

201235054A

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

糖尿病性腎症の治療薬に関する 臨床的評価方法確立に関する研究

平成24年度 総括報告書

研究代表者

四方 賢一

平成25年5月

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

糖尿病性腎症の治療薬に関する
臨床的評価方法確立に関する研究

平成24年度 総括報告書

研究代表者 四方 賢一

平成25年5月

目 次

I.	総括研究報告	
	糖尿病性腎症の治療薬に関する臨床的評価方法確立に関する研究	-----3-8
	四方 賢一 岡山大学病院 新医療研究開発センター 教授	
II.	資料	
	「糖尿病性腎症治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン（案）」	-----9-33
	Ⅰ. 緒言	
	Ⅱ. 糖尿病性腎症の特徴	
	Ⅲ. 糖尿病性腎症を対象とした治療薬の臨床試験における留意点	
	Ⅳ. 非臨床試験	
	Ⅴ. 臨床試験	
	1. 第Ⅰ相試験	
	2. 第Ⅱ相試験	
	2-1-1. 前期第Ⅱ相試験（早期腎症期＝腎症第2期）	
	2-1-2. 前期第Ⅱ相試験（顕性腎症期以降＝腎症第3・4期）	
	2-2-1. 後期第Ⅱ相試験（早期腎症期＝腎症第2期）	
	2-2-2. 後期第Ⅱ相試験（顕性腎症期以降＝腎症第3・4期）	
	3. 第Ⅲ相試験	
	3-1-1. 無作為化二重盲検群間比較試験（早期腎症期＝腎症第2期）	
	3-1-2. 無作為化二重盲検群間比較試験（顕性腎症期以降＝腎症第3・4期）	
	3-2. 長期投与試験(早期及び顕性腎症期以降＝腎症第2・3・4期)	
	4. 製造販売後調査等	
III.	資料	
	「糖尿病性腎症治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン（案）」	
	Q and A	----- 34-36
IV.	会議資料	
	資料1：第Ⅱ～Ⅲ相試験における主要評価項目	----- 37
	資料2：研究成果報告会（2012.12.2）「本研究の背景について」	----- 38
	資料3：研究成果報告会（2012.12.2）	
	「糖尿病性腎症治療薬に関する臨床試験の評価項目に関する検討」	----- 39-41
	資料4：研究成果報告会（2012.12.2）	
	「糖尿病性腎症の治療薬に関する臨床的評価方法確立に関する研究」ハンドアウト	----- 42-43

糖尿病性腎症の治療薬に関する臨床的評価方法確立に関する研究

研究代表者：四方 賢一 岡山大学病院 新医療研究開発センター 教授

研究要旨

近年の日本では、糖尿病患者の増加に伴い、糖尿病性腎症の患者数が増加を続けている。糖尿病性腎症の進行の結果、最終的に末期腎不全となり、患者の身体的負担も医療費の負担も大きい透析療法が余儀なくされる。現在、我が国の透析患者数は増加の一途をたどっており、この中で透析導入原因疾患の第一位が糖尿病性腎症となっている。我が国の問題として、欧米に比べて腎移植移行率も低いこともあり、適切な薬物療法により末期腎不全への移行を抑制することが必要である。しかしながら、糖尿病性腎症の治療薬の臨床的評価方法に関しては、真のエンドポイントとなる生命予後の改善効果を示すために、承認前例を踏まえ、血清クレアチニン値倍増、末期腎不全及び死亡を主要評価項目とした複合エンドポイントで腎予後の改善効果を示すことが求められているため、長期間かつ大規模な臨床試験が必要となることから、新規治療薬の開発が困難となっている。糖尿病性腎症に対する臨床試験を実施するに当たり、実臨床で本疾患の進行を診断するために用いられるアルブミン尿、蛋白尿、血清クレアチニン値、推算 GFR 又はクレアチニンクリアランス等を臨床評価に用いることについての可否を含めて検討し、臨床評価ガイドラインを早急に作成することが必要である。昨年度、我々は、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において、糖尿病性腎症治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン案を検討した。本研究では昨年度に引き続いて、過去の糖尿病性腎症治療薬の臨床試験のレビューを行い、薬効評価における倫理的側面に配慮し、我が国の状況に応じた適切なエンドポイントを設定し、科学的な厳密さを備えた臨床試験計画を検討して臨床評価ガイドライン案を作成した。

研究分担者：

榎野博史 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
腎・免疫・内分泌代謝内科学 教授
羽田勝計 旭川医科大学 内科学講座 病態代
謝内科学分野 教授

