

研究計画書

「レニン-アンジオテンシン-アルドステロン・システム に対するダパグリフロジンの影響の検討」

埼玉医科大学総合医療センター

内分泌・糖尿病内科

松田 昌文

Version. 1.2	2016 年 4 月 12 日
Version. 2	2016 年 9 月 22 日
Version. 3	2017 年 6 月 29 日
Version. 4	2017 年 11 月 2 日
Version. 5	2017 年 12 月 19 日

研究計画書

1. 研究の名称

レニン-アンジオテンシン-アルドステロン・システムに対するダパグリフロジンの影響の検討

2. 研究組織について

1) 研究責任者

埼玉医科大学総合医療センター 内分泌・糖尿病内科 教授 松田 昌文

2) 研究責任者・研究実施者及び連絡先

氏名	所属（役職）
松田 昌文（研究責任者）	内分泌・糖尿病内科（教授）
秋山 義隆	内分泌・糖尿病内科（講師）
森田 智子	内分泌・糖尿病内科（講師）
大竹 啓之	内分泌・糖尿病内科（講師）
坂下 杏奈	内分泌・糖尿病内科（助教）
的場 玲恵	内分泌・糖尿病内科（助教）

連絡先：〒350－8550 埼玉県川越市鴨田 1981

049－228－3598

埼玉医科大学総合医療センター 内分泌・糖尿病内科 外来

3) 共同研究機関及び研究責任者

施設名	診療科	研究責任医師
埼玉医科大学病院	内分泌内科・糖尿病内科	野田 光彦
独立行政法人国立病院機構 京都医療センター	糖尿病内科	浅原 哲子
日本赤十字社 大森赤十字病院	糖尿病・内分泌内科	北里 博仁
社会医療法人社団 カレスサッポロ北光記念クリニック	内科	佐久間 一郎
関西医科大学附属病院	循環器内科	塩島 一朗
日本赤十字社 小川赤十字病院	内科	住田 崇
社会医療法人刀仁会坂戸中央病院	内科	高田 伸樹
公益財団法人 天理よろづ相談所病院	内分泌内科	林野 泰明
自治医科大学附属 さいたま医療センター	内分泌代謝科	原 一雄
医療法人三幸会さつき内科クリニック	内科	柳澤 守文
独立行政法人地域医療機能推進機構	糖尿病・内分泌科	山下 滋雄

<プロトコール作成委員会> (五十音順)

公益財団法人朝日生命成人病研究所附属医院 糖尿病内科 医療連携部長 櫛山 暁史
 国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院 糖尿病内分泌代謝 第二内分泌代謝科 医長 田辺 晶代
 東京慈恵会医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科 准教授 西村 理明
 埼玉医科大学 内分泌・糖尿病内科 教授 野田 光彦
 公益財団法人天理よろづ相談所病院 内分泌内科 副部長 林野 泰明

3. 研究の背景・意義と目的

糖尿病は独立した心血管イベントの危険因子であるが、他の危険因子である高血圧症や脂質異常症を高頻度に合併することも知られている。中でも高血圧症は本邦の糖尿病患者の約 50%が合併していると言われている¹⁾。

近年、臨床応用が可能となったナトリウム依存性グルコーストランスポーター阻害剤(以下、SGLT2阻害剤)は、血糖降下作用のみならず、体重減少作用、血圧降下作用、血清脂質改善作用を有し、心血管イベント危険因子のトータルコントロールを可能にすると期待が持たれている。これは、インスリン作用を介さないユニークな作用メカニズム、尿糖排泄によるカロリー消失、浸透圧利尿作用が寄与していると考えられている^{2) 3)}。中でもダパグリフロジンは、世界で初めて承認を取得した SGLT2阻害剤であり、多くのエビデンスが既に報告されている。

本研究の主要目的は高血圧症を合併する 2 型糖尿病のレニン-アンジオテンシン-アルドステロン・システム(以下、RAA 系)に対するダパグリフロジンの効果を明らかにすることである。本研究の副次目的は、ダパグリフロジンの血糖降下作用、体重減少作用、血圧降下作用、腎機能に対する作用ならびに安全性プロファイルを明らかにすることである。

4. 研究方法

1) デザイン

多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験

2) 目標症例数

<全体症例数> 140 症例 (ダパグリフロジン群: 70 症例、対照群: 70 症例)

<埼玉医科大学総合医療センター内分泌・糖尿病内科外来における症例数> 10 症例

<全体症例数の設定根拠> 2 型糖尿病、高血圧、肥満、日本人、をキーワードに既報を参照し、レニン活性のベースラインレベルは 2.4 ± 1.0 (平均±標準偏差) およびダパグリフロジン治療後のレベルは 1.9 ± 1.0 (平均±標準偏差) と推定した。2 標本 t-検定を採用し、検定の有意水準 0.05 および検出力=0.8 とする。必要な研究対象者数は 1 群 64 名と算出された。脱落率を 10%と仮定した場合、1 群 70 名の研究対象者が必要である。

