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 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。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 併用及び 25 mg 併用の各 1 例であった。なお、治療期に死亡例はなかった。

表 2.7.6.6-34　有害事象の概要–安全性データの解析対象集団（メトホルミン併用）

	SYR-322	
	12.5 mg 併用 n=142	25 mg 併用 n=145
有害事象		
発現件数	342	360
発現例数 (%)	110 (77.5)	114 (78.6)
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 (%)	7 (4.9)	5 (3.4)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象		
発現件数	46	41
発現例数 (%)	26 (18.3)	29 (20.0)
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 (%)	3 (2.1)	0
重篤な有害事象		
発現件数	7	5
発現例数 (%)	7 (4.9)	5 (3.4)
死亡	0	0
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現例数 (%)	1 (0.7)	1 (0.7)

総括報告書（メトホルミン併用）（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 2.7.6.6-35 及び表 2.7.6.6-36 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（31.0%）、頭痛及び背部痛（各 6.3%）、高血圧、便秘及び湿疹（各 4.9%）、糖尿病性網膜症、上気道の炎症、下痢及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（各 4.2%）、膀胱炎（3.5%）、腱鞘炎、転倒・転落及び節足動物刺傷（各 2.8%）、口腔咽頭痛、腹部不快感、肝機能異常、筋骨格痛、白血球数増加、血中乳酸増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 2.1%）、並びに 25 mg 併用では鼻咽頭炎（36.6%）、糖尿病性網膜症（6.9%）、便秘（5.5%）、齲歯（4.8%）、気管支炎、アレルギー性結膜炎、上気道の炎症、湿疹、背部痛及び関節痛（各 4.1%）、脂肪肝、筋骨格硬直及び白血球数増加（各 3.4%）、膀胱炎、胃腸炎、高血圧、腹部不快感、肝機能異常、倦怠感、血圧上昇及び転倒・転落（各 2.8%）、インフルエンザ、頭痛、下痢、胃炎、紅色汗疹、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中尿酸増加及び事故（各 2.1%）であった。いずれの有害事象の発現頻度も投与量間で同程度であった。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。鼻咽頭炎について、治験薬との因果関係は 25 mg 併用の 1 例で「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。なお、25 mg 併用の 1 例が治験薬投与中止に至ったが、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.6-35　すべての有害事象–安全性データの解析対象集団（メトホルミン併用）

	SYR-322	
器官別大分類 基本語	12.5 mg 併用 n=142	25 mg 併用 n=145
有害事象発現例数	110 (77.5)	114 (78.6)
有害事象発現件数	342	360
感染症および寄生虫症	53 (37.3)	68 (46.9)
鼻咽頭炎	44 (31.0)	53 (36.6)
膀胱炎	5 (3.5)	4 (2.8)
気管支炎	1 (0.7)	6 (4.1)
胃腸炎	1 (0.7)	4 (2.8)
インフルエンザ	2 (1.4)	3 (2.1)
咽頭炎	1 (0.7)	2 (1.4)
毛包炎	1 (0.7)	1 (0.7)
せつ		2 (1.4)
喉頭炎	1 (0.7)	1 (0.7)
足部白癬	1 (0.7)	1 (0.7)
急性副鼻腔炎		1 (0.7)
急性扁桃炎		1 (0.7)
蜂巣炎	1 (0.7)	
ウイルス性胃腸炎	1 (0.7)	
臍炎		1 (0.7)
外耳炎	1 (0.7)	
中耳炎		1 (0.7)
耳下腺炎		1 (0.7)
レジオネラ菌性肺炎	1 (0.7)	
膿皮症		1 (0.7)
副鼻腔炎	1 (0.7)	
感染性表皮嚢胞		1 (0.7)
感染性腸炎	1 (0.7)	
細菌感染	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）	1 (0.7)	2 (1.4)
乳癌		1 (0.7)
膵癌	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 (1.4)	2 (1.4)
貧血	2 (1.4)	
鉄欠乏性貧血		2 (1.4)
免疫系障害	2 (1.4)	2 (1.4)
季節性アレルギー	1 (0.7)	2 (1.4)
食物アレルギー	1 (0.7)	
内分泌障害		2 (1.4)
甲状腺炎		1 (0.7)
自己免疫性甲状腺炎		1 (0.7)

例数 (%)
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 12.2.2 から引用

表 2.7.6.6-35　すべての有害事象–安全性データの解析対象集団（メトホルミン併用）（続き）

器官別大分類 基本語	SYR-322 12.5 mg 併用 n=142	 25 mg 併用 n=145
代謝および栄養障害	2 (1.4)	5 (3.4)
低血糖症	1 (0.7)	2 (1.4)
痛風		1 (0.7)
高コレステロール血症	1 (0.7)	
高カリウム血症		1 (0.7)
ビタミン B12 欠乏		1 (0.7)
精神障害	2 (1.4)	3 (2.1)
うつ病		2 (1.4)
不眠症	1 (0.7)	1 (0.7)
無感情	1 (0.7)	
神経系障害	16 (11.3)	9 (6.2)
頭痛	9 (6.3)	3 (2.1)
浮動性めまい	1 (0.7)	2 (1.4)
感覚鈍麻	2 (1.4)	
頚動脈狭窄		1 (0.7)
脳循環不全		1 (0.7)
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.7)	
顔面神経麻痺		1 (0.7)
片頭痛	1 (0.7)	
緊張性頭痛	1 (0.7)	
頚動脈硬化症		1 (0.7)
末梢神経病変	1 (0.7)	
眼障害	16 (11.3)	24 (16.6)
糖尿病性網膜症	6 (4.2)	10 (6.9)
アレルギー性結膜炎	1 (0.7)	6 (4.1)
眼精疲労	2 (1.4)	2 (1.4)
白内障	1 (0.7)	2 (1.4)
結膜炎	1 (0.7)	1 (0.7)
眼の異常感		1 (0.7)
乱視	1 (0.7)	
霰粒腫	1 (0.7)	
結膜出血		1 (0.7)
緑内障	1 (0.7)	
角膜炎		1 (0.7)
黄斑変性	1 (0.7)	
黄斑浮腫		1 (0.7)
網膜裂孔	1 (0.7)	
網膜静脈閉塞		1 (0.7)
視力障害		1 (0.7)
マイボーム腺分泌物		1 (0.7)
動脈硬化性網膜症	1 (0.7)	
耳および迷路障害	2 (1.4)	2 (1.4)
耳鳴	1 (0.7)	
回転性めまい		1 (0.7)
頭位性回転性めまい		1 (0.7)
耳不快感	1 (0.7)	
心臓障害	3 (2.1)	4 (2.8)
急性心筋梗塞	2 (1.4)	
心室性期外収縮	1 (0.7)	1 (0.7)

例数 (%)
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 12.2.2 から引用

表 2.7.6.6-35　すべての有害事象–安全性データの解析対象集団（メトホルミン併用）（続き）

器官別大分類 基本語	SYR-322 12.5 mg 併用 n=142	 25 mg 併用 n=145
心臓障害（続き）		
右脚ブロック		1 (0.7)
心不全		1 (0.7)
動悸		1 (0.7)
血管障害	9 (6.3)	5 (3.4)
高血圧	7 (4.9)	4 (2.8)
動脈硬化症	1 (0.7)	1 (0.7)
末梢循環不全	1 (0.7)	
レイノー現象	1 (0.7)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (8.5)	11 (7.6)
上気道の炎症	6 (4.2)	6 (4.1)
アレルギー性鼻炎	2 (1.4)	2 (1.4)
口腔咽頭痛	3 (2.1)	1 (0.7)
咳嗽	1 (0.7)	
鼻出血		1 (0.7)
湿性咳嗽	1 (0.7)	
鼻漏		1 (0.7)
口腔咽頭不快感		1 (0.7)
胃腸障害	21 (14.8)	37 (25.5)
便秘	7 (4.9)	8 (5.5)
下痢	6 (4.2)	3 (2.1)
齲歯	1 (0.7)	7 (4.8)
腹部不快感	3 (2.1)	4 (2.8)
上腹部痛	2 (1.4)	2 (1.4)
胃炎		3 (2.1)
歯周病	2 (1.4)	1 (0.7)
腹痛		2 (1.4)
裂肛		2 (1.4)
口唇炎	1 (0.7)	1 (0.7)
消化不良		2 (1.4)
腸炎		2 (1.4)
歯肉炎	2 (1.4)	
口内炎	1 (0.7)	1 (0.7)
嘔吐	1 (0.7)	1 (0.7)
腹部膨満	1 (0.7)	
結腸ポリープ		1 (0.7)
十二指腸潰瘍		1 (0.7)
胃潰瘍	1 (0.7)	
胃腸障害		1 (0.7)
裂孔ヘルニア	1 (0.7)	
マロリー・ワイス症候群		1 (0.7)
悪心	1 (0.7)	
歯周炎	1 (0.7)	
耳下腺脂肪腫症		1 (0.7)
肝胆道系障害	8 (5.6)	11 (7.6)
肝機能異常	3 (2.1)	4 (2.8)
脂肪肝	2 (1.4)	5 (3.4)
アルコール性肝疾患	1 (0.7)	1 (0.7)
肝障害	1 (0.7)	1 (0.7)