研究アドバイザー：

片山 茂裕 埼玉医科大学 内分泌・糖尿病内
科 教授

研究協力者：

鈴木芳樹 新潟大学保健管理本部 保健管理セ
ンター 教授
和田隆志 金沢大学医薬保健研究域医学系血液
情報統御学 教授

守屋達美 北里大学医学部内分泌代謝内科
准教授

荒木信一 滋賀医科大学 糖尿病・腎臓・神経
内科学 助教

二宮利治 九州大学病院 腎・高血圧・脳血管内
科 助教

小川大輔 岡山大学医歯薬学総合研究科 糖尿
病性腎症治療学講座 准教授

小寺 亮 岡山大学病院 新医療研究開発セン
ター 助教

A. 研究目的

糖尿病性腎症の治療薬の臨床的評価方法に関
しては、真のエンドポイントとなる生命予後の

改善効果を示すために、承認前例を踏まえ、血清クレアチニン値倍増、末期腎不全への進行及び死亡を主要評価項目とした複合エンドポイントで腎予後の改善効果を示すことが求められている。しかしながら、そのような複合エンドポイントを設定した臨床試験では、イベントの発現までの期間の延長から予後改善効果を検証する必要があるため、長期間かつ大規模な試験が必要となり、これまで1型糖尿病に伴う糖尿病性腎症と2型糖尿病に伴う糖尿病性腎症の各1例ずつのみしか承認されておらず、アンメットメディカルニーズとなっていると言える。

一方、診療ガイドラインでは、尿アルブミン排泄量、尿蛋白量及び腎機能によって重症度を判断し、重症度に応じて治療方針を決定することが推奨されており、医療現場ではこれらのガイドラインに基づく診療が行われている。腎機能の評価には主に血清クレアチニン値、推算GFR又はクレアチニンクリアランスが用いられていることから、透析導入時期の推定に使用されている実臨床に沿ったサロゲートマーカーを代替エンドポイントとして使用する考え方を検討すべきとの臨床現場からの指摘もある。

本研究では、患者数が増加の一途をたどっている糖尿病性腎症に関する治療薬の円滑な開発に資するよう、国内外の臨床診断の実態や治療方法の相違も含め、国際的な整合等に向けた臨床評価方法の確立を検討し、国内ガイドライン案の作成を行う。

B. 研究方法

昨年度の検討結果を基に、さらに過去の糖尿病性腎症治療薬の臨床試験のレビューを行い、薬効評価における倫理的側面に配慮し、我が国の状況に応じた適切なエンドポイントを設定し、さらに科学的な厳密さを備えた臨床試験計画を検討して臨床評価ガイドライン案を作成した。

1. 前臨床試験：

- 1) 物理化学的性質等基礎的資料に関する検討。
- 2) 動物実験の在り方、薬効薬理試験、一般薬理試験、薬物動態試験に関する検討。

2. 臨床試験：

第Ⅰ相試験：試験担当者、被験者、安全性、試験方法、観察項目に関する検討。

第Ⅱ相試験：

- 1) 前期第Ⅱ相試験：試験担当者、被験者、用法・用量、試験期間、併用薬、観察項目、製剤試験に関する検討。
- 2) 後期第Ⅱ相試験：試験担当者、被験者、用法・用量、試験期間、対照薬、併用薬、観察項目、製剤試験、長期投与、追加試験に関する検討。

第Ⅲ相試験：試験担当者、被験者、用法・用量、試験期間、対照薬、併用薬、観察項目、製剤試験に関する検討。

第Ⅳ相試験に関する検討

- 1) 効能・効果の記載方法に関する検討。
- 2) ガイドライン案作成過程において、臨床研究に関する専門家の意見を聴取。

C. 研究結果

前年度に第1回から第4回班会議を実施し、糖尿病性腎症の治療薬に関する臨床的評価方法のガイドライン案を作成した。本年度は、このガイドライン案を基に第5回から第6回班会議にかけて検討課題について議論を行った。その後、日本腎臓病学会評議員、日本糖尿病学会評議員へ本ガイドライン案を通知して意見を聴取した。第7回班会議では各評議員の意見について対応を協議し最終的なガイドライン案を作成

した。2012年12月に糖尿病性腎症研究会において本研究の成果報告会を行った。

以下、詳細を記載する。

第5回班会議の要旨(2012.6.2)

第Ⅱ相の主要評価項目は **ACR or 尿中アルブミン排泄量 or GFR** とし、治験薬の特性によって選択する。主要評価項目を **GFR** のみとしたときには、アルブミン尿を副次評価項目とすることが望ましい。

早期腎症の寛解の定義を「アルブミン尿を連続2回測定して、両方において、尿アルブミン/クレアチニン比が **30mg/gCr** 未満であり、かつ前値の **30%**以上減少した場合」とした。

グループ3に関しては、現時点で対象となる薬剤は **ACEI** と **ARB** である。倫理的な問題から、顕性腎症を対象として、**ACEI** も **ARB** も投与せずにプラセボを対照とした試験をデザインすることは困難であることと、既に **ARB** には既承認の薬剤が存在することから、非劣性試験を原則とする。

ACEI、**ARB** 以外に新たにグループ3のカテゴリとなる薬剤が出てきた場合、ある程度確立された臨床試験成績の蓄積があり、類薬でも同等の効果が期待できることが十分想定できれば、グループ3の範疇となる。

