目次

2.7.5 参考文献.....2

2.7.5 参考文献

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

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

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

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

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

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

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

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 Guidance for Industry, Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention (DRAFT GUIDANCE).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

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

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

[11] 日本糖尿病学会編. 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2007. 東京：南江堂; 2007.（添付なし）

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

[13] 日本腎臓学会編. CKD 診療ガイド 2012. 東京: 東京医学社; 2012.（添付なし）

[14] 日本腎臓学会編. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013. 東京: 東京医学社; 2013.（添付なし）

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

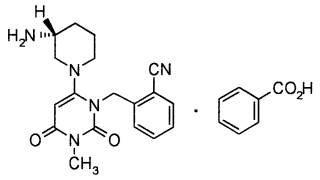
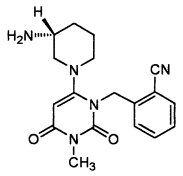
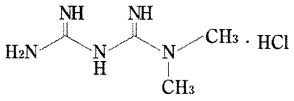
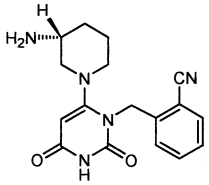
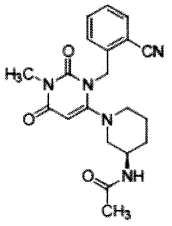
[29] Chang CH, Sakaguchi M, Dolin P. Epidemiology of lactic acidosis in type 2 diabetes patients with metformin in Japan. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2016. doi: 10.1002/pds.4030.

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

目次

略号一覧表 2
2.7.6 個々の試験のまとめ 5
2.7.6.1 国内第 3 相食事の影響検討試験（SYR-322-MET/CPH-002 試験） 7
2.7.6.2 国内第 3 相生物学的同等性試験（SYR-322-MET/CPH-001 試験） 28
2.7.6.3 海外第 1 相メトホルミン塩酸塩との薬物間相互作用試験（SYR-322-005 試験） 42
2.7.6.4 国内第 3 相検証試験（SYR-322-MET/CCT-001 試験） 59
2.7.6.5 国内第 2/3 相検証試験（SYR-322/CCT-006 試験） 114
2.7.6.6 国内第 2/3 相継続長期投与試験（SYR-322/OCT-005 試験） 163

略号一覧表

略　　号	一般名（略称）	化　学　構　造　式	由　　来
SYR-322	Alogliptin Benzoate, アログリプチン安息香酸塩：JAN		原　薬
SYR-322Z	alogliptin：r-INN		フリー体
メトホルミン	Metformin Hydrochloride, メトホルミン塩酸塩：JAN		原　薬
M-I	—		代謝物
M-II	—		代謝物

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
1,5-AG	1,5-anhydroglucitol〔1,5-アンヒドログルシトール〕
Ae	Total amount of drug excreted in urine〔累積尿中排泄量〕
Ae(0-96)	0～96 時間までの Ae
ALP	Alkaline phosphatase〔アルカリホスファターゼ〕
ALT	Alanine aminotransferase〔アラニンアミノトランスフェラーゼ〕
ANOVA	Analysis of variance〔分散分析〕
AST	Aspartate aminotransferase〔アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ〕
AUC	Area under the plasma concentration-time curve〔血漿中濃度時間曲線下面積〕
AUC(0-inf)	0 時間から無限大時間までの AUC
AUC(0-t)	0～t 時間までの AUC
AUC(0-tau)	0 時間から tau 時間までの AUC
AUC(0-tlqc)	0 時間から最後に定量下限を上回った濃度が測定された時間までの AUC
AUMC	Area under the first moment curve〔1 次モーメント曲線下面積〕
AUMC(0-inf)	0 時間から無限大時間までの AUMC
AUMC(0-tlqc)	0 時間から最後に定量下限を上回った濃度が測定された時間までの AUMC
BID	Twice a day〔1 日 2 回投与〕
BMI	Body mass index〔体容量指数〕
CL/F	Apparent clearance after extravascular administration〔見かけの全身クリアランス〕
CLr	Renal clearance〔腎クリアランス〕
Cmax	Maximum observed plasma concentration〔最高血漿中濃度〕
CT	Computed tomography〔コンピューター断層撮影法〕
CV%	Percent coefficient of variation〔パーセント変動係数〕
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4〔ジペプチジルペプチダーゼ-4〕
Emax	Maximum effective concentration〔最高有効濃度〕
ERM	Epiretinal membrane〔黄斑上膜〕
Fe	Fraction of drug excreted in urine〔尿中排泄率〕
Fe(0-96)	0～96 時間までの Fe
GLP-1	Glucagon-like peptide-1〔グルカゴン様ペプチド-1〕
HbA1c	Hemoglobin A1c〔ヘモグロビン A1c〕
HBsAg	Hepatitis B surface antigen〔B 型肝炎ウイルス表面抗原〕
hCG	Human chorionic gonadotropin〔ヒト絨毛性ゴナドトロピン〕
HCV	Hepatitis C virus〔C 型肝炎ウイルス〕
HDL-コレステロール	High density lipoprotein-cholesterol〔高比重リポたん白コレステロール〕
HIV	Human immunodeficiency virus〔ヒト免疫不全ウイルス〕
HOMA-R	Homeostasis model assessment of insulin resistance〔HOMA-R 指数〕
HOMA-β	Homeostasis model assessment beta cell index〔HOMA-β 指数〕
ICU	Intensive care unit〔集中治療室〕
JDS 値	Japan Diabetes Society〔日本糖尿病学会値〕
LDL-コレステロール	Low density lipoprotein-cholesterol〔低比重リポたん白コレステロール〕
LLOQ	Lower limit of quantification〔定量下限〕
LOCF	Last observation carried forward
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities〔ICH 国際医薬用語集〕
MRI	Magnetic resonance imaging〔核磁気共鳴画像法〕

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
MRT	Mean residence time〔0 時間から無限大時間までの平均滞留時間〕
MRT(0-tlqc)	0 時間から最後に定量下限を上回った濃度が測定された時間までの平均滞留時間
NGSP 値	National Glycohemoglobin Standardization Program〔国際標準値〕
OTC 薬	Over the counter〔市販薬〕
PK	Pharmacokinetic〔薬物動態〕
PTE	Pretreatment event〔同意取得後、治験薬の投与開始までに患者又は被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごと〕
QD	Once daily〔1 日 1 回投与〕
SD	Standard deviation〔標準偏差〕
SE	Standard error〔標準誤差〕
SPO_2	Arterial oxygen saturation〔動脈血酸素飽和度〕
SU	Sulfonylurea〔スルホニルウレア系薬剤〕
T1/2	Terminal elimination half-life〔見かけの消失相の消失半減期〕
TEAE	Treatment emergent AE〔治験薬投与開始後に発現した事象又は現病歴が悪化した事象〕
Tmax	Time to reach Cmax〔最高血漿中濃度到達時間（Cmax に到達する時間）〕
UGI	Upper gastrointestinal〔上部消化管〕
Vz/F	Apparent volume of distribution〔見かけの分布容積〕
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase〔ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ〕
λz	Terminal elimination rate constant〔見かけの消失相の消失速度定数〕

2.7.6 個々の試験のまとめ

番号	実施地域	相	試験番号（資料区分）	試験内容	対象	試験デザイン	用法・用量[1)]	症例数	投与期間	施設数	試験期間（年･月）	添付資料番号
1	国内	第3相	SYR-322-MET /CPH-002 （評価）	食事の影響試験	健康成人男子	非盲検 無作為割付 2×2クロスオーバー	SYR-322-MET（アログリプチン／メトホルミンとして 25/500 mg） 1日1回 朝食絶食下投与及び朝食後投与	12	単回投与×2	1	2014.6 ～ 2014.7	5.3.1.1-1
2	国内	第3相	SYR-322-MET /CPH-001 （評価）	生物学的同等性試験	健康成人男子	非盲検 無作為割付 2×2クロスオーバー	SYR-322-MET（アログリプチン／メトホルミンとして 25/500 mg） 1日1回朝食絶食下投与及び SYR-322 25 mg＋メトホルミン 500 mg 1日1回朝食絶食下投与	32	単回投与×2	1	[redacted] ～ [redacted]	5.3.1.2-1
3	海外	第1相	SYR-322-005 （参考）	食事の影響試験	健康成人	非盲検 無作為割付 2×2クロスオーバー	SYR-322 100 mg 1日1回 絶食下投与及び食後投与	36	単回投与×2	1	[redacted] ～ [redacted]	5.3.3.4-1
				薬物間相互作用試験		非盲検 無作為割付 3×3クロスオーバー	メトホルミン併用 SYR-322 100 mg 1日1回、 メトホルミン 1000 mg 1日2回[注)] 及び SYR-322 100 mg 1日1回＋メトホルミン 1000 mg 1日2回[注)] 注）6日目は朝のみ投与		6日間×3			
							シメチジン併用 SYR-322 100 mg 1日1回、 シメチジン 400 mg 1日1回及び SYR-322 100 mg ＋ シメチジン 400 mg 1日1回					
4	国内	第3相	SYR-322-MET /CCT-001 （評価）	検証試験	2型糖尿病患者	多施設共同 二重盲検 無作為割付 SYR-322 25 mgとメトホルミン 250 mg 1日2回併用投与対照 SYR-322 単独投与対照 並行群間比較	SYR-322 25 mg＋メトホルミン 500 mg 1日1回食後投与	152	24週間	34	2014.2 ～ 2015.2	5.3.5.1-1
							SYR-322 25 mg 1日1回食後投与＋メトホルミン250 mg 1日2回食後投与	151				
							SYR-322 25 mg 1日1回食後投与	71				

番号	実施地域	相	試験番号（資料区分）	試験内容	対象	試験デザイン	用法・用量 1)	症例数	投与期間	施設数	試験期間（年･月）	添付資料番号
5	国内	第2/3相	SYR-322 /CCT-006 （評価）	検証試験	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	SYR-322 12.5 mg 1日1回食前投与 ＋メトホルミン250 mg 1日2回又は3回食後投与	92	12週間	30	[redacted] ～ [redacted]	5.3.5.1-2
							SYR-322 25 mg 1日1回食前投与＋メトホルミン250 mg 1日2回又は3回食後投与	96				
							メトホルミン250 mg 1日2回又は3回食後投与	100				
6	国内	第2/3相	SYR-322 /OCT-005 （評価）	継続長期投与試験 2)	2型糖尿病患者 3)	多施設共同 非盲検	SYR-322 12.5 mg 1日1回食前投与 ＋グリメピリド1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg又は6 mg/日、1日1～2回朝又は朝夕、食前又は食後投与	151	52週間 5)	58	[redacted] ～ [redacted]	5.3.5.2-1
							SYR-322 25 mg 1日1回食前投与＋グリメピリド1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg又は6 mg/日、1日1～2回朝又は朝夕、食前又は食後投与	153				
					2型糖尿病患者 4)		SYR-322 12.5 mg 1日1回食前投与 ＋メトホルミン250 mg 1日2回又は3回食後投与	142	52週間 6)			
							SYR-322 25 mg 1日1回食前投与＋メトホルミン250 mg 1日2回又は3回食後投与	145				

1) メトホルミン塩酸塩をメトホルミンと表記した。アログリプチン12.5 mg、アログリプチン25 mg及びアログリプチン100 mgをそれぞれSYR-322 12.5 mg、SYR-322 25 mg及びSYR-322 100 mgと表記した。
2) SYR-322/CCT-005試験（スルホニルウレア系薬剤併用）又はSYR-322/CCT-006試験（メトホルミン併用）の継続長期投与試験
3) SYR-322/CCT-005試験を完了したもの
4) SYR-322/CCT-006試験を完了したもの
5) SYR-322/CCT-005試験の12週間を含む
6) SYR-322/CCT-006試験の12週間を含む

2.7.6.1 国内第 3 相食事の影響検討試験（SYR-322-MET/CPH-002 試験）

：添付資料番号 5.3.1.1-1（評価）

日本人健康成人男子を対象として、SYR-322-MET 錠（SYR-322 フリー体／メトホルミン塩酸塩として 25/500 mg、以下同様）を単回経口投与したときの薬物動態、薬力学的作用及び安全性に及ぼす食事の影響を無作為化非盲検クロスオーバー試験により検討した。

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要

項目	内容
治験の目的	〔主目的〕 日本人の健康成人男子を対象として、SYR-322-MET 錠（SYR-322 フリー体／メトホルミン塩酸塩として 25/500 mg、以下同様）を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。 〔副目的〕 日本人の健康成人男子を対象として、SYR-322-MET 錠を単回経口投与したときの薬力学的作用及び安全性に及ぼす食事の影響を検討した。
治験デザイン	単一施設、非盲検、無作為割付、単回投与、2×2 クロスオーバー
治験の種類	第 3 相、バイオアベイラビリティ試験
対象	1. 対象：日本人健康成人男子 2. 選択基準 以下のすべての条件を満たす者を対象とした。 (1) 治験の内容を理解し、それを遵守する能力があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者 (2) 治験手順が行われる前に、同意・説明文書に被験者による署名及び日付記入ができる者 (3) 日本人の健康成人男子 (4) 同意取得時に 20 歳以上 35 歳以下である者 (5) スクリーニング時に体重が 50.0 kg 以上、BMI が 18.5 kg/m^2 以上 25.0 kg/m^2 以下である者 ［BMI = 体重（kg）/〔身長（m）〕^{2}］ 3. 除外基準 以下の条件のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 (1) 第 1 期の治験薬投与開始前 16 週（112 日）以内に他の治験薬の投与を受けた者 (2) 過去に治験又は治療行為として SYR-322 又はメトホルミン塩酸塩の投与を受けたことがある者 (3) 治験実施医療機関の従業員、その家族若しくは本治験の実施に関わる治験実施医療機関の従業員と依存した関係にある者（例：夫婦、親、子供、兄弟姉妹）又は強制の下に同意するおそれがある者 (4) コントロール不良かつ臨床的に問題のある神経、循環器、肺、肝、腎、代謝、消化器、泌尿器、内分泌疾患又はその他の異常を有しており、治験参加や治験結果に影響を与える可能性がある者 (5) 薬物に対して過敏症を有する者 (6) スクリーニング時に薬物濫用（不法な薬物使用に定義される）の尿検査結果が陽性である者 (7) スクリーニング時の来院前 2 年以内に薬物濫用若しくはアルコール依存症の既往がある者又は治験期間中、アルコール摂取若しくは薬物使用をやめる意思のない者

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
対象 （続き）	(8) 併用禁止薬、ビタミン剤又は併用禁止薬及び食品の表に記載される食品[注)]が必要な者 注）医薬品（処方薬及び市販薬）、ビタミン剤、漢方薬又は栄養補助食品（セントジョーンズワート、朝鮮人参、カバカバ、イチョウ及びメラトニンを含有するもの）は第1期治験薬投与開始前4週（28日）から第2期の退院日まで併用禁止とした。 グレープフルーツ、カフェイン及びアルコールを含有する飲食料は各期の治験薬投与開始前72時間から各期の退院日まで併用禁止とした。 (9) 現在、心血管系障害、中枢神経系障害、肝障害、造血疾患、腎不全、代謝若しくは内分泌障害、重篤なアレルギー、喘息、低酸素血症、高血圧、痙攣又はアレルギー性発疹を有する者。DPP-4阻害剤及びビグアナイド系薬剤の服薬が禁忌となる疾患又は治験実施に影響を及ぼす可能性のある疾患が疑われる病歴を有する者。診察又は臨床検査所見に異常がある者。消化性潰瘍疾患、痙攣性疾患又は不整脈等を有する者 (10) 薬物の吸収に影響を及ぼす可能性のある消化器系疾患〔吸収不良、食道逆流、消化性潰瘍疾患、びらん性食道炎、週に1回以上の胸やけ又は外科的介入（胆のう摘出等）〕を現在認める又は第1期の治験薬投与開始前24週（168日）以内に認めた者 (11) がんの既往がある者 (12) スクリーニング時にB型肝炎ウイルス表面抗原（HBsAg）、C型肝炎ウイルス（HCV）抗体、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗原／抗体、梅毒血清反応のいずれかが陽性の者 (13) 末梢静脈からの採血が困難な者 (14) 第1期の治験薬投与開始前4週（28日）以内に200 mL以上又は第1期の治験薬投与開始前12週（84日）以内に400 mL以上の全血を採取した者 (15) 第1期の治験薬投与開始前52週（364日）以内に合計800 mL以上の全血を採取した者 (16) 第1期の治験薬投与開始前2週（14日）以内に血液成分を採取した者 (17) スクリーニング時又は第1期のDay 1に実施する治験薬投与開始前の臨床検査において、ヘモグロビン量が12.5 g/dL未満である者 (18) スクリーニング時又は第1期のDay 1に実施する治験薬投与開始前の12誘導心電図検査において、臨床的に問題のある心電図の異常が認められた者 (19) スクリーニング時又は第1期のDay 1に実施する治験薬投与開始前の臨床検査において、臨床的に問題のある原疾患を示唆する臨床検査値の異常を認めた者又は次の項目に異常値が認められた者：正常上限の1.5倍を超えるALT又はAST (20) 治験実施計画書に従う可能性の低い又はその他の理由で不適と治験責任医師又は治験分担医師が判断する者
計画被験者数	12例（1群：6例）

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>投与方法・
投与量及び
投与期間</td><td>スクリーニング検査、第 1 期の Day -1 に実施する事前検査及び第 1 期の Day 1 に実施する治験薬投与開始前の検査の結果、適格と判定された被験者を第 1 期の治験薬投与期の A 群又は B 群に無作為に割り付けた。第 1 期及び第 2 期に治験薬を朝食絶食下又は朝食開始 30 分後に投与した。
<table>
<tr><th>群</th><th>例数</th><th>第 1 期</th><th>第 2 期</th></tr>
<tr><td>A</td><td>6</td><td>SYR-322-MET 錠 1 錠
朝食絶食下投与</td><td>SYR-322-MET 錠 1 錠
朝食開始 30 分後投与</td></tr>
<tr><td>B</td><td>6</td><td>SYR-322-MET 錠 1 錠
朝食開始 30 分後投与</td><td>SYR-322-MET 錠 1 錠
朝食絶食下投与</td></tr>
</table>
第 1 期及び第 2 期の被験者の入院期間は 4 泊 5 日であり、第 1 期の投与日から第 2 期の投与日までの間には 15 日間以上の休薬期間を設定した。
<table>
<tr><td rowspan="3">スクリーニング</td><td colspan="4">第 1 期</td><td rowspan="3">休薬期間</td><td colspan="4">第 2 期</td></tr>
<tr><td colspan="4">入院期間</td><td colspan="4">入院期間</td></tr>
<tr><td>事前検査</td><td>治験薬投与</td><td></td><td>退院</td><td>事前検査</td><td>治験薬投与</td><td></td><td>退院</td></tr>
<tr><td>Day -28
～
Day -2</td><td>Day -1</td><td>Day 1</td><td>Day 2
～
Day 3</td><td>Day 4</td><td>Day -1</td><td>Day 1</td><td>Day 2
～
Day 3</td><td>Day 4</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>観察・検査・
評価項目
及び時期</td><td>＜第 1 期及び第 2 期共通：スクリーニング及び事前検査＞
<table>
<tr><td></td><td>スクリーニング 1)</td><td colspan="3">事前検査</td></tr>
<tr><td></td><td>Day -28～Day -2</td><td colspan="3">Day -1</td></tr>
<tr><td>時刻</td><td>－</td><td rowspan="14">入院</td><td>－</td><td>19:00</td></tr>
<tr><td>投与後時間</td><td>－</td><td>－</td><td></td></tr>
<tr><td>同意取得</td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>食事</td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>人口統計学的データ、既往歴、前治療薬</td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>診察</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>体重、身長及び BMI</td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>バイタルサイン</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>X</td><td>←</td><td>―</td></tr>
<tr><td>現病歴</td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>X 2)</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>12 誘導心電図</td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>PTE/有害事象評価</td><td>X</td><td>←</td><td>―</td></tr>
</table>
1) 第 1 期のみ
2) 免疫学的検査、尿中薬物検査を含む。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
観察・検査・評価項目及び時期（続き）	＜第 1 期及び第 2 期共通：治験薬投与期＞

	治験薬投与期													
	Day 1													
時刻	6:00	8:30	9:00	9:15	9:30	10:00	10:30	11:00	12:00	13:00	15:00	17:00	19:00	21:00
投与後時間	-3	-0.5	0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8		12
食事		X[1)]								X[2)]			X	
治験薬			X											
診察	X							X						X
体重	X													
バイタルサイン	X							X						
併用薬	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―
臨床検査	X													
12 誘導心電図	X							X						
薬物動態評価の血漿検体採取[3)]	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
薬物動態評価の尿検体採取[4)]	X		←	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	→
薬力学的作用評価の血漿検体採取	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X		
PTE/有害事象評価	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―

	治験薬投与期										
	Day 2					Day 3			Day 4	中止時	
時刻	25:00	9:00	13:00	19:00	21:00	9:00	13:00	19:00	9:00	–	
投与後時間	16	24			36	48			72	–	
食事		X[2)]	X	X		X[2)]	X	X			
治験薬											
診察		X				X			X	X	
体重		X							X	X	
バイタルサイン		X							X	X	
併用薬	―	―	―	―	―	―	―	―	→	X	
臨床検査		X							X	X	
12 誘導心電図		X							X	X	
薬物動態評価の血漿検体採取[3)]	X	X			X	X			X	X[5)]	
薬物動態評価の尿検体採取[4)]	←	→	←	―	―	→	←	―	→		
薬力学的作用評価の血漿検体採取		X								X[6)]	
有害事象評価	―	―	―	―	―	―	―	―	→	X	

退院　　退院

1) 朝食開始 30 分後投与時のみ摂取した。
2) すべての検査終了後に摂取した。
3) SYR-322Z 及び主要代謝物（M-I 及び M-II）：投与 3 時間前、投与 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、16、24、36、48 及び 72 時間後
メトホルミン：投与 3 時間前、投与 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、16、24、36 及び 48 時間後
4) SYR-322Z 及び主要代謝物（M-I 及び M-II）：投与前（スポット尿）、投与 0～12、12～24、24～48、48～72 時間後
メトホルミン：投与前（スポット尿）、投与 0～12、12～24、24～48 時間後
5) メトホルミンについては、治験薬投与 48 時間後までに中止した場合のみ実施することとした。
6) 治験薬投与 24 時間後までに中止した場合のみ実施することとした。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
評価項目	〔主要評価項目〕 薬物動態評価項目：SYR-322 未変化体（SYR-322Z、以下同様）及び主要代謝物（M-I 及び M-II）の血漿中濃度及び尿中排泄率 メトホルミンの血漿中濃度及び尿中排泄率 〔副次評価項目〕 薬力学的作用評価項目：DPP-4 活性及び DPP-4 活性阻害率 安全性評価項目：有害事象、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図所見、臨床検査成績
解析方法	1. 解析対象集団 解析対象集団として「薬物動態データの解析対象集団」、「薬力学的データの解析対象集団」及び「安全性データの解析対象集団」の 3 種類の解析対象集団を設けた。 「薬物動態データの解析対象集団」は、「治験薬が投与された被験者のうち、重大な治験実施計画書違反がなく、最低限の治験実施計画規定を満たし、薬物動態の評価が可能な被験者」として定義した。 「薬力学的データの解析対象集団」は、「治験薬が投与された被験者のうち、重大な治験実施計画書違反がなく、最低限の治験実施計画規定を満たし、薬力学的作用の評価が可能な被験者」として定義した。 「安全性データの解析対象集団」は、「治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者」として定義した。 2. 薬物動態の解析 「薬物動態データの解析対象集団」を対象として、以下の解析を行った。 (1) 薬物動態学的パラメータの推定 投与 72 時間後までの SYR-322Z 及びその主要代謝物（M-I 及び M-II）の血漿中濃度推移及び投与 48 時間後までのメトホルミンの血漿中濃度推移より下記の薬物動態学的パラメータをモデルによらない解析により推定した。 AUC(0-72)〔SYR-322Z 及びその主要代謝物（M-I 及び M-II のみ）〕、AUC(0-48)（メトホルミンのみ）、AUC(0-tlqc)、AUMC(0-tlqc)、MRT(0-tlqc)、Cmax、Tmax、AUC(0-inf)、λz、T1/2、CL/F（SYR-322Z 及びメトホルミンのみ）、AUMC(0-inf)、MRT (2) 統計解析 採血時間ごとに SYR-322Z 及びその主要代謝物（M-I 及び M-II）並びにメトホルミンについて、血漿中濃度の要約統計量を投与方法（朝食絶食下投与、朝食開始 30 分後投与、以下同様）ごとに算出するとともに、両投与方法を同一グラフ上に表示した推移図（個別、平均・標準偏差）を作成した。また、上記の薬物動態学的パラメータ（ただし、AUMC(0-tlqc)と AUMC(0-inf)は除く）の要約統計量を投与方法ごとに算出した。 (3) 尿中排泄率 SYR-322Z 及びその主要代謝物（M-I 及び M-II）並びにメトホルミンについて、累積尿中排泄率〔% of 投与量（未変化体換算値）〕の要約統計量を投与方法ごとに算出するとともに、推移図を作成した。また、必要に応じて SYR-322Z 及びメトホルミンについて腎クリアランス（CLr）の要約統計量を投与方法ごとに算出した。 (4) 食事の影響の検討 SYR-322Z の AUC(0-72)、AUC(0-tlqc)、AUC(0-inf)及び Cmax 並びにメトホルミンの AUC(0-48)、AUC(0-tlqc)、AUC(0-inf)及び Cmax について、自然対数変換した値を従属変数、投与方法、群（投与順）、投与期を固定効果とした分散分析に基づいた投与方法差（朝食開始 30 分後投与−朝食絶食下投与）及び時期差（第 1 期−第 2 期）とその両側信頼区間（信頼係数：90%及び 95%）を算出し、SYR-322Z 及びメトホルミンの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
解析方法 （続き）	3. 薬力学的作用の解析 「薬力学的データの解析対象集団」を対象として、以下の解析を行った。 (1) DPP-4 活性阻害率の算出 投与 24 時間後までの SYR-322Z の DPP-4 活性阻害率推移より、下記の薬力学的パラメータを算出した。 AUC(0-24)、Emax、Tmax (2) 統計解析 評価時点ごとに DPP-4 活性、DPP-4 活性阻害率の要約統計量を投与方法ごとに算出するとともに、投与方法ごとに推移図を作成した。DPP-4 活性について、各評価時点の投与前後差の要約統計量を投与方法ごとに算出した。また、DPP-4 活性阻害率の薬力学的パラメータの要約統計量を投与方法ごとに算出した。 4. 安全性の解析 「安全性データの解析対象集団」を対象として、以下の解析を行った。 (1) 有害事象 Treatment-emergent adverse events (TEAEs)とは、治験薬投与開始後に発現した有害事象とした。TEAE について、すべての TEAE、程度別、因果関係[注]が「関連あり」と判定された TEAE、因果関係が「関連あり」と判定された TEAE の程度別に、頻度集計を投与方法別に行うこととした。TEAE は MedDRA（Ver.17.0）を用いて読み替え、器官別大分類及び基本語で要約することとした。 注）有害事象の治験薬との因果関係については、次のように分類・定義した。 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、現病歴、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。 関連なし 当該被験薬、対照薬と時間的な相関関係がない。又は、現病歴、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。 (2) バイタルサイン、体重、12 誘導心電図所見及び臨床検査成績 計量値については、ベースライン、各評価時点の観測値、ベースラインからの変化量について、要約統計量を投与方法別に算出した。 計数値及び基準値等に基づく判定結果については、検査項目ごとに治験薬投与前後のクロス表（正異判定や定性の臨床検査値等）を投与方法別に作成した。
代表施設名 及び施設数	[redacted]（治験責任医師：[redacted]） 1 施設
治験期間	2014 年 6 月 21 日～2014 年 7 月 22 日

（2）試験成績

1）被験者の構成及びデータの取扱い

① 被験者の内訳とその取扱い

被験者の内訳を表 2.7.6.1-2 に示した。

同意を取得された 25 例のうち 12 例が無作為化され、13 例が無作為化されなかった。無作為化されなかった理由は、「自発的な中止」（6 例）、「予備被験者」（4 例）、「被験者充足」（2 例）及び「選択基準を満たさない又は除外基準に抵触」（1 例）であった。

無作為化された 12 例（A 群：6 例、B 群：6 例）全例が治験薬を投与され、治験を完了した。

治験実施計画書からの逸脱はなかった。治験薬を投与された 12 例全例が「薬物動態データの解析対象集団」、「薬力学的データの解析対象集団」及び「安全性データの解析対象集団」のすべての解析対象集団に採用された。

表 2.7.6.1-2　被験者の内訳

	Results n (%)
Number of Subjects Who Signed the Informed Consent Form	25
Number of Subjects Eligible for Randomization	12 (48.0)
Completed Study Drug[1)]	12 (100.0)
Prematurely Discontinued Study Drug[1)]	0 (0.0)
Number of Subjects Not Eligible for Randomization	13 (52.0)
Primary Reason Subject Not Eligible for Randomization[2)]	
Pretreatment Event / Adverse Event	0 (0.0)
Major Protocol Deviation	0 (0.0)
Lost to Follow-Up	0 (0.0)
Voluntary Withdrawal	6 (46.2)
Study Termination	0 (0.0)
Did not meet entrance criteria	1 (7.7)
Sample Size Sufficient	2 (15.4)
For Replacement	4 (30.8)
Other	0 (0.0)

解析対象：同意取得された全例
1)　治験終了状態それぞれの割合は、無作為化された被験者数を分母として算出した
2)　無作為化されなかった理由それぞれの割合は、無作為化されなかった被験者数を分母として算出した
総括報告書（5.3.1.1-1）Table 10-b から引用

② 人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.1-3 に示した。

「薬物動態データの解析対象集団」12 例（A 群：6 例、B 群：6 例）の主要な人口統計学的及び他の基準値の特性（平均値、以下同様）は、年齢が 25.2 歳、体重が 63.28 kg、BMI が 21.32 kg/m^2 であった。

その他の項目も含め、人口統計学的及び他の基準値の特性のいずれの項目についても、投与群間で大きな違いはなかった。

表 2.7.6.1-3　人口統計学的及び他の基準値の特性

	A 群 (n=6)	B 群 (n=6)	合計 (n=12)
Age (years)			
n	6	6	12
Mean	23.2	27.2	25.2
SD	1.94	6.43	4.99
Height (cm)			
n	6	6	12
Mean	168.5	175.7	172.1
SD	6.98	6.68	7.51
Weight (kg)			
n	6	6	12
Mean	61.17	65.40	63.28
SD	8.373	6.425	7.451
BMI (kg/m^2)			
n	6	6	12
Mean	21.48	21.15	21.32
SD	1.878	0.869	1.406
Smoking Classification [n (%)]			
Never smoked	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (25.0)
Current smoker	3 (50.0)	3 (50.0)	6 (50.0)
Ex-smoker	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (25.0)
Alcohol Classification [n (%)]			
Drinks Every Day	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Drinks a Few Days per Week	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Drinks a Few Days per Month	4 (66.7)	3 (50.0)	7 (58.3)
No	2 (33.3)	3 (50.0)	5 (41.7)
Caffeine Classification [n (%)]			
Yes	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (25.0)
No	4 (66.7)	5 (83.3)	9 (75.0)

解析対象：薬物動態データの解析対象集団（薬力学的データの解析対象集団及び安全性データの解析対象集団と同一）
A 群：第 1 期に SYR-322-MET 錠 1 錠を朝食絶食下投与、第 2 期に SYR-322-MET 錠 1 錠を朝食開始 30 分後投与
B 群：第 1 期に SYR-322-MET 錠 1 錠を朝食開始 30 分後投与、第 2 期に SYR-322-MET 錠 1 錠を朝食絶食下投与
総括報告書（5.3.1.1-1）Table 11-d から引用

2）薬物動態の解析

①血漿中濃度及び薬物動態学的パラメータ

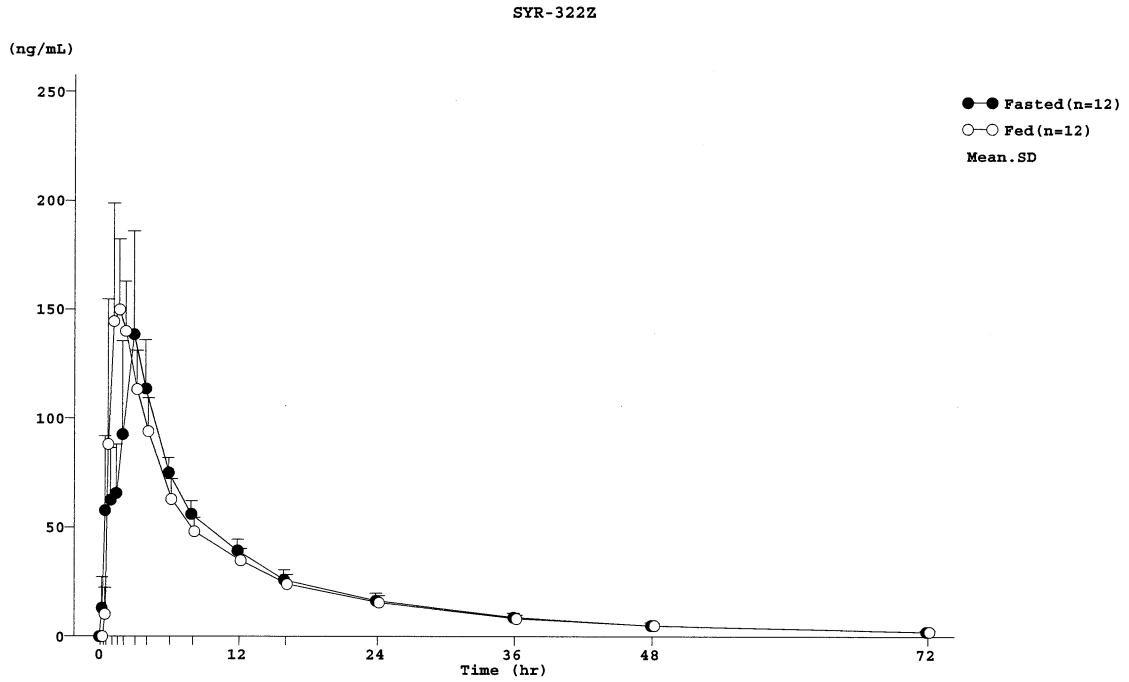
i）SYR-322Z の血漿中濃度及び薬物動態学的パラメータ

SYR-322-MET 錠を朝食絶食下又は朝食開始 30 分後に単回投与したときの SYR-322 未変化体（SYR-322Z、以下同様）について、血漿中濃度の推移図（平均値・標準偏差）を図 2.7.6.1-1 に、薬物動態学的パラメータの要約統計量を表 2.7.6.1-4 に示した。

