

経を代表とする多くの臓器に機能・形態の異常をきたす。これらの合併症に共通するものは細小血管症であり、糖尿病に特有である。進展すれば視力障害や失明、腎不全、下肢の壊疽などの重大な結果をもたらす。さらに、糖尿病患者は多くの場合、肥満、高血圧、脂質異常症などを伴い、全身の動脈硬化症が促進され、冠動脈、脳動脈、下肢動脈などの大血管病変は狭心症・心筋梗塞、脳梗塞、下肢の閉塞性動脈硬化症などの原因となる。このような細小血管合併症や動脈硬化性疾患の進展は、患者の QOL を著しく低下させる。

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

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

(2) 症状とその関連項目の観察法

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

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

(3) 臨床試験の評価において推奨される観察項目

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

- 血糖コントロール指標：HbA1c が最も推奨される。しかし、短期間の血糖コントロール指標としてグリコアルブミン、既に比較的良好な血糖コントロールが得られている症例における食後高血糖の指標として 1,5-アンヒドログルシトール（以下「1,5-AG」という。）も有用な指標である。
- 血糖値：早朝空腹時の血漿グルコース濃度（以下「FPG」という。）が安定した指標として推奨される。食後血糖値を測定する場合は、標準食を用いて、食事開始後一定時間（60 分、90 分、120 分など）の血糖値を測定する。糖代謝異常が軽度の場合は、75g 経口ブドウ糖負荷試験（以下「75gOGTT」という。）で評価することも可能である。
- インスリン抵抗性指標：HOMA-R（ $FPG[mg/dL] \times \text{空腹時血中インスリン値} [\mu U/mL] / 405$ ）がもっとも一般的である。
- インスリン分泌指標：75gOGTT での Insulinogenic Index（血中インスリン（30 分値－0 分値） $[\mu U/mL] / \text{血糖値}（30 \text{分値} - 0 \text{分値}）[mg/dL]$ ）あるいは標準食前後の血中インスリン値あるいは血中 C ペプチド値の測定がもっとも一般的である。一日尿中 C ペプチド量の測定も有用である。
- 膵β細胞機能評価指標：標準化された指標はないが、 $HOMA-\beta$ （ $\text{血中インスリン} [\mu U/mL] \times 360 / \text{空腹時血糖値} [mg/dL] - 63$ ）、プロインスリン／インスリン比、プロインスリン／C ペプチド比が用いられている。
- スクリーニング項目：血液学的検査・血液生化学検査・尿検査、心電図等
- 身体所見：身長、体重（BMI）、血圧、腹囲等
- 腎症：尿中微量アルブミン定量（尿中アルブミン/クレアチニン比）、尿蛋白、腎機能指標（推算 GFR、クレアチニンクリアランス等）等
- 網膜症：眼科医による眼底の診察
- 神経障害：アキレス腱反射、振動覚等
- 動脈硬化指標及びリスク因子：頸動脈内膜中膜複合体厚（IMT）等

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

2. 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、経口血糖降下薬の有効性の適正な評価のためには、食事療法、運動療法がすでに指導され、かつ直近の血糖コントロール状態が安定している症例を選択することが求められる。さらに、被験薬の評価期間に被験者の食事療法、運動療法の内容及び遵守状況が安定していないと、血糖コントロール状態が不安定となり、適正な評価ができない原因となりうる。

- (2) 著しい高血糖状態にある場合には、経口血糖降下薬投与に先んじて、十分な水分補給とともにインスリン製剤の適応となる。このような症例では、経口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) 重度の腎不全患者ではインスリンの血中半減期が延長し、経口血糖降下薬の有効性が過大評価されやすい。
- (4) 進行した肝機能障害では、著明な耐糖能悪化をきたし、経口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、経口血糖降下薬の有効性評価ができないことが考えられる。
- (6) 重篤な脳心血管疾患、増殖性糖尿病網膜症等を合併している等の場合には、経口血糖降下薬の投与により急激な血糖低下をきたすと、それらの疾患の重篤化が起こる可能性がある。
- (7) 主要評価項目をHbA1cとする場合には、血中ヘモグロビン値や赤血球寿命に異常のある例では、有効性の評価ができないことがある点に注意が必要である。

