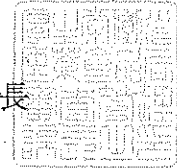


薬食審査発 0709 第 1 号
平成 22 年 7 月 9 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長



「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について

経口血糖降下薬の承認申請の目的で実施される臨床試験における評価の標準的方法を別添のとおり取りまとめ、下記により取り扱うこととしたので、貴管下関係業者に対し周知方よろしくご配慮願いたい。

記

1. 適用日等

- (1) 本ガイドラインは、平成 24 年 7 月 1 日より適用すること。
- (2) 本通知日以降、可能な範囲で本ガイドラインに示された方法等を開発計画に取り入れることは差し支えないこと。

2. 留意事項

学問の進歩等を反映した合理的根拠に基づいたものであれば、必ずしもここに示した方法を固守するよう求めるものではないこと。

(別添)

経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン

I. 緒言

本ガイドラインは、経口血糖降下薬として開発される新医薬品の臨床的有用性を検討するための臨床試験の計画、実施、評価法などについて、現時点で妥当と考えられる方法と、その一般的手順をまとめたものである。

糖尿病治療の目的は、糖尿病に起因する合併症の発症・進展防止によって、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にある。そのためには糖尿病にみられる糖代謝異常をはじめとする種々の代謝異常の改善が求められ、経口血糖降下薬の使命は糖代謝異常の改善にあることは言うまでもない。治療の有用性を見極める究極の指標は、細小血管合併症又は大血管合併症の発症・進展阻止といった臨床エンドポイントであろう。しかしながら承認薬による臨床試験の段階で、臨床エンドポイントによる評価を行うことの是非については、必然性、方法論、評価法などを含めて今後更なる議論を要するものである。

良好な血糖コントロールが糖尿病合併症の発症・進展阻止に有効であることは、幾多のエビデンスの蓄積があり、経口血糖降下薬の有効性の指標として広く認知されている。すなわち国際的に広く容認され、安定した血糖コントロールの指標であるグリコヘモグロビン（以下「HbA1c」という。）を主体に有効性を評価することが妥当と考えられる。さらに経口血糖降下薬は長期間継続投与される場合が多いことから、長期投与における安全性の評価は、有用性を評価する上で重要である。また経口血糖降下薬は一般に作用機序の異なる他の経口血糖降下薬と併用されることが多く、併用時の有用性の評価について、とりわけ安全性の評価に十分な配慮がなされるべきである。一方で経口血糖降下薬の臨床適用範囲は広範にわたる場合が多い。したがって臨床試験の実施にあたっては使用実態を十分に反映させるべく配慮を要する。すなわち承認取得後、臨床使用が想定される高齢者、合併症を有するハイリスク患者等についても可能な限り被験者に含めるべきである。

ここに述べる指針は、現時点での考え方に沿って、また今後の糖尿病治療における薬物療法のあり方をも想定して作成したものであり、臨床試験の質の向上に役立つことを願うものである。適用にあたっては患者の利益に対して慎重に配慮すべきであることは言うまでもない。今後の経験や成果、更には科学的根拠あるいは新知見の蓄積などに応じて柔軟に対応されることを望むものである。なお、インスリン製剤等の経口血糖降下薬以外の薬剤については、本ガイドラインを参考に、適切な開発計画を立案することが望まれる。

II. 糖尿病の特徴

1. 疾患の概念

糖尿病の疾患概念については、日本糖尿病学会の糖尿病診断基準検討委員会によって 1999 年に発表された『糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告』¹⁾には、『インスリン作用の不足により起こる慢性高血糖を主徴とし、種々の特徴的な代謝異常を伴う疾患群である。その発症には遺伝因子と環境因子がともに関与する。代謝異常の長期間にわたる持続は特有の合併症を来しやすく、動脈硬化症をも促進する。代謝異常の程度によって、無症状からケトアシドーシスや昏睡に至る幅広い病態を示す。』と定義されている。

