

#### IV. インスリン製剤の評価方法

インスリン製剤は、単剤では超速効型、速効型、中間型、混合型、持効型に主に分類され、超速効型と持効型等の異なる種類の配合剤等がある。新有効成分含有医薬品の場合は、少なくとも下記の試験を実施する。混合型製剤や配合剤等の場合は、開発するインスリン製剤の特徴に応じて、下記の試験のうち該当する試験を実施することに加え、混合(配合)する比率や量の妥当性を裏付けるデータが得られるよう適切な試験を実施する。

##### 1. 症状とその関連項目の評価及び評価に関するその他の注意

Ⅲ. 1.を参照。

##### 2. 非臨床試験

Ⅲ. 2. を参照。

なお、新有効成分含有医薬品の場合は、*in vitro* 及び *in vivo* の両面から作用機序や薬効を説明すること。その際、インスリン受容体への結合親和性や受容体の自己リン酸化、シグナリング分子のリン酸化への影響、腫瘍増殖誘発能、インスリン受容体発現細胞における生体反応等を説明すること。また、インスリンアナログの場合は、IGF-1 受容体を介する作用等の他のインスリン作用に対しても検討すること。

##### 3. 臨床試験

Ⅲ. 3. を参照。

#### 3-1 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、1型糖尿病患者、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。

薬物動態については、投与方法又は投与部位の違いによる影響、年齢による影響(成人と小児)、特別な患者集団(肝機能障害患者、腎機能障害患者)による影響等が検討される。薬力学については、通常、グルコースクランプ法によるグルコース注入率等に基づいた検討が行われ、被験者内変動等についての検討も行われる。

持効型インスリンについては、定常状態での薬物動態/薬力学の検討が推奨される。混合型インスリン又は配合剤の場合は、速効型成分と持続型成分の比に応

じた薬物動態/薬力学の比較検討が必要となる。特に、配合剤の場合は単剤との薬物動態/薬力学の関係についても確認する。

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な対応を心がけるべきである。

## (2) 試験担当者

インスリン製剤及び他の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

健康成人、1型糖尿病患者又は2型糖尿病患者を対象とする。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。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

健康成人を対象とした試験では原則として二重盲検法により試験を行う。1型又は2型糖尿病患者を対象とした試験では、類似の薬物動態プロファイルを有する既承認のインスリン製剤を対照薬とし、原則として二重盲検法により行う。

試験期間を通じ被験者は過度な運動やアルコール摂取を避け、評価指標に応じて、理想体重当たりのエネルギーを一定にした同一の基準食を摂る等、評価指標に対する影響を最小限にするよう注意する。

### 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。単回投与試験において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、用法を変えて単回投与、反復投与試験を実施することも検討する。

### 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

糖代謝関連：血漿グルコース、HbA1c、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、 $\gamma$ -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、次相へ進むことができる。

### 3-2 第Ⅱ相試験(適宜)

既存の製剤からの切替え時の投与量と低血糖の関係等の検討が適宜行われる。試験方法については、試験内容に応じて第Ⅰ相試験及び第Ⅲ相試験に準じた形式で行われる。

### 3-3 第Ⅲ相試験

第Ⅲ相試験においては通常、薬物動態学的に類似していると思われる既承認製剤を対照薬とした比較試験により被験薬の有効性及び安全性を検討する。

インスリン製剤は一般に長期間投与されるため、新有効成分含有医薬品の場合は、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。インスリン製剤を使用中の患者を対象とした試験においては、既存製剤からの切り替え初期における用量、有効性・安全性についても確認が必要である。新有効成分含有医薬品の場合は、少なくとも3-3-1から3-3-3に記載する試験を実施する。混合型製剤や配合剤等の場合は、開発するインスリン製剤の特徴に応じて、3-3-1から3-3-3に記載する試験のうち該当する試験を実施する。また、いずれのインスリン製剤においても、開発する薬剤の主な対象集団と想定される患者層に対して、推奨する用法での検討を行う。その際は、開発する薬剤の特性に応じた投与間隔(Basalインスリン等)や食事とのタイミング(Bolusインスリン等)を考慮することが必要である。なお、インスリンアナ

