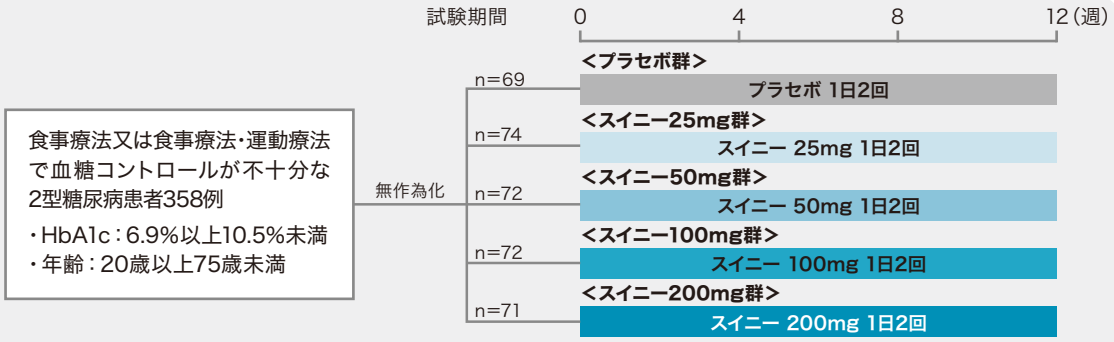
臨床成績〔有効性に関する臨床成績〕

1. 第Ⅱ相試験(用量設定試験)[1)]

1) ㈱三和化学研究所 社内資料:第Ⅱ相試験　(承認時評価資料)

目　　的:対象患者におけるスイニーの有効性、安全性及び用量反応性の検討
対　　象:食事療法又は食事療法・運動療法で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者(HbA1c:6.9%以上10.5%未満、年齢:20歳以上75歳未満)358例[プラセボ群69例、スイニー25mg群74例、スイニー50mg群72例、スイニー100mg群72例、スイニー200mg群71例]
試験方法:多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検群間比較試験
投与方法:スイニー25mg、50mg、100mg、200mg又はプラセボを1日2回(朝夕食直前)12週間経口投与した。
評価項目:有効性[主要評価項目として治療期12週のHbA1c変化量、副次評価項目として各時期における測定値及び変化量(HbA1c、血糖値、グルカゴンほか)、HbA1c目標達成率]並びに安全性(副作用ほか)を評価した。
解析計画:主要評価項目(主要解析)は、スイニー投与群のプラセボ群に対する優越性を以下の閉手順に従って検討する。
手順1:スイニー200mg群のプラセボ群に対する優越性を検討する。優越性が認められた場合には手順2に進む。
手順2:スイニー100mg群のプラセボ群に対する優越性を検討する。優越性が認められた場合には手順3に進む。
手順3:スイニー50mg群のプラセボ群に対する優越性を検討する。優越性が認められた場合には手順4に進む。
手順4:スイニー25mg群のプラセボ群に対する優越性を検討する。
また、投与開始前HbA1cによる層別解析を行う。

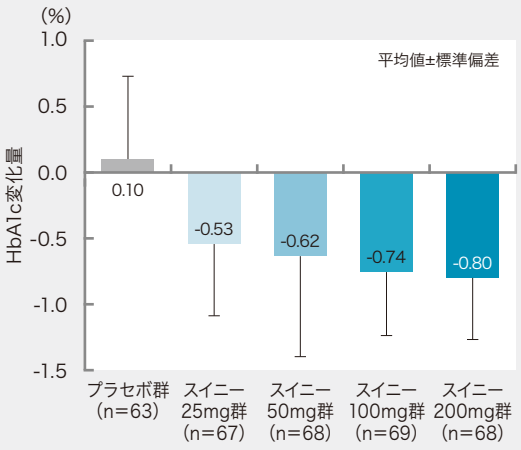
●試験デザイン



(1)HbA1cに対する効果

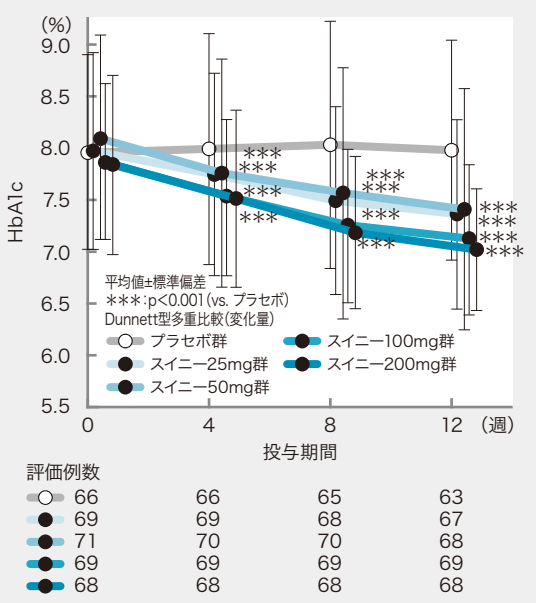
投与12週後におけるHbA1c変化量は、プラセボ群の0.10%に対し、スイニー25mg群−0.53%、50mg群−0.62%、100mg群−0.74%、200mg群−0.80%であり、いずれの用量においてもプラセボ群と比較して有意なHbA1cの低下を示し、用量反応性が確認された。(プラセボに対する25mgの優越性、プラセボから50mg、100mg又は200mgまでの線形性:いずれもp<0.0001、対比検定)

●HbA1c変化量(投与12週後)[主要評価項目]



	スイニー 25mg群	スイニー 50mg群	スイニー 100mg群	スイニー 200mg群
プラセボ群との差(%) 点推定 [95%信頼区間] 対比検定(閉手順)	-0.63 [-0.84～ -0.43] p<0.001	-0.72 [-0.92～ -0.52] p<0.001	-0.84 [-1.05～ -0.64] p<0.001	-0.91 [-1.11～ -0.70] p<0.001

●HbA1c推移[副次評価項目]

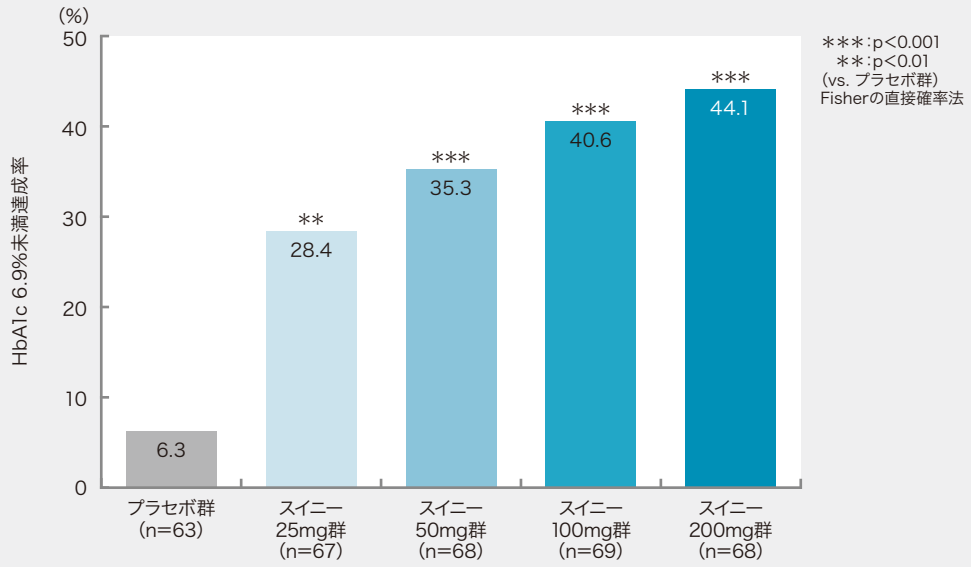


6. 用法及び用量
通常、成人にはアナグリプチンとして1回100mgを1日2回朝夕に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら1回量を200mgまで増量することができる。

(2)HbA1c 6.9%未満達成率[副次評価項目]

投与12週後におけるHbA1c 6.9%未満達成率は、スイニー25mg群28.4%、50mg群35.3%、100mg群40.6%、200mg群44.1%であり、いずれもプラセボ群の6.3%に比べて有意に高かった。

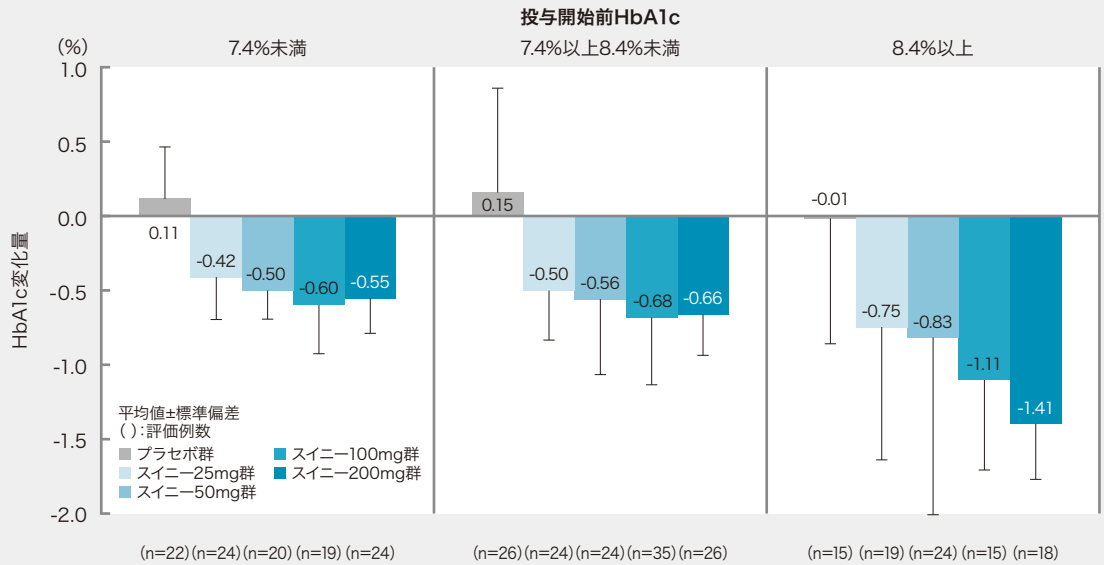
●HbA1c 6.9%未満達成率(投与12週後)



(3)HbA1c変化量(投与開始前HbA1cによる層別解析)[副次評価項目]

投与12週後におけるHbA1c変化量は、投与開始前のHbA1cが7.4%未満及び7.4%以上8.4%未満の患者ではいずれもスイニー100mg群でプラトーになることが示された。一方、投与開始前HbA1cが8.4%以上の患者では、100mg群の−1.11±0.61%に対して200mg群は−1.41±0.38%であり、プラセボ群を除いた最大対比法による解析の結果、25〜200mgにおける線形性が確認された。

●HbA1c変化量(投与12週後、投与開始前HbA1cによる層別解析)

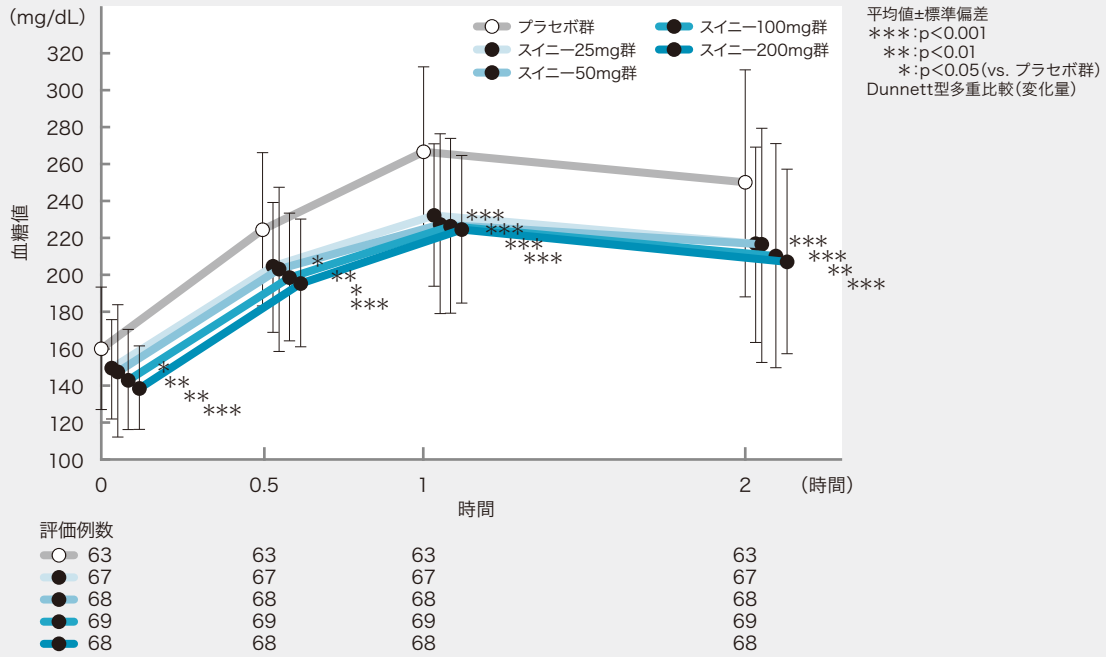


	7.4%未満	7.4%以上8.4%未満	8.4%以上
最大対比 (プラセボ群なし)	線形(-3 -1 1 3)0.0451 100mg飽和(-5 -1 3 3)0.0216 50mg飽和(-3 1 1 1)0.0435	線形(-3 -1 1 3)0.1018 100mg飽和(-5 -1 3 3)0.0704 50mg飽和(-3 1 1 1)0.1658	線形(-3 -1 1 3)0.0158 100mg飽和(-5 -1 3 3)0.0346 50mg飽和(-3 1 1 1)0.1284

