

## 血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン(改訂案)

### I. 緒言

新たに新医薬品として開発される経口血糖降下薬に関しては、「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(平成 22 年 7 月 9 日薬食審査発 0709 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)において、その臨床的有用性を検討するための臨床試験の計画、実施、評価法などについて妥当と考えられる方法と、その一般的手順を示したところである。本ガイドラインは、その後の開発状況、審査経験を踏まえて、「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の必要な改正を行うと共に、インスリン製剤等の経口血糖降下薬以外の製剤についての臨床評価方法を含めたものである。

糖尿病治療の目的は、糖尿病に起因する合併症の発症・進展防止によって、健康者と変わらない日常生活の質(Quality of Life, 以下、「QOL」という。)を維持し、健康寿命を確保することにある。そのためには糖尿病にみられる糖代謝異常をはじめとする種々の代謝異常の改善が求められ、血糖降下薬の使命は糖代謝異常の改善にあることは言うまでもない。治療の有用性を見極める究極の指標は、細小血管合併症又は大血管合併症の発症・進展阻止といった臨床エンドポイントであろう。しかしながら未承認薬による臨床試験の段階で、臨床エンドポイントによる評価を行うことの是非については、必然性、方法論、評価法などを含めて今後更なる議論を要するものである。

良好な血糖コントロールが糖尿病合併症の発症・進展阻止に有効であることは、幾多のエビデンスの蓄積があり、血糖降下薬の有効性の指標として広く認知されている。すなわち国際的に広く容認され、安定した血糖コントロールの指標であるグリコヘモグロビン(以下、「HbA1c」という。)を主体に有効性を評価することが妥当と考えられる。さらに血糖降下薬は長期間継続投与される場合が多いことから、長期投与における安全性の評価は、有用性を評価する上で重要である。また血糖降下薬は一般に作用機序の異なる他の血糖降下薬と併用されることが多く、併用時の有用性の評価について、とりわけ安全性の評価に十分な配慮がなされるべきである。一方で血糖降下薬の臨床適用範囲は広範にわたる場合が多い。したがって、臨床試験の実施にあたっては使用実態を十分に反映させるべく配慮を要する。すなわち承認取得後、臨床使用が想定される高齢者、合併症を有するハイリスク患者等についても可能な限り被験者に含めるべきである。

ここに述べる指針は、現時点での考え方に沿って、また今後の糖尿病治療における薬物療法のあり方をも想定して作成したものであり、臨床試験の質の向上に役立つことを願うものである。適用にあたっては患者の利益に対して慎重に配慮すべきであることは言うまでもない。今後の経験や新知見の蓄積などに応じて柔軟に対応され、必要に応じ改正されることを望むものである。

### II. 糖尿病の特徴

#### 1. 疾患の概念

糖尿病の疾患概念については、日本糖尿病学会の糖尿病診断基準検討委員会によって 1999 年に発表された『糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告』

<sup>1)</sup>には、『インスリン作用の不足により起こる慢性高血糖を主徴とし、種々の特徴的な代謝異常を伴う疾患群である。その発症には遺伝因子と環境因子がともに関与する。代謝異常の長期間にわたる持続は特有の合併症を来しやすく、動脈硬化症をも促進する。代謝異常の程度によって、無症状からケトアシドーシスや昏睡に至る幅広い病態を示す。』と定義されている。

## 2. 糖尿病の分類

糖尿病の発症機序や病態に関しては、インスリン分泌の障害とインスリン作用の障害の両面からとらえる必要がある。すなわち、膵β細胞におけるインスリン分泌の異常と、筋肉や肝臓、脂肪といったインスリン標的臓器におけるインスリン作用の障害が血糖値の上昇をもたらし、糖尿病発症へと進展する。現在の糖尿病の分類も1999年の『糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告』<sup>1)</sup>に基づいており、成因(発症機序)と病態(病期)の両面から分類する考えが導入されている。

1型、2型、という用語は、成因論的分類に用いられるものであり、その成因分類では、膵β細胞の破壊的病変でインスリンの欠乏が生じることによって起こる1型糖尿病、インスリン分泌低下とインスリン感受性低下の両因子により発症する2型糖尿病、その他の特定の機序、疾患による糖尿病、妊娠糖尿病の4群に分けられている。

一方、病態による分類(病期)は成因分類とは異なる次元に属するもので、糖代謝異常の程度、インスリン作用不足の程度により段階的に区分されている。糖尿病の治療方針を定めるためにも、糖尿病の正しい成因別の分類とともに、正確な病態の把握が重要である。

### (1) 1型糖尿病

1型糖尿病は膵β細胞の破壊により発症するもので、通常は生存のためにインスリンが必要なインスリン依存状態に至る。さらに1型糖尿病は、A.自己免疫性とB.特発性に分類される。発病初期に、抗GAD抗体、ICA、IAA、抗IA2抗体などの自己抗体が証明できるものは、自己免疫性と分類される。一方、自己免疫性と同様に急速にインスリン依存状態に至るにも関わらず自己抗体が証明されない場合もあり、これは特発性とされる。特発性における膵β細胞の破壊機序は不明であるが、近年この中に劇症型という亜型の存在が提唱されている<sup>2)</sup>。また、自己抗体陽性例で年余を経てインスリン依存状態に至る緩徐進行性のものも存在する。

### (2) 2型糖尿病

2型糖尿病はインスリン分泌低下とインスリン感受性の低下が主体となるものであり、日本人の糖尿病の大多数を占める。この両因子の関与の程度は症例によって異なっており、インスリン分泌低下を主体とするものと、インスリン抵抗性が主体で、それにインスリンの相対的不足を伴うものなどがある。膵β細胞機能はある程度保たれているため、インスリン依存状態となることは少ない。

インスリン分泌の障害も、インスリン作用の障害も、遺伝因子や環境因子の影響を受けている。2型糖尿病の遺伝因子は単一ではなく、多因子遺伝が想定されている。最近のGWAS (genome wide association study)によって、いくつかの2型糖尿病疾患感受性遺伝子が同定されている。

### (3) その他の特定の機序、疾患による糖尿病

前述の疾患感受性遺伝子とは違い、ミトコンドリア遺伝子異常のように単独で糖尿病を発症するような糖尿病の原因遺伝子がいくつか同定され、これらは『その他の特定の機序、疾患によるもの』の中でも、『遺伝因子として遺伝子異常が同定されたもの』として分類された。

一方、膵疾患や内分泌疾患による糖尿病など、いわゆる二次性の糖尿病は『他の疾患、条件に伴うもの』としてここに含まれる。これらの中には、インスリン分泌低下を介して糖尿病を発症するものと、インスリン抵抗性増大を介して糖尿病を発症するものがある。

#### (4) 妊娠糖尿病

妊娠糖尿病は、妊娠中に発症もしくは初めて発見された耐糖能低下、と 1999 年の『糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告』で定義されており、2008 年の『妊娠糖尿病の定義、スクリーニング、診断基準に関する提言』<sup>3)</sup>においても新しい知見が得られるまでの間はこの定義が維持されることとなった。したがって、妊娠糖尿病には、①以前から未発見の糖尿病があり、妊娠中の検査で初めて発見されたもの、②以前から軽度の糖代謝異常があり、妊娠中に初めて糖尿病型を呈するに至ったもの、③妊娠中に糖尿病型よりも軽い糖代謝異常が初めて出現したもの、が含まれる。また、妊娠糖尿病としたものは、分娩後に改めて病型の分類を行うことが推奨されている。

- 1) 糖尿病診断基準検討委員会.糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告.糖尿病.1999;42:385-401
- 2) Imagawa A.et al.A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. N.Engl.J.Med.342:301-7, 2000
- 3) 妊娠糖尿病の定義・スクリーニング・診断基準の再評価に関する調査研究委員会.妊娠糖尿病の定義、スクリーニング、診断基準に関する提言.糖尿病. 51: 939-947,2008

### 3. 疫学

厚生労働省による平成 24 年の国民健康・栄養調査の結果では、糖尿病が強く疑われる人(糖尿病有病者)が約 950 万人、また、いわゆる「予備群」である糖尿病の可能性を否定できない人が約 1100 万人、糖尿病有病者と予備群を合わせると 2050 万人と推計されている<sup>1)</sup>。平成 19 年の同調査結果では、それぞれ約 890 万人、約 1320 万人、平成 14 年の同じく同省による糖尿病実態調査では、それぞれ約 740 万人、約 880 万人であり<sup>1)</sup>、両者の合計の人数は平成 9 年の調査開始以来初めて減少に転じたものの高い水準を維持しており、糖尿病有病者は引き続