3) スケジュール

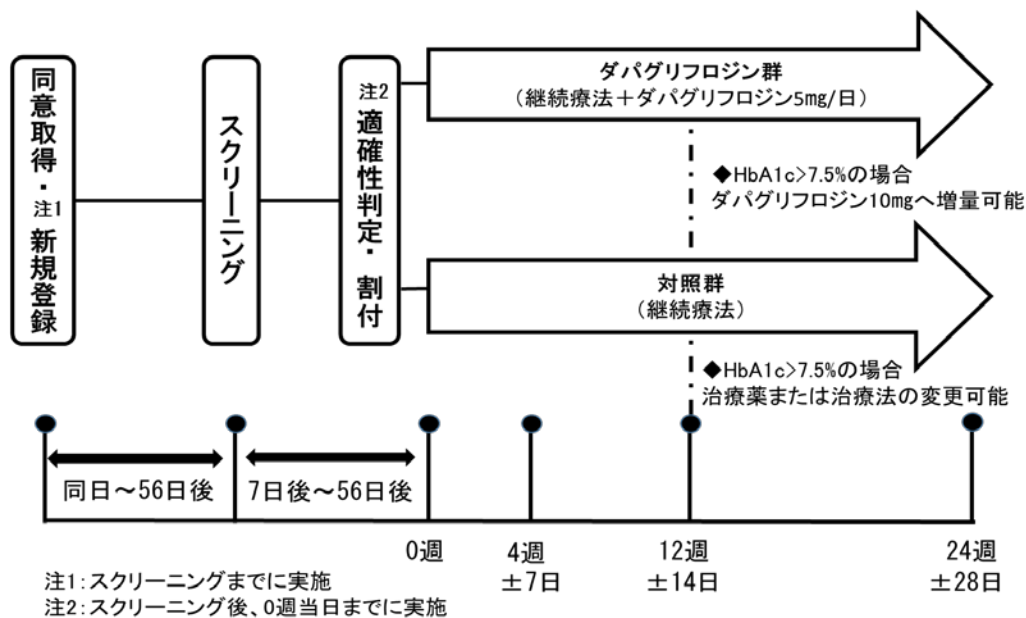
<ダパグリフロジン群>

同意取得時の治療は継続し、ダパグリフロジンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。日常での飲水に加え、水又はお茶を各食後及び就寝時に 100ml、計 400ml/日を摂取する。

<対照群>

同意取得時の治療を継続する。

両群とも、患者個々の治療目標における食事療法・運動療法の再度徹底を 0 週に行い、治療期間を通じて指導する。



同意取得後、スクリーニングを経て、24 週間の治療期間で参加する。

＜スケジュール表＞

		観察期	治療期				
		スクリーニング	0週	4週	12週	24週	中止
許容範囲				±7日	±14日	±28日	
同意取得※1		●					
適確性判定・割付			●※2				
患者背景		●					
身体所見		●	●	●	●	●	●
心電図			●	●		●	●
血液学的検査	WBC/RBC/Hb Ht/PLT	●		●	●	●	●
生化学的検査	TC/HDL-C/TG	●		●		●	●
	Cys-C※3	●		●		●	●
	eGFRcys※3	●		●		●	●
	Cr/BUN/UA	●		●		●	●
	AST/ALT/T-Bil	●					
	Na/K/Cl	●		●	●	●	●
	HbA1c	●		●	●	●	●
	空腹時血糖	●		●	●	●	●
血漿レニン活性(PRA)※3		●		●		●	●
血漿アルドステロン濃度(PAC)※3		●		●		●	●
ホルモン	AVP※3/BNP※3	●		●		●	●
尿検査	尿蛋白/尿糖/尿比重	●		●		●	●
	尿中Na※3						
	尿中K※3						
	尿中Cr※3						
薬剤情報							
患者日誌							
有害事象							

※1: 同意取得とスクリーニングは同日でも可、同日でない場合は同意取得後56日後までにスクリーニングを実施する

※2: スクリーニング後、0週当日までに実施する

※3: 臨床検査実施機関である株式会社LSIメディエンスで測定する。回収は株式会社LSIメディエンスが行う。測定結果は株式会社LSIメディエンスが速やかに研究責任医師と研究支援機関に連絡する。検体採取、保管、輸送等の詳細な手順は別途定める。

4) 調査項目/検査項目

＜同意取得＞

【10. 被験者に理解を求め同意を得る方法】の手順に沿って、患者本人より文書による同意を取得

する。研究責任医師または研究担当医師は、インターネットにて本研究の EDC システムの専用 URL にアクセスし、EDC システム上で症例登録に必要な情報を入力する。研究責任医師または研究担当医師は、研究責任医師が保管する被験者登録名簿（対応表）に同意取得日及び研究対象者と被験者識別コードを対応させるため必要な事項を記載する。

<適格性判定・割付>

・適格性判定

研究責任医師または研究担当医師は適格性判定及び割付の結果を画面上で確認し適格と判定された場合は、登録画面のコードと被験者識別コードに相違がないことを十分に確認した上で割付結果に従って治療を開始する。