ログの場合は抗体の測定法を開発し、抗体産生と有効性及び安全性の検討を行う。必要に応じ第 III 相試験以外においても検討する。

### 3-3-1 1型糖尿病患者対象比較試験

#### (1)目的

1 型糖尿病患者を対象に治験薬の有効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並行群間比較試験を行う。

#### (2)試験担当者

インスリン製剤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

1 型糖尿病患者

#### (4)評価項目

- 1) 有効性:主要評価項目(24 週後の HbA1c を基本とするが、薬剤の特徴に応じた評価項目設定が追加が必要な場合もある)、副次評価項目(24 週後の空腹時血糖値、食後血糖値、SMBG による 1 日血糖プロフィール(少なくとも毎食前後と就寝前を含む 7 時点)、インスリン投与量等)
- 2) 安全性:低血糖及び重症低血糖(糖質やグルカゴン等の投与等の他者の介助が必要な低血糖)、その他の有害事象(注射部位反応、アレルギー反応、悪性腫瘍、心血管リスク等)、身体所見、バイタルサイン、眼底検査、心電図、安全性に関する臨床検査項目、体重、抗体価(交叉抗体を含む)

#### (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り、原則として 24 週以上とする。また、適切な観察期間も設定する。

#### (6)試験方法

##### 1) 用法・用量

推奨される用法で、開始用量は第 III 相試験以前に検討された切替え時の投与量設定等に基づき、その後のインスリン投与量については、目標とされた血糖値に達成するように予めインスリン投与量の調整基準を設定し、その基準に基づき用量調節する(Treat-to-target 試験)。

##### 2) 対照薬

試験計画(実施)時点において、本邦で臨床的評価が確立していると考えられ、かつ、薬物動態が類似していると考えられる既承認製剤の中から適切な薬剤を選択する。

##### 3) 試験症例数

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

主なものは第Ⅰ相試験に準じる。

5) 観察間隔

原則 2 週間間隔で被験者の状態を把握することが望ましい。なお、インスリン投与量が安定した場合は適宜調整してもよい。

6) 評価法

HbA1c のベースラインからの変化量、低血糖及び重症低血糖の発現率、夜間に発現した低血糖及び重症低血糖の発現率。

なお、開発薬剤の種類や特性に応じて、空腹時血糖値や食後血糖 2 時間値等も設定される。

### 3-3-2 2 型糖尿病患者対象比較試験

(1) 目的

インスリン未治療かつインスリンを除く血糖降下薬で効果不十分な 2 型糖尿病患者及びインスリン治療を実施中の 2 型糖尿病患者を対象に、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並行群間比較試験を行う。

(2) 試験担当者

1 型糖尿病患者対象比較試験に準じる。

(3) 対象

インスリン未治療かつインスリンを除く血糖降下薬で効果不十分な 2 型糖尿病患者、インスリン治療を実施中の 2 型糖尿病患者

(4) 評価項目

- 1) 有効性: 主要評価項目 (24 週後の HbA1c を基本とするが、薬剤の特徴に応じた評価項目設定が必要な場合もある)、副次評価項目 (24 週後の空腹時血糖値、食後血糖値、SMBG による 1 日血糖プロフィール (少なくとも毎食前後と就寝前を含む 7 時点)、インスリン投与量等)
- 2) 安全性: 低血糖及び重症低血糖 (糖質やグルカゴン等の投与等の他者の介助が必要な低血糖)、その他の有害事象 (注射部位反応、アレルギー反応、新生物、心血管リスク等)、身体所見、バイタルサイン、眼底検査、心電図、安全性に関する臨床検査項目、体重、抗体価 (交叉抗体を含む)

(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り、原則として 24 週以上とする。また、適切な観察期間も設定する。

