

200838072A

平成20年度厚生労働科学研究費補助金
医薬品・レギュラトリーサイエンス総合研究事業

経口糖尿病薬の臨床評価ガイドラインの策定に関する研究(H20医薬-指定-024)

研究代表者 加来 浩平(川崎医科大学)

平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

経口糖尿病薬の臨床評価ガイドラインの
策定に関する研究
(H20-医薬-指定-024)

平成 20 年度 総括研究報告書

研究代表者

加来浩平 川崎医科大学 内科(内分泌・糖尿病)

研究分担者

荒木栄一 熊本大学大学院 生体機能病態学講座代謝内科学分野

稲垣暢也 京都大学大学院 糖尿病・栄養内科学

佐倉 宏 東京女子医科大学 糖尿病センター

野田光彦 国立国際医療センター 糖尿病・代謝症候群診療部

綿田裕孝 順天堂大学医学部 内科・代謝内分泌

研究要旨

高齢社会を迎えようとする現在、国民医療における重要課題として、糖尿病診療レベルの更なる向上が求められている。糖尿病の予防戦略構築および治療目標達成において抗糖尿病薬による薬物治療が果たす役割は大きく、その臨床評価として HbA1c の低下度が重要視されてきたが、適切な評価には、観察期間をどのように設定するか、あるいは心血管イベントへの影響を排除するための評価の是非、さらには大血管症発症抑制についての適切な評価基準は何かなど、今後早急に検討すべき課題は多い。糖尿病治療薬は長期間継続投与される場合が多いこと、また一般に併用される場合が多いことから、これらに関する「安全性と有効性の適切な評価」には十分な配慮がなされるべきである。本研究の目的は、新規経口糖尿病薬の臨床試験および承認審査を円滑かつ理論的に遂行するための一定の規程を提供するため、経口糖尿病薬の臨床評価ガイドラインを策定することにある。

経口糖尿病薬の臨床評価ガイドラインの策定に先立って、国内・国外(米国、欧州)において、過去 10 年間に承認申請あるいは承認された新規経口糖尿病薬(血糖降下薬)に関する調査、承認後の臨床試験に関する調査、既存薬(承認後の新規薬剤を含む)の市場における実績の調査などを行った上で、以下の方針を確認した。すなわち、(1)良好な血糖コントロールが糖尿病合併症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、国際的にも広く認知されている安定した血糖コントロールの指標である HbA1c の変化を主体に、抗糖尿病薬有効性を評価することが妥当と考えられる。(2)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、有用性の評価の上で重要である。(3)また、一般に経口糖尿病薬は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。これらを踏まえて「新規経口糖尿病薬の臨床評価のためのガイドライン(案)」の策定を行った(付録 1)。

一方、経口糖尿病薬治療の有用性を見極める究極の指標は、大小血管症の発症・進展阻止といった臨床エンドポイントであることは疑いがない。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更なる議論を要するものと考え、継続的に審議を行っていくことが決定された。さらに一部の血糖降下薬で心血管疾患への影響が懸念され、米国 FDA では承認前にその安全性の担保が求められようとしており、この点についても今後、さらなる検討を要するところである。

本ガイドライン(案)の有効な活用により、臨床試験のレベル向上、迅速かつ適切な承認審査業務の推進等がもたらされ、ひいては糖尿病診療レベルの向上による国民の健康寿命の延長につながるものと期待される。

研究分担者氏名・所属機関名および所属機関における職名

荒木栄一	熊本大学大学院 生体機能病態学講座代謝内科学分野
稲垣暢也	京都大学大学院 糖尿病・栄養内科学
佐倉 宏	東京女子医科大学 糖尿病センター
野田光彦	国立国際医療センター 糖尿病・代謝症候群診療部
綿田裕孝	順天堂大学医学部 内科・代謝内分泌

A. 研究目的

糖尿病の血管合併症が、健康寿命を脅かし、要介護者の増加をもたらすことは明らかである(厚生労働省 平成16年国民生活基礎調査)。また1990年代の我が国の糖尿病患者の平均余命は非糖尿病患者に比し、男性で10歳、女性で13歳短い、この差は70年代、80年代とほぼ同様であるとの報告(糖尿病 50: 47-61, 2007)は、糖尿病をとりまく医療環境の不備を指摘し、今後の速やかな整備・改善が社会的課題であること示唆するものといえる。深刻な高齢社会を迎えようとする今、糖尿病に対する包括的対策が求められており、日本糖尿病学会は、厚生労働行政の支援の下に、糖尿病の一次～三次予防を念頭においた J-DOIT-1, 2, 3 を実施中である。

