

治験依頼者名: アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名: ファスティック錠, スターシス錠	申請資料中の該当箇所	
有効成分名: AY4166 (一般名: ナテグリニド)	分冊番号: 未定 ページ: 未定	
<p>値では 54 例となった。なお、有意水準の設定は、2つの主要評価項目それぞれにおいてプラセボに対する優越性を示すこと、また、プラセボ群と AY4166 各群間の比較を閉手順のもとで行うことから、比較あたりの有意水準を両側 5%とした。また、検出力の設定は、本試験全体での第Ⅱ種の過誤 10%未満とするため、比較あたりの検出力を 95%とした。</p> <p>以上より、本試験で必要な有効性の評価が可能な症例数を 54 例以上とし、解析除外例を考慮して目標症例数を 1 群あたり 60 例 (合計 240 例) と設定した。</p>		
<p>診断及び主要な組入れ基準:</p> <p>【選択基準】 以下の基準すべてに該当する 2 型糖尿病患者を対象とした。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 1 日量 15mg, 30mg 又は 45mg のピオグリタゾンで治療中で、ピオグリタゾンの用量が観察期 (-4 週) 検査前 8 週以降から一定の患者 (2) 観察期 (-4 週) 検査時の食後血糖 1 時間値又は 2 時間値が 200mg/dL 以上の患者 (3) 観察期 (-4 週) 検査時の HbA1c 値が 6.5%以上、8.5%未満の患者 (4) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者で、性別は問わない (5) 文書による本人同意が得られる患者 <p>【除外基準】 以下の基準のいずれかに該当する患者は除外した。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 観察期 (-4 週) 検査に先立ち、過去 8 週以内にピオグリタゾン以外の他の経口血糖降下薬又はインスリン製剤が投薬されていた患者 (2) 食事療法、運動療法の遵守ができない患者 (3) 1 型糖尿病患者 (4) 重症ケトosis (尿検査でケトン体が 2+以上)、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者 (5) 重篤な腎機能障害のある患者、あるいは透析 (腹膜透析を含む) を必要とするような患者: クレアチニン 4mg/dL 以上 (6) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者 (7) スターシス錠又はファスティック錠、及びアクトス錠の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (8) 妊娠中あるいは授乳中の患者、及び妊娠を希望している患者(閉経前の女性の患者には、検査により妊娠の有無を確認すること) (9) 心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者 (10) 肝機能障害を有する患者: 総ビリルビンが 3.0mg/dL 以上、あるいは AST(GOT)又は ALT(GPT) が 100 IU/L 以上 (11) 他の治験に参加している患者又は本治験参加 (同意取得) 前 3 か月以内に他の治験薬が投与された患者 (12) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の実施にあたり不適当と判断した患者 		
<p>治験薬, ロット番号, 用量及び投与方法:</p> <p>【治験薬】 基礎治療薬 治験用ピオグリタゾン 30mg 錠: 1 錠中にピオグリタゾンとして 30mg を含有 治験用ピオグリタゾン 15mg 錠: 1 錠中にピオグリタゾンとして 15mg を含有 被験薬及び対照薬 AY4166 90mg 錠: 1 錠中に AY4166 として 90mg を含有する白色のフィルムコーティング錠</p>		

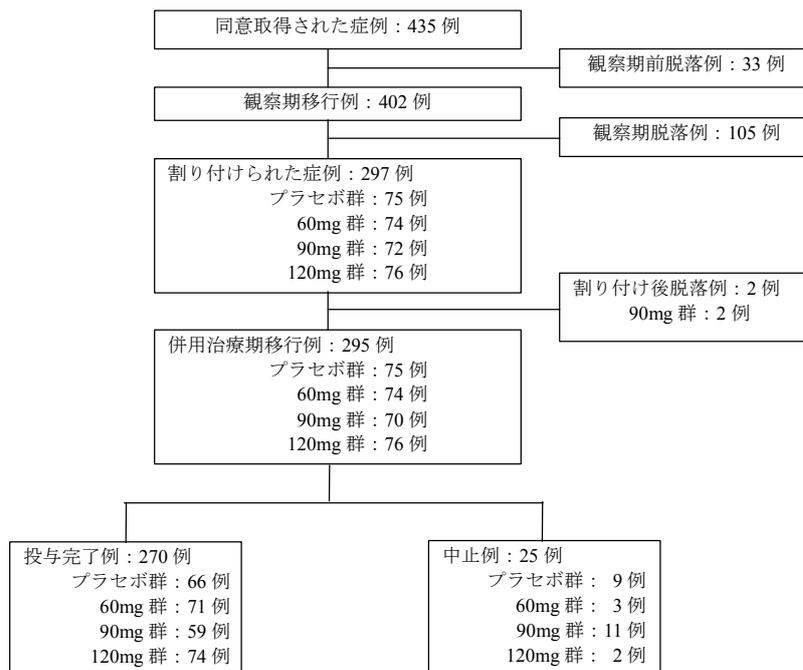
治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：ファスティック錠, スターシス錠	申請資料中の該当箇所	
有効成分名：AY4166 (一般名：ナテグリニド)	分冊番号：未定 ページ：未定	
AY4166 30mg 錠：1錠中に AY4166 として 30mg を含有する白色のフィルムコーティング錠 AY4166 90mg プラセボ錠：AY4166 90mg 錠と識別不能な白色のフィルムコーティング錠 AY4166 30mg プラセボ錠：AY4166 30mg 錠と識別不能な白色のフィルムコーティング錠		
【ロット番号】 基礎治療薬 治験用ピオグリタゾン 30mg 錠： XXXXXXXXXX 治験用ピオグリタゾン 15mg 錠： XXXXXXXXXX 被験薬及び対照薬： XXXXXXXXXX		
【用量及び投与方法】 観察期：服用するピオグリタゾンを、市販薬から治験用ピオグリタゾンに切替え、15mg, 30mg 又は 45mg を 1日1回、朝食前又は朝食後に 4週間経口投与した。ピオグリタゾンの用量は、観察期開始前の用量を変更しなかった。 併用治療期：治験用ピオグリタゾンに加え、AY4166 60mg, 90mg, 120mg 又はプラセボを 1日3回、毎食直前(食前10分以内)に 24週間経口投与した。なお、ピオグリタゾンは観察期開始前の用量を観察期及び併用治療期を通じて変更しなかった。		
【投与量の設定根拠】 ピオグリタゾン併用下における AY4166 の推奨用量を検討するため、その投与量として初回申請時に実施された AY4166 単剤投与時の用量設定試験の投与量である、1回 60mg, 90mg 又は 120mg を設定した。基礎治療薬であるピオグリタゾンは日本国内で承認されている用量を用いた。承認されている用量は 1日1回 15mg, 30mg 又は 45mg であり、一定の投与量に揃えることは臨床における使用実態を反映させにくいと考えられた。そこでピオグリタゾンの用量は統一せず、観察期開始前の用量を観察期及び併用治療期を通じて変更しないこととした。		
治験実施計画書で規定された治験薬投与期間： (1) 観察期：4週間 (2) 併用治療期：24週間		
併用薬及び併用療法： 【併用禁止薬剤】 下記の薬剤は観察期・併用治療期を通して併用を禁止した。 (1) α-グルコシダーゼ阻害剤：アカルボース、ボグリボース、ミグリトール (2) スルホニル尿素系薬剤 (SU 剤)：グリメピリド、グリベンクラミド、グリクラジド、トルブタミド等 (3) 速効型インスリン分泌促進剤：ミチグリニド (4) インスリン製剤 (5) ビグアナイド製剤：メトホルミン、ブホルミン (6) 市販薬ナテグリニド (7) 市販薬ピオグリタゾン (治験依頼者から提供された治験用ピオグリタゾン以外のもの) (8) 他の治験薬 【食事療法・運動療法】 食事療法及び運動療法は、治験期間を通じ観察期開始前の指示内容を変更せず継続した。		

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	（審査当局使用欄）
商品名：ファステック錠， スターシス錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未定 ページ：未定	
有効成分名：AY4166 （一般名：ナテグリニド）		
評価項目：		
<p>【有効性】</p> <p>(1) 主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・併用前後の食後血糖 2 時間値（基準なし：0 mg/dL からの上昇分で算出）の変化量 ・併用前後の HbA1c 値の変化量 <p>(2) 副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・併用前後の食後血糖 2 時間値（基準あり：食前値からの上昇分で算出）の変化量 ・併用前後の食後血糖 1 時間値（基準なし）の変化量 ・併用前後の食後血糖 1 時間値（基準あり）の変化量 ・併用前後の HbA1c 値の経時変化 ・併用前後の空腹時血糖値変化量，空腹時血糖値の経時変化 <p>【安全性】</p> <p>有害事象，臨床検査値，心電図検査，バイタルサイン</p>		
統計手法：		
<p>【統計解析に関する一般的な事項】</p> <p>検定時の有意水準は両側 0.05 とし，患者背景の不均衡に関しては両側 0.15 を目安とした。また，信頼区間の信頼係数は両側 0.95（両側 95%信頼区間）とした。</p>		
<p>【解析対象集団】</p>		
<p>原則として下記の方針としたが，最終的な個々の症例の取り扱いについては，医学専門家及び医学統計アドバイザーの意見・助言を参考とし，開鍵前までに症例検討を行い決定した。</p>		
<p>(1) 有効性解析対象集団</p>		
<p>下記の 2 とおりの解析対象集団を定義し，Full Analysis Set（FAS）を主要な解析対象集団，Per Protocol Set（PPS）を副次解析集団とした。</p>		
<p>1) Full Analysis Set（FAS）</p>		
<p>AY4166 60mg, 90mg, 120mg 又はプラセボが 1 回以上投与（併用）され，併用開始後に何らかの有効性に関する測定値をもつすべての症例による集団を FAS とした。</p>		
<p>2) Per Protocol Set（PPS）</p>		
<p>FAS に含まれる症例のうち，次の①～④の項目に該当せず，登録後に重大な治験実施計画書違反のない症例による集団を PPS とした。</p>		
<p>① 選択基準に違反する症例</p>		
<p>② 除外基準に抵触する症例</p>		
<p>③ 併用開始からのピオグリタゾン，あるいは AY4166 又はプラセボの服用率が通算 3 分の 2 未満の症例（治験中止の症例では，中止時点までの服用率が通算 3 分の 2 未満の症例，並びに併用期間が 16 週未満の症例）</p>		
<p>④ 食事負荷試験前連続 3 日間にわたりピオグリタゾン，あるいは AY4166 又はプラセボを全く服用しなかった症例</p>		
<p>(2) 安全性解析対象集団</p>		
<p>AY4166 60mg, 90mg, 120mg 又はプラセボが 1 回以上投与（併用）されたすべての症例による集団を安全性解析対象集団とした。</p>		