2. 糖尿病の分類

糖尿病の発症機序や病態に関しては、インスリン分泌の障害とインスリン作用の障害の両面からとらえる必要がある。すなわち、膵β細胞におけるインスリン分泌の異常と、筋肉や肝臓、脂肪といったインスリン標的臓器におけるインスリン作用の障害が血糖値の上昇をもたらし、糖尿病発症へと進展する。現在の糖尿病の分類も 1999 年の『糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告』¹⁾に基づいており、成因（発症機序）と病態（病期）の両面から分類する考えが導入されている。

1 型、2 型、という用語は、成因論的分類に用いられるものであり、その成因分類では、膵β細胞の破壊的病変でインスリンの欠乏が生じることによって起こる 1 型糖尿病、インスリン分泌低下とインスリン感受性低下の両因子により発症する 2 型糖尿病、特定の原因によるその他の型の糖尿病、妊娠糖尿病の 4 群に分けられている。

一方、病態による分類（病期）は成因分類とは異なる次元に属するもので、糖代謝異常の程度、インスリン作用不足の程度により段階的に区分されている。糖尿病の治療方針を定めるためにも、糖尿病の正しい成因別の分類とともに、正確な病態の把握が重要である。

(1) 1 型糖尿病

1 型糖尿病はβ細胞の破壊により発症するもので、通常は生存のためにインスリンが必要なインスリン依存状態に至る。さらに 1 型糖尿病は、A.自己免疫性と B.特発性に分類される。発病初期に、GAD 抗体、ICA、抗インスリン抗体、IA2 抗体などの膵島抗原に対する自己抗体が証明できるものは、自己免疫性と分類される。一方、自己免疫性と同様に急速にインスリン依存状態に至るにも関わらず自己抗体が証明されない場合もあり、これは特発性とされる。特発性における膵β細胞の破壊機序は不明であるが、近年この中に劇症型という亜型の存在が提唱されている²⁾。また、自己抗体陽性例で年余を経てインスリン依存状態に至る緩徐進行性のものも存在する。

(2) 2 型糖尿病

2 型糖尿病はインスリン分泌低下とインスリン感受性の低下が主体となるもので

あり、日本人の糖尿病の大多数を占める。この両因子の関与の程度は症例によって異なっており、インスリン分泌低下を主体とするものと、インスリン抵抗性が主体で、それにインスリンの相対的不足を伴うものなどがある。膵β細胞機能はある程度保たれているため、インスリン依存状態となることは少ない。

インスリン分泌の障害も、インスリン作用の障害も、遺伝因子や環境因子の影響を受けている。2型糖尿病の遺伝因子は単一ではなく、多因子遺伝が想定されている。最近のGWAS (genome wide association study)によって、いくつかの2型糖尿病疾患感受性遺伝子が同定されている。

(3) その他特定の機序、疾患による糖尿病

前述の疾患感受性遺伝子とは違い、ミトコンドリア遺伝子異常のように単独で糖尿病を発症するような糖尿病の原因遺伝子がいくつか同定され、これらは『その他の特定の機序、疾患によるもの』の中でも、『遺伝因子として遺伝子異常が同定されたもの』として分類された。

一方、膵疾患や内分泌疾患による糖尿病など、いわゆる二次性の糖尿病は『他の疾患、条件に伴うもの』としてここに含まれる。これらの中には、インスリン分泌低下を介して糖尿病を発症するものと、インスリン抵抗性増大を介して糖尿病を発症するものがある。

(4) 妊娠糖尿病

妊娠糖尿病は、妊娠中に発症もしくは初めて発見された糖尿病、と1999年の『糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告』で定義されており、2008年の『妊娠糖尿病の定義、スクリーニング、診断基準に関する提言』³⁾においても新しい知見が得られるまでの間はこの定義が維持されることとなった。従って、妊娠糖尿病には、①以前から未発見の糖尿病があり、妊娠中の検査で初めて発見されたもの、②以前から軽度の糖代謝異常があり、妊娠中に初めて糖尿病型を呈するに至ったもの、③妊娠中に糖尿病型よりも軽い糖代謝異常が初めて出現したもの、が含まれる。また妊娠糖尿病としたものは、分娩後に改めて病型の分類を行うことが推奨されている。

