0)		1 (1.0)
膀胱炎			1 (1.0)
毛包炎			1 (1.0)
歯肉炎		1 (1.1)	
麦粒腫	1 (1.0)		
足部白癬			1 (1.0)

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

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

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

「免疫系障害」及び「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度を表2.7.4.2-56に示した。

「免疫系障害」の有害事象の発現頻度は、25 mg併用で1.4%（2/145例）であった。いずれも程度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。25 mg併用で重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

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

表 2.7.4.2-56 「免疫系障害」及び「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度
（SYR-322/OCT-005 試験）

器官別大分類 基本語	SYR-322 12.5 mg 併用 (n=142)	SYR-322 25 mg 併用 (n=145)
免疫系障害	2 (1.4)	2 (1.4)
季節性アレルギー	1 (0.7)	2 (1.4)
食物アレルギー	1 (0.7)	
感染症および寄生虫症	56 (39.4)	68 (46.9)
鼻咽頭炎	44 (31.0)	53 (36.6)
膀胱炎	5 (3.5)	4 (2.8)
気管支炎	1 (0.7)	6 (4.1)
胃腸炎	1 (0.7)	4 (2.8)
インフルエンザ	2 (1.4)	3 (2.1)
咽頭炎	1 (0.7)	2 (1.4)
結膜炎	1 (0.7)	1 (0.7)
毛包炎	1 (0.7)	1 (0.7)
せつ		2 (1.4)
歯肉炎	2 (1.4)	
喉頭炎	1 (0.7)	1 (0.7)
足部白癬	1 (0.7)	1 (0.7)
急性副鼻腔炎		1 (0.7)
急性扁桃炎		1 (0.7)
細菌感染	1 (0.7)	
蜂巣炎	1 (0.7)	
感染性腸炎	1 (0.7)	
ウイルス性胃腸炎	1 (0.7)	
感染性皮膚嚢腫		1 (0.7)
臍炎		1 (0.7)
外耳炎	1 (0.7)	
中耳炎		1 (0.7)
耳下腺炎		1 (0.7)
歯周炎	1 (0.7)	
レジオネラ菌性肺炎	1 (0.7)	
膿皮症		1 (0.7)
副鼻腔炎	1 (0.7)	

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

6）腸閉塞

① 国内第 3 相検証試験（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

腸閉塞に関連する有害事象はみられなかった。

② 国内第 2/3 相検証試験（SYR-322/CCT-006 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

腸閉塞に関連する有害事象はみられなかった。

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

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

腸閉塞に関連する有害事象はみられなかった。

7）間質性肺炎

① 国内第 3 相検証試験（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

間質性肺炎に関連する有害事象はみられなかった。

② 国内第 2/3 相検証試験（SYR-322/CCT-006 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

間質性肺炎に関連する有害事象はみられなかった。

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

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

間質性肺炎に関連する有害事象はみられなかった。

8）悪性腫瘍

① 国内第 3 相検証試験（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（器官別大分類、以下同様）の有害事象はみられなかった。

② 国内第 2/3 相検証試験（SYR-322/CCT-006 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-57 に示した。

「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の有害事象の発現頻度は、メトホルミン単独群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 0%（0/100 例）及び 1.0%（1/96 例）（肺の悪性新生物 1 例）であり、メトホルミン単独群と比較して 25 mg 併用群で同程度であった。25 mg 併用群でみられた肺の悪性新生物 1 例の程度は高度であり、治験薬との因果関係は否定されたが、重篤と判定され、治験薬の投与が中止された。

表 2.7.4.2-57 「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験）

器官別大分類 基本語	メトホルミン単独群 (n=100)	SYR-322 12.5 mg 併用群 (n=92)	SYR-322 25 mg 併用群 (n=96)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (1.0)
肺の悪性新生物			1 (1.0)

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

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

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-58 に示した。

「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の有害事象の発現頻度は、25 mg 併用で 1.4%（2/145 例）であった。程度は乳癌 1 例が中等度、肺の悪性新生物 1 例（SYR-322/CCT-006 試験と同一症例）が高度であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されたが、重篤と判定され、治験薬の投与が中止された。

表 2.7.4.2-58 「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）

器官別大分類 基本語	SYR-322 12.5 mg 併用 (n=142)	SYR-322 25 mg 併用 (n=145)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.7)	2 (1.4)
乳癌		1 (0.7)
肺の悪性新生物		1 (0.7)
膵癌	1 (0.7)	

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

9）心血管系リスク

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）

i）心血管系障害に関連する有害事象

心血管系障害に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-59 に示した。

心血管系障害に関連する有害事象の発現頻度は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 1.4%（1/71 例）、2.6%（4/152 例）及び 0.7%（1/151 例）であり、SYR-322 単独群及び BID 併用群と比較して QD 併用群で同程度であった。QD 併用群でみられた心血管系障害に関連する有害事象は、くも膜下出血 1 例（中等度）を除き、いずれも程度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。くも膜下出血 1 例は治験薬との因果関係は否定

されたが、重篤と判定され、治験薬の投与が中止された。その他、重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-59　心血管系障害に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

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

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

ii）バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）の評価時点別変化量〔治療期の各評価時点－観察期終了時（0 週）、以下同様〕を表 2.7.4.7-付録-43 に示した。

治療期 24 週の収縮期血圧変化量の平均値は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 2.9 mmHg、2.1 mmHg 及び 1.4 mmHg であった。