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	（審査当局使用欄）
商品名：ファスティック錠， スターシス錠	申請資料中の該当箇所	
有効成分名：AY4166 （一般名：ナテグリニド）	分冊番号：未定 ページ：未定	
【被験者背景及び基準値】		
人口統計学的変数及び被験者背景項目について、投与群別に度数集計あるいは要約統計量を算出した。また、計数値について、名義尺度は Fisher の直接確率検定、順序尺度は Kruskal-Wallis 検定、計量値については分散分析を行い、投与群間の不均衡を検討した。		
【有効性の解析】		
(1) 主要評価項目		
最終時点の食後血糖 2 時間値（基準なし：0mg/dL からの上昇分で算出）の観察期（-4 週）からの変化量及び最終時点の HbA1c 値の観察期（-4 週）からの変化量を主要評価項目とした。		
1) 主解析		
最終時点の食後血糖 2 時間値の変化量及び最終時点の HbA1c 値の変化量について、投与群別の要約統計量及び AY4166 各群とプラセボ群の平均値の差の両側 95%信頼区間を算出した。また、次に示した検定手順に従い、各 AY4166 群とプラセボ群との間で閉手順のもと t 検定を行った（有意水準は両側 0.05）。		
（検定の手順）食後血糖 2 時間値(1)及び HbA1c 値(2)の平均値をそれぞれ μ_{1i} , μ_{2i} ($i=AY60mg, AY90mg, AY120mg$) とし、以下の仮説 1～3 について、手順 1～3 に従い検定を行う。		
仮説 1 （帰無仮説）	$H_0^{(1)} : \mu_{1p} = \mu_{1AY120mg}, \mu_{2p} = \mu_{2AY120mg}$	
（対立仮説）	$H_1^{(1)} : \mu_{1p} \neq \mu_{1AY120mg}, \mu_{2p} \neq \mu_{2AY120mg}$	
仮説 2 （帰無仮説）	$H_0^{(2)} : \mu_{1p} = \mu_{1AY90mg}, \mu_{2p} = \mu_{2AY90mg}$	
（対立仮説）	$H_1^{(2)} : \mu_{1p} \neq \mu_{1AY90mg}, \mu_{2p} \neq \mu_{2AY90mg}$	
仮説 3 （帰無仮説）	$H_0^{(3)} : \mu_{1p} = \mu_{1AY60mg}, \mu_{2p} = \mu_{2AY60mg}$	
（対立仮説）	$H_1^{(3)} : \mu_{1p} \neq \mu_{1AY60mg}, \mu_{2p} \neq \mu_{2AY60mg}$	
手順 1：プラセボ群と 120mg 群間で t 検定を行い、食後血糖 2 時間値、HbA1c 値ともに $p < 0.05$ の場合は帰無仮説 $H_0^{(1)}$ を棄却し手順 2 へ進む。どちらか一方で $p \geq 0.05$ の場合は帰無仮説 $H_0^{(1)}$ を保留し終了。		
手順 2：プラセボ群と 90mg 群間で t 検定を行い、食後血糖 2 時間値、HbA1c 値ともに $p < 0.05$ の場合は帰無仮説 $H_0^{(2)}$ を棄却し手順 3 へ進む。どちらか一方で $p \geq 0.05$ の場合は帰無仮説 $H_0^{(2)}$ を保留し終了。		
手順 3：プラセボ群と 60mg 群間で t 検定を行い、食後血糖 2 時間値、HbA1c 値ともに $p < 0.05$ の場合は帰無仮説 $H_0^{(3)}$ を棄却し終了。どちらか一方で $p \geq 0.05$ の場合は帰無仮説 $H_0^{(3)}$ を保留し終了。		

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	（審査当局使用欄）
商品名：ファスティック錠， スターシス錠	申請資料中の該当箇所	
有効成分名：AY4166 （一般名：ナテグリニド）	分冊番号：未定 ページ：未定	
2) 副次解析		
<p>主要評価項目の副次的な解析として、食後血糖 2 時間値（基準なし）及び HbA1c 値の変化量について、これらに影響を与えられ考えられる背景別の部分集団解析を行った。</p> <p>〔背景項目：性別，年齢別，2 型糖尿病罹病期間，BMI，食事療法の有無，運動療法の有無，ピオグリタゾンの用量，観察期（-4 週）に先立つ過去 3 か月以内の血糖降下剤による治療歴の有無，空腹時血糖値，HbA1c 値，食後血糖 2 時間値，空腹時インスリン値など〕</p>		
(2) 副次評価項目の解析		
<p>副次評価項目の解析として、食後血糖 1 時間値（基準なし及び基準あり），食後血糖 2 時間値（基準あり）及び空腹時血糖値について、それぞれの観察期（-4 週）からの変化量の要約統計量を投与群別に算出した。また、最終時点の変化量について平均値の差の 95%信頼区間を算出し、主要評価項目と同様に各 AY4166 群とプラセボ群との間で、閉手順のもと t 検定を行った。HbA1c 値及び空腹時血糖値について、各評価時点の要約統計量を算出し、平均値の経時推移を図示した。</p>		
【安全性の解析】		
<p>有害事象の集計では、Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology 8.0 (MedDRA 8.0) の分類を用い、器官分類別の検討には MedDRA 8.0 の System Organ Class (SOC)，症状別の検討には Preferred Terms (PT) を使用した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象及び治験薬との関連性が否定できない有害事象の有無について、度数集計を行い発現率及びその 95%信頼区間を算出し、Cochran-Armitage の傾向性検定を行った。 重篤な有害事象，投与中止を引き起こした有害事象，休薬を引き起こした有害事象，重度な有害事象について、度数集計を行い、発現率及びその 95%信頼区間を算出した。 有害事象及び治験薬との関連性が否定できない有害事象について、器官分類別及び症状別に度数集計を行い、発現率を算出した。 		
結果：		
【被験者の内訳及び解析対象集団】		
<p>本治験で同意が取得された全症例数は 435 例であった。このうち、観察期前脱落あるいは観察期脱落の 138 例を除く 297 例が登録され、割り付けが行なわれた。割り付けられた症例のうち、割り付け後に脱落し治験薬（AY4166 又はプラセボ）を全く服用しなかった 2 例を除く 295 例が併用治療期に移行した。併用治療期移行例の内訳はプラセボ群 75 例，60mg 群 74 例，90mg 群 70 例，120mg 群 76 例であった。併用治療期に移行した 295 例のうち、270 例が併用治療期の投与を完了し、25 例が途中で中止された。観察期前脱落及び観察期脱落の理由，割り付け後脱落の理由，中止理由の内訳を以下に示した。</p>		

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各試験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号：未定 ページ：未定	(審査当局使用欄)
商品名：ファスティック錠, スターシス錠		
有効成分名：AY4166 (一般名：ナテグリニド)		



被験者の内訳

観察期前脱落及び観察期脱落の理由

項目	脱落理由	症例数
観察期前脱落	有害事象	1
	同意の撤回	10
	選択基準、除外基準を満たさなかった	20
	Washoutの規定に抵触	1
	責任医師の判断	1
	合計	33
観察期脱落	有害事象	1
	治験実施計画書からの逸脱	1
	選択基準、除外基準を満たさなかった	96
	Washoutの規定に抵触	6
	体重増加	1
	合計	105

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：ファステック錠, スターシス錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未定 ページ：未定	
有効成分名：AY4166 (一般名：ナテグリニド)		

割り付け後脱落の理由

	プラセボ群	60mg 群	90mg 群	120mg 群	合計
治験実施計画書からの逸脱	0	0	1	0	1
同意の撤回	0	0	1	0	1
合計	0	0	2	0	2

中止理由

	プラセボ群	60mg 群	90mg 群	120mg 群	合計
有害事象	2	2	3	1	8
効果不十分	2	1	3	0	6
同意の撤回	3	0	1	0	4
原疾患の悪化	2	0	1	0	3
その他*	0	0	3	1	4
合計	9	3	11	2	25

* その他の内訳：合併症の入院治療のため (90mg 群)，治験実施医療機関の都合 (90mg 群)，除外基準に抵触する可能性 () があつたため (90mg 群)，医師の判断 () (120mg 群)

主要な有効性解析対象集団 (FAS) は、割り付けられた症例のうち AY4166 又はプラセボを全く服用しなかった 2 例を除く 295 例とし、副次的な有効性解析対象集団 (PPS) は、FAS 採用例から 11 例を除いた 284 例とした。割り付けが行われた症例のうち、FAS 並びに PPS から除外した理由とその症例数を表に示した。また、安全性解析対象集団は、AY4166 又はプラセボが 1 回以上投与された 295 例とした。

除外理由

		投与群	プラセボ群	60mg 群	90mg 群	120mg 群	合計
FAS 除外例	理由	合計	0	0	2	0	2
		治験薬 (AY4166 又はプラセボ) 未服用	0	0	2	0	2
PPS 除外例	理由	合計	5*	0	5*	1	11*
		除外基準違反	0	0	1	0	1
		投与期間不足	5	0	4	1	10
		服用率不足	2	0	2	0	4
		利用可能な主要評価項目に関する測定値なし	1	0	0	0	1

*：複数の除外理由に該当する症例あり。

【人口統計学的及び他の基準値の特性】

被験者背景並びに有効性に関する検査項目の基準値を投与群別に集計し、データの性質に応じた検定方法 (Fisher の直接確率検定、分散分析、Kruskal-Wallis 検定) を用い、投与群間の不均衡を有意水準両側 0.15 を目安に検討した。その結果、既往歴の有無とピオグリタゾンの用量に関して統計的に有意な差が認められたが、調整解析により被験者背景の偏りが有効性評価に影響を及ぼしている可能性について検討したところ、これらの被験者背景の偏りは、有効性評価に影響を与えるものではないと考えられた。

治験依頼者名: アステラス製薬株式会社	各試験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号: 未定 ページ: 未定	(審査当局使用欄)
商品名: ファスティック錠, スターシス錠		
有効成分名: AY4166 (一般名: ナテグリニド)		

被験者背景 (FAS)