例数 (%)
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 12.2.2 から引用

表 2.7.6.6-35　すべての有害事象–安全性データの解析対象集団（メトホルミン併用）（続き）

器官別大分類 基本語	SYR-322 12.5 mg 併用 n=142	 25 mg 併用 n=145
肝胆道系障害（続き）		
胆嚢ポリープ	1 (0.7)	1 (0.7)
胆石症	1 (0.7)	
皮膚および皮下組織障害	17 (12.0)	15 (10.3)
湿疹	7 (4.9)	6 (4.1)
紅色汗疹	1 (0.7)	3 (2.1)
蕁麻疹	2 (1.4)	2 (1.4)
そう痒症	2 (1.4)	1 (0.7)
丘疹	2 (1.4)	1 (0.7)
円形脱毛症	1 (0.7)	
水疱	1 (0.7)	
皮膚炎		1 (0.7)
発汗障害		1 (0.7)
環状紅斑	1 (0.7)	
過角化		1 (0.7)
爪の障害		1 (0.7)
手掌紅斑	1 (0.7)	
発疹	1 (0.7)	
脂漏性皮膚炎	1 (0.7)	
皮膚剥脱		1 (0.7)
皮下気腫	1 (0.7)	
爪床出血	1 (0.7)	
足底紅斑	1 (0.7)	
筋骨格系および結合組織障害	24 (16.9)	22 (15.2)
背部痛	9 (6.3)	6 (4.1)
関節痛	2 (1.4)	6 (4.1)
筋骨格硬直	1 (0.7)	5 (3.4)
腱鞘炎	4 (2.8)	
筋痙縮	2 (1.4)	1 (0.7)
筋骨格痛	3 (2.1)	
骨関節炎	1 (0.7)	2 (1.4)
脊柱管狭窄症	2 (1.4)	1 (0.7)
筋肉痛	2 (1.4)	
頚部痛	1 (0.7)	1 (0.7)
四肢痛		2 (1.4)
椎間板突出	2 (1.4)	
関節炎	1 (0.7)	
側腹部痛	1 (0.7)	
関節周囲炎		1 (0.7)
変形性脊椎炎	1 (0.7)	
滑液嚢腫		1 (0.7)
腱炎		1 (0.7)
腎および尿路障害	8 (5.6)	4 (2.8)
尿管結石	2 (1.4)	1 (0.7)
尿路結石	1 (0.7)	1 (0.7)
腎結石症	2 (1.4)	
糖尿病性腎症	2 (1.4)	
排尿困難	1 (0.7)	
血尿		1 (0.7)

例数（%）
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 12.2.2 から引用

表 2.7.6.6-35　すべての有害事象–安全性データの解析対象集団（メトホルミン併用）（続き）

器官別大分類 基本語	SYR-322 12.5 mg 併用 n=142	 25 mg 併用 n=145
腎および尿路障害（続き）		
神経因性膀胱		1 (0.7)
頻尿	1 (0.7)	
生殖系および乳房障害	2 (1.4)	1 (0.7)
勃起不全	1 (0.7)	1 (0.7)
陰部そう痒症	1 (0.7)	
全身障害および投与局所様態	3 (2.1)	7 (4.8)
倦怠感		4 (2.8)
胸痛	1 (0.7)	2 (1.4)
末梢性浮腫	1 (0.7)	1 (0.7)
疲労	1 (0.7)	
臨床検査	24 (16.9)	22 (15.2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	6 (4.2)	2 (1.4)
白血球数増加	3 (2.1)	5 (3.4)
血中乳酸増加	3 (2.1)	4 (2.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (2.1)	3 (2.1)
血圧上昇		4 (2.8)
血中尿酸増加	1 (0.7)	3 (2.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.1)	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.7)	2 (1.4)
血中トリグリセリド増加	2 (1.4)	
体重増加	2 (1.4)	
好塩基球数増加		1 (0.7)
血中ビリルビン増加		1 (0.7)
血中グルカゴン増加	1 (0.7)	
血中ピルビン酸増加		1 (0.7)
尿中血陽性	1 (0.7)	
肝機能検査異常	1 (0.7)	
リンパ球数増加	1 (0.7)	
心電図異常 Q 波		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)	
便潜血陽性		1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	14 (9.9)	13 (9.0)
転倒・転落	4 (2.8)	4 (2.8)
節足動物刺傷	4 (2.8)	2 (1.4)
事故	2 (1.4)	3 (2.1)
創傷	1 (0.7)	1 (0.7)
動物咬傷		1 (0.7)
足骨折		1 (0.7)
筋損傷		1 (0.7)
筋断裂		1 (0.7)
交通事故	1 (0.7)	
筋挫傷		1 (0.7)
挫傷	1 (0.7)	
熱傷	1 (0.7)	

例数 (%)
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 12.2.2 から引用

表 2.7.6.6-36　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（メトホルミン併用）

器官別大分類 基本語	SYR-322 12.5 mg 併用 n=142	 25 mg 併用 n=145
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	44 (31.0)	53 (36.6)
膀胱炎	5 (3.5)	4 (2.8)
気管支炎	1 (0.7)	6 (4.1)
胃腸炎	1 (0.7)	4 (2.8)
インフルエンザ	2 (1.4)	3 (2.1)
神経系障害		
頭痛	9 (6.3)	3 (2.1)
眼障害		
糖尿病性網膜症	6 (4.2)	10 (6.9)
アレルギー性結膜炎	1 (0.7)	6 (4.1)
血管障害		
高血圧	7 (4.9)	4 (2.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
上気道の炎症	6 (4.2)	6 (4.1)
口腔咽頭痛	3 (2.1)	1 (0.7)
胃腸障害		
便秘	7 (4.9)	8 (5.5)
下痢	6 (4.2)	3 (2.1)
齲歯	1 (0.7)	7 (4.8)
腹部不快感	3 (2.1)	4 (2.8)
胃炎		3 (2.1)
肝胆道系障害		
肝機能異常	3 (2.1)	4 (2.8)
脂肪肝	2 (1.4)	5 (3.4)
皮膚および皮下組織障害		
湿疹	7 (4.9)	6 (4.1)
紅色汗疹	1 (0.7)	3 (2.1)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	9 (6.3)	6 (4.1)
関節痛	2 (1.4)	6 (4.1)
筋骨格硬直	1 (0.7)	5 (3.4)
腱鞘炎	4 (2.8)	
筋骨格痛	3 (2.1)	
全身障害および投与局所様態		
倦怠感		4 (2.8)
臨床検査		
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	6 (4.2)	2 (1.4)
白血球数増加	3 (2.1)	5 (3.4)
血中乳酸増加	3 (2.1)	4 (2.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (2.1)	3 (2.1)
血圧上昇		4 (2.8)
血中尿酸増加	1 (0.7)	3 (2.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.1)	
傷害、中毒および処置合併症		
転倒・転落	4 (2.8)	4 (2.8)
節足動物刺傷	4 (2.8)	2 (1.4)
事故	2 (1.4)	3 (2.1)