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)では、有効性に関しては承認申請のために必要な試験成績はグループ1と同様の考え方を適用すべきであるが、臨床研究等ですでに効果がある薬剤をグループ1と差別化しておかないと、かえって専門家からの理解が得られにくいことが想定されるため、カテゴリとしては残し、顕性腎症の主要評価項目に関しては、原則としてグループ1に準ずることを明確にすることとした。なお、グループ4では、安全性の確認、用量設定を行う段階を簡略化できる可能性はある。

本ガイドラインの補足的内容として必要な事

項に関しては **Q and A** として対処することとした。

第6回班会議の要旨(2012.8.12)

非臨床試験、第Ⅰ相試験も含めたガイドライン案について検討を行った。

第Ⅲ相試験におけるグループ3の定義を「国内又は海外で」を「国内のみ」とする。現時点でグループ3に該当する薬剤は **イミダプリル**:1型糖尿病に伴う糖尿病性腎症、**ロサルタン**:高血圧症と2型糖尿病を有する糖尿病性腎症である。

製造販売後に収集すべき情報については、腎症に関連する項目(尿中アルブミン値、**GFR**等)と長期投与時の影響を評価することを追加して記載する。

早期腎症における第Ⅲ相の主要評価項目として寛解を選択した場合、第Ⅱ相の結果から第Ⅲ相の適切な試験期間を検討した上で、最終観察時点における寛解率を評価することとした。

腎症第2期の患者について、第2期から第1期への移行(寛解)が検証できた場合、「早期腎症期」のみの効能・効果で承認される。第2期から第3期への移行の抑制については、顕性腎症期の試験を必須とした。

第7回班会議(2012.11.18)

2012年10月に日本糖尿病学会評議員、日本腎臓学会評議員へ本ガイドライン案を通知し、聴取した意見を含めて本ガイドライン案について検討した。

顕性腎症期の第Ⅱ相試験における主要評価項目について、本ガイドライン案では早期腎症の第Ⅲ相の主要評価項目として寛解、又は、3期への移行をイベントとして評価するため、アルブミン尿を用いて評価することが必要であり、また、主要評価項目が複数存在することによる煩雑さを考慮し、早期腎症、顕性腎症に共通した指標を選択することになると蛋白尿よりアルブミン尿とすることが望ましいため、蛋白尿は追

加しないこととした。尿蛋白定量は観察項目に記載し「随時尿」から「早朝尿」へ修正する。

顕性腎症における主要評価項目として、正常アルブミン尿への移行を認めてもよいかについて、顕性腎症を対象とした試験では、腎死のイベントを評価する必要があると考えられる。プラセボと比較し、顕性腎症から正常アルブミン尿へ移行したことが仮に多かったとしても、腎死への抑制効果が証明できる根拠がないため、顕性腎症では腎死を含めた複合エンドポイントを指標にすることが妥当とした。

GFR は eGFR、Ccr、イヌリンクリアランス等としてこれらの指標のどれを使うかの選択は、個々の臨床試験において決定することとした。

研究成果報告会 (2012.12.2)

1. 挨拶

厚生労働省医薬食品局審査管理課

現在、医薬品承認の効率化が望まれており、各疾患においてガイドラインの構築が行われている。糖尿病性腎症においても本研究事業でガイドラインの作成が期待されている。本報告会で腎症の専門家の意見を聴取し、より充実した内容となることを期待する。

2. 本研究の背景について

旭川医科大学内科学講座病態代謝内科 羽田勝計

現在、糖尿病性腎症のみを適応症として承認された治療薬は存在しない。それは、日米欧における承認が真のエンドポイントを評価することになっており、ハードルが高いことが原因と考えられる。降圧薬、高脂血症改善薬等はサロゲートを指標に承認されており、腎症におけるサロゲートの検討も世界的に検討されているがまだ結論はでていない状況である。

3. 研究代表者挨拶・研究経過報告

岡山大学病院新医療研究開発センター 四方賢一

2年前より、厚生労働省の医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業であ

る「糖尿病性腎症の治療薬に関する臨床的評価方法確立に関する研究」が開始された。検討するに当たり班員構成の経緯を説明し、エビデンスに基づく評価項目について、和田先生、荒木先生、二宮先生からの発表も含めて、計7回の班会議を行ってきた。10月には日本腎臓学会、日本糖尿病学会の評議員へガイドライン案を送付し意見を聴取し、本会議に報告する。