項目	プラセボ群	AY4166			合計	検定	
		60mg 群	90mg 群	120mg 群			
解析対象例数 (例)	75	74	70	76	295		
性別	男	44(58.67%)	51(68.92%)	51(72.86%)	46(60.53%)	192(65.08%)	p = 0.224 ¹⁾
	女	31(41.33%)	23(31.08%)	19(27.14%)	30(39.47%)	103(34.92%)	
年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差	58.9 ± 10.99	57.3 ± 10.46	59.2 ± 10.37	59.7 ± 10.44	58.8 ± 10.56	p = 0.547 ²⁾
	最小値~最大値	29~77	33~80	22~79	30~78	22~80	
	65 未満	52(69.33%)	52(70.27%)	45(64.29%)	52(68.42%)	201(68.14%)	
	65 以上	23(30.67%)	22(29.73%)	25(35.71%)	24(31.58%)	94(31.86%)	
体重 (kg)	平均値 ± 標準偏差	67.09 ± 14.109	66.70 ± 13.294	68.24 ± 11.942	65.45 ± 12.048	66.85 ± 12.864	p = 0.627 ²⁾
	最小値~最大値	39.3~113.8	37.0~100.5	47.9~102.0	42.3~102.0	37.0~113.8	
	50 未満	3(4.00%)	4(5.41%)	2(2.86%)	5(6.58%)	14(4.75%)	
	50 以上 60 未満	25(33.33%)	25(33.78%)	16(22.86%)	18(23.68%)	84(28.47%)	
	60 以上 70 未満	23(30.67%)	18(24.32%)	23(32.86%)	31(40.79%)	95(32.20%)	
	70 以上 80 未満	11(14.67%)	14(18.92%)	17(24.29%)	13(17.11%)	55(18.64%)	
80 以上	13(17.33%)	13(17.57%)	12(17.14%)	9(11.84%)	47(15.93%)		
BMI (kg/m ²)	平均値 ± 標準偏差	26.13 ± 4.908	25.17 ± 4.246	25.63 ± 3.620	25.50 ± 4.199	25.61 ± 4.270	p = 0.580 ²⁾
	最小値~最大値	18.2~44.1	16.0~38.5	17.7~33.6	16.8~38.1	16.0~44.1	
	24.0 未満	31(41.33%)	32(43.24%)	23(32.86%)	31(40.79%)	117(39.66%)	
	24.0 以上	44(58.67%)	42(56.76%)	47(67.14%)	45(59.21%)	178(60.34%)	
罹病期間 (月)	平均値 ± 標準偏差	82.6 ± 65.07	72.9 ± 53.91	69.0 ± 61.74	68.1 ± 71.06	73.2 ± 63.24	p = 0.494 ²⁾
	最小値~最大値	1~309	4~234	2~272	2~443	1~443	
	半年未満	6(8.00%)	2(2.70%)	8(11.43%)	5(6.58%)	21(7.12%)	
	半年以上 1 年未満	1(1.33%)	2(2.70%)	5(7.14%)	7(9.21%)	15(5.08%)	
	1 年以上 3 年未満	15(20.00%)	17(22.97%)	10(14.29%)	19(25.00%)	61(20.68%)	
	3 年以上 5 年未満	10(13.33%)	12(16.22%)	15(21.43%)	11(14.47%)	48(16.27%)	
	5 年以上 10 年未満	26(34.67%)	25(33.78%)	18(25.71%)	20(26.32%)	89(30.17%)	
	10 年以上	16(21.33%)	15(20.27%)	12(17.14%)	12(15.79%)	55(18.64%)	
不明	1(1.33%)	1(1.35%)	2(2.86%)	2(2.63%)	6(2.03%)		
既往歴	無	40(53.33%)	31(41.89%)	29(41.43%)	22(28.95%)	122(41.36%)	p = 0.025 ¹⁾
	有	35(46.67%)	43(58.11%)	41(58.57%)	54(71.05%)	173(58.64%)	
合併症	無	3(4.00%)	2(2.70%)	2(2.86%)	2(2.63%)	9(3.05%)	p = 0.969 ¹⁾
	有	72(96.00%)	72(97.30%)	68(97.14%)	74(97.37%)	286(96.95%)	
血糖降下剤の治療歴	無	47(62.67%)	49(66.22%)	42(60.00%)	44(57.89%)	182(61.69%)	p = 0.752 ¹⁾
	有	28(37.33%)	25(33.78%)	28(40.00%)	32(42.11%)	113(38.31%)	
飲酒習慣*	無	27(36.00%)	28(37.84%)	19(27.14%)	33(43.42%)	107(36.27%)	p = 0.346 ³⁾
	過去に有	7(9.33%)	8(10.81%)	8(11.43%)	9(11.84%)	32(10.85%)	
	レベル 1	33(44.00%)	31(41.89%)	39(55.71%)	28(36.84%)	131(44.41%)	
	レベル 2	8(10.67%)	7(9.46%)	4(5.71%)	6(7.89%)	25(8.47%)	
	レベル 3	0	0	0	0	0	
食事療法	無	0	0	0	0	0	-
	有	75(100.00%)	74(100.00%)	70(100.00%)	76(100.00%)	295(100.00%)	
運動療法	無	1(1.33%)	1(1.35%)	1(1.43%)	2(2.63%)	5(1.69%)	p = 1.000 ¹⁾
	有	74(98.67%)	73(98.65%)	69(98.57%)	74(97.37%)	290(98.31%)	
ピオグリタゾン の用量 (mg)	15	47(62.67%)	35(47.30%)	36(51.43%)	51(67.11%)	169(57.29%)	p = 0.043 ³⁾
	30	28(37.33%)	38(51.35%)	34(48.57%)	25(32.89%)	125(42.37%)	
	45	0	1(1.35%)	0	0	1(0.34%)	

1) Fisher の直接確率検定, 2) 分散分析, 3) Kruskal-Wallis 検定

症例数 (投与群内での割合)

* : 飲酒習慣のレベルの基準は別表参照

治験依頼者名: アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名: ファスティック錠, スターシス錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号: 未定 ページ: 未定	
有効成分名: AY4166 (一般名: ナテグリニド)		

投与前基準値 (FAS)

項目	プラセボ群	AY4166			合計	検定 ¹⁾
		60mg 群	90mg 群	120mg 群		
食後血糖 1 時間値 (基準なし) (mg/dL)	256.3 ± 30.73 [211 - 339]	261.3 ± 34.19 [195 - 363]	259.9 ± 34.96 [189 - 348]	254.2 ± 35.45 [199 - 350]	257.9 ± 33.81 [189 - 363]	p=0.559
食後血糖 1 時間値 (基準あり) (mg/dL)	110.2 ± 29.69 [21 - 181]	112.3 ± 29.27 [51 - 218]	110.4 ± 29.13 [53 - 180]	104.8 ± 27.68 [44 - 164]	109.4 ± 28.94 [21 - 218]	p=0.418
食後血糖 2 時間値 (基準なし) (mg/dL)	242.1 ± 51.74 [107 - 357]	250.7 ± 50.38 [161 - 368]	254.6 ± 50.95 [87 - 398]	249.6 ± 46.47 [106 - 397]	249.2 ± 49.85 [87 - 398]	p=0.493
食後血糖 2 時間値 (基準あり) (mg/dL)	96.0 ± 45.05 [-13 - 198]	101.8 ± 45.85 [4 - 202]	105.1 ± 45.52 [-32 - 225]	100.2 ± 40.90 [-20 - 217]	100.7 ± 44.23 [-32 - 225]	p=0.662
空腹時血糖値 (mg/dL)	146.1 ± 23.33 [105 - 208]	148.9 ± 23.32 [105 - 228]	149.5 ± 20.26 [117 - 218]	149.4 ± 20.30 [115 - 196]	148.5 ± 21.80 [105 - 228]	p=0.755
HbA1c 値 (%)	7.33 ± 0.482 [6.5 - 8.4]	7.46 ± 0.513 [6.5 - 8.4]	7.41 ± 0.463 [6.5 - 8.4]	7.39 ± 0.511 [6.5 - 8.4]	7.40 ± 0.493 [6.5 - 8.4]	p=0.432
空腹時インスリン値 (μU/mL)	7.454 ± 6.6552 [1.13 - 40.08]	8.461 ± 8.0199 [1.95 - 43.40]	6.859 ± 3.9004 [1.00 - 23.80]	6.673 ± 4.6737 [1.00 - 25.40]	7.364 ± 6.0622 [1.00 - 43.40]	p=0.272
HOMA-R	2.716 ± 2.4693 [0.39 - 16.23]	3.233 ± 3.5559 [0.67 - 20.94]	2.547 ± 1.4915 [0.30 - 8.64]	2.467 ± 1.8249 [0.36 - 11.10]	2.741 ± 2.4770 [0.30 - 20.94]	p=0.233

1) 分散分析

平均値 ± 標準偏差, [最小値 - 最大値]

飲酒レベルの分類 (ビール中ビン1本と同量となる主な酒類の目安)

分類	ビール 中ビン	清酒	ウイスキー・ ブランデー	焼酎 (35 度)	ワイン
レベル 1	1 本未満	1 合未満	60mL 未満	90mL 未満	240mL 未満
レベル 2	1 本以上 3 本未満	1 合以上 3 合未満	60mL 以上 180mL 未満	90mL 以上 270mL 未満	240mL 以上 720mL 未満
レベル 3	3 本以上	3 合以上	180mL 以上	270mL 以上	720mL 以上

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：ファスティック錠, スターシス錠	申請資料中の該当箇所	
有効成分名：AY4166 (一般名：ナテグリニド)	分冊番号：未定 ページ：未定	

【治験薬の曝露】

本治験での投与群別の AY4166 (60mg, 90mg, 120mg) 又はプラセボとピオグリタゾンの平均併用投与期間は、プラセボ群 155.3 日, 60mg 群 166.4 日, 90mg 群 155.2 日, 120mg 群 165.7 日で投与群間に大きな違いはなかった。また、20 週間以上投与された症例は、プラセボ群 88.00% (66/75 例), 60mg 群 98.65% (73/74 例), 90mg 群 90.00% (63/70 例), 120mg 群 97.37% (74/76 例) であった。

投与期間 (FAS)

投与群	プラセボ群	60mg 群	90mg 群	120mg 群	合計	
安全性解析対象例数	75	74	70	76	295	
平均併用投与期間 ±標準偏差 (日)	155.3 ± 36.54	166.4 ± 7.51	155.2 ± 40.62	165.7 ± 17.79	—	
投与期間別症例数	4 週未満	1 (1.33)	0 (0.00)	2 (2.86)	0 (0.00)	3 (1.02)
	4 週以上 8 週未満	1 (1.33)	0 (0.00)	4 (5.71)	1 (1.32)	6 (2.03)
	8 週以上 12 週未満	5 (6.67)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	5 (1.69)
	12 週以上 16 週未満	1 (1.33)	0 (0.00)	1 (1.43)	0 (0.00)	2 (0.68)
	16 週以上 20 週未満	1 (1.33)	1 (1.35)	0 (0.00)	1 (1.32)	3 (1.02)
	20 週以上 24 週未満	20 (26.67)	30 (40.54)	13 (18.57)	24 (31.58)	87 (29.49)
	24 週以上	46 (61.33)	43 (58.11)	50 (71.43)	50 (65.79)	189 (64.07)

症例数 (投与群内での割合：%)

治験期間中の AY4166 (60mg, 90mg, 120mg) 又はプラセボ, 並びにピオグリタゾンの服薬状況は, いずれの投与群でも良好であった。

服薬状況 (FAS)

治験薬	服用率	プラセボ群	60mg 群	90mg 群	120mg 群	合計
AY4166 又は プラセボ	66.7%未満	2 (2.67)	0 (0.00)	2 (2.86)	0 (0.00)	4 (1.36)
	66.7%以上 90%未満	7 (9.33)	12 (16.22)	9 (12.86)	11 (14.47)	39 (13.22)
	90%以上	66 (88.00)	62 (83.78)	59 (84.29)	65 (85.53)	252 (85.42)
	平均値±標準偏差 (%)	93.981 ± 10.4104	95.143 ± 6.1289	94.099 ± 7.1232	95.353 ± 5.0380	—
ピオグリ タゾン	66.7%未満	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.43)	0 (0.00)	1 (0.34)
	66.7%以上 90%未満	1 (1.33)	3 (4.05)	1 (1.43)	0 (0.00)	5 (1.69)
	90%以上	74 (98.67)	71 (95.95)	68 (97.14)	76 (100)	289 (97.97)
	平均値±標準偏差 (%)	98.217 ± 2.9542	97.623 ± 2.9876	97.495 ± 6.9732	98.547 ± 1.9542	—

症例数 (投与群内での割合：%)

