

糖尿病性腎症は糖尿病発症から長期の高血糖の暴露によって徐々に進行する腎機能低下を認めるものであり、蛋白尿を主体とした糖尿病特有の合併症である。通常、すでに神経障害、網膜症の合併が存在し、数年から数十年の長期糖尿病罹患後に認められることが多い。糖尿病性腎症は糖尿病由来の二次性的変化であり、高血糖によって細胞レベル、組織レベルにおいて障害をきたし、腎機能障害、最終的には腎不全に至り透析導入となる。また、糖尿病性腎症患者は心血管障害を併発するリスクが高く、生命予後は一般的に不良である。

## 2. 糖尿病性腎症のステージ分類

現状の糖尿病性腎症のステージ分類については、蛋白尿と CCr や GFR を指標とした腎機能に基づいて分類されている。CCr、GFR は厳密には異なるが、従来から腎機能の指標として一般的に使用されてきた。日本腎臓学会より GFR の推算値として eGFR の推算式が示されている。

- (1) 腎症 1 期：GFR が正常もしくは高値を示し、アルブミン尿陰性の時期である。
- (2) 腎症 2 期：GFR が正常もしくは高値を示し、微量アルブミン尿を呈する時期である。微量アルブミン尿とは、試験紙法で蛋白尿を検出するよりも早期に腎障害を診断する指標として使用され、下記の条件を満たした場合を示す。  
微量アルブミン尿は、随時尿または早朝尿でアルブミン/クレアチニン比が 30～299mg/gCr の範囲と定義する。尿蛋白陰性または 1+ 程度の患者を対象に、異なる検査日に採取した随時尿または早朝尿で、3 回中 2 回以上において微量アルブミン尿を呈する場合である（糖尿病性腎症合同委員会報告、「アルブミン尿の診断基準」、2005 年）。参考所見としては、尿中アルブミン排泄率が 30-299 mg/24hr または 20-199  $\mu$ g/min。尿中 IV 型コラーゲン値 7-8  $\mu$ g/gCr 以上、腎肥大である。
- (3) 腎症 3A 期：GFR 60ml/min 以上で、蛋白尿が 1 g/day 以下の時期である。
- (4) 腎症 3B 期：GFR 60ml/min 以下で、蛋白尿が 1 g/day 以上の時期である。
- (5) 腎症 4 期：Cr >2.0 mg/dl 以上で蛋白尿の程度は規定しない。
- (6) 腎症 5 期：透析または CAPD など腎代替え療法を行っている時期である。

## 3. 疫学

日本透析医学会資料<sup>1)</sup>によると、2010 年度末の時点において、慢性透析療法を行っている患者約 29.7 万人のうち糖尿病性腎症によるものが 35.8% を占め、累積患者数としてそれまで原因の第一位であった慢性糸球体腎炎患者 36.2% とほぼ同程度まで増加している。また新規透析導入の原疾患として、糖尿病性腎症によるものが 43.5%（約 1 万 6 千人）を占め、1998 年以降は原疾患の第一位となっている。

1) <http://docs.jsdt.or.jp/overview/>

#### 4. 臨床的特徴

糖尿病性腎症による臨床像の特徴としては、検尿異常にみられる蛋白尿を主体とした所見であり、腎症 3A 期までは腎症による特徴的な身体的所見は認められない。しかし、腎症 3B 期より進行すれば尿中への過剰な蛋白の消失により血清蛋白濃度の低下から下腿の浮腫がみられるようになる。腎症 4 期となれば、腎性貧血、電解質異常、尿素窒素の蓄積、代謝性アシドーシスがみられるようになり、全身への体液貯留を反映して、全身浮腫、うっ血性心不全、肺水腫など動悸、呼吸困難などの症状が出現する。最終的に腎不全が進行し、患者の臨床症状、腎機能、日常生活障害度の程度によって、1991 年の厚生労働省科学研究・腎不全医療研究班による慢性腎不全透析導入基準に従い、透析導入を検討する。このような細小血管合併症の進展は、患者の QOL を著しく低下させる。また、心筋梗塞や脳梗塞などの大血管障害を高頻度に合併する。

