

2 概要

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)		
治験の標題： AY4166 長期投与試験 2 型糖尿病患者を対象としたピオグリタゾン併用長期継続投与試験		
治験責任医師名： ■■■■■■■■■■ 他 (付録 16.1.4.1 参照)		
治験実施医療機関： ■■■■■■■■■■ ■■■■ 他 計 48 施設 (付録 16.1.4.1 参照)		
公表文献：未公表		
治験期間： 開始日：2005 年 10 月 5 日 (最初の被験者同意日) 終了日：2007 年 1 月 17 日 (追跡調査を除く最終の被験者評価日)	開発のフェーズ： 第 III 相 長期投与試験	
目的： 第 II/III 相二重盲検群間比較試験に参加した被験者を対象として、ピオグリタゾンと AY4166 を 28 週間 (第 II/III 相二重盲検群間比較試験の併用治療期開始日から起算して 52 週) 継続して併用投与したときの安全性及び有効性を検討する。		
治験デザイン・治験方法： ピオグリタゾン単独療法で血糖管理不十分な 2 型糖尿病で、本治験に先立って実施した第 II/III 相二重盲検群間比較試験に参加した被験者のうち、本治験への移行を希望し、治験責任医師又は治験分担医師が本治験への移行が妥当と判断した被験者を対象とした。投与群は第 II/III 相二重盲検群間比較試験で無作為に割り当てたものと同一にし、AY4166 60mg, 90mg, 120mg 又はプラセボを 1 日 3 回、28 週間 (第 II/III 相二重盲検群間比較試験の併用治療期開始日から起算して 52 週間) 経口投与した。治験用ピオグリタゾンは 15mg, 30mg 又は 45mg を 1 日 1 回、朝食前又は朝食後に経口投与した。なお、本治験は多施設共同、非盲検試験として実施したが、第 II/III 相二重盲検群間比較試験の開鍵までは二重盲検下とした。		
被験者数 (計画時及び解析時)： 目標症例：240 例以下 同意取得：194 例 症例登録：185 例 (プラセボ群 27 例, 60mg 群 52 例, 90mg 群 44 例, 120mg 群 62 例) 長期継続投与試験移行：184 例 (プラセボ群 26 例, 60mg 群 52 例, 90mg 群 44 例, 120mg 群 62 例)		

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)		
<p>有効性解析対象集団 (FAS): 184 例 (プラセボ群 26 例, 60mg 群 52 例, 90mg 群 44 例, 120mg 群 62 例) 有効性解析対象集団 (PPS): 160 例 (プラセボ群 12 例, 60mg 群 49 例, 90mg 群 40 例, 120mg 群 59 例) 安全性解析対象集団: 184 例 (プラセボ群 26 例, 60mg 群 52 例, 90mg 群 44 例, 120mg 群 62 例)</p> <p>【被験者数の設定根拠】</p> <p>本治験の目的は、AY4166 第 II/III 相試験に組み入れられた症例 (目標症例: 1 群あたり 60 例 計 240 例) のうち、継続投与について同意が得られた症例を対象に、長期併用投与 (52 週) における、安全性及び有効性の検討を行うことである。AY4166 第 II/III 相試験に組み入れられた症例から本治験に移行した症例が対象となるため、症例数は 240 例以下とした。</p>		
<p>診断及び主要な組入れ基準：</p> <p>以下の選択基準のすべてを満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない被験者を対象とした。</p> <p>【選択基準】</p> <p>(1) 文書による本人同意が得られる被験者 (2) 第 II/III 相二重盲検群間比較試験の投与を完了し、20 週時の HbA_{1c} 値が 8.0% 未満で、かつ第 II/III 相二重盲検群間比較試験の観察期-4 週時の HbA_{1c} 値よりも低下している被験者</p> <p>【除外基準】</p> <p>(1) 第 II/III 相二重盲検群間比較試験の治験期間を通じての AY4166 若しくは治験用ピオグリタゾンの服薬状況が 3 分の 2 未満の被験者 (2) 治験責任医師又は治験分担医師が安全性等を考慮し、本治験の実施にあたり不相当と判断した被験者</p>		
<p>治験薬，ロット番号，用量及び投与方法：</p> <p>【被験薬及び対照薬】</p> <p>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 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</p> <p>【基礎治療薬 (治験用ピオグリタゾン，商品名：██████錠)】</p> <p>ピオグリタゾン 30mg 錠：1 錠中にピオグリタゾンとして 30mg を含有する割線入り素錠 ピオグリタゾン 15mg 錠：1 錠中にピオグリタゾンとして 15mg を含有する素錠</p> <p>【ロット番号】</p> <p>被験薬及び対照薬：██████ ピオグリタゾン 30mg 錠：██████，██████ ピオグリタゾン 15mg 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	
<p>【用量及び投与方法】</p>		
<p>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) に経口投与した。投与群は第 II/III 相二重盲検群間比較試験で無作為に割り当てたものと同じにし，第 II/III 相二重盲検群間比較試験の鍵後にプラセボ群の被験者の治験は中止した。</p>		
<p>治験用ピオグリタゾン は 15mg, 30mg 又は 45mg を 1 日 1 回，朝食前又は朝食後に経口投与した。用量は，第 II/III 相二重盲検群間比較試験と同じにし，第 II/III 相二重盲検群間比較試験及び本治験の期間を通じて変更しないこととした。</p>		
<p>治験実施計画書で規定された治験薬投与期間：</p>		
<p>28 週間 (第 II/III 相二重盲検群間比較試験の併用治療期開始日から起算して 52 週間)</p>		
<p>併用薬及び併用療法：</p>		
<p>【併用禁止薬剤】</p>		
<p>下記の薬剤は，併用治療期を通して併用を禁止した。</p>		
<p>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</p>		
<p>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</p>		
<p>3) 速効型インスリン分泌促進剤：ミチグリニド</p>		
<p>4) インスリン製剤</p>		
<p>5) ビグアナイド製剤：メトホルミン，プロホルミン</p>		
<p>6) 市販薬ナテグリニド</p>		
<p>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)</p>		
<p>8) 他の治験薬</p>		
<p>【食事療法・運動療法】</p>		
<p>食事療法及び運動療法は，治験期間を通じて第 II/III 相二重盲検群間比較試験の指示内容を変更せず継続することとした。</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 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)		

評価項目：

【評価スケジュール】

時期	第 II/III 相試験 ←————→ 長期継続投与試験 —————→									
	20 週	24 週	28 週	32 週	36 週	40 週	44 週	48 週	52 週	
文書同意 ¹⁾	←	→								
選択・除外基準の確認	←	→								
症例登録	←	→								
併用薬調査										
治験用 ピオグリタゾン処方										
治験用ピオグリタゾン 服薬状況確認										
AY4166 処方										
AY4166 服薬状況確認										
食事療法・運動療法 遵守状況確認										
患者日誌配布										
患者日誌回収										
食事負荷試験										
HbA1c 値										
空腹時血糖値										
バイタルサイン (体重・血圧・脈拍)										
臨 床 検 査	血液一般検査									
	血液生化学検査									
	尿検査									
心電図検査 ²⁾										
妊娠検査 ³⁾										
有害事象	←————→									

- ：実施した。
- ：食事負荷試験時の食事開始前の血糖値を空腹時血糖値とした。
- ：被験者が治験薬を忘れた場合等は，食事負荷試験時の予備用を用いて処方した。
- ：第 II/III 相二重盲検群間比較試験として実施した。

- 1) 本治験の同意取得は併用治療期 20 週から 24 週時までに行った。
- 2) 安静時の 12 誘導心電図を測定した。
- 3) 閉経前の女性に実施した。

治験依頼者名：アステラス製薬株式会社	各試験の要約表 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)		

【有効性】

本治験では検証試験ではないため、有効性の主要評価項目を特に設定せず、次の3項目を有効性評価項目とした。

- (1) 併用前後の食後血糖 1 時間値及び 2 時間値
- (2) HbA1c 値の経時変化
- (3) 空腹時血糖値の経時変化

【安全性】

- (1) 有害事象
- (2) 臨床検査値
- (3) 心電図検査
- (4) バイタルサイン

【治験薬との関連性判定基準】

「関連ないともいえない」又は「多分関連あり」、のいずれかに該当したものを、「治験薬との関連性が否定できない有害事象」と定義した。

治験薬との関連性	関連性判定基準
関連なし	治験薬投与と事象発現の時間的な順序関係が成立しない場合、あるいは、原疾患、合併症、併用薬、併用処置等、他の要因によると考えられる場合。
関連ないともいえない	治験薬投与と事象発現の明らかに時間的な順序関係が成立し、原疾患、合併症、併用薬、併用処置等、他の要因によると推測できるが、治験薬による可能性も否定できない場合。
多分関連あり	治験薬投与と事象発現の明らかに時間的な順序関係が成立し、かつ、原疾患、合併症、併用薬、併用処置等、治験薬以外の要因がほぼ除外される場合。

【有害事象の程度判定基準】

有害事象の程度の判定には平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号別添「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」のグレードを参考とし、この基準に規定されていない項目については、下記にしたがって判定し、症例報告書に記載した。