#### (6) 試験方法

##### 1) 用法・用量

推奨される用法で、目標とされた血糖値に達成するように予めインスリン投与量の調整基準を設定し、その基準に基づき用量調節する (Treat-to-target 試験)。インスリン使用中の患者に対しては、開始用量は第 III 相試験以前に検討された切替え時の投与量設定等に基づくものとする。

##### 2) 対照薬

試験計画 (実施) 時点において、本邦で臨床的評価が確立していると考えられ、かつ、薬物動態が類似していると考えられる治療薬の中から適切な薬剤を選択する。

##### 3) 試験症例数

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

主なものは第 I 相試験に準じる。

##### 5) 観察間隔

1 型糖尿病患者対象比較試験に準じる。

##### 6) 評価法

HbA1c のベースラインからの変化量、低血糖及び重症低血糖の発現率、夜間に発現した低血糖及び重症低血糖の発現率

なお、開発薬剤の種類や特性に応じて、空腹時血糖値や食後血糖 2 時間値等も設定される。

### 3-3-3 長期継続投与試験

#### (1) 目的

インスリン製剤の性質上、長期にわたる投与が一般的であるため、長期投与時の安全性及び有効性の確認が重要である。長期投与試験は、第 III 相比較試験に並行又は継続して実施される。

#### (2) 試験担当者

1 型糖尿病患者対象比較試験に準じる。

#### (3) 対象: 1 型糖尿病患者又は 2 型糖尿病患者

#### (4) 評価項目

- 1) 有効性:52 週後の HbA1c、空腹時血糖値、食後血糖値、インスリン投与量
- 2) 安全性:低血糖及び重症低血糖(糖質やグルカゴン等の投与等の他者の介助が必要な低血糖)、その他の有害事象(注射部位反応、アレルギー反応、新生物、心血管リスク等)、身体所見、バイタルサイン、眼底検査、心電図、安全性に関する臨床検査項目、体重、抗体価(交叉抗体を含む)

(5)試験期間

投与期間は第 III 相比較試験と並行して行う場合は 52 週間以上、第 III 相比較試験から継続する場合は両試験合わせて 52 週以上とする。

(6)試験方法

1)試験症例数

52 週以上投与された評価症例数として 100 例以上

2)観察間隔

第 III 相比較試験に準じて行う。なお、インスリン投与量が安定した場合は適宜調整可能である。

また、以下の項目について、第 III 相比較試験に準じて行う。

用法・用量、対照薬、観察項目、評価法

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、インスリン製剤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 3 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、注射部位反応、アレルギー反応などの安全性情報
- (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
- (6)他のインスリン製剤から切り替え時の安全性・有効性
- (7)アナログ製剤にあっては抗体に関する情報
- (8)超速効型製剤又は速効型製剤にあってはポータブルインスリン用輸液ポンプでの使用に関する情報

## V. その他

### 1. 2 型糖尿病の発症抑制

緒言で述べたとおり、糖尿病治療の目的は糖尿病合併症、特に大小血管障害の発症を防ぐことである。糖尿病の発症リスクの高い者に対して薬物療法による介入を行った場合に、大小血管障害の発症抑制がみられるかについては十分なエビデンスは得られていないため、2 型糖尿病の発症抑制を目的とした薬物療法では、対象となる群に対して大小血管障害の抑制効果についてのエビデンスを取得し、薬物療法の臨床的意義について説明することが求められる。一方で、2 型糖尿病の発症リスクの高い者に対して、薬物療法により 2 型糖尿病の発症抑制効果を示すこともあり得る。この場合にも、薬物療法の臨床的意義、リスク・ベネフィットを十分に説明することが必要であり、単に 2 型糖尿病の発症抑制のみならず、その他の臨床的有効性を示すことも考慮されるべきである。さらには、疾病に至る前から薬物投与を行うことについて、可能であれば医療経済学的な考察も望まれる。