き増加している。また、世界的にみても糖尿病患者数の増大は、殊にアジア地域において爆発的なものがあり<sup>2)</sup>、この憂うべき現状は、今世紀がまさに糖尿病の世紀であることを予感させるといっても過言ではない。

日本透析医学会資料<sup>3)</sup>によると、平成 24 年度末の時点において、慢性透析中の約 30.1 万人のうち糖尿病性腎症によるものが 37.1%を占め、また年間の新規透析患者では、糖尿病性腎症によるものが 43.2%(約 1.6 万人)に上る。また、平成 17 年度厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業「網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究」によると、糖尿病網膜症は第 1 級視力障害の 21%を占め、高度の視力障害の第 2 の主要因として位置づけられている<sup>4)</sup>。糖尿病は一方で大血管障害(動脈硬化症)のリスク因子でもあり、わが国の成績からも、脳卒中や冠動脈疾患をいずれも数倍増加させることが知られている<sup>5)</sup>。

1) [http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou\\_eiyou\\_chousa.html](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyou_chousa.html)

2) <http://www.eatlas.idf.org/>

3) <http://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html>

4) 厚生労働科学研究成果データベース 平成 17(2005)年度疾病・障害対策研究分野難治性疾患克服研究 200500858A

5) Oizumi T, Daimon M, Jimbu Y, Wada K, Kameda W, Susa S, Yamaguchi H, Ohnuma H, Tominaga M, Kato T: Impaired glucose tolerance is a risk factor for stroke in a Japanese sample--the Funagata study. *Metabolism* 57:333-8, 2008

#### 4. 臨床的特徴

糖尿病患者の代謝異常は軽度であればほとんど症状を呈さないことから、糖尿病の存在が自覚されず長期間放置されることがある。しかし、中等度以上の高血糖が持続するような代謝異常状態では、口渇、多飲、多尿、体重減少、易疲労といった特徴ある症状を呈する。最も極端な場合は、高度のインスリン作用不足によって、ケトアシドーシスや著しい高浸透圧・高血糖などの急性合併症をきたし、ときには意識障害、さらには昏睡に至り、効果的な治療が行われなければ死に至ることがある。

代謝異常が長く続けばさまざまな慢性合併症が出現する。すなわち、網膜、腎、神経を代表とする多くの臓器に機能・形態の異常をきたす。これらの合併症に共通するものは細小血管症であり、糖尿病に特有である。進展すれば視力障害や失明、腎不全、下肢の壊疽などの重大な結果をもたらす。さらに、糖尿病患者は多くの場合、肥満、高血圧、脂質異常症などを伴い、全身の動脈硬化症が促進され、

冠動脈、脳動脈、下肢動脈などの大血管病変は狭心症・心筋梗塞、脳梗塞、下肢の閉塞性動脈硬化症などの原因となる。このような細小血管合併症や動脈硬化性疾患の進展は、患者の QOL を著しく低下させる。

### Ⅲ. 血糖降下薬(インスリン製剤を除く)の評価方法

#### 1. 症状とその関連項目の評価及び評価に関するその他の注意

##### (1) 症状とその関連項目の種類と特徴

糖尿病の糖代謝異常が軽度の時期は、自覚症状も他覚所見もほとんど認められない。糖代謝異常が進んで血糖値が 250mg/dL 程度以上になると口渇・多飲・多尿・体重減少・易疲労性などの高血糖症状が出現するが、個人差も大きい。さらに著しい高血糖となると、皮膚乾燥、頭痛、消化器症状(悪心、嘔吐、腹痛)、血圧低下、頻脈、けいれん、振戦、意識混濁、昏睡となることがある。一方、血糖降下薬であるスルホニル尿素薬(以下、「SU 薬」という。)や速効型インスリン分泌促進薬、あるいはインスリン製剤等により血糖が 70mg/dL 程度以下となると、発汗、不安、動悸、手指振戦、顔面蒼白などの交感神経症状が出現する場合がある。さらに血糖値が 50mg/dL 程度以下になると、意識混濁、けいれん、異常行動、昏睡などの中樞神経症状を起こしうる。

慢性高血糖が持続するとやがて慢性合併症による症状が出現する。すなわち、神経障害の症状としては、両足の感覚障害(しびれ、疼痛、感覚低下、異常知覚)、起立性低血圧、消化器症状(悪心、嘔吐、便秘、下痢)、勃起障害、発汗異常など多彩な自覚症状及びアキレス腱反射・振動覚・知覚低下などの他覚所見が出現する。網膜症の症状としては、飛蚊症、視力低下などが出現する。腎症の症状としては悪心、嘔吐、高血圧、浮腫、呼吸困難などが出現する。その他にも脳卒中、虚血性心疾患、足壊疽、感染症をはじめさまざまな合併症・併発疾患が起こりやすくなり、それぞれの病態の症状が出現する可能性がある。

##### (2) 症状とその関連項目の観察法

糖代謝異常が軽度で合併症が軽微な時期には自覚症状や他覚所見がないが、体重・血圧を来院時毎に測定し、眼底所見やアキレス腱反射の評価、足の観察等を定期的に行う。

高度の糖代謝異常や慢性合併症による症状は上記のように全身にわたって出現するので、詳細な問診及び身体所見の把握が重要である。

##### (3) 臨床試験の評価において推奨される観察項目

血糖降下薬は血糖コントロールをできるだけ正常値に近づけることにより、合併症の発症・進展を抑制することを目的としている。したがって、高度な糖代謝異常や合併症に伴う自覚症状や他覚所見については評価指標として適切ではない。以下のような検査所見を中心とした観察項目が推奨される。

- 血糖コントロール指標: HbA1c が最も推奨される。しかし、短期間の血糖コントロール指標としてグリコアルブミン、既に比較的良好な血糖コントロールが得られている症例における食後高血糖の指標として 1,5-アンヒドログルシトール

(以下、「1,5-AG」という。)も有用な指標である。

- 血糖値: 早朝空腹時の血漿グルコース濃度(以下、「FPG」という。)が安定した指標として推奨される。食後血糖値を測定する場合は、標準食を用いて、食事開始後一定時間(60分、90分、120分など)の血糖値を測定する。糖代謝異常が軽度の場合は、75g 経口ブドウ糖負荷試験(以下、「75gOGTT」という。)で評価することも可能である。
- インスリン抵抗性指標: HOMA-R (FPG[mg/dL] x 空腹時血中インスリン値[μU/mL] / 405) がもっとも一般的である。
- インスリン分泌指標: 75gOGTT での Insulinogenic Index (血中インスリン(30分値-0分値)[μU/mL] / 血糖値(30分値-0分値)[mg/dL]) あるいは標準食前後の血中インスリン値あるいは血中Cペプチド値の測定がもっとも一般的である。一日尿中Cペプチド量の測定も有用である。
- 膵β細胞機能評価指標: 標準化された指標はないが、HOMA-β(空腹時血中インスリン[μU/mL] x 360 / (空腹時血糖値[mg/dL]-63))、プロインスリン/インスリン比、プロインスリン/Cペプチド比が用いられている。
- スクリーニング項目: 血液学的検査・血液生化学検査・尿検査、心電図等
- 身体所見: 身長、体重(BMI)、血圧、腹囲等
- 腎症: 尿中微量アルブミン定量(尿中アルブミン/クレアチニン比)、尿蛋白、腎機能指標(推算GFR、クレアチンクリアランス等)等
- 網膜症: 眼科医による眼底の診察
- 神経障害: アキレス腱反射、振動覚等
- 動脈硬化指標及びリスク因子: 頸動脈内膜中膜複合体厚(IMT)等

以上の項目の中で、体重、血圧は来院時毎に測定し、血糖コントロール指標はHbA1cであれば4週間毎に測定する。他の項目は投与開始時と投与終了時を含めて適切な間隔で測定する。

#### (4) 評価に関するその他の注意点

- 1) 2型糖尿病の治療に関してはまず、食事療法、運動療法が基本であり、これらの治療のみでは血糖コントロール目標を達成できない場合に薬物療法の適応となる。したがって、血糖降下薬の有効性の適正な評価のためには、食事療法、運動療法がすでに指導され、かつ直近の血糖コントロール状態が安定している症例を選択することが求められる。さらに、被験薬の評価期間に被験者の食事療法、運動療法の内容及び遵守状況が安定していないと、血糖コントロール状態が不安定となり、適正な評価ができない原因となりうる。

1型糖尿病の治療に関しては、まず急性代謝障害の回避が最優先事項であり、次いで慢性合併症の発症抑制や残存する膵β細胞機能の温存といった長

期的な治療が重要となる。膵β細胞機能が十分に残存している時期を除くと、インスリン療法が治療の基本となるが、血糖コントロールを目的とする治療の有効性の適正な評価のためには、膵β細胞の破壊が進行している時期は一般的に望ましくなく、適切な病態、時期の症例を選択することが求められる。2型糖尿病を合併している場合には食事療法、運動療法も重要となり、上述の2型糖尿病についての注意事項も考慮する必要がある。

