

## HbA1c、1,5-AG、グリコアルブミン、75gOGTT 等

血液一般：第 I 相試験に準ずる

血液生化学：第 I 相試験に準ずる

尿検査：第 I 相試験に準ずる

- d. その他：観察期間中の食事療法・運動療法の遵守状況等、非臨床試験および臨床第 I 相試験成績からさらに検討を要すると判断された項目

### (10) 観察間隔

投与期間によるが、原則 2 週間間隔で被験者の状態を把握することとする。

### (11) 対照薬

比較的小規模の比較試験で治験薬の有用性を短期間で確認するためには、対照薬としてプラセボを使用するのが最も確実かつ効率的である。プラセボの使用が困難な場合はすでに用法・用量が定まり、有効性が確立した標準薬を対照においてもよい。

### (12) 評価

糖代謝関連のパラメータについては、その変化量、変化率などで評価する。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。

## 2-2. 後期第 II 相試験

### (1) 目的

治験薬の臨床用量、適応の検討を主たる目的とする。

### (2) 試験担当者

前期第 II 相試験に準ずる。

### (3) 対象

前期第 II 相試験と同様に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、状態が安定した成人を対象とする。

### (4) 評価項目

主要評価項目は原則として HbA1c とする。他に 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も測定し、臨床用量を選択する際の資料とする。さらに、血糖コントロールと関係の深い、血中インスリン、HOMA-R、体重、血清脂質、アディポサイトカインなども適宜、評価項目とする。

### (5) 期間

HbA1c を主要評価項目とする場合、原則として投与期間は少なくとも 12 週間は必要である。また、適切な観察期間を設定する。

(6) 試験計画

原則、無作為化二重盲検群間比較試験とする。食事療法・運動療法の大きな変更は治験薬の評価に多大な影響をおよぼす可能性があるため、試験期間を通じて出来るだけ食事療法・運動療法の内容及び遵守状況が一定になるよう留意する。また、被験薬の用量として、3群以上を設定することが望ましい。

(7) 薬物動態学的検索

前期第Ⅱ相試験に準ずる。

(8) 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。また、安全性の評価もある程度可能となる症例数を設定する必要がある。

(9) 観察項目

主なものは前期第Ⅱ相試験に準ずる。

(10) 観察間隔

投与期間によるが、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こととする。

(11) 対照薬

原則としてプラセボを使用することとする。プラセボの使用が困難な場合はすでに用法・用量が定まり、有効性が確立した標準薬を対照におくことも可能である。

(12) 評価

前期第Ⅱ相試験に準ずる。

### 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見込みが高いと考えられる場合、検証的試験が行われる。これが第Ⅲ相試験であり、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、この段階で安全性を確認し、有害事象及び副作用の種類、程度、頻度などを明らかにするため、長期投与試験が行われる。経口血糖降下薬における第Ⅲ相試験を大きく分けると単独療法における有効性、安全性を評価するための試験と他の経口血糖降下薬との併用療法における主に安全性を評価するための試験に分類される。経口血糖降下薬は一般に長期間投与されるため、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。なお、低血糖の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。

### 3-1. 単独療法試験

#### 3-1-1 無作為化二重盲検群間比較試験

##### (1) 目的

第Ⅲ相試験は、第Ⅱ相試験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相試験に準ずる。

##### (3) 対象

原則として第Ⅱ相試験と同様に他の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、状態が安定した成人を対象とするが、承認後に医療現場で投与対象と想定される患者を選択する。

##### (4) 評価項目

原則として主要評価項目には HbA1c を用いる。他の評価項目についても第Ⅱ相試験の結果を踏まえて適宜検討する。

##### (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る。HbA1cを主要評価項目とする場合は、少なくとも12週は必要であり、原則として24週が望ましい。また、適切な観察期間も設定する。

##### (6) 試験計画

###### ① 用法・用量

後期第Ⅱ相試験により決定された用法・用量を設定する。

###### ② 対照薬

試験計画（実施）時点において、わが国で臨床的評価が確立していると考えられる既存の治療薬の中から適切な薬剤を対照薬とする。ただし、治験薬の特性等を考慮して比較対照となる適切な治療薬がないと考えられる場合、プラセボを用いることも可能である。

###### ③ 試験症例数

プラセボに対する優越性試験、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、観察間隔、評価法は後期第Ⅱ相試験に準ずる。

#### 3-1-2. 長期投与試験

経口血糖降下薬の性質上、長期にわたる投与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。長期投与試験は一般的に非盲検法により、第Ⅲ相比較試験に並行又は継続して実施される。

(1) 目的

治験薬の安全性、有効性をより広汎に、また長期にわたって検討する。

(2) 試験担当者

前期第Ⅱ相試験に準ずる。

(3) 対象

無作為化二重盲検群間比較試験に準ずる。

(4) 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（HbA1c等）を評価する。

(5) 試験期間

投与期間は、無作為化二重盲検群間比較試験と並行して長期投与試験を実施する場合は1年間以上、無作為化二重盲検群間比較試験から継続する場合は両試験で合わせて1年間以上とする。

(6) 試験計画

① 用法・用量

原則として無作為化二重盲検群間比較試験に準ずるが、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被験薬の場合は、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 試験症例数