- 1) 糖尿病診断基準検討委員会.糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告.糖尿病.1999;42:385-401
- 2) Imagawa A.et al.A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence diabetes-related antibodies. N.Engl.J.Med. 342:301-7, 2000
- 3) 妊娠糖尿病の定義・スクリーニング・診断基準の再評価に関する調査研究委員会.妊娠糖尿病の定義、スクリーニング、診断基準に関する提言.糖尿病. 51: 939-947, 2008

3. 疫学

厚生労働省による平成 19 年の国民健康・栄養調査の結果では、糖尿病が強く疑われる人が約 890 万人、また、いわゆる「予備群」である糖尿病の可能性を否定できない人が約 1320 万人、合わせて 2210 万人と推計されている¹⁾。平成 14 年の同じく同省による糖尿病実態調査では、それぞれ約 740 万人、約 880 万人であり²⁾、糖尿病とその予備群と考えられる人は大幅に増加していることが推定される。また、世界的にみても糖尿病患者数の増大は、殊にアジア地域において爆発的なものがあり³⁾、この憂うべき現状は、今世紀がまさに糖尿病の世紀であることを予感させるといっても過言ではない。

日本透析医学会資料⁴⁾によると、平成 20 年度末の時点において、慢性透析中の約 28.3 万人のうち糖尿病性腎症によるものが 34.2%を占め、また年間の新規透析患者では、糖尿病性腎症によるものが 43.2% (約 1 万 6 千人) に上る。一方、平成 17 年度厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業「網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究」によると、糖尿病網膜症は第 1 級視力障害の 21%を占め、高度の視力障害の第 2 の主要因として位置づけられている⁵⁾。糖尿病は一方で大血管障害(動脈硬化症)のリスク因子でもあり、わが国の成績からも、脳卒中や冠動脈疾患をいずれも数倍増加させることが知られている⁶⁾。

1) <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/12/h1225-5a.html>

2) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/03/s0318-15.html>

3) <http://www.eatlas.idf.org/>

4) <http://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html>

5) 厚生労働科学研究成果データベース 平成 17(2005)年度疾病・障害対策研究分野難治性疾患克服研究 200500858A

6) Oizumi T, Daimon M, Jimbu Y, Wada K, Kameda W, Susa S, Yamaguchi H, Ohnuma H, Tominaga M, Kato T: Impaired glucose tolerance is a risk factor for stroke in a Japanese sample--the Funagata study. *Metabolism* 57:333-8, 2008

4. 臨床的特徴

糖尿病患者の代謝異常は軽度であればほとんど症状を呈さないことから、糖尿病の存在が自覚されず長期間放置されることがある。しかし、中等度以上の高血糖が持続するような代謝異常状態では、口渇、多飲、多尿、体重減少、易疲労といった特徴ある症状を呈する。最も極端な場合は、高度のインスリン作用不足によって、ケトアシドーシスや著しい高浸透圧・高血糖などの急性合併症をきたし、ときには意識障害、さらには昏睡に至り、効果的な治療が行われなければ死に至ることがある。

代謝異常が長く続けばさまざまな慢性合併症が出現する。すなわち、網膜、腎、神

経を代表とする多くの臓器に機能・形態の異常をきたす。これらの合併症に共通するものは細小血管症であり、糖尿病に特有である。進展すれば視力障害や失明、腎不全、下肢の壊疽などの重大な結果をもたらす。さらに、糖尿病患者は多くの場合、肥満、高血圧、脂質異常症などを伴い、全身の動脈硬化症が促進され、冠動脈、脳動脈、下肢動脈などの大血管病変は狭心症・心筋梗塞、脳梗塞、下肢の閉塞性動脈硬化症などの原因となる。このような細小血管合併症や動脈硬化性疾患の進展は、患者の QOL を著しく低下させる。