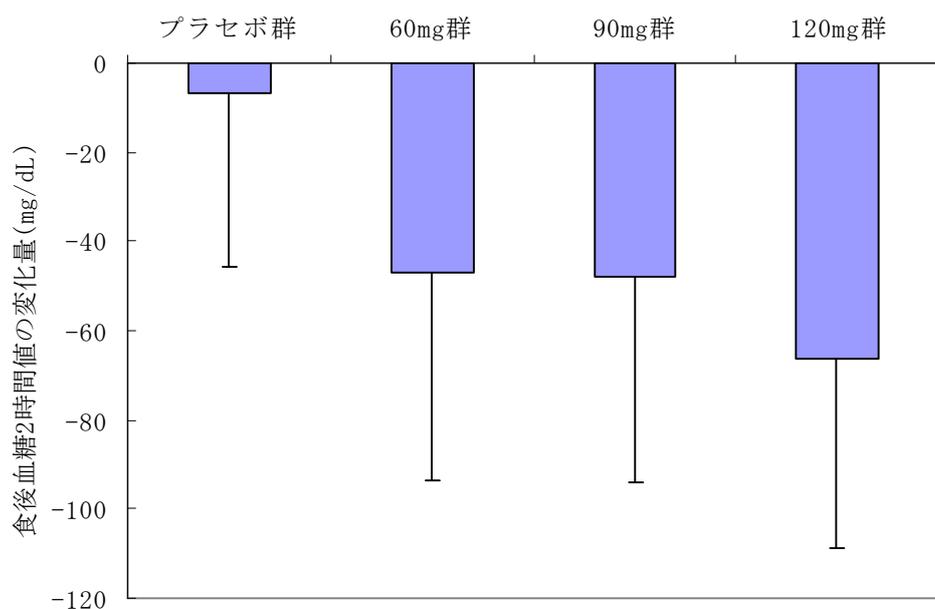
治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：ファスティック錠, スターシス錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未定 ページ：未定	
有効成分名：AY4166 (一般名：ナテグリニド)		

【有効性の結果】

1. 主要評価項目の結果

(1) 最終時点の食後血糖 2 時間値 (基準なし) の変化量

最終時点の食後血糖 2 時間値 (基準なし) の変化量は、投与量の増加に伴い増大 (低下) し、食後血糖上昇の抑制効果を示した。変化量 (平均値±標準偏差) は、プラセボ群, 60mg 群, 90mg 群, 及び 120mg 群で、それぞれ $-6.9 \pm 38.76 \text{mg/dL}$, $-46.8 \pm 46.56 \text{mg/dL}$, $-48.0 \pm 46.21 \text{mg/dL}$, 及び $-66.4 \pm 42.60 \text{mg/dL}$ であった。最終時点の変化量の各 AY4166 群とプラセボ群との平均値の差は、60mg 群, 90mg 群, 及び 120mg 群で、それぞれ -39.9mg/dL , -41.1mg/dL , 及び -59.5mg/dL であり、各 AY4166 群とプラセボ群との間で、高用量から閉手順のもと t 検定を行った結果、AY4166 群はいずれの用量群でもプラセボ群に比して有意な低下が認められた。



最終時点の食後血糖 2 時間値 (基準なし) の変化量 (平均値 - 標準偏差) (FAS)

最終時点の食後血糖 2 時間値 (基準なし) の変化量 (FAS)

項目	プラセボ群	60mg 群	90mg 群	120mg 群
例数	68	72	63	74
平均値 ± 標準偏差	-6.9 ± 38.76	-46.8 ± 46.56	-48.0 ± 46.21	-66.4 ± 42.60
プラセボ群との差の推定値	—	-39.9	-41.1	-59.5
95%信頼区間	—	-54.4~-25.4	-56.2~-26.1	-73.9~-45.1
p 値 ¹⁾	—	p<0.001	p<0.001	p<0.001

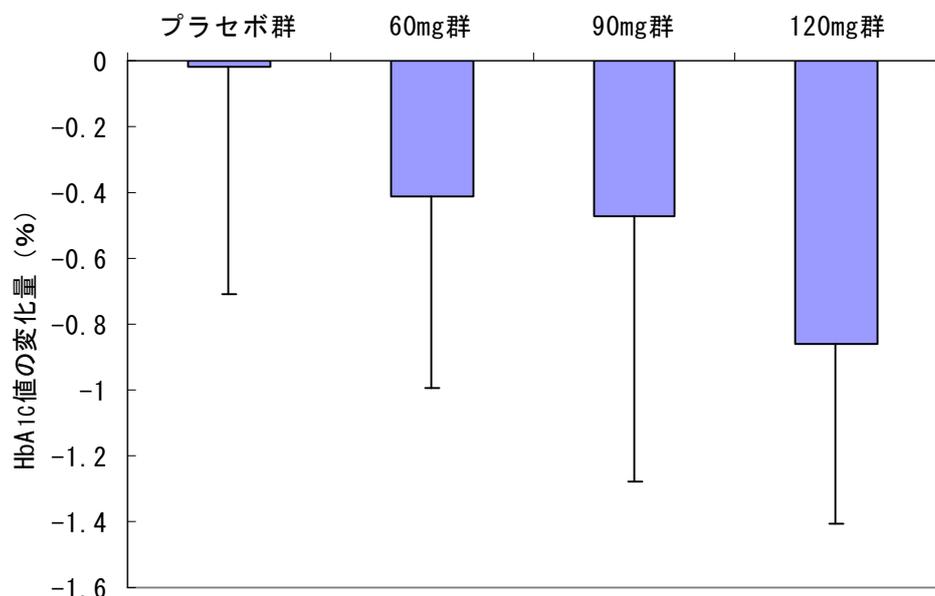
1) t 検定

単位 : mg/dL

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：ファスティック錠, スターシス錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未定 ページ：未定	
有効成分名：AY4166 (一般名：ナテグリニド)		

(2) 最終時点のHbA1C値の変化量

最終時点 HbA1C 値の変化量は、投与量の増加に伴い増大（低下）し、総合血糖の改善効果を示した。変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群、60mg 群、90mg 群及び 120mg 群で、それぞれ $-0.02 \pm 0.689\%$ 、 $-0.41 \pm 0.582\%$ 、 $-0.47 \pm 0.809\%$ 、 $-0.86 \pm 0.544\%$ であった。最終時点の変化量の各 AY4166 群とプラセボ群との平均値の差は、60mg 群、90mg 群及び 120mg 群で、それぞれ -0.39% 、 -0.45% 、及び -0.84% であり、各 AY4166 群とプラセボ群との間で、高用量から閉手順のもと t 検定を行った結果、AY4166 群はいずれの用量群でもプラセボ群に比して有意な低下が認められた。



最終時点の HbA1C 値の変化量 (平均値 - 標準偏差) (FAS)

最終時点の HbA1C 値の変化量 (FAS)

項目	プラセボ群	60 mg 群	90 mg 群	120 mg 群
例数	75	74	70	76
平均値 ± 標準偏差	-0.02 ± 0.689	-0.41 ± 0.582	-0.47 ± 0.809	-0.86 ± 0.544
プラセボ群との差の推定値	—	-0.39	-0.45	-0.84
95%信頼区間	—	-0.60~-0.17	-0.67~-0.23	-1.06~-0.63
p 値 ¹⁾	—	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$

1) t 検定

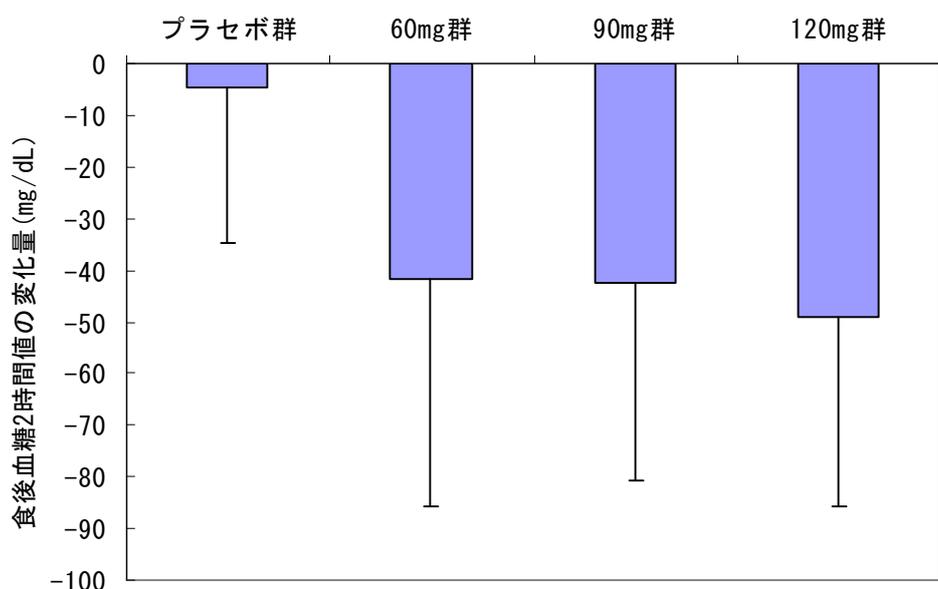
単位：%

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：ファスティック錠, スターシス錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未定 ページ：未定	
有効成分名：AY4166 (一般名：ナテグリニド)		

2. 副次評価項目の結果

(1) 最終時点の食後血糖 2 時間値 (基準あり) の変化量

最終時点の食後血糖 2 時間値 (基準あり) の変化量は、プラセボ群に比較して AY4166 群で増大 (低下) した。変化量 (平均値±標準偏差) は、プラセボ群, 60mg 群, 90mg 群, 及び 120mg 群で、それぞれ $-4.7 \pm 30.02 \text{mg/dL}$, $-41.8 \pm 43.85 \text{mg/dL}$, $-42.6 \pm 38.24 \text{mg/dL}$, 及び $-49.2 \pm 36.68 \text{mg/dL}$ であった。最終時点の変化量の各 AY4166 群とプラセボ群との平均値の差は、60mg 群, 90mg 群, 及び 120mg 群で、それぞれ -37.1mg/dL , -37.9mg/dL , 及び -44.6mg/dL であり、各 AY4166 群とプラセボ群との間で、高用量から閉手順のもと t 検定を行った結果、AY4166 群はいずれの用量群でもプラセボ群に比して有意な低下が認められた。



最終時点の食後血糖 2 時間値 (基準あり) の変化量 (平均値 - 標準偏差) (FAS)

最終時点の食後血糖 2 時間値 (基準あり) の変化量 (FAS)

項目	プラセボ群	60mg 群	90mg 群	120mg 群
例数	68	72	63	74
平均値 ± 標準偏差	-4.7 ± 30.02	-41.8 ± 43.85	-42.6 ± 38.24	-49.2 ± 36.68
プラセボ群との差の推定値	—	-37.1	-37.9	-44.6
95%信頼区間	—	-49.6 ~ -24.6	-50.9 ~ -25.0	-57.0 ~ -32.1
p 値 ¹⁾	—	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$

