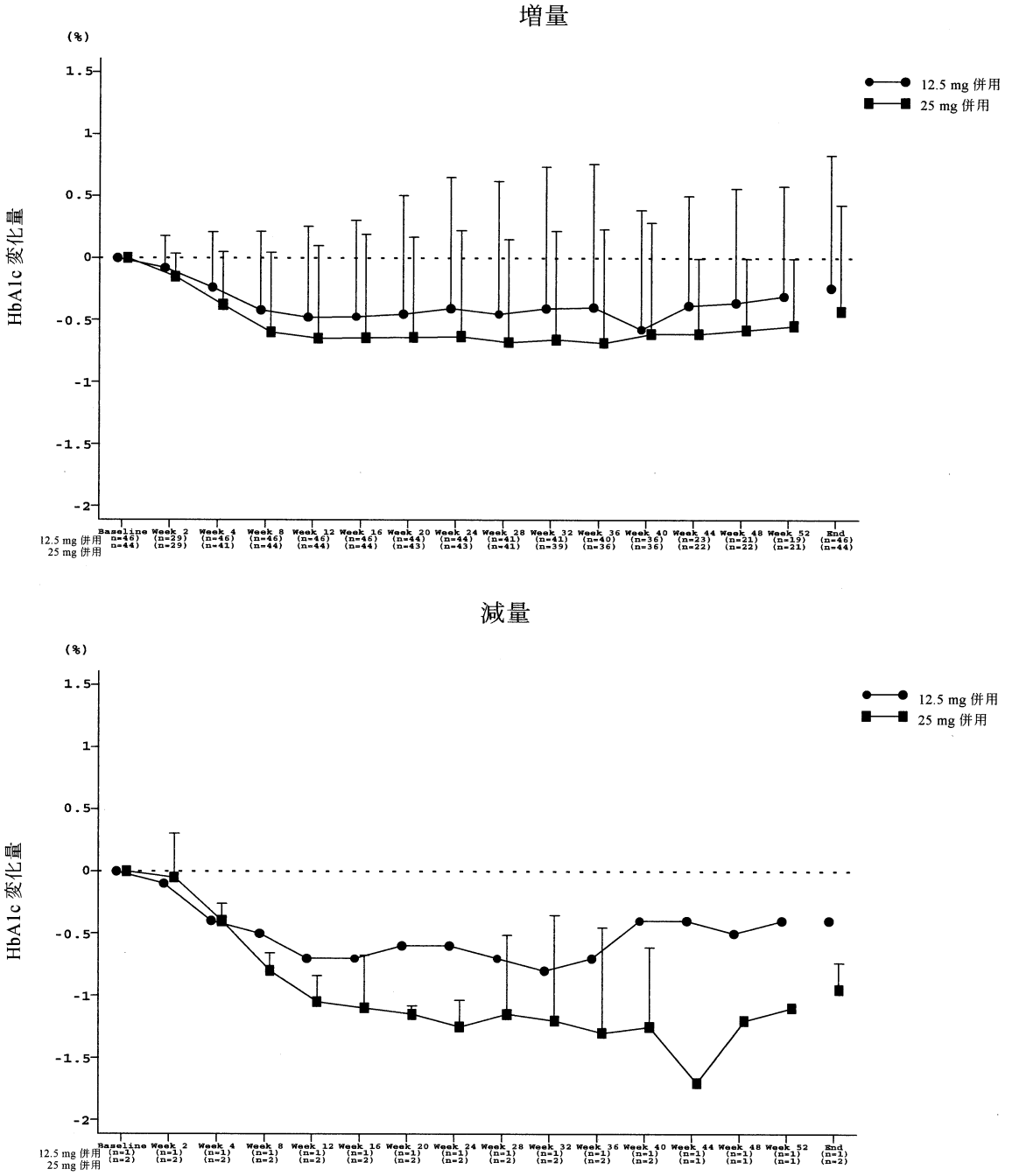
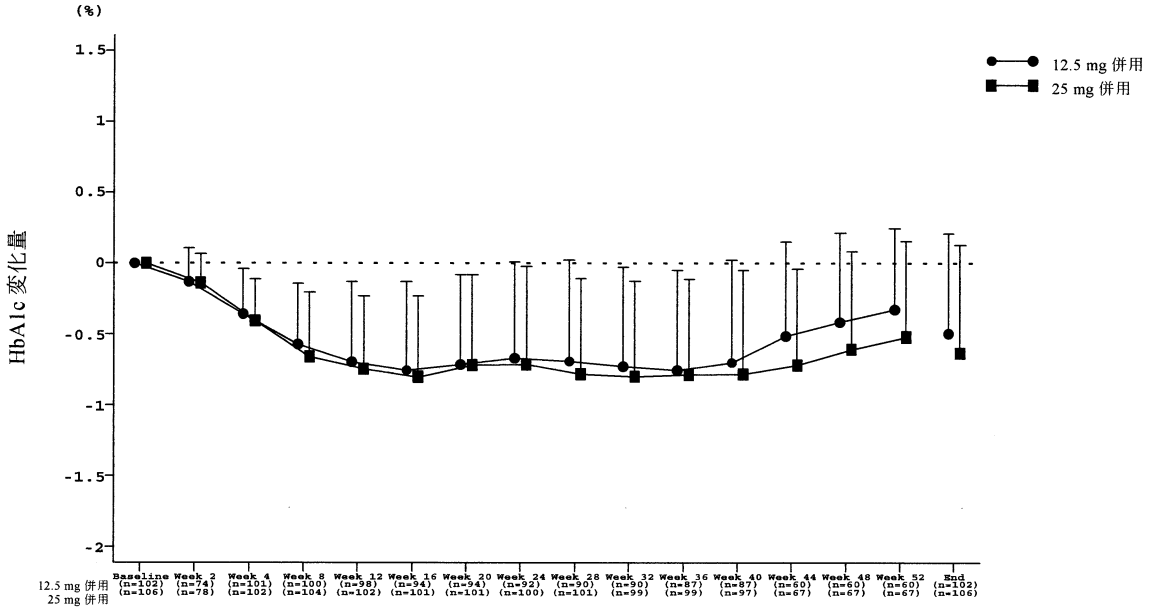


Baseline：ベースライン（0 週）、End：治療期終了時（52 週目）
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）図 11.2.29 から引用

図 2.7.6.6-29　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（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）

不変



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 11.2.29 から引用

図 2.7.6.6-29　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（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）HbA1c 達成率

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

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 日投与量ごとに表 2.7.6.6-12 に示した。

投与 12 週目、24 週目、52 週目又は治療期終了時（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、1 mg/日の層、2 mg/日の層及び 4 mg/日の層でそれぞれ 14.3%、6.5%及び 2.9%であり、3 mg/日の層ではみられなかった。25 mg 併用では、1 mg/日の層及び 3 mg/日の層でそれぞれ 13.6%及び 4.8%であり、2 mg/日の層及び 4 mg/日の層ではみられなかった。いずれの投与量でも 5 mg/日の層及び 6 mg/日の層では例数が少なく意義のある検討ができなかった。

例数の少ない 5 mg/日の層及び 6 mg/日の層を除いて、いずれの投与量においても、治療期終了時（52 週目）で HbA1c が 6.5%未満となった被験者の割合は、グリメピリド 1 mg/日の層から 4 mg/日の層間で、1 mg/日の層が他の層と比較してやや高く、その他の層は層間で大きな差はみられなかった。

また、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、2 mg/日の層で 12.5 mg 併用の方が 25 mg 併用よりもやや高かったが、その他の層においては、各投与量間で同程度であった。

なお、グリメピリド1日投与量のいずれの層においてもHbA1cが6.5%未満となった被験者の割合は、投与12週目、24週目、52週目及び治療期終了時（52週目）間で大きな違いはみられなかった。

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、1 mg/日の層、2 mg/日の層、3 mg/日の層及び4 mg/日の層でそれぞれ40.0%、28.3%、8.3%及び11.8%であった。25 mg併用では、1 mg/日の層、2 mg/日の層、3 mg/日の層及び4 mg/日の層でそれぞれ52.3%、27.5%、9.5%及び12.9%であった。いずれの投与量でも5 mg/日の層及び6 mg/日の層では例数が少なく意義のある検討ができなかった。

例数の少ない5 mg/日の層及び6 mg/日の層を除いて、いずれの投与量においても、治療期終了時（52週目）でHbA1cが7.0%未満となった被験者の割合は、グリメピリドが1 mg/日の層から3 mg/日の層にかけて、グリメピリド1日投与量の増加に伴って低下し、3 mg/日の層と4 mg/日の層間では大きな差はみられなかった。

また、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、1 mg/日の層で25 mg併用の方が12.5 mg併用よりもやや高かったが、その他の層においては、各投与量間で同程度であった。

なお、グリメピリド1日投与量のいずれの層においてもHbA1cが7.0%未満となった被験者の割合は、投与12週目、24週目、52週目及び治療期終了時（52週目）間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.6-12　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 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）

コントロール指標	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
HbA1c 5.8%未満	1 mg/日	投与 12 週目	n=33	n=43
		例数（%）	0 (0.0)	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]	[0.000, 10.576]	[0.000, 8.221]
		投与 24 週目	n=31	n=42
		例数（%）	0 (0.0)	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]	[0.000, 11.219]	[0.000, 8.408]
		投与 52 週目	n=19	n=29
		例数（%）	0 (0.0)	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]	[0.000, 17.647]	[0.000, 11.944]
		治療期終了時（52 週目）	n=35	n=44
		例数（%）	0 (0.0)	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]	[0.000, 10.003]	[0.000, 8.042]
	2 mg/日	投与 12 週目	n=45	n=37
		例数（%）	0 (0.0)	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]	[0.000, 7.871]	[0.000, 9.489]
		投与 24 週目	n=43	n=37
		例数（%）	0 (0.0)	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]	[0.000, 8.221]	[0.000, 9.489]
		投与 52 週目	n=26	n=23
		例数（%）	0 (0.0)	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]	[0.000, 13.227]	[0.000, 14.819]
		治療期終了時（52 週目）	n=46	n=40
		例数（%）	0 (0.0)	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]	[0.000, 7.706]	[0.000, 8.810]
	3 mg/日	投与 12 週目	n=24	n=21
		例数（%）	0 (0.0)	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]	[0.000, 14.247]	[0.000, 16.110]
		投与 24 週目	n=22	n=21
		例数（%）	0 (0.0)	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]	[0.000, 15.437]	[0.000, 16.110]
		投与 52 週目	n=12	n=13
		例数（%）	0 (0.0)	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]	[0.000, 26.465]	[0.000, 24.705]
		治療期終了時（52 週目）	n=24	n=21
		例数（%）	0 (0.0)	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]	[0.000, 14.247]	[0.000, 16.110]
	4 mg/日	投与 12 週目	n=33	n=31
		例数（%）	0 (0.0)	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]	[0.000, 10.576]	[0.000, 11.219]
		投与 24 週目	n=32	n=29
		例数（%）	0 (0.0)	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]	[0.000, 10.888]	[0.000, 11.944]
		投与 52 週目	n=21	n=18
		例数（%）	0 (0.0)	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]	[0.000, 16.110]	[0.000, 18.530]
		治療期終了時（52 週目）	n=34	n=31
		例数（%）	0 (0.0)	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]	[0.000, 10.282]	[0.000, 11.219]

総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 11.2.2 から引用

表 2.7.6.6-12　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 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）（続き）

コントロール指標	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
HbA1c 5.8%未満	5 mg/日	投与 12 週目	n=0	n=5
		例数 (%)	–	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]		[0.000, 52.182]
		投与 24 週目	n=0	n=5
		例数 (%)	–	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]		[0.000, 52.182]
		投与 52 週目	n=0	n=3
		例数 (%)	–	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]		[0.000, 70.760]
		治療期終了時（52 週目）	n=0	n=5
		例数 (%)	–	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]		[0.000, 52.182]
	6 mg/日	投与 12 週目	n=10	n=11
		例数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]	[0.000, 30.850]	[0.000, 28.491]
		投与 24 週目	n=9	n=11
		例数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]	[0.000, 33.627]	[0.000, 28.491]
		投与 52 週目	n=2	n=3
		例数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]	[0.000, 84.189]	[0.000, 70.760]
		治療期終了時 (52 週目)	n=10	n=11
		例数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]	[0.000, 30.850]	[0.000, 28.491]
HbA1c 6.5%未満	1 mg/日	投与 12 週目	n=33	n=43
		例数 (%)	6 (18.2)	6 (14.0)
		[両側 95%信頼区間]	[6.979, 35.460]	[5.298, 27.932]
		投与 24 週目	n=31	n=42
		例数 (%)	4 (12.9)	6 (14.3)
		[両側 95%信頼区間]	[3.630, 29.834]	[5.428, 28.539]
		投与 52 週目	n=19	n=29
		例数 (%)	2 (10.5)	4 (13.8)
		[両側 95%信頼区間]	[1.301, 33.138]	[3.889, 31.664]
		治療期終了時（52 週目）	n=35	n=44
		例数 (%)	5 (14.3)	6 (13.6)
		[両側 95%信頼区間]	[4.806, 30.257]	[5.173, 27.351]
	2 mg/日	投与 12 週目	n=45	n=37
		例数 (%)	5 (11.1)	3 (8.1)
		[両側 95%信頼区間]	[3.708, 24.054]	[1.704, 21.910]
		投与 24 週目	n=43	n=37
		例数 (%)	3 (7.0)	2 (5.4)
		[両側 95%信頼区間]	[1.463, 19.061]	[0.661, 18.195]
		投与 52 週目	n=26	n=23
		例数 (%)	1 (3.8)	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]	[0.097, 19.637]	[0.000, 14.819]
		治療期終了時（52 週目）	n=46	n=40
		例数 (%)	3 (6.5)	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]	[1.366, 17.896]	[0.000, 8.810]

–：該当せず
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 11.2.2 から引用

表 2.7.6.6-12　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 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）（続き）

コントロール指標	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
HbA1c 6.5%未満	3 mg/日	投与 12 週目	n=24	n=21
		例数 (%)	1 (4.2)	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]	[0.105, 21.120]	[0.000, 16.110]
		投与 24 週目	n=22	n=21
		例数 (%)	0 (0.0)	1 (4.8)
		[両側 95%信頼区間]	[0.000, 15.437]	[0.120, 23.816]
		投与 52 週目	n=12	n=13
		例数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]	[0.000, 26.465]	[0.000, 24.705]
		治療期終了時 (52 週目)	n=24	n=21
		例数 (%)	0 (0.0)	1 (4.8)
		[両側 95%信頼区間]	[0.000, 14.247]	[0.120, 23.816]
	4 mg/日	投与 12 週目	n=33	n=31
		例数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]	[0.000, 10.576]	[0.000, 11.219]
		投与 24 週目	n=32	n=29
		例数 (%)	1 (3.1)	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]	[0.079, 16.217]	[0.000, 11.944]
		投与 52 週目	n=21	n=18
		例数 (%)	1 (4.8)	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]	[0.120, 23.816]	[0.000, 18.530]
		治療期終了時 (52 週目)	n=34	n=31
		例数 (%)	1 (2.9)	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]	[0.074, 15.327]	[0.000, 11.219]
	5 mg/日	投与 12 週目	n=0	n=5
		例数 (%)	–	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]		[0.000, 52.182]
		投与 24 週目	n=0	n=5
		例数 (%)	–	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]		[0.000, 52.182]
		投与 52 週目	n=0	n=3
		例数 (%)	–	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]		[0.000, 70.760]
		治療期終了時 (52 週目)	n=0	n=5
		例数 (%)	–	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]		[0.000, 52.182]
	6 mg/日	投与 12 週目	n=10	n=11
		例数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]	[0.000, 30.850]	[0.000, 28.491]
		投与 24 週目	n=9	n=11
		例数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]	[0.000, 33.627]	[0.000, 28.491]
		投与 52 週目	n=2	n=3
		例数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]	[0.000, 84.189]	[0.000, 70.760]
		治療期終了時 (52 週目)	n=10	n=11
		例数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]	[0.000, 30.850]	[0.000, 28.491]

–：該当せず
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 11.2.2 から引用

表 2.7.6.6-12　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 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）（続き）

コントロール指標	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
HbA1c 7.0%未満	1 mg/日	投与 12 週目	n=33	n=43
		例数 (%)	18 (54.5)	21 (48.8)
		[両側 95%信頼区間]	[36.351, 71.893]	[33.305, 64.535]
		投与 24 週目	n=31	n=42
		例数 (%)	13 (41.9)	22 (52.4)
		[両側 95%信頼区間]	[24.548, 60.924]	[36.418, 67.996]
		投与 52 週目	n=19	n=29
		例数 (%)	7 (36.8)	16 (55.2)
		[両側 95%信頼区間]	[16.289, 61.642]	[35.694, 73.554]
		治療期終了時（52 週目）	n=35	n=44
		例数 (%)	14 (40.0)	23 (52.3)
		[両側 95%信頼区間]	[23.871, 57.888]	[36.690, 67.539]
	2 mg/日	投与 12 週目	n=45	n=37
		例数 (%)	12 (26.7)	14 (37.8)
		[両側 95%信頼区間]	[14.604, 41.945]	[22.458, 55.243]
		投与 24 週目	n=43	n=37
		例数 (%)	10 (23.3)	13 (35.1)
		[両側 95%信頼区間]	[11.755, 38.631]	[20.210, 52.539]
		投与 52 週目	n=26	n=23
		例数 (%)	6 (23.1)	8 (34.8)
		[両側 95%信頼区間]	[8.974, 43.648]	[16.376, 57.266]
		治療期終了時（52 週目）	n=46	n=40
		例数 (%)	13 (28.3)	11 (27.5)
		[両側 95%信頼区間]	[15.987, 43.460]	[14.601, 43.888]
	3 mg/日	投与 12 週目	n=24	n=21
		例数 (%)	3 (12.5)	2 (9.5)
		[両側 95%信頼区間]	[2.656, 32.361]	[1.175, 30.377]
		投与 24 週目	n=22	n=21
		例数 (%)	2 (9.1)	3 (14.3)
		[両側 95%信頼区間]	[1.121, 29.161]	[3.049, 36.342]
		投与 52 週目	n=12	n=13
		例数 (%)	2 (16.7)	1 (7.7)
		[両側 95%信頼区間]	[2.086, 48.414]	[0.195, 36.030]
		治療期終了時（52 週目）	n=24	n=21
		例数 (%)	2 (8.3)	2 (9.5)
		[両側 95%信頼区間]	[1.026, 26.997]	[1.175, 30.377]
	4 mg/日	投与 12 週目	n=33	n=31
		例数 (%)	7 (21.2)	5 (16.1)
		[両側 95%信頼区間]	[8.980, 38.908]	[5.452, 33.727]
		投与 24 週目	n=32	n=29
		例数 (%)	4 (12.5)	3 (10.3)
		[両側 95%信頼区間]	[3.513, 28.995]	[2.186, 27.352]
		投与 52 週目	n=21	n=18
		例数 (%)	3 (14.3)	3 (16.7)
		[両側 95%信頼区間]	[3.049, 36.342]	[3.579, 41.418]
		治療期終了時（52 週目）	n=34	n=31
		例数 (%)	4 (11.8)	4 (12.9)
		[両側 95%信頼区間]	[3.300, 27.450]	[3.630, 29.834]

総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 11.2.2 から引用

表 2.7.6.6-12　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 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）（続き）

コントロール指標	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
HbA1c 7.0%未満	5 mg/日	投与 12 週目	n=0	n=5
		例数 (%)	–	2 (40.0)
		[両側 95%信頼区間]		[5.274, 85.337]
		投与 24 週目	n=0	n=5
		例数 (%)	–	1 (20.0)
		[両側 95%信頼区間]		[0.505, 71.642]
		投与 52 週目	n=0	n=3
		例数 (%)	–	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]		[0.000, 70.760]
		治療期終了時（52 週目）	n=0	n=5
		例数 (%)	–	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]		[0.000, 52.182]
	6 mg/日	投与 12 週目	n=10	n=11
		例数 (%)	1 (10.0)	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]	[0.253, 44.502]	[0.000, 28.491]
		投与 24 週目	n=9	n=11
		例数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]	[0.000, 33.627]	[0.000, 28.491]
		投与 52 週目	n=2	n=3
		例数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]	[0.000, 84.189]	[0.000, 70.760]
		治療期終了時（52 週目）	n=10	n=11
		例数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]	[0.000, 30.850]	[0.000, 28.491]

–：該当せず
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 11.2.2 から引用

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

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ごとに表 2.7.6.6-13 に示した。

投与 12 週目、24 週目、52 週目又は治療期終了時（52 週目）における 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）における HbA1c が 6.5%未満となった被験者の割合は、12.5 mg 併用及び 25 mg 併用のそれぞれについて、増量の層では 2.2%及び 0.0%、減量の層では 0.0%及び 0.0%、不変の層では 7.8%及び 6.6%であった。

例数の少ない減量の層は除いて、いずれの投与量においても、治療期終了時（52 週目）で HbA1c が 6.5%未満となった被験者の割合は、不変の層の方が増量の層よりもやや高かった。

また、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、いずれの層においても各投与量間で同程度であった。

なお、例数の少ない減量の層を除き、増量の層及び不変の層については、HbA1c が 6.5%未満となった被験者の割合は、投与 12 週目、24 週目、52 週目及び治療期終了時（52 週目）間で大きな違いはみられなかった。

治療期終了時（52 週目）における HbA1c が 7.0%未満となった被験者の割合は、12.5 mg 併用及び 25 mg 併用のそれぞれについて、増量の層では 10.9%及び 4.5%、減量の層では 100%及び 0.0%、不変の層では 26.5%及び 35.8%であった。

例数の少ない減量の層は除いて、いずれの投与量においても、治療期終了時（52 週目）で HbA1c が 7.0%未満となった被験者の割合は、不変の層の方が増量の層よりも高かった。

また、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、増量の層で 12.5 mg 併用の方が 25 mg 併用よりもやや高かったが、不変の層においては、各投与量間で同程度であった。

なお、例数の少ない減量の層を除き、増量の層及び不変の層については、HbA1c が 7.0%未満となった被験者の割合は、投与 12 週目、24 週目、52 週目及び治療期終了時（52 週目）間で大きな違いはみられなかった。

表2.7.6.6-13　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）

コントロール指標	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
HbA1c 5.8%未満	増量	投与12週目	n=46	n=44
		例数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
		[両側95%信頼区間]	[0.000, 7.706]	[0.000, 8.042]
		投与24週目	n=44	n=43
		例数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
		[両側95%信頼区間]	[0.000, 8.042]	[0.000, 8.221]
		投与52週目	n=19	n=21
		例数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
		[両側95%信頼区間]	[0.000, 17.647]	[0.000, 16.110]
		治療期終了時（52週目）	n=46	n=44
		例数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
		[両側95%信頼区間]	[0.000, 7.706]	[0.000, 8.042]
	減量	投与12週目	n=1	n=2
		例数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
		[両側95%信頼区間]	[0.000, 97.500]	[0.000, 84.189]
		投与24週目	n=1	n=2
		例数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
		[両側95%信頼区間]	[0.000, 97.500]	[0.000, 84.189]
		投与52週目	n=1	n=1
		例数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
		[両側95%信頼区間]	[0.000, 97.500]	[0.000, 97.500]
		治療期終了時（52週目）	n=1	n=2
		例数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
		[両側95%信頼区間]	[0.000, 97.500]	[0.000, 84.189]
	不変	投与12週目	n=98	n=102
		例数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
		[両側95%信頼区間]	[0.000, 3.694]	[0.000, 3.552]
		投与24週目	n=92	n=100
		例数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
		[両側95%信頼区間]	[0.000, 3.930]	[0.000, 3.622]
		投与52週目	n=60	n=67
		例数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
		[両側95%信頼区間]	[0.000, 5.963]	[0.000, 5.357]
		治療期終了時（52週目）	n=102	n=106
		例数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
		[両側95%信頼区間]	[0.000, 3.552]	[0.000, 3.420]

総括報告書（SU剤併用）（5.3.5.2-1）表11.2.3から引用

表 2.7.6.6-13　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 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）（続き）

コントロール指標	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
HbA1c 6.5%未満	増量	投与 12 週目	n=46	n=44
		例数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]	[0.000, 7.706]	[0.000, 8.042]
		投与 24 週目	n=44	n=43
		例数 (%)	1 (2.3)	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]	[0.058, 12.024]	[0.000, 8.221]
		投与 52 週目	n=19	n=21
		例数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]	[0.000, 17.647]	[0.000, 16.110]
		治療期終了時（52 週目）	n=46	n=44
		例数 (%)	1 (2.2)	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]	[0.055, 11.527]	[0.000, 8.042]
	減量	投与 12 週目	n=1	n=2
		例数 (%)	1 (100)	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]	[2.500, 100.000]	[0.000, 84.189]
		投与 24 週目	n=1	n=2
		例数 (%)	1 (100)	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]	[2.500, 100.000]	[0.000, 84.189]
		投与 52 週目	n=1	n=1
		例数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]	[0.000, 97.500]	[0.000, 97.500]
		治療期終了時（52 週目）	n=1	n=2
		例数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]	[0.000, 97.500]	[0.000, 84.189]
	不変	投与 12 週目	n=98	n=102
		例数 (%)	11 (11.2)	9 (8.8)
		[両側 95%信頼区間]	[5.738, 19.197]	[4.114, 16.090]
		投与 24 週目	n=92	n=100
		例数 (%)	6 (6.5)	9 (9.0)
		[両側 95%信頼区間]	[2.431, 13.656]	[4.198, 16.398]
		投与 52 週目	n=60	n=67
		例数 (%)	4 (6.7)	4 (6.0)
		[両側 95%信頼区間]	[1.846, 16.199]	[1.650, 14.586]
		治療期終了時（52 週目）	n=102	n=106
		例数 (%)	8 (7.8)	7 (6.6)
		[両側 95%信頼区間]	[3.447, 14.870]	[2.696, 13.134]

総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 11.2.3 から引用

表 2.7.6.6-13　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 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）（続き）

コントロール指標	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
HbA1c 7.0%未満	増量	投与 12 週目	n=46	n=44
		例数 (%)	4 (8.7)	4 (9.1)
		[両側 95%信頼区間]	[2.420, 20.792]	[2.533, 21.669]
		投与 24 週目	n=44	n=43
		例数 (%)	2 (4.5)	3 (7.0)
		[両側 95%信頼区間]	[0.555, 15.473]	[1.463, 19.061]
		投与 52 週目	n=19	n=21
		例数 (%)	2 (10.5)	2 (9.5)
		[両側 95%信頼区間]	[1.301, 33.138]	[1.175, 30.377]
		治療期終了時（52 週目）	n=46	n=44
		例数 (%)	5 (10.9)	2 (4.5)
		[両側 95%信頼区間]	[3.625, 23.570]	[0.555, 15.473]
	減量	投与 12 週目	n=1	n=2
		例数 (%)	1 (100)	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]	[2.500, 100.000]	[0.000, 84.189]
		投与 24 週目	n=1	n=2
		例数 (%)	1 (100)	1 (50.0)
		[両側 95%信頼区間]	[2.500, 100.000]	[1.258, 98.742]
		投与 52 週目	n=1	n=1
		例数 (%)	1 (100)	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]	[2.500, 100.000]	[0.000, 97.500]
		治療期終了時（52 週目）	n=1	n=2
		例数 (%)	1 (100)	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]	[2.500, 100.000]	[0.000, 84.189]
	不変	投与 12 週目	n=98	n=102
		例数 (%)	36 (36.7)	40 (39.2)
		[両側 95%信頼区間]	[27.219, 47.075]	[29.695, 49.380]
		投与 24 週目	n=92	n=100
		例数 (%)	26 (28.3)	38 (38.0)
		[両側 95%信頼区間]	[19.362, 38.607]	[28.477, 48.254]
		投与 52 週目	n=60	n=67
		例数 (%)	15 (25.0)	26 (38.8)
		[両側 95%信頼区間]	[14.719, 37.860]	[27.137, 51.498]
		治療期終了時（52 週目）	n=102	n=106
		例数 (%)	27 (26.5)	38 (35.8)
		[両側 95%信頼区間]	[18.224, 36.129]	[26.766, 45.745]

総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 11.2.3 から引用

③ 安全性の評価

i) 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 及びグリメピリド)投与日数を表 2.7.6.6-14 に示した。

治験薬(SYR-322DB 及びグリメピリド)の投与日数(平均値)は、全体で治験薬(SYR-322DB)が 309.0 日、治験薬（グリメピリド）が 309.6 日であった。投与量別では、12.5 mg 併用及び 25 mg 併用で、治験薬（SYR-322DB）がそれぞれ 302.8 日及び 315.2 日、治験薬（グリメピリド）がそれぞれ 303.3 日及び 315.8 日であり、いずれの治験薬についても投与量間で同様であった。

表 2.7.6.6-14　治験薬（SYR-322DB 及びグリメピリド）投与日数（治療期）
–安全性データの解析対象集団（SU 剤併用）

	SYR-322		計
	12.5 mg 併用	25 mg 併用	
	n=150	n=152	n=302
治験薬（SYR-322DB）			
例数	150	152	302
平均値	302.8	315.2	309.0
SD	85.63	71.09	78.77
中央値	357.0	357.0	357.0
(最小値, 最大値)	(19, 371)	(16, 371)	(16, 371)
投与日数		例数 (%)	
1～84 日	8 (5.3)	4 (2.6)	12 (4.0)
85～168 日	7 (4.7)	3 (2.0)	10 (3.3)
169～364 日	120 (80.0)	127 (83.6)	247 (81.8)
≥365 日	15 (10.0)	18 (11.8)	33 (10.9)
治験薬（グリメピリド）			
例数	150	152	302
平均値	303.3	315.8	309.6
SD	85.66	70.63	78.57
中央値	357.0	358.0	358.0
(最小値, 最大値)	(19, 372)	(21, 372)	(19, 372)
投与日数		例数 (%)	
1～84 日	8 (5.3)	4 (2.6)	12 (4.0)
85～168 日	7 (4.7)	3 (2.0)	10 (3.3)
169～364 日	103 (68.7)	111 (73.0)	214 (70.9)
≥365 日	32 (21.3)	34 (22.4)	66 (21.9)

総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 12.1.1 から引用

ii) 有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.6-15 に示した。

有害事象の発現頻度は、12.5 mg 併用及び 25 mg 併用でそれぞれ 81.3%（122/150 例）及び 88.2%（134/152 例）であり、投与量間で同程度であった。

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、12.5 mg 併用及び 25 mg 併用でそれぞれ 18.0%（27/150 例）及び 17.8%（27/152 例）であり、投与量間で同程度であった。

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は、12.5 mg 併用及び 25 mg 併用でそれぞれ 12.7%（19/150 例）及び 5.3%（8/152 例）であり、12.5 mg 併用でやや高かった。

重篤な有害事象の発現頻度は、12.5 mg 併用及び 25 mg 併用でそれぞれ 10.7%（16/150 例）及び 2.0%（3/152 例）であり、12.5 mg 併用でやや高かった。このうち治験薬との因果関係が否定できないものは、12.5 mg 併用の 5 例及び 25 mg 併用の 1 例であった。また、12.5 mg 併用で死亡例が 2 例みられた。

表 2.7.6.6-15　有害事象の概要–安全性データの解析対象集団（SU 剤併用）

	SYR-322	
	12.5 mg 併用 n=150	25 mg 併用 n=152
有害事象		
発現件数	374	408
発現例数 (%)	122 (81.3)	134 (88.2)
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 (%)	19 (12.7)	8 (5.3)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象		
発現件数	36	43
発現例数 (%)	27 (18.0)	27 (17.8)
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 (%)	5 (3.3)	4 (2.6)
重篤な有害事象		
発現件数	18 [1)]	3
発現例数 (%)	16 (10.7) [1)]	3 (2.0)
死亡	2 (1.3)	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 (%)	5 (3.3) [1)]	1 (0.7)

1)　死亡 2 例（2 件）を含む
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 12.2.1 から引用

iii）有害事象

有害事象の発現頻度及びいずれかの投与量で 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 2.7.6.6-16 及び表 2.7.6.6-17 に示した。

各投与量で発現頻度が 2%以上の有害事象は、12.5 mg 併用では鼻咽頭炎（30.7%）、上気道の炎症（6.7%）、背部痛及び転倒・転落（各 5.3%）、胃腸炎、便秘及び関節周囲炎（各 4.7%）、白内障、齲歯、関節痛及び骨関節炎（各 4.0%）、膀胱炎、胃炎及び下痢（各 3.3%）、爪真菌症、低血糖症、糖尿病性網膜症、歯肉炎、脂肪肝及び接触性皮膚炎（各 2.7%）、中耳炎、坐骨神経痛、眼乾燥、咳嗽、歯周病、口内炎、湿疹、発疹、腰部脊柱管狭窄症、腎結石症及び交通事故（各 2.0%）、並びに 25 mg 併用では鼻咽頭炎（37.5%）、上気道の炎症（10.5%）、転倒・転落（7.9%）、背部痛（7.2%）、低血糖症、糖尿病性網膜症及び胃炎（各 5.3%）、白内障及び便秘（各 4.6%）、膀胱炎、蕁麻疹、胸痛及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 3.3%）、胃腸炎、関節周囲炎及び関節痛（各 2.6%）、副鼻腔炎、帯状疱疹、季節性アレルギー、高尿酸血症、頭痛、頚動脈硬化症、下痢、腹部膨満、歯周炎、そう痒症、筋肉痛及び事故（各 2.0%）であった。各投与量で鼻咽頭炎の発現頻度が高かったが、いずれの鼻咽頭炎も程度は軽度であった。いずれの鼻咽頭炎も治験薬との因果関係は否定された。いずれの有害事象も発現頻度は投与量間で同程度であった。

