

1 糖尿病の治療又は予防を目的とした新医薬品の臨床開発に関するガイドライン（案）

3 Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of
4 diabetes mellitus

6 目次

7 1. はじめに（背景）

8 2. 糖尿病の特徴

9 2.1. 疾患概念

10 2.2. 糖尿病の分類

11 3. 適用範囲

12 4. 法的根拠及び関連ガイドライン

13 5. 2型糖尿病に対する血糖降下薬の開発（インスリン製剤を除く）

14 5.1. 参加者の選定

15 5.2. 有効性の評価

16 5.3. 安全性の評価

17 5.4. 試験デザイン

18 6. 糖尿病治療のためのインスリン製剤の開発

19 6.1. 特記事項

20 6.2. 参加者の選定

21 6.3. 有効性の評価

22 6.4. 安全性の評価

23 6.5. 試験デザイン

24 7. 1型糖尿病に対するインスリン以外の治療薬の開発

25 7.1. 特記事項

26 7.2. 参加者の選定

27 7.3. 有効性の評価

28 7.4. 安全性の評価

29 7.5. 試験デザイン

30 8. 1型糖尿病の発症遅延／予防を目指す治療薬の開発

31 8.1. 特記事項

32 8.2. 参加者の選定

33 8.3. 有効性の評価

34 8.4. 安全性の評価

35 8.5. 試験デザイン

36 8.6. 免疫抑制作用を有する薬剤を用いた場合の特別な注意点

9. 定義

9.1 糖尿病 (Diabetes)

9.2 低血糖 (Hypoglycaemia)

10. 略語

要約

本ガイドラインは、主に 1 型又は 2 型の糖尿病の治療を目的とした新医薬品の臨床開発に関する本邦における現在の主要な論点を示している。2010 年から 2012 年における糖尿病に関する臨床評価ガイドラインの検討では、「2 型糖尿病」に対する効能・効果を有する経口血糖降下薬と、「糖尿病」に対する効能・効果を有するインスリン製剤が別個に取り扱われていたが、今回の改訂ではこれらを包括して取り上げ、かつ本邦における糖尿病治療状況と国際情勢を鑑み、国際共同試験にも参加しやすいように配慮した。

主な改訂点としては、「2 型糖尿病」に対する効能・効果の取得を目的とした新医薬品の開発において、併用療法に関する要件及び長期投与試験に対する要件を整理したと共に、高齢者・腎機能低下者・心血管疾患既往者を可能な限り対象として含めることを明記した点にある。また、小児の取り扱いについても各項目で特記事項として記載した。また、1 型糖尿病に対するインスリン以外の治療薬の開発に関する要件及び 1 型糖尿病の発症遅延／予防に関する要件も追加した。さらに、表現上の編集も行い、文書全体の明確性と一貫性を向上させた。

本書は基本方針をまとめたものであり、個別の事例については必要に応じて PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) との相談を検討することが推奨される。

1. はじめに (背景)

本ガイドラインは、「糖尿病」の治療又は予防の適応取得を目指して開発される新たな経口血糖降下薬・注射薬の臨床的有用性を検討するための臨床試験の計画、実施、評価などについて、現時点で妥当と考えられる方法と、その一般的手順をまとめたものである。

糖尿病治療の目的は、糖尿病に起因する合併症・併存疾患の発症・進展防止によって、糖尿病のない者と変わらない日常生活の質 (QOL: Quality of Life) を維持し、健康寿命を確保することである。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、糖尿病治療薬の使命は糖代謝異常の改善にある。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る。

良好な血糖コントロールが糖尿病合併症・併存疾患の発症・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、糖尿病治療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 (HbA1c: Hemoglobin A1c) 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

に糖尿病治療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、糖尿病治療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、特に安全性に十分に配慮すべきである。糖尿病治療薬の投与対象となる集団の背景は多岐に亘ることから、臨床試験の実施にあたっては製造販売後に想定される投与対象を十分に反映できるよう配慮すべきである。すなわち承認取得後、臨床使用が想定される高齢者・腎機能低下者・心血管障害既往者についても可能な限り試験参加者に含めるべきである。一般に高齢者は生存を含めた様々なイベントの高リスク集団と考えられる。本邦においては65歳以上の糖尿病患者が多く存在するため、高齢者を臨床試験に多く含めることが、臨床試験で得られた糖尿病治療薬の有効性・安全性を臨床現場で実装するために有用である。

一方、糖尿病の発症遅延／予防に関する知見が蓄積され、実際、1型糖尿病の発症予防を目指す抗体薬等の国際共同試験が本邦でも行われている。また、2型糖尿病の寛解が注目されるようになり、10%以上の体重減少の有効性が示されている。こうした状況を踏まえ、1型糖尿病に関する薬剤開発のガイドラインも盛り込むこととした。なお、2型糖尿病の発症遅延／予防に関する薬剤開発も重要な課題ではあるが、対象の選定、実際の運用、長期的な経済効果などを総合的に考慮するとガイドラインを策定することは現時点では困難と考えた。

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。今後の経験や成果、更には科学的根拠あるいは新知見の蓄積などにも応じて、個別の事例については必要に応じてPMDAとの相談を検討することが推奨される。

2. 糖尿病の特徴

2.1. 疾患概念

糖尿病の疾患概念は、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」において、「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。

2.2. 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」¹⁾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、特定の原因によるその他の型の糖尿病、妊娠中の糖尿病に至らない糖代謝異常である妊娠糖尿病の 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分類とともに、正確な病態の把握が重要である。

2.2.1. 1 型糖尿病

1 型糖尿病は 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治療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、グルタミン酸脱炭酸酵素(GAD)抗体、膵島細胞抗体(ICA)、Insulinoma-associated antigen-2 (IA-2) 抗体、亜鉛輸送担体 8 (ZnT8) 抗体などの膵島抗原に対する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。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。

典型的な 1 型糖尿病では、糖代謝異常をきたす前に複数の膵島自己抗体が陽性となり、その後、糖代謝異常、糖尿病へと進展していくことが知られている。そこで、明らかな高血糖症状を呈さない状態の 1 型糖尿病を治療対象とし、糖代謝異常の進展の抑制を目指す薬剤の開発が行われ、実際に国際共同試験が行われている。

劇症型を含め、多くの 1 型糖尿病はインスリン依存状態にあり、インスリン治療が絶対的適応となるが、内因性インスリン分泌が保持され、インスリン非依存状態にある緩徐進行 1 型糖尿病(probable)では、病態を鑑み、インスリン以外の治療も選択肢となり得る。

2.2.2. 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。

2 型糖尿病の遺伝学的解析も進んでおり、*KCNQ1*をはじめ多くの 2 型糖尿病疾患感受性遺伝子が日本人で同定されてきた。近年、2 型糖尿病のゲノムワイド関連解析の結果を統合

したメタ解析が報告され、glucagon-like peptide-1 (GLP-1) によって誘導されるインスリン分泌を2倍以上にする GLP-1 受容体(*GLP-1R*) R131Q 変異が、日本人集団では common SNP として同定されたのに対し、欧米人集団ではほとんど認められなかった。民族横断的な分子生物学的パスウェイ解析においては、主には膵β細胞の機能にかかわる遺伝子の変異によって発症する若年成人発症型糖尿病 (maturity onset diabetes of the young、以下、「MODY」) に関わるパスウェイが両民族集団において2型糖尿病と最も強く関連していること、インスリン分泌調節に関わるパスウェイは、日本人集団においてのみ、2型糖尿病と有意な関連を示すことが明らかとなった。このように、日本人と欧米人では2型糖尿病の病態が機能的、組織学的、遺伝的に異なり、日本人2型糖尿病の発症にはインスリン分泌能の低下がより深く関連していると考えられる。

2.2.3. その他特定の機序、疾患による糖尿病

前述の疾患感受性遺伝子とは異なり、ミトコンドリア遺伝子異常や MODY 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。

2.2.4. 妊娠糖尿病

妊娠糖尿病の定義は「妊娠中にはじめて発見又は発症した糖尿病にいたっていない糖代謝異常」とされ、妊娠中の明らかな糖尿病及び糖尿病合併妊娠を含めないことが日本糖尿病・妊娠学会と日本糖尿病学会の合同委員会より報告された。妊娠中の明らかな糖尿病は空腹時血糖値 126 mg/dL 以上又は HbA1c 値 6.5%以上を満たすものである。妊娠糖尿病及び妊娠中の明らかな糖尿病は、分娩後に診断の再確認を要する。また、糖尿病合併妊娠は、妊娠前に既に診断されている糖尿病又は確実な糖尿病網膜症を有する状態とされる。