例数 (%)
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
総括報告書（メトホルミン併用）（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2例（感染性腸炎及び急性心筋梗塞が各1例）、25 mg併用で3例（肺の悪性新生物、心不全及びマロリー・ワイス症候群が各1例）にみられた。治験薬との因果関係は、感染性腸炎及び心不全が「関連あるかもしれない」と判定されたものの、それ以外はいずれも「関連なし」と判定された。

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60.6%及び56.6%であった。また、投与日数の増加に応じて発現頻度が大きく増加する有害事象もみられなかった。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2.7.6.6-37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18.3%（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%以上のものはみられなかった。

表2.7.6.6-37　治験薬との因果関係が否定できない有害事象
–安全性データの解析対象集団（メトホルミン併用）

	SYR-322	
器官別大分類 　基本語	12.5 mg併用 n=142	25 mg併用 n=145
有害事象発現例数	26 (18.3)	29 (20.0)
有害事象発現件数	46	41
感染症および寄生虫症	1 (0.7)	1 (0.7)
鼻咽頭炎		1 (0.7)
感染性腸炎	1 (0.7)	
血液およびリンパ系障害	1 (0.7)	1 (0.7)
貧血	1 (0.7)	
鉄欠乏性貧血		1 (0.7)
代謝および栄養障害		2 (1.4)
高カリウム血症		1 (0.7)
低血糖症		1 (0.7)
神経系障害	1 (0.7)	
浮動性めまい	1 (0.7)	
耳および迷路障害	1 (0.7)	
耳鳴	1 (0.7)	
心臓障害	1 (0.7)	3 (2.1)
心室性期外収縮	1 (0.7)	1 (0.7)
心不全		1 (0.7)
動悸		1 (0.7)

例数（%）
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表14.4.2から引用

表 2.7.6.6-37　治験薬との因果関係が否定できない有害事象
–安全性データの解析対象集団（メトホルミン併用）（続き）

器官別大分類 基本語	SYR-322 12.5 mg 併用 n=142	 25 mg 併用 n=145
血管障害		1 (0.7)
高血圧		1 (0.7)
胃腸障害	8 (5.6)	7 (4.8)
便秘	2 (1.4)	4 (2.8)
腹部不快感	1 (0.7)	2 (1.4)
下痢	2 (1.4)	1 (0.7)
腹部膨満	1 (0.7)	
上腹部痛	1 (0.7)	
胃潰瘍	1 (0.7)	
胃腸障害		1 (0.7)
悪心	1 (0.7)	
肝胆道系障害	3 (2.1)	4 (2.8)
肝機能異常	2 (1.4)	4 (2.8)
肝障害	1 (0.7)	
皮膚および皮下組織障害	5 (3.5)	2 (1.4)
湿疹	2 (1.4)	
そう痒症	1 (0.7)	1 (0.7)
円形脱毛症	1 (0.7)	
環状紅斑	1 (0.7)	
脂漏性皮膚炎	1 (0.7)	
蕁麻疹		1 (0.7)
腎および尿路障害	1 (0.7)	1 (0.7)
血尿		1 (0.7)
腎結石症	1 (0.7)	
生殖系および乳房障害	1 (0.7)	
勃起不全	1 (0.7)	
全身障害および投与局所様態		4 (2.8)
倦怠感		2 (1.4)
胸痛		1 (0.7)
末梢性浮腫		1 (0.7)
臨床検査	10 (7.0)	12 (8.3)
血中乳酸増加	2 (1.4)	3 (2.1)
白血球数増加	1 (0.7)	3 (2.1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.1)	
血中尿酸増加		3 (2.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	1 (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	
血中ビリルビン増加		1 (0.7)
血中グルカゴン増加	1 (0.7)	
血圧上昇		1 (0.7)
リンパ球数増加	1 (0.7)	
体重増加	1 (0.7)	
心電図異常 Q 波		1 (0.7)

例数 (%)
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
総括報告書（メトホルミン併用）（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

治療期に死亡例はなかった。

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 2.7.6.6-38 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 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。

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、感染性腸炎 1 例（12.5 mg 併用）及び心不全 1 例（25 mg 併用）であった。

重篤な有害事象発現症例一覧を表 2.7.6.6-39 に示した。

表 2.7.6.6-38　重篤な有害事象–安全性データの解析対象集団（メトホルミン併用）

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

例数 (%)
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
総括報告書（メトホルミン併用）（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：感染性腸炎
被験者識別コード：[redacted]
年齢：61 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：椎間板ヘルニア、高脂血症、便秘症、臍部皮膚炎、子宮筋腫、卵巣膿腫、虫垂炎

経緯：投与（第2/3相メトホルミン併用試験の治験薬投与開始日を起算日とした、以下同様）255日目、被験者は、腹痛、嘔吐のため他院に救急搬送され、入院となった旨、投与256日目に、被験者の家族より連絡された。状況確認のため他院担当医に連絡が取られ、医療上必要であったため、投与255日目に腹部CT検査が実施され、併用禁止薬であるヨード造影剤が使用された旨、すべての経口薬が中止された旨、精密検査のために2～3日入院予定である旨が確認された。併用禁止薬が使用されたため（中止基準に該当）、治験責任医師により治験中止と判断された（治験薬最終投与日：投与255日目）。

投与261日目、他院からの情報提供書にて、診断名（虚血性大腸炎・感染性腸炎等疑い）、造影CT検査日、入院日及び治療経過が報告された。治療経過は、症状が著しく、腸管穿孔や上腸間膜動脈血栓症等が疑われ、造影CT検査が施行された。その後、頻回の血性下痢がみられ、虚血性大腸炎・感染性腸炎等疑いのため、投与256日目に被験者は入院し、絶食処置下で点滴、抗生剤（[redacted]2回／日）が投与された。また、現時点で症状が残存しており、培養検査の結果で治療の方向性を決める方針である旨が報告された。

投与274日目、他院からの情報提供書にて、最終診断名（感染性腸炎）及び投与267日目に被験者は回復（転帰：回復）し、同日退院したことが報告された。本被験者の有害事象発現時点までの治験実施施設での治療経過では、本事象に関連すると考えられる既往がなかった。本事象の発現は急激であり、治験薬（実薬）投与開始から8ヵ月以上経過していることから、治験薬が関連した可能性は低いと考えられたが、最終診断名が感染性腸炎であり、治験薬が免疫系に及ぼす影響を完全に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。

<u>重篤な有害事象名：心不全</u>

被験者識別コード：[redacted]

年齢：61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：高コレステロール血症

経緯：[redacted]年[redacted]月下旬頃（投与162～172日目頃）より全身倦怠感、咳、発熱、下痢が出現した。投与175日目、治療期24週目の検査にて、HbA1c[redacted]%と血糖コントロール悪化が認められ、治験薬の投与が中止され、治験前の内服薬へ変更された。白血球数増加及びCRP上昇より細菌性肺炎も考慮し、抗生剤の点滴静脈内注射が施行された。その後、炎症反応は改善したものの、全身倦怠感は持続した。治験期間中［[redacted]年[redacted]月頃～（投与112日目頃～）］軽度のγ-GTP上昇があり、治験薬中止後も徐々に上昇が認められたことから、悪性疾患の合併も考慮し、腹部CT検査、UGI検査、便潜血、各種腫瘍マーカーの検索が実施されたが、いずれも問題なかった。被験者は以前より他院Aにて気管支炎を指摘されており、他院Aを受診して投薬も受けていたが、その間も倦怠感の持続、コントロール不良も変わらなかったため、最終的に全内服薬が中止され、インスリ

ン治療が開始された。また、原因究明のため入院治療が勧められた。投与218日目、他院Bにてうっ血性心不全状態を指摘され、精査加療目的にて入院となった（心不全の発現日：投与117日目）。入院中、心不全状態は改善したものの、胸痛発作が出現した。緊急カテーテル検査にて三枝病変が確認され、緊急バイパス手術施行のため、他院Cへ転送された。投与226日目、冠動脈バイパス術を施行され、投与282日目に退院した。投与282日目に本事象は回復と判断された。継続試験開始後からのγ-GTPの上昇は心不全によるうっ血肝によるものと考えられ、入院に至るまでの症状の経過について治験薬が引き金となっていることは否定できないため、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 2.7.6.6-39　重篤な有害事象発現症例一覧（メトホルミン併用）