- 軽 度：日常的活動が妨げられないもの
- 中等度：日常的活動が妨げられるもの
- 重 度：日常的活動が不能となるもの

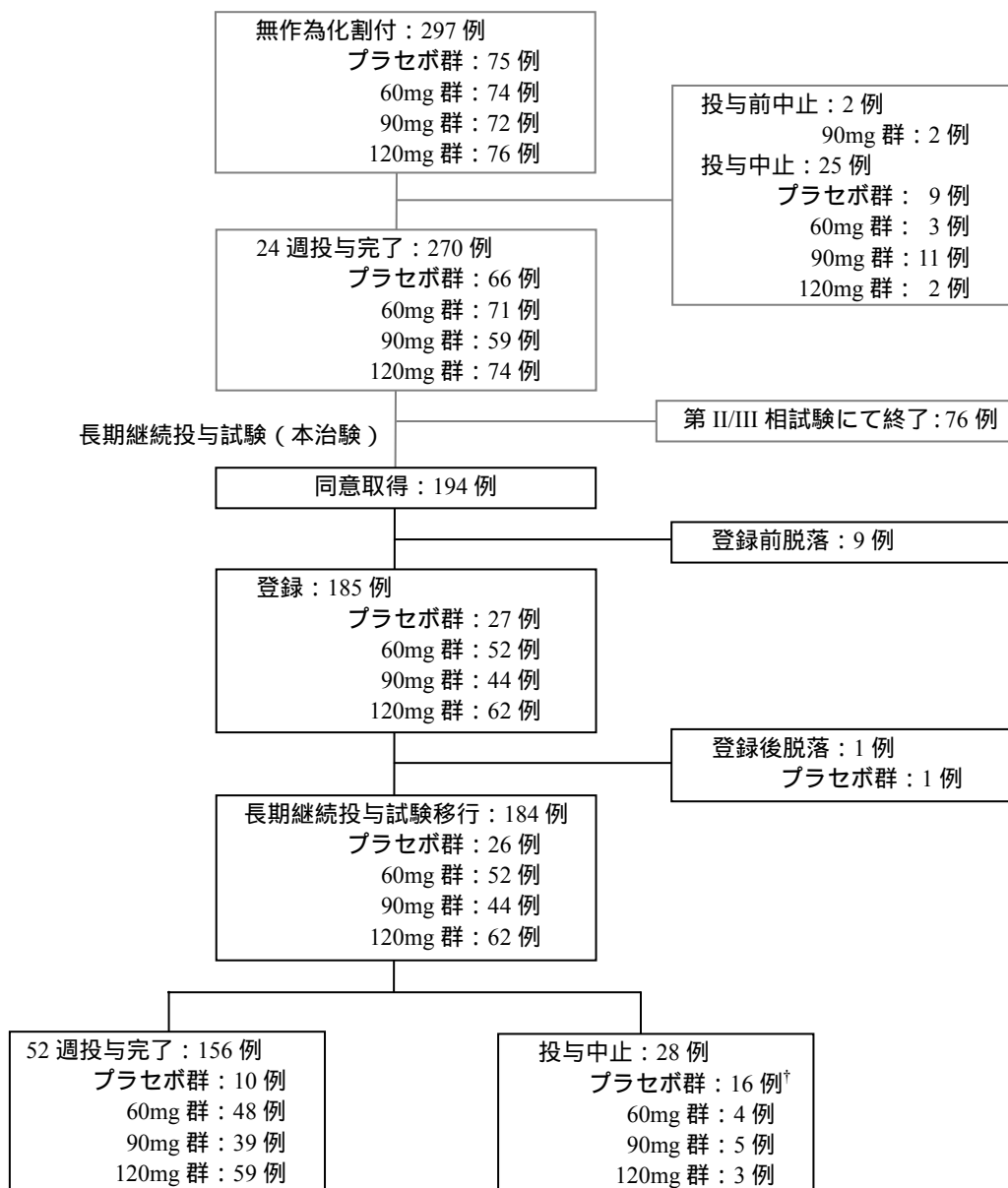
治験依頼者名：アステラス製薬株式会社	各試験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号：未定 ページ：未定	(審査当局使用欄)
商品名：ファスティック錠，スターシス錠		
有効成分名：AY4166 (一般名：ナテグリニド)		
<p>統計手法：</p> <p>治験実施計画書等で定めた統計解析計画の概略を以下に示す。詳細は統計解析計画書に記載した。</p> <p>【解析対象集団】</p> <p>原則として下記の方針とした。最終的な個々の症例の取り扱いは，症例検討で決定した。</p> <p>有効性解析対象集団：</p> <p>下記の2とおりの解析対象集団を定義し，Full Analysis Set (FAS) を有効性の主たる解析対象集団とし，Per Protocol Set (PPS) を副次的な解析対象集団とした。</p> <p>(1) Full Analysis Set (FAS)</p> <p>AY4166 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～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>選択基準に違反する症例</p> <p>除外基準に抵触する症例</p> <p>AY4166 又はプラセボ，あるいはピオグリタゾンの併用開始からの服用率が通算3分の2未満の症例</p> <p>試験中止の症例においては，併用期間が48週未満あるいは，中止時点までの規定投与量に対する服用率が通算3分の2未満の症例</p> <p>食事負荷試験前連続3日間，AY4166 又はプラセボ，あるいはピオグリタゾンのどちらかの薬剤を全く服用しなかった症例</p> <p>安全性解析対象集団：</p> <p>AY4166 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解析対象集団。</p> <p>【被験者背景及び基準値】</p> <p>安全性解析対象集団，FAS 及び PPS に対し，連続量については要約統計量，カテゴリカルデータについては度数集計を必要に応じて算出した。</p> <p>【有効性の解析】</p> <p>FAS 及び PPS に対し，以下の解析等を行った。</p> <p>(1) 食後血糖値</p> <p>観察期(-4週)，併用治療期(24週)，併用治療期(52週)における食後血糖2時間値(基準</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>なし：0mg/dL からの上昇分，及び基準あり：空腹時からの上昇分) および食後血糖 1 時間値 (基準なし及び基準あり) の要約統計量を算出した。</p> <p>(2) HbA_{1c} 値 HbA_{1c} 値の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> <p>(3) 空腹時血糖値 空腹時血糖値の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> <p>【安全性の解析】 安全性解析対象集団に対し以下の解析等を行った。有害事象解析は本治験の併用治療期間に発現した有害事象を対象とした。</p> <p>(1) 有害事象 併用治療期間に発現した有害事象，治験薬との関連性が否定できない有害事象および重篤な有害事象について以下の解析を行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 度数集計を行い発現率および両側 95% 信頼区間を算出した。 ・ 器官分類別および症状別に度数集計を行った。 ・ 有害事象一覧表，治験薬との関連性が否定できない有害事象一覧表，重篤な有害事象一覧表を作成した。 <p>(2) 臨床検査値</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 血液一般検査，血液生化学検査について，各評価時点における実測値および第 II/III 相二重盲検群間比較試験の併用治療期 0 週からの変化量について要約統計量を算出した。また，症例ごとの推移図を作成した。 ・ 尿検査値について，クロス集計 (併用治療期 0 週 × 各評価時点) を投与群別に行った。 ・ 臨床検査値異常変動の有無について度数集計を行った。 <p>(3) 心電図検査 各時点における正異判定 (正常，臨床的に重要でない異常，臨床的に重要な異常) について度数集計を行った。</p> <p>(4) バイタルサイン 各評価時点における実測値および第 II/III 相二重盲検群間比較試験の併用治療期 0 週からの変化量について要約統計量を算出した。また，それぞれ平均値の推移図を作成した。</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	
<p>結果：</p> <p>【被験者の内訳及び解析対象集団】</p> <p>本治験に先立って実施された第 II/III 相二重盲検群間比較試験で 24 週間の投与を完了した 270 例のうち、194 例が長期継続投与試験への参加に同意し、登録前に 9 例が脱落したため、185 例が適格症例として登録された。登録後にプラセボ群 1 例が有害事象（低 K 血症）のため脱落し、実際に本治験で AY4166 又はプラセボを投与された長期継続投与試験移行例は 184 例（プラセボ群 26 例，60mg 群 52 例，90mg 群 44 例，120mg 群 62 例）であった。このうち、52 週間の投与を完了したのは 84.78%（156/184 例）であった。投与中止例の内訳はプラセボ群 61.54%（16/26 例），60mg 群 7.69%（4/52 例），90mg 群 11.36%（5/44 例），120mg 群 4.84%（3/62 例）であり，プラセボ群で中止が多かった。これは，第 II/III 相二重盲検群間比較試験の開鍵後に投与継続中の症例のうち，プラセボ群と判明した被験者（14 例）は投与中止としたためである。他の投与中止の主な理由と例数を 60mg 群，90mg 群，120mg 群の順に示すと，有害事象は 0，3，1 例であり，投与群間で著しい差はなかった。効果不十分はそれぞれ 3，1，0 例であり，高用量群ほど少なかった。</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)		

第 I / 相二重盲検群間比較試験



† 第 II/III 相二重盲検群間比較試験の關鍵後にプラセボ群と判明したため中止した 14 例を含む。

図 被験者の内訳

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)		

表 登録前脱落の主な理由

理由	合計
有害事象	1
選択基準，除外基準を満たさなかった	5
その他 [†]	3
合計	9

例数

† その他の内訳：施設の都合による 3 例

表 登録後脱落の主な理由

理由	プラセボ群	60mg 群	90mg 群	120mg 群	合計
有害事象	1	0	0	0	1

例数

表 投与中止の主な理由

理由	プラセボ群	60mg 群	90mg 群	120mg 群	合計
長期投与試験への移行	26	52	44	62	184
52 週投与完了	10 (38.46%)	48 (92.31%)	39 (88.64%)	59 (95.16%)	156 (84.78%)
投与中止	16 (61.54%)	4 (7.69%)	5 (11.36%)	3 (4.84%)	28 (15.22%)
投与中止の主な理由					
有害事象	1 (6.25%)	0 (0.00%)	3 (60.00%)	1 (33.33%)	5 (17.86%)
効果不十分	0 (0.00%)	3 (75.00%)	1 (20.00%)	0 (0.00%)	4 (14.29%)
同意の撤回	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (33.33%)	1 (3.57%)
その他 [†]	15 (93.75%)	1 (25.00%)	1 (20.00%)	1 (33.33%)	18 (64.29%)