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

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

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

iii）バイタルサインに関連する有害事象

バイタルサインに関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-60 に示した。

バイタルサインに関連する有害事象の発現頻度は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 1.4%（1/71 例）、0%（0/152 例）及び 0.7%（1/151 例）であり、SYR-322 単独群及び BID 併用群と比較して QD 併用群で同程度であった。

表 2.7.4.2-60　バイタルサインに関連する有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

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

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

iv) 心電図検査

各評価時点の心電図判定（正常範囲内、異常だが臨床的に問題なし、異常かつ臨床的に問題あり）のクロス表を表 2.7.4.7-付録-49 に示した。

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

v) 心電図に関連する有害事象

心電図に関連する有害事象はみられなかった。

vi) 脂質代謝マーカー（TC、TG、LDL-C 及び HDL-C）

脂質代謝マーカーの評価時点別変化量〔治療期の各評価時点－観察期終了時（0 週）、以下同様〕を表 2.7.4.7-付録-27 示した。

治療期 24 週の TC 変化量の平均値は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 3.3 mg/dL、-2.4 mg/dL 及び-5.7 mg/dL であった。

治療期 24 週の TG 変化量の平均値は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 22.7 mg/dL、3.9 mg/dL 及び-10.2 mg/dL であった。

治療期 24 週の LDL-C 変化量の平均値は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ-2.2 mg/dL、-5.7 mg/dL 及び-6.1 mg/dL であった。

治療期 24 週の HDL-C 変化量の平均値は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 1.7 mg/dL、2.9 mg/dL 及び 1.9 mg/dL であった。

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

vii) 脂質代謝マーカーに関連する有害事象

脂質代謝マーカーに関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-61 に示した。

脂質代謝マーカーに関連する有害事象の発現頻度は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 0%（0/71 例）、0%（0/152 例）及び 0.7%（1/151 例）であり、SYR-322 単独群及び BID 併用群と比較して QD 併用群で同程度であった。

表 2.7.4.2-61 脂質代謝マーカーに関連する有害事象の発現頻度
（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

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

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

② 国内第 2/3 相検証試験（SYR-322/CCT-006 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

i） 心血管系障害に関連する有害事象

心血管系障害に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-62 に示した。

心血管系障害に関連する有害事象の発現頻度は、メトホルミン単独群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 2.0%（2/100 例）及び 2.1%（2/96 例）であり、メトホルミン単独群と比較して 25 mg 併用群で同程度であった。25 mg 併用群でみられた心血管系障害に関連する有害事象はいずれも程度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-62　心血管系障害に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験）

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

例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver.17.1
添付資料（5.3.5.3-2）Table 1.2.6.1 から引用

ii） バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）の評価時点別変化量〔治療期の各評価時点－観察期終了時（0 週）、以下同様〕を表 2.7.4.7-付録-44 に示した。

治療期 12 週の収縮期血圧変化量の平均値は、メトホルミン単独群及び 25 mg 併用群でそれぞれ-0.2 mmHg 及び-2.9 mmHg であった。

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

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

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

iii） バイタルサインに関連する有害事象

バイタルサインに関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-63 に示した。

バイタルサインに関連する有害事象の発現頻度は、メトホルミン単独群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 2.0%（2/100 例）及び 2.1%（2/96 例）であり、メトホルミン単独群と比較して 25 mg 併用群で同程度であった。25 mg 併用群でみられたバイタルサインに関連する有害事象はいずれも程度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-63　バイタルサインに関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験）

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

例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver.17.1
添付資料（5.3.5.3-2）Table 1.2.7.1 から引用

iv）心電図検査

各評価時点の心電図判定（正常範囲内、異常だが臨床的に問題なし、異常かつ臨床的に問題あり）のクロス表を表 2.7.4.7-付録-50 に示した。

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

v）心電図に関連する有害事象

心電図に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-64 に示した。

25 mg 併用群で心電図に関連する有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-64　心電図に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験）

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

例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver.17.1
添付資料（5.3.5.3-2）Table 1.2.8.1 から引用

vi）脂質代謝マーカー（TC、TG、LDL-C 及び HDL-C）

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

脂質代謝マーカーの評価時点別変化量〔治療期の各評価時点－観察期終了時（0 週）、以下同様〕を表 2.7.4.7-付録-16 に示した。

治療期終了時（12 週）（LOCF、以下同様）の TC 変化量の平均値は、メトホルミン単独群及び 25 mg 併用群でそれぞれ-4.4 mg/dL 及び-1.7 mg/dL であった。

治療期終了時（12 週）の TG 変化量の平均値は、メトホルミン単独群及び 25 mg 併用群でそれぞれ-10.3 mg/dL 及び-23.1 mg/dL であった。

治療期終了時（12 週）の LDL-C 変化量の平均値は、メトホルミン単独群及び 25 mg 併用群でそれぞれ-5.3 mg/dL 及び-0.5 mg/dL であった。

治療期終了時（12 週）の HDL-C 変化量の平均値は、メトホルミン単独群及び 25 mg 併用群でそれぞれ-0.5 mg/dL 及び-1.2 mg/dL であった。

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

vii） 脂質代謝マーカーに関連する有害事象

脂質代謝マーカーに関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-65 に示した。

25 mg 併用群で脂質代謝マーカーに関連する有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-65　脂質代謝マーカーに関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験）

