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（続き）

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
QD 併用群 （続き）	[redacted]	日本人 [redacted] 72 歳	[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
	[redacted]	日本人 [redacted] 65 歳	[SYR-322] [redacted] (220) [メトホルミン塩酸塩 DB] [redacted] (136)	脊椎圧迫骨折	[redacted] (130)	[redacted] (256)	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
				上腹部痛	[redacted] (100)	[redacted] (124)	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
				膀胱炎	[redacted] (94)	[redacted] (105)	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
				腱鞘炎	[redacted] (103)	[redacted] (256)	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
				転倒	[redacted] (130)	[redacted] (130)	関連なし	中等度	重篤	投与量 変更せず	回復
				上気道の炎症※	[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

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 15.4-1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）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（続き）

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
QD 併用群 （続き）	[redacted]	日本人 [redacted] 60 歳	[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 15.4-1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）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（続き）

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
BID 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 53 歳	[SYR-322] [redacted] (141) [メトホルミン塩酸塩 DB] [redacted] (57)	薬疹	[redacted] (42)	[redacted] (99)	関連あり	軽度	非重篤	投与中止	回復
				湿疹※	[redacted] (28)※	[redacted] (183)※	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
	[redacted]	日本人 [redacted] 51 歳	[SYR-322] [redacted] (245) [メトホルミン塩酸塩 DB] [redacted] (167)	胃腸炎	[redacted] (114)	[redacted] (120)	関連なし	軽度	非重篤	投与中止	回復
				筋骨格系胸痛	[redacted] (85)	[redacted] (139)	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復

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 15.4-1 及び症例一覧表（5.3.7.1-3）から引用

⑤ 臨床検査値

i） 血液学的検査

血液学的検査では、いずれの項目も各評価時点の変化の程度は小さく、臨床的に問題となる変化はみられなかった。また、各項目の変化量の平均値について、QD 併用群は、SYR-322 単独群及び BID 併用群と比較して大きな違いはみられなかった。検査値が観察期終了時（0 週）に基準値範囲内にあり、治療期の各評価時点で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群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、いずれの投与群でもみられなかった。

ii） 血液生化学検査

いずれの項目も各評価時点の変化の程度は小さく、臨床的に問題となる変化はみられなかった。また、各項目の変化量の平均値について、QD 併用群は、SYR-322 単独群及び BID 併用群と比較して大きな違いはみられなかった。

いずれの項目でも検査値が観察期終了時（0 週）に基準値範囲内にあり、治療期の各評価時点で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群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生化学検査に関連した有害事象は、SYR-322 単独群ではみられず、QD 併用群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2.0%（3/152 例）、血中乳酸増加 1.3%（2/152 例）、BID 併用群ではアミラーゼ増加及びリパーゼ増加が各 2.0%（3/151 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中アルブミン減少及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 0.7%（1/151 例）であった。いずれの事象も程度は軽度であった。治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象は、BID 併用群でアミラーゼ増加及びリパーゼ増加が各 2.0%（3/151 例）、血中アルブミン減少及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 0.7%（1/151 例）であり、SYR-322 単独群及び QD 併用群ではみられなかった。これらの転帰はいずれも回復であった。治験薬に関する処置が「投与中止」となったもの又は重篤な有害事象として報告されたものはみられなかった。

iii） 尿検査

比重について、各評価時点の変化の程度は小さく、臨床的に意義のある変化はみられなかった。また、QD 併用群は、SYR-322 単独群及び BID 併用群と比較して大きな違いはみられなかった。その他の項目はいずれも観察期終了時（0 週）から治療期の各評価時点への変化の程度は小さく、問題となる変化はみられなかった。また、投与群間で大きな違いはみられなかった。検査値が観察期終了時（0 週）に基準値範囲内にあり、治療期の各評価時点で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群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尿検査に関連した有害事象は、いずれの投与群でもみられなかった。

⑥ バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）について、いずれの項目も変化の程度は小さく、臨床的に問題となる変化はみられなかった。また、各項目の変化量の平均値について、QD 併用群は、SYR-322 単独群及び BID 併用群と比較して大きな違いはみられなかった。

バイタルサインに関連した有害事象は、SYR-322 単独群で高血圧 1.4%（1/71 例）、BID 併用群の血圧上昇 0.7%（1/151 例）であり、QD 併用群ではみられなかった。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。

⑦ 12 誘導心電図

12 誘導心電図所見（正常範囲内、異常だが臨床的に問題なし、異常かつ臨床的に問題あり）について、観察期終了時（0 週）に「正常範囲内」又は「異常だが臨床的に問題なし」で、治療期の各評価時点（12 週、24 週）で「異常かつ臨床的に問題あり」となった被験者は、治療期 12 週時ではいずれの投与群でもみられず、治療期 24 週時では BID 併用群に 2 例みられた。このうち 1 例は有害事象として心房細動が報告された。程度は軽度であり、治験薬との因果関係は「関連あり」と判定された。治験薬に関する処置は「投与中止」とならず、重篤な有害事象ではなかった。転帰は未回復であった。

⑧ 妊娠

本治験では妊娠例は報告されなかった。

(3) 結論

- 有効性について、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（QD 併用群）の SYR-322 25 mg を単独投与した場合（SYR-322 単独群）に対する優越性及び 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（BID 併用群）に対する非劣性が確認された。
- 安全性について、有害事象の発現頻度は QD 併用群と SYR-322 単独群及び BID 併用群で大きな違いはみられなかった。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安全性に問題はみられず、忍容性は良好であった。

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

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

食事療法、運動療法に加えて、メトホルミンを投与してもなお血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象として、メトホルミンに SYR-322 12.5 mg 又は 25 mg を 1 日 1 回 12 週間併用投与したときの有効性及び安全性について、メトホルミン単独投与を対照として二重盲検、無作為割付、プラセボ対照、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、特記した場合を除き JDS 値で記載した。

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.5-1 に示した。

表 2.7.6.5-1　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、メトホルミンを投与してもなお血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、メトホルミンに SYR-322 12.5 mg 又は 25 mg を併用投与した場合の有効性及び安全性について、メトホルミン単独群を対照とした無作為割付二重盲検並行群間比較法により検討した。
治験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為割付、プラセボ対照、並行群間、3 群比較
治験の種類	第 2/3 相、比較対照試験
対象	1. 対象：食事療法、運動療法に加えて、メトホルミンを投与してもなお血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者 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。 ＜対照観察期開始時＞ (1) 2 型糖尿病と診断されたもの (2) 性別不問、20 歳以上 65 歳未満のもの (3) 治験の内容を理解し、それを遵守する能力があるもの (4) 治験への参加に先立って、文書により同意が得られるもの (5) 妊娠する可能性のある女性（閉経前の女性、不妊手術を受けていない）の場合、対照観察期から治験期間中を通して適切な避妊の実施に同意するもの ＜対照観察期開始～治療期開始時＞ (6) 治療期開始時（0 週）までの過去 12 週間以上、メトホルミンを一定の用法用量（500 mg/日 1 日 2 回食後又は 750 mg/日 1 日 3 回食後）で使用しているもの (7) 対照観察期開始 8 週後（投与 4 週前）の HbA1c が 6.5%以上 10.0%未満のもの (8) 対照観察期開始 4 週後（投与 8 週前）及び対照観察期開始 8 週後（投与 4 週前）の HbA1c の差が、対照観察期開始 4 週後（投与 8 週前）の HbA1c 値の 10.0%以内のもの (9) 対照観察期間中、一定の食事療法、運動療法（実施している場合）を実施しているもの (10) 対照観察期間中の診療区分：外来 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。 ＜対照観察期開始時＞ (1) 過去に治験で、SYR-322 の投与を受けたことがあるもの (2) インスリン製剤による血糖管理が望まれる状態のもの（例えば、重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1 型糖尿病、重症感染症、手術前後、重篤な外傷のあるもの） (3) メトホルミンの成分又はビグアナイド系薬剤に対して過敏症又はアレルギーの既往歴があるもの (4) 乳酸アシドーシスの既往又は症状を持つもの

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
対象 （続き）	(5) 透析を受けているもの（腹膜透析を含む） (6) ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓などの心血管系、肺機能に高度の障害があるもの及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態であるもの (7) 脱水症であるもの (8) 下痢、嘔吐等の胃腸障害があるもの (9) 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もの (10) 悪性腫瘍のあるもの (11) 妊婦又は授乳婦であるもの (12) 薬物の濫用、依存症又はそれらの既往があるもの (13) 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 (14) 対照観察期開始時（投与 12 週前）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）を使用したもの ＜対照観察期開始～治療期開始時＞ (15) 治療期開始時（0 週）までの過去 12 週間以内に、メトホルミン以外の糖尿病治療薬を使用したもの (16) 対照観察期開始時（投与 12 週前）又は対照観察期開始 8 週後（投与 4 週前）の収縮期血圧が 180 mmHg 以上、又は拡張期血圧が 110 mmHg 以上のもの (17) 臨床的に明らかな肝機能障害〔例えば、対照観察期開始時（投与 12 週前）又は対照観察期開始 8 週後（投与 4 週前）の AST、ALT が基準値上限の 2.5 倍以上〕のあるもの (18) 臨床的に明らかな腎機能障害〔例えば、対照観察期開始時（投与 12 週前）又は対照観察期開始 8 週後（投与 4 週前）のクレアチニンが基準値上限の 1.5 倍以上〕のあるもの (19) 重篤な心疾患、脳血管障害を有するもの、又は膵臓・血液等に重篤な疾病を有するもの（例えば、入院治療が必要であるもの又は対照観察期開始前 24 週以内に入院治療を行ったもの） (20) その他、治験責任医師又は治験分担医師が当該治験を実施するにあたり不適当と判断したもの
計画被験者数 及び 設定根拠	計画被験者数：主要評価項目の評価可能被験者数として　1 群 65 例　計 195 例 無作為化された被験者数として　1 群 80 例　計 240 例 〔計画被験者数の設定根拠〕 SYR-322 の海外第 3 相メトホルミン併用試験（SYR-322-MET-008）では、投与 12 週目の HbA1c（NGSP 値）変化量（投与 12 週目–投与前）は、25 mg 併用群、12.5 mg 併用群とメトホルミン単独群の平均値の投与群間差がそれぞれ-0.49%、-0.48%であり、各投与群の標準偏差は 0.66%～0.73%であった。SYR-322 の海外第 2 相試験及び海外第 3 相試験（SYR-322-003 及び SYR-322-PLC-010；いずれも SYR-322 単独投与試験）では、投与 12 週目の HbA1c（NGSP 値）変化量（投与 12 週目–投与前）は、25 mg 投与群、12.5 mg 投与群とプラセボ群の平均値の投与群間差がそれぞれ-0.50%～-0.49%、-0.51%～-0.40%であり、各投与群の標準偏差は 0.62%～0.98%であった。また、国内第 2 相試験（CCT-001；SYR-322 単独投与試験）では、投与 12 週目の HbA1c 変化量（投与 12 週目–投与前）は、25 mg 投与群、12.5 mg 投与群とプラセボ群の平均値の投与群間差がそれぞれ-0.82%、-0.76%であり、各投与群の標準偏差は 0.46%～0.57%であった。 そこで本治験では、治療期終了時（投与 12 週目）の HbA1c 変化量（治療期終了時–対照観察期終了時）について、25 mg 併用群、12.5 mg 併用群とメトホルミン単独群の平均値の投与群間差をともに-0.50%と想定した。また、各投与群共通の標準偏差を 0.80%と想定した。このとき、一元配置分散分析を適用し、主要評価項目の主解析と同様の閉検定手順において、各ステップで適用する対比検定の有意水準を 2.5%(片側)とし、12.5 mg 併用群とメトホルミン単独群との比較の同時検出力を 90%確保するには 1 群あたり 65 例が必要となることから、主要評価項目の評価可能被験者数として 1 群あたり 65 例、合計 195 例と設定した。また、本治験に参加した被験者を対象とした継続長期投与試験を別途計画していることから、本治験及び継続長期投与試験における脱落例等の発生を見込んで、無作為化される被験者として 1 群あたり 80 例、合計 240 例と設定した。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（続き）

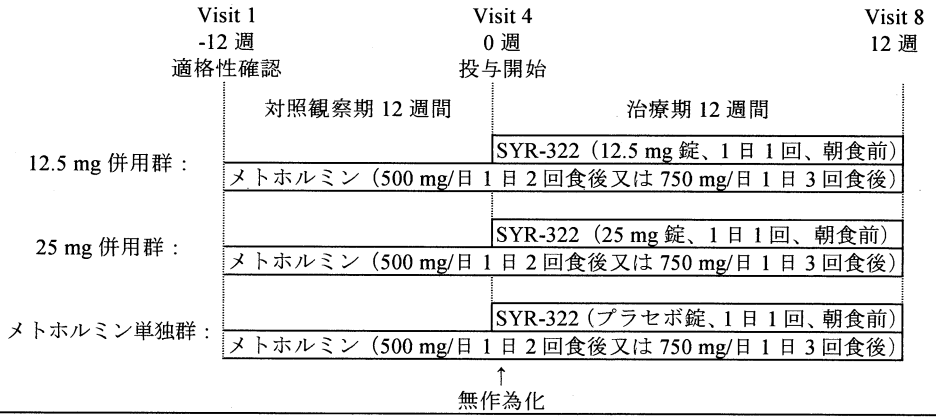
<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>投与方法・
投与量及び
投与期間</td><td>適格と判定された被験者について、メトホルミンの 1 日投与量（500 mg/日又は 750 mg/日）を層別因子として、12.5 mg 併用群、25 mg 併用群又はメトホルミン単独群のいずれかに均等に無作為に割り付けた。各投与群では、SYR-322 12.5 mg 錠、25 mg 錠又は SYR-322 のプラセボ錠のいずれかを、1 回 1 錠、1 日 1 回、朝食前に経口投与した。また、メトホルミンについては、対照観察期及び治療期を通じて、一定の用法用量（500 mg/日 1 日 2 回食後又は 750 mg/日 1 日 3 回食後）で経口投与した。
治験期間は対照観察期 12 週間、治療期 12 週間の計 24 週間とした。被験者は、治験薬投与 12 週前から 0 週までは 4 週ごと、0 週から 4 週までは 2 週ごと、4 週から 12 週までは 4 週ごとに来院することとした（計 8 回）。

</td></tr>
<tr><td>観察・検査・
評価項目
及び時期</td><td>
<table>
<tr><th rowspan="2">時期</th><th colspan="3">対照観察期</th><th colspan="5">治療期</th></tr>
<tr><th>-12W</th><th>-8W</th><th>-4W</th><th>0W</th><th>2W</th><th>4W</th><th>8W</th><th>12W [9)]</th></tr>
<tr><th></th><th>Day -85</th><th>Day -57</th><th>Day -29</th><th>Day -1 [8)]</th><th>Day 14</th><th>Day 28</th><th>Day 56</th><th>Day 84</th></tr>
<tr><td>許容範囲</td><td>-92～-78</td><td>-64～-50</td><td>-36～-22</td><td>-8～-1</td><td>7～21</td><td>22～35</td><td>49～63</td><td>77～91</td></tr>
<tr><td>Visit 番号</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></tr>
<tr><td>同意取得 [1)]</td><td>X</td><td></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</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>人口統計学的データ・既往歴</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>前治療薬</td><td>X</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>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>体重</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>身長</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>BMI</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>バイタルサイン</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>併用薬 [2)]</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>合併症</td><td>X</td><td></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></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>妊娠検査 (hCG) [4)]</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>心電図</td><td colspan="3">X [10)]</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>HbA1c</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>空腹時血糖</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>空腹時インスリン</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>空腹時グルカゴン</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>空腹時 C-ペプチド</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>グリコアルブミン</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>1,5-AG</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>空腹時プロインスリン</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>空腹時血清脂質</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>DPP-4 活性</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>食事負荷試験 [5)]</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>腹囲</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>血漿中薬物濃度 [6)]</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>治験薬の処方 (メトホルミン)</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>治験薬の処方 (SYR-322DB)</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.5-1　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>
<table>
<tr><td></td><td colspan="3">対照観察期</td><td colspan="5">治療期</td></tr>
<tr><td></td><td>-12W</td><td>-8W</td><td>-4W</td><td>0W</td><td>2W</td><td>4W</td><td>8W</td><td>12W [9)]</td></tr>
<tr><td></td><td>Day -85</td><td>Day -57</td><td>Day -29</td><td>Day -1 [8)]</td><td>Day 14</td><td>Day 28</td><td>Day 56</td><td>Day 84</td></tr>
<tr><td>許容範囲</td><td>-92～-78</td><td>-64～-50</td><td>-36～-22</td><td>-8～-1</td><td>7～21</td><td>22～35</td><td>49～63</td><td>77～91</td></tr>
<tr><td>Visit 番号</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></tr>
<tr><td>服薬状況</td><td></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>食事療法、運動療法の遵守状況</td><td>X [11)]</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>有害事象評価</td><td>X [12)]</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>ファーマコゲノミクス検討のための採血 [7)]</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table>
W: Week
1) 対照観察期開始前に実施した。
2) すべての併用薬を記録した。
3) 血液学的検査、血液生化学検査、尿検査。
4) 妊娠する可能性のある女性について実施した。
5) 食事前、食事開始 0.5、1、2 時間後に検査を実施した。治験薬（SYR-322 又は SYR-322 のプラセボ、以下、SYR-322DB）は食事前の採血の後に投与し、治験薬（メトホルミン）は食後に投与するが、Visit 4 では治験薬（SYR-322DB）の投与を行わなかった。
6) Visit 6、Visit 7、Visit 8 の治験薬投与前に実施した。またこれに加え、可能な場合には Visit 8 の朝食開始 0.5、1、2 時間後に実施した。
7) 本治験の同意及びファーマコゲノミクス検討についての同意を取得した被験者のみ。なお、同種骨髄移植や検体採取 6 ヵ月以内に全血輸血を受けたことがある被験者は該当しないこととした。
8) 治療期の治験薬（SYR-322DB）の投与開始日を Day 1（投与 1 日目）とした。
9) 12 週を最終来院とし、検査・観察・評価を実施した。治験中止時は、被験者の早期治験中止のための最終来院の手順を実施し、投与中止 2 週（15 日）間以内に検査・観察・評価を実施することとした。終了時又は中止時の検査・観察・評価を完了した時点をもって治療期終了とした。なお、中止時の許容範囲の起点は最終投与日を Day 1 とした。
10) 許容範囲は-92～-1（日）とした。
11) Visit 1 の場合は、食事療法・運動療法の指示内容とした。
12) Pretreatment Event の評価を行った。

なお、治験依頼者が無益性又は安全性の理由から治験を早期に中止する場合を除き、治験全体の終了時は、最終症例の最終 Visit の日と定義した。</td></tr>
<tr><td>評価項目及びその評価基準</td><td>(1) 有効性
〔主要評価項目〕
・治療期終了時（投与 12 週目）の HbA1c 変化量（治療期終了時–対照観察期終了時）
〔副次評価項目〕
・各評価時点における HbA1c、空腹時血糖
・食事負荷試験における血糖
〔その他の評価項目〕
・各評価時点における空腹時 C-ペプチド、空腹時インスリン、空腹時グルカゴン、グリコアルブミン、1,5-AG、空腹時プロインスリン、空腹時血清脂質（総コレステロール、中性脂肪、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、遊離脂肪酸）、体重、腹囲、HOMA-R[1)]、HOMA-β[2)]、Insulinogenic Index[3)]、プロインスリン／インスリン比、DPP-4 活性
・食事負荷試験におけるインスリン、C-ペプチド、グルカゴン、活性型 GLP-1 濃度
1) HOMA-R：インスリン濃度×空腹時血糖／405
2) HOMA-β：（インスリン濃度×360）／（空腹時血糖–63）
3) Insulinogenic Index：負荷後 30 分のインスリン増加量／負荷後 30 分の血糖増加量
(2) 安全性
・有害事象、バイタルサイン、心電図所見、臨床検査結果
(3) 薬物動態
・SYR-322Z の血漿中濃度</td></tr>
</table>

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
解析方法	(1) 解析対象集団 本治験では、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」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。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、治療期に治験薬（SYR-322DB）を少なくとも1回以上投与された被験者として定義した。「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。また、「安全性データの解析対象集団」は、治療期に治験薬（SYR-322DB）を少なくとも1回以上投与された被験者として定義した。 (2) 主要評価項目 治療期終了時（投与12週目）のHbA1c変化量（治療期終了時–対照観察期終了時）について、以下の解析を行った。 1) 主解析 「最大の解析対象集団」を対象として、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・標準偏差を図示するとともに、平均値の投与群間差（各併用群–メトホルミン単独群）の点推定値及び両側95%信頼区間を算出した。また、治療期終了時（投与12週目）のHbA1c変化量（治療期終了時–対照観察期終了時）を従属変数、対照観察期のメトホルミンの1日投与量（500 mg/日又は750 mg/日）をブロック因子、対照観察期終了時（0週）のHbA1cを共変量、投与群を独立変数とした共分散分析モデルに基づいて、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・標準誤差を図示するとともに、調整済み平均値の投与群間差（各併用群–メトホルミン単独群）の点推定値及び両側95%信頼区間を算出した。さらに、上記の共分散分析モデルを適用し、以下の閉検定手順に基づいて投与群間の比較を行った。 <u>メトホルミン単独投与に対するSYR-322併用投与の有効性の検討</u> 各併用群とメトホルミン単独群の比較を閉検定手順に基づいて行った。すなわち、投与群（メトホルミン単独群、12.5 mg併用群、25 mg併用群）に対して対比係数（1, 0, -1）を用いた対比検定（25 mg併用群とメトホルミン単独群の比較）を行い、有意であれば対比係数（1, -1, 0）を用いた対比検定（12.5 mg併用群とメトホルミン単独群の比較）を行った。 2) 副解析 感度分析の考え方から、「治験実施計画書に適合した対象集団」を対象として、1) 主解析と同様の解析を行い、結果の安定性を検討した。 (3) 副次評価項目 1) HbA1c、空腹時血糖 「最大の解析対象集団」を対象として、対照観察期及び治療期の評価時点ごとに投与群別の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するとともに、評価時点ごとに平均値の投与群間差（各併用群–メトホルミン単独群）の点推定値及び両側95%信頼区間を算出した。また、治療期の各評価時点（治療期終了時を含む）における変化量（治療期の各評価時点–対照観察期終了時）について、上記と同様の解析を行った。なお、各併用群とメトホルミン単独群の平均値の投与群間差の両側95%信頼区間は多重性を調整せずに算出し結果の解釈を行ったが、検定的アプローチにより結果の解釈を行う場合には、多重性を考慮し、閉手順の考え方に基づき行った。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
解析方法 （続き）	2) 食事負荷試験における血糖 ① 経時的推移の検討及び食事開始後の変化量の経時的推移の検討 「最大の解析対象集団」を対象として、対照観察期終了時及び治療期終了時の評価時点（食事前、食事開始 0.5、1、2 時間後）ごとに投与群別の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するとともに、対照観察期終了時及び治療期終了時の評価時点（食事前、食事開始 0.5、1、2 時間後）ごとに平均値の投与群間差（各併用群–メトホルミン単独群）の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出した。また、対照観察期終了時及び治療期終了時における食事開始後の変化量（食事開始 0.5、1、2 時間後–食事前）について、上記と同様の解析を行った。 ② AUC の経時的推移の検討及び AUC の変化量の検討 「最大の解析対象集団」を対象として、被験者ごとに対照観察期終了時及び治療期終了時における食事前から食事開始 2 時間後までの AUC(0-2)を算出し、上記①と同様の解析を行った。また、被験者ごとに対照観察期終了時及び治療期終了時における AUC(0-2)の変化量（治療期終了時–対照観察期終了時）を算出し、上記①と同様の解析を行った。なお、各併用群とメトホルミン単独群の平均値の投与群間差の両側 95%信頼区間は多重性を調整せずに算出し結果の解釈を行ったが、検定的アプローチにより結果の解釈を行う場合には、多重性を考慮し、閉手順の考え方に基づき行った。 (4) 有害事象 「安全性データの解析対象集団」を対象として、治験薬との因果関係別の発現頻度の集計を投与群別に行った。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。また、有害事象の各症状・所見について、治験薬との因果関係別、程度別、発現時期別の発現頻度の集計を投与群別に行った。 なお、MedDRA/J（Ver[redacted]）を使用して読み替えられた有害事象は、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 4 つに分類・定義した。 明らかに関連あり 時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過も含む）があり、かつ以下のいずれかに該当する場合。 ・偶然の再投与により同様の所見を認める場合 ・薬剤感受性試験（皮膚テスト他）陽性の場合 ・体液又は血液内濃度測定により中毒量であることが認められる場合 多分関連あり 時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過も含む）があり、かつ原疾患、合併症、併用薬、併用処置等当該被験薬・対照薬以外の要因がほぼ除外される場合。 関連あるかもしれない 時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過も含む）があり、原疾患、合併症、併用薬、併用処置等他の要因も推定されるが、当該被験薬・対照薬による可能性*も考えられる場合。 *：例えば、類似化合物も含めて過去に同様の報告があるもの、薬理作用から推定されるもの 関連なし 時間的に相関関係がないと考えられる場合。原疾患、合併症、併用薬、併用処置等他の要因によると考えられる場合。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
解析方法 （続き）	(5) 脱落又は欠測値の取扱い 有効性の検討では、対照観察期終了時（0 週）及び治療期の治験薬（SYR-322DB）投与開始後の当該評価時点に評価可能なデータ（欠測及び不採用でないデータ）が存在しない場合には LOCF（Last Observation Carried Forward）法を適用し、解析を行った。なお、本治験で適用した LOCF 法は、以下のとおりである。 「対照観察期終了時（0 週）及び治療期の治験薬（SYR-322DB）投与開始後の当該評価時点に評価可能なデータが存在しない場合には、それ以前の評価可能なデータのうち、最も近いものを当該評価時点のデータとして採用する。ただし、治療期の治験薬（SYR-322DB）投与開始前の評価時点のデータは、治療期の治験薬（SYR-322DB）投与開始後の各評価時点のデータとして採用しない。」 (6) 有意水準、信頼係数 ・共分散分析における対比検定の有意水準：2.5%（片側検定） ・上記以外の検定の有意水準：5%（両側検定） 信頼係数：95%（両側推測）
代表施設名 及び施設数	[redacted]（治験責任医師：[redacted]）他 計 30 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

被験者の内訳を表 2.7.6.5-2 に示した。

本治験に登録された被験者は 428 例であり、そのうち 425 例が対照観察期に移行した。対照観察期に移行した被験者のうち、288 例が治療期においていずれかの投与群に無作為割付され、その全例が二重盲検下で治験薬を投与された。対照観察期に移行した被験者が無作為割付されなかった理由は、対象として不適格 129 例、Pretreatment Event 又は有害事象 5 例、自発的な中止 2 例及び治験実施計画書からの重大な逸脱 1 例であった。

無作為割付された 288 例のうち、治験完了例は 284 例であり、中止例は 4 例であった。中止理由は有害事象 2 例、自発的な中止 1 例及びその他 1 例であった。有害事象による中止例は、25 mg 併用群の 2 例であった。

無作為割付された 288 例のうち、「安全性データの解析対象集団」、「最大の解析対象集団」及び「治験実施計画書に適合した対象集団」に採用された被験者数は、それぞれ 288 例、288 例及び 284 例であった。

表 2.7.6.5-2　被験者の内訳–無作為化された全例

	メトホルミン単独群 n=100	SYR-322 12.5 mg 併用群 n=92	SYR-322 25 mg 併用群 n=96	計 n=288
解析対象集団				
安全性データの解析対象集団	100	92	96	288
最大の解析対象集団	100	92	96	288
治験実施計画書に適合した対象集団	100	91	93	284
治験完了例	100	91	93	284
中止例	0	1	3	4
主な中止理由				
有害事象	0	0	2	2
自発的な中止	0	1	0	1
その他	0	0	1	1

総括報告書（5.3.5.1-2）図 10.1.1、表 11.1.1 及び表 12.1 から引用

② 人口統計学的及び他の基準値の特性

「無作為化された全例」の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.5-3 に示した。

各投与群で年齢（平均値、以下同様）は 52.1～53.4 歳、体重は 69.47～69.89 kg、BMI は 25.63～26.14 kg/m^2、糖尿病罹病期間は 6.04～6.62 年、HbA1c は 7.49～7.62%、空腹時 C-ペプチドは 1.72～1.90 ng/mL 及び食後血糖 2 時間値は 241.6～252.9 mg/dL であり、いずれの項目も投与群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.5-3　人口統計学的及び他の基準値の特性–無作為化された全例

項目／カテゴリ	メトホルミン単独群 n=100	SYR-322 12.5 mg 併用群 n=92	SYR-322 25 mg 併用群 n=96	計 n=288
性別				
男性	72 (72.0)	60 (65.2)	66 (68.8)	198 (68.8)
女性	28 (28.0)	32 (34.8)	30 (31.3)	90 (31.3)
年齢 (歳)	52.1 (8.05)	53.4 (8.80)	52.3 (8.02)	52.6 (8.28)
体重 (kg) [1)]	69.89 (14.227)	69.47 (12.463)	69.65 (12.667)	69.68 (13.123)
BMI (kg/m^2) [1)]	26.14 (4.579)	25.63 (4.099)	25.79 (3.695)	25.86 (4.138)
糖尿病罹病期間 (年)	6.04 (4.359)	6.34 (5.391)	6.62 (4.799)	6.33 (4.843)
HbA1c (%)[1)]	7.60 (0.856)	7.49 (0.821)	7.62 (0.732)	7.57 (0.804)
空腹時 C-ペプチド (ng/mL) [1)]	1.89 (0.797)	1.72 (0.692)	1.90 (0.933)	1.84 (0.816)
食後血糖 2 時間値 (mg/dL) [1)]	244.4 (52.70)	241.6 (54.70)	252.9 (48.55)	246.4 (52.06)

数字：平均値 (SD)、ただし性別については例数 (%)
1)　対照観察期終了時 (0 週)
総括報告書（5.3.5.1-2）表 10.2.1 から引用

2）有効性の解析

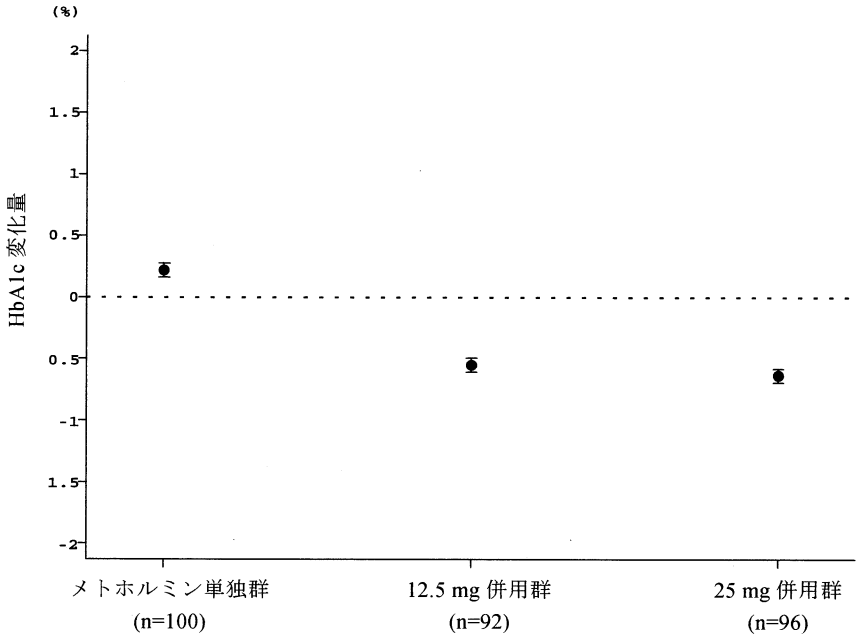
① 主要評価項目

i）治療期終了時（投与 12 週目）の HbA1c 変化量（治療期終了時–対照観察期終了時）（主解析）

「最大の解析対象集団」を対象として解析を行った。

メトホルミンと SYR-322 12.5 mg 又は 25 mg をそれぞれ 12 週間併用投与したときの治療期終了時（投与 12 週目）の HbA1c 変化量（治療期終了時–対照観察期終了時、以下同様）について、治療期終了時（投与 12 週目）の HbA1c 変化量を従属変数、対照観察期のメトホルミンの 1 日投与量（500 mg/日又は 750 mg/日）をブロック因子、対照観察期終了時（0 週）の HbA1c を共変量、投与群を独立変数とした共分散分析モデルを適用し算出したメトホルミン単独群及び各併用群の調整済み平均値及び標準誤差を図 2.7.6.5-1 に、平均値（算術平均値及び調整済み平均値）及び標準偏差又は標準誤差並びに平均値の投与群間差（各併用群–メトホルミン単独群）の点推定値及び両側 95%信頼区間を表 2.7.6.5-4 に示した。

HbA1c 変化量（調整済み平均値）は、メトホルミン単独群、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 0.22%、-0.55%及び-0.64%であった。HbA1c 変化量（調整済み平均値）のメトホルミン単独群との投与群間差は、12.5 mg 併用群では-0.77%、25 mg 併用群で-0.85%であった。



総括報告書（5.3.5.1-2）図 11.2.2 から引用

図 2.7.6.5-1　治療期終了時（投与 12 週目）の HbA1c 変化量（調整済み平均値・標準誤差）–最大の解析対象集団（LOCF）

表 2.7.6.5-4　治療期終了時（投与 12 週目）の HbA1c 変化量（メトホルミン単独群との投与群間差）–最大の解析対象集団（LOCF）

	メトホルミン単独群 n=100	SYR-322 12.5 mg 併用群 n=92	SYR-322 25 mg 併用群 n=96
例数	100	92	96
算術平均値 (SD)	0.21 (0.641)	-0.54 (0.562)	-0.64 (0.488)
メトホルミン単独群との投与群間差点推定値 [両側 95%信頼区間]	–	-0.751 [-0.923, -0.579]	-0.858 [-1.019, -0.697]
調整済み平均値 (SE)	0.22 (0.055)	-0.55 (0.058)	-0.64 (0.056)
メトホルミン単独群との投与群間差点推定値 [両側 95%信頼区間]	–	-0.77 [-0.928, -0.613]	-0.85 [-1.010, -0.699]
p 値 (各併用群 vs メトホルミン単独群)	–	<0.0001	<0.0001

単位：%、–：該当せず
総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.2.1、表 11.2.2、表 11.2.3 及び表 11.2.4 から引用

メトホルミン単独投与に対する SYR-322 併用投与の有効性を検討するため、HbA1c 変化量について、前述の共分散分析モデルを適用し、閉検定手順に基づいて、各併用群とメトホルミン単独群の比較を行った結果を表 2.7.6.5-5 に示した。

投与群（メトホルミン単独群、12.5 mg 併用群、25 mg 併用群）に対して対比係数（1, 0, -1）を用いた対比検定（25 mg 併用群とメトホルミン単独群の比較）を行った結果、有意な差がみられた（p<0.0001）。さらに、対比係数（1, -1, 0）を用いた対比検定（12.5 mg 併用群とメトホルミン単独群の比較）を行った結果、有意な差がみられた（p<0.0001）。

表 2.7.6.5-5　治療期終了時（投与 12 週目）の HbA1c 変化量によるメトホルミン単独投与に対する SYR-322 併用投与の有効性の検討–最大の解析対象集団（LOCF）

	投与群に対する対比係数 （メトホルミン単独群、12.5 mg 併用群、25 mg 併用群）	t 値	p 値
メトホルミン単独群 vs 25 mg 併用群	(1, 0, -1)	10.82	<0.0001
メトホルミン単独群 vs 12.5 mg 併用群	(1, -1, 0)	9.63	<0.0001

総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.2.5 から引用

ii）「治験実施計画書に適合した対象集団」による検討

感度分析の考え方から、「治験実施計画書に適合した対象集団」を対象として、前述の i）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同様であり、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、以下の解析を行った。

i）HbA1c

治療期の各評価時点における HbA1c 変化量（治療期の各評価時点–対照観察期終了時）について、投与群別の平均値及び標準偏差、並びに平均値の投与群間差（各併用群–メトホルミン単独群、以下同様）の点推定値及び両側 95%信頼区間を表 2.7.6.5-6 に示した。

HbA1c の投与前値〔対照観察期終了時（0 週）〕（平均値）は、メトホルミン単独群、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 7.60%、7.49%及び 7.62%であった。各評価時点における HbA1c 変化量（平均値）について、メトホルミン単独群と比較したところ、各併用群とも投与 2 週目から 12 週目のすべての評価時点で有意であった。

表 2.7.6.5-6　HbA1c 変化量の経時的推移–最大の解析対象集団（LOCF）

	メトホルミン単独群 n=100	SYR-322 12.5 mg 併用群 n=92	SYR-322 25 mg 併用群 n=96
対照観察期終了時（0 週）			
例数	100	92	96
平均値 (SD)	7.60 (0.856)	7.49 (0.821)	7.62 (0.732)
投与 2 週目			
例数	100	92	96
平均値 (SD)	7.66 (0.891)	7.36 (0.815)	7.49 (0.739)
投与 2 週目の対照観察期終了時からの変化量			
例数	100	92	96
平均値 (SD)	0.06 (0.197)	-0.13 (0.196)	-0.13 (0.150)
メトホルミン単独群との投与群間差	–	-0.191	-0.192
点推定値 [両側 95%信頼区間]		[-0.247, -0.135]	[-0.242, -0.143]
投与 4 週目			
例数	100	92	96
平均値 (SD)	7.69 (0.918)	7.19 (0.805)	7.31 (0.709)
投与 4 週目の対照観察期終了時からの変化量			
例数	100	92	96
平均値 (SD)	0.09 (0.302)	-0.29 (0.279)	-0.31 (0.268)
メトホルミン単独群との投与群間差	–	-0.386	-0.403
点推定値[両側 95%信頼区間]		[-0.469, -0.303]	[-0.484, -0.323]
投与 8 週目			
例数	100	92	96
平均値 (SD)	7.72 (0.992)	6.99 (0.757)	7.06 (0.706)
投与 8 週目の対照観察期終了時からの変化量			
例数	100	92	96
平均値 (SD)	0.13 (0.465)	-0.49 (0.488)	-0.56 (0.404)
メトホルミン単独群との投与群間差	–	-0.621	-0.692
点推定値[両側 95%信頼区間]		[-0.757, -0.486]	[-0.814, -0.569]
投与 12 週目			
例数	100	92	96
平均値 (SD)	7.81 (1.061)	6.95 (0.740)	6.98 (0.743)
投与 12 週目の対照観察期終了時からの変化量			
例数	100	92	96
平均値 (SD)	0.21 (0.641)	-0.54 (0.562)	-0.64 (0.488)
メトホルミン単独群との投与群間差	–	-0.751	-0.858
点推定値 [両側 95%信頼区間]		[-0.923, -0.579]	[-1.019, -0.697]

単位：%、–：該当せず
総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.2.6 から引用

治療期終了時（投与 12 週目）における HbA1c のコントロール指標達成率について、投与群別の被験者の割合及び両側 95%信頼区間並びに投与群間差の点推定値及び両側 95%信頼区間を表 2.7.6.5-7 に示した。

HbA1c が 5.8%未満となった被験者の割合は、メトホルミン単独群、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 0.0%、0.0%及び 2.1%であった。メトホルミン単独群との投与群間差は、12.5 mg 併用群では 0.0%、25 mg 併用群では 2.1%であり、いずれの併用群でも有意ではなかった。

HbA1c が 6.5%未満となった被験者の割合は、メトホルミン単独群、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 2.0%、28.3%及び 27.1%であった。メトホルミン単独群との投与群間