(4)血糖値に対する効果[副次評価項目]

投与12週後における空腹時、食後0.5、1及び2時間血糖値の変化量は、プラセボ群と比較して、スイニーを投与した全ての群において有意に低下した。

●血糖値推移(投与12週後)



(5)安全性

副作用は、スイニー25mg群74例中5例(6.8%)、スイニー50mg群72例中6例(8.3%)、スイニー100mg群72例中9例(12.5%)、スイニー200mg群71例中5例(7.0%)、及びプラセボ群69例中7例(10.1%)に認められた。主な副作用はスイニー50mg群の便秘2例(2.8%)及びプラセボ群の下痢2例(2.9%)であった。また、低血糖がプラセボ群の1例(1.4%)、スイニー50mg群の1例(1.4%)、スイニー100mg群の1例(1.4%)に認められた。

本試験において重篤な副作用は認められなかった。投与中止にいたった副作用は、スイニー100mg群で2例(ALT増加、γ-GTP増加、血中ALP増加、食欲減退)、スイニー200mg群で1例(上腹部痛)に認められた。

6. 用法及び用量
通常、成人にはアナグリプチンとして1回100mgを1日2回朝夕に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら1回量を200mgまで増量することができる。

2. 第Ⅱ/Ⅲ相試験[2)]

2) ㈱三和化学研究所 社内資料：第Ⅱ/Ⅲ相試験　単独療法　（承認時評価資料）

目　　的：対象患者におけるスイニーの有効性の検証及び安全性の検討及びボグリボースを比較対照とした探索的検討

対　　象：食事療法又は食事療法・運動療法で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者（HbA1c：6.9%以上10.5%未満、年齢：20歳以上75歳未満）244例［プラセボ群58例、スイニー100mg群63例、スイニー200mg群58例、ボグリボース群65例］

試験方法：多施設共同無作為化プラセボ及び実薬対照二重盲検群間比較試験

投与方法：スイニー100mg、200mg及びそのプラセボは1日2回（朝夕食前）、ボグリボース0.2mg及びそのプラセボは1日3回（毎食直前）12週間経口投与した。

評価項目：有効性［主要評価項目として12週最終評価時のHbA1c変化量、副次評価項目として各時期における測定値及び変化量（HbA1c、血糖値、グルカゴンほか）］並びに安全性（副作用ほか）を評価した。

解析計画：主要評価項目（主要解析）は、スイニー100mg群、200mg群のプラセボ群に対する優越性を以下の閉手順に従って検証する。

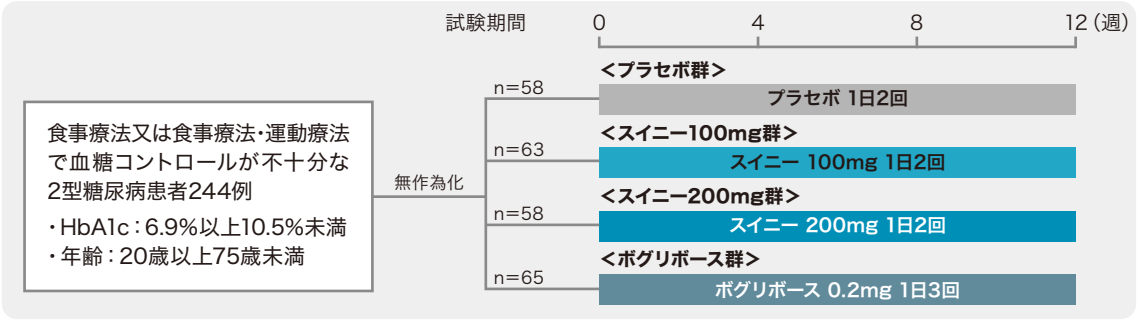
手順1：スイニー200mg群のプラセボ群に対する優越性を検討する。優越性が認められた場合には手順2に進む。

手順2：スイニー100mg群のプラセボ群に対する優越性を検討する。

主要評価項目（副次解析）は、スイニー100mg群、200mg群とボグリボース群の群間比較を探索的に行う。

なお、欠損値は観察期の評価データ及びLOCF法で補填する。

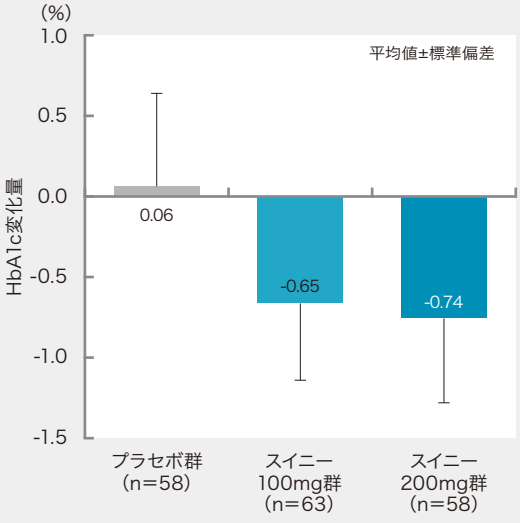
●試験デザイン



(1)HbA1cに対する効果

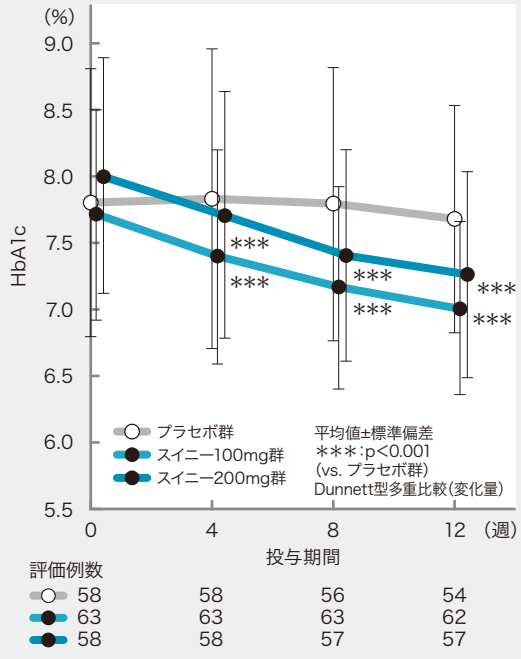
12週最終評価時におけるHbA1c変化量は、プラセボ群の0.06%に対し、スイニー100mg群−0.65%、200mg群−0.74%であった。プラセボ群とスイニー200mg群との差は−0.80%、スイニー100mg群との差は−0.71%でありいずれも有意であった。スイニー100mg群と200mg群との差は−0.09%であり、両群間に有意差は認められなかった（p=0.3572、対比検定）。プラセボに対するスイニーの優越性が示された。

●HbA1c変化量（12週最終評価時）［主要評価項目（検証的解析結果）］



	スイニー100mg群	スイニー200mg群
プラセボ群との差(%) 点推定［95%信頼区間］ 対比検定（閉手順）	-0.71 [-0.91～-0.52] p<0.001	-0.80 [-1.00～-0.61] p<0.001

●HbA1c推移［副次評価項目］



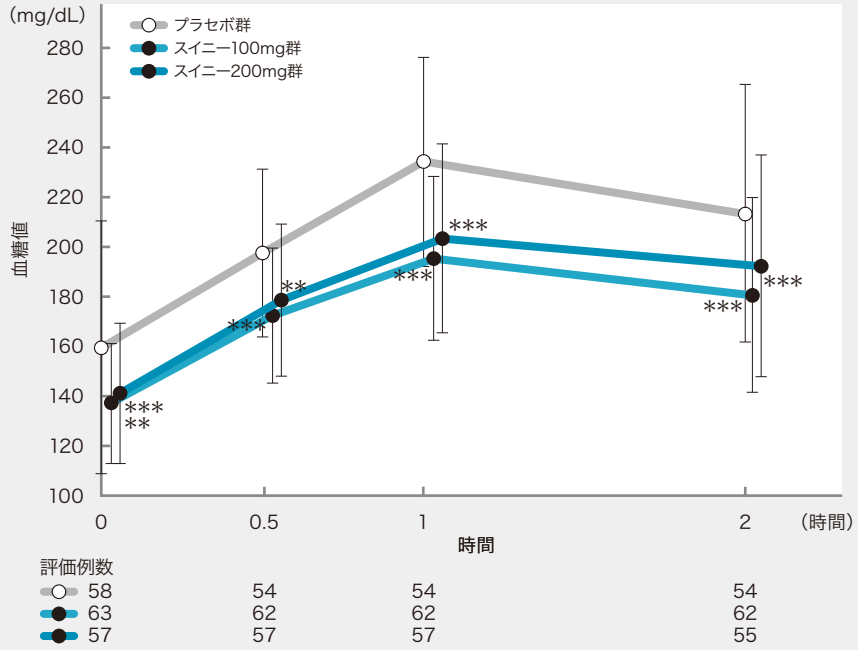
(2)HbA1cに対する効果[主要評価項目(探索的解析結果)]

参考対照であるボグリボース群の12週最終評価時におけるHbA1c変化量は−0.32±0.37%(平均値±標準偏差、n=65)であった。スイニー100mg群−0.65±0.49%(n=63)とボグリボース群の差は−0.33%であり有意であった(対比検定:p<0.001、95%信頼区間:−0.49〜−0.17)。スイニー200mg群−0.74±0.54%(n=58)とボグリボース群の差は−0.42%であり有意であった(対比検定:p<0.001、95%信頼区間:−0.59〜−0.25)。

(3)血糖値に対する効果[副次評価項目]

12週最終評価時における空腹時、食後0.5、1及び2時間血糖値の変化量は、プラセボ群と比較してスイニー100mg群、200mg群のいずれにおいても有意差が認められた。

●血糖値推移(12週最終評価時)



平均値±標準偏差
***:p<0.001
**:p<0.01(vs. プラセボ群)
Dunnett型多重比較(変化量)

(4)安全性

副作用は、スイニー100mg群63例中16例(25.4%)、スイニー200mg群58例中14例(24.1%)、プラセボ群58例中12例(20.7%)、ボグリボース群65例中23例(35.4%)に認められた。主な副作用は、スイニー100mg群で下痢、鼓腸、AST増加、血中尿酸増加、便潜血陽性が各2例(3.2%)、スイニー200mg群で下痢、便潜血陽性が各3例(5.2%)、低血糖症が2例(3.4%)、プラセボ群で便秘3例(5.2%)、ボグリボース群で下痢4例(6.2%)、腹部膨満3例(4.6%)、鼓腸、ALT増加、AST増加が各2例(3.1%)であった。低血糖症はスイニー200mg群の2例(3.4%)、ボグリボース群の1例(1.5%)に認められた。

本試験において重篤な副作用は認められなかった。投与中止にいたった副作用は、ボグリボース群で4例(下痢、蕁麻疹、血便排泄)に認められた。

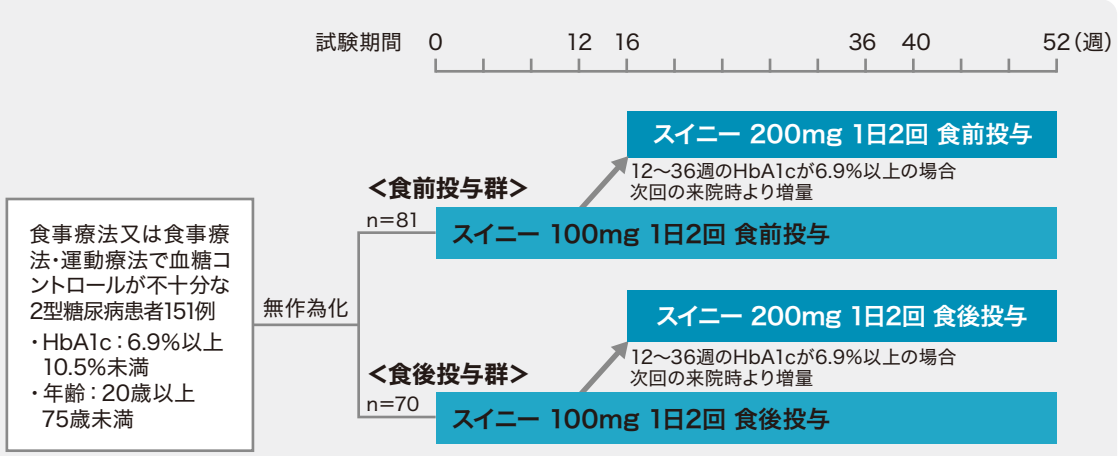
6. 用法及び用量
通常、成人にはアナグリプチンとして1回100mgを1日2回朝夕に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら1回量を200mgまで増量することができる。

3. 第Ⅲ相試験(単独療法における長期投与試験)[3)]

3) ㈱三和化学研究所 社内資料:第Ⅲ相試験　単独療法長期投与　(承認時評価資料)

目　　的:対象患者におけるスイニーの有効性及び安全性の検討
対　　象:食事療法又は食事療法・運動療法で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者(HbA1c:6.9%以上10.5%未満、年齢:20歳以上75歳未満)151例[食前投与群81例、食後投与群70例]
試験方法:多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験
投与方法:スイニー100mgを1日2回、食前又は食後に経口投与した。投与16週以降は効果不十分(投与12〜36週のHbA1cが6.9%以上)の患者に対して、1回200mg、1日2回に増量した。投与期間は52週とした。
評価項目:有効性[主要評価項目として12週最終評価時のHbA1c変化量、副次評価項目として各時期における測定値及び変化量(HbA1c、血糖値、プロインスリン/インスリン比、HOMA-β、総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール、TGほか)]並びに安全性(副作用、体重ほか)を評価した。
解析計画:欠損値は観察期の評価データ及びLOCF法で補填する。