・割付方法

性別、血漿レニン活性（PRA）、eGFRcys および HbA1c を調整因子として、最小化法による動的割付を行う。

<患者背景>

年齢、性別、既往歴、合併症

<身体所見>

身長（スクリーニング時のみ）、体重、BMI、血圧、脈拍

<心電図>

個人情報をもスキニングの上、研究支援機関へ送付する。

<血液学的検査>

WBC、RBC、Hb、Ht、PLT

<生化学的検査>

TC、HDL-C、TG、Cys-C^{※3}、eGFRcys^{※3}、Cr、BUN、UA、AST、ALT、T-Bil、Na、K、Cl、HbA1c、空腹時血糖

本研究では原則として Cys-C より算出する値を採用する。

（日本腎臓学会より公表された日本人の eGFRcys 推算式）

男性 eGFRcys (mL/min/1.73m²) = (104×Cys-C 値-1.019×0.996 年齢 (歳)) -8

女性 eGFRcys (mL/min/1.73m²) = (104×Cys-C 値-1.019×0.996 年齢 (歳) ×0.929) -8

<血漿レニン活性（PRA）^{※3}・血漿アルドステロン濃度（PAC）^{※3}>

採血条件

①採血前少なくとも 3 日間は、過剰な減塩または過剰摂取を行わないよう指示する。

②午前 10 時までに採血を行う。

③空腹で採血を行う。ただし、脱水予防目的として水分摂取を指示する。

④座位又は臥位で 15 分安静後に採血を行う。

<ホルモン検査>

AVP^{※3}、BNP^{※3}

<尿検査>

尿蛋白、尿糖、尿比重、尿中 Na^{※3}、尿中 K^{※3}、尿中 Cr[※]

<薬剤情報>

試験薬、併用薬

<患者日誌>

ダパグリフロジン群のみ 0 週に患者日誌を渡し、治療期間中の飲水遵守状況を確認する。

<有害事象>

有害事象 (AE: Adverse Event) とは、あらゆる好ましくないあるいは意図しない兆候 (臨床検査値の異常を含む)、症状または病気のことであり、試験薬との因果関係の有無は問わない。治療期における有害事象について観察し、発現の場合は【13. <有害事象発生時の取扱い>】に沿って対応する。

なお、ダパグリフロジン群に割付けられた研究対象者に対しては、来院毎に尿路感染・性器感染の有無について、問診をおこなう。

5) 併用療法や併用薬剤の制限

(1) 併用療法や併用薬剤に関する規定

本研究の有効性/安全性評価に影響を与えると考えられるため、同意取得時から治療終了時まで以下の規定を遵守する。

- ① 直接的レニン阻害剤、 β 遮断剤、 $\alpha \beta$ 遮断剤、利尿剤の投与は禁止する。
- ② アンジオテンシン変換酵素阻害剤とアンジオテンシン II 受容体拮抗剤の 2 剤併用を禁止する。
- ③ 原則として、高血圧・脂質異常症の治療薬及び治療法は変更しない。ただし、患者の安全のために必要な場合はその限りではない。変更した場合は変更内容と事由及び時期を症例報告書に記録する。

(2) 増量及び減量に関する規定

① ダパグリフロジン群

12 週まではダパグリフロジンの投与量に変更しない。12 週以降に HbA1c が 7.5% を超える場合は、ダパグリフロジンを 10 mg 1 日 1 回に増量可能とする。増量後の 5 mg 1 日 1 回への減量は研究責任医師または研究担当医師の判断により可とする。増量及び減量した場合は、その事由及び時期を症例報告書に記録する。

② 対照群

12 週までは糖尿病の治療薬及び治療法は変更しない。12 週以降に HbA1c が 7.5% を超える場合は、治療薬の増量や治療法の変更を可能とする。ただし、SGLT2 阻害剤への変更は不可とする。変更した場合は、その事由及び時期を症例報告書に記録する。

6) 中止基準

研究責任医師または研究担当医師は、以下の中止基準に該当し、個々の研究対象者について研究継続が不可能と判断した場合には、当該研究対象者についての研究を中止し、中止時検査を行う。その際は、必要に応じて中止の理由を研究対象者に説明する。また、中止後の研究対象者の治療については、研究対象者の不利益とならないよう、誠意を持って対応する。

- ① 研究対象者から研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- ② ダパグリフロジン群において、ダパグリフロジンの投与継続が困難と研究責任医師または研究担当医師が判断した場合

- ③有害事象の発現により研究対象者の健康維持のために研究中止がよいと研究責任医師または研究担当医師が判断した場合
- ④登録基準から逸脱、または除外基準に抵触することが判明した場合
- ⑤その他の理由により、研究責任医師または研究担当医師が研究の中止が適当と判断した場合

7) 統計処理を行う方法

<評価項目>

(1) 主要評価項目

血漿レニン活性 (PRA)

(2) 副次的評価項目

以下の項目の治療前後の変化の群間比較

①身体所見

体重、BMI、血圧、脈拍

②心電図

③血液学的検査

WBC、RBC、Hb、Ht、PLT

④生化学的検査

TC、HDL-C、TG、Cys-C、eGFR_{cys}、Cr、BUN、UA、Na、K、Cl、HbA1c、空腹時血糖

⑤血漿アルドステロン濃度 (PAC)

