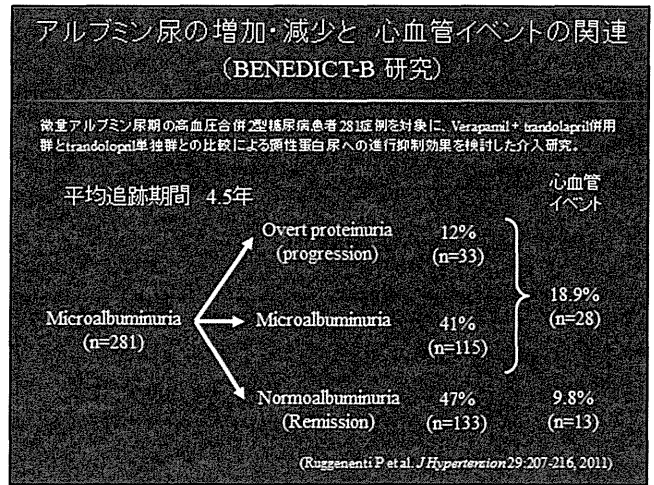
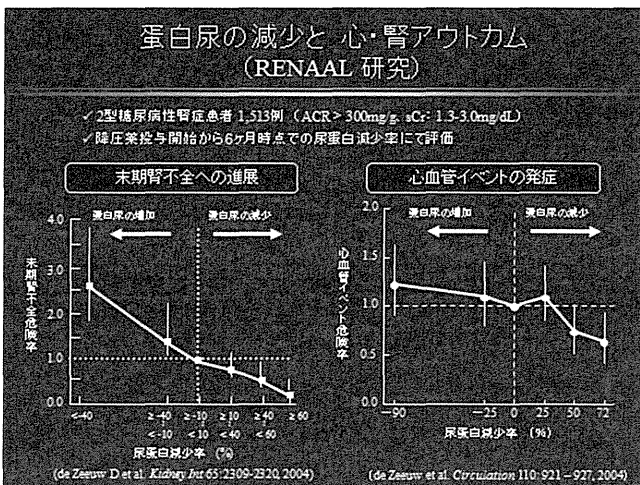


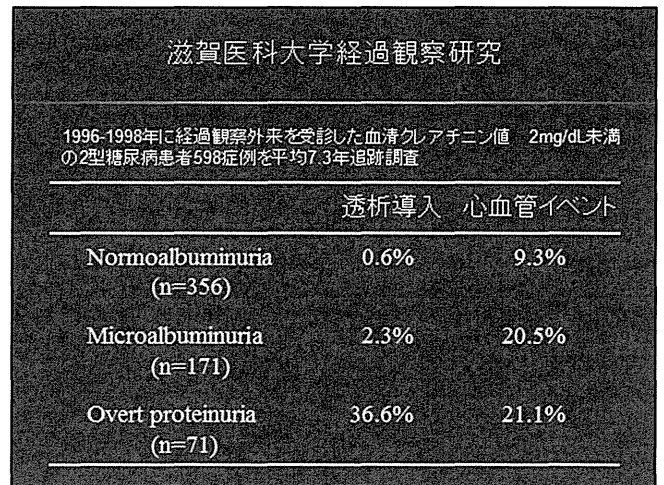
(スライド7)



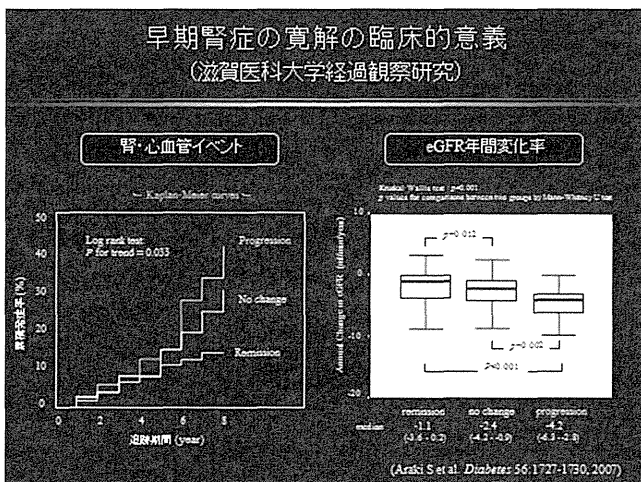
(スライド8)



(スライド9)



(スライド10)



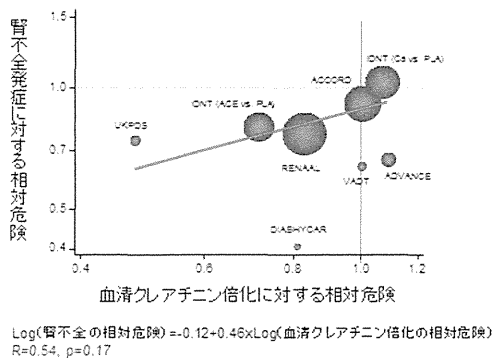
(スライド11)