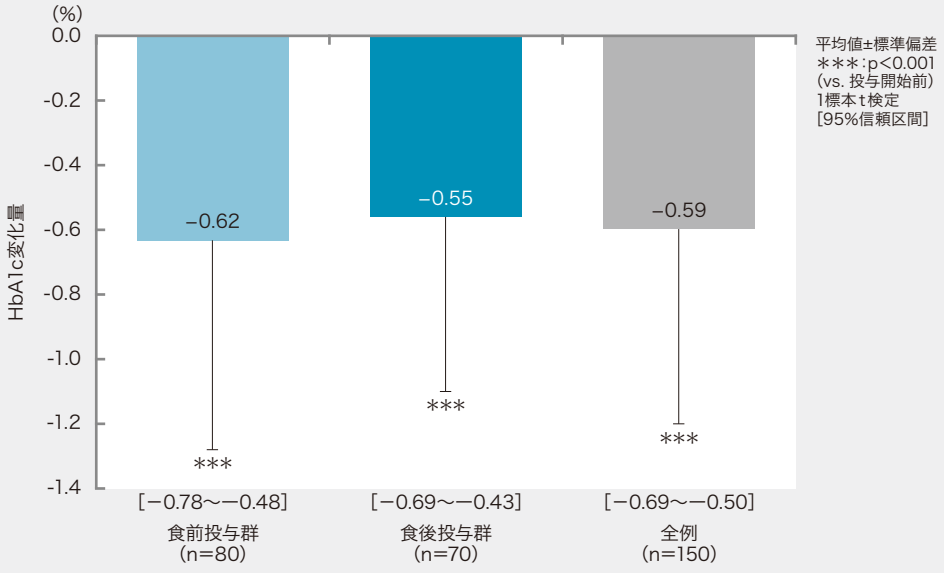
●試験デザイン



(1)HbA1cに対する効果

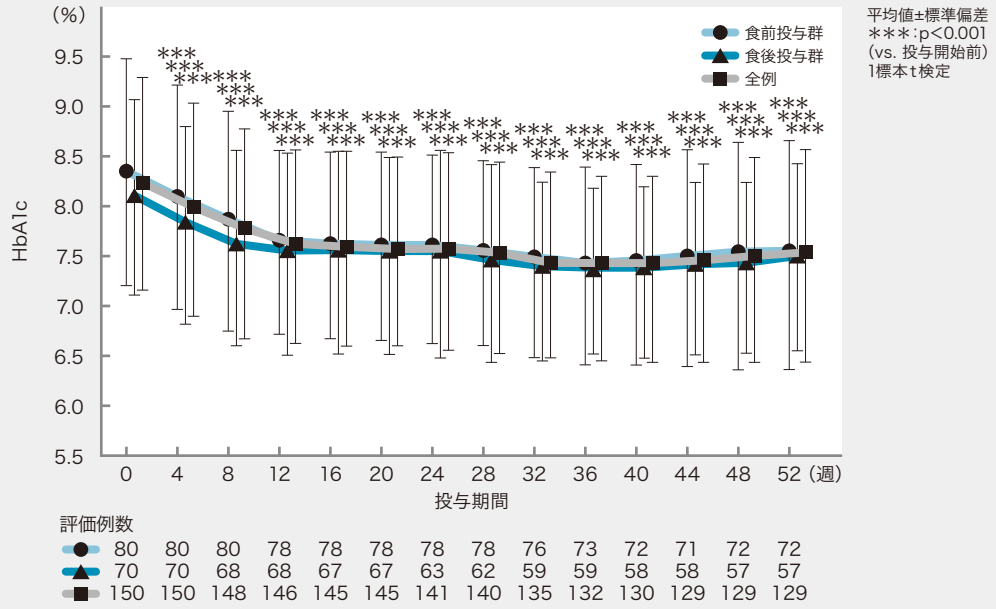
12週最終評価時におけるHbA1c変化量は、食前投与群−0.62%、食後投与群−0.55%、全例−0.59%であり、各投与群及び全例で投与開始前と比較して有意に低下した。食前投与群と食後投与群の変化量は同程度であった。

●HbA1c変化量(12週最終評価時)[主要評価項目]



52週最終評価時におけるHbA1c変化量は、食前投与群−0.66±0.85%（平均値±標準偏差、n=80）、食後投与群−0.58±0.82%（n=70）、全例−0.62±0.84%であった。また、投与開始前と比較して食前投与及び食後投与ともに投与後のすべての時期でHbA1cが有意に低下し、投与52週まで効果が持続した。
投与16週以降に127例がスイニーを増量し、増量後にHbA1cがさらに低下した患者の割合は55.9%（71/127例）であった。

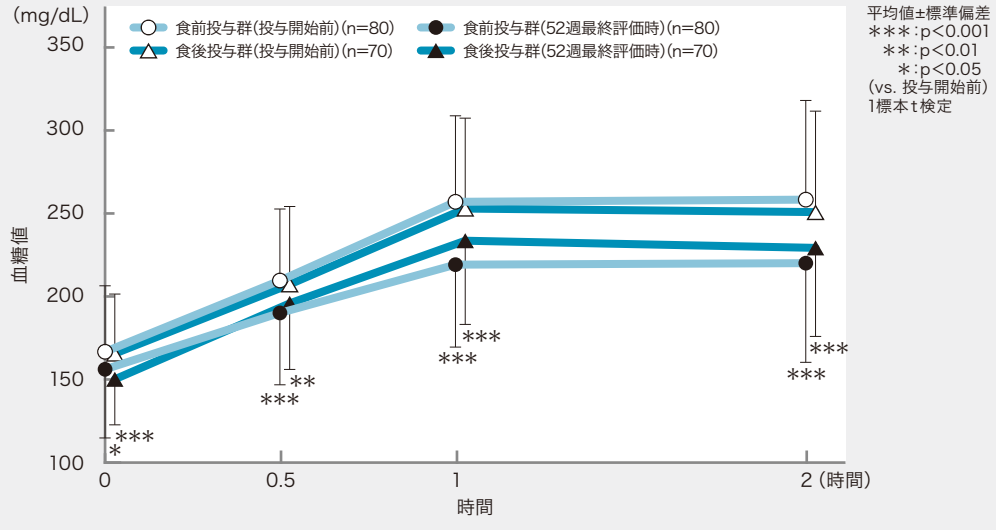
●HbA1c推移[副次評価項目]



(2)血糖値に対する効果[副次評価項目]

52週最終評価時における空腹時、食後0.5、1及び2時間血糖値は、投与開始前と比較して、食前投与群及び食後投与群のいずれにおいても有意に低下した。

●血糖値推移(52週最終評価時)



(3)安全性

副作用は151例中30例（19.9%）に認められた。主な副作用は、便秘5例（3.3%）、胃炎4例（2.6%）、便潜血陽性及びそう痒症各2例（1.3%）であった。また、低血糖症が1例（0.7%）に認められた。
本試験において重篤な副作用は認められなかった。投与中止にいたった副作用は、5例（神経皮膚炎、胃炎、不快感、変色便、そう痒症）に認められた。

4. 第Ⅲ相試験（α-グルコシダーゼ阻害剤との併用試験）[4)]

4）㈱三和化学研究所 社内資料：α-グルコシダーゼ阻害剤又はチアゾリジン系薬剤併用試験　（承認時評価資料）

目　　的：対象患者におけるスイニーの有効性及び安全性の検討

対　　象：食事療法、運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者（HbA1c：6.9%以上10.5%未満、年齢：20歳以上75歳未満）94例［α-グルコシダーゼ阻害剤単独群32例、スイニー併用群62例］

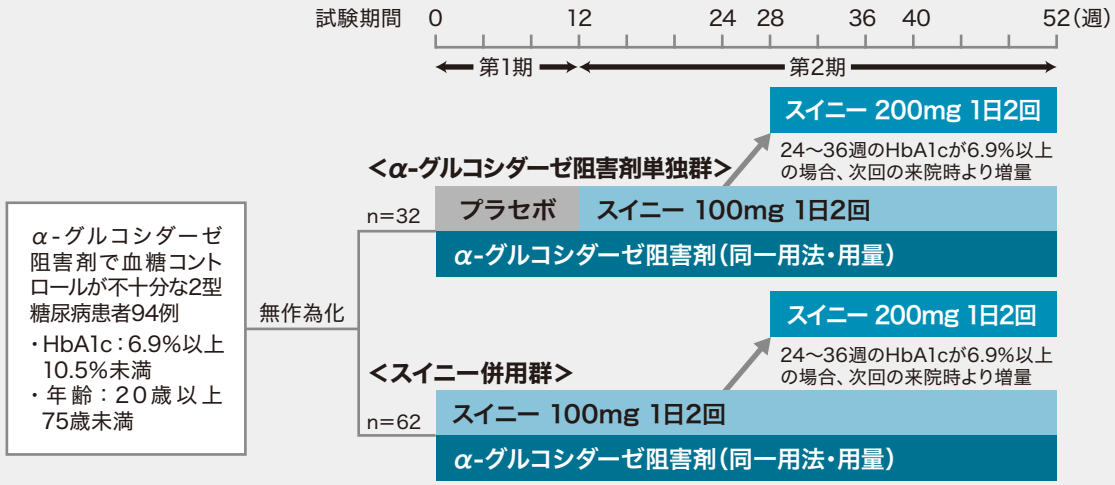
試験方法：治療期第1期：多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験
治療期第2期：多施設共同非盲検試験（長期投与試験）

投与方法：治療期第1期（二重盲検期：投与0～12週）：スイニー100mg（スイニー併用群）又はプラセボ（α-グルコシダーゼ阻害剤単独群）を1日2回（朝夕食前）経口投与した。
治療期第2期（非盲検期：投与12～52週）：投与12週以後は非盲検試験とし、第1期のスイニー併用群、α-グルコシダーゼ阻害剤単独群ともにスイニー100mgを1日2回（朝夕食前）経口投与した。投与28週以降は効果不十分（投与24～36週のHbA1cが6.9%以上）の患者に対して、1回200mg、1日2回に増量した。なお、試験期間中はα-グルコシダーゼ阻害剤の種類及び用法・用量は変更しないこととした。

評価項目：有効性［主要評価項目として12週最終評価時のHbA1c変化量、副次評価項目として各時期における測定値及び変化量（HbA1c、血糖値ほか）］並びに安全性（副作用ほか）を評価した。

解析計画：欠損値は観察期の評価データ及びLOCF法で補填する。

●試験デザイン

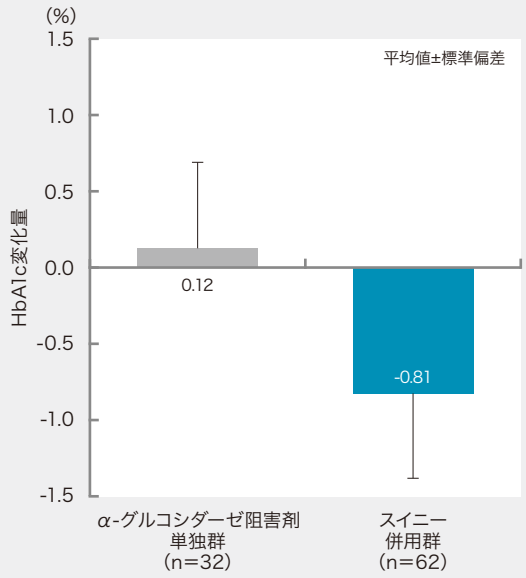


10. 相互作用 ―一部抜粋―
10.2 併用注意（併用に注意すること）
薬剤名等：糖尿病用薬（α-グルコシダーゼ阻害剤）［11.1.1参照］
臨床症状・措置方法
低血糖症状を発現するおそれがある。特に、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するため、これらの薬剤の減量を検討すること。
機序・危険因子
血糖降下作用が増強され、低血糖症のリスクが増加するおそれがある。

(1)HbA1cに対する効果(治療期第1期[12週])

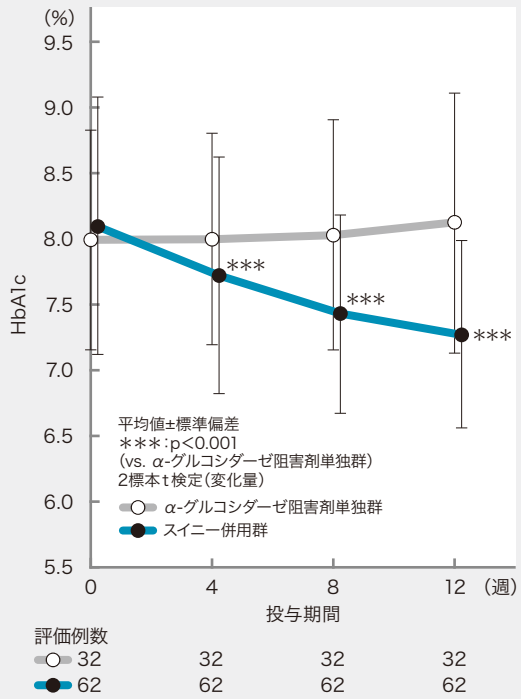
α-グルコシダーゼ阻害剤を服用している患者にスイニー100mg1日2回を併用したところ、12週最終評価時においてα-グルコシダーゼ阻害剤単独群と比較してHbA1cの変化量が有意に低下した。

●HbA1c変化量(治療期第1期:12週最終評価時)[主要評価項目(検証的解析結果)]