表 2.7.6.6-16　すべての有害事象–安全性データの解析対象集団（SU 剤併用）

	SYR-322	
器官別大分類 基本語	12.5 mg 併用 n=150	25 mg 併用 n=152
有害事象発現例数	122 (81.3)	134 (88.2)
有害事象発現件数	374	408
感染症および寄生虫症	63 (42.0)	75 (49.3)
鼻咽頭炎	46 (30.7)	57 (37.5)
胃腸炎	7 (4.7)	4 (2.6)
膀胱炎	5 (3.3)	5 (3.3)
爪真菌症	4 (2.7)	1 (0.7)
副鼻腔炎	2 (1.3)	3 (2.0)
帯状疱疹	1 (0.7)	3 (2.0)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.7)	2 (1.3)
麦粒腫	1 (0.7)	2 (1.3)
中耳炎	3 (2.0)	
咽頭炎	1 (0.7)	2 (1.3)
白癬感染	1 (0.7)	2 (1.3)
口腔ヘルペス	1 (0.7)	2 (1.3)
体部白癬	1 (0.7)	1 (0.7)
気管支炎	1 (0.7)	1 (0.7)
インフルエンザ		2 (1.3)
足部白癬	1 (0.7)	1 (0.7)
蜂巣炎	1 (0.7)	
ガス壊疽	1 (0.7)	
消化管感染	1 (0.7)	
ムンプス	1 (0.7)	
外耳炎	1 (0.7)	
爪囲炎		1 (0.7)
肺炎	1 (0.7)	
歯髄炎	1 (0.7)	
尿道炎		1 (0.7)
外陰部腟カンジダ症		1 (0.7)
アデノイド咽頭炎	1 (0.7)	
ウイルス性腸炎	1 (0.7)	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	9 (6.0)	1 (0.7)
胃癌	2 (1.3)	
前立腺癌	2 (1.3)	
乳癌	1 (0.7)	
肝臓血管腫	1 (0.7)	
脂肪腫		1 (0.7)
腎盂の悪性新生物	1 (0.7)	
皮膚乳頭腫	1 (0.7)	
肺の悪性新生物	1 (0.7)	
血液およびリンパ系障害		2 (1.3)
貧血		2 (1.3)
免疫系障害		4 (2.6)
季節性アレルギー		3 (2.0)
薬物過敏症		1 (0.7)
内分泌障害	1 (0.7)	1 (0.7)
甲状腺腫	1 (0.7)	1 (0.7)

例数 (%)
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 12.2.2 から引用

表 2.7.6.6-16　すべての有害事象–安全性データの解析対象集団（SU 剤併用）（続き）

	SYR-322	
器官別大分類 基本語	12.5 mg 併用 n=150	25 mg 併用 n=152
代謝および栄養障害	5 (3.3)	15 (9.9)
低血糖症	4 (2.7)	8 (5.3)
高尿酸血症		3 (2.0)
高脂血症	1 (0.7)	2 (1.3)
高血糖		1 (0.7)
脂質代謝障害		1 (0.7)
精神障害	4 (2.7)	1 (0.7)
不眠症	2 (1.3)	1 (0.7)
不快気分	1 (0.7)	
リビドー減退	1 (0.7)	
神経系障害	15 (10.0)	16 (10.5)
頚腕症候群	2 (1.3)	2 (1.3)
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.7)	2 (1.3)
浮動性めまい	2 (1.3)	1 (0.7)
頭痛		3 (2.0)
坐骨神経痛	3 (2.0)	
緊張性頭痛	1 (0.7)	2 (1.3)
頚動脈硬化症		3 (2.0)
感覚鈍麻	1 (0.7)	1 (0.7)
頚動脈狭窄	1 (0.7)	
手根管症候群	1 (0.7)	
脳梗塞	1 (0.7)	
体位性めまい		1 (0.7)
塞栓性脳卒中	1 (0.7)	
神経痛	1 (0.7)	
傾眠		1 (0.7)
椎骨脳底動脈不全	1 (0.7)	
声帯麻痺		1 (0.7)
眼障害	17 (11.3)	25 (16.4)
白内障	6 (4.0)	7 (4.6)
糖尿病性網膜症	4 (2.7)	8 (5.3)
結膜炎	2 (1.3)	1 (0.7)
眼乾燥	3 (2.0)	
網膜出血	1 (0.7)	2 (1.3)
高眼圧症		2 (1.3)
眼の異常感	1 (0.7)	
眼精疲労		1 (0.7)
眼瞼炎		1 (0.7)
霰粒腫	1 (0.7)	
結膜出血		1 (0.7)
複視		1 (0.7)
乾性角結膜炎		1 (0.7)
飛蚊症	1 (0.7)	
開放隅角緑内障		1 (0.7)
光視症	1 (0.7)	
後嚢部混濁	1 (0.7)	
硝子体出血	1 (0.7)	
眼そう痒症		1 (0.7)

例数 (%)
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 12.2.2 から引用

表 2.7.6.6-16　すべての有害事象–安全性データの解析対象集団（SU 剤併用）（続き）

器官別大分類 基本語	SYR-322 12.5 mg 併用 n=150	 25 mg 併用 n=152
耳および迷路障害	2 (1.3)	5 (3.3)
回転性めまい	1 (0.7)	2 (1.3)
耳管閉塞		1 (0.7)
メニエール病		1 (0.7)
迷路性回転性めまい		1 (0.7)
頭位性回転性めまい	1 (0.7)	
心臓障害	6 (4.0)	3 (2.0)
心室性期外収縮	1 (0.7)	2 (1.3)
狭心症	1 (0.7)	1 (0.7)
急性心筋梗塞	1 (0.7)	
心房細動	1 (0.7)	
高血圧性心疾患	1 (0.7)	
動悸	1 (0.7)	
頻脈	1 (0.7)	
血管障害	1 (0.7)	1 (0.7)
高血圧	1 (0.7)	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (10.0)	19 (12.5)
上気道の炎症	10 (6.7)	16 (10.5)
咳嗽	3 (2.0)	2 (1.3)
喘息	2 (1.3)	
慢性閉塞性肺疾患		1 (0.7)
鼻出血	1 (0.7)	
鼻漏		1 (0.7)
咽頭白斑症		1 (0.7)
胃腸障害	40 (26.7)	36 (23.7)
便秘	7 (4.7)	7 (4.6)
胃炎	5 (3.3)	8 (5.3)
下痢	5 (3.3)	3 (2.0)
齲歯	6 (4.0)	1 (0.7)
腹部膨満	2 (1.3)	3 (2.0)
歯周病	3 (2.0)	2 (1.3)
歯周炎	2 (1.3)	3 (2.0)
口内炎	3 (2.0)	2 (1.3)
腹部不快感	2 (1.3)	2 (1.3)
歯肉炎	4 (2.7)	
上腹部痛	1 (0.7)	1 (0.7)
結腸ポリープ	1 (0.7)	1 (0.7)
消化不良	1 (0.7)	1 (0.7)
腸炎	1 (0.7)	1 (0.7)
萎縮性胃炎		2 (1.3)
びらん性胃炎		2 (1.3)
痔核	2 (1.3)	
裂孔ヘルニア		2 (1.3)
心窩部不快感	2 (1.3)	
下腹部痛		1 (0.7)
唾液欠乏		1 (0.7)
口唇炎		1 (0.7)
十二指腸潰瘍	1 (0.7)	
鼓腸		1 (0.7)
過敏性腸症候群	1 (0.7)	
逆流性食道炎		1 (0.7)

例数 (%)
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 12.2.2 から引用

表 2.7.6.6-16　すべての有害事象–安全性データの解析対象集団（SU 剤併用）（続き）

器官別大分類 基本語	SYR-322 12.5 mg 併用 n=150	 25 mg 併用 n=152
胃腸障害（続き）		
歯痛		1 (0.7)
嘔吐		1 (0.7)
口唇のひび割れ		1 (0.7)
膵石灰化		1 (0.7)
肝胆道系障害	8 (5.3)	4 (2.6)
脂肪肝	4 (2.7)	2 (1.3)
肝機能異常	2 (1.3)	1 (0.7)
アルコール性肝疾患	1 (0.7)	
胆石症	1 (0.7)	
胆嚢ポリープ		1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	19 (12.7)	15 (9.9)
蕁麻疹	2 (1.3)	5 (3.3)
接触性皮膚炎	4 (2.7)	2 (1.3)
そう痒症	2 (1.3)	3 (2.0)
湿疹	3 (2.0)	1 (0.7)
過角化	2 (1.3)	2 (1.3)
発疹	3 (2.0)	1 (0.7)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.7)	2 (1.3)
発汗障害	1 (0.7)	
紅色汗疹	1 (0.7)	
光線過敏性反応	1 (0.7)	
全身性皮疹		1 (0.7)
光線性皮膚症	1 (0.7)	
慢性蕁麻疹	1 (0.7)	
筋骨格系および結合組織障害	33 (22.0)	34 (22.4)
背部痛	8 (5.3)	11 (7.2)
関節周囲炎	7 (4.7)	4 (2.6)
関節痛	6 (4.0)	4 (2.6)
骨関節炎	6 (4.0)	1 (0.7)
四肢痛	2 (1.3)	2 (1.3)
腱鞘炎	2 (1.3)	2 (1.3)
腰部脊柱管狭窄症	3 (2.0)	
筋骨格痛	2 (1.3)	1 (0.7)
筋肉痛		3 (2.0)
変形性脊椎炎	1 (0.7)	2 (1.3)
筋骨格硬直	2 (1.3)	1 (0.7)
脊柱管狭窄症	1 (0.7)	1 (0.7)
関節炎		1 (0.7)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (0.7)	
筋痙縮		1 (0.7)
頚部痛		1 (0.7)
骨粗鬆症		1 (0.7)
リウマチ性多発筋痛		1 (0.7)
顎関節症候群	1 (0.7)	
弾発指	1 (0.7)	
椎間板突出		1 (0.7)
筋骨格系胸痛		1 (0.7)
脊椎すべり症	1 (0.7)	

例数 (%)
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 12.2.2 から引用

表 2.7.6.6-16　すべての有害事象–安全性データの解析対象集団（SU 剤併用）（続き）

器官別大分類 基本語	SYR-322 12.5 mg 併用 n=150	 25 mg 併用 n=152
腎および尿路障害	6 (4.0)	7 (4.6)
腎結石症	3 (2.0)	2 (1.3)
尿管結石	1 (0.7)	1 (0.7)
糖尿病性腎症	1 (0.7)	1 (0.7)
尿路結石		1 (0.7)
血尿	1 (0.7)	
水腎症		1 (0.7)
腎嚢胞		1 (0.7)
生殖系および乳房障害	3 (2.0)	
萎縮性外陰腟炎	1 (0.7)	
良性前立腺肥大症	1 (0.7)	
生殖器の炎症	1 (0.7)	
全身障害および投与局所様態	5 (3.3)	12 (7.9)
胸痛	1 (0.7)	5 (3.3)
末梢性浮腫	2 (1.3)	2 (1.3)
口渇	1 (0.7)	2 (1.3)
胸部不快感		1 (0.7)
疲労		1 (0.7)
倦怠感		1 (0.7)
突然死	1 (0.7)	
臨床検査	11 (7.3)	19 (12.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.3)	5 (3.3)
血中ビリルビン増加	1 (0.7)	2 (1.3)
尿中血陽性	1 (0.7)	2 (1.3)
白血球数増加	2 (1.3)	1 (0.7)
血中トリグリセリド増加	1 (0.7)	1 (0.7)
血中尿酸増加	1 (0.7)	1 (0.7)
肝機能検査異常	1 (0.7)	1 (0.7)
好塩基球数増加	1 (0.7)	
血中カルシウム増加		1 (0.7)
血中コレステロール増加		1 (0.7)
血中クレアチニン増加		1 (0.7)
血中乳酸脱水素酵素増加		1 (0.7)
心電図 T 波振幅減少	1 (0.7)	
好酸球数増加		1 (0.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		1 (0.7)
眼圧上昇		1 (0.7)
低比重リポ蛋白増加		1 (0.7)
前立腺特異性抗原増加		1 (0.7)
体重増加	1 (0.7)	
尿中蛋白陽性	1 (0.7)	
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.7)	
傷害、中毒および処置合併症	18 (12.0)	23 (15.1)
転倒・転落	8 (5.3)	12 (7.9)
交通事故	3 (2.0)	2 (1.3)
節足動物刺傷	2 (1.3)	2 (1.3)
事故		3 (2.0)
創傷	1 (0.7)	2 (1.3)
挫傷	2 (1.3)	
熱傷	1 (0.7)	1 (0.7)

例数 (%)
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 12.2.2 から引用

表 2.7.6.6-16　すべての有害事象–安全性データの解析対象集団（SU 剤併用）（続き）

	SYR-322	
器官別大分類	12.5 mg 併用	25 mg 併用
基本語	n=150	n=152
傷害、中毒および処置合併症（続き）		
歯牙破折	1 (0.7)	1 (0.7)
動物咬傷		1 (0.7)
第 2 度熱傷		1 (0.7)
上顆炎	1 (0.7)	
損傷	1 (0.7)	
関節捻挫	1 (0.7)	
胃手術後症候群	1 (0.7)	
筋挫傷		1 (0.7)
靭帯損傷		1 (0.7)
社会環境		1 (0.7)
タンニング		1 (0.7)

例数 (%)
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 12.2.2 から引用

表 2.7.6.6-17　いずれかの投与量で 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（SU 剤併用）

	SYR-322	
器官別大分類	12.5 mg 併用	25 mg 併用
基本語	n=150	n=152
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	46 (30.7)	57 (37.5)
胃腸炎	7 (4.7)	4 (2.6)
膀胱炎	5 (3.3)	5 (3.3)
爪真菌症	4 (2.7)	1 (0.7)
副鼻腔炎	2 (1.3)	3 (2.0)
帯状疱疹	1 (0.7)	3 (2.0)
中耳炎	3 (2.0)	
免疫系障害		
季節性アレルギー		3 (2.0)
代謝および栄養障害		
低血糖症	4 (2.7)	8 (5.3)
高尿酸血症		3 (2.0)
神経系障害		
頭痛		3 (2.0)
坐骨神経痛	3 (2.0)	
頚動脈硬化症		3 (2.0)
眼障害		
白内障	6 (4.0)	7 (4.6)
糖尿病性網膜症	4 (2.7)	8 (5.3)
眼乾燥	3 (2.0)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
上気道の炎症	10 (6.7)	16 (10.5)
咳嗽	3 (2.0)	2 (1.3)

例数 (%)
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 12.2.2 から引用

表 2.7.6.6-17　いずれかの投与量で 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（SU 剤併用）（続き）

器官別大分類 基本語	SYR-322 12.5 mg 併用 n=150	 25 mg 併用 n=152
胃腸障害		
便秘	7 (4.7)	7 (4.6)
胃炎	5 (3.3)	8 (5.3)
下痢	5 (3.3)	3 (2.0)
齲歯	6 (4.0)	1 (0.7)
腹部膨満	2 (1.3)	3 (2.0)
歯周病	3 (2.0)	2 (1.3)
歯周炎	2 (1.3)	3 (2.0)
口内炎	3 (2.0)	2 (1.3)
歯肉炎	4 (2.7)	
肝胆道系障害		
脂肪肝	4 (2.7)	2 (1.3)
皮膚および皮下組織障害		
蕁麻疹	2 (1.3)	5 (3.3)
接触性皮膚炎	4 (2.7)	2 (1.3)
そう痒症	2 (1.3)	3 (2.0)
湿疹	3 (2.0)	1 (0.7)
発疹	3 (2.0)	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	8 (5.3)	11 (7.2)
関節周囲炎	7 (4.7)	4 (2.6)
関節痛	6 (4.0)	4 (2.6)
骨関節炎	6 (4.0)	1 (0.7)
腰部脊柱管狭窄症	3 (2.0)	
筋肉痛		3 (2.0)
腎および尿路障害		
腎結石症	3 (2.0)	2 (1.3)
全身障害および投与局所様態		
胸痛	1 (0.7)	5 (3.3)
臨床検査		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.3)	5 (3.3)
傷害、中毒および処置合併症		
転倒・転落	8 (5.3)	12 (7.9)
交通事故	3 (2.0)	2 (1.3)
事故		3 (2.0)

例数 (%)
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 12.2.2 から引用

有害事象の程度はほとんどが軽度であり、高度な有害事象は 12.5 mg 併用で 6 例（ガス壊疽、肺の悪性新生物、塞栓性脳卒中、急性心筋梗塞、突然死及び交通事故が各 1 例）、25 mg 併用で 1 例（交通事故）にみられた。治験薬との因果関係は、ガス壊疽、急性心筋梗塞及び突然死が「関連あるかもしれない」と判定され、それ以外はいずれも「関連なし」と判定された。

有害事象の発現頻度が最も高かった時期（投与 1～84 日目、85～168 日目、169～364 日目及び 365 日目以降）は、いずれの投与量でも投与 169～364 日目であり、12.5 mg 併用及び 25 mg 併用でそれぞれ 54.7%及び 57.2%であった。投与日数に応じて発現頻度が大きく増加する有

害事象はみられなかった。各時期における有害事象の発現頻度に投与量間で大きな違いはみられなかった。

iv）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の発現頻度を器官別大分類及び基本語ごとに表 2.7.6.6-18 に示した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、12.5 mg 併用及び 25 mg 併用でそれぞれ 18.0%（27/150 例）及び 17.8%（27/152 例）であり、投与量間で同程度であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、各投与量で発現頻度が 3%以上のものは 25 mg 併用の低血糖症 5.3%（8/152 例）であった。12.5 mg 併用では、低血糖症の発現頻度は 2.7%（4/150 例）であった。

表 2.7.6.6-18　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（SU 剤併用）

	SYR-322	
器官別大分類 基本語	12.5 mg 併用 n=150	25 mg 併用 n=152
有害事象発現例数	27 (18.0)	27 (17.8)
有害事象発現件数	36	43
感染症および寄生虫症	1 (0.7)	
ガス壊疽	1 (0.7)	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.7)	
腎盂の悪性新生物	1 (0.7)	
血液およびリンパ系障害		2 (1.3)
貧血		2 (1.3)
代謝および栄養障害	4 (2.7)	10 (6.6)
低血糖症	4 (2.7)	8 (5.3)
高尿酸血症		1 (0.7)
高脂血症		1 (0.7)
精神障害	1 (0.7)	
不快気分	1 (0.7)	
神経系障害	2 (1.3)	2 (1.3)
脳梗塞	1 (0.7)	
頭痛		1 (0.7)
坐骨神経痛	1 (0.7)	
緊張性頭痛		1 (0.7)
眼障害	2 (1.3)	3 (2.0)
糖尿病性網膜症	1 (0.7)	2 (1.3)
白内障		1 (0.7)
硝子体出血	1 (0.7)	
耳および迷路障害		3 (2.0)
メニエール病		1 (0.7)
回転性めまい		1 (0.7)
迷路性回転性めまい		1 (0.7)

例数（%）
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.2 から引用

表 2.7.6.6-18　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（SU 剤併用）（続き）

	SYR-322	
器官別大分類 基本語	12.5 mg 併用 n=150	25 mg 併用 n=152
心臓障害	3 (2.0)	1 (0.7)
心室性期外収縮	1 (0.7)	1 (0.7)
急性心筋梗塞	1 (0.7)	
動悸	1 (0.7)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1 (0.7)
咽頭白斑症		1 (0.7)
胃腸障害	4 (2.7)	8 (5.3)
便秘	3 (2.0)	1 (0.7)
腹部膨満		1 (0.7)
唾液欠乏		1 (0.7)
結腸ポリープ		1 (0.7)
下痢		1 (0.7)
消化不良	1 (0.7)	
胃炎		1 (0.7)
びらん性胃炎		1 (0.7)
歯周病		1 (0.7)
口内炎	1 (0.7)	
心窩部不快感	1 (0.7)	
膵石灰化		1 (0.7)
肝胆道系障害	1 (0.7)	1 (0.7)
肝機能異常	1 (0.7)	
胆嚢ポリープ		1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	4 (2.7)	2 (1.3)
発疹	2 (1.3)	1 (0.7)
蕁麻疹	1 (0.7)	1 (0.7)
湿疹	1 (0.7)	
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.7)	1 (0.7)
関節痛	1 (0.7)	
筋骨格硬直		1 (0.7)
腎および尿路障害	1 (0.7)	
血尿	1 (0.7)	
全身障害および投与局所様態	1 (0.7)	1 (0.7)
突然死	1 (0.7)	
口渇		1 (0.7)
臨床検査	3 (2.0)	3 (2.0)
血中ビリルビン増加		1 (0.7)
血中尿酸増加		1 (0.7)
心電図 T 波振幅減少	1 (0.7)	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		1 (0.7)
肝機能検査異常	1 (0.7)	
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.7)	

例数 (%)
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.2 から引用

v） 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

a） 死亡

治療期に 12.5 mg 併用の 2 例がガス壊疽及び突然死により死亡した。ガス壊疽について、治験責任医師又は治験分担医師のコメントより、飲酒などの生活習慣による糖尿病コントロールの悪化が原因と考えられるが、事象が発現した右下肢（右下肢に痛み）に明らかな外傷はなく、感染源は不明で、治験薬投与期間中に生じた事象であるため、本事象と治験薬との関連性は完全には否定できないことから、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。突然死について、治験責任医師又は治験分担医師のコメントより、原因が不明であり、治験薬との因果関係を否定する根拠がないことから、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。

以下に、死亡例の詳細を示す。

有害事象名：ガス壊疽

被験者識別コード：[redacted]

年齢：59 歳、性別：[redacted]

投与量：12.5 mg 併用（投与群：12.5 mg 併用群）

既往歴・合併症：糖尿病性腎症、高血圧症、アルコール性肝障害、脂質異常症、大腸ポリープ切除

経緯：投与（第 2/3 相 SU 剤併用試験の治験薬投与開始日を起算日とした、以下同様）257 日目（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、右下肢に痛みが出現した。投与 258 日目（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、右下肢に熱感が出現した。投与 259 日目（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、被験者は歩行できなくなり、他院 A へ救急搬送され、重篤な右下肢蜂窩織炎の疑いと診断された。随時血糖[redacted]mg/dL と聴取されたため、被験者の安全性を考慮して治験中止と判断された〔治験薬の最終投与日：投与 259 日目（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）〕。被験者は他院 B に転送された。他院 B 担当医に治験中止が連絡され、治験薬の中止が指示された。他院 B への転送時、右下肢に明らかな外傷はなく、感染源不明のガス壊疽と診断された。随時血糖[redacted]mg/dL、収縮期血圧[redacted]mmHg であり、敗血症性ショック状態であったが、意識はあった。急性呼吸窮迫症候群を呈しており、鎮静剤が投与され、気管挿入され、人工呼吸器が装着された。昇圧剤、インスリン製剤、抗生剤の点滴治療、透析が開始された。ICU に入院となった。ICU 入床時、随時血糖[redacted]mg/dL であった。　投与265日目※、右大腿切除術が施行された。昇圧剤、インスリン製剤、抗生剤の点滴治療、透析に加え、輸血、アルブミン製剤での治療が施行された。インスリン製剤の点滴にて血糖値[redacted]mg/dL にコントロールされた。　投与315日目※、播種性血管内凝固症候群による多臓器不全にて被験者は死亡した。飲酒などの生活習慣による糖尿病コントロールの悪化が原因と考えられるが、右下肢に明らかな外傷はなく、感染源は不明で、治験薬投与期間中に生じた事象であるため、本事象と治験薬との関連性は完全には否定できないことから、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。

有害事象名：突然死（死亡）、坐骨神経痛（その他の重篤な有害事象）

被験者識別コード：[redacted]

年齢：75 歳、性別：[redacted]

投与量：12.5 mg 併用〔投与群：SU 剤（グリメピリド）単独→12.5 mg 併用群〕

既往歴・合併症：糖尿病性神経障害、高血圧症、脂質代謝異常症、頚腕症候群、糖尿病性腎症、骨粗鬆症、花粉症、膵嚢胞性腫瘤、腰痛症、便秘症、慢性結膜炎、不眠症、ERM、白内障

経緯：投与 168 日目（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、被験者より、投与 166 日目（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）夕方から左下肢～腰にかけての痛みが出現し、投与 167 日目（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に他院 A 整形外科を受診し、坐骨神経痛と診断された旨が報告された。他院 A からの手紙にて、投与 167 日目（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に[redacted]を投与し、坐骨神経痛の治療のため[redacted]の内服を開始し、症状が改善しない場合は[redacted]の点滴を検討している旨が情報提供された。内服は継続された。投与 169 日目（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、被験者は「左足がやはり痛い」と訴え、治験実施施設に来院した。被験者は、投与開始時頃（[redacted]年[redacted]月）に左下肢の足関節／上腕血圧比の低下が認められ、他院 B 血管外科に紹介され、左下肢閉塞性動脈硬化症と診断されていたため、閉塞性動脈硬化症の症状も加わっている可能性が考えられ、[redacted]が週 2 回から開始された。投与 196 日目（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、被験者より、痛みが改善して歩行できるようになり、鎮痛剤の服用を中止している旨が聴取され、[redacted]及び[redacted]が中止された。投与 205 日目（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、被験者は「[redacted]中止後、左足が痛み始めた。歩くと痛くなる気がするがそんなにひどくない」と訴えた。左足背動脈、左膝下動脈は触知良好であった。[redacted]及び[redacted]が再開された。治験薬の最終投与日は投与 223 日目（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）であった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者より「足がまだ痛い」との訴えがあった。[redacted]及び[redacted]が中止され、[redacted]へ変更された。足関節／上腕血圧比は回復傾向であったため、[redacted]は週 1 回へ減量された。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者より電話にて、[redacted]年[redacted]月[redacted]日より左下肢の痛みが悪化したため歩行できない旨が連絡され、被験者は他院 B 整形外科へ紹介された。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、他院 B 整形外科担当医より電話にて、安静臥床にて様子をみるために入院となり、入院期間及び今後の治療方針は未定である旨が連絡された。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、他院 B 整形外科担当医より電話にて、同日朝の巡回時に心肺停止の報告を受け、死亡を確認した旨が連絡された。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、他院 B 整形外科担当医より入院期間中の処方内容として「投与期間：[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日、投与目的：疼痛対策、薬剤名：[redacted]3 錠分 3、[redacted]3 錠分 3、[redacted]3 錠分 3」が報告された。剖検で確定した死因は不明であり、致死性不整脈と診断された。転帰は坐骨神経痛が未回復、突然死が死亡と判断された。坐骨神経痛及び突然死ともに原因不

明であり、治験薬との因果関係を否定する根拠がないことから、治験薬との因果関係はいずれも「関連あるかもしれない」と判定された。

b）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 2.7.6.6-19 に示した。

重篤な有害事象の発現頻度は、12.5 mg 併用及び 25 mg 併用でそれぞれ 10.7%（16/150 例）及び 2.0%（3/152 例）であり、12.5 mg 併用でやや高かった。

重篤な有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できないものは、12.5 mg 併用の脳梗塞 1 例、ガス壊疽 1 例、急性心筋梗塞 1 例、坐骨神経痛及び突然死 1 例（同一症例）、腎盂の悪性新生物 1 例、25 mg 併用の回転性めまい 1 例であった（このうち、ガス壊疽 1 例及び突然死 1 例は死亡例）。

重篤な有害事象発現症例一覧を表 2.7.6.6-20 に示した。

表 2.7.6.6-19　重篤な有害事象–安全性データの解析対象集団（SU 剤併用）

	SYR-322	
器官別大分類 　基本語	12.5 mg 併用 n=150	25 mg 併用 n=152
有害事象発現例数	16 (10.7)	3 (2.0)
有害事象発現件数	18	3
感染症および寄生虫症	2 (1.3)	
蜂巣炎	1 (0.7)	
ガス壊疽	1 (0.7) [1)]	
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）	6 (4.0)	
胃癌	2 (1.3)	
乳癌	1 (0.7)	
腎盂の悪性新生物	1 (0.7)	
肺の悪性新生物	1 (0.7)	
前立腺癌	1 (0.7)	
神経系障害	3 (2.0)	
脳梗塞	1 (0.7)	
塞栓性脳卒中	1 (0.7)	
坐骨神経痛	1 (0.7)	
耳および迷路障害		1 (0.7)
回転性めまい		1 (0.7)
心臓障害	2 (1.3)	1 (0.7)
狭心症	1 (0.7)	1 (0.7)
急性心筋梗塞	1 (0.7)	
胃腸障害	1 (0.7)	
胃炎	1 (0.7)	
全身障害および投与局所様態	1 (0.7)	
突然死	1 (0.7) [1)]	
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.3)	1 (0.7)
交通事故	2 (1.3)	1 (0.7)
転倒・転落	1 (0.7)	

例数 (%)
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
1) 12.5 mg 併用の「ガス壊疽」1 例及び「突然死」1 例は死亡例
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 12.3.1 から引用

以下に、治験薬との因果関係が否定できないその他の重篤な有害事象の詳細を示す。

重篤な有害事象名：脳梗塞

被験者識別コード：[redacted]

年齢：57 歳、性別：[redacted]

投与量：12.5 mg 併用（投与群：12.5 mg 併用群）

既往歴・合併症：糖尿病性網膜症、高血圧症、白内障

経緯：投与 9 日目夕方より、ふらつき、右足の足取りが重い、右手の自由が利かないなどの症状が発現し、投与 10 日目に書字ができない状態まで進行した。投与 11 日目に、被験者は他院 A 脳神経外科を受診した。頭部 CT では明らかな異常所見は認められなかったが、右顔面麻痺があり脳梗塞が疑われた。被験者は、他院 A 脳神経外科担当医より入院治療を勧められたが、比較的軽微であり、年末年始のため入院してもすぐに検査等を受けられないことから、自宅での経過観察を希望し同日帰宅した。投与 17 日目、右片麻痺が進行したため、被験者は他院 B を受診した。頭部 MRI で橋下部に急性期脳梗塞が認められた。投与 19 日目、被験者は他院 A 脳神経外科を受診し、精査加療目的で入院となった。リハビリテーション及び抗血小板剤の内服が開始され、経過観察された。治療薬として、[redacted]分 1、[redacted]分 1 の投与が開始された。投与 20 日目、被験者の安全性を考慮し、治験中止が判断され、投与 21 日目から[redacted]分 1 の投与が開始された。入院中、収縮期血圧が[redacted]mmHg であったことから、担当医師の指示により[redacted]の服薬が中断された。投与 32 日目、右手、右下肢に麻痺があり、リハビリテーションのため紹介された他院 C にて検査が実施された。投与 33 日目、他院 A 脳神経外科より退院となった。投与 42 日目に他院 C にてリハビリテーションが開始されたが、血圧が[redacted]mmHg であったため訓練が実施できなかった。投与 43 日目、被験者は安静時に眩暈を感じ、自宅で測定した血圧が[redacted]mmHg であったため、他院 D を受診した。土曜日であったため精査ができず、念のためそのまま入院となった。精査の結果、異常なく、降圧剤（薬剤名不明）による治療が実施された。投与 46 日目、他院 D より退院となった。投与 56 日目、他院 D にて[redacted]が処方された。[redacted]年[redacted]月下旬（投与 64～71 日目）頃、他院 E にて[redacted]に加え[redacted]が処方された[redacted]年[redacted]月中旬（投与 82～91 日目）頃、リハビリテーションや柔軟体操により右手握力、右下肢筋力に回復がみられた。投与 111 日目、治験実施施設来院時に、本事象発現時の詳細と経過が確認された。血圧[redacted]mmHg、症状が安定していたため、通常診療で経過観察可能であったことから、治験としての追跡は終了された。本事象の転帰は、回復したが後遺症ありと判断された。本事象は合併症である高血圧症、及び喫煙によって生じた可能性が高く、治験薬との関連性は限りなく低いと考えられたが、治験薬投与後に発現したことから時間的関連性が完全に否定できないため、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。

重篤な有害事象名：急性心筋梗塞

被験者識別コード：[redacted]

年齢：68 歳、性別：[redacted]

投与量：12.5 mg 併用（投与群：12.5 mg 併用群）

既往歴・合併症：糖尿病性腎症、肝のう胞、右腎のう胞、高脂血症、白内障、変形性膝関節症、左脇窩粉瘤、不眠症、高 ALP 血症、頚椎症性神経根

経緯：投与 90 日目 18 時頃より、胸痛が発現し、嘔吐も伴うようになったため、他院 A に救急搬送された。急性心筋梗塞と診断され、心不全（急性心筋梗塞の随伴症状）の発現が確認された。他院 B へ搬送され、心臓カテーテル検査にて Seg 6（左前下行枝）に[redacted]の狭窄がみられ、同狭窄部位に経皮的冠動脈形成術が施行された。投与 91 日目、他院 B 担当医より、被験者が入院した旨が連絡され、入院期間は約 1 ヵ月の予定であり、治験薬の投与を中止して治療に専念したい旨の申し出があったため、治験責任医師は被験者の安全性を考慮し、治験中止とした（治験薬最終服薬日：投与 90 日目）。投与 92 日目に経口摂取が開始され、投与 94 日目に一般病棟へ転棟となった。入院中にリハビリテーションが施行され、投与 108 日目に退院となった。本事象の転帰については、経皮的冠動脈形成術を施行したこと及びリハビリテーション実施期間を考慮して、退院時点で回復したと考えられたが、心筋梗塞により心臓の働きに障害が残っていたため、「回復したが後遺症あり」と判断された。本被験者は糖尿病や高脂血症を合併しており、高齢者であることから、本事象が自然経過に起因して発現した可能性も考えられたが、治験薬服薬中に発現したことから治験薬との因果関係は完全に否定できないため、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。

重篤な有害事象名：回転性めまい

被験者識別コード：[redacted]

年齢：56 歳、性別：[redacted]

投与量：25 mg 併用（投与群：25 mg 併用群）

既往歴・合併症：糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、両眼視神経乳頭陥凹、左眼続発緑内障、高脂血症、右背部粉瘤、両下肢静脈炎、両眼白内障

経緯：投与 194 日目、胃のむかつき、めまい、発汗があり、被験者は勤務先より救急車にて治験実施施設へ搬送された。意識レベルはクリアであり、来院時に血圧[redacted]mmHg、脈拍[redacted]分、SPO_2[redacted]%、簡易血糖検査[redacted]mg/dL であり、[redacted]及び[redacted]の点滴が開始された。頭部 CT 検査にて問題がなく、被験者は耳鼻科に紹介され、めまいの精査と治療のため入院となった。入院時にめまい症状はやや軽減していたが、めまいによる気分不快が持続した。治験責任医師による診察の結果、治験薬との因果関係が否定できないため治験中止と判断された。入院後に点滴として①[redacted]及び[redacted]、②[redacted]③[redacted]、側管注射として[redacted]が投与された。投与 195 日目、め