2型糖尿病患者を対象とした無作為化臨床研究における糖尿病性腎症のHard endpointとSurrogate endpointについて

研究名	試験内容	対象人数	Hard endpoint	Surrogate endpoints				
				eGFR変化	尿蛋白量	尿蛋白/クレアチニン比	eGFR変化	eGFR変化
UKPDS	血糖管理 (Intensiv vs. Standard)	1731	eGFR <33	○	○	○	○	○
VADT	血糖管理 (Intensiv vs. Standard)	3887	eGFR <30 mg/dl	○	○	○	○	○
ADOORD	血糖管理 (Intensiv vs. Standard)	10231	透析、腎移植	○	○	○	○	○
ADVANCE	血糖管理 (Intensiv vs. Standard)	11140	透析、腎移植	○	○	○	○	○
ICNT	血糖管理 (Glibenclamide vs. Placebo)	1715	透析、腎移植	○	○	○	○	○
RENAAL	降圧療法 (Ramipril vs. Placebo)	1513	透析、腎移植	○	○	○	○	○
DIABHYCAR	降圧療法 (Ramipril vs. Placebo)	4912	透析、腎移植	○	○	○	○	○
MICROHOPE	降圧療法 (Ramipril vs. Placebo)	3377	透析	○	○	○	○	○
FIELD	降圧療法 (Furosemide vs. Placebo)	2725	透析	○	○	○	○	○
ABCD (H)	血糖管理 (Intensiv vs. Standard)	470	腎不全	○	○	○	○	○
ABCD (N)	血糖管理 (Intensiv vs. Standard)	490	透析、腎移植	○	○	○	○	○
DOOT	血糖管理 (Intensiv vs. Standard)	1441	なし	○	○	○	○	○
ROADMAP	降圧療法 (Olmesartan vs. Placebo)	4447	なし	○	○	○	○	○
BENEDICT	降圧療法 (Trandolapril vs. Verapamil vs. Placebo)	900	なし	○	○	○	○	○
CARD6	降圧療法 (Amlodipine vs. Placebo)	2025	なし	○	○	○	○	○

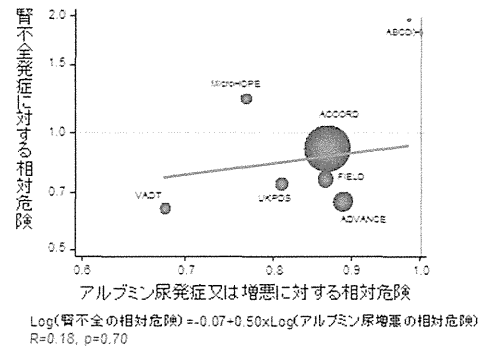
(スライド12)

2型糖尿病患者を対象とした無作為化臨床研究における血清クレアチニン倍化に対する治療効果と腎不全発症に対する治療効果の関係



(スライド13)

2型糖尿病患者を対象とした無作為化臨床研究におけるアルブミン尿発症又は増悪に対する治療効果と腎不全発症に対する治療効果の関連



(スライド14)

腎症の予後を予測する評価項目について

評価項目として確定的なもの:

- 末期腎不全(透析、腎移植)
- 血清クレアチニン値 $\geq 2-3$ mg/dl

評価項目としてよいと考えられるもの:

- 血清クレアチニン2倍化
- eGFR 50%低下(血清クレアチニン2倍化にほぼ相当)
- eGFR < 15 ml/分/1.73 m² (血清クレアチニン値 $\geq 2-3$ mg/dlにほぼ相当)
- 総死亡、心血管病イベント

今後も検討が必要なもの

- アルブミン尿発症又は増悪
- 糖尿病腎症の病期の変化(進行、不変、寛解)
- アルブミン尿の変化量
- 血清クレアチニン値やeGFR値の変化量

(スライド15)

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

**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」**

目的：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、「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)を作成する。

研究組織

研究代表者： 岡山大学病院 新医療研究開発センター 四方賢一
 研究分担者： 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 榎野博史
 旭川医科大学 内科学講座 病態代謝内科学分野 羽田勝計
 研究協力者： 埼玉医科大学 内分泌・糖尿病内科 片山茂裕(アドバイザー)
 滋賀医科大学 糖尿病・腎臓・神経内科学 荒木信一
 新潟大学保健管理本部 保健管理センター 鈴木芳樹
 九州大学病院 腎・高血圧・脳血管内科 二宮利治
 北里大学医学部内分泌代謝内科 守屋達美
 金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学 和田啓志

オブザーバー： 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構新薬審査第二部 益山光一 大坪泰斗 佐藤玲子
 厚生労働省医薬食品局審査管理課 楠元晃臣

事務局： 岡山大学医歯薬学総合研究科 糖尿病性腎症治療学講座 小川大輔
 岡山大学病院 新医療研究開発センター 小寺 亮

(スライド1)