III. 経口血糖降下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

2型糖尿病の糖代謝異常が軽度の時期は、自覚症状も他覚所見もほとんど認められない。糖代謝異常が進んで血糖値が 250mg/dL 程度以上になると口渇・多飲・多尿・体重減少・易疲労性などの高血糖症状が出現するが、個人差も大きい。さらに著しい高血糖となると、皮膚乾燥、頭痛、消化器症状（悪心、嘔吐、腹痛）、血圧低下、頻脈、けいれん、振戦、意識混濁、昏睡となることがある。一方、経口血糖降下薬であるスルホニル尿素薬（以下「SU薬」という。）や速効型インスリン分泌促進薬、あるいはインスリン製剤等により血糖が 70mg/dL 程度以下となると、発汗・不安・動悸・手指振戦、顔面蒼白などの交感神経症状が出現する場合がある。さらに血糖値が 50mg/dL 程度以下になると、意識混濁、けいれん、異常行動、昏睡などの中枢神経症状を起こしうる。

慢性高血糖が持続するとやがて慢性合併症による症状が出現する。すなわち、神経障害の症状としては、両足の感覚障害（しびれ、疼痛、感覚低下、異常知覚）、起立性低血圧、消化器症状（悪心、嘔吐、便秘、下痢）、勃起障害、発汗異常など多彩な自覚症状及びアキレス腱反射・振動覚・知覚低下などの他覚所見が出現する。網膜症の症状としては、飛蚊症、視力低下などが出現する。腎症の症状としては悪心、嘔吐、高血圧、浮腫、呼吸困難などが出現する。その他にも脳卒中、虚血性心疾患、足壊疽、感染症をはじめさまざまな合併症・併発疾患が起こりやすくなり、それぞれの病態の症状が出現する可能性がある。

(2) 症状とその関連項目の観察法

糖代謝異常が軽度で合併症が軽微な時期には自覚症状や他覚所見がないが、体重・血圧を来院時毎に測定し、眼底所見、アキレス腱反射、足の観察等を定期的に行う。

高度の糖代謝異常や慢性合併症による症状は上記のように全身にわたって出現するので、詳細な問診及び身体所見の把握が重要である。

(3) 臨床試験の評価において推奨される観察項目

経口血糖降下薬は血糖コントロールをできるだけ正常値に近づけることにより、合併症の発症・進展を抑制することを目的としている。したがって、高度な糖代謝異常や合併症に伴う自覚症状や他覚所見については評価指標として適切ではない。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。

- 血糖コントロール指標：HbA1c が最も推奨される。しかし、短期間の血糖コントロール指標としてグリコアルブミン、既に比較的良好な血糖コントロールが得られている症例における食後高血糖の指標として 1,5-アンヒドログルシトール（以下「1,5-AG」という。）も有用な指標である。
- 血糖値：早朝空腹時の血漿グルコース濃度（以下「FPG」という。）が安定した指標として推奨される。食後血糖値を測定する場合は、標準食を用いて、食事開始後一定時間（60 分、90 分、120 分など）の血糖値を測定する。糖代謝異常が軽度の場合は、75g 経口ブドウ糖負荷試験（以下「75gOGTT」という。）で評価することも可能である。
- インスリン抵抗性指標：HOMA-R（ $FPG[mg/dL] \times \text{空腹時血中インスリン値} [\mu U/mL] / 405$ ）がもっとも一般的である。
- インスリン分泌指標：75gOGTT での Insulinogenic Index（血中インスリン（30 分値－0 分値） $[\mu U/mL]$ / 血糖値（30 分値－0 分値） $[mg/dL]$ ）あるいは標準食前後の血中インスリン値あるいは血中 C ペプチド値の測定がもっとも一般的である。一日尿中 C ペプチド量の測定も有用である。
- 膵β細胞機能評価指標：標準化された指標はないが、HOMA-β（ $\text{血中インスリン} [\mu U/mL] \times 360 / \text{空腹時血糖値} [mg/dL] - 63$ ）、プロインスリン／インスリン比、プロインスリン／C ペプチド比が用いられている。
- 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：尿中微量アルブミン定量（尿中アルブミン/クレアチニン比）、尿蛋白、腎機能指標（推算 GFR、クレアチニンクリアランス等）等
- 網膜症：眼科医による眼底の診察
- 神経障害：アキレス腱反射、振動覚等
- 動脈硬化指標及びリスク因子：頸動脈内膜中膜複合体厚（IMT）等