4. 糖尿病性腎症治療薬に関する臨床試験の評価項目に関する検討

九州大学病院腎・高血圧・脳血管内科 二宮利治

糖尿病性腎症における真のエンドポイントは末期腎不全、死亡、心血管イベントとなるが、これらと生物学的、疫学的に密接に関連するのがサロゲートとなる。そのサロゲートの候補として、血清Cr値、GFR、微量アルブミン尿、蛋白尿があげられた。ADVANCE 研究では、開始時のACRと心血管イベント・腎不全の発症リスクは直線的に増加し相関した。和田先生のグループにより検討された海外のコホート研究のメタ解析の結果も、アルブミン尿の存在は腎症・心血管イベント・死亡のリスクとなることを示唆した。また、国内のデータにおいても同様の結果を示した。一方、治療介入によるアルブミン尿の変化と真のエンドポイントの関連を調べてみると、BENEDICT-B 研究において微量アルブミン尿から寛解した患者では、変化がない又は増悪した患者に比べて、心血管イベントを低下させた。また、RENNAL 試験において、治療介入によるアルブミン尿の増減と末期腎不全の発症の増減が比例しており、心血管イベントに関しても類似した結果であった。日本のデータとして滋賀医科大学の荒木先生らによって、アルブミン尿の増悪により透析導入、末期腎不全、心血管イベントの発症リスクは正の相関を示した。また、治療介入によるアルブミン尿の改善は、腎不全へのイベントを減少させた。海外のRCTにおいて、治療効果の方向性が一定であること、また、治療効果に比例して真のエ

ドポイントの減少がみられるかどうかについて検討した結果、クレアチニン値の倍化についてはほぼ直線的に腎不全の発症と相関していた。アルブミン尿については、治療介入による腎不全の低下を示唆する方向ではあるが、用量依存性の効果はデータ不足もあるが、示せなかった。

5. 「糖尿病性腎症治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(案)

岡山大学病院新医療研究開発センター 四方賢一

本ガイドラインはあくまで承認取得を目的とした治験薬の試験(治験)を対象としており、自主臨床試験を対象とするものではないことを冒頭で説明した。次にガイドラインの要点について概説した。早期腎症、顕性腎症を分け、第Ⅱ相の主要評価項目、第Ⅲ相の主要評価項目について説明した。顕性腎症の第Ⅲ相は治験薬のグループ別で主要評価項目を設定し、真のエンドポイントについてはサロゲートを主要評価項目としている。新規治療薬における複合エンドポイントは、心血管イベントを含め、末期腎不全のサロゲートマーカーとしてGFR<15ml/min/1.73m²、GFRの半減を追加した。

D. 考察

早期腎症(2期)		顕性腎症(3期~)	
Ⅱ相	尿中アルブミン値(尿中アルブミン/Cr比)(早朝尿)orアルブミン排泄率(蓄尿)or GFR	Ⅱ相	尿中アルブミン値(尿中アルブミン/Cr比)(早朝尿)orアルブミン排泄率(蓄尿)or GFR
Ⅲ相	・2期→1期への移行(寛解) ・2期→3期への移行抑制(注1)	Ⅲ相	グループ1 複合エンドポイント ①末期腎不全(透析、腎移植) ②心血管イベント(致命的または非致命的)or 総死亡も可 ③GFR<15ml/min/1.73m ² 、GFRの半減、sCr値の2倍化のいずれか グループ2 尿中アルブミン値(早朝尿)orアルブミン排泄率(蓄尿)or GFR グループ3 (注2) 尿中アルブミン値(早朝尿)orアルブミン排泄率(蓄尿)or GFR グループ4 グループ1に準ずる

第Ⅲ相試験における主要評価項目の概要

糖尿病性腎症の治療薬の臨床的評価方法に関しては、血清クレアチニン値倍増、末期腎不全への進行及び死亡を主要評価項目とした複合エ

ンドポイントで腎予後の改善効果を示すことが求められている。これらのエンドポイントを用いた臨床試験は、時間的及び経済的に大きな負担がかかるため、糖尿病性腎症の治療薬の開発が進まない原因の一つとなっていることから、現在、早期腎症の診断に使用されているアルブミン尿、又は、腎症のステージ分類の指標となっている蛋白尿又はGFRを主要評価項目とする案を、本研究において検討した。多くの臨床試験の結果から、アルブミン尿、蛋白尿は腎症進展と心血管イベントの危険因子であることが示されており、また、GFRも腎機能評価の指標として認知されている。本研究では、昨年度に引き続いて、顕性腎症期を対象として、アルブミン尿・蛋白尿又はGFRをサロゲートエンドポイントとして採用することの可否を、現在のエビデンスを基に検討したが、現時点で採用すべきとの結論には至らなかった。米食品医薬品局(FDA: Food and Drug Administration)、欧州医薬品庁(EMA: European Medicines Agency)においても、同様にサロゲートエンドポイントについて検討されているが、未だ採用されていない。しかしながら、今後、新たなエビデンスが確認された場合には、柔軟に対応するべきである。今回、顕性腎症期の主要評価項目にGFR<15ml/min、GFRの半減を加え、非致命的な心血管イベントを追加した複合エンドポイントとする案を作成した。