2 型糖尿病発症に関して、耐糖能異常、空腹時血糖異常、妊娠糖尿病などがリスクとして知られるが、これらの集団は一様ではなく、2 型糖尿病発症のリスクも一定ではない。また、これらのリスクの高い集団においても全員が糖尿病に進展するわけではない。

2 型糖尿病発症のリスクが高い者に対しては、第一に食事運動療法による生活習慣への介入が重要である。生活習慣介入による 2 型糖尿病発症抑制効果については、国内外でエビデンスが蓄積され、その臨床的意義について一定のコンセンサスが得られている。十分な生活習慣への介入により耐糖能異常などが改善しない場合においては、薬物療法により 2 型糖尿病の発症抑制がもたらされる可能性があるが、2 型糖尿病の発症抑制を目的とした薬物療法は、未だ知見の乏しい領域であり、その臨床的意義は今後の知見の集積により定まっていくと考えられる。したがって、2 型糖尿病に対する薬物療法の有効性及び安全性の評価と、糖尿病に進展しない対象も含まれる糖尿病発症抑制を目的とした薬物療法の有効性及び安全性の評価は、同一ではなく、後者には極めて高い安全性が求められる。

上記の点を踏まえた上で、2 型糖尿病の発症抑制を目的とした薬物療法の開発では、臨床試験の主要評価項目として、例えば 2 型糖尿病発症割合の低下、2 型糖尿病発症の遅延効果などを検証することが考えられる。試験デザインについて現時点でコンセンサスは得られていないが、少なくとも以下の点に十分留意すべきである。

- (1) 十分な食事・運動療法を行っても効果が得られない等、薬物療法が必要な患者に限定すること
- (2) 有効性(発症抑制)が薬物投与中のみ認められるものではないこと

血糖降下薬を用いて糖尿病の発症抑制を評価する場合は、薬剤が真に糖尿病の発症抑制をもたらしているのか、あるいは、薬物の血糖降下作用により、有



効性評価時点での検査値を単にマスクしているだけなのかを判別する必要がある。この判別評価には、適切なウォッシュアウト期間を設定しなければならない。

(3) 薬物投与中の安全性に加え、薬物投与終了後の安全性も長期に担保されること

基礎療法としての生活習慣への介入に関しては、以下の様な介入法を考慮すべきである。食事療法は、専門職種(医師・管理栄養士など)により作成されたプログラムに基づき、継続的な指導(例:月一回)と、定期的に(例:月一回)遵守状況の確認を行う。運動療法も、被験者の状態に合わせ同様に積極的介入を行う。食事・運動療法の実施にあたっては、体重・BMIなどの具体的な個別の達成目標を設け、試験集団での達成度を評価することが望ましく、目標達成の得られた集団と、得られなかった集団における薬物療法の有効性及び安全性に関する検討は、薬物療法の臨床的有用性評価に用いられる。

## 2. 外国データの利用、国際共同治験への参加について

2型糖尿病では、コーカシアンと日本人とで患者背景、病態などに民族差がみられるとされており、外国データの利用、国際共同治験の参加については、ICH E5ガイドライン、「国際共同治験に関する基本的な考え方について(平成19年9月28日付薬食審査発第0928010号)」、「『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)」を参考に、個別に判断する必要がある。その際には、医薬品医療機器総合機構の対面助言を利用し確認しておくことが望ましい。

## 3. ポータブルインスリン用輸液ポンプについて

超速効型インスリンの開発の場合にはポータブルインスリン用輸液ポンプにおける使用についても検討を行うことが望ましい。

#### 付則① 低血糖の定義について

低血糖は血糖降下薬の臨床評価の中で頻度が高い副作用である。一方で、収集方法や重症度の定義は薬剤間、試験間で異なる場合が見られ、低血糖の重症度の把握が不十分になる懸念がある。そのため、新規の血糖降下薬開発の臨床評価においては、低血糖の重症度の定義を統一しておくことが望ましい。低血糖の重症度の定義としては、広く使われている米国糖尿病学会の以下のような定義を使うことも推奨される。下記のうち、少なくとも上記3つ(重大な低血糖、症候性低血糖、無症候性低血糖症)については個々に収集することが望ましい。

