

平成 21 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 課題番号:21

経口糖尿病薬の臨床評価ガイドラインの
策定及びその運用に関する研究
(H21-医薬-指定-034)

平成 21 年度 総括研究報告書

主任研究者

加来浩平 川崎医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科学

分担研究者

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

小川久雄 熊本大学大学院 循環器病態学

佐倉 宏 東京女子医科大学 糖尿病センター

島本和明 札幌医科大学 第二内科学

曾根博仁 筑波大学大学院水戸地域医療教育センター 内分泌代謝・糖尿病内
科

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、糖尿病診療レベルの更なる向上は、国民医療における喫緊の課題といえる。患者数の著明な増加を背景に、糖尿病に対する優れた予防戦略構築が求められるとともに、治療目標達成は糖尿病治療における重要な課題であり、そこに抗糖尿病薬による薬物治療が果たすべき役割は極めて大きいものがある。糖尿病は多様な病態を呈する疾患であることから、その対応のため国内外で多種多様の治療薬の開発が現在も精力的に進められている。これら糖尿病治療薬の臨床評価には、従来から血糖改善効果が重視され、HbA1cの低下度が汎用されてきた。適切な評価には、更に観察期間をどのように設定するか、あるいは長期安全性評価の観点から、心血管イベントへの影響を排除するための評価の是非、加えて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、今後早急に検討されるべき課題は多い。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、「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準を提供するため、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」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必要がある。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いる。この点については、十分な議論を行った結果、わが国の新規経口血糖降下薬の承認審査においては、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と結論した(付録1、付則①)。

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。

分担研究者氏名・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	教授
稲垣暢也	京都大学大学院	糖尿病・栄養内科学	教授
小川久雄	熊本大学大学院	循環器病態学	教授
佐倉 宏	東京女子医科大学	糖尿病センター	准教授
島本和明	札幌医科大学	第二内科	教授
曾根博仁	筑波大学大学院	水戸地域医療教育センター	教授
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	部長
綿田裕孝	順天堂大学医学部	代謝・内分泌内科学	准教授

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。しかし、現在わが国においては併用効果の明確な評価手法は示されていない。さらに、最近、米国の薬事規制当局から、経口糖尿病薬の副作用として心血管事象について新たに通達が出されるなど、経口糖尿病薬の安全性に対する国際的な関心の高まりがある。こうした状況の中、本研究の目的は、最新の知見をもとに経口糖尿病薬の科学的

な評価手法を策定することで、新規糖尿病治療薬の臨床試験および承認審査を円滑かつ効果的に遂行するための一定の規準を提供するためのガイドラインを策定し、国民の健康に資することにある。

経口糖尿病治療薬の臨床評価のあり方については、平成20年度厚生労働科学研究において評価項目等、基礎的事項についての詳細な検討がなされ、ガイドラインのたたき台としてまとめられた。しかしながら、糖尿病治療薬を取り巻く国内外の動向は目覚ましく、糖尿病治療薬開発のグローバル化は一層の進展がみられつつある。加えて最近の心血管系への経口糖尿病薬の安全性に関わる国際的な関心の高まりは、心血管におよぼす影響及び医薬品評価の国際的な整合性についても、新たに検討する必要があるものと判断させるに至った。従って、平成20年度に策定されたガイドライン(案)に、最近の国際的な動向に対応した研究内容を付加し、より実効性のあるガイドラインを策定し運用されることを願うものである。

B. 研究方法

糖尿病、循環器疾患、疫学等の専門領域を網羅した9名からなる研究班を組織し、班会議をとうして以下の検討をおこなう。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基準を提供する手法として、臨床試験等の文献調査、国内外の新規糖尿病治療薬に関する状況調査、製薬企業から提供された情報とその分析から経口糖尿病薬の臨床評価ガイドラインを策定する。策定にあたっては、海外のガイドラインが、心血管イベントに対する安全性に言及していることを受け、我が国においてもこの点の検討を行う。

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う。

- (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、必要に応じて我が国の医薬品医療機器総合機構(PMDA)、米国食品医薬品局(FDA)、欧州医薬品審査庁(EMA)、新規薬剤開発メーカーに協力を求める。
- (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)などを使用する。

以上の調査結果に基づき策定した「新規経口糖尿病薬の臨床評価のためのガイドライン(案)」を規制当局(厚生労働省審査管理課並びにPMDA)及び製薬企業に提示して、

意見交換を行い、ガイドラインの質の向上のため必要に応じて反映させる作業を行う。更に、ガイドラインの円滑なる運用をめざすために一般公開討論会を開催し、広く意見を聴取する。

C. 研究結果

平成 21 年度内に計 7 回の班会議と 1 回の一般公開討論会を開催し、現時点で最適と思われる「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)。本ガイドライン案で特に留意すべきことは以下の 4 点である。

(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。また臨床の現場で想定される併用の組み合わせについて有用性を検証することが求められる。

(4) FDA が定めた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 (FDA ガイダンス) を参考に、慎重に議論を重ね、承認前に心血管系合併症の発症リスクへの影響を除外することを念頭においた臨床試験の実施を求めるのではなく、検証試験において何らかの代替指標を評価項目とする、現実的な対応が許容される点を付則として記述する。