一方、糖尿病患者の腎予後と心血管予後を改善するためには、早期腎症に対する治療薬の開発が急務であると考えられる。そこで、早期腎症を対象とした試験に関する検討を重ねた結果、早期腎症を対象として、第1期への寛解又は第3期への移行をエンドポイントとする案を作成した。また、顕性腎症に対する治療薬の開発を迅速化するために、海外や国内での臨床試験成績の有無等によって、治療薬を4つのグループに分類し、試験の効率化が図れるように考慮した。

E. 結論

糖尿病性腎症治療薬の臨床的評価方法に関するガイドライン案を作成した。現時点におけるエビデンスを基に実臨床、臨床試験の問題点を考慮して早期腎症、顕性腎症における主要評価項目を設定した。特に早期腎症に対する治療薬開発の重要性を考慮して、顕性腎症に加えて、早期腎症を対象としたガイドライン案を作成した。本ガイドライン案が、今後の糖尿病性腎症治療薬の開発を通じて、糖尿病患者の生命予後とQOLの改善に寄与することを期待する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- | | |
|---------|----|
| 1. 論文発表 | なし |
| 2. 学会発表 | なし |

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

糖尿病性腎症治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン（案）
「糖尿病性腎症の治療薬に関する臨床的評価方法確立に関する研究班」作成

Ver.10（2012年11月21日作成）

I. 緒言

近年の2型糖尿病の増加に伴い、糖尿病性腎症の患者数も増加の一途をたどり、1998年以降は、糖尿病性腎症が慢性透析療法導入の最大の原因疾患となっている¹。また、腎症患者では心血管疾患の発症リスクが増大することから、腎症は糖尿病患者の生命予後に対する重要な規定因子となっている²。糖尿病性腎症の治療目的は、透析導入を回避、遅延するのみならず、心血管疾患発症の抑制によって、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であり、糖尿病性腎症治療薬の開発が喫緊の課題となっている。

糖尿病性腎症の治療薬の臨床的評価方法に関しては、真のエンドポイントとなる生命予後の改善効果を示すために、血清クレアチニン値倍増、末期腎不全への進行及び死亡等の複合エンドポイントを主要評価項目として腎予後の改善効果を示すことが国際的に求められている³。しかしながら、このような複合エンドポイントを設定した臨床試験では、対照（プラセボ等）との比較によるイベントの発現までの期間の延長から予後改善効果を検証する必要があるため、長期間かつ大規模な試験が必要となる。このため、糖尿病性腎症治療薬として承認されている薬剤は極めて少ないのが現状である。一方、糖尿病治療ガイド等では、尿中アルブミン値、尿蛋白定量及び腎機能によって糖尿病性腎症の病期を判断し、病期に応じて治療方針を決定することが推奨されており、医療現場ではこれらのガイドに基づく診療が行われている⁴。腎機能の評価には主に血清クレアチニン値(Cr)、推算糸球体濾過量 (eGFR) 又はクレアチンクリアランス(Ccr)が用いられていることから、実臨床で透析導入時期の推定に使用されているこれらの指標を、薬剤の治療効果を評価するための代替評価項目として使用する考え方を検討すべきとの臨床現場からの指摘もある。また、近年、早期腎症における治療の介入により微量アルブミン尿期から正常アルブミン尿期に寛解することが報告されている⁵⁻⁷。正常アルブミン尿期への寛解は、腎症進行の抑制、心血管イベントの抑制につながることを報告されている⁸⁻¹⁰。

本ガイドラインは、糖尿病性腎症に対する治療薬の円滑な開発に資するために、治療薬の臨床的有用性の評価方法を、現時点でのエビデンスを基に、国際的な評価方法を加味して作成したものである。今後のさらなるエビデンスの集積、国際的な評価方法の変化には、柔軟に対応する必要がある。また、本ガイドラインの適用に当たっては、患者の利益を慎重に配慮すべきである。

引用文献：

1. 日本透析医学会. 我が国の慢性透析療法の現状. (2011).
2. Adler, A.I., *et al.* Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney international* **63**, 225-232 (2003).
3. Levey, A.S., *et al.* Proteinuria as a surrogate outcome in CKD: report of a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* **54**, 205-226 (2009).
4. 日本糖尿病学会. 糖尿病治療ガイド. (2012-13).
5. de Boer, I.H., *et al.* Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. *Archives of internal medicine* **171**, 412-420 (2011).
6. Araki, S., *et al.* Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* **54**, 2983-2987 (2005).
7. Yamada, T., *et al.* Development, progression, and regression of microalbuminuria in Japanese patients with type 2 diabetes under tight glycemic and blood pressure control: the Kashiwa study. *Diabetes care* **28**, 2733-2738 (2005).
8. Araki, S., *et al.* Reduction in microalbuminuria as an integrated indicator for renal and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* **56**, 1727-1730 (2007).
9. Gaede, P., Tarnow, L., Vedel, P., Parving, H.H. & Pedersen, O. Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatment preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* **19**, 2784-2788 (2004).
10. Ruggenenti, P., *et al.* Effects of verapamil added-on trandolapril therapy in hypertensive type 2 diabetes patients with microalbuminuria: the BENEDICT-B randomized trial. *Journal of hypertension* **29**, 207-216 (2011).