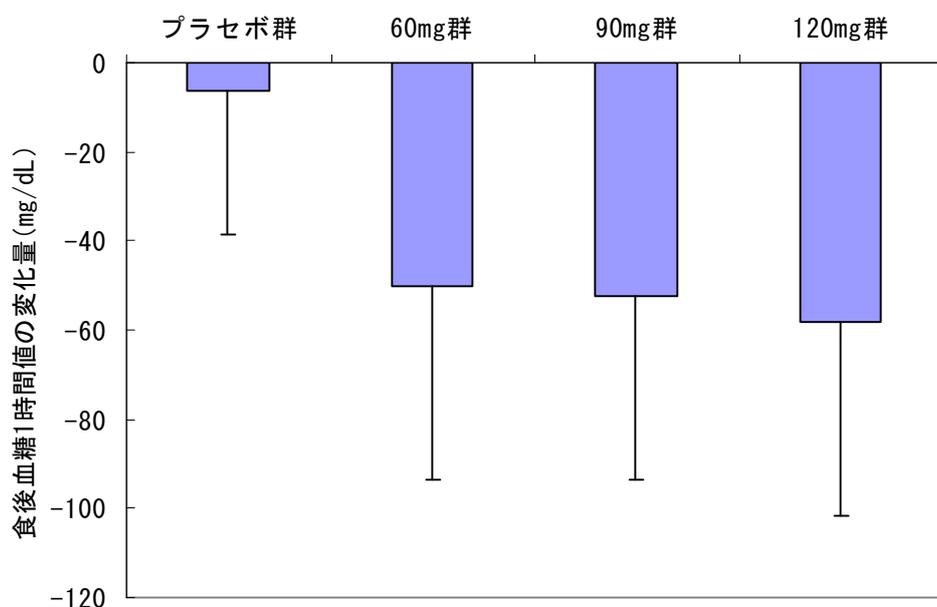
1) t 検定

単位：mg/dL

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：ファスティック錠, スターシス錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未定 ページ：未定	
有効成分名：AY4166 (一般名：ナテグリニド)		

(2) 最終時点の食後血糖1時間値（基準なし）の変化量

最終時点の食後血糖1時間値（基準なし）の変化量は、プラセボ群に比較してAY4166群で増大（低下）した。変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群、60mg群、90mg群、及び120mg群で、それぞれ $-6.2 \pm 32.27 \text{mg/dL}$ 、 $-50.3 \pm 43.10 \text{mg/dL}$ 、 $-52.3 \pm 41.37 \text{mg/dL}$ 、及び $-58.2 \pm 43.51 \text{mg/dL}$ であった。最終時点の変化量の各AY4166群とプラセボ群との平均値の差は、60mg群、90mg群、及び120mg群で、それぞれ -44.1mg/dL 、 -46.1mg/dL 、及び -52.0mg/dL であり、各AY4166群とプラセボ群との間で、高用量から閉手順のもとt検定を行った結果、AY4166群はいずれの用量群でもプラセボ群に比して有意な低下が認められた。



最終時点の食後血糖1時間値（基準なし）の変化量（平均値 - 標準偏差）(FAS)

最終時点の食後血糖1時間値（基準なし）の変化量 (FAS)

項目	プラセボ群	60mg群	90mg群	120mg群
例数	69	72	63	74
平均値 ± 標準偏差	-6.2 ± 32.27	-50.3 ± 43.10	-52.3 ± 41.37	-58.2 ± 43.51
プラセボ群との差の推定値	—	-44.1	-46.1	-52.0
95%信頼区間	—	-57.5~-30.7	-60.0~-32.3	-65.3~-38.7
p値 ¹⁾	—	p<0.001	p<0.001	p<0.001

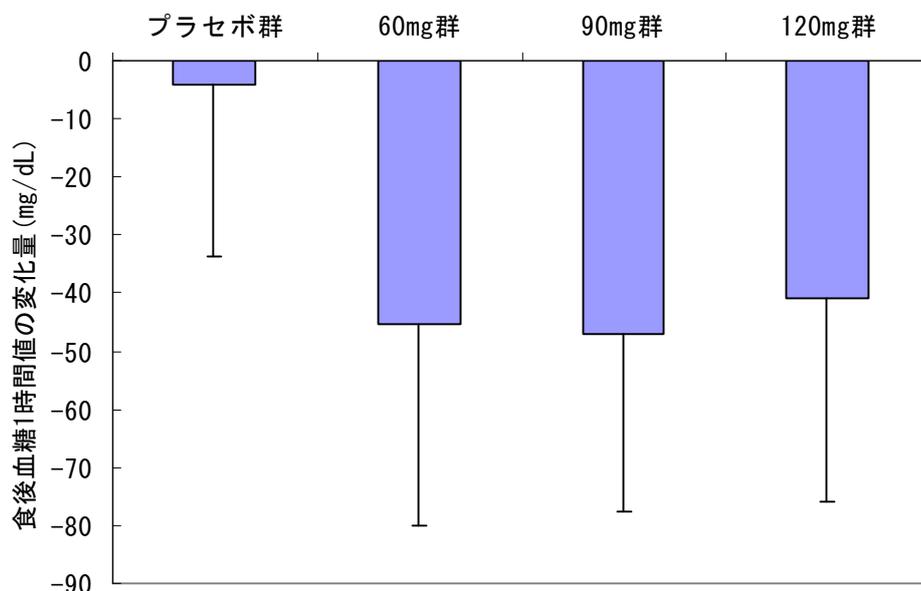
1) t検定

単位：mg/dL

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：ファスティック錠, スターシス錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未定 ページ：未定	
有効成分名：AY4166 (一般名：ナテグリニド)		

(3) 最終時点の食後血糖 1 時間値 (基準あり) の変化量

最終時点の食後血糖 1 時間値 (基準あり) は、プラセボ群に比較して AY4166 群で増大 (低下) した。変化量 (平均値±標準偏差) は、プラセボ群、60mg 群、90mg 群及び 120mg 群で、それぞれ $-4.1 \pm 29.68 \text{ mg/dL}$ 、 $-45.3 \pm 34.85 \text{ mg/dL}$ 、 $-46.9 \pm 30.73 \text{ mg/dL}$ 、及び $-41.0 \pm 35.00 \text{ mg/dL}$ であった。最終時点の変化量の各 AY4166 群とプラセボ群との平均値の差は、60mg 群、90mg 群及び 120mg 群で、それぞれ -41.1 mg/dL 、 -42.8 mg/dL 、及び -36.9 mg/dL であり、各 AY4166 群とプラセボ群との間で、高用量から閉手順のもと t 検定を行った結果、AY4166 群はいずれの用量群でもプラセボ群に比して有意な低下が認められた。



最終時点の食後血糖 1 時間値 (基準あり) の変化量 (平均値 - 標準偏差) (FAS)

最終時点の食後血糖 1 時間値 (基準あり) の変化量 (FAS)

項目	プラセボ群	60mg 群	90mg 群	120mg 群
例数	69	72	63	74
平均値 ± 標準偏差	-4.1 ± 29.68	-45.3 ± 34.85	-46.9 ± 30.73	-41.0 ± 35.00
プラセボ群との差の推定値	—	-41.1	-42.8	-36.9
95%信頼区間	—	-52.0 ~ -30.3	-54.0 ~ -31.5	-47.7 ~ -26.1
p 値 ¹⁾	—	p<0.001	p<0.001	p<0.001

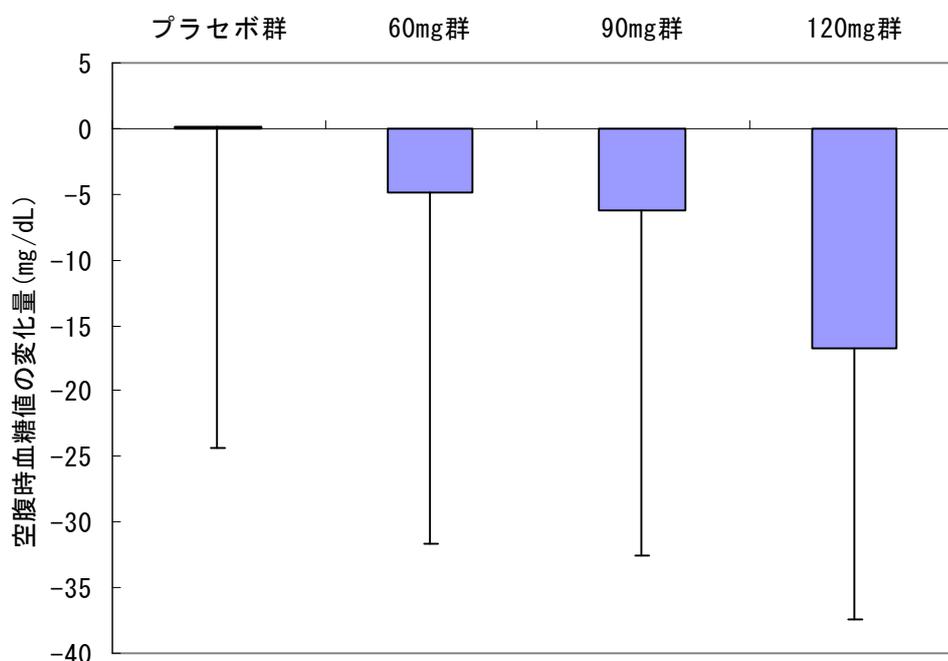
1) t 検定

単位：mg/dL

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：ファスティック錠, スターシス錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未定 ページ：未定	
有効成分名：AY4166 (一般名：ナテグリニド)		

(4) 空腹時血糖値の変化量

最終時点の空腹時血糖値の変化量は、投与量の増加に伴い増大（低下）した。変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群、60mg群、90mg群、及び120mg群で、それぞれ $0.2 \pm 24.52\text{mg/dL}$ 、 $-4.9 \pm 26.69\text{mg/dL}$ 、 $-6.3 \pm 26.31\text{mg/dL}$ 、及び $-16.8 \pm 20.54\text{mg/dL}$ であった。最終時点の変化量の各AY4166群とプラセボ群との平均値の差は、60mg群、90mg群、及び120mg群で、それぞれ -5.2mg/dL 、 -6.5mg/dL 、及び -17.0mg/dL であり、各AY4166群とプラセボ群との間で、高用量から閉手順のもとt検定を行った結果、120mgでは有意であったが、次の90mg群では有意差はなかった。



最終時点の空腹時血糖値の変化量 (平均値 - 標準偏差) (FAS)

最終時点の空腹時血糖値の変化量 (FAS)

項目	プラセボ群	60 mg 群	90 mg 群	120 mg 群
例数	75	74	70	76
平均値 ± 標準偏差	0.2 ± 24.52	-4.9 ± 26.69	-6.3 ± 26.31	-16.8 ± 20.54
プラセボ群との差の推定値	—	-5.2	-6.5	-17.0
95%信頼区間	—	-13.1~2.8	-14.5~1.6	-24.8~-9.1
p 値 ¹⁾	—	p=0.201	p=0.114	p<0.001

1) t 検定

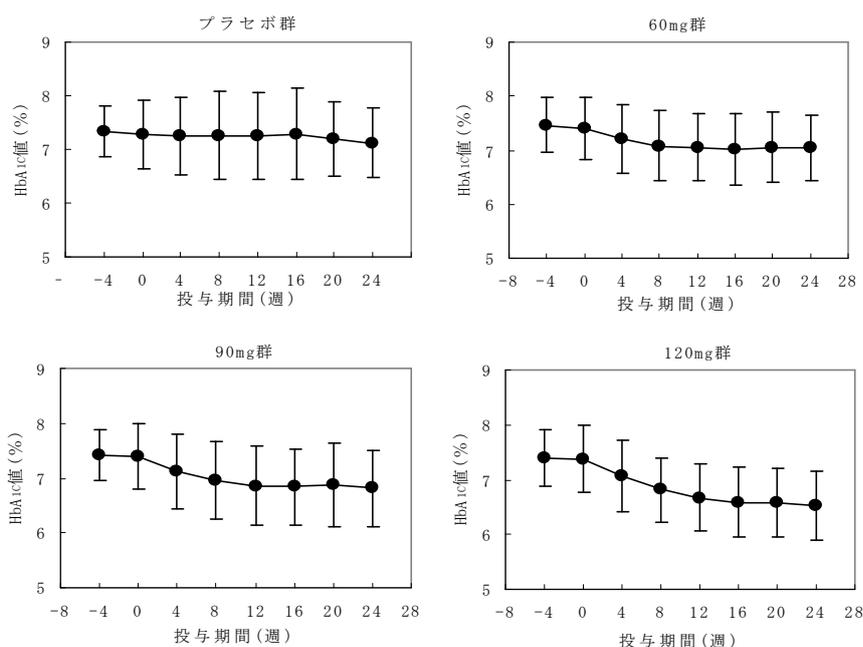
単位：mg/dL

治験依頼者名: アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名: ファスティック錠, スターシス錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号: 未定 ページ: 未定	
有効成分名: AY4166 (一般名: ナテグリニド)		

