

糖尿病性腎症治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン（案）

I. 緒言

近年の2型糖尿病の増加に伴い、糖尿病性腎症の患者数も増加の一途をたどり、1998年以降は、糖尿病性腎症が慢性透析療法導入の最大の原因疾患となっている¹。また、腎症患者では心血管疾患の発症リスクが増大することから、腎症は糖尿病患者の生命予後に対する重要な規定因子となっている²。糖尿病性腎症の治療目的は、透析導入を回避、遅延するのみならず、心血管疾患発症の抑制によって、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であり、糖尿病性腎症治療薬の開発が喫緊の課題となっている。

糖尿病性腎症の治療薬の臨床の評価方法に関しては、真のエンドポイントとなる生命予後の改善効果を示すために、血清クレアチニン値倍増、末期腎不全への進行及び死亡等の複合エンドポイントを主要評価項目として腎予後の改善効果を示すことが国際的に求められている³。しかしながら、このような複合エンドポイントを設定した臨床試験では、対照（プラセボ等）との比較によるイベントの発現までの期間の延長から予後改善効果を検証する必要があるため、長期間かつ大規模な試験が必要となる。このため、糖尿病性腎症治療薬として承認されている薬剤は極めて少ないのが現状である。一方、糖尿病治療ガイド等では、尿中アルブミン値、尿蛋白定量及び腎機能によって糖尿病性腎症の病期を判断し、病期に応じて治療方針を決定することが推奨されており、医療現場ではこれらのガイドに基づく診療が行われている⁴。腎機能の評価には主に血清クレアチニン値(Cr)、推算糸球体濾過量(eGFR)又はクレアチニンクリアランス(Ccr)が用いられていることから、実臨床で透析導入時期の推定に使用されているこれらの指標を、薬剤の治療効果を評価するための代替評価項目として使用する考え方を検討すべきとの臨床現場からの指摘もある。また、近年、早期腎症における治療の介入により微量アルブミン尿期から正常アルブミン尿期に寛解することが報告されている⁵⁻⁷。正常アルブミン尿期への寛解は、腎症進行の抑制、心血管イベントの抑制につながることを報告されている⁸⁻¹⁰。

本ガイドラインは、糖尿病性腎症に対する治療薬の円滑な開発に資するために、治療薬の臨床的有用性の評価方法を、現時点でのエビデンスを基に、国際的な評価方法を加味して作成したものである。今後のさらなるエビデンスの集積、国際的な評価方法の変化には、柔軟に対応する必要がある。また、本ガイドラインの適用に当たっては、患者の利益を慎重に配慮すべきである。

引用文献：

1. 日本透析医学会. 我が国の慢性透析療法の現状. (2011).
2. Adler, A. I., *et al.* Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom

- Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney international* **63**, 225-232 (2003).
3. Levey, A.S., *et al.* Proteinuria as a surrogate outcome in CKD: report of a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* **54**, 205-226 (2009).
 4. 日本糖尿病学会. 糖尿病治療ガイド. (2012-13).
 5. de Boer, I.H., *et al.* Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. *Archives of internal medicine* **171**, 412-420 (2011).
 6. Araki, S., *et al.* Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* **54**, 2983-2987 (2005).
 7. Yamada, T., *et al.* Development, progression, and regression of microalbuminuria in Japanese patients with type 2 diabetes under tight glycemic and blood pressure control: the Kashiwa study. *Diabetes care* **28**, 2733-2738 (2005).
 8. Araki, S., *et al.* Reduction in microalbuminuria as an integrated indicator for renal and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* **56**, 1727-1730 (2007).
 9. Gaede, P., Tarnow, L., Vedel, P., Parving, H.H. & Pedersen, O. Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatment preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* **19**, 2784-2788 (2004).
 10. Ruggenenti, P., *et al.* Effects of verapamil added-on trandolapril therapy in hypertensive type 2 diabetes patients with microalbuminuria: the BENEDICT-B randomized trial. *Journal of hypertension* **29**, 207-216 (2011).

II. 糖尿病性腎症の特徴

1. 疾患の概念

糖尿病性腎症は、長期間持続する高血糖に伴う代謝障害によって発症し、持続的に進行する、蛋白尿を主体とした糖尿病合併症である。発症後、次第にアルブミン尿及び蛋白尿が増加し、典型的な症例ではネフローゼ症候群を呈するが、蛋白尿の増加に伴って腎機能が次第に低下し、最終的に末期腎不全に至り慢性透析療法が必要となる。糖尿病性腎症患者は腎症を合併していない糖尿病患者に比べて心血管疾患を併発するリスクが高く、生命予後は不良である。

2. 糖尿病性腎症の病期分類¹¹

我が国の糖尿病性腎症の病期分類では、2型糖尿病が発症してから末期腎不全に至るまでの全ての経過を、1) 蛋白尿と、2) 腎機能 (GFR) の2つの指標によって5つの病期に分類している。

蛋白尿の指標として、尿中アルブミン値あるいは尿蛋白値を用いるが、尿中アルブミン値は、試験紙法で蛋白尿を検出するよりも早期に腎障害を診断する指標である。2005年に糖尿病性腎症合同委員会から報告された早期糖尿病性腎症の診断基準では、尿蛋白陰性又は1+程度の患者を対象に、午前中の随時尿を用いて、尿中アルブミン濃度とクレアチニン濃度から尿中アルブミン値 (尿中アルブミン/Cr 比) を測定して、30以上300mg/gCr未満を微量アルブミン尿と定義している。アルブミン尿が陽性である場合、異なる日に3回測定して2回以上陽性であれば、アルブミン尿陽性と診断する。24時間蓄尿を用いる場合には、尿中アルブミン排泄率が30以上300mg/24hr未満、時間尿を用いた場合は20以上200 μ g/min未満を微量アルブミン尿と定義する。