治験薬の安全性を十分評価できる症例数とする。

③ 観察項目、観察間隔、評価法

原則として第Ⅱ相臨床試験、第Ⅲ相比較臨床試験に準ずる。

3-2. 併用療法長期投与試験（非盲検併用療法長期投与試験）

(1) 目的

薬理学的作用機序により大別した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する。そのため、各々の既承認の経口血糖降下薬と治験薬の2剤併用療法（医療現場で併用が想定される組み合わせ）について、まとめて一つの非盲検併用療法長期投与試験として実施する。治験薬と理論上併用が可能であり、実臨床において併用が想定される全ての被併用薬群\*との組み合わせが推奨される。

(2) 試験担当者

前期第Ⅱ相試験に準ずる。

(3) 対象

既に承認され、市販されている経口血糖降下薬のいずれか 1 剤を一定期間投与されている 2 型糖尿病患者で、効果不十分な成人を原則とする。

(4) 評価項目

主要評価項目は安全性とし、副次評価項目として有効性 (HbA1c 等) を評価する。

(5) 試験期間

ICH E1 ガイドラインにおける安全性を評価するために必要な症例数を考慮し 1 年以上とする。

(6) 試験計画

① 用法・用量

治験薬については原則として単独療法の長期投与試験で使用した用量・用法と同一とする。被併用薬である既承認の経口血糖降下薬については、臨床での使用に準じた用法・用量とする。ただし、治験期間中は、原則として被併用薬の用法・用量を変更しないことが妥当である。その場合は、一定の中止基準を設定する等、被験者に対する倫理的配慮が必要である。

② 試験症例数

各被併用薬群毎に安全性を評価できる症例数が組み入れられるように配慮する必要がある (例として各被併用薬群毎に 50 から 100 例とする)。なお、低血糖の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) との併用については、1 年間投与した 100 例のデータを収集することが望ましい。

\*ここでいう被併用薬群とは各種経口血糖降下薬の種類別に群をわけたものを指す。(例えば SU 薬群、ビッグアナイド薬群、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬群など。)

③ 観察項目、観察間隔、評価法

原則として、単独療法試験に準ずるが、被併用薬に低血糖のリスクがある場合 (SU 薬など)、低血糖の発生には十分留意した試験デザインを考慮しなければならない。

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、経口血糖降下薬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 1 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) 低血糖などの安全性情報、薬物相互作用情報
- (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

## VI. 効能・効果の記載

本ガイドラインに基づき臨床試験を実施し、治験薬の有用性が確認された場合、その効能・効果の記載は、「2型糖尿病」とするのが適当である。

## (付則)

### 付則①：新規経口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。本研究班はこの点に関して慎重に議論を重ねた。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から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の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、我が国の新規経口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

付則②：配合剤に関する考え方について

糖尿病薬物治療において併用療法が日常的に行われる現状から、既承認薬の中で作用機序の異なる2剤を予め配合した製剤（以下「配合剤」という。）の開発が今後進むものと思われる。その開発にあたっては、薬理作用及び臨床上的の使用状況等より、適切な組み合わせと考えられるものに限るべきであり、また、適切な用量を組み合わせた製剤が検討されるべきである。その申請にあたっては、非臨床、臨床の両面から配合の意義及び有効性・安全性を支持する根拠が求められる。

(参考)

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.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：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（平成 7 年 5 月 24 日薬審第 592 号）

E2A：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 日薬審第 227 号）

E2E：医薬品安全性監視について（平成 17 年 9 月 16 日薬食審査 0916001 号、薬食安発 0916001 号）

E3：治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン（平成 8 年 5 月 1 日薬審第 335 号）

E4：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（平成 6 年 7 月 25 日薬審第 494 号）

E5(R1)：外国で実施された医薬品の臨床データの取扱いについて（平成 10 年 8 月 11 日医薬発第 739 号）、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 日医薬審第 672 号）

「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（平成 16 年 2 月 25 日事務連絡）

「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（その 2）（平成 18 年 10 月 5 日事務連絡）

E6(R1)：医薬品の臨床試験の実施に関する省令（平成 9 年 3 月 27 日厚生省令第 28 号）医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について（平成 9 年 3

月 27 日薬発第 430 号)

- E7：高齢者に使用される医薬品の臨床評価方法に関するガイドラインについて（平成 5 年 12 月 2 日薬新薬第 104 号）
- E8：臨床試験の一般指針について（平成 10 年 4 月 21 日医薬審第 380 号）
- E9：「臨床試験のための統計的原則」について（平成 10 年 11 月 30 日医薬審第 1047 号）
- E10：「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 日医薬審発第 136 号）
- E11：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 日医薬審第 1334 号）  
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 日事務連絡）
- E14：非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈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 日薬食審査発 1023 第 1 号）  
「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈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 日事務連絡）
- M3(R1)：医薬品の臨床試験実施のための非臨床安全性試験実施時期についてのガイドラインについて（平成 10 年 11 月 13 日医薬審第 1019 号）  
医薬品の臨床試験実施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）
- M3(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」について（平成 22 年 2 月 19 日薬食審査発 0219 第 4 号）
- S7A：安全性薬理試験ガイドラインについて（平成 13 年 6 月 21 日医薬審発第 902 号）
- S7B：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 日薬食審査発 1023 第 4 号）

(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 日医薬審第 796 号)

薬物相互作用の検討方法について (平成 13 年 6 月 4 日医薬審第 813 号)

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 日薬食審査発第 0928010 号)

ゲノム薬理学を利用した治験について (平成 20 年 9 月 30 日薬食審査発第 0930007 号)