SYR-322Z の血漿中濃度は、朝食絶食下投与と比較して朝食開始 30 分後投与で Cmax への到達がやや早かったものの、血漿中濃度の平均値の推移は、朝食絶食下投与と朝食開始 30 分後投与で類似していた。

SYR-322Z の AUC(0-72)及び Cmax（平均値、以下同様）は、朝食絶食下投与でそれぞれ 1494.9 ng·hr/mL 及び 154.9 ng/mL、朝食開始 30 分後投与でそれぞれ 1472.8 ng·hr/mL 及び 173.4 ng/mL であった。AUC(0-inf)、MRT 及びλz は、朝食絶食下投与でそれぞれ 1555.0 ng·hr/mL、18.06 hr 及び 0.03912 hr^{-1}、朝食開始 30 分後投与でそれぞれ 1536.8 ng·hr/mL、17.72 hr 及び

0.03673 hr^{-1} であった。Tmax（中央値、以下同様）は朝食絶食下投与及び朝食開始 30 分後投与でそれぞれ 3.000 hr 及び 1.000 hr であった。



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

図 2.7.6.1-1　SYR-322Z の血漿中濃度の推移図（平均値・標準偏差）

表 2.7.6.1-4　SYR-322Z の薬物動態学的パラメータの要約統計量

Variable	Treatment	Descriptive statistics							
		n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
AUC(0-72)	Fasted	12	1494.9	159.42	1264	1390.5	1473.5	1617.5	1784
(ng·hr/mL)	Fed	12	1472.8	172.59	1089	1392.5	1466.0	1565.0	1776
AUC(0-tlqc)	Fasted	12	1494.9	159.42	1264	1390.5	1473.5	1617.5	1784
(ng·hr/mL)	Fed	12	1472.8	172.59	1089	1392.5	1466.0	1565.0	1776
MRT(0-tlqc)	Fasted	12	14.84	1.2056	13.3	13.85	14.75	15.90	17.1
(hr)	Fed	12	14.17	1.1703	12.4	13.35	13.95	15.05	16.2
Cmax	Fasted	12	154.9	38.72	100	136.5	145.0	176.0	238
(ng/mL)	Fed	12	173.4	38.45	129	139.5	173.5	195.0	242
Tmax	Fasted	12	3.083	0.6686	2.00	3.000	3.000	3.500	4.00
(hr)	Fed	12	1.292	0.7525	0.50	0.750	1.000	1.750	3.00
AUC(0-inf)	Fasted	12	1555.0	167.20	1327	1443.0	1523.5	1678.5	1864
(ng·hr/mL)	Fed	12	1536.8	187.33	1110	1449.5	1550.0	1618.0	1855
λz	Fasted	12	0.03912	0.0046649	0.0340	0.03500	0.03830	0.04225	0.0471
(hr^{-1})	Fed	12	0.03673	0.0053316	0.0264	0.03390	0.03670	0.03850	0.0486
T1/2	Fasted	12	17.94	2.0527	14.7	16.40	18.10	19.85	20.4
(hr)	Fed	12	19.24	2.8931	14.3	18.00	18.90	20.45	26.3
CL/F	Fasted	12	16.24	1.6898	13.4	14.95	16.40	17.35	18.8
(L/hr)	Fed	12	16.52	2.2647	13.5	15.45	16.10	17.25	22.5
MRT	Fasted	12	18.06	1.4216	16.0	17.15	17.80	18.95	20.7
(hr)	Fed	12	17.72	2.1696	13.9	16.25	17.40	19.15	21.5

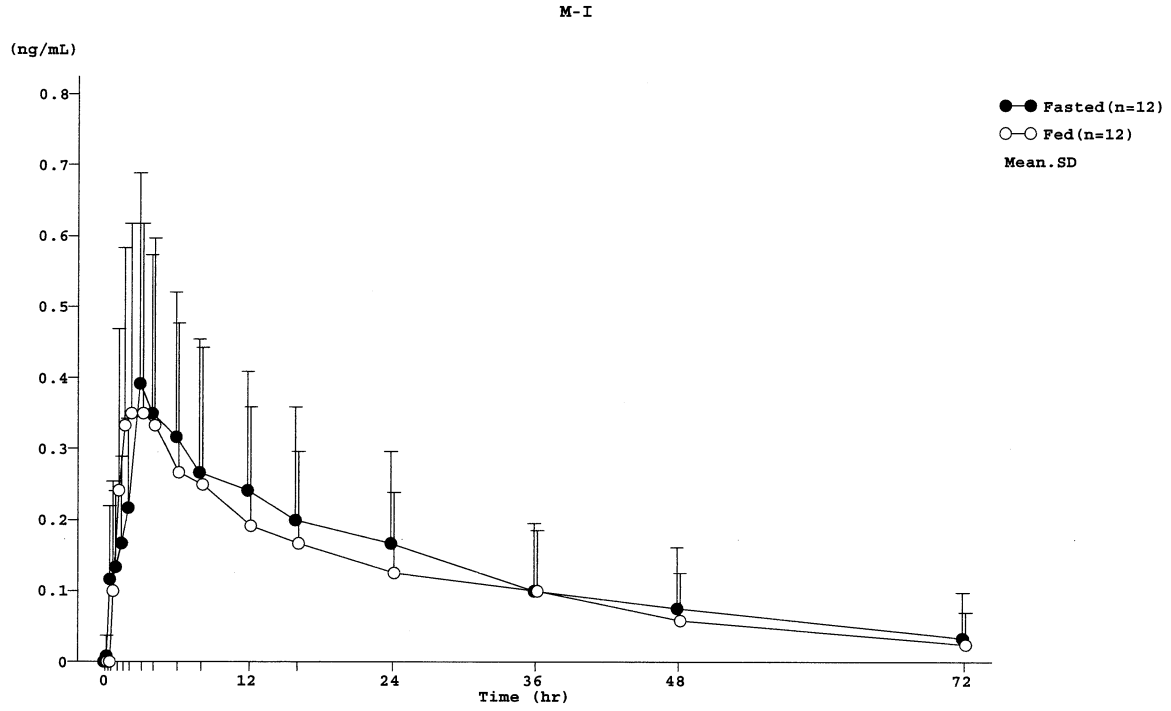
解析対象：薬物動態データの解析対象集団
Fasted：朝食絶食下投与、Fed：朝食開始 30 分後投与
総括報告書（5.3.1.1-1）Table 11-f から引用

ii）M-I の血漿中濃度及び薬物動態学的パラメータ

SYR-322-MET 錠を朝食絶食下又は朝食開始 30 分後に単回投与したときの M-I について、血漿中濃度の推移図（平均値・標準偏差）を図 2.7.6.1-2 に、薬物動態学的パラメータの要約統計量を表 2.7.6.1-5 に示した。

M-I の血漿中濃度は、SYR-322Z と同様に、朝食絶食下投与と比較して朝食開始 30 分後投与で Cmax への到達がやや早かったものの、血漿中濃度の平均値の推移は、朝食絶食下投与と朝食開始 30 分後投与で類似していた。

M-I の AUC(0-72)及び Cmax は、朝食絶食下投与でそれぞれ 9.49 ng·hr/mL 及び 0.42 ng/mL、朝食開始 30 分後投与でそれぞれ 8.28 ng·hr/mL 及び 0.40 ng/mL であった。AUC(0-inf)、MRT 及び λz は、朝食絶食下投与でそれぞれ 15.86 ng·hr/mL、39.87 hr 及び 0.02711 hr^{-1}、朝食開始 30 分後投与でそれぞれ 14.53 ng·hr/mL、49.97 hr 及び 0.02708 hr^{-1} であった。Tmax は、朝食絶食下投与及び朝食開始 30 分後投与でそれぞれ 3.000 hr 及び 1.500 hr であった。



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

図 2.7.6.1-2　M-I の血漿中濃度の推移図（平均値・標準偏差）

表 2.7.6.1-5　M-I の薬物動態学的パラメータの要約統計量

Variable	Treatment	Descriptive statistics							
		n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
AUC(0-72)	Fasted	12	9.49	7.746	0.0	3.10	10.35	12.60	28.1
(ng·hr/mL)	Fed	12	8.28	6.862	0.0	3.50	6.65	10.55	24.2
AUC(0-tlqc)	Fasted	12	8.93	7.828	0.0	2.50	9.15	12.00	28.1
(ng·hr/mL)	Fed	12	7.72	6.906	0.0	3.00	6.05	9.35	24.2
MRT(0-tlqc)[1)]	Fasted	11	17.95	6.3662	6.88	12.60	17.80	24.10	28.4
(hr)	Fed	11	17.75	6.7278	7.09	15.50	17.20	23.10	30.3
Cmax	Fasted	12	0.42	0.295	0.0	0.15	0.40	0.60	1.0
(ng/mL)	Fed	12	0.40	0.319	0.0	0.15	0.30	0.70	0.9
Tmax[1)]	Fasted	11	2.864	0.7775	1.50	2.000	3.000	3.000	4.00
(hr)	Fed	11	1.591	0.8608	1.00	1.000	1.500	1.500	4.00
AUC(0-inf)[2)]	Fasted	9	15.86	9.168	6.9	12.40	13.20	17.60	38.1
(ng·hr/mL)	Fed	9	14.53	6.369	8.4	10.20	12.10	19.10	27.6
λz[2)]	Fasted	9	0.02711	0.0039065	0.0200	0.02630	0.02700	0.02750	0.0332
(hr^{-1})	Fed	9	0.02708	0.0081278	0.00751	0.02620	0.02750	0.03190	0.0362
T1/2[2)]	Fasted	9	26.09	3.9939	20.9	25.20	25.70	26.40	34.6
(hr)	Fed	9	31.39	22.996	19.1	21.70	25.20	26.50	92.3
MRT[2)]	Fasted	9	39.87	6.1272	32.3	36.90	38.90	42.00	52.9
(hr)	Fed	9	49.97	38.556	29.7	34.70	35.80	42.70	152

解析対象：薬物動態データの解析対象集団

Fasted：朝食絶食下投与、Fed：朝食開始 30 分後投与

1)　1 例の被験者で朝食絶食下投与及び朝食開始 30 分後投与のいずれの場合もすべての評価時点で M-I の血漿中濃度が定量下限（LLOQ、0.1 ng/mL）を下回った。

2)　3 例の被験者で、LLOQ を上回るデータがない又は消失相での M-I の血漿中濃度が不十分であったため、朝食絶食下投与及び朝食開始 30 分後投与のいずれの場合も消失速度定数を推定することができなかった。

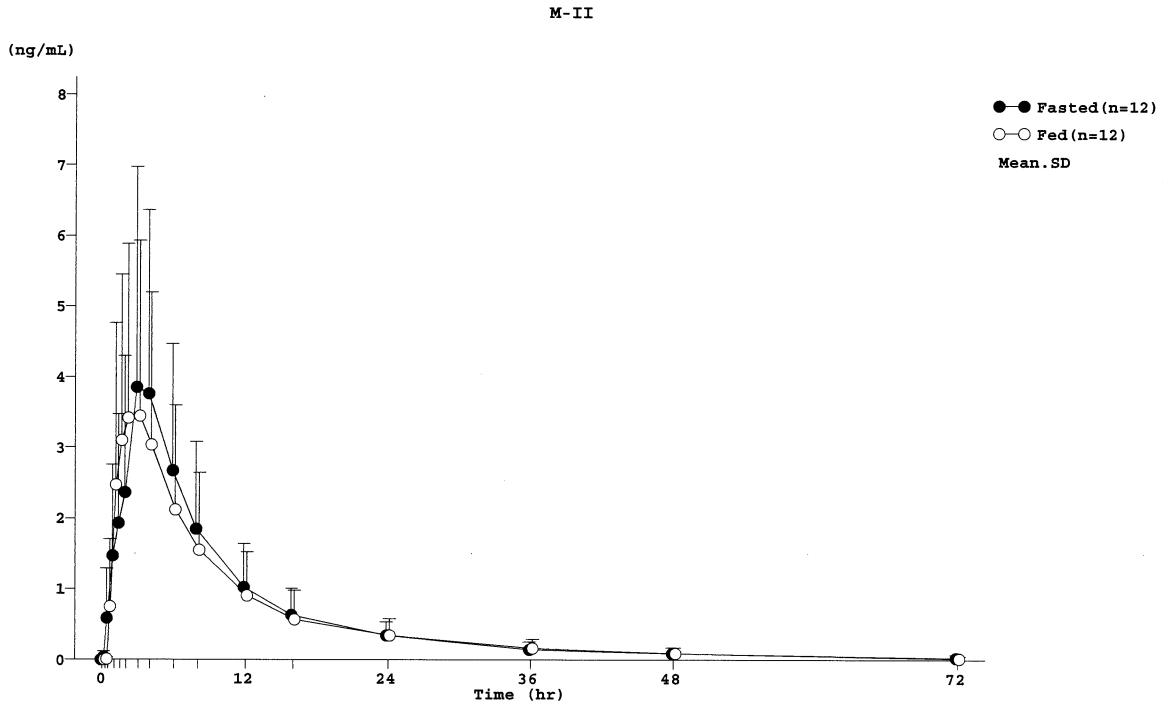
総括報告書（5.3.1.1-1）Table 11-g から引用

iii）M-II の血漿中濃度及び薬物動態学的パラメータ

SYR-322-MET 錠を朝食絶食下又は朝食開始 30 分後に単回投与したときの M-II について、血漿中濃度の推移図（平均値・標準偏差）を図 2.7.6.1-3 に、薬物動態学的パラメータの要約統計量を表 2.7.6.1-6 に示した。

M-II の血漿中濃度の平均値の推移は、朝食絶食下投与と朝食開始 30 分後投与で類似していた。

M-II の AUC(0-72)及び Cmax は、朝食絶食下投与でそれぞれ 39.18 ng·hr/mL 及び 4.18 ng/mL、朝食開始 30 分後投与でそれぞれ 37.00 ng·hr/mL 及び 3.58 ng/mL であった。AUC(0-inf)、MRT 及び λz は、朝食絶食下投与でそれぞれ 40.28 ng·hr/mL、13.93 hr 及び 0.06458 hr^{-1}、朝食開始 30 分後投与でそれぞれ 38.01 ng·hr/mL、13.81 hr 及び 0.06651 hr^{-1} であった。Tmax は、朝食絶食下投与及び朝食開始 30 分後投与でそれぞれ 3.000 hr 及び 2.500 hr であった。



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

図 2.7.6.1-3　M-II の血漿中濃度の推移図（平均値・標準偏差）

表 2.7.6.1-6　M-II の薬物動態学的パラメータの要約統計量

Variable	Treatment	Descriptive statistics							
		n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
AUC(0-72)	Fasted	12	39.18	26.439	7.1	8.65	41.50	61.25	78.1
(ng·hr/mL)	Fed	12	37.00	26.048	7.0	8.35	36.00	58.70	75.1
AUC(0-tlqc)	Fasted	12	38.48	26.579	6.5	8.05	40.30	60.65	78.1
(ng·hr/mL)	Fed	12	36.00	25.861	6.4	7.75	34.80	57.50	74.3
MRT(0-tlqc)	Fasted	12	10.88	1.6364	7.42	9.715	11.50	12.15	12.8
(hr)	Fed	12	10.45	1.7285	7.52	9.360	10.75	12.05	12.3
Cmax	Fasted	12	4.18	3.052	0.5	0.85	3.70	7.20	8.4
(ng/mL)	Fed	12	3.58	2.525	0.7	0.85	3.20	5.60	7.8
Tmax	Fasted	12	3.333	0.4924	3.00	3.000	3.000	4.000	4.00
(hr)	Fed	12	2.417	0.6337	1.50	2.000	2.500	3.000	3.00
AUC(0-inf)	Fasted	12	40.28	27.226	7.7	9.40	41.90	62.65	81.4
(ng·hr/mL)	Fed	12	38.01	26.671	7.3	9.05	36.50	60.80	77.6
λz	Fasted	12	0.06458	0.023460	0.0303	0.05035	0.06520	0.07965	0.109
(hr^{-1})	Fed	12	0.06651	0.021985	0.0303	0.05535	0.06480	0.07845	0.104
T1/2	Fasted	12	12.43	5.4904	6.38	8.795	10.65	14.10	22.9
(hr)	Fed	12	11.70	4.5855	6.67	9.005	10.70	12.55	22.9
MRT	Fasted	12	13.93	2.2797	10.4	12.15	13.60	15.70	17.9
(hr)	Fed	12	13.81	2.1894	11.1	12.15	13.50	15.65	17.2

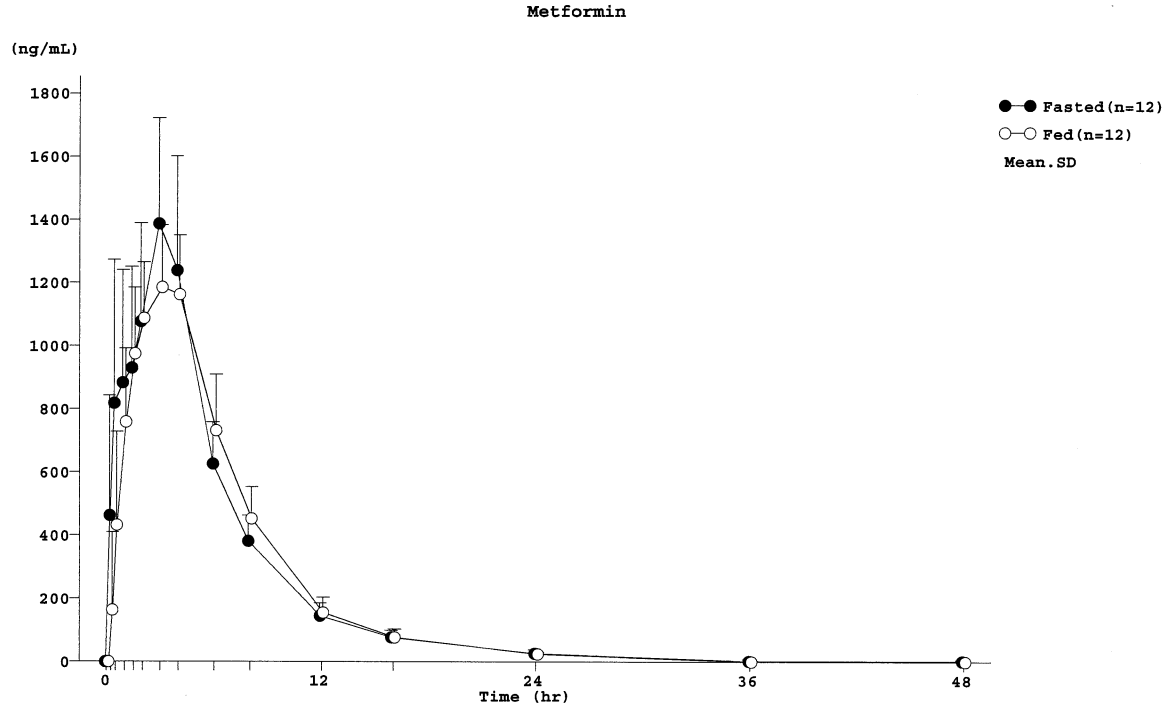
解析対象：薬物動態データの解析対象集団
Fasted：朝食絶食下投与、Fed：朝食開始 30 分後投与
総括報告書（5.3.1.1-1）Table 11-h から引用

iv）メトホルミンの血漿中濃度及び薬物動態学的パラメータ

SYR-322-MET 錠を朝食絶食下又は朝食開始 30 分後に単回投与したときのメトホルミンについて、血漿中濃度の推移図（平均値・標準偏差）を図 2.7.6.1-4 に、薬物動態学的パラメータの要約統計量を表 2.7.6.1-7 に示した。

メトホルミンの Cmax 付近の血漿中濃度は朝食開始 30 分後投与と比較して朝食絶食下投与でわずかに高かったものの、血漿中濃度の平均値の推移は、朝食絶食下投与と朝食開始 30 分後投与で類似していた。

メトホルミンの AUC(0-48)及び Cmax は、朝食絶食下投与でそれぞれ 9157.3 ng·hr/mL 及び 1473.3 ng/mL、朝食開始 30 分後投与でそれぞれ 8991.8 ng·hr/mL 及び 1251.7 ng/mL であった。AUC(0-inf)、MRT 及び λz は、朝食絶食下投与でそれぞれ 9195.3 ng·hr/mL、6.213 hr 及び 0.1366 hr^{-1}、朝食開始 30 分後投与でそれぞれ 8997.4 ng·hr/mL、6.097 hr 及び 0.1638 hr^{-1} であった。Tmax は、朝食絶食下投与及び朝食開始 30 分後投与のいずれも 3.000 hr であった。



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

図 2.7.6.1-4　メトホルミンの血漿中濃度の推移図（平均値・標準偏差）

表 2.7.6.1-7　メトホルミンの薬物動態学的パラメータの要約統計量

Variable	Treatment	Descriptive statistics							
		n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
AUC(0-48)	Fasted	12	9157.3	1684.53	7192	7962.5	9092.5	9624.5	13309
(ng·hr/mL)	Fed	12	8991.8	1284.97	6205	8529.0	8769.0	9661.0	11044
AUC(0-tlqc)	Fasted	12	9038.8	1661.09	7090	7854.5	9010.5	9510.5	13117
(ng·hr/mL)	Fed	12	8853.8	1271.92	6127	8391.0	8622.0	9484.0	10984
MRT(0-tlqc)	Fasted	12	5.697	0.75798	4.37	5.295	5.635	5.980	7.49
(hr)	Fed	12	5.697	0.58215	4.93	5.165	5.760	6.090	6.69
Cmax	Fasted	12	1473.3	300.19	1020	1250.0	1470.0	1675.0	2060
(ng/mL)	Fed	12	1251.7	164.03	950	1160.0	1200.0	1430.0	1460
Tmax	Fasted	12	2.958	0.9643	0.50	3.000	3.000	3.500	4.00
(hr)	Fed	12	2.792	1.0967	0.50	2.250	3.000	3.500	4.00
AUC(0-inf)	Fasted	12	9195.3	1669.37	7194	8003.0	9153.5	9633.0	13288
(ng·hr/mL)	Fed	12	8997.4	1289.67	6189	8558.5	8768.0	9658.5	11063
λz	Fasted	12	0.1366	0.028295	0.0936	0.1110	0.1395	0.1560	0.187
(hr^{-1})	Fed	12	0.1638	0.027820	0.127	0.1465	0.1575	0.1835	0.208
T1/2	Fasted	12	5.290	1.1735	3.71	4.450	4.950	6.290	7.40
(hr)	Fed	12	4.338	0.70681	3.33	3.805	4.405	4.730	5.48
CL/F	Fasted	12	55.84	9.0078	37.6	51.90	54.65	62.55	69.5
(L/hr)	Fed	12	56.75	9.1099	45.2	51.85	57.05	58.45	80.8
MRT	Fasted	12	6.213	0.88315	4.69	5.675	6.015	6.750	8.13
(hr)	Fed	12	6.097	0.63435	5.21	5.550	6.160	6.530	7.26

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

② 食事の影響の検討

i) SYR-322Z の薬物動態に及ぼす食事の影響

SYR-322-MET 錠を朝食絶食下又は朝食開始 30 分後に単回投与したときの SYR-322Z の AUC(0-72)、AUC(0-tlqc)、AUC(0-inf)及び Cmax について、自然対数変換した値を従属変数、投与方法（朝食絶食下投与又は朝食開始 30 分後投与、以下同様）、群（投与順、以下同様）、投与期を固定効果とした分散分析に基づいた投与方法差（朝食開始 30 分後投与–朝食絶食下投与、以下同様）とその両側 90%信頼区間及び両側 95%信頼区間を算出した結果を表 2.7.6.1-8 に示した。

朝食絶食下投与時と朝食開始 30 分後投与時の差の点推定値は、AUC(0-72)が ln(0.984)、AUC(0-tlqc)が ln(0.984)、AUC(0-inf)が ln(0.986)、Cmax が ln(1.125)であった。また、平均値の差の両側 90%信頼区間及び両側 95%信頼区間は、AUC(0-72)がそれぞれ ln(0.943)～ln(1.027)及び ln(0.933)～ln(1.037)、AUC(0-tlqc)がそれぞれ ln(0.943)～ln(1.027)及び ln(0.933)～ln(1.037)、AUC(0-inf)がそれぞれ ln(0.942)～ln(1.033)及び ln(0.932)～ln(1.043)、Cmax がそれぞれ ln(0.960)～ln(1.319)及び ln(0.926)～ln(1.368)であった。AUC(0-72)、AUC(0-tlqc)及び AUC(0-inf)の両側 90%信頼区間はいずれも「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 24 年 2 月 29 日、薬食審査発 0229 第 10 号；以下、生物学的同等性試験ガイドライン）の判定基準である ln(0.80)～ln(1.25)の範囲内であった。Cmax は、朝食絶食下投与と比較して朝食開始 30 分後投与で約 10%高かった。

表 2.7.6.1-8　SYR-322Z の AUC 及び Cmax の分散分析の結果

パラメータ	点推定値 1)	両側 90%信頼区間（下限–上限）			両側 95%信頼区間（下限–上限）		
AUC(0-72) (ng·hr/mL)	ln(0.984)	ln(0.943)	–	ln(1.027)	ln(0.933)	–	ln(1.037)
AUC(0-tlqc) (ng·hr/mL)	ln(0.984)	ln(0.943)	–	ln(1.027)	ln(0.933)	–	ln(1.037)
AUC(0-inf) (ng·hr/mL)	ln(0.986)	ln(0.942)	–	ln(1.033)	ln(0.932)	–	ln(1.043)
Cmax (ng/mL)	ln(1.125)	ln(0.960)	–	ln(1.319)	ln(0.926)	–	ln(1.368)

解析対象：薬物動態データの解析対象集団
1)　朝食絶食下投与時と朝食開始 30 分後投与時の平均値の差（朝食開始 30 分後投与–朝食絶食下投与）
総括報告書（5.3.1.1-1）Table 11-j から引用

ii)　メトホルミンの薬物動態に及ぼす食事の影響

SYR-322-MET 錠を朝食絶食下又は朝食開始 30 分後に単回投与したときのメトホルミンの AUC(0-48)、AUC(0-tlqc)、AUC(0-inf)及び Cmax について、自然対数変換した値を従属変数、投与方法、群、投与期を固定効果とした分散分析に基づいた投与方法差とその両側 90%信頼区間及び両側 95%信頼区間を算出した結果を表 2.7.6.1-9 に示した。

朝食絶食下投与時と朝食開始 30 分後投与時の差の点推定値は、AUC(0-48)が ln(0.986)、AUC(0-tlqc)が ln(0.984)、AUC(0-inf)が ln(0.982)、Cmax が ln(0.859)であった。また、平均値の差の両側 90%信頼区間及び両側 95%信頼区間は、AUC(0-48)がそれぞれ ln(0.912)～ln(1.066)及び ln(0.896)～ln(1.085)、AUC(0-tlqc)がそれぞれ ln(0.911)～ln(1.062)及び ln(0.895)～ln(1.081)、AUC(0-inf)がそれぞれ ln(0.909)～ln(1.061)及び ln(0.893)～ln(1.080)、Cmax がそれぞれ ln(0.790)～ln(0.934)及び ln(0.775)～ln(0.952)であった。AUC(0-48)、AUC(0-tlqc)及び AUC(0-inf)の両側 90%信頼区間はいずれも生物学的同等性試験ガイドラインの判定基準である ln(0.80)～ln(1.25)の範囲内であった。Cmax は、朝食絶食下投与と比較して朝食開始 30 分後投与で約 15%低かった。

表 2.7.6.1-9　メトホルミンの AUC 及び Cmax の分散分析の結果

パラメータ	点推定値 1)	両側 90%信頼区間（下限–上限）			両側 95%信頼区間（下限–上限）		
AUC(0-48) (ng·hr/mL)	ln(0.986)	ln(0.912)	–	ln(1.066)	ln(0.896)	–	ln(1.085)
AUC(0-tlqc) (ng·hr/mL)	ln(0.984)	ln(0.911)	–	ln(1.062)	ln(0.895)	–	ln(1.081)
AUC(0-inf) (ng·hr/mL)	ln(0.982)	ln(0.909)	–	ln(1.061)	ln(0.893)	–	ln(1.080)
Cmax (ng/mL)	ln(0.859)	ln(0.790)	–	ln(0.934)	ln(0.775)	–	ln(0.952)

解析対象：薬物動態データの解析対象集団
1)　朝食絶食下投与時と朝食開始 30 分後投与時の平均値の差（朝食開始 30 分後投与–朝食絶食下投与）
総括報告書（5.3.1.1-1）Table 11-k から引用

③ 尿中排泄率

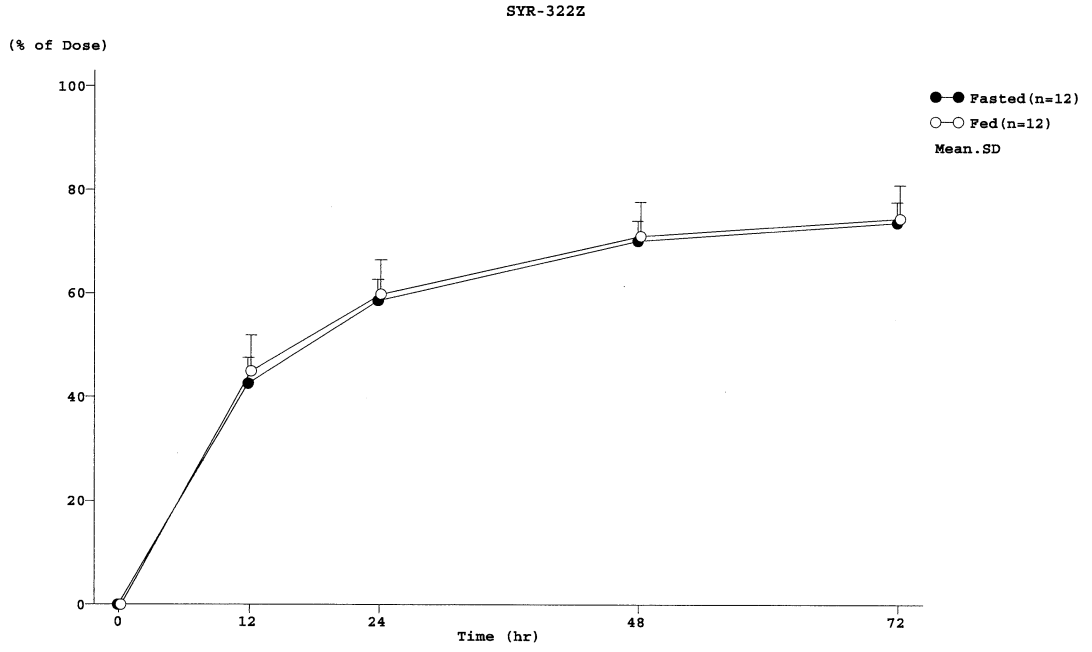
i） SYR-322Z、M-I 及び M-II

SYR-322-MET 錠を朝食絶食下又は朝食開始 30 分後に単回投与したときの SYR-322Z、M-I、M-II 及び SYR-322Z + M-I + M-II の累積尿中排泄率〔% of 投与量（SYR-322 の未変化体換算値）〕について、評価時点ごとの要約統計量を投与方法ごとに算出した。SYR-322Z の累積尿中排泄率の推移図（平均値・標準偏差）を図 2.7.6.1-5 に示した。

SYR-322Z の累積尿中排泄率の平均値の推移は、朝食絶食下投与と朝食開始 30 分後投与で類似していた。尿中に排泄された SYR-322Z の大部分が投与 48 時間後までに回収され、その後投与 72 時間後まで、更に尿中への排泄がみられた。M-I、M-II 及び SYR-322Z + M-I + M-II でも SYR-322Z と類似した推移がみられた。

投与 72 時間後までの累積尿中排泄率（平均値、以下同様）は、朝食絶食下投与で SYR-322Z、M-I、M-II 及び SYR-322Z + M-I + M-II がそれぞれ 73.728%、0.588%、1.853%及び 76.168%であった。また、朝食開始 30 分後投与で、SYR-322Z、M-I、M-II 及び SYR-322Z + M-I + M-II がそれぞれ 74.547%、0.536%、1.796%及び 76.878%であった。これらの結果から、SYR-322-MET 錠の投与後、SYR-322 は主に未変化体で尿中に排泄されることが示され、朝食絶食下投与と朝食開始 30 分後投与で大きな違いはなかった。

SYR-322-MET 錠を朝食絶食下又は朝食開始 30 分後に単回投与したときの SYR-322Z の腎クリアランス（CLr、以下同様）は、朝食絶食下投与で 11.96 L/hr、朝食開始 30 分後投与で 12.33 L/hr であった。