	スイニー併用群
α-グルコシダーゼ阻害剤単独群との差(%) 点推定[95%信頼区間] 2標本t検定	-0.94 [-1.18～-0.69] p<0.001

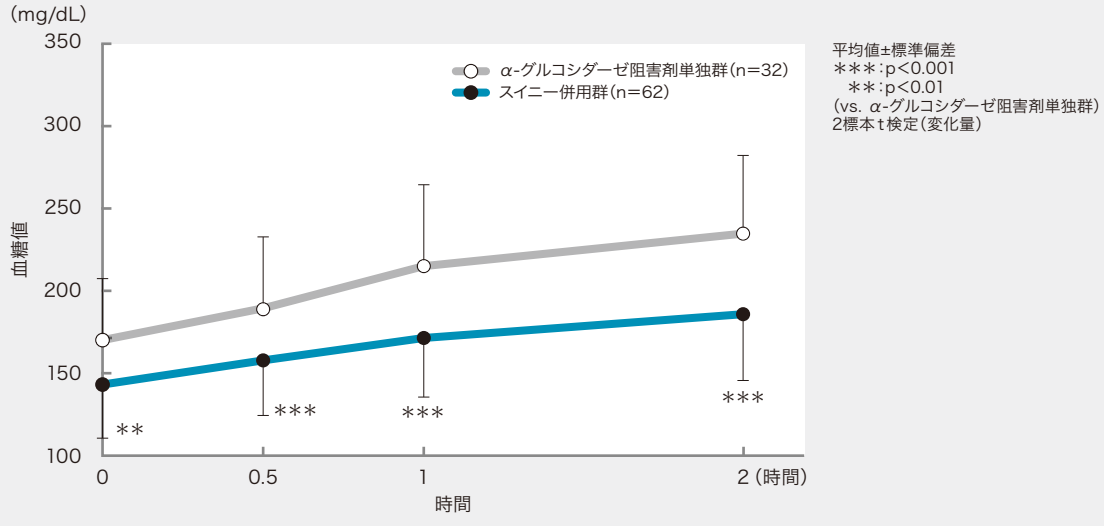
●HbA1c推移(治療期第1期[12週])[副次評価項目]



(2)血糖値に対する効果(治療期第1期[12週])[副次評価項目]

12週最終評価時における空腹時、食後0.5、1及び2時間血糖値の変化量は、スイニー併用群でα-グルコシダーゼ阻害剤単独群と比較して有意な低下を示した。

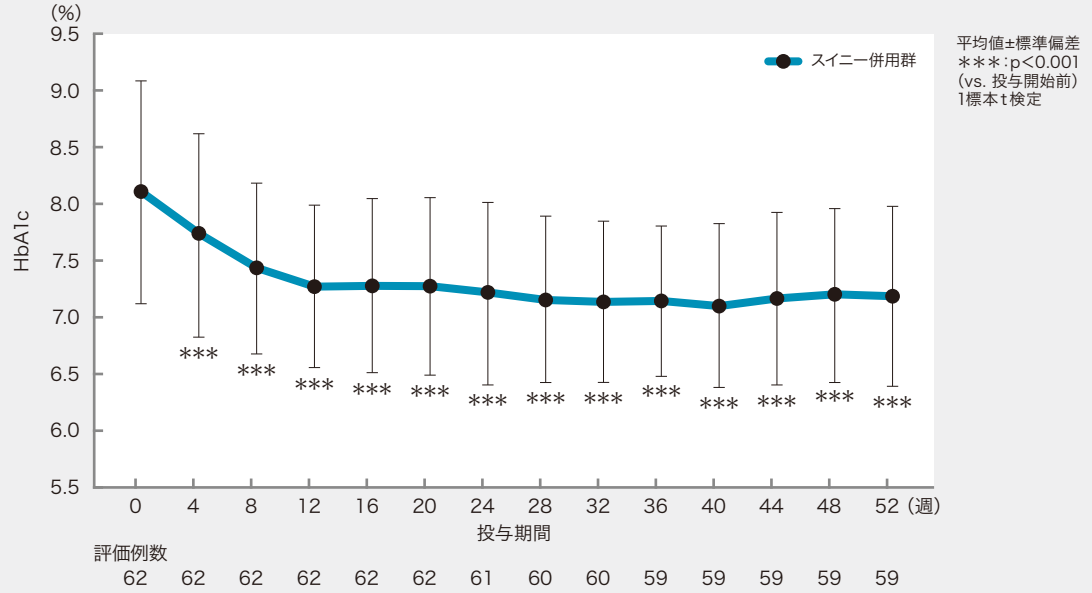
●血糖値推移(治療期第1期:12週最終評価時)



(3)HbA1cの推移(治療期第1期+第2期[52週]:併用療法における長期投与試験)[副次評価項目]

α-グルコシダーゼ阻害剤にスイニーを併用した群において、投与開始前と比較して投与後のすべての時期でHbA1cが有意に低下し、投与52週まで効果が持続した。52週最終評価時におけるHbA1c変化量は、−0.86±0.82%(平均値±標準偏差、n=62)であった。

●HbA1c推移(治療期第1期+治療期第2期:52週)



投与28週以降にスイニーを増量した患者のうち、増量直前と比較して52週最終評価時にHbA1cが更に低下した患者の割合は47.4%(27/57例)であった。[α-グルコシダーゼ阻害剤単独群(12週以降スイニー併用投与に移行)を含む]

(4)安全性

12週までの副作用は、スイニー併用群62例中3例(4.8%)に認められたが、α-グルコシダーゼ阻害剤単独群32例では認められなかった。52週までのスイニー投与による副作用は、94例中22例(23.4%)に認められた。主な副作用は、ヘモグロビン減少4例(4.3%)、ヘマトクリット減少3例(3.2%)、便秘、鼻咽頭炎、赤血球数減少が各2例(2.1%)であった。また、低血糖が1例(1.1%)に認められた。
本試験において重篤な副作用及び投与中止にいたった副作用は認められなかった。

10. 相互作用 ―一部抜粋―
10.2 併用注意(併用に注意すること)
薬剤名等:糖尿病用薬(α-グルコシダーゼ阻害剤)[11.1.1参照]
臨床症状・措置方法
低血糖症状を発現するおそれがある。特に、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するため、これらの薬剤の減量を検討すること。
機序・危険因子
血糖降下作用が増強され、低血糖症のリスクが増加するおそれがある。

5. 第Ⅲ相試験(ビグアナイド系薬剤との併用試験)[5)]

5) ㈱三和化学研究所 社内資料:スルホニルウレア剤又はビグアナイド系薬剤併用試験　(承認時評価資料)

目　　的:対象患者におけるスイニーの有効性及び安全性の検討

対　　象:食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者(HbA1c:6.9%以上10.5%未満、年齢:20歳以上75歳未満)105例[ビグアナイド系薬剤単独群36例、スイニー併用群69例]

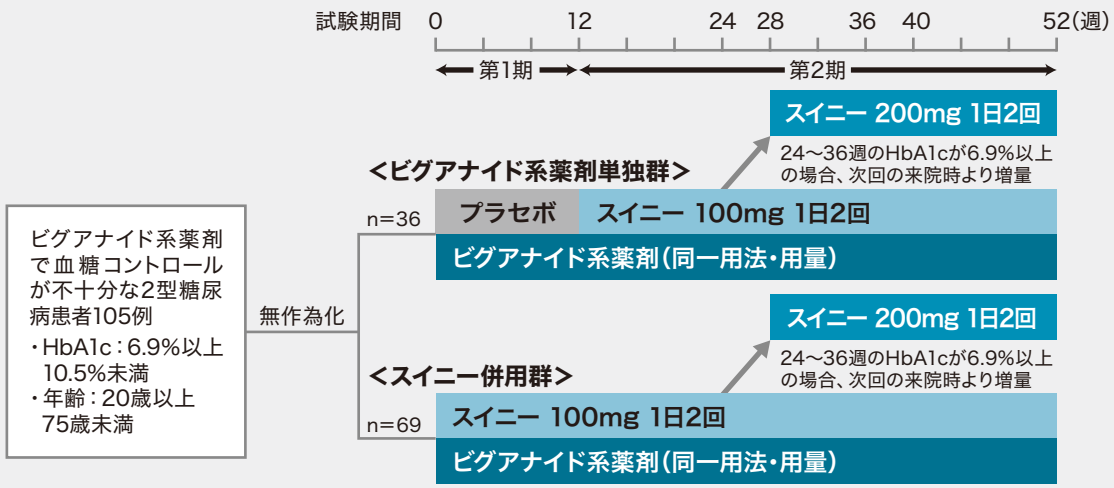
試験方法:治療期第1期:多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験
治療期第2期:多施設共同非盲検試験(長期投与試験)

投与方法:治療期第1期(二重盲検期:投与0〜12週):スイニー100mg(スイニー併用群)又はプラセボ(ビグアナイド系薬剤単独群)を1日2回(朝夕食前)経口投与した。
治療期第2期(非盲検期:投与12〜52週):投与12週以後は非盲検試験とし、第1期のスイニー併用群、ビグアナイド系薬剤単独群ともにスイニー100mgを1日2回(朝夕食前)経口投与した。投与28週以降は効果不十分(投与24〜36週のHbA1cが6.9%以上)の患者に対して、1回200mg、1日2回に増量した。なお、試験期間中はビグアナイド系薬剤の種類及び用法・用量[注)]は変更しないこととした。
注)使用されたビグアナイド系薬剤はメトホルミンのみであり、その1日用量は500mg又は750mgであった。

評価項目:有効性[主要評価項目として12週最終評価時のHbA1c変化量、副次評価項目として各時期における測定値及び変化量(HbA1c、血糖値ほか)]並びに安全性(副作用ほか)を評価した。

解析計画:欠損値は観察期の評価データ及びLOCF法で補填する。

●試験デザイン



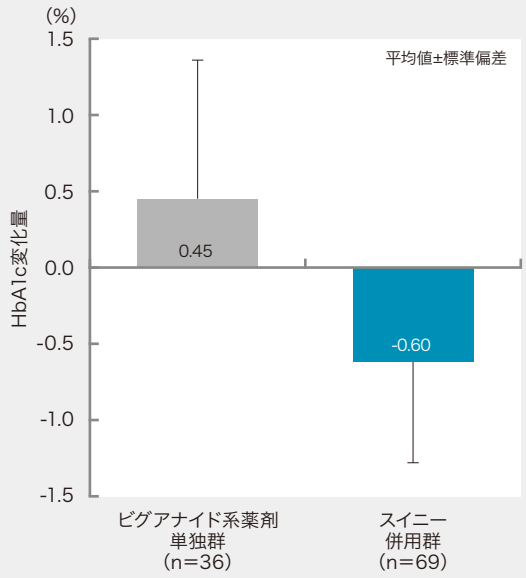
10. 相互作用 ―一部抜粋―
10.2 併用注意(併用に注意すること)
薬剤名等:糖尿病用薬(ビグアナイド系薬剤)[11.1.1参照]
臨床症状・措置方法
低血糖症状を発現するおそれがある。特に、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するため、これらの薬剤の減量を検討すること。
機序・危険因子
血糖降下作用が増強され、低血糖症のリスクが増加するおそれがある。

臨床成績〔有効性に関する臨床成績〕

(1)HbA1cに対する効果(治療期第1期[12週])

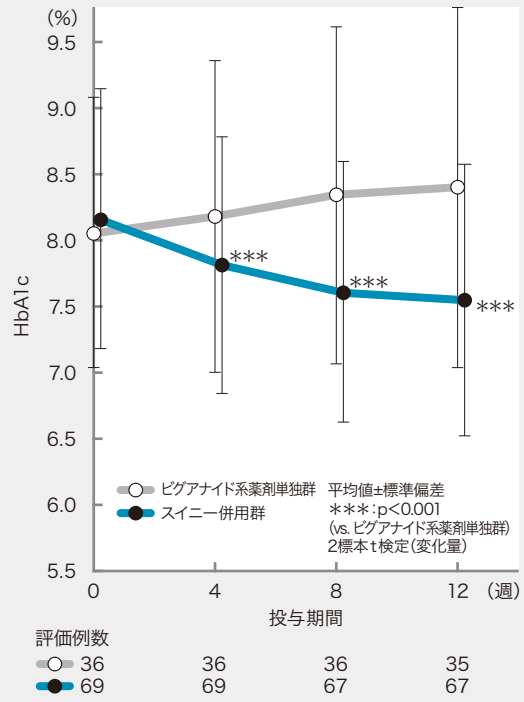
ビグアナイド系薬剤を服用している患者にスイニー100mg1日2回を併用したところ、12週最終評価時においてビグアナイド系薬剤単独群と比較してHbA1cの変化量が有意に低下した。

●HbA1c変化量(治療期第1期:12週最終評価時)[主要評価項目(検証的解析結果)]



	スイニー併用群
ビグアナイド系薬剤単独群との差(%) 点推定[95%信頼区間] 2標本t検定	-1.06 [-1.37~-0.74] p<0.001

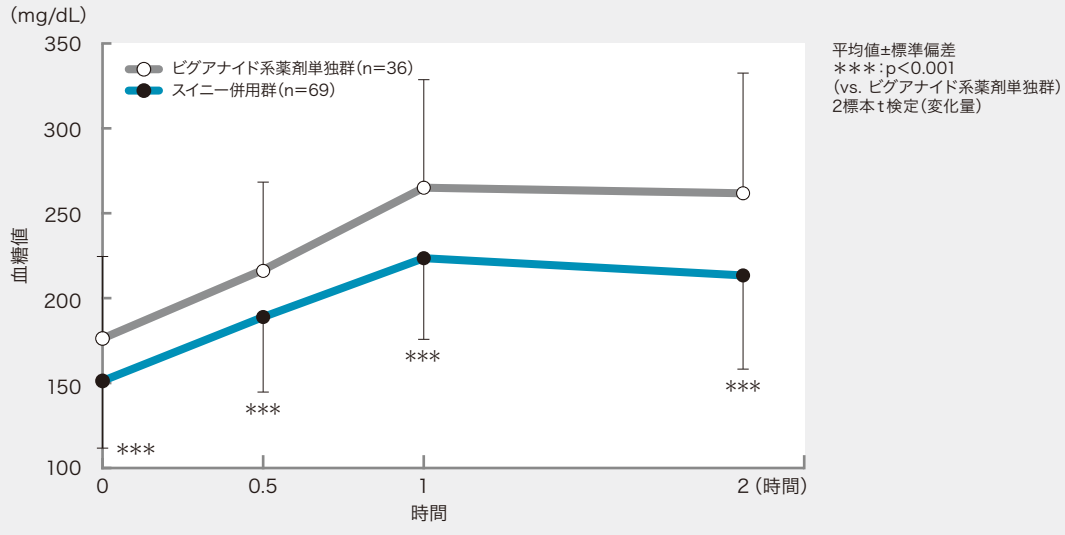
●HbA1c推移(治療期第1期[12週])[副次評価項目]