例数 (割合)

† その他の内訳：第 II/III 相二重盲検群間比較試験の開鍵後にプラセボ群と判明したため 14 例 (プラセボ群 14 例)，飲酒量のコントロールが不可 1 例 (90mg 群 1 例)，施設の都合による 2 例 (プラセボ群 1 例，60mg 群 1 例)，十分な治療効果が認められている為 1 例 (120mg 群 1 例)

本治験の目的は，第 II/III 相二重盲検群間比較試験に参加した被験者を対象として，AY4166 とピオグリタゾンとを 28 週間 (計 52 週間) 継続して併用投与したときの安全性及び有効性を検討することであり，プラセボ群との比較を直接の目的としていない。しかし，本治験は第 II/III 相二重盲検群間比較試験の開鍵まで二重盲検下で実施したので，プラセボ群の症例も組入れ基準を満たす場合はそのままプラセボを投与された。また，開鍵後にプラセボ投与中であった被験者 (14/26 例) は強制的に中止させた。このような試験デザインで得られたプラセボ群のデータを 60mg 群，90mg 群，120mg 群 (AY4166 群，以下同様) のデータと同等に扱うのは適切でないと考えられる

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	(審査当局使用欄)			
商品名：ファスティック錠，スターシス錠	分冊番号：未定				
有効成分名：AY4166 (一般名：ナテグリニド)	ページ：未定				
<p>ため，プラセボ群の成績は参考値として併記した。</p> <p>有効性評価には FAS と PPS の 2 つの解析対象集団を定義し，FAS を主たる解析対象集団，PPS を副次的な解析対象集団とした。FAS は 184 例 (AY4166 群 158 例 [60mg 群 52 例，90mg 群 44 例，120mg 群 62 例]，プラセボ群 26 例) であり，PPS は 160 例 (AY4166 群 148 例 [60mg 群 49 例，90mg 群 40 例，120mg 群 59 例]，プラセボ群 12 例) であった。安全性解析対象集団としては，FAS と同一の 184 例を採用した。</p>					
表 解析対象集団					
解析対象集団と採否	プラセボ群	60mg 群	90mg 群	120mg 群	合計
登録症例	27	52	44	62	185
有効性解析対象集団 (FAS)					
採用	26	52	44	62	184
除外	1	0	0	0	1
有効性解析対象集団 (PPS)					
採用	12	49	40	59	160
除外	15	3	4	3	25
安全性解析対象集団					
採用	26	52	44	62	184
除外	1	0	0	0	1
例数					
<p>【人口統計学的及び他の基準値の特性】</p> <p>本治験の被験者背景を AY4166 群間で比較すると，全般的に顕著な違いはみられなかった。ピオグリタゾンの用量が 60mg 群と 90mg 群で 120mg 群と比較して高い傾向が認められた。なお，第 II/III 相二重盲検群間比較試験では，ピオグリタゾンの用量と既往歴の有無に統計的に有意な偏りが認められたが，本治験では AY4166 群間で既往歴の有無に顕著な違いは認められなかった。</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)						
表 人口統計学的特性：FAS						
項目		プラセボ群 (n = 26)	60mg 群 (n = 52)	90mg 群 (n = 44)	120mg 群 (n = 62)	合計 (n = 184)
性別	男	14 (53.85%)	36 (69.23%)	31 (70.45%)	37 (59.68%)	118 (64.13%)
	女	12 (46.15%)	16 (30.77%)	13 (29.55%)	25 (40.32%)	66 (35.87%)
年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差	55.9 ± 13.20	57.3 ± 10.54	59.0 ± 9.09	59.6 ± 10.30	58.3 ± 10.56
	最小値 ~ 最大値	29 ~ 73	33 ~ 80	36 ~ 79	30 ~ 78	29 ~ 80
	65 未満	19 (73.08%)	37 (71.15%)	31 (70.45%)	43 (69.35%)	130 (70.65%)
	65 以上	7 (26.92%)	15 (28.85%)	13 (29.55%)	19 (30.65%)	54 (29.35%)
体重 (kg)	平均値 ± 標準偏差	68.87 ± 15.143	66.53 ± 13.252	68.65 ± 12.840	65.48 ± 11.962	67.01 ± 12.988
	最小値 ~ 最大値	39.3 ~ 108.6	37.0 ~ 100.5	49.8 ~ 102.0	42.3 ~ 102.0	37.0 ~ 108.6
	50 未満	2 (7.69%)	2 (3.85%)	1 (2.27%)	4 (6.45%)	9 (4.89%)
	50 以上 60 未満	4 (15.38%)	18 (34.62%)	10 (22.73%)	14 (22.58%)	46 (25.00%)
	60 以上 70 未満	10 (38.46%)	14 (26.92%)	15 (34.09%)	25 (40.32%)	64 (34.78%)
	70 以上 80 未満	4 (15.38%)	10 (19.23%)	10 (22.73%)	11 (17.74%)	35 (19.02%)
BMI (kg/m ²)	80 以上	6 (23.08%)	8 (15.38%)	8 (18.18%)	8 (12.90%)	30 (16.30%)
	平均値 ± 標準偏差	26.98 ± 5.290	25.10 ± 4.430	25.82 ± 3.817	25.53 ± 4.132	25.68 ± 4.330
	最小値 ~ 最大値	18.9 ~ 38.8	16.0 ~ 38.5	17.7 ~ 33.6	16.8 ~ 38.1	16.0 ~ 38.8
	24.0 未満	8 (30.77%)	23 (44.23%)	15 (34.09%)	24 (38.71%)	70 (38.04%)
罹病期間 (月)	24.0 以上	18 (69.23%)	29 (55.77%)	29 (65.91%)	38 (61.29%)	114 (61.96%)
	平均値 ± 標準偏差	77.6 ± 70.13	69.7 ± 48.96	68.1 ± 52.80	66.6 ± 73.18	69.4 ± 61.57
	最小値 ~ 最大値	2 ~ 309	5 ~ 202	2 ~ 223	2 ~ 443	2 ~ 443
	半年未満	3 (11.54%)	1 (1.92%)	3 (6.82%)	5 (8.06%)	12 (6.52%)
	半年以上 1 年未満	0 (0.00%)	1 (1.92%)	2 (4.55%)	5 (8.06%)	8 (4.35%)
	1 年以上 3 年未満	5 (19.23%)	13 (25.00%)	8 (18.18%)	16 (25.81%)	42 (22.83%)
	3 年以上 5 年未満	5 (19.23%)	10 (19.23%)	11 (25.00%)	10 (16.13%)	36 (19.57%)
既往歴	5 年以上 10 年未満	8 (30.77%)	16 (30.77%)	12 (27.27%)	16 (25.81%)	52 (28.26%)
	10 年以上	4 (15.38%)	10 (19.23%)	7 (15.91%)	9 (14.52%)	30 (16.30%)
	不明	1 (3.85%)	1 (1.92%)	1 (2.27%)	1 (1.61%)	4 (2.17%)
	無	14 (53.85%)	19 (36.54%)	16 (36.36%)	18 (29.03%)	67 (36.41%)
	有	12 (46.15%)	33 (63.46%)	28 (63.64%)	44 (70.97%)	117 (63.59%)
合併症	無	2 (7.69%)	0 (0.00%)	1 (2.27%)	2 (3.23%)	5 (2.72%)
	有	24 (92.31%)	52 (100.00%)	43 (97.73%)	60 (96.77%)	179 (97.28%)
飲酒習慣	無	13 (50.00%)	19 (36.54%)	12 (27.27%)	27 (43.55%)	71 (38.59%)
	過去に有	4 (15.38%)	7 (13.46%)	4 (9.09%)	9 (14.52%)	24 (13.04%)
	レベル 1	6 (23.08%)	20 (38.46%)	26 (59.09%)	20 (32.26%)	72 (39.13%)
	レベル 2	3 (11.54%)	6 (11.54%)	2 (4.55%)	6 (9.68%)	17 (9.24%)
	レベル 3	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
食事療法	無	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
	有	26 (100.00%)	52 (100.00%)	44 (100.00%)	62 (100.00%)	184 (100.00%)
運動療法	無	1 (3.85%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.61%)	2 (1.09%)
	有	25 (96.15%)	52 (100.00%)	44 (100.00%)	61 (98.39%)	182 (98.91%)
ピオグリタゾンの 用量	15mg	21 (80.77%)	27 (51.92%)	26 (59.09%)	43 (69.35%)	117 (63.59%)
	30mg	5 (19.23%)	24 (46.15%)	18 (40.91%)	19 (30.65%)	66 (35.87%)
	45mg	0 (0.00%)	1 (1.92%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.54%)
過去 3 か月以内の 血糖降下剤治療歴 [†]	無	14 (53.85%)	36 (69.23%)	29 (65.91%)	35 (56.45%)	114 (61.96%)
	有	12 (46.15%)	16 (30.77%)	15 (34.09%)	27 (43.55%)	70 (38.04%)