以上の項目の中で、体重、血圧は来院時毎に測定し、血糖コントロール指標は HbA1c であれば 4 週間毎に測定する。他の項目は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) 2 型糖尿病の治療に関してはまず、食事療法、運動療法が基本であり、これらの治療のみでは血糖コントロール目標を達成できない場合に薬物療法の適応となる。

したがって、経口血糖降下薬の有効性の適正な評価のためには、食事療法、運動療法がすでに指導され、かつ直近の血糖コントロール状態が安定している症例を選択することが求められる。さらに、被験薬の評価期間に被験者の食事療法、運動療法の内容及び遵守状況が安定していないと、血糖コントロール状態が不安定となり、適正な評価ができない原因となりうる。

- (2) 著しい高血糖状態にある場合には、経口血糖降下薬投与に先んじて、十分な水分補給とともにインスリン製剤の適応となる。このような症例では、経口血糖降下薬の有効性の評価対象としては適当ではない。
- (3) 重度の腎不全患者ではインスリンの血中半減期が延長し、経口血糖降下薬の有効性が過大評価されやすい。
- (4) 進行した肝機能障害では、著明な耐糖能悪化をきたし、経口血糖降下薬の有効性評価が困難な場合が多い。
- (5) ステロイド薬など、血糖値に大きく影響を与える薬剤がある。試験の開始直前や試験中にそのような薬剤が投与された場合には、経口血糖降下薬の有効性評価ができないことが考えられる。
- (6) 重篤な脳心血管疾患、増殖性糖尿病網膜症等を合併している等の場合には、経口血糖降下薬の投与により急激な血糖低下をきたすと、それらの疾患の重篤化が起こる可能性がある。
- (7) 主要評価項目をHbA1cとする場合には、血中ヘモグロビン値や赤血球寿命に異常のある例では、有効性の評価ができないことがある点に注意が必要である。

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。治験に用いる薬物（以下「治験薬」という）をはじ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）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。臨床試験の段階に対応して、これらの資料が整備されていなければならない。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料
2. 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料
3. 安定性に関する資料

4. 薬理作用に関する資料

(1) 効力を裏付ける試験 (*in vitro*, *in vivo*)

2型糖尿病治療薬において行う標準的な薬理試験を以下に示す。この中から治験薬の薬理作用の解明に必要と考えられる薬理試験を選択する。さらに、個々の治験薬の作用機序により、これら以外の適切な薬理試験を追加することが必要となる。

① 薬効を裏付ける作用機序解明のための *in vitro* 試験

薬効を裏付ける動物モデルを用いた試験につながる試験として行う。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するために用いられる。

② 薬効を裏付ける動物モデルを用いた試験

治験薬の効果を動物で評価する際には、ヒトへの外挿性を考慮し、適切な種類の動物を選択する。また、モデル動物を用いて薬効を検討する際には、自然発症モデル動物としては *db/db* マウス (肥満2型)、*ob/ob* マウス (肥満2型)、*KK-A^y* マウス (肥満2型)、GK 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) などがある。人為的に作成されたモデル動物としては、新生児期にストレプトゾトシンの投与により誘発された非肥満2型糖尿病モデルラットがある。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、血漿グルコース濃度や血漿インスリン濃度、その他治験薬の作用機序を考慮した適切な薬理的評価指標により検討する。