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

3. 適用範囲

本ガイドラインは、糖尿病治療用の新医薬品が「糖尿病」に対する適応を承認申請するための臨床開発プログラムに関する指針を提供するものである。さらに、第8節では、1型糖尿病の発症遅延や予防を目的とした治療薬の開発に関する考慮事項についても言及している。

これらの考慮事項は、開発者が臨床開発段階において参考とすることを目的としている。個別の品目の開発にあたっては、PMDA と相談した上で開発計画を策定することが望まし

い。

なお、インスリン製剤の投与に用いられる投与システム（ポンプ、オートインジェクター、プレフィルドシリンジ等を含む）について、その用量設定の正確性、機械的な信頼性、ソフトウェアアルゴリズム等、デバイス自体の技術的性能に関する評価は、本ガイドラインの適用範囲外とする。また、再生医療等製品については本ガイドラインの適用範囲外とする。

4. 法的根拠及び関連ガイドライン

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) ガイドライン等、新医薬品の開発に関連する各種ガイドラインも参照すること。

5.2 型糖尿病に対する血糖降下薬の開発（インスリン製剤を除く）

5.1. 参加者の選定

臨床試験に組み入れられる患者は、人口統計、合併症・併存疾患（心血管疾患を含む）、糖尿病の罹病期間及び重症度といった点で、対象とする実臨床の患者集団を代表している必要がある。治療群間で年齢、性別、体格指数（BMI: Body Mass Index）、疾患の重症度及び罹病期間に関して、十分なバランスが取れていることが望ましい。通常、無作為化により多くの因子でバランスが確保されるが、前もって血糖コントロール状態（例：HbA1c ≤8% 対>8%）や試験前の治療内容（例：食事療法のみ、単剤療法、併用療法）などを考慮して層別無作為化を行うことが望ましい場合もある。

一般に高齢者は生存を含めた様々なイベントの高リスク集団と考えられる。日本においては65歳以上の糖尿病患者が多数おり、こうした高齢患者を臨床試験に可能な限り多く含めることで、臨床試験で得られた糖尿病治療薬の有効性・安全性を臨床現場で実装するのに役立つ。

5.2. 有効性の評価

5.2.1. 有効性の評価項目／治療目標

糖尿病治療は血糖コントロールを可能な限り正常値に近づけることにより、合併症・併存疾患の発症・進展を抑制することを目的としている。高度な糖代謝異常や合併症に伴う自覚症状や他覚所見を評価指標とする場合もあるが、通常、5.2.3項に記載する検査所見を中心とした評価項目が推奨される。

5.2.2. 治療効果の詳細な説明（estimands）

5.2.2.1. 原則

臨床試験の目的によって提起される臨床的疑問を反映する治療効果の詳細な説明である「estimand」を構成することにより、関心のある治療効果（treatment effect

of interest) を明確にすることが重要である。特に、試験の実施中には「中間事象 (intercurrent event)」が発現し、関心のある変数の観察を妨げたり、その解釈に影響を与えたりする可能性がある。糖尿病治療等に関する臨床試験での中間事象の例としては、治療の中止、治療薬の追加／レスキュー薬の使用等がある。このような事象はあらかじめ予測し、それらを踏まえて関心のある治療効果を定義することが重要である。

Estimandの構成要素は、関心のある治療、対象集団、変数（評価項目）、これらの要素で取り扱わない中間事象、及び変数の集団レベルでの要約である。中間事象に対応するためのストラテジーを含め、明確に定義されたestimandが試験のデザイン、データ収集、推定法の選択にも反映されるべきである。以降では関連して特に留意すべき点を示す。

5.2.2.2. 中間事象への対応

治療の中止や、治療薬の追加／レスキュー薬の使用といった中間事象に対応するためのストラテジーには、関心のある臨床的疑問を反映する必要がある。ストラテジーの例としては、中間事象の発現の有無に関わらず、関心のある変数（評価項目）の値を用いる治療方針ストラテジーや、中間事象が発現しなかった仮想的な状況を想定し、その状況で得られたであろう値を用いる仮想ストラテジー等がある。レスキュー薬の使用を例にとると、レスキュー薬の使用も評価する治療の一部として取り扱い、治療効果の推定にレスキュー薬の使用後のデータを利用する方法（治療方針ストラテジー）や、「レスキュー薬が使用されなかった」という仮定の下で治療効果を推定する方法（仮想ストラテジー）等が考えられるが、臨床的疑問に整合する方針を選択し、中間事象ごとに取扱いを規定する必要がある。

5.2.2.3. 欠測データの取り扱い

設定された estimand に合わせたデータ収集を行うことが重要であるが、estimand の評価に必要なデータが収集されなかった場合には、欠測データの問題が生じる。欠測データの取扱いも estimand に整合させる必要がある。例えば、治療の中止に対して治療方針ストラテジーにより対応する場合には、治療の中止後に取得されたデータも基本的に利用されるべき重要な情報となる。治療中止後のデータが欠測している場合には、適切な欠測データの補完法を適用するか、適切な解析方法を用いる等で対処する必要がある。

5.2.2.4. 検証仮説に関する留意事項

非劣性検証を目的とする実薬対照試験では、優越性検証を目的とする場合のestimandの選択と異なる注意が必要となる場合がある。例えば、治療の中止や治療薬の追加／レスキュー薬の使用に対して治療方針ストラテジーにより対応する場合には、群間の治療の類似性によらず反応が類似して見える可能性がある。これらの群間の差を小さく見せる可能性がある中間事象や、欠測データの取扱いについては、治療効果差の過小評価につながらないように estimandの構成や治療効果の推定方法の選択を考慮すべきである。

5.2.3. 血糖コントロール指標

5.2.3.1. HbA1c

HbA1cは、糖尿病患者における全体的かつ長期的な血糖コントロールを評価するための最も広く受け入れられている指標であり、過去1～2カ月間の平均血糖濃度を反映する。HbA1cの低下は、細小血管合併症の長期的リスクの低下と相関することが知られているため、HbA1cは適切な主要評価項目であり、通常は4週ごとに測定する。試験での主要な評価は、試験治療と対照治療の間でのベースラインから試験終了時（あるいはあらかじめ定めた他の時点）までのHbA1cの変化量の差に基づいた治療効果とする。

中間事象を考慮した副次評価項目として、例えば、「レスキュー薬を使用せず、試験を継続したまま試験終了時にHbA1c <7%又は≤6.5% (<53又は≤48 mmol/mol) を達成した患者（レスポnder）の割合の差」等を検討することで、治療効果をさらに評価することが可能である。他のレスポnderの定義についても、あらかじめ明確に規定し、妥当性を説明する必要がある。また、「低血糖を伴わずに目標HbA1cを達成した患者の割合」等、事前に規定された複合評価項目は、低血糖リスク低減を目的とする製品において、有用な副次評価項目となり得る。

5.2.3.2. 血漿グルコース及びその他の血糖関連評価項目

- ・ 血糖値：早朝空腹時の血漿グルコース濃度（FPG: Fasting Plasma Glucose）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、「75g OGTT」）で評価することも可能である。
- ・ グリコアルブミン：糖尿病患者における短期的な血糖コントロールを評価するために用いられる指標であり、過去約2週間の平均血糖値を反映する。
- ・ Continuous Glucose Monitoring (CGM)：皮下間質液中のグルコース濃度を継続的に自動測定し、センサーグルコース値の変化を線状のグラフとして常時スマートフォンや専用端末機上に表示する診断機器であり、本邦においては間歇スキャン式持続グルコース測定（isCGM: intermittently scanned Continuous Glucose Monitoring）やリアルタイム持続グルコース測定（rtCGM: real-time Continuous Glucose Monitoring）が日常臨床で頻用されている¹⁾。2019年に発表されたCGMによる血糖コントロール指標では、一般にグルコース値70-180mg/dLを目標グルコース範囲として、この範囲にある時間をTIR (time in range)とし、これより高血糖域にある時間をTAR (time above range)、低血糖域にある時間をTBR (time below range)と定義した。本邦における1型糖尿病、2型糖尿病及び妊娠糖尿病の目標TIR%については明確なエビデンスがなく、血糖プロファイルの評価指標に用いることは明確には推奨されていないが、EMAの糖尿病治療薬開発ガイドラインにおいては血糖プロファイルの評価指標として有用であ

るとされている。

これら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。

¹⁾ 先進医療機器により得られる新たな血糖関連指標に関するコンセンサスステートメント.
糖尿病 67 (9) : 369~386, 2024

5.2.3.3. インスリン関連評価項目

インスリン感受性及び β 細胞機能の改善は、現時点では細小血管及び大血管合併症のリスク低下を示す代替マーカーとしては確立していないが、副次的評価項目として評価することは可能である。しかしながら、インスリン感受性及び β 細胞機能の推測値であるという限界も考慮する必要がある。