度数集計データは例数 (各投与群内での割合) を示す。
† ピオグリタゾン以外

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）		

表 投与前基準値：FAS

項目	プラセボ群 (n=26)	60mg 群 (n=52)	90mg 群 (n=44)	120mg 群 (n=62)	合計 (n=184)	
食後血糖 1 時間値 (mg/dL)	基準なし	249.3 ± 28.67 (211 ~ 319)	263.8 ± 35.87 (195 ~ 363)	259.5 ± 34.53 (189 ~ 343)	253.8 ± 37.13 (199 ~ 350)	257.3 ± 35.17 (189 ~ 363)
	基準あり	103.4 ± 36.61 (21 ~ 181)	112.6 ± 29.06 (64 ~ 218)	109.8 ± 28.41 (59 ~ 180)	103.9 ± 28.83 (44 ~ 164)	107.7 ± 30.01 (21 ~ 218)
食後血糖 2 時間値 (mg/dL)	基準なし	222.8 ± 50.59 (107 ~ 324)	253.3 ± 49.47 (168 ~ 353)	251.8 ± 43.23 (176 ~ 383)	248.5 ± 50.55 (106 ~ 397)	247.0 ± 49.22 (106 ~ 397)
	基準あり	77.0 ± 44.13 (-13 ~ 170)	102.1 ± 46.77 (4 ~ 202)	102.1 ± 38.41 (30 ~ 195)	98.6 ± 44.13 (-20 ~ 217)	97.4 ± 44.08 (-20 ~ 217)
空腹時血糖値 (mg/dL)	145.9 ± 23.41 (109 ~ 205)	151.2 ± 22.86 (109 ~ 228)	149.7 ± 22.01 (117 ~ 218)	149.9 ± 21.35 (115 ~ 196)	149.7 ± 22.11 (109 ~ 228)	
HbA1c 値 (%)	7.17 ± 0.399 (6.6 ~ 8.0)	7.46 ± 0.503 (6.5 ~ 8.3)	7.44 ± 0.477 (6.5 ~ 8.4)	7.40 ± 0.498 (6.5 ~ 8.4)	7.39 ± 0.488 (6.5 ~ 8.4)	
空腹時インスリン値 (μU/mL)	10.009 ± 9.7136 (1.78 ~ 40.08)	8.668 ± 7.8607 (2.02 ~ 43.40)	6.967 ± 4.1917 (1.00 ~ 23.80)	6.348 ± 4.4269 (1.00 ~ 25.40)	7.669 ± 6.5224 (1.00 ~ 43.40)	
HOMA-R	3.671 ± 3.6258 (0.68 ~ 16.23)	3.366 ± 3.5334 (0.70 ~ 20.94)	2.594 ± 1.6058 (0.30 ~ 8.64)	2.351 ± 1.7512 (0.36 ~ 11.10)	2.882 ± 2.6784 (0.30 ~ 20.94)	

平均値 ± 標準偏差 (最小値 ~ 最大値)

【治験薬の服薬状況】

治験薬の服薬状況は、いずれの AY4166 群でも良好であった。併用投与期間の平均値は 60mg 群 357.3 日、90mg 群 356.5 日、120mg 群 358.2 日であった。AY4166 の服薬率の平均値は、60mg 群 95.195%、90mg 群 96.999%、120mg 群 95.968%であり、ピオグリタゾンの服薬率の平均値は 60mg 群 97.384%、90mg 群 98.739%、120mg 群 98.816%であった。

表 ピオグリタゾンとの併用投与期間：FAS，安全性解析対象集団

併用投与期間†	プラセボ群 (n=26)	60mg 群 (n=52)	90mg 群 (n=44)	120mg 群 (n=62)	AY4166 合計 (n=158)	合計 (n=184)
平均値 ± 標準偏差 (日)	314.1 ± 54.81	357.3 ± 31.84	356.5 ± 33.45	358.2 ± 34.18	-	-
例数 (投与群内での割合)						
28 週未満	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (2.27%)	1 (1.61%)	2 (1.27%)	2 (1.09%)
28 週以上 32 週未満	2 (7.69%)	1 (1.92%)	0 (0.00%)	1 (1.61%)	2 (1.27%)	4 (2.17%)
32 週以上 36 週未満	0 (0.00%)	1 (1.92%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.63%)	1 (0.54%)
36 週以上 40 週未満	5 (19.23%)	0 (0.00%)	1 (2.27%)	1 (1.61%)	2 (1.27%)	7 (3.80%)
40 週以上 44 週未満	3 (11.54%)	1 (1.92%)	1 (2.27%)	0 (0.00%)	2 (1.27%)	5 (2.72%)
44 週以上 48 週未満	4 (15.38%)	0 (0.00%)	1 (2.27%)	0 (0.00%)	1 (0.63%)	5 (2.72%)
48 週以上 52 週未満	4 (15.38%)	17 (32.69%)	12 (27.27%)	14 (22.58%)	43 (27.22%)	47 (25.54%)
52 週以上	8 (30.77%)	32 (61.54%)	28 (63.64%)	45 (72.58%)	105 (66.46%)	113 (61.41%)

† 第 II/III 相二重盲検群間比較試験の併用治療期投与開始日から起算

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)		

表 治験薬の服薬率：FAS，安全性解析対象集団

投与期間	プラセボ群 (n = 26)	60mg 群 (n = 52)	90mg 群 (n = 44)	120mg 群 (n = 62)	合計 (n = 184)
AY4166 又はプラセボ [†]					
平均値 ± 標準偏差 (%)	96.211 ± 3.2287	95.195 ± 4.7669	96.999 ± 2.6350	95.968 ± 4.6556	-
例数 (投与群内での割合)					
66.7%未満	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
66.7%以上 90%未満	1 (3.85%)	9 (17.31%)	0 (0.00%)	6 (9.68%)	16 (8.70%)
90%以上	25 (96.15%)	43 (82.69%)	44 (100.00%)	56 (90.32%)	168 (91.30%)
ピオグリタゾン [‡]					
平均値 ± 標準偏差 (%)	97.686 ± 3.0234	97.384 ± 3.3697	98.739 ± 1.8459	98.816 ± 1.6357	-
例数 (投与群内での割合)					
66.7%未満	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
66.7%以上 90%未満	1 (3.85%)	3 (5.77%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (2.17%)
90%以上	25 (96.15%)	49 (94.23%)	44 (100.00%)	62 (100.00%)	180 (97.83%)

† 第 II/III 相二重盲検群間比較試験の併用治療期投与開始日から起算

‡ 第 II/III 相二重盲検群間比較試験の観察期投与開始日から起算

【有効性の結果】

(1) 食後血糖値

AY4166 群の食後血糖値は観察期-4 週に対して明らかに低下し、その変化量は併用治療期 24 週 (本治験開始前) と 52 週 (長期併用後) とでほぼ同程度であった。-4 週時に対する 24 週, 52 週時の食後血糖 2 時間値 (基準なし) の変化量 (平均値 ± 標準偏差, 以下同様) は, 60mg 群で -56.7 ± 42.64mg/dL, -48.4 ± 42.42mg/dL, 90mg 群で -59.8 ± 36.13mg/dL, -53.9 ± 40.88mg/dL, 120mg 群で -68.1 ± 43.76mg/dL, -58.1 ± 47.27mg/dL であった。最終時の変化量は, 60mg 群 -46.2 ± 44.94mg/dL, 90mg 群 -51.6 ± 41.70mg/dL, 120mg 群 -58.1 ± 47.27mg/dL であった。また, 24 週, 52 週時の食後血糖 1 時間値 (基準なし) の変化量は, 60mg 群で -59.4 ± 39.62mg/dL, -54.0 ± 36.74mg/dL, 90mg 群で -60.8 ± 35.23mg/dL, -54.7 ± 38.17mg/dL, 120mg 群で -59.5 ± 42.90mg/dL, -61.2 ± 42.01mg/dL であった。最終時の変化量は, 60mg 群 -51.3 ± 38.87mg/dL, 90mg 群 -55.1 ± 37.70mg/dL, 120mg 群 -61.2 ± 42.01mg/dL であった。

また, AY4166 群の 52 週及び最終時の食後血糖 2 時間値 (基準なし) 変化量並びに食後血糖 1 時間値 (基準なし) 変化量は, 24 週時と同様, 用量の増加に伴い増大 (血糖が低下) した。

なお, 食後血糖 2 時間値 (基準なし) 及び食後血糖 1 時間値 (基準なし) の実測値, 食後血糖 2 時間値 (基準あり) 及び食後血糖 1 時間値 (基準あり) の変化量並びに実測値でも, 同様の結果であった。

治験依頼者名：アステラス製薬株式会社	各試験の要約表 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)		

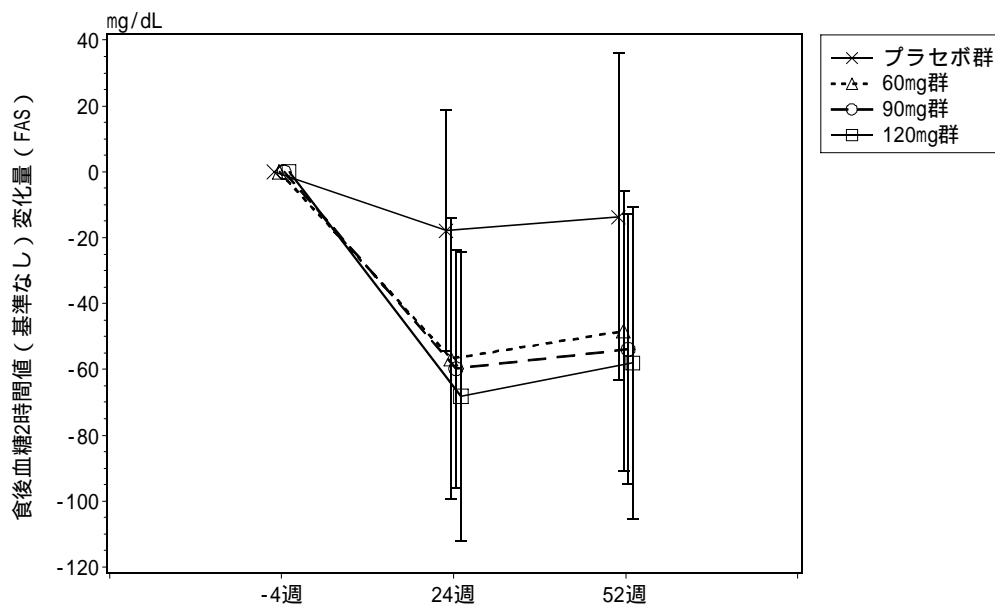


図 食後血糖 2 時間値 (基準なし) の変化量の経時変化：FAS
データは平均値 ± 標準偏差を示す。

表 食後血糖 2 時間値 (基準なし) の変化量：FAS

投与群	-4 週	24 週	52 週	最終時
プラセボ群	-	-17.8 ± 36.44 (n = 26)	-13.8 ± 49.63 (n = 8)	-19.9 ± 41.16 (n = 15)
60mg 群	-	-56.7 ± 42.64 (n = 52)	-48.4 ± 42.42 (n = 48)	-46.2 ± 44.94 (n = 52)
90mg 群	-	-59.8 ± 36.13 (n = 43)	-53.9 ± 40.88 (n = 39)	-51.6 ± 41.70 (n = 41)
120mg 群	-	-68.1 ± 43.76 (n = 62)	-58.1 ± 47.27 (n = 59)	-58.1 ± 47.27 (n = 59)