③ 既存薬との比較

上記モデル動物における血糖上昇抑制作用等について、既存薬と比較検討する。また、他剤との併用効果についても適宜検討する。

(2) 副次的薬理・安全性薬理

(3) その他の薬理

5. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

6. 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

臨床試験の目的は、患者に対する医薬品 (治験薬) の有効性と安全性を総合的に評価して、その臨床的有用性を検討することにある。医薬品の臨床試験全般に係わる問題であるが、臨床試験はヒトを対象にするものだけに、ヘルシンキ宣言等の人権尊重の精神にのっとり、「医薬品の臨床試験の実施基準」(GCP) 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ることが重要である。関連するガイドライン等 (巻末参照) を必要に応じて参考にすべきである。

臨床試験の実施に当たっては、動物での適切な非臨床試験 (毒性試験や安全性薬理試

験) がすでに行われていることが前提であり、その治験薬がヒトにおいて許容される安全性の範囲内で血糖降下作用を有することを示唆する成績が得られていなければならない。その後の臨床試験の進め方は、他の医薬品の場合と同様に、以下に述べるような第Ⅰ相、Ⅱ相、Ⅲ相と段階的に実施するのが原則である。第Ⅳ相は製造販売後に行われる臨床試験又は調査である。これらの段階(相)は完全に分離されたものではなく一つの段階で得られたデータは次の段階でなされる決定にも関連している。またいずれの段階においても、安全性ないし有効性に疑問が生じた場合は、非臨床試験までも含めて、前段階に立ち戻って再検討を行う必要がある。被験者には、あらかじめ治験薬の薬効薬理、安全性の非臨床及び臨床試験の成績、本試験の主旨、さらに本試験実施に際しての安全性管理について説明をし、被験者になることについての自由意思による同意を文書にて確認する。

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、場合によっては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。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に対応を心がけるべきである。

(2) 試験担当者

経口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

- ① 健康成人を対象とする。ただし、治験薬の特性によっては2型糖尿病患者であってもよい。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。
- ② 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

プラセボ投与群をおき、二重盲検法により試験を行う。原則として、試験期間を通じて被験者にはすべ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。さらに、単回投与試験において安全性・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。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、尿中薬物濃度

糖代謝関連：血漿グルコース、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、 γ -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、第Ⅱ相試験へ進むことができる。

2. 第Ⅱ相試験

第Ⅰ相試験の結果を詳細かつ慎重に評価し、第Ⅱ相試験を開始する。第Ⅱ相試験は、2型糖尿病患者を対象として、治験薬の有効性、安全性、用法・用量、血糖降下作用の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。

2-1. 前期第Ⅱ相試験

(1) 目的

2型糖尿病患者を対象に効果の有無、安全性の確認を行う。

(2) 試験担当者

経口血糖降下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

原則として、経口血糖降下薬及びインスリン製剤を投与されていない2型糖尿病患者で、進行した合併症がなく、状態が安定した成人を対象とする。

(4) 評価項目

HbA1c、FPG、食事負荷後血糖（AUC、2時間値など）、1,5-AG、グリコアルブミンなどがあげられるが、治験薬の特性、投与期間などを考慮し、適当と思われるものを選択する。場合によっては75gOGTTも評価項目になりうる。

(5) 期間

投与開始前のデータを収集する目的と、できるだけ安定した血糖コントロール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、評価項目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（例：評価項目が食事負荷後の血糖AUCであれば2週間程度、グリコアルブミンであれば1ヶ月程度、HbA1cであれば3ヶ月程度など）。

(6) 試験計画

プラセボ対照無作為化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

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、健康成人と患者での薬物動態の差異の検討や薬物動態と有効性との関連の検討のための資料とすることは有用である。

(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。評価項目、投与期間などに応じて増減する。

(9) 観察項目（例）

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

c. 検査項目

糖代謝関連：血漿グルコース、血中インスリン、Cペプチド、グルカゴン、