差は、12.5 mg 併用群では 26.3%、25 mg 併用群では 25.1%であり、いずれの併用群でも有意であった。

表 2.7.6.5-7　治療期終了時（投与 12 週目）における HbA1c のコントロール指標達成率 –最大の解析対象集団（LOCF）

	メトホルミン単独群 n=100	SYR-322 12.5 mg 併用群 n=92	SYR-322 25 mg 併用群 n=96
HbA1c 5.8%未満	n=100	n=92	n=96
例数 (%) [両側 95%信頼区間]	0 (0.0) [0.000, 3.622]	0 (0.0) [0.000, 3.930]	2 (2.1) [0.253, 7.324]
メトホルミン単独群との投与群間差 点推定値 [両側 95%信頼区間]	–	0.0 [0.000, 0.000]	2.1 [-0.774, 4.940]
HbA1c 6.5%未満	n=100	n=92	n=96
例数 (%) [両側 95%信頼区間]	2 (2.0) [0.243, 7.038]	26 (28.3) [19.362, 38.607]	26 (27.1) [18.515, 37.114]
メトホルミン単独群との投与群間差 点推定値 [両側 95%信頼区間]	–	26.3 [16.660, 35.862]	25.1 [15.780, 34.387]

単位：%、–：該当せず
総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.2.7 から引用

ii）空腹時血糖

治療期終了時（投与 12 週目）の空腹時血糖変化量〔治療期終了時–対照観察期終了時、治療期終了時（投与 12 週目）の変化量については以下同様〕について、投与群別の平均値及び標準偏差、並びに平均値の投与群間差の点推定値及び両側 95%信頼区間を表 2.7.6.5-8 に示した。

空腹時血糖の投与前値〔対照観察期終了時（0 週）〕（平均値）は、メトホルミン単独群、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 171.5 mg/dL、165.1 mg/dL 及び 169.9 mg/dL であった。治療期終了時（投与 12 週目）の空腹時血糖変化量（平均値）は、メトホルミン単独群、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群でそれぞれ-0.8 mg/dL、-19.0 mg/dL 及び-23.1 mg/dL であった。メトホルミン単独群との投与群間差は、12.5 mg 併用群では-18.24 mg/dL、25 mg 併用群では-22.38 mg/dL であり、いずれの併用群でも有意であった。

表 2.7.6.5-8　空腹時血糖変化量–最大の解析対象集団（LOCF）

	メトホルミン単独群 n=100	SYR-322 12.5 mg 併用群 n=92	SYR-322 25 mg 併用群 n=96
対照観察期終了時（0 週）			
例数	100	92	96
平均値 (SD)	171.5 (35.60)	165.1 (33.15)	169.9 (32.16)
投与 12 週目			
例数	100	91	96
平均値 (SD)	170.7 (39.54)	146.3 (29.59)	146.8 (27.96)
投与12週目の対照観察期終了時からの変化量			
例数	100	91	96
平均値 (SD)	-0.8 (32.20)	-19.0 (23.23)	-23.1 (27.84)
メトホルミン単独群との投与群間差	–	-18.24	-22.38
点推定値 [両側 95%信頼区間]		[-26.32, -10.16]	[-30.87, -13.88]

単位：mg/dL、–：該当せず
総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.2.8 から引用

iii）食事負荷試験における血糖

治療期終了時（投与 12 週目）の食後血糖 2 時間値及び食事前から食事開始 2 時間後までの血糖の AUC〔AUC(0-2)〕変化量について、投与群別の平均値及び標準偏差、並びに平均値の投与群間差の点推定値及び両側 95%信頼区間を表 2.7.6.5-9 に示した。

食後血糖 2 時間値の投与前値〔対照観察期終了時（0 週）〕（平均値）は、メトホルミン単独群、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 244.4 mg/dL、241.6 mg/dL 及び 252.9 mg/dL であった。治療期終了時（投与 12 週目）の食後血糖 2 時間値変化量（平均値）は、メトホルミン単独群、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群でそれぞれ-3.1 mg/dL、-33.6 mg/dL 及び-42.9 mg/dL であった。メトホルミン単独群との投与群間差は、12.5 mg 併用群で -30.46 mg/dL、25 mg 併用群で-39.73 mg/dL であり、いずれの併用群でも有意であった。

血糖の AUC(0-2)の投与前値〔対照観察期終了時（0 週）〕（平均値）は、メトホルミン単独群、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 465.7 mg·hr/dL、453.5 mg·hr/dL 及び 472.2 mg·hr/dL であった。治療期終了時（投与 12 週目）の血糖の AUC(0-2)変化量（平均値）は、メトホルミン単独群、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 0.5 mg·hr/dL、-57.0 mg·hr/dL 及び-69.6 mg·hr/dL であった。メトホルミン単独群との投与群間差は、12.5 mg 併用群では-57.48 mg·hr/dL、25 mg 併用群では-70.10 mg·hr/dL であり、いずれの併用群でも有意であった。

表 2.7.6.5-9　食事負荷試験における血糖の食後 2 時間値及び AUC(0-2)の変化量
–最大の解析対象集団

	メトホルミン単独群 n=100	SYR-322 12.5 mg 併用群 n=92	SYR-322 25 mg 併用群 n=96
血糖（食後 2 時間値）(mg/dL)			
対照観察期終了時 (0 週)			
例数	100	92	96
平均値 (SD)	244.4 (52.70)	241.6 (54.70)	252.9 (48.55)
投与 12 週目			
例数	100	91	94
平均値 (SD)	241.3 (60.21)	208.0 (53.68)	211.2 (46.20)
投与 12 週目の対照観察期終了時からの変化量			
例数	100	91	94
平均値 (SD)	-3.1 (43.33)	-33.6 (37.56)	-42.9 (36.11)
メトホルミン単独群との投与群間差	–	-30.46	-39.73
点推定値 [両側 95%信頼区間]		[-42.09, -18.84]	[-51.07, -28.40]
血糖〔AUC(0-2)〕(mg·hr/dL)			
対照観察期終了時 (0 週)			
例数	100	92	96
平均値 (SD)	465.7 (85.34)	453.5 (77.71)	472.2 (75.21)
投与 12 週目			
例数	100	91	94
平均値 (SD)	466.1 (103.64)	396.4 (69.35)	403.5 (66.88)
投与 12 週目の対照観察期終了時からの変化量			
例数	100	91	94
平均値 (SD)	0.5 (77.50)	-57.0 (55.33)	-69.6 (54.96)
メトホルミン単独群との投与群間差	–	-57.48	-70.10
点推定値 [両側 95%信頼区間]		[-76.87, -38.09]	[-89.24, -50.97]

–：該当せず
総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.2.9 から引用

③ その他の評価項目

「最大の解析対象集団」を対象とし、以下の解析を行った。

i) 空腹時 C-ペプチド

治療期終了時（投与 12 週目）の空腹時 C-ペプチド変化量について、投与群別の平均値及び標準偏差、並びに平均値の投与群間差の点推定値及び両側 95%信頼区間を表 2.7.6.5-10 に示した。

治療期終了時（投与 12 週目）の空腹時 C-ペプチド変化量（平均値）は、メトホルミン単独群、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群でそれぞれ-0.17 ng/mL、-0.08 ng/mL 及び-0.11 ng/mL であった。メトホルミン単独群との投与群間差は、12.5 mg 併用群では 0.097 ng/mL、25 mg 併用群では 0.068 ng/mL であり、いずれの併用群でも有意ではなかった。

表 2.7.6.5-10　空腹時 C-ペプチド変化量–最大の解析対象集団（LOCF）

	メトホルミン単独群 n=100	SYR-322 12.5 mg 併用群 n=92	SYR-322 25 mg 併用群 n=96
対照観察期終了時（0 週）			
例数	100	92	96
平均値 (SD)	1.89 (0.797)	1.72 (0.692)	1.90 (0.933)
投与 12 週目			
例数	100	91	96
平均値 (SD)	1.72 (0.674)	1.65 (0.805)	1.79 (0.743)
投与 12 週目の対照観察期終了時からの変化量			
例数	100	91	96
平均値 (SD)	-0.17 (0.566)	-0.08 (0.523)	-0.11 (0.644)
メトホルミン単独群との投与群間差	–	0.097	0.068
点推定値 [両側 95%信頼区間]		[-0.059, 0.253]	[-0.103, 0.238]

単位：ng/mL、–：該当せず
総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.2.10 から引用

ii） 空腹時インスリン

治療期終了時（投与 12 週目）の空腹時インスリン変化量について、投与群別の平均値及び標準偏差、並びに平均値の投与群間差の点推定値及び両側 95%信頼区間を表 2.7.6.5-11 に示した。

治療期終了時（投与 12 週目）の空腹時インスリン変化量（平均値）は、メトホルミン単独群、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群でそれぞれ-0.57 μU/mL、-0.05 μU/mL 及び-0.27 μU/mL であった。メトホルミン単独群との投与群間差は、12.5 mg 併用群では 0.517 μU/mL、25 mg 併用群では 0.301 μU/mL であり、いずれの併用群でも有意ではなかった。

表 2.7.6.5-11　空腹時インスリン変化量–最大の解析対象集団（LOCF）

	メトホルミン単独群 n=100	SYR-322 12.5 mg 併用群 n=92	SYR-322 25 mg 併用群 n=96
対照観察期終了時（0 週）			
例数	99	90	95
平均値 (SD)	8.10 (6.037)	6.83 (4.004)	7.66 (5.730)
投与 12 週目			
例数	100	91	96
平均値 (SD)	7.50 (5.427)	6.82 (4.632)	7.44 (4.616)
投与 12 週目の対照観察期終了時からの変化量			
例数	99	89	95
平均値 (SD)	-0.57 (4.425)	-0.05 (3.548)	-0.27 (4.111)
メトホルミン単独群との投与群間差	–	0.517	0.301
点推定値 [両側 95%信頼区間]		[-0.645, 1.680]	[-0.910, 1.512]

単位：μU/mL、–：該当せず
総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.2.11 から引用

iii） 空腹時グルカゴン

治療期終了時（投与 12 週目）の空腹時グルカゴン変化量について、投与群別の平均値及び標準偏差、並びに平均値の投与群間差の点推定値及び両側 95%信頼区間を表 2.7.6.5-12 に示した。

治療期終了時（投与 12 週目）の空腹時グルカゴン変化量（平均値）は、メトホルミン単独群、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群でそれぞれ-14.7 pg/mL、24.2 pg/mL 及び-6.3 pg/mL であった。メトホルミン単独群との投与群間差は、12.5 mg 併用群では 38.94 pg/mL、25 mg 併用群では 8.46 pg/mL であり、25 mg 併用群では有意であったが、12.5 mg 併用群では有意ではなかった。

表 2.7.6.5-12　空腹時グルカゴン変化量–最大の解析対象集団（LOCF）

	メトホルミン単独群 n=100	SYR-322 12.5 mg 併用群 n=92	SYR-322 25 mg 併用群 n=96
対照観察期終了時（0 週）			
例数	100	92	96
平均値 (SD)	113.2 (43.93)	109.2 (44.57)	116.9 (65.71)
投与 12 週目			
例数	100	91	96
平均値 (SD)	98.5 (41.31)	132.9 (324.23)	110.6 (64.06)
投与 12 週目の対照観察期終了時からの変化量			
例数	100	91	96
平均値 (SD)	-14.7 (28.22)	24.2 (314.10)	-6.3 (29.23)
メトホルミン単独群との投与群間差	–	38.94	8.46
点推定値 [両側 95%信頼区間]		[-23.28, 101.16]	[0.37, 16.55]

単位：pg/mL、–：該当せず
総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.2.12 から引用

iv）グリコアルブミン

治療期終了時（投与 12 週目）のグリコアルブミン変化量について、投与群別の平均値及び標準偏差、並びに平均値の投与群間差の点推定値及び両側 95%信頼区間を表 2.7.6.5-13 に示した。

治療期終了時（投与 12 週目）のグリコアルブミン変化量（平均値）は、メトホルミン単独群、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 0.56%、-2.53%及び-2.70%であった。メトホルミン単独群との投与群間差は、12.5 mg 併用群では-3.088%、25 mg 併用群では-3.251%であり、いずれの併用群でも有意であった。

表 2.7.6.5-13　グリコアルブミン変化量–最大の解析対象集団（LOCF）

	メトホルミン単独群 n=100	SYR-322 12.5 mg 併用群 n=92	SYR-322 25 mg 併用群 n=96
対照観察期終了時（0 週）			
例数	100	92	96
平均値 (SD)	21.16 (3.581)	21.63 (3.825)	21.85 (3.867)
投与 12 週目			
例数	100	92	96
平均値 (SD)	21.71 (4.387)	19.10 (2.883)	19.15 (3.364)
投与 12 週目の対照観察期終了時からの変化量			
例数	100	92	96
平均値 (SD)	0.56 (2.773)	-2.53 (1.927)	-2.70 (1.790)
メトホルミン単独群との投与群間差	–	-3.088	-3.251
点推定値 [両側 95%信頼区間]		[-3.773, -2.402]	[-3.911, -2.590]

単位：%、–：該当せず
総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.2.13 から引用

v） 1,5-AG

治療期終了時（投与 12 週目）の 1,5-AG 変化量について、投与群別の平均値及び標準偏差、並びに平均値の投与群間差の点推定値及び両側 95%信頼区間を表 2.7.6.5-14 に示した。

治療期終了時（投与 12 週目）の 1,5-AG 変化量（平均値）は、メトホルミン単独群、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群でそれぞれ-0.08 μg/mL、3.70 μg/mL 及び 3.68 μg/mL であった。メトホルミン単独群との投与群間差は、12.5 mg 併用群では 3.782 μg/mL、25 mg 併用群では 3.762 μg/mL であり、いずれの併用群でも有意であった。

表 2.7.6.5-14　1,5-AG 変化量–最大の解析対象集団（LOCF）

	メトホルミン単独群 n=100	SYR-322 12.5 mg 併用群 n=92	SYR-322 25 mg 併用群 n=96
対照観察期終了時（0 週）			
例数	100	92	96
平均値 (SD)	5.20 (3.805)	6.25 (4.041)	4.87 (3.513)
投与 12 週目			
例数	100	92	96
平均値 (SD)	5.12 (3.870)	9.95 (5.292)	8.55 (4.994)
投与 12 週目の対照観察期終了時からの変化量			
例数	100	92	96
平均値 (SD)	-0.08 (1.765)	3.70 (2.769)	3.68 (2.864)
メトホルミン単独群との投与群間差	–	3.782	3.762
点推定値 [両側 95%信頼区間]		[3.126, 4.438]	[3.095, 4.429]

単位：μg/mL、–：該当せず
総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.2.14 から引用

vi） 空腹時プロインスリン

治療期終了時（投与 12 週目）の空腹時プロインスリン変化量について、投与群別の平均値及び標準偏差、並びに平均値の投与群間差の点推定値及び両側 95%信頼区間を表 2.7.6.5-15 に示した。

治療期終了時（投与 12 週目）の空腹時プロインスリン変化量（平均値）は、メトホルミン単独群、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群でそれぞれ-1.76 pmol/L、-2.75 pmol/L 及び

-3.55 pmol/L であった。メトホルミン単独群との投与群間差は、12.5 mg 併用群では -0.985 pmol/L、25 mg 併用群では-1.783 pmol/L であり、25 mg 併用群では有意であったが、12.5 mg 併用群では有意ではなかった。

表 2.7.6.5-15　空腹時プロインスリン変化量–最大の解析対象集団（LOCF）

	メトホルミン単独群 n=100	SYR-322 12.5 mg 併用群 n=92	SYR-322 25 mg 併用群 n=96
対照観察期終了時（0 週）			
例数	100	92	96
平均値 (SD)	9.17 (6.087)	9.16 (6.629)	10.48 (9.943)
投与 12 週目			
例数	100	91	96
平均値 (SD)	7.40 (4.996)	6.45 (5.513)	6.94 (5.660)
投与 12 週目の対照観察期終了時からの変化量			
例数	100	91	96
平均値 (SD)	-1.76 (3.828)	-2.75 (4.609)	-3.55 (6.929)
メトホルミン単独群との投与群間差	–	-0.985	-1.783
点推定値 [両側 95%信頼区間]		[-2.191, 0.220]	[-3.352, -0.214]

単位：pmol/L、–：該当せず
総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.2.15 から引用

vii）空腹時血清脂質（総コレステロール）

治療期終了時（投与 12 週目）の空腹時血清脂質（総コレステロール）変化量について、投与群別の平均値及び標準偏差、並びに平均値の投与群間差の点推定値及び両側 95%信頼区間を表 2.7.6.5-16 に示した。

治療期終了時（投与 12 週目）の空腹時血清脂質（総コレステロール）変化量（平均値）は、メトホルミン単独群、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群でそれぞれ-4.4 mg/dL、-2.3 mg/dL 及び-1.7 mg/dL であった。メトホルミン単独群との投与群間差は、12.5 mg 併用群では 2.15 mg/dL、25 mg 併用群では 2.75 mg/dL であり、いずれの併用群でも有意ではなかった。

表 2.7.6.5-16　空腹時血清脂質（総コレステロール）変化量–最大の解析対象集団（LOCF）

	メトホルミン単独群 n=100	SYR-322 12.5 mg 併用群 n=92	SYR-322 25 mg 併用群 n=96
対照観察期終了時（0 週）			
例数	100	92	96
平均値 (SD)	208.1 (38.18)	205.3 (35.87)	196.9 (32.48)
投与 12 週目			
例数	100	92	96
平均値 (SD)	203.7 (35.59)	203.1 (34.82)	195.3 (31.49)
投与 12 週目の対照観察期終了時からの変化量			
例数	100	92	96
平均値 (SD)	-4.4 (23.18)	-2.3 (26.67)	-1.7 (25.61)
メトホルミン単独群との投与群間差	–	2.15	2.75
点推定値 [両側 95%信頼区間]		[-4.95, 9.25]	[-4.12, 9.63]

単位：mg/dL、–：該当せず
総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.2.16 から引用

viii）空腹時血清脂質（中性脂肪）

治療期終了時（投与 12 週目）の空腹時血清脂質（中性脂肪）変化量について、投与群別の平均値及び標準偏差、並びに平均値の投与群間差の点推定値及び両側 95%信頼区間を表 2.7.6.5-17 に示した。

治療期終了時（投与 12 週目）の空腹時血清脂質（中性脂肪）変化量（平均値）は、メトホルミン単独群、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群でそれぞれ-10.3 mg/dL、-6.6 mg/dL 及び -23.1 mg/dL であった。メトホルミン単独群との投与群間差は、12.5 mg 併用群では 3.62 mg/dL、25 mg 併用群では-12.83 mg/dL であり、いずれの併用群でも有意ではなかった。

表 2.7.6.5-17　空腹時血清脂質（中性脂肪）変化量–最大の解析対象集団（LOCF）

	メトホルミン単独群 n=100	SYR-322 12.5 mg 併用群 n=92	SYR-322 25 mg 併用群 n=96
対照観察期終了時（0 週）			
例数	100	92	96
平均値 (SD)	180.4 (177.91)	168.8 (162.67)	168.5 (199.57)
投与 12 週目			
例数	100	91	96
平均値 (SD)	170.2 (130.77)	162.9 (135.07)	145.4 (115.16)
投与 12 週目の対照観察期終了時からの変化量			
例数	100	91	96
平均値 (SD)	-10.3 (118.04)	-6.6 (140.19)	-23.1 (117.01)
メトホルミン単独群との投与群間差	–	3.62	-12.83
点推定値 [両側 95%信頼区間]		[-33.26, 40.51]	[-45.96, 20.29]

単位：mg/dL、–：該当せず
総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.2.17 から引用

ix）空腹時血清脂質（HDL-コレステロール）

治療期終了時（投与 12 週目）の空腹時血清脂質（HDL-コレステロール）変化量について、投与群別の平均値及び標準偏差、並びに平均値の投与群間差の点推定値及び両側 95%信頼区間を表 2.7.6.5-18 に示した。

治療期終了時（投与 12 週目）の空腹時血清脂質（HDL-コレステロール）変化量（平均値）は、メトホルミン単独群、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群でそれぞれ-0.5 mg/dL、-2.0 mg/dL 及び-1.2 mg/dL であった。メトホルミン単独群との投与群間差は、12.5 mg 併用群では -1.42 mg/dL、25 mg 併用群では-0.70 mg/dL であり、いずれの併用群でも有意ではなかった。

表 2.7.6.5-18　空腹時血清脂質（HDL-コレステロール）変化量–最大の解析対象集団（LOCF）

	メトホルミン単独群 n=100	SYR-322 12.5 mg 併用群 n=92	SYR-322 25 mg 併用群 n=96
対照観察期終了時（0 週）			
例数	100	92	96
平均値 (SD)	55.9 (17.58)	56.8 (16.63)	56.3 (15.31)
投与 12 週目			
例数	100	92	96
平均値 (SD)	55.4 (16.27)	54.8 (15.68)	55.1 (13.68)
投与 12 週目の対照観察期終了時からの変化量			
例数	100	92	96
平均値 (SD)	-0.5 (7.69)	-2.0 (8.24)	-1.2 (7.09)
メトホルミン単独群との投与群間差	–	-1.42	-0.70
点推定値 [両側 95%信頼区間]		[-3.68, 0.85]	[-2.79, 1.39]

単位：mg/dL、–：該当せず
総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.2.18 から引用

x）空腹時血清脂質（LDL-コレステロール）

治療期終了時（投与 12 週目）の空腹時血清脂質（LDL-コレステロール）変化量について、投与群別の平均値及び標準偏差、並びに平均値の投与群間差の点推定値及び両側 95%信頼区間を表 2.7.6.5-19 に示した。

治療期終了時（投与 12 週目）の空腹時血清脂質（LDL-コレステロール）変化量（平均値）は、メトホルミン単独群、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群でそれぞれ-5.3 mg/dL、-4.3 mg/dL 及び-0.5 mg/dL であった。メトホルミン単独群との投与群間差は、12.5 mg 併用群では 0.92 mg/dL、25 mg 併用群では 4.73 mg/dL であり、いずれの併用群でも有意ではなかった。

表 2.7.6.5-19　空腹時血清脂質（LDL-コレステロール）変化量–最大の解析対象集団（LOCF）

	メトホルミン単独群 n=100	SYR-322 12.5 mg 併用群 n=92	SYR-322 25 mg 併用群 n=96
対照観察期終了時（0 週）			
例数	100	92	96
平均値 (SD)	126.7 (31.49)	126.1 (28.31)	117.9 (27.78)
投与 12 週目			
例数	100	92	96
平均値 (SD)	121.4 (30.59)	121.8 (27.25)	117.4 (27.66)
投与 12 週目の対照観察期終了時からの変化量			
例数	100	92	96
平均値 (SD)	-5.3 (21.07)	-4.3 (20.26)	-0.5 (21.09)
メトホルミン単独群との投与群間差	–	0.92	4.73
点推定値 [両側 95%信頼区間]		[-4.97, 6.82]	[-1.21, 10.67]

単位：mg/dL、–：該当せず
総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.2.19 から引用

xi）空腹時血清脂質（遊離脂肪酸）

治療期終了時（投与 12 週目）の空腹時血清脂質（遊離脂肪酸）変化量について、投与群別の平均値及び標準偏差、並びに平均値の投与群間差の点推定値及び両側 95%信頼区間を表 2.7.6.5-20 に示した。

治療期終了時（投与 12 週目）の空腹時血清脂質（遊離脂肪酸）変化量（平均値）は、メトホルミン単独群、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 0.008 mEq/L、-0.025 mEq/L 及び-0.028 mEq/L であった。メトホルミン単独群との投与群間差は、12.5 mg 併用群では -0.0332 mEq/L、25 mg 併用群では-0.0359 mEq/L であり、いずれの併用群でも有意ではなかった。

表 2.7.6.5-20　空腹時血清脂質（遊離脂肪酸）変化量–最大の解析対象集団（LOCF）

	メトホルミン単独群 n=100	SYR-322 12.5 mg 併用群 n=92	SYR-322 25 mg 併用群 n=96
対照観察期終了時（0 週）			
例数	100	92	96
平均値 (SD)	0.544 (0.2272)	0.555 (0.1987)	0.556 (0.1795)
投与 12 週目			
例数	100	91	96
平均値 (SD)	0.553 (0.2465)	0.531 (0.2214)	0.528 (0.1973)
投与 12 週目の対照観察期終了時からの変化量			
例数	100	91	96
平均値 (SD)	0.008 (0.2164)	-0.025 (0.2171)	-0.028 (0.2248)
メトホルミン単独群との投与群間差	–	-0.0332	-0.0359
点推定値 [両側 95%信頼区間]		[-0.0951, 0.0288]	[-0.0981, 0.0262]

単位：mEq/L、–：該当せず
総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.2.20 から引用

xii） 体重

治療期終了時（投与 12 週目）の体重変化量について、投与群別の平均値及び標準偏差、並びに平均値の投与群間差の点推定値及び両側 95%信頼区間を表 2.7.6.5-21 に示した。

治療期終了時（投与 12 週目）の体重変化量（平均値）は、メトホルミン単独群、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群でそれぞれ-0.23 kg、0.17 kg 及び-0.09 kg であった。メトホルミン単独群との投与群間差は、12.5 mg 併用群では 0.405 kg、25 mg 併用群では 0.147 kg であり、12.5 mg 併用群では有意であったが、臨床的に意義のある増加ではないと考えられた。25 mg 併用群では有意ではなかった。

表 2.7.6.5-21　体重変化量–最大の解析対象集団（LOCF）

	メトホルミン単独群 n=100	SYR-322 12.5 mg 併用群 n=92	SYR-322 25 mg 併用群 n=96
対照観察期終了時（0 週）			
例数	100	92	96
平均値 (SD)	69.89 (14.227)	69.47 (12.463)	69.65 (12.667)
投与 12 週目			
例数	100	92	96
平均値 (SD)	69.66 (14.294)	69.64 (12.406)	69.56 (12.557)
投与 12 週目の対照観察期終了時からの変化量			
例数	100	92	96
平均値 (SD)	-0.23 (1.368)	0.17 (1.375)	-0.09 (1.294)
メトホルミン単独群との投与群間差	–	0.405	0.147
点推定値 [両側 95%信頼区間]		[0.014, 0.796]	[-0.229, 0.522]

単位：kg、–：該当せず
総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.2.21 から引用

xiii）腹囲

治療期終了時（投与 12 週目）の腹囲変化量について、投与群別の平均値及び標準偏差、並びに平均値の投与群間差の点推定値及び両側 95%信頼区間を表 2.7.6.5-22 に示した。

治療期終了時（投与 12 週目）の腹囲変化量（平均値）は、メトホルミン単独群、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 0.14 cm、-0.20 cm 及び-0.54 cm であった。メトホルミン単独群との投与群間差は、12.5 mg 併用群では-0.341 cm、25 mg 併用群では-0.685 cm であり、いずれの併用群でも有意ではなかった。

表 2.7.6.5-22　腹囲変化量–最大の解析対象集団（LOCF）

	メトホルミン単独群 n=100	SYR-322 12.5 mg 併用群 n=92	SYR-322 25 mg 併用群 n=96
対照観察期終了時（0 週）			
例数	100	92	96
平均値 (SD)	89.24 (10.405)	90.23 (9.688)	90.10 (9.712)
投与 12 週目			
例数	100	91	95
平均値 (SD)	89.38 (10.619)	90.10 (9.945)	89.54 (9.620)
投与 12 週目の対照観察期終了時からの変化量			
例数	100	91	95
平均値 (SD)	0.14 (2.542)	-0.20 (3.351)	-0.54 (3.590)
メトホルミン単独群との投与群間差	–	-0.341	-0.685
点推定値 [両側 95%信頼区間]		[-1.185, 0.504]	[-1.560, 0.190]

単位：cm、–：該当せず
総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.2.22 から引用

xiv）HOMA-R

治療期終了時（投与 12 週目）の HOMA-R 変化量について、投与群別の平均値及び標準偏差、並びに平均値の投与群間差の点推定値及び両側 95%信頼区間を表 2.7.6.5-23 に示した。

治療期終了時（投与 12 週目）の HOMA-R 変化量（平均値）は、メトホルミン単独群、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群でそれぞれ-0.34、-0.32 及び-0.55 であった。メトホルミン単独群と

の投与群間差は、12.5 mg 併用群では 0.016、25 mg 併用群では-0.216 であり、いずれの併用群でも有意ではなかった。

表 2.7.6.5-23　HOMA-R 変化量–最大の解析対象集団（LOCF）

	メトホルミン単独群 n=100	SYR-322 12.5 mg 併用群 n=92	SYR-322 25 mg 併用群 n=96
対照観察期終了時（0 週）			
例数	99	90	95
平均値 (SD)	3.51 (2.963)	2.88 (1.912)	3.31 (2.841)
投与 12 週目			
例数	100	91	96
平均値 (SD)	3.16 (2.485)	2.56 (2.123)	2.77 (1.937)
投与 12 週目の対照観察期終了時からの変化量			
例数	99	89	95
平均値 (SD)	-0.34 (2.137)	-0.32 (1.769)	-0.55 (2.234)
メトホルミン単独群との投与群間差	–	0.016	-0.216
点推定値 [両側 95%信頼区間]		[-0.552, 0.585]	[-0.835, 0.403]

–：該当せず
総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.2.23 から引用

xv） HOMA-β

治療期終了時（投与 12 週目）の HOMA-β 変化量について、投与群別の平均値及び標準偏差、並びに平均値の投与群間差の点推定値及び両側 95%信頼区間を表 2.7.6.5-24 に示した。

治療期終了時（投与 12 週目）の HOMA-β 変化量（平均値）は、メトホルミン単独群、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 0.34%、6.05%及び 6.46%であった。メトホルミン単独群との投与群間差は、12.5 mg 併用群では 5.710%、25 mg 併用群では 6.111%であり、いずれの併用群でも有意であった。

表 2.7.6.5-24　HOMA-β 変化量–最大の解析対象集団（LOCF）

	メトホルミン単独群 n=100	SYR-322 12.5 mg 併用群 n=92	SYR-322 25 mg 併用群 n=96
対照観察期終了時（0 週）			
例数	99	90	95
平均値 (SD)	28.83 (21.009)	25.14 (15.412)	27.26 (20.099)
投与 12 週目			
例数	100	91	96
平均値 (SD)	28.96 (27.571)	31.49 (23.741)	33.97 (20.487)
投与 12 週目の対照観察期終了時からの変化量			
例数	99	89	95
平均値 (SD)	0.34 (18.879)	6.05 (17.419)	6.46 (14.425)
メトホルミン単独群との投与群間差	–	5.710	6.111
点推定値 [両側 95%信頼区間]		[0.464, 10.955]	[1.339, 10.883]

単位：%、–：該当せず
総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.2.24 から引用

xvi）Insulinogenic Index

治療期終了時（投与 12 週目）の Insulinogenic Index 変化量について、投与群別の平均値及び標準偏差、並びに平均値の投与群間差の点推定値及び両側 95%信頼区間を表 2.7.6.5-25 に示した。

治療期終了時（投与 12 週目）の Insulinogenic Index 変化量（平均値）は、メトホルミン単独群、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 0.08、0.04 及び 0.07 であった。メトホルミン単独群との投与群間差は、12.5 mg 併用群では-0.037、25 mg 併用群では-0.008 であり、いずれの併用群でも有意ではなかった。

表 2.7.6.5-25　Insulinogenic Index 変化量–最大の解析対象集団（LOCF）

	メトホルミン単独群 n=100	SYR-322 12.5 mg 併用群 n=92	SYR-322 25 mg 併用群 n=96
対照観察期終了時（0 週）			
例数	99	90	94
平均値 (SD)	0.23 (0.990)	0.33 (0.273)	0.31 (0.299)
投与 12 週目			
例数	99	90	93
平均値 (SD)	0.30 (0.344)	0.38 (0.368)	0.38 (0.383)
投与 12 週目の対照観察期終了時からの変化量			
例数	98	88	91
平均値 (SD)	0.08 (1.013)	0.04 (0.333)	0.07 (0.382)
メトホルミン単独群との投与群間差	–	-0.037	-0.008
点推定値 [両側 95%信頼区間]		[-0.260, 0.186]	[-0.231, 0.215]

–：該当せず
総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.2.25 から引用

xvii）プロインスリン／インスリン比

治療期終了時（投与 12 週目）のプロインスリン／インスリン比変化量について、投与群別の平均値及び標準偏差、並びに平均値の投与群間差の点推定値及び両側 95%信頼区間を表 2.7.6.5-26 に示した。

治療期終了時（投与 12 週目）のプロインスリン／インスリン比変化量（平均値）は、メトホルミン単独群、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群でそれぞれ-0.209、-0.413 及び-0.476 であった。メトホルミン単独群との投与群間差は、12.5 mg 併用群では-0.2035、25 mg 併用群では-0.2671 であり、いずれの併用群でも有意であった。

表 2.7.6.5-26　プロインスリン／インスリン比変化量–最大の解析対象集団（LOCF）

	メトホルミン単独群 n=100	SYR-322 12.5 mg 併用群 n=92	SYR-322 25 mg 併用群 n=96
対照観察期終了時（0 週）			
例数	99	89	94
平均値 (SD)	1.386 (0.8066)	1.413 (0.6331)	1.495 (0.9128)
投与 12 週目			
例数	100	90	96
平均値 (SD)	1.175 (0.7817)	0.993 (0.4491)	1.024 (0.6995)
投与 12 週目の対照観察期終了時からの変化量			
例数	99	88	94
平均値 (SD)	-0.209 (0.7473)	-0.413 (0.4863)	-0.476 (0.6620)
メトホルミン単独群との投与群間差	–	-0.2035	-0.2671
点推定値 [両側 95%信頼区間]		[-0.3879, -0.0191]	[-0.4679, -0.0662]

–：該当せず
総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.2.26 から引用

xviii）DPP-4 活性

各評価時点における DPP-4 活性阻害率について、投与群別の平均値及び標準偏差、並びに平均値の投与群間差の点推定値及び両側 95%信頼区間を表 2.7.6.5-27 に示した。

各評価時点（投与 4～12 週目）での DPP-4 活性阻害率（平均値）は、メトホルミン単独群で-0.82～0.83%、12.5 mg 併用群で 74.11～74.93%、25 mg 併用群で 79.99～81.05%であった。また、メトホルミン単独群との投与群間差は、各評価時点（投与 4～12 週目）で、12.5 mg 併用群で 74.105～75.168%、25 mg 併用群で 80.226～81.028%であり、各評価時点において、いずれの併用群でも有意であった。

表 2.7.6.5-27　DPP-4 活性阻害率–最大の解析対象集団（LOCF）

	メトホルミン単独群 n=100	SYR-322 12.5 mg 併用群 n=92	SYR-322 25 mg 併用群 n=96
投与 4 週目			
例数	98	90	95
平均値 (SD)	-0.82 (8.526)	74.35 (5.619)	80.21 (6.308)
メトホルミン単独群との投与群間差	–	75.168	81.028
点推定値 [両側 95%信頼区間]		[73.071, 77.265]	[78.893, 83.162]
投与 8 週目			
例数	99	90	95
平均値 (SD)	0.83 (9.534)	74.93 (6.301)	81.05 (5.801)
メトホルミン単独群との投与群間差	–	74.105	80.226
点推定値 [両側 95%信頼区間]		[71.762, 76.448]	[77.980, 82.473]
投与 12 週目			
例数	99	90	95
平均値 (SD)	-0.51 (10.009)	74.11 (6.573)	79.99 (6.289)
メトホルミン単独群との投与群間差	–	74.618	80.493
点推定値 [両側 95%信頼区間]		[72.162, 77.074]	[78.115, 82.872]

単位：%、–：該当せず
総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.2.27 から引用

xix） 食事負荷試験におけるインスリン

治療期終了時（投与 12 週目）の食事前から食事開始 2 時間後までのインスリンの AUC〔AUC(0-2)〕変化量について、投与群別の平均値及び標準偏差、並びに平均値の投与群間差の点推定値及び両側 95%信頼区間を表 2.7.6.5-28 に示した。

治療期終了時（投与 12 週目）のインスリンの AUC(0-2)変化量（平均値）は、メトホルミン単独群、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群でそれぞれ-2.28 μU·hr/mL、3.48 μU·hr/mL 及び 4.03 μU·hr/mL であった。メトホルミン単独群との投与群間差は、12.5 mg 併用群では 5.758 μU·hr/mL、25 mg 併用群では 6.314 μU·hr/mL であり、いずれの併用群でも有意であった。

表 2.7.6.5-28　食事負荷試験におけるインスリンの AUC(0-2)変化量–最大の解析対象集団

	メトホルミン単独群 n=100	SYR-322 12.5 mg 併用群 n=92	SYR-322 25 mg 併用群 n=96
対照観察期終了時（0 週）			
例数	99	89	94
平均値 (SD)	49.04 (24.605)	44.69 (20.751)	48.57 (26.878)
投与 12 週目			
例数	99	90	94
平均値 (SD)	45.78 (23.605)	48.92 (25.350)	51.97 (30.888)
投与 12 週目の対照観察期終了時からの変化量			
例数	98	87	92
平均値 (SD)	-2.28 (14.319)	3.48 (14.125)	4.03 (16.862)
メトホルミン単独群との投与群間差	–	5.758	6.314
点推定値 [両側 95%信頼区間]		[1.622, 9.893]	[1.846, 10.782]

単位：μU·hr/mL、–：該当せず
総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.2.28 から引用

xx） 食事負荷試験における C-ペプチド

治療期終了時（投与 12 週目）の食事前から食事開始 2 時間後までの C-ペプチドの AUC〔AUC(0-2)〕変化量について、投与群別の平均値及び標準偏差、並びに平均値の投与群間差の点推定値及び両側 95%信頼区間を表 2.7.6.5-29 に示した。

治療期終了時（投与 12 週目）の C-ペプチドの AUC(0-2)変化量（平均値）は、メトホルミン単独群、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群でそれぞれ-0.48 ng·hr/mL、0.18 ng·hr/mL 及び 0.08 ng·hr/mL であった。メトホルミン単独群との投与群間差は、12.5 mg 併用群では 0.664 ng·hr/mL、25 mg 併用群では 0.558 ng·hr/mL であり、いずれの併用群でも有意であった。

表 2.7.6.5-29　食事負荷試験における C-ペプチドの AUC(0-2)変化量–最大の解析対象集団

	メトホルミン単独群 n=100	SYR-322 12.5 mg 併用群 n=92	SYR-322 25 mg 併用群 n=96
対照観察期終了時（0 週）			
例数	100	92	96
平均値 (SD)	6.99 (2.279)	6.59 (2.130)	7.05 (2.516)
投与 12 週目			
例数	100	91	94
平均値 (SD)	6.51 (2.067)	6.78 (2.566)	7.09 (2.391)
投与 12 週目の対照観察期終了時からの変化量			
例数	100	91	94
平均値 (SD)	-0.48 (1.250)	0.18 (1.346)	0.08 (1.235)
メトホルミン単独群との投与群間差	–	0.664	0.558
点推定値 [両側 95%信頼区間]		[0.294, 1.035]	[0.206, 0.910]

単位：ng·hr/mL、–：該当せず
総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.2.29 から引用

xxi）食事負荷試験におけるグルカゴン

治療期終了時（投与 12 週目）の食事前から食事開始 2 時間後までのグルカゴンの AUC〔AUC(0-2)〕変化量について、投与群別の平均値及び標準偏差、並びに平均値の投与群間差の点推定値及び両側 95%信頼区間を表 2.7.6.5-30 に示した。