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

図 2.7.6.1-5　SYR-322Z の累積尿中排泄率の推移図（平均値・標準偏差）

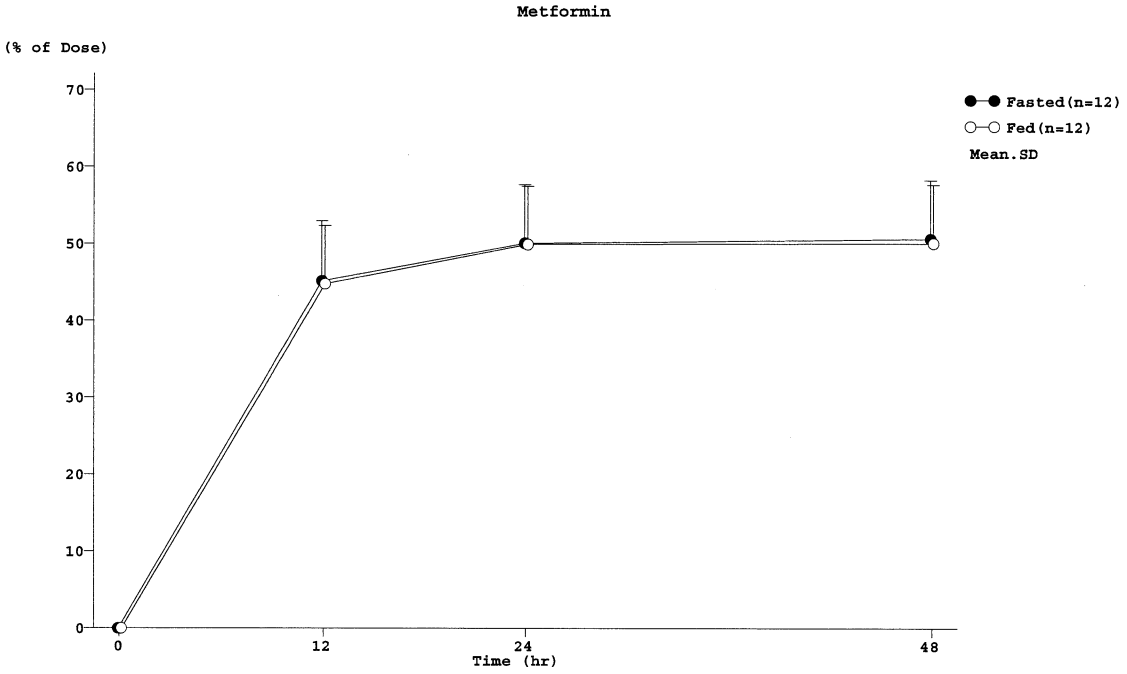
ii） メトホルミン

SYR-322-MET 錠を朝食絶食下又は朝食開始 30 分後に単回投与したときのメトホルミンの累積尿中排泄率〔% of 投与量（メトホルミンの未変化体換算値）〕について、評価時点ごとの要約統計量を投与方法ごとに算出した。メトホルミンの累積尿中排泄率の推移図（平均値・標準偏差）を図 2.7.6.1-6 に示した。

メトホルミンの累積尿中排泄率の平均値の推移は、朝食絶食下投与と朝食開始 30 分後投与で類似していた。尿中に排泄されたメトホルミンの大部分が投与 24 時間後までに回収され、その後投与 48 時間後まで更なる尿中への排泄はみられなかった。

投与 48 時間後までのメトホルミンの累積尿中排泄率は、朝食絶食下投与で 50.626%、朝食開始 30 分後投与で 50.067%であった。

SYR-322-MET 錠を朝食絶食下又は朝食開始 30 分後に単回投与したときのメトホルミンの CLr は、朝食絶食下投与で 27.88 L/hr、朝食開始 30 分後投与で 28.34 L/hr であった。



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

図 2.7.6.1-6　メトホルミンの累積尿中排泄率（平均値・標準偏差）

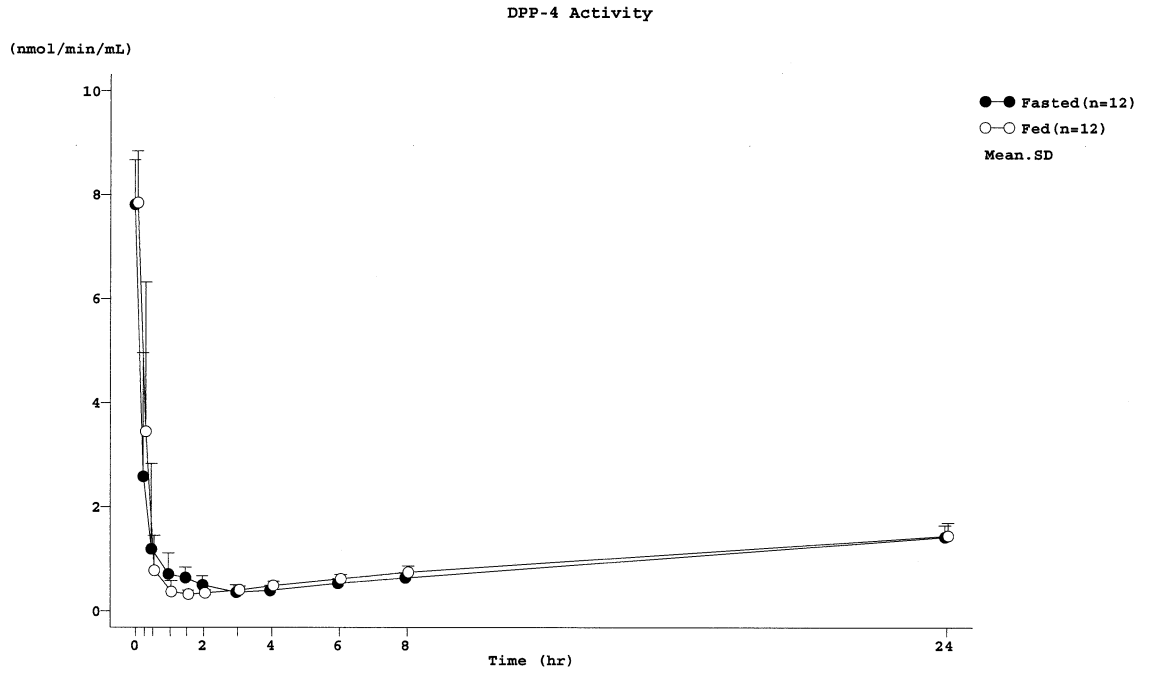
3） 薬力学的作用の解析

SYR-322-MET 錠を朝食絶食下又は朝食開始 30 分後に単回投与したときの血漿中 DPP-4 活性の推移図（平均値・標準偏差）を図 2.7.6.1-7 に、血漿中 DPP-4 活性阻害率の推移図（平均値・標準偏差）を図 2.7.6.1-8 に、血漿中 DPP-4 活性阻害率の薬力学的パラメータの要約統計量を表 2.7.6.1-10 に示した。

血漿中 DPP-4 活性の平均値の推移は、朝食絶食下投与と朝食開始 30 分後投与で類似していた。

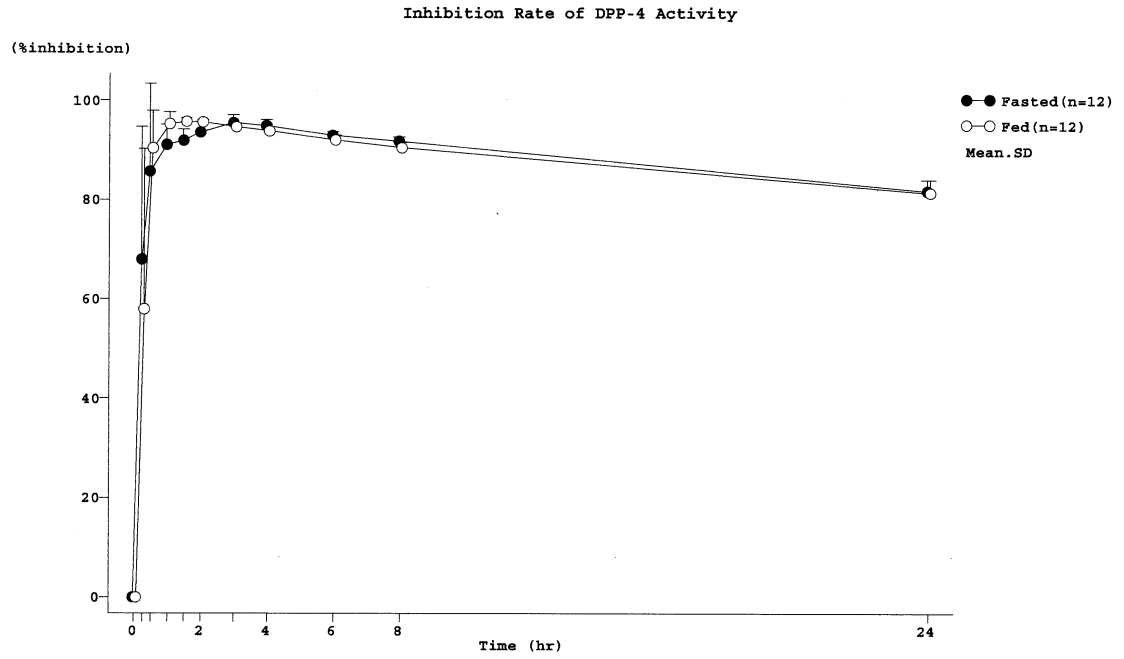
血漿中 DPP-4 活性阻害率は、朝食絶食下投与と比較して朝食開始 30 分後投与で Emax への到達がやや早かったものの、血漿中 DPP-4 活性阻害率の平均値の推移は、朝食絶食下投与と朝食開始 30 分後投与で類似していた。投与 24 時間後の血漿中 DPP-4 活性阻害率は、朝食絶食下投与及び朝食開始 30 分後投与のいずれの場合も約 80%であった。

SYR-322-MET 錠を単回投与したときの血漿中 DPP-4 活性阻害率の AUC(0-24)及び Emax（平均値、以下同様）は、朝食絶食下投与でそれぞれ 2114.62%inhibition·hr 及び 96.10%inhibition、朝食開始 30 分後投与でそれぞれ 2100.74%inhibition·hr 及び 96.33%inhibition であった。Tmax（中央値）は、朝食絶食下投与で 3.000 hr、朝食開始 30 分後投与で 1.000 hr であった。



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

図 2.7.6.1-7　血漿中 DPP-4 活性の推移図（平均値・標準偏差）



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

図 2.7.6.1-8　血漿中 DPP-4 活性阻害率の推移図（平均値・標準偏差）

表 2.7.6.1-10　血漿中 DPP-4 活性阻害率の薬力学的パラメータの要約統計量

Variable	Treatment	Summary Statistics							
		n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
AUC(0-24) (%inhibition·hr)	Fasted	12	2114.62	30.355	2064.3	2096.60	2112.35	2128.90	2166.4
	Fed	12	2100.74	27.297	2063.5	2082.00	2096.20	2129.70	2139.4
Emax (%inhibition)	Fasted	12	96.10	1.022	93.6	95.75	96.20	96.75	97.6
	Fed	12	96.33	0.779	95.0	95.80	96.15	96.95	97.8
Tmax (hr)	Fasted	12	3.000	0.7385	2.00	2.500	3.000	3.500	4.00
	Fed	12	1.167	0.5365	0.50	0.750	1.000	1.500	2.00

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

4）安全性の評価

① 有害事象

本治験において有害事象は報告されなかった。

② 臨床検査値

血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査について、いずれの項目も朝食絶食下投与及び朝食開始 30 分後投与で、治験期間を通して平均値に大きな変化はみられなかった。投与前に「基準値範囲内」であり、投与後に「基準値下限を下回る」又は「基準値上限を超える」となった被験者がみられたものの、いずれも臨床的に問題となる変化ではなかった。また、朝食絶食下投与と朝食開始 30 分後投与で大きな違いはみられなかった。

③ バイタルサイン及び安全性に関する他の観察項目

バイタルサイン（体温、収縮期血圧、拡張期血圧、呼吸数及び脈拍）及び体重について、いずれの項目も朝食絶食下投与及び朝食開始30分後投与で、治験期間を通して平均値に大きな変化はみられなかった。また、朝食絶食下投与と朝食開始30分後投与で大きな違いはみられなかった。

12誘導心電図のパラメータについて、いずれのパラメータも朝食絶食下投与及び朝食開始30分後投与で、治験期間を通して平均値に大きな変化はみられなかった。投与前に「正常範囲内」又は「異常だが臨床的に問題なし」であり、投与後に「異常かつ臨床的に問題あり」となった被験者はみられなかった。また、朝食絶食下投与と朝食開始30分後投与で大きな違いはみられなかった。

(3) 結論

- SYR-322-MET錠を朝食絶食下又は朝食開始30分後に単回投与したとき、SYR-322ZのAUCは朝食絶食下投与と朝食開始30分後投与で大きな違いはみられなかった。Cmaxは朝食絶食下投与と比較して朝食開始30分後投与で約10%高かった。メトホルミンのAUCは、朝食絶食下投与と朝食開始30分後投与で大きな違いはみられなかった。Cmaxは朝食絶食下投与と比較して朝食開始30分後投与で約15%低かった。
- SYR-322-MET錠を朝食絶食下又は朝食開始30分後に単回投与したとき、SYR-322の大部分は未変化体として尿中に排泄された。SYR-322の未変化体及びメトホルミンの尿中排泄率はいずれも、朝食絶食下投与と朝食開始30分後投与で大きな違いはみられなかった。
- 血漿中DPP-4活性阻害率のAUC(0-24)及びEmaxは、朝食絶食下投与と朝食開始30分後投与で大きな違いがみられなかった。血漿中DPP-4活性阻害率のTmaxは、朝食絶食下投与と比較して朝食開始30分後投与でやや短かった。投与24時間後の血漿中DPP-4活性阻害率は、朝食絶食下投与と朝食開始30分後投与のいずれの場合も約80%であった。
- SYR-322-MET錠を単回投与したときの安全性は、朝食絶食下投与と朝食開始30分後投与のいずれの場合も問題はなく、忍容性は良好であった。

以上より、SYR-322-MET錠の食事の影響は、臨床的意義のない程度であると判断した。

2.7.6.2 国内第 3 相生物学的同等性試験（SYR-322-MET/CPH-001 試験）

：添付資料番号 5.3.1.2-1（評価）

日本人健康成人男子を対象として、SYR-322-MET 錠 1 錠（SYR-322 フリー体／メトホルミン塩酸塩として 25/500 mg、以下同様）投与時と SYR-322 25 mg 錠 1 錠及びメトホルミン塩酸塩 250 mg 錠 2 錠併用投与時の生物学的同等性を無作為化非盲検クロスオーバー試験により検討した。

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要

項目	内容
治験の目的	〔主目的〕 日本人の健康成人男子を対象として、SYR-322-MET 錠（SYR-322 フリー体／メトホルミン塩酸塩として 25/500 mg、以下同様）1 錠投与時と SYR-322 25 mg 錠 1 錠及びメトホルミン塩酸塩 250 mg 錠 2 錠併用投与時の生物学的同等性を検討した。 〔副目的〕 日本人の健康成人男子を対象として、SYR-322-MET 錠 1 錠投与時と SYR-322 25 mg 錠 1 錠及びメトホルミン塩酸塩 250 mg 錠 2 錠併用投与時の安全性を検討した。
治験デザイン	単一施設、非盲検、無作為割付、単回投与、2 × 2 クロスオーバー
治験の種類	第 3 相、生物学的同等性試験
対象	1. 対象：日本人健康成人男子 2. 選択基準 以下のすべての条件を満たす者を対象とした。 (1) 治験の内容を理解し、それを遵守する能力があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者 (2) 治験手順が行われる前に、同意・説明文書に被験者による署名及び日付記入ができる者 (3) 日本人の健康成人男子 (4) 同意取得時に 20 歳以上 35 歳以下である者 (5) スクリーニング時に体重が 50.0 kg 以上、BMI が 18.5 kg/m^2 以上 25.0 kg/m^2 以下である者 ［BMI = 体重（kg）/〔身長（m）〕^{2}］ 3. 除外基準 以下の条件のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 (1) 第 1 期の治験薬投与開始前 16 週（112 日）以内に他の治験薬の投与を受けた者 (2) 過去に治験で、又は治療行為として SYR-322 又はメトホルミン塩酸塩の投与を受けたことがある者 (3) 治験実施医療機関の従業員、その家族若しくは本治験の実施に関わる治験実施医療機関の従業員と依存した関係にある者（例：夫婦、親、子供、兄弟姉妹）又は強制の下に同意するおそれがある者 (4) コントロール不良かつ臨床的に問題のある神経、循環器、肺、肝、腎、代謝、消化器、泌尿器、内分泌疾患又はその他の異常を有しており、治験参加や治験結果に影響を与える可能性がある者 (5) 薬物に対して過敏症を有する者 (6) スクリーニング時に薬物濫用（不法な薬物使用に定義される）の尿検査結果が陽性である者 (7) スクリーニング時の来院前 2 年以内に薬物濫用若しくはアルコール依存症の既往がある者又は治験期間中、アルコール摂取及び薬物使用をやめる意思のない者

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
対象 （続き）	(8) 併用禁止薬、ビタミン剤又は併用禁止薬及び食品の表に記載される食品[注)]が必要な者 注）医薬品（処方薬及び市販薬）、ビタミン剤、漢方薬又は栄養補助食品（セントジョーンズワート、朝鮮人参、カバカバ、イチョウ及びメラトニンを含有するもの）は第1期の治験薬投与開始前4週（28日）から第2期の退院日まで併用禁止とした。 グレープフルーツ、カフェイン及びアルコールを含有する飲食料は各期の治験薬投与開始前72時間から各期の退院日まで併用禁止とした。 (9) 現在、心血管、中枢神経系、肝、造血疾患、腎不全、代謝若しくは内分泌障害、重篤なアレルギー、喘息、低酸素血症、高血圧、痙攣又はアレルギー性発疹を有する者。SYR-322及びメトホルミン塩酸塩若しくはDPP-4阻害剤及びビグアナイド系薬剤の服薬が禁忌となる疾患又は治験実施に影響を及ぼす可能性のある疾患が疑われる病歴、診察若しくは臨床検査所見の異常がある者。これには消化性潰瘍疾患、痙攣性疾患及び不整脈等が含まれる。 (10) 薬物の吸収に影響を及ぼす可能性のある消化器系疾患〔吸収不良、食道逆流、消化性潰瘍疾患、びらん性食道炎、頻繁な（週に1回以上）胸やけ又は外科的介入（胆のう摘出等）〕を現在認める又は最近（6ヵ月以内）認めた者 (11) がんの既往がある者 (12) スクリーニング時にB型肝炎ウイルス表面抗原(HBsAg)、C型肝炎ウイルス(HCV)抗体、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗原／抗体、梅毒血清反応のいずれかが陽性の者 (13) 末梢静脈からの採血が困難な者 (14) 第1期の治験薬投与開始前4週（28日）以内に200 mL以上又は第1期の治験薬投与開始前12週（84日）以内に400 mL以上の全血を採取した者 (15) 第1期の治験薬投与開始前52週（364日）以内に合計800 mL以上の全血を採取した者 (16) 第1期の治験薬投与開始前2週（14日）以内に血液成分を採取した者 (17) スクリーニング時又は第1期の治験薬投与開始前に（臨床的に問題のある）心電図の異常が認められた者 (18) スクリーニング時又は第1期の治験薬投与開始前に臨床的に問題のある原疾患を示唆する臨床検査値の異常を認めた者又は次の項目の異常値が認められた者：正常上限の1.5倍を超えるALT又はAST (19) 治験実施計画書に従う可能性の低い又はその他の理由で不適と治験責任医師又は治験分担医師が判断する者
計画被験者数	32例（1群：16例）

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>投与方法・
投与量及び
投与期間</td><td>
スクリーニング検査、第 1 期の事前検査（Day -1）及び第 1 期の治験薬投与開始前（Day 1）の検査の結果、適格と判定された被験者を第 1 期の治験薬投与期の A 群又は B 群に無作為に組み入れた。第 1 期及び第 2 期に各製剤を朝食絶食下に投与した。
<table>
<tr><th>群</th><th>例数</th><th>第 1 期</th><th>第 2 期</th></tr>
<tr><td>A</td><td>16</td><td>SYR-322-MET 錠 1 錠</td><td>SYR-322 25 mg 錠 1 錠
＋メトホルミン塩酸塩 250 mg 錠 2 錠</td></tr>
<tr><td>B</td><td>16</td><td>SYR-322 25 mg 錠 1 錠
＋メトホルミン塩酸塩 250 mg 錠 2 錠</td><td>SYR-322-MET 錠 1 錠</td></tr>
<tr><td colspan="2">投与方法</td><td colspan="2">朝食絶食下投与</td></tr>
</table>
第 1 期及び第 2 期の被験者の入院期間は 4 泊 5 日であり、第 1 期の投与日から第 2 期の投与日までの間には 7 日間以上の休薬期間を設定した。
<table>
<tr><td rowspan="3">スクリーニング</td><td colspan="4">第 1 期</td><td rowspan="3">休薬期間</td><td colspan="4">第 2 期</td></tr>
<tr><td colspan="4">入院期間</td><td colspan="4">入院期間</td></tr>
<tr><td>事前検査</td><td>治験薬投与</td><td></td><td>退院</td><td>事前検査</td><td>治験薬投与</td><td></td><td>退院</td></tr>
<tr><td>Day -28
～Day -2</td><td>Day -1</td><td>Day 1</td><td>Day 2
～
Day 3</td><td>Day 4</td><td>Day -1</td><td>Day 1</td><td>Day 2
～
Day 3</td><td>Day 4</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>観察・検査・
評価項目
及び時期</td><td>
＜第 1 期及び第 2 期共通：スクリーニング及び事前検査＞
<table>
<tr><td></td><td>スクリーニング 1)</td><td colspan="3">事前検査</td></tr>
<tr><td></td><td>Day -28～Day -2</td><td colspan="3">Day -1</td></tr>
<tr><td>時刻</td><td>－</td><td rowspan="13">入院</td><td>15:00</td><td>19:00</td></tr>
<tr><td>投与後時間</td><td>－</td><td>-18</td><td></td></tr>
<tr><td>同意取得</td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>食事</td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>人口統計学的データ、既往歴、前治療薬</td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>診察</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>体重及び身長</td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>バイタルサイン</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>現病歴</td><td>X</td><td>←</td><td></td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>X 2)</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>12 誘導心電図</td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>PTE/有害事象評価</td><td>X</td><td>←</td><td></td></tr>
</table>
1)　第 1 期のみ
2)　免疫学的検査、尿中薬物濫用検査を含む
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>観察・検査・評価項目及び時期（続き）</td><td>＜第 1 期及び第 2 期共通：治験薬投与期＞
<table>
<tr><td></td><td colspan="13">治験薬投与期</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="13">Day 1</td></tr>
<tr><td>時刻</td><td>6:00</td><td>9:00</td><td>9:15</td><td>9:30</td><td>10:00</td><td>10:30</td><td>11:00</td><td>12:00</td><td>13:00</td><td>15:00</td><td>17:00</td><td>19:00</td><td>21:00</td></tr>
<tr><td>投与後時間</td><td>-3</td><td>0</td><td>0.25</td><td>0.5</td><td>1</td><td>1.5</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>6</td><td>8</td><td></td><td>12</td></tr>
<tr><td>食事</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X[1)]</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>診察</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>体重</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>バイタルサイン</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td colspan="13">——</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>12 誘導心電図</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>薬物動態評価の検体採取（SYR-322Z）</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>薬物動態評価の検体採取（メトホルミン）</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>PTE/有害事象評価</td><td colspan="13">——</td></tr>
</table>
<table>
<tr><td></td><td colspan="10">治験薬投与期</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="5">Day 2</td><td colspan="3">Day 3</td><td>Day 4</td><td colspan="2">中止時</td></tr>
<tr><td>時刻</td><td>25:00</td><td>9:00</td><td>13:00</td><td>19:00</td><td>21:00</td><td>9:00</td><td>13:00</td><td>19:00</td><td>9:00</td><td rowspan="15">退院</td><td>–</td><td rowspan="15">退院</td></tr>
<tr><td>投与後時間</td><td>16</td><td>24</td><td></td><td></td><td>36</td><td>48</td><td></td><td></td><td>72</td><td>–</td></tr>
<tr><td>食事</td><td></td><td>X[1)]</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td>X[1)]</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>診察</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>体重</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>バイタルサイン</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td colspan="9">——→</td><td>X</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>12 誘導心電図</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>薬物動態評価の検体採取（SYR-322Z）</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>薬物動態評価の検体採取（メトホルミン）</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td>X[2)]</td></tr>
<tr><td>有害事象評価</td><td colspan="9">——→</td><td>X</td></tr>
</table>
1)　すべての検査終了後に摂取することとした。
2)　治験薬投与 48 時間後までに中止した場合のみ実施することとした。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>〔主要評価項目〕
薬物動態評価項目：SYR-322 未変化体（SYR-322Z、以下同様）の AUC(0-72)、Cmax
メトホルミンの AUC(0-48)、Cmax
〔副次評価項目〕
薬物動態評価項目：SYR-322Z の AUC(0-inf)、Tmax、MRT、λz
メトホルミンの AUC(0-inf)、Tmax、MRT、λz
安全性評価項目：有害事象、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図所見、
臨床検査成績</td></tr>
</table>

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
解析方法	1. 解析対象集団 解析対象集団として「薬物動態データの解析対象集団」及び「安全性データの解析対象集団」の 2 種類の解析対象集団を設けた。 「薬物動態データの解析対象集団」は、「治験薬が投与された被験者のうち、重大な治験実施計画書違反がなく、最低限の治験実施計画規定を満たし、薬物動態の評価が可能な被験者」として定義した。 「安全性データの解析対象集団」は「治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者」として定義した。 2. 薬物動態の解析 「薬物動態データの解析対象集団」を対象として、以下の解析を行った。 (1)　血漿中濃度 1)　薬物動態学的パラメータの推定 投与 72 時間後までの SYR-322Z の血漿中濃度推移及び投与 48 時間後までのメトホルミンの血漿中濃度推移より下記の薬物動態学的パラメータをモデルによらない解析により推定した。薬物動態学的パラメータの推定では、原則として治験実施計画書規定の採血時間を用いた。 AUC(0-72)（SYR-322Z）、AUC(0-48)（メトホルミン）、AUC(0-tlqc)、AUMC(0-tlqc)、MRT(0-tlqc)、Cmax、Tmax、AUC(0-inf)、λz、T1/2、CL/F、AUMC(0-inf)、MRT 2)　統計解析 採血時間ごとに SYR-322Z 及びメトホルミンの血漿中濃度の要約統計量を投与製剤ごと（配合剤投与、併用投与、以下同様）に算出するとともに、両投与製剤（配合剤投与、併用投与）を同一グラフ上に表示した推移図（個別、平均・標準偏差）を作成した。また、上記の薬物動態学的パラメータ（ただし、AUMC(0-tlqc)と AUMC(0-inf)は除く）の要約統計量を投与製剤ごとに算出した。 さらに、SYR-322Z について AUC(0-72)及び Cmax の併用投与に対する配合剤投与の比（配合剤投与／併用投与、以下同様）、及びメトホルミンについて AUC(0-48)及び Cmax の併用投与に対する配合剤投与の比の要約統計量をそれぞれ算出した。 (2)　生物学的同等性の検討 SYR-322Z の AUC(0-72)及び Cmax、並びにメトホルミンの AUC(0-48)及び Cmax について、自然対数変換した後、分散分析を適用し、投与製剤間差（配合剤投与–併用投与、以下同様）及び時期差とその両側 90%信頼区間を算出した。さらに、参考パラメータである AUC(0-inf)、Tmax、MRT、λz について、必要に応じ自然対数変換した後、分散分析を適用し、投与製剤間差及び時期差について検討した。 なお、生物学的同等性の判定は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 24 年 2 月 29 日、薬食審査発 0229 第 10 号；以下、生物学的同等性試験ガイドライン）に基づき、有効成分（SYR-322Z、メトホルミン）ごとに行い、下記のいずれかを満たす場合、生物学的に同等であると判断することとした。また、SYR-322Z 及びメトホルミンのいずれも生物学的に同等である場合、SYR-322-MET 錠投与と SYR-322 錠とメトホルミン塩酸塩錠の併用投与は生物学的に同等であると判断することとした。 ・AUC(0-t)及び Cmax の自然対数変換後の平均値の差の両側 90%信頼区間が ln(0.80)～ln(1.25)の範囲にある。 ・AUC(0-t)及び Cmax の自然対数変換後の平均値の差が ln(0.90)～ln(1.11)の範囲にあり、かつ溶出試験の結果が生物学的同等性試験ガイドラインで規定する条件を満たしている。 3. 安全性の解析 「安全性データの解析対象集団」を対象として、以下の解析を行った。 (1)　有害事象 Treatment emergent AEs（TEAEs）とは、治験薬投与開始後に発現した事象又は現病歴が悪化した事象とした。TEAE について、すべての TEAE、程度別、因果関係[注)]が「関連あり」と判定された有害事象、因果関係が「関連あり」と判定された TEAE の程度別及び投与中止に至った TEAE の頻度集計を投与製剤ごとに行った。なお、重篤な TEAE が発現した場合には、その発現率を算出することとした。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
解析方法 （続き）	TEAE は、MedDRA/J（Ver[redacted]）を用いて読み替え、基本語及び器官別大分類で要約した。 注）有害事象の治験薬との因果関係については、次のように分類・定義した。 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、現病歴、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。 関連なし 当該被験薬、対照薬と時間的な相関関係がない。又は、原疾患、現病歴、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。 (2) バイタルサイン、体重、12 誘導心電図所見及び臨床検査成績 計量値については、ベースライン、各評価時点の観測値、ベースラインからの変化量について、要約統計量を投与製剤ごとに算出した。 計数値及び基準値等に基づく判定結果については、検査項目ごとに治験薬投与前後のクロス表（正異判定や定性の臨床検査値等）を投与製剤ごとに作成した。
代表施設名 及び施設数	[redacted]（治験責任医師：[redacted]） 1 施設
治験期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

（2）試験成績

1）被験者の構成及びデータの取扱い

① 被験者の内訳とその取扱い

同意を取得された 52 例のうち 32 例が無作為化され、20 例が無作為化されなかった。無作為化されなかった理由は、「選択基準を満たさない又は除外基準に抵触」（12 例）、「Pretreatment Event/有害事象」（3 例）、「予備被験者」（3 例）及び「被験者充足」（2 例）であった。

無作為化された被験者 32 例全例（A 群：16 例、B 群：16 例）が治験薬を投与された。治験薬が投与された被験者 32 例全例が治験を完了した。

治験実施計画書からの重大な逸脱はなかった。「薬物動態データの解析対象集団」として 32 例全例を採用した。また、「安全性データの解析対象集団」として 32 例全例を採用した。

② 人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2-2 に示した。

A 群及び B 群における主要な人口統計学的及び他の基準値の特性（平均値、以下同様）は、それぞれ年齢が 27.2 歳及び 24.6 歳、体重が 61.28 kg 及び 64.79 kg、BMI は 21.23 kg/m^2 及び 21.94 kg/m^2 であった。その他の項目も含め、人口統計学的及び他の基準値の特性のいずれの項目についても、投与群間で大きな違いはなかった。

表 2.7.6.2-2　人口統計学的及び他の基準値の特性

	A 群 (n=16)	B 群 (n=16)	合計 (n=32)
Age (years)			
n	16	16	32
Mean	27.2	24.6	25.9
SD	4.78	4.54	4.77
Height (cm)			
n	16	16	32
Mean	169.9	171.8	170.8
SD	4.17	5.58	4.93
Weight (kg)			
n	16	16	32
Mean	61.28	64.79	63.03
SD	5.880	7.336	6.779
BMI (kg/m^2)			
n	16	16	32
Mean	21.23	21.94	21.58
SD	1.843	1.978	1.915
Smoking Classification			
Never smoked	8 (50.0)	9 (56.3)	17 (53.1)
Current smoker	2 (12.5)	5 (31.3)	7 (21.9)
Ex- smoker	6 (37.5)	2 (12.5)	8 (25.0)
Alcohol Classification			
Drinks Every Day	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Drinks a Few Days per Week	2 (12.5)	1 (6.3)	3 (9.4)
Drinks a Few Days per Month	8 (50.0)	3 (18.8)	11 (34.4)
No	6 (37.5)	12 (75.0)	18 (56.3)
Caffeine Classification			
Yes	4 (25.0)	3 (18.8)	7 (21.9)
No	12 (75.0)	13 (81.3)	25 (78.1)

解析対象：薬物動態データの解析対象集団（安全性データの解析対象集団と同一）
A 群：第 1 期に SYR-322-MET 錠 1 錠、第 2 期に SYR-322 25 mg 錠 1 錠＋メトホルミン塩酸塩 250 mg 錠 2 錠
B 群：第 1 期に SYR-322 25 mg 錠 1 錠＋メトホルミン塩酸塩 250 mg 錠 2 錠、第 2 期に SYR-322-MET 錠 1 錠
Smoking、Alcohol 及び Caffeine のカテゴリについては例数(%)
総括報告書（5.3.1.2-1）表 11.b から引用

2）薬物動態の解析

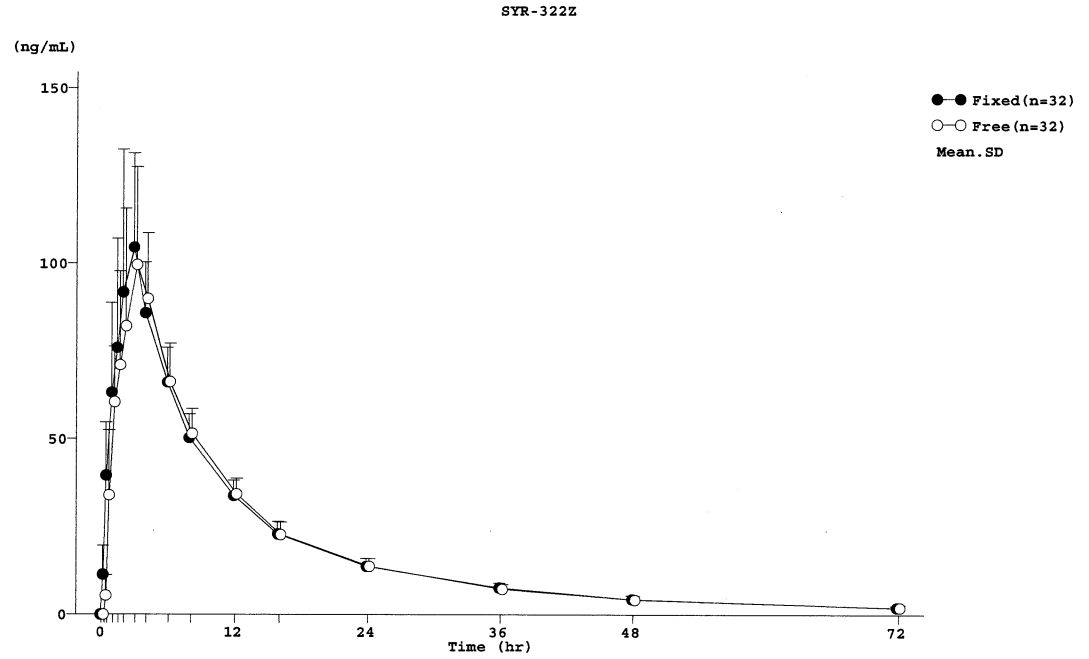
①血漿中濃度及び薬物動態学的パラメータ

i）SYR-322Z の血漿中濃度及び薬物動態学的パラメータ

SYR-322-MET 錠 1 錠投与（配合剤投与、以下同様）又は SYR-322 25 mg 錠 1 錠及びメトホルミン塩酸塩 250 mg 錠 2 錠併用投与（併用投与、以下同様）時の SYR-322 未変化体（SYR-322Z、以下同様）について、血漿中濃度の推移図（平均値・標準偏差）を図 2.7.6.2-1 に、薬物動態学的パラメータの要約統計量を表 2.7.6.2-3 に示した。