### Ⅲ. 糖尿病性腎症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

糖尿病性腎症 1 期では GFR の亢進はあるが、自覚症状はほとんど認められない。腎症が進んで 2 期になると微量アルブミン尿が認められるようになるが、自覚症状はない。腎症 3A から 3B 期にかけて、蛋白尿の程度によって浮腫を認めるようになり、高血圧の合併、脂質異常の合併を招くこともある。腎症 4 期では腎性貧血の進行が見られ、動悸、立ちくらみの症状に加え、尿素窒素の蓄積、代謝性アシドーシスによる悪心、嘔吐がみられ、K の増加、Ca 低下など電解質異常から不整脈を生じることがある。さらに腎機能低下が進行すると体液貯留による全身の浮腫、うっ血性心不全、肺水腫を伴い、呼吸困難が見られ QOL を極端に低下させる。

##### (2) 症状とその関連項目の観察法

糖尿病性腎症の初期では自覚症状がないが、検尿、採血を来院時毎に測定し、3 ヶ月に 1 回は微量アルブミン尿の定量を行う。腎症が進行すると随時尿による蛋白尿の定量、時には 24 時間蓄尿による尿蛋白定量を併用することが望ましい。採血にて血清 Cr の増加をみる程度まで腎機能低下が進行すると定期的に貧血の有無を確認し、電解質、BUN、Cr、UA、血液 pH の測定を行う。電解質異常が認められれば心電図の測定を行う。下腿の浮腫、呼吸困難が認められれば、胸部レントゲン、CT 等で体液貯留の有無を確認する。

##### (3) 臨床試験の評価において推奨される観察項目

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。

●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：尿中アルブミン値（尿中アルブミン/クレアチニン比）、尿蛋白、腎機能（GFR、クレアチニンクリアランス等）等

以上の項目の中で、体重、血圧は来院時毎に測定し、腎症管理の指標である尿中アルブミン、蛋白尿、GFR を測定する。他の項目も含め、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) 糖尿病性腎症 2 期までであれば、GFR の低下はなく、薬物の代謝における影響はほとんどなく、腎症 1 期と同様に使用可能である。しかし、GFR の低下とともに、腎代謝を主とする薬物は血中濃度の増加が懸念され、薬物の減量が必要であり適切な使用量を厳守することに留意する。
- (2) 食事療法は各ステージによって、タンパク質の制限、塩分の制限、カロリーの調節が必要となるため、適切な指導、厳守していることに留意する。また、運動療法も腎症の進行に伴って、制限が必要になってくるため、適切な指導、厳守していることにも留意する。これは、食事療法、運動療法の不遵守又は変更は、被験薬の適正な評価ができない原因となりうるためである。
- (3)原則、高血圧合併症例であれば、高血圧治療ガイドラインに基づき、アンジオテンシン変換酵素阻害薬あるいはアンジオテンシン受容体拮抗薬を使用した治療を行い、必要に応じて治療薬の追加を検討し、できる限り血圧の正常化を図る。
- (4)原則、脂質異常症を合併しているのであれば、スタチン等を使用した治療を行い、脂質の補正を行う。
- (5)原則、血糖管理に関しては腎症進行に伴い、インスリン抵抗性の増悪による血糖の上昇、インスリンの代謝低下に伴うインスリン必要量の低下、糖新生の低下による血糖の低下など、血糖の変動がみられる。そのため、患者の病態に適した血糖降下治療を選択する必要がある。
- (6)被験薬の評価期間中はできるかぎり薬剤の変更はせず、必要に応じて試験開始前より事前に変更し患者の状態や併用薬の用法・用量が一定期間以上安定していることが望ましい。

## IV. 非臨床試験

### V. 臨床試験

#### 1. 第 I 相試験

#### 2. 第 II 相試験

健康成人及び腎機能低下被験者を対象とした第Ⅰ相試験の結果を評価して、第Ⅱ相試験を開始する。第Ⅱ相試験は、糖尿病性腎症患者を対象として、治験薬の有効性、安全性、用法・用量、アルブミン尿、蛋白尿、GFR に対する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。また、早期腎症（2期）、顕性腎症（3期～4期）とともに、早朝尿のアルブミン/クレアチニン比、または蓄尿によるアルブミン排泄量、and/ or GFR を評価項目とすることが推奨される。GFR は eGFR、クレアチニンクリアランス(CCr)、イヌリンクリアランスのいずれかを用いる。

#### 2-1-1. 前期第Ⅱ相試験（早期＝腎症2期）

##### (1) 目的

糖尿病性腎症患者（早期＝腎症2期）を対象に効果の有無、安全性の確認を行う。

##### (2) 試験担当者

糖尿病性腎症治療薬の臨床薬理に精通し、かつ臨床応用と評価に十分な知識と経験を有する医師が適当である。

##### (3) 対象

糖尿病性腎症2期の患者であり、原則として、糖尿病性腎症以外の合併症が重篤ではなく、状態が安定した成人を対象とする。ただし、アルブミン/クレアチニン比の測定には2005年糖尿病性腎症合同委員会が作成した糖尿病性腎症の早期診断基準に従う。