治療期終了時（投与 12 週目）のグルカゴンの AUC(0-2)変化量（平均値）は、メトホルミン単独群、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群でそれぞれ-31.0 pg·hr/mL、34.6 pg·hr/mL 及び -22.9 pg·hr/mL であった。メトホルミン単独群との投与群間差は、12.5 mg 併用群では 65.60 pg·hr/mL、25 mg 併用群では 8.09 pg·hr/mL であり、いずれの併用群でも有意ではなかった。

表 2.7.6.5-30　食事負荷試験におけるグルカゴンの AUC(0-2)変化量–最大の解析対象集団

	メトホルミン単独群 n=100	SYR-322 12.5 mg 併用群 n=92	SYR-322 25 mg 併用群 n=96
対照観察期終了時（0 週）			
例数	100	92	96
平均値 (SD)	253.6 (87.49)	244.0 (88.17)	261.0 (138.19)
投与 12 週目			
例数	100	91	94
平均値 (SD)	222.6 (84.01)	277.4 (610.14)	235.6 (136.92)
投与 12 週目の対照観察期終了時からの変化量			
例数	100	91	94
平均値 (SD)	-31.0 (46.37)	34.6 (593.38)	-22.9 (53.80)
メトホルミン単独群との投与群間差	–	65.60	8.09
点推定値 [両側 95%信頼区間]		[-51.81, 183.01]	[-6.11, 22.28]

単位：pg·hr/mL、–：該当せず
総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.2.30 から引用

xxii）食事負荷試験における活性型 GLP-1 濃度

治療期終了時（投与 12 週目）の食事前から食事開始 2 時間後までの活性型 GLP-1 濃度の AUC〔AUC(0-2)〕変化量について、投与群別の平均値及び標準偏差、並びに平均値の投与群間差の点推定値及び両側 95%信頼区間を表 2.7.6.5-31 に示した。

治療期終了時（投与 12 週目）の活性型 GLP-1 濃度の AUC(0-2)変化量（平均値）は、メトホルミン単独群、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 0.273 pmol·hr/L、9.610 pmol·hr/L 及び 13.075 pmol·hr/L であった。メトホルミン単独群との投与群間差は、12.5 mg 併用群では 9.3369 pmol·hr/L、25 mg 併用群では 12.8017 pmol·hr/L であり、いずれの併用群でも有意であった。

表 2.7.6.5-31　食事負荷試験における活性型 GLP-1 濃度の AUC(0-2)変化量
–最大の解析対象集団

	メトホルミン単独群 n=100	SYR-322 12.5 mg 併用群 n=92	SYR-322 25 mg 併用群 n=96
対照観察期終了時（0 週）			
例数	100	92	96
平均値 (SD)	9.161 (10.6466)	8.580 (5.2695)	9.650 (8.4884)
投与 12 週目			
例数	99	91	94
平均値 (SD)	9.463 (11.1719)	18.245 (13.8286)	22.751 (17.0216)
投与 12 週目の対照観察期終了時からの変化量			
例数	99	91	94
平均値 (SD)	0.273 (3.9877)	9.610 (11.1388)	13.075 (12.1129)
メトホルミン単独群との投与群間差	–	9.3369	12.8017
点推定値 [両側 95%信頼区間]		[6.9800, 11.6938]	[10.2674, 15.3360]

単位：pmol·hr/L、–：該当せず
総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.2.31 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、治療期終了時（投与 12 週目）の HbA1c 変化量に関する種々の被験者背景項目［HbA1c〔対照観察期終了時（0 週）〕、性別、BMI〔対照観察期終了時（0 週）〕、糖尿病罹病期間、対照観察期のメトホルミンの 1 日投与量、空腹時 C-ペプチド〔対照観察期終了時（0 週）〕、食後血糖 2 時間値〔対照観察期終了時（0 週）〕、HOMA-R〔対照観察期終了時（0 週）〕、HOMA-β〔対照観察期終了時（0 週）〕］で層別集計した結果を表 2.7.6.5-32 に示した。

HbA1c〔対照観察期終了時（0 週）〕で層別した場合、治療期終了時（投与 12 週目）の HbA1c 変化量は、メトホルミン単独群では層間で同程度であり、各併用群では HbA1c〔対照観察期終了時（0 週）〕の値が高くなるにつれて低下量が大きくなった。しかしながら、いずれの層においても各併用群がメトホルミン単独群より低下量が大きく、各併用群間では概ね同程度であり、主解析の結果と同様であった。

糖尿病罹病期間で層別した場合、治療期終了時（投与 12 週目）の HbA1c 変化量は、メトホルミン単独群では糖尿病罹病期間が長くなるにつれて上昇がみられた。一方、各併用群では「≥10.1 年」の層において 25 mg 併用群の低下量が大きかったものの、層間で概ね同程度であった。いずれの層においても各併用群がメトホルミン単独群より低下量が大きく、各併用群間では概ね同程度であり、主解析の結果と同様であった。

対照観察期のメトホルミンの 1 日投与量で層別した場合、治療期終了時（投与 12 週目）の HbA1c 変化量は、いずれの投与群においても層間で同程度であった。いずれの層においても各併用群がメトホルミン単独群より低下量が大きく、「500 mg/日」の層において 25 mg 併用群が 12.5 mg 併用群より低下量が大きかったものの、各併用群間では概ね同程度であり、主解析の結果と同様であった。

HOMA-R〔対照観察期終了時（0 週）〕で層別した場合、治療期終了時（投与 12 週目）の HbA1c 変化量は、メトホルミン単独群において「2.5-3.9」の層の上昇の程度は小さく、25 mg 併用群において「2.5-3.9」の層の低下量が大きかったものの、12.5 mg 併用群では層間で同程度であった。いずれの層においても各併用群がメトホルミン単独群より低下量が大きく、「2.5-3.9」の層において 25 mg 併用群が 12.5 mg 併用群より低下量が大きかったものの、各併用群間では概ね同程度であり、主解析の結果と同様であった。

HbA1c〔対照観察期終了時（0 週）〕、糖尿病罹病期間、対照観察期のメトホルミンの 1 日投与量及び HOMA-R〔対照観察期終了時（0 週）〕以外の背景項目で層別した場合は、治療期終了時（投与 12 週目）の HbA1c 変化量は、いずれの投与群においても層間で同程度であり、いずれの層においても各併用群がメトホルミン単独群より低下量が大きく、各併用群間で同程度であり、主解析の結果と同様であった。

表 2.7.6.5-32　治療期終了時（投与 12 週目）の HbA1c 変化量の層別集計結果 –最大の解析対象集団（LOCF）

部分集団	メトホルミン単独群	SYR-322 12.5 mg 併用群	SYR-322 25 mg 併用群
	［上段：例数、下段：平均値 (SD) %］		
HbA1c [1)]			
≤6.9%	n=27	n=26	n=21
	0.20 (0.335)	-0.21 (0.646)	-0.50 (0.425)
7.0%-7.9%	n=42	n=46	n=47
	0.20 (0.489)	-0.59 (0.339)	-0.61 (0.490)
≥8.0%	n=31	n=20	n=28
	0.24 (0.964)	-0.85 (0.662)	-0.80 (0.501)
性別			
男性	n=72	n=60	n=66
	0.19 (0.676)	-0.55 (0.597)	-0.70 (0.465)
女性	n=28	n=32	n=30
	0.28 (0.544)	-0.51 (0.497)	-0.53 (0.525)
BMI [1)]			
≤24.9 kg/m^2	n=43	n=51	n=37
	0.18 (0.469)	-0.55 (0.634)	-0.68 (0.444)
25.0-29.9 kg/m^2	n=42	n=30	n=49
	0.21 (0.743)	-0.47 (0.401)	-0.60 (0.532)
≥30.0 kg/m^2	n=15	n=11	n=10
	0.33 (0.778)	-0.66 (0.604)	-0.72 (0.442)
糖尿病罹病期間			
≤2.0 年	n=17	n=23	n=13
	-0.06 (0.465)	-0.59 (0.538)	-0.63 (0.533)
2.1-5.0 年	n=29	n=23	n=28
	0.18 (0.332)	-0.44 (0.365)	-0.51 (0.480)
5.1-10.0 年	n=36	n=23	n=36
	0.21 (0.549)	-0.54 (0.397)	-0.68 (0.478)
≥10.1 年	n=18	n=23	n=19
	0.53 (1.097)	-0.58 (0.842)	-0.78 (0.477)
対照観察期のメトホルミンの 1 日投与量			
500 mg/日	n=49	n=45	n=45
	0.22 (0.691)	-0.49 (0.343)	-0.70 (0.542)
750 mg/日	n=51	n=47	n=51
	0.21 (0.595)	-0.58 (0.713)	-0.59 (0.435)
空腹時 C-ペプチド [1)]			
≤1.9 ng/mL	n=60	n=58	n=60
	0.19 (0.460)	-0.49 (0.604)	-0.67 (0.477)
≥2.0 ng/mL	n=40	n=34	n=36
	0.26 (0.847)	-0.61 (0.481)	-0.60 (0.510)

1) 対照観察期終了時 (0 週)
総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.2.32 から引用

表 2.7.6.5-32　治療期終了時（投与 12 週目）の HbA1c 変化量の層別集計結果
–最大の解析対象集団（LOCF）（続き）

部分集団	メトホルミン単独群	SYR-322	
		12.5 mg 併用群	25 mg 併用群
	［上段：例数、下段：平均値 (SD) %］		
食後血糖 2 時間値 [1)]			
≤219 mg/dL	n=34	n=35	n=22
	0.08 (0.519)	-0.42 (0.346)	-0.56 (0.385)
≥220 mg/dL	n=66	n=57	n=74
	0.28 (0.688)	-0.61 (0.653)	-0.67 (0.514)
HOMA-R [1)]			
≤2.4	n=47	n=43	n=51
	0.20 (0.479)	-0.53 (0.664)	-0.64 (0.484)
2.5-3.9	n=27	n=28	n=23
	0.07 (0.554)	-0.49 (0.407)	-0.82 (0.453)
≥4.0	n=25	n=19	n=21
	0.40 (0.926)	-0.63 (0.551)	-0.49 (0.502)
HOMA-β [1)]			
≤29.9%	n=64	n=65	n=65
	0.19 (0.500)	-0.56 (0.612)	-0.69 (0.488)
≥30.0%	n=35	n=25	n=30
	0.27 (0.851)	-0.48 (0.437)	-0.55 (0.488)

1) 対照観察期終了時 (0 週)
総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.2.32 から引用

3）薬物動態

① SYR-322Z の血漿中濃度

「最大の解析対象集団」のうち、SYR-322Z の血漿中濃度が適切に測定された症例を対象とし、投与 4 週目、8 週目及び 12 週目における治験薬（SYR-322DB）投与前の SYR-322Z の血漿中濃度の平均値及び標準偏差を表 2.7.6.5-33 に示した。

投与 4 週目、8 週目及び 12 週目の治験薬（SYR-322DB）投与前の SYR-322Z の血漿中濃度は、すべての評価時点で、12.5 mg 併用群に比較して 25 mg 併用群で高かったが、いずれの併用群においても、投与 4 週目、8 週目及び 12 週目の間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.5-33　SYR-322Z の血漿中濃度（投与 4 週目、8 週目及び 12 週目の治験薬投与前）
–最大の解析対象集団

		SYR-322	
		12.5 mg 併用群	25 mg 併用群
投与 4 週目	例数	91	95
	平均値 (SD)	13.2 (7.81)	24.9 (13.54)
投与 8 週目	例数	90	94
	平均値 (SD)	15.5 (13.81)	27.0 (17.38)
投与 12 週目	例数	91	94
	平均値 (SD)	14.6 (10.18)	26.4 (17.35)

単位：ng/mL
総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.2.33 から引用

「最大の解析対象集団」を対象とし、投与 12 週目の治験薬（SYR-322DB）投与前、食事開始 0.5 時間後、1 時間後、2 時間後の SYR-322Z の血漿中濃度の平均値及び標準偏差を表 2.7.6.5-34 に示した。

いずれの併用群においても食事開始 0.5 時間後の値が最も高く、12.5 mg 併用群で 111.7 ng/mL、25 mg 併用群で 239.2 ng/mL であった。

表 2.7.6.5-34　SYR-322Z の血漿中濃度（投与 12 週目の治験薬投与前、食事開始 0.5、1、2 時間後）–最大の解析対象集団

		SYR-322	
		12.5 mg 併用群	25 mg 併用群
治験薬投与前（食事前）	例数	86	90
	平均値 (SD)	14.7 (10.43)	27.7 (19.04)
食事開始 0.5 時間後	例数	86	90
	平均値 (SD)	111.7 (40.25)	239.2 (87.34)
食事開始 1 時間後	例数	86	89
	平均値 (SD)	96.4 (24.48)	201.0 (52.67)
食事開始 2 時間後	例数	86	90
	平均値 (SD)	76.9 (17.49)	153.9 (37.20)

単位：ng/mL
総括報告書（5.3.5.1-2）表 11.2.34 から引用

4）安全性の評価

① 治験薬の曝露状況

「安全性データの解析対象集団」における治療期の治験薬（SYR-322DB）投与日数を表 2.7.6.5-35 に示した。

治験薬（SYR-322DB）の投与日数（平均値）は、全体で 83.3 日であった。投与群別では、メトホルミン単独群、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 84.2 日、83.2 日及び 82.5 日であった。すべての投与群で 97%以上の被験者が 57 日以上治験薬を投与された。

表 2.7.6.5-35　治験薬（SYR-322DB）投与日数（治療期）–安全性データの解析対象集団

	メトホルミン単独群	SYR-322		計
		12.5 mg 併用群	25 mg 併用群	
	n=100	n=92	n=96	n=288
治験薬（SYR-322DB）				
例数	100	92	96	288
平均値	84.2	83.2	82.5	83.3
SD	3.36	8.75	9.09	7.48
中央値	84.0	84.0	84.0	84.0
(最小値, 最大値)	(77, 91)	(9, 91)	(14, 91)	(9, 91)
投与日数		n (%)		
1～14 日	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.0)	2 (0.7)
15～28 日	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
29～56 日	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
57～84 日	72 (72.0)	65 (70.7)	73 (76.0)	210 (72.9)
≥85 日	28 (28.0)	26 (28.3)	21 (21.9)	75 (26.0)

総括報告書（5.3.5.1-2）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（以下、有害事象）の概要を表 2.7.6.5-36 に示した。

有害事象の発現頻度及び件数は、メトホルミン単独群、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 53.0%（53/100 例）74 件、48.9%（45/92 例）76 件及び 53.1%（51/96 例）88 件であり、各投与群で同程度であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、メトホルミン単独群、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 10.0%（10/100 例）、10.9%（10/92 例）及び 8.3%（8/96 例）であり、各投与群で同程度であった。

治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は、メトホルミン単独群、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 0.0%（0/100 例）、0.0%（0/92 例）及び 2.1%（2/96 例）であり、各投与群で同程度であった。

重篤な有害事象の発現頻度は、メトホルミン単独群、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 0.0%（0/100 例）、0.0%（0/92 例）及び 2.1%（2/96 例）であり、各投与群で同程度であった。すべての重篤な有害事象について、治験薬との因果関係は否定された。なお、治療期に死亡例はなかった。

表 2.7.6.5-36　有害事象の概要–安全性データの解析対象集団

	メトホルミン単独群 n=100	SYR-322 12.5 mg 併用群 n=92	SYR-322 25 mg 併用群 n=96
すべての有害事象			
発現件数	74	76	88
発現例数 (%)	53 (53.0)	45 (48.9)	51 (53.1)
治験薬投与中止（投与中断を含む）に至った有害事象の発現例数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象			
発現件数	13	15	12
発現例数 (%)	10 (10.0)	10 (10.9)	8 (8.3)
治験薬投与中止（投与中断を含む）に至った有害事象の発現例数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象			
発現件数	0	0	2
発現例数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)
死亡 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現例数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

総括報告書（5.3.5.1-2）表 12.2.1 から引用

③ 有害事象

有害事象の発現頻度及びいずれかの投与群で 2%以上にみられた有害事象の発現頻度を、器官別大分類及び基本語ごとにそれぞれ表 2.7.6.5-37 及び表 2.7.6.5-38 に示した。

各投与群で発現頻度が 2%以上の有害事象は、メトホルミン単独群では鼻咽頭炎（20.0%）、血中乳酸増加（3.0%）、インフルエンザ、高血圧、咳嗽、便秘、背部痛、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び血中ピルビン酸増加（各 2.0%）、12.5 mg 併用群では鼻咽頭炎（19.6%）、頭痛（6.5%）、下痢（5.4%）、上気道の炎症及び事故（各 2.2%）、並びに 25 mg 併用群では鼻咽頭炎（22.9%）、便秘（4.2%）、アレルギー性結膜炎、腹部不快感及び脂肪肝（各 3.1%）、

インフルエンザ、気管支炎、胃腸炎、高血圧、上気道の炎症、胃炎、齲歯、腸炎、湿疹及び白血球数増加（各 2.1%）であった。頭痛の発現頻度がメトホルミン単独群及び 25 mg 併用群より 12.5 mg 併用群で高かったが、すべての頭痛が程度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.5-37　すべての有害事象–安全性データの解析対象集団

	メトホルミン	SYR-322	
器官別大分類	単独群	12.5 mg 併用群	25 mg 併用群
基本語	n=100	n=92	n=96
有害事象発現例数	53(53.0)	45(48.9)	51(53.1)
有害事象発現件数	74	76	88
感染症および寄生虫症	25(25.0)	19(20.7)	32(33.3)
鼻咽頭炎	20(20.0)	18(19.6)	22(22.9)
インフルエンザ	2 (2.0)	1 (1.1)	2 (2.1)
気管支炎	1 (1.0)		2 (2.1)
胃腸炎			2 (2.1)
咽頭炎	1 (1.0)		1 (1.0)
膀胱炎			1 (1.0)
毛包炎			1 (1.0)
麦粒腫	1 (1.0)		
足部白癬			1 (1.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			1 (1.0)
肺の悪性新生物			1 (1.0)
血液およびリンパ系障害	1 (1.0)		
リンパ節症	1 (1.0)		
免疫系障害			1 (1.0)
季節性アレルギー			1 (1.0)
内分泌障害	1 (1.0)		
バセドウ病	1 (1.0)		
代謝および栄養障害		1 (1.1)	
低血糖症		1 (1.1)	
精神障害		1 (1.1)	
無感情		1 (1.1)	
神経系障害	2 (2.0)	6 (6.5)	2 (2.1)
頭痛		6 (6.5)	
頚動脈狭窄			1 (1.0)
顔面神経麻痺			1 (1.0)
感覚鈍麻	1 (1.0)		
麻痺	1 (1.0)		
眼障害	3 (3.0)	4 (4.3)	5 (5.2)
アレルギー性結膜炎	1 (1.0)	1 (1.1)	3 (3.1)
眼精疲労		1 (1.1)	1 (1.0)
糖尿病性網膜症	1 (1.0)	1 (1.1)	
乱視	1 (1.0)		
白内障	1 (1.0)		
緑内障		1 (1.1)	
角膜炎			1 (1.0)
耳および迷路障害		1 (1.1)	
耳鳴		1 (1.1)	

例数 (%)
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
総括報告書（5.3.5.1-2）表 12.2.2 から引用

表 2.7.6.5-37　すべての有害事象–安全性データの解析対象集団（続き）

器官別大分類 基本語	メトホルミン 単独群 n=100	SYR-322 12.5 mg 併用群 n=92	SYR-322 25 mg 併用群 n=96
心臓障害			1 (1.0)
動悸			1 (1.0)
血管障害	3 (3.0)	2 (2.2)	2 (2.1)
高血圧	2 (2.0)	1 (1.1)	2 (2.1)
末梢性虚血	1 (1.0)		
レイノー現象		1 (1.1)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3.0)	3 (3.3)	2 (2.1)
上気道の炎症		2 (2.2)	2 (2.1)
咳嗽	2 (2.0)		
鼻出血	1 (1.0)		
アレルギー性鼻炎	1 (1.0)		
口腔咽頭不快感			1 (1.0)
口腔咽頭痛		1 (1.1)	
胃腸障害	8 (8.0)	8 (8.7)	15(15.6)
便秘	2 (2.0)	1 (1.1)	4 (4.2)
下痢	1 (1.0)	5 (5.4)	1 (1.0)
腹部不快感	1 (1.0)	1 (1.1)	3 (3.1)
胃炎	1 (1.0)		2 (2.1)
腹痛	1 (1.0)		1 (1.0)
齲歯			2 (2.1)
腸炎			2 (2.1)
腹部膨満		1 (1.1)	
上腹部痛		1 (1.1)	
口唇炎		1 (1.1)	
胃ポリープ	1 (1.0)		
歯肉炎		1 (1.1)	
過敏性腸症候群	1 (1.0)		
マロリー・ワイス症候群			1 (1.0)
悪心		1 (1.1)	
肝胆道系障害	2 (2.0)	1 (1.1)	5 (5.2)
脂肪肝	1 (1.0)		3 (3.1)
肝機能異常		1 (1.1)	1 (1.0)
胆嚢ポリープ	1 (1.0)		1 (1.0)
アルコール性肝疾患			1 (1.0)
肝障害	1 (1.0)		
皮膚および皮下組織障害		2 (2.2)	3 (3.1)
湿疹			2 (2.1)
丘疹		1 (1.1)	1 (1.0)
環状紅斑		1 (1.1)	
脂漏性皮膚炎		1 (1.1)	
筋骨格系および結合組織障害	5 (5.0)	4 (4.3)	5 (5.2)
背部痛	2 (2.0)	1 (1.1)	1 (1.0)
筋痙縮	1 (1.0)	1 (1.1)	
四肢痛	1 (1.0)		1 (1.0)
筋骨格硬直	1 (1.0)		1 (1.0)
関節痛			1 (1.0)
頚部痛		1 (1.1)	
滑液嚢腫			1 (1.0)
腱鞘炎		1 (1.1)	

例数 (%)
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
総括報告書（5.3.5.1-2）表 12.2.2 から引用

表 2.7.6.5-37　すべての有害事象–安全性データの解析対象集団（続き）

	メトホルミン	SYR-322	
器官別大分類	単独群	12.5 mg 併用群	25 mg 併用群
基本語	n=100	n=92	n=96
腎および尿路障害	1 (1.0)	2 (2.2)	
尿管結石		1 (1.1)	
排尿困難		1 (1.1)	
糖尿病性腎症	1 (1.0)		
生殖系および乳房障害		1 (1.1)	
勃起不全		1 (1.1)	
全身障害および投与局所様態	2 (2.0)	1 (1.1)	2 (2.1)
胸痛			1 (1.0)
疲労		1 (1.1)	
空腹	1 (1.0)		
浮腫	1 (1.0)		
末梢性浮腫			1 (1.0)
臨床検査	7 (7.0)	5 (5.4)	6 (6.3)
血中乳酸増加	3 (3.0)		1 (1.0)
白血球数増加	1 (1.0)	1 (1.1)	2 (2.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (2.0)		1 (1.0)
血中ピルビン酸増加	2 (2.0)		
血中グルカゴン増加		1 (1.1)	
血中トリグリセリド増加		1 (1.1)	
血中尿酸増加			1 (1.0)
心電図 T 波振幅減少	1 (1.0)		
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		1 (1.1)	
体重増加		1 (1.1)	
便潜血陽性			1 (1.0)
傷害、中毒および処置合併症	3 (3.0)	2 (2.2)	
事故		2 (2.2)	
転倒・転落	1 (1.0)		
外耳道擦過傷	1 (1.0)		
熱傷	1 (1.0)		

例数 (%)
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
総括報告書（5.3.5.1-2）表 12.2.2 から引用

表 2.7.6.5-38　いずれかの投与群で 2%以上にみられた有害事象
–安全性データの解析対象集団

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

例数 (%)
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
総括報告書（5.3.5.1-2）表 12.2.2 から引用

ほとんどの有害事象の程度は軽度であり、高度な有害事象は 25 mg 併用群の肺の悪性新生物及びマロリー・ワイス症候群（各 1 例）であった。これらはいずれも治験薬との因果関係が否定された。

各投与群で有害事象の発現頻度が最も高かった時期（投与 1～14、15～28、29～56、57～84 日目及び 85 日目以降）は、いずれの投与群においても投与 29～56 日目であった（メトホルミン単独群、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 21.0%、22.8%及び 21.9%）。いずれの投与群においても、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。また、各時期における有害事象の発現頻度のメトホルミン単独群と各併用群との比較においても、一定の傾向はみられなかった。

④ 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

治験薬との因果関係が否定できない有害事象を器官別大分類及び基本語ごとに表2.7.6.5-39に示した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の投与群別の発現頻度は、メトホルミン単独群、12.5 mg併用群及び25 mg併用群でそれぞれ10.0%（10/100例）、10.9%（10/92例）及び8.3%（8/96例）であり、各投与群で同程度であった。

各投与群で発現頻度が3%以上のものはメトホルミン単独群の血中乳酸増加3.0%（3/100例）及び25 mg併用群の便秘3.1%（3/96例）であった。血中乳酸増加の発現頻度は12.5 mg併用群で0.0%、25 mg併用群で1.0%であり、便秘の発現頻度はメトホルミン単独群で2.0%、12.5 mg併用群で1.1%であった。

表 2.7.6.5-39　治験薬との因果関係が否定できない有害事象
–安全性データの解析対象集団

	メトホルミン	SYR-322	
器官別大分類	単独群	12.5 mg併用群	25 mg併用群
基本語	n=100	n=92	n=96
有害事象発現例数	10 (10.0)	10 (10.9)	8 (8.3)
有害事象発現件数	13	15	12
感染症および寄生虫症			1 (1.0)
鼻咽頭炎			1 (1.0)
耳および迷路障害		1 (1.1)	
耳鳴		1 (1.1)	
心臓障害			1 (1.0)
動悸			1 (1.0)
血管障害	1 (1.0)		
高血圧	1 (1.0)		
胃腸障害	4 (4.0)	5 (5.4)	5 (5.2)
便秘	2 (2.0)	1 (1.1)	3 (3.1)
腹部不快感	1 (1.0)		2 (2.1)
下痢		2 (2.2)	1 (1.0)
腹部膨満		1 (1.1)	
上腹部痛		1 (1.1)	
過敏性腸症候群	1 (1.0)		
悪心		1 (1.1)	
肝胆道系障害			1 (1.0)
肝機能異常			1 (1.0)
皮膚および皮下組織障害		1 (1.1)	
環状紅斑		1 (1.1)	
脂漏性皮膚炎		1 (1.1)	
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.0)		
四肢痛	1 (1.0)		
腎および尿路障害	1 (1.0)		
糖尿病性腎症	1 (1.0)		
生殖系および乳房障害		1 (1.1)	
勃起不全		1 (1.1)	

例数 (%)
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
総括報告書（5.3.5.1-2）表14.4.3から引用

表 2.7.6.5-39　治験薬との因果関係が否定できない有害事象
–安全性データの解析対象集団（続き）

器官別大分類 基本語	メトホルミン 単独群 n=100	SYR-322 12.5 mg 併用群 n=92	 25 mg 併用群 n=96
全身障害および投与局所様態	1 (1.0)		2 (2.1)
胸痛			1 (1.0)
浮腫	1 (1.0)		
末梢性浮腫			1 (1.0)
臨床検査	4 (4.0)	4 (4.3)	1 (1.0)
血中乳酸増加	3 (3.0)		1 (1.0)
血中グルカゴン増加		1 (1.1)	
血中ピルビン酸増加	1 (1.0)		
心電図 T 波振幅減少	1 (1.0)		
γ–グルタミルトランスフェラーゼ増加		1 (1.1)	
体重増加		1 (1.1)	
白血球数増加		1 (1.1)	

例数 (%)
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
総括報告書（5.3.5.1-2）表 14.4.3 から引用

⑤ 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

本治験の治療期に死亡例はみられなかった。

ii） 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現頻度を器官別大分類及び基本語ごとに表 2.7.6.5-40 に示した。

重篤な有害事象の発現頻度及び件数は、メトホルミン単独群、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 0.0%（0/100 例）0 件、0.0%（0/92 例）0 件及び 2.1%（2/96 例）2 件であり、各投与群で同程度であった。

2 例以上に発現した重篤な有害事象はなく、すべての重篤な有害事象について、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象発現症例一覧を表 2.7.6.5-41 に示した。

表 2.7.6.5-40　重篤な有害事象–安全性データの解析対象集団

器官別大分類 基本語	メトホルミン 単独群 n=100	SYR-322 12.5 mg 併用群 n=92	 25 mg 併用群 n=96
有害事象発現例数	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)
有害事象発現件数	0	0	2
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			1 (1.0)
肺の悪性新生物			1 (1.0)
胃腸障害			1 (1.0)
マロリー・ワイス症候群			1 (1.0)

例数 (%)
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
総括報告書（5.3.5.1-2）表 12.3.1 から引用

表 2.7.6.5-41　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	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
25 mg 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 52 歳	SYR-322DB [redacted] (83) メトホルミン 500 mg/日 1 日 2 回 [redacted] (168)	マロリー・ワイス症候群 顔面神経麻痺 白血球数増加	[redacted] (69) [redacted] (82) [redacted] (84)	[redacted] (75) 継続中 継続中	関連なし 関連なし 関連なし	高度 中等度 軽度	重篤 非重篤 非重篤	投与中止 投与中止 該当せず	回復 軽快 軽快

既往歴 ［CRF 記載名］	合併症 ［CRF 記載名］	併用薬 ［CRF 記載名］	前治療薬 ［CRF 記載名］	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	高脂血症	リピトール*	アクトス	有	飲酒により発現したものと考えられ、治験薬、治験手順との関連なし。	飲酒による事象発現と考えられ、治験薬との関連はないと考える。
		ベザトール SR *				
		タケプロン OD				
		ディクアノン内服液				
		経口用トロンビン細粒 1 万単位				
		ソロン細粒 20%				
		バルトレックス				
		メコバマイド				
		プレロン				
		点滴（薬剤名不明）				

*：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[redacted]
有害事象発現日及び消失日の投与後日数は投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（5.3.5.1-2）表 14.4.8、16.2.4.7、16.2.4.8 及び 16.2.7 から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted] 同意取得及び VISIT 1 開始。治験薬メトホルミン投与開始。 [redacted] SYR-322 投与開始。 [redacted] 前日に会社の歓送迎会で飲酒した。帰宅後、数回の嘔吐があり、その後、吐物の中に血液が混じっていたため救急車にて近院へ搬送となった。内視鏡にて食道出血が確認され、入院となった。SYR-322 は[redacted]まで未服薬。メトホルミンは[redacted]夕～[redacted]まで未服薬。 [redacted] 点滴（薬剤名不明）、[redacted]による治療開始。 [redacted] 内視鏡にて食道からの出血が治まっていることを確認。 [redacted] 回復したため退院となった。 [redacted] 当院来院。被験者より上記内容を聴取した。

総括報告書（5.3.5.1-2）表 14.4.8、16.2.4.7、16.2.4.8 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.5-41　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	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
25 mg 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 58 歳	SYR-322DB [redacted] [redacted] （14） メトホルミン 750 mg/日 1 日 3 回 [redacted] [redacted] （105）	肺の悪性新生物 便秘 鼻咽頭炎	[redacted] （32） [redacted] （2） [redacted] （12）	継続中 継続中 継続中	関連なし 関連あるかもしれない 関連あるかもしれない	高度 軽度 軽度	重篤 非重篤 非重篤	投与中止 投与量変更せず 投与量変更せず	未回復 不明 不明

既往歴 ［CRF 記載名］	合併症 ［CRF 記載名］	併用薬 ［CRF 記載名］	前治療薬 ［CRF 記載名］	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	高血圧症 脂肪肝 下痢 完全右脚ブロック	テノーミン錠*	グリコラン	有	現時点[redacted]では本事象の原因は不明であり、したがって治験薬との因果関係についても判断しがたいが、治験薬服用中に発現していることから関連性は否定できない。肺癌の発症時期は不明であるが、治験開始以降の短期間に発現したものとは考えにくい。したがって偶発症と考え、治験薬との関連性はないと判断する。また、本事象の進行状況から今後も完治は難しいと判断し、未回復であるが本報告をもって追跡終了とする[redacted]。	本治験薬には癌原性、変異原性を示唆する知見は得られていないこと、治験薬の投与期間と肺癌の進展の程度を考慮すると、治験薬投与開始前から存在していたと考えられ、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[redacted]
有害事象発現日及び消失日の投与後日数は投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（5.3.5.1-2）表 14.4.8、16.2.4.7、16.2.4.8 及び 16.2.7 から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted] 同意取得及び Visit 1 開始。グリコラン（治験薬）投与開始。 [redacted] SYR-322 投与開始。 [redacted] 左片麻痺のため他院入院。 [redacted] 入院先主治医より、[redacted]に入院した旨、電話にて聴取。治験薬の投与中止を指示し、治験中止。その後、入院先にて「肺癌による転移性脳腫瘍」と診断。[redacted]にて治療。また、全脳照射 35 Gy/14 回（1 回 2.5 Gy）（[redacted]～）を実施、検査として採血、検尿、検便、痰培、レントゲン、CT、骨シンチグラフィー、MRI、気管支鏡、腹部エコー、ECG を実施。 [redacted] 入院先主治医より情報提供書入手。今後、[redacted]にて治療を行う予定。なお[redacted]以降治験薬の服用はなし。

総括報告書（5.3.5.1-2）表 14.4.8、16.2.4.7、16.2.4.8 及び 16.2.7 から引用

iii）他の重要な有害事象

a）治験薬投与中止（投与中断を含む）に至った有害事象

治験薬投与中止（投与中断を含む）に至った有害事象の発現頻度を器官別大分類及び基本語ごとに表 2.7.6.5-42 に示した。

治験薬投与中止（投与中断を含む）に至った有害事象の発現頻度及び件数は、メトホルミン単独群、12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群でそれぞれ 0.0%（0/100 例）0 件、0.0%（0/92 例）0 件及び 2.1%（2/96 例）3 件であり、各投与群で同程度であった。

2 例以上に発現した治験薬投与中止（投与中断を含む）に至った有害事象はなく、すべての治験薬投与中止（投与中断を含む）に至った有害事象について、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬投与中止（投与中断を含む）に至った有害事象発現症例一覧を表 2.7.6.5-43 に示した。

表 2.7.6.5-42　治験薬投与中止（投与中断を含む）に至った有害事象
–安全性データの解析対象集団

	メトホルミン	SYR-322	
器官別大分類	単独群	12.5 mg 併用群	25 mg 併用群
基本語	n=100	n=92	n=96
有害事象発現例数	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)
有害事象発現件数	0	0	3
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			1 (1.0)
肺の悪性新生物			1 (1.0)
神経系障害			1 (1.0)
顔面神経麻痺			1 (1.0)
胃腸障害			1 (1.0)
マロリー・ワイス症候群			1 (1.0)

例数 (%)
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
総括報告書（5.3.5.1-2）表 12.3.2 から引用

表 2.7.6.5-43　治験薬投与中止（投与中断を含む）に至った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	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
25 mg 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 52 歳	SYR-322DB [redacted] (83) メトホルミン 500 mg/日 1 日 2 回 [redacted] (168)	マロリー・ワイス症候群	[redacted] (69)	[redacted] (75)	関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
				顔面神経麻痺	[redacted] (82)	継続中	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	軽快
				白血球数増加	[redacted] (84)	継続中	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	軽快
	[redacted]	日本人 [redacted] 58 歳	SYR-322DB [redacted] (14) メトホルミン 750 mg/日 1 日 3 回 [redacted] (105)	肺の悪性新生物	[redacted] (32)	継続中	関連なし	高度	重篤	投与中止	未回復
				便秘	[redacted] (2)	継続中	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	不明
				鼻咽頭炎	[redacted] (12)	継続中	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	不明

事象名：MedDRA/J ver[redacted]
有害事象発現日及び消失日の投与後日数は投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（5.3.5.1-2）表 14.4.9、16.2.5 及び 16.2.7 から引用

⑥ SYR-322 投与で注意すべき有害事象

i） 低血糖症

有害事象として報告された低血糖症は 12.5 mg 併用群の 1 例にみられた。程度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。重篤なもの又は治験薬投与中止に至ったものはなかった。

ii） 皮膚障害

器官別大分類が「皮膚および皮下組織障害」の有害事象は全体で 5 例にみられた。投与群別では 12.5 mg 併用群で 2 例（2.2%）、25 mg 併用群で 3 例（3.1%）であり、メトホルミン単独群ではみられなかった。基本語別で、各投与群で 2 例以上に発現した有害事象は、25 mg 併用群の湿疹（2 例、2.1%）であった。程度はいずれも軽度であった。

治験薬との因果関係が否定できない「皮膚および皮下組織障害」は、12.5 mg 併用群の環状紅斑 1 例及び脂漏性皮膚炎 1 例であった。重篤なもの又は治験薬投与中止に至ったものはなかった。

iii） 乳酸アシドーシス

乳酸アシドーシスに関連する有害事象として、血中乳酸増加はメトホルミン単独群で 3.0%（3/100 例）、25 mg 併用群で 1.0%（1/96 例）、血中ピルビン酸増加はメトホルミン単独群で 2.0%（2/100 例）であった。程度はいずれも軽度であった。治験薬との因果関係が否定されなかった乳酸アシドーシスに関連する有害事象は、メトホルミン単独群の血中乳酸増加の 3 例及び血中ピルビン酸増加の 1 例、25 mg 併用群の血中乳酸増加の 1 例であった。重篤なもの又は治験薬投与中止に至ったものはなかった。

iv） 胃腸障害

器官別大分類が「胃腸障害」の有害事象のうち、本治験の併用薬としたメトホルミン（グリコラン）の添付文書に副作用として記載されている便秘はメトホルミン単独群で 2.0%（2/100 例）、12.5 mg 併用群で 1.1%（1/92 例）、25 mg 併用群で 4.2%（4/96 例）、下痢はメトホルミン単独群で 1.0%（1/100 例）、12.5 mg 併用群で 5.4%（5/92 例）、25 mg 併用群で 1.0%（1/96 例）、腹痛はメトホルミン単独群で 1.0%（1/100 例）、25 mg 併用群で 1.0%（1/96 例）、腹部膨満は 12.5 mg 併用群で 1.1%（1/92 例）、悪心は 12.5 mg 併用群で 1.1%（1/92 例）であった。程度はいずれも軽度であった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、メトホルミン単独群で便秘が 2 例、12.5 mg 併用群で下痢が 2 例、腹部膨満、悪心及び便秘がそれぞれ 1 例、25 mg 併用群で便秘が 3 例、下痢が 1 例であった。重篤なもの又は治験薬投与中止に至ったものはなかった。

⑦ 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程度は小さく、臨床的に意義のある変化ではなかった。また、投与群間で大きな違いはなかった。

検査値が対照観察期終了時に基準値範囲内にあり、その後異常値へ変化した被験者は散発的にみられたものの、これらの変化について投与群間で大きな違いはなかった。

血液学的検査に関連した有害事象（器官別大分類が「臨床検査」に分類される有害事象）のうち、治験薬との因果関係が否定できないものとして、12.5 mg 併用群では白血球数増加 1 例が報告された。程度が中等度以上と判定されたもの、重篤な有害事象として報告されたもの又は治験薬投与中止に至ったものはなかった。

血液生化学検査に関連した有害事象（器官別大分類が「臨床検査」に分類される有害事象）のうち、治験薬との因果関係が否定できないものとして、メトホルミン単独群では血中乳酸増加 3 例、血中ピルビン酸増加 1 例、12.5 mg 併用群では血中グルカゴン増加 1 例、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 1 例、25 mg 併用群では血中乳酸増加 1 例が報告された。程度が中等度以上と判定されたもの、重篤な有害事象として報告されたもの又は治験薬投与中止に至ったものはなかった。