主要評価項目である SYR-322Z の AUC(0-72)及び Cmax（平均値、以下同様）について、AUC(0-72)は、配合剤投与及び併用投与でそれぞれ 1280.2 ng·hr/mL 及び 1264.6 ng·hr/mL であった。Cmax は、配合剤投与及び併用投与でそれぞれ 122.3 ng/mL 及び 120.1 ng/mL であった。

副次評価項目である AUC(0-inf)は、配合剤投与及び併用投与でそれぞれ 1336.4 ng·hr/mL 及び 1320.8 ng·hr/mL であった。Tmax（中央値）は、配合剤投与及び併用投与ともに 3.000 hr であった。MRT は、配合剤投与及び併用投与でそれぞれ 18.44 hr 及び 18.43 hr であった。λz は、配合剤投与及び併用投与でそれぞれ 0.03850 hr^{-1} 及び 0.03920 hr^{-1} であった。



解析対象：薬物動態データの解析対象集団
Fixed：配合剤投与、Free：併用投与
総括報告書（5.3.1.2-1）図 11.a から引用

図 2.7.6.2-1　SYR-322Z の血漿中濃度の推移図（平均値・標準偏差）

表 2.7.6.2-3　SYR-322Z の薬物動態学的パラメータの要約統計量

Variable	Treatment	Statistics								
		n	Mean	SD	CV	Minimum	Q1	Median	Q3	Maximum
AUC(0-72)	Fixed	32	1280.2	146.69	11.5	898	1193.5	1251.5	1368.5	1548
(ng·hr/mL)	Free	32	1264.6	148.14	11.7	972	1149.0	1274.5	1397.5	1576
AUC(0-tlqc)	Fixed	32	1280.2	146.69	11.5	898	1193.5	1251.5	1368.5	1548
(ng·hr/mL)	Free	32	1264.6	148.14	11.7	972	1149.0	1274.5	1397.5	1576
MRT(0-tlqc)	Fixed	32	14.90	1.2017	8.1	12.6	14.20	14.75	15.70	18.2
(hr)	Free	32	14.87	1.1453	7.7	12.9	14.15	14.65	15.30	17.4
Cmax	Fixed	32	122.3	29.25	23.9	73	101.5	122.0	143.5	191
(ng/mL)	Free	32	120.1	22.95	19.1	73	106.0	119.0	129.5	170
Tmax	Fixed	32	2.859	1.1376	39.8	1.50	2.000	3.000	3.000	6.00
(hr)	Free	32	2.906	0.8466	29.1	1.00	2.000	3.000	3.500	4.00
AUC(0-inf)	Fixed	32	1336.4	154.25	11.5	918	1242.5	1314.5	1424.5	1614
(ng·hr/mL)	Free	32	1320.8	160.73	12.2	991	1206.5	1318.0	1455.0	1623
λz	Fixed	32	0.03850	0.0065241	16.9	0.0303	0.03400	0.03785	0.04305	0.0528
(hr^{-1})	Free	32	0.03920	0.0074362	19.0	0.0251	0.03400	0.03785	0.04360	0.0560
T1/2	Fixed	32	18.50	3.0619	16.6	13.1	16.05	18.35	20.40	22.9
(hr)	Free	32	18.31	3.4002	18.6	12.4	15.95	18.35	20.40	27.6
CL/F	Fixed	32	18.97	2.3602	12.4	15.5	17.55	19.00	20.10	27.2
(L/hr)	Free	32	19.21	2.3997	12.5	15.4	17.15	19.00	20.70	25.2
MRT	Fixed	32	18.44	2.0913	11.3	13.9	17.10	18.50	19.35	22.7
(hr)	Free	32	18.43	2.3995	13.0	14.3	17.25	18.30	19.25	26.5

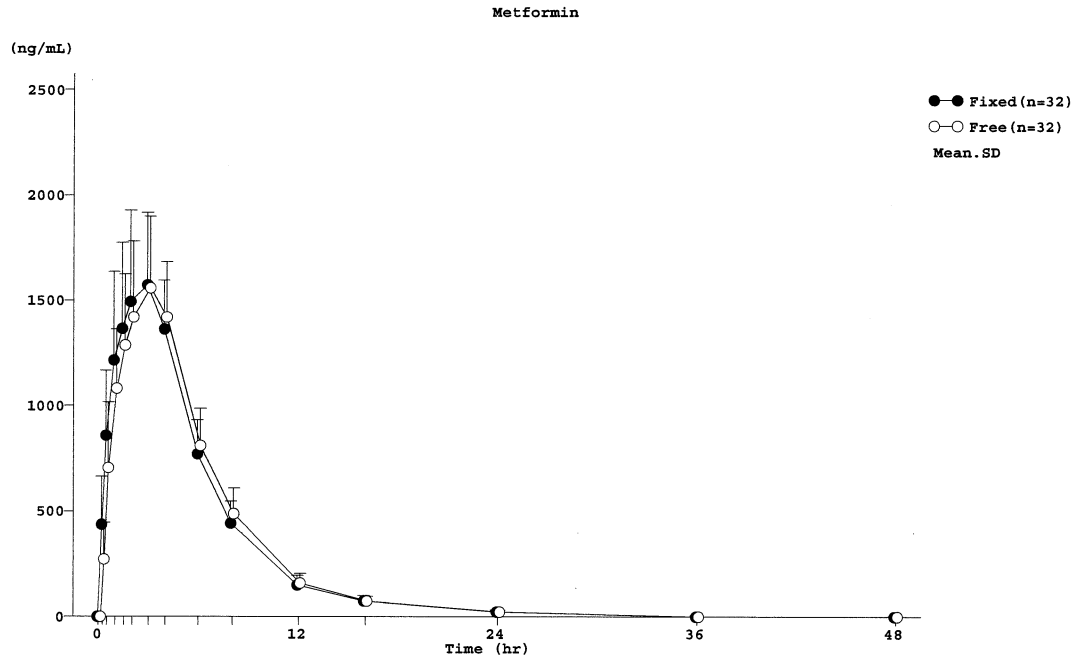
解析対象：薬物動態データの解析対象集団
Fixed：配合剤投与、Free：併用投与
総括報告書（5.3.1.2-1）表 11.c から引用

ii）メトホルミンの血漿中濃度及び薬物動態学的パラメータ

配合剤投与又は併用投与時のメトホルミンについて、血漿中濃度の推移図（平均値・標準偏差）を図 2.7.6.2-2 に、薬物動態学的パラメータの要約統計量を表 2.7.6.2-4 に示した。

主要評価項目であるメトホルミンの AUC(0-48)及び Cmax（平均値、以下同様）について、AUC(0-48)は、配合剤投与及び併用投与でそれぞれ 10624.4 ng·hr/mL 及び 10690.3 ng·hr/mL であった。Cmax は、配合剤投与及び併用投与でそれぞれ 1722.5 ng/mL 及び 1700.9 ng/mL であった。

副次評価項目である AUC(0-inf)は、配合剤投与及び併用投与でそれぞれ 10638.7 ng·hr/mL 及び 10722.1 ng·hr/mL であった。Tmax（中央値）は、配合剤投与及び併用投与でそれぞれ 2.500 hr 及び 3.000 hr であった。MRT は、配合剤投与及び併用投与でそれぞれ 5.517 hr 及び 5.825 hr であった。λz は、配合剤投与及び併用投与でそれぞれ 0.1532 hr^{-1} 及び 0.1545 hr^{-1} であった。



解析対象：薬物動態データの解析対象集団
Fixed：配合剤投与、Free：併用投与
総括報告書（5.3.1.2-1）図 11.b から引用

図 2.7.6.2-2　メトホルミンの血漿中濃度の推移図（平均値・標準偏差）

表 2.7.6.2-4　メトホルミンの薬物動態学的パラメータの要約統計量

	Treat	Statistics								
Variable	ment	n	Mean	SD	CV	Minimum	Q1	Median	Q3	Maximum
AUC(0-48)	Fixed	32	10624.4	1933.78	18.2	7286	9547.0	10641.5	11528.5	17790
(ng·hr/mL)	Free	32	10690.3	1710.52	16.0	6928	9566.5	10583.5	11413.5	15277
AUC(0-tlqc)	Fixed	32	10501.9	1914.76	18.2	7154	9427.0	10515.5	11432.5	17508
(ng·hr/mL)	Free	32	10559.3	1691.77	16.0	6820	9502.5	10466.5	11321.0	15007
MRT(0-tlqc)	Fixed	32	5.169	0.58710	11.4	4.31	4.720	5.065	5.545	6.54
(hr)	Free	32	5.346	0.47634	8.9	4.40	5.040	5.310	5.680	6.24
Cmax	Fixed	32	1722.5	373.66	21.7	1020	1450.0	1675.0	1965.0	2700
(ng/mL)	Free	32	1700.9	309.21	18.2	1320	1460.0	1610.0	1895.0	2420
Tmax	Fixed	32	2.516	0.8470	33.7	1.00	2.000	2.500	3.000	4.00
(hr)	Free	32	3.063	0.7906	25.8	1.50	3.000	3.000	4.000	4.00
AUC(0-inf)	Fixed	32	10638.7	1936.65	18.2	7317	9552.0	10645.0	11548.5	17809
(ng·hr/mL)	Free	32	10722.1	1707.12	15.9	6985	9617.5	10578.5	11419.5	15315
λz	Fixed	32	0.1532	0.021684	14.2	0.118	0.1410	0.1540	0.1620	0.222
(hr^{-1})	Free	32	0.1545	0.043969	28.5	0.0306	0.1360	0.1595	0.1730	0.229
T1/2	Fixed	32	4.610	0.62446	13.5	3.12	4.290	4.500	4.930	5.88
(hr)	Free	32	5.367	3.8638	72.0	3.03	4.015	4.350	5.085	22.7
CL/F	Fixed	32	48.40	8.3311	17.2	28.1	43.30	47.00	52.35	68.3
(L/hr)	Free	32	47.76	7.5124	15.7	32.6	43.80	47.30	52.00	71.6
MRT	Fixed	32	5.517	0.61615	11.2	4.60	5.030	5.430	5.890	6.99
(hr)	Free	32	5.825	0.75028	12.9	4.86	5.390	5.695	6.275	8.42

解析対象：薬物動態データの解析対象集団
Fixed：配合剤投与、Free：併用投与
総括報告書（5.3.1.2-1）表 11.d から引用

② 生物学的同等性の検討

i） SYR-322Z の生物学的同等性の検討

配合剤投与又は併用投与時の SYR-322Z の AUC(0-72)及び Cmax について、自然対数変換した値を従属変数、投与製剤、群（投与順）、投与期を固定効果とした分散分析に基づいた投与製剤間差（配合剤投与–併用投与、以下同様）とその両側 90%信頼区間を算出した。AUC(0-72)及び Cmax の生物学的同等性の検討結果を表 2.7.6.2-5 に示した。

AUC(0-72)及び Cmax について、配合剤投与時と併用投与時の平均値の差の両側 90%信頼区間は、それぞれ ln(0.999)～ln(1.027)及び ln(0.941)～ln(1.079)であった。両側 90%信頼区間は、AUC(0-72)及び Cmax のいずれも生物学的同等性の判定は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 24 年 2 月 29 日、薬食審査発 0229 第 10 号；以下、生物学的同等性試験ガイドライン）の判定基準である ln(0.80)～ln(1.25)の範囲内であった。

表 2.7.6.2-5　SYR-322Z の AUC(0-72)及び Cmax の分散分析の結果

パラメータ	点推定値 1)	両側 90%信頼区間（下限–上限）		
AUC(0-72) (ng·hr/mL)	ln(1.013)	ln(0.999)	–	ln(1.027)
Cmax (ng/mL)	ln(1.007)	ln(0.941)	–	ln(1.079)

解析対象：薬物動態データの解析対象集団
1)　配合剤投与時と併用投与時の平均値の差（配合剤投与–併用投与）
総括報告書（5.3.1.2-1）表 11.e 及び表 11.f から引用

また、参考パラメータである AUC(0-inf)、Tmax、MRT 及びλz について、Tmax を除くパラメータについては自然対数変換値を、Tmax については未変換値を従属変数として同様に検討した結果、いずれのパラメータについても投与製剤間差はみられなかった。

ii） メトホルミンの生物学的同等性の検討

配合剤投与又は併用投与時のメトホルミンの AUC(0-48)及び Cmax について、自然対数変換した値を従属変数、投与製剤、群（投与順）、投与期を固定効果とした分散分析に基づいた投与製剤間差とその両側 90%信頼区間を算出した。AUC(0-48)及び Cmax の生物学的同等性の検討結果を表 2.7.6.2-6 に示した。

AUC(0-48)及び Cmax について、配合剤投与時と併用投与時の平均値の差の両側 90%信頼区間は、それぞれ ln(0.950)～ln(1.034)及び ln(0.961)～ln(1.052)であった。両側 90%信頼区間は、AUC(0-48)及び Cmax のいずれも生物学的同等性試験ガイドラインの判定基準である ln(0.80)～ln(1.25)の範囲内であった。

表 2.7.6.2-6　メトホルミンの AUC(0-48)及び Cmax の分散分析の結果

パラメータ	点推定値 1)	両側 90%信頼区間（下限–上限）		
AUC(0-48) (ng·hr/mL)	ln(0.991)	ln(0.950)	–	ln(1.034)
Cmax (ng/mL)	ln(1.005)	ln(0.961)	–	ln(1.052)

解析対象：薬物動態データの解析対象集団
1)　配合剤投与時と併用投与時の平均値の差（配合剤投与–併用投与）
総括報告書（5.3.1.2-1）表 11.g 及び表 11.h から引用

また、参考パラメータである AUC(0-inf)、Tmax、MRT 及び λz について、Tmax を除くパラメータについては自然対数変換値を、Tmax については未変換値を従属変数とし、投与製剤、群（投与順）、投与期を固定効果とした分散分析に基づいた投与製剤間差とその両側 90%信頼区間を算出した結果、Tmax は併用投与と比較して配合剤投与でわずかに早かった（平均値の差として 0.55 hr）ものの、その他のパラメータについては、投与製剤間差はみられなかった。

3）安全性の評価

① 有害事象

有害事象の発現頻度及び治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象の発現頻度をそれぞれ表 2.7.6.2-7 及び表 2.7.6.2-8 に示した。

有害事象の発現頻度は、配合剤投与及び併用投与でそれぞれ 9.4%（3/32 例）及び 15.6%（5/32 例）であった。2 例以上に発現した有害事象は、併用投与でみられた頭痛 6.3%（2/32 例）のみであり、治験薬との因果関係はいずれも「関連なし」と判定された。

治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象の発現頻度は、配合剤投与及び併用投与でそれぞれ 6.3%（2/32 例）及び 3.1%（1/32 例）であった。有害事象の発現頻度及び治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象の発現頻度は、投与製剤間（配合剤投与、併用投与、以下同様）で大きな違いはみられなかった。

すべての有害事象の程度は軽度であり、転帰は回復であった。低血糖及び急性膵炎に関連した有害事象はみられなかった。

重篤な有害事象、死亡例はなかった。

表 2.7.6.2-7　有害事象の発現頻度

器官別大分類 基本語	配合剤投与 (n=32)	併用投与 (n=32)
有害事象発現例数	3(9.4)	5(15.6)
胃腸障害	0(0.0)	1(3.1)
悪心	0(0.0)	1(3.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	2(6.3)	0(0.0)
異常感	1(3.1)	0(0.0)
倦怠感	1(3.1)	0(0.0)
臨床検査	2(6.3)	2(6.3)
血中尿酸増加	1(3.1)	1(3.1)
血中ビリルビン増加	1(3.1)	0(0.0)
尿中ケトン体陽性	0(0.0)	1(3.1)
神経系障害	0(0.0)	2(6.3)
頭痛	0(0.0)	2(6.3)

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数(%)
有害事象名：MedDRA/J Ver[redacted]　総括報告書（5.3.1.2-1）表 12.b から引用

表 2.7.6.2-8　治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象の発現頻度

器官別大分類 基本語	配合剤投与 (n=32)	併用投与 (n=32)
治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象発現例数	2(6.3)	1(3.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1(3.1)	0(0.0)
異常感	1(3.1)	0(0.0)
臨床検査	1(3.1)	1(3.1)
血中尿酸増加	1(3.1)	1(3.1)

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数(%)
有害事象名：MedDRA/J Ver[redacted]　総括報告書（5.3.1.2-1）表 12.c から引用

② 臨床検査値

血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査について、いずれの項目も投与前後差の平均値の変動は小さく、臨床的に問題となる変化ではなかった。また、投与製剤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、治験薬投与後に異常値へ変化した被験者は散見されたものの、これらの変化について投与製剤間で大きな違いはみられなかった。

器官別大分類が「臨床検査」に分類される有害事象のうち血液学的検査に関連した有害事象はみられなかった。器官別大分類が「臨床検査」に分類される有害事象のうち血液生化学検査に関連した有害事象は、血中尿酸増加〔配合剤投与 1 例、併用投与 1 例（同一被験者）〕及び血中ビリルビン増加（配合剤投与 1 例）並びに尿検査に関連した有害事象は尿中ケトン体陽性（併用投与 1 例）であった。このうち、血中尿酸増加はいずれも治験薬との因果関係は「関連あり」と判定されたが、程度は軽度であった。

③ 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

バイタルサイン（体温、収縮期血圧、拡張期血圧、呼吸数、脈拍）及び体重について、いずれの項目も投与前後差の平均値の変動は小さく、臨床的に問題となる変化ではなかった。また、投与製剤間で大きな違いはみられなかった。

12 誘導心電図のパラメータについて、いずれのパラメータも投与前後差の平均値の変動は小さく、臨床的に問題となる変化ではなかった。また、投与製剤間で大きな違いはみられなかった。

(3) 結論

- SYR-322-MET 錠 1 錠投与と SYR-322 25 mg 錠 1 錠及びメトホルミン塩酸塩 250 mg 錠 2 錠併用投与における SYR-322Z の AUC(0-72)及び Cmax 並びにメトホルミンの AUC(0-48)及び Cmax について、自然対数変換後の平均値の差の両側 90%信頼区間はいずれも生物学的同等性試験ガイドラインの判定基準である ln(0.80)～ln(1.25)の範囲にあり、SYR-322-MET 錠 1 錠投与と SYR-322 25 mg 錠 1 錠及びメトホルミン塩酸塩 250 mg 錠 2 錠併用投与は生物学的に同等であった。
- SYR-322-MET 錠 1 錠投与と SYR-322 25 mg 錠 1 錠及びメトホルミン塩酸塩 250 mg 錠 2 錠併用投与では安全性に大きな問題はなく、忍容性は良好であった。

2.7.6.3 海外第 1 相メトホルミン塩酸塩との薬物間相互作用試験（SYR-322-005 試験）：添付資料番号 5.3.3.4-1（参考）

健康成人男女（海外）を対象として、SYR-322 100 mg を単回投与したときの SYR-322 の薬物動態に及ぼす食事の影響及び安全性を非盲検、無作為割付、2 × 2 クロスオーバー試験により検討した。また、SYR-322 100 mg 1 日 1 回（QD）とメトホルミン 1000 mg 1 日 2 回（BID）又はシメチジン 400 mg QD を 6 日間反復併用投与したときの SYR-322 の薬物動態に及ぼすメトホルミン又はシメチジンの影響、及びメトホルミン又はシメチジンの薬物動態に及ぼす SYR-322 の影響を非盲検、無作為割付、3 × 3 クロスオーバー試験により検討した。更に、メトホルミン又はシメチジンと併用したときの SYR-322 反復投与時の安全性を検討した。

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.3-1 に示した。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要

項目	内容
治験の目的	〔主目的〕 · SYR-322 単回投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。 · 健康成人における SYR-322Z の定常状態での薬物動態に及ぼすメトホルミンの影響を検討した。 · 健康成人における SYR-322Z の定常状態での薬物動態に及ぼすシメチジンの影響を検討した。 · 健康成人におけるメトホルミンの定常状態での薬物動態に及ぼす SYR-322 の影響を検討した。 · 健康成人におけるシメチジンの定常状態での薬物動態に及ぼす SYR-322 の影響を検討した。 · SYR-322 とメトホルミン又はシメチジンを反復併用投与した時の SYR-322 の安全性を検討した。
治験デザイン	単一施設、非盲検、無作為割付、2 フェーズ（単回投与及び反復投与） 〔フェーズ 1：食事の影響の検討〕 単回投与、単一用量による 2 × 2 クロスオーバー 〔フェーズ 2：薬物間相互作用の検討〕 反復投与、2 併用薬群による 3 × 3 クロスオーバー
治験の種類	第 1 相、バイオアベイラビリティ試験
対象	1. 対象：健康成人男女 2. 選択基準 以下の条件のすべてを満たすものを対象とした。 (1)　18 歳以上 55 歳以下の男女 (2)　同意・説明文書を読み、その内容を理解することができ、文書により同意が得られるもの (3)　既往歴、身体的所見及び臨床検査結果により臨床的に重要な疾患又は臨床的に重要な臨床検査値の異常が認められず、治験責任医師が良好な健康状態にあると判断したもの (4)　クレアチニンクリアランス（Ccr）が 80 mL/min 超のもの（Cockcroft-Gault 推定式による） (5)　BMI が 18 以上 30 以下のもの

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
対象 （続き）	(6)　バイタルサインの測定値が正常、又は異常値であっても本治験に参加する上で治験責任医師が臨床的に重要ではないと判断したもの (7)　非喫煙者（スクリーニング検査までの過去 3 ヵ月間に喫煙していないこと） (8)　スクリーニング検査時及び事前検査時（投与 1 日前）の尿中アルコール検査及び尿中薬物検査（アンフェタミン、バルビツール酸類、コカイン代謝産物、アヘン類、ベンゾジアゼピン類、カンナビノイド）が陰性であるもの (9)　女性のみ：妊婦（臨床検査により確認）又は授乳婦でないもの (10)　妊娠する可能性のある女性（不妊手術を受けていない及び／又は閉経前）の場合、適切な避妊処置を実施しているもの。また適切な避妊処置を治験終了まで継続することに同意したもの 3. 除外基準 以下の条件のいずれかに抵触するものは対象から除外した。 (1)　HBs 抗原、HCV 又は HIV-I 型/II 型検査が陽性であるもの (2)　薬物に対する過敏症又はアナフィラキシー反応の既往のあるもの (3)　スクリーニング検査までの過去 6 ヵ月以内に重要な心血管又は肺機能不全の既往のあるもの (4)　過去 2 年以内にアルコール中毒又は薬物濫用の既往のあるもの (5)　治験薬投与前 30 日以内に重要な失血があった又は献血（>450 mL）したもの (6)　治験薬投与前 30 日以内に他の治験薬が投与されたもの (7)　治験実施計画書を遵守する見込みのないもの、及び／又は治験若しくは必要な治験手順を完了する見込みのないもの。投与終了後に来院する見込みのない又は来院できないもの (8)　治験薬投与前 14 日以内に処方薬又は治験薬投与前 7 日以内に OTC 薬、生薬サプリメント若しくはマルチビタミンを使用したもの (9)　治験薬投与前 48 時間以内にグレープフルーツジュース、又はカフェイン若しくはキサンチン含有製品を摂取したもの
計画被験者数	36 例
投与方法・ 投与量及び 投与期間	〔食事の影響の検討〕 フェーズ 1 では、2 × 2 クロスオーバーデザインにより、SYR-322 単回投与の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。第 1 期では、前夜より 10 時間以上絶食した後（絶食下投与）又は標準的な高脂肪食を摂った直後（食後投与）に、すべての被験者に SYR-322 100 mg を単回投与した。第 2 期では、第 1 期とは逆の条件（絶食下／食後）ですべての被験者に SYR-322 100 mg を単回投与した。第 1 期と第 2 期の間には 96 時間の休薬期間を設けた。 各投与期の投与後 96 時間にわたり、薬物動態を調べるための採血と採尿を行った。フェーズ 1 終了後、引き続きフェーズ 2 の試験を実施した。 〔薬物間相互作用の検討〕 フェーズ 2 では、3 × 3 クロスオーバーデザインにより、SYR-322 とメトホルミン、SYR-322 とシメチジンの薬物間相互作用の可能性を検討した。フェーズ 2 内で、以下に示すように被験者をメトホルミン併用投与又はシメチジン併用投与のいずれかに無作為に割り付け、更に各併用投与につき 3 用法の投与順序が異なる 3 投与順、計 6 投与順に無作為に割り付けた。投与 6 日目は終夜約 8 時間絶食し、更に投与後 4 時間は絶食とした。各投与期の間には 96 時間の休薬期間を設けた。 1) メトホルミン併用投与 · SYR-322 100 mg、QD 6 日間 · メトホルミン 1000 mg、BID 6 日間[注)] · SYR-322 100 mg、QD 6 日間＋メトホルミン 1000 mg、BID 6 日間[注)] 注)　6 日目はメトホルミン QD（朝）投与

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>投与方法・
投与量及び
投与期間
（続き）</td><td>2) シメチジン併用投与
· SYR-322 100 mg、QD 6 日間
· シメチジン 400 mg、QD 6 日間
· SYR-322 100 mg、QD 6 日間＋シメチジン 400 mg、QD 6 日間
メトホルミン併用投与、シメチジン併用投与ともに、各投与期の投与後 96 時間にわたり薬物動態を調べるための採血及び採尿を行った。第 3 期の投与 10 日目の朝に治験終了手順を完了し、臨床的に重要な異常がみられなければ、被験者を退院させた。</td></tr>
<tr><td>観察・検査・
評価項目
及び時期</td><td>〔食事の影響の検討〕
<table>
<tr><td></td><td colspan="2">対照観察期</td><td colspan="5">投与期：第 1 期、第 2 期</td></tr>
<tr><td></td><td>スクリーニング検査</td><td>事前検査(入院日)</td><td colspan="5"></td></tr>
<tr><td>Day</td><td>-21～-1</td><td>-1</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td></tr>
<tr><td>同意取得</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>選択基準／除外基準</td><td>X</td><td>X[1)]</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>既往歴・人口統計学的データ</td><td>X</td><td>X[1)]</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>診察</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>バイタルサイン[2)]</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>口腔温</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>身長・体重・BMI</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>尿中薬物及びアルコール検査</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>妊娠検査 (血清・尿)</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>HBs 抗原、HCV 及び
HIV-I 型/II 型検査</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>心電図</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>臨床検査[3)]</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>制限事項の確認[4)]</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>無作為割付</td><td></td><td></td><td>X[1)]</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬の投与</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>PK 解析用採血[5)]</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>PK 解析用採尿[6)]</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>前治療薬・併用薬</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>有害事象</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
</table>
1) 第 1 期のみ
2) バイタルサインの測定項目は、血圧、脈拍数、呼吸数とした。測定は、スクリーニング検査時、Day -1、Day 1 の投与前（投与前 60 分以内）及び投与 2 時間後に行った。治験責任医師の判断により、必要に応じて追加の測定を行った。
3) 臨床検査として、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査を行った。
4) 薬物、アルコール、タバコ、カフェイン、生薬サプリメント、マルチビタミン、グレープフルーツジュース及びキサンチン含有製品の摂取に関する制限事項を被験者が遵守しているか否かを確認した。
5) SYR-322Z の薬物動態解析用採血は、投与前並びに投与 0.25、0.5、1、2、3、4、6、8、12、16、24、48、72 及び 96 時間後に実施した。同一時刻に他の評価が予定される場合には、SYR-322Z の薬物動態解析用採血を先に実施した。
6) SYR-322Z の薬物動態解析用採尿（蓄尿）は、投与前並びに投与 0～4、4～8、8～12、12～16、16～24、24～48、48～72 及び 72～96 時間後に実施した。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>観察・検査・評価項目及び時期（続き）</td><td>〔薬物間相互作用の検討〕
<table>
<tr><td></td><td colspan="10">投与期：第 1 期～第 3 期</td><td>治験終了</td></tr>
<tr><td>Day</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>第 3 期の Day 10 [1)]</td></tr>
<tr><td>診察</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>バイタルサイン [2)]</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>口腔温</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>妊娠検査（血清）</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>心電図</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>臨床検査 [3)]</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>無作為割付</td><td>X [4)]</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬の投与</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>PK 解析用採血 [5)]</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>PK 解析用採尿 [6)]</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>有害事象</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
</table>
1) 最終の投与期（第 3 期）の Day 10 に、薬物動態解析用の血液及び尿検体を採取後、治験終了手順を実施した。
2) バイタルサインの測定項目は、血圧、脈拍数、呼吸数とした。測定は、Day 1～6 の投与前及び投与 2 時間後並びに治験終了時に行った。治験責任医師の判断により、必要に応じて追加の測定を行った。
3) 投与前及び投与 2 時間後に臨床検査を行った。血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査を行った。
4) 第 1 期のみ
5) SYR-322Z、メトホルミン及びシメチジンの薬物動態解析用採血は、Day 4 及び Day 5 の投与前と Day 6 の投与前並びに投与 0.25、0.5、1、2、3、4、6、8、12、16、24、48、72 及び 96 時間後に実施した。
同一時刻に他の評価が予定される場合には、薬物動態解析用採血を先に実施した。
6) SYR-322Z、メトホルミン及びシメチジンの薬物動態解析用採尿（蓄尿）は、Day 6 の投与前並びに投与 0～4、4～8、8～12、12～16、16～24、24～48、48～72 及び 72～96 時間後に実施した。</td></tr>
<tr><td>評価項目及びその評価基準</td><td>(1) 薬物動態
SYR-322Z、シメチジン又はメトホルミンの血漿中及び尿中濃度並びに下記薬物動態学的パラメータ
パラメータ：AUC(0-tlqc)（フェーズ 1）、AUC(0-inf)（フェーズ 1）、AUC(0-tau)（フェーズ 2）、Cmax、Tmax、T1/2、CL/F、Vz/F、Ae(0-96)、Fe(0-96)、CLr
(2) 安全性
臨床検査結果（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、バイタルサイン、身体的所見、心電図所見、有害事象及び低血糖</td></tr>
</table>

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
解析方法	(1) 薬物動態 「食事の影響の検討フェーズに対する薬物動態データの解析対象集団」及び「薬物間相互作用の影響の検討フェーズに対する薬物動態データの解析対象集団」を対象として解析した。なお、「食事の影響の検討フェーズに対する薬物動態データの解析対象集団」は、第 1 期と第 2 期をいずれも完了し、食事の影響による薬物動態学的パラメータを算出するのに十分な血漿中濃度データが得られたすべての被験者と定義した。また、「薬物間相互作用の影響の検討フェーズに対する薬物動態データの解析対象集団」は、投与スケジュールを遵守し、投与 6 日目までに定常状態に達したすべての被験者と定義した。 それぞれの解析対象集団からのデータに基づき、以下の要約統計量を用い用法別に薬物動態学的パラメータの要約を示した。 要約統計量：例数（n）、平均値、幾何平均値、標準偏差（SD）、標準誤差（SE）、パーセント変動係数（CV%）、中央値、最小値、最大値、第 1 四分位値、第 3 四分位値 SYR-322 単回投与の薬物動態に及ぼす食事の影響を評価するために、対数変換した薬物動態学的パラメータについて分散分析（ANOVA）を行った。ANOVA モデルには、投与順条件、投与期、食事条件を固定効果として、投与順内被験者を変量効果として含めた。SYR-322 単回投与の薬物動態に及ぼす食事の影響を、AUC(0-inf)及び Cmax の比とその両側 90%信頼区間を用いて推定した。 更にノンパラメトリック法により、Tmax の中央値について差の点推定値と両側 90%信頼区間を算出した。 薬物間相互作用を評価するために、対数変換した薬物動態学的パラメータについて ANOVA を行った。ANOVA モデルは自然対数変換したパラメータを用いたものである。モデルには、投与順、投与期、用法を固定効果として、投与順内被験者を変量効果として含めた。定常状態におけるメトホルミン及びシメチジンの薬物動態に及ぼす SYR-322 の影響、定常状態における SYR-322Z の薬物動態に及ぼすメトホルミン及びシメチジンの影響を、AUC(0-tau)及び Cmax の比とその両側 90%信頼区間を用いて推定した。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
解析方法 （続き）	(2) 安全性 「安全性データの解析対象集団」を対象として解析した。なお、「安全性データの解析対象集団」は、治験薬を1回以上投与された全被験者と定義した。有害事象は、MedDRA ver.[redacted]を用いて読替えを行い、有害事象発現頻度については器官別大分類及び基本語別に集計し、フェーズ（食事の影響の検討、薬物間相互作用の検討）別に集計し、程度、因果関係別に一覧表に示した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象[注)]は、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された有害事象とした。 集計方法は、同一の基本語に属する有害事象が2件上報告された被験者では、各投与あたりの当該基本語における発現例としては1例とした。同様に、同一の器官別大分類内の複数の基本語に属する有害事象が2件以上報告された被験者では、発現例としては1例と集計した。 注）有害事象の治験薬との因果関係については次の5つに分類・定義した。 明らかに関連あり 明白な因果関係があると考えられ、他の要因（原疾患、合併症、併用薬、併用処置）では当該事象を説明できない場合。 多分関連あり 高い確率で因果関係がある場合。以下の場合が該当する。 ・時間的に明白な相関関係がある場合、かつ ・当該事象は当該治験薬投与により発現することが報告されており、当該対象集団又は対象被験者における他要因でも説明できる場合、又は ・当該事象は当該治験薬投与により発現することは報告されていないが、他要因でも明確に説明できない場合 関連あるかもしれない 「明らかに関連あり」又は「多分関連あり」に該当しないが、治験薬との因果関係が否定できない場合。以下の場合が該当する。 ・治験薬投与後に当該事象が発現した場合、かつ ・時間的に明白な相関関係があるが、当該事象は当該治験薬により発現することは報告されておらず、他要因で説明できうる場合、又は ・時間的に明白な相関関係はなく、他要因でも説明できない場合 多分関連なし 「多分関連あり」又は「関連あるかもしれない」に該当せず、治験薬との因果関係が多分関連なしと考えられる場合。以下の場合が該当する。 ・時間的に明白な相関関係がない場合、又は ・環境的要因に起因した可能性がある場合、かつ ・治験薬投与に対して明確な反応パターンがみられない場合 関連なし 以下の場合が該当する。 ・治験薬投与前に発現した場合、又は ・時間的に相関関係がなく、他要因で説明できる場合 すべての臨床検査、バイタルサイン、心電図所見及び身体的所見については、検査データを一覧表にし、これとは別に異常及びベースラインからの変化についてフェーズ別に一覧に示した。
代表施設名 及び施設数	[redacted]（米国）（治験責任医師：[redacted] 1施設
治験期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