(2)血糖値に対する効果(治療期第1期[12週])[副次評価項目]

12週最終評価時における空腹時、食後0.5、1及び2時間血糖値の変化量は、スイニー併用群でビグアナイド系薬剤単独群と比較して有意な低下を示した。

●血糖値推移(治療期第1期:12週最終評価時)

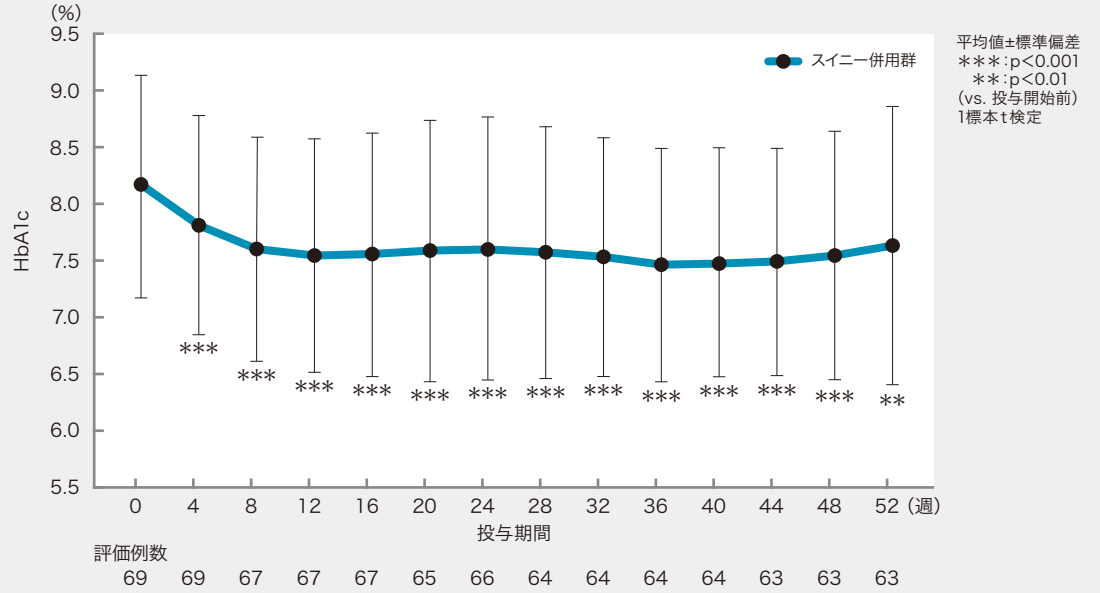


SUINY®100

(3)HbA1cの推移(治療期第1期+第2期[52週]:併用療法における長期投与試験)[副次評価項目]

ビグアナイド系薬剤にスイニーを併用した群において、投与開始前と比較して投与後のすべての時期でHbA1cが有意に低下し、投与52週まで効果が持続した。52週最終評価時におけるHbA1c変化量は、−0.49±1.15%(平均値±標準偏差、n=69)であった。

●HbA1c推移(治療期第1期+治療期第2期:52週)



投与28週以降にスイニーを増量した患者のうち、増量直前と比較して52週最終評価時にHbA1cが更に低下した患者の割合は51.4%(37/72例)であった。[ビグアナイド系薬剤単独群(12週以降スイニー併用投与に移行)を含む]

(4)安全性

12週までの副作用は、スイニー併用群69例中6例(8.7%)、ビグアナイド系薬剤単独群36例中4例(11.1%)に認められた。52週までのスイニー投与による副作用は、104例中25例(24.0%)に認められた。主な副作用は、便潜血陽性5例(4.8%)、ALT増加4例(3.8%)、AST増加3例(2.9%)、血中アミラーゼ増加3例(2.9%)、便秘3例(2.9%)であった。また、低血糖が1例(1.0%)に認められた。
本試験において重篤な副作用は認められなかった。投与中止にいたった副作用は、スイニー投与で5例(発疹、ALT増加、尿中血陽性、浮腫、全身性皮疹)に認められた。

10. 相互作用 ―一部抜粋―
10.2 併用注意(併用に注意すること)
薬剤名等:糖尿病用薬(ビグアナイド系薬剤)[11.1.1参照]
臨床症状・措置方法
低血糖症状を発現するおそれがある。特に、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するため、これらの薬剤の減量を検討すること。
機序・危険因子
血糖降下作用が増強され、低血糖症のリスクが増加するおそれがある。

6. 第Ⅲ相試験(スルホニルウレア剤との併用試験)[5)]

5) ㈱三和化学研究所 社内資料:スルホニルウレア剤又はビグアナイド系薬剤併用試験　(承認時評価資料)

目　　的:対象患者におけるスイニーの有効性及び安全性の検討

対　　象:食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者(HbA1c:6.9%以上10.5%未満、年齢:20歳以上75歳未満)136例[スルホニルウレア剤単独群46例、スイニー併用群90例]

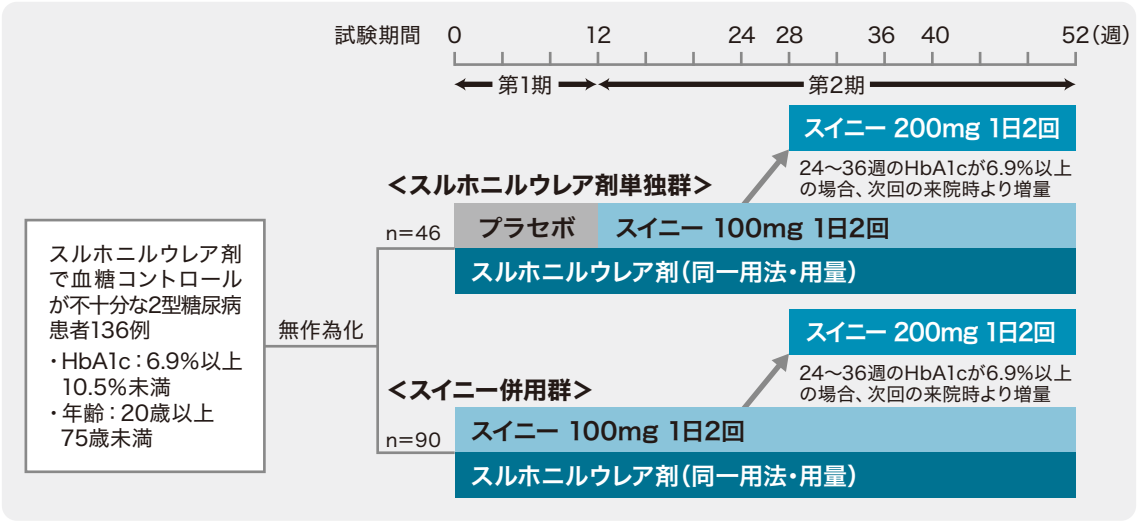
試験方法:治療期第1期:多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験
治療期第2期:多施設共同非盲検試験(長期投与試験)

投与方法:治療期第1期(二重盲検期:投与0〜12週):スイニー100mg(スイニー併用群)又はプラセボ(スルホニルウレア剤単独群)を1日2回(朝夕食前)経口投与した。
治療期第2期(非盲検期:投与12〜52週):投与12週以後は非盲検試験とし、第1期のスイニー併用群、スルホニルウレア剤単独群ともにスイニー100mgを1日2回(朝夕食前)経口投与した。投与28週以降は効果不十分(投与24〜36週のHbA1cが6.9%以上)の患者に対して、1回200mg、1日2回に増量した。なお、試験期間中はスルホニルウレア剤の種類及び用法・用量は変更しないこととした。

評価項目:有効性[主要評価項目として12週最終評価時のHbA1c変化量、副次評価項目として各時期における測定値及び変化量(HbA1c、血糖値ほか)]並びに安全性(副作用ほか)を評価した。

解析計画:欠損値は観察期の評価データ及びLOCF法で補填する。

●試験デザイン

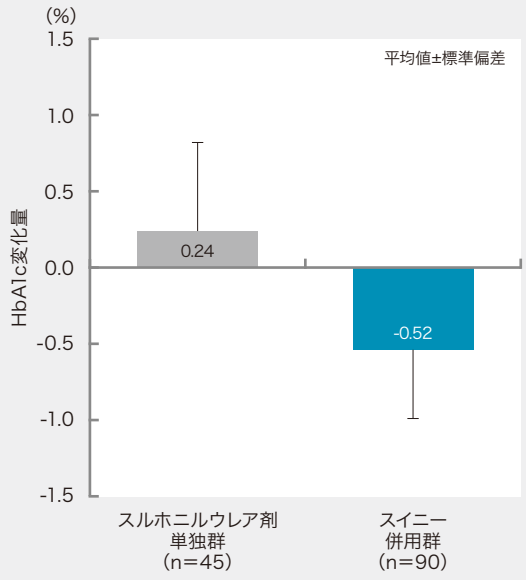


10. 相互作用 ―一部抜粋―
10.2 併用注意(併用に注意すること)
薬剤名等:糖尿病用薬(スルホニルウレア剤)[11.1.1参照]
臨床症状・措置方法
低血糖症状を発現するおそれがある。特に、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するため、これらの薬剤の減量を検討すること。
機序・危険因子
血糖降下作用が増強され、低血糖症のリスクが増加するおそれがある。

(1)HbA1cに対する効果(治療期第1期[12週])

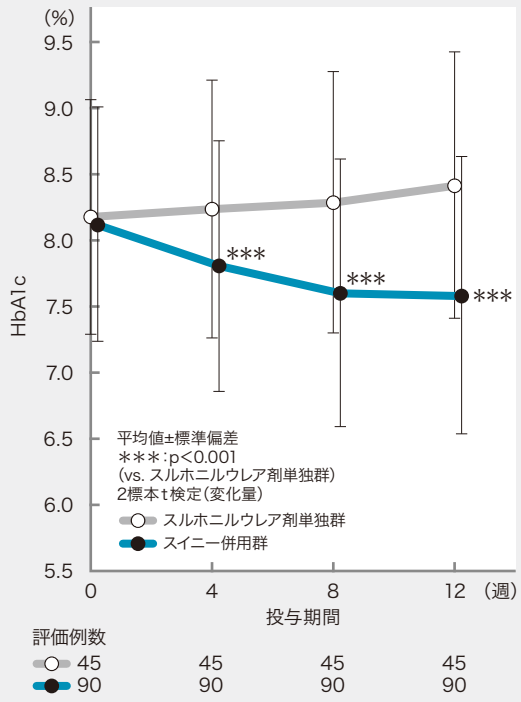
スルホニルウレア剤を服用している患者にスイニー100mg1日2回を併用したところ、12週最終評価時においてスルホニルウレア剤単独群と比較してHbA1cの変化量が有意に低下した。

●HbA1c変化量(治療期第1期:12週最終評価時)[主要評価項目(検証的解析結果)]



	スイニー併用群
スルホニルウレア剤単独群との差(%) 点推定[95%信頼区間] 2標本t検定	-0.76 [-0.95～-0.58] p<0.001

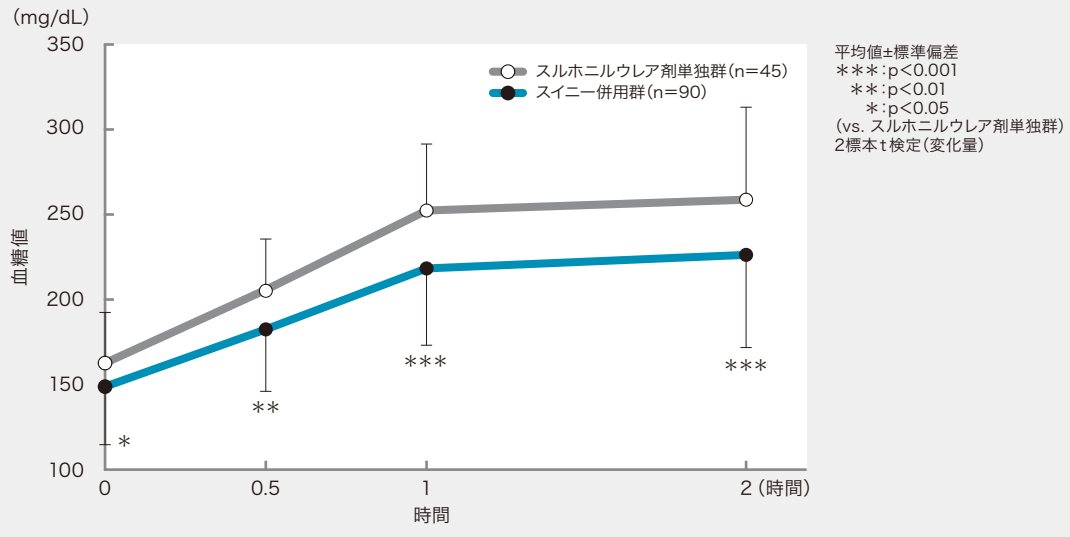
●HbA1c推移(治療期第1期[12週])[副次評価項目]



