

② 対照薬

プラセボ対照比較試験が望ましい。

③ 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。

④ 観察項目

第 I 相試験に準ずる。

⑤ 観察間隔

投与期間及び薬剤の特性によるが、原則 2 週間間隔で被験者の状態を把握する。

⑥ 評価

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 については、その変化量・変化率等で評価する。尿中アルブミン値、蓄尿による尿中アルブミン排泄率は、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。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。

(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、患者における治験薬及び必要に応じてその代謝物の血中濃度等を測定し、健康成人 (第 I 相試験成績) と早期腎症患者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等を測定し、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関係を見いだす上で有用である。

2-1-2. 前期第 II 相試験 (顕性腎症期以降=腎症第 3・4 期)

(1) 目的

糖尿病性腎症患者 (顕性腎症期以降=腎症第 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

糖尿病性腎症第 3・4 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 とする。

(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、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。

② 対照薬

プラセボ対照比較試験が望ましい。

③ 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。

④ 観察項目

第 I 相試験に準ずる。

⑤ 観察間隔

投与期間及び薬剤の特性によるが、原則 2 週間間隔で被験者の状態を把握する。

⑥ 評価

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 については、その変化量・変化率等で評価する。尿中アルブミン値、蓄尿による尿中アルブミン排泄率は、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。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。

(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、患者における治験薬及び必要に応じてその代謝物の血中濃度等を測定し、健康成人（第Ⅰ相試験成績）と顕性腎症患者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等を測定し、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関係を見いだす上で有用である。

2-2-1. 後期第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（早期腎症期＝腎症第2期）に準ずる。

(3) 対象

前期第Ⅱ相試験（早期腎症期＝腎症第2期）に準ずる。

(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）、蓄尿によるアルブミン排泄率、又はGFRとする。

(5) 試験期間

前期第Ⅱ相試験（早期腎症期＝腎症第2期）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

① 用法・用量

前期Ⅱ相試験（早期腎症期＝腎症第2期）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。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。

② 対照薬

原則として、無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験とする。

③ 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。

④ 観察項目

主なものは前期第Ⅱ相試験（早期腎症期＝腎症第2期）に準ずる。

⑤ 観察間隔

投与期間及び薬剤の特性によるが、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。

⑥ 評価

前期第Ⅱ相試験（早期腎症期＝腎症第2期）に準ずる。

ただし、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、脂質等があり、試験期間を通じて、可能な限り、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。

(7) 薬物動態学的検索

前期第Ⅱ相試験（早期腎症期＝腎症第2期）に準ずる。

2-2-2. 後期第Ⅱ相試験（顕性腎症期以降＝腎症第3・4期）

(1) 目的

糖尿病性腎症患者（顕性腎症期以降＝腎症第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（顕性腎症期以降＝腎症第3・4期）に準ずる。

(3) 対象

前期第Ⅱ相試験（顕性腎症期以降＝腎症第3・4期）に準ずる。

(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 とする。

(5) 試験期間

前期Ⅱ相試験 (顕性腎症期以降=腎症第 3・4 期) 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

①用法・用量

前期Ⅱ相試験 (顕性腎症期以降=腎症第 3・4 期) 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。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。

② 対照薬

原則として、無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験とする。

③ 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。

④ 観察項目

主なものは前期第Ⅱ相試験 (顕性腎症期以降=腎症第 3・4 期) に準ずる。

⑤ 観察間隔

投与期間及び薬剤の特性によるが、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。

⑥ 評価

前期第Ⅱ相試験 (顕性腎症期以降=腎症第 3・4 期) に準ずる。

ただし、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、脂質等があり、試験期間を通じて、可能な限り、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。

(7) 薬物動態学的検索

前期第Ⅱ相試験 (顕性腎症期以降=腎症第 3・4 期) 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可能性が高いと考えられる場合において、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。