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

① 薬効を裏付ける作用機序解明のための *in vitro* 試験

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

② 薬効を裏付ける動物モデルを用いた試験

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

③ 既存薬との比較

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

(2) 副次的薬理・安全性薬理

(3) その他の薬理

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

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

(2) 試験担当者

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

(3) 対象

① 健康成人を対象とする。ただし、治験薬の特性によっては2型糖尿病患者であってもよい。女性、あるいは高齢者の被験者を含む場合は試験方法に対して特別な配慮が必要である。

② 試験期間中、被験者を入院もしくは、それに準じた状態に置くものとする。

(4) 試験方法

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

① 用法・用量

非臨床試験成績から推定された安全な最低用量から投与を開始し、慎重に用量を漸増して単回投与試験を実施する。さらに、単回投与試験において安全性・忍容

性が確認された用量範囲を考慮した上で、反復投与試験へ進む。なお必要に応じ、用法を変えて単回投与、反復投与試験を実施する場合があります。

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

a. 自覚症状

b. 他覚所見

血圧・脈拍数・呼吸数、体温、体重、心電図、一般的身体所見、眼底所見等

c. 検査項目

薬物動態：血中薬物濃度、尿中薬物濃度

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

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

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

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

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、治験薬の有効性、安全性、用法・用量、血糖降下作用の用量反応関係などを検討することを目的とする臨床試験である。第Ⅱ相試験は通常、患者を対象に有効性と安全性を探索する前期第Ⅱ相試験と第Ⅲ相試験の用法・

用量を決定する後期第Ⅱ相試験に分けられる。

2-1. 前期第Ⅱ相試験

(1) 目的

2型糖尿病患者を対象に効果の有無、安全性の確認を行う。

(2) 試験担当者

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

(3) 対象

原則として、経口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、進行した合併症がなく、状態が安定した成人を対象とする。

(4) 評価項目

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

(5) 期間

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

(6) 試験計画

プラセボ対照無作為化比較試験が望ましい。この際、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、既存薬を参考対照とすることも有用である。

(7) 薬物動態学的検索

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

(8) 試験症例数

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

(9) 観察項目（例）

a. 自覚症状

b. 他覚所見

血圧・脈拍数・呼吸数、体温、体重、心電図、一般的身体所見

c. 検査項目

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

血液一般：第 I 相試験に準ずる

血液生化学：第 I 相試験に準ずる

尿検査：第 I 相試験に準ずる

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

(10) 観察間隔

投与期間によるが、原則 2 週間間隔で被験者の状態を把握することとする。

(11) 対照薬

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

(12) 評価

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

2-2. 後期第 II 相試験

(1) 目的

治験薬の臨床用量、適応の検討を主たる目的とする。

(2) 試験担当者

前期第 II 相試験に準ずる。

(3) 対象

前期第 II 相試験と同様に経口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。

(4) 評価項目

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

(5) 期間

HbA1c を主要評価項目とする場合、原則として投与期間は少なくとも 12 週間

は必要である。また、適切な観察期間を設定する。

(6) 試験計画

原則、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治験薬の評価に多大な影響をおよぼす可能性があるため、試験期間を通じて出来るだけ食事療法・運動療法の内容及び遵守状況が一定になるよう留意する。また、被験薬の用量として、3群以上を設定することが望ましい。

(7) 薬物動態学的検索

前期第Ⅱ相試験に準ずる。

(8) 試験症例数

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

(9) 観察項目

主なものは前期第Ⅱ相試験に準ずる。

(10) 観察間隔

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

(11) 対照薬

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

(12) 評価

前期第Ⅱ相試験に準ずる。

3. 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

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

(2) 試験担当者

前期第Ⅱ相試験に準ずる。

(3) 対象

原則として第Ⅱ相試験と同様に他の経口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投与対象と想定される患者を選択する。