全体	メトホルミン	SYR-322	
器官別大分類	単独群	12.5 mg 併用群	25 mg 併用群
基本語	(n=100)	(n=92)	(n=96)
脂質代謝マーカーに関連する有害事象	0	1 (1.1)	0
臨床検査	0	1 (1.1)	0
血中トリグリセリド増加		1 (1.1)	

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

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

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

i） 心血管系障害に関連する有害事象

心血管系障害に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-66 に示した。

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

表 2.7.4.2-66　心血管系障害に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）

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

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

ii） バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）の評価時点別変化量（治療期の各評価時点－ベースライン、以下同様）を表 2.7.4.7-付録-45 に示した。

治療期 52 週の収縮期血圧変化量の平均値は、25 mg 併用で-2.8 mmHg であった。

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

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

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

iii） バイタルサインに関連する有害事象

バイタルサインに関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-67 に示した。

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

表 2.7.4.2-67 バイタルサインに関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）

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

例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver.17.1
添付資料（5.3.5.3-2）Table 2.2.7.1 から引用

iv） 心電図検査

各評価時点の心電図判定（正常範囲内、異常だが臨床的に問題なし、異常かつ臨床的に問題あり）のクロス表を表 2.7.4.7-付録-51 に示した。

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

v） 心電図に関連する有害事象

心電図に関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-68 に示した。

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

表 2.7.4.2-68　心電図に関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）

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

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

vi）脂質代謝マーカー（TC、TG、LDL-C 及び HDL-C）

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

脂質代謝マーカーの評価時点別変化量（治療期の各評価時点－ベースライン、以下同様）を表 2.7.4.7-付録-17 に示した。

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

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

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

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

いずれの脂質代謝マーカーについても臨床的に問題となる変化はみられなかった。

vii）脂質代謝マーカーに関連する有害事象

脂質代謝マーカーに関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-69 に示した。

25 mg 併用で脂質代謝マーカーに関連する有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-69　脂質代謝マーカーに関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）

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

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

(3) メトホルミン投与で注意すべき有害事象

1) 乳酸アシドーシス

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）

i) 乳酸アシドーシスに関連する有害事象

乳酸アシドーシスに関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-70 に示した。

乳酸アシドーシスに関連する有害事象の発現頻度は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 0%（0/71 例）、1.3%（2/152 例）及び 0%（0/151 例）であり、SYR-322 単独群及び BID 併用群と比較して QD 併用群で同程度であった。QD 併用群でみられた乳酸アシドーシスに関連する有害事象はいずれも程度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-70　乳酸アシドーシスに関連する有害事象の発現頻度
（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

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

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

ii) 乳酸及びピルビン酸

乳酸及びピルビン酸の評価時点別変化量〔治療期の各評価時点－観察期終了時（0 週）、以下同様〕を表 2.7.4.7-付録-27 に示した。また、年齢別並びに観察期終了時（0 週）の腎機能障害別（eGFR 別、以下同様）及び肝機能障害別（肝機能低下の程度別、以下同様）の治療期 24 週の乳酸及びピルビン酸の変化量をそれぞれ表 2.7.4.2-71 及び表 2.7.4.2-72 に、各評価時点の乳酸及びピルビン酸の変化量を表 2.7.4.7-付録-18～表 2.7.4.7-付録-20 に示した。

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

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

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

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

表 2.7.4.2-71　治療期 24 週の乳酸変化量の部分集団解析結果（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

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

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

表 2.7.4.2-72　治療期 24 週のピルビン酸変化量の部分集団解析結果
（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

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

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

② 国内第 2/3 相検証試験（SYR-322/CCT-006 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

i） 乳酸アシドーシスに関連する有害事象

乳酸アシドーシスに関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-73 に示した。

乳酸アシドーシスに関連する有害事象の発現頻度は、メトホルミン単独群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 3.0%（3/100 例）及び 1.0%（1/96 例）であり、メトホルミン単独群と比較して 25 mg 併用群で同程度であった。25 mg 併用群でみられた血中乳酸増加 1 例の程度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-73　乳酸アシドーシスに関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験）

全体	メトホルミン	SYR-322	
器官別大分類	単独群	12.5 mg 併用群	25 mg 併用群
基本語	(n=100)	(n=92)	(n=96)
乳酸アシドーシスに関連する有害事象	3 (3.0)	0	1 (1.0)
臨床検査	3 (3.0)	0	1 (1.0)
血中乳酸増加	3 (3.0)		1 (1.0)

例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver.17.1
添付資料（5.3.5.3-2）Table 1.2.14.1 から引用

ii） 乳酸及びピルビン酸

乳酸及びピルビン酸の評価時点別変化量〔治療期の各評価時点－観察期終了時（0 週）、以下同様〕を表 2.7.4.7-付録-33 に示した。また、観察期終了時（0 週）の eGFR 別及び肝機能低下の程度別の治療期 12 週の乳酸及びピルビン酸の変化量をそれぞれ表 2.7.4.2-74 及び表 2.7.4.2-75 に、各評価時点の乳酸及びピルビン酸の変化量を表 2.7.4.7-付録-21 及び表 2.7.4.7-付録-22 に示した。