（2）試験成績

1）被験者の構成及びデータの取扱い

① 被験者の内訳とその取扱い

被験者36例が本治験に組み入れられ、このうち34例が治験を完了した。2例は治験依頼者の判断により治験を中止した。

「食事の影響の検討フェーズに対する薬物動態データの解析対象集団」には36例全例、「薬物間相互作用の影響の検討フェーズに対する薬物動態データの解析対象集団」には35例を採用した。除外例の理由は、食事の影響の検討フェーズ終了後に治験を中止したためであった。「安全性データの解析対象集団」には36例全例を採用した。

② 人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表2.7.6.3-2に示した。

本治験に組み入れられた被験者のうち過半数を占めたのは、男性（20/36例、55.6%）、白人（31/36例、86.1%）で、25～34歳（23/36例、63.9%）であった。

表2.7.6.3-2　人口統計学的及び他の基準値の特性

項目／カテゴリ	計 n=36
年齢 (歳)	30.8 (6.74)
年齢区分	
18～24	5 (13.9)
25～34	23 (63.9)
35～44	6 (16.7)
45～54	2 (5.6)
性別	
男性	20 (55.6)
女性	16 (44.4)
人種	
白人	31 (86.1)
黒人	4 (11.1)
アメリカインディアン	1 (2.8)
体重 (kg)	71.9 (11.34)
BMI (kg/m^2)	25.5 (2.55)

数字：平均値 (SD)、ただし年齢区分、性別及び人種は例数、（ ）内は%
総括報告書（5.3.3.1-1）Table 5から引用

2）薬物動態の解析

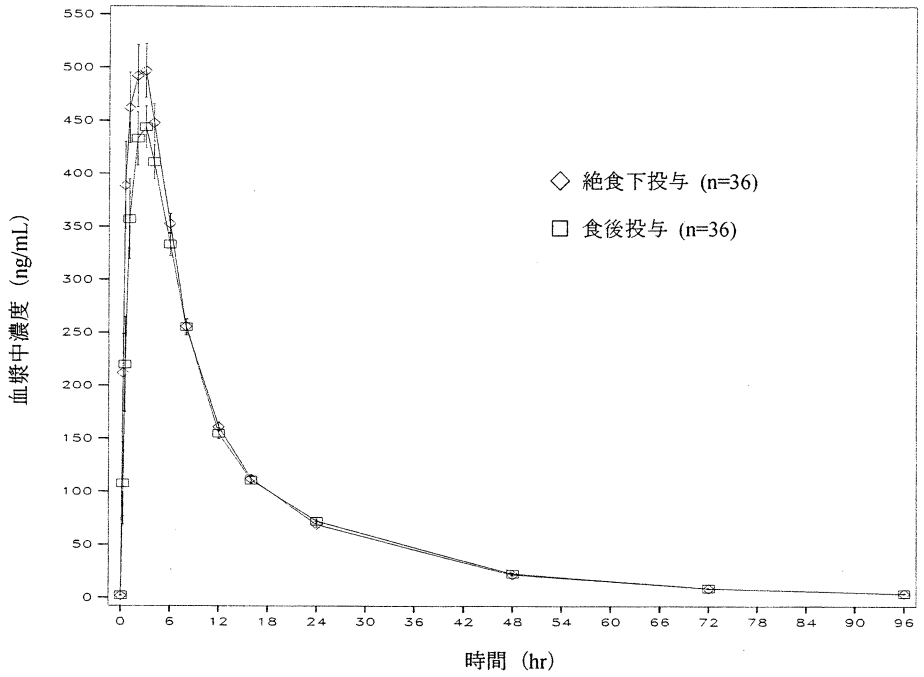
① 食事の影響の検討

i）SYR-322単回投与時のSYR-322Zの薬物動態

SYR-322 100 mgを絶食下又は食後に単回投与したときのSYR-322Zについて、平均血漿中濃度推移を図2.7.6.3-1に、薬物動態学的パラメータを表2.7.6.3-3に示した。

SYR-322Z濃度は絶食下投与及び食後投与のいずれにおいても、投与3時間後で最も高く、いずれの投与条件でも投与96時間後には非常に低い値となった。

薬物動態学的パラメータについて、Tmaxの中央値は、絶食下投与の2.00時間から食後投与では2.51時間へと延長した。AUC(0-inf)及びCmaxは、食後投与でわずかに低下した。T1/2、CL/F及びVz/Fは、食後投与と絶食下投与の間で差はみられず、CLr及びFe(0-96)に関しても同様であった。



総括報告書（5.3.3.1-1）Figure 1 から引用

図 2.7.6.3-1　SYR-322 単回投与時の SYR-322Z の血漿中濃度推移（平均値・標準誤差）

表 2.7.6.3-3　SYR-322 単回投与時の SYR-322Z の薬物動態学的パラメータ
–食事の影響の検討–

検体 パラメータ	絶食下投与 (n=36)	食後投与 (n=36)
血漿		
AUC(0-tlqc) (ng·hr/mL)	6917 (16)	6577 (16)
AUC(0-inf) (ng·hr/mL)	7056 (16)	6723 (16)
Cmax (ng/mL)	607.9 (26)	526.9 (35)
Tmax (hr) [1)]	2.00 (0.5, 6.0)	2.51 (0.3, 6.1)
T1/2 (hr)	20.96 (16)	20.50 (16)
CL/F (L/hr)	14.51 (15)	15.23 (15)
Vz/F (L)	440 (23)	449 (20)
尿		
Ae(0-96) (mg)	73.82 (14)	74.78 (12)
Fe(0-96) (%)	73.82 (14)	74.78 (12)
CLr (L/hr)	10.66 (19)	11.30 (15)

数字：平均値 (CV%)
1) Tmax は、中央値（最小値，最大値）を示した。
総括報告書（5.3.3.1-1）Table 6 から引用

ii）SYR-322 単回投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響

SYR-322 単回投与時の SYR-322Z の薬物動態に及ぼす食事の影響を ANOVA により検討した結果を表 2.7.6.3-4 に示した。

SYR-322Z の食後投与の絶食下投与に対する幾何平均値の比（食後投与／絶食下投与）の両側 90%信頼区間について、AUC(0-inf)は 0.80～1.25 の範囲内であった（0.938～0.968）が、Cmax は下限が範囲内ではなかった（0.798～0.917）。Cmax の変化の程度は小さいことから、食事が SYR-322Z 曝露に及ぼす影響は臨床的に意義のあるものではないことが示唆された。

表 2.7.6.3-4　SYR-322 単回投与時の SYR-322Z の薬物動態に及ぼす食事の影響

パラメータ	絶食下投与 (n=36)	食後投与 (n=36)	比 食後投与／絶食下投与 (両側 90%信頼区間) %
AUC(0-inf) (ng·hr/mL)	6971.27	6643.81	0.953 (0.938, 0.968)
Cmax (ng/mL)	587.27	502.46	0.856 (0.798, 0.917)

幾何平均値で示した。
総括報告書（5.3.3.1-1）Table 7 から引用

② 薬物間相互作用の検討

i） SYR-322 単独投与時及びシメチジンと併用投与時の SYR-322Z の薬物動態

SYR-322 100 mg を単独又はシメチジン 400 mg と併用でそれぞれ 6 日間反復投与したときの SYR-322Z の薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.3-5 に示した。

SYR-322Z について、AUC(0-tau)は、SYR-322 単独投与よりも SYR-322 とシメチジン併用投与で増加したが、Cmax や他のパラメータに差はみられなかった。Ae(0-96)、Fe(0-96)及び CLr に関して、単独投与と併用投与の間で明らかな差はみられなかったことから、SYR-322 とシメチジンの併用は、定常状態の SYR-322Z の尿中薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

表 2.7.6.3-5　反復投与時の SYR-322Z の薬物動態学的パラメータ
–シメチジンとの薬物間相互作用の検討–

検体 パラメータ	SYR-322 100 mg (n=18)	SYR-322 100 mg＋シメチジン (n=18)
血漿		
AUC(0-tau) (ng·hr/mL)	6946 (18)	7397 (18)
Cmax (ng/mL)	669.8 (28)	698.7 (26)
Tmax (hr) [1)]	3.00 (0.5, 4.0)	3.00 (0.3, 6.0)
T1/2 (hr)	22.87 (22)	21.84 (15)
CL/F (L/hr)	14.85 (18)	13.94 (18)
Vz/F (L)	486.4 (24)	440.2 (23)
尿		
Ae(0-96) (mg)	103.82 (9)	103.48 (14)
Fe(0-96) (%)	103.82 (9)	103.48 (14)
CLr (L/hr)	10.42 (14)	9.84 (15)

数字：平均値 (CV%)
1) Tmax は、中央値（最小値，最大値）を示した。
総括報告書（5.3.3.1-1）Table 8 から引用

ii） SYR-322 単独投与時及びメトホルミンと併用投与時の SYR-322Z の薬物動態

SYR-322 100 mg を単独又はメトホルミン 1000 mg と併用でそれぞれ 6 日間反復投与したときの SYR-322Z の薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.3-6 に示した。

SYR-322Z について、AUC(0-tau)は、SYR-322 単独投与と SYR-322 とメトホルミン併用投与の間で同様であったが、Cmax は併用投与により減少した。Ae(0-96)、Fe(0-96)及び CLr に差はみられなかったことから、SYR-322 とメトホルミンの併用は、定常状態の SYR-322Z の尿中薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

表 2.7.6.3-6　反復投与時の SYR-322Z の薬物動態学的パラメータ
–メトホルミンとの薬物間相互作用の検討–

検体 パラメータ	SYR-322 100 mg (n=17)	SYR-322 100 mg＋メトホルミン (n=17)
血漿		
AUC(0-tau) (ng·hr/mL)	6981 (17)	6961 (16)
Cmax (ng/mL)	800.0 (29)	709.5 (23)
Tmax (hr) [1)]	1.00 (0.3, 4.0)	1.00 (0.3, 6.0)
T1/2 (hr)	21.23 (12)	21.99 (15)
CL/F (L/hr)	14.67 (15)	14.71 (15)
Vz/F (L)	449.8 (20)	463.8 (17)
尿		
Ae(0-96) (mg)	98.40 (11)	97.38 (11)
Fe(0-96) (%)	98.40 (11)	97.38 (11)
CLr (L/hr)	10.48 (16)	10.15 (19)

数字：平均値 (CV%)
1) Tmax は、中央値（最小値，最大値）を示した。
総括報告書（5.3.3.1-1）Table 9 から引用

iii）定常状態の SYR-322Z の薬物動態に及ぼすシメチジン又はメトホルミン反復投与の影響

定常状態の SYR-322Z の薬物動態に及ぼすシメチジン又はメトホルミン反復投与の影響を ANOVA によって検討した結果を表 2.7.6.3-7 に示した。

SYR-322Z の AUC(0-tau)及び Cmax について、SYR-322 とシメチジン又はメトホルミンの併用投与の SYR-322 単独投与に対する幾何平均値の比（併用投与／単独投与）の両側 90%信頼区間は、いずれの併用投与においても両パラメータとも 0.80～1.25 の範囲内であった。このことから、SYR-322 とシメチジン又はメトホルミンとの併用投与は、定常状態の SYR-322Z の血漿中薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

表 2.7.6.3-7　定常状態の SYR-322Z の薬物動態に及ぼすシメチジン又はメトホルミン反復投与の影響

パラメータ	SYR-322 100 mg (n=18)	SYR-322 100 mg＋シメチジン (n=18)	比 併用投与／単独投与 [1)] (両側 90%信頼区間) %
AUC(0-tau) (ng·hr/mL)	6838.18	7283.54	1.065 (1.032, 1.099)
Cmax (ng/mL)	645.95	677.08	1.048 (0.984, 1.116)
	SYR-322 100 mg (n=17)	SYR-322 100 mg＋メトホルミン (n=17)	比 併用投与／単独投与 [2)] (両側 90%信頼区間) %
AUC(0-tau) (ng·hr/mL)	6893.43	6893.26	1.000 (0.972, 1.029)
Cmax (ng/mL)	769.90	688.88	0.895 (0.820, 0.977)

幾何平均値で示した。
1) 単独投与：SYR-322 100 mg
　併用投与：SYR-322 100 mg＋シメチジン
2) 単独投与：SYR-322 100 mg
　併用投与：SYR-322 100 mg＋メトホルミン
総括報告書（5.3.3.1-1）Table 10 から引用

iv） シメチジン単独投与時及びSYR-322と併用投与時のシメチジンの薬物動態

シメチジン400 mgを単独又はSYR-322 100 mgと併用でそれぞれ6日間反復投与したときのシメチジンの薬物動態学的パラメータを表2.7.6.3-8に示した。

シメチジンについて、AUC(0-tau)及びCmaxは、シメチジン単独投与とSYR-322とシメチジンの併用投与の間で同様であった。T1/2及びVz/Fは、SYR-322とシメチジン併用投与で減少したが、それら以外の血漿中薬物動態学的パラメータに差はみられなかった。Ae(0-96)、Fe(0-96)及びCLrは、単独投与と併用投与の間で差がなかったことから、SYR-322とシメチジンの併用は、定常状態のシメチジンの尿中薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

表2.7.6.3-8　反復投与時のシメチジンの薬物動態学的パラメータ
–SYR-322との薬物間相互作用の検討–

検体 パラメータ	シメチジン (n=18)	SYR-322 100 mg＋シメチジン (n=18)
血漿		
AUC(0-tau) (μg·hr/mL)	11 (22)	11 (20)
Cmax (μg/mL)	2.2 (34)	2.1 (31)
Tmax (hr) [1)]	2.00 (0.5, 3.0)	3.00 (1.0, 4.0)
T1/2 (hr)	15.20 (77) [2)]	10.44 (75)
CL/F (L/hr)	38.02 (19)	36.51 (21)
Vz/F (L)	876.2 (84) [2)]	583.3 (91)
尿		
Ae(0-96) (mg)	245.36 (17)	252.32 (15)
Fe(0-96) (%)	61.34 (17)	63.08 (15)
CLr (L/hr)	23.22 (23)	22.79 (20)

数字：平均値 (CV%)
1) Tmaxは、中央値（最小値，最大値）を示した。
2) n=16
総括報告書（5.3.3.1-1）Table 11から引用

v） 定常状態のシメチジンの薬物動態に及ぼすSYR-322反復投与の影響

定常状態のシメチジンの薬物動態に及ぼすSYR-322反復投与の影響をANOVAにより検討した結果を表2.7.6.3-9に示した。

シメチジンのAUC(0-tau)及びCmaxについて、SYR-322とシメチジンの併用投与のシメチジン単独投与に対する幾何平均値の比（併用投与／単独投与）の両側90%信頼区間は、いずれも0.80～1.25の範囲内であった。したがって、SYR-322とシメチジンの併用は、定常状態のシメチジンの血漿中薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

表2.7.6.3-9　定常状態のシメチジンの薬物動態に及ぼすSYR-322反復投与の影響

パラメータ	シメチジン (n=18)	SYR-322 100 mg＋シメチジン (n=18)	比 併用投与／単独投与 [1)] (両側90%信頼区間) %
AUC(0-tau) (μg·hr/mL)	10.72	11.17	1.043 (0.982, 1.107)
Cmax (μg/mL)	2.07	2.05	0.993 (0.907, 1.087)

幾何平均値で示した。
1) 単独投与：シメチジン
　併用投与：SYR-322 100 mg＋シメチジン
総括報告書（5.3.3.1-1）Table 12から引用

vi） メトホルミン単独投与時及びSYR-322と併用投与時のメトホルミンの薬物動態

メトホルミン1000 mgを単独又はSYR-322 100 mgと併用でそれぞれ6日間反復投与したときのメトホルミンの薬物動態学的パラメータを表2.7.6.3-10に示した。

メトホルミンのAUC(0-tau)はメトホルミン単独投与よりSYR-322との併用投与で増加したが、Cmaxは単独投与と併用投与で同様であった。CL/F及びVz/FはSYR-322とメトホルミン併用投与で減少したが、T1/2に差はみられなかった。Ae(0-96)、Fe(0-96)及びCLrに関して、単独投与と併用投与の間で差はなかったことから、SYR-322とメトホルミンの併用は、定常状態のメトホルミンの尿中薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

表2.7.6.3-10　反復投与時のメトホルミンの薬物動態学的パラメータ
–SYR-322との薬物間相互作用の検討–

検体 パラメータ	メトホルミン (n=17)	SYR-322 100 mg＋メトホルミン (n=17)
血漿		
AUC(0-tau) (ng·hr/mL)	10449 (25)	12393 (25)
Cmax (ng/mL)	1942.5 (26)	1951.9 (27)
Tmax (hr) [1)]	1.03 (0.5, 2.1)	2.00 (1.0, 3.0)
T1/2 (hr)	19.04 (44)	17.29 (51) [2)]
CL/F (L/hr)	102.40 (29)	85.56 (25)
Vz/F (L)	2672.1 (36)	2091.5 (40) [2)]
尿		
Ae(0-96) (mg)	427.27 (31)	488.99 (26)
Fe(0-96) (%)	42.73 (31)	48.90 (26)
CLr (L/hr)	26.65 (14)	26.55 (20) [2)]

数字：平均値 (CV%)
1) Tmaxは、中央値（最小値，最大値）を示した。
2) n=15
総括報告書（5.3.3.1-1）Table 13から引用

vii） 定常状態のメトホルミンの薬物動態に及ぼすSYR-322反復投与の影響

定常状態のメトホルミンの薬物動態に及ぼすSYR-322反復投与の影響をANOVAにより検討した結果を表2.7.6.3-11に示した。

SYR-322とメトホルミン併用投与のメトホルミン単独投与に対する幾何平均値の比（併用投与／単独投与）の両側90%信頼区間について、メトホルミンのCmaxは、0.80～1.25の範囲内であった（0.919～1.097）が、AUC(0-tau)は上限が範囲内ではなかった（1.095～1.291）。SYR-322との併用によってメトホルミンのCmaxは影響を受けなかったが、AUCは約20%増加した。しかしながら、AUC(0-tau)の変化の程度から、正常な腎機能をもつ被験者にSYR-322とメトホルミンを併用しても、メトホルミン曝露に臨床的に意義のある影響はないことが示唆された。

表 2.7.6.3-11　定常状態のメトホルミンの薬物動態に及ぼす SYR-322 反復投与の影響

パラメータ	メトホルミン (n=16)	SYR-322 100 mg＋メトホルミン (n=16)	比 併用投与／単独投与 [1] (両側 90%信頼区間) %
AUC(0-tau) (ng·hr/mL)	10112.82	12022.75	1.189 (1.095, 1.291)
Cmax (ng/mL)	1867.75	1875.65	1.004 (0.919, 1.097)

幾何平均値で示した。
1) 単独投与：メトホルミン
　併用投与：SYR-322 100 mg＋メトホルミン
総括報告書（5.3.3.1-1）Table 14 から引用

3）安全性の評価

① 有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象及び他の重要な有害事象はみられなかった。

i）食事の影響の検討

食事の影響の検討における有害事象の発現例数及び発現頻度を器官別大分類及び基本語ごとに表 2.7.6.3-12 に示した。

有害事象の発現頻度及び件数は、SYR-322 の絶食下投与で 30.6%（11/36 例）18 件、食後投与で 16.7%（6/36 例）9 件であった。2 例以上の被験者でみられた有害事象は、絶食下投与では頭痛（3 例、8.3%）のみ、食後投与では浮動性めまい（2 例、5.6%）のみであった。

発現した有害事象はいずれも軽度であった。

表 2.7.6.3-12　有害事象発現頻度–食事の影響の検討–

器官別大分類 基本語	絶食下投与 (n=36)	食後投与 (n=36)
有害事象発現例数	11 (30.6)	6 (16.7)
有害事象発現件数	18	9
眼障害	1 (2.8)	0
結膜充血	1 (2.8)	0
胃腸障害	2 (5.6)	3 (8.3)
腹痛	1 (2.8)	1 (2.8)
便秘	0	1 (2.8)
消化不良	0	1 (2.8)
鼓腸	0	1 (2.8)
悪心	1 (2.8)	0
全身障害および投与局所様態	2 (5.6)	0
胸部不快感	1 (2.8)	0
熱感	1 (2.8)	0
感染症および寄生虫症	2 (5.6)	0
鼻咽頭炎	1 (2.8)	0
外耳炎	1 (2.8)	0
臨床検査	1 (2.8)	1 (2.8)
心拍数増加	1 (2.8)	1 (2.8)
筋骨格系および結合組織障害	3 (8.3)	1 (2.8)
筋緊張	1 (2.8)	0
筋骨格系胸痛	1 (2.8)	0
筋骨格痛	1 (2.8)	1 (2.8)
筋痛	1 (2.8)	0
神経系障害	3 (8.3)	2 (5.6)
浮動性めまい	1 (2.8)	2 (5.6)
頭痛	3 (8.3)	0
精神障害	0	1 (2.8)
悪夢	0	1 (2.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.8)	0
鼻出血	1 (2.8)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (2.8)	0
斑状出血	1 (2.8)	0

数字は例数、（ ）内は%
総括報告書（5.3.3.1-1）Table 15 から引用

ii） 薬物間相互作用の検討

シメチジンとの薬物間相互作用の検討における有害事象の発現例数及び発現頻度を器官別大分類及び基本語ごとに表 2.7.6.3-13 に示した。

有害事象の発現頻度は、SYR-322 とシメチジン併用投与〔50.0%（9/18 例、17 件）〕、SYR-322 単独投与〔38.9%（7/18 例、16 件）〕、シメチジン単独投与〔27.8%（5/18 例、13 件）〕の順に高かった。発現頻度が高かった有害事象は頭痛であり、SYR-322 とシメチジン併用投与で 3 例（16.7%）、シメチジン単独投与で 2 例（11.1%）、SYR-322 単独投与で 5 例（27.8%）にみられた。

発現した有害事象はいずれも軽度であった。

表 2.7.6.3-13　有害事象発現頻度–シメチジンとの薬物間相互作用の検討–

器官別大分類 基本語	SYR-322 100 mg (n=18)	シメチジン (n=18)	SYR-322 100 mg＋シメチジン (n=18)
有害事象発現例数	7 (38.9)	5 (27.8)	9 (50.0)
有害事象発現件数	16	13	17
血液およびリンパ系障害	0	1 (5.6)	0
リンパ節症	0	1 (5.6)	0
胃腸障害	2 (11.1)	4 (22.2)	2 (11.1)
腹痛	0	1 (5.6)	0
便秘	1 (5.6)	1 (5.6)	0
消化不良	1 (5.6)	1 (5.6)	0
悪心	0	1 (5.6)	2 (11.1)
全身障害および投与局所様態	0	0	1 (5.6)
疲労	0	0	1 (5.6)
感染症および寄生虫症	0	2 (11.1)	1 (5.6)
鼻咽頭炎	0	1 (5.6)	1 (5.6)
膿疱性皮疹	0	1 (5.6)	0
臨床検査	0	0	0
心拍数増加	0	0	0
代謝および栄養障害	0	1 (5.6)	1 (5.6)
食欲減退	0	1 (5.6)	1 (5.6)
筋骨格系および結合組織障害	3 (16.7)	0	2 (11.1)
背部痛	0	0	1 (5.6)
筋骨格系胸痛	1 (5.6)	0	0
筋骨格痛	2 (11.1)	0	1 (5.6)
神経系障害	6 (33.3)	2 (11.1)	3 (16.7)
注意力障害	1 (5.6)	0	0
浮動性めまい	2 (11.1)	0	1 (5.6)
頭痛	5 (27.8)	2 (11.1)	3 (16.7)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (5.6)
希発月経	0	0	1 (5.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (11.1)
咳嗽	0	0	1 (5.6)
鼻出血	0	0	1 (5.6)
皮膚および皮下組織障害	0	2 (11.1)	0
皮膚乾燥	0	1 (5.6)	0
そう痒症	0	1 (5.6)	0
血管障害	0	1 (5.6)	1 (5.6)
ほてり	0	0	1 (5.6)
静脈炎	0	1 (5.6)	0

数字は例数、（ ）内は%
総括報告書（5.3.3.1-1）Table 16 から引用

メトホルミンとの薬物間相互作用の検討における有害事象の発現例数及び発現頻度を器官別大分類及び基本語ごとに表 2.7.6.3-14 に示した。

有害事象の発現頻度が最も高かったのは、SYR-322 とメトホルミン併用投与〔82.4%（14/17 例、51 件）〕であり、次がメトホルミン単独投与〔76.5%（13/17 例、46 件）〕であった。発現頻度が高かった有害事象は器官別大分類別では胃腸障害であったが、SYR-322 単独投与の発現頻度〔17.6%（3/17 例）〕は、メトホルミン単独投与〔76.5%（13/17 例）〕や SYR-322 とメトホルミン併用投与〔76.5%（13/17 例）〕と比較して低かった。

発現した有害事象のほとんどは軽度であったが、7件が中等度と判定された。そのうち3件（悪心1件、嘔吐2件）がメトホルミン単独投与の2例で報告され、4件（悪心、嘔吐、各2件）がSYR-322とメトホルミン併用投与の2例で報告された。

表 2.7.6.3-14　有害事象発現頻度–メトホルミンとの薬物間相互作用の検討–

器官別大分類 基本語	SYR-322 100 mg (n=17)	メトホルミン (n=17)	SYR-322 100 mg＋メトホルミン (n=17)
有害事象発現例数	7 (41.2)	13 (76.5)	14 (82.4)
有害事象発現件数	19	46	51
胃腸障害	3 (17.6)	13 (76.5)	13 (76.5)
腹部不快感	0	1 (5.9)	0
腹部膨満	0	0	1 (5.9)
腹痛	2 (11.8)	4 (23.5)	3 (17.6)
便秘	2 (11.8)	0	0
下痢	0	6 (35.3)	3 (17.6)
口内乾燥	0	1 (5.9)	0
消化不良	0	2 (11.8)	1 (5.9)
鼓腸	0	0	1 (5.9)
血便排泄	1 (5.9)	0	0
軟便	1 (5.9)	4 (23.5)	6 (35.3)
悪心	2 (11.8)	6 (35.3)	9 (52.9)
嘔吐	0	2 (11.8)	2 (11.8)
全身障害および投与局所様態	0	3 (17.6)	3 (17.6)
無力症	0	2 (11.8)	3 (17.6)
疲労	0	2 (11.8)	1 (5.9)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (5.9)
鼻咽頭炎	0	0	1 (5.9)
臨床検査	1 (5.9)	0	1 (5.9)
心拍数増加	1 (5.9)	0	1 (5.9)
代謝および栄養障害	2 (11.8)	2 (11.8)	6 (35.3)
食欲減退	1 (5.9)	2 (11.8)	6 (35.3)
食欲亢進	1 (5.9)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (11.8)	0	2 (11.8)
背部痛	1 (5.9)	0	1 (5.9)
筋骨格系胸痛	1 (5.9)	0	0
筋骨格痛	0	0	1 (5.9)
神経系障害	3 (17.6)	6 (35.3)	6 (35.3)
浮動性めまい	1 (5.9)	2 (11.8)	2 (11.8)
味覚異常	0	2 (11.8)	0
頭痛	3 (17.6)	3 (17.6)	3 (17.6)
錯感覚	0	1 (5.9)	0
傾眠	0	0	1 (5.9)

数字は例数、（ ）内は%
総括報告書（5.3.3.1-1）Table 17から引用

表 2.7.6.3-14　有害事象発現頻度–メトホルミンとの薬物間相互作用の検討–（続き）

器官別大分類 基本語	SYR-322 100 mg (n=17)	メトホルミン (n=17)	SYR-322 100 mg＋メトホルミン (n=17)
精神障害	1 (5.9)	3 (17.6)	1 (5.9)
不安	0	2 (11.8)	1 (5.9)
不眠症	1 (5.9)	1 (5.9)	0
腎および尿路障害	1 (5.9)	0	0
膀胱膨満	1 (5.9)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (5.9)	2 (11.8)
咳嗽	0	1 (5.9)	0
鼻部不快感	0	1 (5.9)	1 (5.9)
咽喉頭疼痛	0	1 (5.9)	1 (5.9)

数字は例数、（ ）内は%
総括報告書（5.3.3.1-1）Table 17 から引用

② 臨床検査値

有害事象として報告された臨床検査値の変化はみられなかった。

③ バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン測定値（血圧、脈拍数、呼吸数）において、臨床的に意義のある変化はみられなかった。

心電図のベースラインからの変化において、心拍数補正 QT 間隔を含む心電図パラメータに臨床的に意義のある傾向はみられなかった。治験終了時の心電図で異常がみられた 3 例も、再検査の結果はいずれも正常であった。

1 例にスクリーニング検査時、事前検査時、治験終了時の診察で顔面に軽度の脂漏性皮膚炎がみられたが、治験責任医師により臨床的に重要でないと判定された。

(3) 結論

- SYR-322 100 mg を食後単回投与した場合には、絶食下投与と比較して、SYR-322Z の Cmax はわずかに低下したが、臨床的に意義はないと考えられた。AUC(0-inf)では食後投与と絶食下投与との間で差はみられなかった。
- SYR-322 とシメチジン又はメトホルミンの併用は、定常状態における SYR-322Z の薬物動態に影響を及ぼさなかった。
- SYR-322 とシメチジンの併用は、定常状態におけるシメチジンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。
- SYR-322 とメトホルミンの併用により、メトホルミンの AUC(0-tau)はわずかに増加したが、臨床的には問題ない程度と考えられ、メトホルミンの投与量を調節する必要はないと考えられた。
- SYR-322 とシメチジン又はメトホルミン併用時の忍容性は良好であった。

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

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

食事療法、運動療法に加えて、SYR-322 25 mg を投与してもなお血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象として、SYR-322 25 mg にメトホルミン塩酸塩 500 mg を 1 日 1 回、24 週間併用投与した場合（以下、QD 併用群）の有効性及び安全性を二重盲検、無作為割付、SYR-322 25 mg とメトホルミン塩酸塩 250 mg 1 日 2 回併用投与群（以下、BID 併用群）又は SYR-322 単独投与群（以下、SYR-322 単独群）対照、並行群間比較試験により検討した。

本治験における有効性評価項目の HbA1c は、National Glycohemoglobin Standardization Program（NGSP）値で記載した。

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.4-1 に示した。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要

項目	内　　容
治験の目的	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 にメトホルミン塩酸塩 500 mg を 1 日 1 回、24 週間併用投与した場合の有効性及び安全性について、以下の検討を行った。 1. SYR-322 25 mg にメトホルミン塩酸塩 500 mg を 1 日 1 回併用投与した場合における有効性 ・SYR-322 25 mg にメトホルミン塩酸塩 500 mg を 1 日 1 回併用投与した場合の SYR-322 25 mg を単独投与した場合に対する優越性 ・SYR-322 25 mg にメトホルミン塩酸塩 500 mg を 1 日 1 回併用投与した場合の SYR-322 25 mg にメトホルミン塩酸塩 250 mg を 1 日 2 回併用投与した場合に対する非劣性 2. SYR-322 25 mg にメトホルミン塩酸塩 500 mg を 1 日 1 回併用投与した場合における安全性
治験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為割付、SYR-322 25 mg とメトホルミン塩酸塩 250 mg 1 日 2 回併用投与群対照及び SYR-322 単独投与群対照、並行群間比較
治験の種類	第 3 相、比較対照試験
対象	1. 対象 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 2. 選択基準 以下のすべての条件を満たす者を対象とした。 (1) 2 型糖尿病と診断された者 (2) 観察期開始 8 週後（-4 週）の HbA1c（NGSP）が 6.9%以上 10.5%未満の者 (3) 観察期開始 4 週後（-8 週）及び観察期開始 8 週後（-4 週）の HbA1c（NGSP）の差が、観察期開始 4 週後（-8 週）の HbA1c（NGSP）の 10.0%*以内の者（*小数第 2 位を四捨五入する） (4) 観察期中、一定の食事療法、運動療法（実施している場合）を実施している者 (5) 観察期中、一定の用法・用量（朝食後投与、25 mg/日）で SYR-322 を服薬している者 (6) 観察期終了時（0 週）において、治験責任医師又は治験分担医師が、SYR-322 に加えビグアナイド系薬剤との併用療法が適切と判断した者 (7) 治験期間中の降圧薬の用量変更（中止又は中断を含む）及び新たな降圧薬の追加が不要であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（続き）