II. 糖尿病性腎症の特徴

1. 疾患の概念

糖尿病性腎症は、長期間持続する高血糖に伴う代謝障害によって発症し、持続的に進行する、蛋白尿を主体とした糖尿病合併症である。発症後、次第にアルブミン尿及び蛋白尿が増加し、典型的な症例ではネフローゼ症候群を呈するが、蛋白尿の増加に伴って腎機能が次第に低下し、最終的に末期腎不全に至り慢性透析療法が必要となる。糖尿病性腎症患者は腎症を合併していない糖尿病患者に比べて心血管疾患を併発するリスクが高く、生命予後は不良である。

2. 糖尿病性腎症の病期分類¹¹

我が国の糖尿病性腎症の病期分類では、2型糖尿病が発症してから末期腎不全に至るまでの全ての経過を、1) 蛋白尿と、2) 腎機能 (Ccr 又は GFR 及び血清 Cr) の2つの指標によって5つの病期に分類している。現在、日本腎臓学会より GFR の推算値として、Cr、年齢、性別を用いた eGFR の計算式が示されている。

- (1) 腎症第1期 (腎症前期) : GFR が正常又は高値を示し、アルブミン尿陰性の時期である。
- (2) 腎症第2期 (早期腎症期) : GFR が正常又は高値を示し、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である。2005年に糖尿病性腎症合同委員会から報告された早期糖尿病性腎症の診断基準では、尿蛋白陰性又は1+程度の患者を対象に、午前中の随時尿を用いて、尿中アルブミン濃度とクレアチニン濃度から尿中アルブミン値 (尿中アルブミン/Cr 比) を測定して、30以上 300mg/gCr 未満を微量アルブミン尿と定義している。アルブミン尿が陽性である場合、異なる日に3回測定して2回以上陽性であれば、アルブミン尿陽性と診断する。24時間蓄尿を用いる場合には、尿中アルブミン排泄率が30以上 300 mg/24hr 未満、時間尿を用いた場合は20以上 200 μ g/min 未満を微量アルブミン尿と定義する。
- (3) 腎症第3期 A (顕性腎症前期) : 尿中アルブミン値 300mg/gCr 以上、尿中アルブミン排泄率 300mg/24hr 以上である顕性蛋白尿を呈し、GFR が 60ml/min 以上で、蛋白尿が 1g/日未満の時期である。
- (4) 腎症第3期 B (顕性腎症後期) : 尿中アルブミン値 300mg/gCr 以上、尿中アルブミン排泄率 300mg/24hr 以上である顕性蛋白尿を呈し、GFR 60ml/min 未満又は、蛋白尿が 1g/日以上 of the 時期である。
- (5) 腎症第4期 (腎不全期) : 腎機能が著明に低下し、血清 Cr が上昇する時期である。
- (6) 腎症第5期 : 血液透析又は持続式携帯型腹膜透析 (CAPD) 等、腎代替え療法を行う必要がある時期である。

※日本腎臓学会編 CKD 診療ガイドに記載されている CKD の重症度分類¹²は下記の通りである。

原疾患	尿蛋白区分	A1	A2	A3
糖尿病	尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)	正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
		30未満	30~299	300以上
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 不明 その他	尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)	正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
		0.15未満	0.15~0.49	0.50以上
GFR (ml/分 /1.73m ²)	G1 正常または高値	>90		
	G2 軽度低下	60~89		
	G3a 軽度~中等度低下	45~59		
	G3b 中等度~高度低下	30~44		
	G4 高度低下	15~29		
G5 腎不全	<15			

重症度は原疾患・GFR 区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する。CKD の重症度分類は死亡、末期腎不全、心血管死亡発症のリスクを緑のステージを基準に、黄、オレンジ、赤の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する。

(KDIGO CKD ガイドライン 2012 を日本人用に改変)

3. 疫学

日本透析医学会¹によると、新規慢性透析療法導入の原因疾患は、2011 年には糖尿病性腎症が 44.2% (約 1 万 7 千人) を占め、第一位となっている。また、現在慢性透析療法を行っている患者約 30.4 万人のうち、糖尿病性腎症によるものが 36.6% を占め、累積患者数としても第一位となった。

4. 臨床的特徴

糖尿病性腎症の臨床的特徴は、アルブミン尿及び蛋白尿を主体とした尿所見と、進行性の腎機能低下である。一般的には腎症初期では、自覚症状や特徴的な身体的所見は乏しい。腎症進展に伴い、下腿・顔面の浮腫、腎性貧血による動悸や立ちくらみ、血清カリウムの増加や血清カルシウムの低下等の電解質異常、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、動悸、呼吸困難等が出現する。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を参考にして、患者の臨床症状、腎機能、日常生活障害度の程度を基に、透析療法導入を決定する。慢性腎不全及び慢性透析療法への進行は、患者の QOL を著しく低下させ、心筋梗塞や脳梗塞等の大血管障害を高頻度に合併して生命予後に大きく影響する。