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

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

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

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

表 2.7.4.2-74　治療期 12 週の乳酸変化量の部分集団解析結果（SYR-322/CCT-006 試験）

部分集団 カテゴリ	メトホルミン 単独群 (n=100)	SYR-322 12.5 mg 併用群 (n=92)	SYR-322 25 mg 併用群 (n=96)
eGFR〔観察期終了時（0 週）〕			
90 mL/min/1.73 m^2 未満	(n=44)	(n=47)	(n=37)
	0.64 (6.990)	-1.04 (3.910)	-0.49 (3.443)
90 mL/min/1.73 m^2 以上	(n=56)	(n=44)	(n=57)
	0.64 (5.363)	-1.14 (4.100)	-0.22 (5.585)
肝機能低下の程度〔観察期終了時（0 週）〕			
AST ≤ 1 × ULN 及び	(n=71)	(n=82)	(n=80)
ALT ≤ 1 × ULN	0.62 (5.464)	-0.89 (3.910)	-0.41 (4.357)
1 × ULN < AST ≤ 1.5 × ULN 又は	(n=18)	(n=4)	(n=8)
1 × ULN < ALT ≤ 1.5 × ULN	0.94 (7.502)	-1.55 (2.253)	-1.45 (4.074)
1.5 × ULN < AST ≤ 2.5 × ULN 又は	(n=10)	(n=4)	(n=6)
1.5 × ULN < ALT ≤ 2.5 × ULN	0.64 (8.265)	-2.20 (4.452)	2.30 (10.072)
AST > 2.5 × ULN 又は	(n=1)	(n=1)	(n=0)
ALT > 2.5 × ULN	-3.80	-11.30	

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

表 2.7.4.2-75　治療期 12 週のピルビン酸変化量の部分集団解析結果（SYR-322/CCT-006 試験）

部分集団 カテゴリ	メトホルミン 単独群 (n=100)	SYR-322 12.5 mg 併用群 (n=92)	SYR-322 25 mg 併用群 (n=96)
eGFR〔観察期終了時（0 週）〕			
90 mL/min/1.73 m^2 未満	(n=44)	(n=47)	(n=37)
	0.049 (0.2711)	-0.002 (0.2055)	-0.041 (0.2259)
90 mL/min/1.73 m^2 以上	(n=56)	(n=44)	(n=57)
	0.018 (0.3513)	-0.027 (0.2271)	-0.006 (0.2589)
肝機能低下の程度〔観察期終了時（0 週）〕			
AST ≤ 1 × ULN 及び	(n=71)	(n=82)	(n=80)
ALT ≤ 1 × ULN	0.011 (0.2932)	-0.001 (0.2128)	-0.002 (0.2123)
1 × ULN < AST ≤ 1.5 × ULN 又は	(n=18)	(n=4)	(n=8)
1 × ULN < ALT ≤ 1.5 × ULN	0.081 (0.3703)	-0.095 (0.1905)	-0.159 (0.3849)
1.5 × ULN < AST ≤ 2.5 × ULN 又は	(n=10)	(n=4)	(n=6)
1.5 × ULN < ALT ≤ 2.5 × ULN	0.127 (0.3765)	-0.103 (0.2586)	-0.078 (0.4054)
AST > 2.5 × ULN 又は	(n=1)	(n=1)	(n=0)
ALT > 2.5 × ULN	-0.400	-0.370	

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

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

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

i）乳酸アシドーシスに関連する有害事象

乳酸アシドーシスに関連する有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-76 に示した。

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

表 2.7.4.2-76　乳酸アシドーシスに関連する有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）

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

例数（%）
有害事象名：MedDRA/J ver.17.1
添付資料（5.3.5.3-2）Table 2.2.14.1 から引用

ii） 乳酸及びピルビン酸

乳酸及びピルビン酸の評価時点別変化量〔治療期の各評価時点－ベースライン、以下同様〕を表 2.7.4.7-付録-39 に示した。また、ベースラインの eGFR 別及び肝機能低下の程度別の治療期 52 週の乳酸及びピルビン酸の変化量をそれぞれ表 2.7.4.2-77 及び表 2.7.4.2-78 に、各評価時点の乳酸及びピルビン酸の変化量を表 2.7.4.7-付録-23 及び表 2.7.4.7-付録-24 に示した。

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

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

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

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

表 2.7.4.2-77　治療期 52 週の乳酸変化量の部分集団解析結果（SYR-322/OCT-005 試験）

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

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

表 2.7.4.2-78　治療期 52 週のピルビン酸変化量の部分集団解析結果（SYR-322/OCT-005 試験）

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

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

④ メトホルミンの医療情報データベース研究

メトホルミンの投与による乳酸アシドーシスの発現率及びそのリスク因子を推定することを目的として、医療情報データベースを用いた後ろ向きコホート研究（以下、本研究）を実施した（研究対象期間：2010 年 1 月 1 日～2014 年 9 月 30 日）[29]。

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

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

さらに、腎機能障害を有する者又は肝機能障害を有する者それぞれを対象として同様の解析を行った結果、いずれにおいてもメトホルミン非使用者と比較してメトホルミン使用者で有意なリスク増加はみられなかった〔ハザード比はそれぞれ 0.66（0.18～2.45）及び 0.79（0.12～5.19）〕。

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

2）消化器症状

① 国内第 3 相検証試験（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

「胃腸障害」（器官別大分類、以下同様）の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-79 に示した。