##### ・重大な低血糖

他者により、積極的に糖質、グルカゴン投与、またはその他の蘇生処置を必要とするイベント。これらのエピソードでは、痙攣や昏睡を起こすのに十分な中枢神経症状を伴うことがある。これらのイベント中に血糖値を測定することはできない可能性があるが、正常血糖値への回復による中枢神経症状の回復は、当該イベントが、低血糖によっておこされたことの十分な証拠と考えられる。

##### ・症候性低血糖:

低血糖症の典型的な症状があり、血糖値が 70mg/dL 以下のイベント。

##### ・無症候性低血糖症:

低血糖症の典型的な症状はないが、血糖値が 70mg/dL 以下のイベント。

##### ・推定症候性低血糖:

血糖値は測定されていないが、血糖値の 70mg/dL 以下への低下により生じたと推定できる低血糖症状を伴うイベント。

##### ・相対的低血糖:

糖尿病患者の典型的な低血糖症状があると推定されるが血糖値が 70mg/dL 超のイベント

#### 付則② 新規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」<sup>1)</sup>(以下、「FDAガイダンス」という)を定めている。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<sup>2), 3), 4), 5), 6)</sup>。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<sup>7), 8), 9), 10), 11)</sup>、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<sup>12)</sup>。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、倫理的な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<sup>13)</sup>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1/2～1/4程度と報告されている<sup>10,11)</sup>。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<sup>1)</sup>。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<sup>14)</sup>。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

## 「血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」に関する Q&A (案)

### Ⅲ. 血糖降下薬（インスリン製剤を除く）の評価方法

#### 1. 症状とその関連項目の評価及び評価に関するその他の注意

##### Q1

「標準食」の定義又は考え方を示してほしい。

##### A1

標準食としては、日本人の標準的な食事内容を反映したものが望ましいが、試験の目的や薬剤の特性に応じて組成を決定しても差し支えない。また、適切な評価を行うために、少なくとも同一試験の中では、同じ組成・エネルギーの食事を用いて実施していただきたい。

#### 3-3. 第Ⅲ相試験

##### Q2

「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」と記載されているが、これは単独療法長期投与試験と併用療法長期投与試験の症例数を合算した症例数と考えてよいか。

##### A2

原則として、単独療法において、必要とされる長期投与の症例数を確保する必要がある。

##### Q3

Q&A2 において、単独療法では、6 ヶ月以上 300 例以上、1 年以上 100 例以上の長期投与が求められているが、必ずしも全例が日本人でなくてもよいことを確認したい。

##### A3

原則として、日本人において求められている症例数を満たす必要がある。

##### Q4

「低血糖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。」と記載されているが、その他の経口血糖降下薬との薬物間相互作用試験は実施しなくてもよいと考えて差し支えないか。

##### A4

他の経口血糖降下薬と併用投与する場合には、「薬物相互作用の検討方法について」（平成 13 年 6 月 4 日付、医薬審第 813 号）に準じて、薬物間相互作用の

有無について検討する必要がある。

### 3-3-1 単独療法試験

#### 3-3-1-1 無作為化二重盲検群間比較試験

##### Q5

投与期間は「少なくとも 12 週、原則 24 週が望ましい」とされているが、既承認薬を対照とする場合は 24 週でも問題ないと考えるが、プラセボ対照試験であっても、HbA1c の評価期間や 6 ヶ月投与での安全性評価の観点から、24 週投与を推奨しているか確認したい。

##### A5

様々な特性を有する薬剤が開発されていることから、薬剤の特性により考慮すべき点はあるものの、有効性と安全性を確認するためには、24 週間が望ましい。なお、個別の事例については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）に相談されたい。