##### (4) 評価項目

早朝尿のアルブミン/クレアチニン比、または蓄尿によるアルブミン排泄量、and/ or GFR

##### (5) 期間

投与開始前のデータを収集する目的と、できるだけ血糖、血圧、アルブミン尿、腎機能が安定した状態で治療期に移行するために、適切な観察期間をおく必要がある。投与期間は治験薬の特性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。

##### (6) 試験計画

プラセボ対照比較試験が望ましい。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

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

### (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。

### (9) 観察項目（例）

#### a. 自覚症状

#### b. 他覚所見

血圧、脈拍数、体温、体重、一般的身体所見。

#### c. 検査項目

腎機能：（血液生化学検査）eGFR、クレアチニン、尿素窒素、シスタチン C 等。

尿検査：早朝尿または随時尿の尿中アルブミン/クレアチニン比

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）

糖代謝関連：血糖、HbA1c、グリコアルブミン等。

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、 $\gamma$ -GTP、CK(CPK)等。

胸部レントゲン撮影、心電図。

#### d. その他：非臨床試験および臨床第 I 相試験成績から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

早朝尿のアルブミン/クレアチニン比、または蓄尿によるアルブミン排泄量、and/ or GFR 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。

### 2-1-2. 前期第Ⅱ相試験（顕性期＝腎症 3・4 期）

#### (1) 目的

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

#### (2) 試験担当者

糖尿病性腎症治療薬の臨床薬理に精通し、かつ臨床応用と評価に十分な知識と経験を有する医師が適当である。

#### (3) 対象

糖尿病性腎症 3・4 期の患者であり、原則、糖尿病性腎症以外の合併症が重篤ではなく状態が安定した成人を対象とする。

#### (4) 評価項目

早朝尿のアルブミン/クレアチニン比、または蓄尿によるアルブミン排泄量、and/ or GFR

#### (5) 期間

投与開始前のデータを収集する目的と、できるだけ血糖、蛋白尿、腎機能が安定した状態で治療期に移行するために、適切な観察期間をおく必要がある。投与期間は治験薬の特性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。

#### (6) 試験計画

プラセボ対照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

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

## (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。

## (9) 観察項目 (例)

### a. 自覚症状

### b. 他覚所見

血圧、脈拍数、体温、体重、一般的身体所見。

### c. 検査項目

腎機能：(血液生化学検査) eGFR、クレアチニン、尿素窒素、シスタチン C 等。

尿検査：早朝尿または随時尿の尿中蛋白/クレアチニン比

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)。

糖代謝関連：血糖、HbA1c、グリコアルブミン等。

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、 $\gamma$ -GTP、CK(CPK)等。

胸部レントゲン撮影、心電図。

### d. その他：非臨床試験および臨床第 I 相試験成績から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

早朝尿のアルブミン/クレアチニン比、または蓄尿によるアルブミン排泄量、and/ or GFR について、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。

### 2-2-1. 後期第 II 相試験 (早期=腎症 2 期)

(1) 目的

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

(2) 試験担当者

前期第Ⅱ相試験に準ずる。

(3) 対象

糖尿病性腎症 2 期の患者であり、前期第Ⅱ相試験と同様に糖尿病性腎症以外の合併症が重篤でなく、状態が安定した成人を対象とする。

(4) 評価項目

早朝尿のアルブミン/クレアチニン比、または蓄尿によるアルブミン排泄量、and/ or GFR。さらに、腎症の治療と関係の深い、血糖、血圧、血清脂質なども適宜、評価項目とする。

(5) 期間

前期Ⅱ相試験のデータを参考に治験薬の適応用量の設定から、臨床用量、適応の結果が十分に期待される期間とする。

(6) 試験計画

原則、無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験とする。アルブミン尿の抑制に影響を及ぼす因子として、血糖、血圧、脂質などがあり、試験期間を通じて出来るだけ血糖管理、血圧管理、脂質管理の内容及び遵守状況が一定になるよう留意する。前期Ⅱ相試験のデータを参考に有効性が期待され、かつ安全性が許容可能な用量の範囲において、プラセボを含めて 3 群以上を設定することが望ましい。

(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学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。