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

表 2.7.4.2-79 「胃腸障害」の有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

器官別大分類 基本語	SYR-322 単独群 (n=71)	メトホルミン QD 併用群 (n=152)	メトホルミン BID 併用群 (n=151)
胃腸障害	8 (11.3)	15 (9.9)	28 (18.5)
下痢	2 (2.8)	4 (2.6)	6 (4.0)
齲歯	2 (2.8)		7 (4.6)
胃食道逆流性疾患	3 (4.2)	2 (1.3)	2 (1.3)
便秘		3 (2.0)	3 (2.0)
嘔吐	1 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.3)
腸炎			2 (1.3)
胃炎		1 (0.7)	1 (0.7)
腹部不快感		1 (0.7)	
腹痛	1(1.4)		
上腹部痛		1 (0.7)	
慢性胃炎		1 (0.7)	
消化不良			1 (0.7)
嚥下障害			1 (0.7)
軟便	1 (1.4)		
食中毒		1 (0.7)	
機能性胃腸障害	1 (1.4)		
胃潰瘍			1 (0.7)
胃腸障害		1 (0.7)	
痔核			1 (0.7)
膵酵素異常			1 (0.7)
歯周病		1 (0.7)	
口内炎			1 (0.7)
歯痛			1 (0.7)

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

② 国内第 2/3 相検証試験（SYR-322/CCT-006 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

「胃腸障害」の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-80 に示した。

「胃腸障害」の有害事象の発現頻度は、メトホルミン単独群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 8.0%（8/100 例）及び 15.6%（15/96 例）であり、メトホルミン単独群と比較して 25 mg 併用

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

表 2.7.4.2-80　「胃腸障害」の有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験）

器官別大分類 基本語	メトホルミン 単独群 (n=100)	SYR-322 12.5 mg 併用群 (n=92)	SYR-322 25 mg 併用群 (n=96)
胃腸障害	8 (8.0)	8 (8.7)	15 (15.6)
便秘	2 (2.0)	1 (1.1)	4 (4.2)
下痢	1 (1.0)	5 (5.4)	1 (1.0)
腹部不快感	1 (1.0)	1 (1.1)	3 (3.1)
腹痛	1 (1.0)		1 (1.0)
齲歯			2 (2.1)
腸炎			2 (2.1)
胃炎	1 (1.0)		1 (1.0)
腹部膨満		1 (1.1)	
上腹部痛		1 (1.1)	
口唇炎		1 (1.1)	
慢性胃炎			1 (1.0)
胃ポリープ	1 (1.0)		
過敏性腸症候群	1 (1.0)		
マロリー・ワイス症候群			1 (1.0)
悪心		1 (1.1)	

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

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

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

「胃腸障害」の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-81 に示した。

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

表 2.7.4.2-81 「胃腸障害」の有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）

器官別大分類 基本語	SYR-322 12.5 mg 併用 (n=142)	SYR-322 25 mg 併用 (n=145)
胃腸障害	19 (13.4)	37 (25.5)
便秘	7 (4.9)	8 (5.5)
下痢	6 (4.2)	3 (2.1)
齲歯	1 (0.7)	7 (4.8)
腹部不快感	3 (2.1)	4 (2.8)
上腹部痛	2 (1.4)	2 (1.4)
胃炎		3 (2.1)
歯周病	2 (1.4)	1 (0.7)
腹痛		2 (1.4)
裂肛		2 (1.4)
口唇炎	1 (0.7)	1 (0.7)
消化不良		2 (1.4)
腸炎		2 (1.4)
口内炎	1 (0.7)	1 (0.7)
嘔吐	1 (0.7)	1 (0.7)
腹部膨満	1 (0.7)	
十二指腸潰瘍		1 (0.7)
胃潰瘍	1 (0.7)	
胃腸障害		1 (0.7)
裂孔ヘルニア	1 (0.7)	
大腸ポリープ		1 (0.7)
マロリー・ワイス症候群		1 (0.7)
悪心	1 (0.7)	
耳下腺脂肪腫症		1 (0.7)

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

2.7.4.2.3 個別有害事象の文章による説明

いずれの試験でも、治療期に死亡例はみられなかったが、SYR-322-MET/CCT-001 試験で、観察期（SYR-322 単独投与期）に死亡例がみられた（2.7.4.2.2.2）。死亡例を含む重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象の個別報告は、2.7.6 の個々の試験のまとめ又は第 5 部の個々の総括報告書に記載した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

安全性評価に用いた主な臨床試験における臨床検査値の評価を以下に示した。

臨床検査値の評価は、計量値については各評価時点における要約統計量を算出するとともに、個別推移図を作成した。また、治療期の各評価時点における投与前後差の要約統計量を算出した。基準値に基づく判定については、観察期終了時（0 週）（SYR-322/OCT-005 試験はベースライン）と治療期の各評価時点とのクロス表を投与群又は投与量別に作成した。

（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）

血液学的検査の評価時点別変化量〔治療期の各評価時点－観察期終了時（0 週）、以下同様〕及び正異判定のクロス表をそれぞれ表 2.7.4.7-付録-25 及び表 2.7.4.7-付録-26 に示した。

血液学的検査について、投与前後差の平均値は小さく、臨床的に問題となる変化はみられなかった。また、投与群間で大きな違いはみられなかった。検査値が観察期終了時（0 週）に基準値範囲内にあり、治療期移行後に異常値へ変化した被験者の割合は低く、これらの変化について投与群間で大きな違いはみられなかった。

血液学的検査に関連する有害事象（器官別大分類が「臨床検査」の有害事象のうち血液学的検査に関連する事象）はみられなかった。

血液生化学検査の評価時点別変化量及び正異判定のクロス表をそれぞれ表 2.7.4.7-付録-27 及び表 2.7.4.7-付録-28 に示した。

血液生化学検査について、投与前後差の平均値は小さく、臨床的に問題となる変化はみられなかった。また、投与群間で大きな違いはみられなかった。検査値が観察期終了時（0 週）に基準値範囲内にあり、治療期移行後に異常値へ変化した被験者の割合は低く、これらの変化について投与群間で大きな違いはみられなかった。