- ・ インスリン抵抗性指標 : HOMA-R ($\text{FPG}[\text{mg/dL}] \times \text{空腹時血中インスリン値}[\mu\text{U/mL}] / 405$) が最も一般的である。
- ・ インスリン分泌指標 : 75 g OGTT での Insulinogenic Index (血中インスリン (30 分値 - 0 分値) $[\mu\text{U/mL}] / \text{血糖値 (30 分値 - 0 分値)} [\text{mg/dL}]$)、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最も一般的である。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 : HOMA- β (血中インスリン $[\mu\text{U/mL}] \times 360 / \text{空腹時血糖値} [\text{mg/dL}] - 63$)、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。
- ・ インスリン治療中の 2 型糖尿病患者においては、臨床的に意義のある体重の減少又は低血糖イベントの減少を伴うインスリン投与量の減少は、有効性の重要な指標として考慮される。これは HbA1c の改善又は維持に加えて評価されるべきである。

5.2.4. その他の因子

- ・ 身体所見 : 身長、体重、BMI、血圧、心拍数、ウエスト周囲長等
 - ・ 血液学的検査・血液生化学検査・尿検査、心電図等
- 以上の項目の中で、体重、血圧は来院時毎に測定する。

5.2.5. 慢性合併症の評価

- ・ 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、クレアチニンクリアランス等) 等
- ・ 網膜症 : 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: Intima-Media Thickness) 等

5.2.6. 患者報告アウトカム (PRO: Patient-Reported Outcomes)

治療負担、満足度、日常生活への影響、糖尿病管理、服薬遵守状況などを評価するために、患者報告アウトカム (PRO) を含めることが推奨される。この場合、使用される質問票や評価スケールが、糖尿病の臨床状況で使用するために妥当性が検証されていることが重要である。

さらに、こうした情報は、CGM から得られる指標 (例：血糖変動、血糖スパイク、TIR) に関する結果の背景を理解するためにも有用である。

5.2.7. 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、糖尿病治療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、かつ直近の血糖が一定の範囲内に収まっている症例を選択することが求められる。さらに、試験薬の評価期間に試験参加者の食事療法・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、適切な評価ができない原因となりうる。

(2) 著しい高血糖状態にある場合には、血糖降下薬投与に先んじてインスリン製剤の適応となる。このような症例では、血糖降下薬の有効性の評価対象としては適当ではない。

(3) 重度の腎機能障害を有する患者ではインスリンの血中半減期が延長し、腎機能障害を有さない患者よりも血糖降下薬の有効性が大きい場合がある。

(4) 非代償性肝硬変等に伴う肝性糖尿病では、著明な耐糖能悪化を来し、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。試験の開始直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の評価に影響を与えることが考えられる。

(6) 重篤な脳心血管疾患、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点に注意が必要である。

(7) 主要評価項目を HbA1c とする場合、赤血球寿命及び造血動態の変化、または HbA1c 測定への干渉が想定される患者では、HbA1c による有効性の評価は困難である点に注意が必要である。

5.3. 安全性の評価

5.3.1. 一般的な考慮事項

他の医薬品と同様に、新医薬品の開発においては、広範な有害事象の発現を注意深く観察し、詳細に記録することが必要である。薬剤の作用機序や薬力学的特性に関連する可能性の

ある有害事象を把握するために、特別な注意が払われるべきである。これには、腫瘍誘発効果、免疫状態への影響、感染症／炎症（例：肺炎）、網膜症などが含まれる。

肝機能に関しては、肝酵素活性の上昇に特別な注意が必要である。肝機能への薬剤による影響と、糖尿病における自然変動との区別を明確にするため、慎重な追跡が求められる。

ある薬剤に対する上乗せを検討する試験（add-on study）においては、他の血糖降下薬との薬力学的相互作用はほぼ常に発生し、さらに他の影響（薬物動態的相互作用や毒性の加算など）が起こる可能性がある。そのため、上乗せ投与の試験、或いは併用投与での試験では観察された効果に対する各薬剤の影響を判別することが困難となる。したがって、単剤療法における試験薬の安全性データは極めて重要である。

5.3.2. 低血糖

血糖降下薬により血糖が 70 mg/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発現する場合がある。さらに血糖値が 50 mg/dL 程度以下になると、意識混濁、けいれん、異常行動、昏睡などの中枢神経症状を起こしうる。糖尿病患者における低血糖の重症度は、血糖値及び介助の必要性に基づき、レベル 1－3 に分類される（米国糖尿病学会（ADA）による分類、第 9 節参照）。

レベル 1（軽度）：血糖値 < 70 mg/dL (< 3.8 mmol/L) かつ $\geq$ 54 mg/dL ($\geq$ 3 mmol/L)

レベル 2（中等度）：血糖値 < 54mg/dL

レベル 3（重度）：血糖値に関わらず、精神状態又は身体状態の変化があり、他者からの介助が必要な低血糖

低血糖は、可能な限り毛細血管又は血漿グルコース値を測定することにより確認すべきである。また、血糖測定の精度・信頼性が十分であることが求められる。

臨床試験で記録された低血糖エピソードの詳細な解析を行う必要がある。例としては以下のような観点からの解析が挙げられる。

- ・年齢層別（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上 85 歳未満、85 歳以上）
- ・薬剤への曝露との時間的な関連
- ・日内変動の分布（昼夜を含む）
- ・各エピソードにおける以下の情報（発症時刻、最終投与からの時間、食事後の時間、重症度、持続時間、軽快又は対処の結果、治療に用いた薬剤の用量）
- ・低血糖を引き起こしやすい薬剤については、夜間の血糖測定も考慮すべきである。夜間の血糖動向をより正確に把握するために、CGM の使用が推奨される。

5.3.3. その他の因子

- ・身体所見：身長、体重、BMI、血圧、心拍数、ウェスト周囲長等
- ・血液学的検査・血液生化学検査・尿検査、心電図等

5.3.4. 心血管安全性

過去の糖尿病治療薬の開発プログラムでは、関連するすべての臨床及び非臨床データを含め、心血管安全性プロファイルが適切に特徴付けられることが国内外の規制当局より求められていたが、現在、FDA による勧告は撤廃されており、本邦においても同様とする。

ただし、安全性に懸念があると想定される場合は、心筋梗塞、脳卒中、心血管死、心不全による入院などの発現に関する評価項目を設定する。

5.3.5. 免疫原性

新医薬品がタンパク質製剤である場合は、抗薬物抗体 (ADAs: anti-drug antibodies) の発現について評価する必要がある。これには、抗体の発現頻度 (incidence) 及び力価 (titre) の経時的変化を含む。

5.3.6. 糖尿病性網膜症

血糖降下薬により急激に血糖が改善した場合、網膜症の悪化が懸念されることから、網膜症のチェックも必要である。その際、薬剤に起因するか、血糖や体重の変動に起因するかの確認が必要である。

5.4. 試験デザイン

臨床試験の目的は、医薬品の患者における有効性及び安全性を総合的に評価し、その臨床的有用性を検討することである。医薬品の臨床試験全般に関する問題であるが、臨床試験はヒトを対象とするため、ヘルシンキ宣言等の試験参加者の保護の精神に則り、「医薬品の臨床試験の実施基準」(GCP: Good Clinical Practice) を遵守し、試験参加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に準じることが望まれる。

臨床試験の実施にあたっては、動物を用いた適切な非臨床試験 (毒性試験や安全性薬理試験など) がすでに行われていることが前提であり、その被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。医薬品の臨床開発は 4 つの相 (第 I 相－第 IV 相) で成り立つといわれるが、相の概念は説明上のものであって、要件ではないこと、相を明確に分けることができない場合があること、複数の相にまたがる試験があり得ることを理解することが重要である。第 IV 相は製造販売後に行われる臨床試験または調査である。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、安全性又は有効性に疑問が生じた場合は、非臨床試験まで含めて、前段階に立ち戻って再検討を行う必要がある。試験参加者には、あらかじめ被験薬の薬効薬理、安全性の非臨床及び実施済みの臨床試験の成績、実施予定の試験の主旨、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、試験参加者になることについての自由意思によ

る同意を文書等にて確認する。

5.4.1. 第I相試験

5.4.1.1. 目的

第I相試験は、原則、非臨床試験から得られた情報をもとに、被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。比較的限定された試験参加者（健康成人や、場合によっては2型糖尿病患者）が対象となり、被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、被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、試験の実施にあたっては、試験参加者の安全の確保を常に優先すべきである。特に低血糖の発現及び重症化に対しては十分な対応を行う必要がある。

5.4.1.2. 対象

① 健康成人を対象とする。ただし、被験薬の特性によっては2型糖尿病患者とすることも可能である。女性あるいは高齢の試験参加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、試験参加者を入院又はそれに準じた環境下で管理することが適切である。