また、この段階で長期投与時の安全性を確認し、有害事象及び副作用の種類・程度・頻度等を明らかにするため、長期投与試験の実施を考慮する。ただし、第Ⅲ相試験の試験期間が1年以上で、治験薬が予定される臨床用量で投与された症例が100例以上の場合は、長期投与時の安全性を確認する臨床試験を別途実施する必要はない。

3-1-1 無作為化二重盲検群間比較試験（早期腎症期＝腎症第2期）

(1) 目的

第Ⅲ相試験は、第Ⅱ相試験（早期腎症期＝腎症第2期）により明確にされた適応、用法・用量等に基づいて、治験薬の有用性を検証することを目的とする。このため、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（早期腎症期＝腎症第2期）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（早期腎症期＝腎症第2期）と同様に、状態が安定した成人を対象とする。

(4) 主要評価項目

主要評価項目は、i) 腎症第2期から第1期への移行（寛解）、又はii) 腎症第2期から第3期への移行抑制率とする。寛解とは、早朝尿を連続2回測定し、いずれも、尿中アルブミン値（尿中アルブミン/Cr比） $< 30\text{mg/gCr}$ かつ前値の30%以上の減少に該当するものであり、最終観察時点における寛解率を評価する。

(5) 試験期間

第Ⅱ相試験（早期腎症期＝腎症第2期）等の先行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（早期腎症期＝腎症第2期）により決定された用法・用量を設定する。

② 対照薬

原則、無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験とする。

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

後期第Ⅱ相試験（早期腎症期＝腎症第2期）に準ずる。

⑤ 評価

プラセボを対照として、i) 腎症第2期から第1期への移行率（寛解）、又はii) 腎症第2期から第3期への移行抑制率における治験薬の優越性を検討する。

寛解率は、最終観察時点における寛解率を評価する。

ただし、腎症第2期から第3期への移行抑制を評価する場合は、顕性腎症を対象とした臨床試験を併せて行い、顕性腎症における有効性も示すことが必須である。寛解を主要評価項目とする場合は、顕性腎症での評価は必ずしも必要としない。

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）

対象となる治験薬を、下記の4段階に分類して、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、糖尿病性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 国内で糖尿病性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、ARB)

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

*ここでいう海外とは「本邦と同等の水準にあると認められる承認制度又はこれに相当する制度を有している国」と定める。

(1) 目的

第Ⅲ相試験は、第Ⅱ相試験（顕性腎症期以降＝腎症第3・4期）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（顕性腎症期以降＝腎症第3・4期）に準ずる。

(3) 対象

糖尿病性腎症第3・4期の患者であり、前期第Ⅱ相試験（顕性腎症期以降＝腎症第3・4期）と同様に、状態が安定した成人を対象とする。

(4) 主要評価項目

グループ1：次のi)～iii)の3項目からなる複合エンドポイント。i) 末期腎不全（透析導入、腎移植）、ii) 死亡及び非致死的心血管イベント、iii) 「GFR<15ml/min/1.73m²、GFRの半減、又は血清Cr値の2倍化のいずれか1つ」を選択する。

グループ2,3：海外のエビデンス又は類薬のエビデンスが外挿可能であることを前提として、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とする。なお、海外のエビデンスが外挿可能か否かは、内因性及び外因性民族的要因の違いの有無、並びにその違いが治験薬評価に及ぼす影響の程度について、ICH E5ガイドライン等も参考に検討する必要がある。特に、国内外の患者背景、治験薬の用法・用量、医療環境の差とその影響については留意する必要がある。

グループ4：グループ1に準ずる。

(5) 試験期間

第Ⅱ相試験（顕性腎症期以降＝腎症第3・4期）等の先行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（顕性腎症期以降＝腎症第3・4期）により決定された用法・用量を設定する。

② 対照薬

原則として、無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験とする。ただし、グループ3の場合は、既承認の類薬を対照とする。