腎機能の指標として、現在、日本腎臓学会よりCr、年齢、性別を用いた推算GFR (eGFR) の計算式が示されている。

(1) 腎症第1期 (腎症前期) : GFRが30 ml/min/1.73 m²以上を示し、正常アルブミン尿 (尿アルブミン値30 mg/gCr未満) の時期である。

(2) 腎症第2期 (早期腎症期) : GFRが30 ml/min/1.73 m²以上を示し、微量アルブミン尿 (尿アルブミン値30mg/gCr以上300mg/gCr未満) を呈する時期である。

(3) 腎症第3期 (顕性腎症期) : GFRが30 ml/min/1.73 m²以上を示し、顕性アルブミン尿 (尿中アルブミン値300 mg/gCr以上) あるいは持続性蛋白尿 (尿蛋白値0.5 g/gCr以上) を呈する時期である。

(4) 腎症第4期 (腎不全期) : GFRが30 ml/min/1.73 m²未満を示す時期であるが、蛋白尿の有無は問わない。

(5) 腎症第5期 (透析療法期) : 血液透析又は持続式携帯型腹膜透析 (CAPD) 等、腎代替え

療法を行う必要がある時期である。

※日本腎臓学会編 CKD 診療ガイドに記載されている CKD の重症度分類¹²は下記の通りである。

原疾患		尿蛋白区分		A1	A2	A3
糖尿病		尿アルブミン定量 (mg/日)		正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
		尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)		30未満	30~299	300以上
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 不明 その他		尿アルブミン定量 (mg/日)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
		尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)		0.15未満	0.15~0.49	0.50以上
GFR (ml/分/1.73m ²)	G1	正常または高値	>90			
	G2	軽度低下	60~89			
	G3a	軽度~中等度低下	45~59			
	G3b	中等度~高度低下	30~44			
	G4	高度低下	15~29			
	G5	腎不全	<15			

重症度は原疾患・GFR 区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する。CKD の重症度分類は死亡、末期腎不全、心血管死亡発症のリスクを白のステージを基準に、ステージが色の濃いものに上昇するほどリスクは上昇する。

(KDIGO CKD ガイドライン 2012 を日本人用に改変)

3. 疫学

日本透析医学会¹によると、新規慢性透析療法導入の原因疾患は、2011 年には糖尿病性腎症が 44.2% (約 1 万 7 千人) を占め、第一位となっている。また、現在慢性透析療法を行っている患者約 30.4 万人のうち、糖尿病性腎症によるものが 36.6% を占め、累積患者数としても第一位となった。

4. 臨床的特徴

糖尿病性腎症の臨床的特徴は、アルブミン尿及び蛋白尿を主体とした尿所見と、進行性の腎機能低下である。一般的には腎症初期では、自覚症状や特徴的な身体的所見は乏しい。腎症進展に伴い、下腿・顔面の浮腫、腎性貧血による動悸や立ちくらみ、血清カリウムの増加や血清カルシウムの低下等の電解質異常、尿素窒素の蓄積、代謝性アシドーシスによる悪心・嘔吐がみられるようになり、全身への体液貯留を反映して、全身浮腫、うっ血性心不全、肺水腫、動悸、呼吸困難等が出現する。厚生労働省科学研究・腎不全医療研究班による慢性腎不全透析導入基準を参考にして、患者の臨床症状、腎機能、日常生活障害度の程度を基に、透析療法導入を決定する。慢性腎不全及び慢性透析療法への進行は、患者の QOL を著しく低下させ、心筋梗塞や脳梗塞等の大血管障害を高頻度に合併して生命予後に大きく影響する。

引用文献：

11. 糖尿病性腎症病期分類 2014 の策定（糖尿病性腎症病期分類改訂）について，糖尿病性腎症合同委員会，*糖尿病*，57(7)： 529-534， 2014
糖尿病性腎症病期分類 2014 の策定（糖尿病性腎症病期分類改訂）について，糖尿病性腎症合同委員会，*日本腎臓学会誌*， 56(5)： 547-552， 2014
糖尿病性腎症病期分類 2014 の策定（糖尿病性腎症病期分類改訂）について，糖尿病性腎症合同委員会，*日本透析医学会雑誌*， 47(7)： 415-419， 2014
糖尿病性腎症病期分類 2014 の策定（糖尿病性腎症病期分類改訂）について，糖尿病性腎症合同委員会，*日本病態栄養学会誌*， 17(3)， 325-330， 2014.
12. 日本腎臓学会編 *CKD 診療ガイド* p3 2012

Ⅲ. 糖尿病性腎症を対象とした治療薬の臨床試験における留意点

1. 糖尿病性腎症を対象とする臨床試験において考慮すべき観察項目

詳細な測定方法については、各種ガイドラインに準ずる。

(以下の項目はあくまで例であり、対象薬剤の特徴を考慮して適切な評価項目を選択する)

(1) 自覚症状

(2) 他覚所見

血圧、脈拍数、呼吸数、体温、身長、体重 (BMI)、一般的身体所見等

(3) 検査項目

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) 等

血液生化学：総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、LDH、 γ -GTP、脂質 (総コレステロール、トリグリセリド、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール等)、CK (CPK)、尿酸、電解質等