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] 61 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] （85） [12-52 週] [redacted] （170） メトホルミン 500 mg/日 [0-12 週] [redacted] （168） [12-52 週] [redacted] （171）	感染性腸炎	[redacted] （255）	[redacted] （267）	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	回復
				下痢	[redacted] （1）	[redacted] （28）	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				鼻咽頭炎	[redacted] （80）	[redacted] （88）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

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
臍部皮膚炎 子宮筋腫 卵巣膿腫 虫垂炎	椎間板ヘルニア 高脂血症 便秘症	ケンエーうがい薬* プルゼニド* スルペラゾン 感染性腸炎のための点滴（詳細不明）	ネルビス ゲンタシン軟膏	有	本患者の現在までの当院の治療経過では、今回の有害事象に関連すると考えられる既往が全くない。有害事象の発生は急激であり、治験開始より実薬が投与され、8 ヵ月以上経過していることから、関連する可能性は少ないと考えられるが、最終診断名が感染性腸炎であり、本治験薬が免疫系に及ぼす影響が完全に否定できないことから「関連あるかもしれない」とした。発症時、腹痛は重度で他院受診後、緊急入院となっていることから重症度は「高度」とした。	本事象の原因が特定できず、治験薬投与中の事象発現であり、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-006 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.7、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-006 試験同意取得、対照観察期開始。 [redacted] SYR-322/CCT-006 試験 0 週来院。治療期移行となる。 [redacted] SYR-322/OCT-005 試験同意取得。 [redacted] SYR-322/OCT-005 試験移行。 [redacted] 腹痛・嘔吐にて他院に救急搬送され、入院。 [redacted] 被験者の家族より上記について連絡あり。他院の医師に、状況確認のため連絡。（医療上必要であったため、腹部 CT 実施し、併用禁止薬であるヨード造影剤を使用した旨を確認。また、すべての経口薬を中止していることも確認。治験薬の詳細な投与終了日に関しては未だ不明。）精密検査のため、2～3 日入院予定。責任医師は情報入手後、併用禁止薬の使用は中止基準に該当するため治験中止を判断した。 [redacted] 他院より情報提供書を受領。情報提供書より、以下記載。 診断名：虚血性大腸炎・感染性腸炎等疑い 検査日（造影 CT）：[redacted] 入院日：[redacted] 治療経過：腹痛により来院。症状著しく、腸管穿孔や SMA 血栓症等疑い、造影 CT 施行。その後、頻回の血性下痢がみられ、上記疑いで入院。絶食として点滴・抗生剤（[redacted]2 回/日）投与している。 今後の予定：未だ症状残存しており、培養の結果で方向性を決めていく。虚血性であれば CF や超音波の再検等でいずれ食摂取可能になるものと思われる。 [redacted] 他院より情報提供書を受領。情報提供書より以下記載。 診断名：感染性腸炎 退院日：[redacted] 転帰日：[redacted]回復 [redacted] ご本人より治験薬を回収。治験薬投与終了日は[redacted]

総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.7、16.2.4.7、16.2.4.8 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-39　重篤な有害事象発現症例一覧（メトホルミン併用）（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) [12-24 週] [redacted] (60) メトホルミン 750 mg/日 [0-12 週] [redacted] (170) [12-24 週] [redacted] (61)	膵癌 尿管結石	[redacted] (146) [redacted] (49)	継続中 [redacted] (57)	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

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
尿管結石	高血圧	アムロジン OD 錠 5 mg *	グリコラン錠 250 mg アムロジン 5 mg	有	腫瘍の大きさから判断して治験開始後に発症したとは考えにくく、SYR-322 の薬理作用から「関連なし」と判断した。現時点では疾患の特性上から回復を確認することは困難であり、今後他院でフォローしていくため追跡不要とする。	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-006 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.7、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-006 試験同意説明及び同意取得。 [redacted] Visit 1 開始。 [redacted] SYR-322/CCT-006 試験 0 週来院。治療期へ移行。 [redacted] SYR-322/OCT-005 試験同意説明及び同意取得。 [redacted] SYR-322/OCT-005 試験移行。 [redacted] 治療期 20 週来院。単純 CT で[redacted]膵癌疑いのため治験を中止し造影 CT 検査実施。他院 A に紹介となる。 [redacted] 他院 A より診療情報提供書を受領した。情報提供書より、以下記載。 傷病名：膵癌の疑い。 [redacted]受診時状況。持参の CT 写真より、膵体部に主座を持ち、腹腔動脈幹に浸潤を伴い、脾静脈や門脈閉塞を伴う所見があり、進行膵体部癌に見える。急激な体重減少と背部腹部の違和感の訴えがあるため臨床症状は合致する。FDG-PET 検査実施後、[redacted]に入院し検査を追加して診断を検討し、治療方針を決定する予定。 [redacted] 他院 A より調査用紙を受領した。調査用紙より、以下記載。 診断名：進行膵体部癌 入院日：[redacted] [redacted]当院紹介[redacted]退院。放射線（他院 B で）化学療法目的に[redacted]受診予定。（陽子線照射に期待して）他院 B 放射線科に入院の予定。

総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.7、16.2.4.7、16.2.4.8 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-39　重篤な有害事象発現症例一覧（メトホルミン併用）（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] （77） [12-52 週] [redacted] （168） メトホルミン 750 mg/日 [0-12 週] [redacted] （162） [12-52 週] [redacted] （169）	急性心筋梗塞	[redacted] （245）	[redacted] （263）	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
				鼻咽頭炎	[redacted] （54）	[redacted] （58）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				鼻咽頭炎	[redacted] （111）	[redacted] （117）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

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	感冒 高脂血症 不眠症	クラリス* メジコン錠 15 mg * PL 顆粒* ダーゼン 10 mg 錠* マイスリー* クレストール* ニコラーゼ* グリセリン浣腸 プラビックス バイアスピリン	アマリール グリコラン	有	被験者は原疾患・合併症による発病リスクが高いことから、本事象は偶発的事象であり、冠動脈造影の所見からも高度の動脈硬化が認められるため、病態的に考えても原疾患、合併症により長期間かけ徐々に進行した動脈硬化によって発症した事象であり、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はない。	本被験者は高脂血症を合併する 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-006 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.7、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] 深夜に胸痛・悪心・便秘が出現し、[redacted]午前まで持続。 [redacted] 胸痛症状消失後、午後に当院受診し、心電図、X線撮影、採血検査を実施。便秘の処置薬として、[redacted]を処方した。被験者は帰宅後に[redacted]（商品名不明）を使用した。 [redacted] 採血結果を確認。CPK、AST、LD、WBCの上昇が見られたため、急性心筋梗塞と診断した。同日被験者へ連絡し、治験中止の旨を伝達した。他院を紹介し、精査を実施するよう指示した。被験者は指示を受け、他院を受診し、検査入院。[redacted]（1日1回[redacted]、[redacted]（1日1回[redacted]を服薬開始。 [redacted] 心臓カテーテル検査施行、心血管に狭窄部分が数箇所認められた。 [redacted] 他院を退院。[redacted]は服薬継続中。 [redacted] 他院再受診。術前検査及び手術のため、[redacted]の服薬中止。 [redacted] 中止時検査来院。臨床検査値より回復と判断。今後に関しては、再発予防のため、[redacted]に他院へ再入院し、[redacted]に冠動脈バイパス術予定。

総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.7、16.2.4.7、16.2.4.8 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-39　重篤な有害事象発現症例一覧（メトホルミン併用）（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] 55 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] （83） [12-52 週] [redacted] （231） メトホルミン 500 mg/日 [0-12 週] [redacted] （169） [12-52 週] [redacted] （232）	急性心筋梗塞	[redacted] （313）	[redacted] （322）	関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
				鼻咽頭炎	[redacted] （20）	[redacted] （34）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				胸痛	[redacted] （146）	[redacted] （184）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	[redacted] （169）	[redacted] （286）	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