5.4.1.3. 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、試験期間を通じて試験参加者はすべて同一の基準食を摂取するものとする。

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、反復投与試験を実施する。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。

② 観察項目

自覚症状、他覚所見及び検査成績について、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、被験薬の吸収・分布・代謝・排泄に関するプロファイルを明らかにし、被験薬の臨床推奨用量や臨床試験計画などに有用な知見を得ることができる。観察項目の例は以下のとおりである。

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、血中インスリン、C ペプチド、グルカゴン、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、LDL-コレステロール
等）、AST、ALT、ALP、LDH、 γ -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

5.4.1.4. 薬物動態 (PK: Pharmacokinetics)

薬物動態に関して必要とされる情報は、該当するガイドラインに詳細に記載されている。
開発初期に実施される薬物動態試験は、通常、健康成人を対象とするが、高齢者を含む特集
集団においても薬物動態試験を行うことが重要である。糖尿病患者では、糖尿病神経障害に
伴う胃排出遅延や腸管通過時間の変化、腎機能の変化などの要因によって、薬物の吸収や体
内動態が複雑化することが予想されるため、これらの影響を考慮する必要がある。また、集
団薬物動態解析 (Population PK) や薬物動態/薬力学 (PK/PD) モデリングは、関連情報を
得るための追加的な手段として有用である。

5.4.1.5. 薬力学 (PD: Pharmacodynamics)

糖尿病治療薬に対して特定の薬力学的試験の要件はないが、薬剤の作用機序 (mechanism
of action) は評価及び議論されるべきである。薬理活性を有する代謝物が存在する場合は、
それらが治療効果又は毒性に及ぼす影響についても検討する必要がある。

5.4.1.6. 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、被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
試験を実施する。

5.4.2. 第 II 相試験

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、被験薬の有効性、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
相試験に分類される。

5.4.2.1. 前期第 II 相試験

5.4.2.1.1. 目的

2 型糖尿病患者を対象に効果の有無及び安全性を確認する。

5.4.2.1.2. 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。

5.4.2.1.3. 評価項目

HbA1c、FPG、食事負荷後血糖（AUC、2時間値など）、TIR、TARやTBR、1,5-AG、グリコアルブミンなどがあげられるが、被験薬の特性、投与期間などを考慮し、適切と考えられるものを選択する。場合によっては75g OGTTも評価項目になりうる。

5.4.2.1.4. 期間

投与開始前のデータを収集する目的と、可能な限り血糖が一定の範囲内に管理されている状態で投与期間に移行するために、適切な観察期間を設定する必要がある。投与期間は被験薬の特性、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、TIRであれば2週間程度、グリコアルブミンであれば1カ月程度、HbA1cであれば3カ月程度など）。

5.4.2.1.5. 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、被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、既存薬を実薬対照として設定することも有用である。

5.4.2.1.6. 薬物動態学的検討

投与された被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を行うことは有用である。

5.4.2.1.7. 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。

5.4.2.1.8. 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、TIR、グリコアルブミン、75g OGTT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、非臨床試験及び臨床第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

5.4.2.1.9. 観察間隔

投与期間によるが、原則2週間間隔で試験参加者の状態を把握することとする。

5.4.2.1.10. 対照薬

比較的小規模の比較試験で被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こと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治療薬を対照として設定することも可能である。

5.4.2.1.11. 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の試験を実施する。

5.4.2.2. 後期第 II 相試験

5.4.2.2.1. 目的

被験薬の臨床用量、適応の検討を主たる目的とする。

5.4.2.2.2. 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。

5.4.2.2.3. 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）、TIR、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根拠とする。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、血清脂質なども適宜、評価項目とする。

5.4.2.2.4. 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。

5.4.2.2.5. 試験計画

原則、無作為化二重盲検群間比較試験とする。食事療法・運動療法の大きな変更は被験薬の評価に多大な影響をおよぼす可能性があるため、試験期間を通じて可能な限り食事療法・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。

5.4.2.2.6. 薬物動態学的検討

前期第 II 相試験に準ずる。

5.4.2.2.7. 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な有意差を検出するために十分な症例数を設定する。また、安全性の評価も一定程度可能となる症例数を設定する必要がある。

5.4.2.2.8. 観察項目

主なものは前期第 II 相試験に準ずる。

5.4.2.2.9. 観察間隔

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

5.4.2.2.10. 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治療薬を対照と設定することも可能である。

5.4.2.2.11. 評価

前期第 II 相試験に準ずる。

5.4.3. 第 III 相試験

第 II 相試験までの段階で、その被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。検証的試験では、被験薬の有効性が適切な計画に基づく二重盲検比較試験により検証されることが重要である。また、長期投与時の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。糖尿病治療薬における第 III 相試験は、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糖尿病治療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大別される。

単独療法の試験においては糖尿病治療薬以外の薬剤との併用は問わない。また、試験参加者は日本人以外を含めることも可能な場合がある。長期投与時の安全性については、基本的にはその単剤のプロファイルを評価することが重要と考えられる。

なお、低血糖のリスクが他の経口血糖降下薬より高いと考えられる薬剤（SU 薬など）と併用を許容する場合は、被験薬投与開始時に減量することで低血糖リスクを低減させるとともに、薬物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。

日本人に限定しないが、以下の特殊集団を含むことが望ましい。

- ・高齢者（65 歳以上）
- ・腎機能障害（stage 3/4）
- ・心血管イベントの既往を有する患者

5.4.3.1. 有効性の評価（無作為化二重盲検並行群間比較試験）

5.4.3.1.1. 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、被験薬の有効性を検証することを目的とする。このため、適切な対照薬を選択し、二重盲検法による群間比較試験を行う。

5.4.3.1.2. 対象

原則として第 II 相試験と同様に他の血糖降下薬及びインスリン製剤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主な投与対象

と想定される患者を選択する。

5.4.3.1.3. 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。

5.4.3.1.4. 試験期間

投与期間は 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 24～26 週が望ましい。また、適切な投与終了後の観察期間も設定する。

5.4.3.1.5. 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、本邦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、被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。

④ 観察項目、観察間隔、評価法は後期第 II 相試験に準ずる。

5.4.3.2. 長期安全性の評価

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、長期投与の安全性の確認が重要である。

原則、日本人における 400 人・年の安全性データが望ましいが、国際共同試験において、日本人及び日本人以外の両方の試験参加者が含まれる場合には、全体集団と日本人集団の間で有効性及び安全性に大きな違いはないことが確認できれば、日本人を含めた全体集団として 400 人・年とすることも許容される。

また、現状、ICH E1 ガイドラインに基づき、単独療法で 100 例以上、52 週以上の投与を推奨する。

5.4.3.2.1. 単独療法試験

単独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。

5.4.3.2.1.1. 目的

被験薬の安全性を長期にわたって検討する。

5.4.3.2.1.2. 対象

無作為化二重盲検群間比較試験に準ずる。

5.4.3.2.1.3. 評価項目

主要評価項目は被験薬の安全性とする。

5.4.3.2.1.4. 試験期間

投与期間は原則として 52 週以上とする。

5.4.3.2.1.5. 試験計画

① 用法・用量

原則として無作為化二重盲検群間比較試験での設定に準ずるが、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

被験薬の安全性を十分評価できる症例数とする。ただし、薬理作用や他の試験結果等から妥当性が判断できる場合には、他剤との併用試験の結果も含めた症例数で評価することができる。

③ 観察項目、観察間隔、評価法

原則として第 III 相比較臨床試験に準ずる。

④ 試験結果の解釈

他の経口血糖降下薬の併用を許容した場合、併用薬の影響が被験薬の影響と誤認されてしまう可能性が生じることに注意する必要がある。

5.4.3.2.2. 併用療法試験（非盲検併用療法試験）

5.4.3.2.2.1. 目的

薬理学的作用機序により大別した既承認の経口血糖降下薬と被験薬を併用した場合の安全性を評価することを目的とする。

5.4.3.2.2.2. 対象

既に承認され、製造販売されている血糖降下薬のいずれか 1 剤以上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。被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組み合わせで投与された際の安全性を検討することが期待されるが、本邦における薬剤使用実態も鑑み、理論上想定し得るすべての組み合わせを検証することは求めない。ただし、低血糖に対する安全性の観点から SU 薬あるいはグリニド薬との併用試験とともに、頻度が高いと考えられる併用薬に関して行う。

5.4.3.2.2.3. 評価項目

主要評価項目は安全性とする。

5.4.3.2.2.4. 試験期間

ICH E1 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、6 カ月以上とする。

5.4.3.2.2.5. 試験計画

① 用法・用量

被併用薬である既承認の経口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が妥当である。その場合は、一定の中止基準を設定する等、試験参加者に対する倫理的配慮が必要である。