QD 併用群でみられた血液生化学検査に関連する有害事象（器官別大分類が「臨床検査」の有害事象のうち血液生化学検査に関連する事象）は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2.0%（3/152 例）及び血中乳酸増加 1.3%（2/152 例）であり、発現頻度は SYR-322 単独群〔いずれも 0%（0/71 例）〕及び BID 併用群〔それぞれ 0.7%（1/151 例）及び 0%（0/151 例）〕と比較して同程度であった。いずれも程度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

尿検査の評価時点別変化量及び正異判定のクロス表をそれぞれ表 2.7.4.7-付録-29 及び表 2.7.4.7-付録-30 に示した。

尿検査について、投与前後差の平均値は小さく、臨床的に問題となる変化はみられなかった。また、投与群間で大きな違いはみられなかった。検査値が観察期終了時（0 週）に基準値範囲内にあり、治療期移行後に異常値へ変化した被験者の割合は低く、これらの変化について投与群間で大きな違いはみられなかった。

尿検査に関連する有害事象（器官別大分類が「臨床検査」の有害事象のうち尿検査に関連する事象）はみられなかった。

（2）国内第 2/3 相検証試験（SYR-322/CCT-006 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

血液学的検査の評価時点別変化量〔治療期の各評価時点－観察期終了時（0 週）、以下同様〕及び正異判定のクロス表をそれぞれ表 2.7.4.7-付録-31 及び表 2.7.4.7-付録-32 に示した。

血液学的検査について、投与前後差の平均値は小さく、臨床的に問題となる変化はみられなかった。また、投与群間で大きな違いはみられなかった。検査値が観察期終了時（0 週）に基準値範囲内にあり、治療期移行後に異常値へ変化した被験者の割合は低く、これらの変化について投与群間で大きな違いはみられなかった。

25 mg 併用群でみられた血液学的検査に関連する有害事象（器官別大分類が「臨床検査」の有害事象のうち血液学的検査に関連する事象）は、白血球数増加 2.1%（2/96 例）であり、発現頻度はメトホルミン単独群〔1.0%（1/100 例）〕と比較して同程度であった。いずれも程度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

血液生化学検査の評価時点別変化量及び正異判定のクロス表をそれぞれ表 2.7.4.7-付録-33 及び表 2.7.4.7-付録-34 に示した。

血液生化学検査について、投与前後差の平均値は小さく、臨床的に問題となる変化はみられなかった。また、投与群間で大きな違いはみられなかった。検査値が観察期終了時（0 週）に基準値範囲内にあり、治療期移行後に異常値へ変化した被験者の割合は低く、これらの変化について投与群間で大きな違いはみられなかった。

25 mg 併用群でみられた血液生化学検査に関連する有害事象（器官別大分類が「臨床検査」の有害事象のうち血液生化学検査に関連する事象）は、血中乳酸増加 1.0%（1/96 例）、血中クレアチニンホスホキナーゼ増加 1.0%（1/96 例）及び血中尿酸増加 1.0%（1/96 例）であり、発現頻度はメトホルミン単独群〔それぞれ 3.0%（3/100 例）、2.0%（2/100 例）及び 0%（0/100 例）〕と比較していずれも同程度であった。いずれも程度は軽度であり、このうち血中乳酸増加 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

尿検査の評価時点別変化量及び正異判定のクロス表をそれぞれ表 2.7.4.7-付録-35 及び表 2.7.4.7-付録-36 に示した。

尿検査について、投与前後差の平均値は小さく、臨床的に問題となる変化はみられなかった。また、投与群間で大きな違いはみられなかった。検査値が観察期終了時（0 週）に基準値範囲内にあり、治療期移行後に異常値へ変化した被験者の割合は低く、これらの変化について投与群間で大きな違いはみられなかった。

尿検査に関連する有害事象（器官別大分類が「臨床検査」の有害事象のうち尿検査に関連する事象）はみられなかった。

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

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

血液学的検査の評価時点別変化量（治療期の各評価時点－ベースライン、以下同様）及び正異判定のクロス表をそれぞれ表 2.7.4.7-付録-37 及び表 2.7.4.7-付録-38 に示した。

血液学的検査について、投与前後差の平均値は小さく、臨床的に問題となる変化はみられなかった。検査値がベースラインで基準値範囲内にあり、治療期移行後に異常値へ変化した被験者の割合は低かった。

25 mg 併用でみられた血液学的検査に関連する有害事象（器官別大分類が「臨床検査」の有害事象のうち血液学的検査に関連する事象）は、白血球増加 3.4%（5/145 例）であった。いずれも程度は軽度であり、このうち 3 例は治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

血液生化学検査の評価時点別変化量及び正異判定のクロス表をそれぞれ表 2.7.4.7-付録-39 及び表 2.7.4.7-付録-40 に示した。

血液生化学検査について、投与前後差の平均値は小さく、臨床的に問題となる変化はみられなかった。検査値がベースラインで基準値範囲内にあり、治療期移行後に異常値へ変化した被験者の割合は低かった。

25 mg 併用でみられた血液生化学検査に関連する有害事象（器官別大分類が「臨床検査」の有害事象のうち血液生化学検査に関連する事象）は、血中乳酸増加 2.8%（4/145 例）、血