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

後期第Ⅱ相試験（顕性腎症期以降＝腎症第3・4期）に準ずる。

⑤ 評価

グループ1：プラセボを対照として、次のi)～iii)の3項目からなる複合エンドポイントの発症率について治験薬の優越性を検討する。i)末期腎不全（透析導入、腎移植）、ii)死亡及び非致死的心血管イベント、iii)「 $GFR < 15 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 、 GFR の半減、又は血清Cr値の2倍化のいずれか1つ」を選択する。

グループ2：プラセボを対照として、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、又は GFR の変化量・変化率について治験薬の優越性を検討する。

グループ3：既存の承認薬と比較して、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 の変化量・変化率について治験薬の非劣性を検討する。

グループ4：グループ1に準ずる。

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)

糖尿病性腎症の治療薬は長期にわたって投与されること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。

ICH E1ガイドラインに基づき、基本的には、治験薬が予定される臨床用量で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。

(1) 目的

治験薬の安全性及び有効性をより広汎に、かつ長期にわたって検討する。

(2) 試験担当者

各々該当する前期第Ⅱ相試験(早期及び顕性腎症期以降＝腎症第2・3・4期)に準ずる。

(3) 対象

各々該当する第Ⅲ相試験(早期及び顕性腎症期以降＝腎症第2・3・4期)に準ずる。

(4) 主要評価項目

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、尿蛋白定量、 $eGFR$ 、末期腎不全、心血管イベント、死亡等）を評価する。

(5) 試験期間

原則として、1年間以上とする。

(6) 試験計画

① 用法・用量

原則として、第Ⅲ相試験(早期及び顕性腎症期以降＝腎症第 2・3・4 期)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治験薬の場合は、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 対照薬

非盲検非対照試験とすることも可能であるが、対象となる治験薬の特性に応じて(長期投与試験で評価すべき特別な点がある等)、適切な対照を設けることが望ましい場合もある。

③ 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。

④ 観察項目、観察間隔、評価法

原則として該当する第Ⅱ相試験(早期及び顕性腎症期以降＝腎症第 2・3・4 期)、第Ⅲ相試験(早期及び顕性腎症期以降＝腎症第 2・3・4 期)に準ずる。

4. 製造販売後調査等

医薬品のリスクの低減を図るためのリスク最小化計画を含めた、医薬品リスク管理計画(RMP: Risk Management Plan)の策定が平成 24 年 4 月に提言されている。医薬品の製造販売業者又は製造販売承認申請者は、常に医薬品の適正使用を図り、ベネフィット・リスクバランスを適正に維持するため、医薬品について安全性検討事項を特定し、これを踏まえて医薬品安全性監視計画及びリスク最小化計画を策定し、又は必要に応じて有効性に関する製造販売後の調査・試験の計画を作成し、これらの計画の全体を取りまとめた医薬品リスク管理計画書を作成する。

製造販売後調査は、様々な背景を持った患者も含めた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、適正使用のための情報を得ることを目的の一つとしている。第Ⅲ相試験の結果等を基に、注視すべきリスク・患者集団、腎機能の関連指標(尿中アルブミン値、蓄尿によるアルブミン排泄率、eGFR、血清 Cr、Ccr)等、情報収集すべき適切な項目について検討を行い、長期投与時の影響を評価する。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。詳しくは、「医薬品リスク管理計画指針について」(平成 24 年 4 月 11 日付薬食安発 0411 第 1 号・薬食審査発 0411 第 2 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知)等を参照のこと。

(参考文献)

- 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 : The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety for Drugs Intended for Long-Term Treatment of Non-Life-Threatening Conditions

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について (平成 7 年 5 月 24 日付薬審第 592 号厚生省薬務局審査課長通知)

E2A : Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting

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 日付薬審第 227 号厚生省薬務局審査課長通知)

E2E : Pharmacovigilance Planning

医薬品安全性監視の計画について (平成 17 年 9 月 16 日付薬食審査発第 0916001 号・薬食安発第 0916001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長・安全対策課長通知)

E3 : Structure and Content of Clinical Study Reports

治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドラインについて (平成 8 年 5 月 1 日付薬審第 335 号厚生省薬務局審査課長通知)