### 2-2-2. 後期第Ⅱ相試験（顕性期＝腎症 3・4 期）

#### (1) 目的

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

#### (2) 試験担当者

前期第Ⅱ相試験に準ずる。

#### (3) 対象

糖尿病性腎症 3・4 期の患者であり、前期第Ⅱ相試験と同様に糖尿病性腎症以外の合併症において重篤ではなく状態が安定した成人を対象とする。

#### (4) 評価項目

早朝尿のアルブミン/クレアチニン比、または蓄尿によるアルブミン排泄量、and/ or GFR。さらに、腎症の治療と関係の深い、血糖、血圧、血清脂質、蛋白質摂取量、Na 摂取量なども適宜、評価項目とする。

#### (5) 期間

前期Ⅱ相試験のデータを参考に治験薬の適応用量の設定から、臨床用量、適応の結果が十分に期待される期間とする。

#### (6) 試験計画

原則、無作為化二重盲検群間プラセボ比較試験とする。蛋白尿の抑制に影響を及ぼす因子として、血糖、血圧、脂質などがあり、試験期間を通じて出来るだけ血糖管理、血圧管理、

脂質管理の内容及び遵守状況が一定になるよう留意する。前期Ⅱ相試験のデータを参考に有効性が期待され、かつ安全性が許容可能な用量の範囲において、プラセボを含めて3群以上を設定することが望ましい。

#### (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学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(第Ⅲ相試験)が行われる。第Ⅲ相試験では、治験薬の有用性が適切な計画に基づく二重盲検比較試験で証明されることが重要である。

対象となる治験薬を、下記の4段階に分類して、治験プロトコールを設定する。

治験薬の分類

グループ1 国内外において未承認の新規作用機序を有する薬剤

グループ2 海外において、腎症に対する治療薬として承認を受けている薬剤

グループ3 国内または海外で腎症に対する治療薬として承認を受けている薬剤の類薬

(例：ACE阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬)

グループ4 他の疾患の治療薬として承認を受けており、腎症への適応拡大が期待できる薬剤

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、長期投与試験を考慮する。ただし、第Ⅲ相試験の試験期間が1年以上で、投与された症例が100例以上の場合は継続試験や並行した長期試験の必要はない。

### 3-1-1 無作為化二重盲検群間比較試験（早期＝腎症2期）

#### (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

糖尿病性腎症2期の患者であり、原則として第Ⅱ相試験と同様に、糖尿病性腎症以外の合併症が重篤でなく、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①2期から1期への移行（寛解）、または②2期から3期への移行とする。寛解とは、早朝尿でアルブミン/クレアチニン比 $<30\text{mg/gCr}$ かつ前値の30%以上の低下に該当するものである。ただし、2期から3期への移行を評価する場合は、顕性腎症を対象とした治験を併せて行うことが必須である。寛解を主要評価項目にする場合は、顕性腎症への評価は必ずしも必要としない。

また、腎症の治療と関係の深い血糖、血圧、血清脂質、蛋白質摂取量、Na摂取量なども適宜、評価項目とする。

#### (5) 試験期間

Ⅱ相試験のデータを参考に主要評価項目に対して、十分な結果が期待される適切な観察期間を設定する。

#### (6) 試験計画

##### ① 用法・用量

後期第Ⅱ相試験により決定された用法・用量を設定する。

② 対照薬

プラセボ対照とすることが望ましい。

③ 試験症例数

統計学的な観点から、仮説を検証するために適切と考えられる症例数を設定することが必要である。また、治験薬の安全性についても評価しうる症例数が必要である。

④ 観察項目、観察間隔、評価法は後期第Ⅱ相試験に準ずる。

3-1-2 無作為化二重盲検群間比較試験（顕性期＝腎症 3・4 期）

(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

糖尿病性腎症 3・4 期の患者であり、前期第Ⅱ相試験と同様に、糖尿病性腎症以外の合併症が重篤ではなく、状態が安定した成人を対象とする。

(4) 評価項目

グループ 1：次の①～③の 3 項目からなる複合エンドポイント。①末期腎不全（透析導入、腎移植）、②死亡および非致死的心血管イベント、③GFR<15ml/min、GFR の半減、または血清クレアチニン値(Cr)の 2 倍化のいずれか 1 つを選択する。

グループ 2,3：海外のエビデンスまたは類薬のエビデンスを外挿可能であることを前提として、早朝尿のアルブミン/クレアチニン比、または蓄尿によるアルブミン排泄量、and/ or GFR とする。