腎機能 (血液生化学検査)：GFR (eGFR、Ccr、イヌリンクリアランス等)、血清 Cr、尿素窒素、血清シスタチン C 等

尿検査：早朝尿の尿中アルブミン値 (尿中アルブミン/Cr 比)、蓄尿によるアルブミン排泄率、尿蛋白定量 (早朝尿による尿蛋白/Cr 比、蓄尿による尿蛋白排泄量等)、尿中 IV 型コラーゲン値、尿中 L-FABP 値、尿中電解質、尿中尿素窒素、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) 等

糖代謝関連：血糖、HbA1c、グリコアルブミン、1,5-AG 等

胸部 X 線検査、心電図等

(4) その他

2. 糖尿病性腎症を対象とした臨床試験を遂行する上での留意点

(1) 第 2 期までは、腎症が薬剤の体内動態に及ぼす影響はほとんどないため、第 1 期と同様に薬剤を通常量で使用できる。第 3 期以降では、腎排泄を主とする薬物では、腎機能低下とともに血中濃度の上昇が懸念されるため、血中濃度の変化が薬物の評価に及ぼす影響を考慮する必要がある。

(2) 食事療法及び運動療法は各病期によって異なるが、これらの不遵守は、治験薬の適正な評価が困難となる原因になりうるため、適切な指導と遵守に留意する。

(3) 腎症の進行に伴い、血糖の変動が大きくなりやすい。そのため、患者の病態に適した治療を選択し、血糖管理を行う必要がある。

(4) 高血圧合併例では、原則として、高血圧治療ガイドライン等に基づき、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬あるいはアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）を使用した治療を行い、必要に応じて治療薬を追加して、血圧の正常化を図る。

(5) 脂質異常症合併例では、原則として、スタチン等を使用した治療を行い、脂質代謝の補正を行う。

(6) 治験薬の評価期間中はできる限り併用薬の種類及び用量は変更せず、必要に応じて試験開始前より事前に治療内容を最適化し患者の状態や併用薬の用法・用量が一定期間以上安定していることが望ましい。

IV. 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。

治験に用いる開発対象の薬物（以下「治験薬」という。）を初めて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」（平成 22 年 2 月 19 日薬食審査発 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。

1. 効力を裏付ける試験 (*in vitro*, *in vivo*)

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し、その効果について、適切な動物種、モデルを使用し評価する。動物モデルは、自然発症モデル動物として、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）、NSY マウス（2 型）、GK ラット（非肥満 2 型）、WBN/Kob 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）、OLETF ラット（肥満 2 型）等が、薬物投与により作成されるモデル動物として、ストレプトゾトシン誘発非肥満 1 型糖尿病モデルマウス、ラットがある（肥満動物学会ホームページ参照 <http://jsedo.jp/>）。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、尿中アルブミン値、尿蛋白定量、GFR、腎組織における形態学的な評価、その他必要に応じて治験薬の作用機序を考慮した適切な薬理的評価指標等の評価項目により検討する。

2. 薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄に関する資料）

動物を用いて吸収、分布、代謝、排泄を検討し、治験薬の薬物動態を明らかにする。特に臨床試験では腎機能が低下した患者を対象とすることが多くなることが想定されるため、治験薬の動態特性に関する情報は動物における毒性及び薬理試験の条件設定に役立つだけでなく、ヒトでの有効性及び副作用発現の可能性を予測するために有用である。また、*in vitro*における検討で、治験薬の代謝に関わる代謝酵素、ヒトで生成する可能性のある代謝物や代謝物の薬理活性の有無を明らかにすることが必要である。それらの情報は、代謝物の薬物動態が治験薬の有効性及び安全性に及ぼす影響や、糖尿病性腎症患者が治験薬と併用することが想定される薬剤との薬物相互作用を推測する上で有用である。

3. 副次的薬理試験、安全性薬理試験
4. その他の薬理試験
5. 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

V. 臨床試験

臨床試験は、ヘルシンキ宣言等の人権尊重の精神に則り、「医薬品の臨床試験の実施の基準」(GCP : Good Clinical Practice) 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なければならない。

臨床試験で検討される治験薬は、非臨床試験において対象疾患に対する薬効、安全性、及び薬物動態等が確認されており、ヒトを対象とする臨床試験が許容される安全性の範囲内で効果を発揮することが想定されるものに限られる。臨床試験は第Ⅰ相、Ⅱ相、Ⅲ相、Ⅳ相（製造販売後）と段階的に実施され、得られた情報は次の段階への設定根拠となる。各相で有効性及び安全性を検討し、有効性及び安全性が疑われる場合は前段階に戻って再検討を行う必要がある。

1. 第Ⅰ相試験

(1) 目的

第Ⅰ相試験は、ヒトにおける治験薬の安全な投与量や投与方法を検討する。治験薬をヒトに適用する臨床試験の最初の段階であり、原則として健康成人が対象となり、安全性の確認に重点が置かれる。被験者の安全の確保に十分な配慮を行う。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行われる。

(2) 試験担当者

糖尿病や腎症に対する十分な知識と経験を有する臨床医が、非臨床責任者や臨床薬理学に精通した専門家との協力のもとに実施する。

(3) 対象

原則として、健康成人を対象とする。ただし、健康成人では忍容性に問題がある場合や治験薬の特性に応じて、糖尿病性腎症患者を対象とすることも考慮する。また、試験期間中、被験者を入院又はそれに準じた状態に置くものとする。