まい症状及び胃のむかつきが更に軽快した。点滴として[redacted]及び[redacted]が投与され、その後中止された。側管注射として[redacted]が投与された。投与196日目、めまい症状及び胃のむかつきが消失した。予防投与として、[redacted]1回2錠1日3回毎食後が30日分処方され、同日昼より服薬が開始された。投与197日目、本事象の転帰は回復と判断され、同日退院となった。治験薬服薬中の事象であり、治験薬中止後に消失していることから、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。

重篤な有害事象名：坐骨神経痛（その他の重篤な有害事象）、突然死（死亡）

被験者識別コード：[redacted]

年齢：75歳、性別：[redacted]

投与量：12.5 mg併用〔投与群：SU剤（グリメピリド）単独→12.5 mg併用群〕

既往歴・合併症：糖尿病性神経障害、高血圧症、脂質代謝異常症、頚腕症候群、糖尿病性腎症、骨粗鬆症、花粉症、膵嚢胞性腫瘤、腰痛症、便秘症、慢性結膜炎、不眠症、ERM、白内障

経緯：臨床経過については、2.7.6.6項（2）1）③ v）a）を参照のこと。

重篤な有害事象名：腎盂の悪性新生物

被験者識別コード：[redacted]

年齢：80歳、性別：[redacted]

投与量：12.5 mg併用〔投与群：SU剤（グリメピリド）単独→12.5 mg併用群〕

既往歴・合併症：頚椎症、脳梗塞後遺症、結腸憩室、食道裂孔ヘルニア、慢性胃炎、高脂血症、涙液減少、膵嚢胞、高血圧症、前立腺肥大、背部筋肉痛、老人性白内障、上室性頻拍発作、胆嚢結石症、脳梗塞

経緯：投与278日目、治験実施施設外科にて定期検査として腹部CT検査が実施された。投与298日目、治験実施施設外科受診時、腹部CT検査結果から左腎盂腫瘍疑いありと判断され、被験者は治験実施施設泌尿器科へ紹介された。投与300日目、逆行性腎盂尿細管造影検査が実施された。投与305日目、左腎盂腫瘍が疑われ、被験者は他院泌尿器科へ紹介された。投与307日目、被験者は他院泌尿器科を受診した。投与308日目、治療期44週の来院時、前日の服用をもって治験薬が中止された。投与319日目、被験者は治験実施施設泌尿器科を受診した。投与384日目、被験者は他院泌尿器科に入院となった。投与390日目、他院にて左腎盂癌に対し、腹腔鏡補助下腎尿管全摘出術が施行された。投与401日目、術後経過良好のため、他院泌尿器科を退院となった。投与417日目、被験者は定期受診のため、治験実施施設内科、脳外科、泌尿器科を受診した。診療情報提供書及び病理診断結果により、左腎尿管全摘出術が施行されたこと及び転移がないことが確認されたため、本事象の転帰は回復と判断された（転帰日：投与401日目）。治験薬投与開始前（投与53日前）の腹部CT検査では、腎、腎盂尿細管、副腎に異常所見は確認されておらず、治験薬投与期間中に発現、増悪した

可能性も否定できないため、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。

表 2.7.6.6-20　重篤な有害事象発現症例一覧（SU 剤併用）

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
12.5 mg 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 60 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] (84) [12-52 週] [redacted] (213) グリメピリド [0-12 週] 4 mg/日 [redacted] (174) [12-52 週] 4 mg/日 [redacted] (214)	胃癌 鼻咽頭炎 胃炎	[redacted] (297) [redacted] (89) [redacted] (121)	継続中 [redacted] (105) [redacted] (135)	関連なし 関連なし 関連なし	中等度 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	軽快 回復 回復

既往歴 ［CRF 記載名］	合併症 ［CRF 記載名］	併用薬 ［商品名］	前治療薬 ［商品名］	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 慢性胃炎 アレルギー性鼻炎	アレロック錠 5 * カリーユニ点眼液 0.005% * リポバス錠 5 * PL 顆粒* ガスターD 錠 10 mg * タケプロン OD 錠 30 *	アマリール 1 mg 錠	有	胃癌の発症時期は不明であるが、癌は突然発症するものではなく、治験薬投与後に新たに発現したとは考えにくいため、治験薬との因果関係はないと判断した。術後のため体力未回復であるが、摘出標本、病理結果的には根治的治療となったため、通常診療での経過観察とし、追跡不要。	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腫瘍の大きさを考慮すると、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 CCT-005 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.9、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] SYR-322/OCT-005 同意取得。 [redacted] 検診にて十二指腸潰瘍を指摘されたため、他院 A へ精査を依頼した。 [redacted] 精査の結果、十二指腸潰瘍は見られず、胃癌の疑いでバイオプシー予定である旨を他院 A からの手紙にて確認した。 [redacted] 本人が状況報告のため来院した。精査結果は入手していないため、他院 A へ電話し、状況を確認した。バイオプシーの結果、胃癌であったため他院 B へ紹介予定であるが、本人にはまだ話していない旨を聴取した。他院 A の主治医より胃癌である事を聴取したため、重篤な有害事象と判断し、治験を中止した。 [redacted] 他院 A の主治医より手紙を入手した。 バイオプシーの結果、胃癌の診断で、他院 B に紹介予定。[redacted]に実施した病理組織診断結果は、[redacted] 以上の報告であった。 [redacted]報告分） [redacted] 他院 B の主治医より手紙を入手した。 診断：胃中部癌、胃内容停滞、セファメジンアレルギー 手術：[redacted]幽門側胃切除、Billroth II 法再建、胆嚢摘出 病理：[redacted] s cus：[redacted] [redacted]入院、[redacted] 手術施行。術後、胃内容停滞がみられ、軽快に約 1 ヵ月を要した。最終的には全粥を全量摂取できるようになり、[redacted]に自宅退院となった。摘出標本の病理検査結果では[redacted]であったが、腫瘍は予想より広範囲で[redacted]ではあるが、今後年 1 回程度の GIF での経過観察が必要。 麻酔：全身麻酔（薬剤名不明） 術後の処方：[redacted]3×、[redacted]3T3×、[redacted]3×
	以上の報告であった。

総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.9、16.2.4.7、16.2.4.8 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-20　重篤な有害事象発現症例一覧（SU 剤併用）（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
12.5 mg 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 64 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] (85) [12-52 週] [redacted] (251) グリメピリド [0-12 週] 2 mg/日 [redacted] (169) [12-52 週] 2 mg/日 [redacted] (252)	交通事故 上気道の炎症	[redacted] (315) [redacted] (135)	[redacted] (435) [redacted] (225)	関連なし 関連なし	高度 軽度	重篤 非重篤	投与中止 投与量変更せず	回復 回復

既往歴 ［CRF 記載名］	合併症 ［CRF 記載名］	併用薬 ［商品名］	前治療薬 ［商品名］	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
肝障害 神経性胃炎	高コレステロール血症 肩痛症 白内障 黄斑症 子宮筋腫 腰痛症 糖尿病性網膜症 糖尿病性神経障害 貧血 頚動脈硬化症 三叉神経痛	リバロ* テグレトール* PL 顆粒* パセトシンカプセル* インスリン ケナログ口腔用軟膏*	アクトス アマリール	有	本事象について被験者が自転車にぶつかられ転倒したために起こった事象であり、治験薬との因果関係はないと考える。	低血糖の関与は否定的で、自転車と接触したことによる偶発的な転倒による事象発現であり、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 CCT-005 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.9、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。 [redacted] 治験薬（グリメピリド：2 mg/day）投与開始。 [redacted] 治験薬（SYR-322：9234）投与開始。 [redacted] 被験者家族より、被験者が自転車にぶつかられ、転倒し膝関節複雑骨折（右脛骨高原骨折）したため入院した旨、責任医師へ連絡あり。その際に低血糖症状はなかったとのこと。本日より周術期にインスリンスケール投与開始。 [redacted] 右脛骨高原骨折に対し手術実施。 [redacted] 被験者家族に連絡がつき、詳細確認。[redacted]に膝関節複雑骨折に対して手術が行われた旨確認。リハビリ等含め、1ヵ月～1ヵ月半ほど入院が必要であると言われているとのこと。その他詳細に関して、現在入院先に確認中である。 [redacted] 責任医師が治験中止と判断。 [redacted] 治験中止を判断したものの入院先の医師判断により、当院での処方日数分の薬剤（治験薬：SYR-322、グリメピリドを含む）はすべて服用されており、治験薬は[redacted]で投与終了。 [redacted] 治験薬投与終了後はSU剤はそのまま、治験薬（SYR-322）を[redacted]（[redacted]日）に切り替え。 [redacted] [redacted]服用するも血糖コントロール不良のため、[redacted]（[redacted]日）を追加。 [redacted] 軽快退院となる。 [redacted] ウォーキングを再開していることから回復と判断。

総括報告書（SU剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.9、16.2.4.7、16.2.4.8 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-20　重篤な有害事象発現症例一覧（SU 剤併用）（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
12.5 mg 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 57 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] （19） グリメピリド [0-12 週] 1 mg/日 [redacted] （104）	脳梗塞	[redacted] （9）	[redacted] （111）	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与中止	回復したが後遺症あり

既往歴 ［CRF 記載名］	合併症 ［CRF 記載名］	併用薬 ［商品名］	前治療薬 ［商品名］	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	糖尿病性網膜症 高血圧症 白内障	ブロプレス* カリーユニ* プラビックス クレストール	アマリール	有	本事象は合併症である高血圧症、及び喫煙によって生じた可能性が高く、治験薬との関連性は限りなく低いと考えられる。しかしながら、治験薬投与後に発現したことから時間的関連性が完全に否定できないため、因果関係「関連あるかもしれない」と判断する。	被験者は高血圧を合併する喫煙習慣を有する 2 型糖尿病患者であり、基礎疾患に起因した事象発現と考えられ、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 CCT-005 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.9、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。 [redacted] 対照観察期開始。 [redacted] 治験薬（二重盲検）初回投与。 [redacted] 夕方よりふらつき、右足の足取りが重い、右手の自由が利かないなどの症状が発現。 [redacted] 書字ができない状態まで進行。 [redacted] 他院 A 脳神経外科を受診。頭部 CT では明らかな異常所見は認められなかったが、右顔面麻痺があり脳梗塞が疑われた。担当医より入院治療を行うことを勧められたが、比較的軽微であり年末年始のため入院してもすぐに検査などを受けられないため、自宅での経過観察を希望し同日帰宅。 [redacted] 右片麻痺が進行したため、他院 B を受診。頭部 MRI で lower pons に急性期脳梗塞が認められた。 [redacted] 他院 A 脳神経外科を受診。精査加療目的で入院。リハビリおよび抗血小板剤の内服を開始し経過観察中。 処置：[redacted]分 1、[redacted]分 1 [redacted] 被験者の安全性を考慮し、治験中止を判断。 [redacted] 処置：[redacted]分 1、[redacted]分 3、[redacted]分 3 入院中血圧値は収縮期[redacted]mmHg であったことから、担当医師の指示により[redacted]の服薬を中断。 継続処置：[redacted]分 1、[redacted]分 1、[redacted]分 1 [redacted] 右手、右下肢に麻痺があり、リハビリテーションを行うため他院 C の紹介を受ける。他院 C にて検査実施。 [redacted] 他院 A 脳神経外科より退院。 [redacted] 他院 C にてリハビリテーション開始。訓練前に血圧測定したところ[redacted]mmHg のため訓練できず。 [redacted] 安静時に眩暈を感じ、自宅で血圧を測定したところ[redacted]mmHg であったため、他院 D を受診。土曜のため精査ができず、念のためそのまま入院。精査の結果異常なし。 処置：降圧剤（薬剤名不明） [redacted] 他院 D より退院。

総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.9、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] 他院Dにて[redacted]を処方される。 処置：[redacted] [redacted]下旬 他院Eにて[redacted]に加え[redacted]処方をされ服薬開始。 処置：[redacted] [redacted]中旬 リハビリテーションや柔軟体操により右手握力、右下肢筋力に回復が見られる。 [redacted] 当院来院。発現時の詳細と経過を確認。血圧値[redacted]mmHg。症状は安定しており、通常診療でフォロー可能であることから、治験としての追跡は終了とする。

総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.9、16.2.4.7、16.2.4.8 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-20　重篤な有害事象発現症例一覧（SU 剤併用）（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
12.5 mg 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 59 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] （80） [12-52 週] [redacted] （179） グリメピリド [0-12 週] 4 mg/日 [redacted] （161） [12-52 週] 4 mg/日 [redacted] （180）	ガス壊疽 体重増加	[redacted] （257） [redacted] （245）	[redacted] （315） 継続中	関連あるかもしれない 関連なし	高度 軽度	重篤 非重篤	投与中止 投与量変更せず	死亡 未回復

既往歴 ［CRF 記載名］	合併症 ［CRF 記載名］	併用薬 ［商品名］	前治療薬 ［商品名］	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
大腸ポリープ切除	糖尿病性腎症 高血圧症 アルコール性肝障害 脂質異常症	ディオバン* コニール* アーチスト* アダラート CR * プレミネント錠*	アマリール	有	飲酒などの生活習慣による糖尿病コントロールの悪化が原因と考えられるが、右下肢に明らかな外傷はなく、感染源は不明で、治験薬投与期間中に生じた事象であるため、本事象と治験薬との関連性は完全には否定できないことから、関連あるかもしれないと判断した。	治験薬投与中の事象発現であり、治験薬との関連は時間的に否定できないが、本被験者はアルコール性肝障害及び糖尿病性腎症等を合併する 2 型糖尿病患者であり、易感染状態にあったと考えられ、これら基礎病態に起因した事象発現の可能性も考えられる。

*：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 CCT-005 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.9、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] SYR-322/CCT-005 試験において同意取得。 [redacted] SYR-322/CCT-005 試験において対照観察期開始。 [redacted] SYR-322/CCT-005 試験において治療期移行し、翌日 SYR-322DB 錠内服開始。 [redacted] SYR-322/OCT-005 長期試験の同意を取得。 [redacted] SYR-322/OCT-005 長期試験へ移行、翌日 SYR-322DB 錠内服開始。 [redacted] 右下肢に痛み出現。 [redacted] 右下肢に熱感出現。 [redacted] 歩行できなくなり救急車要請。他院 A に救急搬送され、重篤な右下肢蜂窩織炎の疑いと診断。随時血糖[redacted]mg/dL と聴取したため、被験者の安全性を考慮し治験中止と判断した。他院 B に転送される。担当医に治験中止の連絡及び治験薬の中止を指示した。他院 B 転送時、右下肢に明らかな外傷はなく、感染源不明のガス壊疽と診断される。随時血糖[redacted]mg/dL、収縮期血圧[redacted]mmHg、敗血症性ショック状態であったが、意識はあり。急性呼吸窮迫症候群（ARDS）を呈しており、鎮静剤を投与し、気管挿管、人工呼吸器装着。昇圧剤、インスリン製剤、抗生剤の点滴治療、透析を開始。ICU に入院となった。ICU 入床時、随時血糖[redacted]mg/dL。 [redacted] 右大腿切除術施行。昇圧剤、インスリン製剤、抗生剤の点滴治療、透析に加え、輸血、アルブミン製剤での治療を施行。インスリン製剤の点滴にて血糖値[redacted]mg/dL にコントロール。 [redacted] 播種性血管内凝固症候群（DIC）による多臓器不全（MOF）にて死亡。

総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.9、16.2.4.7、16.2.4.8 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-20　重篤な有害事象発現症例一覧（SU 剤併用）（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
12.5 mg 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 69 歳	SYR-322 DB [0-12 週] [redacted] （84） [12-24 週] [redacted] （35） グリメピリド [0-12 週] 2 mg/日 [redacted] （170） [12-24 週] 2 mg/日 [redacted] （36）	前立腺癌	[redacted] （110）	継続中	関連なし	中等度	重篤	投与中止	未回復
				腎結石症	[redacted] （56）	継続中	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復
				良性前立腺肥大症	[redacted] （56）	継続中	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復
				鼻咽頭炎	[redacted] （69）	[redacted] （72）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				肝機能検査異常	[redacted] （120）	[redacted] （141）	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	該当せず	回復

既往歴 ［CRF 記載名］	合併症 ［CRF 記載名］	併用薬 ［商品名］	前治療薬 ［商品名］	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
胃潰瘍 十二指腸潰瘍	高血圧症 糖尿病性神経障害 I° A-Vblock 白内障 腰痛症 糖尿病性網膜症 左室高電位 糖尿病性腎症 花粉症 不眠症	デパス錠 0.5 mg * ノルバスク錠 5 mg * ブロプレス錠 12 * インフルエンザ HA ワクチン「ビケン HA」* PL 顆粒* ロキソニン錠 60 mg * ソロン細粒 20% * アレグラ錠 60 mg * ハルナール D 錠 0.2 mg	アマリール 1 mg 錠	有	前立腺癌の発症時期は不明であるが、浸潤や転移を伴うと診断されているため、治験開始以降に発現したものとは考えにくい。そのため、治験薬との因果関係はなしと判断する。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、未回復であるが追跡は終了とする。	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病態の進行度を考慮すると、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 CCT-005 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.9、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] 腹部エコー施行し、前立腺肥大を認める。有害事象「前立腺肥大症」発現。 [redacted] CCT-005 試験終了。 [redacted] OCT-005、SYR 服薬開始。 [redacted] 「頻尿傾向にあるので[redacted]に他院 A 泌尿器科受診し、PSA 検査を受けた。[redacted]1 週間分処方された」と被験者より報告を受ける。治験参加のレターを作成。 [redacted] 他院 A 泌尿器科より[redacted]の結果「PSA[redacted]ng/mL と高値のため、他院 B で精査していただきますが、前立腺癌の可能性大です」と返信あり。[redacted]は[redacted]まで服用。有害事象「PSA 高値」発現（発現日：[redacted]）と判断。 [redacted] 「[redacted]他院 B にて CT、MRI 検査を受け、[redacted]に結果予定」と報告のため、被験者来院。前立腺癌の疑いがあるため、治験は中止。治験薬は[redacted]朝食前分まで服用。他院 B へ治験参加のレター作成。 [redacted] 中止時検査。[redacted]（朝食前 2 錠、夕食前 1 錠）開始。 [redacted] 他院 B より「各種画像検査にて進行性前立腺癌と判断し、[redacted]からホルモン療法を開始。前立腺生検は[redacted]に予定。[redacted]、[redacted]より前立腺癌治療目的で開始」と返信あり。有害事象「PSA 高値」は進行性前立腺癌によるものとし、事象名を「前立腺癌」に修正し、重篤な有害事象であると判断した。 [redacted] 他院 B より「PSA 再検値が[redacted]ng/mL（正常値：4 ng/mL 未満）と高値で、[redacted]に腹部 CT 及び MRI 検査を追加し、浸潤や転移を伴う前立腺癌と診断されました。根本治療の適応なく[redacted]から抗男性ホルモン剤（[redacted]）を開始しました。今後は病理学的な検索のため[redacted]に 1 泊で前立腺生検を行う予定です。」と情報提供あり。

総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.9、16.2.4.7、16.2.4.8 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-20　重篤な有害事象発現症例一覧（SU 剤併用）（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
12.5 mg 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 68 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] （85） [12-24 週] [redacted] （5） グリメピリド [0-12 週] 2 mg/日 [redacted] （175） [12-24 週] 2 mg/日 [redacted] （5）	急性心筋梗塞	[redacted] （90）	[redacted] （108）	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	回復したが後遺症あり

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 CCT-005 治験薬投与開始日を 1 日として起算

総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.9、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）

既往歴 ［CRF 記載名］	合併症 ［CRF 記載名］	併用薬 ［商品名］	前治療薬 ［商品名］	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
頚椎症性神経根	糖尿病性腎症 肝のう胞 右腎のう胞 高脂血症 白内障 変形性膝関節症 左脇窩粉瘤 不眠症 高 ALP 血症	インフルエンザ HA ワクチン* マイスリー錠 10 mg * クレストール錠 2.5 mg * パリエット錠 10 mg バイアスピリン錠 100 mg アーチスト錠 2.5 プラビックス錠 75 mg	アクトス錠 30 アマリール 1 mg 錠 モーラステープ	有	糖尿病や高脂血症を合併していること、また、高齢者であることを考慮すると、自然経過に起因して発現した可能性も考えられるが、治験薬内服中に発現したため、治験薬との因果関係は完全には否定できないため関連あるかもしれないと判断する。本事象に関しては、[redacted]に経皮的冠動脈形成術を実施したこと、また、リハビリを行った期間を考慮すると、退院した時点で回復したと考える。しかし、心筋梗塞により心臓の働きに障害が残るため、後遺症ありと判断した。尚、[redacted]発現した、心不全に関しては、本事象の随伴症状と考える。	治験薬投与中の事象発現であり、治験薬との関連は時間的に否定できないが、本被験者は高脂血症を合併する高齢の 2 型糖尿病患者であり、基礎疾患に起因した事象発現の可能性も考えられる。

処置・経過	[redacted] 18 時頃より胸痛が出現し、嘔吐も伴うようになった。このため他院 A に救急搬送され急性心筋梗塞と診断され、心不全の発現が確認される。他院 A では対応困難のため、他院 B に搬送され、心臓カテーテル検査実施し、Seg 6（左前下行枝）に[redacted]の狭窄あり、同狭窄部位に経皮冠動脈形成術が施行された。治験薬の最終服薬日は[redacted]（[redacted]に被験者より聴取する。）。 [redacted] 他院 B 担当医より当院に対して、被験者が入院した旨の連絡があった。被験者の入院を以って、治験責任医師は本事象を重篤な有害事象と判断した。他院 B 担当医より、入院期間は約 1 ヵ月を予定しており、治験薬の投与を中止し、治療に専念したい旨の申し出があった。治験責任医師は被験者の安全性を考慮し、治験中止とした。 [redacted] 経口摂取開始。（[redacted]に被験者の家族より聴取する。） [redacted] 一般病棟へ転棟となる。（[redacted]に被験者の家族より聴取。） [redacted] 家族より治験薬が返却される。 [redacted] 入院中にリハビリを実施し、退院となる。（[redacted]に被験者より聴取する。） [redacted] 他院 B から上記情報を入手する。

*：重篤な有害事象発現日前日までに使用していた併用薬

総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.9、16.2.4.7、16.2.4.8 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-20　重篤な有害事象発現症例一覧（SU 剤併用）（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
12.5 mg 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 63 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] （85） [12-52 週] [redacted] （280） グリメピリド [0-12 週] 4 mg/日 [redacted] （173） [12-52 週] 4 mg/日 [redacted] （281）	転倒・転落 交通事故 後嚢部混濁	[redacted] （114） [redacted] （220） [redacted] （333）	[redacted] （167） [redacted] （365） [redacted] （340）	関連なし 関連なし 関連なし	中等度 中等度 軽度	重篤 重篤 非重篤	投与量変更せず 投与量変更せず 投与量変更せず	回復 回復 回復

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 CCT-005 治験薬投与開始日を 1 日として起算

総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.9、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）

既往歴 ［CRF 記載名］	合併症 ［CRF 記載名］	併用薬 ［商品名］	前治療薬 ［商品名］	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	糖尿病性腎症 脳梗塞後遺症 高血圧 高脂血症 頸肩腕症候群 眼内レンズ挿入眼 胃潰瘍（多発性） 食道裂孔ヘルニア 糖尿病性神経障害 脂肪肝 便秘	インフルエンザ HA ワクチン*,** フロモックス錠 100 mg *,** ロキソニン錠*,** 白色ワセリン*,** ウエストンビセラ*,** 歯科用キシロカインカートリッジ*,** プレステロン*,** バイアスピリン錠 100 mg *,** ノルバスク錠 5 mg *,** ニューロタン錠 50 *,** プレタール錠 50 mg *,** セルタッチパップ 70 ** ソルラクト D 輸液 500 mL ** セファメジン α 注射用 1 g ** バナン錠 100 mg ** ボルタレンサポ 12.5 mg ** 生理食塩水 500 mL ** 注射用オノアクト 50 ** 注射用プロスタンディン 500 ** ソセゴン注射液 15 mg ** プルゼニド錠** グリセリン浣腸 60 mL ** プロポフォール注射液** マスキュレート静注用 10 mg ** セボフレン** フェンタニル注射液 0.1 mg ** 笑気ガス** 硫酸アトロピン注射液 0.5 mg ** 塩酸エフェドリン注射液** 生食注シリンジ 20 mL ** A 型インフルエンザワクチン H1N1 アルサズレン セルタッチパップ フルメトロン点眼液 0.1% マーズレン S 顆粒 マグミット マグラックス レトラック錠 ロキソニン錠 60 mg	アマリール 1 mg 錠 フロモックス錠 ベイスン OD 錠 0.2 アムロジン OD 錠 5 mg	無	＜転倒・転落＞ 自転車で走行中に小石を踏みバランスを崩し転倒した事が発症原因であるため、治験薬との因果関係は否定する。 ＜交通事故＞ 自転車で走行中、交差点内にて、後方から進行してきた自動車と接触したことが起因する事象であるため、治験薬との因果関係は否定する。 なお、事象発現時、低血糖の症状はみられていないことを本人より聴取した。	＜転倒・転落＞ 低血糖の発症がなかったことが確認されており、自転車で走行中に自動車と接触したことによる偶発的な転倒による事象発現であり、治験薬との関連はないと考える。 ＜交通事故＞ 自転車で走行中に小石を踏みバランスを崩して転倒したことによる事象発現であり、治験薬との関連はないと考える。

*　：重篤な有害事象（転倒・転落）発現日前日までに使用していた併用薬
**　：重篤な有害事象（交通事故）発現日前日までに使用していた併用薬
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.9、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 ＜転倒・転落＞	[redacted] 自転車で道路を走行中に小石を踏みバランスを崩したことにより転倒する。その際に、手をつき右手関節を打撲する。当日は、自宅にて経過を診ていた。 [redacted] 当院外科を受診し、レントゲン撮影にて右手関節捻挫と診断され、湿布（[redacted]）が処方される。 [redacted] 疼痛・腫脹が持続したため、当院整形外科受診し、整形外科にて[redacted]の手関節レントゲンを確認したところ右手関節骨折所見がありと診断され、右手関節 CT 実施する。右手関節骨折と診断され、手術適応となる。同日、右手関節プラシーネ固定施行する。 [redacted] 入院。 [redacted] 右手関節脱臼観血的整復術（プレート）。 [redacted] 症状軽快し、リハビリ通院となり退院となる。 [redacted] 経過良好にて、右手関節のギプスを半分にし、抜糸する。 [redacted] 右手関節レントゲン結果治癒のため、残りのギプスも除去し経過観察となる。 [redacted] 今後も、筋力回復・機能改善のためリハビリは継続するが、右手関節レントゲンにて、最終的に骨折治癒（プレート固定）を確認し、経過良好のため、整形外科の定期通院が終了となる。また、[redacted]と比較して、右手関節の可動域の改善が認められたため、回復と判断する。
処置・経過 ＜交通事故＞	[redacted] 自転車で直進中、左折車と接触し受傷。救急車にて当院搬送。胸部、右下部（肺野外）肋骨、両股関節、頭部 X 線撮影にて、右前胸部、左大腿、左上肢打撲と診断され、[redacted]が処方され、自宅療養となる。同日、家族の希望にて他院を受診し、入院。 [redacted] 他院へ電話連絡実施。[redacted]現在、入院中であることを確認。 [redacted] 32 週定期来院のため、一時外出にて当院、受診。 [redacted] 他院退院。 [redacted] 被験者より他院を退院した旨聴取。 [redacted] 他院より返信レター受領。[redacted]が入院中処方されていたことを確認。 [redacted] 36 週定期来院のため、当院受診。他院にて右肋骨骨折を指摘され、コルセットにて固定中であることを確認。 [redacted] 他院からの情報を踏まえ、事象名を交通事故による頭部打撲・右肋骨骨折・右手関節・左大腿打撲へと変更。 [redacted] 52 週定期来院のため、当院受診。経過確認のため胸部 X 線撮影実施し、骨折所見なく、骨折部位の回復を確認。被験者より、痛みの訴えなく回復と判断した。

総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.9、16.2.4.7、16.2.4.8 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-20　重篤な有害事象発現症例一覧（SU 剤併用）（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
12.5 mg 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 64 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] (76) [12-52 週] [redacted] (284) グリメピリド [0-12 週] 1 mg/日 [redacted] (162) [12-52 週] 1 mg/日 [redacted] (284)	塞栓性脳卒中	[redacted] (360)	継続中	関連なし	高度	重篤	投与中止	軽快
				腹部膨満	[redacted] (200)	[redacted] (200)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				鼻咽頭炎	[redacted] (272)	[redacted] (272)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				鼻咽頭炎	[redacted] (303)	[redacted] (337)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				喘息	[redacted] (338)	[redacted] (363)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

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 CCT-005 治験薬投与開始日を 1 日として起算

総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.9、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）

既往歴 ［CRF 記載名］	合併症 ［CRF 記載名］	併用薬 ［商品名］	前治療薬 ［商品名］	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	凍瘡 大腸ポリープ 甲状腺機能亢進症 肩関節周囲炎 白内障 アルコール性肝障害 皮膚乾燥症 脊柱管狭窄症 高脂血症 慢性胃炎 心房細動 胸郭出口症候群 胆石症 糖尿病性網膜症	A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1 化学及血清療法研究所* PL 顆粒* SP トローチ明治* アズノールうがい液 4% * アドエア 250 ディスカス* インフルエンザ HA ワクチン「生研」* オノンカプセル* ガスター錠* クラビット錠* ジゴシン ジゴシン錠* ソルデム 1 ソルデム 3A ツムラ桔梗湯エキス顆粒* テオロング錠* トランサミン錠* ノボ・ヘパリン バイアスピリン錠* パブロンゴールド A 微粒* ピーエイ錠* ヒューマリン R ファモチジン D フロモックス錠* ムコソルバン錠* ユベラ N ソフトカプセル* ラジカット リン酸コデイン散 1% * レニベース錠* ロキソニン錠* ロルフェナミン ワーファリン 新三共胃腸薬プラス細粒* 生理食塩液	アマリール	有	本事象は治験薬投与後に発現しているが、治験薬の効果不十分による血糖コントロール不良や、有害事象の感冒・咳喘息により脱水傾向があったと考えられ、それらに起因して血栓ができやすい状況があった。そして、季節的に急に寒くなったことや、合併症としての心房細動が背景としてあり、心原性脳塞栓症を発症したと考えられるため、治験薬及び治験手順との因果関係は「関連なし」と判断する。尚、本事象の治療のため治験期間での来院ができず治験中止となった。本事象については転院後最低でも 4 ヵ月程度の加療と後遺症に対するリハビリのための入院が必要と判断されており、また今後も完全な症状・所見の消失は見込めないと考えられるため治験の追跡調査は終了する。	本被験者は高脂血症、心房細動を合併する高齢の 2 型糖尿病患者であり、季節的要因（急激な寒さ）と患者素因とが相まって発現した事象と考えられ、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

総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.9、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] SYR-322/CCT-005 試験同意取得。 [redacted] SYR-322/CCT-005 試験治験開始。治験薬としての併用薬グリメピリド 1 mg 服薬開始。 [redacted] SYR-322 治験薬服薬開始。 [redacted] SYR-322/OCT-005 試験同意取得。 [redacted] SYR-322/OCT-005 試験移行。 [redacted] 28 週の HbA1c[redacted]%のため、[redacted]へ増量。 [redacted] 左顔面麻痺と全失語が出現。他院 A へ受診し、他院 B に緊急搬送入院。語想起の障害があるが、失語の改善はみられ、頭部 MRI 上は左 MCA 領域（左頭頂葉）に新鮮梗塞巣を認めた。心原性脳塞栓症と診断され、[redacted]点滴・[redacted]内服による加療開始。血糖管理のため治験薬中止し、スライディングスケールにより[redacted]を皮下注開始。 [redacted] [redacted]継続投与、[redacted]g 服薬開始。[redacted]は頭痛時に使用した。 [redacted] [redacted]は不眠に対し服薬開始。以上の経過を情報として入手し治験中止と判断する。 [redacted] 血圧コントロールのため、[redacted]点滴開始。徐々に運動性失語の悪化と右同名半盲、右半側空間無視と失行を中心とした高次脳機能障害、右半身の麻痺・感覚障害を認めた。画像では出血性梗塞への移行を認め出血と浮腫の影響で症状が増悪したと考えられた。右同名半盲に関しては左後頭葉に認めた新たな脳梗塞巣が責任病巣と考えられた。 [redacted] [redacted]にて静脈炎を合併したため、徐々に ARB（[redacted]）内服薬に移行したが、コントロール不良で、Ca 拮抗薬（[redacted]）・利尿剤（[redacted]）を併用し血圧[redacted]mmHg 程度にコントロール良好となった。しかし、増量した際に、高 K 血症・高 Na 血症を認めたため減量し電解質は改善を認めている。便秘改善のため[redacted]服薬開始。[redacted]服薬中止。[redacted]投与終了。 [redacted] 便秘改善のため[redacted]開始。 [redacted] [redacted]服薬開始。血糖コントロールは徐々に内服薬に移行し、[redacted]ではコントロール不良であったため[redacted]を追加した。 [redacted] 頭部 CT にて、血腫は吸収傾向。PT-INR[redacted]のため[redacted]を[redacted]に増量。 [redacted] 内服による血糖コントロール不良のため、[redacted]にてインスリンを導入した。その後はリハビリを継続し、症状は徐々に改善し、麻痺は見守り歩行の状態まで改善、右半側空間無視は軽度残存しているものの右同名半盲は消失した。失行も残存しているものの以前より軽減している。 [redacted] 血圧管理・ワーファリンによる PT-INR のコントロール・血糖管理と、リハビリ加療の継続が必要であるため転院となった。