糖尿病の予防戦略構築および治療目標達成において、抗糖尿病薬による薬物治療の果たす役割は大きく、その臨床評価としては長年 HbA1c の低下度が重要視されてきたが、適切な評価には、観察期間をどのように設定するか、あるいは大血管症抑制に適切な評価基準は何かなど、検討すべき課題は多い。さらに個々の治療薬あるいは併用療法が、血管合併症阻止の観点からどの程度の貢献を果たすかについては、根拠となる臨床成績はほとんどなく、一定の見解を得ていない。一方、極めて多彩な病態を呈する2型糖尿病の病態改善には、既存の抗糖尿病薬のみでは不十分であり、今後、新規抗糖尿病薬あるいは併用療法を含めた新たな治療法の開発の促進と速やかな臨床への参入が必須であるが、現在わが国では、経口糖尿病薬添付文書の併用適応の記載が同種同効薬剤間でも異なる状況が生じており、結果的に医薬品添付文書に基づく診療報酬の査定など様々な混乱が生じ、これが臨床現場にも多大な影響を及ぼしている。

本研究計画は、経口糖尿病薬治療の臨床評価のために最適な指標を見だし、とりわけ新規経口糖尿病薬の臨床試験および承認審査を円滑かつ理論的に遂行するための一定の規程を提供するために、ガイドラインを策定することを目的とする。

B. 研究方法

本研究では、過去に承認申請あるいは承認された新規経口糖尿病薬について承認前臨床試験及び承認後臨床試験(ハードエンドポイントの検証を含む)の内容分析を行う。さらに抽出された臨床評価の指標について、血管合併症の発症・進展の予知マーカーとしての

有用性を評価し、ランク付けを行う。評価の高い指標をエンドポイントにした、臨床試験プロトコルのガイドラインを策定する。さらに承認後のハードエンドポイントによる再評価の基準についても検討する。

具体的な研究手法としては、以下の4つを中心に調査を行った。

- (1) 国内、国外(米国、欧州)において、過去10年間に承認申請あるいは承認された新規経口糖尿病薬(血糖降下薬)に関する調査：電子媒体による情報収集に加え、必要に応じてPMDA(日本)、FDA(米国)、EMA(欧州)、新規薬剤開発メーカーに協力を求めた。
- (2) 承認後の臨床試験に関する調査。
- (3) 既存薬(承認後の新規薬剤を含む)の市場における実績の調査。
- (4) 参考資料として、新薬臨床評価ガイドライン2006(日本公定書協会編)、日本糖尿病学会糖尿病治療ガイドライン作成委員会資料、Guidance for Industry(承認申請のための臨床試験ガイダンス、FDA)、Pre-Authorisation Evaluation of Medicines for Human Use: Concept Paper on the Need for Revision of the Note for Guidance on Clinical Investigation of Medical Products in the Treatment of Diabetes Mellitus. [European Medicines Agency (EMA)]、既存の全経口糖尿病薬の効能効果(添付文書)などを使用した。

以上の調査結果に基づき、平成20年度に計6回の班会議を開催し、「新規経口糖尿病薬の臨床評価のためのガイドライン(案)」の策定にあたった。

C. 研究結果

(1) 良好な血糖コントロールが糖尿病合併症阻止に有効であることは、国内外で幾多のエビデンスの蓄積があり、抗糖尿病薬の有効性の指標として広く認知されている。すなわち経口糖尿病薬治療の臨床評価のための指標としては、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HbA1cの変化を主体に有効性を評価することが妥当と考えられる。

(2) 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、有用性の評価の上で重要である。

(3) 一般に経口糖尿病薬は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。

特に以上の三点に留意した上で、現時点での「新規経口糖尿病薬の臨床評価のためのガイドライン(案)」を作成した(付録1)。

D. 考察

専門的・学術的観点からの成果と課題

本研究によって策定した「新規経口糖尿病薬の臨床評価のためのガイドライン(案)」は、臨床試験を用いた経口糖尿病薬評価のメルクマールとなり得る。これにより、経口糖尿病薬を用いた臨床試験のレベルの全般的向上が期待される。また、作用機序に基づく経口糖