⑥AVP、BNP

⑦尿検査

尿蛋白、尿糖、尿比重、尿中 Na、尿中 K、尿中 Cr

⑧有害事象

<統計解析>

(1) 解析対象集団

①有効性に関する解析対象集団

・ FAS(Full Analysis Set)

無作為割付され、登録基準を満たし除外基準に抵触しない、試験薬を少なくとも 1 回投与された症例または継続療法を実施した症例

・ PPS(Per Protocol Set)

FAS のうち、研究実施計画書の規定のとおり研究の重要な構成要素を遵守した症例

②安全性に関する解析対象集団

研究期間中に試験薬を少なくとも 1 回投与された症例または継続療法を実施した症例

(2) 統計解析方法

データベース固定までに最終化する統計解析計画書に従って、統計解析責任者が解析する。

(3) 研究対象者特性

解析対象集団を FAS として、各投与群の研究対象者特性を要約統計量または頻度分布により要約

する。

(4) 主要評価項目

血漿レニン活性(PRA)

(5) 副次的評価項目

①身体所見：体重、BMI、血圧、脈拍

②血液学的検査：WBC、RBC、Hb、Ht、PLT

③生化学的検査：TC、HDL-C、TG、Cys-C、eGFR_{cys}、Cr、BUN、UA、Na、K、Cl、HbA1c、
空腹時血糖

④血漿アルドステロン濃度（PAC）

⑤AVP、BNP

⑥尿検査：尿比重、尿中 Na、尿中 K、尿中 Cr

数値データに関しては、要約統計量を算出するとともに、投与前値を考慮した変化量の比較を行う。

心電図ならびに尿検査のうち尿蛋白および尿糖については、投与前後のシフトテーブルにより頻度分布を集計する。

(6) 有害事象

有害事象は事象別に発現頻度を集計する。また、因果関係が否定できないものを副作用として有害事象と同様に集計する。

8) その他

<試験薬の概要>

販売名	フォシーガ®錠 5mg、フォシーガ®錠 10 mg
製造販売元	アストラゼネカ株式会社
販売	小野薬品工業株式会社
薬効分類	選択的 SGLT2 阻害剤－2 型糖尿病治療剤－
成分・含量(1錠中)	ダパグリフロジン 5 mg (ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物として 6.15 mg) ダパグリフロジン 10 mg (ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物として 12.3 mg)
用法、用量	通常、成人にはダパグリフロジンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 10mg1 日 1 回に増量することができる。

使用にあたっては、最新の添付文書を十分に確認すること

<研究実施後の対応>

研究実施後は、この研究で得られた成果も含めて、研究責任医師または研究担当医師は研究対象者に対し最も適切と考える医療を提供する。

<症例報告書>

(1) 作成と提出

本研究では、専用の EDC システムに入力された各症例の電子データを症例報告書として取り扱う。

観察期のデータは登録された全症例について入力し、治療期のデータは割付が行われた症例について入力するものとする。作成の際には、以下の事項を遵守することとする。

- ①症例報告書入力は「EDC システム操作マニュアル」に従って入力すること。
- ②症例報告書の入力及び訂正は、研究責任医師または研究担当医師が行う。ただし、医学的判断を伴わない箇所については、研究責任医師または研究担当医師の監督のもと、その他の者が入力・訂正してもよい。
- ③入力時は被験者登録名簿（対応表）を参照し、入力するデータが当該研究対象者のものであることを確認する。

（２）内容の確認と問い合わせ

研究支援機関は、症例報告書の内容について、不備や不整合がないかを確認する。内容について不備や不整合あるいは不明な事項があった場合には、EDC システム上にて研究責任医師にその内容についての問合せを行い、必要に応じて、内容の修正、追加を研究責任医師に依頼する。

５．研究期間

<登録期間>：倫理審査委員会承認後～ 2018 年 4 月 30 日

<研究期間>：倫理審査委員会承認後～ 2019 年 5 月 31 日

６．予定症例数

<全体症例数> 140 症例 （ダパグリフロジン群：70 症例、対照群：70 症例）

<埼玉医科大学総合医療センター内分泌・糖尿病内科外来における症例数> 10 症例

７．研究の実施場所

埼玉医科大学総合医療センター内分泌・糖尿病内科外来

８．被験者の選択基準・除外基準

スクリーニング時において、以下の登録基準を全て満たし、除外基準のいずれにも抵触しない患者

<登録基準>

- ①2 型糖尿病患者
- ②HbA1c が 6.5%以上 8.4%以下の患者
- ③過去 3 か月における HbA1c の変動が±1%以内の患者
- ④スクリーニングの 8 週間以上前からレニン・アンジオテンシン・システム阻害剤（以下 RAS 阻害剤）が投与されている高血圧症患者（ただし、直接的レニン阻害剤もしくはアンジオテンシン変換酵素阻害剤とアンジオテンシン II 受容体拮抗剤の併用は除外する）
- ⑤BMI 22.0kg/m²以上の患者
- ⑥同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳未満の患者
- ⑦eGFRcys 45 mL/分/1.73 m²以上の患者
- ⑧4 ヶ月以内に SGLT2 阻害剤の投与歴がない患者