(5) HbA1c 値の経時変化

プラセボ群の HbA1c 値 (平均値±標準偏差) は、観察期 (-4 週) から併用 24 週時点までほとんど変動が認められなかった。これに対して AY4166 群では併用治療開始後に低下する傾向が認められ、併用治療開始 (0 週) から併用 4 週時点までの推移は、60mg 群で 7.39±0.580%から 7.21±0.636%, 90mg 群で 7.40±0.593%から 7.12±0.677%, 120mg 群で 7.38±0.602%から 7.08±0.654%にそれぞれ低下した。

AY4166 投与群間の比較では、60mg 群の HbA1c 値は併用投与開始後に低下し、併用 8 週時点に 7.08±0.642%になったが、それ以降大きな変動は認められておらず、併用 24 週時点の平均値は 7.03±0.607%であった。90mg 群の HbA1c 値は、併用 12 週時点に 6.86±0.713%まで低下したが、その後は大きな変動は認められず、併用 24 週時点の平均値は 6.82±0.692%であった。120mg 群の HbA1c 値は、併用 24 週時点まで徐々に低下する傾向が認められ、併用 24 週時点には 6.53±0.627%まで低下した。



HbA1c 値の経時変化 (平均値±標準偏差) (FAS)

HbA1c 値の経時変化 (FAS)

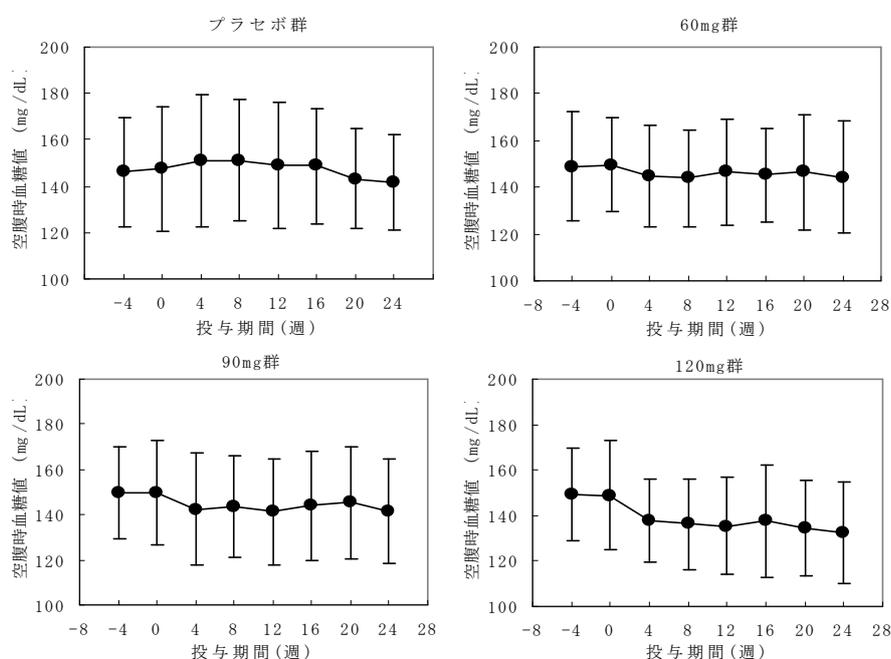
投与群	-4 週	0 週	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週
プラセボ群	7.33 ± 0.482 (75)	7.28 ± 0.629 (75)	7.25 ± 0.728 (75)	7.26 ± 0.819 (73)	7.24 ± 0.802 (68)	7.29 ± 0.851 (68)	7.20 ± 0.697 (66)	7.12 ± 0.651 (66)
60 mg 群	7.46 ± 0.513 (74)	7.39 ± 0.580 (74)	7.21 ± 0.636 (74)	7.08 ± 0.642 (74)	7.05 ± 0.621 (74)	7.02 ± 0.661 (74)	7.05 ± 0.642 (73)	7.03 ± 0.607 (71)
90 mg 群	7.41 ± 0.463 (70)	7.40 ± 0.593 (70)	7.12 ± 0.677 (70)	6.96 ± 0.696 (64)	6.86 ± 0.713 (64)	6.84 ± 0.695 (63)	6.87 ± 0.759 (61)	6.82 ± 0.692 (58)
120 mg 群	7.39 ± 0.511 (76)	7.38 ± 0.602 (76)	7.08 ± 0.654 (76)	6.81 ± 0.586 (75)	6.67 ± 0.621 (75)	6.59 ± 0.632 (75)	6.57 ± 0.630 (74)	6.53 ± 0.627 (74)

平均値 ± 標準偏差 (症例数), 単位: %

治験依頼者名: アステラス製薬株式会社	各試験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号: 未定 ページ: 未定	(審査当局使用欄)
商品名: ファスティック錠, スターシス錠		
有効成分名: AY4166 (一般名: ナテグリニド)		

(6) 空腹時血糖値の経時変化

空腹時血糖値の観察期(-4週)から併用治療期(0週から24週)の推移を検討した。プラセボ群の空腹時血糖値は、併用24週時点まで特に変動は認められなかった。AY4166群では、各群とも併用投与開始(0週)から併用4週時点にかけて用量に応じた低下が認められ、60mg群と90mg群は併用4週時点以降、特に変動は認められなかった。これに対し120mg群の空腹時血糖値は、併用4週時点移行も徐々に低下する傾向が認められ、併用開始時(0週)の148.8±24.06mg/dLから併用12週後に135.3±21.20mg/dLに低下し、併用24週後には132.6±22.13mg/dLまで低下した。



空腹時血糖値の経時変化 (平均値±標準偏差) (FAS)

空腹時血糖値の経時変化 (FAS)

投与群	-4週	0週	4週	8週	12週	16週	20週	24週
プラセボ群	146.1 ± 23.33 (75)	147.4 ± 26.90 (75)	151.1 ± 28.35 (74)	151.2 ± 26.02 (73)	149.1 ± 27.19 (68)	148.7 ± 24.56 (68)	143.3 ± 21.33 (66)	141.8 ± 20.56 (66)
60 mg 群	148.9 ± 23.32 (74)	149.6 ± 19.85 (73)	144.8 ± 21.77 (74)	143.8 ± 20.99 (74)	146.5 ± 22.64 (74)	145.1 ± 20.28 (74)	146.7 ± 24.67 (72)	144.4 ± 24.09 (71)
90 mg 群	149.5 ± 20.26 (70)	149.6 ± 23.20 (70)	142.4 ± 24.90 (70)	143.5 ± 22.56 (64)	141.2 ± 23.23 (64)	143.9 ± 23.90 (63)	145.3 ± 24.84 (61)	141.6 ± 23.08 (58)
120 mg 群	149.4 ± 20.30 (76)	148.8 ± 24.06 (76)	137.6 ± 18.32 (76)	136.2 ± 20.10 (75)	135.3 ± 21.20 (75)	137.6 ± 24.69 (75)	134.7 ± 20.87 (74)	132.6 ± 22.13 (74)

平均値±標準偏差 (症例数), 単位: mg/dL

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：ファスティック錠, スターシス錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未定 ページ：未定	
有効成分名：AY4166 (一般名：ナテグリニド)		

【安全性の結果】

(1) 有害事象の要約

有害事象発現率は、プラセボ群 72.0% (54/75 例)、60mg 群 77.0% (57/74 例)、90mg 群 70.0% (49/70 例)、及び 120mg 群 76.3% (58/76 例) であり、各投与群の発現率はほぼ同様であった。治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現率は、プラセボ群 22.7% (17/75 例)、60mg 群 23.0% (17/74 例)、90mg 群 18.6% (13/70 例)、及び 120mg 群 21.1% (16/76 例) であり、各投与群の発現率はほぼ同様であった。

重篤な有害事象は、60mg 群 1.4% (1/74 例)、90mg 群 5.7% (4/70 例)、及び 120mg 群 2.6% (2/76 例)、投与中止を引き起こした有害事象は、プラセボ群 4.0% (3/75 例)、60mg 群 2.7% (2/74 例)、90mg 群 4.3% (3/70 例)、及び 120mg 群 1.3% (1/76 例)、休薬を引き起こした有害事象は、プラセボ群 1.3% (1/75 例)、90mg 群 1.4% (1/70 例)、及び 120mg 群 2.6% (2/76 例) であった。本試験では、死亡例はなかった。

有害事象、並びに治験薬との関連性が否定できない有害事象について、各投与群での発現率と 95%信頼区間を算出し、Cochran-Armitage の傾向性検定により用量依存性を検討した結果、いずれも用量依存性は認められなかった。

有害事象の要約

投与群	プラセボ群	60mg 群	90mg 群	120mg 群	合計
安全性解析対象例数	75	74	70	76	295
有害事象発現例数	54 (72.0)	57 (77.0)	49 (70.0)	58 (76.3)	218 (73.9)
治験薬との関連性が 否定できない有害事象	17 (22.7)	17 (23.0)	13 (18.6)	16 (21.1)	63 (21.4)
死亡	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	1 (1.4)	4 (5.7)	2 (2.6)	7 (2.4)
投与中止を引き起こした有害事象	3 (4.0)	2 (2.7)	3 (4.3)	1 (1.3)	9 (3.1)
休薬を引き起こした有害事象	1 (1.3)	0	1 (1.4)	2 (2.6)	4 (1.4)
重度な有害事象	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.3)

発現例数 (発現率%)

(2) 比較的良好に見られる有害事象

いずれかの投与群で発現率が 5%以上であった有害事象は、飢餓、末梢性浮腫、鼻咽頭炎、上気道感染、体重増加、背部痛、頭痛、振戦、及び上気道の炎症の 9 事象であった。このうち発現頻度が特に高かったのは鼻咽頭炎であったが、各投与群の発現率はほぼ同様であった。その他の有害事象は、被験者全体では 5%未満の発現率であり、特に頻度の高い事象はなかった。また、比較的良好に見られる有害事象のうちで、AY4166 群でプラセボ群に比較して発現率が高い傾向が見られた有害事象は、飢餓及び振戦であった。

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：ファスティック錠, スターシス錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未定 ページ：未定	
有効成分名：AY4166 (一般名：ナテグリニド)		