尿検査に関連した有害事象（器官別大分類が「臨床検査」に分類される有害事象）はなかった。

⑧ バイタルサイン、心電図

バイタルサイン（拡張期及び収縮期血圧並びに脈拍数）について、いずれの項目も投与前後差の程度は小さく、臨床的に意義のある変化ではなかった。また、投与群間で大きな違いはなかった。

バイタルサインに関連した有害事象として、高血圧がメトホルミン単独群で 2 例、12.5 mg 併用群で 1 例、25 mg 併用群で 2 例に報告された。これらの事象はいずれも軽度であった。治験薬との因果関係は、メトホルミン単独群の 1 例で「関連あるかもしれない」と判定されたものの、それ以外はいずれも「関連なし」と判定された。重篤なもの又は治験薬投与中止に至ったものはなかった。

心電図所見について、投与群間で大きな違いはなかった。対照観察期開始時（投与 12 週前）の判定結果が「正常範囲内」又は「異常だが臨床的に問題なし」で、治療期終了時の判定結果が「異常かつ臨床的に問題あり」であった被験者は、メトホルミン単独群 1 例であり、有害事象として心電図 T 波振幅減少が報告された。程度は軽度であり、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判定された。重篤なもの又は治験薬投与中止に至ったものはなかった。

（3）結論

- 治療期終了時（投与 12 週目）の HbA1c 変化量（治療期終了時–対照観察期終了時）について、各併用群はメトホルミン単独群よりも大きく低下した。12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群は同程度の低下を示し、メトホルミン単独群と比較して、各併用群で有意な差がみられた。
- 治療期終了時（投与 12 週目）の空腹時血糖変化量（治療期終了時–対照観察期終了時）について、各併用群はメトホルミン単独群よりも大きく低下し、メトホルミン単独群と比較して、各併用群で有意な差がみられた。
- 治療期終了時（投与 12 週目）の食後血糖〔食後 2 時間値及び AUC(0-2)〕変化量（治療期終了時–対照観察期終了時）について、各併用群はメトホルミン単独群よりも大きく低下し、メトホルミン単独群と比較して、各併用群で有意な差がみられた。

・SYR-322 とメトホルミンを併用投与した際の安全性及び忍容性は特に問題はなかった。有害事象の発現頻度は、各投与群で同程度であった。

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

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

第 2/3 相 SU 剤併用試験（CCT-005 試験）又は第 2/3 相メトホルミン併用試験（CCT-006 試験）を完了した被験者を対象として、それぞれ SYR-322（12.5 mg 又は 25 mg 1 日 1 回）と SU 剤（グリメピリド 1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg 又は 6 mg 1 日 1～2 回）又は SYR-322 とメトホルミン（500 mg 又は 750 mg 1 日 2～3 回）を 40 週間〔第 2/3 相 SU 剤併用試験又は第 2/3 相メトホルミン併用試験の治験薬（SYR-322DB）投与開始日から起算して 52 週間〕継続して長期併用投与したときの安全性及び有効性について、非盲検試験により検討した。

解析は、本治験と第 2/3 相 SU 剤併用試験又は本治験と第 2/3 相メトホルミン併用試験のデータを併合したうえで、SU 剤（グリメピリド）併用例、メトホルミン併用例別に行った。

本治験における有効性評価項目の HbA1c は、JDS 値で記載した。

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.6-1 に示した。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要

項目	内容
治験の目的	第 2/3 相 SU 剤併用試験又は第 2/3 相メトホルミン併用試験を完了した被験者を対象として、それぞれ SYR-322 と SU 剤（グリメピリド）又は SYR-322 とメトホルミンを 40 週間〔第 2/3 相 SU 剤併用試験又は第 2/3 相メトホルミン併用試験の治験薬（SYR-322DB）投与開始日から起算して 52 週間〕継続して併用投与した際の安全性及び有効性について検討した。
治験デザイン	多施設共同、非盲検、継続長期投与
治験の種類	第 2/3 相、非対照試験
対象	1. 対象：第 2/3 相 SU 剤併用試験又は第 2/3 相メトホルミン併用試験を完了した 2 型糖尿病患者 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。 ＜第 2/3 相 SU 剤併用試験からの移行例及び第 2/3 相メトホルミン併用試験からの移行例共通＞ (1) 第 2/3 相 SU 剤併用試験又は第 2/3 相メトホルミン併用試験を完了したもの (2) 治験の内容を理解し、それを遵守する能力があるもの (3) 治験への参加に先立って、文書により同意が得られるもの (4) 妊娠する可能性のある女性（閉経前の女性、不妊手術を受けていない）の場合、治験期間中を通して適切な避妊の実施に同意するもの 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。 ＜第 2/3 相 SU 剤併用試験からの移行例及び第 2/3 相メトホルミン併用試験からの移行例共通＞ (1) 第 2/3 相 SU 剤併用試験又は第 2/3 相メトホルミン併用試験の治療期 12 週時の収縮期血圧が 180 mmHg 以上、又は拡張期血圧が 110 mmHg 以上のもの (2) 臨床的に明らかな肝機能障害（例えば、第 2/3 相 SU 剤併用試験又は第 2/3 相メトホルミン併用試験の治療期 8 週時の AST、ALT が基準値上限の 2.5 倍以上）のあるもの

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
対象 （続き）	(3) 臨床的に明らかな腎機能障害（例えば、第 2/3 相 SU 剤併用試験又は第 2/3 相メトホルミン併用試験の治療期 8 週時のクレアチニンが基準値上限の 1.5 倍以上）のあるもの (4) 重篤な心疾患、脳血管障害を有するもの、又は膵臓・血液等に重篤な疾病を有するもの（例えば、入院治療が必要であるもの） (5) 下痢、嘔吐等の胃腸障害があるもの (6) 悪性腫瘍のあるもの (7) 妊婦又は授乳婦であるもの (8) 薬物の濫用、依存症又はそれらの既往があるもの (9) 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 (10) 治験責任医師又は治験分担医師が当該治験を実施するにあたり不適当と判断したもの ＜第 2/3 相メトホルミン併用試験からの移行例のみ＞ (11) 乳酸アシドーシスの既往又は症状を持つもの (12) 透析を受ける必要があるもの（腹膜透析を含む） (13) ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓などの心血管系、肺機能に高度の障害があるもの及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態であるもの (14) 脱水症であるもの (15) 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もの
計画被験者数 及び 設定根拠	計画被験者数： 主要評価項目の評価可能被験者数： SU 剤（グリメピリド）併用例：SYR-322 の併用投与量ごとに 97～98 例、計 195 例 メトホルミン併用例：SYR-322 の併用投与量ごとに 97～98 例、計 195 例 〔計画被験者数の設定根拠〕 第 2/3 相 SU 剤併用試験、第 2/3 相メトホルミン併用試験では、ともに無作為化された被験者数として 1 群あたり 80 例、合計 240 例、主要評価項目〔治療期終了時（投与 12 週目）の HbA1c 変化量（治療期終了時–対照観察期終了時）〕の評価可能被験者数として 1 群あたり 65 例、合計 195 例と設定した。 本治験は、第 2/3 相 SU 剤併用試験又は第 2/3 相メトホルミン併用試験において 12 週間の治療期を完了した 2 型糖尿病患者を対象とした継続長期投与試験であること、第 2/3 相 SU 剤併用試験又は第 2/3 相メトホルミン併用試験で SU 剤（グリメピリド）単独群又はメトホルミン単独群に割り付けられた被験者は、本治験において SYR-322 の各投与量（12.5 mg 又は 25 mg）を併用投与されること、また本治験での主要評価項目（有害事象）の評価は、本治験と第 2/3 相 SU 剤併用試験又は本治験と第 2/3 相メトホルミン併用試験のデータを併合したうえで行うことから、本治験の主要評価項目の評価可能被験者数として、SU 剤（グリメピリド）併用例、メトホルミン併用例ともに、SYR-322 の併用投与量ごとに 97～98 例、合計 195 例と設定した。
投与方法・ 投与量及び 投与期間	第 2/3 相 SU 剤併用試験及び第 2/3 相メトホルミン併用試験において、12.5 mg 併用群又は 25 mg 併用群に割り付けられた被験者は、引き続き同一の投与群に割り付け、SU 剤（グリメピリド）単独群又はメトホルミン単独群に割り付けられた被験者については、12.5 mg（12W～）併用群又は 25 mg（12W～）併用群のいずれかに無作為に割り付けた（比率 1:1）。 SYR-322 については、いずれの被験者も第 2/3 相 SU 剤併用試験又は第 2/3 相メトホルミン併用試験と同一の投与方法により経口投与した。すなわち、SYR-322 12.5 mg 錠又は 25 mg 錠のいずれかを 1 日 1 回、1 回 1 錠、朝食前に経口投与した。 SU 剤（グリメピリド）については、原則として第 2/3 相 SU 剤併用試験と同一の用法用量とした。なお、必要に応じて適宜用法用量の変更は可能としたが、その際は 1 日投与量として 1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg 又は 6 mg（1 日最高投与量は 6 mg まで）を、1 日 1～2 回朝又は朝夕、食前又は食後に経口投与した。 メトホルミンについては、原則として第 2/3 相メトホルミン併用試験と同一の用法用量とした。なお、必要に応じて適宜用法用量の変更は可能としたが、その際は 1 日投与量として 500 mg 又は 750 mg を 1 日 2～3 回、食後に経口投与した。 治験薬（SYR-322DB）は第 2/3 相 SU 剤併用試験又は第 2/3 相メトホルミン併用試験の治療期 12 週来院時（Visit 8）の翌日から服薬を開始した。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（続き）

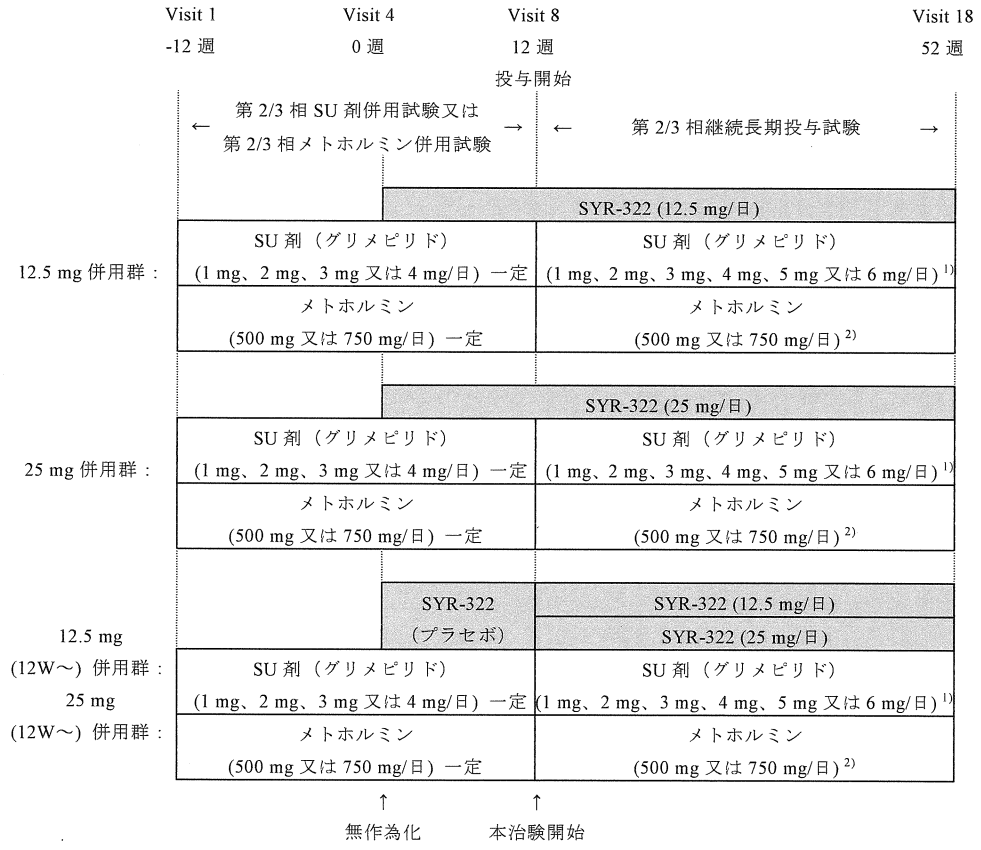
項目	内容
投与方法・投与量及び投与期間（続き）	治験薬（グリメピリド又はメトホルミン）は第 2/3 相 SU 剤併用試験又は第 2/3 相メトホルミン併用試験の治療期 12 週来院（Visit 8）後から、治験責任医師又は治験分担医師の指示に従い服薬を開始した。 治験期間は治療期として 40 週間とした。被験者は治験に組み入れられた後、4 週ごとに来院することとした。 なお、本治験は治験薬（SYR-322DB）投与開始 12 週後〔第 2/3 相 SU 剤併用試験又は第 2/3 相メトホルミン併用試験の治験薬（SYR-322DB）投与開始日から起算して 24 週後〕及び 40 週後〔第 2/3 相 SU 剤併用試験又は第 2/3 相メトホルミン併用試験の治験薬（SYR-322DB）投与開始日から起算して 52 週後〕のそれぞれの時点において解析を実施することとした。  1) 原則として第 2/3 相 SU 剤併用試験と同一の用法用量とした。 なお、必要に応じて適宜用法用量の変更は可能としたが、その際は 1 日投与量として 1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg 又は 6 mg を、1 日 1～2 回朝又は朝夕、食前又は食後に経口投与した。 2) 原則として第 2/3 相メトホルミン併用試験と同一の用法用量とした。 なお、必要に応じて適宜用法用量の変更は可能としたが、その際は 1 日投与量として 500 mg 又は 750 mg を 1 日 2～3 回、食後に経口投与した。

表 2.7.6.6-1　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	

	治療期											
		第 2/3 相継続長期投与試験										
	8W	12W	16W	20W	24W	28W	32W	36W	40W	44W	48W	52W [6]
	Day 56 [5]	Day 84	Day 112	Day 140	Day 168	Day 196	Day 224	Day 252	Day 280	Day 308	Day 336	Day 364
許容範囲	49～63	77～91	105～119	133～147	161～175	189～203	217～231	245～259	273～287	301～315	329～343	357～371
Visit 番号 [1]	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
選択基準／除外基準		X										
診察	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
体重	X	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	X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
臨床検査 [2]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
妊娠検査（尿 hCG 検査）[3]	X				X							X
心電図		X			X			X				X
HbA1c	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
空腹時血糖	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
空腹時インスリン	X	X			X [7]			X				X [7]
空腹時グルカゴン	X	X			X [7]			X				X [7]
空腹時 C-ペプチド	X	X			X [7]			X				X [7]
グリコアルブミン	X	X			X							X
1,5-AG	X	X			X							X
空腹時プロインスリン	X	X			X							X
空腹時血清脂質	X	X			X			X				X
DPP-4 活性	X	X			X			X				X
食事負荷試験 [4]		X			X							X
腹囲		X			X							X
治験薬の処方	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
服薬状況	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
食事療法、運動療法の遵守状況	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

W: Week

1) 第 2/3 相 SU 剤併用試験又は第 2/3 相メトホルミン併用試験の対照観察期開始時点（-12 週）を Visit 1 とした。
2) 血液学的検査、血液生化学検査、尿検査。
3) 妊娠する可能性のある女性。Visit 7 の妊娠検査は、本治験の同意取得後に実施し、許容範囲は 49～91（日）とした。
4) 食事前、食事開始 0.5、1、2 時間後に検査を実施した。
5) 第 2/3 相 SU 剤併用試験又は第 2/3 相メトホルミン併用試験の治験薬（SYR-322DB）投与開始日を Day 1（投与 1 日目）とした。
6) 52 週を最終来院とし、検査・観察・評価を実施した。治験中止時は、被験者の早期治験中止のための最終来院の手順を実施し、投与中止 2 週間（15 日）以内に検査・観察・評価を実施した。終了時又は中止時の検査・観察・評価を完了した時点をもって治療期終了とした。なお、中止時の許容範囲の起点は最終投与日を Day 1 とした。
7) 24 週及び 52 週（又は中止時）の空腹時インスリン、空腹時グルカゴン、空腹時 C-ペプチドは、食事負荷試験の食事前値に相当する。

なお、治験依頼者が無益性又は安全性の理由から治験を早期に中止する場合を除き、治験全体の終了時は、最終症例の最終 Visit の日と定義した。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
評価項目及びその評価基準	(1) 有効性 〔副次評価項目〕 1) 各評価時点における HbA1c、空腹時血糖 2) 食事負荷試験における血糖 〔その他の評価項目〕 1) 各評価時点における空腹時 C-ペプチド、空腹時インスリン、空腹時グルカゴン、グリコアルブミン、1,5-AG、空腹時プロインスリン、空腹時血清脂質（総コレステロール、中性脂肪、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、遊離脂肪酸）、体重、腹囲、HOMA-R [1]、HOMA-β [2]、Insulinogenic Index [3]、プロインスリン／インスリン比、DPP-4 活性 2) 食事負荷試験におけるインスリン、C-ペプチド、グルカゴン、活性型 GLP-1 濃度 [1] HOMA-R：インスリン濃度×空腹時血糖／405 [2] HOMA-β：（インスリン濃度×360）／（空腹時血糖-63） [3] Insulinogenic Index：食事負荷後 30 分のインスリン増加量／食事負荷後 30 分の血糖増加量 (2) 安全性 〔主要評価項目〕 有害事象 〔その他の評価項目〕 バイタルサイン、心電図所見、臨床検査結果
解析方法	解析は、本治験と第 2/3 相 SU 剤併用試験又は本治験と第 2/3 相メトホルミン併用試験のデータを併合したうえで、SU 剤（グリメピリド）併用例、メトホルミン併用例別に行った。その際、第 2/3 相 SU 剤併用試験又は第 2/3 相メトホルミン併用試験で SYR-322 の各併用群に割り付けられた被験者については、有効性評価時、安全性評価時ともに治療期 52 週間のデータを用い、ベースライン値として第 2/3 相 SU 剤併用試験又は第 2/3 相メトホルミン併用試験の対照観察期（以下、対照観察期）終了時のデータを用いた。第 2/3 相 SU 剤併用試験又は第 2/3 相メトホルミン併用試験でそれぞれ SU 剤（グリメピリド）単独群又はメトホルミン単独群に割り付けられた被験者については、有効性評価時は治療期 0～11 週のデータを除き、治療期 12～52 週のデータを治療期 0～40 週のデータとして用い、安全性評価時は治療期 1～12 週のデータを除き、治療期 13～52 週のデータを治療期 1～40 週のデータとして用いた。また、ベースライン値として、有効性評価時は治療期 12 週（本治験開始時）、安全性評価時は対照観察期終了時のデータを用いた。 (1) 解析対象集団 本治験では、解析対象集団として「安全性データの解析対象集団」及び「最大の解析対象集団」の 2 種類の解析対象集団を設けた。安全性の解析の解析対象集団として用いる「安全性データの解析対象集団」は、SU 剤（グリメピリド）併用例、メトホルミン併用例ごとにそれぞれ「治療期の治験薬〔SYR-322DB 及び SU 剤（グリメピリド）〕が投与（併用投与）されたすべての被験者」、「治療期の治験薬（SYR-322DB 及びメトホルミン）が投与（併用投与）されたすべての被験者」として定義した。有効性の解析の解析対象集団として用いる「最大の解析対象集団」は、SU 剤（グリメピリド）併用例、メトホルミン併用例ごとにそれぞれ「第 2/3 相 SU 剤併用試験において無作為化され、治療期の治験薬〔SYR-322DB 及び SU 剤（グリメピリド）〕を少なくとも 1 回以上投与（併用投与）された被験者」、「第 2/3 相メトホルミン併用試験において無作為化され、治療期の治験薬（SYR-322DB 及びメトホルミン）を少なくとも 1 回以上投与（併用投与）された被験者」として定義した。 (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) HbA1c、空腹時血糖 ① 経時的推移の検討 各評価時点〔ベースライン（0 週）～治療期終了時（52 週目）〕ごとに、投与量別の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・標準偏差の投与量別推移図を作成した。さらに、SU 剤（グリメピリド）又はメトホルミンの投与量別の解析を行った。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
解析方法 （続き）	② 治療期における変化量の経時的推移の検討 各評価時点〔投与 2 週目～治療期終了時（52 週目）〕における変化量〔各評価時点–ベースライン（0 週）〕について、前述①と同様の解析を行った。 2) 食事負荷試験における血糖 ① 経時的推移の検討 各評価時点〔ベースライン（0 週）～治療期終了時（52 週目）〕において、食事前、食事開始 0.5、1、2 時間後ごとに投与量別の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・標準偏差の投与量別推移図を作成した。 ② 食事開始後の変化量の経時的推移の検討 各評価時点〔ベースライン（0 週）～治療期終了時（52 週目）〕において、食事開始後の変化量（食事開始 0.5、1、2 時間後–食事前）について、前述①と同様の解析を行った。 ③ AUC の経時的推移の検討 各評価時点〔ベースライン（0 週）～治療期終了時（52 週目）〕において、食事前から食事開始 2 時間後までの AUC について、前述①と同様の解析を行った。 ④ AUC の投与前後差の経時的推移の検討 各評価時点〔投与 12 週目～治療期終了時（52 週目）〕において、食事前から食事開始 2 時間後までの AUC の投与前後差〔各評価時点–ベースライン（0 週）〕について、前述①と同様の解析を行った。 (3) 主要評価項目 有害事象 「安全性データの解析対象集団」を対象として、治験薬との因果関係別の発現頻度の集計を投与量別に行った。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。また、有害事象の各症状・所見について、治験薬との因果関係別、程度別、発現時期別の発現頻度の集計を投与量別に行った。さらに、SU 剤（グリメピリド）又はメトホルミンの投与量別の解析を行った。 なお、MedDRA/J（Ver[redacted] を使用して読み替えられた有害事象は、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 4 つに分類・定義した。 明らかに関連あり 時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過も含む）があり、かつ以下のいずれかに該当する場合。 ・偶然の再投与により同様の所見を認める場合 ・薬剤感受性試験（皮膚テスト他）陽性の場合 ・体液又は血液内濃度測定により中毒量であることが認められる場合 多分関連あり 時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過も含む）があり、かつ原疾患、合併症、併用薬、併用処置等当該被験薬・対照薬以外の要因がほぼ除外される場合。 関連あるかもしれない 時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過も含む）があり、原疾患、合併症、併用薬、併用処置等他の要因も推定されるが、当該被験薬・対照薬による可能性*も考えられる場合。 *：例えば、類似化合物も含めて過去に同様の報告があるもの、薬理作用から推定されるもの 関連なし 時間的に相関関係がないと考えられる場合。原疾患、合併症、併用薬、併用処置等他の要因によると考えられる場合。 (4) データの変換方法及び欠測データの取扱い 各検査の評価欠測時点又は不採用となった時点のデータは、その評価についての推定の際の解析対象から除くこととした。なお、定量限界未満の値を 0 として取り扱うこととした。 (5) 有意水準、信頼係数 信頼係数：95%（両側推測）

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
代表施設名 及び施設数	[redacted]（治験責任医師：[redacted]）他 計 58 施設
治験期間	・SU 剤併用： [redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ・メトホルミン併用： [redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

（2）試験成績

1）SU 剤併用

① 被験者の構成及びデータの取扱い

本治験（SU 剤併用）では、投与量別又は解析における投与群（以下、投与群）別に解析を行った。投与量とは「12.5 mg 併用」及び「25 mg 併用」の計 2 用量を表し、投与群とは「12.5 mg 併用群」、「25 mg 併用群」、「SU 剤（グリメピリド）単独→12.5 mg 併用群」、「SU 剤（グリメピリド）単独→25 mg 併用群」及び「SU 剤（グリメピリド）単独群」の計 5 群を表す。

投与量別の解析では、第 2/3 相 SU 剤併用試験で 12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群に割り付けられたが本治験（SU 剤併用）に移行しなかった被験者については、それぞれ「12.5 mg 併用」及び「25 mg 併用」に含めて解析を行った。なお、第 2/3 相 SU 剤併用試験で SU 剤（グリメピリド）単独群に割り付けられ、本治験（SU 剤併用）に移行しなかった被験者は解析には含めなかった。

投与群別の解析では、第 2/3 相 SU 剤併用試験で 12.5 mg 併用群及び 25 mg 併用群に割り付けられたが本治験（SU 剤併用）に移行しなかった被験者については、それぞれ「12.5 mg 併用群」及び「25 mg 併用群」に含めて解析を行った。なお、第 2/3 相 SU 剤併用試験で SU 剤（グリメピリド）単独群に割り付けられ、本治験（SU 剤併用）に移行しなかった被験者は「SU 剤（グリメピリド）単独群」として解析を行った。

i）被験者の内訳とその取扱い

本治験（SU 剤併用）において同意取得された全例の被験者の内訳を表 2.7.6.6-2 に、本治験（SU 剤併用）における解析対象集団を表 2.7.6.6-3 に示した。

本治験（SU 剤併用）に登録された被験者は 296 例であり、そのうち 294 例が第 2/3 相 SU 剤併用試験を完了し、本治験（SU 剤併用）に移行した。本治験（SU 剤併用）に移行した被験者 294 例全例が本治験（SU 剤併用）の治験薬を投与された〔12.5 mg 併用群 97 例、25 mg 併用群 102 例、SU 剤（グリメピリド）単独→12.5 mg 併用群 46 例、SU 剤（グリメピリド）単独→25 mg 併用群 49 例〕。

本治験（SU 剤併用）の治験薬が投与された被験者のうち、完了例は、投与群別では、12.5 mg 併用群 80 例、25 mg 併用群 89 例、SU 剤（グリメピリド）単独→12.5 mg 併用群 38 例、SU 剤（グリメピリド）単独→25 mg 併用群 42 例であった。中止例は 12.5 mg 併用群 17 例、25 mg 併用群 13 例、SU 剤（グリメピリド）単独→12.5 mg 併用群 8 例、SU 剤（グリメピリド）単独→25 mg 併用群 7 例であった。中止理由は有害事象 19 例、有効性の欠如 17 例、自発的な中止 7 例、治験実施計画書からの重大な逸脱 2 例であった。

第 2/3 相 SU 剤併用試験において無作為化された症例から、第 2/3 相 SU 剤併用試験で SU 剤（グリメピリド）単独群に割り付けられ本治験（SU 剤併用）に移行しなかった症例〔「SU 剤（グリメピリド）単独群」〕を除いた 304 例（12.5 mg 併用 151 例及び 25 mg 併用 153 例）のうち、302 例（12.5 mg 併用 150 例及び 25 mg 併用 152 例）が「安全性データの解析対象集団」及び「最大の解析対象集団」に採用され、2 例（12.5 mg 併用及び 25 mg 併用各 1 例）が不採用となった。

表 2.7.6.6-2　被験者の内訳–本治験において同意取得された全例（SU 剤併用）

	投与群				計
	12.5 mg 併用群	25 mg 併用群	SU 剤（グリメピリド）単独→12.5 mg 併用群	SU 剤（グリメピリド）単独→25 mg 併用群	
第 2/3 相 SU 剤併用試験					
登録例 1)	99	102	46	49	296
完了例	97	102	46	49	294
本治験					
移行例	97	102	46	49	294
治験薬投与例	97	102	46	49	294
完了例	80	89	38	42	249
中止例	17	13	8	7	45
主な中止理由					
有害事象	9	3	4	3	19
有効性の欠如	5	7	2	3	17
自発的な中止	2	2	2	1	7
治験実施計画書からの重大な逸脱	1	1	0	0	2

1) 第 2/3 相 SU 剤併用試験参加中に本治験（SU 剤併用）へ登録された被験者
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）図 14.1.1 から引用

表 2.7.6.6-3　解析対象集団（SU 剤併用）

	SYR-322		計
例数 1)	12.5 mg 併用 n=151	25 mg 併用 n=153	n=304
安全性データの解析対象集団	150	152	302
最大の解析対象集団	150	152	302

1) 第 2/3 相 SU 剤併用試験において無作為化された症例から、第 2/3 相 SU 剤併用試験で SU 剤（グリメピリド）単独群に割り付けられ本治験（SU 剤併用）に移行しなかった症例を除いた例数
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 11.1.1 及び表 12.1 から引用

ii）　人口統計学的及び他の基準値の特性

「安全性データの解析対象集団」の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.6-4 に示した。

12.5 mg 併用及び 25 mg 併用で性別の割合は男性がそれぞれ 64.7%及び 65.8%、女性が 35.3%及び 34.2%であった。年齢（平均値、以下同様）はそれぞれ 60.4 歳及び 59.8 歳、体重は 65.13 kg 及び 64.11 kg、BMI は 24.88 kg/m^2 及び 24.31 kg/m^2、糖尿病罹病期間は 9.38 年及び 10.17 年、HbA1c は 8.25%及び 8.28%、空腹時 C-ペプチドは 1.80 ng/mL 及び 1.65 ng/mL、食後血糖 2 時間値は 278.4 mg/dL 及び 281.2 mg/dL であり、いずれの項目も投与量間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.6-4　人口統計学的及び他の基準値の特性–安全性データの解析対象集団（SU 剤併用）

項目／カテゴリ	SYR-322		計
	12.5 mg 併用	25 mg 併用	
	n=150	n=152	n=302
性別			
男性	97 (64.7)	100 (65.8)	197 (65.2)
女性	53 (35.3)	52 (34.2)	105 (34.8)
年齢 (歳)	60.4 (9.50)	59.8 (8.92)	60.1 (9.20)
年齢区分			
≤64 歳	93 (62.0)	105 (69.1)	198 (65.6)
≥65 歳	57 (38.0)	47 (30.9)	104 (34.4)
体重 (kg) [1)]	65.13 (12.945)	64.11 (13.113)	64.62 (13.018)
BMI (kg/m^2) [1)]	24.88 (3.849)	24.31 (4.224)	24.59 (4.045)
糖尿病罹病期間 (年)	9.38 (7.111)	10.17 (6.847)	9.78 (6.978)
HbA1c (%) [1)]	8.25 (0.868)	8.28 (0.911)	8.27 (0.888)
空腹時 C-ペプチド (ng/mL) [1)]	1.80 (0.749)	1.65 (0.870)	1.72 (0.814)
食後血糖 2 時間値 (mg/dL) [1)]	278.4 (60.75)	281.2 (64.23)	279.8 (62.44)

数字：平均値 (SD)、ただし性別及び年齢区分については例数 (%)
1) ベースライン (0 週)
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 10.2.1 から引用

② 有効性の解析

「最大の解析対象集団」を対象とし、以下の解析を行った。

i) 副次評価項目

a) HbA1c

各評価時点〔投与 2 週目～治療期終了時（52 週目）〕における HbA1c 及び HbA1c 変化量〔各評価時点–ベースライン（0 週）、以下同様〕について、投与量別の平均値及び標準偏差を表 2.7.6.6-5 に、HbA1c 変化量の平均値及び標準偏差の投与量別推移図を図 2.7.6.6-1 に示した。

投与量別では、HbA1c の投与前値〔ベースライン（0 週）〕（平均値）は、12.5 mg 併用及び 25 mg 併用でそれぞれ 8.25%及び 8.28%であった。投与前値からの変化量は、各投与量のすべての評価時点で有意であった。治療期終了時（52 週目）における変化量（平均値）は、12.5 mg 併用では-0.42%、25 mg 併用では-0.58%であった。

表 2.7.6.6-5　各評価時点における HbA1c 及び HbA1c 変化量（投与量別）
–最大の解析対象集団（SU 剤併用）

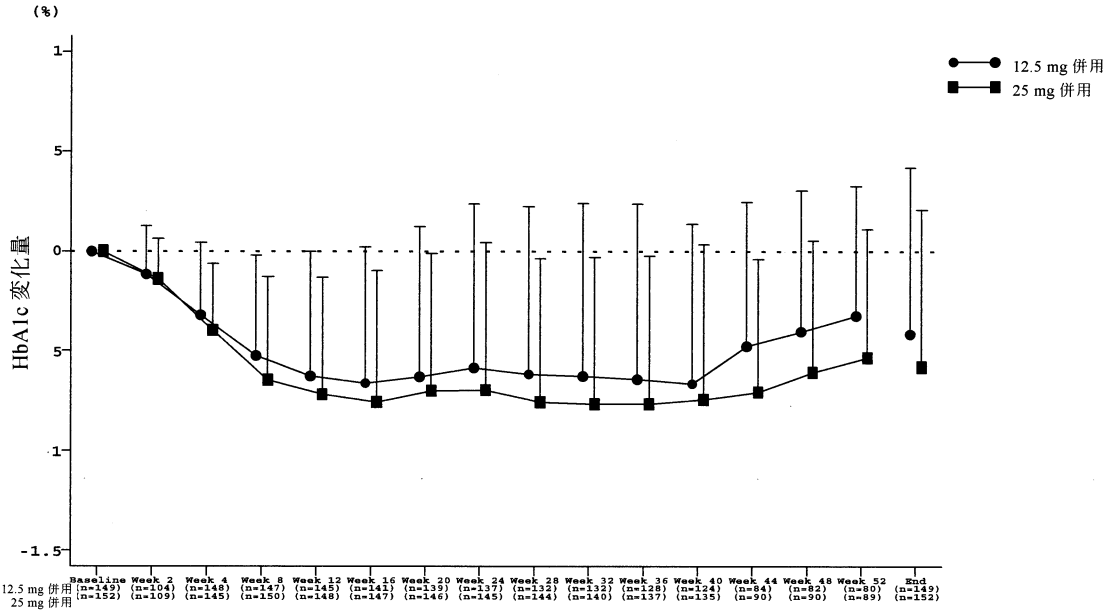
	SYR-322	
	12.5 mg 併用 n=150	25 mg 併用 n=152
ベースライン（0 週）		
例数	150	152
平均値 (SD)	8.25 (0.868)	8.28 (0.911)
投与 2 週目		
例数	104	109
平均値 (SD)	8.00 (0.819)	7.97 (0.806)
投与 2 週目のベースラインからの変化量		
例数	104	109
平均値 (SD)	-0.12 (0.243)	-0.14 (0.202)
投与 4 週目		
例数	148	145
平均値 (SD)	7.94 (0.885)	7.91 (0.885)
投与 4 週目のベースラインからの変化量		
例数	148	145
平均値 (SD)	-0.32 (0.366)	-0.40 (0.335)
投与 8 週目		
例数	147	150
平均値 (SD)	7.71 (0.917)	7.64 (0.896)
投与 8 週目のベースラインからの変化量		
例数	147	150
平均値 (SD)	-0.53 (0.506)	-0.65 (0.515)
投与 12 週目		
例数	145	148
平均値 (SD)	7.60 (0.928)	7.56 (0.903)
投与 12 週目のベースラインからの変化量		
例数	145	148
平均値 (SD)	-0.63 (0.626)	-0.72 (0.589)
投与 16 週目		
例数	141	147
平均値 (SD)	7.56 (0.926)	7.52 (0.902)
投与 16 週目のベースラインからの変化量		
例数	141	147
平均値 (SD)	-0.66 (0.685)	-0.76 (0.660)
投与 20 週目		
例数	139	146
平均値 (SD)	7.59 (0.909)	7.58 (0.876)
投与 20 週目のベースラインからの変化量		
例数	139	146
平均値 (SD)	-0.63 (0.754)	-0.70 (0.689)
投与 24 週目		
例数	137	145
平均値 (SD)	7.63 (0.901)	7.58 (0.920)
投与 24 週目のベースラインからの変化量		
例数	137	145
平均値 (SD)	-0.59 (0.823)	-0.70 (0.740)

単位：%
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.3.1 及び表 14.3.3 から引用

表 2.7.6.6-5　各評価時点における HbA1c 及び HbA1c 変化量（投与量別）
–最大の解析対象集団（SU 剤併用）（続き）

	SYR-322	
	12.5 mg 併用 n=150	25 mg 併用 n=152
投与 28 週目		
例数	132	144
平均値 (SD)	7.59 (0.917)	7.51 (0.929)
投与 28 週目のベースラインからの変化量		
例数	132	144
平均値 (SD)	-0.62 (0.841)	-0.76 (0.721)
投与 32 週目		
例数	132	140
平均値 (SD)	7.58 (0.954)	7.46 (0.909)
投与 32 週目のベースラインからの変化量		
例数	132	140
平均値 (SD)	-0.63 (0.868)	-0.77 (0.736)
投与 36 週目		
例数	128	137
平均値 (SD)	7.59 (0.942)	7.43 (0.858)
投与 36 週目のベースラインからの変化量		
例数	128	137
平均値 (SD)	-0.64 (0.881)	-0.77 (0.745)
投与 40 週目		
例数	124	135
平均値 (SD)	7.57 (0.878)	7.44 (0.900)
投与 40 週目のベースラインからの変化量		
例数	124	135
平均値 (SD)	-0.66 (0.799)	-0.74 (0.779)
投与 44 週目		
例数	84	90
平均値 (SD)	7.60 (0.821)	7.33 (0.878)
投与 44 週目のベースラインからの変化量		
例数	84	90
平均値 (SD)	-0.48 (0.726)	-0.71 (0.666)
投与 48 週目		
例数	82	90
平均値 (SD)	7.66 (0.862)	7.43 (0.905)
投与 48 週目のベースラインからの変化量		
例数	82	90
平均値 (SD)	-0.40 (0.706)	-0.61 (0.660)
投与 52 週目		
例数	80	89
平均値 (SD)	7.73 (0.957)	7.49 (0.896)
投与 52 週目のベースラインからの変化量		
例数	80	89
平均値 (SD)	-0.33 (0.652)	-0.53 (0.643)
治療期終了時（52 週目）		
例数	149	152
平均値 (SD)	7.83 (1.050)	7.70 (1.013)
治療期終了時（52 週目）のベースラインからの変化量		
例数	149	152
平均値 (SD)	-0.42 (0.838)	-0.58 (0.791)

単位：%
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.3.1 及び表 14.3.3 から引用



Baseline：ベースライン（0 週）、End：治療期終了時（52 週目）
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）図 11.2.1 から引用

図 2.7.6.6-1　HbA1c 変化量（平均値・標準偏差）の投与量別推移図
–最大の解析対象集団（SU 剤併用）

各評価時点〔投与 2 週目～治療期終了時（52 週目）〕における HbA1c 変化量について、投与群別の平均値及び標準偏差を表 2.7.6.6-6 に、平均値及び標準偏差の投与群別推移図を図 2.7.6.6-2 に示した。

HbA1c の投与前値からの変化量は、該当症例が 1 例であった SU 剤（グリメピリド）単独→12.5 mg 併用群の投与 2 週目を除き、各投与群のすべての評価時点で有意であった。