- 2) 著しい高血糖状態にある場合には、十分な水分補給とともにインスリン製剤の適応となる。このような症例では、血糖降下薬（インスリン製剤を除く）の有効性の評価対象としては適当ではない。
- 3) 重度の腎不全患者ではインスリンの血中半減期が延長し、血糖降下薬の有効性が過大評価されやすい。
- 4) 進行した肝機能障害では、著明な耐糖能悪化をきたし、血糖降下薬の有効性評価が困難な場合が多い。
- 5) ステロイド薬など、血糖値に大きく影響を与える薬剤がある。試験の開始前や試験中にそのような薬剤が投与された場合には、血糖降下薬の有効性評価ができないことが考えられる。
- 6) 重篤な心血管疾患、増殖性糖尿病網膜症等を合併している等の場合には、血糖降下薬の投与により急激な血糖低下をきたすと、それらの疾患の重篤化が起こる可能性がある。
- 7) 主要評価項目を HbA1c とする場合には、血中ヘモグロビン値や赤血球寿命に異常のある例では、有効性の評価ができないことがある点に注意が必要である。

## 2. 非臨床試験

非臨床試験は、①対象疾患に対して有効性のある医薬品のスクリーニング、②医薬品の特性の明確化、③ヒトに投与するに際しての安全性の検討、④薬物相互作用の検討、⑤適切な臨床試験デザイン構築のための情報収集等のために求められるものである。治験に用いる薬物（以下、「治験薬」という）をはじめヒトに投与するには、それに先立って治験薬に関する非臨床試験成績を十分に検討し、ヒトにおける有効性及び安全性を予測しておくことが必要である。検討すべき非臨床試験には以下のような項目が含まれるが、試験は「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンスについて」（平成22年2月19日薬食審査発第0219第4号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）等、適切なガイドラインに従い、適切な実験系を選択して行う。臨床試験の段階に対応して、これらの資料が整備されていなければならない。なお、承認申請にあたっては以下の資料が求められる。

### イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ロ. 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料

ハ. 安定性に関する資料

二. 薬理作用に関する資料

(1) 効力を裏付ける試験 (*in vitro*, *in vivo*)

2 型糖尿病治療薬において行う標準的な薬理試験を以下に示す。この中から治験薬の薬理作用の解明に必要と考えられる薬理試験を選択する。さらに、個々の治験薬の作用機序により、これら以外の適切な薬理試験を追加することが必要となる。

① 薬効を裏付ける作用機序解明のための *in vitro* 試験

薬効を裏付ける動物モデルを用いた試験につながる試験として行う。動物あるいはヒト由来細胞、組織を用いて薬効のある薬物をスクリーニングするために用いられる。

② 薬効を裏付ける動物モデルを用いた試験

治験薬の効果を動物で評価する際には、ヒトへの外挿性を考慮し、適切な種類の動物を選択する。モデル動物を用いて薬効を検討する際には、*db/db* マウス(肥満 2 型)、*ob/ob* マウス(肥満 2 型)、*KK-Ay* マウス(肥満 2 型)、*GK* ラット(非肥満 2 型)、*Zucker fatty* ラット(肥満)、*ZDF* ラット(肥満 2 型)、*Wistar fatty* ラット(肥満 2 型)などの自然発症モデル動物や新生児期にストレプトゾトシンの投与により誘発された非肥満 2 型糖尿病モデルラットがある。これらのモデル動物や正常動物を用い、治験薬を単回及び反復投与した時の影響について、血漿グルコース濃度や血漿インスリン濃度、その他治験薬の作用機序を考慮した適切な薬理学的評価指標により検討する。

③ 既存薬との比較

上記モデル動物における血糖上昇抑制作用等について、既存薬と比較検討する。また、他剤との併用効果についても適宜検討する。

(2) 副次的薬理・安全性薬理

(3) その他の薬理

ホ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

ヘ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

3. 臨床試験

臨床試験の目的は、患者に対する医薬品(治験薬)の有効性と安全性を総合的に評価して、その臨床的有用性を検討することにある。医薬品の臨床試験全般に係わる問題であるが、臨床試験はヒトを対象にするものだけに、ヘルシンキ宣言等の人権尊重の精神にのっとり、「医薬品の臨床試験の実施基準」(GCP)を遵守し、被験者の安全性と人権に対する倫理的配慮のもとに、科学的かつ適正に実施されることが重

要である。関連するガイドライン等(巻末参照)を必要に応じて参考にすべきである。

臨床試験の実施に当たっては、動物での適切な非臨床試験(毒性試験や安全性薬理試験)がすでに行われていることが前提であり、その治験薬がヒトにおいて許容される安全性の範囲内で血糖降下作用を有することを示唆する成績が得られていなければならない。その後の臨床試験の進め方は、他の医薬品の場合と同様に、以下に述べるような第Ⅰ相、Ⅱ相、Ⅲ相と段階的に実施するのが原則である。第Ⅳ相は製造販売後に行われる臨床試験又は調査である。これらの段階(相)は完全に分離されたものではなく一つの段階で得られたデータは次の段階でなされる決定にも関連している。またいずれの段階においても、安全性ないし有効性に疑問が生じた場合は、非臨床試験も含めて、前段階に立ち戻って再検討を行う必要がある。被験者には、あらかじめ治験薬の薬効薬理、安全性の非臨床及び臨床試験の成績、本試験の主旨、さらに本試験実施に際しての安全性管理について説明をし、被験者になることについての自由意志による同意を文書にて確認する。

### 3-1. 第Ⅰ相試験

#### (1) 目的

第Ⅰ相試験は、非臨床試験から得られた情報をもとに、治験薬をはじめてヒトに適用する臨床試験の最初の段階である。比較的限定された被験者(健康志願者、場合によっては2型糖尿病患者)が対象となり、治験薬のヒトにおける安全性の確認に重点がおかれる。またこの段階で、治験薬の薬物動態学的性質の検討及び薬力学的検討もなされる。なお試験を進めるにあたっては、被験者の安全の確保を常に優先するように心がけねばならない。とりわけ低血糖の発現、重症化に対して十分に対応を心がけるべきである。

#### (2) 試験担当者

血糖降下薬の臨床薬理や臨床評価について、十分な知識と経験を有する医師が適当である。

#### (3) 対象

- ① 健康成人を対象とする。ただし、治験薬の特性によっては2型糖尿病患者であってもよい。女性、あるいは高齢者の被験者を含む場合は試験方法に対して特別な配慮が必要である。
- ② 試験期間中、被験者を入院もしくは、それに準じた状態に置くものとする。

#### (4) 試験方法

プラセボ投与群をおき、二重盲検法により試験を行う。原則として、試験期間を通じて被験者にはすべて同一の基準食を摂らせるものとする。

##### ① 用法・用量

非臨床試験成績から推定された安全な最低用量から投与を開始し、慎重に用量を漸増して単回投与試験を実施する。さらに、単回投与試験において安全性・忍容性が確認された用量範囲を考慮した上で、反復投与試験へ進む。なお必要に応じ、用法を変えて単回投与、反復投与試験を実施する場合はあ

りうる。

## ② 観察項目

自覚症状、他覚所見、検査成績について、適切な間隔で、詳細に検討する。薬物動態学的な検討を加えることによって、治験薬の吸収・分布・代謝・排泄に関する諸性質を明らかにし、治験薬の用量や治験計画などに有用な知見を得ることができる。観察項目についての例を以下にあげる。

a. 自覚症状

b. 他覚所見

血圧・脈拍数・呼吸数、体温、体重、心電図、一般的身体所見、眼底所見等

c. 検査項目

薬物動態：血中薬物濃度、尿中薬物濃度

糖代謝関連：血漿グルコース、HbA1c、血中インスリン、C ペプチド、グルカゴン、1,5-AG、グリコアルブミン、ケトン体等

血液一般：白血球数、赤血球数、赤血球恒数(MCV、MCH、MCHC)、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分類(好中球、好酸球、好塩基球、単球、リンパ球)

血液生化学：総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、電解質、脂質(総コレステロール、トリグリセリド、HDL-コレステロール等)、AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、 $\gamma$ -GTP、CK(CPK)等

尿検査：外観(色調、混濁)、比重、定性(pH、糖、蛋白、潜血、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン)、沈渣(赤血球、白血球、扁平上皮等)

