

近年の主な糖尿病治療薬の第III相試験デザインについて

	SGLT-2阻害剤					GLP-1受容体作動薬
販売名	スーグラ錠25mg、50mg	テベルザ アブルウェイ	フォシーガ	ルセフィ	カナグル	ビクトーザ
一般名	イブラグリフロジン L-プロリン	トホグリフロジン	ダバグリフロジン	ルセオグリフロジン	カナグリフロジン	リラグルチド
承認年月	平成26年1月	平成26年3月	平成26年3月	平成26年3月	平成26年7月	平成22年1月
製薬会社名	アステラス製薬(株)	興和(株) / サノフィ(株)	ブリストル・マイヤーズ(株)	大正製薬(株)	田辺三菱製薬(株)	ノボノルディスクファーマ(株)
試験	国内第III相単独投与試験(2010年1月～11月): プラセボ対照DB	第II/III相単独療法プラセボ対照DB(2010年10月～2012年2月)	国内第III相試験(単独療法)(2011年2月～2012年3月)	国内第III相試験(試験期間マスキング)	国内第III相検証的試験(単独療法)2011年7月～2012年8月: プラセボ対照DB	国内第III相(2006年12月～2008年5月): グリベンクラミド対照DB
主な選択基準	治療薬開始前のBMIが ≥ 20.0 kg/m ² 以上45.0kg/m ² 以下であり、食事・運動療法のみ又は単剤又は低用量2剤(それぞれ薬剤の投与量は最大承認量の50%以下)の経口血糖降下剤を服用している20歳以上の患者(経口血糖降下剤を服用していた場合は同意取得後から治療終了までの服薬が中止された)	スクリーニング期間前8週以上食事療法及び運動療法のみを行い、スクリーニング期のHbA1cが7.0%以上10.0%未満、BMIが18.5kg/m ² 以上45.0kg/m ² 未満の20歳以上75歳未満の2型糖尿病患者	BMIが45 kg/m ² 未満であり、以下の基準のいずれかに該当する20歳以上の2型糖尿病患者。1) 組み入れ時に糖尿病の薬物療法(インスリン治療又は他の血糖降下剤)を受けていない場合は組み入れ時のHbA1cが6.5%以上10%以下(ウォッシュアウト不要)。2) 組み入れ時又は組み入れ前6週間以内にチアゾリジン系薬剤以外の薬物療法を受けている場合は組み入れ時のHbA1cが8%以下(ウォッシュアウト必要)	食事療法を観察期間開始6週間以上前から実施しており、観察期間開始前6週間以内に糖尿病治療薬による治療を受けておらず、治療期間開始6及び2週間前のHbA1cが6.5%以上10.0%以下かつその変動幅が ± 1.0 %以内であり、治療期間開始6又は2週間前の少なくとも一方で空腹時血糖値が126 mg/dL以上であることが確認された20歳以上の2型糖尿病患者。なお、治療期間開始6及び2週間前のeGFRが連続して45 mL/min/1.73 m ² 未満の被験者は除外された。	食事療法・運動療法を観察開始日の55日以上前から同一の内容で実施し、糖尿病治療薬を観察期間開始日の55日前から使用しておらず(使用している場合は55日以上のウォッシュアウト後に観察期間開始)、観察期間開始時及び観察期2週間後のHbA1cが7.0%以上10.0%以下の20歳以上のII型糖尿病患者。	来院11において年齢20歳以上、BMI30.0kg/m ² 未満、HbA1c7.0%以上10.0%未満の、食事療法のみ実施中又は食事療法に加え経口糖尿病薬単独にて治療中の2型糖尿病患者。経口糖尿病薬: ビグアナイド薬、スルホンアミド薬、スルホニル尿素薬(SU剤: 承認最大量の1/2以下の用量を使用している患者)、 α -グルコシダーゼ阻害薬、インスリン分泌促進薬、インスリン抵抗性改善薬(4～6週間の観察期間に経口糖尿病薬をwash out)
主要評価項目	ベースライン(治療期間開始時)から治療期終了時点(投与16週あるいは中止時)のHbA1c変化量	ベースラインから投与24週時のHbA1c変化量	ベースライン(二重盲検治療期間開始時)から投与24週時までのHbA1c変化量	ベースラインから投与24週時のHbA1c変化量	観察期終了時(ベースライン)から治療期終了時(投与24週時)までのHbA1c変化量	投与後24週のHbA1c
試験薬投与期間	16週間	24週間	24週間	24週間	24週間	24週間
対照薬	プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ	グリベンクラミド(1.25mgから開始、維持2.5mg)
試験方法	無作為化二重盲検平行群間比較試験	無作為化二重盲検平行群間比較試験	無作為化二重盲検平行群間比較試験	無作為化二重盲検平行群間比較試験	無作為化二重盲検平行群間比較試験	無作為化二重盲検平行群間比較試験
試験の結果	プラセボ群: 0.52 \pm 0.980 50mg群: -0.76 \pm 0.839	プラセボ群: 0.028 \pm 0.083 20mg群: -1.017 \pm 0.082	プラセボ群: -0.06[-0.18, 0.06] 5mg群: -0.41[-0.52, -0.29] 10mg群: -0.45[-0.57, -0.33]	プラセボ群: 0.12[-0.04, 0.28] 20mg群: -0.62[-0.79, -0.52]	プラセボ群: 0.29 \pm 0.07 100mg群: -0.74 \pm 0.07	グリベンクラミド群: -1.74(1.06) 0.9mg群: -1.18(1.03)
対照薬選定にかかる議論						
オリジン	アステラス製薬(株) 寿製薬(株)	中外製薬(株)	米国ブリストル・マイヤーズ スクイブ社	大正製薬(株)	田辺三菱製薬(株)	ノボ ノルディスク社(デンマーク)