総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.9、16.2.4.7、16.2.4.8 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-20　重篤な有害事象発現症例一覧（SU 剤併用）（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
12.5 mg 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 67 歳	SYR-322 DB [0-12 週] [redacted] （84） [12-52 週] [redacted] （80） グリメピリド [0-12 週] 1 mg/日 [redacted] （164） [12-52 週] 1 mg/日 [redacted] （80）	蜂巣炎 転倒・転落	[redacted] （164） [redacted] （153）	[redacted] （203） [redacted] （262）	関連なし 関連なし	中等度 軽度	重篤 非重篤	投与中止 投与量変更せず	回復 回復

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 CCT-005 治験薬投与開始日を 1 日として起算

総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.9、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）

既往歴 ［CRF 記載名］	合併症 ［CRF 記載名］	併用薬 ［商品名］	前治療薬 ［商品名］	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
食道ポリープ	高脂血症 脂肪肝 前立腺肥大症 糖尿病性神経障害 十二指腸潰瘍 逆流性食道炎	アビショット錠* アマリール錠 インフルエンザ HA ワクチン* エビプロスタット* エンピナース・PD 錠 オフロキサシン錠* ガスリック D 錠 ステーブラ* スミルスチック* セフジニル錠* タッチロンパップ 30 バイアスピリン* パセトクール バラマイシン軟膏 ヒビテン ファモチジン D 錠* ボルタレン SR カプセル ボルタレン錠* メディピース* ユリーフカプセル* ラソプラン* リストリームカプセル* レイナノンテープ ロセフィン*	アマリール	有	右足骨折時の右足挫創に起因した事象と考えるため治験薬との因果関係なし。	右足骨折時の捻創部位からの感染が原因と考えられ、治験薬との関連はないと考える。

*：重篤な有害事象発現日前日までに使用していた併用薬

総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.9、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] バイクにて転倒、右足第 1～4 指骨折、右足挫創にて他院 A へ通院。ギプスシーネ固定、右第 2/3 趾間縫合。 [redacted] 腫脹・疼痛をきたし蜂窩織炎疑い他院 A にて[redacted]DIV 施行。 [redacted] 他院 A より右足の蜂窩織炎疑いにて他院 B を紹介され入院の連絡あり。右第 2～4 趾基部主体の腫脹・一部表皮剥離。 検査結果：CRP[redacted]mg/dL、WBC[redacted] 念のため点滴にて抗生剤投与開始。[redacted]2×DIV 開始。[redacted]開始。入院中血糖コントロールの必要性があるため同日治験中止と判断。 [redacted] 治験薬投与中止。[redacted]と食事療法にて血糖コントロール開始。治験中止前での併用禁止薬使用にて逸脱となる。 [redacted] 点滴にての抗生剤投与終了。安静加療のため入院継続となる。腫脹、炎症所見軽快し[redacted]2×DIV 終了。 [redacted] 入院先病院にての処置、併用薬等は情報収集中であるため現在詳細不明。 [redacted] [redacted]終了。 [redacted] [redacted]2C2×開始。[redacted]2T2×開始。[redacted]2T2×開始。 [redacted] ギプスシーネ除去して歩行練習開始。 [redacted] レイナノンテープ開始。 [redacted] 軽度腫脹あるが歩行可能となり退院。尚、リハビリは継続中。 [redacted] 当院にて治験中止検査実施となる。

総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.9、16.2.4.7、16.2.4.8 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-20　重篤な有害事象発現症例一覧（SU 剤併用）（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
12.5 mg 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 64 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] [redacted] （81） グリメピリド [0-12 週] 3 mg/日 [redacted] [redacted] （167）	肺の悪性新生物	[redacted] （59）	継続中	関連なし	高度	重篤	投与中止	軽快

既往歴 ［CRF 記載名］	合併症 ［CRF 記載名］	併用薬 ［商品名］	前治療薬 ［商品名］	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	糖尿病性神経障害 腰痛 歯槽膿漏 高脂血症 高血圧症 白癬 完全右脚ブロック 脂肪肝 外傷性腰痛症 外傷性肩関節周囲炎	ディオバン錠 80 mg * プラバスタチン Na 錠 10「KN」* ツムラ八味地黄丸* セルタッチ* アマリール 3 mg 錠	アマリール	有	時間的に病気の状態から見て治験薬との因果関係はないと考えられる。	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病態の進行度を考慮すると、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 CCT-005 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.9、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] SYR-322/CCT-005 同意取得。 [redacted] 対照観察期開始。グリメピリド（3 mg/日）処方。翌日より開始。 [redacted] 治験薬（SYR-322）開始。 [redacted]項 夜間、悪寒と[redacted]℃台の微熱あり。 [redacted] 咳嗽、鼻汁及び綿棒先大の血液混入の痰喀出あり。 [redacted] 胸部 x-p 実施。右肺上野に陰影あり。肺結核を疑い、入院治療の必要を考慮し、治験を中止。（家族に結核歴あり）HbA1c が高値であり、[redacted]を 2 錠 2×朝・夕食前に変更。 [redacted] 結核専門病院を受診。肺結核は否定。「肺癌の疑い」あり。 [redacted] 当院にて治験中止時検査実施。インスリン療法開始。 [redacted] 他院を受診。肺癌を疑い、精査・治療のため入院予定となる。 [redacted] 入院。 [redacted] 入院先の呼吸器科の担当医より情報入手。細胞診の結果、「肺癌（非小細胞癌）」と診断。臨床検査 CEA（腫瘍マーカー）[redacted]、今後の治療は化学療法を行う予定。引き続き、被験者の情報について入手を依頼中。 [redacted] 入院先の呼吸器科の担当医より情報入手。連休のため[redacted]に一旦退院、[redacted]に再入院となる。[redacted]より化学療法開始予定となる。引き続き、被験者の情報について入手を依頼中。 [redacted]（第 4 報） 入院中の担当医師より情報入手。 本事象は予測出来ない事象ではあるが、治験薬との因果関係はないことと、他院フォローにて問題なく被験者の負担も考慮し治験としての追跡は不要と判断し第 4 報をもって終了とする。 [redacted] [redacted]の点滴静注を併用した化学療法＜[redacted]＞を施行開始。 [redacted] 胸腹部 CT 施行。右肺尖部の原発巣は、[redacted]mm から[redacted]mm に、右肺門リンパ節転移は[redacted]mm から[redacted]mm に、胸骨右側の胸膜播腫は長径[redacted]mm から[redacted]mm に縮小効果を認める。明らかな新病変や胸水、腹水は認められていない（肝転移、副腎転移、骨転移の出現はなし）。臨床検査 CEA[redacted]（[redacted]）が[redacted]へ改善した。化学療法による副作用も軽度であったため、外来通院で化学療法を施行することになり、当日退院となった。化学療法は、[redacted]より 2 course 目開始。その後は 1 ヵ月毎に施行の予定。

総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.9、16.2.4.7、16.2.4.8 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-20　重篤な有害事象発現症例一覧（SU 剤併用）（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
12.5 mg 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 53 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] （35） グリメピリド [0-12 週] 2 mg/日 [redacted] （125）	乳癌	[redacted] （23）	[redacted] （63）	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復

既往歴 ［CRF 記載名］	合併症 ［CRF 記載名］	併用薬 ［商品名］	前治療薬 ［商品名］	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	脂肪肝 胃ポリープ 逆流性食道炎 肝嚢胞 頚椎ヘルニア 頭痛 両乳房嚢胞	バファリン*	アマリール	有	時間的経過から、治験開始前より存在していたと推測され、関連なしと判断する。	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、治験薬投与開始前の検査において乳癌を疑う所見が確認されており乳癌は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 CCT-005 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.9、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。 [redacted] -12w 対照観察期アマリール開始。 [redacted] 定期検診にて MMG 実施。 [redacted] 選択基準・除外基準問題なく治療期移行。同日、左乳房の MMG 異常（[redacted]）のため表在エコー実施。 [redacted] エコー結果より[redacted]のため右針生検施行。 [redacted] 右乳房生検（細胞診）結果から早期乳癌（non-invasive carcinoma）確定診断。 [redacted] 生検結果から MRI 実施となる。被験者の希望もあり、現時点では安全性を十分考慮しながら（悪性でない可能性もあることから）、治験薬投与継続可能と判断。 [redacted] MRI 結果より、腫瘍が多発しており専門医の MRI 読影結果にて手術方法検討するとの外科医師の見解有。 [redacted] [redacted]の外科医師見解を入手。多発の腫瘍が認められ、手術の必要性もあることから、治験中止と判断。 [redacted] 治験薬中止。 [redacted] 中止時検査のため来院。 [redacted] 専門医による MRI の読影結果を入手。MRI での良悪性（浸潤性の有無・小嚢胞の同定）の鑑別は不能で、術後組織診による鑑別予定となる。現時点で悪性を否定できず、さらに手術のための入院も今後予定されていることから同日重篤な有害事象と判断。 [redacted] 手術目的にて入院。 [redacted] 右乳房切除+センチネルリンパ節生検+大網再建術施行。 [redacted] 経過良好にて退院。

総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.9、16.2.4.7、16.2.4.8 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-20　重篤な有害事象発現症例一覧（SU 剤併用）（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] 56 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] （87） [12-52 週] [redacted] （107） グリメピリド [0-12 週] 2 mg/日 [redacted] （168） [12-52 週] 2 mg/日 [redacted] （107）	回転性めまい	[redacted] （194）	[redacted] （197）	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与中止	回復
				糖尿病性網膜症	[redacted] （143）	継続中	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復
				高尿酸血症	[redacted] （161）	[redacted] （220）	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

既往歴 ［CRF 記載名］	合併症 ［CRF 記載名］	併用薬 ［商品名］	前治療薬 ［商品名］	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
右背部粉瘤 両下肢静脈炎 両眼白内障	糖尿病性腎症 糖尿病性網膜症 両眼視神経乳頭陥凹 左眼続発緑内障 高脂血症	トラバタンズ点眼液 0.004% * キサラタン点眼液 0.005% * チモプトール点眼液 0.5% * ブロナック点眼液 0.1% * リピトール* トルソプト点眼液 1%*	アマリール セイブル チモプトール XE 0.5%	有	治験薬服薬中の事象であり、治験薬中止後消失していることから、治験薬との因果関係は否定できない。	本事象の原因が特定できず、治験薬投与中止後に回復しており、治験薬との関連を否定できる根拠は十分ではない。

*：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 CCT-005 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.9、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] 胃のむかつき・めまい・発汗あり、勤務先より救急車にて当院搬送となる。意識レベル：クリアー。来院時 血圧：[redacted]、脈拍：[redacted]分、SPO_2：[redacted]%、簡易血糖検査にて[redacted]mg/dL、[redacted]点滴開始。頭部 CT 問題なく耳鼻科紹介となりめまい精査と治療のため入院となる。入院時めまい症状やや軽減するもめまいによる気分不快持続。 責任医師診察の結果、治験薬との因果関係否定できないため治験中止とする。 入院後点滴： ①[redacted] ②[redacted] ③[redacted] 側管注射： 1) [redacted] [redacted] めまい症状・胃のムカツキさらに軽快。 点滴：①[redacted] その後中止。 側管注射：1) [redacted] [redacted] めまい症状・胃のムカツキ消失し[redacted]退院予定となる。予防投与として[redacted]6 錠（1 回 2 錠 1 日 3 回食後）30 日分処方され本日昼より服薬開始。 [redacted] 退院となる。

総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.9、16.2.4.7、16.2.4.8 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-20　重篤な有害事象発現症例一覧（SU 剤併用）（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] 61 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] (77) [12-24 週] [redacted] (35) グリメピリド [0-12 週] 3 mg/日 [redacted] (155) [12-24 週] 4 mg/日 [redacted] (36)	狭心症 鼻咽頭炎 γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	[redacted] (50) [redacted] (102) [redacted] (105)	[redacted] (51) [redacted] (111) 継続中	関連なし 関連なし 関連あるかもしれない	軽度 軽度 軽度	重篤 非重篤 非重篤	投与量変更せず 投与量変更せず 投与量変更せず	回復 回復 軽快

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 CCT-005 治験薬投与開始日を 1 日として起算

総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.9、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）

既往歴 ［CRF 記載名］	合併症 ［CRF 記載名］	併用薬 ［商品名］	前治療薬 ［商品名］	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
蚊飛症 冠動脈ステント留置術後 胃潰瘍 胸痛発作 光視	便秘 狭心症 粉瘤 白内障 脂肪肝 湿疹症 左腎嚢胞 肺気腫 夜間頻尿 左副腎腫瘍 糖尿病性腎症 高血圧	ニューロタン* シグマート* バイアスピリン* プラビックス* ゲンタシン軟膏* ロキソニン* ムコスタ* フロモックス* インフルエンザワクチン* カリーユニ* メバロチン アンホリル軟膏 PL 顆粒	アクトス アマリール	有 （有効性の欠如）	一時守れていた禁煙が、守れなくなり喫煙数が 20 本/日以上となったことが狭心症増悪の一因と判断した。治験薬との関連はないと判断した。	本被験者は高血圧症、狭心症を合併する 2 型糖尿病患者であり、また直近の喫煙量増加も報告されていることから、患者素因に起因した事象発現と考えられ、治験薬との関連はないと考える。

処置・経過	[redacted] 同意取得。 [redacted] 対照観察期-12W 実施。 [redacted] SYR-322 服薬開始。 [redacted] 他院にて冠動脈造影法を実施するために検査入院した。 [redacted] 再狭窄は認められなかったが、新たな病変が認められ、冠動脈ステント留置術を 2 箇所施行した。そのため、SAE となった。以前より狭心症で治療中であり、[redacted]に冠動脈ステント留置については行われていた。 [redacted] 他院を退院する。被験者より電話連絡を受け、情報を入手。 [redacted] 当院内科を受診。治験分担医師の診察を受ける。LDL/HDL 比高値のため、狭心症悪化予防の目的で、今日より[redacted]の投与を開始する。治験分担医師が治験の継続に問題ないこと判断されたため、治験継続となる。狭心症の悪化も処置済みで状態も安定していることから、回復したと判断した。

*：重篤な有害事象発現日前日までに使用していた併用薬

総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.9、16.2.4.7、16.2.4.8 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-20　重篤な有害事象発現症例一覧（SU 剤併用）（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
SU 剤単独→12.5 mg 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 65 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] （78） [12-52 週] [redacted] （178） グリメピリド [0-12 週] 1 mg/日 [redacted] （163） [12-52 週] 1 mg/日 [redacted] （178）	胃癌	[redacted] （224）	[redacted] （312）	関連なし	軽度	重篤	投与中止	回復

既往歴 ［CRF 記載名］	合併症 ［CRF 記載名］	併用薬 ［商品名］	前治療薬 ［商品名］	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	心房細動 胃ポリープ（良性） 前立腺肥大症 白内障	ハーフジゴキシン* ハルナール* バファリン*	インスリン ラ ンタスオプチク リック アマリール	有	一般的に発症しやすい年齢かつ男性である。治験薬（2 種）の従来知られている作用機序からも治験薬に起因するものとは考えられないことから、治験薬との因果関係はなし。なお、入院手術が確定したことから、重篤な有害事象と判断した。他院軽快退院し、現在他院外来受診中であることから、退院日[redacted]をもって軽快と判断した。現在、食事制限のみであり経過良好であることから、被験者受診[redacted]をもって回復と判断した。	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病態の進行度を考慮すると、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 CCT-005 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.9、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] SYR-322/CCT-005 試験において同意取得及び対照観察期開始。 [redacted] SYR-322/CCT-005 試験において治療期移行し SYR-322DB 錠内服開始。 [redacted] SYR-322/OCT-005 長期試験の同意を取得。 [redacted] SYR-322/OCT-005 長期試験へ移行。 [redacted] SYR-322/OCT-005 長期試験において SYR-322DB 錠内服開始。 [redacted] 会社健診で要精査の指示あり、他院にて CF、GFS 検査実施。 [redacted] CF、GFS 検査の結果、精密検査のため検査入院となる。内視鏡検査、心・腹部エコー、心電図検査実施。 [redacted] 検査入院退院。 [redacted] 規定来院（治療期 32 週）のため当院受診。診察時、検査入院し、「早期胃癌」と診断された旨被験者より聴取、直ちに有害事象として報告した。「早期」であり医学的に重大な状態に該当しないことから、重篤な有害事象と判断せず。なお、入院をもって重篤と判断することとし、入院時期や手術内容が未定であり、被験者の治験継続意志があったことから現時点では治験継続可能と判断した。 [redacted] 規定来院（治療期 36 週）のため当院受診。入院時期未定とのことから治験継続可能と判断した。 [redacted] 被験者より、他院より連絡あり、[redacted]より入院、[redacted]に手術予定である旨を聴取。術後の薬物動態・食事療法への影響や被験者の「早期胃癌」治療を考慮し、治験中止とした。 [redacted] 中止時検査実施。被験者へ入院が確定した旨を確認し、重篤な有害事象と判断した。 [redacted] 被験者当院受診、他院診療情報提供書入手。 [redacted]入院、[redacted]腹腔鏡補助下幽門側胃切除術、D1+α 郭清、Roux-en-Y 再建施行。[redacted]軽快退院。入院時に[redacted]2 単位を[redacted]に投与。 なお、現在他院外来受診中である。また、検査入院期間が[redacted]から[redacted]であったことが判明した。 [redacted] 被験者当院受診。現在他院外来受診中であるが、薬剤治療はなく食事制限のみであると聴取。

総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.9、16.2.4.7、16.2.4.8 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-20　重篤な有害事象発現症例一覧（SU 剤併用）（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
SU 剤単独→12.5 mg 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 50 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] （84） [12-52 週] [redacted] （223） グリメピリド [0-12 週] 2 mg/日 [redacted] （169） [12-52 週] 2 mg/日 [redacted] （224）	狭心症 鼻咽頭炎	[redacted] （252） [redacted] （95）	継続中 [redacted] （109）	関連なし 関連なし	中等度 軽度	重篤 非重篤	投与中止 投与量変更せず	未回復 回復

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 CCT-005 治験薬投与開始日を 1 日として起算

総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.9、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）

既往歴 ［CRF 記載名］	合併症 ［CRF 記載名］	併用薬 ［商品名］	前治療薬 ［商品名］	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
胃潰瘍 十二指腸潰瘍	胆のうポリープ 高血圧症 高脂血症 脂肪肝 高眼圧症	アダラート CR * キサラタン 0.005% * ジスロマック* ミカルディス* リバロ* リピディル*	メデット アクトス アマリール	有	治験開始時[redacted]に見られた ECG 所見「R 波増高不良」を陳旧性心筋梗塞として捉えることができ、[redacted]の ECG で認められた陳旧性心筋梗塞の所見は治験薬投与前から存在していたものと判断した。[redacted]の ECG 所見［心室性期外収縮（頻発）］を狭心症の発現と判断したが、心臓カテーテル検査の結果と、患者背景（原疾患及び合併症）より、狭窄は、治験開始以前から存在していたと考えられることから、治験薬との因果関係はないと判断する。また、治験手順との因果関係もないと判断する。薬剤治療により症状の悪化は見られておらず、今後は専門医による治療及び通常診療での経過観察とし、治験としての追跡は不要と判断する。	本被験者は高血圧症、高脂血症を合併する 2 型糖尿病患者であり動脈硬化性疾患のリスクファクターを有していること、治験薬投与開始前の検査において狭心症を疑う所見が確認されており冠動脈狭窄は治験薬投与開始前から存在していたと考えられることから、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
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.9、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] 治療期 36 週来院時の心電図所見で R 波増高不良、心室期外収縮（頻発）がみられたことから他院での精密検査を指示。 [redacted] 他院にて心電図、胸部 X 線、心エコー、ペルサンチン負荷心筋シンチグラムを実施。ペルサンチン負荷心筋シンチグラムにて、対角枝の領域に明らかな虚血誘発の所見が認められたことから、早期に心臓カテーテル検査を受けるよう担当医より指示。処置なし。 [redacted] 他院での検査結果より、治験中止を判断。同日中止時検査実施。血栓予防目的で[redacted]処方。 [redacted] 心臓カテーテル検査実施のため他院入院。 [redacted] 他院退院。 [redacted] 被験者より心臓カテーテル検査結果について連絡あり。冠状動脈狭窄部位の治療目的で[redacted]に他院入院予定である旨を確認したため、重篤な有害事象と判断する。 [redacted] 他院から入手した診療情報提供書より、[redacted]実施の心臓カテーテル検査の結果は以下の通りであったことを確認。検査結果：冠状動脈に閉塞あり。狭窄 3 箇所あり。[redacted]に治療目的で入院したが、血管が細く狭窄部位の治療を行うことができなかったため、現段階で未治療。 [redacted] [redacted]に再度狭窄部位の治療（冠動脈バイパス手術）を行うため入院し、[redacted]に手術予定である旨、被験者より聴取。 他院処置：メインテート、アンプラーグ。 [redacted] 手術時に用いる、輸血用血液（自己血）の採取に期間を要するため、手術予定日が[redacted]へ変更となった旨、被験者より TEL にて聴取。

総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.9、16.2.4.7、16.2.4.8 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-20　重篤な有害事象発現症例一覧（SU 剤併用）（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
SU 剤単独→12.5 mg 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 75 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] (84) [12-52 週] [redacted] (139) グリメピリド [0-12 週] 2 mg/日 [redacted] (169) [12-52 週] 2 mg/日 [redacted] (140)	坐骨神経痛	[redacted] (227)	継続中	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与量変更せず	未回復
				突然死	[redacted] (233)	[redacted] (233)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	死亡
				鼻咽頭炎	[redacted] (34)	[redacted] (40)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				転倒・転落	[redacted] (80)	[redacted] (125)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				鼻咽頭炎	[redacted] (136)	[redacted] (139)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				坐骨神経痛	[redacted] (166)	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	未回復

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 CCT-005 治験薬投与開始日を 1 日として起算

総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.9、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）

既往歴 ［CRF 記載名］	合併症 ［CRF 記載名］	併用薬 ［商品名］	前治療薬 ［商品名］	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
白内障	糖尿病性神経障害 高血圧症 脂質代謝異常症 頚腕症候群 糖尿病性腎症 骨粗鬆症 花粉症 膵嚢胞性腫瘤 腰痛症 便秘症 慢性結膜炎 不眠症 ERM	アダラート CR 錠 20 mg *,** ディオバン錠 40 mg *,** メバロチン錠 10 *,** マイスリー錠 5 mg *,** インフルエンザ HA ワクチン「ビケン HA」*,** メイアクト MS 錠 100 mg *,** レフトーゼ錠 50 mg *,** ポンタールカプセル 250 mg *,** PL 顆粒*,** サンコバ点眼液 0.02% *,** ロキソニン錠 60 mg *,** ムコスタ錠 100 mg *,** ノイロトロピン注射液 3.6 単位*,** オパルモン錠 5 μg *,** メチコバール錠 250 μg *,** メチコバール錠 500 μg *,** セルタッチ*,** パルクス注 10 μg *,** ガスロン N 錠 2 mg *,** ハイペン錠 200 mg *,** リンラキサー錠 250 mg**	アマリール 1 mg 錠	有	坐骨神経痛の悪化、突然死ともに原因が不明であり、治験薬との因果関係を否定する根拠がなく、治験薬との因果関係はあるかもしれないと判断した。	＜坐骨神経痛＞ 本被験者は頚腕症候群、骨粗鬆症を合併する高齢女性の 2 型糖尿病患者であり、基礎疾患の自然経過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。 ＜突然死＞ 治験薬投与中の事象発現であり、原因が特定できないため治験薬との関連は時間的に否定できないが、本被験者は高血圧症、脂質代謝異常症、左下肢閉塞性動脈硬化症を合併する高齢の 2 型糖尿病患者であり、基礎疾患に起因した事象発現の可能性も考えられる。

*　：重篤な有害事象（坐骨神経痛）発現日前日までに使用していた併用薬

**　：重篤な有害事象（突然死）発現日前日までに使用していた併用薬

総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.9、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] 「[redacted]夕方から左下肢～腰にかけての痛みが出現。[redacted]他院 A 整形外科受診し、坐骨神経痛と言われた。」と被験者より報告を受ける。治験参加レター返信「[redacted]注射、坐骨神経痛の治療のため、[redacted]内服開始し症状改善しない場合は、プロスタンディン製剤の点滴も考えています」。有害事象「坐骨神経痛」発現（発現日：[redacted]）と判断。内服は継続する。 [redacted] 「左足やはり痛い」とのことで来院。[redacted]左下肢の ABI 低下を認め他院 B 血管外科紹介し、「左下肢閉塞性動脈硬化症」と診断されているため、ASO の症状も加わっている可能性が考えられ、[redacted]を週 2 回より開始する。 [redacted] 「痛みは良くなり歩けるようになった。痛み止めもやめている」と被験者より聴取し、[redacted]は中止する。 [redacted] 「[redacted]中止後、左足が痛み始めた。歩くと痛くなる気がするがそんなにひどくない」左足背動脈、左膝下動脈触知良好。[redacted]再開する。 [redacted] 「足はまだ痛い」[redacted]は中止。[redacted]へ変更する。ABI 回復傾向なので[redacted]は週 1 回へ減量する。 [redacted] [redacted]より左下肢の痛みが悪化して歩けない」と電話連絡あり。他院 B 整形外科へ紹介する。 [redacted] 他院 B 整形外科担当医師より「安静臥床にて様子を見るため入院とした。入院期間、今後の治療方針は未定」と電話にて連絡を受ける。有害事象「坐骨神経痛の悪化」と考え、重篤な有害事象と判断した。 [redacted] 他院 B 整形外科担当医師より「[redacted]朝、巡回時に心肺停止の報告を受け、死亡を確認した」と電話にて連絡を受けた。死亡によって、重篤な有害事象と判断した。 [redacted] 他院 B 整形外科担当医師より入院中の処方内容の報告書を受領する。「投与期間[redacted]、投与目的：疼痛対策、薬剤名：[redacted]3T3×、[redacted]3T3×、[redacted]3T3×」剖検で確定した死因：不明。致死性不整脈と診断された。

総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.9、16.2.4.7、16.2.4.8 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-20　重篤な有害事象発現症例一覧（SU 剤併用）（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
SU 剤単独→12.5 mg 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 80 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] (88) [12-52 週] [redacted] (219) グリメピリド [0-12 週] 1 mg/日 [redacted] (176) [12-52 週] 1 mg/日 [redacted] (219)	腎盂の悪性新生物	[redacted] (278)	[redacted] (401)	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与中止	回復
				頭痛	[redacted] (79)	[redacted] (79)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				上気道の炎症	[redacted] (96)	[redacted] (103)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				上気道の炎症	[redacted] (207)	[redacted] (208)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

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 CCT-005 治験薬投与開始日を 1 日として起算

総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.9、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）

既往歴 ［CRF 記載名］	合併症 ［CRF 記載名］	併用薬 ［商品名］	前治療薬 ［商品名］	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
胆嚢結石症 脳梗塞	頚椎症 脳梗塞後遺症 結腸憩室 食道裂孔ヘルニア 慢性胃炎 高脂血症 涙液減少 膵嚢胞 高血圧症 前立腺肥大 背部筋肉痛 老人性白内障 上室性頻拍発作	PL 顆粒* ウルソ 50 mg * ソフトサンティア点眼* タチオン点眼液* ツムラ葛根湯エキス顆粒* ツムラ芍薬甘草湯エキス顆粒* デパス錠 0.5 mg * テルネリン錠 1 mg * トランサミンカプセル 250 mg * ネオビタカイン注シリンジ* フィジオ 35 250 mL * プラビックス錠 75 mg * ホスミシン S * ミカルディス錠 40 mg * ムコスタ錠* ヤクバン 20 * ラクリミン点眼液 0.05% * レトラック錠 60 mg * ロキソニン 60 mg 錠* 静注用ビタノイリン*	アマリール 1 mg 錠	有	治験薬投与開始前 [redacted] の腹部 CT では腎・腎盂尿細管・副腎に異常所見は確認されておらず、治験薬投与期間中に発現、増悪した可能性も否定できないため、治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断した。他院からの診療情報提供書、病理診断結果により、左腎尿管全摘出術施行されたこと、転移がないことを確認したため回復と判断。	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腫瘍の大きさを考慮すると、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
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.9、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] SYR-322/OCT-005 同意取得。 [redacted] 当院外科にて定期検査により腹部 CT 撮影。 [redacted] 当院外科受診時、腹部 CT にて左腎盂腫瘍疑いありのため当院泌尿器科へ紹介。 [redacted] 逆行性腎盂尿細管造影検査実施。 [redacted] 左腎盂腫瘍疑われ他院泌尿器科へ紹介。 [redacted] 他院泌尿器科受診。 [redacted] 治療期 44 週来院。前日の服用をもって治験薬中止。重篤度については他院からの詳細情報未入手であるため経過観察とする。 [redacted] 当院泌尿器科受診。他院での診察・検査結果を検討の結果、左腎盂腫瘍（悪性）のため医学的に重篤と判断。 [redacted] 他院泌尿器科入院。 [redacted] 他院にて左腎盂癌に対し、腹腔鏡補助下腎尿管全摘出術施行。 [redacted] 術後経過良好のため他院泌尿器科退院。 [redacted] 定期受診のため当院内科・脳外科・泌尿器科受診。診療情報提供書を確認し、当該事象の回復を判断。

総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.9、16.2.4.7、16.2.4.8 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-20　重篤な有害事象発現症例一覧（SU 剤併用）（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
SU 剤単独→12.5 mg 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 39 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] (84) [12-52 週] [redacted] (169) グリメピリド [0-12 週] 1 mg/日 [redacted] (170) [12-52 週] 1 mg/日 [redacted] (169)	胃炎	[redacted] (232)	[redacted] (233)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復

既往歴 ［CRF 記載名］	合併症 ［CRF 記載名］	併用薬 ［商品名］	前治療薬 ［商品名］	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	糖尿病性神経障害 脂質異常症 萎縮性胃炎 脂肪肝 胆嚢ポリープ	ガスポート プリンペラン ラクテック注 生理食塩水	アマリール	有 （自発的な中止）	当該事象は、飲酒により急性胃炎を生じた可能性が高く、治験開始前にも同様なエピソードがあることから（飲酒後に、嘔吐を伴う気分不良で同様に受診歴あり）、治験薬との因果関係はないと考えられる。	飲酒による事象発現と考えられ、また、治験開始前にも同様の既往があることから治験薬との関連はないと考える。

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 CCT-005 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.9、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] 知人と居酒屋にて、泡盛水割り 5 杯飲酒後気分不良。23:00 帰宅し、3 時間ほど就寝。気分改善したため、カップラーメンと酎ハイ 1 杯飲酒後再度気分不良が生じ就寝。 [redacted] 朝、心窩部痛出現あったが午前中は仕事へ就き AM11:00 まで勤務。帰宅のため運転途中に突然嘔吐を認め、治まらず他院救急搬送。来院時、気分不良・心窩部痛持続（痛み程度に変化無し）。飲水及び体動時に嘔吐を繰り返していた。急性アルコール中毒、急性膵炎、DKA、ACS 疑うが、臨床検査・ECG・腹部エコー上に有意な所見なし。（血糖[redacted]、浸透圧[redacted]、炎症所見なし） [redacted] 補液にて様子観察するが、体動時に嘔気・嘔吐持続のため、一晩救急外来にてすごし、AM7:00 過ぎに帰宅した。 [redacted] 電話にて、経過確認。帰宅当日（29 日）には症状回復（嘔吐とともに、心窩部痛消失）したと聴取。

総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.9、16.2.4.7、16.2.4.8 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-20　重篤な有害事象発現症例一覧（SU 剤併用）（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
SU 剤単独→25 mg 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 57 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] (84) [12-24 週] [redacted] (76) グリメピリド [0-12 週] 1 mg/日 [redacted] (169) [12-24 週] 1 mg/日 [redacted] (76)	交通事故 帯状疱疹	[redacted] (160) [redacted] (88)	継続中 [redacted] (113)	関連なし 関連なし	高度 軽度	重篤 非重篤	投与中止 投与量変更せず	軽快 回復

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 CCT-005 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.9、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）

既往歴 ［CRF 記載名］	合併症 ［CRF 記載名］	併用薬 ［商品名］	前治療薬 ［商品名］	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	脂質異常症 高血圧症 膝関節炎 坐骨神経痛	ディオバン錠 80 mg * セルベックスカプセル 50 mg * ザンタック錠 75 * ロキソニン錠 60 mg * バラマイシン軟膏* メチコバール錠 500 μg * グリセオール注 スルバシリン静注用 1.5 g フェノバルビタール散 ガスターD 錠 10 mg ボルタレンサポ 25 mg ヒューマリン R ニカルピン注射液 10 mg バルトレックス錠 500 *	アマリール 1 mg 錠	有	偶発的な交通事故による事象であり、治験薬との因果関係はない。また、現時点では転院し、リハビリが実施可能な程度まで軽快していること、本事象の完治には今後も長期間のリハビリの実施が必要であるため、今後の追跡は不要と判断した。今後も他院にて治療が継続して行われるため、被験者の安全性は問題ないと判断した。	自転車での走行中に自動車に接触したことによる事象発現であり、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
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.9、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] 当該被験者が夜に自転車で走行中に乗用車に接触し、ボンネットに跳ね上げられ、その後道路に落下した。他院Aに緊急搬送後、CTで右急性硬膜下血腫、右側頭葉挫傷性脳内出血を認め、絶食下で浸透圧軽減のための点滴を行いつつ頻回のCTにより病状の把握を行われた。意識レベルは[redacted]であった。入院後、絶食のため治験薬は中止された。 [redacted] 他院A脳神経外科担当医師により糖尿病治療に関し[redacted]によるスライディングスケールが開始された。 [redacted] 他院A脳神経外科担当医師により[redacted]（一日投与量[redacted]）が再投与された。 [redacted] 他院A脳神経外科担当医師からの電話連絡により本事象の発生を知った。責任医師により本治験の中止を決定した。また本事象について現時点での詳細を把握するため診療情報提供依頼書を送付した。 [redacted] [redacted]の定時打ちが開始された。 [redacted] [redacted]の定時打ちが終了された。 [redacted] 診療情報提供書を受領。経管栄養を開始。保守的加療を行い脳浮腫の進行があるも意識レベルは保たれており手術には至らなかった。 [redacted] [redacted]の投与が終了された。 [redacted] [redacted]（一日投与量[redacted]、[redacted]（一日投与量[redacted]）の投与が開始された。 [redacted] 意識レベルは徐々に改善し、リハビリを継続中。右硬膜下血腫のフォローアップのため他院Bに転院した。 [redacted] 診療情報提供書を受領。