「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン」に関する質疑応答集 (Q&A) について (平成 24 年 10 月 18 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡)

E4 : Dose-Response Information to Support Drug Registration

「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」について (平成 6 年 7 月 25 日付薬審第 494 号厚生省薬務局審査課長通知)

E5(R1) : Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data

外国で実施された医薬品の臨床試験データの取扱いについて (平成 10 年 8 月 11 日付医薬発第 739 号厚生省医薬安全局長通知)

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 日付医薬審第 672 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知）

E5 Ethnic Factors : Questions and Answers

「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 について（平成 16 年 2 月 25 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）

「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 について（その 2）（平成 18 年 10 月 5 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）

E6(R1) : Guideline for Good Clinical Practice

医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成 9 年厚生省令第 28 号）

E7 : Studies in Support of Special Populations: Geriatrics

「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」について（平成 5 年 12 月 2 日付薬新薬第 104 号厚生省薬務局新医薬品課長通知）

E8 : General Considerations for Clinical Trials

臨床試験の一般指針について（平成 10 年 4 月 21 日付医薬審第 380 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知）

E9 : Statistical Principles for Clinical Trials

「臨床試験のための統計的原則」について（平成 10 年 11 月 30 日付医薬審第 1047 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知）

E10 : Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials

「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 日付医薬審発第 136 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知）

E11 : Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population

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 日付医薬審第 1334 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知）

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 日付厚生労働省医薬局審査管理課事務連絡）

E14 : The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs

非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用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 日付薬食審査発 1023 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）

E14 Implementation Working Group Questions & Answers

「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用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 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）

E14 Implementation Working Group Questions & Answers (R1)

「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用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（その 2）（平成 24 年 7 月 3 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）

M3(R2) : Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals

「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 日付薬食審査発 0219 第 4 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）

Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals Questions & Answers (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」に関する質疑応答集（Q&A）について（平成 24 年 8 月 16 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）

S7A : Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals

安全性薬理試験ガイドラインについて（平成 13 年 6 月 21 日付医薬審発第 902 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知）

S7B : The Non-Clinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals

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 日付薬食審査発 1023 第 4 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）

● 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 日付医薬審発第 796 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知）

薬物相互作用の検討方法について（平成 13 年 6 月 4 日付医薬審発第 813 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知）

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 日付薬食審査発第 0928010 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）

「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」について（平成 24 年 9 月 5 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）

ゲノム薬理学を利用した治験について（平成 20 年 9 月 30 日付薬食審査発第 0930007 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長）

医薬品リスク管理計画指針について（平成 24 年 4 月 11 日薬食安発 0411 第 1 号・薬食審査発 0411 第 2 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知）

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

「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.4（2012年11月16日作成）

Ⅱ相試験（全般）

Q1：第Ⅱ相の主要評価項目は尿中アルブミン値（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のうちいずれか1つを選択することでよいか。

A1：第Ⅱ相の主要評価項目は、治験薬の特性に基づき尿中アルブミン値（尿中アルブミン/Cr比）、蓄尿による尿中アルブミン排泄率、GFRのうち1つを選択することでよい。ただし、尿中アルブミン（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）とGFRのうち、主要評価項目として選択しなかった項目については、副次評価項目として評価することが望ましい。

第Ⅲ相試験（早期腎症期）

Q2：早期腎症期を対象に腎症の寛解を主要評価項目として臨床試験を行う場合、選択基準としてアルブミン尿の程度による基準値（30～300 mg/gCrの中での上限や下限）を規定する必要があるか。

A2：必ずしも、規定する必要はない。なお、開始時の尿中アルブミン量を設定する場合は、薬剤の特性等を十分に検討して適切な設定を個々に行うこととする。

Q3：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・効果で承認されるのか。あるいは、第2期から第3期への移行抑制が検証できた場合に、早期腎症期のみの効能・効果で承認できないのか。