表 2.7.6.6-6　各評価時点における HbA1c 変化量（投与群別）
–最大の解析対象集団（SU 剤併用）

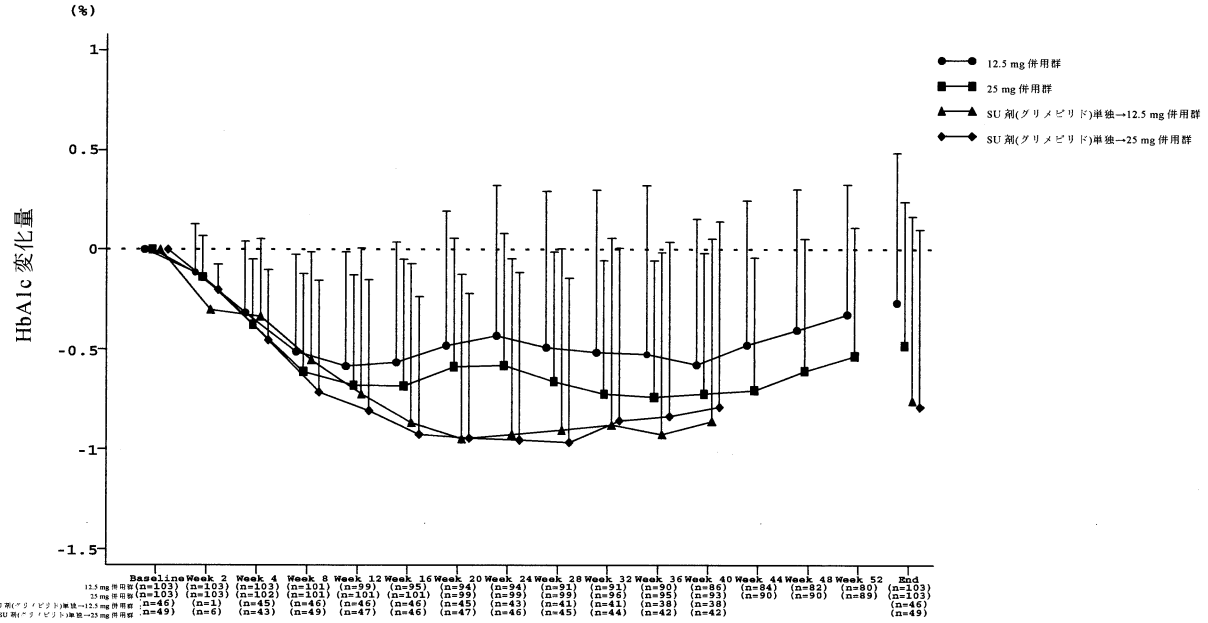
	投与群			
	12.5 mg 併用群	25 mg 併用群	SU 剤（グリメピリド）単独→12.5 mg 併用群	SU 剤（グリメピリド）単独→25 mg 併用群
	n=104	n=103	n=46	n=49
ベースライン（0 週）				
例数	104	103	46	49
平均値 (SD)	8.13 (0.812)	8.13 (0.782)	8.52 (0.937)	8.61 (1.071)
投与 2 週目				
例数	103	103	1	6
平均値 (SD)	8.02 (0.814)	7.99 (0.807)	6.80 (–)	7.60 (0.743)
投与 2 週目のベースラインからの変化量				
例数	103	103	1	6
平均値 (SD)	-0.11 (0.244)	-0.14 (0.205)	-0.30 (–)	-0.20 (0.126)
投与 4 週目				
例数	103	102	45	43
平均値 (SD)	7.81 (0.858)	7.75 (0.819)	8.22 (0.892)	8.27 (0.937)
投与 4 週目のベースラインからの変化量				
例数	103	102	45	43
平均値 (SD)	-0.32 (0.358)	-0.38 (0.328)	-0.33 (0.388)	-0.45 (0.350)
投与 8 週目				
例数	101	101	46	49
平均値 (SD)	7.60 (0.898)	7.51 (0.885)	7.97 (0.917)	7.90 (0.869)
投与 8 週目のベースラインからの変化量				
例数	101	101	46	49
平均値 (SD)	-0.51 (0.491)	-0.61 (0.491)	-0.55 (0.541)	-0.71 (0.560)
投与 12 週目				
例数	99	101	46	47
平均値 (SD)	7.52 (0.923)	7.44 (0.910)	7.80 (0.921)	7.80 (0.845)
投与 12 週目のベースラインからの変化量				
例数	99	101	46	47
平均値 (SD)	-0.58 (0.570)	-0.68 (0.555)	-0.72 (0.730)	-0.81 (0.656)
投与 16 週目				
例数	95	101	46	46
平均値 (SD)	7.52 (0.933)	7.44 (0.912)	7.65 (0.916)	7.71 (0.860)
投与 16 週目のベースラインからの変化量				
例数	95	101	46	46
平均値 (SD)	-0.56 (0.604)	-0.68 (0.636)	-0.87 (0.797)	-0.92 (0.690)
投与 20 週目				
例数	94	99	45	47
平均値 (SD)	7.60 (0.928)	7.54 (0.891)	7.56 (0.877)	7.66 (0.844)
投与 20 週目のベースラインからの変化量				
例数	94	99	45	47
平均値 (SD)	-0.48 (0.673)	-0.58 (0.642)	-0.95 (0.822)	-0.94 (0.726)
投与 24 週目				
例数	94	99	43	46
平均値 (SD)	7.65 (0.935)	7.54 (0.900)	7.58 (0.829)	7.68 (0.964)
投与 24 週目のベースラインからの変化量				
例数	94	99	43	46
平均値 (SD)	-0.43 (0.751)	-0.58 (0.662)	-0.93 (0.880)	-0.95 (0.837)

単位：%、–：該当せず
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.3.2 及び表 14.3.4 から引用

表 2.7.6.6-6　各評価時点における HbA1c 変化量（投与群別）
–最大の解析対象集団（SU 剤併用）（続き）

	投与群			
	12.5 mg 併用群	25 mg 併用群	SU 剤（グリメピリド）単独→12.5 mg 併用群	SU 剤（グリメピリド）単独→25 mg 併用群
	n=104	n=103	n=46	n=49
投与 28 週目				
例数	91	99	41	45
平均値 (SD)	7.57 (0.924)	7.46 (0.893)	7.62 (0.912)	7.64 (1.003)
投与 28 週目のベースラインからの変化量				
例数	91	99	41	45
平均値 (SD)	-0.49 (0.781)	-0.66 (0.650)	-0.90 (0.907)	-0.97 (0.826)
投与 32 週目				
例数	91	96	41	44
平均値 (SD)	7.55 (0.940)	7.36 (0.878)	7.65 (0.995)	7.68 (0.946)
投与 32 週目のベースラインからの変化量				
例数	91	96	41	44
平均値 (SD)	-0.51 (0.815)	-0.72 (0.670)	-0.88 (0.937)	-0.86 (0.865)
投与 36 週目				
例数	90	95	38	42
平均値 (SD)	7.55 (0.912)	7.33 (0.853)	7.69 (1.014)	7.65 (0.838)
投与 36 週目のベースラインからの変化量				
例数	90	95	38	42
平均値 (SD)	-0.52 (0.846)	-0.74 (0.682)	-0.92 (0.910)	-0.84 (0.876)
投与 40 週目				
例数	86	93	38	42
平均値 (SD)	7.49 (0.792)	7.33 (0.905)	7.76 (1.034)	7.70 (0.846)
投与 40 週目のベースラインからの変化量				
例数	86	93	38	42
平均値 (SD)	-0.58 (0.731)	-0.72 (0.705)	-0.86 (0.914)	-0.79 (0.928)
投与 44 週目				
例数	84	90	0	0
平均値 (SD)	7.60 (0.821)	7.33 (0.878)	–	–
投与 44 週目のベースラインからの変化量				
例数	84	90	0	0
平均値 (SD)	-0.48 (0.726)	-0.71 (0.666)	–	–
投与 48 週目				
例数	82	90	0	0
平均値 (SD)	7.66 (0.862)	7.43 (0.905)	–	–
投与 48 週目のベースラインからの変化量				
例数	82	90	0	0
平均値 (SD)	-0.40 (0.706)	-0.61 (0.660)	–	–
投与 52 週目				
例数	80	89	0	0
平均値 (SD)	7.73 (0.957)	7.49 (0.896)	–	–
投与 52 週目のベースラインからの変化量				
例数	80	89	0	0
平均値 (SD)	-0.33 (0.652)	-0.53 (0.643)	–	–
治療期終了時（52 週目）				
例数	103	103	46	49
平均値 (SD)	7.87 (1.030)	7.65 (1.023)	7.76 (1.101)	7.82 (0.990)
治療期終了時（52 週目）　のベースラインからの変化量				
例数	103	103	46	49
平均値 (SD)	-0.27 (0.752)	-0.48 (0.723)	-0.76 (0.926)	-0.79 (0.890)

単位：%、–：該当せず
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.3.2 及び表 14.3.4 から引用



Baseline：ベースライン（0 週）、End：治療期終了時（52 週目）
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）図 11.2.2 から引用

図 2.7.6.6-2　HbA1c 変化量（平均値・標準偏差）の投与群別推移図
–最大の解析対象集団（SU 剤併用）

投与 12 週目、24 週目、52 週目及び治療期終了時（52 週目）における HbA1c の 5.8%未満、6.5%未満又は 7.0%未満への達成率について、それぞれ投与量別の被験者の割合及び両側 95%信頼区間を表 2.7.6.6-7 に示した。

投与 12 週目、24 週目、52 週目及び治療期終了時（52 週目）において HbA1c が 5.8%未満となった被験者は、いずれの投与量でもみられなかった。

治療期終了時（52 週目）において HbA1c が 6.5%未満となった被験者の割合は、12.5 mg 併用では 6.0%、25 mg 併用では 4.6%であり、同程度であった。投与 12 週目、24 週目及び 52 週目において HbA1c が 6.5%未満となった被験者の割合は、各投与量とも治療期終了時（52 週目）と同程度であった。

治療期終了時（52 週目）において HbA1c が 7.0%未満となった被験者の割合は、12.5 mg 併用では 22.1%、25 mg 併用では 26.3%であり、同程度であった。投与 12 週目、24 週目及び 52 週目において HbA1c が 7.0%未満となった被験者の割合は、各投与量とも治療期終了時（52 週目）と同程度であった。

表 2.7.6.6-7　投与 12 週目、24 週目、52 週目及び治療期終了時（52 週目）における HbA1c のコントロール指標達成率（投与量別）–最大の解析対象集団（SU 剤併用）

	SYR-322	
	12.5 mg 併用	25 mg 併用
	n=150	n=152
HbA1c 5.8%未満		
投与 12 週目	n=145	n=148
例数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
[両側 95%信頼区間]	[0.000, 2.512]	[0.000, 2.462]
投与 24 週目	n=137	n=145
例数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
[両側 95%信頼区間]	[0.000, 2.657]	[0.000, 2.512]
投与 52 週目	n=80	n=89
例数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
[両側 95%信頼区間]	[0.000, 4.506]	[0.000, 4.060]
治療期終了時（52 週目）	n=149	n=152
例数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
[両側 95%信頼区間]	[0.000, 2.445]	[0.000, 2.398]
HbA1c 6.5%未満		
投与 12 週目	n=145	n=148
例数 (%)	12 (8.3)	9 (6.1)
[両側 95%信頼区間]	[4.349, 14.010]	[2.818, 11.230]
投与 24 週目	n=137	n=145
例数 (%)	8 (5.8)	9 (6.2)
[両側 95%信頼区間]	[2.554, 11.182]	[2.877, 11.456]
投与 52 週目	n=80	n=89
例数 (%)	4 (5.0)	4 (4.5)
[両側 95%信頼区間]	[1.379, 12.310]	[1.238, 11.109]
治療期終了時（52 週目）	n=149	n=152
例数 (%)	9 (6.0)	7 (4.6)
[両側 95%信頼区間]	[2.799, 11.156]	[1.871, 9.258]
HbA1c 7.0%未満		
投与 12 週目	n=145	n=148
例数 (%)	41 (28.3)	44 (29.7)
[両側 95%信頼区間]	[21.116, 36.346]	[22.504, 37.787]
投与 24 週目	n=137	n=145
例数 (%)	29 (21.2)	42 (29.0)
[両側 95%信頼区間]	[14.658, 28.965]	[21.739, 37.073]
投与 52 週目	n=80	n=89
例数 (%)	18 (22.5)	28 (31.5)
[両側 95%信頼区間]	[13.914, 33.209]	[22.026, 42.170]
治療期終了時（52 週目）	n=149	n=152
例数 (%)	33 (22.1)	40 (26.3)
[両側 95%信頼区間]	[15.763, 29.673]	[19.513, 34.066]

総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 11.2.1 から引用

b）空腹時血糖

各評価時点〔投与 2 週目～治療期終了時（52 週目）〕における空腹時血糖変化量について、投与量別の平均値及び標準偏差を表 2.7.6.6-8 に、平均値及び標準偏差の投与量別推移図を図 2.7.6.6-3 に示した。

空腹時血糖の投与前値〔ベースライン（0 週）〕（平均値）は、12.5 mg 併用では 179.1 mg/dL、25 mg 併用では 183.3 mg/dL であった。投与前値からの変化量は、各投与量のすべての評価時

点で有意であった。治療期終了時（52 週目）における変化量（平均値）は、12.5 mg 併用では-16.0 mg/dL、25 mg 併用では-13.0 mg/dL であった。

表 2.7.6.6-8　各評価時点における空腹時血糖変化量（投与量別）
–最大の解析対象集団（SU 剤併用）

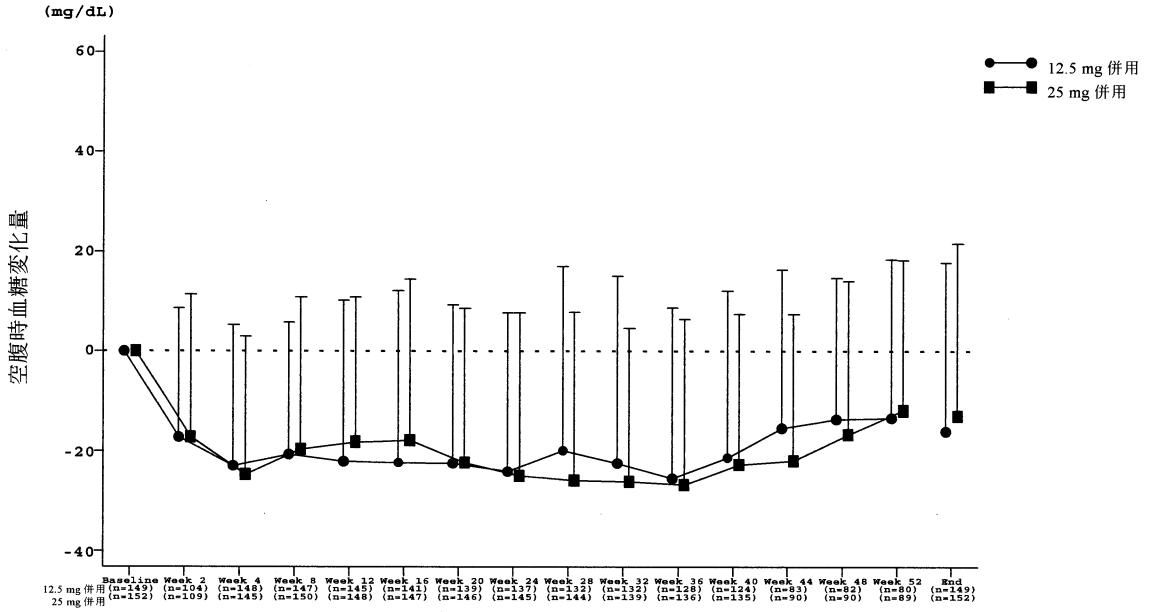
	SYR-322	
	12.5 mg 併用 n=150	25 mg 併用 n=152
ベースライン（0 週）		
例数	150	152
平均値 (SD)	179.1 (38.32)	183.3 (37.04)
投与 2 週目		
例数	104	109
平均値 (SD)	160.4 (33.30)	162.3 (36.30)
投与 2 週目のベースラインからの変化量		
例数	104	109
平均値 (SD)	-17.2 (25.81)	-17.1 (28.51)
投与 4 週目		
例数	148	145
平均値 (SD)	156.7 (33.67)	159.0 (32.79)
投与 4 週目のベースラインからの変化量		
例数	148	145
平均値 (SD)	-22.9 (28.21)	-24.7 (27.70)
投与 8 週目		
例数	147	150
平均値 (SD)	158.3 (35.00)	163.6 (38.16)
投与 8 週目のベースラインからの変化量		
例数	147	150
平均値 (SD)	-20.7 (26.50)	-19.6 (30.53)
投与 12 週目		
例数	145	148
平均値 (SD)	157.0 (35.99)	165.2 (38.06)
投与 12 週目のベースラインからの変化量		
例数	145	148
平均値 (SD)	-22.0 (32.19)	-18.1 (29.05)
投与 16 週目		
例数	141	147
平均値 (SD)	156.2 (35.63)	165.6 (39.02)
投与 16 週目のベースラインからの変化量		
例数	141	147
平均値 (SD)	-22.3 (34.37)	-17.8 (32.22)
投与 20 週目		
例数	139	146
平均値 (SD)	156.1 (35.28)	160.9 (35.95)
投与 20 週目のベースラインからの変化量		
例数	139	146
平均値 (SD)	-22.4 (31.75)	-22.3 (30.93)
投与 24 週目		
例数	137	145
平均値 (SD)	154.5 (31.85)	158.2 (37.05)
投与 24 週目のベースラインからの変化量		
例数	137	145
平均値 (SD)	-24.0 (31.69)	-25.0 (32.68)

単位：mg/dL
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.3.5 及び表 14.3.6 から引用

表 2.7.6.6-8　各評価時点における空腹時血糖変化量（投与量別）
–最大の解析対象集団（SU 剤併用）（続き）

	SYR-322	
	12.5 mg 併用 n=150	25 mg 併用 n=152
投与 28 週目		
例数	132	144
平均値 (SD)	157.0 (38.15)	157.1 (38.09)
投与 28 週目のベースラインからの変化量		
例数	132	144
平均値 (SD)	-19.9 (36.87)	-25.9 (33.67)
投与 32 週目		
例数	132	139
平均値 (SD)	154.6 (34.32)	155.8 (37.71)
投与 32 週目のベースラインからの変化量		
例数	132	139
平均値 (SD)	-22.4 (37.47)	-26.1 (30.69)
投与 36 週目		
例数	128	136
平均値 (SD)	152.6 (36.68)	154.2 (36.22)
投与 36 週目のベースラインからの変化量		
例数	128	136
平均値 (SD)	-25.5 (34.16)	-26.7 (33.12)
投与 40 週目		
例数	124	135
平均値 (SD)	156.8 (37.35)	158.1 (33.08)
投与 40 週目のベースラインからの変化量		
例数	124	135
平均値 (SD)	-21.3 (33.44)	-22.7 (30.19)
投与 44 週目		
例数	83	90
平均値 (SD)	160.2 (34.64)	154.7 (35.47)
投与 44 週目のベースラインからの変化量		
例数	83	90
平均値 (SD)	-15.4 (31.69)	-21.9 (29.33)
投与 48 週目		
例数	82	90
平均値 (SD)	162.2 (35.55)	160.0 (39.11)
投与 48 週目のベースラインからの変化量		
例数	82	90
平均値 (SD)	-13.6 (28.29)	-16.6 (30.68)
投与 52 週目		
例数	80	89
平均値 (SD)	162.2 (38.35)	164.7 (40.30)
投与 52 週目のベースラインからの変化量		
例数	80	89
平均値 (SD)	-13.3 (31.74)	-11.9 (30.11)
治療期終了時（52 週目）		
例数	149	152
平均値 (SD)	163.2 (39.74)	170.3 (43.45)
治療期終了時（52 週目） のベースラインからの変化量		
例数	149	152
平均値 (SD)	-16.0 (33.73)	-13.0 (34.68)

単位：mg/dL
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.3.5 及び表 14.3.6 から引用



Baseline：ベースライン（0 週）、End：治療期終了時（52 週目）
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）図 11.2.3 から引用

図 2.7.6.6-3　空腹時血糖変化量（平均値・標準偏差）の投与量別推移図
–最大の解析対象集団（SU 剤併用）

c）食事負荷試験における血糖

各評価時点〔投与 12 週目～治療期終了時（52 週目）〕における食後血糖 2 時間値及び食事前から食事開始 2 時間後までの血糖の AUC(0-2)の各変化量について、それぞれ投与量別の平均値及び標準偏差を表 2.7.6.6-9 に、平均値及び標準偏差の投与量別推移図をそれぞれ図 2.7.6.6-4 及び図 2.7.6.6-5 に示した。

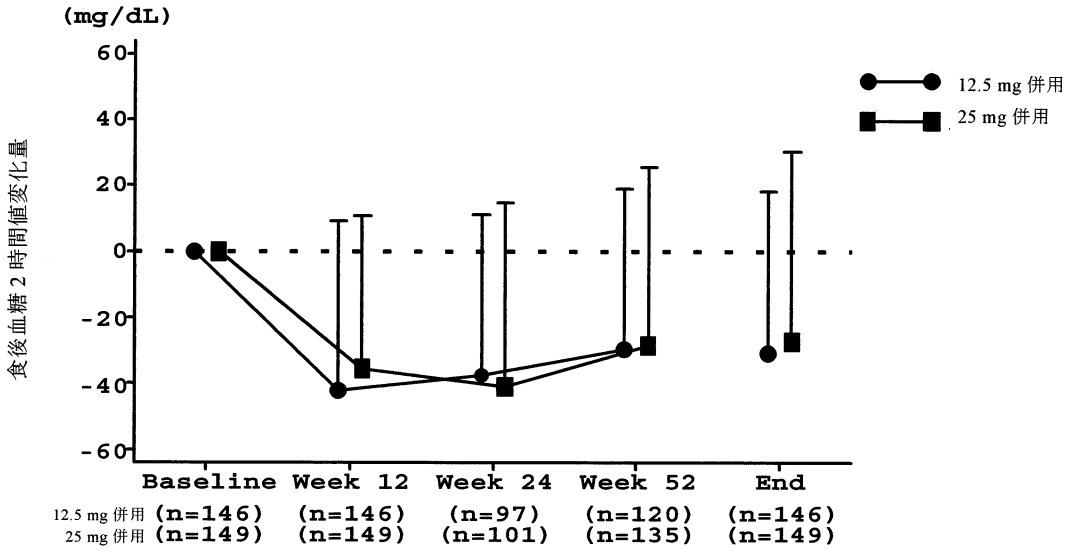
食後血糖 2 時間値の投与前値〔ベースライン（0 週）〕（平均値）は、12.5 mg 併用では 278.4 mg/dL、25 mg 併用では 281.2 mg/dL であった。投与前値からの変化量は、各投与量のすべての評価時点で有意であった。治療期終了時（52 週目）における変化量（平均値）は、12.5 mg 併用では-31.0 mg/dL、25 mg 併用では-27.3 mg/dL であった。

血糖の AUC(0-2)の投与前値〔ベースライン（0 週）〕（平均値）は、12.5 mg 併用では 503.3 mg·hr/dL、25 mg 併用では 508.7 mg·hr/dL であった。投与前値からの変化量は、各投与量のすべての評価時点で有意であった。治療期終了時（52 週目）における変化量（平均値）は、12.5 mg 併用では-58.5 mg·hr/dL、25 mg 併用では-53.6 mg·hr/dL であった。

表 2.7.6.6-9　食事負荷試験における血糖の食後 2 時間値及び AUC(0-2)の変化量（投与量別）–最大の解析対象集団（SU 剤併用）

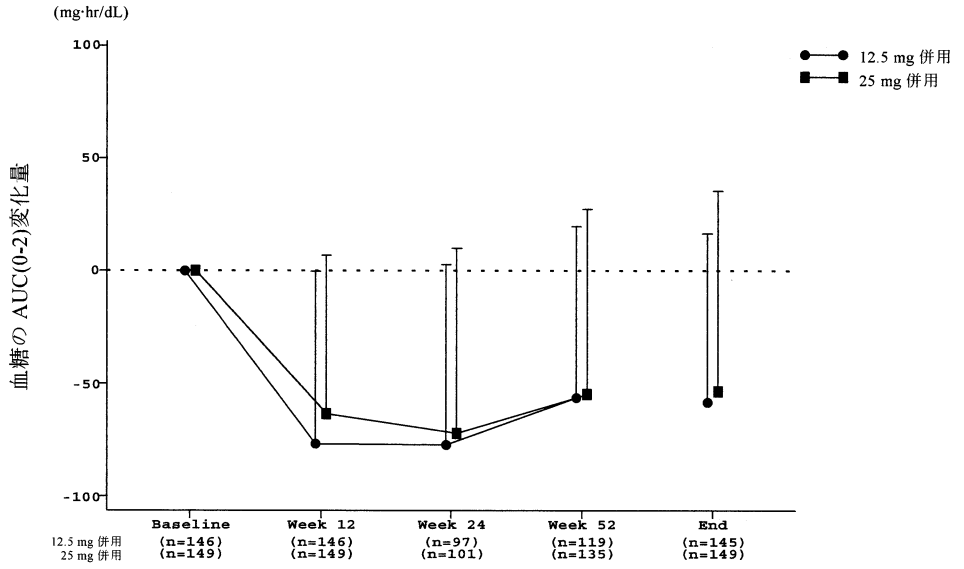
	SYR-322	
	12.5 mg 併用 n=150	25 mg 併用 n=152
血糖（食後 2 時間値）(mg/dL)		
ベースライン（0 週）		
例数	150	152
平均値 (SD)	278.4 (60.75)	281.2 (64.23)
投与 12 週目		
例数	146	149
平均値 (SD)	236.2 (50.35)	245.5 (57.37)
投与 12 週目のベースラインからの変化量		
例数	146	149
平均値 (SD)	-42.0 (51.35)	-35.7 (46.50)
投与 24 週目		
例数	97	101
平均値 (SD)	240.9 (45.68)	236.3 (53.47)
投与 24 週目のベースラインからの変化量		
例数	97	101
平均値 (SD)	-37.5 (48.80)	-41.0 (55.86)
投与 52 週目		
例数	120	135
平均値 (SD)	247.0 (59.81)	248.8 (57.00)
投与 52 週目のベースラインからの変化量		
例数	120	135
平均値 (SD)	-29.5 (48.58)	-28.5 (54.06)
治療期終了時（52 週目）		
例数	146	149
平均値 (SD)	247.2 (58.54)	253.9 (60.06)
治療期終了時（52 週目）のベースラインからの変化量		
例数	146	149
平均値 (SD)	-31.0 (49.36)	-27.3 (57.66)
血糖〔AUC(0-2)〕(mg·hr/dL)		
ベースライン（0 週）		
例数	150	152
平均値 (SD)	503.3 (91.78)	508.7 (89.82)
投与 12 週目		
例数	146	149
平均値 (SD)	426.8 (77.54)	445.5 (82.62)
投与 12 週目のベースラインからの変化量		
例数	146	149
平均値 (SD)	-76.9 (76.69)	-63.7 (70.51)
投与 24 週目		
例数	97	101
平均値 (SD)	428.2 (74.98)	431.8 (86.38)
投与 24 週目のベースラインからの変化量		
例数	97	101
平均値 (SD)	-77.3 (79.92)	-72.1 (82.04)
投与 52 週目		
例数	119	135
平均値 (SD)	445.1 (87.27)	447.4 (87.50)
投与 52 週目のベースラインからの変化量		
例数	119	135
平均値 (SD)	-56.5 (76.20)	-54.9 (82.33)
治療期終了時（52 週目）		
例数	145	149
平均値 (SD)	443.4 (86.03)	455.6 (95.82)
治療期終了時（52 週目）のベースラインからの変化量		
例数	145	149
平均値 (SD)	-58.5 (75.01)	-53.6 (89.13)

総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.3.7、表 14.3.9、表 14.3.10 及び表 14.3.11 から引用



Baseline：ベースライン（0 週）、End：治療期終了時（52 週目）
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）図 11.2.5 から引用

図 2.7.6.6-4　食事負荷試験における食後血糖 2 時間値変化量（平均値・標準偏差）の投与量別推移図–最大の解析対象集団（SU 剤併用）



Baseline：ベースライン（0 週）、End：治療期終了時（52 週目）
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）図 11.2.4 から引用

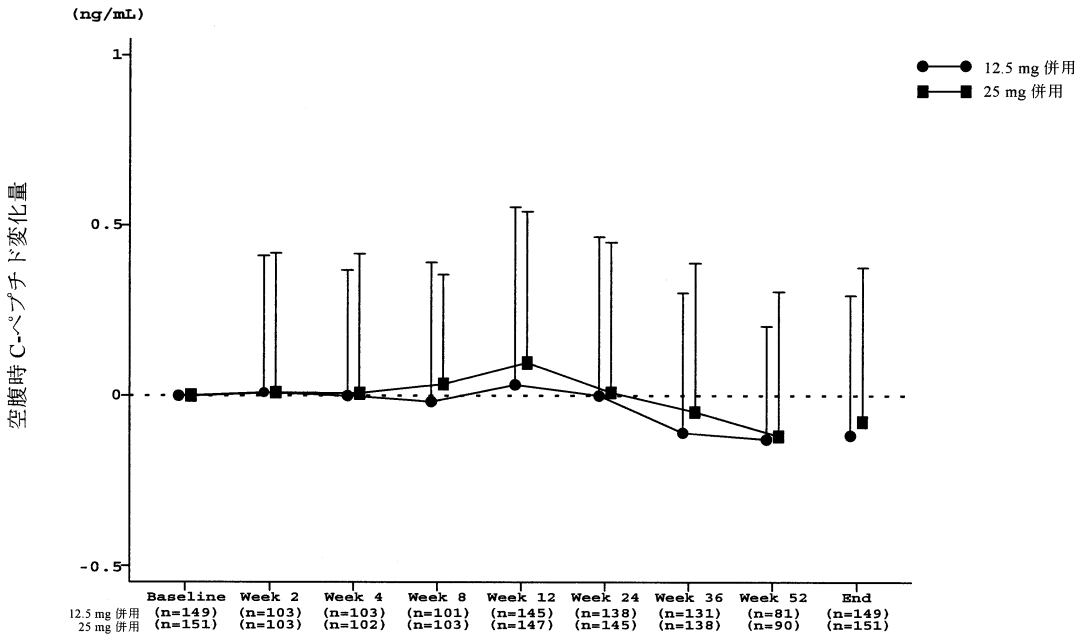
図 2.7.6.6-5　食事負荷試験における血糖の AUC(0-2)変化量（平均値・標準偏差）の投与量別推移図–最大の解析対象集団（SU 剤併用）

ii） その他の評価項目

a）空腹時 C-ペプチド

各評価時点〔投与 2 週目～治療期終了時（52 週目）〕における空腹時 C-ペプチド変化量について、平均値及び標準偏差の投与量別推移図を図 2.7.6.6-6 に示した。

空腹時 C-ペプチドの投与前値〔ベースライン（0 週）〕（平均値）は、12.5 mg 併用では 1.80 ng/mL、25 mg 併用では 1.65 ng/mL であった。投与前値からの変化量は、12.5 mg 併用では投与 36 週目、52 週目及び治療期終了時（52 週目）で有意であり、25 mg 併用では投与 12 週目、52 週目及び治療期終了時（52 週目）で有意であった（25 mg 併用の投与 12 週目は増加、それ以外は減少）。治療期終了時（52 週目）における変化量（平均値）は、12.5 mg 併用では-0.12 ng/mL、25 mg 併用では-0.08 ng/mL であった。



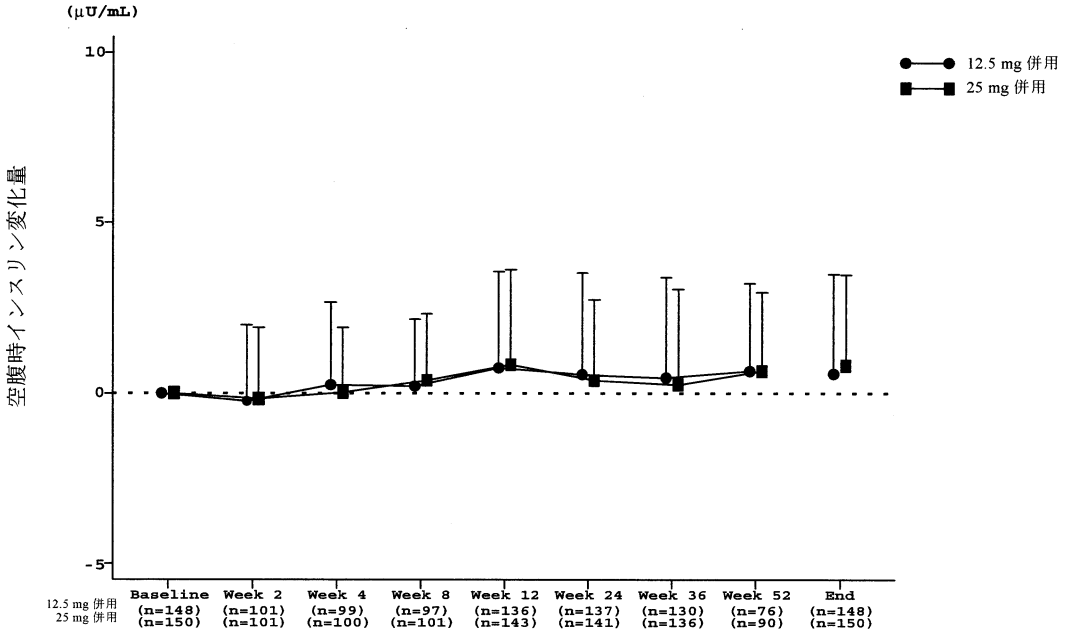
Baseline：ベースライン（0 週）、End：治療期終了時（52 週目）
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）図 11.2.6 から引用

図 2.7.6.6-6　空腹時 C-ペプチド変化量（平均値・標準偏差）の投与量別推移図
–最大の解析対象集団（SU 剤併用）

b）空腹時インスリン

各評価時点〔投与2週目～治療期終了時（52週目）〕における空腹時インスリン変化量について、平均値及び標準偏差の投与量別推移図を図2.7.6.6-7に示した。

空腹時インスリンの投与前値〔ベースライン（0週）〕（平均値）は、12.5 mg併用では6.93 μU/mL、25 mg併用では5.97 μU/mLであった。投与前値からの変化量は、12.5 mg併用では投与12週目、24週目、52週目及び治療期終了時（52週目）で有意であり、25 mg併用では投与12週目、52週目及び治療期終了時（52週目）で有意であった。治療期終了時（52週目）における変化量（平均値）は、12.5 mg併用では0.57 μU/mL、25 mg併用では0.81 μU/mLであった。



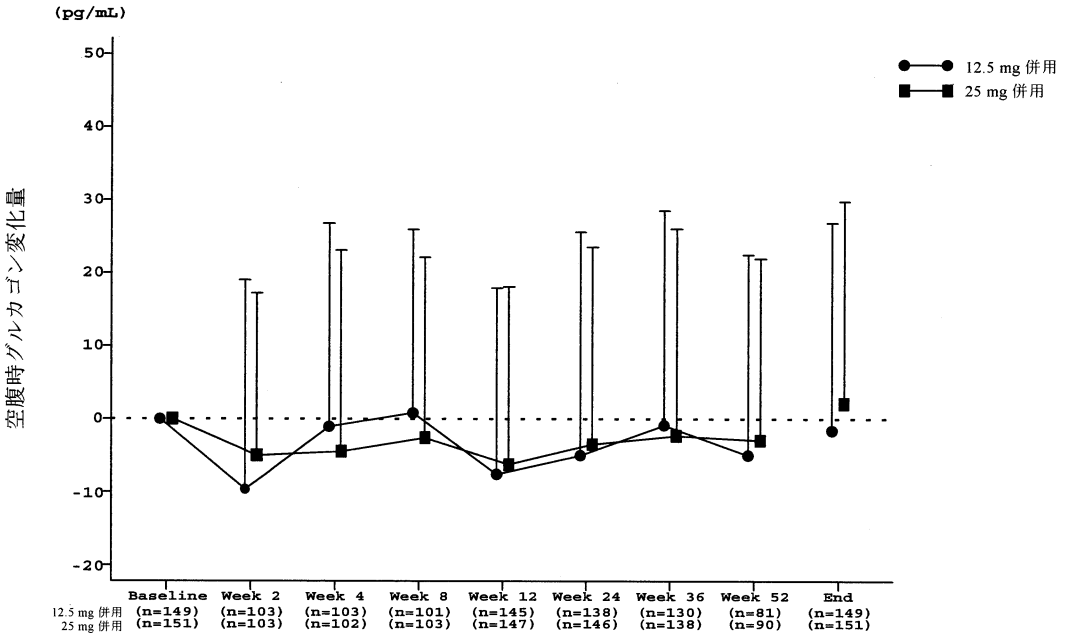
Baseline：ベースライン（0週）、End：治療期終了時（52週目）
総括報告書（SU剤併用）（5.3.5.2-1）図11.2.7から引用

図2.7.6.6-7　空腹時インスリン変化量（平均値・標準偏差）の投与量別推移図
–最大の解析対象集団（SU剤併用）

c）空腹時グルカゴン

各評価時点〔投与 2 週目～治療期終了時（52 週目）〕における空腹時グルカゴン変化量について、平均値及び標準偏差の投与量別推移図を図 2.7.6.6-8 に示した。

空腹時グルカゴンの投与前値〔ベースライン（0 週）〕（平均値）は、12.5 mg 併用では 111.6 pg/mL、25 mg 併用では 108.6 pg/mL であった。投与前値からの変化量は、12.5 mg 併用では投与 2 週目及び投与 12 週目で有意であり、25 mg 併用では投与 2 週目及び 12 週目で有意であった。治療期終了時（52 週目）における変化量（平均値）は、12.5 mg 併用では-1.6 pg/mL、25 mg 併用では 2.1 pg/mL であった。



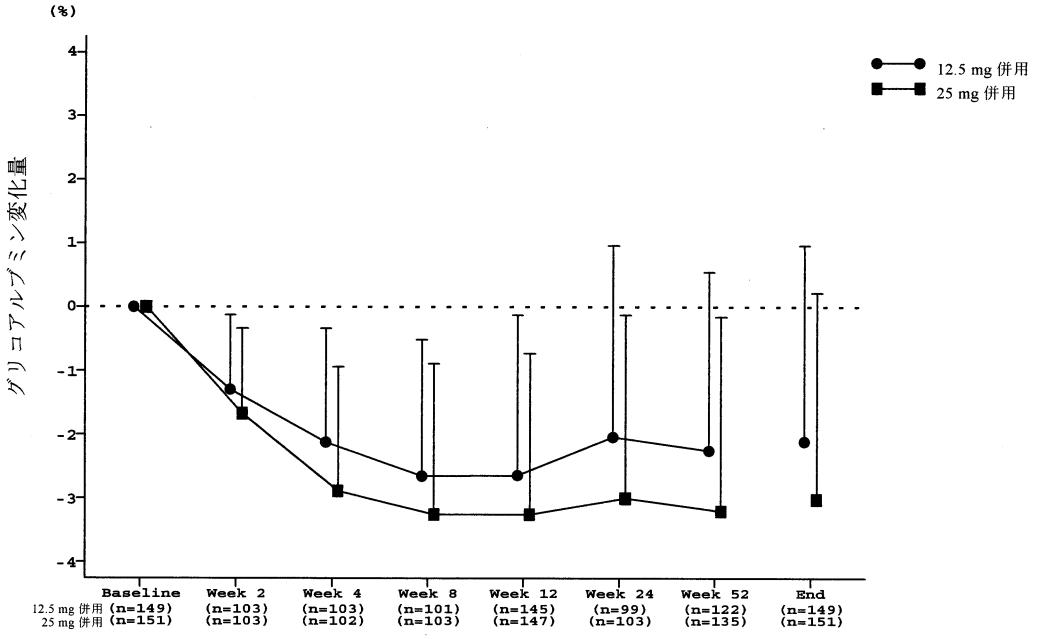
Baseline：ベースライン（0 週）、End：治療期終了時（52 週目）
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）図 11.2.8 から引用