項目	内　　容
対象 （続き）	(8) 性別不問、同意取得時の年齢が満 20 歳以上 75 歳未満である者。特に 65 歳以上 75 歳未満の場合は、観察期終了時（0 週）において、心血管・肺機能障害、腎機能、肝機能等を勘案のうえ、組入れ可能であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者 (9) 避妊治療を受けていない男性パートナーを持つ、妊娠する可能性のある女性の場合、同意取得時から治験期間を通して、日常的に適切な避妊の実施に同意する者 (10) 観察期中の診療区分：外来 (11) 治験の内容を理解し、それを遵守する能力があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者 (12) 治験手順が行われる前に、同意・説明文書に、被験者による署名及び日付記入ができる者 3. 除外基準 以下の条件のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 (1) 観察期中に SYR-322 以外の糖尿病治療薬〔インスリン製剤及びグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）アナログ製剤を含む〕を使用した者 (2) 臨床的に明らかな肝機能障害のある者 (3) 観察期中の ALT 又は AST が基準値上限の 2.5 倍以上の者 (4) 軽度障害を含む腎機能障害のある者〔例えば、観察期中の推定糸球体ろ過率（eGFR）が 60 mL/min/1.73 m^2*未満の者） *eGFR は以下の式を用いて算出する。 男性：GFR (mL/min/1.73 m^2) = $194Cr^{-1.094} \times Age^{-0.287}$ 女性：GFR (mL/min/1.73 m^2) = $194Cr^{-1.094} \times Age^{-0.287} \times 0.739$ (5) 乳酸アシドーシスの既往がある者 (6) ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓など心血管系、肺機能に高度の障害がある者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態である者 (7) 脱水症、脱水状態が懸念される下痢又は嘔吐等の胃腸障害がある者 (8) 栄養不良状態、飢餓状態、衰弱状態、脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の者 (9) 重篤な心疾患、脳血管障害を有する者又は膵臓・血液等に重篤な疾病を有する者（例えば、入院治療が必要である者又は観察期開始前 24 週以内に入院治療を行った者） (10) 治験責任医師又は治験分担医師の判断で、観察期中のヘモグロビン量、ヘマトクリット値又は赤血球数に臨床的に問題のある者 (11) 観察期中の収縮期血圧が 180 mmHg 以上又は拡張期血圧が 110 mmHg 以上の者 (12) インスリン製剤による血糖管理が望まれる状態の者（重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1 型糖尿病、重症感染症、手術前後又は重篤な外傷のある者） (13) 悪性腫瘍のある者 (14) ジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）阻害剤又はビグアナイド系薬剤に対して過敏症若しくはアレルギーの既往がある者 (15) アルコール量換算で 1 日平均 100 mL を超える程度の常習飲酒者 (16) 過去に薬物濫用（不法な薬物使用に定義される）又はアルコール依存症の既往がある者 (17) 治験期間中に併用禁止薬又はその他禁止事項による治療が必要な者 (18) 過去に治験又は治療行為としてアログリプチン安息香酸塩及びメトホルミン塩酸塩の併用投与を受けたことがある者 (19) 観察期開始時（-12 週）までの過去 12 週間以内に、治験薬（製造販売後臨床試験薬を含む）を使用した者 (20) 同意取得時に他の臨床試験に参加している者 (21) 妊娠している又は授乳中の女性。同意取得時から治験終了までに妊娠の予定がある女性又はその期間中に卵子を提供する予定のある女性 (22) 治験実施医療機関の従業員、その家族、又は本治験の実施に関わる治験実施医療機関の従業員と依存した関係にある者（例：夫婦、親、子供、兄弟姉妹）、若しくは強制の下に同意するおそれがある者 (23) その他、治験責任医師又は治験分担医師が当該治験を実施するに当たり不適当と判断した者

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（続き）

項目	内　容
計画被験者数 及び 設定根拠	主要評価項目の評価可能被験者数として　SYR-322 単独群　72 例 QD 併用群　143 例 BID 併用群　143 例　計 358 例 無作為化される被験者数として　SYR-322 単独群　77 例 QD 併用群　154 例 BID 併用群　154 例　計 385 例 〔計画被験者数の設定根拠〕 ピオグリタゾン塩酸塩とメトホルミン塩酸塩を併用投与した国内第 3 相二重盲検比較試験（AD-4833MET/CCT-001 試験）では、治療期 16 週の HbA1c（Japan diabetes society：JDS）変化量〔治療期 16 週－観察期終了時（0 週）〕について、メトホルミン塩酸塩 500 mg 1 回群及びメトホルミン塩酸塩 250 mg 2 回群の平均値はそれぞれ-0.44%及び-0.46%であった。そこで、治療期終了時（24 週）の HbA1c（NGSP）変化量〔治療期終了時（24 週）－観察期終了時（0 週）〕について、AD-4833MET/CCT-001 試験と本治験の治療期間の違いを考慮し、QD 併用群及び BID 併用群の平均値をいずれも-0.50%と想定した。また、治療期終了時（24 週）の HbA1c（NGSP）変化量〔治療期終了時（24 週）－観察期終了時（0 週）〕について、SYR-322 を単独投与した国内第 2 相用量設定試験（SYR-322/CCT-001 試験）及びその継続試験である国内第 2 相長期継続投与試験（SYR-322/OCT-001 試験）のデータを参考に、SYR-322 単独群の平均値を 0.10%と想定した。このとき、治療期終了時（24 週）の HbA1c（NGSP）変化量〔治療期終了時（24 週）－観察期終了時（0 週）〕について、QD 併用群と SYR-322 単独群及び BID 併用群と SYR-322 単独群それぞれの平均値の投与群間差はいずれも-0.60%となった。 また、AD-4833MET/CCT-001 試験では、治療期 16 週の HbA1c（JDS）変化量〔治療期 16 週－観察期終了時（0 週）〕について、各投与群の標準偏差は 0.52～0.63%であった。 SYR-322 とメトホルミン塩酸塩を併用投与した国内第 2/3 相検証試験（SYR-322/CCT-006 試験）及びその継続試験である国内第 2/3 相継続長期投与試験（SYR-322/OCT-005 試験）では、治療期 24 週の HbA1c（JDS）変化量〔治療期 24 週－観察期終了時（0 週）〕について、各投与群の標準偏差は 0.62～0.67%であった。 そこで、本治験では、治療期終了時（24 週）の HbA1c（NGSP）変化量〔治療期終了時（24 週）－観察期終了時（0 週）〕について、QD 併用群と SYR-322 単独群の平均値の投与群間差を-0.60%、QD 併用群と BID 併用群の平均値の投与群間差を 0.00%、各投与群共通の標準偏差を 0.70%と想定した。 このとき、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群の被験者数をそれぞれ 72 例、143 例及び 143 例とした場合、治療期終了時（24 週）の HbA1c（NGSP）変化量〔治療期終了時（24 週）－観察期終了時（0 週）〕について、平均値の両側 95%信頼区間に基づく QD 併用群の SYR-322 単独群に対する優越性及び平均値の両側 95%信頼区間に基づく QD 併用群の BID 併用群に対する非劣性（$\Delta = 0.30\%$）を同時に検証するための検出力を 90%以上確保することができた。 以上より、本治験では、主要評価項目の評価可能被験者数として、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群についてそれぞれ 72 例、143 例及び 143 例の計 358 例と設定した。また、主要評価項目の評価不能被験者の発生を見込んで、無作為化される被験者として、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群についてそれぞれ 77 例、154 例及び 154 例の計 385 例と設定した。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（続き）

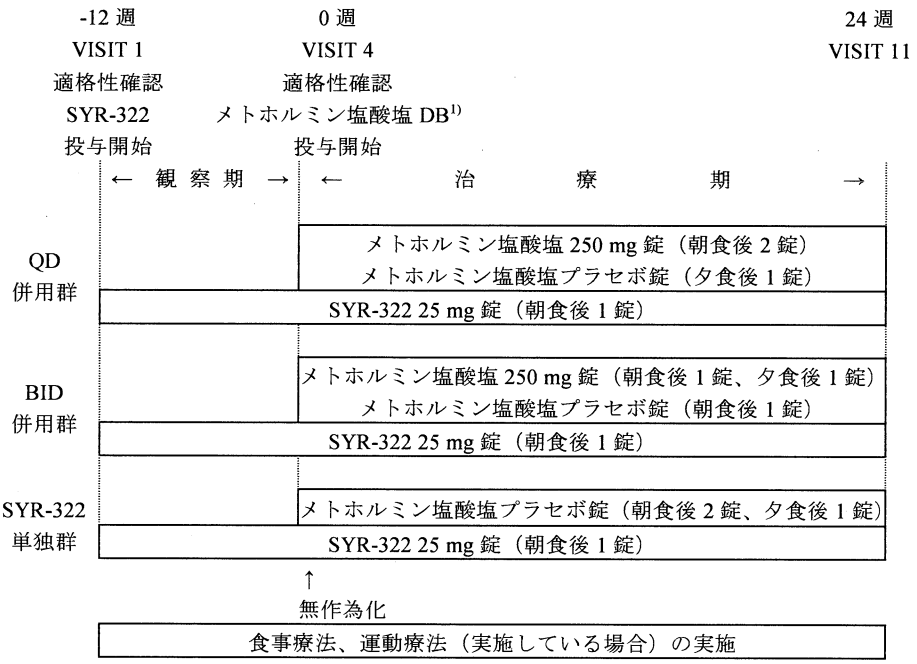
項目	内　　容
投与方法・投与量及び投与期間	本治験では、同意取得後に観察期へ移行した。 観察期では、SYR-322 25 mg 錠を朝食後に 1 回 1 錠、1 日 1 回、経口投与した。 観察期を終了し、選択基準及び除外基準において適格と判定された被験者を、QD 併用群、BID 併用群又は SYR-322 単独群のいずれかに 2 : 2 : 1 の比で無作為に割り付けた。 治療期では、SYR-322 25 mg 錠を朝食後に 1 回 1 錠、1 日 1 回、経口投与した。加えて、メトホルミン塩酸塩 250 mg 錠又はメトホルミン塩酸塩プラセボ錠を朝食後に 1 回 2 錠及び夕食後に 1 回 1 錠、1 日 2 回、経口投与した。治験期間は、観察期 12 週間、治療期 24 週間の計 36 週間とした。被験者は同意取得後、観察期には-12 週、-8 週、-4 週に来院し、治療期には 0 週から 4 週までは 2 週ごと、4 週から 24 週までは 4 週ごとに来院することとした（計 11 回）。  1)　メトホルミン塩酸塩 DB：メトホルミン塩酸塩 250 mg 又はメトホルミン塩酸塩プラセボ

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（続き）

項目	内　容

観察・検査・評価項目及び時期

	観察期 [8]			治療期 [8]							
来院時期	-12 週	-8 週	-4 週	0 週	2 週	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週又は中止時 [9]
規定日（日目）	-84	-56	-28	1 [10]	15	29	57	85	113	141	169
許容範囲（日）	-91～-77	-63～-49	-35～-21	-7～1	8～22	23～36	50～64	78～92	106～120	134～148	162～176 / 1～7 [9]
VISIT 番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
同意取得 [1]	X										
選択基準・除外基準	X	X	X	X							
人口統計学的データ、既往歴及び前治療薬	X										
診察	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
体重	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬 [2]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
合併症	X										
臨床検査 [3]	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
妊娠検査（尿中 hCG）[4]	X			X							X
12 誘導心電図	X			X				X			X
HbA1c	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
空腹時血糖				X	X	X	X	X	X	X	X
空腹時インスリン				X	X	X	X	X	X	X	X
空腹時グルカゴン				X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬の処方 [5]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
服薬状況 [6]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
食事療法、運動療法の遵守状況	X [11]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
入院の有無											X
PTE/有害事象評価 [7]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

1) 観察期開始前に実施した。
2) すべての併用薬を記載した。
3) 血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査を実施した。
4) 妊娠する可能性のある女性被験者について実施した。
5) 観察期は SYR-322 25 mg 錠のみ、治療期は SYR-322 25 mg 錠及びメトホルミン塩酸塩 DB 錠を処方した。
6) -8 週から 0 週までは SYR-322 25 mg 錠のみ、2 週以降は SYR-322 25 mg 錠及びメトホルミン塩酸塩 DB 錠の服薬状況を確認した。
7) -12 週は PTE、-8 週以降は有害事象の評価を行った。
8) 治験期間中の来院日には、当該時点で規定されたすべての検査・観察・評価を実施後に治験薬を投与した。
9) 中止時の場合は、治療期終了時（24 週）と同様の検査・観察・評価を最終の治験薬投与から 7 日以内に可能な限り実施することとした（治験薬の最終投与の翌日を 1 日目とした）。
10) メトホルミン塩酸塩 DB の投与開始日を 1 日目とした。
11) 人口統計学的データとして食事療法、運動療法の実施の有無を確認した。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（続き）

項目	内　　容
評価項目	〔主要評価項目〕 治療期終了時（24 週）の HbA1c（NGSP）変化量〔治療期終了時（24 週）－観察期終了時（0 週）〕 〔副次評価項目〕 有効性評価項目：HbA1c（NGSP）、空腹時血糖 安全性評価項目：有害事象、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査成績 〔その他の評価項目〕 有効性評価項目：空腹時インスリン、空腹時グルカゴン、HOMA-R 注 1)、HOMA-β 注 2)、体重 注 1)　HOMA-R = 空腹時インスリン値 × 空腹時血糖値 / 405 注 2)　HOMA-β = （空腹時インスリン値 × 360）/（空腹時血糖値 - 63）
解析方法	1. 解析対象集団 解析対象集団として「最大の解析対象集団」、「治験実施計画書に適合した対象集団」、「安全性データの解析対象集団」の 3 種類の解析対象集団を設けた。 有効性の解析の主たる解析対象集団として用いる「最大の解析対象集団」は、無作為化され、治験薬のうちメトホルミン塩酸塩 DB を少なくとも 1 回以上投与された被験者として定義した。 「治験実施計画書に適合した対象集団」は、「最大の解析対象集団」のうち、重大な治験実施計画書違反がなく、最低限の治験実施計画規定を満たし、主要評価項目が評価可能な被験者として定義した。 「安全性データの解析対象集団」は、治験薬のうちメトホルミン塩酸塩 DB を少なくとも 1 回以上投与された被験者として定義した。 2. 有効性の解析 (1)　主要評価項目 1)　主解析 「最大の解析対象集団」を対象として、以下の解析を行った。 治療期終了時（24 週）の HbA1c（NGSP）変化量〔治療期終了時（24 週）－観察期終了時（0 週）〕を従属変数、観察期終了時（0 週）の HbA1c（NGSP）、投与群を独立変数とした共分散分析モデルに基づいて、各投与群の調整済み平均値、標準誤差及び調整済み平均値の両側 95%信頼区間を算出し、各投与群の調整済み平均値・標準誤差を図示した。さらに、調整済み平均値の投与群間差「QD 併用群－SYR-322 単独群」及び「QD 併用群－BID 併用群」それぞれについて、点推定値及び両側 95%信頼区間を算出した。 このとき、調整済み平均値の投与群間差「QD 併用群－SYR-322 単独群」の両側 95%信頼区間の上側信頼限界が 0.00%を下回ったとき、QD 併用群の SYR-322 単独群に対する優越性が検証されたとした。また、非劣性の許容限界値 Δ を 0.30%とし、調整済み平均値の投与群間差「QD 併用群－BID 併用群」の両側 95%信頼区間の上側信頼限界が 0.30%を下回ったとき、QD 併用群の BID 併用群に対する非劣性が検証されたとした。 〔非劣性の許容限界値 Δ の設定根拠〕 米国食品医薬品局（FDA）のドラフトガイダンスでは、2 型糖尿病患者を対象とした、HbA1c 変化量を主要評価項目とする試験において、非劣性の許容限界値 Δ を 0.3～0.4%と設定することは受入れ可能であると記載されている。 AD-4833MET/CCT-001 試験では、治療期 16 週の HbA1c（JDS）変化量〔治療期 16 週－観察期終了時（0 週）〕について、メトホルミン塩酸塩 250 mg 2 回群の平均値は-0.46%であった。AD-4833MET/CCT-001 試験と本治験の治療期間の違いを考慮し、本治験における BID 併用群の治療期終了時（24 週）の HbA1c（NGSP）変化量〔治療期終了時（24 週）－観察期終了時（0 週）〕の平均値を-0.50%と想定した。また、SYR-322/CCT-001 試験及びその継続試験である SYR-322/OCT-001 試験のデータを参考に、SYR-322 単独群の治療期終了時（24 週）の HbA1c（NGSP）変化量〔治療期終了時（24 週）－観察期終了時（0 週）〕の平均値を 0.10%と想定した。このとき、治療期終了時（24 週）の HbA1c（NGSP）変化量〔治療期終了時（24 週）－観察期

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（続き）

項目	内　容
解析方法 （続き）	終了時（0 週）〕について、BID 併用群と SYR-322 単独群の平均値の投与群間差は-0.60%となり、その絶対値の 1/2 の値は 0.30%となる。 以上より、本治験における非劣性の許容限界値 Δ を 0.30%と設定した。 2)　副解析 i)　モデルによらない解析 「最大の解析対象集団」を対象として、以下の解析を行った。 治療期終了時（24 週）の HbA1c（NGSP）変化量〔治療期終了時（24 週）－観察期終了時（0 週）〕について、投与群別に要約統計量（例数、平均値、標準偏差、最大値、最小値、四分位値、以下同様）及び平均値の両側 95%信頼区間を算出し、各投与群の平均値・標準偏差を図示した。さらに、平均値の投与群間差「QD 併用群－SYR-322 単独群」及び「QD 併用群－BID 併用群」それぞれについて、点推定値及び両側 95%信頼区間を算出した。 ii)　「治験実施計画書に適合した対象集団」を対象とした解析 「治験実施計画書に適合した対象集団」を対象として、前述 1) 主解析と同様の解析を行った。 3)　共変量による調整 「最大の解析対象集団」を対象として、以下の解析を行った。 治療期終了時（24 週）の HbA1c（NGSP）変化量〔治療期終了時（24 週）－観察期終了時（0 週）〕を従属変数、主要評価項目に影響を与えると考えられる被験者背景項目〔観察期終了時（0 週）の HbA1c（NGSP）〕及び投与群を独立変数とした共分散分析モデルに基づいて、被験者背景項目が主要評価項目に与える影響を検討するとともに、被験者背景項目の影響を考慮したうえで薬剤効果の検討を行った。 4)　多重比較・多重性 主要評価項目に対して行う主解析の結果を重視した。なお、主解析の結果については、推測の多重性を考慮し、調整済み平均値の投与群間差「QD 併用群－SYR-322 単独群」の両側 95%信頼区間の上側信頼限界が 0.00%を下回り、かつ非劣性の許容限界値 Δ を 0.30%とし、調整済み平均値の投与群間差「QD 併用群－BID 併用群」の両側 95%信頼区間の上側信頼限界が 0.30%を下回ったときに限り、QD 併用群の SYR-322 単独群に対する優越性及び QD 併用群の BID 併用群に対する非劣性が検証されたと判断することとした。主解析以外の結果については、主解析の結果を裏づけること又は治験薬の薬効の特徴を探索することを目的として解釈を行った。ここでの結果は薬効の傾向、特徴を示唆する一つの目安と考えるため、推測の多重性に関する調整は行わなかった。 (2)　副次評価項目 「最大の解析対象集団」を対象として、以下の解析を行った。 1)　経時的推移の検討 観察期及び治療期の評価時点ごとに、投与群別に要約統計量及び平均値の両側 95%信頼区間を算出し、平均値・標準偏差の投与群別推移図を作成した。さらに、評価時点ごとに、平均値の投与群間差「QD 併用群－SYR-322 単独群」及び「QD 併用群－BID 併用群」それぞれについて、点推定値及び両側 95%信頼区間を算出した。 2)　治療期における変化量の経時的推移の検討 治療期の各評価時点における変化量［治療期の各評価時点〔2 週～治療期終了時（24 週）〕－観察期終了時（0 週）］について、前述の 1) 経時的推移の検討と同様の解析を行った。 (3)　データの変換方法及び欠測データの取扱い 各検査の評価欠測又は「解析上のデータハンドリング・ルール」及び「統計解析計画書」に従ってデータを取り扱った結果、採用されなかったデータについては、その評価についての推定の際の解析対象から除いた。 なお、定量限界を超える臨床検査値については、定量下限以下の値又は定量下限を下回る値は 0、定量上限以上の値又は定量上限を上回る値は定量上限値として取り扱った。 (4)　信頼係数 ・　信頼係数：95%（両側推測）

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（続き）

項目	内　　容
解析方法 （続き）	3. 安全性の解析 「安全性データの解析対象集団」を対象として、以下の解析を行った。 (1) 有害事象 有害事象とは、治療期において治験薬（メトホルミン塩酸塩 DB）投与開始後に発現した有害事象とした。 有害事象について、以下の解析を投与群別に行った。有害事象は MedDRA/J（Ver.17.1）を用いて読み替え、器官別大分類及び基本語で要約した。 ・ すべての有害事象の頻度集計 ・ 治験薬との因果関係[注3)]が「関連あり」である有害事象の頻度集計 ・ すべての有害事象の程度別頻度集計 ・ 治験薬との因果関係[注3)]が「関連あり」である有害事象の程度別頻度集計 ・ 治験薬に関する処置が「投与中止」である有害事象の頻度集計 ・ 重篤な有害事象の頻度集計 ・ すべての有害事象の発現時期別頻度集計 注 3)　有害事象の治験薬との因果関係については、次のように分類・定義した。 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 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 (2) バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査成績 計量値について、検査値及び治療期用治験薬（SYR-322 及びメトホルミン塩酸塩 DB、以下同様）投与前後差の要約統計量を評価時点ごとに投与群別に算出した。また、検査値の個別推移図を投与群別に作成した。 計数値について、治療期用治験薬投与前後のシフトテーブルを投与群別に作成した。
代表施設名 及び施設数	[redacted]（治験責任医師：[redacted]）他、 計 34 施設
治験期間	2014 年 2 月 6 日～2015 年 2 月 28 日

（2）試験成績

1）被験者の構成及びデータの取扱い

① 被験者の内訳とその取扱い

同意取得された全例における被験者の内訳を表 2.7.6.4-2 に、無作為化された全例における被験者の内訳を表 2.7.6.4-3 に示した。

524 例が組み入れられ、このうち 374 例が各投与群に無作為化された。150 例は「選択基準を満たさない又は除外基準に抵触」、「自発的な中止」、「Pretreatment Event/有害事象」又は「その他」のため無作為化されなかった。

無作為化された被験者 374 例（SYR-322 単独群 71 例、QD 併用群 152 例及び BID 併用群 151 例）全例が二重盲検下で治療期用治験薬を投与された。

治療期用治験薬を投与された被験者のうち、本治験の完了例は 358 例（SYR-322 単独群 64 例、QD 併用群 146 例及び BID 併用群 148 例）であり、中止例は 16 例（SYR-322 単独群 7 例、QD 併用群 6 例及び BID 併用群 3 例）であり、QD 併用群と SYR-322 単独群及び QD 併用群と BID 併用群のいずれの投与群間でも大きな違いはみられなかった。中止理由は「Pretreatment Event／有害事象」、「自発的な中止」、「有効性の欠如」又は「その他」であった。

表 2.7.6.4-2　被験者の内訳

	Results n (%)
Subjects Who Signed the Informed Consent Form	524
Eligible for Randomization	374 (71.4)
Not Eligible for Randomization[1)]	150 (28.6)
Primary Reason for Subject Not Being Eligible	
Pretreatment Event / Adverse Event	2 (1.3)
Major Protocol Deviation	0 (0.0)
Lost to Follow-Up	0 (0.0)
Voluntary Withdrawal	6 (4.0)
Study Termination	0 (0.0)
Pregnancy	0 (0.0)
Did not meet entrance criteria	132 (88.0)
Other	10 (6.7)

解析対象：同意取得された全例
1)　無作為化されなかった理由それぞれの割合は無作為化されなかった被験者数を分母として算出した。
総括報告書（5.3.5.1-1）表 10.1-1 から引用

表 2.7.6.4-3　被験者の内訳

	SYR-322 単独群 (n=71)	QD 併用群 (n=152)	BID 併用群 (n=151)	計 (n=374)
Randomized but Not Treated	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Completed Study Drug	64 (90.1)	146 (96.1)	148 (98.0)	358 (95.7)
Prematurely Discontinued Study Drug	7 (9.9)	6 (3.9)	3 (2.0)	16 (4.3)
Reason for Discontinuation of Study Drug[1)]				
Pretreatment Event/Adverse Event	0 (0.0)	5 (83.3)	2 (66.7)	7 (43.8)
Major Protocol Deviation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to Follow-Up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Voluntary Withdrawal	4 (57.1)	0 (0.0)	1 (33.3)	5 (31.3)
Study Termination	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lack of Efficacy	2 (28.6)	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (18.8)
Other	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)

解析対象：無作為化された全例
例数 (%)
1)　未完了の理由それぞれの割合は未完了となった被験者数を分母として算出した。
総括報告書（5.3.5.1-1）表 10.1-2 から引用

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.4-4 に示した。

無作為化された 374 例（SYR-322 単独群 71 例、QD 併用群 152 例及び BID 併用群 151 例）全例を「最大の解析対象集団」及び「安全性データの解析対象集団」に、358 例（SYR-322 単独群 65 例、QD 併用群 145 例及び BID 併用群 148 例）を「治験実施計画書に適合した対象集団」に採用した。

「無作為化された全例」のうち「最大の解析対象集団」、「治験実施計画書に適合した対象集団」及び「安全性データの解析対象集団」に採用された例数の割合に、投与群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.4-4　解析対象集団の内訳

	SYR-322 単独群 (n=71)	QD 併用群 (n=152)	BID 併用群 (n=151)	計 (n=374)
Full Analysis Set	71 (100.0)	152 (100.0)	151 (100.0)	374 (100.0)
Per Protocol Set	65 (91.5)	145 (95.4)	148 (98.0)	358 (95.7)
Safety Analysis Set	71 (100.0)	152 (100.0)	151 (100.0)	374 (100.0)

解析対象：無作為化された全例
例数 (%)
総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.1-1 から引用

② 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.4-5 に示した。

SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群の年齢の平均値はそれぞれ 57.2 歳、56.9 歳及び 57.6 歳、性別の割合は男性がそれぞれ 73.2%、72.4%及び 70.2%、女性がそれぞれ 26.8%、27.6%及び 29.8%であった。体重〔観察期終了時（0 週）〕の平均値（以下同様）はそれぞれ 68.00 kg、69.48 kg 及び 69.55 kg、BMI〔観察期終了時(0 週)〕はそれぞれ 24.72 kg/m^2、25.61 kg/m^2 及び 25.52 kg/m^2、2 型糖尿病の罹病期間はそれぞれ 7.73 年、7.02 年及び 7.04 年、eGFR〔観察期終了時（0 週）〕はそれぞれ 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（NGSP）〔観察期終了時（0 週）〕はそれぞれ 7.77%、7.82%及び 7.89%、空腹時血糖〔観察期終了時（0 週）〕はそれぞれ 162.4 mg/dL、164.7 mg/dL 及び 165.9 mg/dL、空腹時インスリン〔観察期終了時(0 週)〕はそれぞれ 9.918 μU/mL、9.464 μU/mL 及び 9.342 μU/mL、空腹時グルカゴン〔観察期終了時(0 週)〕はそれぞれ 91.7 pg/mL、86.8 pg/mL 及び 89.3 pg/mL、HOMA-R〔観察期終了時（0 週）〕はそれぞれ 4.05、3.87 及び 3.92、HOMA-β〔観察期終了時（0 週）〕はそれぞれ 38.64%、36.05%及び 34.27%であった。いずれの項目についても QD 併用群と SYR-322 単独群及び QD 併用群と BID 併用群のいずれの投与群間でも大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.4-5　人口統計学的及び他の基準値の特性

	SYR-322 単独群 (n=71)	QD 併用群 (n=152)	BID 併用群 (n=151)	計 (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)
身長（cm）	165.3 (8.89)	164.6 (8.82)	164.6 (9.12)	164.8 (8.94)
体重〔観察期終了時（0 週）〕(kg)	68.00 (13.702)	69.48 (13.074)	69.55 (14.927)	69.23 (13.943)
BMI〔観察期終了時（0 週）〕(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)
eGFR〔観察期終了時（0 週）〕($mL/min/1.73\ m^2$)	88.2 (15.99)	91.0 (16.82)	87.9 (17.86)	89.2 (17.11)
HbA1c（NGSP）〔観察期終了時（0 週）〕(%)	7.77 (0.780)	7.82 (0.820)	7.89 (0.791)	7.84 (0.800)
空腹時血糖〔観察期終了時（0 週）〕(mg/dL)	162.4 (31.03)	164.7 (31.02)	165.9 (30.92)	164.7 (30.92)
空腹時インスリン[1)]〔観察期終了時（0 週）〕(μU/mL)	9.918 (6.8797)	9.464 (6.7691)	9.342 (6.0645)	9.501 (6.4990)
空腹時グルカゴン〔観察期終了時（0 週）〕(pg/mL)	91.7 (30.03)	86.8 (21.27)	89.3 (27.98)	88.8 (25.89)
HOMA-R[1)]〔観察期終了時（0 週）〕	4.05 (3.238)	3.87 (2.869)	3.92 (2.820)	3.93 (2.916)
HOMA-β[1)]〔観察期終了時（0 週）〕(%)	38.64 (29.181)	36.05 (27.848)	34.27 (23.638)	35.82 (26.464)

解析対象：無作為化された全例
数字：平均値 (標準偏差)、ただし、年齢区分及び性別は例数 (%)
1) QD 併用群では、無作為化された全例のうち 149 例（無作為化された全例のうち合計 371 例）を解析に用いた。
総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.2-1 から引用

2）有効性の解析

① 主要評価項目

i）主解析

「最大の解析対象集団」を対象として解析を行った。

主要評価項目である治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量〔治療期終了時（24 週）－観察期終了時（0 週）〕を従属変数、観察期終了時（0 週）の HbA1c、投与群を独立変数とした共分散分析モデルに基づいて算出した、各投与群の調整済み平均値、標準誤差及び調整済み平均値の両側 95%信頼区間を表 2.7.6.4-6 に、各投与群の調整済み平均値・標準誤差を図 2.7.6.4-1 に、調整済み平均値の投与群間差「QD 併用群－SYR-322 単独群」及び「QD 併用群－BID 併用群」それぞれの点推定値及び両側 95%信頼区間を表 2.7.6.4-7 に示した。

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

治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量の調整済み平均値の投与群間差「QD 併用群－SYR-322 単独群」の点推定値（両側 95%信頼区間）は、-0.65（-0.821～-0.480）%であり、両側 95%信頼区間の上側信頼限界が 0.00%を下回った。

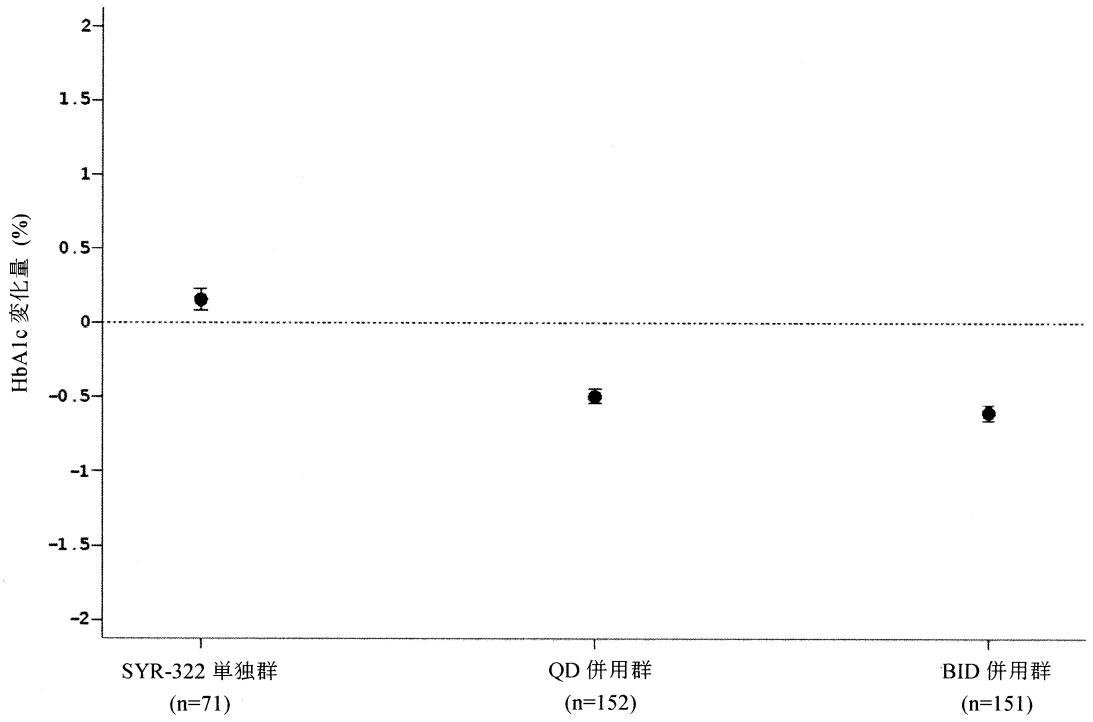
治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量の調整済み平均値の投与群間差「QD 併用群－BID 併用群」の点推定値（両側 95%信頼区間）は、0.11（-0.026～0.247）%であり、両側 95%信頼区間の上側信頼限界が事前に設定した非劣性の許容限界値である 0.30%を下回った。

このことから、QD 併用群の SYR-322 単独群に対する優越性及び QD 併用群の BID 併用群に対する非劣性が検証された。

表 2.7.6.4-6　治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量（調整済み平均値、標準誤差及び調整済み平均値の両側 95%信頼区間）

投与群	調整済み平均値	標準誤差	両側 95%信頼区間	
			下限	上限
SYR-322 単独群	0.16	0.072	0.018	0.299
QD 併用群	-0.49	0.049	-0.588	-0.396
BID 併用群	-0.60	0.049	-0.700	-0.506

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



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

図 2.7.6.4-1　治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量（調整済み平均値・標準誤差）

表 2.7.6.4-7　治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量の調整済み平均値の投与群間差（「QD 併用群－SYR-322 単独群」及び「QD 併用群－BID 併用群」の点推定値、標準誤差及び両側 95%信頼区間）

投与群	点推定値	標準誤差	両側 95%信頼区間	
			下限	上限
QD 併用群－SYR-322 単独群	-0.65	0.087	-0.821	-0.480
QD 併用群－BID 併用群	0.11	0.069	-0.026	0.247

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

ii）副解析

a. モデルによらない解析

「最大の解析対象集団」を対象として解析を行った。

治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量〔治療期終了時（24 週）－観察期終了時（0 週）〕について、投与群別の要約統計量及び平均値の両側 95%信頼区間を表 2.7.6.4-8 に、各投与群の平均値・標準偏差を図 2.7.6.4-2 に、平均値の投与群間差「QD 併用群－SYR-322 単独群」及び「QD 併用群－BID 併用群」それぞれの点推定値及び両側 95%信頼区間を表 2.7.6.4-9 に示した。

治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量の平均値は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 0.17%、-0.49%及び-0.62%であった。