引用文献：

11. 糖尿病性腎症病期分類. 厚生省糖尿病調査研究班報告書 1992,1993.
12. 日本腎臓学会編 CKD 診療ガイド p3 2012

Ⅲ. 糖尿病性腎症を対象とした治療薬の臨床試験における留意点

1. 糖尿病性腎症を対象とする臨床試験において考慮すべき観察項目

詳細な測定方法については、各種ガイドラインに準ずる。

(以下の項目はあくまで例であり、対象薬剤の特徴を考慮して適切な評価項目を選択する)

(1) 自覚症状

(2) 他覚所見

血圧、脈拍数、呼吸数、体温、身長、体重 (BMI)、一般的身体所見等

(3) 検査項目

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) 等

血液生化学：総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、LDH、 γ -GTP、脂質 (総コレステロール、トリグリセリド、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール等)、CK (CPK)、尿酸、電解質等

腎機能 (血液生化学検査)：GFR (eGFR、Ccr、イヌリンクリアランス等)、血清 Cr、尿素窒素、血清シスタチン C 等

尿検査：早朝尿の尿中アルブミン値 (尿中アルブミン/Cr 比)、蓄尿によるアルブミン排泄率、尿蛋白定量 (早朝尿による尿蛋白/Cr 比、蓄尿による尿蛋白排泄量等)、尿中 IV 型コラーゲン値、尿中 L-FABP 値、尿中電解質、尿中尿素窒素、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) 等

糖代謝関連：血糖、HbA1c、グリコアルブミン、1,5-AG 等

胸部 X 線検査、心電図等

(4) その他

2. 糖尿病性腎症を対象とした臨床試験を遂行する上での留意点

(1) 第 2 期までは、腎症が薬剤の体内動態に及ぼす影響はほとんどないため、第 1 期と同様に薬剤を通常量で使用できる。第 3 期以降では、腎排泄を主とする薬物では、腎機能低下とともに血中濃度の上昇が懸念されるため、血中濃度の変化が薬物の評価に及ぼす影響を考慮する必要がある。

(2) 食事療法及び運動療法は各病期によって異なるが、これらの不遵守は、治験薬の適正な評価が困難となる原因になりうるため、適切な指導と遵守に留意する。

(3) 腎症の進行に伴い、血糖の変動が大きくなりやすい。そのため、患者の病態に適した治療を選択し、血糖管理を行う必要がある。

- (4) 高血圧合併例では、原則として、高血圧治療ガイドライン等に基づき、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬あるいはアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）を使用した治療を行い、必要に応じて治療薬を追加して、血圧の正常化を図る。
- (5) 脂質異常症合併例では、原則として、スタチン等を使用した治療を行い、脂質代謝の補正を行う。
- (6) 治験薬の評価期間中はできる限り併用薬の種類及び用量は変更せず、必要に応じて試験開始前より事前に治療内容を最適化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

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。

治験に用いる開発対象の薬物（以下「治験薬」という。）を初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」（平成 22 年 2 月 19 日薬食審査発 0219 第 4 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）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。

1. 効力を裏付ける試験 (*in vitro*, *in vivo*)

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し、その効果について、適切な動物種、モデルを使用し評価する。動物モデルは、自然発症モデル動物として、db/db マウス（肥満 2 型）、ob/ob マウス（肥満 2 型）、KK-Ay マウス（肥満 2 型）、NSY マウス（2 型）、GK ラット（非肥満 2 型）、WBN/Kob 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）、OLETF ラット（肥満 2 型）等が、薬物投与により作成されるモデル動物として、ストレプトゾトシン誘発非肥満 1 型糖尿病モデルマウス、ラットがある（肥満動物学会ホームページ参照 <http://jsedo.jp/>）。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、尿中アルブミン値、尿蛋白定量、GFR、腎組織における形態学的な評価、その他必要に応じて治験薬の作用機序を考慮した適切な薬理的評価指標等の評価項目により検討する。

2. 薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄に関する資料）

動物を用いて吸収、分布、代謝、排泄を検討し、治験薬の薬物動態を明らかにする。特に臨床試験では腎機能が低下した患者を対象とすることが多くなることが想定されるため、治験薬の動態特性に関する情報は動物における毒性及び薬理試験の条件設定に役立つだけでなく、ヒトでの有効性及び副作用発現の可能性を予測するために有用である。また、*in vitro* における検討で、治験薬の代謝に関わる代謝酵素、ヒトで生成する可能性のある代謝物や代謝物の薬理活性の有無を明らかにすることが必要である。それらの情報は、代謝物の薬物動態が治験薬の有効性及び安全性に及ぼす影響や、糖尿病性腎症患者が治験薬と併用することが想定される薬剤との薬物相互作用を推測する上で有用である。

3. 副次的薬理試験、安全性薬理試験
4. その他の薬理試験
5. 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