その他：非臨床試験成績から想定される検査項目

## (5) 評価

以上の試験結果の評価として、有害事象の種類・程度・発現時期・処置の有無や、臨床検査値の異常変動の種類・程度等を確認する。また、治験薬の薬物動態学的及び薬力学的な特性を解析評価する。以上の評価より有用な用法・用量についての知見が得られれば、第Ⅱ相試験へ進むことができる。

### 3-2. 第Ⅱ試験

第Ⅰ相試験の結果を詳細かつ慎重に評価し、第Ⅱ相試験を開始する。第Ⅱ相試験は、2型糖尿病患者を対象として、治験薬の有効性、安全性、用法・用量、血糖降下作用の用量反応関係などを検討することを目的とする臨床試験である。第Ⅱ相試験は通常、患者を対象に有効性と安全性を探索する前期第Ⅱ相試験と第Ⅲ相試験の用法・用量を決定する後期第Ⅱ相試験に分けられる。

### 3-2-1. 前期第Ⅱ相試験

#### (1) 目的

2型糖尿病患者を対象に効果の有無、安全性の確認を行う。

#### (2) 試験担当者

血糖降下薬の臨床薬理に精通し、かつ臨床応用と評価に十分な知識と経験を有する医師が適当である。

#### (3) 対象

原則として、血糖降下薬を投与されていない2型糖尿病患者で、進行した合併症がなく、状態が安定した成人を対象とする。

#### (4) 評価項目

HbA1c、FPG、食事負荷後血糖(AUC、2時間値など)、1,5-AG、グリコアルブミンなどがあげられるが、試験薬の特性、投与期間などを考慮し、適当と思われるものを選択する。場合によっては75gOGTTも評価項目になりうる。

#### (5) 試験期間

投与開始前のデータを収集する目的と、できるだけ安定した血糖コントロール状態で治療期に移行するために、適切な観察期間をおく必要がある。投与期間は試験薬の特性、評価項目などにより有効性の探索的な検討ができる期間を設定する(例:評価項目が食事負荷後の血糖AUCであれば2週間程度、グリコアルブミンであれば1ヶ月程度、HbA1cであれば3ヶ月程度など)。

#### (6) 試験計画

プラセボ対照無作為化比較試験が望ましい。この際、試験薬について安全かつ薬効が期待される範囲内の用量を設定することが重要である。必要に応じて、既存薬を参考対照とすることも有用である。

#### (7) 薬物動態学的検索

服用された試験薬及びその代謝物の血中濃度などを測定し、健康成人と患者での薬物動態の差異の検討や薬物動態と有効性との関連の検討のための資料とすることは有用である。

#### (8) 試験症例数

有効性、安全性、用量反応関係等を探索的に検討できる症例数を設定する。評価項目、投与期間などに応じて増減する。

#### (9) 観察項目(例)

a. 自覚症状

b. 他覚所見

血圧・脈拍数・呼吸数、体温、体重、心電図、一般的身体所見

c. 検査項目

糖代謝関連：血漿グルコース、血中インスリン、C ペプチド、グルカゴン、HbA1c、1,5-AG、グリコアルブミン、75gOGTT 等

血液一般：第Ⅰ相試験に準ずる

血液生化学：第Ⅰ相試験に準ずる

尿検査：第Ⅰ相試験に準ずる

d. その他：観察期間中の食事療法・運動療法の遵守状況等、非臨床試験および臨床第Ⅰ相試験成績からさらに検討を要すると判断された項目

#### (10) 観察間隔

投与期間によるが、原則 2 週間間隔で被験者の状態を把握することとする。

#### (11) 対照薬

比較的小規模の比較試験で治験薬の有用性を短期間で確認するためには、対照薬としてプラセボを使用するのが最も確実かつ効率的である。プラセボの使用が困難な場合はすでに用法・用量が定まり、有効性が確立した標準薬を対照においてもよい。

#### (12) 評価

糖代謝関連のパラメータについては、その変化量、変化率などで評価する。評価項目について、有効性が認められ、安全性に問題がない場合には次の段階に進むことができる。

### 3-2-2. 後期第Ⅱ相試験

#### (1) 目的

治験薬の臨床用量、適応の検討を主たる目的とする。

#### (2) 試験担当者

前期第Ⅱ相試験に準ずる。

#### (3) 対象

前期第Ⅱ相試験と同様に血糖降下薬を投与されていない 2 型糖尿病患者で、状態が安定した成人を対象とする。

#### (4) 評価項目

主要評価項目は原則として HbA1c とする。他に FPG、食事負荷後血糖 (AUC、2 時間値など)、1,5-AG、グリコアルブミンなども測定し、臨床用量を選択する際の資料とする。さらに、血糖コントロールと関係の深い、血中インスリン、HOMA-R、体重、血清脂質、アディポサイトカインなども適宜、評価項目とする。

#### (5) 試験期間

HbA1c を主要評価項目とする場合、原則として投与期間は少なくとも 12 週間は必要である。また、適切な観察期間を設定する。

#### (6) 試験計画

原則、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験とする。食事療法・運動療法の大きな変更は治験薬の評価に多大な影響をおよぼす可能性があるため、試験期間を通じて出来るだけ食事療法・運動療法の内容及び遵守状況が一定になるよう留意する。また、被験薬の用量として、3 群以上を設定することが望ましい。

(7) 薬物動態学的検索

前期第 II 相試験に準ずる。

(8) 試験症例数

原則として、主要評価項目についてプラセボと比較して統計学的に有意差を検出するに足る症例数を設定する。また、安全性の評価もある程度可能となる症例数を設定する必要がある。

(9) 観察項目

主なものは前期第 II 相試験に準ずる。

(10) 観察間隔

投与期間によるが、原則 4 週間、必要に応じて 2 週間間隔で被験者の状態を把握することとする。

(11) 対照薬

原則としてプラセボを使用することとする。プラセボの使用が困難な場合はすでに用法・用量が定まり、有効性が確立した標準薬を対照におくことも可能である。

(12) 評価

前期第 II 相試験に準ずる。

### 3-3. 第 III 相試験

第 II 相試験までの段階で、その治験薬が医薬品として有用である見込みが高いと考えられる場合、検証的試験が行われる。これが第 III 相試験であり、治験薬の有効性が適切な計画に基づく二重盲検比較試験で証明されることが重要である。また、この段階で安全性を確認し、有害事象及び副作用の種類、程度、頻度などを明らかにするため、長期投与試験が行われる。血糖降下薬(インスリン製剤を除く)における第 III 相試験を大きく分けると単独療法における有効性、安全性を評価するための試験と他の血糖降下薬との併用療法における主に安全性を評価するための試験に分類される。血糖降下薬は一般に長期間投与されるため、ICH E1 ガイドラインを参考に、少なくとも 6 ヶ月以上投与された症例が 300 例以上、1 年以上投与された症例が 100 例以上の長期投与が求められる。なお、低血糖のリスクが他の血糖降下薬より高いと考えられる薬剤(SU 薬など)と併用投与する場合は、薬物間相互作用試験を実施し、併用投与による血中濃度等への影響について検討することが推奨される。

#### 3-3-1. 単独療法試験

##### 3-3-1-1 無作為化二重盲検並行群間比較試験

(1) 目的

第Ⅲ相試験は、第Ⅱ相試験により明確にされた適応、用法・用量等に基づいて、治験薬の有用性をより客観的に検証することを目的とする。このため、適切な対照薬を選び二重盲検法による並行群間比較試験を行う。

(2) 試験担当者

前期第Ⅱ相試験に準ずる。

(3) 対象

原則として第Ⅱ相試験と同様に他の血糖降下薬を投与されていない2型糖尿病患者で、状態が安定した成人を対象とするが、承認後に医療現場で投与対象と想定される患者を選択する。

(4) 評価項目

原則として主要評価項目にはHbA1cを用いる。他の評価項目についても第Ⅱ相試験の結果を踏まえて適宜検討する。

(5) 試験期間

投与期間は治験薬の有効性、安全性を評価するに足る十分な期間が必要である。HbA1cを主要評価項目とする場合は、少なくとも12週は必要であり、原則として24週が望ましい。また、適切な観察期間も設定する。

(6) 試験計画

① 用法・用量

後期第Ⅱ相試験により決定された用法・用量を設定する。

② 対照薬

試験計画(実施)時点において、わが国で臨床的評価が確立していると考えられる既存の治療薬の中から適切な薬剤を対照薬とする。ただし、治験薬の特性等を考慮して比較対照となる適切な治療薬がないと考えられる場合、プラセボを用いることも可能である。

③ 試験症例数

プラセボに対する優越性試験、既存の治療薬に対する非劣性又は優越性試験のいずれの場合であっても、統計学的な観点から、仮説を検証するために適切と考えられる症例数を設定することが必要である。また、治験薬の安全性についても評価しうる症例数が必要である。