総括報告書（SU剤併用）（5.3.5.2-1）表14.4.9、16.2.4.7、16.2.4.8及び16.2.7から引用

c）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 2.7.6.6-21 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は、12.5 mg 併用及び 25 mg 併用でそれぞれ 12.7%（19/150 例）及び 5.3%（8/152 例）であり、12.5 mg 併用でやや高かった。

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 2.7.6.6-22 に示した。

表 2.7.6.6-21　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（SU 剤併用）

器官別大分類 基本語	SYR-322 12.5 mg 併用 n=150	 25 mg 併用 n=152
有害事象発現例数	19 (12.7)	8 (5.3)
有害事象発現件数	19	9
感染症および寄生虫症	3 (2.0)	
蜂巣炎	1 (0.7)	
ガス壊疽	1 (0.7)	
消化管感染	1 (0.7)	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	7 (4.7)	
胃癌	2 (1.3)	
前立腺癌	2 (1.3)	
乳癌	1 (0.7)	
腎盂の悪性新生物	1 (0.7)	
肺の悪性新生物	1 (0.7)	
代謝および栄養障害		1 (0.7)
高血糖		1 (0.7)
神経系障害	2 (1.3)	1 (0.7)
脳梗塞	1 (0.7)	
塞栓性脳卒中	1 (0.7)	
頭痛		1 (0.7)
耳および迷路障害		1 (0.7)
回転性めまい		1 (0.7)
心臓障害	3 (2.0)	
急性心筋梗塞	1 (0.7)	
狭心症	1 (0.7)	
心房細動	1 (0.7)	
胃腸障害		2 (1.3)
唾液欠乏		1 (0.7)
胃炎		1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.7)	2 (1.3)
湿疹	1 (0.7)	
発疹		1 (0.7)
蕁麻疹		1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.7)	
腱鞘炎	1 (0.7)	
全身障害および投与局所様態	1 (0.7)	1 (0.7)
胸痛		1 (0.7)
突然死	1 (0.7)	
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7)	1 (0.7)
交通事故	1 (0.7)	1 (0.7)

例数 (%)
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 12.3.2 から引用

表 2.7.6.6-22　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（SU 剤併用）

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
12.5 mg 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 79 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] （35） グリメピリド [0-12 週] 1 mg/日 [redacted] （123）	前立腺癌	[redacted] （24）	継続中	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	未回復
	[redacted]	日本人 [redacted] 60 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] （84） [12-52 週] [redacted] （213） グリメピリド [0-12 週] 4 mg/日 [redacted] （174） [12-52 週] 4 mg/日 * [redacted] （214）	胃癌 鼻咽頭炎 胃炎	[redacted] （297） [redacted] （89） [redacted] （121）	継続中 [redacted] （105） [redacted] （135）	関連なし 関連なし 関連なし	中等度 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	軽快 回復 回復

*：[redacted]に 6 mg/日へ変更
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 CCT-005 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.10、16.2.1、16.2.5 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-22　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（SU 剤併用）（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
12.5 mg 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 64 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] （85） [12-52 週] [redacted] （251） グリメピリド [0-12 週] 2 mg/日 [redacted] （169） [12-52 週] 2 mg/日 [redacted] （252）	交通事故 上気道の炎症	[redacted] （315） [redacted] （135）	[redacted] （435） [redacted] （225）	関連なし 関連なし	高度 軽度	重篤 非重篤	投与中止 投与量変更せず	回復 回復
	[redacted]	日本人 [redacted] 57 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] （19） グリメピリド [0-12 週] 1 mg/日 [redacted] （104）	脳梗塞	[redacted] （9）	[redacted] （111）	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与中止	回復したが後遺症あり

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 CCT-005 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.10、16.2.1、16.2.5 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-22　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（SU 剤併用）（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
12.5 mg 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 59 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] (80) [12-52 週] [redacted] (179) グリメピリド [0-12 週] 4 mg/日 [redacted] (161) [12-52 週] 4 mg/日 * [redacted] (180)	ガス壊疽 体重増加	[redacted] (257) [redacted] (245)	[redacted] (315) 継続中	関連あるかもしれない 関連なし	高度 軽度	重篤 非重篤	投与中止 投与量変更せず	死亡 未回復

*：[redacted]に 6 mg/日へ変更
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 CCT-005 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.10、16.2.1、16.2.5 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-22　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（SU 剤併用）（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
12.5 mg 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 59 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] (84) [12-52 週] [redacted] (273) グリメピリド [0-12 週] 1 mg/日 [redacted] (169) [12-52 週] 1 mg/日 * [redacted] (273)	湿疹	[redacted] (105)	[redacted] (120)	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	回復
				末梢性浮腫	[redacted] (57)	[redacted] (112)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				血中トリグリセリド増加	[redacted] (84)	[redacted] (378)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				十二指腸潰瘍	[redacted] (137)	[redacted] (203)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				鼻咽頭炎	[redacted] (266)	[redacted] (287)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

* ：[redacted]に 2 mg/日へ変更

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 CCT-005 治験薬投与開始日を 1 日として起算

総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.10、16.2.1、16.2.5 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-22　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（SU 剤併用）（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
12.5 mg 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 69 歳	SYR-322 DB [0-12 週] [redacted] (84) [12-24 週] [redacted] (35) グリメピリド [0-12 週] 2 mg/日 [redacted] (170) [12-24 週] 2 mg/日 * [redacted] (36)	前立腺癌	[redacted] (110)	継続中	関連なし	中等度	重篤	投与中止	未回復
				腎結石症	[redacted] (56)	継続中	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復
				良性前立腺肥大症	[redacted] (56)	継続中	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復
				鼻咽頭炎	[redacted] (69)	[redacted] (72)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				肝機能検査異常	[redacted] (120)	[redacted] (141)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	該当せず	回復

*：[redacted]に 3 mg/日へ変更
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 CCT-005 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.10、16.2.1、16.2.5 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-22　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（SU 剤併用）（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
12.5 mg 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 64 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] （84） [12-52 週] [redacted] （223） グリメピリド [0-12 週] 2 mg/日 [redacted] （169） [12-52 週] 2 mg/日 * [redacted] （224）	腱鞘炎	[redacted] （231）	継続中	関連なし	軽度	非重篤	投与中止	未回復
				心電図 T 波振幅減少	[redacted] （84）	[redacted] （112）	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				動悸	[redacted] （88）	[redacted] （199）	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				脂肪肝	[redacted] （168）	継続中	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復
				腎結石症	[redacted] （168）	継続中	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復
				関節痛	[redacted] （231）	継続中	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復

*：[redacted]に 4 mg/日へ変更
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 CCT-005 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.10、16.2.1、16.2.5 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-22　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（SU 剤併用）（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
12.5 mg 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 66 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] （84） [12-52 週] [redacted] （175） グリメピリド [0-12 週] 4 mg/日 [redacted] （162） [12-52 週] 4 mg/日 * [redacted] （182）	心房細動 筋骨格痛	[redacted] （84） [redacted] （140）	継続中 [redacted] （280）	関連なし 関連なし	軽度 軽度	非重篤 非重篤	投与中止 投与量変更せず	未回復 回復

*：[redacted]に 6 mg/日へ変更
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 CCT-005 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.10、16.2.1、16.2.5 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-22　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（SU 剤併用）（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
12.5 mg 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 68 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] (85) [12-24 週] [redacted] (5) グリメピリド [0-12 週] 2 mg/日 [redacted] (175) [12-24 週] 2 mg/日 [redacted] (5)	急性心筋梗塞	[redacted] (90)	[redacted] (108)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	回復したが後遺症あり

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 CCT-005 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.10、16.2.1、16.2.5 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-22　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（SU 剤併用）（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
12.5 mg 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 64 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] （76） [12-52 週] [redacted] （284） グリメピリド [0-12 週] 1 mg/日 [redacted] （162） [12-52 週] 1 mg/日* [redacted] （284）	塞栓性脳卒中	[redacted] （360）	継続中	関連なし	高度	重篤	投与中止	軽快
				腹部膨満	[redacted] （200）	[redacted] （200）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				鼻咽頭炎	[redacted] （272）	[redacted] （272）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				鼻咽頭炎	[redacted] （303）	[redacted] （337）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				喘息	[redacted] （338）	[redacted] （363）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

*：[redacted]に 2 mg/日へ変更
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 CCT-005 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.10、16.2.1、16.2.5 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-22　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（SU 剤併用）（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
12.5 mg 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 67 歳	SYR-322 DB [0-12 週] [redacted] （84） [12-52 週] [redacted] （80） グリメピリド [0-12 週] 1 mg/日 [redacted] （164） [12-52 週] 1 mg/日 [redacted] （80）	蜂巣炎	[redacted] （164）	[redacted] （203）	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
				転倒・転落	[redacted] （153）	[redacted] （262）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

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 CCT-005 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.10、16.2.1、16.2.5 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-22　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（SU 剤併用）（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
12.5 mg 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 64 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] （81） グリメピリド [0-12 週] 3 mg/日 [redacted] （167）	肺の悪性新生物	[redacted] （59）	継続中	関連なし	高度	重篤	投与中止	軽快
	[redacted]	日本人 [redacted] 53 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] （35） グリメピリド [0-12 週] 2 mg/日 [redacted] （125）	乳癌	[redacted] （23）	[redacted] （63）	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復

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 CCT-005 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.10、16.2.1、16.2.5 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-22　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（SU 剤併用）（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] 47 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] (91) [12-24 週] [redacted] (34) グリメピリド [0-12 週] 4 mg/日 [redacted] (183) [12-24 週] 4 mg/日 [redacted] (49)	発疹 血中ビリルビン増加	[redacted] (14) [redacted] (140)	[redacted] (184) [redacted] (184)	多分関連あり 関連あるかもしれない	軽度 軽度	非重篤 非重篤	投与中止 該当せず	回復 回復

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 CCT-005 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.10、16.2.1、16.2.5 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-22　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（SU 剤併用）（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] 56 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] (87) [12-52 週] [redacted] (107) グリメピリド [0-12 週] 2 mg/日 [redacted] (168) [12-52 週] 2 mg/日 [redacted] (107)	回転性めまい	[redacted] (194)	[redacted] (197)	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与中止	回復
				糖尿病性網膜症	[redacted] (143)	継続中	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復
				高尿酸血症	[redacted] (161)	[redacted] (220)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

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 CCT-005 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.10、16.2.1、16.2.5 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-22　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（SU 剤併用）（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] 51 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] (16) グリメピリド [0-12 週] 2 mg/日 [redacted] (112)	頭痛	[redacted] (1)	[redacted] (17)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	回復
				唾液欠乏	[redacted] (1)	[redacted] (17)	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	回復
				齲歯	[redacted] (20)	[redacted] (45)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				鼻咽頭炎	[redacted] (21)	[redacted] (28)	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	回復
	[redacted]	日本人 [redacted] 57 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] (77) [12-52 週] [redacted] (282) グリメピリド [0-12 週] 2 mg/日 [redacted] (162) [12-52 週] 2 mg/日 [redacted] (283)	胃炎	[redacted] (323)	[redacted] (337)	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	回復
				下痢	[redacted] (10)	[redacted] (14)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				鼻咽頭炎	[redacted] (49)	[redacted] (59)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				事故	[redacted] (91)	[redacted] (130)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				腱鞘炎	[redacted] (225)	継続中	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復
				血中クレアチンホスホキナーゼ増加	[redacted] (331)	[redacted] (359)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

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 CCT-005 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.10、16.2.1、16.2.5 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-22　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（SU 剤併用）（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] 59 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] （88） [12-52 週] [redacted] （182） グリメピリド [0-12 週] 2 mg/日 [redacted] （173） [12-52 週] 2 mg/日* [redacted] （183）	胸痛	[redacted] （208）	[redacted] （298）	関連なし	軽度	非重篤	投与中止	回復
				上気道の炎症	[redacted] （75）	[redacted] （93）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				胃腸炎	[redacted] （98）	[redacted] （103）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				不眠症	[redacted] （107）	[redacted] （144）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				低血糖症	[redacted] （220）	[redacted] （220）	多分関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				上気道の炎症	[redacted] （226）	[redacted] （230）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				不眠症	[redacted] （208）	[redacted] （298）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				低血糖症	[redacted] （260）	[redacted] （260）	多分関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				上気道の炎症	[redacted] （269）	[redacted] （276）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

*：[redacted]に 1 mg/日へ変更
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 CCT-005 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.10、16.2.1、16.2.5 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-22　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（SU 剤併用）（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
SU 剤単独→12.5 mg 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 65 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] （78） [12-52 週] [redacted] （178） グリメピリド [0-12 週] 1 mg/日 [redacted] （163） [12-52 週] 1 mg/日* [redacted] （178）	胃癌	[redacted] （224）	[redacted] （312）	関連なし	軽度	重篤	投与中止	回復

*：[redacted]に 2 mg/日へ変更
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 CCT-005 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.10、16.2.1、16.2.5 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-22　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（SU 剤併用）（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
SU 剤単独→12.5 mg 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 50 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] (84) [12-52 週] [redacted] (223) グリメピリド [0-12 週] 2 mg/日 [redacted] (169) [12-52 週] 2 mg/日 [redacted] (224)	狭心症 鼻咽頭炎	[redacted] (252) [redacted] (95)	継続中 [redacted] (109)	関連なし 関連なし	中等度 軽度	重篤 非重篤	投与中止 投与量変更せず	未回復 回復

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 CCT-005 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.10、16.2.1、16.2.5 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-22　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（SU 剤併用）（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
SU 剤単独→12.5 mg 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 75 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] (84) [12-52 週] [redacted] (139) グリメピリド [0-12 週] 2 mg/日 [redacted] (169) [12-52 週] 2 mg/日 [redacted] (140)	坐骨神経痛	[redacted] (227)	継続中	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与量変更せず	未回復
				突然死	[redacted] (233)	[redacted] (233)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	死亡
				鼻咽頭炎	[redacted] (34)	[redacted] (40)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				転倒・転落	[redacted] (80)	[redacted] (125)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				鼻咽頭炎	[redacted] (136)	[redacted] (139)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				坐骨神経痛	[redacted] (166)	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	未回復

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 CCT-005 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.10、16.2.1、16.2.5 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-22　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（SU 剤併用）（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
SU 剤単独→12.5 mg 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 73 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] (84) [12-52 週] [redacted] (280) グリメピリド [0-12 週] 2 mg/日 [redacted] (169) [12-52 週] 2 mg/日 [redacted] (281)	消化管感染 胆石症	[redacted] (133) [redacted] (140)	[redacted] (133) 継続中	関連なし 関連なし	軽度 軽度	非重篤 非重篤	投与中止 投与量変更せず	回復 未回復

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 CCT-005 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.10、16.2.1、16.2.5 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-22　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（SU 剤併用）（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
SU 剤単独→12.5 mg 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 80 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] (88) [12-52 週] [redacted] (219) グリメピリド [0-12 週] 1 mg/日 [redacted] (176) [12-52 週] 1 mg/日 [redacted] (219)	腎盂の悪性新生物	[redacted] (278)	[redacted] (401)	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与中止	回復
				頭痛	[redacted] (79)	[redacted] (79)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				上気道の炎症	[redacted] (96)	[redacted] (103)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				上気道の炎症	[redacted] (207)	[redacted] (208)	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

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 CCT-005 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.10、16.2.1、16.2.5 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-22　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（SU 剤併用）（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
SU 剤単独→25 mg 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 57 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] （84） [12-24 週] [redacted] （76） グリメピリド [0-12 週] 1 mg/日 [redacted] （169） [12-24 週] 1 mg/日 [redacted] （76）	交通事故 帯状疱疹	[redacted] （160） [redacted] （88）	継続中 [redacted] （113）	関連なし 関連なし	高度 軽度	重篤 非重篤	投与中止 投与量変更せず	軽快 回復

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 CCT-005 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.10、16.2.1、16.2.5 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-22　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（SU 剤併用）（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
SU 剤単独→25 mg 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 66 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] （77） [12-24 週] [redacted] （57） グリメピリド [0-12 週] 2 mg/日 [redacted] （159） [12-24 週] 2 mg/日 [redacted] （58）	高血糖	[redacted] （105）	[redacted] （163）	関連なし	軽度	非重篤	投与中止	回復
				不眠症	[redacted] （56）	[redacted] （61）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				眼瞼炎	[redacted] （107）	[redacted] （133）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

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 CCT-005 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.10、16.2.1、16.2.5 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-22　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（SU 剤併用）（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
SU 剤単独→25 mg 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 74 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] （77） [12-52 週] [redacted] （195） グリメピリド [0-12 週] 4 mg/日 [redacted] （155） [12-52 週] 5 mg/日* [redacted] （203）	蕁麻疹	[redacted] （256）	[redacted] （343）	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	回復
				高眼圧症	[redacted] （104）	継続中	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	未回復
				そう痒症	[redacted] （190）	[redacted] （251）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

*：[redacted]に 6 mg/日へ変更
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 CCT-005 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（SU 剤併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.10、16.2.1、16.2.5 及び 16.2.7 から引用

vi）SYR-322 投与で注意すべき有害事象

a）低血糖症

有害事象として報告された低血糖症は全体で 12 例にみられた。投与量別では 12.5 mg 併用及び 25 mg 併用でそれぞれ 4 例（2.7%）及び 8 例（5.3%）であった。いずれの低血糖症も程度は軽度であった。いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。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。

b）皮膚障害

器官別大分類別で「皮膚および皮下組織障害」の有害事象は全体で 34 例にみられた。投与量別では 12.5 mg 併用及び 25 mg 併用でそれぞれ 19 例（12.7%）及び 15 例（9.9%）であった。このうち程度が中等度のものは 12.5 mg 併用の湿疹 1 例及び 25 mg 併用の蕁麻疹 1 例であり、それ以外は軽度であった。基本語別で、各投与量で 2 例以上に発現した有害事象は、12.5 mg 併用では接触性皮膚炎（4 例、2.7%）、湿疹（3 例、2.0%）、発疹（3 例、2.0%）、蕁麻疹（2 例、1.3%）、そう痒症（2 例、1.3%）及び過角化（2 例、1.3%）であり、25 mg 併用では蕁麻疹（5 例、3.3%）、そう痒症（3 例、2.0%）、接触性皮膚炎（2 例、1.3%）、過角化（2 例、1.3%）及び皮脂欠乏性湿疹（2 例、1.3%）であった。治験薬投与中止に至った「皮膚および皮下組織障害」の有害事象は、12.5 mg 併用では湿疹 1 例であり、25 mg 併用では発疹 1 例及び蕁麻疹 1 例であった。12.5 mg 併用の湿疹の程度は中等度であった。治験薬との因果関係は否定された。25 mg 併用の発疹の程度は軽度であった。治験薬との因果関係は否定されなかった。25 mg 併用の蕁麻疹の程度は中等度であった。治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤なものはなかった。

vii）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はみられなかった。また、投与量間で大きな違いはみられなかった。

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：表 2.7.6.6-16 参照）のうち、治験薬との因果関係が否定できないもの、程度が中等度以上と判定されたもの、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。

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：表 2.7.6.6-16 参照）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 併用では肝機能検査異常 1 例及び血中アルカリホスファターゼ増加 1 例、25 mg 併用では血中尿酸増加 1 例、血中ビリルビン増加 1 例及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 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：表 2.7.6.6-16 参照）のうち、治験薬との因果関係が否定できないもの、程度が中等度以上と判定されたもの、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。

なお、肝機能異常が 12.5 mg 併用の 2 例及び 25 mg 併用の 1 例にみられた（器官別大分類が「肝胆道系障害」に分類される有害事象：表 2.7.6.6-16 参照）。程度はいずれも軽度であ

った。治験薬との因果関係は12.5 mg併用の1例は「関連あるかもしれない」と判定され、それ以外は「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。

viii）バイタルサイン、心電図

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、いずれの項目も投与前後差の程度は小さく、臨床的に意義のある変化はみられなかった。また、投与量間で大きな違いはみられなかった。

バイタルサインに関連した有害事象として、高血圧が12.5 mg併用の1例及び25 mg併用の1例で報告された。これらの有害事象はいずれも程度が軽度であり、治験薬との因果関係については「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、投与量間で大きな違いはみられなかった。ベースライン（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」であり、投与12週目、24週目、36週目又は52週目の判定結果が「異常かつ臨床的に問題あり」であった被験者は、投与12週目では12.5 mg併用2例及び25 mg併用3例、投与24週目では12.5 mg併用3例及び25 mg併用2例、36週目では12.5 mg併用1例及び25 mg併用2例、52週目では25 mg併用1例であり、これらの症例において有害事象として12.5 mg併用で心室性期外収縮1例、狭心症1例、心房細動1例、心電図T波振幅減少1例、25 mg併用で心室性期外収縮2例が報告された。このうち、12.5 mg併用の狭心症1例は、程度が中等度であり、重篤な有害事象として報告され、治験薬投与中止に至った。それ以外の有害事象はいずれも軽度であった。また、12.5 mg併用の心房細動1例は治験薬投与中止に至った。治験薬との因果関係は、12.5 mg併用の心室性期外収縮1例、心電図T波振幅減少1例、25 mg併用の心室性期外収縮1例が「関連あるかもしれない」と判定されたが、それ以外はいずれも「関連なし」と判定された。

2）メトホルミン併用

① 被験者の構成及びデータの取扱い

本治験（メトホルミン併用）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」、「メトホルミン単独→12.5 mg併用群」、「メトホルミン単独→25 mg併用群」及び「メトホルミン単独群」の計5群を表す。

投与量別の解析では、第2/3相メトホルミン併用試験で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（メトホルミン併用）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相メトホルミン併用試験でメトホルミン単独群に割り付けられ、本治験（メトホルミン併用）に移行しなかった被験者は解析に含めなかった。

投与群別の解析では、第2/3相メトホルミン併用試験で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（メトホルミン併用）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相メトホ

ルミン併用試験でメトホルミン単独群に割り付けられ、本治験（メトホルミン併用）に移行しなかった被験者は「メトホルミン単独群」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（メトホルミン併用）において同意取得された全例の被験者の内訳を表 2.7.6.6-23 に、本治験（メトホルミン併用）における解析対象集団を表 2.7.6.6-24 に示した。

本治験（メトホルミン併用）に登録された被験者は 280 例であり、そのうち 276 例が第 2/3 相メトホルミン併用試験を完了し、本治験（メトホルミン併用）に移行した。本治験（メトホルミン併用）に移行した被験者 276 例全例が本治験（メトホルミン併用）の治験薬を投与された（12.5 mg 併用群 90 例、25 mg 併用群 87 例、メトホルミン単独→12.5 mg 併用群 50 例、メトホルミン単独→25 mg 併用群 49 例）。

本治験（メトホルミン併用）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 81 例、25 mg 併用群 83 例、メトホルミン単独→12.5 mg 併用群 49 例、メトホルミン単独→25 mg 併用群 46 例であった。中止例は 12.5 mg 併用群 9 例、25 mg 併用群 4 例、メトホルミン単独→12.5 mg 併用群 1 例、メトホルミン単独→25 mg 併用群 3 例であった。中止理由は有害事象 6 例、有効性の欠如 6 例、自発的な中止 3 例、治験実施計画書からの重大な逸脱 1 例、その他 1 例であった。

第 2/3 相メトホルミン併用試験において無作為化された症例から、第 2/3 相メトホルミン併用試験でメトホルミン単独群に割り付けられ本治験（メトホルミン併用）に移行しなかった症例（「メトホルミン単独群」）を除いた 287 例（12.5 mg 併用 142 例及び 25 mg 併用 145 例）の全例が「安全性データの解析対象集団」及び「最大の解析対象集団」に採用された。

表 2.7.6.6-23　被験者の内訳–本治験において同意取得された全例（メトホルミン併用）

	投与群				計
	12.5 mg 併用群	25 mg 併用群	メトホルミン単独→12.5 mg 併用群	メトホルミン単独→25 mg 併用群	
第 2/3 相メトホルミン併用試験					
登録例 [1)]	91	90	50	49	280
完了例	91	90	50	49	280
本治験					
移行例	90	87	50	49	276
治験薬投与例	90	87	50	49	276
完了例	81	83	49	46	259
中止例	9	4	1	3	17
主な中止理由					
有害事象	4	2	0	0	6
有効性の欠如	2	2	1	1	6
自発的な中止	2	0	0	1	3
治験実施計画書からの重大な逸脱	1	0	0	0	1
その他	0	0	0	1	1

1) 第 2/3 相メトホルミン併用試験参加中に本治験（メトホルミン併用）へ登録された被験者
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）図 14.1.1 から引用

表 2.7.6.6-24　解析対象集団（メトホルミン併用）

例数 [1]	SYR-322 12.5 mg 併用 n=142	SYR-322 25 mg 併用 n=145	計 n=287
安全性データの解析対象集団	142	145	287
最大の解析対象集団	142	145	287

1) 第 2/3 相メトホルミン併用試験において無作為化された症例から、第 2/3 相メトホルミン併用試験でメトホルミン単独群に割り付けられ本治験（メトホルミン併用）に移行しなかった症例を除いた例数
総括報告書（メトホルミン併用）（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 2.7.6.6-25 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 67.6%及び 69.7%、女性が 32.4%及び 30.3%であった。年齢（平均値、以下同様）はそれぞれ 53.4 歳及び 51.8 歳、体重は 68.88 kg 及び 70.41 kg、BMI は 25.61 kg/m^2 及び 26.08 kg/m^2、糖尿病罹病期間は 6.35 年及び 6.26 年、HbA1c は 7.60%及び 7.69%、空腹時 C-ペプチドは 1.68 ng/mL 及び 1.88 ng/mL、食後血糖 2 時間値は 241.5 mg/dL 及び 249.2 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 2.7.6.6-25　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（メトホルミン併用）

項目／カテゴリ	SYR-322 12.5 mg 併用 n=142	SYR-322 25 mg 併用 n=145	計 n=287
性別			
男性	96 (67.6)	101 (69.7)	197 (68.6)
女性	46 (32.4)	44 (30.3)	90 (31.4)
年齢 (歳)	53.4 (8.12)	51.8 (8.41)	52.6 (8.29)
体重 (kg) [1]	68.88 (12.654)	70.41 (13.599)	69.65 (13.139)
BMI (kg/m^2) [1]	25.61 (4.190)	26.08 (4.107)	25.85 (4.148)
糖尿病罹病期間 (年)	6.35 (5.163)	6.26 (4.517)	6.30 (4.839)
HbA1c (%) [1]	7.60 (0.939)	7.69 (0.848)	7.65 (0.894)
空腹時 C-ペプチド (ng/mL) [1]	1.68 (0.670)	1.88 (0.861)	1.78 (0.778)
食後血糖 2 時間値 (mg/dL) [1]	241.5 (58.49)	249.2 (51.11)	245.4 (54.92)

数字：平均値 (SD)、ただし性別については例数 (%)
1) ベースライン (0 週)
総括報告書（メトホルミン併用）（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 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 2.7.6.6-26 に、平均値及び標準偏差の投与量別推移図を図 2.7.6.6-30 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 7.60%及び 7.69%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-0.44%、25 mg 併用では-0.58%であった。

表 2.7.6.6-26　各評価時点における HbA1c 変化量（投与量別）
–最大の解析対象集団（メトホルミン併用）

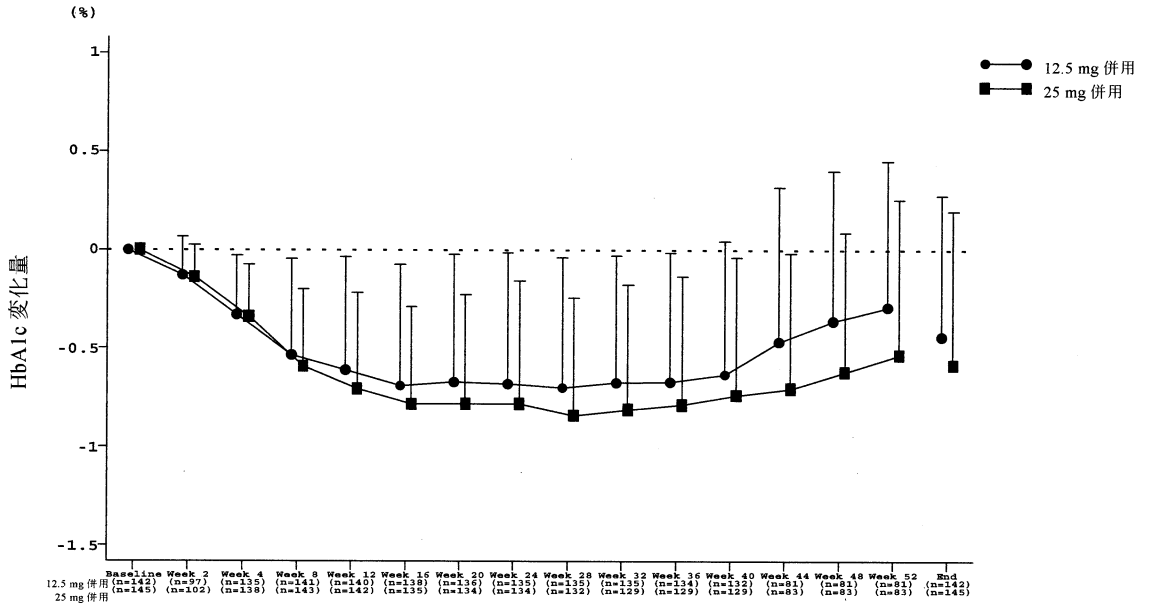
	SYR-322	
	12.5 mg 併用 n=142	25 mg 併用 n=145
ベースライン（0 週）		
例数	142	145
平均値 (SD)	7.60 (0.939)	7.69 (0.848)
投与 2 週目		
例数	97	102
平均値 (SD)	7.37 (0.822)	7.45 (0.740)
投与 2 週目のベースラインからの変化量		
例数	97	102
平均値 (SD)	-0.13 (0.193)	-0.14 (0.162)
投与 4 週目		
例数	135	138
平均値 (SD)	7.27 (0.923)	7.37 (0.812)
投与 4 週目のベースラインからの変化量		
例数	135	138
平均値 (SD)	-0.33 (0.299)	-0.34 (0.262)
投与 8 週目		
例数	141	143
平均値 (SD)	7.07 (0.870)	7.10 (0.773)
投与 8 週目のベースラインからの変化量		
例数	141	143
平均値 (SD)	-0.53 (0.486)	-0.59 (0.394)
投与 12 週目		
例数	140	142
平均値 (SD)	6.96 (0.750)	6.98 (0.762)
投与 12 週目のベースラインからの変化量		
例数	140	142
平均値 (SD)	-0.61 (0.576)	-0.71 (0.489)
投与 16 週目		
例数	138	135
平均値 (SD)	6.88 (0.708)	6.91 (0.773)
投与 16 週目のベースラインからの変化量		
例数	138	135
平均値 (SD)	-0.69 (0.614)	-0.78 (0.495)
投与 20 週目		
例数	136	134
平均値 (SD)	6.90 (0.718)	6.91 (0.782)
投与 20 週目のベースラインからの変化量		
例数	136	134
平均値 (SD)	-0.67 (0.648)	-0.78 (0.553)
投与 24 週目		
例数	135	134
平均値 (SD)	6.88 (0.720)	6.91 (0.802)
投与 24 週目のベースラインからの変化量		
例数	135	134
平均値 (SD)	-0.68 (0.668)	-0.78 (0.623)

単位：%
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 14.3.1 及び表 14.3.3 から引用

表 2.7.6.6-26　各評価時点における HbA1c 変化量（投与量別）
–最大の解析対象集団（メトホルミン併用）（続き）

	SYR-322	
	12.5 mg 併用 n=142	25 mg 併用 n=145
投与 28 週目		
例数	135	132
平均値 (SD)	6.86 (0.738)	6.84 (0.811)
投与 28 週目のベースラインからの変化量		
例数	135	132
平均値 (SD)	-0.70 (0.659)	-0.84 (0.596)
投与 32 週目		
例数	135	129
平均値 (SD)	6.88 (0.758)	6.84 (0.823)
投与 32 週目のベースラインからの変化量		
例数	135	129
平均値 (SD)	-0.67 (0.644)	-0.81 (0.634)
投与 36 週目		
例数	134	129
平均値 (SD)	6.89 (0.821)	6.86 (0.795)
投与 36 週目のベースラインからの変化量		
例数	134	129
平均値 (SD)	-0.67 (0.659)	-0.79 (0.653)
投与 40 週目		
例数	132	129
平均値 (SD)	6.94 (0.853)	6.90 (0.825)
投与 40 週目のベースラインからの変化量		
例数	132	129
平均値 (SD)	-0.63 (0.676)	-0.74 (0.698)
投与 44 週目		
例数	81	83
平均値 (SD)	7.01 (0.965)	6.88 (0.875)
投与 44 週目のベースラインからの変化量		
例数	81	83
平均値 (SD)	-0.47 (0.787)	-0.70 (0.688)
投与 48 週目		
例数	81	83
平均値 (SD)	7.12 (1.024)	6.96 (0.895)
投与 48 週目のベースラインからの変化量		
例数	81	83
平均値 (SD)	-0.36 (0.762)	-0.62 (0.707)
投与 52 週目		
例数	81	83
平均値 (SD)	7.19 (1.062)	7.05 (0.994)
投与 52 週目のベースラインからの変化量		
例数	81	83
平均値 (SD)	-0.29 (0.744)	-0.53 (0.790)
治療期終了時（52 週目）		
例数	142	145
平均値 (SD)	7.16 (1.104)	7.10 (0.925)
治療期終了時（52 週目）のベースラインからの変化量		
例数	142	145
平均値 (SD)	-0.44 (0.720)	-0.58 (0.781)

単位：%
総括報告書（メトホルミン併用）（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（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）図 11.2.1 から引用

図 2.7.6.6-30　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（メトホルミン併用）

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 2.7.6.6-27 に、平均値及び標準偏差の投与群別推移図を図 2.7.6.6-31 に示した。