D. 考察

1) 専門的・学術的観点からの成果と課題

本研究において策定した「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、臨床現場において経口糖尿病薬の有用性を可能な限り担保するために必要な臨床試験のあり方を提示したものであり、本ガイドラインの適切な運用によって経口糖尿病薬を用いた臨床試験の質的向上を期待するものである。また作用機序に基づく経口糖尿病薬の分類に従い、理論的に想定されるあらゆる併用療法試験の一括実施を義務付けたことは、本ガイドラインの実臨床への即応性を示すものといえよう。加えて包括的な併用臨床試験の結果は、個々の経口糖尿病薬の作用機構への理解の深まりとともに薬理学的相互作用への理解を深め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いる。この点について本研究班は、極めて慎重に検討を行った。一般にわが国での心血管系疾患の発生頻度は欧米に比して低いこと、糖尿病治療薬以外に種々の介入が行われている場合に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の困難であること、更に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から、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、様々な角度から十分な時間を使用して議論を重ねた結果、我が国の新規経口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、現実的な対応として許容されるものと結論づけた。

2) 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)」は、臨床試験の適正化とともに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資するものと期待される。

また前述したが、本ガイドライン(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。それ故に「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、作用機序が異なる2～3種類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。

3) 行政的・経済的観点からの成果

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正常化させることが可能となる。また併用組み合わせ毎に個別に施行されてきた臨床試験を一元化し、一括承認申請を義務付けることは、ひいては承認取得までの開発総経費の節減効果をもたらす可能性を秘めている。また承認審査の観点からは統合的な臨床評価を可能にするるとともに審査業務の簡明化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、我が国における糖尿病臨床を十分に勘案し、現時点で最適と思われる指針を提示したものである。従って決して恒久的なものではなく、糖尿病診療の変遷に応じて、今後さらに改訂、改変がなされるべきであることは言うまでもない。本ガイドラインの適正な運用によって、質の高い臨床試験の遂行、迅速かつ適切な承認審査業務の推進、速やかな臨床応用が具現化されれば、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 (version 3.6)

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、経口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、経口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。さらに経口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。また経口血糖降下薬は一般に作用機序の異なる他の経口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。一方で経口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。なお、インスリン製剤等の経口血糖降下薬以外の薬剤については、本ガイドラインを参考に、適切な開発計画を立案することが望まれる。

II. 糖尿病の特徴

1. 疾患の概念
2. 糖尿病の分類
3. 疫学

4. 臨床的特徴

III. 経口血糖降下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法
- (3) 臨床試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

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の改正について」（平成12年12月27日医薬審第1831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*)
 - (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
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

V. 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。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思による同意を文書にて確認する。

1. 第Ⅰ相試験

- (1) 目的
- (2) 試験担当者
- (3) 対象
- (4) 試験方法
- (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) 試験症例数
- (9) 観察項目(例)
- (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) 試験症例数
- (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。経口血糖降下薬における第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経口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。経口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。

3-1. 単独療法試験

3-1-1 無作為化二重盲検群間比較試験

- (1) 目的
- (2) 試験担当者
- (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 試験症例数
 - ④ 観察項目、観察間隔、評価法は後期第Ⅱ相試験に準ずる。

3-1-2. 長期投与試験

- (1) 目的

- (2) 試験担当者
- (3) 対象
- (4) 評価項目
- (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

3-2. 併用療法長期投与試験（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経口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、各々の既承認の経口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、市販されている経口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

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量・用法と同一とする。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、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 から 100 例とする）。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）との併用については、1 年間投与した 100 例の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経口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、ビッグアニド薬群、 α -グルコシダーゼ阻害薬群など。）

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。

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、経口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 1 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

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。

(付則)

付則①：新規経口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」¹⁾（以下「FDAガイダンス」という）を定めている。本研究班はこの点に関して慎重に議論を重ねた。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^{2), 3), 4), 5), 6)}。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^{7), 8), 9), 10), 11)}、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¹²⁾。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わ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¹³⁾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から1/4程度と報告されている^{10), 11)}。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¹⁾。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¹⁴⁾。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、我が国の新規経口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

付則②：配合剤に関する考え方について

糖尿病薬物治療において併用療法が日常的に行われる現状から、既承認薬の中で作用機序の異なる2剤を予め配合した製剤（以下「配合剤」という。）の開発が今後進むものと思われる。その開発にあたっては、薬理作用及び临床上の使用状況等より、適切な組み合わせと考えられるものに限るべきであり、また、適切な用量を組み合わせた製剤が検討されるべきである。その申請にあたっては、非臨床、臨床の両面から配合の意義及び有効性・安全性を支持する根拠が求められる。

経口血糖降下薬の臨床評価法に関するガイドライン（案）

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、経口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、経口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。さらに経口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。また経口血糖降下薬は一般に作用機序の異なる他の経口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。一方で経口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。なお、インスリン製剤等の経口血糖降下薬以外の薬剤については、本ガイドラインを参考に、適切な開発計画を立案することが望まれる。

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』¹⁾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』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、GAD 抗体、ICA、抗インスリン抗体、IA2 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²⁾。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糖尿病、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』³⁾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。従って、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 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 19 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が約 890 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 1320 万人、合わせて 2210 万人と推計されている¹⁾。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²⁾、糖尿病とその予備群と考えられる人は大幅に増加していることが推定される。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³⁾、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⁴⁾によると、平成 20 年度末の時点において、慢性透析中の約 28.3 万人のうち糖尿病性腎症によるものが 34.2%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 万 6 千人) に上る。一方、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⁵⁾。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⁶⁾。

1) <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/12/h1225-5a.html>

2) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/03/s0318-15.html>

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

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

5) 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

6) 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