(2)血糖値に対する効果(治療期第1期[12週])[副次評価項目]

12週最終評価時における空腹時、食後0.5、1及び2時間血糖値の変化量は、スイニー併用群でスルホニルウレア剤単独群と比較して有意な低下を示した。

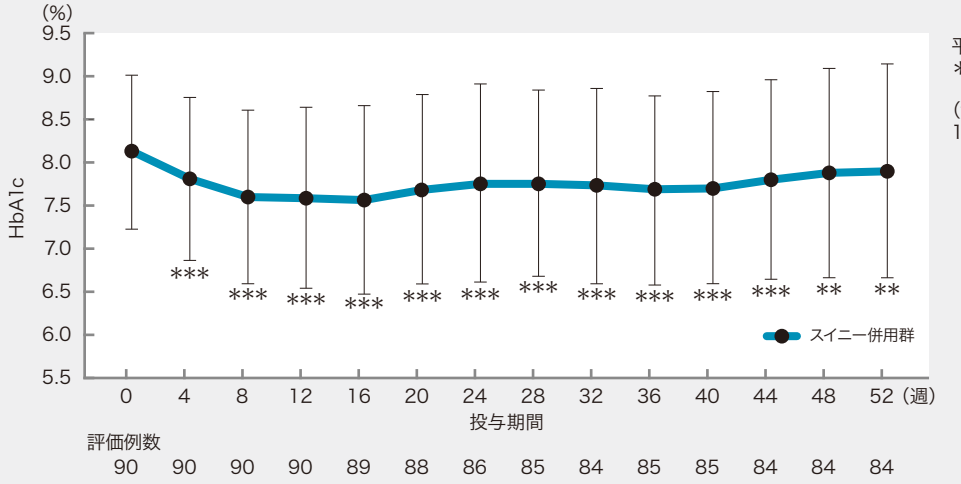
●血糖値推移(治療期第1期:12週最終評価時)



(3)HbA1cの推移(治療期第1期+第2期[52週]:併用療法における長期投与試験)[副次評価項目]

スルホニルウレア剤にスイニーを併用した群において、投与開始前と比較して投与後のすべての時期でHbA1cが有意に低下し、投与52週まで効果が持続した。52週最終評価時におけるHbA1c変化量は−0.25±0.76%(平均値±標準偏差、n=90)であった。

●HbA1c推移(治療期第1期+治療期第2期:52週)



投与28週以降にスイニーを増量した患者のうち、増量直前と比較して52週最終評価時にHbA1cが更に低下した患者の割合は37.6%(41/109例)であった。[スルホニルウレア剤単独群(12週以降スイニー併用投与に移行)を含む]

(4)安全性

12週までの副作用は、スイニー併用群90例中12例(13.3%)、スルホニルウレア剤単独群46例中6例(13.0%)に認められた。52週までのスイニー投与による副作用は、135例中43例(31.9%)に認められた。主な副作用は、低血糖症10例(7.4%)、便秘7例(5.2%)、ALT増加6例(4.4%)、便潜血陽性5例(3.7%)、γ-GTP増加3例(2.2%)であった。

本試験において重篤な副作用は認められなかった。投与中止にいたった副作用は、スルホニルウレア剤単独投与で1例(腹部不快感)に認められた。

10. 相互作用 ―一部抜粋―

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等:糖尿病用薬(スルホニルウレア剤)[11.1.1参照]

臨床症状・措置方法

低血糖症状を発現するおそれがある。特に、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するため、これらの薬剤の減量を検討すること。

機序・危険因子

血糖降下作用が増強され、低血糖症のリスクが増加するおそれがある。

7. 第Ⅲ相試験(チアゾリジン系薬剤との併用試験)[4)]

4) ㈱三和化学研究所 社内資料:α-グルコシダーゼ阻害剤又はチアゾリジン系薬剤併用試験　(承認時評価資料)

目　　的:対象患者におけるスイニーの有効性及び安全性の検討

対　　象:食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者(HbA1c:6.9%以上10.5%未満、年齢:20歳以上75歳未満)102例[チアゾリジン系薬剤単独群31例、スイニー併用群71例]

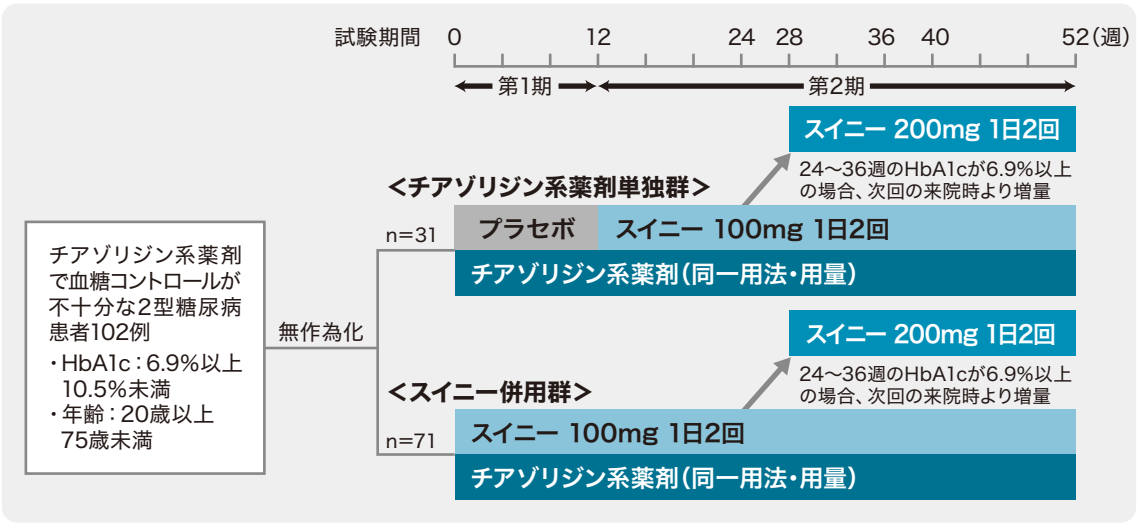
試験方法:治療期第1期:多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験
治療期第2期:多施設共同非盲検試験(長期投与試験)

投与方法:治療期第1期(二重盲検期:投与0～12週):スイニー100mg(スイニー併用群)又はプラセボ(チアゾリジン系薬剤単独群)を1日2回(朝夕食前)経口投与した。
治療期第2期(非盲検期:投与12～52週):投与12週以後は非盲検試験とし、第1期のスイニー併用群、チアゾリジン系薬剤単独群ともにスイニー100mgを1日2回(朝夕食前)経口投与した。投与28週以降は効果不十分(投与24～36週のHbA1cが6.9%以上)の患者に対して、1回200mg、1日2回に増量した。なお、試験期間中はチアゾリジン系薬剤の種類及び用法・用量は変更しないこととした。

評価項目:有効性[主要評価項目として12週最終評価時のHbA1c変化量、副次評価項目として各時期における測定値及び変化量(HbA1c、血糖値ほか)]並びに安全性(副作用ほか)を評価した。

解析計画:欠損値は観察期の評価データ及びLOCF法で補填する。

●試験デザイン



10. 相互作用 ―一部抜粋―

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等:糖尿病用薬(チアゾリジン系薬剤)[11.1.1参照]

臨床症状・措置方法

低血糖症状を発現するおそれがある。特に、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するため、これらの薬剤の減量を検討すること。

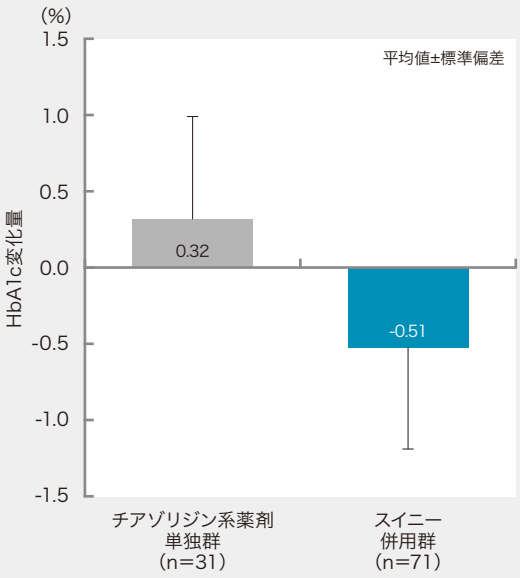
機序・危険因子

血糖降下作用が増強され、低血糖症のリスクが増加するおそれがある。

(1)HbA1cに対する効果(治療期第1期[12週])

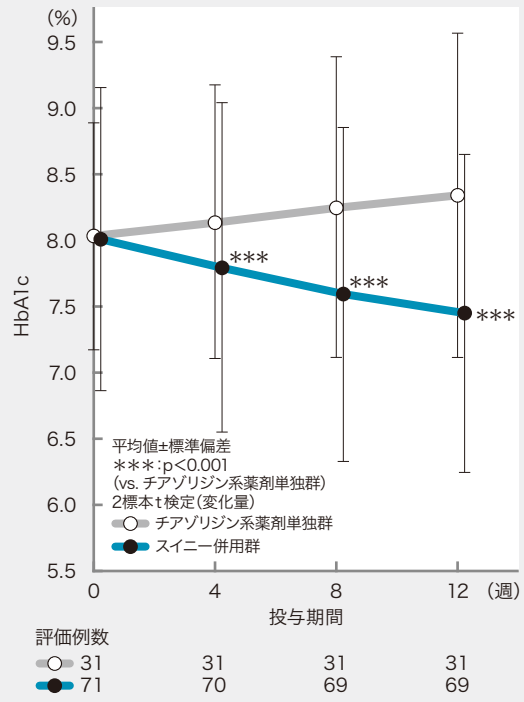
チアゾリジン系薬剤を服用している患者にスイニー100mg1日2回を併用したところ、12週最終評価時においてチアゾリジン系薬剤単独群と比較してHbA1cの変化量が有意に低下した。

●HbA1c変化量(治療期第1期:12週最終評価時)[主要評価項目(検証的解析結果)]



	スイニー併用群
チアゾリジン系薬剤単独群との差(%) 点推定[95%信頼区間] 2標本t検定	-0.83 [-1.12～-0.54] p<0.001

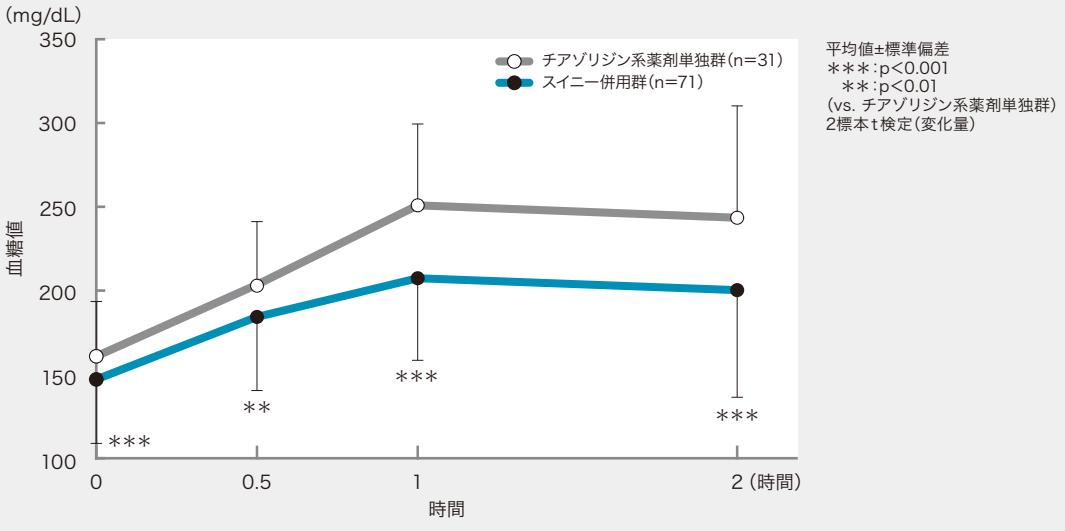
●HbA1c推移(治療期第1期[12週])[副次評価項目]



(2)血糖値に対する効果(治療期第1期[12週])[副次評価項目]

12週最終評価時における空腹時、食後0.5、1及び2時間血糖値の変化量は、スイニー併用群でチアゾリジン系薬剤単独群と比較して有意な低下を示した。

●血糖値推移(治療期第1期:12週最終評価時)

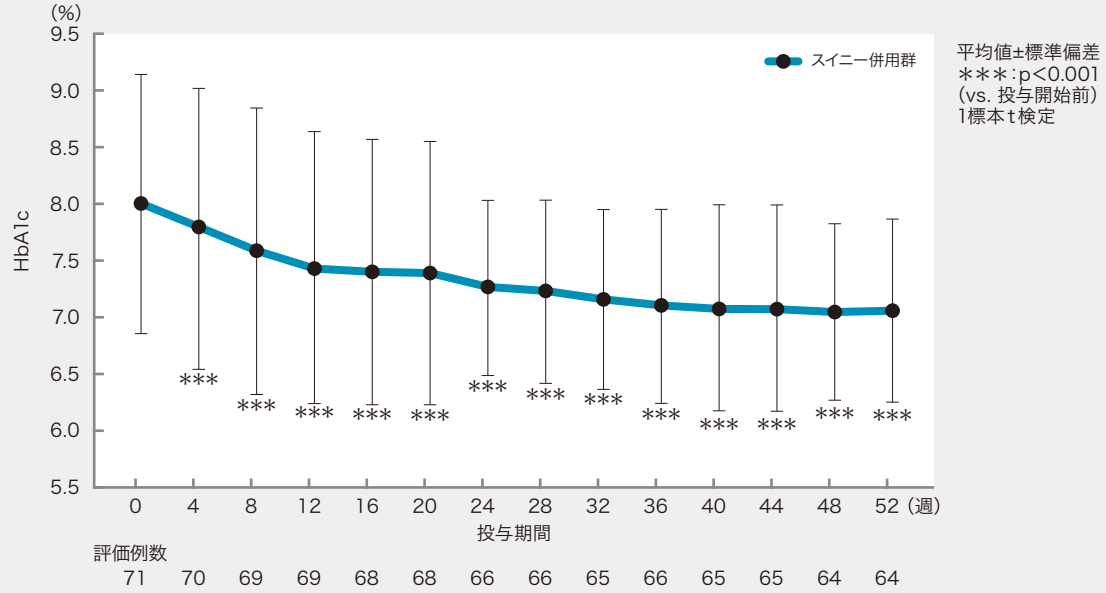


SUINY®100

(3)HbA1cの推移(治療期第1期+第2期[52週]:併用療法における長期投与試験)[副次評価項目]