尿病薬の分類に従った併用療法試験を採用したことにより、併用臨床試験の結果を通じて、各経口糖尿病薬の作用機構についての理解が深まるものと考えられる。

経口糖尿病薬治療の有用性を見極める究極の指標は、大小血管症の発症・進展阻止といった臨床エンドポイントであることは疑いがない。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とする。一方、海外、とくに米国においてFDAは、昨年新たなガイドラインを示し、新規血糖降下薬に対して心血管疾患に悪影響を及ぼさないことを申請資料に加えることを指示しており、この点についても今後更なる検討を要する。

臨床的観点からの成果

極めて多彩な病態を呈する2型糖尿病の病態改善には、既存の抗糖尿病薬のみでは不十分であり、今後、新規抗糖尿病薬あるいは併用療法を含めた新たな治療法の開発の促進と、速やかな臨床への参入が必須である。

これらの新規薬剤、治療法の臨床評価のための規準を提供することを目的として策定した「新規経口糖尿病薬の臨床評価のためのガイドライン(案)」により、臨床試験のレベル向上、迅速かつ適切な承認審査業務の推進等を通じて、糖尿病診療レベルの向上による国民の健康寿命の延長につながるものと期待される。

また、同ガイドライン(案)では、理論上想定される全ての併用療法試験を包括的に実施することを採用した。そのため「臨床の現場での併用療法の安全性や有効性」の承認前評価が可能となり、新薬や承認審査の信頼性の大幅な向上が期待される。今後、糖尿病薬物治療は、幾種類かの抗糖尿病薬の併用が主体となり、治療内容はより一層複雑かつ洗練されたものになると予想されるが、本ガイドラインの適切な運用によって、そのような変化にも柔軟な対応が可能となるものとする。

その他行政的観点からの成果

現在わが国では、経口糖尿病薬添付文書の併用適応の記載が同種同効薬剤間でも異なる状況が生じており、結果的に医薬品添付文書に基づく診療報酬の査定など様々な混乱が生じ、これが臨床現場にも多大な影響を及ぼしている。本ガイドライン(案)が遵守されれば、このような歪みや混乱を完全に正常化させることが可能となる。また、現在は市販後臨床試験によって一つずつ施行されている併用療法の承認取得手続きが一元化され、承認審査に要する時間や業務の大幅な短縮・縮小に寄与するものと考えられる。

D. 結論

「新規経口糖尿病薬の臨床評価のためのガイドライン(案)」を作成した(付録1)。

本ガイドライン(案)は、最終のものではなく、さらに検討すべき点を残している。今後、十分な議論を経て、一層充実したものになると思われる。本ガイドラインの有効な活用に

より、臨床試験のレベル向上、迅速かつ適切な承認審査業務の推進等もたらされ、ひいては糖尿病診療レベルの向上による国民の健康寿命の延長につながるものと期待される。

付録1 「経口血糖降下薬の臨床評価法に関するガイドライン(案)」目次および抜粋

I. 緒言

本ガイドラインは、経口血糖降下薬として開発される新医薬品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、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の発症・進展防止によって、健常人と変わらない日常生活の質（QOL）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、経口糖尿病薬治療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、大小血管症の発症・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、抗糖尿病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 HbA1c の変化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、有用性の評価の上で重要である。また経口糖尿病薬は一般に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。

ここに述べる指針は、現時点での考え方に沿って作成したものであり、その実施に際しては出来るだけ無駄を省き、臨床試験の質の向上に役立つことを願うものである。運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。今後の経験や成果、更には科学的根拠あるいは新知見の蓄積などに応じて柔軟に対応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
2. 病態・病因
3. 疫学
4. 臨床的特徴

III. 2型糖尿病治療薬の有効性の評価方法

1. 症状とその関連項目の評価
 - (1) 症状とその関連項目の種類と特徴

- (2) 症状とその関連項目の観察方法
 - (3) 治験の評価において推奨される観察項目
2. 評価に関するその他の注意点

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。

治験に用いる薬物（以下「治験薬」という）をはじ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資料を十分に検討し、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「医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン」について（平成10年11月13日医薬審第1019号）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。

1. 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
2. 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料
3. 安定性に関する資料
4. 薬理作用に関する資料
 - (1) 効力を裏付ける試験 (*in vitro*, *in vivo*)
 - 1) 薬効を裏付ける作用機序解明のための *in vitro* 試験
 - 2) 薬効を裏付ける動物モデルを用いた試験
 - 3) 既存薬との比較
 - 4) 代謝物の薬理作用を探索し、それも考慮した臨床用量の推定等を行う。
 - (2) 副次的薬理・安全性薬理
 - (3) その他の薬理
5. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料
 - (1) 薬物の吸収・分布・代謝・排泄
 - (2) 生体内利用率
 - ① 血中濃度
 - ② 血中半減期等
 - (3) 薬物相互作用
6. 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
 - (1) 単回投与毒性
 - (2) 反復投与毒性
 - (3) 遺伝毒性
 - (4) がん原性