投与群別では、HbA1c の投与前値からの変化量は、該当症例がそれぞれ 5 例及び 6 例であったメトホルミン単独→12.5 mg 併用群及びメトホルミン単独→25 mg 併用群の投与 2 週目、並びに、該当症例が 0 例であったメトホルミン単独→12.5 mg 併用群及びメトホルミン単独→25 mg 併用群の投与 44 週目、48 週目及び 52 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 2.7.6.6-27　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（メトホルミン併用）

	投与群			
	12.5 mg 併用群 n=92	25 mg 併用群 n=96	メトホルミン単独→12.5 mg 併用群 n=50	メトホルミン単独→25 mg 併用群 n=49
ベースライン（0 週）				
例数	92	96	50	49
平均値 (SD)	7.49 (0.821)	7.62 (0.732)	7.82 (1.103)	7.82 (1.034)
投与 2 週目				
例数	92	96	5	6
平均値 (SD)	7.36 (0.815)	7.49 (0.739)	7.60 (1.027)	6.80 (0.369)
投与 2 週目のベースラインからの変化量				
例数	92	96	5	6
平均値 (SD)	-0.13 (0.196)	-0.13 (0.150)	-0.14 (0.152)	-0.28 (0.279)
投与 4 週目				
例数	90	95	45	43
平均値 (SD)	7.18 (0.808)	7.30 (0.708)	7.44 (1.110)	7.53 (0.997)
投与 4 週目のベースラインからの変化量				
例数	90	95	45	43
平均値 (SD)	-0.30 (0.277)	-0.31 (0.267)	-0.39 (0.334)	-0.40 (0.243)
投与 8 週目				
例数	91	94	50	49
平均値 (SD)	6.99 (0.760)	7.05 (0.703)	7.22 (1.034)	7.19 (0.892)
投与 8 週目のベースラインからの変化量				
例数	91	94	50	49
平均値 (SD)	-0.50 (0.489)	-0.57 (0.404)	-0.60 (0.480)	-0.63 (0.374)
投与 12 週目				
例数	91	94	49	48
平均値 (SD)	6.95 (0.743)	6.97 (0.741)	6.99 (0.771)	7.01 (0.810)
投与 12 週目のベースラインからの変化量				
例数	91	94	49	48
平均値 (SD)	-0.54 (0.563)	-0.65 (0.489)	-0.74 0.584)	-0.81 (0.477)
投与 16 週目				
例数	90	87	48	48
平均値 (SD)	6.88 (0.689)	6.88 (0.768)	6.89 (0.749)	6.96 (0.788)
投与 16 週目のベースラインからの変化量				
例数	90	87	48	48
平均値 (SD)	-0.61 (0.563)	-0.74 (0.451)	-0.84 (0.682)	-0.87 (0.560)

単位：%
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 14.3.2 及び表 14.3.4 から引用

表 2.7.6.6-27　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（メトホルミン併用）（続き）

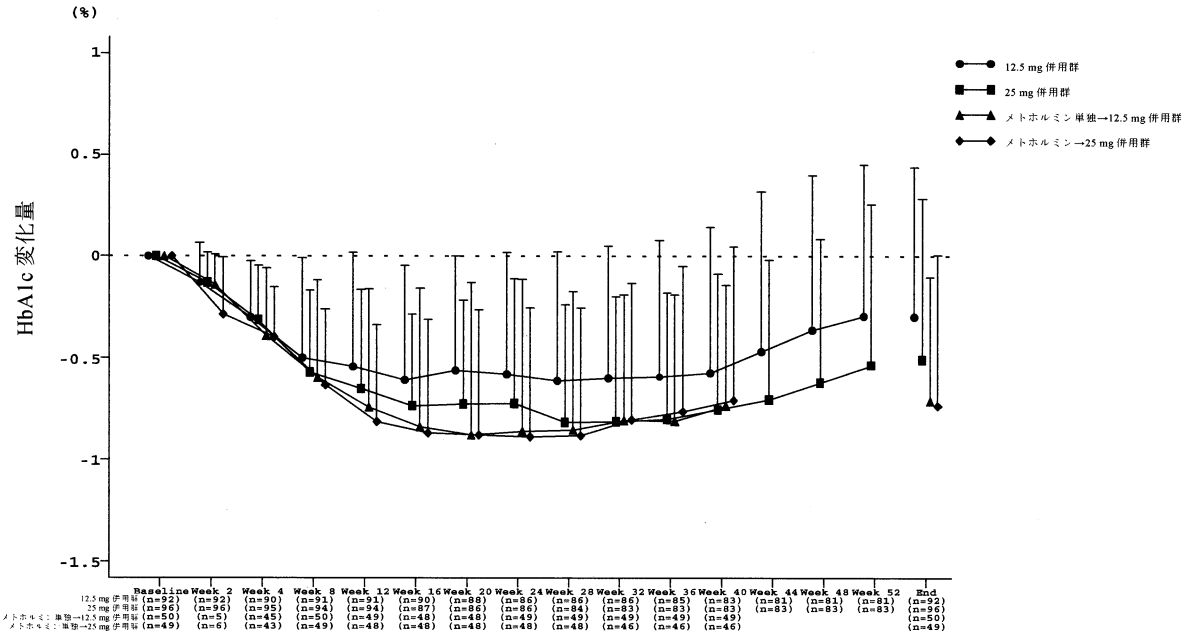
	投与群			
	12.5 mg 併用群 n=92	25 mg 併用群 n=96	メトホルミン単独→12.5 mg 併用群 n=50	メトホルミン単独→25 mg 併用群 n=49
投与 20 週目				
例数	88	86	48	48
平均値 (SD)	6.92 (0.700)	6.88 (0.756)	6.86 (0.756)	6.95 (0.834)
投与 20 週目のベースラインからの変化量				
例数	88	86	48	48
平均値 (SD)	-0.56 (0.562)	-0.73 (0.511)	-0.88 (0.747)	-0.88 (0.615)
投与 24 週目				
例数	86	86	49	48
平均値 (SD)	6.88 (0.670)	6.89 (0.780)	6.87 (0.807)	6.94 (0.847)
投与 24 週目のベースラインからの変化量				
例数	86	86	49	48
平均値 (SD)	-0.58 (0.600)	-0.72 (0.612)	-0.86 (0.746)	-0.89 (0.634)
投与 28 週目				
例数	86	84	49	48
平均値 (SD)	6.85 (0.696)	6.78 (0.774)	6.88 (0.812)	6.95 (0.870)
投与 28 週目のベースラインからの変化量				
例数	86	84	49	48
平均値 (SD)	-0.61 (0.634)	-0.82 (0.579)	-0.85 (0.682)	-0.88 (0.628)
投与 32 週目				
例数	86	83	49	46
平均値 (SD)	6.86 (0.721)	6.77 (0.784)	6.93 (0.825)	6.97 (0.882)
投与 32 週目のベースラインからの変化量				
例数	86	83	49	46
平均値 (SD)	-0.60 (0.650)	-0.81 (0.615)	-0.81 (0.619)	-0.80 (0.674)
投与 36 週目				
例数	85	83	49	46
平均値 (SD)	6.87 (0.784)	6.78 (0.791)	6.92 (0.887)	6.99 (0.792)
投与 36 週目のベースラインからの変化量				
例数	85	83	49	46
平均値 (SD)	-0.59 (0.670)	-0.80 (0.621)	-0.81 (0.622)	-0.76 (0.714)
投与 40 週目				
例数	83	83	49	46
平均値 (SD)	6.90 (0.829)	6.83 (0.831)	7.00 (0.898)	7.05 (0.803)
投与 40 週目のベースラインからの変化量				
例数	83	83	49	46
平均値 (SD)	-0.57 (0.716)	-0.75 (0.667)	-0.73 (0.594)	-0.71 (0.758)
投与 44 週目				
例数	81	83	0	0
平均値 (SD)	7.01 (0.965)	6.88 (0.857)	–	–
投与 44 週目のベースラインからの変化量				
例数	81	83	0	0
平均値 (SD)	-0.47 (0.787)	-0.70 (0.688)	–	–
投与 48 週目				
例数	81	83	0	0
平均値 (SD)	7.12 (1.024)	6.96 (0.895)	–	–
投与 48 週目のベースラインからの変化量				
例数	81	83	0	0
平均値 (SD)	-0.36 (0.762)	-0.62 (0.707)	–	–

単位：%、–：該当せず
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 14.3.2 及び表 14.3.4 から引用

表 2.7.6.6-27　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（メトホルミン併用）（続き）

	投与群			
	12.5 mg 併用群 n=92	25 mg 併用群 n=96	メトホルミン単独→12.5 mg 併用群 n=50	メトホルミン単独→25 mg 併用群 n=49
投与 52 週目				
例数	81	83	0	0
平均値 (SD)	7.19 (1.062)	7.05 (0.994)	–	–
投与 52 週目のベースラインからの変化量				
例数	81	83	0	0
平均値 (SD)	-0.29 (0.744)	-0.53 (0.790)	–	–
治療期終了時（52 週目）				
例数	92	96	50	49
平均値 (SD)	7.19 (1.076)	7.11 (0.978)	7.11 (1.163)	7.08 (0.821)
治療期終了時（52 週目）のベースラインからの変化量				
例数	92	96	50	49
平均値 (SD)	-0.30 (0.736)	-0.51 (0.792)	-0.71 (0.609)	-0.73 (0.743)

単位：%、–：該当せず
総括報告書（メトホルミン併用）（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（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）図 11.2.2 から引用

図 2.7.6.6-31　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（メトホルミン併用）

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%未満又は 6.5%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 2.7.6.6-28 に示した。

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の割合は、12.5 mg併用では0.7%、25 mg併用では2.8%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5.8%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6.5%未満となった被験者の割合は、12.5 mg併用では26.1%、25 mg併用では20.7%であり、同程度であった。投与12週目、24種目及び52週目において、HbA1cが6.5%未満となった被験者の割合は、25 mg併用の投与24週目では治療期終了時（52週目）よりもやや高かったが、それ以外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 2.7.6.6-28　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（メトホルミン併用）

	SYR-322	
	12.5 mg 併用 n=142	25 mg 併用 n=145
HbA1c 5.8%未満		
投与 12 週目	n=140	n=142
例数 (%)	0 (0.0)	3 (2.1)
[両側 95%信頼区間]	[0.000, 2.601]	[0.438, 6.050]
投与 24 週目	n=135	n=134
例数 (%)	1 (0.7)	4 (3.0)
[両側 95%信頼区間]	[0.019, 4.058]	[0.819, 7.467]
投与 52 週目	n=81	n=83
例数 (%)	0 (0.0)	3 (3.6)
[両側 95%信頼区間]	[0.000, 4.452]	[0.752, 10.201]
治療期終了時（52 週目）	n=142	n=145
例数 (%)	1 (0.7)	4 (2.8)
[両側 95%信頼区間]	[0.018, 3.861]	[0.757, 6.912]
HbA1c 6.5%未満		
投与 12 週目	n=140	n=142
例数 (%)	40 (28.6)	39 (27.5)
[両側 95%信頼区間]	[21.260, 36.813]	[20.315, 35.580]
投与 24 週目	n=135	n=134
例数 (%)	46 (34.1)	43 (32.1)
[両側 95%信頼区間]	[26.141, 42.723]	[24.292, 40.699]
投与 52 週目	n=81	n=83
例数 (%)	21 (25.9)	22 (26.5)
[両側 95%信頼区間]	[16.820, 36.860]	[17.415, 37.336]
治療期終了時（52 週目）	n=142	n=145
例数 (%)	37 (26.1)	30 (20.7)
[両側 95%信頼区間]	[19.057, 34.083]	[14.416, 28.199]

総括報告書（メトホルミン併用）（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2.7.6.6-29に、平均値及び標準偏差の投与量別推移図を図2.7.6.6-32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167.4 mg/dL、25 mg併用では170.0 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-16.4 mg/dL、25 mg 併用では-17.7 mg/dL であった。

表 2.7.6.6-29　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（メトホルミン併用）

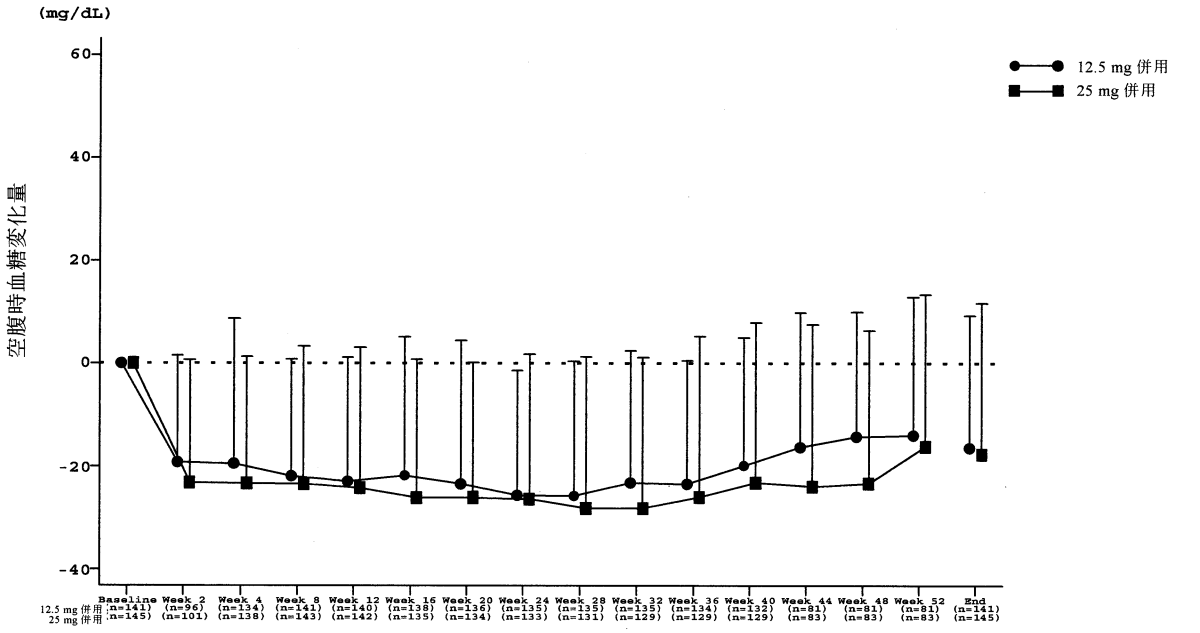
	SYR-322	
	12.5 mg 併用 n=142	25 mg 併用 n=145
ベースライン（0 週）		
例数	142	145
平均値 (SD)	167.4 (35.97)	170.0 (34.50)
投与 2 週目		
例数	96	101
平均値 (SD)	146.4 (27.31)	145.6 (22.61)
投与 2 週目のベースラインからの変化量		
例数	96	101
平均値 (SD)	-19.3 (20.80)	-23.1 (23.79)
投与 4 週目		
例数	134	138
平均値 (SD)	148.0 (36.78)	147.4 (29.60)
投与 4 週目のベースラインからの変化量		
例数	134	138
平均値 (SD)	-19.5 (28.22)	-23.3 (24.59)
投与 8 週目		
例数	141	143
平均値 (SD)	145.6 (27.88)	146.4 (27.29)
投与 8 週目のベースラインからの変化量		
例数	141	143
平均値 (SD)	-22.0 (22.76)	-23.4 (26.75)
投与 12 週目		
例数	140	142
平均値 (SD)	143.4 (28.73)	145.9 (28.31)
投与 12 週目のベースラインからの変化量		
例数	140	142
平均値 (SD)	-22.9 (24.04)	-24.2 (27.30)
投与 16 週目		
例数	138	135
平均値 (SD)	144.6 (29.92)	144.2 (27.03)
投与 16 週目のベースラインからの変化量		
例数	138	135
平均値 (SD)	-21.8 (26.86)	-26.1 (26.93)
投与 20 週目		
例数	136	134
平均値 (SD)	142.8 (30.65)	144.1 (27.75)
投与 20 週目のベースラインからの変化量		
例数	136	134
平均値 (SD)	-23.4 (27.88)	-26.1 (26.19)
投与 24 週目		
例数	135	133
平均値 (SD)	139.9 (26.03)	144.1 (28.01)
投与 24 週目のベースラインからの変化量		
例数	135	133
平均値 (SD)	-25.6 (24.22)	-26.3 (28.09)
投与 28 週目		
例数	135	131
平均値 (SD)	139.7 (26.62)	142.0 (28.03)
投与 28 週目のベースラインからの変化量		
例数	135	131
平均値 (SD)	-25.8 (26.16)	-28.2 (29.49)

単位：mg/dL
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 14.3.5 及び表 14.3.6 から引用

表 2.7.6.6-29　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（メトホルミン併用）（続き）

	SYR-322	
	12.5 mg 併用 n=142	25 mg 併用 n=145
投与 32 週目		
例数	135	129
平均値 (SD)	142.3 (30.00)	141.7 (28.68)
投与 32 週目のベースラインからの変化量		
例数	135	129
平均値 (SD)	-23.2 (25.71)	-28.2 (29.31)
投与 36 週目		
例数	134	129
平均値 (SD)	142.0 (27.46)	143.8 (27.81)
投与 36 週目のベースラインからの変化量		
例数	134	129
平均値 (SD)	-23.4 (24.00)	-26.0 (31.26)
投与 40 週目		
例数	132	129
平均値 (SD)	146.1 (28.77)	146.6 (26.22)
投与 40 週目のベースラインからの変化量		
例数	132	129
平均値 (SD)	-19.8 (24.81)	-23.2 (31.13)
投与 44 週目		
例数	81	83
平均値 (SD)	149.1 (35.46)	146.3 (29.19)
投与 44 週目のベースラインからの変化量		
例数	81	83
平均値 (SD)	-16.3 (26.22)	-24.0 (31.49)
投与 48 週目		
例数	81	83
平均値 (SD)	151.1 (30.93)	147.0 (29.33)
投与 48 週目のベースラインからの変化量		
例数	81	83
平均値 (SD)	-14.3 (24.22)	-23.3 (29.73)
投与 52 週目		
例数	81	83
平均値 (SD)	151.4 (33.86)	154.1 (29.90)
投与 52 週目のベースラインからの変化量		
例数	81	83
平均値 (SD)	-14.0 (26.92)	-16.1 (29.60)
治療期終了時（52 週目）		
例数	141	145
平均値 (SD)	151.2 (33.98)	152.2 (29.84)
治療期終了時（52 週目）のベースラインからの変化量		
例数	141	145
平均値 (SD)	-16.4 (25.81)	-17.7 (29.54)

単位：mg/dL
総括報告書（メトホルミン併用）（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（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）図 11.2.3 から引用

図 2.7.6.6-32　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（メトホルミン併用）

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 2.7.6.6-30 に、平均値及び標準偏差の投与量別推移図をそれぞれ図 2.7.6.6-33 及び図 2.7.6.6-34 に示した。

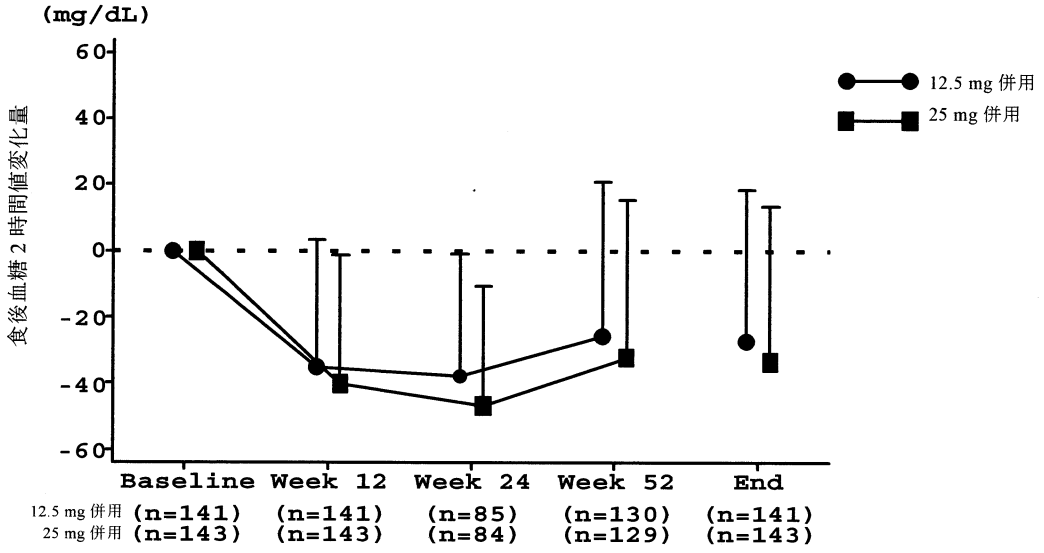
食後血糖 2 時間値の投与前値〔ベースライン（0 週）〕（平均値）は、12.5 mg 併用では 241.5 mg/dL、25 mg 併用では 249.2 mg/dL であった。投与前値からの変化量は、各投与量のすべての評価時点で有意であった。治療期終了時（52 週目）における変化量（平均値）は、12.5 mg 併用では-27.2 mg/dL、25 mg 併用では-33.7 mg/dL であった。

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 458.9 mg·hr/dL、25 mg 併用では 469.3 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-55.7 mg·hr/dL、25 mg 併用では-60.0 mg·hr/dL であった。

表 2.7.6.6-30　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（メトホルミン併用）

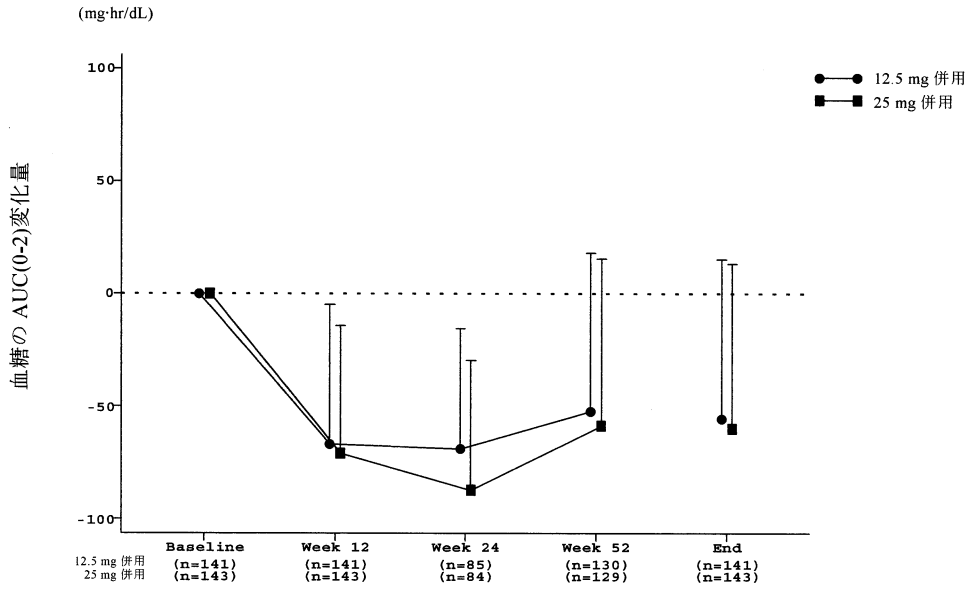
	SYR-322	
	12.5 mg 併用 n=142	25 mg 併用 n=145
血糖（食後 2 時間値）(mg/dL)		
ベースライン (0 週)		
例数	142	145
平均値 (SD)	241.5 (58.49)	249.2 (51.11)
投与 12 週目		
例数	141	143
平均値 (SD)	206.1 (53.06)	209.7 (46.40)
投与 12 週目のベースラインからの変化量		
例数	141	143
平均値 (SD)	-35.3 (38.84)	-40.2 (38.77)
投与 24 週目		
例数	85	84
平均値 (SD)	200.8 (45.12)	204.7 (43.51)
投与 24 週目のベースラインからの変化量		
例数	85	84
平均値 (SD)	-37.8 (37.05)	-47.0 (36.18)
投与 52 週目		
例数	130	129
平均値 (SD)	213.3 (57.18)	215.8 (46.19)
投与 52 週目のベースラインからの変化量		
例数	130	129
平均値 (SD)	-25.6 (46.60)	-32.2 (47.83)
治療期終了時（52 週目）		
例数	141	143
平均値 (SD)	214.2 (60.14)	216.3 (44.83)
治療期終了時（52 週目）のベースラインからの変化量		
例数	141	143
平均値 (SD)	-27.2 (45.82)	-33.7 (47.07)
血糖〔AUC(0-2)〕(mg·hr/dL)		
ベースライン (0 週)		
例数	142	145
平均値 (SD)	458.9 (90.68)	469.3 (83.34)
投与 12 週目		
例数	141	143
平均値 (SD)	392.0 (76.35)	399.0 (69.24)
投与 12 週目のベースラインからの変化量		
例数	141	143
平均値 (SD)	-66.8 (61.87)	-70.9 (56.63)
投与 24 週目		
例数	85	84
平均値 (SD)	379.0 (57.19)	384.4 (61.74)
投与 24 週目のベースラインからの変化量		
例数	85	84
平均値 (SD)	-68.8 (53.34)	-87.3 (57.62)
投与 52 週目		
例数	130	129
平均値 (SD)	402.4 (79.20)	409.1 (70.80)
投与 52 週目のベースラインからの変化量		
例数	130	129
平均値 (SD)	-52.4 (70.60)	-58.7 (74.31)
治療期終了時 (52 週目)		
例数	141	143
平均値 (SD)	403.1 (85.50)	409.9 (69.72)
治療期終了時 (52 週目) のベースラインからの変化量		
例数	141	143
平均値 (SD)	-55.7 (70.87)	-60.0 (73.35)

総括報告書（メトホルミン併用）（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（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）図 11.2.5 から引用

図 2.7.6.6-33　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（メトホルミン併用）



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

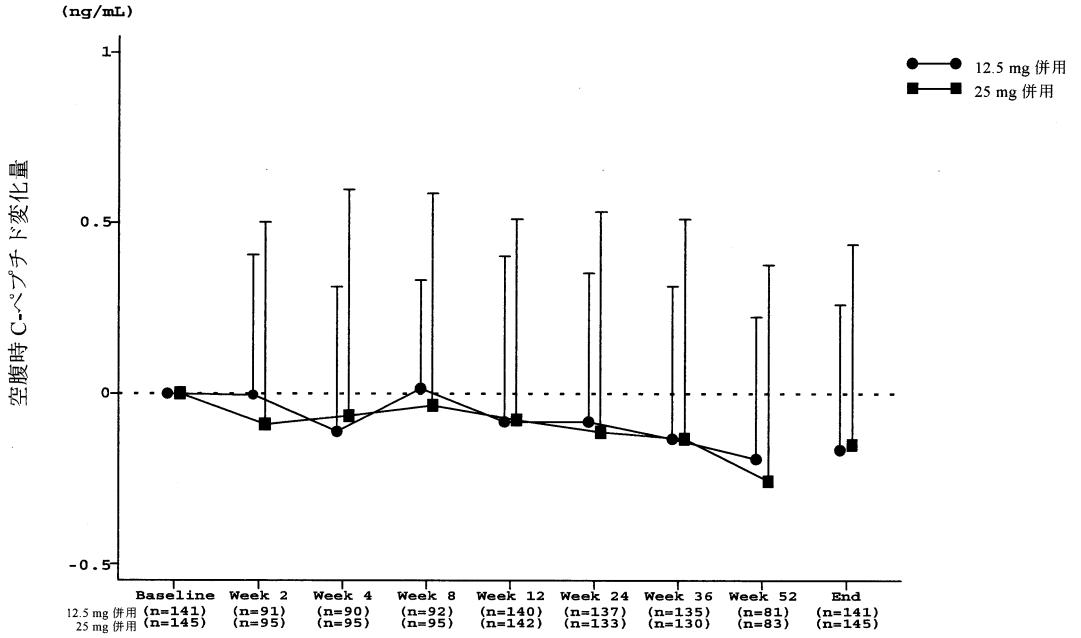
図 2.7.6.6-34　食事負荷試験における血糖の AUC(0-2)変化量（平均値・標準偏差）の投与量別推移図–最大の解析対象集団（メトホルミン併用）

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 2.7.6.6-35 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 1.68 ng/mL、25 mg 併用では 1.88 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 2 週目及び 8 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 24 週目、36 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-0.17 ng/mL、25 mg 併用では-0.15 ng/mL であった。



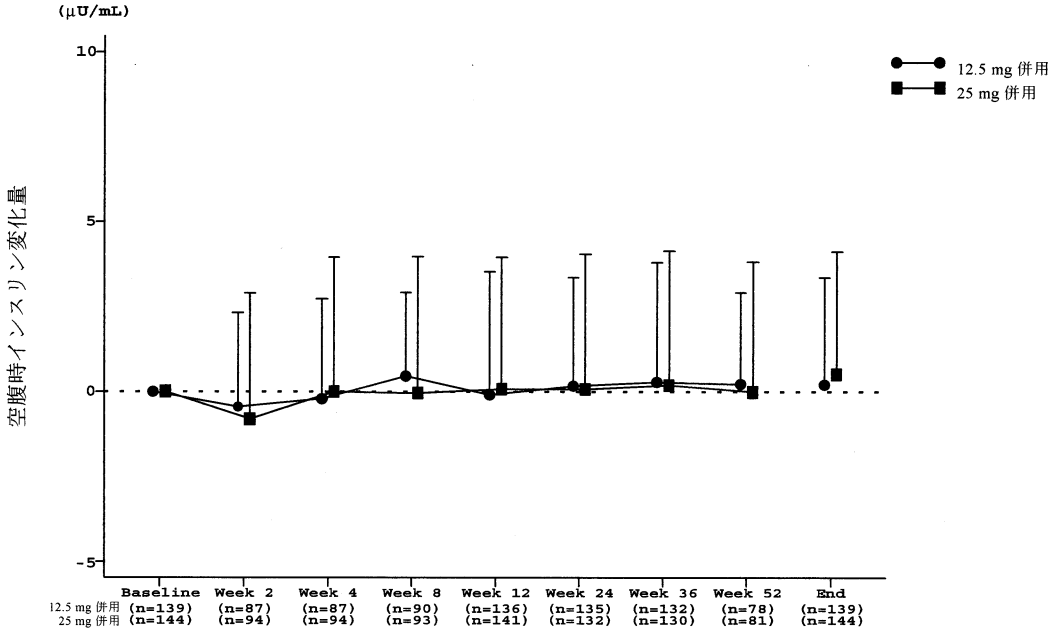
Baseline：ベースライン（0 週）、End：治療期終了時（52 週目）
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）図 11.2.6 から引用

図 2.7.6.6-35　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（メトホルミン併用）

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2.7.6.6-36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7.06 μU/mL、25 mg併用では7.64 μU/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併用では投与2週目のみ有意であった。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0.20 μU/mL、25 mg併用では0.50 μU/mLであった。



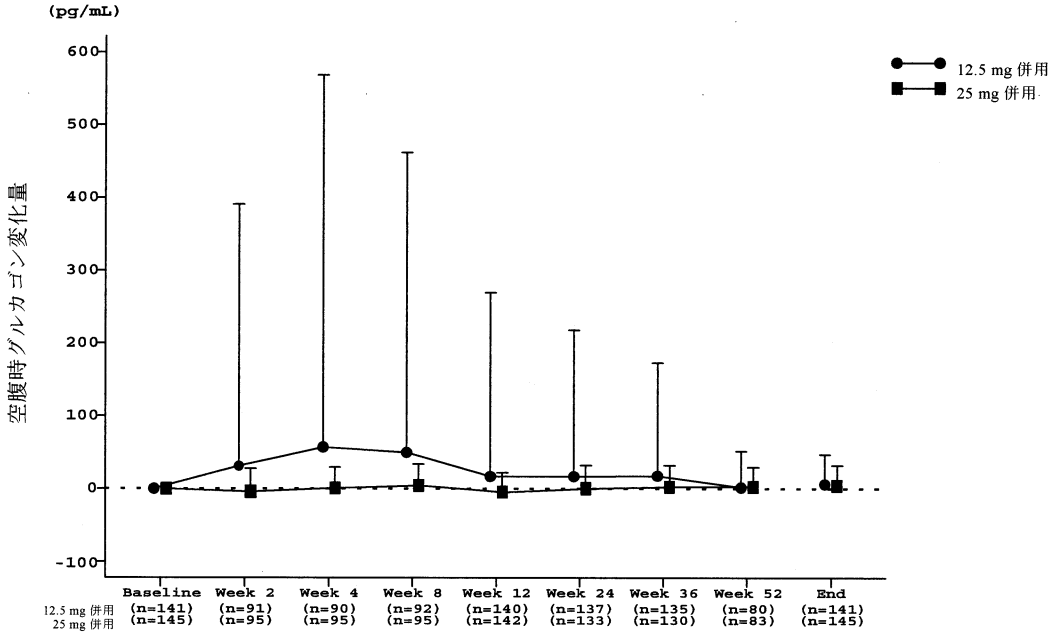
Baseline：ベースライン（0週）、End：治療期終了時（52週目）
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）図11.2.7から引用

図2.7.6.6-36　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（メトホルミン併用）

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2.7.6.6-37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104.5 pg/mL、25 mg併用では111.0 pg/mL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6.6 pg/mL、25 mg併用では4.2 pg/mLであった。