チアゾリジン系薬剤にスイニーを併用した群において、投与開始前と比較して投与後のすべての時期でHbA1cが有意に低下し、投与52週まで効果が持続した。52週最終評価時におけるHbA1c変化量は、−0.73±0.78%(平均値±標準偏差、n=71)であった。

●HbA1c推移(治療期第1期+治療期第2期:52週)



投与28週以降にスイニーを増量した患者のうち、増量直前と比較して52週最終評価時にHbA1cが更に低下した患者の割合は59.7%(40/67例)であった。[チアゾリジン系薬剤単独群(12週以降スイニー併用投与に移行)を含む]

(4)安全性

12週までの副作用は、スイニー併用群71例中6例(8.5%)、チアゾリジン系薬剤単独群31例中2例(6.5%)に認められた。52週までのスイニー投与による副作用は、102例中23例(22.5%)に認められた。主な副作用は、低血糖症3例(2.9%)、腹部膨満、便秘が各2例(2.0%)であった。
本試験において重篤な副作用及び投与中止にいたった副作用は認められなかった。

10. 相互作用 ―一部抜粋―
10.2 併用注意(併用に注意すること)
薬剤名等:糖尿病用薬(チアゾリジン系薬剤)[11.1.1参照]
臨床症状・措置方法
低血糖症状を発現するおそれがある。特に、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するため、これらの薬剤の減量を検討すること。
機序・危険因子
血糖降下作用が増強され、低血糖症のリスクが増加するおそれがある。

8. 第Ⅲ相試験（速効型インスリン分泌促進剤との併用試験）[6)]

6）㈱三和化学研究所 社内資料：速効型インスリン分泌促進剤併用試験　（承認時評価資料）

目　　的：対象患者におけるスイニーの有効性及び安全性の検討

対　　象：食事療法、運動療法に加えて速効型インスリン分泌促進剤（以下、グリニド系薬剤）で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者（HbA1c：6.9%以上10.5%未満、年齢：20歳以上）63例

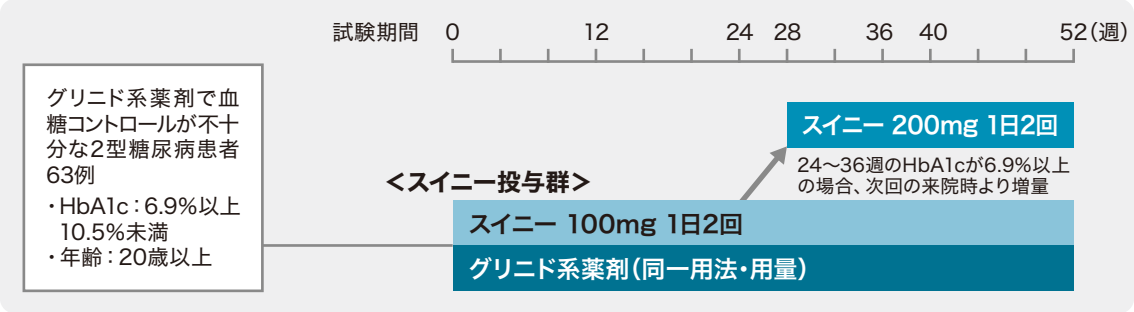
試験方法：多施設共同非盲検単群試験

投与方法：スイニー100mgを1日2回（朝夕食前）経口投与した。投与28週以降は効果不十分（投与24～36週のHbA1cが6.9%以上）の患者に対して、1回200mg、1日2回に増量した。なお、試験期間中はグリニド系薬剤の用法・用量は変更しないこととした。

評価項目：有効性［主要評価項目として52週最終評価時のHbA1c変化量、副次評価項目として各時期における測定値及び変化量（HbA1c、血糖値ほか）］並びに安全性（副作用ほか）を評価した。

解析計画：欠損値は観察期の評価データ及びLOCF法で補填する。

●試験デザイン



10. 相互作用　―一部抜粋―

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等：糖尿病用薬（速効型インスリン分泌促進剤）［11.1.1参照］

臨床症状・措置方法

低血糖症状を発現するおそれがある。特に、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するため、これらの薬剤の減量を検討すること。

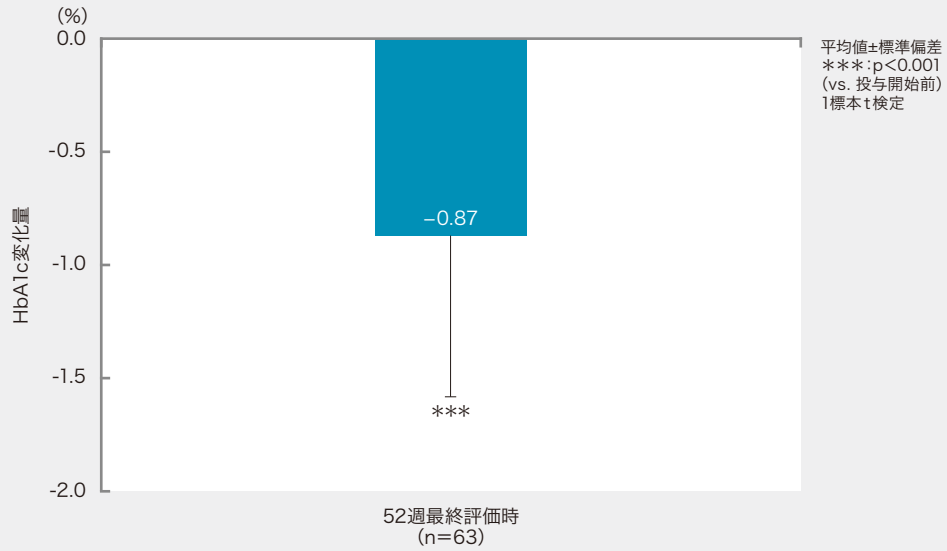
機序・危険因子

血糖降下作用が増強され、低血糖症のリスクが増加するおそれがある。

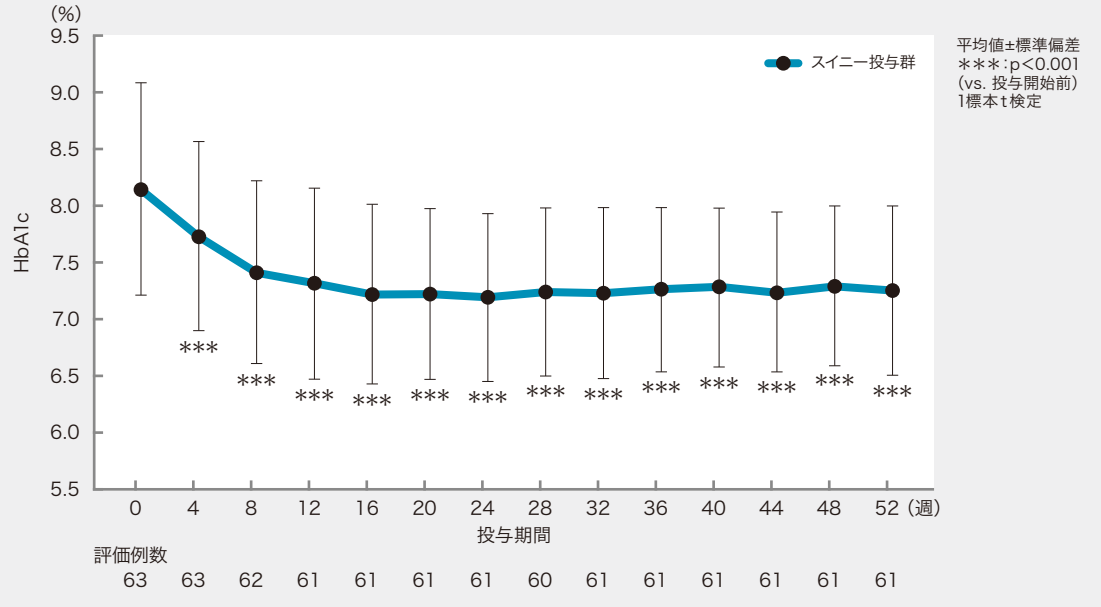
(1)HbA1cに対する効果

グリニド系薬剤を服用している患者にスイニー100mg1日2回を併用したところ、52週最終評価時において投与開始前と比較してHbA1cが有意に低下した。
また、投与開始前と比較して投与後のすべての時期でHbA1cが有意に低下し、投与52週まで効果が持続した。

●HbA1c変化量(52週最終評価時)[主要評価項目]



●HbA1c推移[副次評価項目]

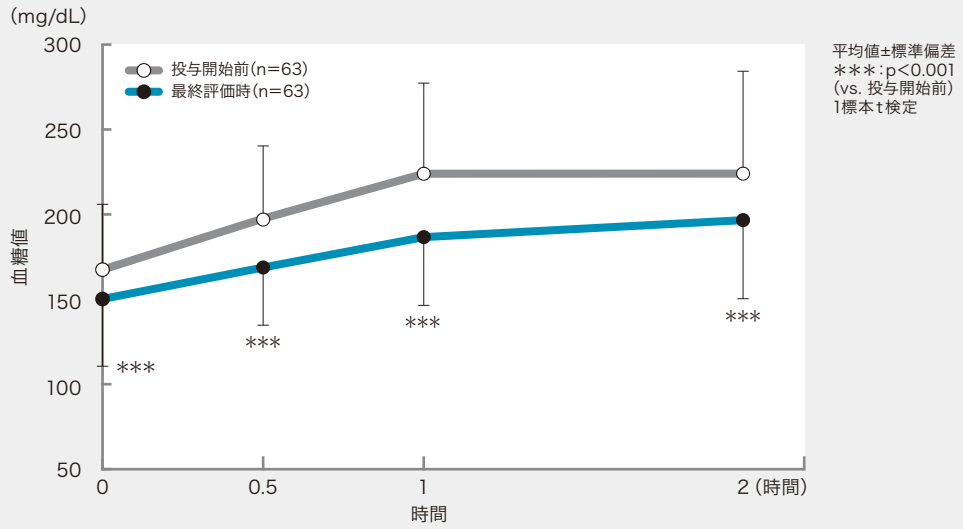


投与28週以降にスイニーを増量した患者のうち、増量直前と比較して52週最終評価時にHbA1cが更に低下した患者の割合は54.3%(25/46例)であった。

(2)血糖値に対する効果[副次評価項目]

52週最終評価時における空腹時、食後0.5、1及び2時間血糖値は、投与開始前と比較して有意な低下を示した。

●血糖値推移(52週最終評価時)



(3)安全性

副作用は、63例中17例(27.0%)に認められた。主な副作用は低血糖症6例(9.5%)、下痢2例(3.2%)であった。

本試験において重篤な副作用及び投与中止にいたった副作用は認められなかった。

10. 相互作用 ―一部抜粋―

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等:糖尿病用薬(速効型インスリン分泌促進剤)[11.1.1参照]

臨床症状・措置方法

低血糖症状を発現するおそれがある。特に、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するため、これらの薬剤の減量を検討すること。

機序・危険因子

血糖降下作用が増強され、低血糖症のリスクが増加するおそれがある。

9. 第Ⅲ相試験(インスリン製剤との併用試験)[7)]

7) ㈱三和化学研究所 社内資料:インスリン製剤併用試験 (承認時評価資料)

目　　的:対象患者におけるスイニーの有効性及び安全性の検討

対　　象:食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者(HbA1c:7.0%以上11.0%未満、年齢:20歳以上)123例[インスリン製剤単独群61例、スイニー併用群62例]

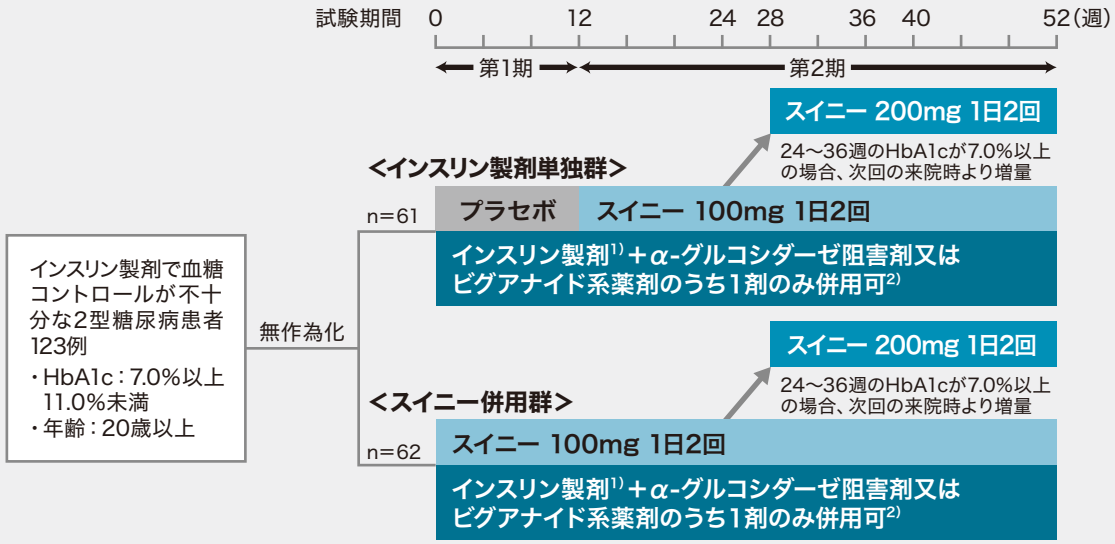
試験方法:治療期第1期:多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験
治療期第2期:多施設共同非盲検試験(長期投与試験)