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-006 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.7、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
ヘルニア ぶどう膜炎	高血圧症 掌蹠膿疱症 陳旧性心筋梗塞症 爪白癬 アトピー性皮膚炎 緑内障 脂質異常症	アレジオン錠 20 mg * バファリン* アレグラ* トプシム軟膏* リバロ 2 mg * コバシル 4 mg * メインテート 5 mg * バイアスピリン 100 mg * ケラチナミン* フルメトロン 0.1% * ネリゾナユニバーサルクリーム* エイゾプト 1% * マイザー軟膏 0.05% 1 g * タケプロン OD 錠* ボンアルファハイ軟膏 1 g * タリオン OD 錠 10 mg * パブロンゴールド錠* フロモックス錠 100 mg * ヒルドイドソフト* エバステル錠 10 mg * ワセリン* プラスチベース* ニトロペン 0.3 mg * ゼチーア錠 10 mg グルファスト錠 10 mg PCI のためのヨード造影剤 プラビックス錠 75 mg	エバステル OD 錠（10） グリコラン錠	有	治験前にも心筋梗塞を発症しており、陳旧性心筋梗塞症のフォロー中でもあり、治験薬との因果関係はないと考えられる。	本被験者は高血圧症、脂質異常症、陳旧性心筋梗塞を合併する 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

総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.7、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] 被験者が日中外出時に胸痛を訴え、[redacted]を服用したが回復しない為、陳旧性心筋梗塞症のフォローにて定期受診している他院循環器科を受診、そのまま入院となる。 [redacted] 急性心筋梗塞にて左冠動脈前下行枝完全閉塞により、経皮的冠動脈形成術（PCI）を施行。 [redacted] [redacted]治験薬中止により、他院にて糖尿病治療を開始。朝食直前より[redacted]1日3回服薬。心筋梗塞後再発抑制として、[redacted]1日1回1錠、脂質異常症治療薬として、[redacted]1日1回1錠をそれぞれ追加する。 [redacted] PCI 後の経過良好で退院。 [redacted] 被験者より退院連絡があり、[redacted]に中止時検査を行ってもらうこととなる。 [redacted] 中止時検査を実施。責任医師の心電図判定は、心筋の壊死も波形から見られず、経過良好とのこと。 [redacted] 他院受診し、経過良好とのことで、3、4ヵ月の来院フォローとなる。

総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.7、16.2.4.7、16.2.4.8 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-39　重篤な有害事象発現症例一覧（メトホルミン併用）（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] (82) [12-24 週] [redacted] (69) メトホルミン 500 mg/日 [0-12 週] [redacted] (168) [12-24 週] [redacted] (70)	レジオネラ菌性肺炎	[redacted] (141)	[redacted] (166)	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復

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	消化性潰瘍 五十肩 うつ状態 糖尿病性腎症 高脂血症 アルコール性肝炎 高血圧	メチコバール* ガスリック D * デパス* ヒューマリン R クラリスロマイシン ムコダイン ホクナリンテープ コカール ザンタック ロセメルク	ネルビス	有 （治験実施計画書からの重大な逸脱）	原疾患と仕事上でのストレス・疲労による抵抗力の低下により、易感染状態であった中、銭湯に入ったことでレジオネラ菌に感染したと考えられる。そのため、治験薬との因果関係はないと判断した。有害事象：レジオネラ肺炎により入院し、その状況を確認した日である[redacted]を以って重篤と判断した。[redacted]、他院から入院治療の詳細に関する情報を入手したが、特記すべき事項はなく、他院でのレジオネラ肺炎治療終了後に被験者から症状の消失を確認した[redacted]を以って回復と判断した。	本被験者はアルコール性肝炎及び糖尿病性腎症等を合併する 2 型糖尿病患者であり、易感染状態である中で、銭湯入浴中に感染したと考えられ、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-006 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.7、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] 近所の銭湯に行った。 [redacted] Visit 10 にて来院。[redacted]より、気分不良あり。訴えも軽度にて経過観察とし、一旦帰宅。 [redacted] 症状の改善みられず、他院受診。受診医より上気道炎症状あり、レントゲンにて右中葉肺炎所見認め、尿中レジオネラ抗原陽性にて「レジオネラ肺炎」の診断を受け、同日入院となる。 [redacted] 退院。 [redacted] 当院へ来院、入院状況聴取。また入院時レジオネラ肺炎治療の際に血糖コントロール目的にてインスリンを使用していた事が発覚。以下薬剤が処方。 [redacted] 2 回/日・注射 [redacted] 3 回/日・注射 [redacted] 2 回/日・注射 [redacted] 4 回/日・注射 [redacted] 1 回/日・注射 [redacted] 中止時検査実施し、治験中止となる。レジオネラ肺炎症状に関しては、自覚症状の改善もみられており、軽快と判断し、継続して経過を観察する。 [redacted] 当院受診。本人聴取より、[redacted]にて他院でのレジオネラ肺炎治療終了。レジオネラ肺炎症状消失。

総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.7、16.2.4.7、16.2.4.8 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-39　重篤な有害事象発現症例一覧（メトホルミン併用）（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] 58 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] (81) [12-24 週] [redacted] (85) メトホルミン 750 mg/日 [0-12 週] [redacted] (167) [12-24 週] [redacted] (86)	乳癌	[redacted] (147)	継続中	関連なし	中等度	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	足白癬 糖尿病性網膜症 高脂血症 爪白癬	メバロチン錠 10 *	グリコラン錠 250 mg	有	短期間で触診可能な癌が発生することは考えにくく、かつ SYR-322 の薬理作用から「関連なし」と判断した。現時点では、疾患の特性上回復の確認をすることは困難であり、今後他院でフォローしていくため、追跡不要とする。	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腫瘍が触診可能な程度まで進行していたことを考慮すると、治験薬投与開始前から乳癌が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-006 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.7、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-006 試験同意説明及び同意取得。Visit 1 開始。 [redacted] SYR-322/CCT-006 試験 0 週来院。治療期へ移行。 [redacted] SYR-322/OCT-005 試験同意説明及び同意取得。 [redacted] SYR-322/OCT-005 試験移行。 [redacted] 人間ドックにて触診・マンモグラフィー実施。 [redacted] 他院にて超音波エコー・生検実施。 [redacted] 他院にて血液検査実施。 [redacted] 他院にて胸部 MRI 実施。 [redacted] 他院にて骨密度検査・胸部 CT 実施。 [redacted] 左乳癌と診断され[redacted]から入院し、[redacted]に乳房温存摘出術予定と本人より電話連絡がある。被験者の安全性の点から治験継続は困難と考え、治験を中止。 [redacted] 中止時検査。 [redacted] 他院より情報提供書を受領した。情報提供書より、以下記載。 診断名：左乳癌 診断日：[redacted] 入院日：[redacted] 手術：[redacted]（乳房部分切除。術後、特に問題なければ 1～2 病日にも退院可能。病理結果により、今後の治療方針を決定する予定。）

総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.7、16.2.4.7、16.2.4.8 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-39　重篤な有害事象発現症例一覧（メトホルミン併用）（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] (84) [12-24 週] [redacted] (90) メトホルミン 750 mg/日 [0-12 週] [redacted] (167) [12-24 週] [redacted] (91)	心不全	[redacted] (117)	[redacted] (282)	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与量変更せず	回復
				便秘	[redacted] (30)	[redacted] (115)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				腹部不快感	[redacted] (41)	[redacted] (58)	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