グループ 4 については保留。

また、腎症の治療と関係の深い血糖、血圧、血清脂質、蛋白質摂取量、Na 摂取量なども適宜、評価項目とする。

(5) 試験期間

Ⅱ相試験のデータを参考に主要評価項目に対して、十分な結果が期待される適切な観察期間を設定する。

## (6) 試験計画

### ① 用法・用量

後期第Ⅱ相試験により決定された用法・用量を設定する。

### ② 対照薬

プラセボを対照とすることが望ましい。

### ③ 試験症例数

統計学的な観点から、仮説を検証するために適切と考えられる症例数を設定することが必要である。また、治験薬の安全性についても評価しうる症例数が必要である。

### ④ 観察項目、観察間隔、評価法は後期第Ⅱ相試験に準ずる。

## 3-2. 長期投与試験(早期および顕性期＝腎症 2・3・4 期)

糖尿病性腎症の治療薬は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。

糖尿病性腎症治療薬は一般に長期間投与されるため、基本的には 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。(ICH E1 ガイドライン：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)

また、治験薬の各グループに対応した主要評価項目に対して、十分な結果が期待される適切な観察期間を設定する。

### (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

第Ⅲ相試験に準ずる。

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

(5) 試験期間

糖尿病性腎症治療薬は一般に長期間投与されるため、1年間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。

(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

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

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。

(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.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）

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）

資料 1 : 糖尿病性腎症治療薬として承認されている薬剤

## 糖尿病性腎症治療薬

薬剤名(一般名)	開発会社	効能・効果	承認国
ACE阻害薬			
イミダプリル	田辺三菱	1型糖尿病に伴う糖尿病性腎症	日本
カプトプリル	Bristol-Myers Squibb	1型糖尿病及び網膜症を有する糖尿病性腎症(尿中アルブミン排泄量 > 500mg/day) <u>Diabetic nephropathy</u> CAPOTEN is indicated for the treatment of diabetic nephropathy (proteinuria > 500mg/day) in patients with type I insulin-dependent diabetes mellitus and retinopathy. CAPOTEN decreases the rate of progression of renal insufficiency and development of serious clinical outcomes (death or need for renal transplantation or dialysis)	米国
ARB			
イルベサルタン	Sanofi-synthelabo Bristol-Myers Squibb	高血圧症と2型糖尿病を有する糖尿病性腎症(尿中アルブミン排泄量 > 300mg/day) <u>Nephropathy in Type 2 Diabetic Patients</u> AVAPRO is indicated for the treatment of diabetic nephropathy with an elevated serum creatinine and proteinuria (>300 mg/day) in patients with type 2 diabetes and hypertension. In this population, AVAPRO reduces the rate of progression of nephropathy as measured by the occurrence of doubling of serum creatinine or end-stage renal disease (need for dialysis or renal transplantation)	欧米
ロサルタン	Merck	高血圧症と2型糖尿病を有する糖尿病性腎症(尿中アルブミン排泄量 ≥ 300mg/g Cr) <u>Nephropathy in Type 2 Diabetic Patients</u> COZAAR is indicated for the treatment of diabetic nephropathy with an elevated serum creatinine and proteinuria (urinary albumin to creatinine ratio ≥300 mg/g) in patients with type 2 diabetes and a history of hypertension. In this population, COZAAR reduces the rate of progression of nephropathy as measured by the occurrence of doubling of serum creatinine or end stage renal disease (need for dialysis or renal transplantation)	日本  米国