有害事象（発現率5%以上）

投与群	プラセボ群	60mg 群	90mg 群	120mg 群	合計
安全性解析対象例数	75	74	70	76	295
有害事象発現例	54 (72.0)	57 (77.0)	49 (70.0)	58 (76.3)	218 (73.9)
<全身障害及び投与局所様態>					
飢餓	0	4 (5.4)	4 (5.7)	2 (2.6)	10 (3.4)
末梢性浮腫	4 (5.3)	2 (2.7)	0	6 (7.9)	12 (4.1)
<感染症及び寄生虫症>					
鼻咽頭炎	18 (24.0)	20 (27.0)	17 (24.3)	23 (30.3)	78 (26.4)
上気道感染	3 (4.0)	5 (6.8)	2 (2.9)	1 (1.3)	11 (3.7)
<臨床検査>					
体重増加	4 (5.3)	3 (4.1)	1 (1.4)	1 (1.3)	9 (3.1)
<筋骨格系及び結合組織障害>					
背部痛	3 (4.0)	1 (1.4)	4 (5.7)	3 (3.9)	11 (3.7)
<神経系障害>					
頭痛	4 (5.3)	0	3 (4.3)	1 (1.3)	8 (2.7)
振戦	0	2 (2.7)	2 (2.9)	4 (5.3)	8 (2.7)
<呼吸器、胸郭及び縦隔障害>					
上気道の炎症	4 (5.3)	3 (4.1)	1 (1.4)	6 (7.9)	14 (4.7)

発現例数（発現率%）

(3) 治験薬との関連性が否定できない有害事象

AY4166 を投与したいずれかの群で2例以上見られた治験薬との関連性が否定できない有害事象は、動悸、異常感、飢餓、浮腫、末梢性浮腫、体重増加、低血糖症、浮動性めまい、及び振戦であった。これらのうち浮腫、末梢性浮腫、及び体重増加を除く有害事象は、いずれも低血糖症状として発現する可能性のある症状であり、プラセボ群に比較してAY4166群で発現率が高い傾向が認められた。また、浮腫、末梢性浮腫、及び体重増加は、ピオグリタゾンの副作用としてよく知られている症状であり、プラセボ群でもAY4166群と同様に見られた。

治験依頼者名: アステラス製薬株式会社	各試験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号: 未定 ページ: 未定	(審査当局使用欄)
商品名: ファスティック錠, スターシス錠		
有効成分名: AY4166 (一般名: ナテグリニド)		

治験薬との関連性が否定できない有害事象

投与群	プラセボ群	60mg 群	90mg 群	120mg 群	合計
安全性解析対象例数	75	74	70	76	295
治験薬との関連性が否定できない有害事象発現例	17 (22.7)	17 (23.0)	13 (18.6)	16 (21.1)	63 (21.4)
<心臓障害>					
心臓細動	1 (1.3)	0	1 (1.4)	3 (3.9)	5 (1.7)
右脚ブロック	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.3)
動悸	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.3)
<眼障害>					
結膜出血	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.3)
<胃腸障害>					
腹部膨満	2 (2.7)	2 (2.7)	2 (2.9)	4 (5.3)	10 (3.4)
上部腹痛	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.3)
下痢	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.3)
消化不良	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.3)
鼓腸	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	2 (0.7)
悪心	1 (1.3)	0	1 (1.4)	0	2 (0.7)
口腔内不快感	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.3)
逆流性食道炎	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.3)
胃不快感	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.3)
<全身障害及び投与局所様態>					
無力症	7 (9.3)	4 (5.4)	8 (11.4)	7 (9.2)	26 (8.8)
胸部不快感	0	0	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (0.7)
悪寒	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.3)
顔面浮腫	0	0	0	0	1 (0.3)
異常感	1 (1.3)	0	2 (2.9)	0	3 (1.0)
飢餓	0	2 (2.7)	4 (5.7)	2 (2.6)	8 (2.7)
倦怠感	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	2 (0.7)
浮腫	1 (1.3)	0	1 (1.4)	2 (2.6)	4 (1.4)
末梢性浮腫	4 (5.3)	2 (2.7)	0	4 (5.3)	10 (3.4)
<肝胆道系障害>					
肝機能異常	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	2 (0.7)
<臨床検査>					
血中 CPK 増加	6 (8.0)	3 (4.1)	2 (2.9)	2 (2.6)	13 (4.4)
血中カリウム増加	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.3)
血圧上昇	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.3)
体重増加	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.3)
血中 ALP 増加	4 (5.3)	3 (4.1)	1 (1.4)	1 (1.3)	9 (3.1)
血中 ALP 増加	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.3)
<代謝及び栄養障害>					
低血糖症	1 (1.3)	1 (1.4)	0	2 (2.6)	4 (1.4)
低カリウム血症	0	1 (1.4)	0	2 (2.6)	3 (1.0)
低カリウム血症	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.3)
<神経系障害>					
浮動性めまい	2 (2.7)	4 (5.4)	3 (4.3)	6 (7.9)	15 (5.1)
感覚減退	1 (1.3)	2 (2.7)	0	2 (2.6)	5 (1.7)
意識消失	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.3)
傾眠	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.3)
振戦	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.3)
<腎及び尿路障害>					
蛋白尿	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.3)
蛋白尿	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.3)
<皮膚及び皮下組織障害>					
冷汗	1 (1.3)	2 (2.7)	2 (2.9)	2 (2.6)	7 (2.4)
多汗症	0	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.3)	3 (1.0)
発疹(Rash)	1 (1.3)	0	1 (1.4)	1 (1.3)	3 (1.0)
発疹(Rash)	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.3)
<血管障害>					
高血圧	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.3)
高血圧	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.3)

発現例数 (発現率%)

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：ファスティック錠, スターシス錠	申請資料中の該当箇所	
有効成分名：AY4166 (一般名：ナテグリニド)	分冊番号：未定 ページ：未定	

(4) 低血糖関連の有害事象

治験中に見られたすべての有害事象について、治験責任医師等が低血糖関連の有害事象であるか否かを判定し、その内容、程度、重篤度、治験薬との関連性を評価した。低血糖関連の有害事象は25例に43件が見られており、その発現率は、プラセボ群2.7% (2/75例)、60mg群8.1% (6/74例)、90mg群12.9% (9/70例)、及び120mg群10.5% (8/76例)であった。AY4166群での低血糖関連有害事象の発現率は、いずれの群でもプラセボ群と比較して高頻度であった。また、低血糖関連の有害事象は、すべての事象が治験薬との関連性を否定されなかった。低血糖関連の有害事象として多く見られた症状は、飢餓、振戦、浮動性めまい、動悸、異常感、低血糖症、冷汗、及び多汗症であった。最も頻度が高かったのは飢餓であり、AY4166群での発現率は2.6%～5.7%であった。症状の程度は、ほとんどが軽度の有害事象であり、中等度の症状は、90mg群の意識消失と、120mg群の低血糖症の2例であった。また、いずれの有害事象も無処置又は飴やジュースなどの食物摂取で回復した。

低血糖関連の有害事象

投与群	プラセボ群	60mg群	90mg群	120mg群	合計
安全性解析対象例数	75	74	70	76	295
低血糖関連の有害事象発現件数	4	8	15	16	43
発現例数 (発現率)	2 (2.7)	6 (8.1)	9 (12.9)	8 (10.5)	25 (8.5)
<心臓障害>					
動悸	0	0	1 (1.4)	2 (2.6)	3 (1.0)
<胃腸障害>					
悪心	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.3)
<全身障害及び投与局所様態>					
無力症	0	0	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (0.7)
胸部不快感	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.3)
悪寒	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.3)
異常感	1 (1.3)	0	2 (2.9)	0	3 (1.0)
飢餓	0	2 (2.7)	4 (5.7)	2 (2.6)	8 (2.7)
倦怠感	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.3)
<代謝及び栄養障害>					
低血糖症	0	1 (1.4)	0	2 (2.6)	3 (1.0)
<神経系障害>					
浮動性めまい	1 (1.3)	2 (2.7)	0	1 (1.3)	4 (1.4)
感覚減退	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.3)
意識消失	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.3)
振戦	0	2 (2.7)	2 (2.9)	4 (5.3)	8 (2.7)
<皮膚及び皮下組織障害>					
冷汗	0	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.3)	3 (1.0)
多汗症	1 (1.3)	0	1 (1.4)	1 (1.3)	3 (1.0)

発現例数 (発現率%)

(5) 死亡、その他の重篤な有害事象

本治験では死亡例はなかった。その他の重篤な有害事象は、60mg群1例に1件、90mg群4例に4件、120mg群2例に2件が見られ、全例がAY4166投与群であったが、すべての重篤な有害事象が治験薬との関連性が否定された。

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	（審査当局使用欄）
商品名：ファスティック錠， スターシス錠	申請資料中の該当箇所	
有効成分名：AY4166 （一般名：ナテグリニド）	分冊番号：未定 ページ：未定	
(6) その他の重要な有害事象		
<p>被験薬の投与中止あるいは休薬を引き起こした有害事象の発現率を検討した。投与中止を引き起こした有害事象は、プラセボ群3例に4件、60mg群2例に2件、90mg群3例に3件、120mg群1例に1件、合計9例に10件が見られた。このうち60mg群に見られた細菌性角膜炎、90mg群に見られた細菌性肺炎、前立腺癌は重篤な有害事象であった。投与中止を引き起こした有害事象のうち、治験薬との関連性が否定されなかった有害事象は、プラセボ群の1例に見られた異常感及び多汗症、60mg群の1例に見られた発疹の3件であった。休薬を引き起こした有害事象は、プラセボ群1例に1件、90mg群1例に1件、120mg群2例に2件、合計4例に4件が見られた。休薬を引き起こした有害事象のうち、重篤な有害事象はなかった。治験薬との関連性が否定されなかった有害事象は、プラセボ群に見られた倦怠感の1件であった。</p>		
(7) 臨床検査値		
<p>本治験では臨床検査値異常変動は随伴症状と併発有害事象として集計したため、臨床検査値異常変動は有害事象に含まれている。本治験で見られた臨床検査値異常変動で、比較的発現頻度が高かったものは血中クレアチンホスホキナーゼ増加の2.7%（8/295例）であったが、投与群間の発現率に差は認められなかった。また、他の臨床検査項目の異常変動は、いずれも1%未満であった。</p> <p>「副作用の重篤度分類基準」で臨床検査値がグレード3に該当した症例の割合は、プラセボ群2.67%（2/75例）、60mg群2.70%（2/74例）、90mg群4.29%（3/70例）、及び120mg群3.95%（3/76例）であり、AY4166群とプラセボ群ではほぼ同様であった。グレード3に該当した項目は、ヘモグロビン低値がプラセボ群で1例、カリウム高値がプラセボ群、60mg群、90mg群、及び120mg群で、それぞれ1例、2例、3例、及び3例であった。併用投与中に見られたカリウム高値は、いずれも併用投与継続中に回復あるいは軽快しており、治験責任医師等は、カリウム高値が継続的な異常ではないこと、カリウム高値に伴う臨床症状が観察されなかったことから、いずれのカリウム高値も臨床的に重要な異常ではないと判断した。なお、カリウム高値は、併用投与開始前の検査時でも4例に見られた。</p> <p>AY4166併用前後の推移を検討した結果、各AY4166群の臨床検査値は、プラセボ群と同様の経時的推移を示し、著しい差は認められなかった。</p>		
(8) バイタルサイン		
<p>バイタルサイン（体重、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）の、平均値の推移を投与群ごとに検討した結果、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数には、いずれの投与群でも臨床的に意義のある変化は認められなかった。</p> <p>体重に関しては、各群共に併用治療開始後に増加する傾向が認められた。最終時点の体重について投与群ごとに併用投与開始時からの変化量の要約統計量を算出し、各AY4166群とプラセボ群との間で2標本t検定を行った結果、各群共に併用開始時に比較して体重は増加しており、平均値の増加は、プラセボ群、60mg群、90mg群、及び120mg群で、それぞれ0.60±2.007kg、1.40±1.980kg、1.23±1.705kg、及び1.22±1.966kgであった。AY4166群での増加分は、プラセボ群の増加分より大きく、60mg群と90mg群では、プラセボ群との間に有意差が認められた。</p> <p>男女別に集計した、最終時点の併用投与開始時からの変化量は、男性ではプラセボ群、60mg群、90mg群、及び120mg群で、それぞれ0.13±1.729kg、1.39±1.917kg、0.99±1.702kg、及び1.20±1.986kgであり、女性では、それぞれ1.27±2.207kg、1.41±2.159kg、1.85±1.591kg、及び</p>		