[両側95%信頼区間]、(標準偏差)

近年の主な糖尿病治療薬の第Ⅲ相試験デザインについて

DPP-4阻害剤							
販売名	グラクティブ ジャヌビア	エクア	ネシーナ	オングリザ	トラゼンタ	テネリア	スイニー ベスコア
一般名	シタグリブチン	ビルダグリブチン	アログリブチン	サキサグリブチン	リンダグリブチン	テネグリブチン	アナグリブチン
承認年月	平成21年10月	平成22年1月	平成22年4月	平成23年5月	平成23年7月	平成24年6月	平成24年9月
製薬会社名	小野薬品工業(株) MSD(株)	ノバルティスファーマ(株)	武田薬品工業(株)	大塚製薬(株)	日本ベーリンガーインゲルハイム(株)	田辺三菱製薬(株)	(株)三和化学研究所 興和(株)
試験	国内第3相:ポグリボース対照DB(試験期間マスキング)	国内第Ⅲ相検証試験(単独療法)(2006年6月~2007年5月)	国内第Ⅱ相(ブリッジング) 海外第Ⅲ相(ブリッジング対象試験)相(いずれも試験期間マスキング)	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(単独療法)(試験期間マスキング)	国内第Ⅲ相臨床試験(試験期間マスキング)	第Ⅲ相二重盲検検証の試験(試験期間マスキング)	第Ⅱ/Ⅲ相試験(単独療法)(試験期間マスキング)
主な選択基準	食事・運動療法を行い、過去8週間以内に経口血糖降下薬を服用していない6.5%≤HbA1c<10.0%の患者、又は単剤の経口血糖降下薬(インスリン分泌促進薬又はピグアナイド剤)を服用した6.0%≤HbA1c≤9.0%の患者(経口血糖降下薬の前治療があった場合には、6週間のwash out期間が設定)	治療薬投与開始2週間前におけるBMI20~35kg/m ² 、HbA1c6.5%~10%、空腹時血糖270mg/d以下を満たす20歳以上の2型糖尿病患者で、少なくとも過去8週間(わたり食事療法(必須)及び運動療法を実施し、治療の全期間にわたってそれらの継続に同意した者	国内Ⅱ相:-4週間のHbA1cが6.5%以上10.0%未満のもの、-8週および-4週のHbA1cの差が、-8週のHbA1c値の10.0%以内のもの、-8週までの過去4週間以上、一定の食事療法、運動療法(実施している場合)を実施しているもの 海外Ⅲ相:現在糖尿病治療薬を服用していない、又はスルホニル尿素薬及び/又はメトホルミンを服用するもなお血糖コントロールが不十分な18歳以上75歳以下の男女、BMI(kg/m ²)が23以上40以下、空腹時C-ペプチドが0.8ng/mL以上、HbA1cが6.8%以上11.0%以下	20歳以上75歳未満で、スクリーニング検査前から8週間以上食事療法及び運動療法のみを行い、2回のスクリーニング検査で、HbA1cが2回とも6.5%以上10.0%未満の2型糖尿病患者	スクリーニング時(プラセボ導入期開始1~35日前)において、BMI40kg/m ² 以下、経口血糖降下薬による治療を受けていない、若しくは1又は2剤の経口血糖降下薬(チアゾリジン系薬剤以外)による治療を受けている20歳~80歳の2型糖尿病患者で、以下を満たす者。 ・経口血糖降下薬による治療を受けていない場合はスクリーニング時のHbA1cが7.0%~10.0%でウォッシュアウト不要。 ・経口血糖降下薬による治療を受けている場合はスクリーニング時のHbA1cが7.0%~9.0%でウォッシュアウト必要。 ・プラセボ導入開始時のHbA1cが7.0%~10.0%。	食事・運動療法を行い、観察期間開始日の8週間以上前から経口血糖降下薬を服用して(経口血糖降下薬を服用していた場合は同意取得後に8週間以上のwash outを実施)、観察期間開始日及び観察期2週後のHbA1cが6.5%以上10.0%未満、観察期間開始日の空腹時血糖値が270mg/dL以下、観察期2週後と観察期間開始日のHbA1cの差が0.5%以内の2型糖尿病患者	20歳以上75歳未満で、食事療法又は食事・運動療法を行い、観察期(治療薬投与開始2~6週間前)において、HbA1cが6.5%以上10.0%未満の2型糖尿病患者。経口血糖降下薬による治療を受けている場合は、中止後8週以降に観察期が開始された。