(4) 試験方法

プラセボを用いた二重盲検法による比較試験を行う。原則として、試験期間を通じて被験者には全て同一の基準食を摂らせるものとする。

① 用法・用量

非臨床試験の成績から安全と推定された最低用量から慎重に用量を漸増して単回投与試験を行う。次に、単回投与試験で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・用量を変えて単回投与試験、反復投与試験を実施する場合があります。

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。治験薬の吸収・分布・代謝・排泄に関する諸性質を明らかにすることで、治験薬の用量や治験計画等に有用な情報を得ることができる。観察項目について、例を以下にあげる。

詳細な測定方法については、各種ガイドラインに準ずる。

a. 自覚症状

b. 他覚所見

血圧、脈拍数、呼吸数、体温、身長、体重 (BMI)、一般的身体所見等

c. 検査項目

薬物動態：血中薬物濃度、尿中薬物濃度、代謝物等

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) 等

血液生化学：総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、LDH、 γ -GTP、脂質 (総コレステロール、トリグリセリド、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール等)、CK (CPK)、尿酸、電解質等

腎機能 (血液生化学検査)：GFR (eGFR、Ccr、イヌリンクリアランス等)、血清 Cr、尿素窒素、血清シスタチン C 等

尿検査：早朝尿の尿中アルブミン値 (尿中アルブミン/Cr 比)、蓄尿によるアルブミン排泄率、尿蛋白定量 (早朝尿による尿蛋白/Cr 比、蓄尿による尿蛋白排泄量等)、尿中 IV 型コラーゲン値、尿中 L-FABP 値、尿中電解質、尿中尿素窒素、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) 等

糖代謝関連：血糖、HbA1c、グリコアルブミン、1,5-AG 等

胸部 X 線検査、心電図等

d. その他：非臨床試験から検討を要すると判断された項目。

(5) 評価

評価としては、有害事象の種類・程度・発現時期・処置の有無や、臨床検査値の異常値の種類・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。以上の評価により有用な用法・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。

2. 第Ⅱ相試験

健康成人及び腎機能低下被験者（実施されていれば）を対象とした第Ⅰ相試験の結果を評価して、第Ⅱ相試験を開始する。第Ⅱ相試験は、糖尿病性腎症患者を対象として治験薬の有効性及び安全性を探索的に検討する前期第Ⅱ相試験と、第Ⅲ相試験の実施に際して治験薬の用法・用量を決定するための後期第Ⅱ相試験に分けることもできる。また、早期腎症（第2期）、顕性腎症以降（第3・4期）ともに、早朝尿の尿中アルブミン値（尿中アルブミン/Cr比）、蓄尿による尿中アルブミン排泄率、又はGFRを評価項目とすることが推奨される。GFRはeGFR、Ccr、イヌリンクリアランス等のいずれかを用いる。

2-1-1. 前期第Ⅱ相試験（早期腎症期＝腎症第2期）

(1) 目的

糖尿病性腎症患者（早期腎症期＝腎症第2期）を対象に効果の有無、安全性の確認を行う。

(2) 試験担当者

糖尿病性腎症治療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

糖尿病性腎症第2期の患者であり、原則として、状態が安定した成人を対象とする。

(4) 主要評価項目

早朝尿の尿中アルブミン値（尿中アルブミン/Cr比）、蓄尿による尿中アルブミン排泄率、又はGFR。尿中アルブミン値、蓄尿による尿中アルブミン排泄量は、日差・日内変動があるため、複数回の測定（最低2回）により評価することが望ましい。

(5) 試験期間

投与開始前のデータを収集するために、また、可能な限り血糖、血圧、脂質、尿中アルブミン量、腎機能が安定した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。投与期間は治験薬の特性等により有効性について探索的な検討ができる期間を設定する。

(6) 試験計画

① 用法・用量

治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。

② 対照薬

プラセボ対照比較試験が望ましい。

③ 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。

④ 観察項目

第 I 相試験に準ずる。

⑤ 観察間隔

投与期間及び薬剤の特性によるが、原則 2 週間間隔で被験者の状態を把握する。

⑥ 評価

早朝尿の尿中アルブミン値 (尿中アルブミン/Cr 比)、蓄尿による尿中アルブミン排泄率、又は GFR については、その変化量・変化率等で評価する。尿中アルブミン値、蓄尿による尿中アルブミン排泄率は、日差・日内変動があるため、複数回の測定 (最低 2 回) により評価することが望ましい。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。

(7) 薬物動態学的検索

あらかじめ腎機能低下被験者を対象とした臨床薬理試験を実施していない場合は、患者における治験薬及び必要に応じてその代謝物の血中濃度等を測定し、健康成人 (第 I 相試験成績) と早期腎症患者での薬物動態の差異を検討する。また、服用された治験薬及びその代謝物の血中濃度等を測定し、治験薬による薬理反応の強度を生体内における薬物の濃度と関連づけて検討することは、用量反応関係を明確にとらえ、用法・用量と薬物濃度、薬効強度又は有害反応の間に存在する関係を見いだす上で有用である。

2-1-2. 前期第 II 相試験 (顕性腎症期以降=腎症第 3・4 期)

(1) 目的

糖尿病性腎症患者 (顕性腎症期以降=腎症第 3・4 期) を対象に効果の有無、安全性の確認を行う。

(2) 試験担当者

糖尿病性腎症治療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

糖尿病性腎症第3・4期の患者であり、原則として、状態が安定した成人を対象とする。

(4) 主要評価項目

早朝尿の尿中アルブミン値(尿中アルブミン/Cr比)、蓄尿による尿中アルブミン排泄率、又はGFRとする。ただし、蛋白尿を伴わない患者を対象に含める場合には、GFRを用いる。