<除外基準>

- ①1 型糖尿病患者
- ②Ⅲ度高血圧症患者（収縮期血圧 180mmHg 以上 及び/又は 拡張期血圧 110mmHg 以上）
- ③SGLT2 阻害剤に対して過敏症の既往歴のある患者
- ④重症ケトーシス、糖尿病性昏睡または前昏睡の患者
- ⑤重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者
- ⑥重度の腎機能障害のある患者または透析中の末期腎不全患者
- ⑦肺動脈塞栓または重度肺機能障害のある患者
- ⑧脳下垂体機能不全または副腎機能不全の患者
- ⑨栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足または衰弱状態の患者
- ⑩過度のアルコール摂取者
- ⑪以下に示すような重度の肝機能障害の既往のある患者
 - ・AST および/又は ALT が 100U/L 以上の患者
 - ・総ビリルビン 2.0 mg/dL (34.2 μ mol/L)以上の患者
- ⑫下痢、嘔吐、悪性腫瘍等の消化管機能不全患者を含む脱水症状を有する患者
- ⑬悪性腫瘍を合併している患者
- ⑭妊婦または妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者
- ⑮研究責任医師または研究担当医師が本研究への参加が不適切と判断した患者
- ⑯直接的レニン阻害剤を投与中の患者
- ⑰アンジオテンシン変換酵素阻害剤とアンジオテンシン II 受容体拮抗剤が併用されている患者
- ⑱ β 遮断剤、 $\alpha \beta$ 遮断剤を投与中または 4 ヶ月以内に投与歴がある患者
- ⑲利尿剤を投与中または 2 ヶ月以内に投与歴がある患者

9. 研究の科学的合理性の根拠

利尿剤と血圧降下作用を比較した臨床試験⁴⁾では、利尿剤と同様の血圧降下作用を有することが報告された一方、プラセボ群に比して RAA 系の亢進が示唆され、体液量減少に対する代償機構であると考察されている。しかしながら、その RAA 系亢進作用は利尿剤のそれよりは少なく、何かしら RAA 系を抑制的に働かせる効果を有するのではないかと推察させる。また、ダパグリフロジンの投与量が 10mg と日本の投与開始用量の 2 倍である点、観察期間が 12 週と短い点、1 群が 20 症例程度と多くない点がリミテーションとして挙げられ、更なる研究の余地を残している。

10. 被験者に理解を求め同意を得る方法

研究責任医師または研究担当医師は、倫理審査委員会で承認の得られた同意説明文書を研究対象者に渡し、文書及び口頭による十分な説明を行い、研究対象者の自由意思による同意を文書で取得する。研究責任医師・研究担当医師は、研究対象者の同意に影響を及ぼす情報が得られたときや、重大な実施計画等の変更が行われるときは、速やかに研究対象者に情報提供し、研究に参加するか否かについて意思を予め確認するとともに、事前に倫理審査委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、研究対象者の再同意を得ることとする。

- ①はじめに 研究の名称・研究の実施について病院長の許可を受けている旨
- ②研究の意義

- ③研究の目的
- ④研究の期間
- ⑤研究の方法
- ⑥予想される効果
- ⑦起こるかもしれない副作用
- ⑧他の治療方法
- ⑨同意の自由
- ⑩研究に関する情報公開
- ⑪個人情報の保護
- ⑫研究で得られたデータや試料の保管について
- ⑬費用について
- ⑭健康被害が生じた場合
- ⑮研究責任者について
- ⑯相談窓口について

1 1. 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況における研究の取り扱い
該当なし

1 2. 個人情報の取扱いについて

個人情報管理者氏名 阿部 義美 埼玉医科大学総合医療センター 内分泌・糖尿病内科 助教

研究関連記録類、及び同意書等の取り扱いに際しては、研究対象者の秘密保護に十分に配慮する。研究実施に係る試料・情報を取扱う際は、予め研究対象者の個人情報とは無関係の被験者識別コードを付して匿名化する。匿名化にあたっては対応表を作成し、対応表は研究責任医師が厳重に施錠保管するよう監督する。試料・情報を研究支援機関等の関連機関に送付する場合はこの被験者識別コードを使用し、研究対象者の個人情報が院外に漏れないよう十分配慮する。また、研究責任医師が本研究で得られた情報を公表する際は、研究対象者を特定できる情報を含まないようにする。

1 3. 当該臨床研究に参加することにより期待される利益及び起こり得る危険並びに必然的に伴う心身 に対する不快な状態

1) 利益（期待される効果）

<ダパグリフロジン群>

ダパグリフロジン投与による HbA1c 及び空腹時血糖降下、また体重減少の効果が期待される。

<対照群>

研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性はあるが、研究対象者に本研究へ参加することによる直接の利益は生じない。

2) 不利益（起こりうる副作用）

<ダパグリフロジン群の副作用>

副作用	国内の臨床試験において、1012例中172例（17.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、頻尿36例（3.6%）、口渇18例
-----	--