④ 観察項目、観察間隔、評価法は後期第Ⅱ相試験に準ずる。

### 3-3-1-2. 長期投与試験

血糖降下薬の性質上、長期にわたる投与が一般的であるので、長期投与の安全性、有効性の確認が重要である。長期投与試験は一般的に非盲検法により、第Ⅲ相比較試験に並行又は継続して実施される。

(1) 目的

治験薬の安全性、有効性をより広汎に、また長期にわたって検討する。

(2) 試験担当者

前期第Ⅱ相試験に準ずる。

(3) 対象

無作為化二重盲検並行群間比較試験に準ずる。

(4) 評価項目

主要評価項目は治験薬の安全性とし、副次評価項目として有効性(HbA1c 等)を評価する。

(5) 試験期間

投与期間は、無作為化二重盲検並行群間比較試験と並行して長期投与試験を実施する場合は 1 年間以上、無作為化二重盲検並行群間比較試験から継続する場合は両試験で合わせて 1 年間以上とする。

(6) 試験計画

① 用法・用量

原則として無作為化二重盲検並行群間比較試験に準ずるが、長期投与において用量を増量又は減量して使用されることが想定される被験薬の場合は、事前に増量や減量の規定を設けた上で、増量又は減量することも可能である。

② 試験症例数

治験薬の安全性を十分評価できる症例数とする。

③ 観察項目、観察間隔、評価法

原則として第Ⅱ相臨床試験、第Ⅲ相比較臨床試験に準ずる。

3-3-2. 併用療法(インスリン製剤との併用を除く)長期投与試験(非盲検併用療法長期投与試験)

(1)目的

薬理学的作用機序により大別した既承認の血糖降下薬と治験薬を長期間併用した場合の安全性及び有効性を評価することを目的とする。そのため、各々の既承認の血糖降下薬と治験薬の 2 剤併用療法(医療現場で併用が想定される組み合わせ)について、まとめて一つの非盲検併用療法長期投与試験として実施する。治験薬と理論上併用が可能であり、実臨床において併用が想定される全ての被併用薬群\*との組み合わせが推奨される。

(2) 試験担当者

前期第Ⅱ相試験に準ずる。

(3) 対象

既に承認され、市販されている血糖降下薬のいずれか 1 剤を一定期間投与されている 2 型糖尿病患者で、効果不十分な成人を原則とする。

(4) 評価項目

主要評価項目は安全性とし、副次評価項目として有効性(HbA1c 等)を評価する。

(5) 試験期間

ICHE1 ガイドラインにおける安全性を評価するために必要な期間を考慮し投与期間は1年以上とする。

## (6) 試験計画

### ① 用法・用量

治験薬については原則として単独療法の長期投与試験で使用した用法・用量と同一とする。被併用薬である既承認の血糖降下薬については、臨床での使用に準じた用法・用量とする。ただし、治験期間中は、原則として被併用薬の用法・用量を変更しないこととするが、適切な中止基準を設定する等、被験者に対する倫理的配慮が必要である。

### ② 試験症例数

各被併用薬群毎に安全性を評価できる症例数が組み入れられるように配慮する必要がある(例として各被併用薬群毎に50~100例の評価データが得られるようにする)。なお、低血糖のリスクが他の血糖降下薬より高いと考えられる薬剤(SU薬など)との併用については、1年間投与した100例の評価データを収集することが望ましい。

\*ここでいう被併用薬群とは各種血糖降下薬の種類別に群をわけたものを指す。(例えばSU薬群、速効型インスリン分泌促進薬群、ビッグアナイド薬群、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬群、チアゾリジン薬群、DPP-4阻害薬群、GLP-1受容体作動薬群など。)

### ③ 観察項目、観察間隔、評価法

原則として、単独療法試験に準ずるが、被併用薬に低血糖のリスクがある場合(SU薬など)、低血糖の発生には十分留意した試験デザインを考慮しなければならない。

## 3-3-3. インスリン製剤との併用療法長期投与試験

### (1) 目的

インスリン製剤と治験薬を長期間併用した場合の安全性及び有効性を評価することを目的とする。インスリン製剤の用法・用量変更による安全性及び有効性の影響が大きいと考えられることから、被併用薬であるインスリン製剤の用法・用量を原則として一定とする二重盲検期間(通常12~24週間)が必要である。その後は、インスリン製剤の用量調節を可能とすることで差し支えなく、また、非盲検としてもよい。

### (2) 試験担当者

前期第II相試験に準ずる。

### (3) 対象

インスリン製剤を一定期間投与されている2型糖尿病患者で、効果不十分な成人を原則とする。

#### (4) 評価項目

主要評価項目は、被併用薬であるインスリン製剤の用法・用量を原則として一定とする二重盲検期間では HbA1c、その後の期間では安全性とする。

#### (5) 試験期間

ICHE1 ガイドラインにおける安全性を評価するために必要な症例数を考慮し、二重盲検期間を含む投与期間は 1 年間(52 週間)以上とする。

#### (6) 試験計画

##### ①用法・用量

治験薬については原則として単独療法の長期投与試験で使用した用法・用量と同一とする。被併用薬であるインスリン製剤の用法・用量を原則として一定とする二重盲検期間においては、適切な中止基準を設定する等、被験者に対する倫理的配慮が必要である。

##### ②試験症例数

1 年間投与した 100 例の評価データを収集することが望ましい。

##### ③観察項目、観察間隔、評価法

原則として、単独療法試験に準ずるが、低血糖の発生には十分留意した試験デザインを考慮しなければならない。

#### 4. 製造販売後調査等

様々な背景を持った患者も含めて、医薬品がどのような使われ方をしているか情報収集することで、適正使用のための情報を得ることが製造販売後の試験及び調査の目的の一つである。製造販売後の広い範囲での臨床使用の結果により、医薬品の安全性と有効性を確認するとともに、その有用性を評価する。特に、血糖降下薬の臨床的使用はその性質上長期間にわたるだけに、広範かつ長期使用の経験が重要であり、少なくとも 3 年間以上にわたる投与経験によって、次のような点に関して調査結果を得るように努力すべきである。なお、製造販売後臨床試験を実施することが適切と考えられる場合は、その実施を検討すべきである。

(1) 低血糖などの安全性情報、薬物相互作用情報

(2) 糖尿病合併症への影響

(3) 心血管疾患への影響

(4) 悪性腫瘍への影響

(5) 有効性

#### 5. 効能・効果の記載

上記に基づき臨床試験を実施し、2 型糖尿病に対して治験薬の有用性が確認された場合、その効能・効果の記載は、「2 型糖尿病」とするのが適当である。

#### IV. インスリン製剤の評価方法

インスリン製剤は、単剤では超速効型、速効型、中間型、混合型、持効型に主に分類され、超速効型と持効型等の異なる種類の配合剤等がある。新有効成分含有医薬品の場合は、少なくとも下記の試験を実施する。混合型製剤や配合剤等の場合は、開発するインスリン製剤の特徴に応じて、下記の試験のうち該当する試験を実施することに加え、混合(配合)する比率や量の妥当性を裏付けるデータが得られるよう適切な試験を実施する。

##### 1. 症状とその関連項目の評価及び評価に関するその他の注意

Ⅲ. 1.を参照。

##### 2. 非臨床試験

Ⅲ. 2. を参照。

なお、新有効成分含有医薬品の場合は、*in vitro* 及び *in vivo* の両面から作用機序や薬効を説明すること。その際、インスリン受容体への結合親和性や受容体の自己リン酸化、シグナリング分子のリン酸化への影響、腫瘍増殖誘発能、インスリン受容体発現細胞における生体反応等を説明すること。また、インスリンアナログの場合は、IGF-1 受容体を介する作用等の他のインスリン作用に対しても検討すること。

##### 3. 臨床試験

Ⅲ. 3. を参照。

#### 3-1 第Ⅰ相試験

##### (1) 目的

第Ⅰ相試験は、非臨床試験から得られた情報をもとに、治験薬をはじめてヒトに適用する臨床試験の最初の段階である。比較的限定された被験者(健康志願者、1型糖尿病患者、2型糖尿病患者)が対象となり、治験薬のヒトにおける安全性の確認に重点がおかれる。またこの段階で、治験薬の薬物動態学的性質の検討及び薬力学的検討もなされる。

薬物動態については、投与方法又は投与部位の違いによる影響、年齢による影響(成人と小児)、特別な患者集団(肝機能障害患者、腎機能障害患者)による影響等が検討される。薬力学については、通常、グルコースクランプ法によるグルコース注入率等に基づいた検討が行われ、被験者内変動等についての検討も行われる。