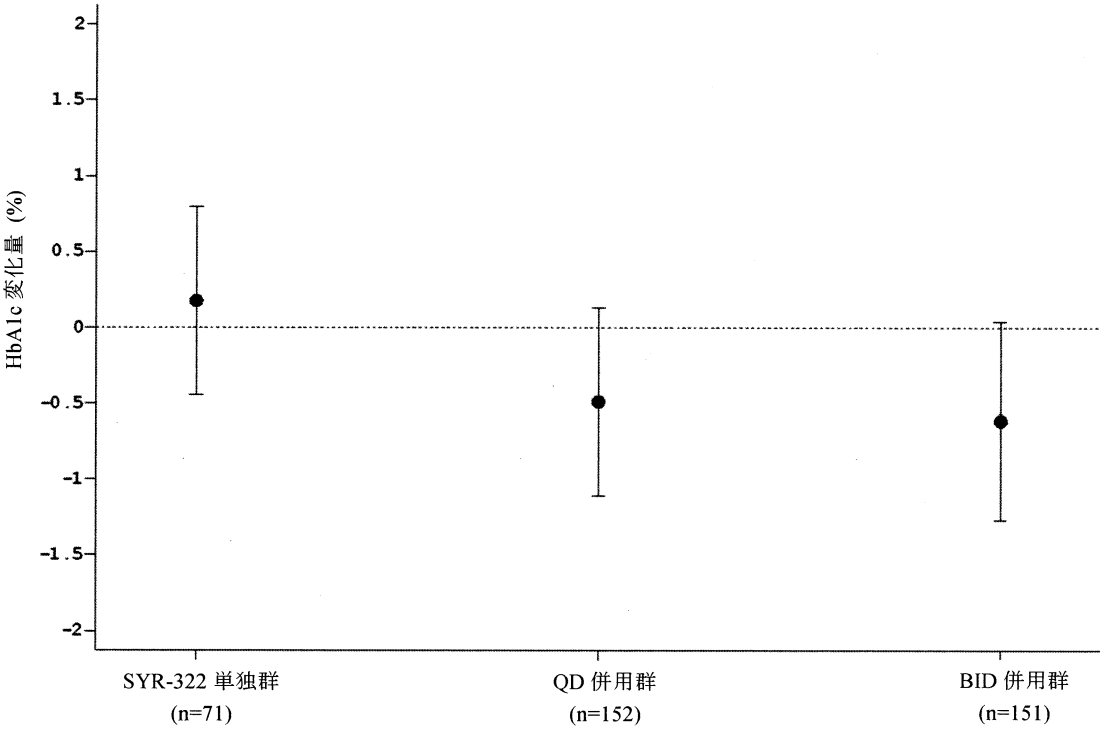
治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量の平均値の投与群間差「QD 併用群－SYR-322 単独群」の点推定値（両側 95%信頼区間）は、-0.66（-0.837～-0.486）%であった。

治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量の平均値の投与群間差「QD 併用群－BID 併用群」の点推定値（両側 95%信頼区間）は、0.13（-0.015～0.273）%であった。

表 2.7.6.4-8　治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量（要約統計量及び平均値の両側 95%信頼区間）

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

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



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

図 2.7.6.4-2　治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量（平均値・標準偏差）

表 2.7.6.4-9　治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量の平均値の投与群間差（「QD 併用群－SYR-322 単独群」及び「QD 併用群－BID 併用群」の点推定値及び両側 95%信頼区間）

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

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

b. 「治験実施計画書に適合した対象集団」を対象とした解析

「治験実施計画書に適合した対象集団」を対象として、i）主解析と同様の解析を行ったところ、「最大の解析対象集団」を対象とした解析結果と大きな違いはみられず、結果の安定性が確認された。

② 副次評価項目

「最大の解析対象集団」を対象として解析を行った。

i） HbA1c

a. HbA1c の経時的推移

観察期終了時（0 週）の投与群別の HbA1c の測定値を表 2.7.6.4-10 に、治療期の各評価時点の HbA1c 変化量〔治療期の各評価時点－観察期終了時（0 週）〕について、投与群別の要約統計量及び平均値の両側 95%信頼区間を表 2.7.6.4-11 に、平均値・標準偏差の投与群別推移図を図 2.7.6.4-3 に、各評価時点の平均値の投与群間差「QD 併用群－SYR-322 単独群」及び「QD 併用群－BID 併用群」それぞれの点推定値及び両側 95%信頼区間を表 2.7.6.4-12 に示した。

観察期終了時（0 週）の HbA1c の平均値は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 7.77%、7.82%及び 7.89%であった。治療期の各評価時点の HbA1c は、平均値について、SYR-322 単独群ではすべての評価時点で観察期終了時（0 週）と同等又は観察期終了時（0 週）から上昇したのに対し、QD 併用群及び BID 併用群ではすべての評価時点で観察期終了時（0 週）から低下した。

治療期の各評価時点の HbA1c 変化量の平均値は、すべての評価時点で SYR-322 単独群と比較して QD 併用群で低下量が大きく、治療期終盤では QD 併用群と BID 併用群で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.4-10　観察期終了時（0 週）の HbA1c の測定値

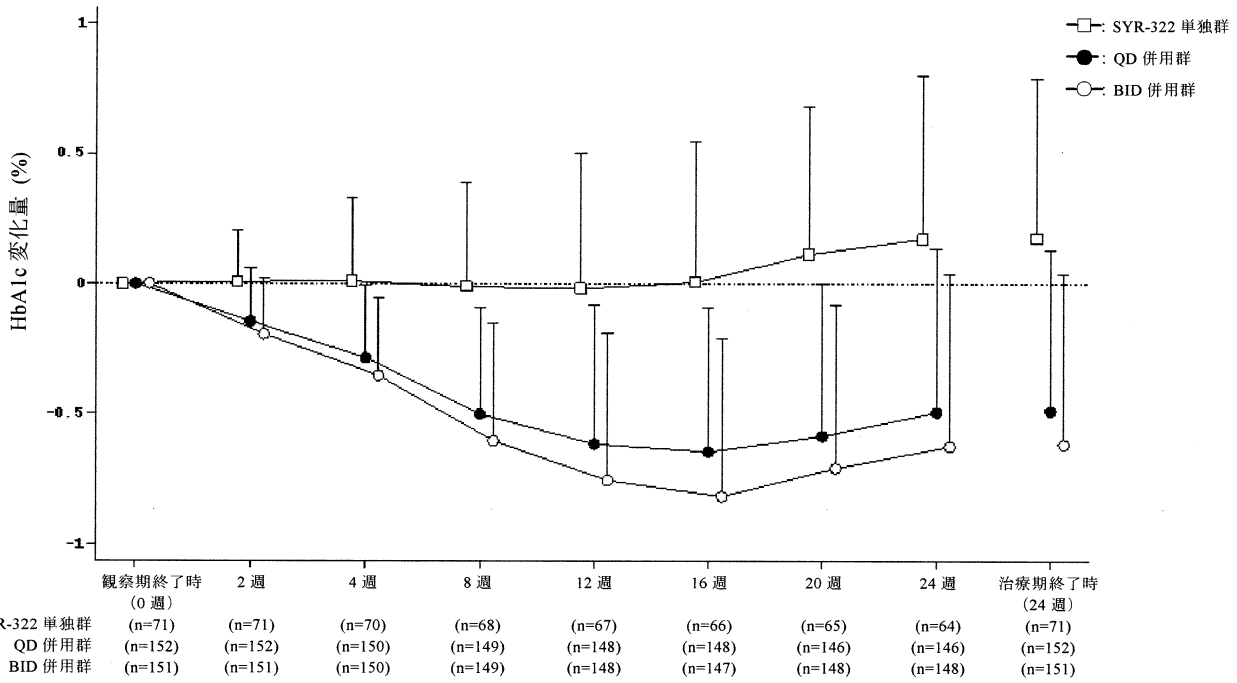
	SYR-322 単独群 (n=71)	QD 併用群 (n=152)	BID 併用群 (n=151)
観察期終了時（0 週）			
平均値	7.77	7.82	7.89
(標準偏差)	(0.780)	(0.820)	(0.791)

解析対象：最大の解析対象集団
単位：%
総括報告書（5.3.5.1-1）15.1 Table 2.2.1.1.1 から引用

表 2.7.6.4-11　各評価時点の HbA1c 変化量
（要約統計量及び平均値の両側 95%信頼区間）

評価時点	投与群	要約統計量								両側 95% 信頼区間	
		例数	平均値	標準偏差	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	下限	上限
治療期	SYR-322 単独群	71	0.01	0.197	-0.6	-0.10	0.00	0.10	0.6	-0.039	0.054
2 週	QD 併用群	152	-0.14	0.203	-0.9	-0.30	-0.10	0.00	0.4	-0.177	-0.112
	BID 併用群	151	-0.19	0.212	-1.0	-0.30	-0.20	0.00	0.3	-0.227	-0.159
治療期	SYR-322 単独群	70	0.01	0.316	-0.6	-0.20	0.00	0.20	1.0	-0.064	0.087
4 週	QD 併用群	150	-0.28	0.279	-1.2	-0.50	-0.30	-0.10	0.4	-0.328	-0.238
	BID 併用群	150	-0.35	0.298	-1.5	-0.50	-0.30	-0.10	0.3	-0.401	-0.305
治療期	SYR-322 単独群	68	-0.01	0.402	-0.7	-0.30	0.00	0.20	1.1	-0.108	0.087
8 週	QD 併用群	149	-0.50	0.408	-1.7	-0.70	-0.50	-0.20	0.4	-0.567	-0.435
	BID 併用群	149	-0.60	0.454	-3.1	-0.80	-0.60	-0.30	0.3	-0.676	-0.529
治療期	SYR-322 単独群	67	-0.02	0.518	-1.2	-0.30	-0.10	0.20	1.5	-0.143	0.110
12 週	QD 併用群	148	-0.61	0.530	-2.4	-0.90	-0.60	-0.30	0.9	-0.700	-0.527
	BID 併用群	148	-0.75	0.565	-3.2	-1.00	-0.70	-0.40	0.5	-0.847	-0.663
治療期	SYR-322 単独群	66	0.01	0.543	-1.4	-0.40	0.00	0.30	1.5	-0.127	0.140
16 週	QD 併用群	148	-0.64	0.553	-2.7	-0.90	-0.60	-0.30	0.7	-0.734	-0.555
	BID 併用群	147	-0.81	0.602	-2.7	-1.20	-0.80	-0.40	0.8	-0.912	-0.716
治療期	SYR-322 単独群	65	0.11	0.568	-1.2	-0.30	0.00	0.50	1.5	-0.027	0.254
20 週	QD 併用群	146	-0.58	0.585	-2.7	-0.90	-0.50	-0.20	1.6	-0.679	-0.488
	BID 併用群	148	-0.71	0.626	-2.6	-1.10	-0.70	-0.30	1.0	-0.809	-0.606
治療期	SYR-322 単独群	64	0.17	0.628	-1.2	-0.30	0.10	0.55	1.8	0.017	0.330
24 週	QD 併用群	146	-0.49	0.629	-2.4	-0.80	-0.50	-0.10	2.8	-0.596	-0.390
	BID 併用群	148	-0.62	0.659	-3.3	-1.00	-0.60	-0.20	0.8	-0.730	-0.516
治療期	SYR-322 単独群	71	0.17	0.616	-1.2	-0.30	0.10	0.50	1.8	0.029	0.321
終了時	QD 併用群	152	-0.49	0.620	-2.4	-0.80	-0.45	-0.10	2.8	-0.586	-0.387
（24 週）	BID 併用群	151	-0.62	0.654	-3.3	-1.00	-0.60	-0.20	0.8	-0.721	-0.511

解析対象：最大の解析対象集団
単位：%
総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4-5 から引用



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

図 2.7.6.4-3　HbA1c 変化量の推移（平均値・標準偏差）

表 2.7.6.4-12　各評価時点の HbA1c 変化量の平均値の投与群間差（「QD 併用群－SYR-322 単独群」及び「QD 併用群－BID 併用群」の点推定値及び両側 95%信頼区間）

評価時点	投与群	点推定値	両側 95%信頼区間	
			下限	上限
治療期 2 週	QD 併用群－SYR-322 単独群	-0.15	-0.209	-0.095
	QD 併用群－BID 併用群	0.05	0.001	0.095
治療期 4 週	QD 併用群－SYR-322 単独群	-0.29	-0.378	-0.212
	QD 併用群－BID 併用群	0.07	0.004	0.135
治療期 8 週	QD 併用群－SYR-322 単独群	-0.49	-0.607	-0.373
	QD 併用群－BID 併用群	0.10	0.004	0.200
治療期 12 週	QD 併用群－SYR-322 単独群	-0.60	-0.750	-0.444
	QD 併用群－BID 併用群	0.14	0.016	0.267
治療期 16 週	QD 併用群－SYR-322 単独群	-0.65	-0.811	-0.490
	QD 併用群－BID 併用群	0.17	0.037	0.302
治療期 20 週	QD 併用群－SYR-322 単独群	-0.70	-0.868	-0.527
	QD 併用群－BID 併用群	0.12	-0.015	0.263
治療期 24 週	QD 併用群－SYR-322 単独群	-0.67	-0.852	-0.481
	QD 併用群－BID 併用群	0.13	-0.018	0.278
治療期終了時（24 週）	QD 併用群－SYR-322 単独群	-0.66	-0.837	-0.486
	QD 併用群－BID 併用群	0.13	-0.015	0.273

解析対象：最大の解析対象集団
単位：%
総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4-6 から引用

b. HbA1c のコントロール指標達成率

治療期終了時（24 週）の HbA1c のコントロール指標達成率を表 2.7.6.4-13 に示した。

HbA1c が観察期終了時（0 週）に 6.0%以上で治療期終了時（24 週）に 6.0%未満となった被験者の割合は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 0.0%（0/71 例）、0.7%（1/152 例）及び 1.3%（2/151 例）であった。被験者の割合の投与群間差「QD 併用群－SYR-322 単独群」及び「QD 併用群－BID 併用群」の点推定値（両側 95%信頼区間）は、それぞれ 0.7（-0.627～1.943）%及び-0.7（-2.897～1.564）%であり、治療期終了時（24 週）に 6.0%未満となった被験者の割合は QD 併用群と SYR-322 単独群及び QD 併用群と BID 併用群のいずれの投与群間でも大きな違いはみられなかった。

HbA1c が観察期終了時（0 週）に 7.0%以上で治療期終了時（24 週）に 7.0%未満となった被験者の割合は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 4.8%（3/63 例）、35.0%（48/137 例）及び 34.3%（48/140 例）であった。被験者の割合の投与群間差「QD 併用群－SYR-322 単独群」及び「QD 併用群－BID 併用群」の点推定値（両側 95%信頼区間）は、それぞれ 30.3（20.710～39.839）%及び 0.8（-10.458～11.960）%であり、治療期終了時（24 週）に 7.0%未満となった被験者の割合は、SYR-322 単独群と比較して QD 併用群で高く、QD 併用群と BID 併用群で大きな違いはみられなかった。

HbA1c が観察期終了時（0 週）に 8.0%以上で治療期終了時（24 週）に 8.0%未満となった被験者の割合は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 23.1%（6/26 例）、47.5%（28/59 例）及び 60.9%（39/64 例）であった。被験者の割合の投与群間差「QD 併用群－SYR-322 単独群」及び「QD 併用群－BID 併用群」の点推定値（両側 95%信頼区間）は、それぞれ 24.4（3.774～44.987）%及び-13.5（-30.951～3.991）%であり、治療期終了時（24 週）に 8.0%未満となった被験者の割合は、SYR-322 単独群と比較して QD 併用群で高く、QD 併用群と BID 併用群で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.4-13　治療期終了時（24 週）の HbA1c のコントロール指標達成率

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

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

ii) 空腹時血糖

空腹時血糖の測定値及び変化量を表 2.7.6.4-14 に、治療期の各評価時点の変化量〔治療期の各評価時点－観察期終了時（0 週）〕について、平均値・標準偏差の投与群別推移図を図 2.7.6.4-4 に示した。

観察期終了時（0 週）の空腹時血糖の平均値は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 162.4 mg/dL、164.7 mg/dL 及び 165.9 mg/dL であった。

治療期終了時（24 週）の空腹時血糖変化量〔治療期終了時（24 週）－観察期終了時（0 週）〕の平均値は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 7.4 mg/dL、-7.6 mg/dL 及び-18.2 mg/dL であった。治療期終了時（24 週）の空腹時血糖変化量の平均値の投与群間差「QD 併用群－SYR-322 単独群」及び「QD 併用群－BID 併用群」の点推定値（両側 95%信頼区間）は、それぞれ-14.9（-22.47～-7.42）mg/dL 及び 10.6（4.73～16.45）mg/dL であり、治療期終了時（24 週）の空腹時血糖変化量の平均値は、SYR-322 単独群と比較して QD 併用群で低下量が大きく、BID 併用群と比較して QD 併用群で低下量が小さかった。

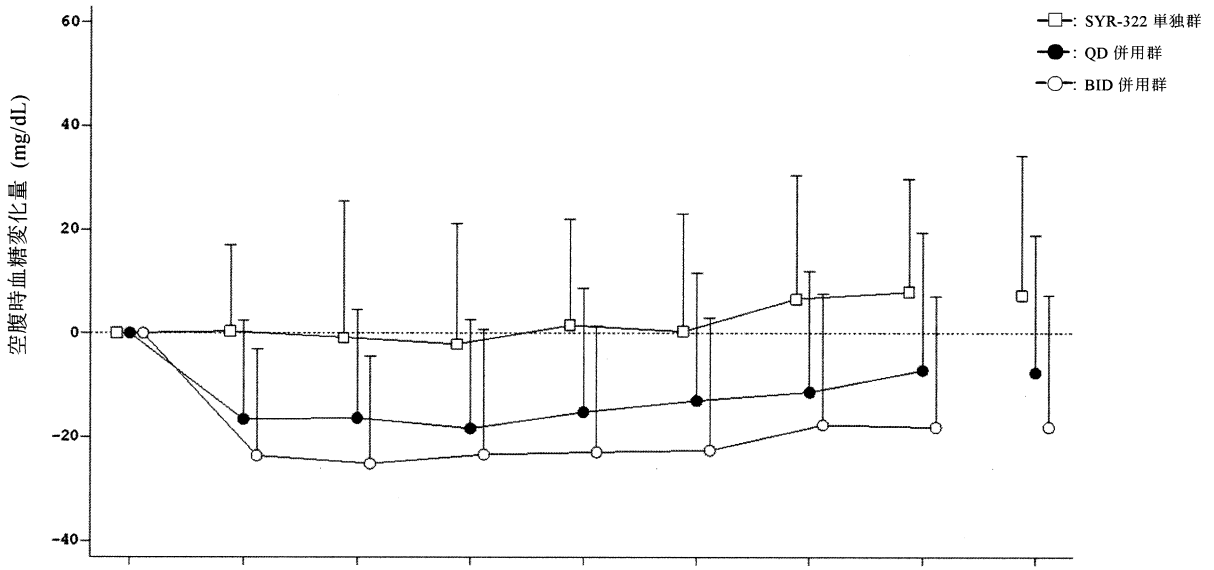
治療期の各評価時点の空腹時血糖は、平均値について、SYR-322 単独群ではすべての評価時点で観察期終了時（0 週）と同等又は観察期終了時（0 週）から上昇したのに対し、QD 併用群及び BID 併用群ではすべての評価時点で観察期終了時（0 週）から低下した。

治療期の各評価時点の空腹時血糖変化量の平均値は、すべての評価時点で SYR-322 単独群と比較して QD 併用群で低下量が大きく、ほとんどの評価時点で BID 併用群と比較して QD 併用群で低下量が小さかった。

表 2.7.6.4-14　空腹時血糖の測定値及び変化量

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

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



	観察期終了時（0 週）	2 週	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週	治療期終了時（24 週）
SYR-322 単独群	(n=71)	(n=71)	(n=70)	(n=68)	(n=67)	(n=66)	(n=65)	(n=64)	(n=71)
QD 併用群	(n=152)	(n=152)	(n=150)	(n=149)	(n=148)	(n=148)	(n=146)	(n=146)	(n=152)
BID 併用群	(n=151)	(n=151)	(n=150)	(n=149)	(n=148)	(n=148)	(n=148)	(n=148)	(n=151)

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

図 2.7.6.4-4　空腹時血糖変化量の推移（平均値・標準偏差）

③ その他の評価項目

「最大の解析対象集団」を対象として解析を行った。

i）空腹時インスリン

空腹時インスリンの測定値及び変化量を表 2.7.6.4-15 に示した。

観察期終了時（0 週）の空腹時インスリンの平均値は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 9.918 μU/mL、9.464 μU/mL 及び 9.342 μU/mL であった。

治療期終了時（24 週）の空腹時インスリン変化量〔治療期終了時（24 週）－観察期終了時（0 週）〕の平均値は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ-0.124 μU/mL、-0.214 μU/mL 及び-0.556 μU/mL であった。治療期終了時（24 週）の空腹時インスリン変化量の平均値の投与群間差「QD 併用群－SYR-322 単独群」及び「QD 併用群－BID 併用群」の点推定値（両側 95%信頼区間）は、それぞれ-0.090（-1.2303～1.0504）μU/mL 及び 0.342（-0.5875～1.2719）μU/mL であり、治療期終了時（24 週）の空腹時インスリン変化量の平均値は、QD 併用群と SYR-322 単独群及び QD 併用群と BID 併用群のいずれの投与群間でも大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.4-15　空腹時インスリンの測定値及び変化量

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

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

ii）空腹時グルカゴン

空腹時グルカゴンの測定値及び変化量を表 2.7.6.4-16 に示した。

観察期終了時（0 週）の空腹時グルカゴンの平均値は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 91.7 pg/mL、86.8 pg/mL 及び 89.3 pg/mL であった。

治療期終了時（24 週）の空腹時グルカゴン変化量〔治療期終了時（24 週）－観察期終了時（0 週）〕の平均値は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ-0.6 pg/mL、1.9 pg/mL 及び-0.8 pg/mL であった。治療期終了時（24 週）の空腹時グルカゴン変化量の平均値の投与群間差「QD 併用群－SYR-322 単独群」及び「QD 併用群－BID 併用群」の点推定値（両側 95%信頼区間）は、それぞれ 2.5（-2.43～7.45）pg/mL 及び 2.7（-1.46～6.90）pg/mL であり、治療期終了時（24 週）の空腹時グルカゴン変化量の平均値は、QD 併用群と SYR-322 単独群及び QD 併用群と BID 併用群のいずれの投与群間でも大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.4-16　空腹時グルカゴンの測定値及び変化量

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

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

iii）HOMA-R

HOMA-R の測定値及び変化量を表 2.7.6.4-17 に示した。

観察期終了時（0 週）の HOMA-R 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 4.05、3.87 及び 3.92 であった。

治療期終了時（24 週）の HOMA-R 変化量〔治療期終了時（24 週）－観察期終了時（0 週）〕の平均値は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 0.20、-0.29 及び-0.62 であった。治療期終了時（24 週）の HOMA-R 変化量の平均値の投与群間差「QD 併用群－SYR-322 単独群」及び「QD 併用群－BID 併用群」の点推定値（両側 95%信頼区間）は、それぞれ-0.49（-1.071～0.097）及び 0.34（-0.122～0.794）であり、治療期終了時（24 週）の HOMA-R 変化量の平均値は、QD 併用群と SYR-322 単独群及び QD 併用群と BID 併用群のいずれの投与群間でも大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.4-17　HOMA-R の測定値及び変化量

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

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

iv）HOMA-β

HOMA-β の測定値及び変化量を表 2.7.6.4-18 に示した。

観察期終了時（0 週）の HOMA-β 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 38.64%、36.05%及び 34.27%であった。

治療期終了時（24 週）の HOMA-β 変化量〔治療期終了時（24 週）－観察期終了時（0 週）〕の平均値は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ-3.37%、3.24%及び 4.82%であった。治療期終了時（24 週）の HOMA-β 変化量の平均値の投与群間差「QD 併用群－SYR-322 単独群」及び「QD 併用群－BID 併用群」の点推定値（両側 95%信頼区間）は、それぞれ 6.61（2.011～11.217）%及び-1.57（-5.312～2.164）%であり、治療期終了時（24 週）の HOMA-β 変化量の平均値は、SYR-322 単独群と比較して QD 併用群で大きく、QD 併用群と BID 併用群で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.4-18　HOMA-β の測定値及び変化量

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

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

v） 体重

体重の測定値及び変化量を表 2.7.6.4-19 に示した。

観察期終了時（0 週）の体重の平均値は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ 68.00 kg、69.48 kg 及び 69.55 kg であった。

治療期終了時（24 週）の体重変化量〔治療期終了時（24 週）－観察期終了時（0 週）〕の平均値は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群でそれぞれ-0.11 kg、0.00 kg 及び 0.00 kg であった。治療期終了時（24 週）の体重変化量の平均値の投与群間差「QD 併用群－SYR-322 単独群」及び「QD 併用群－BID 併用群」の点推定値（両側 95%信頼区間）は、それぞれ 0.12（-0.310～0.547）kg 及び 0.01（-0.358～0.375）kg であり、治療期終了時（24 週）の体重変化量の平均値は、QD 併用群と SYR-322 単独群及び QD 併用群と BID 併用群のいずれの投与群間でも大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.4-19　体重の測定値及び変化量

	SYR-322 単独群 (n=71)	QD 併用群 (n=152)	BID 併用群 (n=151)
観察期終了時（0 週）			
例数	71	152	151
平均値 (標準偏差)	68.00 (13.702)	69.48 (13.074)	69.55 (14.927)
治療期終了時（24 週）の観察期終了時（0 週）からの変化量			
例数	71	152	151
平均値 (標準偏差)	-0.11 (1.491)	0.00 (1.522)	0.00 (1.718)
SYR-322 単独群との投与群間差			
点推定値	—	0.12	—
(両側 95%信頼区間)		(-0.310～0.547)	
BID 併用群との投与群間差			
点推定値	—	0.01	—
(両側 95%信頼区間)		(-0.358～0.375)	

解析対象：最大の解析対象集団
単位：kg、－：該当せず
総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4-14 から引用

④ 部分集団の検討

「最大の解析対象集団」を対象として解析を行った。

治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量〔治療期終了時（24 週）－観察期終了時（0 週）〕について、被験者背景項目［年齢、性別、BMI〔観察期終了時（0 週）〕、2 型糖尿病罹病期間、eGFR〔観察期終了時（0 週）〕、HbA1c〔観察期終了時（0 週）〕、HOMA-R〔観察期終了時（0 週）〕及び HOMA-β〔観察期終了時（0 週）〕］による部分集団解析結果を表 2.7.6.4-20 に示した。

BMI〔観察期終了時（0 週）〕で層別した場合、治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量の平均値は、SYR-322 単独群では BMI〔観察期終了時（0 週）〕が 30.0 kg/m^2 以上の層における例数が少ないものの、BMI〔観察期終了時（0 週）〕が高い層ほど上昇量が大きかった。QD 併用群では層間で大きな違いはみられず、BID 併用群では、30 kg/m^2 以上の層で他の層と比較して低下量が小さかったものの、それ以外の層間で大きな違いはみられなかった。いずれの層でも SYR-322 単独群と比較して QD 併用群で低下量が大きく、また、QD 併用群と BID 併用群では大きな違いはみられず、主解析の結果と同様であった。

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

HbA1c〔観察期終了時（0 週）〕で層別した場合、治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量の平均値は、SYR-322 単独群では層間で大きな違いはみられず、QD 併用群及び BID 併用群では、観察期終了時（0 週）の HbA1c が 8.0%以上の層で 8.0%未満の層と比較して低下量が大きかった。いずれの層でも SYR-322 単独群と比較して QD 併用群で低下量が大きく、また、QD 併用群と BID 併用群では大きな違いはみられず、主解析の結果と同様であった。

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

表 2.7.6.4-20　治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量の部分集団解析結果

部分集団	SYR-322 単独群 (n=71)	QD 併用群 (n=152)	BID 併用群 (n=151)
年齢			
65 歳未満			
例数	52	119	109
平均値 (標準偏差)	0.19 (0.645)	-0.46 (0.639)	-0.57 (0.678)
SYR-322 単独群との投与群間差			
点推定値	—	-0.65	—
(両側 95%信頼区間)		(-0.863～-0.442)	
BID 併用群との投与群間差			
点推定値	—	0.11	—
(両側 95%信頼区間)		(-0.062～0.281)	
65 歳以上			
例数	19	33	42
平均値 (標準偏差)	0.13 (0.545)	-0.58 (0.547)	-0.73 (0.581)
SYR-322 単独群との投与群間差			
点推定値	—	-0.71	—
(両側 95%信頼区間)		(-1.023～-0.391)	
BID 併用群との投与群間差			
点推定値	—	0.16	—
(両側 95%信頼区間)		(-0.107～0.418)	
性別			
男性			
例数	52	110	106
平均値 (標準偏差)	0.15 (0.604)	-0.52 (0.638)	-0.69 (0.638)
SYR-322 単独群との投与群間差			
点推定値	—	-0.68	—
(両側 95%信頼区間)		(-0.885～-0.468)	
BID 併用群との投与群間差			
点推定値	—	0.16	—
(両側 95%信頼区間)		(-0.008～0.334)	
女性			
例数	19	42	45
平均値 (標準偏差)	0.23 (0.662)	-0.39 (0.567)	-0.45 (0.669)
SYR-322 単独群との投与群間差			
点推定値	—	-0.62	—
(両側 95%信頼区間)		(-0.955～-0.294)	
BID 併用群との投与群間差			
点推定値	—	0.06	—
(両側 95%信頼区間)		(-0.207～0.324)	
BMI〔観察期終了時（0 週）〕			
25.0 kg/m^2 未満			
例数	35	75	75
平均値 (標準偏差)	0.01 (0.575)	-0.51 (0.638)	-0.67 (0.519)
SYR-322 単独群との投与群間差			
点推定値	—	-0.53	—
(両側 95%信頼区間)		(-0.777～-0.275)	
BID 併用群との投与群間差			
点推定値	—	0.16	—
(両側 95%信頼区間)		(-0.025～0.350)	

解析対象：最大の解析対象集団
単位：%、－：該当せず
総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4-15 から引用

表 2.7.6.4-20　治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量の部分集団解析結果（続き）

部分集団	SYR-322 単独群 (n=71)	QD 併用群 (n=152)	BID 併用群 (n=151)
BMI〔観察期終了時（0 週）〕（続き）			
25.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 未満			
例数	29	54	54
平均値 (標準偏差)	0.32 (0.641)	-0.52 (0.556)	-0.69 (0.797)
SYR-322 単独群との投与群間差			
点推定値	—	-0.84	—
(両側 95%信頼区間)		(-1.110～-0.573)	
BID 併用群との投与群間差			
点推定値	—	0.16	—
(両側 95%信頼区間)		(-0.101～0.423)	
30.0 kg/m^2 以上			
例数	7	23	22
平均値 (標準偏差)	0.39 (0.587)	-0.32 (0.699)	-0.25 (0.580)
SYR-322 単独群との投与群間差			
点推定値	—	-0.70	—
(両側 95%信頼区間)		(-1.301～-0.105)	
BID 併用群との投与群間差			
点推定値	—	-0.07	—
(両側 95%信頼区間)		(-0.459～0.315)	
2 型糖尿病罹病期間			
2.1 年未満			
例数	7	23	18
平均値 (標準偏差)	-0.07 (0.745)	-0.33 (0.865)	-0.42 (0.713)
SYR-322 単独群との投与群間差			
点推定値	—	-0.25	—
(両側 95%信頼区間)		(-0.998～0.489)	
BID 併用群との投与群間差			
点推定値	—	0.10	—
(両側 95%信頼区間)		(-0.414～0.607)	
2.1 年以上 5.1 年未満			
例数	13	41	53
平均値 (標準偏差)	0.38 (0.598)	-0.47 (0.589)	-0.64 (0.517)
SYR-322 単独群との投与群間差			
点推定値	—	-0.86	—
(両側 95%信頼区間)		(-1.233～-0.478)	
BID 併用群との投与群間差			
点推定値	—	0.17	—
(両側 95%信頼区間)		(-0.056～0.398)	
5.1 年以上 10.1 年未満			
例数	32	56	40
平均値 (標準偏差)	0.25 (0.537)	-0.50 (0.566)	-0.68 (0.874)
SYR-322 単独群との投与群間差			
点推定値	—	-0.76	—
(両側 95%信頼区間)		(-1.002～-0.512)	
BID 併用群との投与群間差			
点推定値	—	0.18	—
(両側 95%信頼区間)		(-0.113～0.471)	

解析対象：最大の解析対象集団
単位：%、－：該当せず
総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4-15 から引用

表 2.7.6.4-20　治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量の部分集団解析結果（続き）

部分集団	SYR-322 単独群 (n=71)	QD 併用群 (n=152)	BID 併用群 (n=151)
2 型糖尿病罹病期間（続き）			
10.1 年以上			
例数	19	32	40
平均値 (標準偏差)	-0.01 (0.674)	-0.59 (0.542)	-0.60 (0.531)
SYR-322 単独群との投与群間差			
点推定値	—	-0.58	—
(両側 95%信頼区間)		(-0.929～-0.237)	
BID 併用群との投与群間差			
点推定値	—	0.01	—
(両側 95%信頼区間)		(-0.245～0.262)	
eGFR〔観察期終了時（0 週）〕			
90 mL/min/1.73 m^2 未満			
例数	41	72	88
平均値 (標準偏差)	0.07 (0.456)	-0.57 (0.611)	-0.65 (0.649)
SYR-322 単独群との投与群間差			
点推定値	—	-0.64	—
(両側 95%信頼区間)		(-0.861～-0.427)	
BID 併用群との投与群間差			
点推定値	—	0.08	—
(両側 95%信頼区間)		(-0.117～0.280)	
90 mL/min/1.73 m^2 以上			
例数	30	80	63
平均値 (標準偏差)	0.31 (0.772)	-0.41 (0.622)	-0.57 (0.663)
SYR-322 単独群との投与群間差			
点推定値	—	-0.72	—
(両側 95%信頼区間)		(-1.007～-0.442)	
BID 併用群との投与群間差			
点推定値	—	0.15	—
(両側 95%信頼区間)		(-0.060～0.367)	
HbA1c〔観察期終了時（0 週）〕			
8.0%未満			
例数	45	93	87
平均値 (標準偏差)	0.10 (0.456)	-0.36 (0.537)	-0.43 (0.442)
SYR-322 単独群との投与群間差			
点推定値	—	-0.46	—
(両側 95%信頼区間)		(-0.644～-0.276)	
BID 併用群との投与群間差			
点推定値	—	0.07	—
(両側 95%信頼区間)		(-0.076～0.214)	
8.0%以上			
例数	26	59	64
平均値 (標準偏差)	0.31 (0.818)	-0.68 (0.693)	-0.87 (0.801)
SYR-322 単独群との投与群間差			
点推定値	—	-0.99	—
(両側 95%信頼区間)		(-1.334～-0.648)	
BID 併用群との投与群間差			
点推定値	—	0.18	—
(両側 95%信頼区間)		(-0.084～0.453)	