(5) 試験期間

投与開始前のデータを収集するために、また、可能な限り、血糖、血圧、脂質、アルブミン尿、腎機能が安定した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。投与期間は治験薬の特性等により有効性について探索的な検討ができる期間を設定する。

(6) 試験計画

① 用法・用量

治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。

② 対照薬

プラセボ対照比較試験が望ましい。

③ 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。

④ 観察項目

第I相試験に準ずる。

⑤ 観察間隔

投与期間及び薬剤の特性によるが、原則2週間間隔で被験者の状態を把握する。

⑥ 評価

早朝尿の尿中アルブミン値(尿中アルブミン/Cr比)、蓄尿による尿中アルブミン排泄率、又はGFRについては、その変化量・変化率等で評価する。尿中アルブミン値、蓄尿による尿中アルブミン排泄率は、日差・日内変動があるため、複数回の測定(最低2回)により

評価することが望ましい。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。

(7) 薬物動態学的検索

あらかじめ腎機能障害を対象とした臨床薬理試験を実施していない場合は、患者における治験薬及び必要に応じてその代謝物の血中濃度等を測定し、健康成人（第Ⅰ相試験成績）と顕性腎症患者での薬物動態の差異を検討する。また、服用された治験薬及びその代謝物の血中濃度等を測定し、治験薬による薬理反応の強度を生体内における薬物の濃度と関連づけて検討することは、用量反応関係を明確にとらえ、用法・用量と薬物濃度、薬効強度又は有害反応の間に存在する関係を見いだす上で有用である。

2-2-1. 後期第Ⅱ相試験（早期腎症期＝腎症第2期）

(1) 目的

糖尿病性腎症患者（早期腎症期＝腎症第2期）を対象に治験薬の臨床用量、適応の検討、検証試験のデザインの根拠となる情報を得ることを主たる目的とする。

(2) 試験担当者

前期第Ⅱ相試験（早期腎症期＝腎症第2期）に準ずる。

(3) 対象

前期第Ⅱ相試験（早期腎症期＝腎症第2期）に準ずる。

(4) 主要評価項目

早朝尿の尿中アルブミン値（尿中アルブミン/Cr比）、蓄尿によるアルブミン排泄率、又はGFRとする。

(5) 試験期間

前期第Ⅱ相試験（早期腎症期＝腎症第2期）のデータを参考に治験薬の適応用量の設定から、臨床用量、適応の結果が十分に期待される期間とする。

(6) 試験計画

① 用法・用量

前期Ⅱ相試験（早期腎症期＝腎症第2期）のデータを参考に有効性が期待され、かつ安全性が許容可能な用量の範囲において、プラセボを含めて3群以上を設定することが望ましい。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。

② 対照薬

原則として、無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験とする。

③ 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。

④ 観察項目

主なものは前期第Ⅱ相試験（早期腎症期＝腎症第2期）に準ずる。

⑤ 観察間隔

投与期間及び薬剤の特性によるが、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。

⑥ 評価

前期第Ⅱ相試験（早期腎症期＝腎症第2期）に準ずる。

ただし、アルブミン尿の抑制に影響を及ぼす因子として、血糖、血圧、脂質等があり、試験期間を通じて、可能な限り、血糖管理、血圧管理、脂質管理の内容及び遵守状況が一定になるよう留意する。

(7) 薬物動態学的検索

前期第Ⅱ相試験（早期腎症期＝腎症第2期）に準ずる。

2-2-2. 後期第Ⅱ相試験（顕性腎症期以降＝腎症第3・4期）

(1) 目的

糖尿病性腎症患者（顕性腎症期以降＝腎症第3・4期）を対象に治験薬の臨床用量、適応の検討、検証試験のデザインの根拠となる情報を得ることを主たる目的とする。

(2) 試験担当者

前期第Ⅱ相試験（顕性腎症期以降＝腎症第3・4期）に準ずる。

(3) 対象

前期第Ⅱ相試験（顕性腎症期以降＝腎症第3・4期）に準ずる。

(4) 主要評価項目

早朝尿の尿中アルブミン値（尿中アルブミン/Cr 比）、蓄尿による尿中アルブミン排泄率、又は GFR とする。ただし、蛋白尿を伴わない患者を対象に含める場合には、GFR を用いる。

(5) 試験期間

前期第Ⅱ相試験（顕性腎症期以降＝腎症第 3・4 期）のデータを参考に治験薬の適応用量の設定から、臨床用量、適応の結果が十分に期待される期間とする。

(6) 試験計画

①用法・用量

前期Ⅱ相試験（顕性腎症期以降＝腎症第 3・4 期）のデータを参考に有効性が期待され、かつ安全性が許容可能な用量の範囲において、プラセボを含めて 3 群以上を設定することが望ましい。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。

② 対照薬

原則として、無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験とする。

③ 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。

④ 観察項目

主なものは前期第Ⅱ相試験（顕性腎症期以降＝腎症第 3・4 期）に準ずる。

⑤ 観察間隔

投与期間及び薬剤の特性によるが、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。

⑥ 評価

前期第Ⅱ相試験（顕性腎症期以降＝腎症第 3・4 期）に準ずる。

ただし、アルブミン尿の抑制に影響を及ぼす因子として、血糖、血圧、脂質等があり、試験期間を通じて、可能な限り、血糖管理、血圧管理、脂質管理の内容及び遵守状況が一定になるよう留意する。