持効型インスリンについては、定常状態での薬物動態/薬力学の検討が推奨される。混合型インスリン又は配合剤の場合は、速効型成分と持続型成分の比に応

じた薬物動態/薬力学の比較検討が必要となる。特に、配合剤の場合は単剤との薬物動態/薬力学の関係についても確認する。

なお試験を進めるにあたっては、被験者の安全の確保を常に優先するように心がけねばならない。とりわけ低血糖の発現、重症化に対して十分な対応を心がけるべきである。

#### (2) 試験担当者

インスリン製剤及び他の血糖降下薬の臨床薬理や臨床評価について、十分な知識と経験を有する医師が適当である。

#### (3) 対象

健康成人、1型糖尿病患者又は2型糖尿病患者を対象とする。女性、あるいは高齢者の被験者を含む場合は試験方法に対して特別な配慮が必要である。試験期間中、被験者を入院もしくは、それに準じた状態に置くものとする。

#### (4) 試験方法

健康成人を対象とした試験では原則として二重盲検法により試験を行う。1型又は2型糖尿病患者を対象とした試験では、類似の薬物動態プロファイルを有する既承認のインスリン製剤を対照薬とし、原則として二重盲検法により行う。

試験期間を通じ被験者は過度な運動やアルコール摂取を避け、評価指標に応じて、理想体重当たりのエネルギーを一定にした同一の基準食を摂る等、評価指標に対する影響を最小限にするよう注意する。

##### 1) 用法・用量

非臨床試験成績から推定された安全な最低用量から投与を開始し、慎重に用量を漸増して単回投与試験を実施する。単回投与試験において安全性及び忍容性が確認された用量範囲を考慮した上で、反復投与試験へ進む。なお、必要に応じ、用法を変えて単回投与、反復投与試験を実施することも検討する。

##### 2) 観察項目

自覚症状、他覚所見、検査成績について、適切な間隔で、詳細に検討する。薬物動態学的な検討を加えることによって、治験薬の吸収・分布・代謝・排泄に関する諸性質を明らかにし、治験薬の用量や治験計画などに有用な知見を得ることができる。観察項目についての例を以下にあげる。

###### a. 自覚症状

###### b. 他覚所見

血圧・脈拍数・呼吸数、体温、体重、心電図、一般的身体所見、眼底所見等

###### c. 検査項目

薬物動態：血中薬物濃度

糖代謝関連：血漿グルコース、HbA1c、血中インスリン、Cペプチド、グルカゴン、1,5-AG、グリコアルブミン、ケトン体等

血液一般：白血球数、赤血球数、赤血球恒数 (MCV、MCH、MCHC)、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分類 (好中球、好酸球、好塩基球、単球、リンパ球)

血液生化学：総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、電解質、脂質 (総コレステロール、トリグリセリド、HDL-コレステロール等)、AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、 $\gamma$ -GTP、CK(CPK)等

尿検査：外観 (色調、混濁)、比重、定性 (pH、糖、蛋白、潜血、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン)、沈渣 (赤血球、白血球、扁平上皮等)

その他：非臨床試験成績から想定される検査項目

#### (5) 評価

以上の試験結果の評価として、有害事象の種類・程度・発現時期・処置の有無や、臨床検査値の異常変動の種類・程度等を確認する。また、治験薬の薬物動態学的及び薬力学的な特性を解析評価する。以上の評価より有用な用法・用量についての知見が得られれば、次相へ進むことができる。

### 3-2 第Ⅱ相試験 (適宜)

既存の製剤からの切替え時の投与量と低血糖の関係等の検討が適宜行われる。試験方法については、試験内容に応じて第Ⅰ相試験及び第Ⅲ相試験に準じた形式で行われる。

### 3-3 第Ⅲ相試験

第Ⅲ相試験においては通常、薬物動態学的に類似していると思われる既承認製剤を対照薬とした比較試験により被験薬の有効性及び安全性を検討する。

インスリン製剤は一般に長期間投与されるため、新有効成分含有医薬品の場合は、ICH E1 ガイドラインを参考に、少なくとも6ヶ月以上投与された症例が300例以上、1年以上投与された症例が100例以上の長期投与が求められる。インスリン製剤を使用中の患者を対象とした試験においては、既存製剤からの切り替え初期における用量、有効性・安全性についても確認が必要である。新有効成分含有医薬品の場合は、少なくとも3-3-1 から3-3-3 に記載する試験を実施する。混合型製剤や配合剤等の場合は、開発するインスリン製剤の特徴に応じて、3-3-1 から3-3-3 に記載する試験のうち該当する試験を実施する。また、いずれのインスリン製剤においても、開発する薬剤の主な対象集団と想定される患者層に対して、推奨する用法での検討を行う。その際は、開発する薬剤の特性に応じた投与間隔 (Basal インスリン等) や食事とのタイミング (Bolus インスリン等) を考慮することが必要である。なお、インスリンアナ

ログの場合は抗体の測定法を開発し、抗体産生と有効性及び安全性の検討を行う。  
必要に応じ第 III 相試験以外においても検討する。

### 3-3-1 1型糖尿病患者対象比較試験

#### (1) 目的

1 型糖尿病患者を対象に治験薬の有用性をより客観的に検証することを目的とする。このため、適切な対照薬を選び並行群間比較試験を行う。

#### (2) 試験担当者

インスリン製剤の臨床薬理に精通し、かつ臨床応用と評価に十分な知識と経験を有する医師が適当である。

#### (3) 対象

1 型糖尿病患者

#### (4) 評価項目

- 1) 有効性: 主要評価項目(24 週後の HbA1c を基本とするが、薬剤の特徴に応じた評価項目設定が追加で必要な場合もある)、副次評価項目(24 週後の空腹時血糖値、食後血糖値、SMBG による 1 日血糖プロフィール(少なくとも毎食前後と就寝前を含む 7 時点)、インスリン投与量等)
- 2) 安全性: 低血糖及び重症低血糖(糖質やグルカゴン等の投与等の他者の介助が必要な低血糖)、その他の有害事象(注射部位反応、アレルギー反応、悪性腫瘍、心血管リスク等)、身体所見、バイタルサイン、眼底検査、心電図、安全性に関する臨床検査項目、体重、抗体価(交叉抗体を含む)

#### (5) 試験期間

投与期間は治験薬の有効性、安全性を評価するに足る十分な期間が必要であり、原則として 24 週以上とする。また、適切な観察期間も設定する。

#### (6) 試験方法

##### 1) 用法・用量

推奨される用法で、開始用量は第 III 相試験以前に検討された切替え時の投与量設定等に基づき、その後のインスリン投与量については、目標とされた血糖値に達成するように予めインスリン投与量の調整基準を設定し、その基準に基づき用量調節する(Treat-to-target 試験)。

##### 2) 対照薬

試験計画(実施)時点において、本邦で臨床的評価が確立していると考えられ、かつ、薬物動態が類似していると考えられる既承認製剤の中から適切な薬剤を選択する。

##### 3) 試験症例数

既存の治療薬に対する非劣性又は優越性試験のいずれの場合であっても、統計学的な観点から、仮説を検証するために適切と考えられる症例数を設定することが必要である。また、治験薬の安全性についても評価しうる症例数が必要である。

4) 観察項目

主なものは第Ⅰ相試験に準じる。

5) 観察間隔

原則 2 週間間隔で被験者の状態を把握することが望ましい。なお、インスリン投与量が安定した場合は適宜調整してもよい。

6) 評価法

HbA1c のベースラインからの変化量、低血糖及び重症低血糖の発現率、夜間に発現した低血糖及び重症低血糖の発現率。

なお、開発薬剤の種類や特性に応じて、空腹時血糖値や食後血糖 2 時間値等も設定される。

### 3-3-2 2型糖尿病患者対象比較試験

(1) 目的

インスリン未治療かつインスリンを除く血糖降下薬で効果不十分な 2 型糖尿病患者及びインスリン治療を実施中の 2 型糖尿病患者を対象に、治験薬の有用性をより客観的に検証することを目的とする。このため、適切な対照薬を選び並行群間比較試験を行う。

(2) 試験担当者

1 型糖尿病患者対象比較試験に準じる。

(3) 対象

インスリン未治療かつインスリンを除く血糖降下薬で効果不十分な 2 型糖尿病患者、インスリン治療を実施中の 2 型糖尿病患者

(4) 評価項目

- 1) 有効性: 主要評価項目(24 週後の HbA1c を基本とするが、薬剤の特徴に応じた評価項目設定が必要な場合もある)、副次評価項目(24 週後の空腹時血糖値、食後血糖値、SMBG による 1 日血糖プロファイル(少なくとも毎食前後と就寝前を含む 7 時点)、インスリン投与量等)
- 2) 安全性: 低血糖及び重症低血糖(糖質やグルカゴン等の投与等の他者の介助が必要な低血糖)、その他の有害事象(注射部位反応、アレルギー反応、新生物、心血管リスク等)、身体所見、バイタルサイン、眼底検査、心電図、安全性に関する臨床検査項目、体重、抗体価(交叉抗体を含む)