A3：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、早期腎症期のみの効能・効果は認められず、顕性腎症期の試験を必須とする。

第Ⅲ相試験（顕性腎症期）

Q4：グループ1及びグループ4に該当する薬剤の第Ⅲ相試験において、腎症に対する有効性も期待されるが、腎症の治療とは異なる機序によっても心血管イベントの発現を低下させる可能性がある薬剤を評価する場合に、主要評価項目（非致死的心血管イベントを含む複合エンドポイント）を本ガイドラインに準じて設定してよいか。

A4：あくまで、腎症治療薬としての評価を主体とする。可能であれば、第Ⅲ相試験の対象となる集団（患者層）で、複合イベントの各イベントの発現頻度が各々の程度であるかを、既存の文献情報や疫学調査の結果からあらかじめ予測、想定し、複合エンドポイントの割合が極端に非致死的心血管イベントに偏らない薬剤の評価として利用されることが望ましい。これらについては薬剤特性を考慮し個別に設定する必要がある。

Q5：グループ3に関して、該当する薬剤があれば示していただきたい。

A5：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）の類薬である。

Q6：グループ3では非劣性の検討が求められる根拠を明確にしていきたい。

A6：既に承認された類薬の有効性が、治験薬でも同様に期待できることが承認の根拠となること、また、倫理的にも、顕性腎症期を対象として、ACE阻害薬もARBも投与せずにプラセボを対照とした試験を実施することは困難であることから、類薬を対象とした非劣性試験を原則とする。

Q7：今後、グループ3に該当する薬剤の条件はあるか。（一剤でも同じ作用機序の薬剤が承認されれば、次から開発される類薬はグループ3に該当するののか。）

A7：ある程度確立された臨床試験成績が蓄積され、類薬でも同等の効果が期待できることが十分想定される場合にあっては、グループ3に該当する。同様の作用機序を持つ類薬が承認されていても自動的にグループ3になるわけではなく、類薬のエビデンスの利用、外挿が困難と判断されれば、グループ1に準ずることに留意されたい。

Q8：グループ1とグループ4ではいずれも複合エンドポイントによる評価が求められているが、グループ1とグループ4を分別した理由を明確にしていきたい。

A8：臨床研究等ですでに腎症に対する有効性を示唆するデータがあるような薬剤をグループ1の定義に該当することに違和感が生じるため分別化している。また、グループ4では、グループ1と比べて開発初期の安全性、用量設定を行う段階を簡略化できる可能性はある。しかし、糖尿病性腎症の有効性検証のためには、グループ1と同様の考え方を適用すべきである。

Q9：グループ2及びグループ3では、顕性腎症期を対象とした第Ⅲ相試験においても、代替評価項目を用いてよい理由は何か。

A9：グループ2では海外で開発された治験薬で、グループ3では治験薬の類薬で、腎予後に関する真のエンドポイントを用いて検証済みであることが主な理由である。また、その薬剤の腎予後に関する有効性と関連の強い代替評価項目が示されている必要がある。なお、

副次評価項目として複合エンドポイントを設定し、腎予後への影響についてもある程度推定可能な投与期間及び症例数を設定することが望ましい。

Q10：複合エンドポイントに「非致死的心血管イベント」を含めた理由を明確にしてください。

A10：心血管イベントは糖尿病患者の生命予後に関わる重要な因子である。UKPDSで証明されているように、糖尿病性腎症の進行に伴い心血管イベントの発症リスクが増加する。アルブミン尿/蛋白尿の陰性化による心血管イベントが減少することも明らかになっており、腎症進展を抑制することは心血管イベントを抑制することにつながる。以上の理由から複合エンドポイントの1つに非致死的心血管イベントを含めた。

Q11：(国際共同治験等で)本ガイドラインとは異なる複合エンドポイント(例えば、i)～iii)のうち、i)及びii)のみとする、ii)のうち、死亡のみとする、等)を設定することは可能か。