投与方法:治療期第1期(二重盲検期:投与0～12週):スイニー100mg(スイニー併用群)又はプラセボ(インスリン製剤単独群)を1日2回(朝夕食前)経口投与した。
治療期第2期(非盲検期:投与12～52週):投与12週以後は非盲検試験とし、第1期のスイニー併用群、インスリン製剤単独群ともにスイニー100mgを1日2回(朝夕食前)経口投与した。投与28週以降は効果不十分(投与24～36週のHbA1cが7.0%以上)の患者に対して、1回200mg、1日2回に増量した。なお、治療期第1期ではインスリン製剤の種類及び用法・用量の変更は原則として行わないこととし、治療期第2期では必要に応じインスリン製剤の用法・用量の変更を可能とした。また、α-グルコシダーゼ阻害剤、ビグアナイド系薬剤のうち1剤のみは併用可能とし、試験期間中は用法・用量を変更しないこととした。

評価項目:有効性[主要評価項目として12週最終評価時のHbA1c変化量、副次評価項目として各時期における測定値及び変化量(HbA1c、血糖値ほか)]並びに安全性(副作用ほか)を評価した。

解析計画:欠損値は観察期の評価データ及びLOCF法で補填する。また、インスリン製剤の種類による部分集団解析を行う。

●試験デザイン



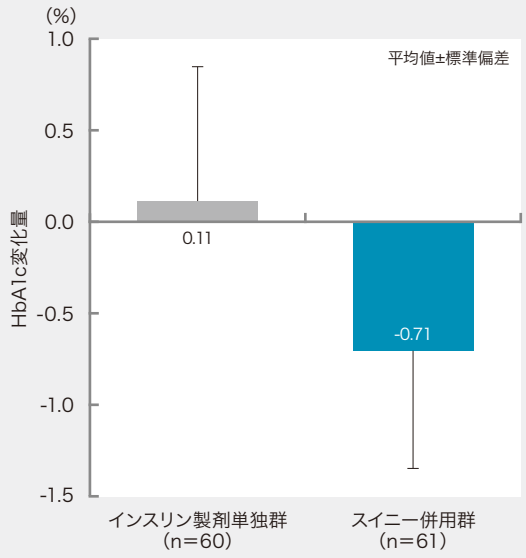
1) 投与12週までは、インスリン製剤の種類及び用法・用量の変更は原則として行わないこととしたが、低血糖リスク回避のため、インスリン製剤の1日投与量を1～4単位の範囲で減量可能とした。
投与12週以降は、必要に応じインスリン製剤の用法・用量の変更は可能とした。ただし、インスリン製剤の種類の変更は行わないこととした。
2) 試験期間を通じて用法・用量は変更しない。

10. 相互作用 ―一部抜粋―
10.2 併用注意(併用に注意すること)
薬剤名等:糖尿病用薬(インスリン製剤)[11.1.1参照]
臨床症状・措置方法
低血糖症状を発現するおそれがある。特に、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するため、これらの薬剤の減量を検討すること。
機序・危険因子
血糖降下作用が増強され、低血糖症のリスクが増加するおそれがある。

(1)HbA1cに対する効果(治療期第1期[12週])

インスリン製剤を注射している患者にスイニー100mg1日2回を併用したところ、12週最終評価時においてインスリン製剤単独群と比較してHbA1cの変化量が有意に低下した。

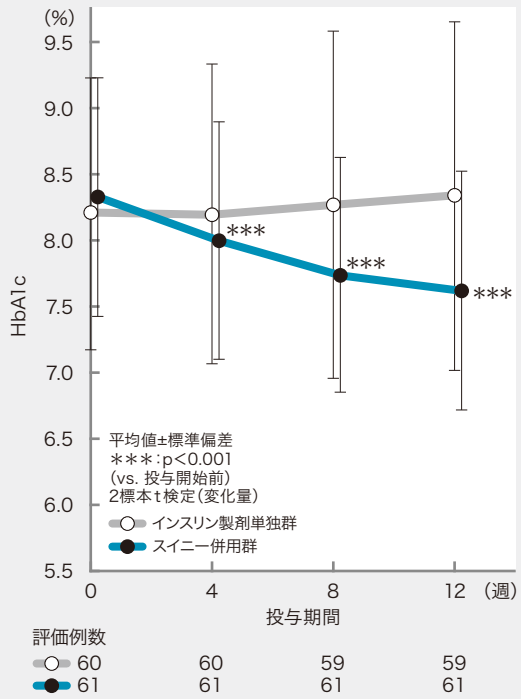
●HbA1c変化量(治療期第1期:12週最終評価時)[主要評価項目(検証的解析結果)]



	スイニー併用群
インスリン製剤単独群との差(%) 点推定[95%信頼区間] 分散分析※	-0.82 [-1.06～-0.58] p<0.001

※説明変数:経口血糖降下薬の有無及び種類

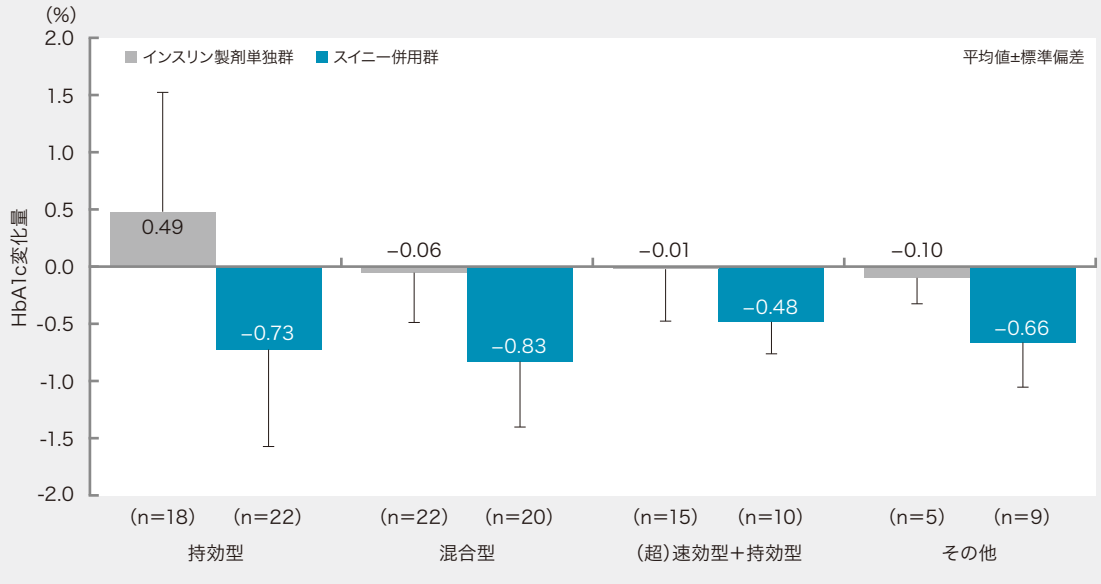
●HbA1c推移(治療期第1期[12週])[副次評価項目]



(2)インスリン製剤の種類別にみたHbA1c変化量(治療期第1期[12週])[副次評価項目(部分集団解析)]

12週最終評価時において、インスリン製剤の種類別にHbA1cの変化量を比較したところ、スイニー併用群ではすべての製剤でHbA1cの低下がみられた。

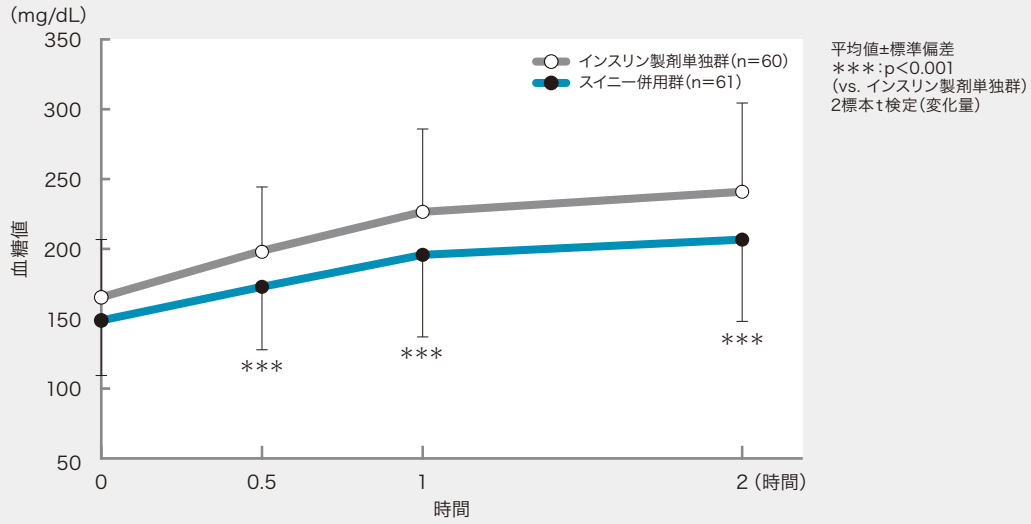
●インスリン製剤の種類別にみたHbA1c変化量(治療期第1期[12週最終評価時])



(3)血糖値に対する効果(治療期第1期[12週])[副次評価項目]

12週最終評価時における食後0.5、1及び2時間血糖値の変化量は、スイニー併用群でインスリン製剤単独群と比較して有意な低下を示した。

●血糖値推移(治療期第1期:12週最終評価時)



10. 相互作用 ―一部抜粋―

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等:糖尿病用薬(インスリン製剤)[11.1.1参照]

臨床症状・措置方法

低血糖症状を発現するおそれがある。特に、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するため、これらの薬剤の減量を検討すること。

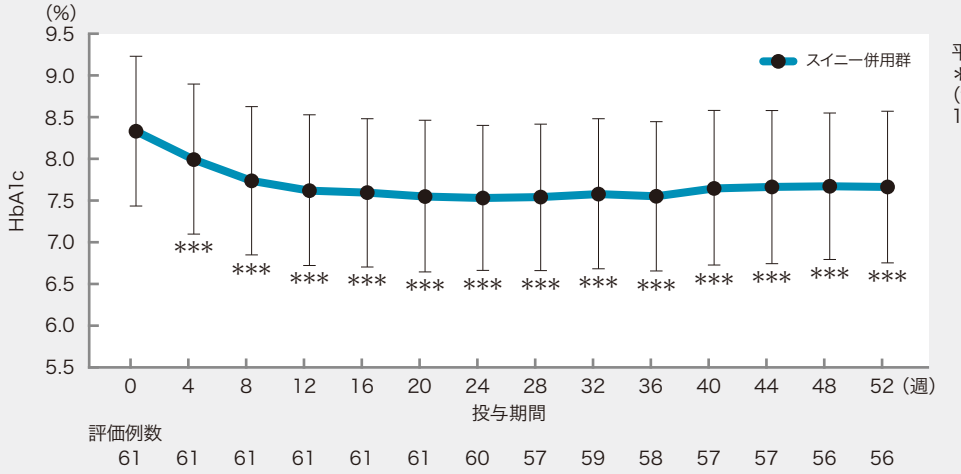
機序・危険因子

血糖降下作用が増強され、低血糖症のリスクが増加するおそれがある。

(4)HbA1cの推移(治療期第1期+第2期[52週]:併用療法における長期投与試験)[副次評価項目]

インスリン製剤にスイニーを併用した群において、投与開始前と比較して投与後のすべての時期でHbA1cが有意に低下し、投与52週まで効果が持続した。52週最終評価時におけるHbA1c変化量は、−0.72±0.64%(平均値±標準偏差、n=61)であった。

●HbA1c推移(治療期第1期+治療期第2期:52週)



投与28週以降にスイニーを増量した患者のうち、増量直前と比較して52週最終評価時にHbA1cが更に低下した患者の割合は37.8%(31/82例)であった[インスリン製剤単独群(12週以降スイニー併用投与に移行)を含む]。

(5)安全性

12週までの副作用は、スイニー併用群62例中20例(32.3%)、インスリン製剤単独群61例中18例(29.5%)に認められた。52週までの副作用は、120例中67例(55.8%)に認められた。主な副作用は、低血糖症53例(44.2%)、便秘6例(5.0%)、腹部膨満3例(2.5%)であった。

重篤な副作用は、スイニー投与で1例(低血糖症)に認められた。投与中止にいたった副作用は、スイニー投与で2例(腹部膨満、倦怠感、腹部不快感)、インスリン製剤単独投与で1例(AST増加、ALT増加、γ-GTP増加、血中ALP増加、血中LDH増加)に認められた。

10. 相互作用 ―一部抜粋―
10.2 併用注意(併用に注意すること)
薬剤名等:糖尿病用薬(インスリン製剤)[11.1.1参照]
臨床症状・措置方法
低血糖症状を発現するおそれがある。特に、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するため、これらの薬剤の減量を検討すること。
機序・危険因子
血糖降下作用が増強され、低血糖症のリスクが増加するおそれがある。