② 試験症例数

被験薬の安全性を十分評価できる症例数とする。

・血糖降下薬との併用療法：300 人・年（併用する経口血糖降下薬の種類及び数については、開発時点での医療環境を鑑み、想定し得る主な組み合わせを選択することとするが、本邦での医療環境を踏まえると、DPP-4 (Dipeptidyl peptidase-4) 阻害薬、SGLT2 (Sodium glucose co-transporter-2) 阻害薬、BG (Biguanide)、SU 薬又はグリニド薬の 4 つのクラス

の薬剤については併用時の安全性及び有効性について情報収集することが推奨される。

GLP-1 受容体作動薬を入れ込むことは求めない。）

・SU 薬又はグリニド薬との併用療法に際して、これらインスリン分泌促進系薬剤単独治療を受けている患者は現在ほとんど認められないため、他の汎用されるクラスの薬剤の併用も許容される。

・併用薬に関して、薬剤の処方については状況が変化するため、薬物療法の実態に即し、柔軟に検討する。薬物療法の実情に応じて、単剤、2 剤以上の組み合わせとその症例数について決定する。

・インスリンとの併用は、通常、用量アルゴリズムに従って被験薬投与期間中にインスリンの用量を調整する。インスリンの種類と数は問わない。

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、被併用薬に低血糖のリスクがある場合（SU 薬・グリニド薬など）、被験薬投与開始時に予め減量することで、低血糖リスクを低減させるなど、低血糖の発生に十分留意した試験デザインを考慮する。

具体的には、

- ・グリメピリド 2 mg/日を超えて使用している患者は 2 mg/日以下に減量する。
- ・グリベンクラミド 1.25 mg/日を超えて使用している患者は 1.25 mg/日以下に減量する。
- ・グリクラジド 40 mg/日を超えて使用している患者は 40 mg/日以下に減量する。

5.4.3.3. 第 III 相試験において考慮すべき事項

5.4.3.3.1. 安全性への配慮

腫瘍誘発効果、免疫状態への影響、感染症／炎症（膵炎）の誘発効果、網膜症悪化、肝機能障害の誘発効果などがないことが期待される。

5.4.3.3.2. 特殊集団における試験

人口統計学的要因、遺伝的要因、代謝的要因（例：C ペプチドやその他の β 細胞機能の指標）など、被験薬に対する反応性に影響を及ぼす可能性のある因子を特定することが適切である。

5.4.3.3.2.1. 高齢者

高齢者においては、被験薬の安全性が若年成人と異なるか否かを評価することが重要である。特に、高齢者及び超高齢者では、安全性、特に低血糖の発現が重要な懸念事項である。そのため、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上 85 歳未満、85 歳以上といった年齢区分ごとにデータを提示することが推奨される。

これにより、高齢者と非高齢者との間で治療効果及び安全性プロファイルの一貫性を評価できる。提供されたデータに応じて、高齢集団を対象とした特別な有効性及び安全性を検討する試験の実施が必要になる可能性がある。

5.4.3.3.2.2. 小児及び思春期の患者

小児及び思春期の 2 型糖尿病の有病率は、肥満の増加と並行して世界的に増加している。小児・思春期と成人では、疾患に関する複数の側面（例： β 細胞機能のより急速な低下）や、被験薬の作用機序に基づく安全性に関する懸念（例：思春期の進行、成長、骨発達、神経認知発達など）において、重要な差異がある可能性がある。

このため、小児集団における有効性と安全性を評価するための個別の小児試験の実施が一般に推奨される。この場合、2 型糖尿病が発症する小児の平均年齢は世界的に見て 13～14 歳であるため、10 歳以上の患者を対象に試験を実施することが推奨される。

5.4.3.3.2.3. インスリン使用者

糖尿病治療薬とインスリンとの併用療法は、さまざまな臨床状況及び患者集団において行われる可能性がある。最も一般的な状況は、他の糖尿病治療薬で血糖コントロールが不十分な場合に、インスリン療法が導入されるケースである。このような場合には、それまで使用していた治療薬の一部がインスリン開始時に中止されることもある。一方で、すでにインスリン治療中の患者に対して、別の薬剤を追加投与することで効果が期待できる場合もある。

開発中の薬剤で血糖コントロールが不十分な患者にインスリンを導入するという試験設計は臨床現場で最も一般的なシナリオを反映しているものの、このような設計の試験は、被験薬自体の有効性を示すためのデータは得られにくい場合もある。一方で、そのような試験からは、被験薬とインスリンとの併用に関する有用な安全性情報が得られる可能性があり、その情報は製品情報に反映される可能性があるため、実施は必須ではないものの、検討することが推奨される。

6. 糖尿病治療のためのインスリン製剤の開発

6.1. 特記事項

インスリン製剤は主にその薬物動態／薬力学的特性（吸収・作用のプロファイル）によっ

て、一般に以下のように分類される。

- ・超速効型 (rapid-acting)

- ・速効型 (short-acting)

- ・中間型 (intermediate-acting)

- ・持効型 (long-acting)

これらは単剤で用いられるほか、速効型／短時間作用型と中間型／長時間作用型のインスリンをさまざまな割合で混合した混合型インスリン又は配合剤としても使用される。

同様の分類は、インスリンアナログ (insulin analogues) にも適用される。インスリンアナログは、アミノ酸の置換や、インスリン分子内への脂肪酸鎖の付加などの化学的修飾によって、ヒトインスリン製剤と異なる特性を有している。

新規インスリン製剤 (例：インスリンアナログ) については、長期 (少なくとも 12 カ月間) の有効性及び安全性データが必須である。

インスリンの混合製剤 (プレフィルド製剤、配合溶解インスリン製剤) については、混合製剤と個々の成分との薬物動態／薬力学的比較データが、承認申請資料の基礎となる。

6.2. 参加者の選定

6.2.1. 試験対象集団と試験参加者の選定

他の糖尿病治療薬に関する一般的な考慮事項 (5.1 項参照) は、インスリン製剤にも適用される。1 型、2 型、及びその他の糖尿病患者が対象とされるべきであり、特に必要量や低血糖リスクが異なると予想されることに留意する。無作為化により、ほとんどの因子は試験群間で均衡がとれると期待されるが、以前のインスリン治療歴の違いなどに関しては、層別無作為化 (stratified randomisation) が有用である。また、特定の集団 (小児、高齢者、腎機能障害患者など) も検討対象とする (5.4.3.4.2.項参照)。

6.3. 有効性の評価

6.3.1. 有効性の評価基準／治療目標／有効性評価方法

他の糖尿病治療薬に関する血糖コントロールの指標 (5.2.3 項) は、インスリン製剤にも適用される。ただし、インスリン使用時には血漿グルコース値が急激に変動するため、特有の考慮事項が存在する。

空腹時血糖と食後血糖の両方を副次評価項目として測定する。HbA1c による全体的な血糖コントロールの評価に加えて、少なくとも 7 点の毛細血管血糖プロファイル (毎食事前、就寝前、必要に応じて夜間) を測定する必要がある。これは特に 1 型糖尿病患者において重要である。可能であれば、CGM を用いた検討が推奨される。

食後高血糖のピーク値と空腹時血糖値との振幅の縮小は望ましいものの、それだけでは新しいインスリン製剤の臨床的な有用性を主張する根拠にはならない。有用性を主張するには、HbA1c や TIR、低血糖の頻度、又は他の臨床的に意義のあるアウトカムにおいても

改善が認められる必要がある。

強化インスリン療法を行う糖尿病患者では体重増加が頻繁に見られるため、体重の変化も有効性及び安全性の総合的評価に含める必要がある。

さらに、糖尿病に特化した PRO による評価も推奨される。これにより、治療が QOL に及ぼす影響に関する重要な情報が得られる可能性がある。

また、CGM から得られる血糖変動、血糖逸脱 (glucose excursions)、TIR、TAR、TBR といった指標に対する影響を解釈する上でも、このような情報は有用である。

治療効果の推定に関する留意点については、5.2.2 項を参照すること。

6.4. 安全性の評価

6.4.1. 低血糖

低血糖は厳格な血糖コントロールにおける最大の障害であり、1 型糖尿病患者においては、2 型糖尿病患者よりもはるかに頻繁に観察される。すべての臨床試験において、全体的及び重症の低血糖の発生率と頻度を評価する必要がある。

低血糖に対する反応の血糖閾値は個人差が大きく、また、同一の糖尿病患者においても HbA1c の値や過去の低血糖の経験に応じて変化することが知られている。したがって、医薬品開発においては、即時的及び長期的に個人に危険を及ぼし得るレベルの低血糖を特定し、記録することが重要である。