	(1.8%)、性器感染17例 (1.7%)、尿路感染17例 (1.7%) 等であった。(承認時)
重大な副作用	低血糖、腎盂腎炎、敗血症(頻度不明)、脱水(頻度不明)、ケトアシドーシス(頻度不明)
その他の副作用	1. 感染症：1～5%未満 性器感染(膣カンジダ症等)、尿路感染(膀胱炎等) 2. 血液：1%未満 ヘマトクリット増加 3. 消化器：1～5%未満 便秘、口渇、1%未満 下痢 4. 筋・骨格系：1%未満 背部痛 5. 皮膚：1～5%未満 発疹 6. 腎臓：1～5%未満 頻尿、1%未満 腎機能障害、排尿困難、尿量増加 7. 精神神経系：1%未満 頭痛、振戦、めまい 8. 眼：1%未満 眼乾燥 9. 生殖器：1～5%未満 陰部そう痒症 10. 循環器：1%未満 高血圧 11. その他：1%未満 倦怠感、体重減少

使用にあたっては、最新の添付文書を十分に確認すること。

<ダパグリフロジン群、対照群共通の不利益>

本実施計画書に規定された治療を遵守しなければならない。

本研究で必要となる採血量は以下の通りである。また、研究期間中に 5 回の来院が必須となる。

	スクリーニング 4週/24週/中止	0週	12週
総採血量	20ml	0ml	7ml

3) リスク(不利益)を最小化する方法

ダパグリフロジン群においては、ダパグリフロジン投与により薬剤の効果が期待されると同時に副作用発現の可能性は否定できない。安全性確保として、研究対象者の登録に際しては、登録基準・除外基準に基づき登録の可否を判断し、安全性を確保できない研究対象者が登録されないようにする。研究期間中においては、診察及び検査などにより全身状態を観察し、試験薬に関連すると考えられる安全性情報の収集・伝達に努める。また、有害事象が発現した場合は、直ちに適切な医療の提供を行うこと、中止基準を設けることで研究対象者の安全性を確保する。

1 4. 試料の取扱いについて

<試料の保管及び廃棄>

研究責任医師は、研究関係者が適切に保管するよう指導し、試料の漏えい、混交、盗難、紛失等が起

こらないよう必要な管理を行う。廃棄する際は、匿名化し個人情報に注意して行う。

臨床検査実施機関は、検査終了後の検体について、本業務終了後速やかに廃棄を行う。廃棄する際は関係諸法令に従って適切に処分する。

<情報等の保管及び廃棄>

研究責任医師は、定められた保管方法に従って研究担当医師が情報等（研究に用いられる情報及び当該情報に係る資料）を正確なものにするよう指導し、情報等の漏えい、混交、盗難、紛失等が起こらないよう必要な管理を行う。本研究で得られた情報等は、施錠ができるキャビネットに保管する。研究責任医師は、研究に用いられる情報等については、可能な限り長期間保管し、少なくとも、当該研究の終了について報告された日から 5 年を経過した日又は当該研究の結果の最終の公表について報告された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日までの期間、適切に保管する。また、匿名化された情報について、対応表の保管についても同様とする。廃棄する際は、匿名化し個人情報に注意して行う。

研究の一部の業務を受託する受託機関は、提供された情報について、研究機関と同様の期間保管することとする。その後、廃棄する際は、情報はコンピュータから専用ソフトを用いて完全抹消し、紙媒体はシュレッダーにて裁断し廃棄する。なお、試料・情報の提供に関する記録は、資料・情報を提供する場合は提供をした日から 3 年を経過した日までの期間、試料・情報の提供を受ける場合は当該研究の終了について報告された日から 5 年を経過した日までの期間、適切に保管しなければならない。

<試料及び情報の二次利用について>

本研究で得られた研究対象者の試料・情報は、本研究目的以外に使用しない。

1 5. 病院長への報告内容及び方法。

1) 研究の実施の許可：

研究への参加に際しては、本実施計画書及び患者への説明文書が各研究機関の倫理審査委員会で承認されなければならない。ただし、倫理審査委員会・IRB の審査を行えない研究機関においては、一般社団法人日本臨床内科医会倫理審査委員会で審議し、承認を受けることが可能とする。研究責任医師は本研究を実施する前に所属する研究機関の長へ申請し、倫理審査委員会の承認及び研究機関の長の実施許可を得る。

2) 研究計画内容の変更：

研究開始後に実施計画書の変更が必要になった場合、研究代表者は改訂を行い、倫理審査委員会の承認及び研究機関の長の許可を得る。研究責任医師は各研究機関の手順に従って改訂の手続きを実施する。

3) 実施状況報告：

研究責任医師は、少なくとも年に 1 回、研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況を倫理審査委員会と研究機関の長に文書で報告する。

4) 研究終了時：

<研究の終了>

研究終了時には、研究責任医師は速やかに研究終了報告書を倫理審査委員会と研究機関の長に提出する。

<研究の中止・中断>

研究責任医師は、倫理審査委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。

また、研究の中止又は中断を決定した時は、速やかに研究機関の長にその理由とともに文書で報告する。

研究責任医師は、以下の事項に該当する場合は、研究実施継続の可否を検討する。

- ①安全性及び有効性に関する事項及びその他の重要な情報を知りえたとき
- ②研究対象者の組み入れが困難で、予定症例数に達することが極めて困難であると判断されたとき
- ③予定症例数又は予定期間に達する前に、研究の目的が達成されたとき
- ④倫理審査委員会により、実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき

5) 重篤な有害事象発現時の対応（侵襲ありの場合のみ）：

研究責任医師は、【20. 健康被害や有害事象への対応＜有害事象発生時の取り扱い＞】に従って、研究機関の長に報告する。

16. 利益相反について

1) 研究の資金源

本研究は、アストラゼネカ株式会社と小野薬品工業株式会社の医師主導研究への助成金に基づく特定非営利活動法人北海道健康科学研究所との契約により実施する。

2) 研究機関の研究に係る利益相反について

本研究の計画立案・データ管理及び解析、成果公表は研究責任医師及び共同研究者の責任により行われ、本研究で使用する薬剤の製造販売元であるアストラゼネカ株式会社と小野薬品工業株式会社はこれらに一切関与しない。また直接の実施支援などにも関与しない。また、本研究の研究担当医師は、各医療機関の規定に従って利益相反審査委員会に必要事項を申告し、その審査と承認を得るものとする。契約においては、アストラゼネカ株式会社と小野薬品工業株式会社に特段有利になることがないように運用され、学会発表や論文の公表にあたっては、資金について公表し、研究の透明化を図ることとする。

17. 研究に関する情報の公開の方法

研究代表者は、公開データベース大学病院医療情報ネットワーク（UMIN-CTR）に当該研究の概要をその実施に先立って登録し、研究計画書の変更及び研究の進捗に応じて適宜更新する。研究を終了したときは、研究対象者等及びその関係者の人権又は研究責任医師及びその関係者の権利利益の保護のために必要な措置を講じた上で、当該研究の結果を公表しなければならない。結果の最終の公表を行ったときは、遅滞なく研究機関の長へ報告する。

18. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

以下の連絡先を相談窓口とする。

連絡先：埼玉医科大学総合医療センター 内分泌・糖尿病内科

電話番号：049 - 228 - 3400

19. 費用負担及び謝礼について

1) 被験者への経済的負担

本研究期間中の観察・検査、使用薬剤等にかかる費用は、研究対象者が加入する健康保険の一部負担

金を研究対象者が負担するものとする。なお、集中測定検査については、研究資金より賄われる。

2) 被験者への謝礼

研究のための検査や時間的な制約があるため、研究協力への負担軽減策としてカタログギフトを提供するが、提供の必要性については各共同研究機関の判断に委ね、提供を必須としない。謝礼については説明文書に記載し、被験者へ説明のうえ同意を得ることとする。(提供：小野薬品工業株式会社およびアストラゼネカ株式会社)

20. 健康被害や有害事象への対応

<有害事象発生時の取り扱い>

(1) 研究対象者への対応

研究責任医師等は、有害事象を認めたときは、直ちに適切な処置を行う。また、試験薬の投与を中止した場合や、有害事象に対する治療が必要となった場合には、研究対象者にその旨を伝える。

(2) 有害事象の評価

- ①発現日
- ②重症度
- ③治療
- ④転帰および確認日
- ⑤試験薬との因果関係および判断理由

(3) 重篤な有害事象の定義

重篤な有害事象 (SAE : Serious Adverse Event) は、有害事象のうち、以下のものをいう。

- ①死に至るもの
- ②生命を脅かすもの
- ③治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- ④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- ⑤子孫に先天異常を来すもの

(4) 有害事象の報告手順

研究責任医師または研究担当医師は、本研究開始後に認められたすべての有害事象を評価し、速やかに EDC システムに入力する。入力された情報は、直ちに研究代表者と製造販売元であるアストラゼネカ株式会社へ自動的に E-Mail により転送される。研究責任医師または研究担当医師は、当該有害事象に関する新たな情報を入手した場合、速やかに EDC システムへ追加入力する。なお、重篤な有害事象を認めた場合は、以下の手順に従って対応する。

(5) 重篤な有害事象の報告手順

研究責任医師は、重篤な有害事象の発生を知った場合には、研究機関の長の定めた重篤な有害事象発生の手順書に従って、研究対象者への説明等必要な措置を講じ、その旨を速やかに研究機関の長へ報告する。手順書により倫理審査委員会への報告が定められている場合もそれに従う。また、重篤な有害事象の発生を知り得て 24 時間以内に、その内容を EDC システムに入力する。入力された情報は、直ちに研究代表者とアストラゼネカ株式会社へ自動的に E-Mail により転送される。研究責任医師は、当該重篤有害事象に関する新たな情報を入手した場合、速やかに EDC

システムに追加入力すると共に、研究機関の長及び研究代表者・研究支援機関からその他の追加情報を要求された場合、これらに報告する。研究代表者・研究支援機関は、当該研究の実施に携わる共同研究機関の研究責任医師に対して、当該重篤有害事象の発生に関する情報を共有する。