(4) 評価項目

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

(5) 試験期間

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

(6) 試験計画

① 用法・用量

後期第Ⅱ相試験により決定された用法・用量を設定する。

② 対照薬

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

③ 試験症例数

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

④ 観察項目、観察間隔、評価法は後期第Ⅱ相試験に準ずる。

3-1-2. 長期投与試験

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

(1) 目的

治験薬の安全性、有効性をより広汎に、また長期にわたって検討する。

(2) 試験担当者

前期第Ⅱ相試験に準ずる。

(3) 対象

無作為化二重盲検群間比較試験に準ずる。

(4) 評価項目

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

(5) 試験期間

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

(6) 試験計画

① 用法・用量

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

② 試験症例数

治験薬の安全性を十分評価できる症例数とする。

③ 観察項目、観察間隔、評価法

原則として第Ⅱ相臨床試験、第Ⅲ相比較臨床試験に準ずる。

3-2. 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、ビッグアナイド薬群、 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たずらに増やすことは、血糖コントロールが不十分な状態を多くの被験者に強いることにもつながりかねず、倫理的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、薬理作用及び臨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。

(参考)

臨床試験に関するガイドライン等

http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html

<http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/index.html>

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：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（平成 7 年 5 月 24 日薬審第 592 号）

E2A：治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて（平成 7 年 3 月 20 日薬審第 227 号）

E2E：医薬品安全性監視について（平成 17 年 9 月 16 日薬食審査 0916001 号、薬食安発 0916001 号）

E3：治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン（平成 8 年 5 月 1 日薬審第 335 号）

E4：新医薬品の承認に必要な用量－反応関係の検討のための指針（平成 6 年 7 月 25 日薬審第 494 号）

E5(R1)：外国で実施された医薬品の臨床データの取扱いについて（平成 10 年 8 月 11 日医薬発第 739 号）、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 日医薬審第 672 号）

「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（平成 16 年 2 月 25 日事務連絡）

「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（その 2）（平成 18 年 10 月 5 日事務連絡）

E6(R1)：医薬品の臨床試験の実施に関する省令（平成 9 年 3 月 27 日厚生省令第 28 号）医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について（平成 9 年 3

月 27 日薬発第 430 号)

E7： 高齢者に使用される医薬品の臨床評価方法に関するガイドラインについて（平成 5 年 12 月 2 日薬新薬第 104 号）

E8： 臨床試験の一般指針について（平成 10 年 4 月 21 日医薬審第 380 号）

E9： 「臨床試験のための統計的原則」について（平成 10 年 11 月 30 日医薬審第 1047 号）

E10： 「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」について（平成 13 年 2 月 27 日医薬審発第 136 号）

E11： 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて（平成 12 年 12 月 15 日医薬審第 1334 号）

小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスに関する質疑応答集（Q&A）について（平成 13 年 6 月 22 日事務連絡）

E14： 非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈の潜在的可能性に関する臨床的評価について（平成 21 年 10 月 23 日薬食審査発 1023 第 1 号）

「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈の潜在的可能性に関する臨床的評価」に関する Q&A について（平成 21 年 10 月 23 日事務連絡）

M3(R1)： 医薬品の臨床試験実施のための非臨床安全性試験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）

医薬品の臨床試験実施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）

M3(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」について（平成 22 年 2 月 19 日薬食審査発 0219 第 4 号）

S7A： 安全性薬理試験ガイドラインについて（平成 13 年 6 月 21 日医薬審発第 902 号）

S7B： ヒト用医薬品の心室再分極遅延（QT 間隔延長）の潜在的可能性に関する非臨床的評価について（平成 21 年 10 月 23 日薬食審査発 1023 第 4 号）

(その他)

医薬品の臨床薬物動態試験について（平成 13 年 6 月 1 日医薬審第 796 号）

薬物相互作用の検討方法について（平成 13 年 6 月 4 日医薬審第 813 号）

新医薬品承認審査実務に関わる審査員のための留意事項（平成 20 年 4 月 17 日）

国際共同治験に関する基本的考え方について（平成 19 年 9 月 28 日薬食審査発第 0928010 号）

ゲノム薬理学を利用した治験について（平成 20 年 9 月 30 日薬食審査発第 0930007 号）