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	高コレステロール血症	アローゼン* トロキシピド* ガスター* リピトール* インフルエンザ HA ワクチン* ニューモバックス* ジスロマック ベレックス顆粒 オベロン スルペラゾン キシリトール注 MP 5%	ファスティック メデット	有 （有効性の欠如）	継続試験開始後からの γ-GTP の上昇は、心不全によるうっ血肝によるものと考えられる。入院に至るまでの症状の経過について、治験薬が引き金となっていることは否定できない。	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、本被験者は高コレステロール血症を合併する 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-006 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.7、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]下旬より 全身倦怠感、咳、発熱、下痢出現。 [redacted] （治療期 24 週）当院測定 HbA1c[redacted]と血糖コントロール悪化を認め治験薬中止、治験前内服薬に変更する。WBC↑及び CRP↑より細菌性肺炎も考慮し、抗生剤 DIV 施行。その後炎症反応は改善するも全身倦怠感は持続する。治験中 [redacted] 軽度 γ-GTP 上昇あり、治験薬中止後も徐々に上昇。悪性疾患の合併も考慮し、腹部 CT、UGI、便潜血、各種 TM 検索するも問題なし。Pt、以前より気管支炎を他院 A にて指摘されており、この間本人の希望により受診し投薬も受けている。その間も倦怠感の持続、コントロール不良も変わらないため、最終的に全内服薬を中止し、インスリン治療を開始する。また原因究明のため入院治療を勧める。 [redacted] 他院 B にてうっ血性心不全状態指摘され、精査加療目的にて入院する。入院中、心不全状態は改善するも、胸痛発作出現。緊急カテーテル検査にて三枝病変確認され、緊急バイパス手術施行のため他院 C へ転送される。 [redacted] 冠動脈バイパス術を施行され[redacted]退院する。

総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.7、16.2.4.7、16.2.4.8 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-39　重篤な有害事象発現症例一覧（メトホルミン併用）（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] 52 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] (83) メトホルミン 500 mg/日 [0-12 週] [redacted] (168)	マロリー・ワイス症候群 顔面神経麻痺 白血球数増加	[redacted] (69) [redacted] (82) [redacted] (84)	[redacted] (75) 継続中 継続中	関連なし 関連なし 関連なし	高度 中等度 軽度	重篤 非重篤 非重篤	投与中止 投与中止 該当せず	回復 軽快 軽快

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

*：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-006 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.7、16.2.4.7、16.2.4.8 及び 16.2.7 から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

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

総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.7、16.2.4.7、16.2.4.8 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-39　重篤な有害事象発現症例一覧（メトホルミン併用）（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] 58 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] (14) メトホルミン 750 mg/日 [0-12 週] [redacted] (105)	肺の悪性新生物	[redacted] (32)	継続中	関連なし	高度	重篤	投与中止	未回復
				便秘	[redacted] (2)	継続中	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	不明
				鼻咽頭炎	[redacted] (12)	継続中	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	不明

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	高血圧症 脂肪肝 下痢 完全右脚ブロック	テノーミン錠*	グリコラン	有	現時点では本事象の原因は不明であり、したがって治験薬との因果関係についても判断しがたいが、治験薬服用中に発現していることから関連性は否定できない。肺癌の発症時期は不明であるが、治験開始以降の短期間に発現したものとは考えにくい。したがって偶発症と考え、治験薬との関連性はないと判断する。また、本事象の進行状況から今後も完治は難しいと判断し、未回復であるが本報告をもって追跡終了とする。	本治験薬には癌原性、変異原性を示唆する知見は得られていないこと、治験薬の投与期間と肺癌の進展の程度を考慮すると、治験薬投与開始前から存在していたと考えられ、治験薬との関連はないと考える。

*：重篤な有害事象発現日前日までに使用していた併用薬
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
有害事象発現日及び消失日の投与後日数は CCT-006 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.7、16.2.4.7、16.2.4.8 及び 16.2.7 から引用

被験者識別コード：[redacted]（続き）

処置・経過	[redacted] 同意取得及び Visit 1 開始。グリコラン（治験薬）投与開始。 [redacted] SYR-322 投与開始。 [redacted] 左片麻痺のため他院入院。 [redacted] 入院先主治医より、[redacted]に入院した旨、電話にて聴取。治験薬の投与中止を指示し、治験中止。その後、入院先にて「肺癌による転移性脳腫瘍」と診断。[redacted]200 mg/日（[redacted]）、[redacted]500 mL/日（[redacted]）、[redacted]25 mg/日（[redacted]）、[redacted]200 mL/日（[redacted]）、[redacted]400 mL/日（[redacted]）、[redacted]30 mg/日（[redacted]）、[redacted]3 g/日（[redacted]）、[redacted]1 瓶/日（[redacted]）にて治療。また、全脳照射 35 Gy/14 回（1 回 2.5 Gy）（[redacted]～）を実施、検査として採血、採尿、検便、痰培、レントゲン、CT、骨シンチグラフィー、MRI、気管支鏡、腹部エコー、ECG を実施。 [redacted] 入院先主治医より情報提供書入手。今後、[redacted]にて治療を行う予定。なお、[redacted]以降治験薬の服用はなし。

総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.7、16.2.4.7、16.2.4.8 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-39　重篤な有害事象発現症例一覧（メトホルミン併用）（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
メトホルミン単独→ 12.5 mg 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 57 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] （84） [12-52 週] [redacted] （280） メトホルミン 750 mg/日 [0-12 週] [redacted] （169） [12-52 週] [redacted] （281）	転倒・転落	[redacted] （209）	[redacted] （357）	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
左手関節関節炎 十二指腸潰瘍	糖尿病性神経障害 高血圧症 糖尿病性網膜症 爪白癬 アレルギー性鼻炎 アレルギー性結膜炎 腰痛 甲状腺のう胞	ラミシール錠 125 mg * ディオバン錠 80 mg * インフルエンザ HA ワクチン* ボルタレンサポ 25 mg	グリコラン錠 250 mg	無	患者の前方不注意により偶発的に発生した事象であるため治験薬との因果関係なし。	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-006 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.7、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-006 試験同意説明および同意取得。Visit 1 開始。 [redacted] SYR-322/CCT-006 試験 0 週来院。治療期へ移行。 [redacted] SYR-322/OCT-005 試験同意説明及び同意取得。 [redacted] SYR-322/OCT-005 試験移行。 [redacted] 階段昇降中不注意により階段を踏み外した。他院受診。左足関節脱臼骨折にて入院。 [redacted] 同院にて腰椎麻酔にて、観血的骨折手術実施。 [redacted] 整復後良好にて、同院退院。 [redacted] 治療期 32 週来院。来院時上記事象を聴取。治験の継続を確認。 [redacted] 他院より情報提供書を受領した。情報提供書より、以下記載。 診断名：左足関節脱臼骨折 診断日：[redacted] 入院日：[redacted] 手術：[redacted]（腰椎麻酔にて、観血的骨折手術） 術後経過：整復後良好、現在負荷指導、ROMex は許可。 これまでの治療経過：手術→リハビリ 今後の予定：経過観察 [redacted] 治療期 52 週来院。被験者より以下情報入手。 [redacted]他院最終受診。（左足関節脱臼骨折）今後通院予定なし。左足関節脱臼骨折は[redacted]回復した。

総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.7、16.2.4.7、16.2.4.8 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-39　重篤な有害事象発現症例一覧（メトホルミン併用）（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
メトホルミン単独→ 12.5 mg 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 48 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] （83） [12-52 週] [redacted] （285） メトホルミン 750 mg/日 [0-12 週] [redacted] （168） [12-52 週] [redacted] （286）	交通事故	[redacted] （362）	継続中	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	軽快
				鼻咽頭炎	[redacted] （295）	[redacted] （310）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				体重増加	[redacted] （309）	継続中	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	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	なし	ムコスタ錠 ロキソニン錠 クラリス* ムコソルバン* PL 顆粒* メジコン* ミルタックス アズノールうがい液*	メルビン	無	バイク運転中に車と接触して受傷したものであり、治験薬との因果関係を否定する。完治までに時間を要すること、他院を定期受診されフォローされていることから、治験としての追跡は終了とする。	バイクで走行中に自動車と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
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-006 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.7、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-006 試験同意取得。 [redacted] SYR-322/CCT-006 試験において対照観察期開始。 [redacted] SYR-322/CCT-006 試験において治療期移行し、翌日 SYR-322DB 錠（二重盲検）内服開始。 [redacted] SYR-322/OCT-005 長期試験同意取得。 [redacted] SYR-322/OCT-005 長期試験へ移行、翌日 SYR-322DB 錠（非盲検）内服開始。 [redacted] バイク運転中に車と接触して受傷。右肩関節痛にて救急搬送。X 線にて右鎖骨骨折と診断。同日中に帰宅。 右鎖骨骨折以外の所見：左肘関節打撲、左膝関節打撲、頚椎捻挫、腰椎捻挫。 処置：クラビクルバンド、三角布固定、[redacted]T 3 錠、[redacted]T 3 錠、[redacted]。 [redacted] 治療期 52 週来院。治験薬投与終了。 [redacted] 骨折部位の手術治療目的で他院に入院した旨確認。 [redacted] 観血的整復固定術施行。 処置：クラビクルバンド、三角巾固定。 薬剤：（点滴投与）[redacted]2×、（静注）[redacted]1×、（経口投与）[redacted]3×、[redacted]3× [redacted] 薬剤：（経口投与）[redacted]3× [redacted] 他院を退院。 [redacted] 固定具離脱し、関節可動域（ROM）訓練を開始。 [redacted] 当院受診。骨癒合はしていないが、手術後の経過良好。以降、他院にて術後経過観察中。