### 3-3-2. 併用療法（インスリン製剤との併用を除く）長期投与試験（非盲検併用療法長期投与試験）

#### 3-3-3 インスリン製剤との併用療法長期投与試験

##### Q6

本ガイドラインの併用療法長期投与試験において、市販後に併用が想定される場合は、被併用薬として注射剤等の経口剤以外の薬剤である GLP-1 受容体作動薬、インスリン製剤との併用時の安全性及び有効性を検討することが求められている。現在の開発中の薬剤について、試験成績の提出時期について留意することはあるか。

##### A6

本ガイドラインは○年○月○日以降の承認申請から適用されるとされており、適用日以降、市販後に GLP-1 受容体作動薬、インスリン製剤の併用が想定される医薬品の承認申請にあたっては、これらの試験成績を併せて承認申請すること。これらの試験成績を併せて承認申請しない場合はその妥当性について説明が必要である。

適用日前の承認申請においても、これらの試験成績を承認申請時に添付することが望ましい。承認申請時に添付できない場合は、早期に本ガイドラインに準じた試験を開始し、その成績を可能な限り早期に提出すべきである。

なお、各薬剤の開発状況等（海外におけるインスリン併用試験成績の有無、本邦における GLP-1 受容体作動薬、インスリン製剤との併用実態、開発ステージ等）を考慮する必要があることから、試験の実施時期、試験デザイン、試験成績の提出時期については機構に事前に相談すること。

**Q7**

インスリン製剤や GLP-1 受容体作動薬との併用が想定されるが、それらとの併用に係る試験成績を添付することなく、「2 型糖尿病」として承認された品目の添付文書（使用上の注意）の記載整備について明確にして欲しい。

**A7**

「2 型糖尿病」の効能で承認を取得した薬剤のうち、インスリン製剤、GLP-1 受容体作動薬との併用に係る試験成績を取得していないものについては、適切なデザインに基づき製造販売後臨床試験を実施し、その試験成績を取得する必要がある。その上で【使用上の注意】の項の注意喚起（「本剤とインスリン製剤との併用についての有効性及び安全性は検討されていない。」「本剤と GLP-1 受容体作動薬との併用についての有効性及び安全性は検討されていない。」等）の削除を検討すること、添付文書の【臨床成績】の項に当該試験成績を記載することは可能である。ただし、【臨床成績】の項には試験目的に合致した主要評価項目の成績が記載されること、及び当該試験成績によっては注意喚起すべき副作用情報等を【使用上の注意】の項に記載する必要が生じる場合があることに留意すること。また、当該添付文書の改訂にあたっては機構に連絡すること。

**Q8**

被併用薬について、同じ作用機序を有する薬剤のなかでは、特定の薬剤に限定せずに実施することで差し支えないか確認したい。

**A8**

それぞれの被併用薬群について、特に 1 種類に限るものではないが、それぞれの被併用薬群毎に安全性及び有効性が適切に評価できるよう、ある程度背景因子を揃えることが必要であり、薬剤の種類は、2～3 種類以内が望ましい。

**Q9**

Q&A8 において、「被併用薬の薬剤の種類は 2～3 種類以内が望ましい」とされているが、同じ一般名であれば先発品、後発品に関わらず 1 種類と考えてよいか確認したい。

**A9**

同じ一般名であれば 1 種類と考えてよい。

**Q10**

併用療法（インスリン製剤との併用を除く）長期投与試験における「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」において、併用療法長期投与試験実施期間に開発中あるいは新たに承認された新規作用機序の薬剤を被併用薬に選定する必要があるか確認したい。

**A10**



原則として、併用療法長期投与試験の開始時に開発中である薬剤、及び承認されてからの期間が短い（例：製造販売後1年未満）薬剤は被併用薬に含める必要はない。

#### Q11

本ガイドラインでは併用が想定される場合は併用療法長期投与試験の実施が必要とされているが、DPP-4 阻害薬と GLP-1 受容体作動薬の組合せについても、併用療法長期投与試験を実施する必要があるか。