血糖変動性や夜間低血糖の評価のためには、CGM 機器の使用が推奨される。

適切に管理された比較対照試験において、記録された低血糖エピソード、特に重症低血糖の有意な減少が認められた場合には、比較対照としたインスリン製剤に比較して臨床的に有用である可能性がある。ただし、被験薬で低血糖の発生率が低下したとしても、それが HbA1c の上昇を伴っていないことが条件となる。

6.4.2. 局所反応

注射部位の疼痛やあらゆる種類の局所反応は、特に長期治療を受けている患者において慎重にモニタリングすることが適切である。

6.4.3. 製剤の免疫原性／受容体親和性

新規インスリン製剤の免疫原性 (immunogenicity) は、抗体の発現頻度及び力価の経時的変化を測定することにより評価することが適切であり、既存のインスリン製剤で得られたデータと比較する必要がある。

6.4.4. 小児

小児は成人と比べて血糖変動が大きく、低血糖に陥りやすい。また、年齢層によってその程度も異なる。若年児ほどインスリン感受性が高く、思春期にはインスリン抵抗性が惹起されることなどによって説明される。

加えて、小児では

- ・ β 細胞の機能低下がより早く進行する

・生活リズムが予測しにくい（運動や食事のばらつきが大きい）
・高血糖時の β 細胞破壊の割合に個人差がある
などの特徴があり、頻回の低血糖及び高血糖発作は認知発達に悪影響を及ぼす可能性があるため、これらは可能な限り避けるべきである。
さらに、小児は成人に比べてインスリンに対する免疫反応（抗インスリン抗体の産生）が強く、免疫原性は常に評価することが適切である。この評価は、抗体の発現頻度及び力価を含めて、1年間を目安に実施することが望ましい。

6.5. 試験デザイン

6.5.1. 第 I 相試験

6.5.1.1. 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、被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。比較的限定された試験参加者（健康成人、1 型糖尿病患者、2 型糖尿病患者）が対象となり、被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、被験薬の薬物動態学的及び薬力学的プロファイルの検討も実施される。薬物動態については、投与方法又は投与部位の違い、年齢（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。持効型インスリンについては、定常状態での薬物動態の検討が推奨される。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、個体内変動等についての検討も行われる。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。なお試験の実施にあたっては、試験参加者の安全の確保を常に優先するべきである。特に低血糖の発現、重症化に対して十分に対応を行う必要がある。

6.5.1.2. 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、試験参加者を入院又はそれに準じた環境下で管理することが適切である。

6.5.1.3. 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 型糖尿病患者又は 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。

試験期間を通じ試験参加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・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。

2) 観察項目

自覚症状、他覚所見及び検査結果について、適切な間隔で実施し、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、被験薬の吸収・分布・代謝・排泄に関するプロファイルを明らかにし、被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、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、LDL-コレステロール等)、AST、ALT、ALP、LDH、 γ -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

6.5.1.4. 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、被験薬の薬物動態学的及び薬力学的な特性を評価する。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。

6.5.2. 第 II 相試験 (適宜)

第 II 相試験の中で、切替え時の投与量と低血糖の関係の検討が必要に応じて行われる。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。

6.5.3. 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考えられる既存の治療薬を

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 カ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、既存の治療薬からの切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。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（持続型インスリン等の Basal インスリン等）や食事とのタイミング（超速効型インスリンアナログ等の 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、抗体産生並びに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。

6.5.3.1.1 型糖尿病患者対象比較試験

6.5.3.1.1. 目的

1 型糖尿病患者を対象に被験薬の有効性を検証することを目的とする。このため、適切な対照薬を選択し、無作為化並行群間比較試験を行う。

6.5.3.1.2. 対象

1 型糖尿病患者

6.5.3.1.3. 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、開発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、Self Monitoring of Blood Glucose（以下、「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（症状の有無に関わらず血糖値（SMBG や来院時採血）が 50 mg/dL 程度に低下）及び重症低血糖（糖質やグルカゴン等の投与等の他者から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）

6.5.3.1.4. 試験期間

投与期間は被験薬の有効性及び安全性を評価するために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。

6.5.3.1.5. 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

に基づき設定し、その後のインスリン投与量は、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、被験薬の安全性についても評価でき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 週間間隔で試験参加者の状態を把握することが望ましい。

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により、有効性を評価する。

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。

6.5.3.2. 2 型糖尿病患者対象比較試験

6.5.3.2.1. 目的

インスリン未治療かつ経口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、被験薬の有効性を検証することを目的とする。このため、適切な対照薬を選択し、無作為化並行群間比較試験を行う。

6.5.3.2.2. 対象

インスリン未治療の経口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

6.5.3.2.3. 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、開発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（症状の有無に関わらず血糖値（SMBG や来院時採血）が 50 mg/dL 程度に低下）及び重症低血糖（糖質やグルカゴン等の投与等の他者から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

又抗体を含む)

6.5.3.2.4. 試験期間

投与期間は被験薬の有効性及び安全性を評価するために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。

6.5.3.2.5. 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)。インスリン製剤を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、被験薬の安全性についても評価でき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により、有効性を評価する。

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。

6.5.3.3. 長期継続投与試験

6.5.3.3.1. 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。

6.5.3.3.2. 対象

1 型糖尿病患者又は 2 型糖尿病患者

6.5.3.3.3. 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（症状の有無に関わらず血糖値（SMBG や来院時採血）が 50 mg/dL 程度に低下）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）

6.5.3.3.4. 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。

6.5.3.3.5. 試験方法

1) 試験症例数

52 週以上投与された症例が 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 相無作為化並行群間比較対照試験に準じて行う。

用法・用量、対照薬、観察項目、評価法

6.5.4. 特殊な集団における試験

6.5.4.1. 高齢者

治療検証的試験には、高齢患者（65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上 84 歳以下、85 歳以上）が適切な人数含まれるべきである。これらの患者では、低血糖の発現や適切な投与量調整に特に留意する必要がある。

6.5.4.2. 小児

1 型糖尿病は主に小児、思春期、及び若年成人に発症するため、インスリン製剤の臨床試験は、通常小児集団においても求められる（正当な理由がある場合を除く）。この集団でも、低血糖の発現や適切な投与量調整が重要な検討事項である。

ただし、他の薬剤と同様に、新規インスリン製剤については、成人で十分な安全性データが得られた後に小児を対象とした試験を実施することが望ましい。新規インスリン製剤の有効性及び安全性が、2 型糖尿病の成人及び 1 型糖尿病の小児において示されている場合、2 型糖尿病の小児に対する追加データは必ずしも必要ではない。

小児については、例えば以下の年齢層に分けて検討する。

・ 1 歳未満

・ 1 歳以上 6 歳未満

・ 6 歳以上 12 歳未満

・ 12 歳以上

HbA1c は、主要な有効性評価項目として推奨される。また、血糖変動性、TIR、低血糖エ

ピソードなどは、重要な副次評価項目であり、可能であれば CGM によって記録されるべきである。

6.5.5. その他の特記事項

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の使用についても検討を行うことが望ましい。

7. 1 型糖尿病に対するインスリン以外の治療薬の開発

7.1. 特記事項

インスリン依存状態にある 1 型糖尿病の治療には常にインスリン療法が必要である。しかし、重度の低血糖のリスクが血糖管理の目標達成を妨げることがあるため、インスリンに加えて血糖コントロールを改善したり、低血糖リスクを軽減したりする新規治療法が、1 型糖尿病患者にとって有益となる可能性がある。

7.2. 参加者の選定

1 型糖尿病患者

85 歳以上（超高齢者）を臨床試験に必ず含める必要はないが、開発中の薬剤が超高齢者で広く使用される可能性があるか、医療現場での必要性・推奨の程度を考慮し、臨床試験の対象年齢を決定する。

7.3. 有効性の評価

二重盲検下 24～26 週間治療後の HbA1c のベースラインからの変化が、対照に対する優越性を示すための主要評価項目として望ましい。

7.4. 安全性の評価

7.4.1. 一般的な考慮事項

他の医薬品と同様に、新しい薬剤に対しては、広範な有害事象の発現を注意深く監視し、詳細に記録することが必要である。薬剤の作用機序や薬力学的特性に関連する可能性のある有害事象を把握するために、特別な注意が払われるべきである。これには、腫瘍誘発効果、免疫状態への影響、感染症／炎症（例：膵炎）などが含まれる。

肝機能に関しては、肝酵素活性の上昇に特別な注意が必要である。薬剤による肝機能への影響と、糖尿病における自然変動との区別を明確にするため、慎重な追跡が求められる。

7.4.2. 低血糖

低血糖は厳格な血糖コントロールにおける最大の障害である。すべての臨床試験において、全体的及び重症の低血糖の発生率と頻度を測定する必要がある。

低血糖に対する反応の血糖閾値は個人差が大きく、また、同一の糖尿病患者においても HbA1c の値や過去の低血糖の経験に応じて変化することが知られている。しかしながら、医薬品開発においては、即時的及び長期的に個人に危険を及ぼし得るレベルの低血糖を特定し、記録することが重要である。