主要評価項目	治療期12週時のHbA1cのベースラインからの変化量	最終評価時のベースラインからのHbA1c変化量	国内Ⅱ相:治療期終了時(投与12週目)のHb変化量(治療期終了時-対照観察期終了時) 海外Ⅲ相:投与85日目目のHbA1cのベースライン(投与1日目)からの変化量	24週時のHbA1cのベースラインからの変化量	前期12週間の二重盲検治療期終了時および後期14週間の二重盲検治療期終了時におけるベースライン(プラセボ導入期終了時)からのHbA1c変化量	観察期終了時(ベースライン)から治療期終了時(投与12週時)までのHbA1c変化量	投与開始時(治療期0週)から最終評価時(治療期12週又は中止時)までのHbA1c変化量
治療薬投与期間	12週間	12週間	12週間/85日	24週間	12週間	12週間	12週間
対照薬	ポグリボース(非劣性検証)	プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ、ポグリボース(前期12週間の二重盲検治療期終了時にプラセボに優位であった場合、後期14週間の二重盲検治療期終了時における本剤群とポグリボース群を閉手順により比較)	プラセボ	対照群:プラセボ 参照群:ポグリボース
試験方法	無作為化二重盲検平行群間比較試験	無作為化二重盲検平行群間比較試験	無作為化二重盲検平行群間比較試験	無作為化二重盲検平行群間比較試験	無作為化二重盲検平行群間比較試験	無作為化二重盲検平行群間比較試験	無作為化二重盲検平行群間比較試験
試験の結果	ポグリボース群:-0.37(0.53) 本剤群:-0.71(0.56)	プラセボ群:0.15(0.60) 50mg1日2回群:-0.86(0.57)	国内第Ⅱ相:プラセボ群0.06(0.456) 25mg群-0.76(0.547)	プラセボ群:0.27±0.70 5mg群:-0.32±0.67	前期12週終了時プラセボ群:-0.39(0.92) 5mg群:-0.49(0.72)	プラセボ群:-0.18±0.52 20mg群:-0.62±0.53	プラセボ群:0.06±0.57 100mg群:-0.65±0.49 (ポグリボース群:-0.32±0.37)
対照薬選定にかかる議論	本剤と同じ作用機序を有する既承認薬が国内にない場合は、比較試験の対照をプラセボとすることが適当と考えるが、国内では経口血糖降下薬としてポグリボースの使用頻度が高いこと、本剤とポグリボースはともに食後血糖の改善が期待される薬剤であることから、ポグリボースを対照薬としたことに特段の問題はないと考える。				機構は、国際第Ⅲ相試験の開始時に他のDPP-4阻害薬が本邦において承認されず、本剤とポグリボースは作用機序が異なることから、有効性については主にプラセボとの比較に関して評価した。	第Ⅲ相二重盲検検証の試験における対照薬としてプラセボが選択されたことについては、現在の医療現場において本剤と同じ作用機序の薬剤(DPP-4阻害薬)が汎用されているものの、試験の開始時には本邦においてDPP-4阻害薬が承認されていなかったことから、問題はないと考える。	第Ⅱ/Ⅲ相試験(DP1003試験)における対照薬としてプラセボが選択されたことについては、現在の医療現場において本剤と同じ作用機序の薬剤(DPP-4阻害薬)が汎用されているものの、第Ⅱ/Ⅲ相試験(DP1003試験)の開始時には本邦においてDPP-4阻害薬が上市されていなかったことから、問題はないと考える。
オリジン	Merck & Co., Inc., Whitehouse Satation, N.I., U.S.A.	ノバルティスファーマ社(スイス)	Takeda San Diego, Inc(旧Syrrx社)	Bristol-Myers Squibb 社	独国ベーリンガーインゲルハイム社	田辺三菱製薬(株)	三和化学研究所

[両側95%信頼区間]、(標準偏差)