- (5) 生殖発生毒性
- (6) 局所刺激性
- (7) その他の毒性

V. 臨床試験

臨床試験の目的は、被験者(患者)に対するその治療薬の有効性と安全性を総合的に評価して、その臨床の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、被験者の安全性と人権に対する倫理的配慮のもとに、科学的にしかも適正に実施されることが重要である。

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、その治療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、II、III相と段階的に実施するのが原則である。第IV相は市販後に行われる試験である。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、非臨床試験までも含めて、前段階に立ち戻って再検討を行う必要がある。

1. 第I相試験

- (1) 目的
- (2) 試験担当者
- (3) 対象
- (4) 試験方法
 - 1) 用法・用量
 - 2) 観察項目
 - ① 自覚症状
 - ② 他覚所見
 - ③ 検査項目
- (5) 評価

2. 第II相試験

2-1. 前期第II相試験

- (1) 目的
- (2) 試験担当者
- (3) 対象
- (4) 評価項目
- (5) 期間

- (6) 試験計画
- (7) 薬物動態学的検索
- (8) 治験症例数
- (9) 観察項目 (例)
 - a. 自覚症状
 - b. 他覚所見
 - c. 検査項目
 - d. その他：観察期間中の食事・生活習慣の変動の有無等
- (10) 観察間隔
- (11) 対照薬
- (12) 評価

2-2. 後期第Ⅱ相試験

- (1) 目的
- (2) 試験担当者
- (3) 対象
- (4) 評価項目
- (5) 期間
- (6) 試験計画
- (7) 薬物動態学的検索
- (8) 治験症例数
- (9) 観察項目
- (10) 観察間隔
- (11) 対照薬
- (12) 評価

3. 第Ⅲ相試験

第Ⅱ相試験までの段階で、その治療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、多数の患者を対象とする検証的臨床試験が行われる。これが第Ⅲ相試験であり、治療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、この段階で安全性を確認し、有害な副作用の性質、頻度、対策などを明らかにするため、長期投与試験が行われる。経口糖尿病薬における第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糖尿病治療薬との併用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。

3-1. 単独療法試験

3-1-1 比較臨床試験（無作為化二重盲検比較試験）

- (1) 目的
- (2) 治験担当者及び医療機関
- (3) 対象
- (4) 評価項目

(5) 試験期間

(6) 試験計画

① 用法・用量

② 対照薬

③ 治験症例数

④ 観察項目、観察間隔、評価法は第Ⅱ相試験に準ずる。

3-1-2. 長期投与試験

(1) 目的

(2) 試験担当者、対象については第Ⅲ相比較試験に準ずる。

(3) 評価項目

(4) 試験期間

(5) 試験計画

① 用法・用量

② 治験症例数

③ 観察項目、観察間隔、評価法

3-2. 併用療法試験（非盲検併用療法試験）

(1) 目的

薬理学的作用機序により大別した既存糖尿病治療薬は多種類にわたるが、治験薬が種分けした既存薬剤と併用された場合の安全性および有効性を評価することを目的とする。そのため、各々の既存糖尿病治療薬（インスリンを含む）と治験薬の併用試験を行い、まとめて一つの非盲検併用療法試験とする。

(2) 試験担当者

(3) 評価項目

(4) 対象

(5) 試験期間

(6) 試験計画

① 用法・用量

② 試験症例数

③ 観察項目、観察間隔、評価法

付則：既存経口糖尿病薬の併用療法試験について

4. 第Ⅳ相試験（市販後臨床試験）

市販後の広い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、本来の臨床目標についてその有用性を評価する。特に、糖尿病治療薬の臨床的使用はその性質上長期にわたるだけに、広範かつ長期使用の経験が重要であり、少なくとも1年以上にわたる投与経験によって、次のような点に関して資料を得るように努力すべきである。

(1) 有効性

- (2) 安全性
- (3) 糖尿病合併症への影響
- (4) 心血管障害への影響

VI. 効能・効果の記載

本ガイドラインに基づき臨床試験を実施し、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。