A11：グループ1の評価項目と異なっても、糖尿病性腎症治療薬として承認される妥当性が担保されるのであれば適応承認の根拠となりうる。なお、国際共同治験で複合エンドポイントを用いる場合は、各地域における、複合エンドポイントの各イベントの発現率、透析導入の判断基準等に、国内外で大きな違いがないかについても確認し、設定された複合エンドポイントを用いた評価が可能であるか予め検討する必要がある。

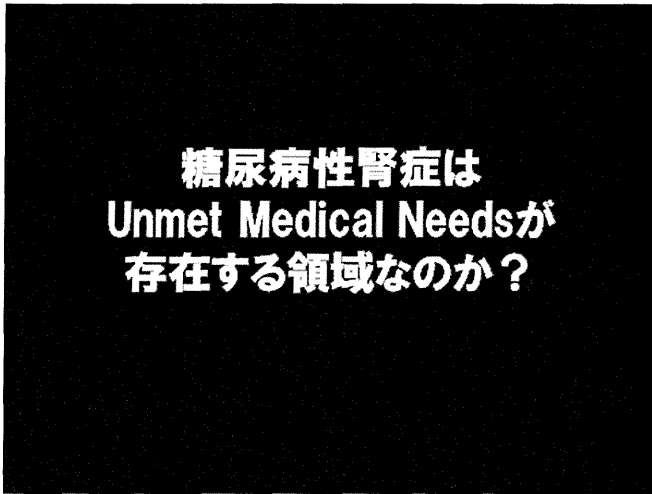
糖尿病性腎症治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン(案)

— 第Ⅱ～Ⅲ相試験における主要評価項目 —

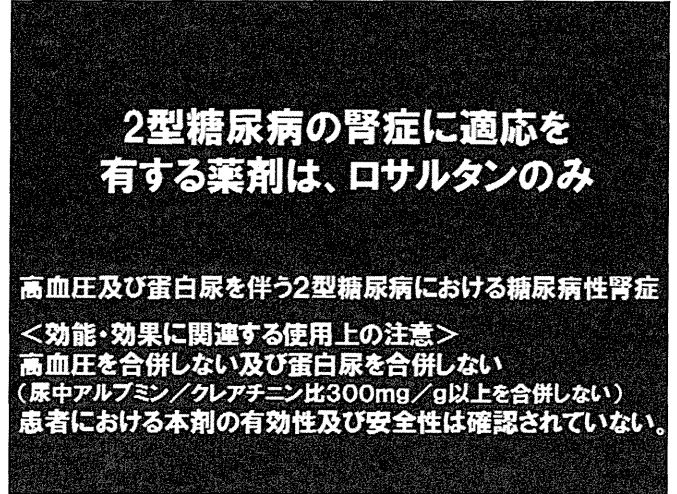
早期腎症(2期)		顕性腎症(3期～)	
Ⅱ相	尿中アルブミン値(尿中アルブミン/Cr比)(早朝尿)or アルブミン排泄率(蓄尿)or GFR	Ⅱ相	尿中アルブミン値(尿中アルブミン/Cr比)(早朝尿)or アルブミン排泄率(蓄尿)or GFR
Ⅲ相	・2期→1期への移行(寛解) ・2期→3期への移行抑制(注1)	Ⅲ相	グループ1 複合エンドポイント ①末期腎不全(透析、腎移植) ②心血管イベント(致死的または非致死的)or 総死亡も可 ③GFR<15ml/min/1.73m ² 、GFRの半減、sCr値の2倍化のいずれか
			グループ2 尿中アルブミン値(早朝尿)or アルブミン排泄率(蓄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