中尿酸増加 2.1%（3/145 例）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 2.1%（3/145 例）、血中ビリルビン増加 0.7%（1/145 例）であった。いずれも程度は軽度であり、このうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、血中乳酸増加 2.1%（3/145 例）（このうち 1 例は SYR-322/CCT-006 試験と同一症例）、血中尿酸増加 2.1%（3/145 例）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 0.7%（1/145 例）及び血中ビリルビン増加 0.7%（1/145 例）であった。重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

尿検査の評価時点別変化量及び正異判定のクロス表をそれぞれ表 2.7.4.7-付録-41 及び表 2.7.4.7-付録-42 に示した。

尿検査について、投与前後差の平均値は小さく、臨床的に問題となる変化はみられなかった。検査値がベースラインで基準値範囲内にあり、治療期移行後に異常値へ変化した被験者の割合は低かった。

25 mg 併用では尿検査に関連する有害事象（器官別大分類が「臨床検査」の有害事象のうち尿検査に関連する事象）はみられなかった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

安全性評価に用いた主な臨床試験におけるバイタルサインの評価を以下に示した。

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

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）の評価時点別変化量〔治療期の各評価時点－観察期終了時（0 週）〕を表 2.7.4.7-付録-43 に示した。

バイタルサインについて、各検査項目の投与前後差の平均値は小さく、臨床的に問題となる変化はみられなかった。また、投与群間で大きな違いはみられなかった。

バイタルサインに関連する有害事象は 2.7.4.2.2.6（2）9）①に記載した。

（2）国内第 2/3 相検証試験（SYR-322/CCT-006 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）の評価時点別変化量〔治療期の各評価時点－観察期終了時（0 週）〕を表 2.7.4.7-付録-44 に示した。

バイタルサインについて、各検査項目の投与前後差の平均値は小さく、臨床的に問題となる変化はみられなかった。また、投与群間で大きな違いはみられなかった。

バイタルサインに関連する有害事象は 2.7.4.2.2.6（2）9）②に記載した。

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

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）の評価時点別変化量（治療期の各評価時点－ベースライン）を表 2.7.4.7-付録-45 に示した。

バイタルサインについて、各検査項目の投与前後差の平均値は小さく、臨床的に問題となる変化はみられなかった。

バイタルサインに関連する有害事象は 2.7.4.2.2.6（2）9）③に記載した。

2.7.4.4.2 体重

安全性評価に用いた主な臨床試験における体重の評価を以下に示した。なお、いずれの試験でも体重は有効性の評価項目として検討したが、安全性の観点も踏まえ、本項に記載した。

（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）

体重の評価時点別変化量〔治療期の各評価時点－観察期終了時（0 週）、以下同様〕を表 2.7.4.7-付録-46 に示した。

体重について、投与前後差の平均値は小さく、臨床的に問題となる変化はみられなかった。

治療期終了時（24 週）（LOCF）の体重変化量の平均値は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ-0.11 kg、0.00 kg 及び 0.00 kg であり、投与群間で大きな違いはみられなかった。

体重に関連する有害事象はバイタルサインに関連する有害事象とともに 2.7.4.2.2.6（2）9）①に記載した。

（2）国内第 2/3 相検証試験（SYR-322/CCT-006 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

体重の評価時点別変化量〔治療期の各評価時点－観察期終了時（0 週）、以下同様〕を表 2.7.4.7-付録-47 に示した。

体重について、投与前後差の平均値は小さく、臨床的に問題となる変化はみられなかった。

治療期終了時（12 週）（LOCF）の体重変化量の平均値は、メトホルミン単独群及び 25 mg 併用群でそれぞれ-0.23 kg 及び-0.09 kg であり、投与群間で大きな違いはみられなかった。

体重に関連する有害事象はバイタルサインにと関連する有害事象とともに 2.7.4.2.2.6(2)9）②に記載した。

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

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

体重の評価時点別変化量（治療期の各評価時点－ベースライン、以下同様）を表 2.7.4.7-付録-48 に示した。

体重について、投与前後差の平均値は小さく、臨床的に問題となる変化はみられなかった。

治療期終了時（52 週）（LOCF）の体重変化量の平均値は 25 mg 併用では 0.00 kg であった。

体重に関連する有害事象はバイタルサインに関連する有害事象とともに 2.7.4.2.2.6（2）9）③に記載した。

2.7.4.4.3 心電図、並びに本配合錠の QT/QTc 間隔延長及び催不整脈のリスク評価

安全性評価に用いた主な臨床試験における心電図の評価を以下に示した。心電図の評価は、心電図判定（正常範囲内、異常だが臨床的に問題なし、異常かつ臨床的に問題あり）により行った。

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

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

各評価時点の心電図判定（正常範囲内、異常だが臨床的に問題なし、異常かつ臨床的に問題あり）のクロス表を表 2.7.4.7-付録-49 に示した。

心電図所見について、投与群間で大きな違いはみられなかった。

QD 併用群で、観察期終了時（0 週）の判定結果が「正常範囲内」又は「異常だが臨床的に問題なし」で、治療期 12 週又は 24 週の判定結果が「異常かつ臨床的に問題あり」であった被験者はみられなかった。

その他の心電図に関連する有害事象は 2.7.4.2.2.6（2）9）①に記載した。

（2）国内第 2/3 相検証試験（SYR-322/CCT-006 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