治験依頼者名 : アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名 : ファスティック錠, スターシス錠	申請資料中の該当箇所 分冊番号 : 未定 ページ : 未定	
有効成分名 : AY4166 (一般名 : ナテグリニド)		

1.25±1.968kg であった。いずれの投与群でも男性より女性での体重増加が大きかったが、プラセボ群と AY4166 群との比較では、プラセボ群の男性ではほとんど体重増加が認められないのに対し、AY4166 群の男性では 0.99kg~1.39kg の増加が見られた。一方、女性では 90mg 群でプラセボ群よりやや変化量が大きかったものの、男性での差に比較するとプラセボ群と AY4166 群での変化量に大きな違いは認められなかった。以上、AY4166 群での体重変動はプラセボ群より大きく、60mg 群と 90mg 群では、プラセボ群との間に有意差が認められたが、AY4166 群とプラセボ群との変化量の差は 0.62kg~0.79kg であり、臨床的に大きな問題となるものではないと考えられた。

最終時点の体重の変化量

投与群	プラセボ群	60mg 群	90mg 群	120mg 群
例数	75	74	70	76
平均値 ± 標準偏差	0.60 ± 2.007	1.40 ± 1.980	1.23 ± 1.705	1.22 ± 1.966
最小値-最大値	-6.7~6.9	-3.0~6.5	-2.0~5.1	-5.0~5.2
プラセボ群との差	—	0.79	0.63	0.62
差の 95%信頼区間	—	0.149~1.440	0.012~1.239	-0.018~1.260
検定結果 ¹⁾	—	p=0.016	p=0.046	p=0.057

1) プラセボ群との 2 標本 t 検定

単位 : kg

(9) 12 誘導心電図

臨床的に重要な異常は 5 例に見られた。そのうち 3 例は合併症に起因する心電図異常であり、有害事象にはあげられなかった。プラセボ群の心房細動と、120mg 群の右脚ブロックは有害事象とされたが、いずれも治験薬継続中に消失した。

結論 :

本治験では、ピオグリタゾン単独投与にて血糖管理不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、ピオグリタゾンと AY4166 の 60mg, 90mg, 120mg あるいはプラセボを 24 週間併用投与し、AY4166 のプラセボに対する優越性の検証と、ピオグリタゾンと併用投与するときの AY4166 の推奨用量の検討、並びに併用投与時の安全性の検討を目的とした。AY4166 のプラセボに対する優越性の検証には、主要評価項目として、最終時点 (併用投与終了時又は併用投与中止時) の食後血糖 2 時間値 (基準なし : 0mg/dL からの上昇分) の観察期からの変化量と、最終時点の HbA1c 値の観察期からの変化量を設定した。

食後血糖 2 時間値 (基準なし) の変化量 (平均値±標準偏差) は、プラセボ群, 60mg 群, 90mg 群, 及び 120mg 群で、それぞれ -6.9±38.76mg/dL, -46.8±46.56mg/dL, -48.0±46.21mg/dL 及び -66.4±42.60mg/dL であった。60mg 群, 90mg 群, 及び 120mg 群とプラセボ群との変化量の平均値の差 [95%信頼区間] は、それぞれ -39.9mg/dL [-54.4~-25.4 mg/dL], -41.1mg/dL [-56.2~-26.1 mg/dL], 及び -59.5mg/dL [-73.9~-45.1 mg/dL] であり、いずれの AY4166 群もプラセボ群に比して有意な低下が認められた。HbA1c 値の変化量 (平均値±標準偏差) は、プラセボ群, 60mg 群, 90mg 群, 及び 120mg 群で、それぞれ -0.02±0.689%, -0.41±0.582%, -0.47±0.809%, 及び -0.86±0.544% であった。60mg 群, 90mg 群, 及び 120mg 群とプラセボ群との変化量の平均値の差 [95%信頼区間] は、それぞれ -0.39% [-0.60~-0.17%], -0.45% [-0.67~-0.23%], 及び -0.84% [-1.06~-0.63%] であり、いずれの AY4166 群もプラセボ群に比して有意な低下が認められた。

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	（審査当局使用欄）
商品名：ファスティック錠， スターシス錠	申請資料中の該当箇所	
有効成分名：AY4166 （一般名：ナテグリニド）	分冊番号：未定 ページ：未定	
<p>以上の結果より、主要評価項目でのAY4166の各用量のプラセボに対する優越性が検証された。有効性に関する副次評価項目の結果では、食後血糖値に関する副次評価項目〔食後血糖2時間値（基準あり）の変化量、食後血糖1時間値（基準あり及び基準なし）の変化量〕は、いずれのAY4166群もプラセボ群に比して有意な低下が認められた。空腹時血糖値は、120mg群はプラセボ群と比較して有意な低下が認められたが、90mg群では有意な低下はなかった。HbA1c値の経時変化では、プラセボ群のHbA1c値はほとんど変動が認められなかったが、AY4166群では併用治療開始後に低下する傾向が認められた。60mg群のHbA1c値は、併用8週時点まで低下し、90mg群のHbA1c値は、併用12週時点まで低下したが、いずれもその後は大きな変動は認められなかった。これに対し120mg群のHbA1c値は、併用24週時点まで徐々に低下する傾向が認められた。</p> <p>本治験での有害事象発現率は、プラセボ群72.0%（54/75例）、60mg群77.0%（57/74例）、90mg群70.0%（49/70例）、及び120mg群76.3%（58/76例）であった。有害事象発現率について各投与群での発現率と95%信頼区間を算出し、Cochran-Armitageの傾向性検定により検討した結果、用量依存性は認められなかった。また、治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現率は、プラセボ群22.7%（17/75例）、60mg群23.0%（17/74例）、90mg群18.6%（13/70例）、120mg群21.1%（16/76例）であり、同様に用量依存性を検討したところ、用量依存性は認められなかった。</p> <p>いずれかの投与群で発現率が5%以上であった有害事象は、飢餓、末梢性浮腫、鼻咽頭炎、上気道感染、体重増加、背部痛、頭痛、振戦、及び上気道の炎症の9事象であった。このうち発現頻度が特に高かったのは鼻咽頭炎であったが、各投与群の発現率はほぼ同様であった。いずれかのAY4166群で2例以上に見られた治験薬との関連性が否定できない有害事象は、動悸、異常感、飢餓、浮腫、末梢性浮腫、体重増加、低血糖症、浮動性めまい、及び振戦の9事象であった。これらのうち浮腫、末梢性浮腫、及び体重増加を除く有害事象は、いずれも低血糖症状として発現する可能性のある症状であった。また、浮腫、末梢性浮腫、及び体重増加は、ピオグリタゾンの副作用としてよく知られている症状であり、プラセボ群でもAY4166群と同様に見られた。低血糖関連の有害事象は、本剤投与群では8.1%～12.9%に見られ、プラセボ群の2.7%に比較して高頻度であった。しかし、ほとんどの低血糖関連の有害事象は軽度の症状であり、いずれの症状も無処置又は飴やジュースなどの食物摂取で回復するものであり、臨床的に大きな問題とはならないと考えられた。</p> <p>重篤な有害事象は、60mg群1.4%（1/74例）、90mg群5.7%（4/70例）、及び120mg群2.6%（2/76例）、投与中止を引き起こした有害事象は、プラセボ群4.0%（3/75例）、60mg群2.7%（2/74例）、90mg群4.3%（3/70例）、及び120mg群1.3%（1/76例）、休薬を引き起こした有害事象は、プラセボ群1.3%（1/75例）、90mg群1.4%（1/70例）、及び120mg群2.6%（2/76例）であった。本治験では、死亡例はなかった。</p> <p>臨床検査、心電図、血圧、脈拍数には、特に問題は認められなかった。体重については、各群共に併用開始時に比較して体重は増加しており、AY4166群での増加量は、プラセボ群の増加量より大きかった。プラセボ群を対照に各AY4166群との間で検定を行った結果、60mg群と90mg群では、プラセボ群との間に有意差が認められた。男女別に集計したところ、女性ではプラセボ群とAY4166群で変化量に大きな差は見られず、男性ではAY4166群だけで体重が増加したが、その変化量は0.99kg～1.39kgであり、臨床的に大きな問題となるものではないと考えられた。</p> <p>以上より、AY4166とピオグリタゾンの併用投与は、AY4166の用量が1回120mgまでは、安全性に特に問題はないと考えられた。</p>		

治験依頼者名 : アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名 : ファスティック錠, スターシス錠	申請資料中の該当箇所	
有効成分名 : AY4166 (一般名 : ナテグリニド)	分冊番号 : 未定 ページ : 未定	
<p> ピオグリタゾンと併用投与するときの AY4166 の推奨用量については、有効性、安全性の成績より、以下のように考察した。安全性の観点からは、120mg の用量まで、特に問題は認められなかった。有効性の観点からは、本治験での最終時点の食後血糖 2 時間値の変化量は 60mg 群、90mg 群、及び 120mg 群で、それぞれ-46.8mg/dL、-48.0mg/dL、及び-66.4mg/dL であった。また、最終時点の HbA1c 値の変化量は、それぞれ-0.41%、-0.47%、及び-0.86%であり、24 週時点の HbA1c 値の変化量は、それぞれ-0.41%、-0.60%、及び-0.86%であった。90mg 群で最終時点と 24 週時点の HbA1c 値に違いが認められるが、これは途中中止例が 90mg 群が多かった影響と考えられた。既に承認されている本剤の単独投与での食後血糖 2 時間値並びに HbA1c 値の変化量は、ボグリボースを対照とした二重盲検比較試験では、それぞれ-48.5mg/dL、-0.69%であった。また、海外で実施されたインスリン抵抗性改善剤 (ロシグリタゾン) との併用投与での食後血糖 2 時間値並びに HbA1c 値の変化量は、それぞれ-49.5mg/dL、-0.71%であった。ピオグリタゾンに AY4166 を併用投与するときの有効性は、これらの試験結果と同程度が求められる考えられる。したがって、本治験での食後血糖 2 時間値と HbA1c 値の変化量からは、90mg 投与で上記 2 試験とほぼ同程度の有効性が得られており、推奨用量として適切であると考えられた。また、食後血糖 2 時間値、HbA1c 値のいずれも、90mg 群より 120mg 群で高い有効性が認められており、90mg 投与で効果不十分な場合には 120mg まで増量することにより、より高い効果が期待された。以上より、ピオグリタゾンと併用投与するときの本剤の推奨用量は、有効性の観点から 1 回 90mg であり、効果不十分な場合は 120mg まで増量することが適切であると判断された。 </p>		
報告書の日付 : 2006 年 11 月 20 日		