(注1)ただし、2期→3期への移行抑制を評価する場合は、顕性腎症期の試験を必須とする。

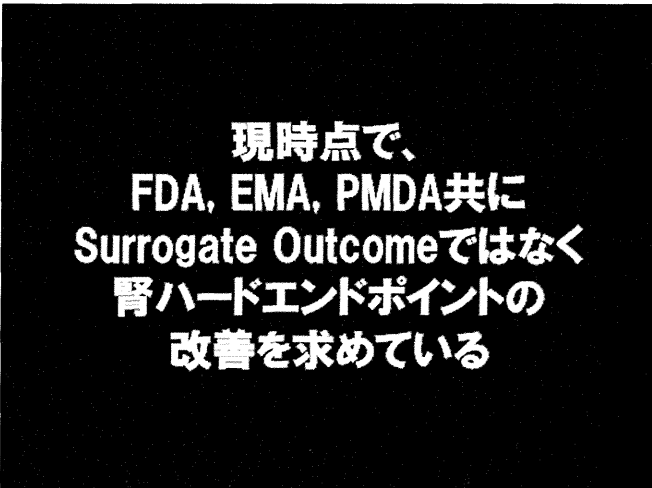
(注2)グループ3の顕性腎症においては、現時点でその範疇となるACEI・ARBは原則、既承認薬を対照とした非劣性試験で検討する。



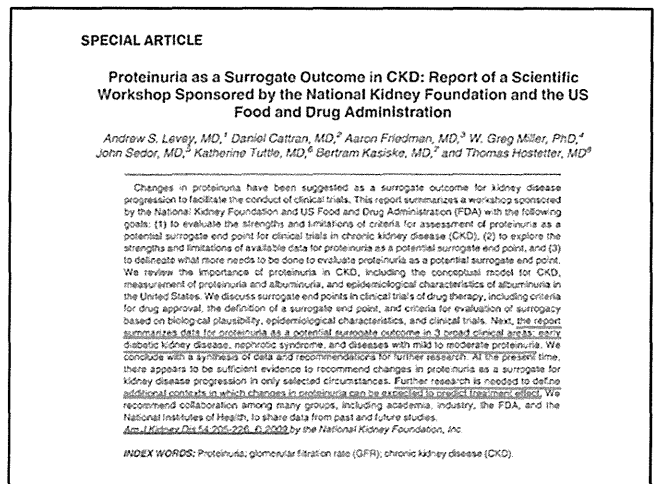
(スライド 1)



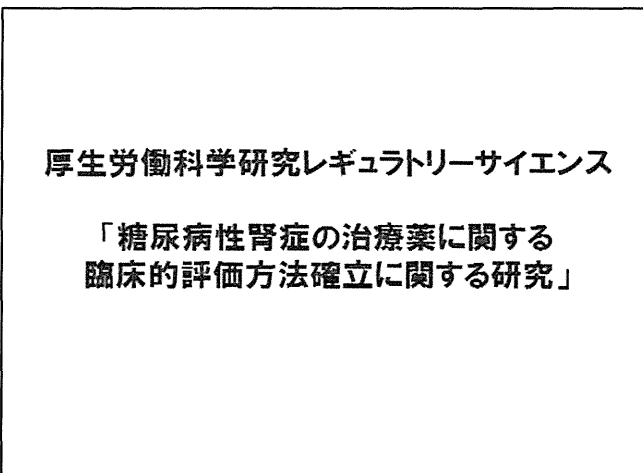
(スライド 2)



(スライド 3)



(スライド 4)



(スライド 5)

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

厚生労働科学研究「糖網リサーチ」サイエンス
「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」
研究成果報告会

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

平成24年12月2日
新霞が関ビル
全社協・雑尾ホール

(スライド1)