-4 週時からの変化量の平均値 ± 標準偏差 (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 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)		

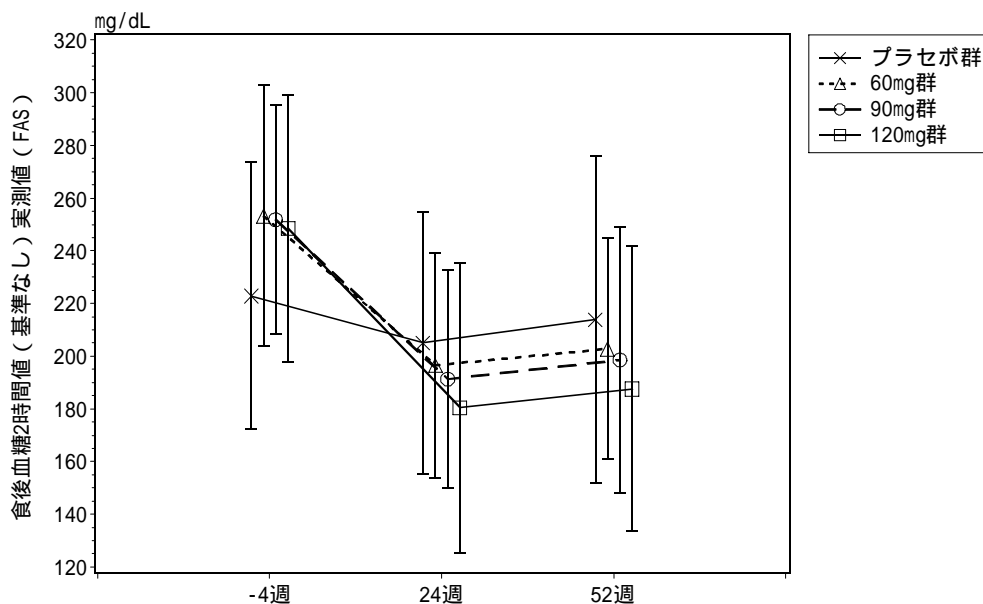


図 食後血糖 2 時間値 (基準なし) の経時変化：FAS
データは平均値 ± 標準偏差を示す。

(2) HbA_{1c} 値

AY4166 群の HbA_{1c} 値は観察期-4 週に対して明らかに低下し、その変化量は併用治療期 24 週以降ほぼ同程度で推移した。60mg 群の HbA_{1c} 値変化量は、併用開始前 (0 週) の $-0.07 \pm 0.285\%$ から、24 週に $-0.59 \pm 0.463\%$ 、28 週に $-0.66 \pm 0.488\%$ まで増大 (HbA_{1c} 値が低下) したが、その後ほぼ同程度で推移し、52 週に $-0.69 \pm 0.471\%$ であった。90mg 群では、0 週時の $-0.08 \pm 0.379\%$ から、24 週に $-0.83 \pm 0.447\%$ まで増大したが、その後大きな変動はなく、52 週に $-0.83 \pm 0.572\%$ であった。120mg 群では、0 週 $0.00 \pm 0.284\%$ 、24 週 $-0.91 \pm 0.475\%$ 、52 週 $-0.93 \pm 0.508\%$ であった。最終時の変化量は、60mg 群 $-0.58 \pm 0.671\%$ 、90mg 群 $-0.80 \pm 0.638\%$ 、120mg 群 $-0.91 \pm 0.513\%$ であった。

また、AY4166 群の 52 週及び最終時の HbA_{1c} 値変化量は、24 週時と同様、用量の増加に伴い増大 (HbA_{1c} 値が低下) した。

なお、実測値でも変化量と同様の結果であった。

治験依頼者名：アステラス製薬株式会社	各試験の要約表 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)		

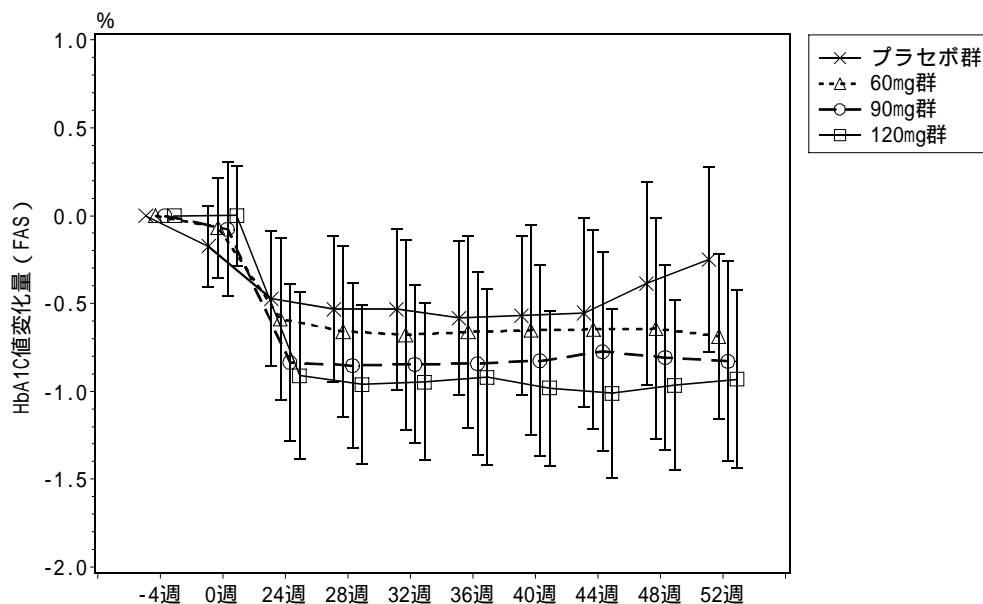


図 HbA1c 値の変化量の経時変化：FAS
データは平均値 ± 標準偏差を示す。

表 HbA1c 値の変化量：FAS

投与群	-4 週	0 週	24 週	28 週	32 週	36 週	40 週	44 週	48 週	52 週	最終時
プラセボ群	-	-0.17 ± 0.229 (n = 26)	-0.47 ± 0.383 (n = 26)	-0.53 ± 0.415 (n = 26)	-0.53 ± 0.457 (n = 24)	-0.58 ± 0.441 (n = 24)	-0.57 ± 0.455 (n = 19)	-0.55 ± 0.540 (n = 17)	-0.39 ± 0.579 (n = 15)	-0.25 ± 0.528 (n = 10)	-0.48 ± 0.591 (n = 26)
60mg 群	-	-0.07 ± 0.285 (n = 52)	-0.59 ± 0.463 (n = 52)	-0.66 ± 0.488 (n = 52)	-0.68 ± 0.542 (n = 51)	-0.66 ± 0.545 (n = 50)	-0.65 ± 0.598 (n = 50)	-0.65 ± 0.569 (n = 49)	-0.64 ± 0.625 (n = 49)	-0.69 ± 0.471 (n = 48)	-0.58 ± 0.671 (n = 52)
90mg 群	-	-0.08 ± 0.379 (n = 44)	-0.83 ± 0.447 (n = 43)	-0.85 ± 0.468 (n = 43)	-0.85 ± 0.450 (n = 42)	-0.84 ± 0.519 (n = 43)	-0.83 ± 0.547 (n = 43)	-0.77 ± 0.564 (n = 41)	-0.81 ± 0.525 (n = 40)	-0.83 ± 0.572 (n = 39)	-0.80 ± 0.638 (n = 43)
120mg 群	-	0.00 ± 0.284 (n = 62)	-0.91 ± 0.475 (n = 62)	-0.96 ± 0.451 (n = 62)	-0.95 ± 0.446 (n = 60)	-0.92 ± 0.501 (n = 60)	-0.98 ± 0.443 (n = 59)	-1.01 ± 0.480 (n = 59)	-0.96 ± 0.483 (n = 59)	-0.93 ± 0.508 (n = 59)	-0.91 ± 0.513 (n = 62)

平均値 ± 標準偏差 (%)

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)		