総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.7、16.2.4.7、16.2.4.8 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-39　重篤な有害事象発現症例一覧（メトホルミン併用）（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
メトホルミン単独→ 25 mg 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 58 歳	SYR-322 [0-12 週] [redacted] （91） [12-52 週] [redacted] （280） メトホルミン 750 mg/日 [0-12 週] [redacted] （176） [12-52 週] [redacted] （281）	脳循環不全	[redacted] （145）	[redacted] （150）	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	回復
				筋骨格硬直	[redacted] （70）	[redacted] （267）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				四肢痛	[redacted] （148）	[redacted] （381）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				血中クレアチンホスホキナーゼ増加	[redacted] （308）	[redacted] （311）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

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-006 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.7、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
皮膚そう痒症 帯状疱疹 帯状疱疹後神経痛 湿疹（頭）	十二指腸潰瘍 B 型肝炎 胆のうポリープ 慢性胃炎 左腎のう胞 足白癬 網膜はく離 アレルギー性皮膚炎 糖尿病性神経障害 糖尿病性腎症	リンデロン VG クリーム* サラザック* ラクテック G * ホスホマイシン* アトラント* インフルエンザ HA ワクチン* タケプロン* シタネストーオクタプレシン* タリオン* デルモベート* ネオプラミール セファドール メイロン A 型インフルエンザワクチン（H1N1 株） コバラム	グリコラン アリナミン F	無	本事象は、連日の登山と仕事による疲労によるものと推察され、治験薬及びその他の投与薬剤との関連性は否定できる。また、治験手順との因果関係はない。なお、速やかに改善しており治験の継続に問題はない。	疲労による事象発現の可能性が考えられること、本治験薬投与継続下で事象は回復しており、再発等の情報が得られていないことから、治験薬との関連はないと考える。

処置・経過	[redacted] 12 時頃からめまい、嘔気があり当院受診。血圧[redacted]mmHg、脈拍[redacted]/分、SPO_2[redacted]%。採血・頭部 CT・頸部エコー実施。随時血糖[redacted]mg/dL、HbA1c[redacted]%、特に問題となる所見は認められず、治療及び経過観察のため入院となる。 [redacted]点滴（[redacted]）、[redacted]服薬（[redacted]） [redacted] 症状軽快。[redacted]注射（[redacted]） [redacted] 脳波検査実施。特に異常は認められず、症状も軽快したことから退院となる。 [redacted] 24 週時検査来院実施。セファドールの服薬終了日が[redacted]であること及び、めまいは[redacted]に改善したことを被験者より聴取。

*：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（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.7、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 2.7.6.6-40 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 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。

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 2.7.6.6-41 に示した。

表 2.7.6.6-40　治験薬投与中止（投与中断を含む）に至った有害事象
–安全性データの解析対象集団（メトホルミン併用）

	SYR-322	
器官別大分類 基本語	12.5 mg 併用 n=142	25 mg 併用 n=145
有害事象発現例数	7 (4.9)	5 (3.4)
有害事象発現件数	7	6
感染症および寄生虫症	1 (0.7)	1 (0.7)
鼻咽頭炎		1 (0.7)
感染性腸炎	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）	1 (0.7)	2 (1.4)
乳癌		1 (0.7)
膵癌	1 (0.7)	
肺の悪性新生物		1 (0.7)
免疫系障害	1 (0.7)	
食物アレルギー	1 (0.7)	
精神障害		1 (0.7)
うつ病		1 (0.7)
神経系障害		1 (0.7)
顔面神経麻痺		1 (0.7)
心臓傷害	2 (1.4)	
急性心筋梗塞	2 (1.4)	
胃腸障害		1 (0.7)
マロリー・ワイス症候群		1 (0.7)
肝胆道系障害	2 (1.4)	
肝機能異常	1 (0.7)	
肝障害	1 (0.7)	

例数 (%)
事象名：MedDRA/J ver[redacted]
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 12.3.2 から引用

表 2.7.6.6-41　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（メトホルミン併用）

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] 61 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] （85） [12-52 週] [redacted] （170） メトホルミン 500 mg/日 [0-12 週] [redacted] （168） [12-52 週] [redacted] （171）	感染性腸炎	[redacted] （255）	[redacted] （267）	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	回復
				下痢	[redacted] （1）	[redacted] （28）	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				鼻咽頭炎	[redacted] （80）	[redacted] （88）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

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-006 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.8、16.2.1、16.2.5 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-41　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（メトホルミン併用）（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） [12-24 週] [redacted] （60） メトホルミン 750 mg/日 [0-12 週] [redacted] （170） [12-24 週] [redacted] （61）	膵癌 尿管結石	[redacted] （146） [redacted] （49）	継続中 [redacted] （57）	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-006 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.8、16.2.1、16.2.5 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-41　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（メトホルミン併用）（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] 46 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] （84） [12-52 週] [redacted] （151） メトホルミン 750 mg/日 [0-12 週] [redacted] （163） [12-52 週] [redacted] （154）	肝機能異常	[redacted] （119）	[redacted] （294）	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	回復
				腹部不快感	[redacted] （51）	[redacted] （54）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				下痢	[redacted] （51）	[redacted] （53）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

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-006 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.8、16.2.1、16.2.5 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-41　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（メトホルミン併用）（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] （77） [12-52 週] [redacted] （168） メトホルミン 750 mg/日 [0-12 週] [redacted] （162） [12-52 週] [redacted] （169）	急性心筋梗塞 鼻咽頭炎 鼻咽頭炎	[redacted] （245） [redacted] （54） [redacted] （111）	[redacted] （263） [redacted] （58） [redacted] （117）	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	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-006 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.8、16.2.1、16.2.5 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-41　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（メトホルミン併用）（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] 50 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] （84） [12-52 週] [redacted] （280） メトホルミン 750 mg/日 [0-12 週] [redacted] （169） [12-52 週] [redacted] （281）	食物アレルギー 食物アレルギー	[redacted] （161） [redacted] （251）	[redacted] （163） [redacted] （255）	関連なし 関連なし	中等度 中等度	非重篤 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-006 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.8、16.2.1、16.2.5 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-41　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（メトホルミン併用）（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] 55 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] （83） [12-52 週] [redacted] （231） メトホルミン 500 mg/日 [0-12 週] [redacted] （169） [12-52 週] [redacted] （232）	急性心筋梗塞	[redacted] （313）	[redacted] （322）	関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
				鼻咽頭炎	[redacted] （20）	[redacted] （34）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				胸痛	[redacted] （146）	[redacted] （184）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	[redacted] （169）	[redacted] （286）	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

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-006 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.8、16.2.1、16.2.5 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-41　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（メトホルミン併用）（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] 58 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] （81） [12-24 週] [redacted] （85） メトホルミン 750 mg/日 [0-12 週] [redacted] （167） [12-24 週] [redacted] （86）	乳癌	[redacted] （147）	継続中	関連なし	中等度	重篤	投与中止	軽快
	[redacted]	日本人 [redacted] 52 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] （83） メトホルミン 500 mg/日 [0-12 週] [redacted] （168）	マロリー・ワイス症候群	[redacted] （69）	[redacted] （75）	関連なし	高度	重篤	投与中止	回復
				顔面神経麻痺	[redacted] （82）	継続中	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	軽快
				白血球数増加	[redacted] （84）	継続中	関連なし	軽度	非重篤	該当せず	軽快