図 2.7.6.6-8　空腹時グルカゴン変化量（平均値・標準偏差）の投与量別推移図
–最大の解析対象集団（SU 剤併用）

d）グリコアルブミン

各評価時点〔投与2週目～治療期終了時（52週目）〕におけるグリコアルブミン変化量について、平均値及び標準偏差の投与量別推移図を図2.7.6.6-9に示した。

グリコアルブミンの投与前値〔ベースライン(0週)〕(平均値)は、12.5 mg併用では24.67%、25 mg併用では25.43%であった。投与前値からの変化量は、各投与量のすべての評価時点で有意であった。治療期終了時(52週目)における変化量(平均値)は、12.5 mg併用では-2.11%、25 mg併用では-3.02%であった。



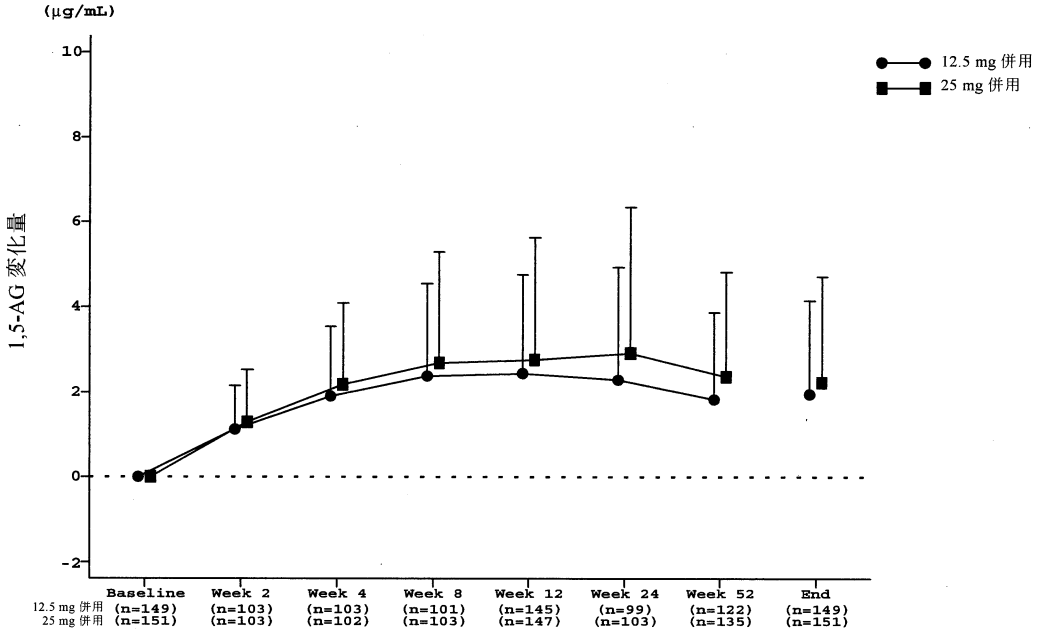
Baseline：ベースライン（0週）、End：治療期終了時（52週目）
総括報告書（SU剤併用）（5.3.5.2-1）図11.2.9から引用

図2.7.6.6-9　グリコアルブミン変化量（平均値・標準偏差）の投与量別推移図
–最大の解析対象集団（SU剤併用）

e）1,5-AG

各評価時点〔投与2週目～治療期終了時（52週目）〕における1,5-AG変化量について、平均値及び標準偏差の投与量別推移図を図2.7.6.6-10に示した。

1,5-AGの投与前値〔ベースライン（0週）〕（平均値）は、12.5 mg併用では3.41 μg/mL、25 mg併用では3.33 μg/mLであった。投与前値からの変化量は、各投与量のすべての評価時点で有意であった。治療期終了時（52週目）における変化量（平均値）は、12.5 mg併用では1.94 μg/mL、25 mg併用では2.22 μg/mLであった。



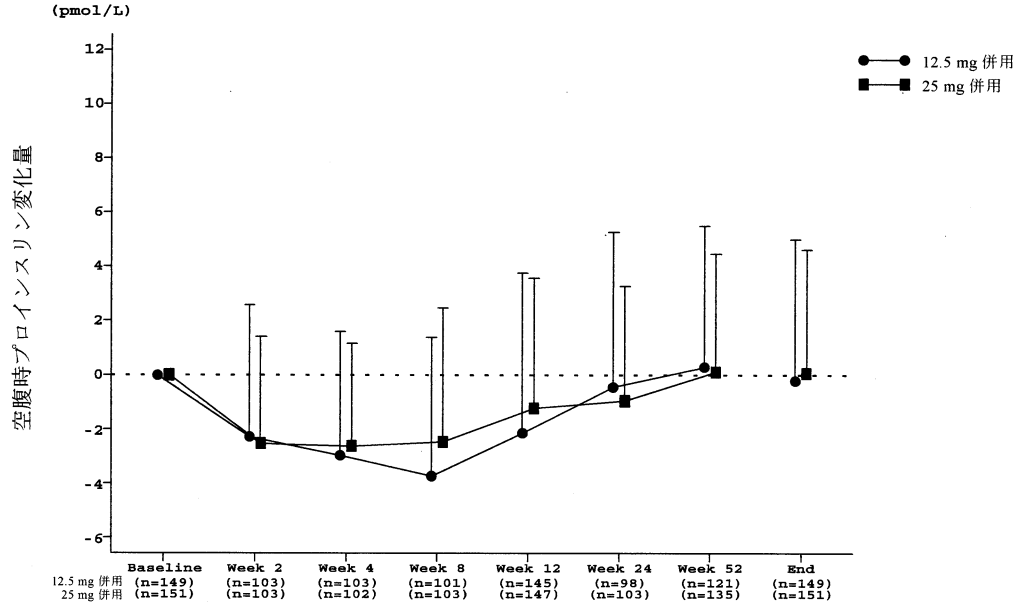
Baseline：ベースライン（0週）、End：治療期終了時（52週目）
総括報告書（SU剤併用）（5.3.5.2-1）図11.2.10から引用

図2.7.6.6-10　1,5-AG変化量（平均値・標準偏差）の投与量別推移図
–最大の解析対象集団（SU剤併用）

f） 空腹時プロインスリン

各評価時点〔投与 2 週目～治療期終了時（52 週目）〕における空腹時プロインスリン変化量について、平均値及び標準偏差の投与量別推移図を図 2.7.6.6-11 に示した。

空腹時プロインスリンの投与前値〔ベースライン（0 週）〕（平均値）は、12.5 mg 併用では 12.87 pmol/L、25 mg 併用では 10.28 pmol/L であった。投与前値からの変化量は、12.5 mg 併用では投与 2 週目～12 週目で有意であり、25 mg 併用では投与 2 週目～24 週目で有意であった。治療期終了時（52 週目）における変化量（平均値）は、12.5 mg 併用では-0.21 pmol/L、25 mg 併用では 0.06 pmol/L であった。



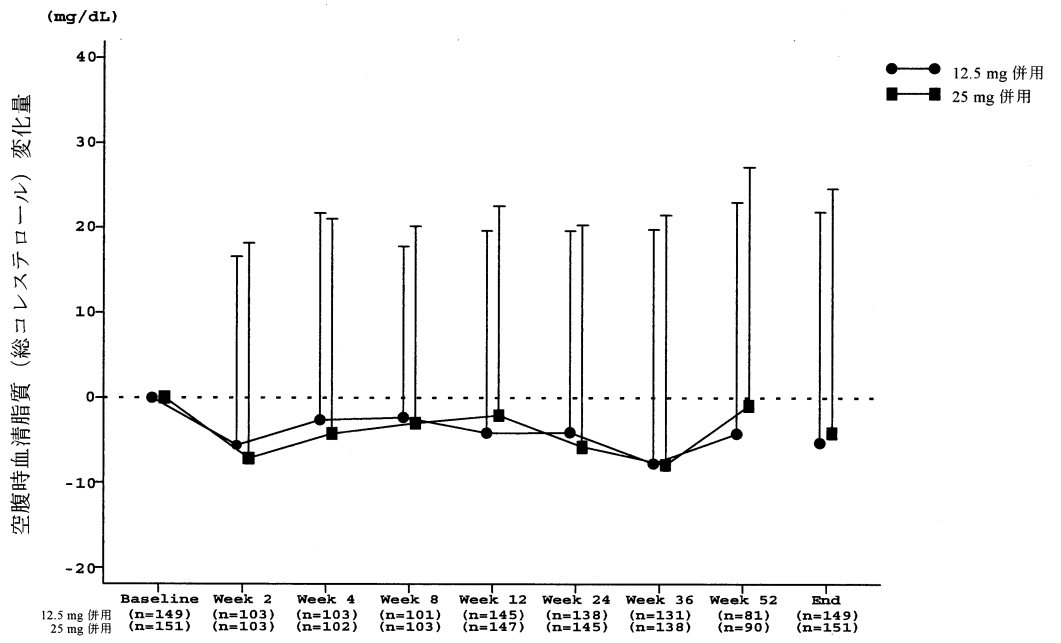
Baseline：ベースライン（0 週）、End：治療期終了時（52 週目）
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）図 11.2.11 から引用

図 2.7.6.6-11　空腹時プロインスリン変化量（平均値・標準偏差）の投与量別推移図
–最大の解析対象集団（SU 剤併用）

g）空腹時血清脂質（総コレステロール）

各評価時点〔投与2週目～治療期終了時（52週目）〕における空腹時血清脂質（総コレステロール）変化量について、平均値及び標準偏差の投与量別推移図を図2.7.6.6-12に示した。

空腹時血清脂質（総コレステロール）の投与前値〔ベースライン（0週）〕（平均値）は、12.5 mg併用では209.1 mg/dL、25 mg併用では211.7 mg/dLであった。投与前値からの変化量は、12.5 mg併用では投与2週目、12週目、24週目、36週目及び治療期終了時（52週目）で有意であり、25 mg併用では投与2週目、24週目及び36週目で有意であった。治療期終了時（52週目）における変化量（平均値）は、12.5 mg併用では-5.3 mg/dL、25 mg併用では-4.1 mg/dLであった。



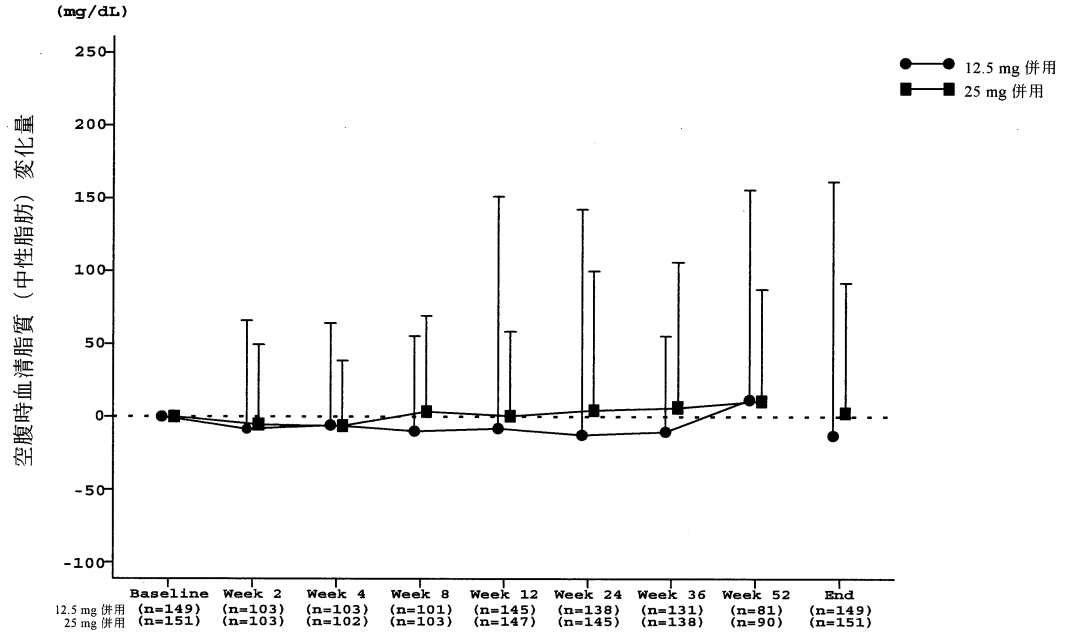
Baseline：ベースライン（0週）、End：治療期終了時（52週目）
総括報告書（SU剤併用）（5.3.5.2-1）図11.2.12から引用

図2.7.6.6-12　空腹時血清脂質（総コレステロール）変化量（平均値・標準偏差）の投与量別推移図–最大の解析対象集団（SU剤併用）

h）空腹時血清脂質（中性脂肪）

各評価時点〔投与2週目～治療期終了時（52週目）〕における空腹時血清脂質（中性脂肪）変化量について、平均値及び標準偏差の投与量別推移図を図2.7.6.6-13に示した。

空腹時血清脂質（中性脂肪）の投与前値〔ベースライン（0週）〕（平均値）は、12.5 mg併用では160.6 mg/dL、25 mg併用では146.4 mg/dLであった。投与前値からの変化量は、各投与量のいずれの評価時点でも有意ではなかった。治療期終了時（52週目）における変化量（平均値）は、12.5 mg併用では-12.9 mg/dL、25 mg併用では2.7 mg/dLであった。



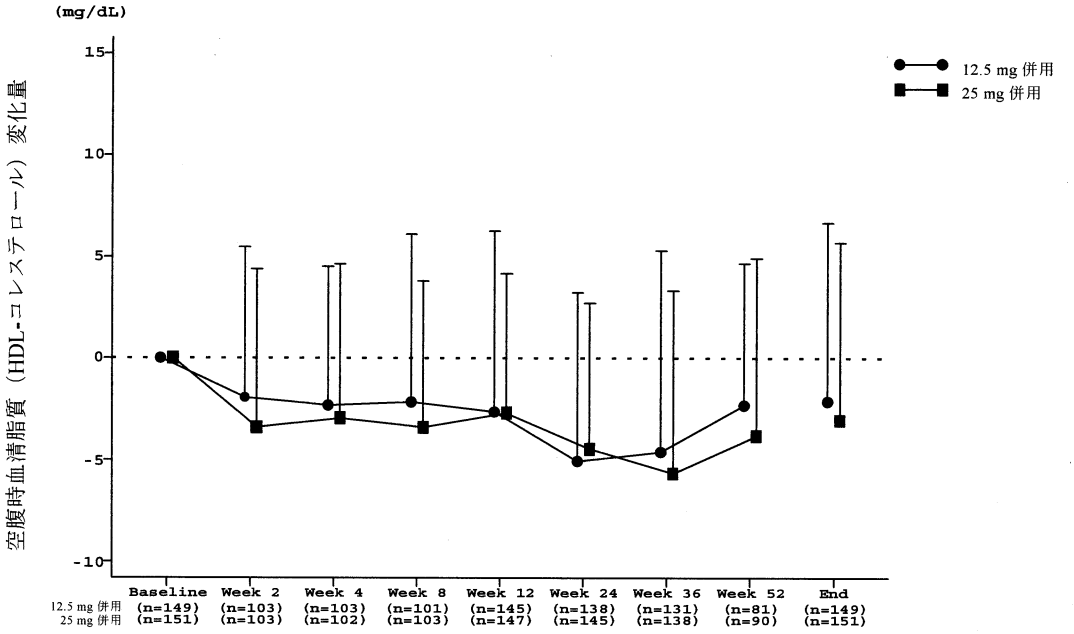
Baseline：ベースライン（0週）、End：治療期終了時（52週目）
総括報告書（SU剤併用）（5.3.5.2-1）図11.2.13から引用

図2.7.6.6-13　空腹時血清脂質（中性脂肪）変化量（平均値・標準偏差）の投与量別推移図
–最大の解析対象集団（SU剤併用）

i） 空腹時血清脂質（HDL-コレステロール）

各評価時点〔投与2週目～治療期終了時（52週目）〕における空腹時血清脂質（HDL-コレステロール）変化量について、平均値及び標準偏差の投与量別推移図を図2.7.6.6-14に示した。

空腹時血清脂質（HDL-コレステロール）の投与前値〔ベースライン（0週）〕（平均値）は、12.5 mg併用では58.0 mg/dL、25 mg併用では59.7 mg/dLであった。投与前値からの変化量は、各投与量のすべての評価時点で有意であった。治療期終了時（52週目）における変化量（平均値）は、12.5 mg併用では-2.1 mg/dL、25 mg併用では-3.1 mg/dLであり、臨床的に問題となる程度ではないと考えられた。



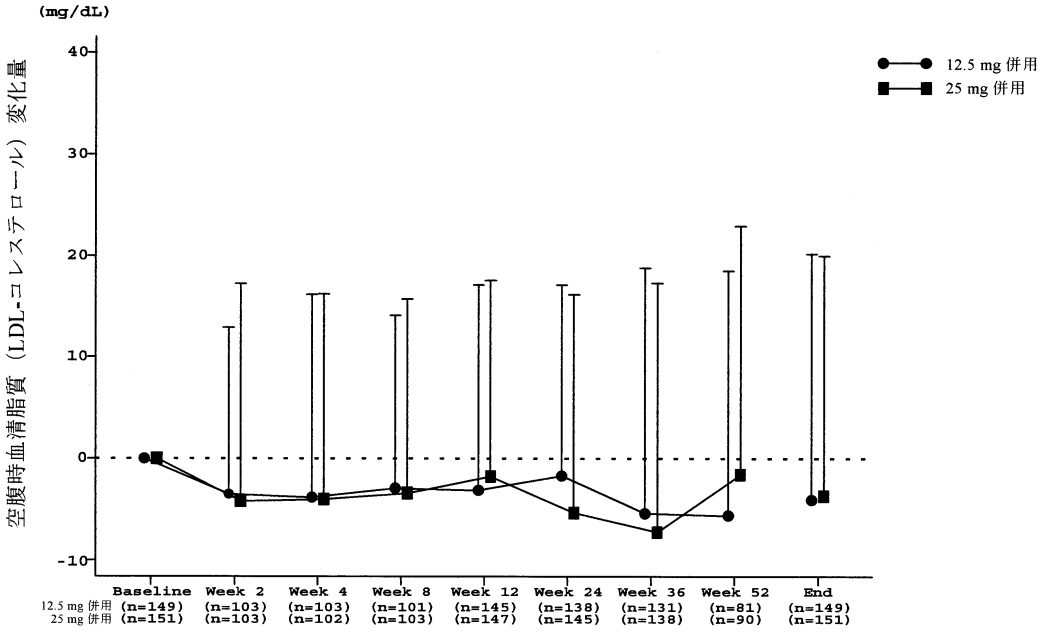
Baseline：ベースライン（0週）、End：治療期終了時（52週目）
総括報告書（SU剤併用）（5.3.5.2-1）図11.2.14から引用

図2.7.6.6-14　空腹時血清脂質（HDL-コレステロール）変化量（平均値・標準偏差）の投与量別推移図–最大の解析対象集団（SU剤併用）

j） 空腹時血清脂質（LDL-コレステロール）

各評価時点〔投与 2 週目～治療期終了時（52 週目）〕における空腹時血清脂質（LDL-コレステロール）変化量について、平均値及び標準偏差の投与量別推移図を図 2.7.6.6-15 に示した。

空腹時血清脂質（LDL-コレステロール）の投与前値〔ベースライン（0 週）〕（平均値）は、12.5 mg 併用では 128.8 mg/dL、25 mg 併用では 130.7 mg/dL であった。投与前値からの変化量は、12.5 mg 併用では投与 2 週目、36 週目、52 週目及び治療期終了時（52 週目）で有意であり、25 mg 併用では投与 4 週目、24 週目及び 36 週目で有意であった。治療期終了時（52 週目）における変化量（平均値）は、12.5 mg 併用では-4.1 mg/dL、25 mg 併用では-3.7 mg/dL であった。



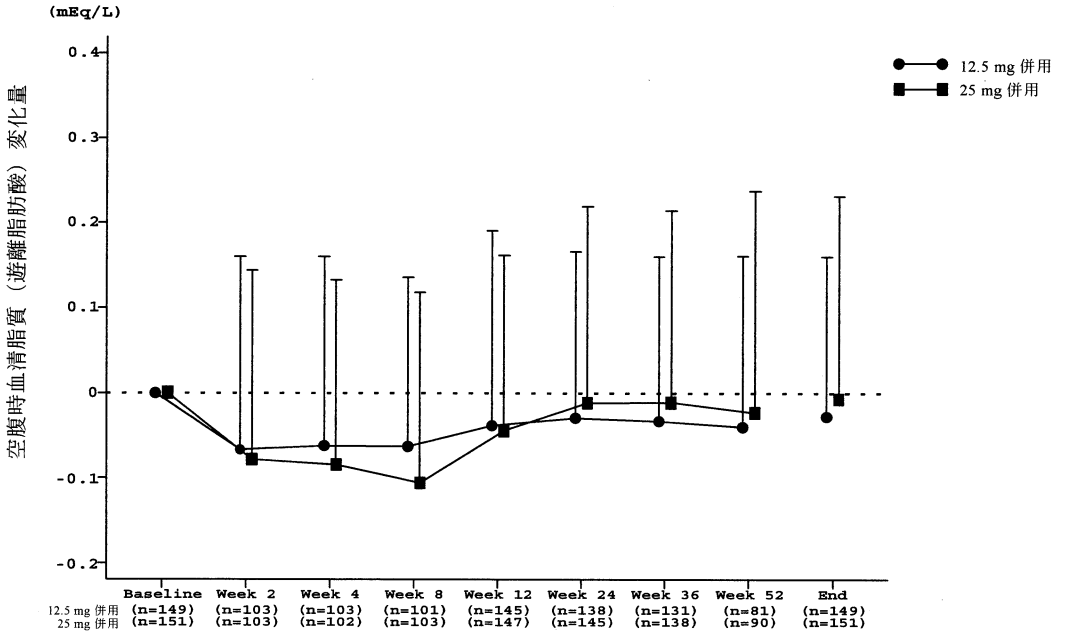
Baseline：ベースライン（0 週）、End：治療期終了時（52 週目）
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）図 11.2.15 から引用

図 2.7.6.6-15　空腹時血清脂質（LDL-コレステロール）変化量（平均値・標準偏差）の投与量別推移図–最大の解析対象集団（SU 剤併用）

k）空腹時血清脂質（遊離脂肪酸）

各評価時点〔投与2週目～治療期終了時（52週目）〕における空腹時血清脂質（遊離脂肪酸）変化量について、平均値及び標準偏差の投与量別推移図を図2.7.6.6-16に示した。

空腹時血清脂質（遊離脂肪酸）の投与前値〔ベースライン（0週）〕（平均値）は、12.5 mg併用では0.592 mEq/L、25 mg併用では0.600 mEq/Lであった。投与前値からの変化量は、12.5 mg併用では投与2週目～12週目で有意であり、25 mg併用では投与2週目～12週目で有意であった。治療期終了時（52週目）における変化量（平均値）は、12.5 mg併用では-0.028 mEq/L、25 mg併用では-0.007 mEq/Lであった。



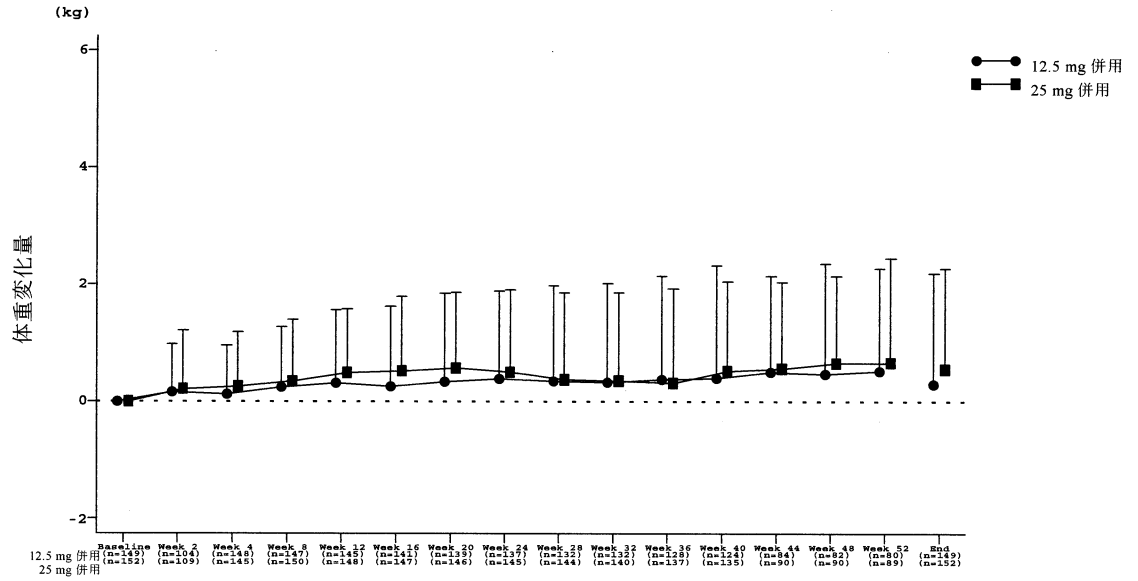
Baseline：ベースライン（0週）、End：治療期終了時（52週目）
総括報告書（SU剤併用）（5.3.5.2-1）図11.2.16から引用

図2.7.6.6-16　空腹時血清脂質（遊離脂肪酸）変化量（平均値・標準偏差）の投与量別推移図
–最大の解析対象集団（SU剤併用）

l) 体重

各評価時点〔投与 2 週目～治療期終了時（52 週目）〕における体重変化量について、平均値及び標準偏差の投与量別推移図を図 2.7.6.6-17 に示した。

体重の投与前値〔ベースライン（0 週）〕（平均値）は、12.5 mg 併用では 65.13 kg、25 mg 併用では 64.11 kg であった。投与前値からの変化量は、12.5 mg 併用では投与 4 週目及び治療期終了時（52 週目）を除くすべての評価時点で有意であり、25 mg 併用ではすべての評価時点で有意であった。治療期終了時（52 週目）における変化量（平均値）は、12.5 mg 併用では 0.30 kg、25 mg 併用では 0.55 kg であり、臨床的に問題となる程度ではないと考えられた。



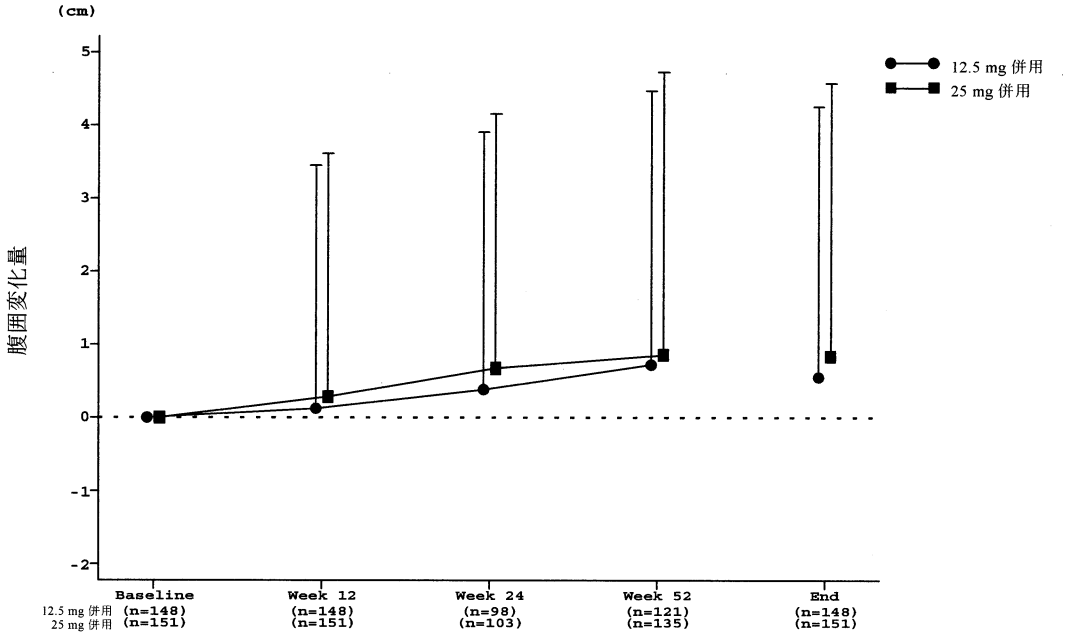
Baseline：ベースライン（0 週）、End：治療期終了時（52 週目）
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）図 11.2.17 から引用

図 2.7.6.6-17　体重変化量（平均値・標準偏差）の投与量別推移図
–最大の解析対象集団（SU 剤併用）

m） 腹囲

各評価時点〔投与 12 週目～治療期終了時（52 週目）〕における腹囲変化量について、平均値及び標準偏差の投与量別推移図を図 2.7.6.6-18 に示した。

腹囲の投与前値〔ベースライン（0 週）〕（平均値）は、12.5 mg 併用では 88.51 cm、25 mg 併用では 87.08 cm であった。投与前値からの変化量は、12.5 mg 併用では投与 52 週目で有意であり、25 mg 併用では投与 52 週目及び治療期終了時（52 週目）で有意であった。治療期終了時（52 週目）における変化量（平均値）は、12.5 mg 併用では 0.55 cm、25 mg 併用では 0.84 cm であり、臨床的に問題となる程度ではないと考えられた。



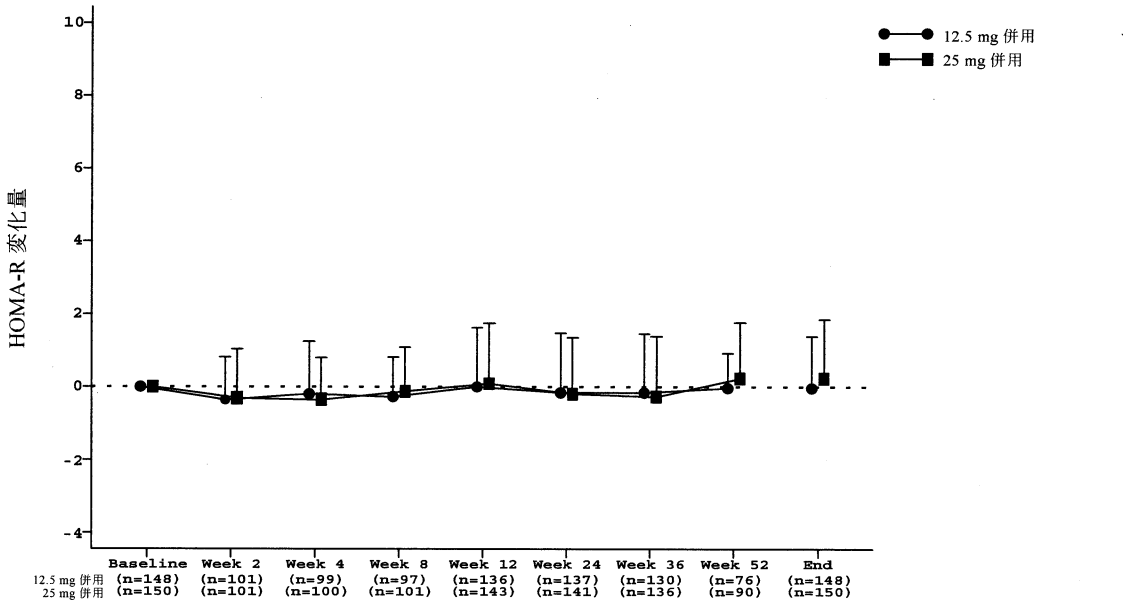
Baseline：ベースライン（0 週）、End：治療期終了時（52 週目）
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）図 11.2.18 から引用

図 2.7.6.6-18　腹囲変化量（平均値・標準偏差）の投与量別推移図
–最大の解析対象集団（SU 剤併用）

n）HOMA-R

各評価時点〔投与2週目～治療期終了時（52週目）〕におけるHOMA-R変化量について、平均値及び標準偏差の投与量別推移図を図2.7.6.6-19に示した。

HOMA-Rの投与前値〔ベースライン（0週）〕（平均値）は、12.5 mg併用では3.07、25 mg併用では2.82であった。投与前値からの変化量は、12.5 mg併用では投与2週目及び8週目で有意であり、25 mg併用では投与2週目及び4週目で有意であった。治療期終了時（52週目）における変化量（平均値）は、12.5 mg併用では-0.03、25 mg併用では0.23であった。



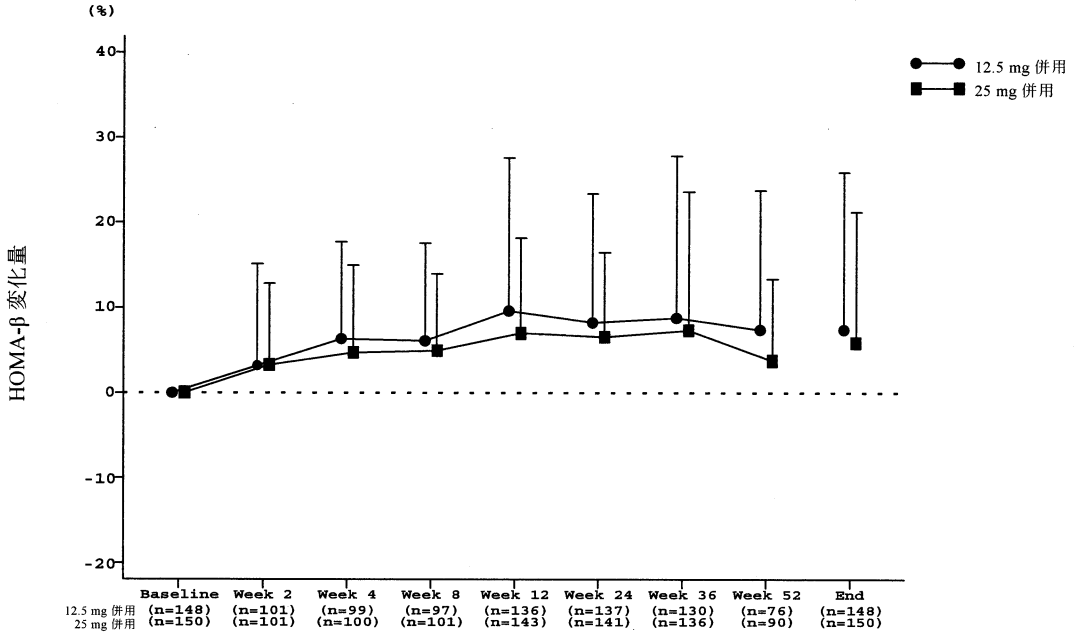
Baseline：ベースライン（0週）、End：治療期終了時（52週目）
総括報告書（SU剤併用）（5.3.5.2-1）図11.2.19から引用

図2.7.6.6-19　HOMA-R変化量（平均値・標準偏差）の投与量別推移図
–最大の解析対象集団（SU剤併用）

o）HOMA-β

各評価時点〔投与2週目～治療期終了時（52週目）〕におけるHOMA-β変化量について、平均値及び標準偏差の投与量別推移図を図2.7.6.6-20に示した。

HOMA-βの投与前値〔ベースライン（0週）〕（平均値）は、12.5 mg併用では24.02%、25 mg併用では18.43%であった。投与前値からの変化量は、各投与量のすべての評価時点で有意であった。治療期終了時（52週目）における変化量（平均値）は、12.5 mg併用では7.42%、25 mg併用では5.89%であった。



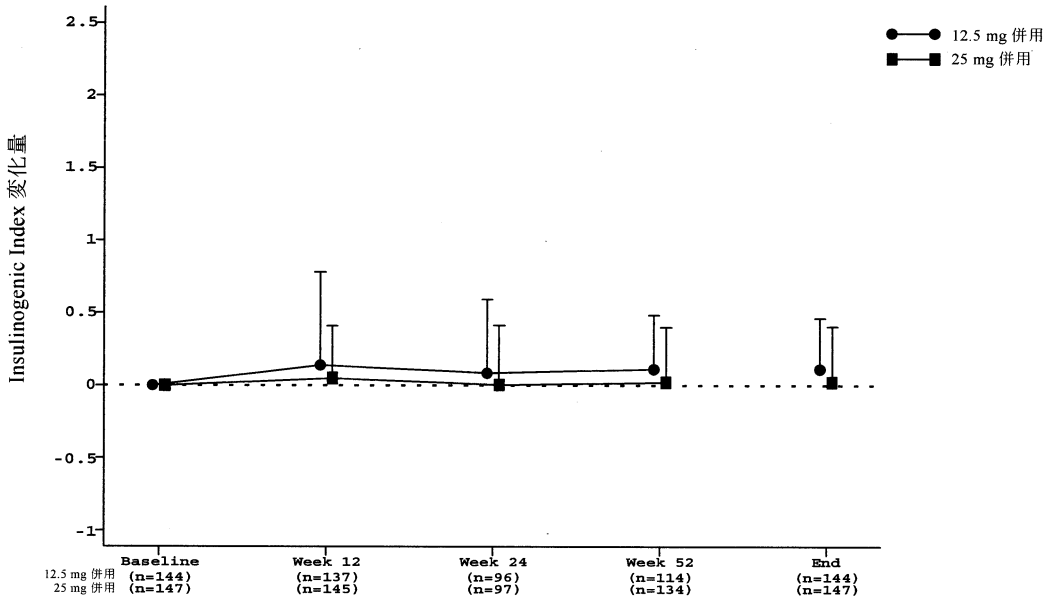
Baseline：ベースライン（0週）、End：治療期終了時（52週目）
総括報告書（SU剤併用）（5.3.5.2-1）図11.2.20から引用

図2.7.6.6-20　HOMA-β変化量（平均値・標準偏差）の投与量別推移図
–最大の解析対象集団（SU剤併用）

p）Insulinogenic Index

各評価時点〔投与 12 週目～治療期終了時（52 週目）〕における Insulinogenic Index 変化量について、平均値及び標準偏差の投与量別推移図を図 2.7.6.6-21 に示した。

Insulinogenic Index の投与前値〔ベースライン（0 週）〕（平均値）は、12.5 mg 併用では 0.36、25 mg 併用では 0.32 であった。投与前値からの変化量は、12.5 mg 併用では投与 12 週目、52 週目及び治療期終了時（52 週目）で有意であり、25 mg 併用ではいずれの評価時点でも有意ではなかった。治療期終了時（52 週目）における変化量（平均値）は、12.5 mg 併用では 0.11、25 mg 併用では 0.02 であった。



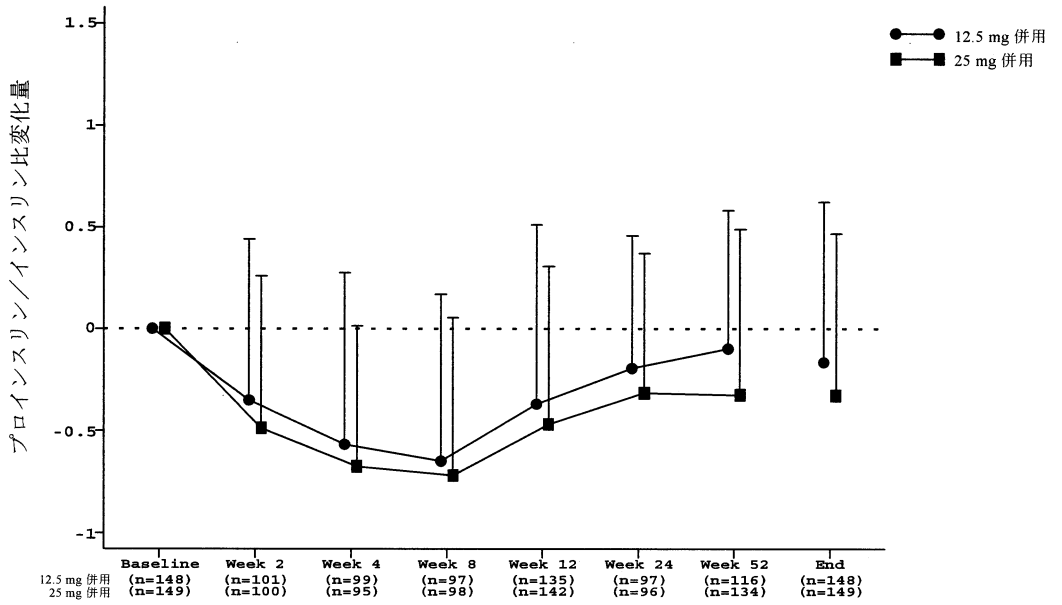
Baseline：ベースライン（0 週）、End：治療期終了時（52 週目）
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）図 11.2.21 から引用