＜被験者に健康被害が生じた場合の補償内容＞

本研究は市販薬の適応内で実施されるため、副作用による健康被害が生じた場合は、医薬品副作用被害救済制度による救済給付申請の対象となる。本研究の実施に伴い、研究対象者に健康被害が発生した場合は、研究責任医師または研究担当医師は、適切な処置を講じる。また、健康被害に対する補償は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従って行う。すなわち、臨床研究保険に加入し、本研究に起因して発生した死亡又は後遺障害（障害等級一級及び二級）に対し、補償金を準備する。これ以外の健康被害に対しては、研究対象者の保険診療内で検査や治療等、必要な処置を行う。賠償責任に備え、研究責任医師及び研究分担医師は賠償責任保険に加入する。

2 1. 期待される成果、医学上の貢献の予測について

対照群に割付けられた場合、ダパグリフロジンが投与されないため、有益性は担保されない。

2 2. 知的財産権について

知的財産権は埼玉医科大学総合医療センターに属し、研究対象者にはない。

2 3. 研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継が得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、研究対象者に係る研究結果（偶発的発見も含む。）の取り扱い

該当なし

2 4. 研究に関する業務の一部を委託する場合には、業務内容及び委託先の監督方法

安全管理措置を講ずることを規定した契約書を締結し、研究機関の長は当該内容が遵守されていることを確認する。

＜研究資金管理機関＞

特定非営利活動法人 北海道健康科学研究所 理事長 宮内 寛

〒060-0061 北海道札幌市中央区南 1 条西 8 丁目 4 番 1 号 TG 札幌ビル 5 階

TEL:011-233-3130 FAX : 011-272-7301

＜研究支援機関＞

株式会社アイベック 責任者 代表取締役 能見 直英

〒543-0045 大阪府大阪市天王寺区寺田町 2 丁目 5-14 田中準ビル 3F

TEL : 06-7172-1751 FAX : 06-7172-1128

業務内容

（1）研究運営支援

- ・実施計画書・説明文書同意書・症例報告書の作成支援・アレンジ
- ・登録・割付・データマネジメント・統計解析
- ・研究進捗管理・研究事務局業務全般

(2) 実施研究機関支援

- ・倫理審査委員会もしくは IRB 申請資料作成支援・症例報告書作成補助

<臨床検査実施機関>

株式会社 LSI メディエンス

業務推進担当者 治験管理部 プロジェクト推進グループ 並木 治千代

〒174 - 0053 東京都板橋区清水町 36 番 1 号 板橋本町ビル

TEL:03-5943-9270 FAX:03-5375-9211

業務内容：

- (1) 検体回収業務
- (2) 集中測定項目の検査
- (3) 研究責任医師と研究支援機関への測定結果報告

<モニタリング・監査実施機関>

モニタリング担当者

株式会社 CLINICAL RESEARCH OFFICE 責任者 臨床研究支援 堀川 典子

〒249-0008 神奈川県逗子市小坪 5-23-8 8408

TEL : 0467-24-3209

業務内容

- (1) 臨床研究が適正に行われていることを確認する。
- (2) 研究開始から終了までのモニタリング、研究機関対応

監査担当者

株式会社 CLINICAL RESEARCH OFFICE 責任者 信頼性保証部 倉田 茂

〒249-0008 神奈川県逗子市小坪 5-23-8 8408

TEL : 0467-24-3209

業務内容

- (1) モニタリング及び品質管理業務とは独立した組織による品質保証のための監査
- (2) 研究終了時に研究機関の監査

<臨床研究コーディネーター機関>

クリニカルポーター株式会社 責任者 吉田 裕彦

〒107-0052 東京都港区赤坂 1-11-44 赤坂インターシティ

TEL : 03-4362-4520 FAX: 03-4362-4517

業務内容

- (1) 埼玉医科大学病院における CRC 業務
- ・研究対象者来院時対応、症例報告書作成補助

<倫理委員会業務委託機関>

一般社団法人日本臨床内科医会倫理審査委員会

設置者 一般社団法人日本臨床内科医会 会長 猿田 享男

〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台 2-5 東京都医師会館 4 階

業務内容

- (1) 倫理的、科学的小および医学的・薬学的観点から人を対象とする医学系研究の実施

または継続についての調査審議を行う。

2 5. 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容
該当なし

2 6. 侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であって介入を行う研究においてモニタリング及び監査の実施体制及び実施手順

研究の品質保証のため、本研究ではモニタリング・監査を実施する。具体的な方法については、モニタリング計画書及びモニタリング手順書に定める。

＜モニタリング担当者＞

株式会社 CLINICAL RESEARCH OFFICE 責任者 臨床研究支援 堀川 典子

＜監査担当者＞

株式会社 CLINICAL RESEARCH OFFICE 責任者 信頼性保証部 倉田 茂

2 7. 教育・研修受講（e-learningも可）状況と研究期間中の受講予定について（少なくとも年に一度の受講は必要） 受講済み

参考資料、文献リスト

- 1) NIPPON DATA90 Fujishima M; Diabetes 45 (Suppl 3): S14-16. 1996
- 2) Neumiller JJ. Drugs 2010;70:377-85
- 3) Lo MC, et al. Am J Ther 2010 [Epub ahead of print]
- 4) H. J. Lambers et al. Diabetes, Obesity and Metabolism 15: 853-862, 2013.