臨床試験は、ヘルシンキ宣言等の人権尊重の精神に則り、「医薬品の臨床試験の実施の基準」(GCP : Good Clinical Practice) 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なければならない。

臨床試験で検討される治験薬は、非臨床試験において対象疾患に対する薬効、安全性、及び薬物動態等が確認されており、ヒトを対象とする臨床試験が許容される安全性の範囲内で効果を発揮することが想定されるものに限られる。臨床試験は第Ⅰ相、Ⅱ相、Ⅲ相、Ⅳ相（製造販売後）と段階的に実施され、得られた情報は次の段階への設定根拠となる。各相で有効性及び安全性を検討し、有効性及び安全性が疑われる場合は前段階に戻って再検討を行う必要がある。

1. 第Ⅰ相試験

(1) 目的

第Ⅰ相試験は、ヒトにおける治験薬の安全な投与量や投与法を検討する。治験薬をヒトに適用する臨床試験の最初の段階であり、原則として健康成人が対象となり、安全性の確認に重点が置かれる。被験者の安全の確保に十分な配慮を行う。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行われる。

(2) 試験担当者

糖尿病や腎症に対する十分な知識と経験を有する臨床医が、非臨床責任者や臨床薬理学に精通した専門家との協力のもとに実施する。

(3) 対象

原則として、健康成人を対象とする。ただし、健康成人では忍容性に問題がある場合や治験薬の特性に応じて、糖尿病性腎症患者を対象とすることも考慮する。また、試験期間中、被験者を入院又はそれに準じた状態に置くものとする。

(4) 試験方法

プラセボを用いた二重盲検法による比較試験を行う。原則として、試験期間を通じて被験者には全て同一の基準食を摂らせるものとする。

① 用法・用量

非臨床試験の成績から安全と推定された最低用量から慎重に用量を漸増して単回投与試験を行う。次に、単回投与試験で安全性及び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・用量を変えて単回投与試験、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。治験薬の吸収・分布・代謝・排泄に関する諸性質を明らかにすることで、治験薬の用量や治験計画等に有用な情報を得ることができる。観察項目について、例を以下にあげる。

詳細な測定方法については、各種ガイドラインに準ずる。

a. 自覚症状

b. 他覚所見

血圧、脈拍数、呼吸数、体温、身長、体重 (BMI)、一般的身体所見等

c. 検査項目

薬物動態：血中薬物濃度、尿中薬物濃度、代謝物等

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) 等

血液生化学：総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、LDH、 γ -GTP、脂質 (総コレステロール、トリグリセリド、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール等)、CK (CPK)、尿酸、電解質等

腎機能 (血液生化学検査)：GFR (eGFR、Ccr、イヌリンクリアランス等)、血清 Cr、尿素窒素、血清シスタチン C 等

尿検査：早朝尿の尿中アルブミン値 (尿中アルブミン/Cr 比)、蓄尿によるアルブミン排泄率、尿蛋白定量 (早朝尿による尿蛋白/Cr 比、蓄尿による尿蛋白排泄量等)、尿中 IV 型コラーゲン値、尿中 L-FABP 値、尿中電解質、尿中尿素窒素、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) 等

糖代謝関連：血糖、HbA1c、グリコアルブミン、1,5-AG 等

胸部 X 線検査、心電図等

d. その他：非臨床試験から検討を要すると判断された項目。

(5) 評価

評価としては、有害事象の種類・程度・発現時期・処置の有無や、臨床検査値の異常値の種類・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。以上の評価により有用な用法・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

健康成人及び腎機能低下被験者（実施されていれば）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及び安全性を探索的に検討する前期第Ⅱ相試験と、第Ⅲ相試験の実施に際して治験薬の用法・用量を決定するための後期第Ⅱ相試験に分けることもできる。また、早期腎症（第2期）、顕性腎症以降（第3・4期）とともに、早朝尿の尿中アルブミン値（尿中アルブミン/Cr比）、蓄尿による尿中アルブミン排泄率、又はGFRを評価項目とすることが推奨される。GFRはeGFR、Ccr、イヌリンクリアランス等のいずれかを用いる。

2-1-1. 前期第Ⅱ相試験（早期腎症期＝腎症第2期）

(1) 目的

糖尿病性腎症患者（早期腎症期＝腎症第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

糖尿病性腎症第2期の患者であり、原則として、状態が安定した成人を対象とする。

(4) 主要評価項目

早朝尿の尿中アルブミン値（尿中アルブミン/Cr比）、蓄尿による尿中アルブミン排泄率、又はGFR。尿中アルブミン値、蓄尿による尿中アルブミン排泄量は、日差・日内変動があるため、複数回の測定（最低2回）により評価することが望ましい。

(5) 試験期間

投与開始前のデータを収集するために、また、可能な限り血糖、血圧、脂質、尿中アルブミン量、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等により有効性について探索的な検討ができる期間を設定する。

(6) 試験計画

① 用法・用量

治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。