

別添 2

「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ヵ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ヵ月以上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

本ガイドラインは〇年〇月〇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あ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。併用療法のための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」とするのが適切とされているが、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薬剤については、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

新規作用機序の薬剤が新たに承認された場合、「2 型糖尿病」として既承認の薬剤が、これら薬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が望ましい。

Q24

α -グルコシダーゼ阻害薬のような「2型糖尿病における食後血糖の改善」の効能を有する薬剤であっても、本ガイドラインに従って、同様の評価が必要となるのか。

A24

経口血糖降下薬の一つとして、同様に取り扱われる。

Q25

本ガイドラインを受け、既承認薬の添付文書への記載方針は変わるのか、既承認薬へのガイドラインの適用を確認したい。

A25

既承認の経口血糖降下薬について、一律に添付文書の記載を改める予定はない。なお、併用効能が承認されていない組み合わせについて新たに併用療法長期投与試験を実施し、効能・効果の一部変更承認申請を行うことは可能であるが、個別の事例については、機構に相談されたい。

その他

Q26

インスリン製剤の臨床評価においては、注射剤を念頭に記載されていると考えられる。注射剤以外の製剤の開発において留意する点はあるか。

A26

本ガイドラインのインスリン製剤の臨床評価においては、注射剤を念頭に記載している。吸入剤等の注射剤以外の製剤の開発においては、本ガイドラインに記載の試験に加え、適用部位の安全性などの試験が必要となる。

必要とされる具体的な試験内容については、各製剤により異なる可能性があることから、個別に機構に相談することが望ましい。

Q27

本ガイドラインは○年○月○日から適用されるが、それまでの間は、「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」が適用されることを確認したい。

A27

本ガイドラインの適用前は、「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」及び「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関する

質疑応答集 (Q&A)」が適用される。