(5) 試験期間

投与期間は治験薬の有効性、安全性を評価するに足る十分な期間が必要であり、原則として 24 週以上とする。また、適切な観察期間も設定する。

#### (6) 試験方法

##### 1) 用法・用量

推奨される用法で、目標とされた血糖値に達成するように予めインスリン投与量の調整基準を設定し、その基準に基づき用量調節する (Treat-to-target 試験)。インスリン使用中の患者に対しては、開始用量は第 III 相試験以前に検討された切替え時の投与量設定等に基づくものとする。

##### 2) 対照薬

試験計画 (実施) 時点において、本邦で臨床的評価が確立していると考えられ、かつ、薬物動態が類似していると考えられる治療薬の中から適切な薬剤を選択する。

##### 3) 試験症例数

既存の治療薬に対する非劣性又は優越性試験のいずれの場合であっても、統計学的な観点から、仮説を検証するために適切と考えられる症例数を設定することが必要である。また、治験薬の安全性についても評価しうる症例数が必要である。

##### 4) 観察項目

主なものは第 I 相試験に準じる。

##### 5) 観察間隔

1 型糖尿病患者対象比較試験に準じる。

##### 6) 評価法

HbA1c のベースラインからの変化量、低血糖及び重症低血糖の発現率、夜間に発現した低血糖及び重症低血糖の発現率

なお、開発薬剤の種類や特性に応じて、空腹時血糖値や食後血糖 2 時間値等も設定される。

### 3-3-3 長期継続投与試験

#### (1) 目的

インスリン製剤の性質上、長期にわたる投与が一般的であるため、長期投与時の安全性及び有効性の確認が重要である。長期投与試験は、第 III 相比較試験に並行又は継続して実施される。

#### (2) 試験担当者

1 型糖尿病患者対象比較試験に準じる。

#### (3) 対象: 1 型糖尿病患者又は 2 型糖尿病患者

#### (4) 評価項目

- 1) 有効性: 52 週後の HbA1c、空腹時血糖値、食後血糖値、インスリン投与量
- 2) 安全性: 低血糖及び重症低血糖(糖質やグルカゴン等の投与等の他者の介助が必要な低血糖)、その他の有害事象(注射部位反応、アレルギー反応、新生物、心血管リスク等)、身体所見、バイタルサイン、眼底検査、心電図、安全性に関する臨床検査項目、体重、抗体価(交叉抗体を含む)

(5) 試験期間

投与期間は第 III 相比較試験と並行して行う場合は 52 週間以上、第 III 相比較試験から継続する場合は両試験合わせて 52 週以上とする。

(6) 試験方法

1) 試験症例数

52 週以上投与された評価症例数として 100 例以上

2) 観察間隔

第 III 相比較試験に準じて行う。なお、インスリン投与量が安定した場合は適宜調整可能である。

また、以下の項目について、第 III 相比較試験に準じて行う。

用法・用量、対照薬、観察項目、評価法

4. 製造販売後調査等

様々な背景を持った患者も含めて、医薬品がどのような使われ方をしているか情報収集することで、適正使用のための情報を得ることが製造販売後の試験及び調査の目的の一つである。製造販売後の広い範囲での臨床使用の結果により、医薬品の安全性と有効性を確認するとともに、その有用性を評価する。特に、インスリン製剤の臨床的使用はその性質上長期間にわたるだけに、広範かつ長期使用の経験が重要であり、少なくとも 3 年間以上にわたる投与経験によって、次のような点に関して調査結果を得るように努力すべきである。なお、製造販売後臨床試験を実施することが適切と考えられる場合は、その実施を検討すべきである。

- (1) 低血糖、注射部位反応、アレルギー反応などの安全性情報
- (2) 糖尿病合併症への影響
- (3) 心血管疾患への影響
- (4) 悪性腫瘍への影響
- (5) 有効性
- (6) 他のインスリン製剤から切り替え時の安全性・有効性
- (7) アナログ製剤にあっては抗体に関する情報
- (8) 超速効型製剤又は速効型製剤にあってはポータブルインスリン用輸液ポンプでの使用に関する情報

## V. その他

### 1. 2 型糖尿病の発症抑制

緒言で述べたとおり、糖尿病治療の目的は糖尿病合併症、特に大小血管障害の発症を防ぐことである。糖尿病の発症リスクの高い者に対して薬物療法による介入を行った場合に、大小血管障害の発症抑制がみられるかについては十分なエビデンスは得られていないため、2 型糖尿病の発症抑制を目的とした薬物療法では、対象となる群に対して大小血管障害の抑制効果についてのエビデンスを取得し、薬物療法の臨床的意義について説明することが求められる。一方で、2 型糖尿病の発症リスクの高い者に対して、薬物療法により 2 型糖尿病の発症抑制効果を示すこともあり得る。この場合にも、薬物療法の臨床的意義、リスク・ベネフィットを十分に説明することが必要であり、単に 2 型糖尿病の発症抑制のみならず、その他の臨床的有効性を示すことも考慮されるべきである。さらには、疾病に至る前から薬物投与を行うことについて、可能であれば医療経済学的な考察も望まれる。

2 型糖尿病発症に関して、耐糖能異常、空腹時血糖異常、妊娠糖尿病などがリスクとして知られるが、これらの集団は一様ではなく、2 型糖尿病発症のリスクも一定ではない。また、これらのリスクの高い集団においても全員が糖尿病に進展するわけではない。

2 型糖尿病発症のリスクが高い者に対しては、第一に食事運動療法による生活習慣への介入が重要である。生活習慣介入による 2 型糖尿病発症抑制効果については、国内外でエビデンスが蓄積され、その臨床的意義について一定のコンセンサスが得られている。十分な生活習慣への介入により耐糖能異常などが改善しない場合においては、薬物療法により 2 型糖尿病の発症抑制がもたらされる可能性があるが、2 型糖尿病の発症抑制を目的とした薬物療法は、未だ知見の乏しい領域であり、その臨床的意義は今後の知見の集積により定まっていくと考えられる。したがって、2 型糖尿病に対する薬物療法の有効性及び安全性の評価と、糖尿病に進展しない対象も含まれる糖尿病発症抑制を目的とした薬物療法の有効性及び安全性の評価は、同一ではなく、後者には極めて高い安全性が求められる。

上記の点を踏まえた上で、2 型糖尿病の発症抑制を目的とした薬物療法の開発では、臨床試験の主要評価項目として、例えば 2 型糖尿病発症割合の低下、2 型糖尿病発症の遅延効果などを検証することが考えられる。試験デザインについて現時点でコンセンサスは得られていないが、少なくとも以下の点に十分留意すべきである。

- (1) 十分な食事・運動療法を行っても効果が得られない等、薬物療法が必要な患者に限定すること
- (2) 有効性(発症抑制)が薬物投与中にのみ認められるものではないこと

血糖降下薬を用いて糖尿病の発症抑制を評価する場合は、薬剤が真に糖尿病の発症抑制をもたらしているのか、あるいは、薬物の血糖降下作用により、有

効性評価時点での検査値を単にマスクしているだけなのかを判別する必要がある。この判別評価には、適切なウォッシュアウト期間を設定しなければならない。

(3) 薬物投与中の安全性に加え、薬物投与終了後の安全性も長期に担保されること

基礎療法としての生活習慣への介入に関しては、以下の様な介入法を考慮すべきである。食事療法は、専門職種(医師・管理栄養士など)により作成されたプログラムに基づき、継続的な指導(例:月一回)と、定期的に(例:月一回)遵守状況の確認を行う。運動療法も、被験者の状態に合わせ同様に積極的介入を行う。食事・運動療法の実施にあたっては、体重・BMIなどの具体的な個別の達成目標を設け、試験集団での達成度を評価することが望ましく、目標達成の得られた集団と、得られなかった集団における薬物療法の有効性及び安全性に関する検討は、薬物療法の臨床的有用性評価に用いられる。

## 2. 外国データの利用、国際共同治験への参加について

2 型糖尿病では、コーカシアンと日本人とで患者背景、病態などに民族差がみられるとされており、外国データの利用、国際共同治験の参加については、ICH E5 ガイドライン、「国際共同治験に関する基本的な考え方について(平成 19 年 9 月 28 日付薬食審査発第 0928010 号)」、『「国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)」について(平成 24 年 9 月 5 日付 厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡)』を参考に、個別に判断する必要がある。その際には、医薬品医療機器総合機構の対面助言を利用し確認しておくことが望ましい。