低血糖は可能な限り、毛細血管又は血漿グルコース値を測定することにより確認すべきである。また、血糖測定の精度・信頼性が十分であることが求められる。血糖変動性や夜間低血糖の評価のためには、CGM 機器の使用が推奨される。

適切に管理された対照試験において、記録された低血糖エピソード、特に重症低血糖の有意な減少が認められた場合には、比較対象としたインスリン製剤に対する優越性の主張を支持する根拠となる。ただし、被験薬で低血糖の発生率が低下したとしても、それが HbA1c の上昇を伴っていないことが条件となる。

臨床試験で記録された低血糖エピソードの詳細な解析を行う必要がある。例としては以下のような観点からの解析が挙げられる。

- ・年齢層別（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上 85 歳未満、85 歳以上）
- ・薬剤への曝露との時間的な関連
- ・日内変動の分布（昼夜を含む）
- ・各エピソードにおける以下の情報（発症時刻、最終投与からの時間、食事後の時間、重症度、持続時間、軽快又は対処の結果、治療に用いた薬剤の用量）
- ・85 歳以上（超高齢者）を臨床試験に必ず含める必要はないが、開発中の薬剤が超高齢者で広く使用される可能性があるか、医療現場での必要性・推奨の程度を考慮し、臨床試験の対象年齢を決定する。

7.4.3. 心血管安全性

医薬品の開発プログラムでは、関連するすべての臨床及び非臨床データを含め、心血管安全性プロファイルが適切に特徴付けられていることが期待される。

7.4.4. 腫瘍誘発効果

膵がんなどの悪性腫瘍の誘発効果がないことが期待される。

7.4.5. 免疫原性

新薬がタンパク質製剤である場合は、抗薬物抗体（ADAs）の発現について評価する必要がある。これには、抗体の発現頻度（incidence）及び力価（titre）の経時的変化を含む。

7.4.6. 感染症／炎症

膵炎などの炎症の誘発効果がないことが期待される

7.5. 試験デザイン

新規薬剤の付加的な治療効果を確認するためには、プラセボ対照の第 III 相試験が必要であり、その前にインスリン治療の最適化を目的とした導入期（run-in phase）を設けることが推奨される。

治療効果の持続性を示すためには、6 カ月の延長期間が必要である。インスリン投与量は試験期間中、調整可能でなければならない。さらに、HbA1c の低下が許容できないほどの低血糖リスクの増加を伴っていないことも示されなければならない。

あるいは、主要評価項目として自由に投与量調整されたインスリン併用下での HbA1c に対するプラセボとの非劣性検証（non-inferiority testing）を行う場合には、低血糖の発生率

及び／又は頻度を共主要評価項目 (co-primary endpoint) とすることも検討可能である。

HbA1c の低下と低血糖リスクの両方を組み合わせた複合評価項目 (composite endpoint) を、副次評価項目 (secondary endpoint) とすることも検討可能である。

例えば：

- ・「HbA1c <7%かつ有症状の低血糖が記録されなかった」

- ・「HbA1c <7%かつ夜間又は重度の低血糖がなかった」

といった指標が考えられる。

科学的に正当化できる場合には、他の副次評価項目も検討可能であり、例としては TIR などが挙げられる。

なお、臨床的な有用性を検討するためには、インスリン必要量の減少に加え、それに伴う低血糖の発現割合の減少や体重増加の抑制といった臨床的に意義のある変化を評価することが重要である。

また、インスリン分泌が不足している患者におけるインスリン投与量の減少は、ケトアシドーシスのリスクを高める可能性があるため、糖尿病性ケトアシドーシス (DKA) のリスクは慎重に監視され、試験中は軽減策が講じられるべきである。

8.1 型糖尿病の発症遅延／予防を目指す治療薬の開発

8.1. 特記事項

1 型糖尿病の発症リスクが高い者に対する薬理的介入の目的は、まだ β 細胞自己抗体を示していない患者において、疾患の発症を予防すること (一次予防)、又はすでに β 細胞に対する自己免疫反応の兆候を示している患者において、疾患の進行を遅らせること (二次予防) である。

1 型糖尿病の発症を遅延させるあるいは予防することを目的とした介入試験では、発症リスクが高い試験参加者を登録することが望ましい。試験参加者の選択に用いる自己抗体の種類やその他の選定基準の妥当性については、試験開始前に十分に科学的に説明できる必要がある。特に、該当する自己抗体が 1 型糖尿病を発症する予測精度に関しては、十分な根拠が必要である。

治療効果の有無に遺伝的要因が関与する可能性があるため、組入れ時には遺伝子型 (genotyping) の評価も重要である。

8.2. 参加者の選定

1 型糖尿病の発症リスクが高い患者。

現在の研究では、複数の自己抗体を有する参加者が、5～10 年以内に 1 型糖尿病を発症するリスクが最も高いとされている。また、自己抗体陽性者の中でも、耐糖能や β 細胞機能の評価によってさらにリスクを分類できる可能性がある。

8.3. 有効性の評価

「糖尿病の累積発症率 (cumulative diabetes incidence)」を主要評価項目とすることが推

奨される。

また、以下のような指標が補足的な有効性エビデンスとして活用できる：

- ・ β 細胞特異的自己抗体の発現又は増加（ただしベースライン時点での自己免疫状態によって異なる）

- ・ 血糖異常の回復

- ・ 耐糖能の改善

- ・ β 細胞機能の維持： $\text{HOMA-}\beta = (\text{血中インスリン}[\mu\text{U/mL}] \times 360 / \text{空腹時血糖値}[\text{mg/dL}] - 63)$ 、プロインスリン／インスリン比、プロインスリン／C ペプチド比などで評価する

小児集団を対象とする開発では、まず高年齢層（例：12 歳以上）で有効性及び特に安全性に関する関連データが得られた後に、より低年齢層（6 歳以上 12 歳未満、1 歳以上 6 歳未満など）で試験を開始するといった戦略が推奨される場合もある。1 歳未満の年齢層では、単一遺伝子異常による糖尿病を除外する必要がある。

8.4. 安全性の評価

8.4.1. 一般的な考慮事項

他の医薬品と同様に、新しい薬剤に対しては、広範な有害事象の発現を注意深く監視し、詳細に記録することが必要である。薬剤の作用機序や薬力学的特性に関連する可能性のある有害事象を把握するために、特別な注意が払われるべきである。これには、腫瘍誘発効果、免疫状態への影響、感染症／炎症（例：膵炎）などが含まれる。

肝機能に関しては、肝酵素活性の上昇に特別な注意が必要である。肝機能への薬剤による影響と、糖尿病における自然変動との区別を明確にするため、慎重な追跡が求められる。

8.4.2. 低血糖

低血糖は厳格な血糖コントロールにおける最大の障害である。すべての臨床試験において、全体的及び重症の低血糖の発生率と頻度を測定する必要がある。

8.4.3. 心血管安全性

医薬品の開発プログラムでは、関連するすべての臨床及び非臨床データを含め、心血管安全性プロファイルが適切に特徴付けられていることが期待される。

8.4.4. 腫瘍誘発効果

膵がんなどの悪性腫瘍の誘発効果がないことが期待される。

8.4.5. 免疫原性

新薬がタンパク質製剤である場合は、抗薬物抗体（ADAs）の発現について評価する必要がある。これには、抗体の発現頻度及び力価の経時的変化を含む。

8.4.6. 感染症／炎症

膵炎などの炎症の誘発効果がないことが期待される。

8.5. 試験デザイン

臨床試験は無作為化されており、可能であれば二重盲検・プラセボ対照であることが望ましい。その際、小児に OGTT を 3 カ月ごとに行うのか等、検査の負担も考慮する。

ステージ 1・ステージ 2 の患者に対する予防介入の意義とリスク評価

ステージ 1 又はステージ 2 の 1 型糖尿病患者が、必ずしもステージ 3 (臨床的に明らかな糖尿病) に進行するとは限らない。仮に進行したとしても、それまでに数年を要する場合がある。このため、実際には疾患を発症しない患者にも予防的治療が投与される可能性が高く、介入の安全性プロファイルはきわめて穏やか (benign) でなければ、治療法として容認されない。したがって、観察された効果の大きさや持続期間と、介入によるリスクとのバランスを慎重に評価する必要がある。

日本糖尿病学会は、1 型糖尿病 (急性発症) に関して「ステージ 1・2・3」という概念を明確に提唱し、さらに疫学的データに裏付けられた形で、日本人においてステージ 1・2 からステージ 3 (発症) への移行を遅らせる、あるいは予防につなげる意義を示す必要がある。