各評価時点の心電図判定（正常範囲内、異常だが臨床的に問題なし、異常かつ臨床的に問題あり）のクロス表を表 2.7.4.7-付録-50 に示した。

心電図所見について、投与群間で大きな違いはみられなかった。

25 mg 併用群で、観察期開始時（-12 週）の判定結果が「正常範囲内」又は「異常だが臨床的に問題なし」で、治療期 12 週の判定結果が「異常かつ臨床的に問題あり」であった被験者はみられなかった。

その他の心電図に関連する有害事象は 2.7.4.2.2.6（2）9）②に記載した。

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

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

各評価時点の心電図判定（正常範囲内、異常だが臨床的に問題なし、異常かつ臨床的に問題あり）のクロス表を表 2.7.4.7-付録-51 に示した。

心電図所見について、投与量間で大きな違いはみられなかった。

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

その他の心電図に関連する有害事象は 2.7.4.2.2.6（2）9）③に記載した。

（4）本配合錠の QT/QTc 間隔延長及び催不整脈のリスク評価

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

本配合錠の有効成分である SYR-322 については、海外で実施した QT/QTc 評価試験〔SYR-322-019 試験（ネシーナ錠の初回製造販売承認申請時に提出）〕[30]において、QT/QTc 間隔延長及び催不整脈のリスクはみられていない。メトホルミンについては、QT/QTc 評価

試験は実施されていないが、製造販売後の使用実績は多く、これまでにQT/QTc間隔延長又は催不整脈のリスクの報告はない。メトホルミン製剤の添付文書でも注意喚起はなされていない。

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

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

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

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

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

（1）年齢別

1）国内第3相検証試験（SYR-322-MET/CCT-001試験）

：添付資料番号5.3.5.1-1（評価）

年齢別の有害事象の発現頻度を表2.7.4.5-1に、器官別大分類及び基本語別の詳細を表2.7.4.7-付録-52に示した。

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

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

表2.7.4.5-1　年齢別の有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001試験）

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

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

(2) 性別

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

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

性別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-2 に、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-53 に示した。

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

いずれの層でも有害事象の発現頻度は SYR-322 単独群及び BID 併用群と比較して QD 併用群で同程度であった。

表 2.7.4.5-2　性別の有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

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

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

2) 国内第 2/3 相検証試験（SYR-322/CCT-006 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

性別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-3 に、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-54 に示した。

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

いずれの層でも有害事象の発現頻度はメトホルミン単独群と比較して 25 mg 併用群で同程度であった。

表 2.7.4.5-3　性別の有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験）

カテゴリ	メトホルミン 単独群 (n=100)	SYR-322 12.5 mg 併用群 (n=92)	SYR-322 25 mg 併用群 (n=96)
男性	(n=72)	(n=60)	(n=66)
	37 (51.4)	27 (45.0)	32 (48.5)
女性	(n=28)	(n=32)	(n=30)
	16 (57.1)	18 (56.3)	19 (63.3)

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

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

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

性別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-4 に、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-55 に示した。

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

表 2.7.4.5-4　性別の有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）

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

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

（3）BMI 別

1）国内第 3 相検証試験（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

観察期終了時（0 週）の BMI 別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-5 に、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-56 に示した。

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

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

表 2.7.4.5-5　観察期終了時（0 週）の BMI 別の有害事象の発現頻度
（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

カテゴリ	SYR-322	メトホルミン	
	単独群 (n=71)	QD 併用群 (n=152)	BID 併用群 (n=151)
25 kg/m^2 未満	(n=35)	(n=75)	(n=75)
	20 (57.1)	37 (49.3)	39 (52.0)
25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満	(n=29)	(n=54)	(n=54)
	19 (65.5)	29 (53.7)	32 (59.3)
30 kg/m^2 以上	(n=7)	(n=23)	(n=22)
	2 (28.6)	11 (47.8)	8 (36.4)

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

2）国内第 2/3 相検証試験（SYR-322/CCT-006 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

観察期終了時（0 週）の BMI 別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-6 に、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-57 に示した。

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

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

表 2.7.4.5-6　観察期終了時（0 週）の BMI 別の有害事象の発現頻度（SYR-322/CCT-006 試験）

カテゴリ	メトホルミン単独群 (n=100)	SYR-322 12.5 mg 併用群 (n=92)	SYR-322 25 mg 併用群 (n=96)
25 kg/m^2 未満	(n=43)	(n=51)	(n=37)
	22 (51.2)	21 (41.2)	17 (45.9)
25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満	(n=42)	(n=30)	(n=49)
	21 (50.0)	18 (60.0)	26 (53.1)
30 kg/m^2 以上	(n=15)	(n=11)	(n=10)
	10 (66.7)	6 (54.5)	8 (80.0)

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

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

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

ベースラインの BMI 別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-7 に、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-58 に示した。

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

表 2.7.4.5-7　ベースラインの BMI 別の有害事象の発現頻度（SYR-322/OCT-005 試験）

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

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

（4）2 型糖尿病罹病期間別

1）国内第 3 相検証試験（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

2 型糖尿病罹病期間別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-8 に、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-59 に示した。

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

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

表 2.7.4.5-8　2 型糖尿病罹病期間別の有害事象の発現頻度（SYR-322-MET/CCT-001 試験）

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

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

2）国内第 2/3 相検証試験（SYR-322/CCT-006 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

2 型糖尿病罹病期間別の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-9 に、器官別大分類及び基本語別の詳細を表 2.7.4.7-付録-60 に示した。

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

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