(7) 薬物動態学的検索

前期第Ⅱ相試験（顕性腎症期以降＝腎症第 3・4 期）に準ずる。

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可能性が高いと考えられる場合において、検証的試験(第Ⅲ相試験)が行われる。第Ⅲ相試験では、治験薬の有用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、この段階で長期投与時の安全性を確認し、有害事象及び副作用の種類・程度・頻度等を明らかにするため、長期投与試験の実施を考慮する。ただし、第Ⅲ相試験の試験期間が1年以上で、治験薬が予定される臨床用量で投与された症例が100例以上の場合、長期投与時の安全性を確認する臨床試験を別途実施する必要はない。

3-1-1 無作為化二重盲検群間比較試験（早期腎症期＝腎症第2期）

(1) 目的

第Ⅲ相試験は、第Ⅱ相試験（早期腎症期＝腎症第2期）により明確にされた適応、用法・用量等に基づいて、治験薬の有用性を検証することを目的とする。このため、二重盲検法による群間比較試験を行う。

(2) 試験担当者

前期第Ⅱ相試験（早期腎症期＝腎症第2期）に準ずる。

(3) 対象

糖尿病性腎症2期の患者であり、原則として第Ⅱ相試験（早期腎症期＝腎症第2期）と同様に、状態が安定した成人を対象とする。

(4) 主要評価項目

主要評価項目は、i) 腎症第2期から第1期への移行（寛解）、又はii) 腎症第2期から第3期への移行抑制率とする。寛解とは、早朝尿を連続2回測定し、いずれも、尿中アルブミン値（尿中アルブミン/Cr比） $< 30\text{mg/gCr}$ かつ前値の30%以上の減少に該当するものであり、最終観察時点における寛解率を評価する。

(5) 試験期間

第Ⅱ相試験（早期腎症期＝腎症第2期）等の先行試験のデータを参考に主要評価項目に対して、十分な結果が期待される適切な観察期間を設定する。

(6) 試験計画

① 用法・用量

後期第Ⅱ相試験（早期腎症期＝腎症第2期）により決定された用法・用量を設定する。

② 対照薬

原則、無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験とする。

③ 試験症例数

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

後期第Ⅱ相試験（早期腎症期＝腎症第2期）に準ずる。

⑤ 評価

プラセボを対照として、i) 腎症第2期から第1期への移行率（寛解）、又はii) 腎症第2期から第3期への移行抑制率における治験薬の優越性を検討する。

寛解率は、最終観察時点における寛解率を評価する。

ただし、腎症第2期から第3期への移行抑制を評価する場合は、顕性腎症を対象とした臨床試験を併せて行い、顕性腎症における有効性も示すことが必須である。寛解を主要評価項目とする場合は、顕性腎症での評価は必ずしも必要としない。

3-1-2 無作為化二重盲検群間比較試験（顕性腎症期以降＝腎症第3・4期）

対象となる治験薬を、下記の4段階に分類して、プロトコールを設定する。

治験薬の分類

- グループ1 国内外において未承認の新規作用機序を有する薬剤
- グループ2 海外*において、糖尿病性腎症に対する治療薬として承認を受けている薬剤
- グループ3 国内で糖尿病性腎症に対する治療薬として承認を受けている薬剤の類薬
(例：ACE阻害薬、ARB)
- グループ4 他の疾患の治療薬として承認を受けており、糖尿病性腎症への適応拡大が期待できる薬剤

*ここでいう海外とは「本邦と同等の水準にあると認められる承認制度又はこれに相当する制度を有している国」と定める。

(1) 目的

第Ⅲ相試験は、第Ⅱ相試験（顕性腎症期以降＝腎症第3・4期）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群間比較試験を行う。

(2) 試験担当者

前期第Ⅱ相試験（顕性腎症期以降＝腎症第3・4期）に準ずる。

(3) 対象

糖尿病性腎症第3・4期の患者であり、前期第Ⅱ相試験（顕性腎症期以降＝腎症第3・4期）と同様に、状態が安定した成人を対象とする。

(4) 主要評価項目

グループ1：次のi)～iii)の3項目からなる複合エンドポイント。i) 末期腎不全（透析導入、腎移植）、ii) 死亡及び非致死的心血管イベント、iii) 「GFR<15ml/min/1.73m²、GFRの半減、又は血清Cr値の2倍化のいずれか1つ」を選択する。

グループ2,3：海外のエビデンス又は類薬のエビデンスが外挿可能であることを前提として、早朝尿の尿中アルブミン値（尿中アルブミン/Cr比）、蓄尿による尿中アルブミン排泄率、又はGFRとする。ただし、蛋白尿を伴わない患者を対象に含める場合には、GFRを用いる。なお、海外のエビデンスが外挿可能か否かは、内因性及び外因性民族的要因の違いの有無、並びにその違いが治験薬評価に及ぼす影響の程度について、ICH E5ガイドライン等も参考に検討する必要がある。特に、国内外の患者背景、治験薬の用法・用量、医療環境の差とその影響については留意する必要がある。

グループ4：グループ1に準ずる。

(5) 試験期間

第Ⅱ相試験（顕性腎症期以降＝腎症第3・4期）等の先行試験のデータを参考に主要評価項目に対して、十分な結果が期待される適切な観察期間を設定する。

(6) 試験計画

① 用法・用量

後期第Ⅱ相試験（顕性腎症期以降＝腎症第3・4期）により決定された用法・用量を設定する。

② 対照薬

原則として、無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験とする。ただし、グループ3の場合は、既承認の類薬を対照とする。