8.6. 免疫抑制作用を有する薬剤を用いた場合の特別な注意点

治療介入が免疫抑制薬である場合には、全身の免疫応答に対する影響を詳細に評価する必要がある。

安全性評価のエンドポイントは、薬剤の既知又は推定される作用機序、及び非臨床・臨床試験での所見に依存するが、以下のような評価項目が含まれる：

- ・ T 細胞の通常抗原に対する増殖反応
- ・ 免疫グロブリンのサブクラス分類
- ・ 初回抗原及び再抗原曝露に対する抗体価

これまでの免疫抑制薬の使用経験からも、重篤な副作用 (生命を脅かす感染症や悪性腫瘍など) が遅発的に現れる可能性があるため、安全性の長期追跡が必要となることが多い。

長期的な免疫抑制療法は、極めて高い有効性が確認された場合にのみ容認される。

9. 定義

9.1 糖尿病 (Diabetes)

糖代謝の判定区分 (JDS)

糖尿病型 (①空腹時血糖値 ≥ 126 mg/dL 又は②75 g 経口糖負荷試験 (OGTT) 2 時間値 ≥ 200 mg/dL、あるいは③随時血糖値 ≥ 200 mg/dL)、

正常型 (空腹時血糖値 < 110 mg/dL、かつ OGTT 2 時間値 < 140 mg/dL)、

境界型 (糖尿病型でも正常型でもないもの) に分ける。

また、④HbA1c (NGSP) $\geq 6.5\%$ の場合も糖尿病型と判定する。

境界型は米国糖尿病学会 (ADA) や WHO の impaired fasting glucose (IFG) 又は impaired glucose tolerance (IGT) に該当する集団に一致し、糖尿病型に移行する率が高い。境界型は糖尿病特有の合併症は少ないが、動脈硬化症のリスクは正常型よりも大きい。HbA1c が 6.0~6.4% の場合は、糖尿病の疑いが否定できず、また、HbA1c が 5.6~5.9% の場合も含めて、現在糖尿病でなくとも将来糖尿病の発症リスクが高い集団と考えられる。

1224

1225 初回検査で、上記の①～④のいずれかを認めた場合は、「糖尿病型」と判定する。別の日に
1226 再検査を行い、再び「糖尿病型」が確認されれば糖尿病と診断する。但し、HbA1c のみの
1227 反復検査による診断は不可とする。また、血糖値と HbA1c が同一採血で糖尿病型を示すこ
1228 と（①～③のいずれかと④）が確認されれば、初回検査だけでも糖尿病と診断する。HbA1c
1229 を利用する場合には、血糖値が糖尿病型を示すこと（①～③のいずれか）が糖尿病の診断に
1230 必須である。糖尿病が疑われる場合には、血糖値による検査と同時に HbA1c を測定するこ
1231 とを原則とする。

1232 血糖値が糖尿病型（①～③のいずれか）を示し、かつ次のいずれかの条件がみたされた場合
1233 は、初回検査だけでも糖尿病と診断できる。

- 1234 ・糖尿病の典型的症状（口渇、多飲、多尿、体重減少）の存在
- 1235 ・確実な糖尿病網膜症の存在

1236

1237 空腹時血糖異常（IFG: Impaired Fasting Glucose）

1238 空腹時血糖値 110～125 mg/dL

1239 かつ

1240 75 g 経口糖負荷試験（OGTT）2 時間値 140 mg/dL 未満

1241

1242 境界型（IGT: Impaired Glucose Tolerance）

1243 空腹時血糖値 < 110 mg/dL

1244 かつ

1245 75 g 経口糖負荷試験（OGTT）2 時間値 140～199 mg/dL

1246

1247 IFG/IGT

1248 空腹時血糖値 110～125 mg/dL

1249 かつ

1250 75 g 経口糖負荷試験（OGTT）2 時間値 140～199 mg/dL

1251

1252 1 型糖尿病のステージ分類（ADA 2026 年版）

1253 ステージ 1：複数の膵島自己抗体が陽性だが、IGT 又は IFG はなし、HbA1c 正常域

1254 ステージ 2：通常、複数の膵島自己抗体が陽性で、IFG（空腹時血糖 5.6～6.9 mmol/L（100
1255 ～125 mg/dL）及び／又は IGT OGTT 2 時間後の血漿グルコース濃度が 7.8 mmol/L 以上
1256 かつ 11.1 mmol/L 未満（140～199 mg/dL）。HbA1c 5.7～6.4%又は 10%以上の増加

1257 ステージ 3：膵島自己抗体が陰性になる場合もあるが、標準的な基準により糖尿病と診断さ
1258 れる

1259

1260 緩徐進行 1 型糖尿病 (SPIDDM) の診断基準 (JDS 2023)

1261 必須項目

- 1262 1. 経過のどこかの時点で膵島関連自己抗体が陽性である^{a)}。
- 1263 2. 原則として、糖尿病の診断時、ケトosisもしくはケトアシドーシスはなく、ただちに
- 1264 は高血糖是正のためインスリン療法が必要とならない。
- 1265 3. 経過とともにインスリン分泌能が緩徐に低下し、糖尿病の診断後 3 カ月^{b)} を過ぎてから
- 1266 インスリン療法が必要になり、最終観察時点で内因性インスリン欠乏状態(空腹時血清 C ペ
- 1267 プチド<0.6 ng/mL) である。

1268 判定：上記 1、2、3 を満たす場合、「**緩徐進行 1 型糖尿病 (definite)**」と診断する。

1269 上記 1、2 のみを満たす場合は、インスリン非依存状態の糖尿病であり、「**緩徐進行 1 型糖**

1270 **尿病 (probable)**」とする。

1271 a) 膵島関連自己抗体とは、グルタミン酸脱炭酸酵素 (GAD) 抗体、膵島細胞抗体 (ICA)、

1272 Insulinoma-associated antigen-2 (IA-2) 抗体、亜鉛輸送担体 8 (ZnT8) 抗体、インスリン

1273 自己抗体 (IAA) を指す。ただし、IAA はインスリン治療開始前に測定した場合に限る。

1274 b) 典型例は 6 カ月以上である。

1275 参考項目

- 1276 1) 「緩徐進行 1 型糖尿病 (probable)」は、海外では、LADA (latent autoimmune diabetes
- 1277 in adults、緩徐発症成人自己免疫性糖尿病) に含まれる概念で、典型例では 35 歳以降に発
- 1278 症する。しかし、小児を含む若年者にも発症する場合があります、これらの例は海外では LADY
- 1279 (latent autoimmune diabetes in youth) と呼称されている。

1281 9.2 低血糖 (Hypoglycaemia)

1282 低血糖の定義は、個々の試験プロトコール及び開発プログラム全体で統一されるべきであ

1283 る (ADA 2026 年版)。

1284 レベル 1 (軽度)：血糖値 < 70 mg/dL (< 3.8 mmol/L) かつ ≥ 54 mg/dL (≥ 3 mmol/L)

1285 レベル 2 (中等度)：血糖値 < 54 mg/dL (< 3 mmol/L)

1286 レベル 3 (重度)：血糖値に関わらず、精神状態又は身体状態の変化があり、他者からの介

1287 助が必要な低血糖

1288 低血糖は可能な限り、毛細血管又は血漿グルコース値を測定することにより確認すべきで

1289 ある。また、血糖測定の精度・信頼性が十分であることが求められる。

1291 10. 略語

1292 ADAs: anti-drug antibodies

1293 BG: Biguanide

1294 BMI: Body Mass Index

1295 CGM: Continuous Glucose Monitoring

1296	DPP-4: dipeptidyl peptidase-4
1297	FPG: Fasting Plasma Glucose
1298	GCP: Good Clinical Practice
1299	GLP-1: glucagon-like peptide-1
1300	HbA1c: Hemoglobin A1c
1301	ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for
1302	Pharmaceuticals for Human Use
1303	IFG: impaired fasting glucose
1304	IGT: impaired glucose tolerance
1305	IMT: Intima-Media Thickness
1306	isCGM: intermittently scanned Continuous Glucose Monitoring
1307	LADA: latent autoimmune diabetes in adults
1308	LADY: latent autoimmune diabetes in youth
1309	MODY: maturity onset diabetes of the young
1310	PD: Pharmacodynamics
1311	PK: Pharmacokinetics
1312	PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
1313	PRO: Patient-Reported Outcomes
1314	QOL: Quality of Life
1315	rtCGM: real-time Continuous Glucose Monitoring
1316	SGLT2: sodium glucose co-transporter-2
1317	SMBG: Self Monitoring of Blood Glucose
1318	