## 3. ポータブルインスリン用輸液ポンプについて

超速効型インスリンの開発の場合にはポータブルインスリン用輸液ポンプにおける使用についても検討を行うことが望ましい。

#### 付則① 低血糖の定義について

低血糖は血糖降下薬の臨床評価の中で頻度が高い副作用である。一方で、収集方法や重症度の定義は薬剤間、試験間で異なる場合が見られ、低血糖の重症度の把握が不十分になる懸念がある。そのため、新規の血糖降下薬開発の臨床評価においては、低血糖の重症度の定義を統一しておくことが望ましい。低血糖の重症度の定義としては、広く使われている米国糖尿病学会の以下のような定義を使うことも推奨される。下記のうち、少なくとも上記3つ(重大な低血糖、症候性低血糖、無症候性低血糖症)については個々に収集することが望ましい。

##### ・重大な低血糖

他者により、積極的に糖質、グルカゴン投与、またはその他の蘇生処置を必要とするイベント。これらのエピソードでは、痙攣や昏睡を起こすのに十分な中枢神経症状を伴うことがある。これらのイベント中に血糖値を測定することはできない可能性があるが、正常血糖値への回復による中枢神経症状の回復は、当該イベントが、低血糖によっておこされたことの十分な証拠と考えられる。

##### ・症候性低血糖:

低血糖症の典型的な症状があり、血糖値が 70mg/dL 以下のイベント。

##### ・無症候性低血糖症:

低血糖症の典型的な症状はないが、血糖値が 70mg/dL 以下のイベント。

##### ・推定症候性低血糖:

血糖値は測定されていないが、血糖値の 70mg/dL 以下への低下により生じたと推定できる低血糖症状を伴うイベント。

##### ・相対的低血糖:

糖尿病患者の典型的な低血糖症状があると推定されるが血糖値が 70mg/dL 超のイベント

#### 付則② 新規血糖降下薬による心血管系疾患発症リスク評価に関する考え方

米国食品医薬品局(FDA)は、糖尿病患者では心血管系疾患発症リスクが高いことから、治験薬がこのリスクを増加させないことを確認するため、「新規糖尿病治療薬の心血管系疾患発症リスク評価に関する新基準」<sup>1)</sup>(以下、「FDAガイダンス」という)を定めている。人種や医療環境の異なる欧米と本邦との比較は必ずしも容易ではないが、本邦での2型糖尿病患者における心血管系疾患の発生頻度は、年間平均1%ないし1.5%程度と想定される<sup>2), 3), 4), 5), 6)</sup>。一方、欧米における糖尿病患者の心血管系疾患の発生頻度は、2%~2.5%であり<sup>7), 8), 9), 10), 11)</sup>、本邦に比し、心血管系合併症の罹患歴がある者の頻度が高いといった対象集団の違いはあるものの、全般的に高い傾向にある。また糖尿病治療薬以外に種々の介入が行われている場合が多く、糖尿病

治療薬の心血管系疾患の発症リスクを科学的に適切な方法で評価することは極めて困難であるとの問題点が指摘された。一方、血糖コントロールが一定期間不良であった場合には、その影響は長期にわたって継続することが示されている<sup>12)</sup>。したがって、多数の症例数が必要となる心血管系疾患発症リスク評価のために、対照群の症例数をいたずらに増やすことは、血糖コントロールが不十分な状態を多くの被験者に強いることにもつながりかねず、倫理的な問題が生じる懸念もある。更に欧米とは異なり、我が国の糖尿病患者の死因第一位は心血管疾患ではなく悪性腫瘍であるという疫学的事実<sup>13)</sup>からも、心血管リスクのみをことさら問題視することの妥当性についても疑問が残る。

一方、糖尿病患者に頻繁に使用される降圧薬や脂質代謝改善薬については心血管系疾患発症リスク評価に関する基準は現時点では設けられていない。その背景には一定の降圧効果やLDLコレステロール低下効果が心血管系疾患発症リスク抑制に寄与することが、信頼性の高いエビデンスとして受け入れられている現状がある。海外において、2型糖尿病患者の心血管系合併症に関する研究では、既往歴のない患者での心血管イベントの発現頻度は既往がある場合の1/2～1/4程度と報告されている<sup>10),11)</sup>。このため、FDAガイダンスは、2型糖尿病治療薬の心血管系合併症の発症リスクの評価に関して、既往歴のある患者での臨床試験を行うことを提案している<sup>1)</sup>。しかし、海外と比較して心血管系合併症の有病率が低い我が国においては、心血管系合併症の既往歴を有する患者を対象として承認前に心血管系合併症の発症を指標とする臨床試験を実施することは、必ずしも容易ではない。したがって、国内における第Ⅲ相検証試験では、何らかの代替指標を評価項目とすることが、現実的な対応として許容されると考えられる。

ここで注目すべきは、近年の海外における血糖コントロールと大血管疾患発症リスクとの関係を検討した大規模臨床介入試験(UKPDS 33+UKPDS 34, PROactive, ADVANCE, VADT, ACCORD試験)成績を基にしたメタアナリシスの結果である<sup>14)</sup>。いずれの試験も、より積極的な血糖コントロールが、いわゆるハードエンドポイントである致死性・非致死性心筋梗塞、冠動脈疾患、致死性・非致死性脳卒中、全死亡を抑制するかを検討するランダム化試験(RCT)であり、解析対象患者の総計は33,040例(積極的治療17,267例、標準治療15,773例)にのぼる膨大なものである。HbA1c値について、両群のベースライン時の7.8%から積極的治療群が6.6%に減少したのに対し標準治療群で7.5%への減少に留まり、変化量の差は0.9%であった。このメタアナリシスの結果は、より厳格な血糖管理が心血管疾患発症リスクを上昇させる可能性は低いことを示唆するとともに、特定の治療薬、治療法が心血管疾患リスク増大に働くとの結論も導きだしてはいない。一方、この報告は心血管系合併症の発症に寄与している可能性がある因子として脂質、血圧、体重(BMI)、低血糖などを指摘している。

したがって、これらの因子及び既知の心血管系リスクについて何らかの悪影響が懸念される場合、新規作用機序でこれらの因子に関する情報が不十分な場合、あるいは同じクラスの薬剤が心血管系合併症について有害な影響をもたらすことが示されている等の場合には、承認前に、より長期間の臨床試験成績から心血管系合併症の発症リスクの評価を行うべきかどうかを検討したうえで、臨床開発を進める必要がある。

以上の論点より、我が国の新規血糖降下薬の承認審査においては、低血糖、体重増加等の糖尿病治療特有の問題、血圧、心電図等の生理機能検査所見、脂質代謝マーカー(LDL-コレステロール、HDL-コレステロール等)等を含む血液生化学検査所見など心血管系疾患のリスク予知因子となりうる臨床検査パラメータ、更には心血管系有害事象の発現頻度等により、心血管系への影響を総合的に判断するのが適切である。

- 1) Guidance for Industry. Diabetes Mellitus – Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). (Dec 2008).
- 2) 山田信博. 糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する調査研究 (JDS Study). 日本糖尿病学会編. 糖尿病学の進歩 第42集. 東京: 診断と治療社; 2008. p.185-7.
- 3) Fujishima M, Kiyohara Y, Kato I, Ohmura T, Iwamoto H, et al. Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan: The Hisayama Study. *Diabetes* 45(Suppl 3):S14-16, 1996
- 4) Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *JAMA* 300:2134-41, 2008
- 5) Hayashi T, Kawashima S, Itoh H, Yamada N, Sone H, et al. Japan CDM group. Importance of lipid levels in elderly diabetic individuals: baseline characteristics and 1-year survey of cardiovascular events. *Circ J.* 72:218-252, 2008
- 6) Kaku K, Daida H, Kashiwagi A, Yamashina A, Yamazaki T, et al. Long-term effects of pioglitazone in Japanese patients with type 2 diabetes without a recent history of macrovascular morbidity. *Curr Med Res Opin.* 25:2925-32, 2009
- 7) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*

352:837-53, 1998

- 8) The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2560-72, 2008
- 9) Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, et al.; the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360:129-39, 2009
- 10) The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effect of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2545-59, 2008
- 11) Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, et al.; DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: The DIAD Study. *JAMA* 301:1547-1555, 2009
- 12) Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, & Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359:1577-1589, 2008
- 13) 堀田 饒, 中村 二郎, 岩本 安彦, 大野 良之, 春日 雅人, 他, アンケート調査による日本人糖尿病の死因—1991~2000年の10年間, 18,385名での検討—. *糖尿病* 50: 47-61, 2007
- 14) Ray K, Rao S, Seshasai K, Wijesuriya S, Sivakumaran R, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials *Lancet*. 373: 1765-72, 2009