解析対象：最大の解析対象集団
単位：%、－：該当せず
総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4-15 から引用

表 2.7.6.4-20　治療期終了時（24 週）の HbA1c 変化量の部分集団解析結果（続き）

部分集団	SYR-322 単独群 (n=71)	QD 併用群 (n=152)	BID 併用群 (n=151)
HOMA-R〔観察期終了時（0 週）〕			
2.5 未満			
例数	26	58	54
平均値 (標準偏差)	0.14 (0.539)	-0.46 (0.646)	-0.59 (0.474)
SYR-322 単独群との投与群間差			
点推定値	—	-0.61	—
(両側 95%信頼区間)		(-0.895～-0.317)	
BID 併用群との投与群間差			
点推定値	—	0.13	—
(両側 95%信頼区間)		(-0.088～0.338)	
2.5 以上 4.0 未満			
例数	19	38	35
平均値 (標準偏差)	0.18 (0.770)	-0.66 (0.529)	-0.54 (0.442)
SYR-322 単独群との投与群間差			
点推定値	—	-0.84	—
(両側 95%信頼区間)		(-1.188～-0.491)	
BID 併用群との投与群間差			
点推定値	—	-0.12	—
(両側 95%信頼区間)		(-0.352～0.105)	
4.0 以上			
例数	26	53	62
平均値 (標準偏差)	0.20 (0.587)	-0.41 (0.650)	-0.68 (0.860)
SYR-322 単独群との投与群間差			
点推定値	—	-0.61	—
(両側 95%信頼区間)		(-0.914～-0.313)	
BID 併用群との投与群間差			
点推定値	—	0.27	—
(両側 95%信頼区間)		(-0.011～0.560)	
HOMA-β〔観察期終了時（0 週）〕			
30.0%未満			
例数	35	82	83
平均値 (標準偏差)	0.15 (0.636)	-0.59 (0.662)	-0.70 (0.609)
SYR-322 単独群との投与群間差			
点推定値	—	-0.74	—
(両側 95%信頼区間)		(-1.000～-0.477)	
BID 併用群との投与群間差			
点推定値	—	0.10	—
(両側 95%信頼区間)		(-0.093～0.298)	
30.0%以上			
例数	36	67	68
平均値 (標準偏差)	0.20 (0.605)	-0.37 (0.554)	-0.52 (0.698)
SYR-322 単独群との投与群間差			
点推定値	—	-0.58	—
(両側 95%信頼区間)		(-0.812～-0.343)	
BID 併用群との投与群間差			
点推定値	—	0.14	—
(両側 95%信頼区間)		(-0.070～0.359)	

解析対象：最大の解析対象集団
単位：%、－：該当せず
総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4-15 から引用

3）安全性の評価

「安全性データの解析対象集団」を対象として解析を行った。

① 治験薬の曝露状況

治療期における SYR-322 25 mg 及びメトホルミン塩酸塩 DB（メトホルミン塩酸塩 250 mg 又はメトホルミン塩酸塩プラセボ）それぞれの投与日数を算出した。治療期における SYR-322 25 mg 及びメトホルミン塩酸塩 DB の投与日数の頻度集計及び要約統計量を表 2.7.6.4-21 に示した。

治療期における投与日数の平均値は、SYR-322 25 mg が 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、メトホルミン塩酸塩 DB がそれぞれ 158.1 日、164.2 日及び 165.2 日であった。治療期では、すべての投与群で 90%以上の被験者が SYR-322 25 mg 及びメトホルミン塩酸塩 DB を 141 日以上投与された。

治療期における SYR-322 25 mg 及びメトホルミン塩酸塩 DB の投与日数は、投与群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.4-21　SYR-322 25 mg 及びメトホルミン塩酸塩 DB[1)] の投与日数（治療期）

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

解析対象：安全性データの解析対象集団

1)　メトホルミン塩酸塩錠又はメトホルミン塩酸塩プラセボ錠の投与日数を示した。

総括報告書（5.3.5.1-1）表 12.1-1 から引用

② 有害事象の概要

治療期における有害事象の概要を表 2.7.6.4-22 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。

治験薬との因果関係が「関連あり」であ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 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。

治験薬に関する処置が「投与中止」であ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 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。

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%（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。治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された重篤な有害事象はなかった。

治療期に死亡例はなかった。

表 2.7.6.4-22　有害事象の概要（治療期）

	SYR-322 単独群 (n=71)		QD 併用群 (n=152)		BID 併用群 (n=151)	
	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)
すべての有害事象	67	41 (57.7)	137	77 (50.7)	134	79 (52.3)
治験薬との因果関係						
関連あり	4	3 (4.2)	4	4 (2.6)	15	11 (7.3)
関連なし	63	38 (53.5)	133	73 (48.0)	119	68 (45.0)
有害事象の程度						
軽度	64	39 (54.9)	123	71 (46.7)	132	77 (51.0)
中等度	2	1 (1.4)	13	5 (3.3)	2	2 (1.3)
高度	1	1 (1.4)	1	1 (0.7)	0	0 (0.0)
治験薬に関する処置が「投与中止」である有害事象	1	1 (1.4)	14	4 (2.6)	2	2 (1.3)
重篤な有害事象	1	1 (1.4)	14	3 (2.0)	0	0 (0.0)
治験薬との因果関係						
関連あり	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
関連なし	1	1 (1.4)	14	3 (2.0)	0	0 (0.0)
治験薬に関する処置が「投与中止」である有害事象	1	1 (1.4)	13	3 (2.0)	0	0 (0.0)
死亡	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)

解析対象：安全性データの解析対象集団
総括報告書（5.3.5.1-1）表 12.2-1 から引用

③ 有害事象

治療期に発現したすべての有害事象の発現頻度（器官別大分類別、基本語別）を表 2.7.6.4-23 に示した。

SYR-322 単独群で発現頻度が 2%以上の有害事象は、鼻咽頭炎 11.3%（8/71 例）、感覚鈍麻 5.6%（4/71 例）、胃食道逆流性疾患、咽頭炎、背部痛、上気道の炎症及び湿疹が各 4.2%（3/71 例）、下痢及び齲歯が各 2.8%（2/71 例）であった。

QD 併用群で発現頻度が 2%以上の有害事象は、鼻咽頭炎 14.5%（22/152 例）、下痢、背部痛、関節痛及び上気道の炎症が各 2.6%（4/152 例）、便秘、咽頭炎、歯肉炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び頭痛が各 2.0%（3/152 例）であった。

BID 併用群で発現頻度が 2%以上の有害事象は、鼻咽頭炎 12.6%（19/151 例）、咽頭炎 6.0%（9/151 例）、齲歯 4.6%（7/151 例）、下痢 4.0%（6/151 例）、気管支炎 3.3%（5/151 例）、背部痛 2.6%（4/151 例）、便秘、アミラーゼ増加、リパーゼ増加、関節痛及び上気道の炎症が各 2.0%（3/151 例）であった。

いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上の有害事象は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群において、鼻咽頭炎がそれぞれ 11.3%（8/71 例）、14.5%（22/152 例）及び 12.6%（19/151 例）、咽頭炎がそれぞれ 4.2%（3/71 例）、2.0%（3/152 例）及び 6.0%（9/151 例）、感覚鈍麻がそれぞれ 5.6%（4/71 例）、0.7%（1/152 例）及び 0.0%（0/151 例）であった。い

ずれの有害事象も発現頻度は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。また、いずれの有害事象も程度は軽度であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

程度別の有害事象の発現頻度は、SYR-322単独群、QD併用群及びBID併用群において、軽度がそれぞれ54.9%（39/71例）、46.7%（71/152例）及び51.0%（77/151例）、中等度がそれぞれ1.4%（1/71例）、3.3%（5/152例）及び1.3%（2/151例）、高度がそれぞれ1.4%（1/71例）、0.7%（1/152例）及び0.0%（0/151例）であり、いずれの程度でも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。程度が高度であった有害事象は、SYR-322単独群の憩室炎1.4%（1/71例）及びQD併用群の脾臓損傷0.7%（1/152例）であった。これらはいずれも、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定され、転帰は回復であった。

有害事象の発現時期別発現頻度は、投与1～28日目、29～56日目、57～84日目、85～112日目、113～140日目、141～168日目及び169日目以降でそれぞれ、SYR-322単独群では25.4%（18/71例）、13.2%（9/68例）、11.8%（8/68例）、10.4%（7/67例）、15.2%（10/66例）、10.9%（7/64例）及び10.0%（1/10例）、QD併用群では12.5%（19/152例）、14.0%（21/150例）、12.1%（18/149例）、11.5%（17/148例）、14.3%（21/147例）、7.5%（11/146例）及び2.4%（1/42例）、BID併用群では17.9%（27/151例）、9.4%（14/149例）、16.8%（25/149例）、11.5%（17/148例）、12.8%（19/148例）、12.2%（18/148例）及び5.3%（2/38例）であった。いずれの投与群でも有害事象の発現頻度が時期に応じて増加又は減少する一定の傾向はみられなかった。SYR-322単独群では投与1～28日目の有害事象の発現頻度が他の時期と比較してやや高かった。QD併用群及びBID併用群では投与169日目以降で有害事象の発現頻度が他の時期と比較してやや低かった。有害事象の発現時期別発現頻度は、投与1～28日目及び投与169日目以降では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QD併用群とSYR-322単独群で同程度であった。また、いずれの時期でもQD併用群とBID併用群で同程度であった。

本治験では「重篤な低血糖」（昏睡や意識低下等、第3者による介助が必要な程度）及び「急性膵炎」（急性膵炎と確定診断された場合）を特に注目すべき有害事象としたがいずれも報告されなかった。なお、「重篤な低血糖」以外の低血糖症（基本語）も報告されなかった。

表 2.7.6.4-23　有害事象の発現頻度（治療期）

	SYR-322 単独群 (n=71)	QD 併用群 (n=152)	BID 併用群 (n=151)
有害事象発現例数	41 (57.7)	77 (50.7)	79 (52.3)
血液およびリンパ系障害			1 (0.7)
白血球増加症			1 (0.7)
心臓障害	1 (1.4)		1 (0.7)
心房細動			1 (0.7)
心室性期外収縮	1 (1.4)		
耳および迷路障害	1 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)
耳管開放			1 (0.7)
耳鳴	1 (1.4)		
回転性めまい		1 (0.7)	
内分泌障害	1 (1.4)	1 (0.7)	
自己免疫性甲状腺炎		1 (0.7)	
甲状腺機能低下症	1 (1.4)		
眼障害	4 (5.6)	4 (2.6)	4 (2.6)
糖尿病網膜症	1 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.3)
アレルギー性結膜炎	1 (1.4)		1 (0.7)
眼乾燥	1 (1.4)	1 (0.7)	
網膜裂孔	1 (1.4)	1 (0.7)	
白内障	1 (1.4)		
角膜びらん		1 (0.7)	
糖尿病性網膜浮腫			1 (0.7)
緑内障	1 (1.4)		
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)

解析対象：安全性データの解析対象集団
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

表 2.7.6.4-23　有害事象の発現頻度（治療期）（続き）

	SYR-322 単独群 (n=71)	QD 併用群 (n=152)	BID 併用群 (n=151)
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)
倦怠感		2 (1.3)	2 (1.3)
悪寒			1 (0.7)
疲労			1 (0.7)
異常感	1 (1.4)		
肝胆道系障害	1 (1.4)	1 (0.7)	
アルコール性肝疾患	1 (1.4)		
薬物性肝障害		1 (0.7)	
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)	
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.8)	6 (3.9)	5 (3.3)
挫傷	1 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)
節足動物刺傷		2 (1.3)	
転倒		2 (1.3)	
靭帯捻挫		1 (0.7)	1 (0.7)
脳挫傷		1 (0.7)	
化学的損傷	1 (1.4)		
腓骨骨折		1 (0.7)	
足骨折			1 (0.7)
手骨折	1 (1.4)		
熱中症			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)	

解析対象：安全性データの解析対象集団
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

表 2.7.6.4-23　有害事象の発現頻度（治療期）（続き）

	SYR-322 単独群 (n=71)	QD 併用群 (n=152)	BID 併用群 (n=151)
傷害、中毒および処置合併症（続き）			
交通事故		1 (0.7)	
肩甲骨骨折		1 (0.7)	
軟部組織損傷		1 (0.7)	
脊椎圧迫骨折		1 (0.7)	
脾臓損傷		1 (0.7)	
外傷性血腫	1 (1.4)		
創傷			1 (0.7)
臨床検査		5 (3.3)	6 (4.0)
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)
血中乳酸増加		2 (1.3)	
血中アルブミン減少			1 (0.7)
血圧上昇			1 (0.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加			1 (0.7)
代謝および栄養障害			2 (1.3)
脂質異常症			1 (0.7)
痛風			1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	4 (5.6)	14 (9.2)	11 (7.3)
背部痛	3 (4.2)	4 (2.6)	4 (2.6)
関節痛	1 (1.4)	4 (2.6)	3 (2.0)
筋骨格痛		2 (1.3)	
筋骨格硬直		1 (0.7)	1 (0.7)
変形性関節症		2 (1.3)	
関節炎	1 (1.4)		
外骨腫			1 (0.7)
関節拘縮		1 (0.7)	
筋骨格系胸痛			1 (0.7)
筋肉痛		1 (0.7)	
筋炎		1 (0.7)	
四肢痛		1 (0.7)	
関節周囲炎			1 (0.7)
腱鞘炎		1 (0.7)	
神経系障害	7 (9.9)	7 (4.6)	3 (2.0)
感覚鈍麻	4 (5.6)	1 (0.7)	
頭痛		3 (2.0)	1 (0.7)
浮動性めまい		2 (1.3)	
坐骨神経痛	1 (1.4)		1 (0.7)
頚動脈狭窄	1 (1.4)		
味覚異常	1 (1.4)		
肋間神経痛			1 (0.7)
くも膜下出血		1 (0.7)	
腎および尿路障害	1 (1.4)		1 (0.7)
尿管結石			1 (0.7)
糖尿病性腎症	1 (1.4)		
生殖系および乳房障害		1 (0.7)	
前立腺炎		1 (0.7)	

解析対象：安全性データの解析対象集団
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

表 2.7.6.4-23　有害事象の発現頻度（治療期）（続き）

	SYR-322 単独群 (n=71)	QD 併用群 (n=152)	BID 併用群 (n=151)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (4.2)	7 (4.6)	5 (3.3)
上気道の炎症	3 (4.2)	4 (2.6)	3 (2.0)
慢性気管支炎			2 (1.3)
アレルギー性咳嗽		1 (0.7)	
鼻出血		1 (0.7)	
鼻漏		1 (0.7)	
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)
血管障害	2 (2.8)		
高血圧	1 (1.4)		
静脈瘤	1 (1.4)		

解析対象：安全性データの解析対象集団
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

治療期に発現した治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度（器官別大分類別、基本語別）を表 2.7.6.4-24 に示した。

発現頻度が 2%以上の治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象は、SYR-322 単独群、QD 併用群及び BID 併用群において、アミラーゼ増加がそれぞれ 0.0%（0/71 例）、0.0%（0/152 例）及び 2.0%（3/151 例）、リパーゼ増加がそれぞれ 0.0%（0/71 例）、0.0%（0/152 例）及び 2.0%（3/151 例）であった。

表 2.7.6.4-24　治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の発現頻度（治療期）

	SYR-322 単独群 (n=71)	QD 併用群 (n=152)	BID 併用群 (n=151)
有害事象発現例数	3 (4.2)	4 (2.6)	11 (7.3)
心臓障害			1 (0.7)
心房細動			1 (0.7)
眼障害	1 (1.4)		
緑内障	1 (1.4)		
胃腸障害	2 (2.8)	2 (1.3)	4 (2.6)
便秘		1 (0.7)	2 (1.3)
下痢			1 (0.7)
軟便	1 (1.4)		
機能性胃腸障害	1 (1.4)		
胃腸障害		1 (0.7)	
嘔吐			1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態		1 (0.7)	
倦怠感		1 (0.7)	
肝胆道系障害		1 (0.7)	
薬物性肝障害		1 (0.7)	
臨床検査			4 (2.6)
アミラーゼ増加			3 (2.0)
リパーゼ増加			3 (2.0)
血中アルブミン減少			1 (0.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加			1 (0.7)
代謝および栄養障害			1 (0.7)
脂質異常症			1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.4)		1 (0.7)
薬疹			1 (0.7)
湿疹	1 (1.4)		

解析対象：安全性データの解析対象集団
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

④ 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

i) 死亡

治療期に死亡例はみられなかった。

観察期（SYR-322 単独投与期）に死亡例 1 例（有害事象名：突然死）がみられたが、観察期用治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

ii) その他の重篤な有害事象

治療期に発現した重篤な有害事象の発現頻度（器官別大分類別、基本語別）を表 2.7.6.4-25 に、治療期に発現した重篤な有害事象の発現症例一覧を表 2.7.6.4-26 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%（0/151 例）であり、2 例以上に発現した重篤な有害事象はみられなかった。重篤な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。治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された重篤な有害事象は、いずれの投与群でもみられなかった。

表 2.7.6.4-25　重篤な有害事象の発現頻度（治療期）

	SYR-322 単独群 (n=71)	QD 併用群 (n=152)	BID 併用群 (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)		
憩室炎	1 (1.4)		
傷害、中毒および処置合併症		2 (1.3)	
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		1 (0.7)	
変形性関節症		1 (0.7)	
神経系障害		1 (0.7)	
くも膜下出血		1 (0.7)	

解析対象：安全性データの解析対象集団
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 2.7.6.4-26　重篤な有害事象発現症例一覧

投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	身長 体重	治験薬 投与開始日 最終投与日 （投与日数）	有害事象名 ［基本語］	発現日 （投与後日数）	消失日 （投与後日数）	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
SYR-322 単独群	[redacted]	日本人 [redacted] 47 歳	[redacted]cm [redacted]kg	[SYR-322] [redacted] (258) [メトホルミン塩酸塩 DB] [redacted] (174)	憩室炎	[redacted] (39)	[redacted] (48)	関連なし	高度	重篤	投与中止	回復

既往歴 ［基本語］	合併症 ［基本語］	併用薬 ［一般名］	前治療薬 ［一般名］	中止の 有無	治験責任医師等の コメント	因果関係判定根拠に関する 治験依頼者の見解
なし	高血圧 脂質異常症 歯肉炎 アレルギー性皮膚炎 アルコール性肝炎 腸憩室	アトルバスタチンカルシウム水和物* レボフロキサシン水和物 リン酸チアミンジスルフィド・B6・B12 配合剤 アスコルビン酸	アログリプチン安息香酸塩	無	他院 A の CT 検査にて判明した大腸憩室は、同意取得時にも有していたと考えられ、合併症と判断する。偶発的な感染症により炎症を起こし、憩室炎を発症したと考えられるため、治験薬との因果関係はないものと考える。当院受診時点では、急性腹症の原因が不明であったため、治験継続とした。また、点滴治療にて憩室炎が回復すれば、退院後は治験薬の服薬を継続しても問題ないと考える。退院後（回復後）の状態から、治験継続及び治験薬再開投与しても問題ないと判断した。	被験者は大腸憩室を合併しており、患者素因の影響が考えられ、治験薬との関連はないと考える。

*：重篤な有害事象発現日前日までに使用していた併用薬
事象名：MedDRA/J ver.17.1
有害事象発現日（投与後日数）及び消失日（投与後日数）は治療期用治験薬投与開始日を 1 日として起算
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 2.7.6.4-26　重篤な有害事象発現症例一覧（続き）

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted] 同意取得。 [redacted] 治療期移行。 [redacted] 治療期 4 週来院時検査実施。体調に変わりがないことを確認。 [redacted] 腹部膨満感あり、食欲低下。腹部全体にチクチクした痛みがあったとのこと。 [redacted] 食事が摂れず、昼食を食べてみたら更に具合が悪くなり、以降食事は摂らず青汁のみ飲んでいた。 [redacted] 腹痛が改善しないため、当院に来院。 血液検査の結果、WBC：[redacted]、GRA：[redacted]%、CRP：[redacted]と高値であったため精査が必要な急性腹症と判断し、他院 A へ紹介した。 当院受診時点では、急性腹症の原因が不明であったため、治験継続とした。また、急性腹症の治療を優先し治験薬休薬に問題がない旨、他院 A への診療情報提供書に記載した。 当日他院 A を受診し、CT 検査の結果、大腸憩室が複数見られ、上行結腸憩室炎を起こしていることが判明。入院となり、絶食点滴治療を開始した。 [redacted] 他院 A より退院時サマリーを入手し、下記情報を確認した。 [redacted]までの[redacted]× 1 回/day、[redacted]、[redacted]による点滴加療により、症状・炎症反応が改善し、[redacted]に退院。[redacted]までは絶食管理されていたため、治験薬及び[redacted]は中止。 [redacted] 本事象を回復と判断。

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 2.7.6.4-26　重篤な有害事象発現症例一覧（続き）

投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	身長 体重	治験薬 投与開始日 最終投与日 （投与日数）	有害事象名 ［基本語］	発現日 （投与後日数）	消失日 （投与後日数）	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
QD 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 72 歳	[redacted] cm [redacted] kg	[SYR-322] [redacted] (99) [メトホルミン塩酸塩 DB] [redacted] (15)	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

既往歴 ［基本語］	合併症 ［基本語］	併用薬 ［一般名］	前治療薬 ［一般名］	中止の 有無	治験責任医師等の コメント	因果関係判定根拠に関する 治験依頼者の見解
脊椎圧迫骨折 白内障	高血圧 脂質異常症 胃食道逆流性疾患 変形性関節症 不眠症 鼻炎	テルミサルタン* アムロジピンベシル酸塩* オメプラゾール* ヒアルロン酸ナトリウム*	シタグリプチンリン酸塩水和物	有	同意取得前より変形性膝関節症を合併しており、その悪化は被験者の孫の世話が増えたことに伴う屈伸回数の増加が起因すると考えるため、治験薬との因果関係はないものと考える。	被験者は、同意取得前から変形性膝関節症を合併しており、被験者が膝の屈伸回数が増え、膝への負担が増えたことが悪化の原因と考えられ、治験薬との関連はないと考える。

*：重篤な有害事象発現日前日までに使用していた併用薬
事象名：MedDRA/J ver.17.1
有害事象発現日（投与後日数）及び消失日（投与後日数）は治療期用治験薬投与開始日を 1 日として起算
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 2.7.6.4-26　重篤な有害事象発現症例一覧（続き）

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted] 同意取得。 変形性膝関節症を合併し定期的な治療（[redacted]）を実施しているが、手術が必要な状態ではなく、本治験参加は可能と判断。 [redacted] 治療期移行。変形性膝関節症の状態が変わりないことを確認。 [redacted] 治療期 2 週来院。変形性膝関節症の状態が悪化してきているため、手術を検討していることを被験者より聴取。手術を実施する場合、治験を継続すると厳格な血糖コントロールをすることが困難となるため、治験中止とすることとした。治験中止時検査を実施。 [redacted] 変形性膝関節症に対する手術のため、他院 A に入院。 [redacted] 他院 A にて、左膝人工関節単顆置換術実施。 [redacted] 他院 A 退院。 [redacted] 他院 B（整形外科）からの診療情報提供書を入手。左膝可動域が[redacted]であることを確認し、本日にて本事象について回復と判断した。

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 2.7.6.4-26　重篤な有害事象発現症例一覧（続き）

投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	身長 体重	治験薬 投与開始日 最終投与日 （投与日数）	有害事象名 ［基本語］	発現日 （投与後日数）	消失日 （投与後日数）	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
QD 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 65 歳	[redacted]cm [redacted]kg	[SYR-322] [redacted] (220) [メトホルミン塩酸塩 DB] [redacted] (136)	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※	[redacted] (20)※	[redacted] (53)※	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
					メニエール病※	[redacted] (60)※	[redacted] (204)※	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復

既往歴 ［基本語］	合併症 ［基本語］	併用薬 ［一般名］	前治療薬 ［一般名］	中止の 有無	治験責任医師等の コメント	因果関係判定根拠に関する 治験依頼者の見解
なし	関節痛 眼精疲労 高脂血症 白内障 高血圧	「処置・経過」欄上に記載	アログリプチン安息香酸塩	有	本事象は本人の不注意による転倒が起因の事象であり、また本人が低血糖を経験していないことから、治験薬との因果関係はないものと判断する。 また、有害事象としてメニエール病があるが、本人の不注意が起因であるため本事象はメニエール病によるものではないと考える。	被験者の不注意による転倒の結果であるとのことから、治験薬との関連はないと考える。

事象名：MedDRA/J ver.17.1
有害事象発現日（投与後日数）及び消失日（投与後日数）は治療期用治験薬投与開始日を 1 日として起算
※観察期に発現した有害事象、有害事象発現日投与後日数及び消失日投与後日数は観察期用治験薬投与開始日を 1 日として起算
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 2.7.6.4-26　重篤な有害事象発現症例一覧（続き）

被験者識別コード：[redacted]（続き）

併用薬 ［一般名］	カンデサルタン　シレキセチル* リボフラビンリン酸エステルナトリウム* セフジトレン　ピボキシル* カルボシステイン* ロキソプロフェンナトリウム水和物* 非ピリン系感冒剤（4）*	アセタゾラミド* ベタヒスチンメシル酸塩* セフジニル* ファモチジン* レバミピド*	沈降炭酸カルシウム・コレカルシフェロール・炭酸マグネシウム デノスマブ（遺伝子組換え） アログリプチン安息香酸塩
処置・経過	[redacted] 同意取得。観察期用治験薬投与開始。 [redacted] 治療期用治験薬投与開始。 [redacted] 本人の不注意により転倒。 [redacted] 他院 A（整形外科）を受診。第四腰椎圧迫骨折と診断される。 [redacted] 第四腰椎圧迫骨折のため、他院 A（整形外科）に入院加療となる。[redacted]を投与。入院期間は 1～2 ヵ月を予定。 [redacted] 上記のとおり他院 A（整形外科）にて入院加療している報告を受け、第四腰椎圧迫骨折の治療を優先すべきと考え、治験中止と判断。本日朝の治験薬服用を最終服薬とし、糖尿病治療薬として前治療薬である[redacted]に切り替えるように指示する。 [redacted] [redacted]服薬開始。 [redacted] [redacted]に退院が決定したとの情報を被験者より入手。 [redacted] [redacted]服薬継続中。 コルセットを半年装着するよう他院 A（整形外科）の医師より指導を受ける。 [redacted] 経過観察のため他院 A（整形外科）を受診。CT 検査を実施し、回復していると判断された。[redacted]は骨粗鬆症予防のため、服用継続を指示され、コルセットもしばらく継続するよう指導を受けた。 [redacted] [redacted]をもって、他院 A（整形外科）での診療を終了し経過観察が終了したとのことで、第四腰椎圧迫骨折は回復と判断した。		

*：重篤な有害事象発現日前日までに使用していた併用薬
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 2.7.6.4-26　重篤な有害事象発現症例一覧（続き）

投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	身長 体重	治験薬 投与開始日 最終投与日 （投与日数）	有害事象名 ［基本語］	発現日 （投与後日数）	消失日 （投与後日数）	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
QD 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 60 歳	[redacted] cm [redacted] kg	[SYR-322] [redacted] (162) [メトホルミン塩酸塩 DB] [redacted] (78)	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

事象名：MedDRA/J ver.17.1
有害事象発現日（投与後日数）及び消失日（投与後日数）は治療期用治験薬投与開始日を 1 日として起算
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 2.7.6.4-26　重篤な有害事象発現症例一覧（続き）

被験者識別コード：[redacted]（続き）

既往歴 ［基本語］	合併症 ［基本語］	併用薬 ［一般名］	前治療薬 ［一般名］	中止の 有無	治験責任医師等の コメント	因果関係判定根拠に関する 治験依頼者の見解
なし	足部白癬 アレルギー性鼻炎 脂質異常症 硝子体浮遊物 非アルコール性脂肪性肝炎	下欄に記載	グリメピリド	有	本事象は交通事故による事象であり、また被験者が低血糖を経験していないことから、治験薬との因果関係はないものと判断する。	低血糖等の報告はなく、相手の過失による事故であるとのことから、治験薬との関連はないと考える。

併用薬 ［一般名］	ピタバスタチンカルシウム* ロキソプロフェンナトリウム水和物* セレコキシブ* レバミピド* フェキソフェナジン塩酸塩* セファゾリンナトリウム アセトアミノフェン カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物 ビサコジル	グリセリン モサプリドクエン酸塩水和物 アスピリン 大建中湯 パンテチン ゾピクロン メトホルミン塩酸塩	リナグリプチン ヒトインスリン（遺伝子組換え） インスリン　グルリジン（遺伝子組換え） インスリン　グラルギン（遺伝子組換え） ゾルピデム酒石酸塩 シンバスタチン

*：重篤な有害事象発現日前日までに使用していた併用薬
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 2.7.6.4-26　重篤な有害事象発現症例一覧（続き）

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted] 同意取得。観察期用治験薬投与開始。 [redacted] 治療期用治験薬投与開始。 [redacted] バイクにて通勤中に車と衝突し、意識不明の状態で他院 A に緊急搬送され、ICU に入室。「脾臓損傷・腹腔内出血」に対し経カテーテル塞栓術で止血。「左顔面挫傷」は縫合にて処置。入院時に「左第 4・6・7・8 肋骨骨折」「左肺挫傷」「左肩甲骨骨折」「左小指圧挫傷」「左腓骨頭骨折」「左足関節打撲」「左頬部・右上口唇挫創」「外傷性くも膜下出血」「脳挫傷」を認めた。「左小指圧挫傷」に対して断端形成を実施。その他は経過観察とする。神経学的症状はない。 治験薬投与終了。 [redacted] 治験の継続は困難のため、本日付で治験中止を判断。 [redacted] 家族より下記情報を入手。 本日、他院 A で一般病棟に移動。現在の治療としては痛み止め等の薬剤を使用しているのみ。 [redacted] 「左顔面挫傷」回復。 [redacted] 療養・リハビリ目的に他院 B に転院。退院時、リハビリ順調、血糖コントロール良好の状態。 [redacted] 他院 B より下記情報をレターにて入手。 脾臓損傷：治癒済、左肺挫傷：治癒済、左足関節打撲：治癒済、外傷性くも膜下出血：治癒済、左多発肋骨骨折：継続治療、左肩甲骨骨折：継続治療、左腓骨頭骨折：継続治療、糖尿病：継続治療、高脂血症：継続治療 [redacted] 他院 B を退院。 [redacted] 中止検査実施。被験者より下記情報を聴取。 「左第 4・6・7・8 肋骨骨折」は完治。「左肩甲骨骨折」と「左腓骨頭骨折」に関しては、骨折自体は完治したが、リハビリを継続する。 「左腓骨頭骨折」は歩行に問題ないが、痛みが残っている。また、「左肩甲骨骨折」は左腕が肩より上に上がらない。他院 B 担当医師より完治は不可能だが回復の見込みがありリハビリ継続と言われている。今後、他院 B にはリハビリのみで通院する。原疾患・合併症は当院で治療を再開する。 他院 B を退院し普段の生活が可能となったがリハビリを継続しているため、「左肩甲骨骨折」と「左腓骨頭骨折」は軽快と判断する。 [redacted] 追跡来院実施。被験者より下記情報を聴取。 他院 B にて「左肩甲骨骨折」と「左腓骨頭骨折」のリハビリを継続しており、症状の程度に変わりはない。 「左肩甲骨骨折」と「左腓骨頭骨折」の転帰は軽快のままであるが、他院 B にてリハビリと経過観察を行うので今後の追跡は不要と判断する。

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

iii）他の重要な有害事象

治験薬に関する処置が「投与中止」である有害事象を他の重要な有害事象とした。治療期に発現した治験薬に関する処置が「投与中止」である有害事象の発現頻度（器官別大分類別、基本語別）を表 2.7.6.4-27 に、治療期に発現した治験薬に関する処置が「投与中止」である有害事象一覧を表 2.7.6.4-28 に示した。

治験薬に関する処置が「投与中止」であ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 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。また、治験薬に関する処置が「投与中止」である有害事象のうち、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象は、QD 併用群の胃腸障害 0.7%（1/152 例）及び BID 併用群の薬疹 0.7%（1/151 例）であった。胃腸障害及び薬疹の程度はそれぞれ中等度及び軽度であり、転帰はいずれも回復であった。

表 2.7.6.4-27　治験薬に関する処置が「投与中止」である有害事象の発現頻度（治療期）

	SYR-322 単独群 (n=71)	QD 併用群 (n=152)	BID 併用群 (n=151)
有害事象発現例数	1 (1.4)	4 (2.6)	2 (1.3)
胃腸障害		1 (0.7)	
胃腸障害		1 (0.7)	
感染症および寄生虫症	1 (1.4)		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		2 (1.3)	
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		1 (0.7)	
変形性関節症		1 (0.7)	
神経系障害		1 (0.7)	
くも膜下出血		1 (0.7)	
皮膚および皮下組織障害			1 (0.7)
薬疹			1 (0.7)

解析対象：安全性データの解析対象集団
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 2.7.6.4-28　治験薬に関する処置が「投与中止」である有害事象一覧

投与群	被験者識別コード	人種 性別 年齢	治験薬 投与開始日 最終投与日 （投与日数）	有害事象名 （基本語）	発現日 （投与後日数）	消失日 （投与後日数）	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
SYR-322 単独群	[redacted]	日本人 [redacted] 47 歳	[SYR-322] [redacted] (258) [メトホルミン塩酸塩 DB] [redacted] (174)	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	[SYR-322] [redacted] (264) [メトホルミン塩酸塩 DB] [redacted] (175)	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

事象名：MedDRA/J ver.17.1
有害事象発現日（投与後日数）及び消失日（投与後日数）は治療期用治験薬投与開始日を 1 日として起算
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