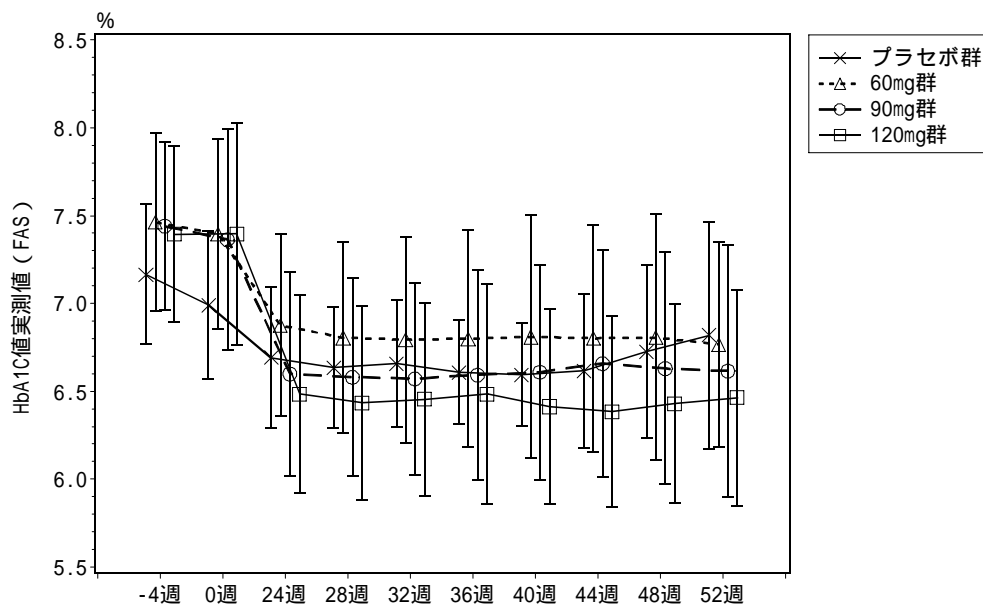


図 HbA1c 値の経時変化：FAS
データは平均値 ± 標準偏差を示す。

(3) 空腹時血糖値

AY4166 群の空腹時血糖値は観察期-4 週に対して明らかに低下し、その変化量は併用治療期 24 週以降ほぼ同程度で推移した。60mg 群の空腹時血糖値変化量は、併用開始前 (0 週) $-2.1 \pm 16.07\text{mg/dL}$ 、24 週 $-12.5 \pm 22.57\text{mg/dL}$ 、28 週 $-13.0 \pm 21.65\text{mg/dL}$ 、52 週 $-14.2 \pm 21.01\text{mg/dL}$ であり、24 週以降に大きな変動はなかった。90mg 群でも 0 週 $0.2 \pm 13.91\text{mg/dL}$ 、24 週 $-11.4 \pm 20.38\text{mg/dL}$ 、28 週 $-12.5 \pm 21.41\text{mg/dL}$ 、40 週 $-10.5 \pm 20.46\text{mg/dL}$ 、52 週 $-9.8 \pm 22.19\text{mg/dL}$ と推移し、120mg 群でも 0 週 $-0.7 \pm 17.74\text{mg/dL}$ 、24 週 $-18.6 \pm 20.60\text{mg/dL}$ 、28 週 $-17.9 \pm 19.26\text{mg/dL}$ 、40 週 $-21.4 \pm 19.62\text{mg/dL}$ 、52 週 $-17.5 \pm 20.82\text{mg/dL}$ と推移し、24 週以降に大きな変動はなかった。最終時の変化量は、60mg 群 $-11.8 \pm 23.44\text{mg/dL}$ 、90mg 群 $-8.7 \pm 22.39\text{mg/dL}$ 、120mg 群 $-16.9 \pm 20.73\text{mg/dL}$ であった。

また、AY4166 群の 52 週及び最終時の空腹時血糖値変化量は、120mg 群で最も大きかった。なお、実測値でも変化量と同様の結果であった。

治験依頼者名：アステラス製薬株式会社	各試験の要約表 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)		

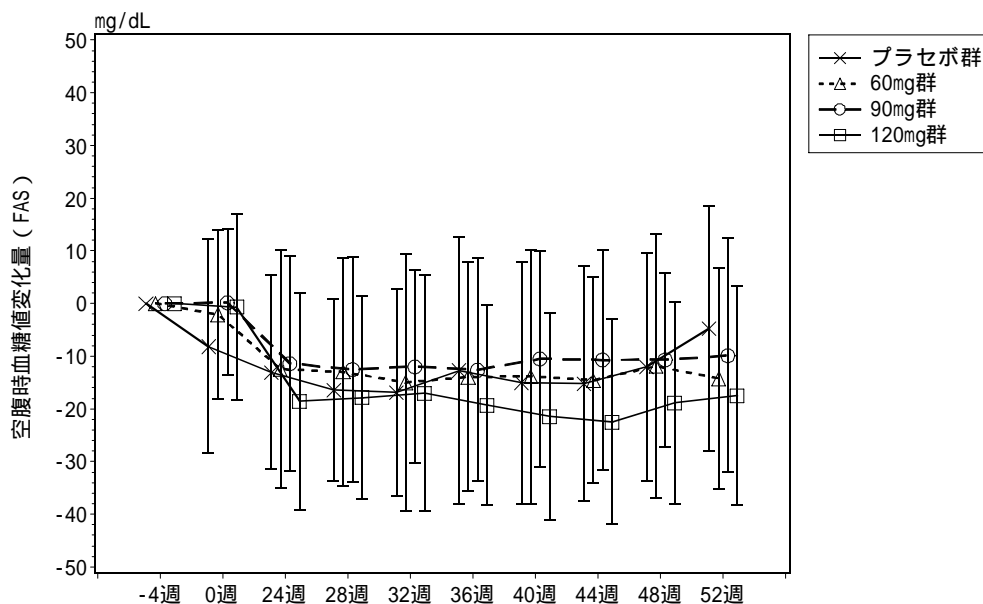


図 空腹時血糖値の変化量の経時変化：FAS
データは平均値 ± 標準偏差を示す。

表 空腹時血糖値の変化量：FAS

投与群	-4 週	0 週	24 週	28 週	32 週	36 週	40 週	44 週	48 週	52 週	最終時
プラセボ群	-	-8.2 ± 20.32 (n = 26)	-13.0 ± 18.43 (n = 26)	-16.4 ± 17.39 (n = 26)	-16.9 ± 19.70 (n = 24)	-12.7 ± 25.30 (n = 24)	-15.0 ± 22.99 (n = 19)	-15.2 ± 22.42 (n = 17)	-12.1 ± 21.69 (n = 15)	-4.7 ± 23.31 (n = 10)	-13.7 ± 23.72 (n = 26)
60mg 群	-	-2.1 ± 16.07 (n = 52)	-12.5 ± 22.57 (n = 52)	-13.0 ± 21.65 (n = 52)	-15.0 ± 24.34 (n = 51)	-13.9 ± 21.63 (n = 50)	-13.9 ± 24.07 (n = 50)	-14.6 ± 19.55 (n = 49)	-11.9 ± 25.01 (n = 49)	-14.2 ± 21.01 (n = 48)	-11.8 ± 23.44 (n = 52)
90mg 群	-	0.2 ± 13.91 (n = 44)	-11.4 ± 20.38 (n = 43)	-12.5 ± 21.41 (n = 43)	-12.0 ± 18.27 (n = 42)	-12.6 ± 21.11 (n = 43)	-10.5 ± 20.46 (n = 43)	-10.7 ± 20.89 (n = 41)	-10.7 ± 16.51 (n = 40)	-9.8 ± 22.19 (n = 39)	-8.7 ± 22.39 (n = 43)
120mg 群	-	-0.7 ± 17.74 (n = 62)	-18.6 ± 20.60 (n = 62)	-17.9 ± 19.26 (n = 62)	-17.0 ± 22.40 (n = 60)	-19.3 ± 19.04 (n = 60)	-21.4 ± 19.62 (n = 59)	-22.5 ± 19.54 (n = 59)	-18.9 ± 19.17 (n = 59)	-17.5 ± 20.82 (n = 59)	-16.9 ± 20.73 (n = 62)

平均値 ± 標準偏差 (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 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)		

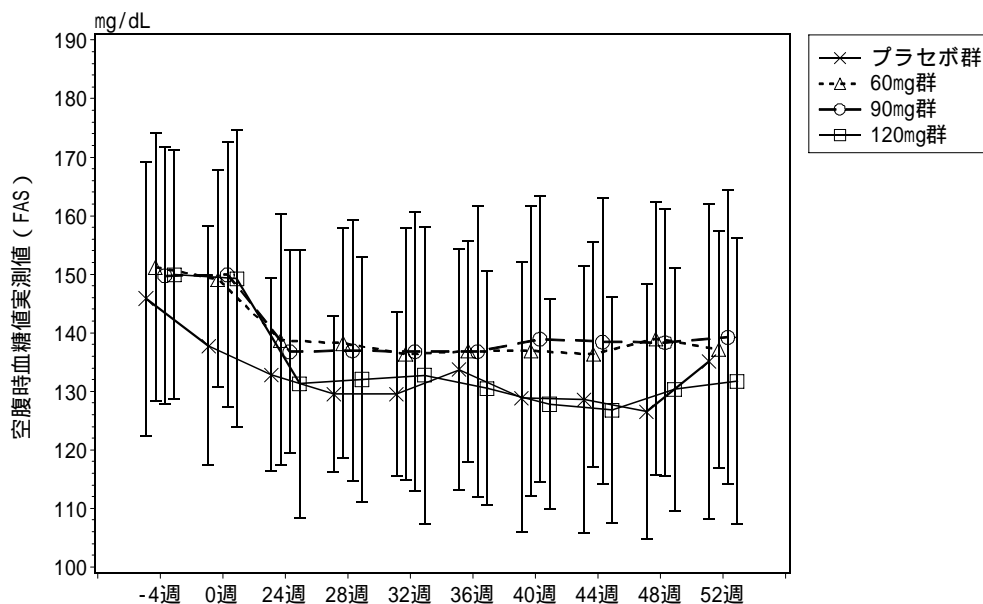


図 空腹時血糖値の経時変化：FAS
データは平均値 ± 標準偏差を示す。

(4) 部分集団解析

AY4166 群の併用治療期 52 週時の食後血糖 2 時間値 (基準なし) 変化量は、有効性評価の投与前基準値である観察期-4 週時の食後血糖 1 時間値 (基準なし及び基準あり)、食後血糖 2 時間値 (基準なし及び基準あり) が高いほど増大 (血糖が低下) する傾向を示した。他の背景項目については、症例数が少ない部分集団を有する項目を除き、52 週時の食後血糖 2 時間値 (基準なし) 変化量に対する著しい影響は認められなかった。