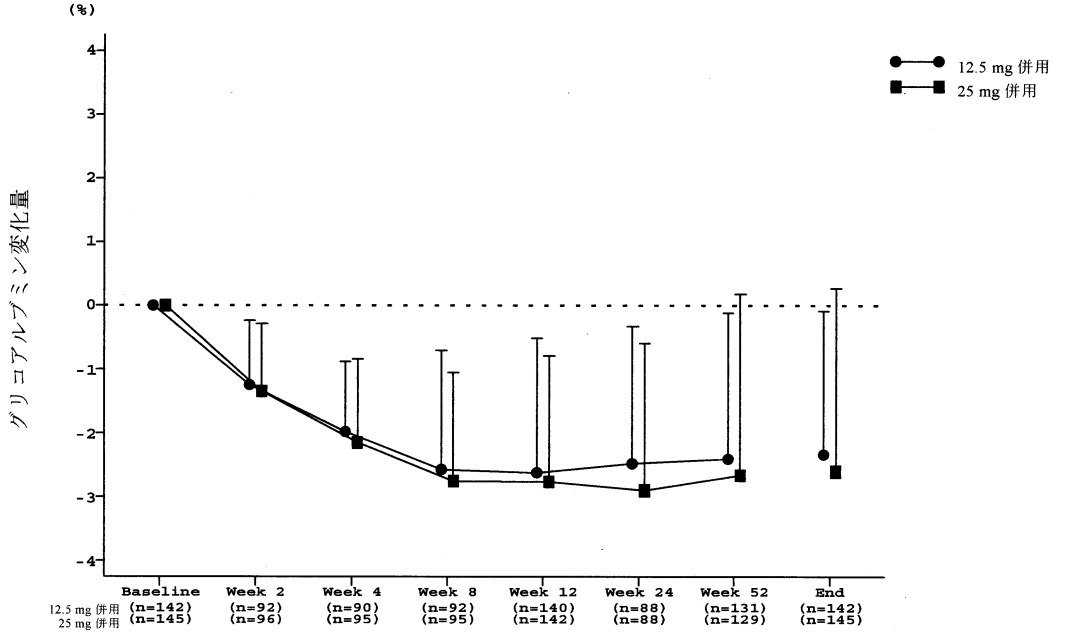
Baseline：ベースライン（0週）、End：治療期終了時（52週目）
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）図11.2.8から引用

図2.7.6.6-37　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（メトホルミン併用）

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2.7.6.6-38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21.80%、25 mg併用では21.68%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-2.34%、25 mg併用では-2.61%であった。



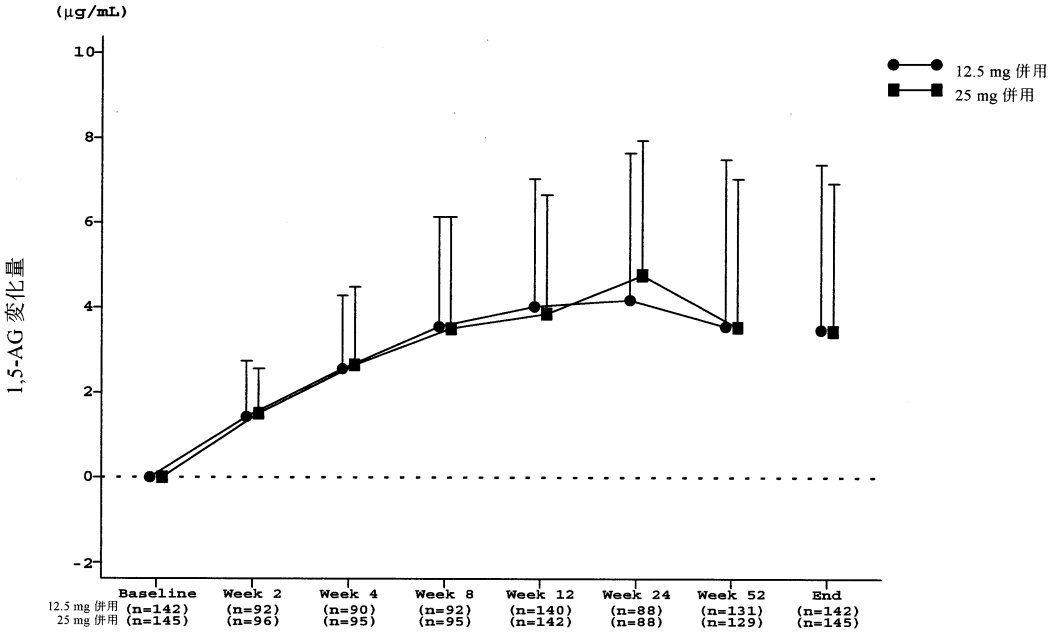
Baseline：ベースライン（0週）、End：治療期終了時（52週目）
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）図11.2.9から引用

図2.7.6.6-38　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（メトホルミン併用）

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2.7.6.6-39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5.97 μg/mL、25 mg併用では4.85 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3.48 μg/mL、25 mg併用では3.44 μg/mLであった。



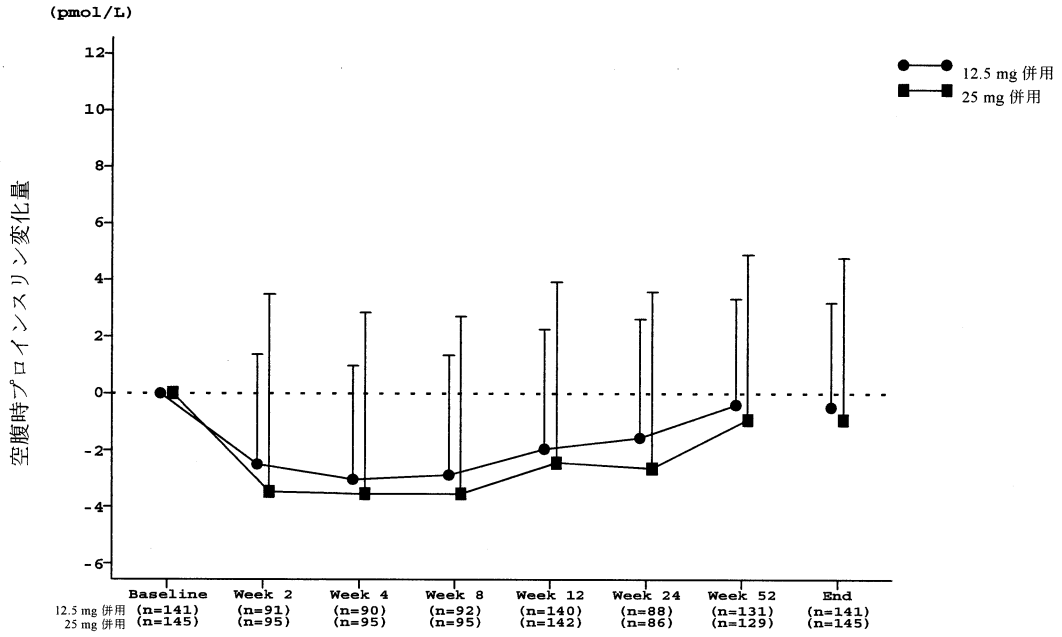
Baseline：ベースライン（0週）、End：治療期終了時（52週目）
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）図11.2.10から引用

図2.7.6.6-39　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（メトホルミン併用）

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2.7.6.6-40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8.35 pmol/L、25 mg併用では9.65 pmol/Lであった。投与前値からの変化量は、各投与量の投与52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-0.49 pmol/L、25 mg併用では-0.92 pmol/Lであった。



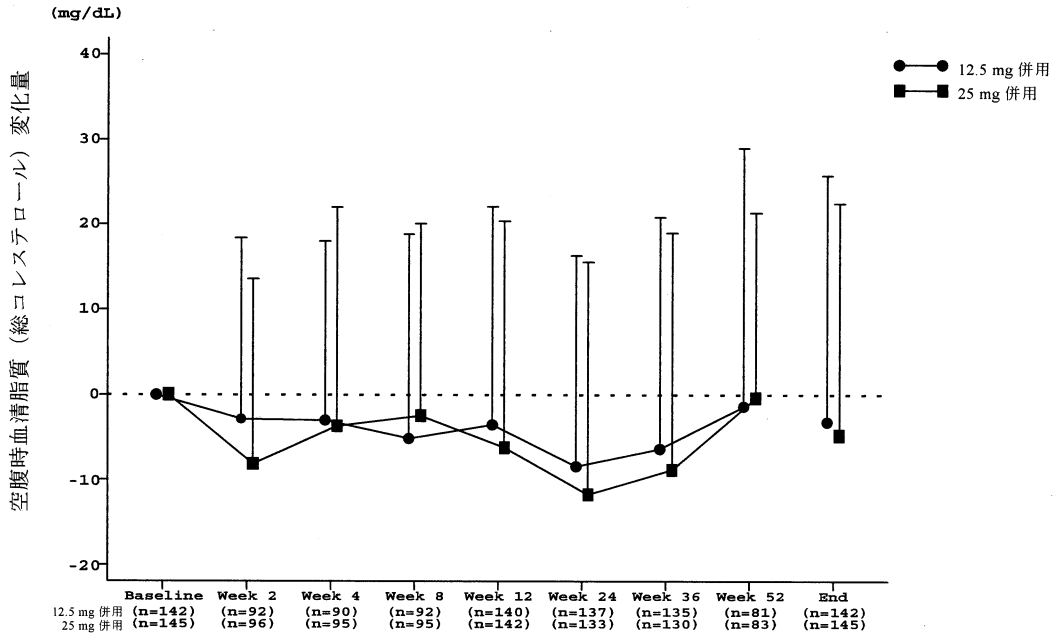
Baseline：ベースライン（0週）、End：治療期終了時（52週目）
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）図11.2.11から引用

図2.7.6.6-40　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（メトホルミン併用）

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2.7.6.6-41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203.7 mg/dL、25 mg併用では200.2 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8週目、24週目及び36週目で有意であり、25 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-3.3 mg/dL、25 mg併用では-4.8 mg/dLであった。



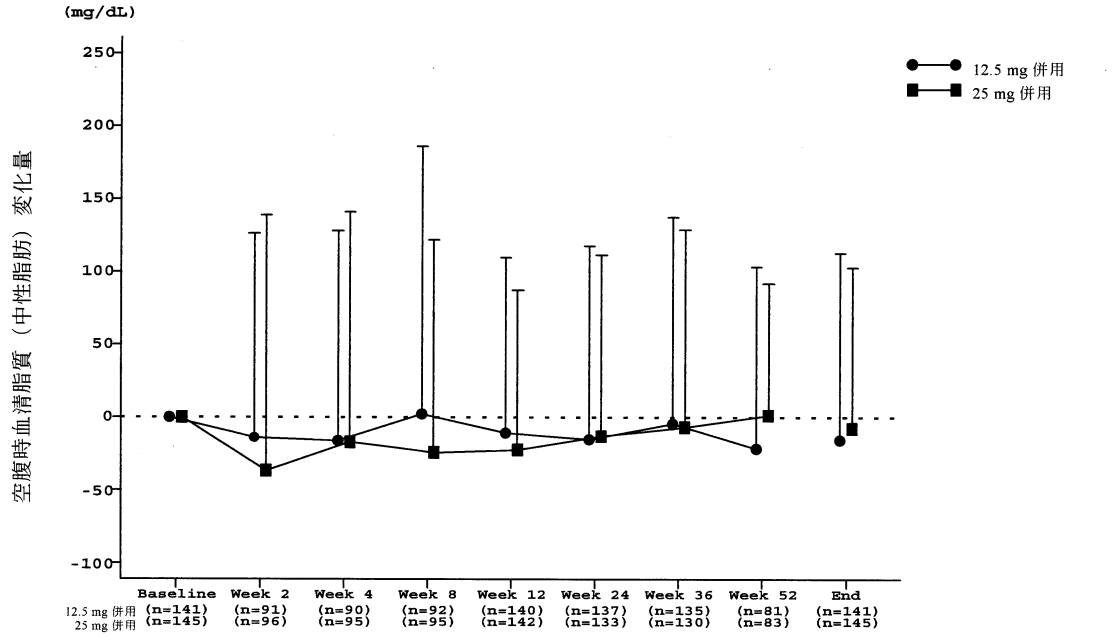
Baseline：ベースライン（0週）、End：治療期終了時（52週目）
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）図11.2.12から引用

図2.7.6.6-41　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（メトホルミン併用）

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2.7.6.6-42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168.8 mg/dL、25 mg併用では170.2 mg/dL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-15.5 mg/dL、25 mg併用では-7.8 mg/dLであった。



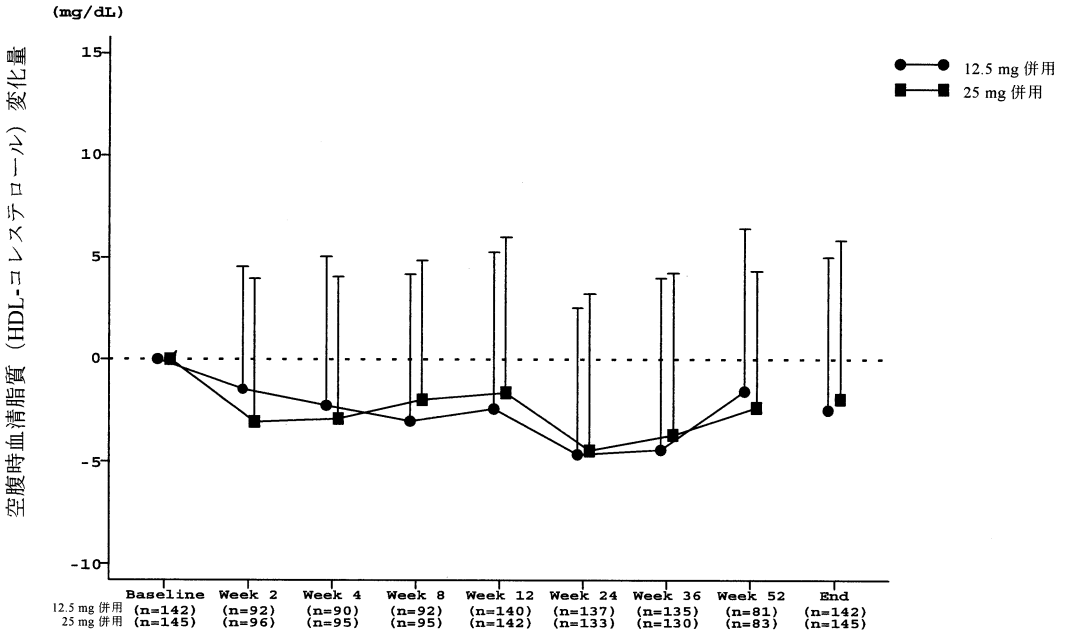
Baseline：ベースライン（0週）、End：治療期終了時（52週目）
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）図11.2.13から引用

図2.7.6.6-42　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（メトホルミン併用）

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 2.7.6.6-43 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 57.1 mg/dL、25 mg 併用では 54.9 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 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-2.5 mg/dL、25 mg 併用では-1.9 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。



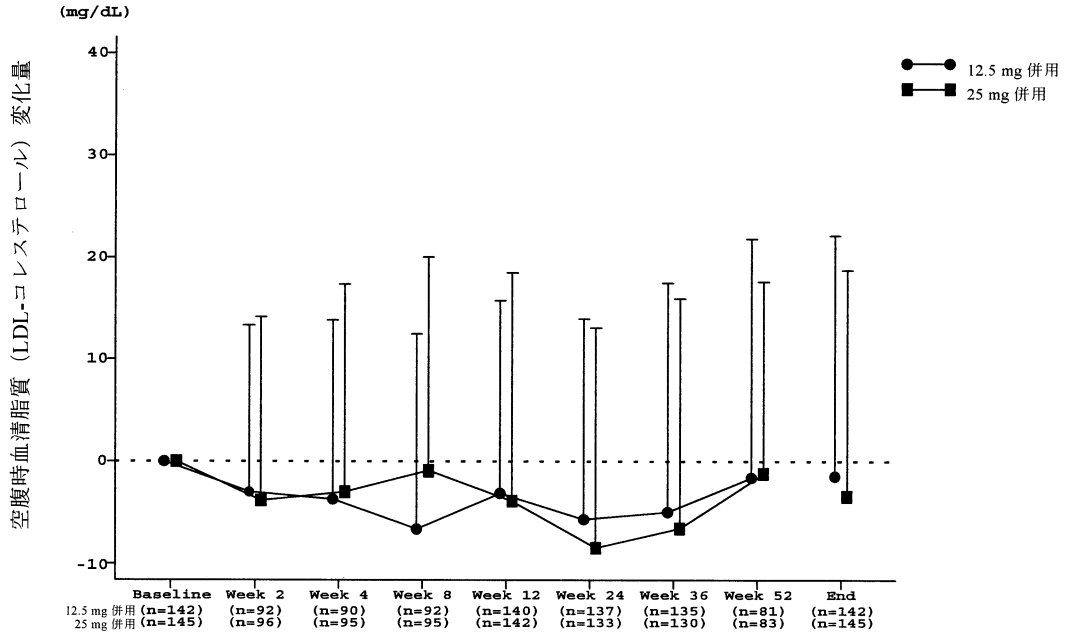
Baseline：ベースライン（0 週）、End：治療期終了時（52 週目）
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）図 11.2.14 から引用

図 2.7.6.6-43　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（メトホルミン併用）

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2.7.6.6-44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122.8 mg/dL、25 mg併用では120.9 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4週目、8週目、24週目及び36週目で有意であり、25 mg併用では投与2週目、12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-1.5 mg/dL、25 mg併用では-3.5 mg/dLであった。



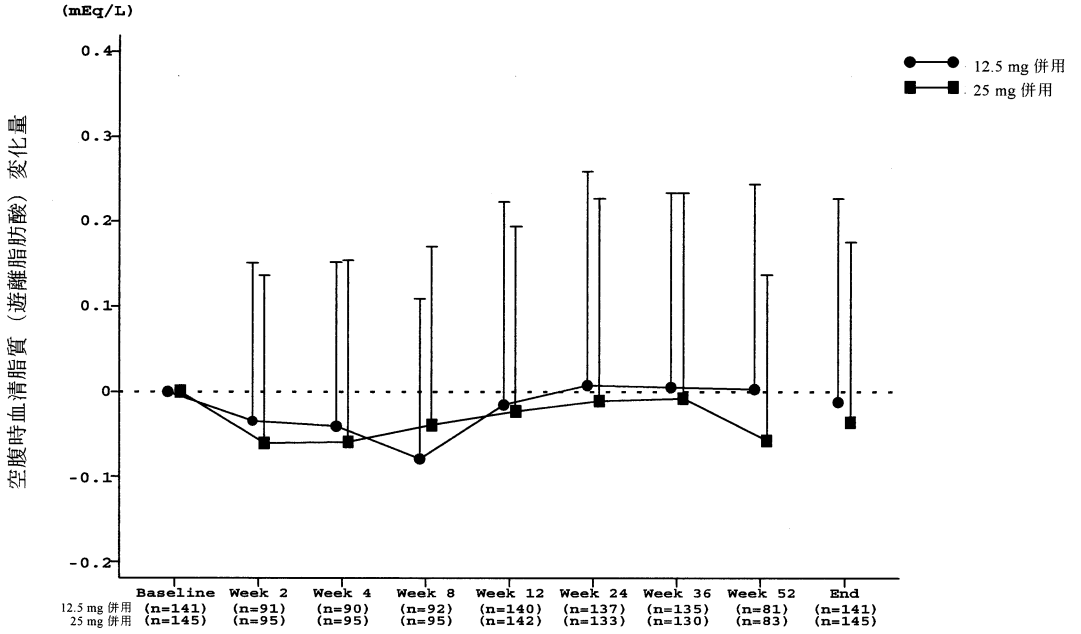
Baseline：ベースライン（0週）、End：治療期終了時（52週目）
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）図11.2.15から引用

図2.7.6.6-44　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（メトホルミン併用）

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2.7.6.6-45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0.556 mEq/L、25 mg併用では0.555 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4週目及び8週目で有意であり、25 mg併用では投与2週目、4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-0.012 mEq/L、25 mg併用では-0.036 mEq/Lであった。



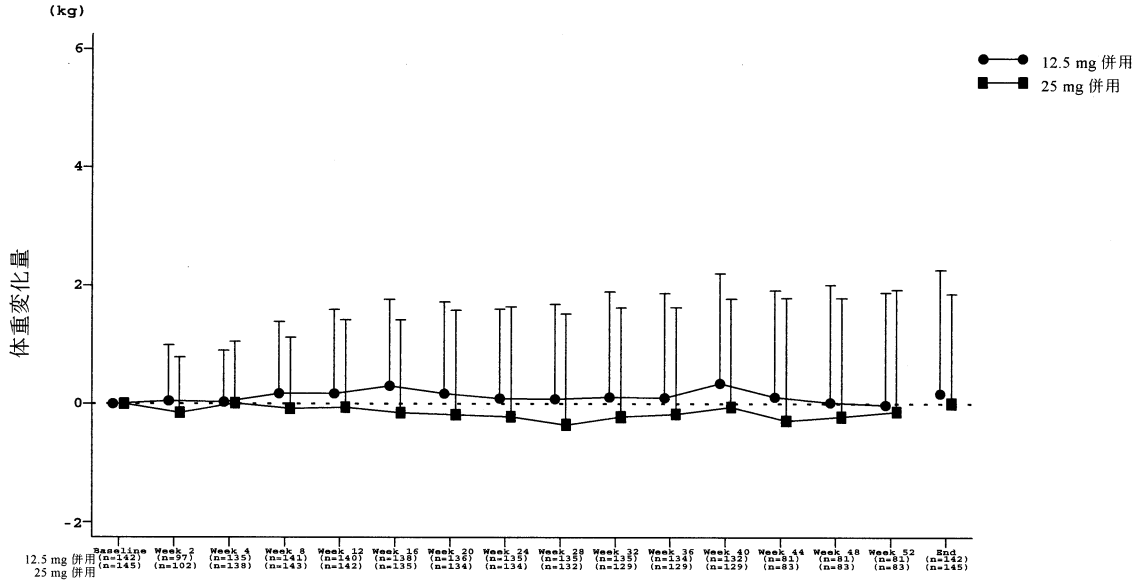
Baseline：ベースライン（0週）、End：治療期終了時（52週目）
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）図11.2.16から引用

図2.7.6.6-45　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（メトホルミン併用）

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2.7.6.6-46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68.88 kg、25 mg併用では70.41 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16週目及び40週目で有意であり、25 mg併用では投与28週目で有意であった（12.5 mg併用では増加、25 mg併用では減少）。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0.17 kg、25 mg併用では0.00 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。



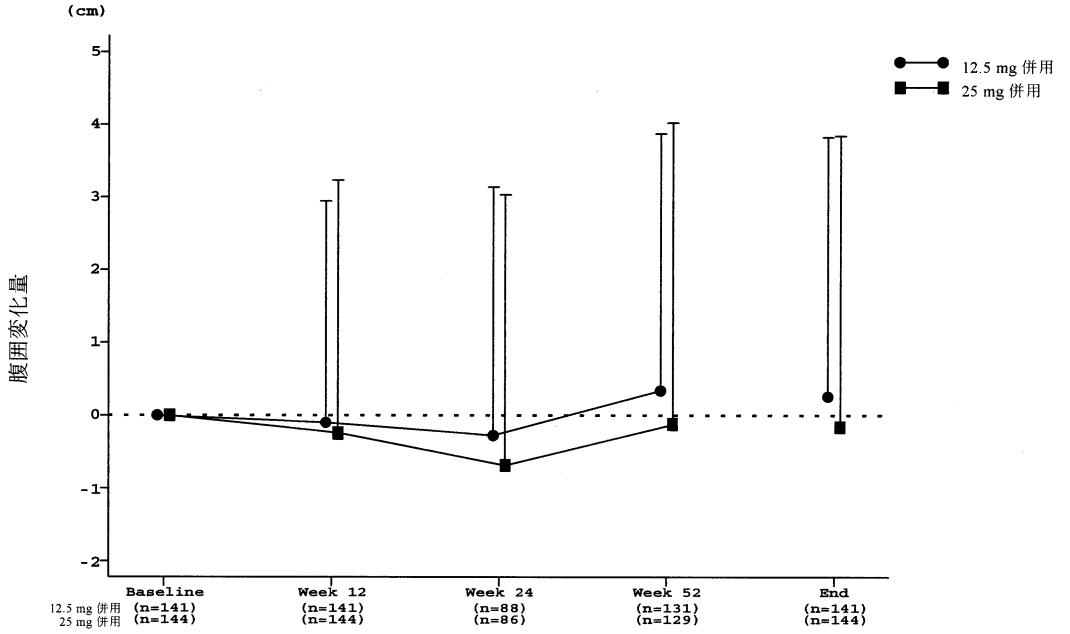
Baseline：ベースライン（0週）、End：治療期終了時（52週目）
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）図11.2.17から引用

図2.7.6.6-46　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（メトホルミン併用）

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 2.7.6.6-47 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 89.47 cm、25 mg 併用では 90.43 cm 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 0.26 cm、25 mg 併用では-0.16 cm であった。



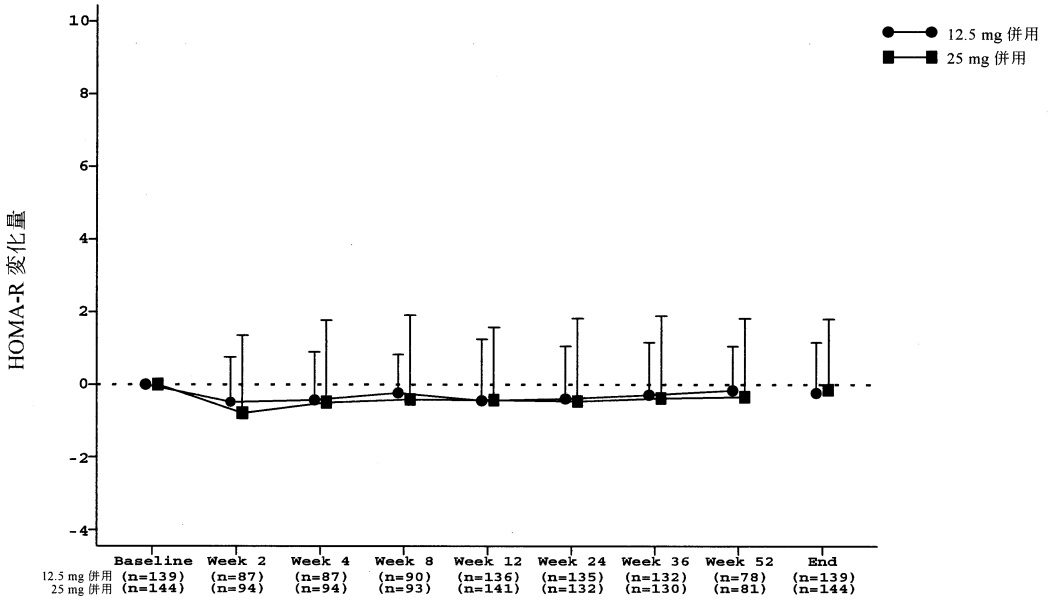
Baseline：ベースライン（0 週）、End：治療期終了時（52 週目）
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）図 11.2.18 から引用

図 2.7.6.6-47　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（メトホルミン併用）

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2.7.6.6-48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2.96、25 mg併用では3.29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、4週目、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-0.23、25 mg併用では-0.15であった。



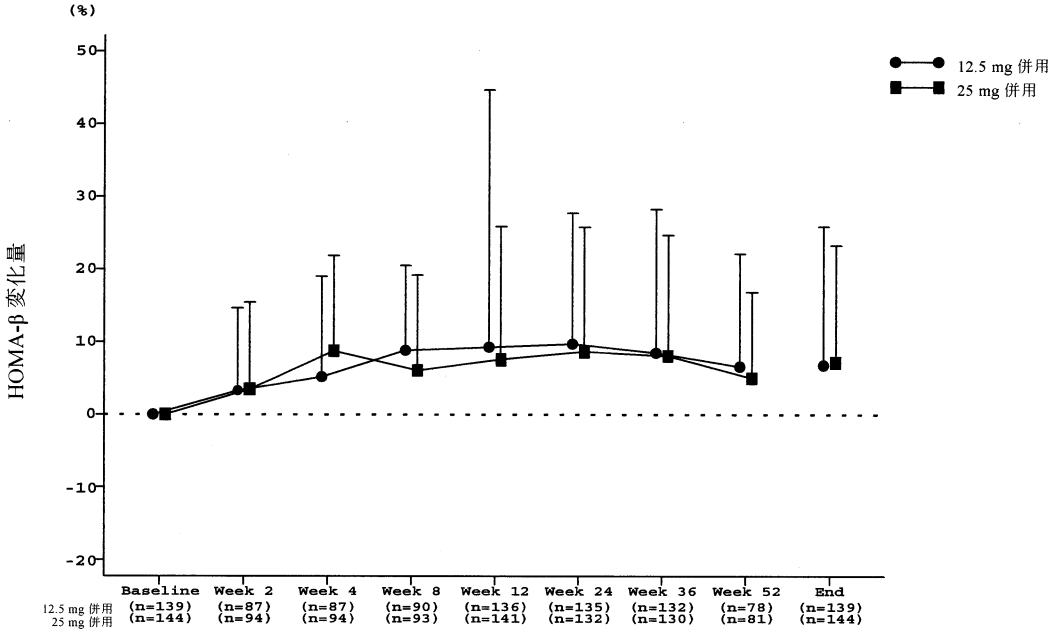
Baseline：ベースライン（0週）、End：治療期終了時（52週目）
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）図11.2.19から引用

図2.7.6.6-48　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（メトホルミン併用）

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 2.7.6.6-49 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 26.43%、25 mg 併用では 28.01%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 6.81%、25 mg 併用では 7.15%であった。



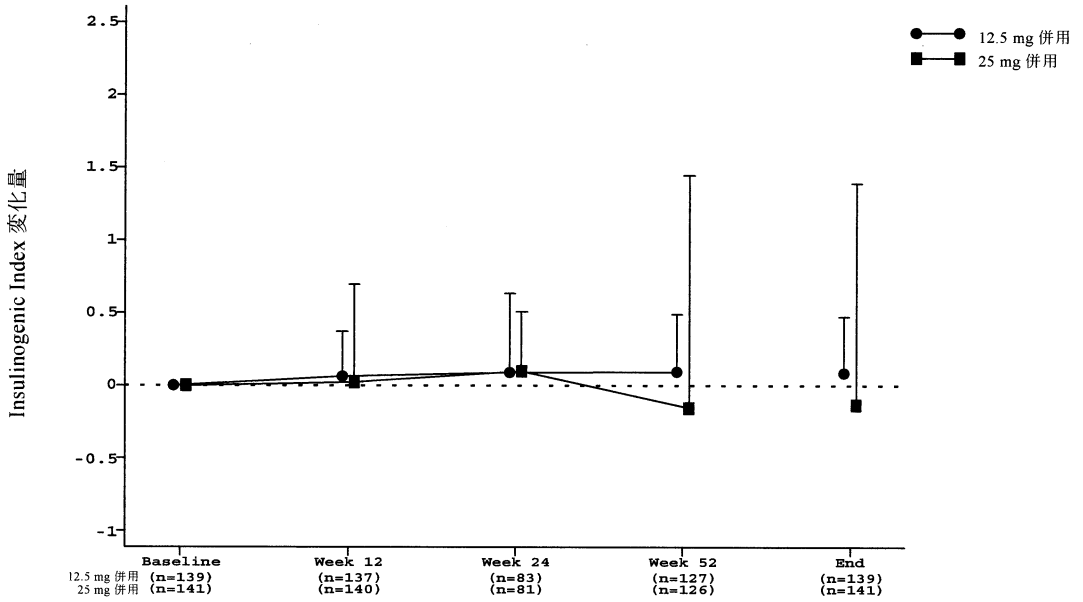
Baseline：ベースライン（0 週）、End：治療期終了時（52 週目）
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）図 11.2.20 から引用

図 2.7.6.6-49　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（メトホルミン併用）

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 2.7.6.6-50 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 0.30、25 mg 併用では 0.33 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 併用では投与 24 週目のみ有意であった。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 0.09、25 mg 併用では-0.13 であった。



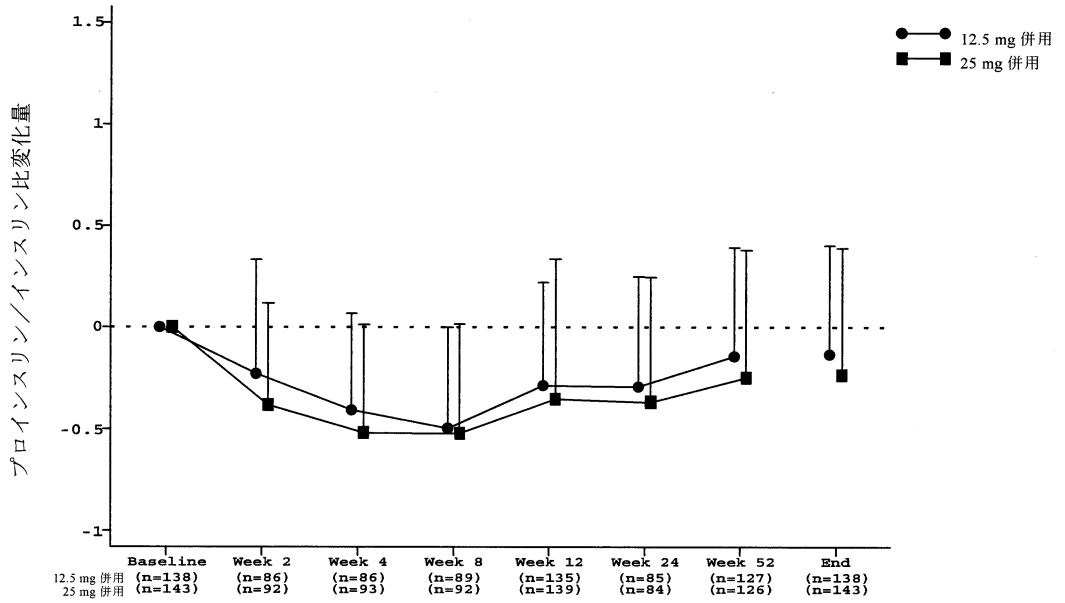
Baseline：ベースライン（0 週）、End：治療期終了時（52 週目）
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）図 11.2.21 から引用

図 2.7.6.6-50　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（メトホルミン併用）

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2.7.6.6-51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1.306、25 mg併用では1.406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-0.133、25 mg併用では-0.234であった。