③ 試験症例数

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

後期第Ⅱ相試験（顕性腎症期以降＝腎症第3・4期）に準ずる。

⑤ 評価

グループ1：プラセボを対照として、次のi)～iii)の3項目からなる複合エンドポイントの発症率について治験薬の優越性を検討する。i) 末期腎不全（透析導入、腎移植）、ii) 死亡及び非致死的心血管イベント、iii) 「GFR<15ml/min/1.73m²、GFRの半減、又は血清Cr値の2倍化のいずれか1つ」を選択する。

グループ2：プラセボを対照として、早朝尿の尿中アルブミン値（尿中アルブミン/Cr比）、蓄尿によるアルブミン排泄率、又はGFRの変化量・変化率について治験薬の優越性を検討する。ただし、蛋白尿を伴わない患者を対象に含める場合には、GFRを用いる。

グループ3：既存の承認薬と比較して、早朝尿の尿中アルブミン値（尿中アルブミン/Cr比）、蓄尿による尿中アルブミン排泄率、又はGFRの変化量・変化率について治験薬の非劣性を検討する。ただし、蛋白尿を伴わない患者を対象に含める場合には、GFRを用いる。

グループ4：グループ1に準ずる。

3-2. 長期投与試験（早期及び顕性腎症期以降＝腎症第2・3・4期）

糖尿病性腎症の治療薬は長期にわたって投与されること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。

ICH E1 ガイドラインに基づき、基本的には、治験薬が予定される臨床用量で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。

(1) 目的

治験薬の安全性及び有効性をより広汎に、かつ長期にわたって検討する。

(2) 試験担当者

各々該当する前期第Ⅱ相試験（早期及び顕性腎症期以降＝腎症第2・3・4期）に準ずる。

(3) 対象

各々該当する第Ⅲ相試験（早期及び顕性腎症期以降＝腎症第2・3・4期）に準ずる。

(4) 主要評価項目

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（尿中アルブミン値、尿蛋白定量、eGFR、末期腎不全、心血管イベント、死亡等）を評価する。

(5) 試験期間

原則として、1年間以上とする。

(6) 試験計画

① 用法・用量

原則として、第Ⅲ相試験(早期及び顕性腎症期以降＝腎症第2・3・4期)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治験薬の場合は、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 対照薬

非盲検非対照試験とすることも可能であるが、対象となる治験薬の特性に応じて(長期投与試験で評価すべき特別な点がある等)、適切な対照を設けることが望ましい場合もある。

③ 試験症例数

ICH E1 ガイドラインに基づき、試験期間に合わせて十分な評価ができる症例数とする。

④ 観察項目、観察間隔、評価法

原則として該当する第Ⅱ相試験(早期及び顕性腎症期以降＝腎症第2・3・4期)、第Ⅲ相試験(早期及び顕性腎症期以降＝腎症第2・3・4期)に準ずる。

4. 製造販売後調査等

医薬品のリスクの低減を図るためのリスク最小化計画を含めた、医薬品リスク管理計画(RMP: Risk Management Plan)の策定が平成24年4月に提言されている。医薬品の製造販売業者又は製造販売承認申請者は、常に医薬品の適正使用を図り、ベネフィット・リスクバランスを適正に維持するため、医薬品について安全性検討事項を特定し、これを踏まえて医薬品安全性監視計画及びリスク最小化計画を策定し、又は必要に応じて有効性に関する製造販売後の調査・試験の計画を作成し、これらの計画の全体を取りまとめた医薬品リスク管理計画書を作成する。

製造販売後調査は、様々な背景を持った患者も含めた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、適正使用のための情報を得ることを目的の一つとしている。第Ⅲ相試験の結果等を基に、注視すべきリスク・患者集団、腎機能の関連指標(尿中アルブミン値、蓄尿によるアルブミン排泄率、eGFR、血清Cr、Ccr)等、情報収集すべき適切な項目について検討を行い、長期投与時の影響を評価する。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。詳しくは、「医薬品リスク管理計画指針について」(平成24年4月11日付薬食安発0411第1号・薬食審査発0411第2号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知)等を参照のこと。

(参考文献)

- ICH ガイドライン (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use、日米 EU 医薬品規制調和会議)

E1 : The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety for Drugs Intended for Long-Term Treatment of Non-Life-Threatening Conditions

致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について(平成7年5月24日付薬審第592号厚生省薬務局審査課長通知)

E5(R1) : Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data

外国で実施された医薬品の臨床試験データの取扱いについて (平成10年8月11日付医薬発第739号厚生省医薬安全局長通知)

外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について (平成10年8月11日付医薬審第672号厚生省医薬安全局審査管理課長通知)

E5 Ethnic Factors : Questions and Answers

「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」に関する Q&A について (平成16年2月25日付厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡)

「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」に関する Q&A について (その2) (平成18年10月5日付厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡)

M3(R2) : Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals

「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日付薬食審査発0219第4号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals Questions & Answers

(R2)

「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」に関する質疑応答集（Q&A）について（平成 24 年 8 月 16 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）

- その他

医薬品リスク管理計画指針について（平成 24 年 4 月 11 日薬食安発 0411 第 1 号・薬食審査発 0411 第 2 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知）