図 2.7.6.6-21　Insulinogenic Index 変化量（平均値・標準偏差）の投与量別推移図
–最大の解析対象集団（SU 剤併用）

q）プロインスリン／インスリン比

各評価時点〔投与2週目～治療期終了時（52週目）〕におけるプロインスリン／インスリン比変化量について、平均値及び標準偏差の投与量別推移図を図2.7.6.6-22に示した。

プロインスリン／インスリン比の投与前値〔ベースライン（0週）〕（平均値）は、12.5 mg併用では1.981、25 mg併用では1.964であった。投与前値からの変化量は、12.5 mg併用では投与52週目を除くすべての評価時点で有意であり、25 mg併用ではすべての評価時点で有意であった。治療期終了時（52週目）における変化量（平均値）は、12.5 mg併用では-0.164、25 mg併用では-0.327であった。



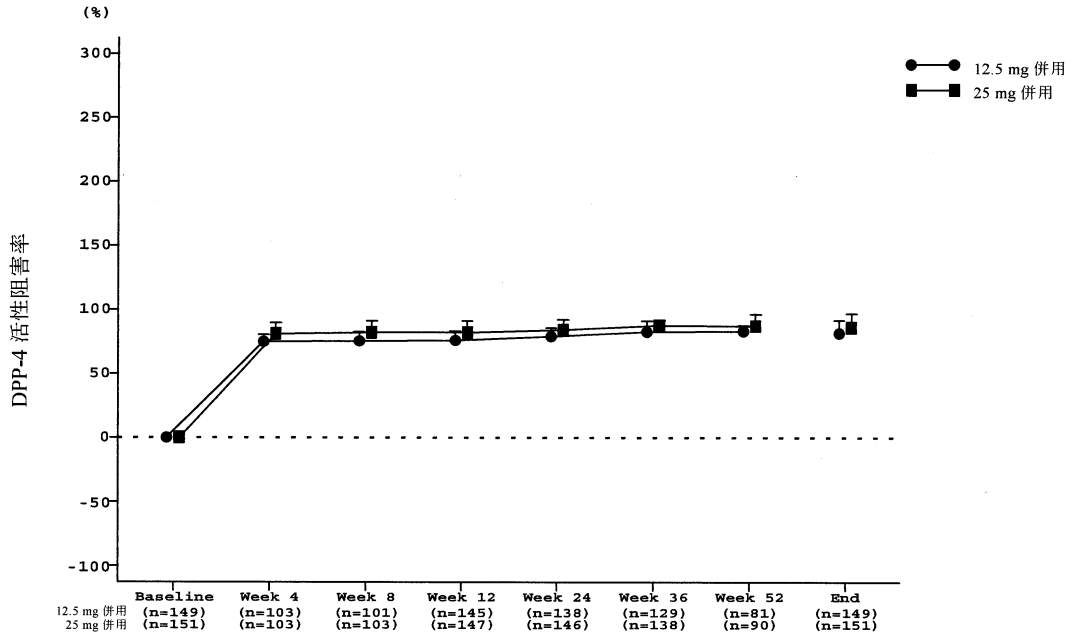
Baseline：ベースライン（0週）、End：治療期終了時（52週目）
総括報告書（SU剤併用）（5.3.5.2-1）図11.2.22から引用

図2.7.6.6-22　プロインスリン／インスリン比変化量（平均値・標準偏差）の投与量別推移図
–最大の解析対象集団（SU剤併用）

r） DPP-4 活性阻害率

各評価時点〔投与 4 週目～治療期終了時（52 週目）〕における DPP-4 活性阻害率について、平均値及び標準偏差の投与量別推移図を図 2.7.6.6-23 に示した。

各評価時点〔投与 4 週目～治療期終了時（52 週目）〕での DPP-4 活性阻害率（平均値）は、12.5 mg 併用で 74.90～83.07%、25 mg 併用で 81.17～87.81%であり、各投与量のすべての評価時点で有意であった。



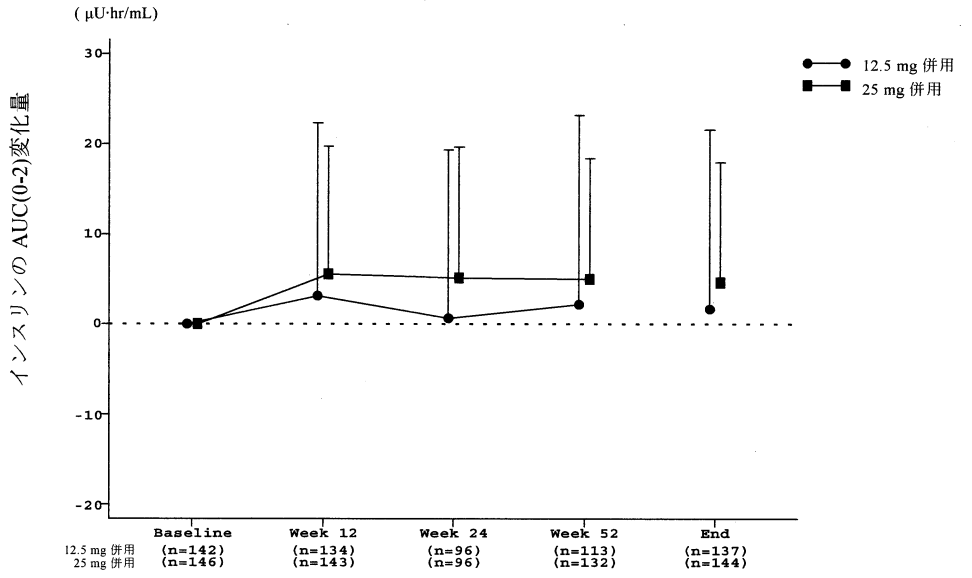
Baseline：ベースライン（0 週）、End：治療期終了時（52 週目）
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）図 11.2.23 から引用

図 2.7.6.6-23　DPP-4 活性阻害率（平均値・標準偏差）の投与量別推移図
–最大の解析対象集団（SU 剤併用）

s）食事負荷試験におけるインスリン

各評価時点〔投与 12 週目～治療期終了時（52 週目）〕における食事前から食事開始 2 時間後までのインスリンの AUC(0-2)変化量について、平均値及び標準偏差の投与量別推移図を図 2.7.6.6-24 に示した。

インスリンの AUC(0-2)の投与前値〔ベースライン（0 週）〕（平均値）は、12.5 mg 併用では 51.92 μU·hr/mL、25 mg 併用では 40.14 μU·hr/mL であった。投与前値からの変化量は、12.5 mg 併用ではいずれの評価時点でも有意ではなく、25 mg 併用ではすべての評価時点で有意であった。治療期終了時（52 週目）における変化量（平均値）は、12.5 mg 併用では 1.68 μU·hr/mL、25 mg 併用では 4.60 μU·hr/mL であった。



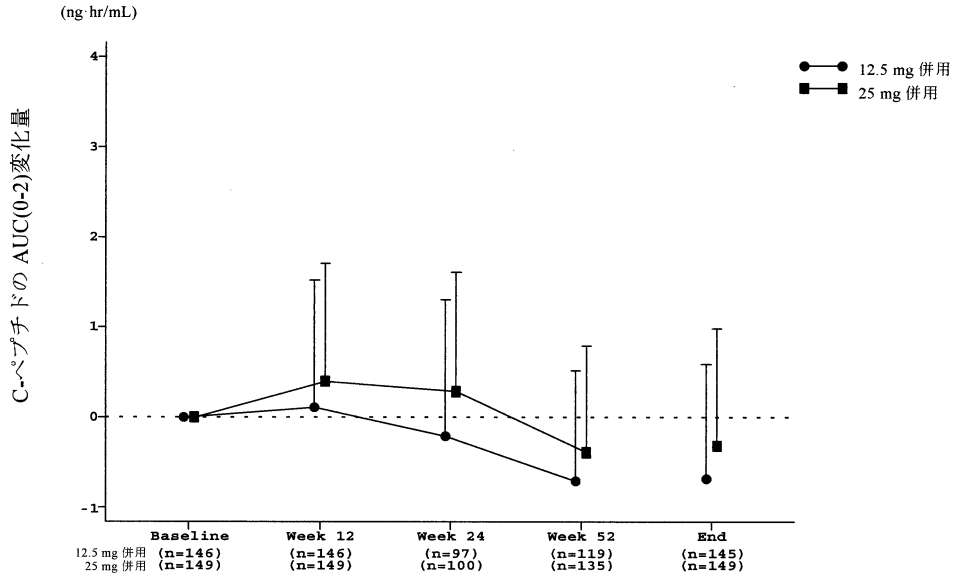
Baseline：ベースライン（0 週）、End：治療期終了時（52 週目）
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）図 11.2.24 から引用

図 2.7.6.6-24　食事負荷試験におけるインスリンの AUC(0-2)変化量（平均値・標準偏差）の投与量別推移図–最大の解析対象集団（SU 剤併用）

t） 食事負荷試験における C-ペプチド

各評価時点〔投与 12 週目～治療期終了時（52 週目）〕における食事前から食事開始 2 時間後までの C-ペプチドの AUC(0-2)変化量について、平均値及び標準偏差の投与量別推移図を図 2.7.6.6-25 に示した。

C-ペプチドの AUC(0-2)の投与前値〔ベースライン（0 週）〕（平均値）は、12.5 mg 併用では 7.15 ng·hr/mL、25 mg 併用では 6.31 ng·hr/mL であった。投与前値からの変化量は、12.5 mg 併用では投与 52 週目及び治験期終了時（52 週目）で有意であり、25 mg 併用ではすべての評価時点で有意であった（25 mg 併用の投与 12 週目及び 24 週目は増加、それ以外は減少）。治療期終了時（52 週目）における変化量（平均値）は、12.5 mg 併用では-0.68 ng·hr/mL、25 mg 併用では-0.32 ng·hr/mL であった。



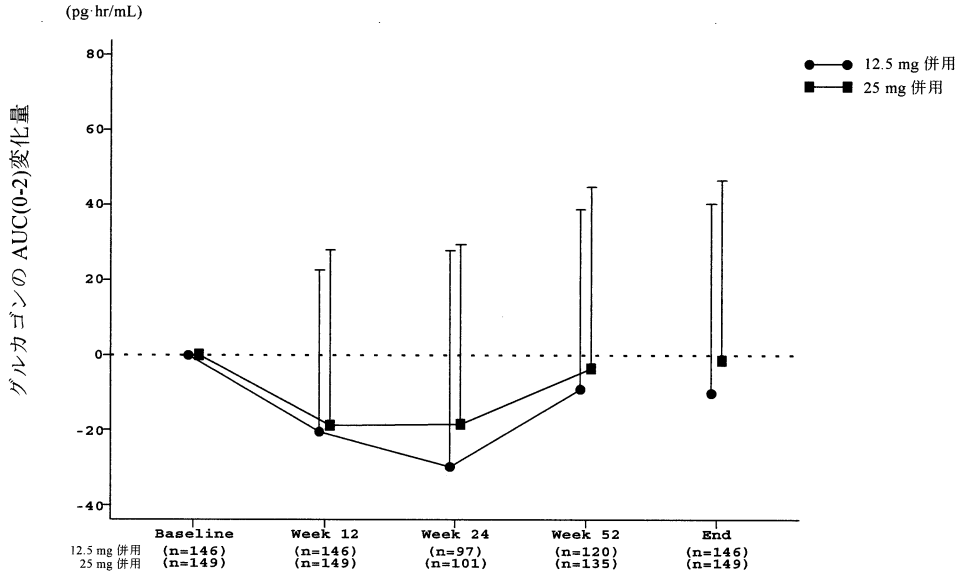
Baseline：ベースライン（0 週）、End：治療期終了時（52 週目）
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）図 11.2.25 から引用

図 2.7.6.6-25　食事負荷試験における C-ペプチドの AUC(0-2)変化量（平均値・標準偏差）の投与量別推移図–最大の解析対象集団（SU 剤併用）

u）食事負荷試験におけるグルカゴン

各評価時点〔投与 12 週目～治療期終了時（52 週目）〕における食事前から食事開始 2 時間後までのグルカゴンの AUC(0-2)変化量について、平均値及び標準偏差の投与量別推移図を図 2.7.6.6-26 に示した。

グルカゴンの AUC(0-2)の投与前値〔ベースライン（0 週）〕（平均値）は、12.5 mg 併用では 257.4 pg·hr/mL、25 mg 併用では 245.8 pg·hr/mL であった。投与前値からの変化量は、12.5 mg 併用ではすべての評価時点で有意であり、25 mg 併用では投与 12 週目及び 24 週目で有意であった。治療期終了時（52 週目）における変化量（平均値）は、12.5 mg 併用では -10.2 pg·hr/mL、25 mg 併用では-1.5 pg·hr/mL であった。



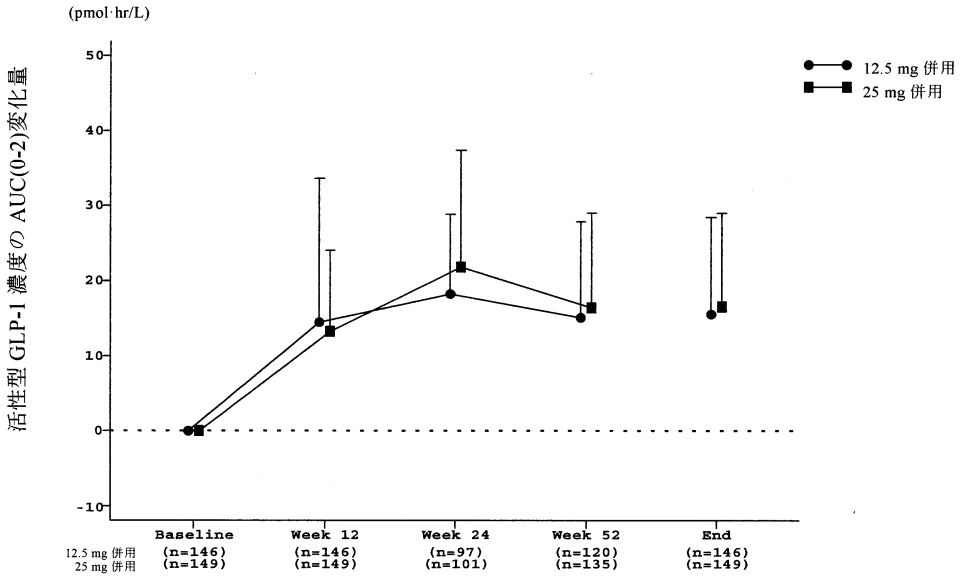
Baseline：ベースライン（0 週）、End：治療期終了時（52 週目）
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）図 11.2.26 から引用

図 2.7.6.6-26　食事負荷試験におけるグルカゴンの AUC(0-2)変化量（平均値・標準偏差）の投与量別推移図–最大の解析対象集団（SU 剤併用）

v）食事負荷試験における活性型 GLP-1 濃度

各評価時点〔投与 12 週目～治療期終了時（52 週目）〕における食事前から食事開始 2 時間後までの活性型 GLP-1 濃度の AUC(0-2)変化量について、平均値及び標準偏差の投与量別推移図を図 2.7.6.6-27 に示した。

活性型 GLP-1 濃度の AUC(0-2)の投与前値〔ベースライン（0 週）〕（平均値）は、12.5 mg 併用では 9.033 pmol·hr/L、25 mg 併用では 8.408 pmol·hr/L であった。投与前値からの変化量は、各投与量のすべての評価時点で有意であった。治療期終了時（52 週目）における変化量（平均値）は、12.5 mg 併用では 15.564 pmol·hr/L、25 mg 併用では 16.537 pmol·hr/L であった。



Baseline：ベースライン（0 週）、End：治療期終了時（52 週目）
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）図 11.2.27 から引用

図 2.7.6.6-27　食事負荷試験における活性型 GLP-1 濃度の AUC(0-2)変化量（平均値・標準偏差）の投与量別推移図–最大の解析対象集団（SU 剤併用）

iii）部分集団の検討

a）HbA1c 変化量

a. 治療期終了時（52 週目）におけるグリメピリドの 1 日投与量別

「最大の解析対象集団」を対象とし、各評価時点〔投与 2 週目～治療期終了時（52 週目）〕における HbA1c 変化量について、治療期終了時（52 週目）におけるグリメピリドの 1 日投与量（1 mg/日、2 mg/日、3 mg/日、4 mg/日、5 mg/日、6 mg/日、以下同様）ごとに、投与量別の平均値及び標準偏差を表 2.7.6.6-10 に、平均値及び標準偏差の投与量別推移図を図 2.7.6.6-28 に示した。

治療期終了時（52 週目）におけるグリメピリドの 1 日投与量が 1 mg/日の層（以下、1 mg/日の層）では、HbA1c の投与前値〔ベースライン（0 週）〕（平均値）は、12.5 mg 併用及び 25 mg 併用でそれぞれ 7.89%及び 7.80%であった。投与前値からの変化量は、各投与量のすべ

ての評価時点で有意であった。治療期終了時（52 週目）における変化量（平均値）は、12.5 mg 併用では-0.57%、25 mg 併用では-0.68%であった。

治療期終了時（52 週目）におけるグリメピリドの 1 日投与量が 2 mg/日の層（以下、2 mg/日の層）では、HbA1c の投与前値〔ベースライン（0 週）〕（平均値）は、12.5 mg 併用及び 25 mg 併用でそれぞれ 8.02%及び 8.05%であった。投与前値からの変化量は、各投与量のすべての評価時点で有意であった。治療期終了時（52 週目）における変化量（平均値）は、12.5 mg 併用では-0.43%、25 mg 併用では-0.51%であった。

治療期終了時（52 週目）におけるグリメピリドの 1 日投与量が 3 mg/日の層（以下、3 mg/日の層）では、HbA1c の投与前値〔ベースライン（0 週）〕（平均値）は、12.5 mg 併用及び 25 mg 併用でそれぞれ 8.42%及び 8.53%であった。投与前値からの変化量は、12.5 mg 併用では投与 2 週目、44 週目及び治療期終了時（52 週目）を除くすべての評価時点で有意であり、25 mg 併用では投与 2 週目及び 52 週目を除くすべての評価時点で有意であった。治療期終了時（52 週目）における変化量（平均値）は、12.5 mg 併用では-0.29%、25 mg 併用では-0.55%であった。

治療期終了時（52 週目）におけるグリメピリドの 1 日投与量が 4 mg/日の層（以下、4 mg/日の層）では、HbA1c の投与前値〔ベースライン（0 週）〕（平均値）は、12.5 mg 併用及び 25 mg 併用でそれぞれ 8.67%及び 8.70%であった。投与前値からの変化量は、12.5 mg 併用では投与 52 週目を除くすべての評価時点で有意であり、25 mg 併用ではすべての評価時点で有意であった。治療期終了時（52 週目）における変化量（平均値）は、12.5 mg 併用では-0.47%、25 mg 併用では-0.58%であった。

治療期終了時（52 週目）におけるグリメピリドの 1 日投与量が 5 mg/日の層（以下、5 mg/日の層）では、各投与量の評価時点ごとの例数が 0～5 例と少なく、本層での HbA1c の変化量について意義のある検討はできなかった。

治療期終了時（52 週目）におけるグリメピリドの 1 日投与量が 6 mg/日の層（以下、6 mg/日の層）では、各投与量の評価時点ごとの例数が 2～11 例と少なく、本層での HbA1c の変化量について意義のある検討はできなかった。

治療期終了時（52 週目）における HbA1c 変化量（平均値）は、例数の少ない 5 mg/日の層及び 6 mg/日の層を除いて、12.5 mg 併用では 3 mg/日の層の方が低下量が小さく、その他は層間で同程度であり、25 mg 併用では層間で同程度であった。また、各投与量間の比較においては、1 mg/日の層、2 mg/日の層及び 4 mg/日の層では 12.5 mg 併用及び 25 mg 併用で同程度であり、3 mg/日の層では 25 mg 併用の方が低下量が大きかった。

表 2.7.6.6-10　治療期終了時（52 週目）におけるグリメピリドの 1 日投与量別 HbA1c 変化量（投与量別）–最大の解析対象集団（SU 剤併用）

治療期終了時 (52 週目) における グリメピリドの 1 日投与量		SYR-322	
		12.5 mg 併用 n=150	25 mg 併用 n=152
1 mg/日	ベースライン（0 週）		
	例数	36	44
	平均値 (SD)	7.89 (0.825)	7.80 (0.630)
	投与 2 週目		
	例数	25	33
	平均値 (SD)	7.66 (0.632)	7.65 (0.687)
	投与 2 週目のベースラインからの変化量		
	例数	25	33
	平均値 (SD)	-0.20 (0.351)	-0.13 (0.180)
	投与 4 週目		
	例数	35	42
	平均値 (SD)	7.46 (0.693)	7.44 (0.668)
	投与 4 週目のベースラインからの変化量		
	例数	35	42
	平均値 (SD)	-0.43 (0.369)	-0.36 (0.262)
	投与 8 週目		
	例数	34	44
	平均値 (SD)	7.24 (0.731)	7.17 (0.733)
	投与 8 週目のベースラインからの変化量		
	例数	34	44
	平均値 (SD)	-0.62 (0.409)	-0.63 (0.361)
	投与 12 週目		
	例数	33	43
	平均値 (SD)	7.08 (0.698)	7.09 (0.738)
	投与 12 週目のベースラインからの変化量		
	例数	33	43
	平均値 (SD)	-0.76 (0.545)	-0.70 (0.425)
	投与 16 週目		
	例数	31	42
	平均値 (SD)	7.02 (0.667)	7.07 (0.729)
	投与 16 週目のベースラインからの変化量		
	例数	31	42
	平均値 (SD)	-0.81 (0.583)	-0.74 (0.503)
	投与 20 週目		
	例数	31	43
	平均値 (SD)	7.05 (0.658)	7.14 (0.743)
	投与 20 週目のベースラインからの変化量		
	例数	31	43
	平均値 (SD)	-0.79 (0.589)	-0.65 (0.597)
	投与 24 週目		
	例数	31	42
	平均値 (SD)	7.08 (0.559)	7.09 (0.732)
	投与 24 週目のベースラインからの変化量		
	例数	31	42
	平均値 (SD)	-0.75 (0.669)	-0.72 (0.584)

単位：%
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.3.69 及び表 14.3.70 から引用

表 2.7.6.6-10　治療期終了時（52 週目）におけるグリメピリドの 1 日投与量別 HbA1c 変化量（投与量別）–最大の解析対象集団（SU 剤併用）（続き）

治療期終了時 (52 週目) におけるグリメピリドの 1 日投与量		SYR-322 12.5 mg 併用 n=150	SYR-322 25 mg 併用 n=152
1 mg/日	投与 28 週目		
	例数	30	43
	平均値 (SD)	7.04 (0.621)	7.00 (0.688)
	投与 28 週目のベースラインからの変化量		
	例数	30	43
	平均値 (SD)	-0.79 (0.701)	-0.80 (0.525)
	投与 32 週目		
	例数	30	42
	平均値 (SD)	7.03 (0.711)	6.94 (0.640)
	投与 32 週目のベースラインからの変化量		
	例数	30	42
	平均値 (SD)	-0.80 (0.685)	-0.80 (0.631)
	投与 36 週目		
	例数	28	42
	平均値 (SD)	7.10 (0.761)	6.95 (0.639)
	投与 36 週目のベースラインからの変化量		
	例数	28	42
	平均値 (SD)	-0.80 (0.702)	-0.79 (0.592)
	投与 40 週目		
	例数	28	42
	平均値 (SD)	7.16 (0.733)	6.99 (0.683)
	投与 40 週目のベースラインからの変化量		
	例数	28	42
	平均値 (SD)	-0.74 (0.775)	-0.75 (0.639)
	投与 44 週目		
	例数	18	29
	平均値 (SD)	7.26 (0.653)	6.94 (0.667)
	投与 44 週目のベースラインからの変化量		
	例数	18	29
	平均値 (SD)	-0.61 (0.741)	-0.77 (0.695)
	投与 48 週目		
	例数	19	29
	平均値 (SD)	7.36 (0.706)	7.03 (0.734)
	投与 48 週目のベースラインからの変化量		
	例数	19	29
	平均値 (SD)	-0.46 (0.625)	-0.69 (0.729)
	投与 52 週目		
	例数	19	29
	平均値 (SD)	7.46 (0.932)	7.05 (0.685)
	投与 52 週目のベースラインからの変化量		
	例数	19	29
	平均値 (SD)	-0.36 (0.481)	-0.67 (0.679)
	治療期終了時（52 週目）		
	例数	35	44
	平均値 (SD)	7.31 (0.867)	7.11 (0.765)
	治療期終了時（52 週目）のベースラインからの変化量		
	例数	35	44
	平均値 (SD)	-0.57 (0.624)	-0.68 (0.625)

単位：%

総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.3.69 及び表 14.3.70 から引用

表 2.7.6.6-10　治療期終了時（52 週目）におけるグリメピリドの 1 日投与量別 HbA1c 変化量（投与量別）–最大の解析対象集団（SU 剤併用）（続き）

治療期終了時 (52 週目) における グリメピリドの 1 日投与量		SYR-322	
		12.5 mg 併用 n=150	25 mg 併用 n=152
2 mg/日	ベースライン（0 週）		
	例数	46	40
	平均値 (SD)	8.02 (0.762)	8.05 (0.806)
	投与 2 週目		
	例数	34	31
	平均値 (SD)	7.85 (0.720)	7.81 (0.837)
	投与 2 週目のベースラインからの変化量		
	例数	34	31
	平均値 (SD)	-0.09 (0.169)	-0.15 (0.228)
	投与 4 週目		
	例数	45	36
	平均値 (SD)	7.76 (0.704)	7.69 (0.798)
	投与 4 週目のベースラインからの変化量		
	例数	45	36
	平均値 (SD)	-0.28 (0.365)	-0.40 (0.333)
	投与 8 週目		
	例数	45	38
	平均値 (SD)	7.51 (0.684)	7.42 (0.726)
	投与 8 週目のベースラインからの変化量		
	例数	45	38
	平均値 (SD)	-0.48 (0.522)	-0.62 (0.483)
	投与 12 週目		
	例数	45	37
	平均値 (SD)	7.40 (0.688)	7.33 (0.737)
	投与 12 週目のベースラインからの変化量		
	例数	45	37
	平均値 (SD)	-0.60 (0.667)	-0.66 (0.559)
	投与 16 週目		
	例数	44	37
	平均値 (SD)	7.35 (0.673)	7.30 (0.790)
	投与 16 週目のベースラインからの変化量		
	例数	44	37
	平均値 (SD)	-0.64 (0.696)	-0.69 (0.612)
	投与 20 週目		
	例数	44	37
	平均値 (SD)	7.39 (0.737)	7.32 (0.714)
	投与 20 週目のベースラインからの変化量		
	例数	44	37
	平均値 (SD)	-0.60 (0.791)	-0.66 (0.652)
	投与 24 週目		
	例数	43	37
	平均値 (SD)	7.45 (0.800)	7.35 (0.757)
	投与 24 週目のベースラインからの変化量		
	例数	43	37
	平均値 (SD)	-0.55 (0.895)	-0.64 (0.723)

単位：%
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.3.69 及び表 14.3.70 から引用

表 2.7.6.6-10　治療期終了時（52 週目）におけるグリメピリドの 1 日投与量別 HbA1c 変化量（投与量別）–最大の解析対象集団（SU 剤併用）（続き）

治療期終了時 (52 週目) におけるグリメピリドの 1 日投与量		SYR-322 12.5 mg 併用 n=150	SYR-322 25 mg 併用 n=152
2 mg/日	投与 28 週目		
	例数	40	37
	平均値 (SD)	7.36 (0.662)	7.26 (0.750)
	投与 28 週目のベースラインからの変化量		
	例数	40	37
	平均値 (SD)	-0.62 (0.842)	-0.73 (0.775)
	投与 32 週目		
	例数	40	36
	平均値 (SD)	7.35 (0.636)	7.22 (0.756)
	投与 32 週目のベースラインからの変化量		
	例数	40	36
	平均値 (SD)	-0.63 (0.777)	-0.73 (0.691)
	投与 36 週目		
	例数	39	36
	平均値 (SD)	7.34 (0.627)	7.30 (0.771)
	投与 36 週目のベースラインからの変化量		
	例数	39	36
	平均値 (SD)	-0.67 (0.755)	-0.65 (0.681)
	投与 40 週目		
	例数	38	35
	平均値 (SD)	7.37 (0.620)	7.30 (0.839)
	投与 40 週目のベースラインからの変化量		
	例数	38	35
	平均値 (SD)	-0.65 (0.754)	-0.66 (0.704)
	投与 44 週目		
	例数	28	23
	平均値 (SD)	7.46 (0.602)	7.16 (0.742)
	投与 44 週目のベースラインからの変化量		
	例数	28	23
	平均値 (SD)	-0.40 (0.637)	-0.70 (0.501)
	投与 48 週目		
	例数	27	23
	平均値 (SD)	7.56 (0.668)	7.28 (0.732)
	投与 48 週目のベースラインからの変化量		
	例数	27	23
	平均値 (SD)	-0.34 (0.620)	-0.58 (0.507)
	投与 52 週目		
	例数	26	23
	平均値 (SD)	7.58 (0.816)	7.40 (0.858)
	投与 52 週目のベースラインからの変化量		
	例数	26	23
	平均値 (SD)	-0.32 (0.619)	-0.46 (0.552)
	治療期終了時（52 週目）		
	例数	46	40
	平均値 (SD)	7.59 (0.886)	7.55 (0.855)
	治療期終了時（52 週目）のベースラインからの変化量		
	例数	46	40
	平均値 (SD)	-0.43 (0.885)	-0.51 (0.756)

単位：%

総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.3.69 及び表 14.3.70 から引用

表 2.7.6.6-10　治療期終了時（52 週目）におけるグリメピリドの 1 日投与量別 HbA1c 変化量（投与量別）–最大の解析対象集団（SU 剤併用）（続き）

治療期終了時 (52 週目) における グリメピリドの 1 日投与量		SYR-322	
		12.5 mg 併用 n=150	25 mg 併用 n=152
3 mg/日	ベースライン（0 週）		
	例数	24	21
	平均値 (SD)	8.42 (0.751)	8.53 (0.957)
	投与 2 週目		
	例数	15	13
	平均値 (SD)	8.13 (0.813)	8.21 (0.912)
	投与 2 週目のベースラインからの変化量		
	例数	15	13
	平均値 (SD)	-0.05 (0.217)	-0.02 (0.224)
	投与 4 週目		
	例数	24	21
	平均値 (SD)	8.17 (0.853)	8.18 (0.921)
	投与 4 週目のベースラインからの変化量		
	例数	24	21
	平均値 (SD)	-0.25 (0.406)	-0.35 (0.376)
	投与 8 週目		
	例数	24	21
	平均値 (SD)	7.98 (0.943)	7.86 (0.846)
	投与 8 週目のベースラインからの変化量		
	例数	24	21
	平均値 (SD)	-0.44 (0.634)	-0.67 (0.644)
	投与 12 週目		
	例数	24	21
	平均値 (SD)	7.91 (0.967)	7.78 (0.758)
	投与 12 週目のベースラインからの変化量		
	例数	24	21
	平均値 (SD)	-0.51 (0.756)	-0.75 (0.705)
	投与 16 週目		
	例数	23	21
	平均値 (SD)	7.75 (0.793)	7.69 (0.666)
	投与 16 週目のベースラインからの変化量		
	例数	23	21
	平均値 (SD)	-0.62 (0.709)	-0.84 (0.712)
	投与 20 週目		
	例数	22	21
	平均値 (SD)	7.77 (0.815)	7.79 (0.752)
	投与 20 週目のベースラインからの変化量		
	例数	22	21
	平均値 (SD)	-0.60 (0.789)	-0.74 (0.693)
	投与 24 週目		
	例数	22	21
	平均値 (SD)	7.94 (0.816)	7.80 (0.824)
	投与 24 週目のベースラインからの変化量		
	例数	22	21
	平均値 (SD)	-0.43 (0.826)	-0.73 (0.788)

単位：%
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.3.69 及び表 14.3.70 から引用

表 2.7.6.6-10　治療期終了時（52 週目）におけるグリメピリドの 1 日投与量別 HbA1c 変化量（投与量別）–最大の解析対象集団（SU 剤併用）（続き）

治療期終了時 (52 週目) における グリメピリドの 1 日投与量		SYR-322 12.5 mg 併用 n=150	SYR-322 25 mg 併用 n=152
3 mg/日	投与 28 週目		
	例数	22	21
	平均値 (SD)	7.94 (0.864)	7.82 (0.806)
	投与 28 週目のベースラインからの変化量		
	例数	22	21
	平均値 (SD)	-0.44 (0.895)	-0.70 (0.755)
	投与 32 週目		
	例数	22	21
	平均値 (SD)	7.86 (0.947)	7.82 (0.792)
	投与 32 週目のベースラインからの変化量		
	例数	22	21
	平均値 (SD)	-0.51 (0.976)	-0.71 (0.812)
	投与 36 週目		
	例数	22	21
	平均値 (SD)	7.87 (0.950)	7.75 (0.838)
	投与 36 週目のベースラインからの変化量		
	例数	22	21
	平均値 (SD)	-0.50 (1.001)	-0.78 (0.834)
	投与 40 週目		
	例数	21	21
	平均値 (SD)	7.82 (0.800)	7.72 (0.884)
	投与 40 週目のベースラインからの変化量		
	例数	21	21
	平均値 (SD)	-0.60 (0.675)	-0.81 (0.871)
	投与 44 週目		
	例数	12	13
	平均値 (SD)	7.76 (0.902)	7.56 (0.812)
	投与 44 週目のベースラインからの変化量		
	例数	12	13
	平均値 (SD)	-0.35 (0.610)	-0.67 (0.716)
	投与 48 週目		
	例数	12	13
	平均値 (SD)	7.84 (0.746)	7.78 (0.904)
	投与 48 週目のベースラインからの変化量		
	例数	12	13
	平均値 (SD)	-0.27 (0.410)	-0.45 (0.653)
	投与 52 週目		
	例数	12	13
	平均値 (SD)	7.88 (0.778)	7.95 (0.889)
	投与 52 週目のベースラインからの変化量		
	例数	12	13
	平均値 (SD)	-0.23 (0.308)	-0.28 (0.713)
	治療期終了時（52 週目）		
	例数	24	21
	平均値 (SD)	8.13 (0.840)	7.98 (0.885)
	治療期終了時（52 週目）のベースラインからの変化量		
	例数	24	21
	平均値 (SD)	-0.29 (0.835)	-0.55 (0.914)

単位：%
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.3.69 及び表 14.3.70 から引用

表 2.7.6.6-10　治療期終了時（52 週目）におけるグリメピリドの 1 日投与量別 HbA1c 変化量（投与量別）–最大の解析対象集団（SU 剤併用）（続き）

治療期終了時 (52 週目) における グリメピリドの 1 日投与量		SYR-322	
		12.5 mg 併用 n=150	25 mg 併用 n=152
4 mg/日	ベースライン（0 週）		
	例数	34	31
	平均値 (SD)	8.67 (0.892)	8.70 (0.891)
	投与 2 週目		
	例数	24	21
	平均値 (SD)	8.45 (0.945)	8.24 (0.724)
	投与 2 週目のベースラインからの変化量		
	例数	24	21
	平均値 (SD)	-0.09 (0.205)	-0.18 (0.199)
	投与 4 週目		
	例数	34	31
	平均値 (SD)	8.36 (1.012)	8.30 (0.869)
	投与 4 週目のベースラインからの変化量		
	例数	34	31
	平均値 (SD)	-0.31 (0.341)	-0.40 (0.342)
	投与 8 週目		
	例数	34	31
	平均値 (SD)	8.14 (1.051)	8.07 (0.915)
	投与 8 週目のベースラインからの変化量		
	例数	34	31
	平均値 (SD)	-0.53 (0.480)	-0.62 (0.538)
	投与 12 週目		
	例数	33	31
	平均値 (SD)	8.03 (1.066)	7.96 (0.946)
	投与 12 週目のベースラインからの変化量		
	例数	33	31
	平均値 (SD)	-0.62 (0.598)	-0.74 (0.598)
	投与 16 週目		
	例数	33	31
	平均値 (SD)	8.04 (1.198)	7.95 (0.915)
	投与 16 週目のベースラインからの変化量		
	例数	33	31
	平均値 (SD)	-0.61 (0.754)	-0.74 (0.698)
	投与 20 週目		
	例数	33	29
	平均値 (SD)	8.05 (1.090)	8.00 (0.831)
	投与 20 週目のベースラインからの変化量		
	例数	33	29
	平均値 (SD)	-0.60 (0.765)	-0.72 (0.737)
	投与 24 週目		
	例数	32	29
	平均値 (SD)	7.98 (1.079)	8.04 (0.850)
	投与 24 週目のベースラインからの変化量		
	例数	32	29
	平均値 (SD)	-0.63 (0.802)	-0.69 (0.760)

単位：%
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.3.69 及び表 14.3.70 から引用

表 2.7.6.6-10　治療期終了時（52 週目）におけるグリメピリドの 1 日投与量別 HbA1c 変化量（投与量別）–最大の解析対象集団（SU 剤併用）（続き）

治療期終了時 (52 週目) における グリメピリドの 1 日投与量		SYR-322	
		12.5 mg 併用 n=150	25 mg 併用 n=152
4 mg/日	投与 28 週目		
	例数	31	29
	平均値 (SD)	7.94 (1.144)	7.99 (0.892)
	投与 28 週目のベースラインからの変化量		
	例数	31	29
	平均値 (SD)	-0.65 (0.895)	-0.74 (0.717)
	投与 32 週目		
	例数	31	29
	平均値 (SD)	7.94 (1.114)	7.92 (0.939)
	投与 32 週目のベースラインからの変化量		
	例数	31	29
	平均値 (SD)	-0.65 (0.965)	-0.80 (0.699)
	投与 36 週目		
	例数	31	28
	平均値 (SD)	7.84 (1.020)	7.83 (0.894)
	投与 36 週目のベースラインからの変化量		
	例数	31	28
	平均値 (SD)	-0.74 (0.944)	-0.85 (0.803)
	投与 40 週目		
	例数	31	27
	平均値 (SD)	7.80 (0.979)	7.81 (0.912)
	投与 40 週目のベースラインからの変化量		
	例数	31	27
	平均値 (SD)	-0.78 (0.903)	-0.82 (0.889)
	投与 44 週目		
	例数	22	18
	平均値 (SD)	7.87 (1.034)	7.66 (0.994)
	投与 44 週目のベースラインからの変化量		
	例数	22	18
	平均値 (SD)	-0.60 (0.895)	-0.71 (0.791)
	投与 48 週目		
	例数	21	18
	平均値 (SD)	7.88 (1.180)	7.74 (1.051)
	投与 48 週目のベースラインからの変化量		
	例数	21	18
	平均値 (SD)	-0.53 (1.007)	-0.62 (0.790)
	投与 52 週目		
	例数	21	18
	平均値 (SD)	8.03 (1.190)	7.82 (1.007)
	投与 52 週目のベースラインからの変化量		
	例数	21	18
	平均値 (SD)	-0.37 (0.963)	-0.54 (0.686)
	治療期終了時（52 週目）		
	例数	34	31
	平均値 (SD)	8.19 (1.219)	8.12 (1.079)
	治療期終了時（52 週目）のベースラインからの変化量		
	例数	34	31
	平均値 (SD)	-0.47 (0.936)	-0.58 (0.903)