資料2：ARBの2型糖尿病に対する試験のまとめ

試験名 (著者・論文名)	期	評価薬	用量 (/day)	投与 期間	n	結果
IDNT EJ Lewis et al. NEJM 2001 345 851-	第3期	イルベサルタン アムロジピン	75-300 mg 2.5-10 mg	平均2.5 年	1715	複合エンドポイント イルベサルタン：-20%、アムロジピン：+4% (vs プラセボ) 尿蛋白 イルベサルタン：-33%、アムロジピン：-6% (vs プラセボ) 2型糖尿病性腎症においてアムロジピンと比較した腎保護作用が確認された。本作用が降圧作用と独立した作用 である事が示唆された。
IRMA2 HH Parving et al. NEJM 2001 345 850-	第2期	イルベサルタン	150 mg or 300 mg	平均2年	590	AER>200 µg/min and 130%up 150mg群:HR0.61、300mg群:HR0.30 尿中アルブミン 150mg群:-18%、300mg群:-30% 微量アルブミン尿を伴う糖尿病性腎症に対し、イルベサルタンの有効性が確認された。有効性に対し、降圧作用と独立 した作用である事が示唆された。
RENAAL BM Brenner et al. NEJM 2001 45 861-	第3期	ロサルタン	50 mg	平均3.4 年	1513	複合エンドポイント:RR-16% (vs プラセボ) 尿蛋白:-35% 2型糖尿病性腎症に対するロサルタンの有効性が確認された。
MARVAL Vibertti G et al. Circulation. 2002; 106: 672-8	第2期	バルサルタン アムロジピン	80 mg 5 mg	24ヶ月	332	尿中アルブミン排泄量 バルサルタン:-44%、アムロジピン:-8%、有意な群間差有 正常血圧群においても同様の傾向が認められた。 第2期の2型糖尿病性腎症患者においてバルサルタンはアムロジピンと比較して有意なアルブミンの低下作用を認めた。 低下作用は降圧作用と独立している可能性が示唆された。
J-Mind Baba S: J-MIND Study Group. Diabetes Res Clin Pract. 2001;54(3):191-201.	第1+2期	エナラプリル ニフェジピン	5-20mg 20-60mg	2年	208 228	AER>300mg/day エナラプリル6.5%、ニフェジピン5.7 AER (後与前値>30mg/day) エナラプリル25mg/day増加、ニフェジピン50mg/day増加 150mg群:-18%、300mg群:-30% 病期の移行 (第1期→2期、2期→3期、3期→2期)においてニフェジピン、エナラプリルに差は認められなかった。 第1期、第2期の糖尿病性腎症患者におけるニフェジピン及びエナラプリルの尿中アルブミンに対する有効性に差は認め られなかった。
INNOVATION Makino H et al. Hypertens Res. 2008;31(4):657-64.	第2期	テルミサルタン	20-80mg 20-40mg	平均1.3 年	172 168	ACR>300mg/gCr and 30%up プラセボ:49.9%、40mg:22.6% (P<0.0001)、80mg:16.7% (P<0.0001) ACE変化率 プラセボ:30%、40mg:-18% (P<0.001)、80mg:-32% (P<0.001) (グラフより目視にて確認)
DETAIL Barnett AH et al. N Engl J Med. 2004;351(19):1952-61.	第2.3期	テルミサルタン エナラプリル	80mg 20mg	5年	103 113	eGFR変化量 (mg/min/1.72m <sup>2</sup> ) テルミサルタン:-17.9 エナラプリル:-14.9 eGFRの変化量に、テルミサルタン群とエナラプリル群に有意な差は認められなかった。
BENEDICT Ruggenenti P et al. N Engl J Med. 2004;351(19):1941-51.	第1期	トランドラプリル ベラミル トランドラプリル、ベラ ミル併用	2mg 240mg 2mg/180mg		301 303 300	microalbuminuria到達率 トランドラプリル6.0%、ベラミル1.9%、併用5.7%、プラセボ:10.0% Kaplan-Meier Curveにてmicroalbuminuriaに到達した患者数の検討において、トランドラプリル単独群、併用群はプラ セボと比較して有意な低下が認められた。ベラミル単独群では有意な差は認められなかった。
Ravid M et al. Ann Intern Med.1998 :128(12):982-8.	第1期	エナラプリル プラセボ	10mg	6年	7779	AER変化量 (mg/24h) エナラプリル:11.6±7→15.8±8 プラセボ:10.8±8→26.5±10 群間差P=0.001 CCr (mL/s) エナラプリル:1.78±0.13→1.63±0.12 プラセボ:1.81±0.15→1.57±0.17 群間差P=0.040 microalbuminuria到達率 エナラプリル:6.5%、プラセボ群:19% 群間差P=0.042 正常血圧、正常アルブミン尿の2型糖尿病性腎症患者に対し、 エナラプリルはプラセボと比較しアルブミン尿、腎機能の有効性が確認された。
