

事務連絡

令和 7 年 12 月 24 日

(別記) 御中

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

新薬審査第一部

「IgA 腎症に係る治療薬の有効性評価に関する留意事項 (Early Consideration)」について

日頃より、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の審査等業務に対し、ご理解とご協力を賜り厚く御礼申し上げます。

IgA 腎症は指定難病であり、腎不全に至る可能性があるものの、いまだ確立された治療はなく、国内外で IgA 腎症に係る新規治療薬の開発が進められているところです。

上記の状況を踏まえ、今般、IgA 腎症に係る治療薬の有効性評価に関する留意事項を整理しましたので、別添のとおりお知らせいたします。

なお、Early Consideration とは、科学的知見や情報等が必ずしも十分に集積されていない段階ではあるものの、新たな技術等のイノベーションの実用化と革新的な医薬品等の開発を促進するための参考情報として、その時点における考え方を示したものであり、今後、新たに得られる知見や科学の進歩等により、変わり得るものであることにご留意ください。

(別記)

日本製薬団体連合会

日本製薬工業協会

米国研究製薬工業協会在日執行委員会

一般社団法人 欧州製薬団体連合会

一般社団法人 日本腎臓学会

一般社団法人 日本小児腎臓病学会

(別添)

IgA 腎症に係る治療薬の有効性評価に関する留意事項
(Early Consideration)

令和 7 年 12 月 24 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
新薬審査第一部

1. はじめに

IgA 腎症は、血尿や蛋白尿が持続的に認められる原発性糸球体腎炎で、腎糸球体にメサンギウム領域を主体とする Immunoglobulin A (IgA) の顆粒状沈着を認めるものの、その原因となり得る基礎疾患が認められないものと定義され、診断から 20 年後には約 40%の患者が末期腎不全（以下、「ESRD」）に至る旨も報告されており、重篤な疾患である¹⁾。本邦では、IgA 腎症は指定難病であり、特定医療費（指定難病）受給者証保持者数に基づく令和 5 年度の患者数は 14,333 人と報告されている²⁾。

現在、本邦において、IgA 腎症に係る効能・効果を有する薬剤として、ジラゼプ塩酸塩水和物（腎機能障害軽度～中等度の IgA 腎症における尿蛋白減少）が承認されているものの、長期投与による腎機能障害の進行抑制効果は明らかではないとされている¹⁾。その他、IgA 腎症に対して、レニン-アンジオテンシン系阻害剤、副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤等が用いられるものの、IgA 腎症における腎予後の改善効果は検証されておらず、治療法は確立していない¹⁾。海外の状況も同様であり、国内外で IgA 腎症に係る新規治療薬の開発が進められてきた。

慢性腎臓病（以下、「CKD」）の臨床評価における確立された評価項目は、腎代替療法を必要とする ESRD とされている³⁾。しかしながら、ESRD を主要評価項目とした臨床試験の実施は長期間を要することから、国内外で推算糸球体濾過量（以下、「eGFR」）の変化量、eGFR slope、尿蛋白/クレアチニン比（以下、「UPCR」）等について代替エンドポイントとしての可能性が検討されてきた^{3), 4), 5), 6)}。本邦の「早期慢性腎臓病治療薬の開発における臨床評価ガイドライン」（以下、「早期 CKD 臨床評価ガイドライン」）⁶⁾ では、CKD のうち eGFR が 30 ml/min/1.73m² 以上を早期 CKD と定義した上で、早期 CKD 患者を対象とした臨床試験について、試験の対象によっては eGFR slope を代替エンドポイントとして使用することが可能な場合もあるとされ、その場合の eGFR slope の観察期間及び臨床的に意義のある効果の大きさが検討されている。また、早期 CKD 臨床評価ガイドラインでは、eGFR slope に加えて、アルブミン尿又は蛋白尿の減少についても、代替エンドポイントとしての可能性が検討されている。

IgA 腎症患者に対する臨床試験では、eGFR が 30 ml/min/1.73m² 以上（軽度から中等度の

腎機能低下)の比較的早期のCKDに相当する患者が臨床試験の対象とされることが多い。早期CKD臨床評価ガイドラインでは、IgA腎症のランダム化比較試験のメタアナリシスの結果⁷⁾も踏まえ、UPCRの早期減少を代替エンドポイントとして使用できる可能性がある旨が言及されている。

実際に、IgA腎症患者を対象とした第Ⅲ相試験では、9カ月時点等のUPCRを主要評価項目として設定した上で、2年間のeGFR slope又はeGFRの薬剤投与開始時からの変化量の検証を目的として計画・実施されている事例が認められる^{8),9)}。米国では、IgA腎症に対する治療薬として、ブデゾニドが2021年に承認されて以降、accelerated approval (UPCRの結果に基づく)又はaccelerated approvalを経たfull approval (eGFRの結果に基づく)として複数の薬剤が承認されている。