AY4166 群の 52 週時の HbA_{1c} 値変化量に著しい影響を及ぼす背景項目は認められなかった。

(5) 副次的な解析対象集団とした PPS での結果

有効性の主たる解析対象集団とした FAS と、副次的な解析対象集団とした PPS との間で有効性の大きな違いは認められなかった。

治験依頼者名：アステラス製薬株式会社	各試験の要約表 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)					
【安全性の結果】					
(1) 有害事象					
<p>有害事象(臨床検査値の異常変動を含む)の発現率は,60mg 群 76.9%(40/52 例),90mg 群 79.5%(35/44 例),120mg 群 87.1%(54/62 例)であった。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,AY4166 群 158 例での発現率が高い順に,鼻咽頭炎 30.4%(48 例),上気道の炎症 7.0%(11 例),関節痛 3.8%(6 例),背部痛 3.8%(6 例),浮動性めまい 3.8%(6 例),頭痛 3.8%(6 例),肩部痛 3.2%(5 例),気管支炎 2.5%(4 例),血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2.5%(4 例)であった。有害事象のほとんどは軽度又は中等度であり,重度の有害事象は,60mg 群で発現した肺炎 1 件,胃癌 1 件,90mg 群で発現した胃食道癌 1 件であった。有害事象の発現時期は併用治療期 24 週から 52 週の間で特に偏っておらず,長期併用に伴って有害事象の発現率が高まる傾向は認められなかった。いずれかの投与群で発現率が5%以上であった有害事象についても,発現時期の偏りは特に認められず,長期間の投与に伴って発現する傾向は認められなかった。</p>					
表 比較的良好みられる有害事象 (発現率 5%以上): 安全性解析対象集団					
MedDRA/J Version 8.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	プラセボ群 (n=26)	60mg 群 (n=52)	90mg 群 (n=44)	120mg 群 (n=62)	合計 (n=184)
すべての有害事象	16 (61.5%)	40 (76.9%)	35 (79.5%)	54 (87.1%)	145 (78.8%)
感染症および寄生虫症					
気管支炎	0 (0.0%)	3 (5.8%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	4 (2.2%)
鼻咽頭炎	5 (19.2%)	15 (28.8%)	12 (27.3%)	21 (33.9%)	53 (28.8%)
臨床検査					
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0%)	3 (5.8%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	4 (2.2%)
筋骨格系および結合組織障害					
関節痛	1 (3.8%)	3 (5.8%)	1 (2.3%)	2 (3.2%)	7 (3.8%)
背部痛	0 (0.0%)	1 (1.9%)	4 (9.1%)	1 (1.6%)	6 (3.3%)
肩部痛	1 (3.8%)	3 (5.8%)	1 (2.3%)	1 (1.6%)	6 (3.3%)
神経系障害					
浮動性めまい	0 (0.0%)	3 (5.8%)	1 (2.3%)	2 (3.2%)	6 (3.3%)
頭痛	1 (3.8%)	3 (5.8%)	1 (2.3%)	2 (3.2%)	7 (3.8%)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害					
上気道の炎症	2 (7.7%)	4 (7.7%)	2 (4.5%)	5 (8.1%)	13 (7.1%)
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 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)		

表 有害事象の発現時期：安全性解析対象集団

投与群	24 週～28 週	～32 週	～36 週	～40 週	～44 週	～48 週	～52 週
プラセボ群	3/26 (11.5%)	6/24 (25.0%)	5/24 (20.8%)	7/21 (33.3%)	1/18 (5.6%)	3/16 (18.8%)	3/11 (27.3%)
60mg 群	15/52 (28.8%)	15/51 (29.4%)	12/50 (24.0%)	10/50 (20.0%)	15/50 (30.0%)	13/49 (26.5%)	10/49 (20.4%)
90mg 群	12/43 (27.9%)	13/43 (30.2%)	11/43 (25.6%)	10/43 (23.3%)	7/41 (17.1%)	5/41 (12.2%)	8/39 (20.5%)
120mg 群	20/62 (32.3%)	16/61 (26.2%)	15/60 (25.0%)	14/59 (23.7%)	15/59 (25.4%)	17/59 (28.8%)	8/59 (13.6%)

発現例数 / 例数 (発現率)

治験薬との関連性が否定できない有害事象は有害事象の発現率は、60mg 群 13.5% (7/52 例) , 90mg 群 13.6% (6/44 例) , 120mg 群 11.3% (7/62 例) と、投与群間でほぼ同様であった。AY4166 群 158 例中 2 例以上に発現したものは、浮腫 1.9%(3 例) , 末梢性浮腫 1.3%(2 例) , 体重増加 1.3% (2 例) , 浮動性めまい 1.3% (2 例) , 振戦 1.3% (2 例) の 5 事象であった。浮動性めまいと振戦は 120mg 群でのみ発現した。他の事象では、用量の増加に伴う明らかな傾向は認められなかった。

治験依頼者名：アステラス製薬株式会社	各試験の要約表 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)		

表 治験薬との関連性が否定できない有害事象：安全性解析対象集団

MedDRA/J Version 8.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	プラセボ群 (n = 26)	60mg 群 (n = 52)	90mg 群 (n = 44)	120mg 群 (n = 62)	合計 (n = 184)
治験薬との関連性が否定できない すべての有害事象	0 (0.0%)	7 (13.5%)	6 (13.6%)	7 (11.3%)	20 (10.9%)
心臓障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	1 (0.5%)
動悸	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	1 (0.5%)
耳および迷路障害	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
回転性眩暈	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
胃腸障害	0 (0.0%)	1 (1.9%)	2 (4.5%)	0 (0.0%)	3 (1.6%)
便秘	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
胃炎	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
悪心	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
全身障害および投与局所様態	0 (0.0%)	3 (5.8%)	4 (9.1%)	1 (1.6%)	8 (4.3%)
無力症	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
飢餓	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
倦怠感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	1 (0.5%)
浮腫	0 (0.0%)	1 (1.9%)	2 (4.5%)	0 (0.0%)	3 (1.6%)
末梢性浮腫	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
肝胆道系障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
肝機能異常	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
臨床検査	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (2.3%)	2 (3.2%)	4 (2.2%)
血中カリウム増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	1 (0.5%)
血中尿酸増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	1 (0.5%)
体重増加	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
代謝および栄養障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	1 (0.5%)
低血糖症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	1 (0.5%)
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)	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
胃癌	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
胃食道癌	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
神経系障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (4.8%)	3 (1.6%)
浮動性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)	2 (1.1%)
振戦	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)	2 (1.1%)
精神障害	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
不快気分	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)

発現例数 (発現率)

すべての有害事象の発現率に対して明らかに影響する背景項目はなかった。なお，性別の有害事象発現率は，いずれの AY4166 群でも女性で高い傾向が認められたが，60mg 群と 120mg 群での差は小さかった。男性，女性での有害事象発現率は，60mg 群で 75.0% (27/36 例)，81.3% (13/16 例)，90mg 群で 71.0% (22/31 例)，100.0% (13/13 例)，120mg 群で 86.5% (32/37 例)，88.0% (22/25 例) 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 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）		

治験責任医師が低血糖関連と判定した有害事象は、60mg 群 3.8% (2/52 例)、90mg 群 2.3% (1/44 例)、120mg 群 8.1% (5/62 例) と、120mg 群 で最も多かった。2 例以上で発現した低血糖関連有害事象は、浮動性めまい (120mg 群 2 例 [3.2%])、振戦 (120mg 群 2 例 [3.2%]) であった。いずれの低血糖症状も治験薬との関連性は否定されなかったが、発現時期は併用治療期 24 週から 52 週の間で特に偏っておらず、程度はいずれも軽度、非重篤であった。また、ほとんどは糖類等の摂取により、発現日のうちに回復した。低血糖関連有害事象の発現率は、男性より女性で高かった。

表 低血糖関連の有害事象：安全性解析対象集団

MedDRA/J Version 8.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	プラセボ群 (n = 26)	60mg 群 (n = 52)	90mg 群 (n = 44)	120mg 群 (n = 62)	合計 (n = 184)
すべての低血糖関連有害事象	0 (0.0%)	2 (3.8%)	1 (2.3%)	5 (8.1%)	8 (4.3%)
心臓障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	1 (0.5%)
動悸	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	1 (0.5%)
胃腸障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
悪心	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
全身障害および投与局所様態	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (2.3%)	1 (1.6%)	3 (1.6%)
無力症	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
飢餓	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
倦怠感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	1 (0.5%)
代謝および栄養障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	1 (0.5%)
低血糖症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	1 (0.5%)
神経系障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (4.8%)	3 (1.6%)
浮動性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)	2 (1.1%)
振戦	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)	2 (1.1%)
精神障害	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
不快気分	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)

発現例数 (発現率)

浮腫関連の有害事象は浮腫、末梢性浮腫の 2 事象であり、これらは 60mg 群 5.8% (3/52 例)、90mg 群 6.8% (3/44 例) で発現した。いずれも軽度、非重篤であったが、6 例中 5 例で治験薬との関連性は否定されなかった。浮腫関連の有害事象は、男性 1.9% (2/104 例)、女性 7.4% (4/54 例) と、女性で多く認められた。