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-006 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.8、16.2.1、16.2.5 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-41　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（メトホルミン併用）（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] 46 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] （91） [12-52 週] [redacted] （280） メトホルミン 500 mg/日 [0-12 週] [redacted] （183） [12-52 週] [redacted] （281）	鼻咽頭炎	[redacted] （252）	[redacted] （264）	関連なし	軽度	非重篤	投与中止	回復
				血中クレアチンホスホキナーゼ増加	[redacted] （91）	[redacted] （119）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				過角化	[redacted] （301）	継続中	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	軽快
	[redacted]	日本人 [redacted] 58 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] （14） メトホルミン 750 mg/日 [0-12 週] [redacted] （105）	肺の悪性新生物	[redacted] （32）	継続中	関連なし	高度	重篤	投与中止	未回復
				便秘	[redacted] （2）	継続中	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	不明
				鼻咽頭炎	[redacted] （12）	継続中	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与量変更せず	不明

事象名：MedDRA/J ver[redacted]
有害事象発現日及び消失日の投与後日数は CCT-006 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.8、16.2.1、16.2.5 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-41　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（メトホルミン併用）（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] 43 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] （82） [12-52 週] [redacted] （103） メトホルミン 500 mg/日* [0-12 週] [redacted] （166） [12-52 週] [redacted] （104）	鼻咽頭炎	[redacted]（25）	[redacted]（40）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				腹部不快感	[redacted]（33）	[redacted]（200）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				筋骨格硬直	[redacted]（58）	[redacted]（210）	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
				うつ病	[redacted]（149）	継続中	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	軽快

*：[redacted]に 750 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-006 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.8、16.2.1、16.2.5 及び 16.2.7 から引用

表 2.7.6.6-41　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（メトホルミン併用）（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
メトホルミン単独→ 12.5 mg 併用群	[redacted]	日本人 [redacted] 40 歳	SYR-322DB [0-12 週] [redacted] （84） [12-52 週] [redacted] （280） メトホルミン 500 mg/日 [0-12 週] [redacted] （162） [12-52 週] [redacted] （281）	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 肝障害 血中乳酸増加	[redacted] （168） [redacted] （213） [redacted] （364）	[redacted] （252） [redacted] （224） 継続中	関連なし 関連あるかもしれない 多分関連あり	軽度 軽度 軽度	非重篤 非重篤 非重篤	投与量変更せず 投与中止 該当せず	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-006 治験薬投与開始日を 1 日として起算
総括報告書（メトホルミン併用）（5.3.5.2-1）表 14.4.8、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 3 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 1 例（0.7%）及び 2 例（1.4%）であった。いずれの低血糖症も程度は軽度であった。治験薬との因果関係は 25 mg 併用の 1 例で「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。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 32 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 17 例（12.0%）及び 15 例（10.3%）であった。程度はいずれも軽度であった。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 併用の湿疹（7 例、4.9%）、蕁麻疹（2 例、1.4%）、そう痒症（2 例、1.4%）及び丘疹（2 例、1.4%）、25 mg 併用の湿疹（6 例、4.1%）、紅色汗疹（3 例、2.1%）及び蕁麻疹（2 例、1.4%）であった。治験薬との因果関係は、12.5 mg 併用の湿疹 2 例、環状紅斑 1 例、そう痒症 1 例、円形脱毛症 1 例及び脂漏性皮膚炎 1 例、25 mg 併用の蕁麻疹 1 例及びそう痒症 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治験薬との因果関係は否定された。重篤なもの又は治験薬投与中止に至ったものはなかった。

c）乳酸アシドーシス

本治験（メトホルミン併用）の併用薬としたメトホルミン塩酸塩錠（グリコラン錠 250 mg）の添付文書に重大な副作用として記載されている乳酸アシドーシスに関連する有害事象の発現頻度は、血中乳酸増加が 12.5 mg 併用で 2.1%（3/142 例）、25 mg 併用で 2.8%（4/145 例）、血中ピルビン酸増加が 25 mg 併用で 0.7%（1/145 例）であった。程度はいずれも軽度であった。治験薬との因果関係については、血中乳酸増加は、12.5 mg 併用の 1 例及び 25 mg 併用の 1 例が「多分関連あり」、12.5 mg 併用の 1 例及び 25 mg 併用の 2 例が「関連あるかもしれない」と判定され、12.5 mg 併用の 1 例及び 25 mg 併用の 1 例は治験薬との因果関係は否定された。25 mg 併用の血中ピルビン酸増加 1 例は、治験薬との因果関係は否定された。重篤なもの又は治験薬投与中止に至ったものはなかった。

d）胃腸障害

器官別大分類別で「胃腸障害」の有害事象のうち、本治験（メトホルミン併用）の併用薬としたメトホルミン塩酸塩錠（グリコラン錠 250 mg）の添付文書に副作用として記載されている有害事象の発現頻度は、便秘が 12.5 mg 併用で 4.9%（7/142 例）、25 mg 併用で 5.5%（8/145 例）、下痢が 12.5 mg 併用で 4.2%（6/142 例）、25 mg 併用で 2.1%（3/145 例）、胃炎が 25 mg 併用で 2.1%（3/145 例）、腹痛が 25 mg 併用で 1.4%（2/145 例）、消化不良が 25 mg 併用で 1.4%（2/145 例）、嘔吐が 12.5 mg 併用で 0.7%（1/142 例）、25 mg 併用で 0.7%（1/145 例）、腹部膨満が 12.5 mg 併用で 0.7%（1/142 例）、胃腸障害が 25 mg 併用で 0.7%（1/145 例）、悪心が 12.5 mg 併用で 0.7%（1/142 例）であった。程度はいずれも軽度であった。治験薬との因果関係は、12.5 mg 併用の便秘 2 例、下痢 2 例、腹部膨満 1 例、悪心 1 例、25 mg 併用の

便秘 4 例、下痢 1 例、胃腸障害 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治験薬との因果関係は否定された。重篤なもの又は治験薬投与中止に至ったものはなかった。

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 2.7.6.6-35 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 併用では白血球数増加 1 例及びリンパ球数増加 1 例、25 mg 併用では白血球数増加 3 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。

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 2.7.6.6-35 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 併用ではアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 3 例、血中乳酸増加 2 例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1 例、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 1 例及び血中グルカゴン増加 1 例、25 mg 併用では血中乳酸増加 3 例、血中尿酸増加 3 例、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 1 例及び血中ビリルビン増加 1 例が報告された。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 2.7.6.6-35 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。

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 7 例及び 25 mg 併用の 4 例で、血圧上昇が 25 mg 併用の 4 例で報告された。程度はいずれも軽度であった。治験薬との因果関係については、25 mg 併用の高血圧 1 例及び血圧上昇 1 例は「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。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 週目ではいずれの投与量でもみられず、投与 24 週目では 25 mg 併用 2 例、投与 36 週目では 12.5 mg 併用 1 例、25 mg 併用 2 例、投与 52 週目では 25 mg 併用 2 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、25 mg 併用で心室性期外収縮 1 例、右脚ブロック 1 例及び心電図異常 Q 波 1 例が報告された。いずれの有害事

象も程度は軽度であった。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、25 mg 併用の心室性期外収縮 1 例及び心電図異常 Q 波 1 例が「関連あるかもしれない」と判定され、25 mg 併用の右脚ブロック 1 例が「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。

（3）結論

1）SU 剤併用

・SYR-322 と SU 剤（グリメピリド）を併用投与した際の安全性及び忍容性は良好であり、有害事象発現頻度は 12.5 mg 併用と 25 mg 併用で同程度であった。
・HbA1c の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。
・空腹時血糖の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。
・食後血糖〔2 時間値及び AUC(0-2)〕の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。

2）メトホルミン併用

・SYR-322 とメトホルミンを併用投与した際の安全性及び忍容性は良好であり、有害事象発現頻度は 12.5 mg 併用と 25 mg 併用で同程度であった。
・HbA1c の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。
・空腹時血糖の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。
・食後血糖〔2 時間値及び AUC(0-2)〕の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。