本留意事項の目的は、本邦におけるIgA腎症に係る医薬品の開発を促進するために、当該開発における有効性評価についての基本的な考え方を示すことである。本邦におけるIgA腎症に係る医薬品の開発を促進するためには、本邦から遅滞なく、国際共同試験に参加することが推奨されること等を踏まえ、本留意事項では、IgA腎症に係る有効性評価として、特にeGFR及びUPCRに関する基本的な考え方を示す。ただし、個別の薬剤の具体的な臨床試験計画については、薬剤の特性、臨床的位置付け等を踏まえて判断することが適切であることから、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)(以下、「機構」と)との相談を利用して検討することを強く推奨する。なお、本留意事項に示した考え方については、今後新たに得られる知見等により変わり得ることに留意いただきたい。

2. 有効性評価に関する留意点

早期CKD臨床評価ガイドライン等^{3),6)}の本邦のこれまでの臨床評価ガイドライン^{3),6)}等を考慮すると、軽度から中等度の腎機能低下を有するIgA腎症の臨床試験では、少なくとも2年以上の観察期間に基づくeGFR slope又はeGFRの薬剤投与開始時からの変化量を主要評価項目に設定することを推奨する。なお、eGFR slopeについては、薬剤投与開始時からのtotal slopeとすべきである。

一方、上述の国内外の第Ⅲ相試験の計画・実施状況や国内の臨床評価ガイドラインでの検討結果^{3),6)}、公表文献^{7),10)}等を踏まえると、9カ月時点等の観察期間に基づくUPCRの効果の大きさや、その時点までの観察期間に基づくeGFR slope又はeGFRの薬剤投与開始時からの変化量等の結果から、2年以上の観察期間に基づくeGFR slope又はeGFRの薬剤投与開始時からの変化量の結果が臨床的に意義のある効果の大きさであるものと合理的に予測可能である場合には、開発薬剤の一定の有効性を説明できる可能性がある。

なお、現時点ではIgA腎症に対する治療は確立されていないことを考慮すると、得られた臨床試験成績から、開発薬剤の一定の有効性及び安全性が示されると判断される場合には、「医薬品の条件付き承認の取扱いについて」(令和2年8月31日付け薬生薬審発0831第2号(令和6年10月23日付け一部改正)厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

長、以下、「課長通知」)で示す医薬品の条件付き承認制度の適用要件を満たす可能性がある。
本制度の適用に係る相談については、課長通知に従い、機構の相談制度を活用すること。

【参考】

- 1) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)難治性腎障害に関する調査研究班. エビデンスに基づく IgA 腎症診療ガイドライン 2020
- 2) <https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/2024/11/koufu20241.pdf> (最終確認日: 2025 年 12 月 23 日)
- 3) AMED 医薬品等規制緩和・評価研究事業 腎領域における慢性疾患に関する臨床評価ガイドラインの策定に関する研究班. 腎領域における慢性疾患に関する臨床評価ガイドライン. 日腎会誌 2018; 60:67-100
- 4) Baigent C, et al.; KDIGO Controversies Conference on Challenges in the Conduct of Clinical Trials in Nephrology Conference Participants. Challenges in conducting clinical trials in nephrology: conclusions from a Kidney Disease-Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int 2017; 92: 297-305
- 5) Levey AS, et al. Change in Albuminuria and GFR as End Points for Clinical Trials in Early Stages of CKD: A Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation in Collaboration With the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. Am J Kidney Dis 2020; 75: 84-104
- 6) 日本腎臓学会. 早期慢性腎臓病治療薬の開発における臨床評価ガイドライン. http://jsn.or.jp/academicinfo/report/suttogate-endpoint_guideline_20230222.pdf (最終確認日: 2025 年 12 月 23 日)
- 7) Inker, et al. Association of Treatment Effects on Early Change in Urin Protein and Treatment Effects on GFR Slope in IGA Nephropathy: An Individual Participant Meta-analysis. Am J Kidney Dis 2021; 78: 340-9
- 8) Lafayette R, et al. Efficacy and safety of a targeted-release formulation of budesonide in patients with primary IgA nephropathy (NefIgArd): 2-year results from a randomized phase 3 trial. Lancet 2023; 402: 859-70
- 9) Perkovic V, et al. Alternative Complement Pathway Inhibition with Iptacopan in IgA Nephropathy. N Engl J Med 2025; 392: 531-43
- 10) Thonposon A, et al. Proteinuria Reduction as a Surrogate End Point in Trials of IgA Nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol 2019; 14: 469-81