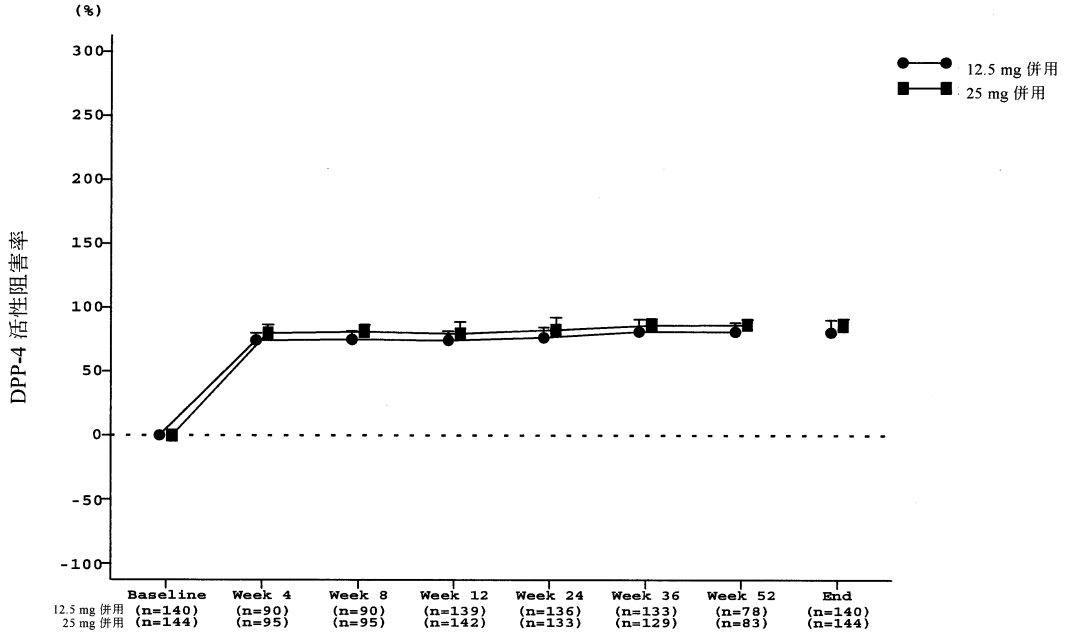
Baseline：ベースライン（0週）、End：治療期終了時（52週目）
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）図11.2.22から引用

図2.7.6.6-51　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（メトホルミン併用）

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 2.7.6.6-52 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 74.27～81.20%、25 mg 併用で 79.42～86.57%であり、各投与量のすべての評価時点で有意であった。



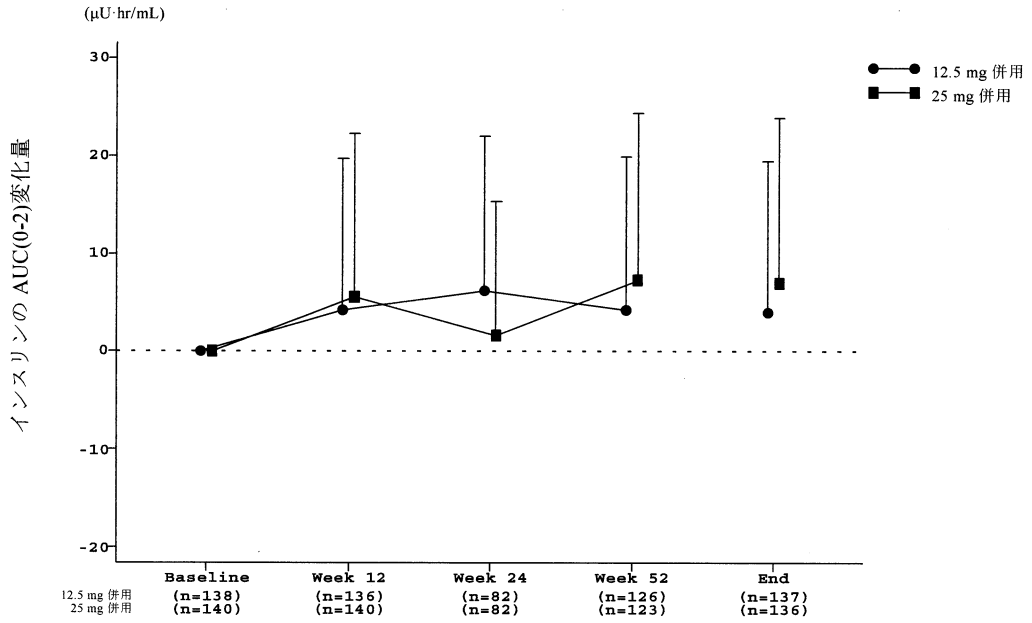
Baseline：ベースライン（0 週）、End：治療期終了時（52 週目）
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）図 11.2.23 から引用

図 2.7.6.6-52　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（メトホルミン併用）

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 2.7.6.6-53 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 45.11 μU·hr/mL、25 mg 併用では 47.71 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、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 3.99 μU·hr/mL、25 mg 併用では 6.99 μU·hr/mL であった。



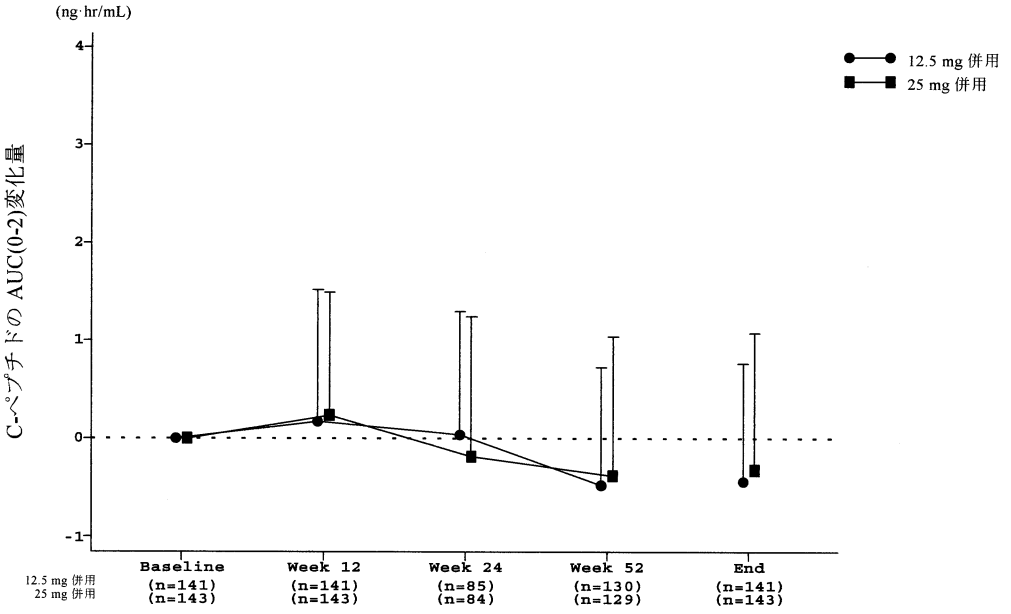
Baseline：ベースライン（0 週）、End：治療期終了時（52 週目）
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）図 11.2.24 から引用

図 2.7.6.6-53　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（メトホルミン併用）

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 2.7.6.6-54 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 6.47 ng·hr/mL、25 mg 併用では 6.95 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-0.44 ng·hr/mL、25 mg 併用では-0.32 ng·hr/mL であった。



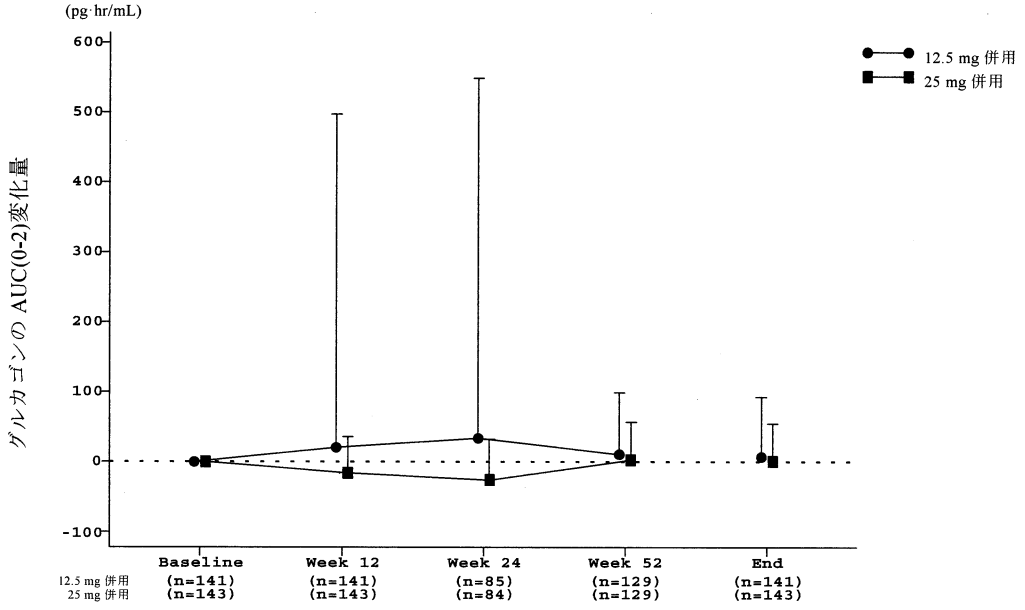
Baseline：ベースライン（0 週）、End：治療期終了時（52 週目）
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）図 11.2.25 から引用

図 2.7.6.6-54　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（メトホルミン併用）

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 2.7.6.6-55 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 235.5 pg·hr/mL、25 mg 併用では 247.7 pg·hr/mL であった。投与前値からの変化量は、12.5 mg 併用ではいずれの評価時点でも有意ではなく、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 7.0 pg·hr/mL、25 mg 併用では 0.5 pg·hr/mL であった。



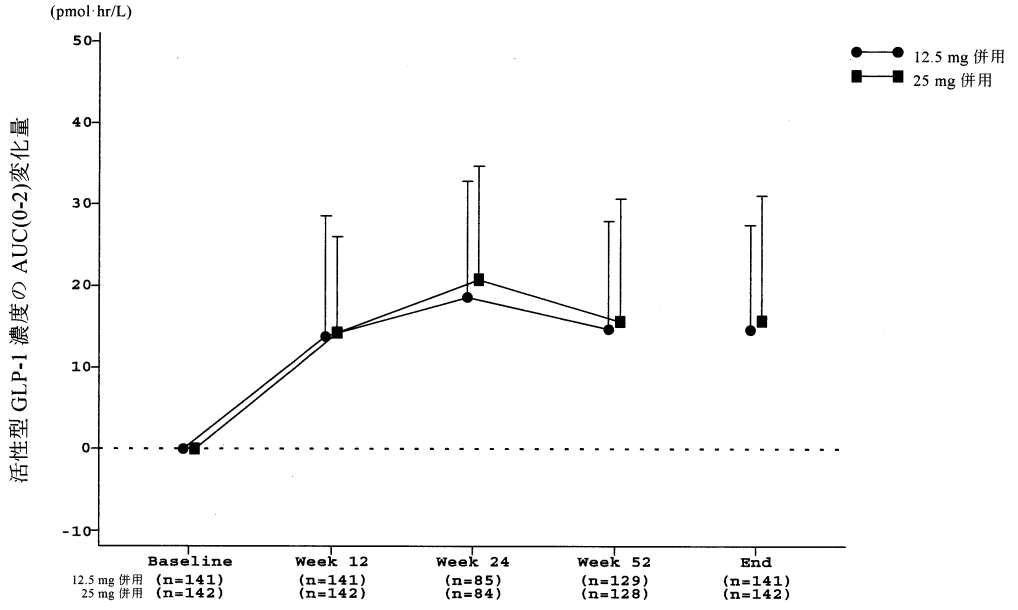
Baseline：ベースライン（0 週）、End：治療期終了時（52 週目）
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）図 11.2.26 から引用

図 2.7.6.6-55　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（メトホルミン併用）

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 2.7.6.6-56 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 8.936 pmol·hr/L、25 mg 併用では 9.498 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 14.601 pmol·hr/L、25 mg 併用では 15.727 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（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）図 11.2.27 から引用

図 2.7.6.6-56　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（メトホルミン併用）

iii）部分集団の検討

a）HbA1c 変化量

「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、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、以下同様）ごとに、投与量別の平均値及び標準偏差を表 2.7.6.6-31 に、平均値及び標準偏差の投与量別推移図を図 2.7.6.6-57 に示した。

なお、本治験（メトホルミン併用）においてメトホルミンの用法用量は適宜変更可能としたが、治療期終了時（52 週目）において、対照観察期開始時よりメトホルミンの 1 日投与量を変更した症例は、12.5 mg 併用及び 25 mg 併用でそれぞれ 2 例及び 6 例と少数であったことから、メトホルミンの 1 日投与量変更状況別の検討は行わなかった。

対照観察期のメトホルミンの1日投与量が500 mg/日の層（以下、500 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7.46%及び7.54%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-0.55%、25 mg併用では-0.67%であった。

対照観察期のメトホルミンの1日投与量が750 mg/日の層（以下、750 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7.75%及び7.81%であった。投与前値からの変化量は、12.5 mg併用では投与48週目及び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-0.34%、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HbA1cの変化量（平均値）は、いずれの投与量においても500 mg/日の層で750 mg/日の層より低下量が大きかった。また、いずれの層においても、25 mg併用で12.5 mg併用より低下量が大きかった。

表 2.7.6.6-31　対照観察期のメトホルミンの 1 日投与量別 HbA1c 変化量（投与量別）–最大の解析対象集団（メトホルミン併用）

対照観察期のメトホルミンの1日投与量		SYR-322	
		12.5 mg 併用 n=142	25 mg 併用 n=145
500 mg/日	ベースライン（0 週）		
	例数	71	67
	平均値 (SD)	7.46 (0.933)	7.54 (0.855)
	投与 2 週目		
	例数	48	48
	平均値 (SD)	7.12 (0.712)	7.39 (0.753)
	投与 2 週目のベースラインからの変化量		
	例数	48	48
	平均値 (SD)	-0.16 (0.108)	-0.12 (0.159)
	投与 4 週目		
	例数	67	64
	平均値 (SD)	7.11 (0.980)	7.24 (0.830)
	投与 4 週目のベースラインからの変化量		
	例数	67	64
	平均値 (SD)	-0.33 (0.260)	-0.33 (0.283)
	投与 8 週目		
	例数	70	67
	平均値 (SD)	6.95 (0.957)	6.95 (0.805)
	投与 8 週目のベースラインからの変化量		
	例数	70	67
	平均値 (SD)	-0.51 (0.331)	-0.59 (0.412)
	投与 12 週目		
	例数	69	66
	平均値 (SD)	6.83 (0.678)	6.84 (0.792)
	投与 12 週目のベースラインからの変化量		
	例数	69	66
	平均値 (SD)	-0.56 (0.379)	-0.71 (0.495)
	投与 16 週目		
	例数	68	61
	平均値 (SD)	6.73 (0.605)	6.73 (0.786)
	投与 16 週目のベースラインからの変化量		
	例数	68	61
	平均値 (SD)	-0.65 (0.435)	-0.80 (0.493)
	投与 20 週目		
	例数	68	61
	平均値 (SD)	6.76 (0.620)	6.74 (0.782)
	投与 20 週目のベースラインからの変化量		
	例数	68	61
	平均値 (SD)	-0.64 (0.473)	-0.79 (0.542)
	投与 24 週目		
	例数	67	61
	平均値 (SD)	6.70 (0.598)	6.72 (0.785)
	投与 24 週目のベースラインからの変化量		
	例数	67	61
	平均値 (SD)	-0.66 (0.537)	-0.81 (0.546)
	投与 28 週目		
	例数	67	61
	平均値 (SD)	6.67 (0.562)	6.66 (0.797)
	投与 28 週目のベースラインからの変化量		
	例数	67	61
	平均値 (SD)	-0.69 (0.489)	-0.88 (0.582)

単位：%
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 14.3.69 及び表 14.3.70 から引用

表 2.7.6.6-31　対照観察期のメトホルミンの 1 日投与量別 HbA1c 変化量（投与量別）
–最大の解析対象集団（メトホルミン併用）（続き）

対照観察期のメトホルミンの1日投与量		SYR-322	
		12.5 mg 併用 n=142	25 mg 併用 n=145
500 mg/日	投与 32 週目		
	例数	67	60
	平均値 (SD)	6.67 (0.586)	6.63 (0.758)
	投与 32 週目のベースラインからの変化量		
	例数	67	60
	平均値 (SD)	-0.69 (0.516)	-0.88 (0.623)
	投与 36 週目		
	例数	67	60
	平均値 (SD)	6.66 (0.622)	6.62 (0.699)
	投与 36 週目のベースラインからの変化量		
	例数	67	60
	平均値 (SD)	-0.70 (0.563)	-0.89 (0.629)
	投与 40 週目		
	例数	66	60
	平均値 (SD)	6.67 (0.651)	6.65 (0.691)
	投与 40 週目のベースラインからの変化量		
	例数	66	60
	平均値 (SD)	-0.71 (0.597)	-0.86 (0.698)
	投与 44 週目		
	例数	39	39
	平均値 (SD)	6.52 (0.431)	6.67 (0.717)
	投与 44 週目のベースラインからの変化量		
	例数	39	39
	平均値 (SD)	-0.67 (0.663)	-0.82 (0.667)
	投与 48 週目		
	例数	39	39
	平均値 (SD)	6.61 (0.463)	6.78 (0.790)
	投与 48 週目のベースラインからの変化量		
	例数	39	39
	平均値 (SD)	-0.58 (0.585)	-0.71 (0.701)
	投与 52 週目		
	例数	39	39
	平均値 (SD)	6.71 (0.589)	6.88 (0.871)
	投与 52 週目のベースラインからの変化量		
	例数	39	39
	平均値 (SD)	-0.48 (0.586)	-0.61 (0.706)
	治療期終了時（52 週目）		
	例数	71	67
	平均値 (SD)	6.91 (1.008)	6.87 (0.782)
	治療期終了時（52 週目）のベースラインからの変化量		
	例数	71	67
	平均値 (SD)	-0.55 (0.569)	-0.67 (0.713)

単位：%
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 14.3.69 及び表 14.3.70 から引用

表 2.7.6.6-31　対照観察期のメトホルミンの 1 日投与量別 HbA1c 変化量（投与量別）–最大の解析対象集団（メトホルミン併用）（続き）

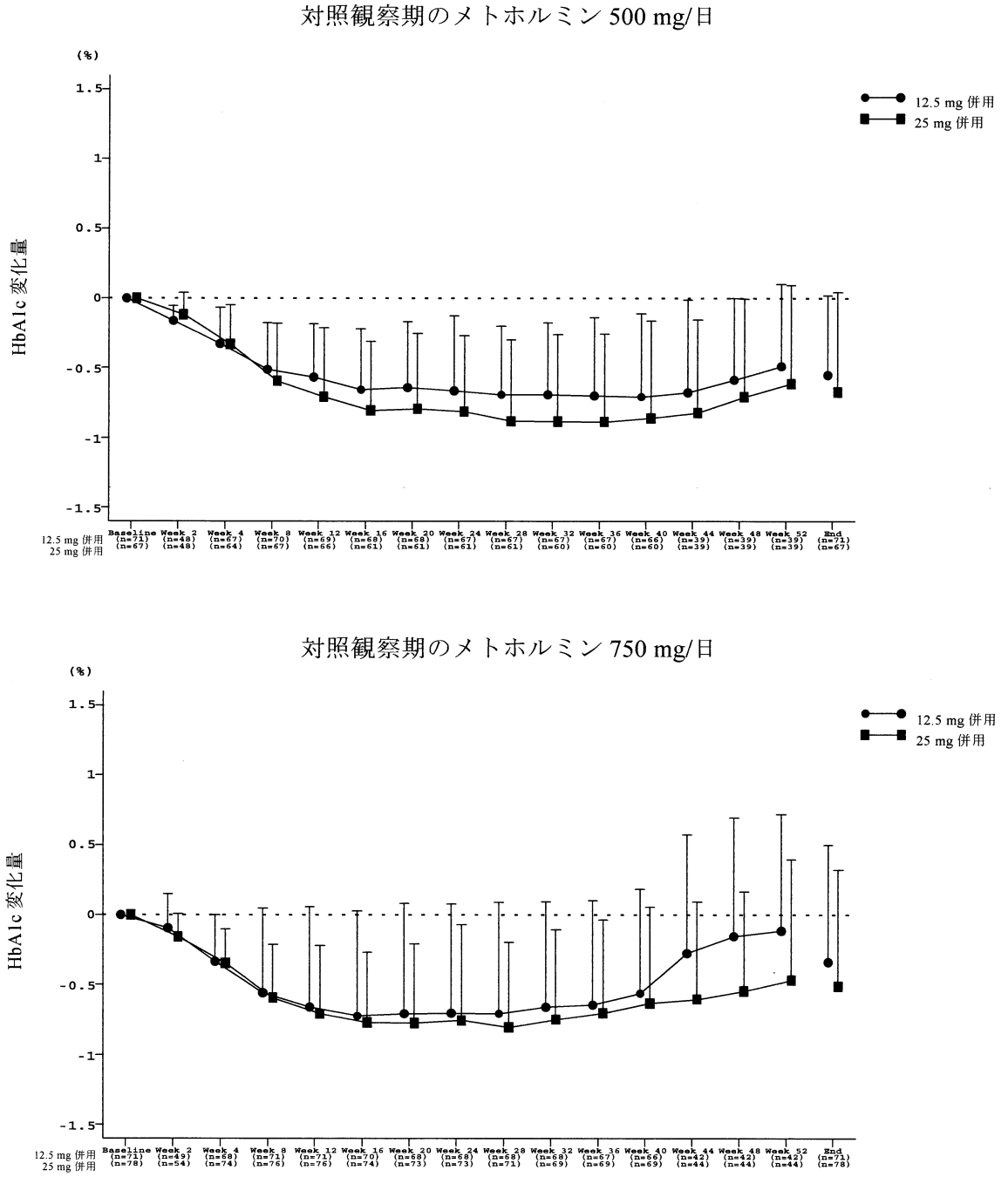
対照観察期のメトホルミンの1日投与量		SYR-322 12.5 mg 併用 n=142	SYR-322 25 mg 併用 n=145
750 mg/日	ベースライン（0 週）		
	例数	71	78
	平均値 (SD)	7.75 (0.930)	7.81 (0.826)
	投与 2 週目		
	例数	49	54
	平均値 (SD)	7.62 (0.855)	7.51 (0.730)
	投与 2 週目のベースラインからの変化量		
	例数	49	54
	平均値 (SD)	-0.10 (0.247)	-0.16 (0.164)
	投与 4 週目		
	例数	68	74
	平均値 (SD)	7.42 (0.843)	7.49 (0.784)
	投与 4 週目のベースラインからの変化量		
	例数	68	74
	平均値 (SD)	-0.34 (0.335)	-0.35 (0.244)
	投与 8 週目		
	例数	71	76
	平均値 (SD)	7.19 (0.764)	7.23 (0.724)
	投与 8 週目のベースラインからの変化量		
	例数	71	76
	平均値 (SD)	-0.56 (0.603)	-0.59 (0.380)
	投与 12 週目		
	例数	71	76
	平均値 (SD)	7.09 (0.799)	7.11 (0.716)
	投与 12 週目のベースラインからの変化量		
	例数	71	76
	平均値 (SD)	-0.66 (0.718)	-0.71 (0.487)
	投与 16 週目		
	例数	70	74
	平均値 (SD)	7.03 (0.771)	7.06 (0.736)
	投与 16 週目のベースラインからの変化量		
	例数	70	74
	平均値 (SD)	-0.72 (0.751)	-0.77 (0.499)
	投与 20 週目		
	例数	68	73
	平均値 (SD)	7.04 (0.783)	7.04 (0.761)
	投与 20 週目のベースラインからの変化量		
	例数	68	73
	平均値 (SD)	-0.71 (0.788)	-0.77 (0.566)
	投与 24 週目		
	例数	68	73
	平均値 (SD)	7.05 (0.790)	7.06 (0.788)
	投与 24 週目のベースラインからの変化量		
	例数	68	73
	平均値 (SD)	-0.70 (0.780)	-0.75 (0.683)

単位：%
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 14.3.69 及び表 14.3.70 から引用

表 2.7.6.6-31　対照観察期のメトホルミンの 1 日投与量別 HbA1c 変化量（投与量別）–最大の解析対象集団（メトホルミン併用）（続き）

対照観察期のメトホルミンの1日投与量		SYR-322	
		12.5 mg 併用 n=142	25 mg 併用 n=145
750 mg/日	投与 28 週目		
	例数	68	71
	平均値 (SD)	7.04 (0.841)	7.01 (0.793)
	投与 28 週目のベースラインからの変化量		
	例数	68	71
	平均値 (SD)	-0.71 (0.796)	-0.80 (0.609)
	投与 32 週目		
	例数	68	69
	平均値 (SD)	7.09 (0.850)	7.02 (0.837)
	投与 32 週目のベースラインからの変化量		
	例数	68	69
	平均値 (SD)	-0.66 (0.753)	-0.75 (0.642)
	投与 36 週目		
	例数	67	69
	平均値 (SD)	7.11 (0.932)	7.06 (0.822)
	投与 36 週目のベースラインからの変化量		
	例数	67	69
	平均値 (SD)	-0.64 (0.746)	-0.70 (0.667)
	投与 40 週目		
	例数	66	69
	平均値 (SD)	7.20 (0.948)	7.13 (0.871)
	投与 40 週目のベースラインからの変化量		
	例数	66	69
	平均値 (SD)	-0.56 (0.743)	-0.63 (0.686)
	投与 44 週目		
	例数	42	44
	平均値 (SD)	7.47 (1.094)	7.06 (0.934)
	投与 44 週目のベースラインからの変化量		
	例数	42	44
	平均値 (SD)	-0.28 (0.850)	-0.60 (0.697)
	投与 48 週目		
	例数	42	44
	平均値 (SD)	7.60 (1.169)	7.12 (0.961)
	投与 48 週目のベースラインからの変化量		
	例数	42	44
	平均値 (SD)	-0.15 (0.850)	-0.55 (0.712)
	投与 52 週目		
	例数	42	44
	平均値 (SD)	7.64 (1.208)	7.20 (1.080)
	投与 52 週目のベースラインからの変化量		
	例数	42	44
	平均値 (SD)	-0.11 (0.833)	-0.47 (0.860)
	治療期終了時（52 週目）		
	例数	71	78
	平均値 (SD)	7.41 (1.146)	7.30 (0.994)
	治療期終了時（52 週目）のベースラインからの変化量		
	例数	71	78
	平均値 (SD)	-0.34 (0.836)	-0.51 (0.832)

単位：%
総括報告書（メトホルミン併用）（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（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）図 11.2.28 から引用

図 2.7.6.6-57　対照観察期のメトホルミンの 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（メトホルミン併用）

b）HbA1c 達成率

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%未満又は 6.5%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%信頼区間を対照観察期のメトホルミンの 1 日投与量ごとに表 2.7.6.6-32 に示した。

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の割合は、12.5 mg 併用では、500 mg/日の層で 1.4%であったが、750 mg/日の層ではみられなかった。25 mg 併用では 500 mg/日の層及び 750 mg/日の層でそれぞれ 4.5%及び 1.3%であり、層間で同程度であった。

また、治療期終了時（52 週目）に HbA1c が 5.8%未満となった被験者の割合は、いずれの層においても 12.5 mg 併用及び 25 mg 併用で同程度であった。

投与 12 週目、24 週目及び 52 週目に HbA1c が 5.8%未満となった被験者は、12.5 mg 併用では、投与 24 週目の 750 mg/日の層のみでみられ、その割合は 1.5%であった。25 mg 併用では、その割合はいずれの時点においても 500 mg/日の層の方がやや高い又は同程度であった。

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、500 mg/日の層及び 750 mg/日の層でそれぞれ 32.4%及び 19.7%であり、500 mg/日の層の方がやや高かった。25 mg 併用では、500 mg/日の層及び 750 mg/日の層でそれぞれ 25.4%及び 16.7%であり、層間で同程度であった。

また、治療期終了時（52 週目）に HbA1c が 6.5%未満となった被験者の割合は、いずれの層においても 12.5 mg 併用及び 25 mg 併用で同程度であった。

投与 12 週目、24 週目及び 52 週目に HbA1c が 6.5%未満となった被験者の割合は、12.5 mg 併用では、いずれの時点においても 500 mg/日の層の方がやや高かった。25 mg 併用では、投与 12 週目では 500 mg/日の層の方がやや高く、投与 24 週目では 500 mg/日の層の方が高く、投与 52 週目では層間で同程度であった。また、いずれの層においても 12.5 mg 併用及び 25 mg 併用で同程度であった。

表 2.7.6.6-32　対照観察期のメトホルミンの 1 日投与量別 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（メトホルミン併用）

コントロール指標	対照観察期のメトホルミンの 1 日投与量		SYR-322 12.5 mg 併用 n=142	SYR-322 25 mg 併用 n=145
HbA1c 5.8%未満	500 mg/日	投与 12 週目	n=69	n=66
		例数 (%)	0 (0.0)	3 (4.5)
		[両側 95%信頼区間]	[0.000, 5.206]	[0.947, 12.714]
		投与 24 週目	n=67	n=61
		例数 (%)	0 (0.0)	4 (6.6)
		[両側 95%信頼区間]	[0.000, 5.357]	[1.815, 15.947]
		投与 52 週目	n=39	n=39
		例数 (%)	0 (0.0)	2 (5.1)
		[両側 95%信頼区間]	[0.000, 9.025]	[0.627, 17.324]
		治療期終了時（52 週目）	n=71	n=67
		例数 (%)	1 (1.4)	3 (4.5)
		[両側 95%信頼区間]	[0.036, 7.599]	[0.933, 12.533]
	750 mg/日	投与 12 週目	n=71	n=76
		例数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]	[0.000, 5.063]	[0.000, 4.738]
		投与 24 週目	n=68	n=73
		例数 (%)	1 (1.5)	0 (0.0)
		[両側 95%信頼区間]	[0.037, 7.923]	[0.000, 4.928]
		投与 52 週目	n=42	n=44
		例数 (%)	0 (0.0)	1 (2.3)
		[両側 95%信頼区間]	[0.000, 8.408]	[0.058, 12.024]
		治療期終了時 (52 週目)	n=71	n=78
		例数 (%)	0 (0.0)	1 (1.3)
		[両側 95%信頼区間]	[0.000, 5.063]	[0.032, 6.937]
HbA1c 6.5%未満	500 mg/日	投与 12 週目	n=69	n=66
		例数 (%)	24 (34.8)	25 (37.9)
		[両側 95%信頼区間]	[23.710, 47.207]	[26.218, 50.664]
		投与 24 週目	n=67	n=61
		例数 (%)	27 (40.3)	28 (45.9)
		[両側 95%信頼区間]	[28.487, 52.996]	[33.064, 59.150]
		投与 52 週目	n=39	n=39
		例数 (%)	13 (33.3)	10 (25.6)
		[両側 95%信頼区間]	[19.088, 50.217]	[13.038, 42.127]
		治療期終了時（52 週目）	n=71	n=67
		例数 (%)	23 (32.4)	17 (25.4)
		[両側 95%信頼区間]	[21.763, 44.547]	[15.528, 37.487]
	750 mg/日	投与 12 週目	n=71	n=76
		例数 (%)	16 (22.5)	14 (18.4)
		[両側 95%信頼区間]	[13.464, 34.000]	[10.453, 28.972]
		投与 24 週目	n=68	n=73
		例数 (%)	19 (27.9)	15 (20.5)
		[両側 95%信頼区間]	[17.734, 40.146]	[11.981, 31.616]
		投与 52 週目	n=42	n=44
		例数 (%)	8 (19.0)	12 (27.3)
		[両側 95%信頼区間]	[8.601, 34.118]	[14.958, 42.790]
		治療期終了時 (52 週目)	n=71	n=78
		例数 (%)	14 (19.7)	13 (16.7)
		[両側 95%信頼区間]	[11.221, 30.865]	[9.184, 26.813]

総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 11.2.2 から引用

③ 安全性の評価

i） 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 及びメトホルミン）投与日数を表 2.7.6.6-33 に示した。

治験薬（SYR-322DB 及びメトホルミン）の投与日数（平均値）は、全体で治験薬（SYR-322DB）が 313.0 日、治験薬（メトホルミン）が 314.0 日であった。投与量別では、12.5 mg 併用及び 25 mg 併用で、治験薬（SYR-322DB）がそれぞれ 317.6 日及び 308.4 日、治験薬（メトホルミン）がそれぞれ 318.6 日及び 309.4 日であり、いずれの治験薬についても投与量間で同様であった。

表 2.7.6.6-33　治験薬（SYR-322DB 及びメトホルミン）投与日数（治療期）
–安全性データの解析対象集団（メトホルミン併用）

	SYR-322		計
	12.5 mg 併用	25 mg 併用	
	n=142	n=145	n=287
治験薬（SYR-322DB）			
例数	142	145	287
平均値	317.6	308.4	313.0
SD	65.60	82.52	74.65
中央値	357.0	358.0	357.0
(最小値, 最大値)	(9, 371)	(14, 373)	(9, 373)
投与日数		例数 (%)	
1～84 日	2 (1.4)	7 (4.8)	9 (3.1)
85～168 日	5 (3.5)	5 (3.4)	10 (3.5)
169～364 日	120 (84.5)	113 (77.9)	233 (81.2)
≥365 日	15 (10.6)	20 (13.8)	35 (12.2)
治験薬（メトホルミン）			
例数	142	145	287
平均値	318.6	309.4	314.0
SD	65.59	82.55	74.65
中央値	358.0	359.0	358.0
(最小値, 最大値)	(10, 372)	(14, 374)	(10, 374)
投与日数		例数 (%)	
1～84 日	2 (1.4)	7 (4.8)	9 (3.1)
85～168 日	5 (3.5)	5 (3.4)	10 (3.5)
169～364 日	86 (60.6)	86 (59.3)	172 (59.9)
≥365 日	49 (34.5)	47 (32.4)	96 (33.4)

総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 12.1.1 から引用

ii） 有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.6-34 に示した。

有害事象の発現頻度は、12.5 mg 併用及び 25 mg 併用でそれぞれ 77.5%（110/142 例）及び 78.6%（114/145 例）であり、投与量間で同程度であった。

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、12.5 mg 併用及び 25 mg 併用でそれぞれ 18.3%（26/142 例）及び 20.0%（29/145 例）であり、投与量間で同程度であった。

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は、12.5 mg 併用及び 25 mg 併用でそれぞれ 4.9%（7/142 例）及び 3.4%（5/145 例）であり、投与量間で同程度であった。