Ogawa S et al. Hypertens Res. 2007;30(4):325-34	第2期	ニフェジピン(N) テモカプリル(T) カンデサルタン(C) テモカプリル+カンデ サルタン(T+C) カンデサルタン+テ モカプリル(C+T)	N:20mg T:2mg C:4mg T+C:2mg+4mg C+T:4mg+2mg	96週	N:18 T:34 C:40 T+C:47 C+T:35	ACR N:235(124-297)→228(27-487) T:245(108-286)→145(20-389) C:238(134-285)→73.5(15-350) T+C:235(123-282)→60.3(14-328) C+T:261(126-267)→47.3(15-342) Control:247(136-291)→354(218-941) 最低用量におけるACEIおよびARBの併用群と高用量のARBにおいて同程度の尿蛋白抑制効果は認められた。
Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART) Group Diabetes Care. 2007 :30(6):1581-3.	第2期	バルサルタン アムロジピン	80mg 5mg	6ヶ月	7377	ACR バルサルタン約30%減少 アムロジピン約20%上昇:有意な群間差あり (P<0.001) ARBはCCBIに対し、有意な尿中アルブミン排泄量の低下を認めた。
Ravid M et al. Ann Intern Med.199 315:118(8):577-81.	第2期	エナラプリル	10mg	5年	49 45	AER (mg/24h) A群:143±64→140±134 P群:123±58→310±167:P<0.05) 第3期進展率 A群:12%(19/45) P群:42%(19/45) 有意な群間差有 (P<0.001) 100/SCr変化率 (ベースライン比) A群:-1.0% P群:13% (P<0.05) 有意な群間差有 (P<0.05) 正常血圧の早期腎症を対象としてプラセボに対しエナラプリルは有意な尿中アルブミンの低下作用を認めた。尿中 アルブミン低下作用と降圧作用と独立する可能性が示唆された。
AMADEO Bakris G. et al Kidney Int. 2008; 74: 364- 9.	第3期	telmisartan群 losartan群	最初の2週間は40mg/日投与し、残り50週間は80mg/日 投与50mg/日を2週間投与し、100mg/日に増量	324日	419 441	ACR t:-29.8%;l:-21.4% 高血圧を合併する2型糖尿病性腎症において、telmisartanとlosartanは同様に降圧するが、尿蛋白減少効果は telmisartanの方が大きい
AVOID Parving HH et al N Engl J Med. 2008; 358: 2433-46.	第3期	alisikiren プラセボ	150mg/日(3か月)→300mg/日(3ヶ月)	24週間	301 298	UACR -20% vs placebo アルブミン尿が50%以上低下したものはalisikiren群24.7%、プラセボ群では12.5%であった (p<0.001)。 24週後の後側UACRも同様にalisikiren群がプラセボ群に比べ18%低下した(5→30, p=0.009)が、SBPで調整後は 17%の低下となった(4→29, p=0.02)。
GUARD Bakris GL et al Kidney Int. 2008; 73: 1303- 9.	第2期 第3期	ACE阻害薬 (benazepril)+ジ ドピロニウム系Ca拮 抗薬 (amlodipine) ACE阻害薬+サイア ザイド系利尿薬 (HCTZ)	1.benazepril 20mg+amlodipine 5mg (4週間) 血圧<130/80mmHgに達しない場合下剤のとおり増量。 ①benazepril 40mg+amlodipine 5mg (4週間) ②benazepril 40mg+amlodipine 10mg (12週間) ③その他の降圧薬 11.benazepril 20mg+hydrochlorothiazide 12.5mg (4週間) 血圧<130/80mmHgに達しない場合、下記のとおり増量 ①benazepril 40mg+hydrochlorothiazide 12.5mg (4週間) ②benazepril 40mg+hydrochlorothiazide 25mg (12週間) ③その他の降圧薬	52週	166 166	アルブミン/クレアチニン比 B+A群はベースライン時56.9mg/g(中央値)から40.5%(中央値)低下(-98.3~88.0, p<0.0001)、B+HCTZ群は 64.2mg/gから72.1%(中央値)低下(-98.4~59.0, p<0.0001)、B+A群と比較したB+HCTZ群のp<0.0001。 微量アルブミン尿からの正常化(Ualb/Cr比<30mg/g) B+HCTZ群の方が多かった:69.2% vs 47.8%(p=0.0004)。 高血圧、2型糖尿病、腎保護増進薬を受けている腎症患者において、alisikirenは降圧効果とは独立した腎保護効果 を有している可能性が示唆された。