単位：%
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.3.69 及び表 14.3.70 から引用

表 2.7.6.6-10　治療期終了時（52 週目）におけるグリメピリドの 1 日投与量別 HbA1c 変化量（投与量別）–最大の解析対象集団（SU 剤併用）（続き）

治療期終了時 (52 週目) における グリメピリドの 1 日投与量		SYR-322	
		12.5 mg 併用 n=150	25 mg 併用 n=152
5 mg/日	ベースライン（0 週）		
	例数	0	5
	平均値 (SD)	–	8.58 (0.205)
	投与 2 週目		
	例数	0	5
	平均値 (SD)	–	8.32 (0.286)
	投与 2 週目のベースラインからの変化量		
	例数	0	5
	平均値 (SD)	–	-0.26 (0.089)
	投与 4 週目		
	例数	0	4
	平均値 (SD)	–	7.78 (0.299)
	投与 4 週目のベースラインからの変化量		
	例数	0	4
	平均値 (SD)	–	-0.73 (0.350)
	投与 8 週目		
	例数	0	5
	平均値 (SD)	–	7.64 (0.518)
	投与 8 週目のベースラインからの変化量		
	例数	0	5
	平均値 (SD)	–	-0.94 (0.410)
	投与 12 週目		
	例数	0	5
	平均値 (SD)	–	7.56 (0.754)
	投与 12 週目のベースラインからの変化量		
	例数	0	5
	平均値 (SD)	–	-1.02 (0.687)
	投与 16 週目		
	例数	0	5
	平均値 (SD)	–	7.52 (0.726)
	投与 16 週目のベースラインからの変化量		
	例数	0	5
	平均値 (SD)	–	-1.06 (0.691)
	投与 20 週目		
	例数	0	5
	平均値 (SD)	–	7.62 (0.893)
	投与 20 週目のベースラインからの変化量		
	例数	0	5
	平均値 (SD)	–	-0.96 (0.856)
	投与 24 週目		
	例数	0	5
	平均値 (SD)	–	7.82 (1.188)
	投与 24 週目のベースラインからの変化量		
	例数	0	5
	平均値 (SD)	–	-0.76 (1.095)

単位：%、–：該当せず
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.3.69 及び表 14.3.70 から引用

表 2.7.6.6-10　治療期終了時（52 週目）におけるグリメピリドの 1 日投与量別 HbA1c 変化量（投与量別）–最大の解析対象集団（SU 剤併用）（続き）

治療期終了時 (52 週目) における グリメピリドの 1 日投与量		SYR-322	
		12.5 mg 併用 n=150	25 mg 併用 n=152
5 mg/日	投与 28 週目		
	例数	0	4
	平均値 (SD)	–	7.50 (0.816)
	投与 28 週目のベースラインからの変化量		
	例数	0	4
	平均値 (SD)	–	-1.00 (0.902)
	投与 32 週目		
	例数	0	5
	平均値 (SD)	–	7.98 (1.134)
	投与 32 週目のベースラインからの変化量		
	例数	0	5
	平均値 (SD)	–	-0.60 (1.070)
	投与 36 週目		
	例数	0	5
	平均値 (SD)	–	7.98 (1.038)
	投与 36 週目のベースラインからの変化量		
	例数	0	5
	平均値 (SD)	–	-0.60 (1.015)
	投与 40 週目		
	例数	0	5
	平均値 (SD)	–	8.00 (0.872)
	投与 40 週目のベースラインからの変化量		
	例数	0	5
	平均値 (SD)	–	-0.58 (0.881)
	投与 44 週目		
	例数	0	3
	平均値 (SD)	–	7.43 (0.153)
	投与 44 週目のベースラインからの変化量		
	例数	0	3
	平均値 (SD)	–	-1.10 (0.265)
	投与 48 週目		
	例数	0	3
	平均値 (SD)	–	7.47 (0.208)
	投与 48 週目のベースラインからの変化量		
	例数	0	3
	平均値 (SD)	–	-1.07 (0.153)
	投与 52 週目		
	例数	0	3
	平均値 (SD)	–	7.57 (0.321)
	投与 52 週目のベースラインからの変化量		
	例数	0	3
	平均値 (SD)	–	-0.97 (0.379)
	治療期終了時（52 週目）		
	例数	0	5
	平均値 (SD)	–	8.10 (0.778)
	治療期終了時（52 週目）のベースラインからの変化量		
	例数	0	5
	平均値 (SD)	–	-0.48 (0.785)

単位：%、–：該当せず
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.3.69 及び表 14.3.70 から引用

表 2.7.6.6-10　治療期終了時（52 週目）におけるグリメピリドの 1 日投与量別 HbA1c 変化量（投与量別）–最大の解析対象集団（SU 剤併用）（続き）

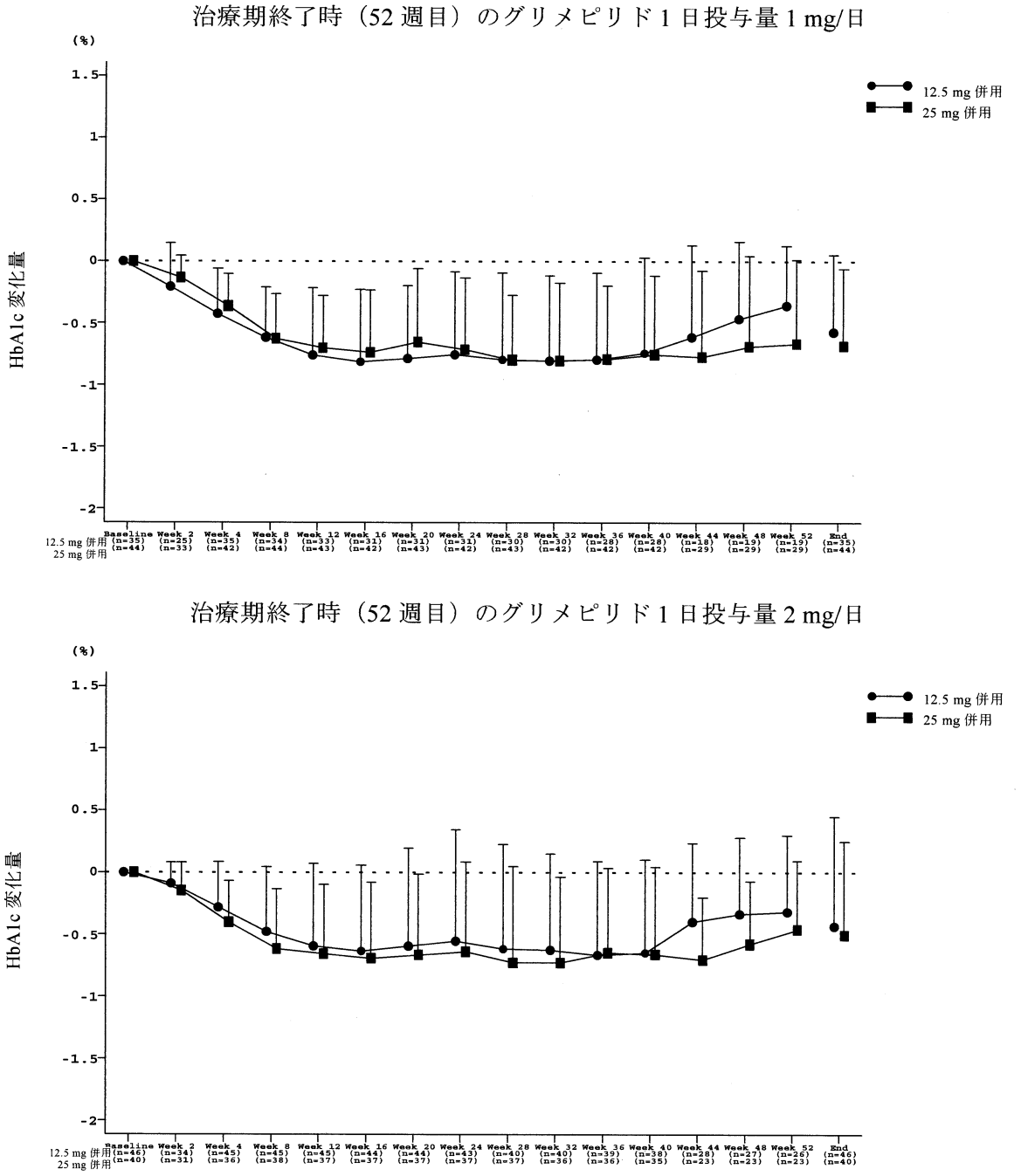
治療期終了時 (52 週目) における グリメピリドの 1 日投与量		SYR-322	
		12.5 mg 併用 n=150	25 mg 併用 n=152
6 mg/日	ベースライン（0 週）		
	例数	10	11
	平均値 (SD)	8.76 (0.883)	9.32 (0.952)
	投与 2 週目		
	例数	6	6
	平均値 (SD)	8.22 (0.818)	8.78 (0.649)
	投与 2 週目のベースラインからの変化量		
	例数	6	6
	平均値 (SD)	-0.17 (0.225)	-0.15 (0.138)
	投与 4 週目		
	例数	10	11
	平均値 (SD)	8.41 (0.911)	8.85 (0.745)
	投与 4 週目のベースラインからの変化量		
	例数	10	11
	平均値 (SD)	-0.35 (0.334)	-0.47 (0.467)
	投与 8 週目		
	例数	10	11
	平均値 (SD)	8.15 (0.981)	8.61 (0.869)
	投与 8 週目のベースラインからの変化量		
	例数	10	11
	平均値 (SD)	-0.61 (0.509)	-0.71 (0.843)
	投与 12 週目		
	例数	10	11
	平均値 (SD)	8.13 (0.935)	8.55 (0.928)
	投与 12 週目のベースラインからの変化量		
	例数	10	11
	平均値 (SD)	-0.63 (0.452)	-0.76 (0.952)
	投与 16 週目		
	例数	10	11
	平均値 (SD)	8.18 (0.696)	8.50 (1.046)
	投与 16 週目のベースラインからの変化量		
	例数	10	11
	平均値 (SD)	-0.58 (0.713)	-0.82 (1.106)
	投与 20 週目		
	例数	9	11
	平均値 (SD)	8.28 (0.597)	8.56 (0.912)
	投与 20 週目のベースラインからの変化量		
	例数	9	11
	平均値 (SD)	-0.46 (1.015)	-0.75 (1.009)
	投与 24 週目		
	例数	9	11
	平均値 (SD)	8.33 (0.583)	8.57 (0.962)
	投与 24 週目のベースラインからの変化量		
	例数	9	11
	平均値 (SD)	-0.40 (1.067)	-0.75 (1.117)

単位：%
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.3.69 及び表 14.3.70 から引用

表 2.7.6.6-10　治療期終了時（52 週目）におけるグリメピリドの 1 日投与量別 HbA1c 変化量（投与量別）–最大の解析対象集団（SU 剤併用）（続き）

治療期終了時 (52 週目) における グリメピリドの 1 日投与量		SYR-322 12.5 mg 併用 n=150	SYR-322 25 mg 併用 n=152
6 mg/日	投与 28 週目		
	例数	9	10
	平均値 (SD)	8.34 (0.740)	8.65 (1.093)
	投与 28 週目のベースラインからの変化量		
	例数	9	10
	平均値 (SD)	-0.39 (0.987)	-0.76 (1.179)
	投与 32 週目		
	例数	9	7
	平均値 (SD)	8.47 (1.054)	8.39 (0.979)
	投与 32 週目のベースラインからの変化量		
	例数	9	7
	平均値 (SD)	-0.27 (1.177)	-0.86 (1.319)
	投与 36 週目		
	例数	8	5
	平均値 (SD)	8.75 (1.106)	8.20 (0.583)
	投与 36 週目のベースラインからの変化量		
	例数	8	5
	平均値 (SD)	0.00 (1.258)	-1.10 (1.412)
	投与 40 週目		
	例数	6	5
	平均値 (SD)	8.77 (1.148)	8.60 (0.752)
	投与 40 週目のベースラインからの変化量		
	例数	6	5
	平均値 (SD)	-0.03 (0.965)	-0.70 (1.427)
	投与 44 週目		
	例数	4	4
	平均値 (SD)	8.13 (0.772)	8.88 (0.846)
	投与 44 週目のベースラインからの変化量		
	例数	4	4
	平均値 (SD)	-0.15 (0.603)	-0.05 (0.635)
	投与 48 週目		
	例数	3	4
	平均値 (SD)	8.20 (0.819)	8.63 (1.031)
	投与 48 週目のベースラインからの変化量		
	例数	3	4
	平均値 (SD)	-0.27 (0.462)	-0.30 (0.535)
	投与 52 週目		
	例数	2	3
	平均値 (SD)	7.95 (0.919)	8.23 (1.050)
	投与 52 週目のベースラインからの変化量		
	例数	2	3
	平均値 (SD)	-0.20 (0.000)	-0.43 (0.404)
	治療期終了時（52 週目）		
	例数	10	11
	平均値 (SD)	8.84 (0.934)	8.77 (1.072)
	治療期終了時（52 週目）のベースラインからの変化量		
	例数	10	11
	平均値 (SD)	0.08 (0.860)	-0.55 (1.040)

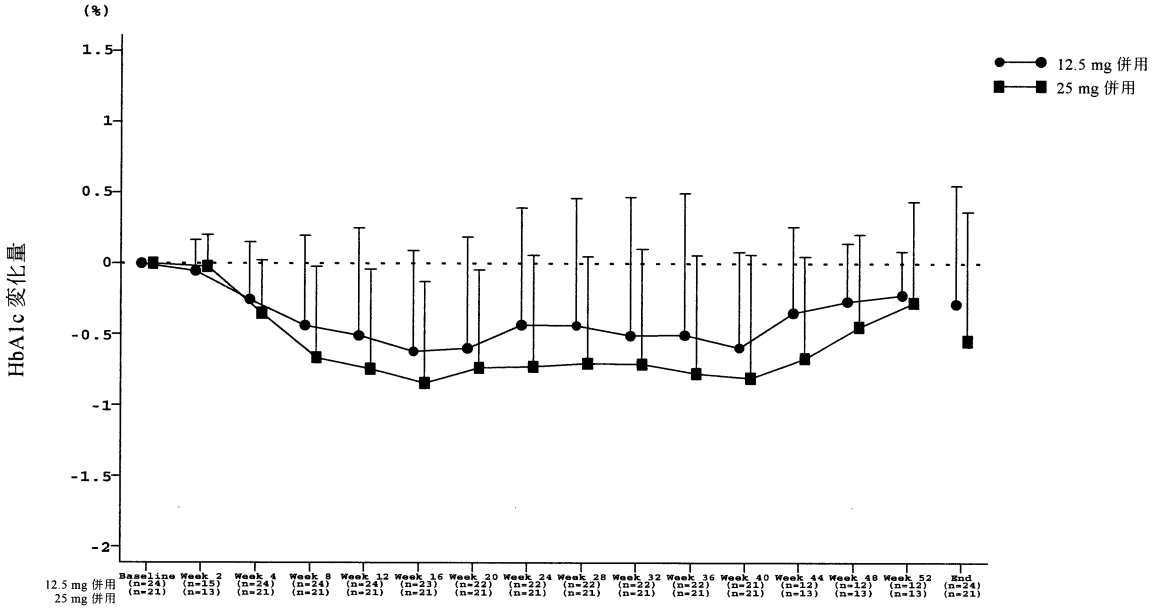
単位：%
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.3.69 及び表 14.3.70 から引用



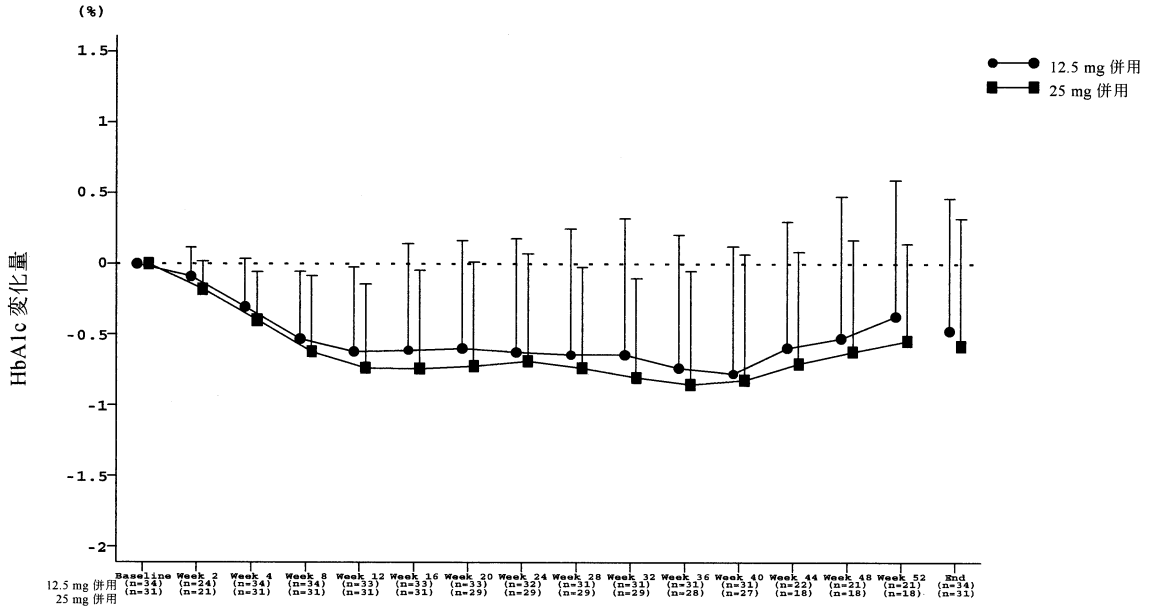
Baseline：ベースライン（0 週）、End：治療期終了時（52 週目）
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）図 11.2.28 から引用

図 2.7.6.6-28　治療期終了時（52 週目）におけるグリメピリドの 1 日投与量別 HbA1c 変化量（平均値・標準偏差）の投与量別推移図–最大の解析対象集団（SU 剤併用）

治療期終了時（52 週目）のグリメピリド 1 日投与量 3 mg/日

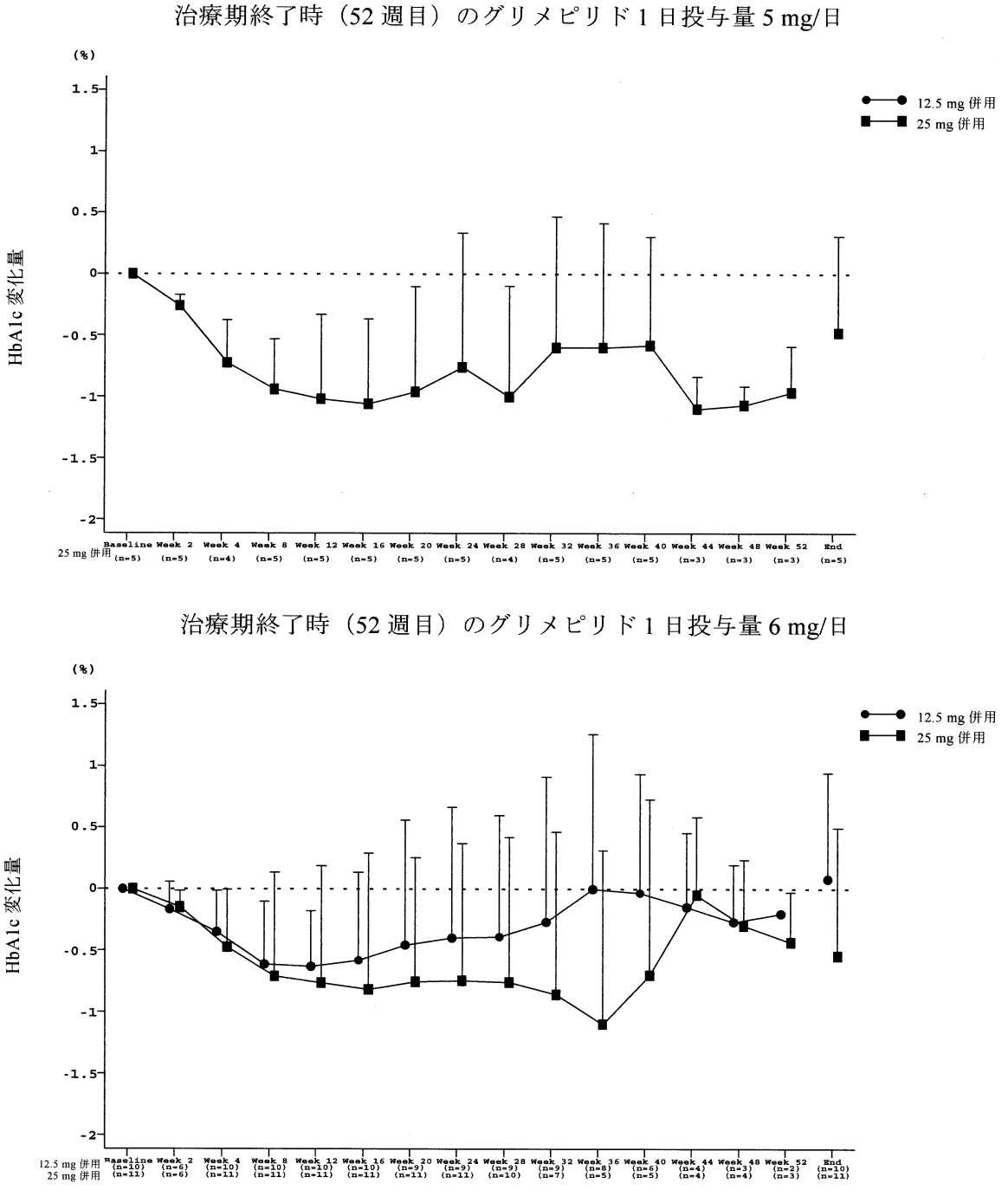


治療期終了時（52 週目）のグリメピリド 1 日投与量 4 mg/日



Baseline：ベースライン（0 週）、End：治療期終了時（52 週目）
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）図 11.2.28 から引用

図 2.7.6.6-28　治療期終了時（52 週目）におけるグリメピリドの 1 日投与量別 HbA1c 変化量（平均値・標準偏差）の投与量別推移図–最大の解析対象集団（SU 剤併用）（続き）



Baseline：ベースライン（0 週）、End：治療期終了時（52 週目）
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）図 11.2.28 から引用

図 2.7.6.6-28　治療期終了時（52 週目）におけるグリメピリドの 1 日投与量別 HbA1c 変化量（平均値・標準偏差）の投与量別推移図–最大の解析対象集団（SU 剤併用）（続き）

b. 治療期終了時（52 週目）におけるグリメピリドの 1 日投与量の変更状況別

「最大の解析対象集団」を対象とし、各評価時点〔投与 2 週目～治療期終了時（52 週目）〕における HbA1c 変化量について、治療期終了時（52 週目）におけるグリメピリドの 1 日投与量の変更状況（増量、減量、不変、以下同様）ごとに、投与量別の平均値及び標準偏差を表 2.7.6.6-11 に、平均値及び標準偏差の投与量別推移図を図 2.7.6.6-29 に示した。

治療期終了時（52 週目）におけるグリメピリドの 1 日投与量の変更状況が増量の層（以下、増量の層）では、HbA1c の投与前値〔ベースライン（0 週）〕（平均値）は、12.5 mg 併用及び 25 mg 併用でそれぞれ 8.53%及び 8.81%であった。投与前値からの変化量は、12.5 mg 併用では投与 4 週目～44 週目で有意であり、25 mg 併用ではすべての評価時点で有意であった。治療期終了時（52 週目）における変化量（平均値）は、12.5 mg 併用では-0.24%、25 mg 併用では-0.43%であった。

治療期終了時（52 週目）におけるグリメピリドの 1 日投与量の変更状況が減量の層（以下、減量の層）では、各投与量の評価時点ごとの例数が 1～2 例と少なく、本層での HbA1c の変化量について意義のある検討はできなかった。

治療期終了時（52 週目）におけるグリメピリドの 1 日投与量の変更状況が不変の層（以下、不変の層）では、HbA1c の投与前値〔ベースライン（0 週）〕（平均値）は、12.5 mg 併用及び 25 mg 併用でそれぞれ 8.14%及び 8.06%であった。投与前値からの変化量は、各投与量のすべての評価時点で有意であった。治療期終了時（52 週目）における変化量（平均値）は、12.5 mg 併用では-0.50%、25 mg 併用では-0.64%であった。

治療期終了時（52 週目）における HbA1c 変化量（平均値）は、例数の少ない減量の層を除いて、いずれの投与量においても、増量の層よりも不変の層の方がやや低下量は大きかった。

また、増量の層及び不変の層のいずれの層においても HbA1c の推移について、12.5 mg 併用及び 25 mg 併用の間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.6-11　治療期終了時（52 週目）におけるグリメピリドの 1 日投与量の変更状況別 HbA1c 変化量（投与量別）–最大の解析対象集団（SU 剤併用）

治療期終了時 (52 週目) における グリメピリドの 1 日投与量の変更状況		SYR-322	
		12.5 mg 併用 n=150	25 mg 併用 n=152
増量	ベースライン（0 週）		
	例数	46	44
	平均値 (SD)	8.53 (0.744)	8.81 (0.889)
	投与 2 週目		
	例数	29	29
	平均値 (SD)	8.29 (0.798)	8.36 (0.765)
	投与 2 週目のベースラインからの変化量		
	例数	29	29
	平均値 (SD)	-0.08 (0.260)	-0.15 (0.188)
	投与 4 週目		
	例数	46	41
	平均値 (SD)	8.29 (0.805)	8.49 (0.816)
	投与 4 週目のベースラインからの変化量		
	例数	46	41
	平均値 (SD)	-0.24 (0.448)	-0.38 (0.427)
	投与 8 週目		
	例数	46	44
	平均値 (SD)	8.10 (0.879)	8.21 (0.845)
	投与 8 週目のベースラインからの変化量		
	例数	46	44
	平均値 (SD)	-0.42 (0.636)	-0.60 (0.643)
	投与 12 週目		
	例数	46	44
	平均値 (SD)	8.05 (0.848)	8.17 (0.869)
	投与 12 週目のベースラインからの変化量		
	例数	46	44
	平均値 (SD)	-0.48 (0.728)	-0.65 (0.746)
	投与 16 週目		
	例数	46	44
	平均値 (SD)	8.05 (0.757)	8.17 (0.866)
	投与 16 週目のベースラインからの変化量		
	例数	46	44
	平均値 (SD)	-0.47 (0.775)	-0.64 (0.836)
	投与 20 週目		
	例数	44	43
	平均値 (SD)	8.07 (0.781)	8.17 (0.812)
	投与 20 週目のベースラインからの変化量		
	例数	44	43
	平均値 (SD)	-0.45 (0.952)	-0.64 (0.810)
	投与 24 週目		
	例数	44	43
	平均値 (SD)	8.11 (0.888)	8.18 (0.921)
	投与 24 週目のベースラインからの変化量		
	例数	44	43
	平均値 (SD)	-0.41 (1.057)	-0.63 (0.857)

単位：%
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.3.71 及び表 14.3.72 から引用

表 2.7.6.6-11　治療期終了時（52 週目）におけるグリメピリドの 1 日投与量の変更状況別 HbA1c 変化量（投与量別）–最大の解析対象集団（SU 剤併用）（続き）

治療期終了時 (52 週目) における グリメピリドの 1 日投与量の変更状況		SYR-322	
		12.5 mg 併用 n=150	25 mg 併用 n=152
増量	投与 28 週目		
	例数	41	41
	平均値 (SD)	8.08 (0.936)	8.14 (0.954)
	投与 28 週目のベースラインからの変化量		
	例数	41	41
	平均値 (SD)	-0.45 (1.071)	-0.68 (0.831)
	投与 32 週目		
	例数	41	39
	平均値 (SD)	8.13 (1.015)	8.09 (0.892)
	投与 32 週目のベースラインからの変化量		
	例数	41	39
	平均値 (SD)	-0.40 (1.139)	-0.66 (0.878)
	投与 36 週目		
	例数	40	36
	平均値 (SD)	8.14 (0.995)	8.01 (0.734)
	投与 36 週目のベースラインからの変化量		
	例数	40	36
	平均値 (SD)	-0.40 (1.157)	-0.68 (0.915)
	投与 40 週目		
	例数	36	36
	平均値 (SD)	8.00 (0.902)	8.08 (0.806)
	投与 40 週目のベースラインからの変化量		
	例数	36	36
	平均値 (SD)	-0.58 (0.968)	-0.61 (0.896)
	投与 44 週目		
	例数	23	22
	平均値 (SD)	8.00 (0.803)	7.90 (0.843)
	投与 44 週目のベースラインからの変化量		
	例数	23	22
	平均値 (SD)	-0.38 (0.884)	-0.61 (0.609)
	投与 48 週目		
	例数	21	22
	平均値 (SD)	7.99 (0.802)	7.93 (0.836)
	投与 48 週目のベースラインからの変化量		
	例数	21	22
	平均値 (SD)	-0.36 (0.922)	-0.58 (0.576)
	投与 52 週目		
	例数	19	21
	平均値 (SD)	8.03 (0.840)	7.91 (0.839)
	投与 52 週目のベースラインからの変化量		
	例数	19	21
	平均値 (SD)	-0.31 (0.890)	-0.55 (0.544)
	治療期終了時（52 週目）		
	例数	46	44
	平均値 (SD)	8.28 (1.008)	8.38 (0.995)
	治療期終了時（52 週目）のベースラインからの変化量		
	例数	46	44
	平均値 (SD)	-0.24 (1.074)	-0.43 (0.858)

単位：%
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.3.71 及び表 14.3.72 から引用

表 2.7.6.6-11　治療期終了時（52 週目）におけるグリメピリドの 1 日投与量の変更状況別 HbA1c 変化量（投与量別）–最大の解析対象集団（SU 剤併用）（続き）

治療期終了時 (52 週目) における グリメピリドの 1 日投与量の変更状況		SYR-322 12.5 mg 併用 n=150	SYR-322 25 mg 併用 n=152
減量	ベースライン（0 週）		
	例数	1	2
	平均値 (SD)	7.00 (–)	8.25 (0.495)
	投与 2 週目		
	例数	1	2
	平均値 (SD)	6.90 (–)	8.20 (0.849)
	投与 2 週目のベースラインからの変化量		
	例数	1	2
	平均値 (SD)	-0.10 (–)	-0.05 (0.354)
	投与 4 週目		
	例数	1	2
	平均値 (SD)	6.60 (–)	7.85 (0.636)
	投与 4 週目のベースラインからの変化量		
	例数	1	2
	平均値 (SD)	-0.40 (–)	-0.40 (0.141)
	投与 8 週目		
	例数	1	2
	平均値 (SD)	6.50 (–)	7.45 (0.354)
	投与 8 週目のベースラインからの変化量		
	例数	1	2
	平均値 (SD)	-0.50 (–)	-0.80 (0.141)
	投与 12 週目		
	例数	1	2
	平均値 (SD)	6.30 (–)	7.20 (0.283)
	投与 12 週目のベースラインからの変化量		
	例数	1	2
	平均値 (SD)	-0.70 (–)	-1.05 (0.212)
	投与 16 週目		
	例数	1	2
	平均値 (SD)	6.30 (–)	7.15 (0.071)
	投与 16 週目のベースラインからの変化量		
	例数	1	2
	平均値 (SD)	-0.70 (–)	-1.10 (0.424)
	投与 20 週目		
	例数	1	2
	平均値 (SD)	6.40 (–)	7.10 (0.566)
	投与 20 週目のベースラインからの変化量		
	例数	1	2
	平均値 (SD)	-0.60 (–)	-1.15 (0.071)
	投与 24 週目		
	例数	1	2
	平均値 (SD)	6.40 (–)	7.00 (0.283)
	投与 24 週目のベースラインからの変化量		
	例数	1	2
	平均値 (SD)	-0.60 (–)	-1.25 (0.212)

単位：%、–：該当せず
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.3.71 及び表 14.3.72 から引用

表 2.7.6.6-11　治療期終了時（52 週目）におけるグリメピリドの 1 日投与量の変更状況別 HbA1c 変化量（投与量別）–最大の解析対象集団（SU 剤併用）（続き）

治療期終了時 (52 週目) における グリメピリドの 1 日投与量の変更状況		SYR-322 12.5 mg 併用 n=150	SYR-322 25 mg 併用 n=152
減量	投与 28 週目		
	例数	1	2
	平均値 (SD)	6.30 (–)	7.10 (0.141)
	投与 28 週目のベースラインからの変化量		
	例数	1	2
	平均値 (SD)	-0.70 (–)	-1.15 (0.636)
	投与 32 週目		
	例数	1	2
	平均値 (SD)	6.20 (–)	7.05 (0.354)
	投与 32 週目のベースラインからの変化量		
	例数	1	2
	平均値 (SD)	-0.80 (–)	-1.20 (0.849)
	投与 36 週目		
	例数	1	2
	平均値 (SD)	6.30 (–)	6.95 (0.354)
	投与 36 週目のベースラインからの変化量		
	例数	1	2
	平均値 (SD)	-0.70 (–)	-1.30 (0.849)
	投与 40 週目		
	例数	1	2
	平均値 (SD)	6.60 (–)	7.00 (0.141)
	投与 40 週目のベースラインからの変化量		
	例数	1	2
	平均値 (SD)	-0.40 (–)	-1.25 (0.636)
	投与 44 週目		
	例数	1	1
	平均値 (SD)	6.60 (–)	6.90 (–)
	投与 44 週目のベースラインからの変化量		
	例数	1	1
	平均値 (SD)	-0.40 (–)	-1.70 (–)
	投与 48 週目		
	例数	1	1
	平均値 (SD)	6.50 (–)	7.40 (–)
	投与 48 週目のベースラインからの変化量		
	例数	1	1
	平均値 (SD)	-0.50 (–)	-1.20 (–)
	投与 52 週目		
	例数	1	1
	平均値 (SD)	6.60 (–)	7.50 (–)
	投与 52 週目のベースラインからの変化量		
	例数	1	1
	平均値 (SD)	-0.40 (–)	-1.10 (–)
	治療期終了時（52 週目）		
	例数	1	2
	平均値 (SD)	6.60 (–)	7.30 (0.283)
	治療期終了時（52 週目） のベースラインからの変化量		
	例数	1	2
	平均値 (SD)	-0.40 (–)	-0.95 (0.212)

単位：%、–：該当せず
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.3.71 及び表 14.3.72 から引用

表 2.7.6.6-11　治療期終了時（52 週目）におけるグリメピリドの 1 日投与量の変更状況別 HbA1c 変化量（投与量別）–最大の解析対象集団（SU 剤併用）（続き）

治療期終了時 (52 週目) における グリメピリドの 1 日投与量の変更状況		SYR-322 12.5 mg 併用 n=150	SYR-322 25 mg 併用 n=152
不変	ベースライン（0 週）		
	例数	103	106
	平均値 (SD)	8.14 (0.892)	8.06 (0.837)
	投与 2 週目		
	例数	74	78
	平均値 (SD)	7.91 (0.802)	7.82 (0.780)
	投与 2 週目のベースラインからの変化量		
	例数	74	78
	平均値 (SD)	-0.13 (0.238)	-0.14 (0.206)
	投与 4 週目		
	例数	101	102
	平均値 (SD)	7.79 (0.875)	7.68 (0.810)
	投与 4 週目のベースラインからの変化量		
	例数	101	102
	平均値 (SD)	-0.36 (0.319)	-0.41 (0.296)
	投与 8 週目		
	例数	100	104
	平均値 (SD)	7.55 (0.881)	7.40 (0.813)
	投与 8 週目のベースラインからの変化量		
	例数	100	104
	平均値 (SD)	-0.57 (0.431)	-0.66 (0.458)
	投与 12 週目		
	例数	98	102
	平均値 (SD)	7.41 (0.892)	7.30 (0.795)
	投与 12 週目のベースラインからの変化量		
	例数	98	102
	平均値 (SD)	-0.70 (0.566)	-0.75 (0.513)
	投与 16 週目		
	例数	94	101
	平均値 (SD)	7.34 (0.909)	7.25 (0.776)
	投与 16 週目のベースラインからの変化量		
	例数	94	101
	平均値 (SD)	-0.76 (0.624)	-0.80 (0.569)
	投与 20 週目		
	例数	94	101
	平均値 (SD)	7.38 (0.880)	7.33 (0.783)
	投与 20 週目のベースラインからの変化量		
	例数	94	101
	平均値 (SD)	-0.72 (0.634)	-0.72 (0.637)
	投与 24 週目		
	例数	92	100
	平均値 (SD)	7.41 (0.814)	7.34 (0.806)
	投与 24 週目のベースラインからの変化量		
	例数	92	100
	平均値 (SD)	-0.67 (0.680)	-0.71 (0.690)

単位：%
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.3.71 及び表 14.3.72 から引用

表 2.7.6.6-11　治療期終了時（52 週目）におけるグリメピリドの 1 日投与量の変更状況別 HbA1c 変化量（投与量別）–最大の解析対象集団（SU 剤併用）（続き）

治療期終了時 (52 週目) における グリメピリドの 1 日投与量の変更状況		SYR-322 12.5 mg 併用 n=150	SYR-322 25 mg 併用 n=152
不変	投与 28 週目		
	例数	90	101
	平均値 (SD)	7.38 (0.817)	7.27 (0.803)
	投与 28 週目のベースラインからの変化量		
	例数	90	101
	平均値 (SD)	-0.69 (0.712)	-0.78 (0.676)
	投与 32 週目		
	例数	90	99
	平均値 (SD)	7.34 (0.812)	7.22 (0.801)
	投与 32 週目のベースラインからの変化量		
	例数	90	99
	平均値 (SD)	-0.73 (0.701)	-0.80 (0.673)
	投与 36 週目		
	例数	87	99
	平均値 (SD)	7.35 (0.805)	7.23 (0.812)
	投与 36 週目のベースラインからの変化量		
	例数	87	99
	平均値 (SD)	-0.76 (0.706)	-0.79 (0.674)
	投与 40 週目		
	例数	87	97
	平均値 (SD)	7.41 (0.810)	7.22 (0.829)
	投与 40 週目のベースラインからの変化量		
	例数	87	97
	平均値 (SD)	-0.70 (0.725)	-0.78 (0.732)
	投与 44 週目		
	例数	60	67
	平均値 (SD)	7.46 (0.779)	7.15 (0.819)
	投与 44 週目のベースラインからの変化量		
	例数	60	67
	平均値 (SD)	-0.52 (0.667)	-0.72 (0.680)
	投与 48 週目		
	例数	60	67
	平均値 (SD)	7.56 (0.855)	7.27 (0.878)
	投与 48 週目のベースラインからの変化量		
	例数	60	67
	平均値 (SD)	-0.42 (0.628)	-0.61 (0.690)
	投与 52 週目		
	例数	60	67
	平均値 (SD)	7.65 (0.977)	7.35 (0.884)
	投与 52 週目のベースラインからの変化量		
	例数	60	67
	平均値 (SD)	-0.33 (0.572)	-0.52 (0.676)
	治療期終了時（52 週目）		
	例数	102	106
	平均値 (SD)	7.64 (1.009)	7.43 (0.892)
	治療期終了時（52 週目）のベースラインからの変化量		
	例数	102	106
	平均値 (SD)	-0.50 (0.704)	-0.64 (0.763)

単位：%
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.3.71 及び表 14.3.72 から引用