(2) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験中に死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、AY4166 群のうち 60mg 群の 3.8% (2/52 例)、90mg 群の 4.5% (2/44 例) で発現した。事象別の内訳は、肺炎 (60mg 群 1 例)、腰部脊椎管狭窄 (90mg 群 1 例)、胃癌 (60mg 群 1 例)、胃食道癌 (90mg 群 1 例) であり、プラセボ群

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)		

の膀胱新生物 1 例であった。胃食道癌を除いて、回復あるいは軽快が確認された。治験薬との関連性が否定されなかったのは、胃癌と胃食道癌であった。胃癌は、合理的に否定する理由がないため、治験薬との関連性は「関連ないともいえない」と判定されている。また、胃食道癌は、他院での胃食道癌治療に関する情報提供の承諾が被験者から得られていないため、十分な情報がなく、治験薬との関連性は「関連ないともいえない」と判定された。

表 重篤な有害事象：安全性解析対象集団

MedDRA/J Version 8.0 器別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	プラセボ群 (n = 26)	60mg 群 (n = 52)	90mg 群 (n = 44)	120mg 群 (n = 62)	合計 (n = 184)
すべての重篤な有害事象	1 (3.8%)	2 (3.8%)	2 (4.5%)	0 (0.0%)	5 (2.7%)
感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
肺炎	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
腰部脊椎管狭窄	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
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 (3.8%)	1 (1.9%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	3 (1.6%)
膀胱新生物	1 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
胃癌	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
胃食道癌	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)

発現例数 (発現率)

投与中止を引き起こした有害事象は、90mg 群の 6.8% (3/44 例)、120mg 群の 1.6% (1/62 例) で発現した。事象別の内訳は、末梢性浮腫 (90mg 群 1 例)、肝機能異常 (90mg 群 1 例、120mg 群 1 例)、腰部脊椎管狭窄 (90mg 群 1 例) であった。いずれも回復が確認された。治験薬との関連性が否定されなかったのは、軽度の末梢性浮腫 (90mg 群 1 例)、中等度の肝機能異常 (90mg 群 1 例) であった。

休薬を引き起こした有害事象は、60mg 群の 1.9% (1/52 例) と 120mg 群の 1.6% (1/62 例) で発現し、それぞれ肺炎と下痢であった。いずれも回復が確認され、治験薬との関連性が否定された。

(3) 臨床検査値

臨床検査値の投与前値からの変化を投与群ごとに検討した結果、ほとんどの検査項目で特筆すべき変動パターンは認められなかった。90mg 群の γ -GTP の平均値は、併用治療期 36 週から 44 週にかけて上昇する傾向が認められ、48 週以降はほぼ投与前値へ戻った。被験者ごとにみると、90mg 群の 2 例で γ -GTP が 300 IU/L を超えて著しく上昇していた。いずれも肝機能異常等の有害事象と判断されたが、軽度・非重篤であり、治験薬継続中に特に処置することなく回復した。

治験依頼者名：アステラス製薬株式会社	各試験の要約表 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)		

臨床的に重要な異常として、グレード3に該当する臨床検査値、治験責任医師が判定した臨床的に重要な臨床検査異常値を検討した。グレード3に該当する臨床検査値(有効性評価項目である血糖値を除く)は、ALT高値(90mg群 1/44例)及びK高値(120mg群 4/62例)であった。ALT高値は肝機能異常の有害事象と判断されたが、軽度・非重篤であり、治験薬継続中に特に処置することなく回復した。K高値はいずれも治験薬継続中に回復し、またK高値と関連する有害事象は認められなかった。治験責任医師が臨床的に重要と判定した臨床検査異常値は、各投与群で散見されたものの、その発現割合が投与前より明らかに高い検査項目はなかった。

(4) バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

AY4166群の体重変化量は、併用治療期24週以降に継続して増大(体重が増加)する傾向が認められた。しかし、その変化は緩やかであり、また24週までの増加と比べて相対的に小さかった。60mg群の併用治療期0週時に対する体重変化量(平均値±標準偏差、以下同様)は、24週 1.39 ± 2.187kg, 36週 1.21 ± 2.482kg, 52週 1.38 ± 2.510kgと推移した。90mg群では、24週 1.27 ± 1.796kg, 36週 1.56 ± 1.685kg, 52週 1.73 ± 2.279kgと推移した。120mg群では、24週 1.15 ± 1.992kg, 36週 1.27 ± 1.770kg, 52週 1.55 ± 2.182kgと推移した。また、最終時の変化量は、60mg群 1.51 ± 2.599kg, 90mg群 1.83 ± 2.306kg, 120mg群 1.52 ± 2.184kgであった。

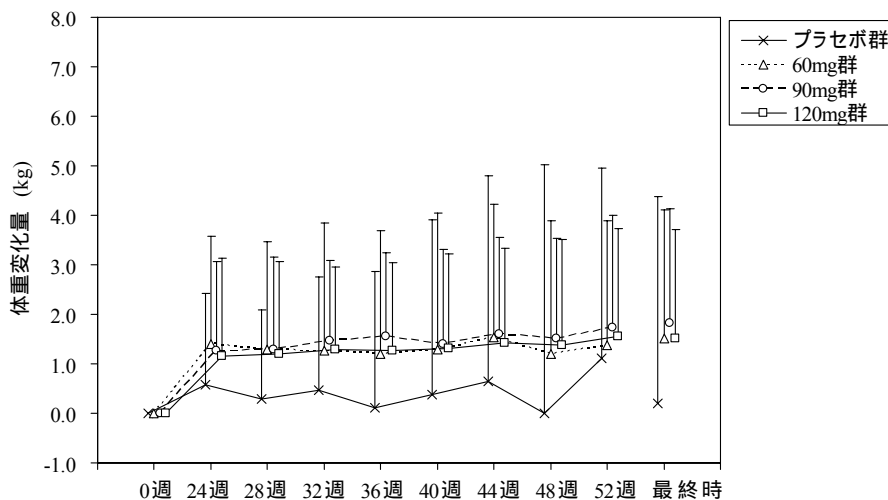


図 体重変化量の推移：安全性解析対象集団
データは平均値 + 標準偏差を示す。

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)		

24 週以降の体重は，男性でほとんど変化しなかったのに対して，女性で明らかに増加した。しかし，52 週及び最終時の体重変化量は，男女合計で 60mg 群 < 120mg 群 < 90mg 群の順に，また女性では 120mg 群 < 60mg 群 < 90mg 群の順に増大し，用量の増大に伴う一定の変化は認められなかった。

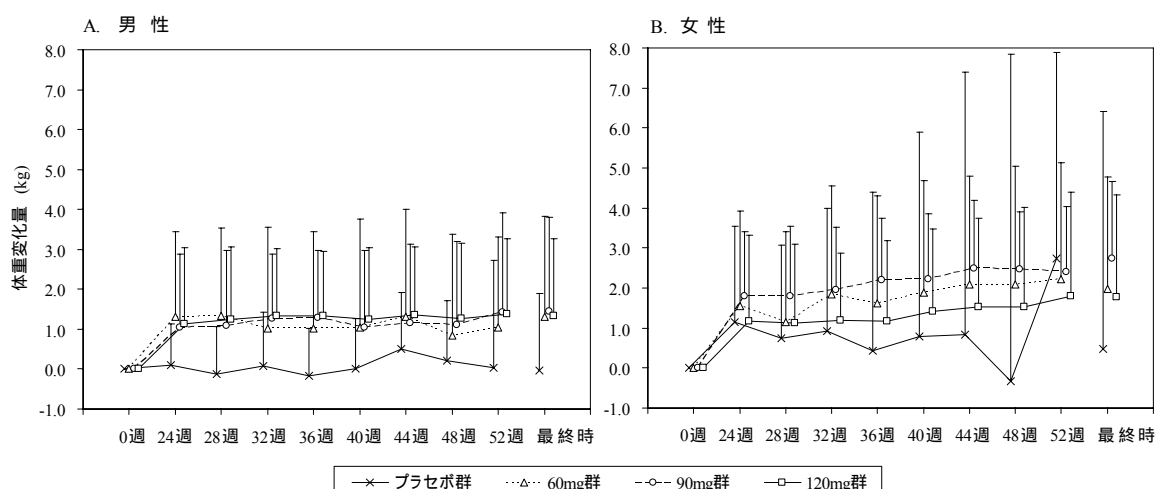


図 性別の体重変化量の推移：安全性解析対象集団
データは平均値 + 標準偏差を示す。

収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数の投与前値からの変化を投与群ごと，被験者ごとに検討した結果，いずれも特筆すべき変動パターンは認められなかった。治験責任医師が臨床的に重要と判定した 12 誘導心電図異常は，治験期間中に新たに発現しなかった。

結論：

ピオグリタゾンの単独療法で血糖管理不十分な 2 型糖尿病で，第 II/III 相二重盲検群間比較試験で 24 週間の併用投与を完了し，本治験の適格性を満たした被験者を対象として，本剤 60mg，90mg，120mg を引き続き 28 週間（計 52 週間）併用投与したときの安全性及び有効性を検討した。有害事象の発現時期は併用治療期 24 週から 52 週の間で特に偏っておらず，有害事象の発現率が長期併用に伴って高まる傾向は認められなかった。また，本剤の安全性は臨床的に特に問題ないことが示された。有効性は併用 24 週以降 52 週までほぼ同程度を維持し，安定した血糖管理が得られることが示された。

報告書の日付：

2007 年 7 月 10 日