#### A11

DPP-4 阻害薬と GLP-1 受容体作動薬は、主な作用機序が類似しているため、現時点では医療現場で併用が推奨される組合せとは想定されず、両薬剤の併用療法長期投与試験を実施する必要はない。

なお、今後新たな知見の集積等により DPP-4 阻害薬と GLP-1 受容体作動薬の併用療法長期投与試験を検討するような状況が生じた場合は、非臨床試験、臨床薬理試験に加え、有効性及び安全性を検討する二重盲検比較試験、併用療法長期投与試験を実施し、併用療法の臨床的意義をデータに基づき説明する必要がある。

#### Q12

併用療法（インスリン製剤を除く）長期投与試験における「低血糖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）」について、SU 薬と速効型インスリン分泌促進薬をあわせて 100 例と考えてよいか。

#### A12

併用療法長期投与試験において、SU 薬又は速効型インスリン分泌促進薬との併用については個別に判断することが適切であり、低血糖リスク等の観点から、原則として SU 薬で 100 例の症例数を集積する必要がある。

#### Q13

併用療法長期投与試験における被併用薬について、一定期間同一用量で投与されている 2 型糖尿病患者であれば、被併用薬の用量に関する規定は特にか確認したい。

#### A13

併用療法長期投与試験の目的は併用療法の安全性を主たる目的としていることから、被併用薬の用量については、承認されている用量の中で、一定期間同一用量で投与されていることが必要である。さらに、実臨床における使用用量の分布等を踏まえることも重要ではあるが、安全性評価の観点からは、承認用量範囲の中でも最高用量を含めて、高用量の症例が含まれるよう考慮すべきである。

**Q14**

3 剤併用に関する長期成績を積極的に収集する場合、これらの例数を 2 剤併用に必要な 50 例のなかに含めてよいか確認したい。

例：被験薬+A+B 併用 50 例を実施すれば、被験薬+A のみ併用 50 例と被験薬+B のみ併用 50 例は実施しなくてもよいか確認したい。

**A14**

原則として 2 剤のみを併用した症例において求められている症例数を満たす必要があり、3 剤併用に関する長期併用投与の試験成績は必須ではない。仮に当該試験成績を積極的に収集する場合には、例示の被験薬+A のみ併用及び被験薬+B のみ併用それぞれについて少なくとも 50 例ずつ（SU 薬では 100 例が望ましい）の成績を追加で収集することが望ましい。

**Q15**

インスリン製剤との併用療法長期投与試験において、併用するインスリン製剤の種類について留意する点はあるか。

**A15**

実臨床においては、様々な種類のインスリン製剤（持効型インスリン、中間型インスリン、混合型インスリン、速効型インスリン、超速効型インスリン等）と併用されることが想定される。インスリン製剤との併用療法長期投与試験では、開発される薬剤に対し、実臨床で併用が想定されるインスリン製剤の種類を適切に選ぶ必要がある。なお、安全性、有効性を適切に評価することができるようにするため、インスリンの用法・用量が安定している患者を組み入れること。個別の事例については、機構に相談することが望ましい。

**Q16**

併用療法長期投与試験における資料の提出時期について、留意点はあるか。

**A16**

併用療法長期投与試験は長期間併用した場合の安全性及び有効性を評価するための試験であり、1 年間の成績が揃った時点でなければその安全性及び有効性を評価することはできない。従って試験デザインに関わらず 6 ヶ月間投与の成績等の中間成績をもって承認申請することは認められない。

**Q17**

併用療法長期投与試験における CTD のまとめ方について留意点はあるか。

**A17**

併用療法長期投与試験における CTD のまとめ方については、以下の点に留意すること。

- ・ 承認事項一部変更承認申請時には、既承認の効能（単独療法、併用療法毎）に係る臨床試験成績を評価資料として提出するとともに、新たに実施した併

用療法長期投与試験について、単独療法長期投与試験と併用療法長期投与試験の併用療法毎の 52 週での有効性及び安全性の結果を考察する必要がある。

- ・ 新有効成分の承認申請時には、併用療法長期投与試験について、単独療法長期投与試験と併用療法長期投与試験の併用療法毎の 52 週での有効性及び安全性の結果を含めて考察する必要がある。
- ・ 併用療法毎に解析する際は、SU 剤と速効型インスリン分泌促進薬については別々に解析する必要がある。