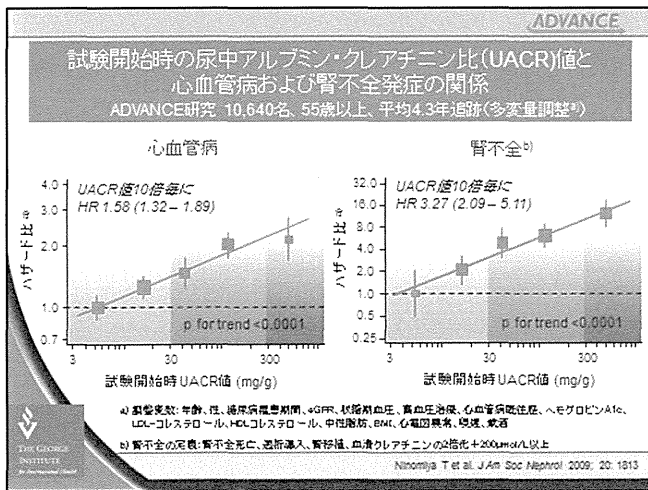
代替エンドポイント (Surrogate endpoint)

- 臨床試験において、真のエンドポイントの検証には一般に長期にわたって多数の被験者が必要となるため、その代替として設定されるエンドポイント(代替エンドポイント)が必要となる。
- 代替エンドポイントは、真のエンドポイントと生物学的かつ疫学的に密接に関連するものを選択する必要がある。

糖尿病性腎症の臨床試験における真のエンドポイント
腎不全発症
死亡・心血管病発症

糖尿病性腎症の臨床試験における代替エンドポイント
血清クレアチニン値又はeGFR
アルブミン尿?

(スライド2)



(スライド3)

事前登録前向き試験: 登録施設と症例

施設名	症例数	アルブミン尿測定 4355例の解析	
東京女子医大	1486	平均観察期間	7年
横山内科クリニック	1002	平均年齢	60歳
琉球大学	867	登録時	Cr0.8/eGFR77
滋賀医大	598	腎イベント	420例
九州大学	230	(eGFR半減 透折導入)	
虎の門病院	225	心血管イベント	610例
金沢大学	173	総死亡	237例
金沢医療センター	139		
新潟大学	75		
奈良県立医大	19		
合計	4814		

年齢18歳以上、生存について最悪1年間フォローアップされている登録施設Crとアルブミン尿が測定されている方を対象に限定

Wada T, in preparation

(スライド4)

顕性蛋白尿群において腎機能低下により腎イベントが増加する

	腎イベント					心血管イベント				
	eGFR ≥90	eGFR ≥60	eGFR ≥45	eGFR ≥30	eGFR <30	eGFR ≥90	eGFR ≥60	eGFR ≥45	eGFR ≥30	eGFR <30
正常アルブミン尿	Ref					Ref				
微量アルブミン尿	3.3*	3.0*	3.4*	3.1*	5.8*	1.0	1.5*	1.3	1.9*	0.8
顕性アルブミン尿	11.1*	15.0*	33.4*	41.0*	81.7*	1.3	2.1*	1.9*	2.4*	2.0*

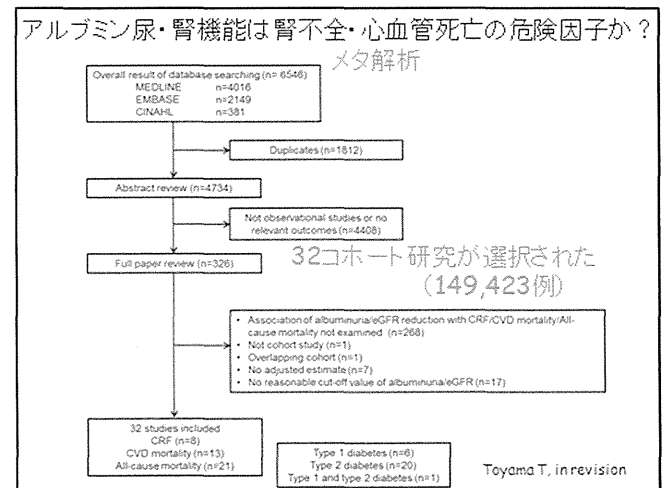
*: p<0.05

死因
アルブミン尿30未満で、GFR30未満の症例:
2例が感染症、2例が不明

アルブミン尿30-300で、GFR30未満の症例:
心血管イベント2名、感染症1名、不明1名

Wada T, in preparation

(スライド5)



(スライド6)