研究経過

研究経過

<平成23年度>
第1回～第4回研究会
臨床研究のレビュー
ガイドライン(案)の作成

↓
報告書提出

<平成24年度>
第1回～第2回研究会
ガイドライン(案)の作成

↓
日本糖尿病学会・日本腎臓学会評議員
(計1292名)に ガイドライン(案)を送付して、
ご意見を聴取。

↓
第3回研究会
コメントに対する対応
ガイドライン(案)の修正

↓
研究成果報告会
平成24年12月2日 鹿児島ホール

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」作成
Ver.10(2012年11月21日作成)

I 緒言
(要旨) 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。

II 糖尿病性腎症の特徴
疾患の概念
糖尿病性腎症の病期分類
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
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)
III 薬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(早期および顕性腎症期以降＝腎症第2-3-4期)
4 製造販売後調査等

(スライド2)

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
作成の経過

早期腎症と顕性腎症に分類して主要評価項目を検討

早期腎症(2期)	顕性腎症(3期～)
<p>II相 糖尿病性腎症患者を対象として</p> <ul style="list-style-type: none"> ・前期第II相試験: 治療薬の有効性、安全性の検討 ・後期第II相試験: 治療薬の用法・用量の検討 	<p>II相</p>
<p>III相 糖尿病性腎症患者を対象として 治療薬の有用性をより客観的に検証することを目的とし、二重盲検比較試験が行われる。</p>	<p>III相</p>

(スライド3)

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
作成の経過

第II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～)
<p>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)and/or GFR</p>	<p>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)and/or GFR</p>

・治療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)(早朝尿)、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。
ただし、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。

・病期による指標の統一性を考慮して蛋白尿ではなくアルブミン尿とした。

・GFRはeGFR、Ccr、イヌリンクリアランス等のいずれかを用いる。

(スライド4)

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
作成の経過

第III相試験における主要評価項目

早期腎症(2期)
<p>III相</p> <ul style="list-style-type: none"> ・2期→3期への移行抑制 ・2期→1期への移行(寛解)

・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。

・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) < 30mg/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。30%以上の減少に関してはACR30mg/gCr前後の症例において、イベント発症を厳密にするために設定した。

(スライド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
作成の経過

第III相試験における主要評価項目

顕性腎症(3期～)									
III相	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%;">グループ1</td> <td>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(致死性的または非致死性的)or 総死亡も可 ③GFR<15ml/min/1.73m²、GFRの半減、sCr値の2倍化 のいずれか</td> </tr> <tr> <td>グループ2</td> <td>尿中アルブミン値(早朝尿)orアルブミン排泄率(蓄尿)and/or GFR</td> </tr> <tr> <td>グループ3</td> <td>尿中アルブミン値(早朝尿)orアルブミン排泄率(蓄尿)and/or GFR</td> </tr> <tr> <td>グループ4</td> <td>グループ1に準ずる</td> </tr> </table>	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(致死性的または非致死性的)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)and/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)and/or GFR	グループ4	グループ1に準ずる
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(致死性的または非致死性的)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)and/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)and/or GFR								
グループ4	グループ1に準ずる								

(スライド6)

治験薬のグループ分類

- 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

- ・治験薬又はその類薬の承認・開発状況に応じて4つのグループに分類した。
- ・グループ2と3は、真のエンドポイントである腎死(末期腎不全)への抑制効果を既に海外(グループ2)または国内(グループ3)で評価され、承認されており、かつ外挿可能であるもの。
- ・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の制度またはこれに相当する制度を有している国」と定める。

(スライド7)

グループ別の主要評価項目

- 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/1.73m²、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)and/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)and/or GFR
 グループ4: グループ1に準ずる

- ・グループ2またはグループ3については、真のエンドポイントを評価した外挿可能なエビデンスがあることを前提として、アルブミン尿、GFRなどのサロゲートマーカーによる評価を妥当と判断し、サロゲートマーカーを主要評価項目として採用した。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評価することが望ましい。
- ・グループ3では、既に承認された類薬を対照とした非劣性試験を原則とする。その理由として、既に承認された類薬の有効性が被験薬でも同様に期待できること、また、倫理的にも、顕性腎症期を対象として、ACE阻害薬・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からである。
- ・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が、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り、グループ1に準じている。

(スライド8)

グループ1の複合エンドポイント

- 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/1.73m²、GFRの半減、sCr値の2倍化のいずれか

- ・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り、死亡につながる重要なイベントとして判断し、複合エンドポイントの1つとして非致命的心血管イベントを含めた。しかし、あくまでも、腎症治療薬としての評価を主体とするため、複合エンドポイントの割合が極端に非致命的心血管イベントに偏らないことが望ましい。
- ・GFR<15ml/min/1.73m²はsCr \geq 2-3mg/dlとほぼ相当し、GFRの半減はsCrの2倍化とほぼ相当することから、末期腎不全のイベントのサロゲートマーカーとして採用した。

(スライド9)

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)and/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)and/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)and/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)and/or GFR
			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10)