## 効能・効果の記載

### Q18

血糖降下薬（インスリン製剤を除く）の「効能・効果の記載は『2 型糖尿病』とするのが適当である」とあるが、本ガイドラインに沿って実施した併用療法長期投与試験の成績は、使用上の注意や臨床成績の項に記載し、効能・効果は「2 型糖尿病」とのみ記載することを意図したものであることを確認したい。

### A18

本ガイドラインに従って、併用される可能性のある薬剤すべてとの組み合わせの併用療法長期投与試験が実施された場合には、効能・効果を「2 型糖尿病」とし、添付文書の臨床成績の項において臨床試験成績を記載し、その成績によっては使用上の注意等で注意喚起するということを意図している。

### Q19

効能・効果の考え方として、単独療法が基本であるように思われるが、単独療法の効能取得が必須と考えるべきであるか。併用療法のみ効能取得も可能であるか。

### A19

本邦における糖尿病治療のための薬物療法については、単独療法が基本とされており、原則として単独療法の試験を実施することが必要である。

### Q20

効能・効果は「2 型糖尿病」が適当としているが、薬剤特性等を考慮し、併用が適切ではないと判断される経口血糖降下薬群に関する注意喚起は、例えば使用上の注意の項に「・・・との使用経験はない」等の記載を行うことでよいか。

### A20

「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」については、併用療法長期投与試験を実施した上で、効能・効果を「2 型糖尿病」と設定することが原則であるが、薬剤特性等により、併用が適切ではないと判断され

る経口血糖降下薬群については、添付文書において併用禁忌等の適切な注意喚起を行うことが必要である。

#### Q21

本ガイドラインでは2型糖尿病を対象としたインスリン製剤を除く血糖降下薬の効能・効果の記載は、「2型糖尿病」とするのが適当とされているが、今後、従来のような効能・効果の記載は認められず、併用療法長期投与試験成績の提出が必須と考えるのか。また、その場合の併用療法長期投与試験成績の提出時期はどのように考えたらよいか。

#### A21

本ガイドラインに従って新規の経口血糖降下薬の臨床開発を行い承認申請する場合には、併用療法長期投与試験を含めて必要な臨床試験を実施した上で、効能・効果を「2型糖尿病」と設定することが原則であり、当該試験成績を含めた臨床データパッケージで承認申請する必要がある。また、併用療法長期投与試験では、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していることから、当該試験が終了し、当該試験の成績が揃った時点でなければ、その安全性及び有効性を評価することはできないため、最初に併用療法長期投与試験以外のデータを用いて申請し、申請後に当該長期投与試験のデータを追加提出することは受け入れられない。

#### Q22

「2型糖尿病」の効能・効果を取得している製剤については、臨床試験成績の有無に関わらずインスリン製剤との併用は可能と考えてよいか確認したい。

#### A22

一般的な解釈として、「2型糖尿病」の効能・効果には、インスリン製剤との併用療法も含まれる。従って、インスリン製剤との併用が想定される場合は、原則「2型糖尿病」の効能・効果の取得を企図した承認申請時に、インスリン製剤との併用療法長期投与試験成績を提出すべきである。(Q&A6 参照)

#### Q23

新規作用機序の製剤が新たに承認された場合、「2型糖尿病」として既承認の製剤が、これら製剤との併用成績を添付文書（臨床成績の項も含む）に追記すべく、併用療法長期投与試験を実施した場合の取り扱いについて明確にして欲しい。

#### A23

適切なデザインによる製造販売後臨床試験において期待される成績が得られた場合は、添付文書の【臨床成績】の項に当該臨床試験成績を記載することは可能である。なお、試験デザインの適切性等については、個別に機構に相談すること