糖尿病性腎症治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン（案）に関する質疑 応答集

第Ⅱ相試験（全般）

Q1：第Ⅱ相の主要評価項目は尿中アルブミン値（尿中アルブミン/Cr 比）、蓄尿による尿中アルブミン排泄率又は GFR のうちいずれか1つを選択することでよいか。

A1：第Ⅱ相の主要評価項目は、治験薬の特性に基づき尿中アルブミン値（尿中アルブミン/Cr 比）、蓄尿による尿中アルブミン排泄率、GFR のうち1つを選択することでよい。ただし、第4期の患者を対象とした臨床試験で蛋白尿を伴わない患者を含める場合には、GFR を選択する。また、尿中アルブミン（尿中アルブミン値（尿中アルブミン/Cr 比）、蓄尿による尿中アルブミン排泄率）と GFR のうち、主要評価項目として選択しなかった項目については、副次評価項目として評価することが望ましい。

第Ⅲ相試験（早期腎症期）

Q2：早期腎症期を対象に腎症の寛解を主要評価項目として臨床試験を行う場合、選択基準としてアルブミン尿の程度による基準値（30～300 mg/gCr の中での上限や下限）を規定する必要があるか。

A2：必ずしも、規定する必要はない。なお、開始時の尿中アルブミン量を設定する場合は、薬剤の特性等を十分に検討して適切な設定を個々に行うこととする。

第Ⅲ相試験（顕性腎症期）

Q3：グループ1及びグループ4に該当する薬剤の第Ⅲ相試験において、腎症に対する有効性も期待されるが、腎症の治療とは異なる機序によっても心血管イベントの発現を低下させる可能性がある薬剤を評価する場合に、主要評価項目（非致死的心血管イベントを含む複合エンドポイント）を本ガイドラインに準じて設定してよいか。

A3：あくまで、腎症治療薬としての評価を主体とする。可能であれば、第Ⅲ相試験の対象となる集団（患者層）で、複合イベントの各イベントの発現頻度が各々どの程度であるか等を、既存の文献情報や疫学調査の結果からあらかじめ予測、想定し、複合エンドポイントの割合が極端に非致死的心血管イベントに偏らない薬剤の評価として利用されることが望ましい。これらについては薬剤特性を考慮し個別に設定する必要がある。

Q4：グループ3に関して、該当する薬剤があれば示していただきたい。

A4：イミダプリル（1型糖尿病に伴う糖尿病性腎症）、ロサルタン（高血圧症と2型糖尿病を有する糖尿病性腎症）の類薬である。

Q5：グループ3では非劣性の検討が求められる根拠を明確にしていきたい。

A5：既に承認された類薬の有効性が、治験薬でも同様に期待できることが承認の根拠となること、また、倫理的にも、顕性腎症期を対象として、ACE 阻害薬も ARB も投与せずにプラセボを対照とした試験を実施することは困難であることから、類薬を対象とした非劣性試験を原則とする。

Q6：今後、グループ 3 に該当する薬剤の条件はあるか。（一剤でも同じ作用機序の薬剤が承認されれば、次から開発される類薬はグループ 3 に該当するの。）

A6：ある程度確立された臨床試験成績が蓄積され、類薬でも同等の効果が期待できることが十分想定される場合にあっては、グループ 3 に該当する。同様の作用機序を持つ類薬が承認されていても自動的にグループ 3 になるわけではなく、類薬のエビデンスの利用、外挿が困難と判断されれば、グループ 1 に準ずることに留意されたい。

Q7：グループ 1 とグループ 4 ではいずれも複合エンドポイントによる評価が求められているが、グループ 1 とグループ 4 を分別した理由を明確にしていきたい。

A7：臨床研究等ですでに腎症に対する有効性を示唆するデータがあるような薬剤をグループ 1 の定義に該当することに違和感が生じるため分別化している。また、グループ 4 では、グループ 1 と比べて開発初期の安全性、用量設定を行う段階を簡略化できる可能性はある。しかし、糖尿病性腎症の有効性検証のためには、グループ 1 と同様の考え方を適用すべきである。

Q8：グループ 2 及びグループ 3 では、顕性腎症期を対象とした第Ⅲ相試験においても、代替評価項目を用いてよい理由は何か。

A8：グループ 2 では海外で開発された治験薬で、グループ 3 では治験薬の類薬で、腎予後に関する真のエンドポイントを用いて検証済みであることが主な理由である。また、その薬剤の腎予後に関する有効性と関連の強い代替評価項目が示されている必要がある。なお、副次評価項目として複合エンドポイントを設定し、腎予後への影響についてもある程度推定可能な投与期間及び症例数を設定することが望ましい。

Q9：複合エンドポイントに「非致死的心血管イベント」を含めた理由を明確にしていきたい。

A9：心血管イベントは糖尿病患者の生命予後に関わる重要な因子である。UKPDS で証明されているように、糖尿病性腎症の進行に伴い心血管イベントの発症リスクが増加する。アルブミン尿/蛋白尿の陰性化による心血管イベントが減少することも明らかになっており、腎症進展を抑制することは心血管イベントを抑制することにつながる。以上の理由から複合エンドポイントの 1 つに非致死的心血管イベントを含めた。

Q10：（国際共同治験等で）本ガイドラインとは異なる複合エンドポイント（例えば、i）～iii）のうち、i）及びii）のみとする、ii）のうち、死亡のみとする、等）を設定することは可能か。

A10：グループ1の評価項目と異なったとしても、糖尿病性腎症治療薬として承認される妥当性が担保されるのであれば適応承認の根拠となりうる。なお、国際共同治験で複合エンドポイントを用いる場合は、各地域における、複合エンドポイントの各イベントの発現率、透析導入の判断基準等に、国内外で大きな違いがないかについても確認し、設定された複合エンドポイントを用いた評価が可能であるか予め検討する必要がある。