資料3 : clinical trials gov. に登録された糖尿病性腎症を対象とした phase3 の臨床試験

**Clinical Trials.gov に登録されたDiabetic nephropathyを対象としたPhase IIIの臨床研究**

	Title	Drug	n	Stage	primary end points
1	To Determine the Effects of Avosentan on Doubling of Serum Creatinine, End Stage Renal Disease and Death in Diabetic Nephropathy	SPP301 (Avosentan)	2364	2,3,4	○ time to doubling of serum creatinine, end stage renal disease (ESRD) or death
2	Bardoxolone Methyl Evaluation in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes (BEACON)	RTA 402 (Bardoxolone Methyl)	1600	4	○ Time-to-first event of the composite endpoint ESRD (need for chronic dialysis or renal transplantation) and cardiovascular death [ Time Frame: Approximately 24 months ]
3	Anti-Nephropathic Effects of Chronic Intermittent Intravenous Insulin Therapy (CIIT)	CIIT	71	?	○ Rate of loss of creatinine clearance [Time Frame : 18 months]
4	ORIENT: Olmesartan Reducing Incidence of End Stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial	olmesartan medoxomil	577	3	○ Renal Composite Outcomes, first occurrence of any of the following events: Doubling of serum creatinine level; Death; End stage renal disease [ Time Frame: Randomization to 5 years ]
5	DETAIL Study: Diabetes Exposed to Telmisartan and Enalapril	telmisartan, enalapril	272	2,3	○ The key variable used to assess renal consequences was glomerular filtration rate (GFR).
6	Renoprotection in Early Diabetic Nephropathy in Pima Indians	Losartan	400	2	○ Decline in GFR less than or equal to 60 ml/min or to half the baseline value in subjects that enter the study with a GFR of less than 120 ml/min. [ Time Frame: Unrestricted ]
7	Delapril and Manidipine for Nephroprotection in Diabetes (DEMAND)	Delapril-Manidipine Fixed combination	342	2	○ The rate of decline of glomerular filtration rate (GFR).GFR is measured at baseline,and at 6,12,18,24,30 and 36 months after randomization
8	Assessment of the Effect of Captopril Versus Combination of Captopril and Pentoxifylline on Reducing Proteinuria in Type 2 Diabetic Nephropathy	Captopril + Pentoxifylline	70	?	× decreasing urinary protein [ Time Frame: 2 and 6 months ]
9	Irbesartan in Type 2 Diabetes	Irbesartan treatment	590	2	× onset of diabetic nephropathy (persistent albuminuria w200 mg/min in two out of three consecutive overnight urine samples and at least 30 % higher than the baseline level
10	Efficacy of N-Acetylcysteine in Treatment of Overt Diabetic Nephropathy	N-acetylcysteine	60	3	× Proteinuria [ Time Frame: 3 months ]
11	Olmesartan Medoxomil and Diabetic Nephropathy	olmesartan medoxomil, Losartan	300	2,3	× in terms of the change in proteinuria (total urinary protein excretion) from baseline.
12	Antiproteinuric Effect of Imidapril Versus Ramipril in Type 2 Diabetic and Hypertensive Patients With Microalbuminuria	Ramipril, Imidapril	206	2	× Size of the reduction of urinary albumin in 24 hours to the various controls [ Time Frame: After 12 weeks from the beginning ]
13	Using the Drug Spironolactone to Test If It Reduces Protein Leakage From the Kidney	Spironolactone, Irbesartan	60	3	× percent reduction in 24 hour urine protein excretion
14	Open Label Tolerability and Safety Study of KRX-101 in Australia, New Zealand, and Hong Kong	sulodexide	200	?	× Observed ACR level from the first visit to the end of study
15	Efficacy of Telmisartan and the Combination of Telmisartan and Ramipril in type1 Diabetes Patients With Nephropathy (START1DM)	Telmisartan, Ramipril	30	2	× Reduction in albumin excretion rate [ Time Frame: 8 weeks ]
16	6-Month Safety And Efficacy Study Of TTP488 In Patients With Type 2 Diabetes And Persistent Albuminuria	PF-04494700 (TTP488)	110		× Primary endpoint of efficacy will be assessed by comparing the treatment groups based on the change in urinary albumin-creatinine ratio (UACR) [ Time Frame: from baseline to end of treatment (Month 6). ]
17	Randomized Controlled Trial of Vitamin D3 in Diabetic Kidney Disease	Cholecalciferol	40	2,3	× Change in urine albumin excretion [ Time Frame: One year ]
18	Effect of Sulodexide in Early Diabetic Nephropathy	Sulodexide	1000	2	× Conversion from microalbuminuria to normoalbuminuria. Greater than 50% reduction in microalbuminuria
19	Preventing Microalbuminuria in Type 2 Diabetes (VARIETY)	Benazepril/Valsartan	1020	1	× Development of persistent microalbuminuria (i.e. urinary albumin excretion rate >20 µg/min in at least 2 of 3 consecutive overnight urine collections confirmed in two consecutive visits).
20	The Efficacy and Safety Study of Sulodexide in Filipino Diabetic Patients With Chronic Kidney Disease (DEFINE)	Sulodexide	1508	3	× macroalbuminuria and serum creatinine [ Time Frame: 52 weeks ]

Diabetic nephropathyで検索 311件→Phase IIIstudyで腎への効果の評価した研究20件

○ : primary end pointとしてCrの2倍化、ESRD、eGFRで評価している研究

× : primary end pointを蛋白尿、アルブミン尿で評価している研究