

インスリン非依存 GAD 抗体陽性糖尿病におけるシタグリプチン（ジャヌビア）の有効性の検討

Study for prevention of autoimmune non-insulin-dependent diabetes mellitus with sitagliptin (SPAN-S)

実施計画書

埼玉インクレチン研究会

□ 研究代表者

栗田 卓也

埼玉医科大学 内科学 内分泌・糖尿病内科

〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38

TEL : 049-276-1204

□ 緊急連絡先（お問い合わせ）

研究事務局：埼玉医科大学 内科学 内分泌・糖尿病内科

〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38

TEL : 049-276-1204

当施設：埼玉医科大学総合医療センター

〒350-8550 埼玉県川越市鴨田 1981 番地 電話 049-228-3400（番号案内）

内分泌・糖尿病内科 松田昌文（施設代表担当者）

□ 臨床研究実施予定期間

2010 年 10 月 1 日～2017 年 12 月 31 日

□ 作成日

研究代表施設：2010 年 4 月 18 日 計画書第 1 版作成

当施設：2010 年 9 月 2 日 計画書第 1 版(総合医療センター版)作成

2010 年 10 月 18 日 計画書第 2 版(総合医療センター版)作成

2012 年 1 月 5 日 計画書第 3 版(総合医療センター版)作成

1. 目的

2 型糖尿病における DPP-4 阻害薬の有効性は確立しているが、GAD 抗体陽性ではあるがインスリン非依存状態にある糖尿病（以下、「インスリン非依存 GAD 抗体陽性糖尿病」）においての有効性は明らかではない。しかしながら、DPP-4 阻害薬にはインスリン分泌促進作用以外にグルカゴン分泌抑制があり、膵 β 細胞の温存作用も動物実験で認められていることから、インスリン非依存 GAD 抗体陽性糖尿病での有効性が期待される。

本研究の目的は、インスリン非依存 GAD 抗体陽性糖尿病におけるシタグリプチン（ジャヌビア）の有効性を、インスリン抵抗性改善作用を持ち国内で広く使用されているチアゾリジン薬であるピオグリタゾン（アクトス）と比較検討することである。インスリン非依存 GAD 抗体陽性糖尿病をシタグリプチン使用群とピオグリタゾン使用群にランダムに割り付け、その有効性を比較検討する（前向き無作為オープン試験）。

2. 対象

(1) 選択基準（同意取得時）

1. HbA_{1c}(JDS 値)が 6.5%以上で 8.0%以下の患者。
2. GAD 抗体陽性で空腹時血清 CPR が 1.0 ng/mL 以上の患者。
3. 罹病期間が 6 ヶ月以上で 5 年以内の患者。
4. 20 歳以上で 80 歳未満の患者。
5. 経口血糖降下薬として、ビグアナイド薬服用中の患者は対象とするが、スルホニル尿素薬、α-グルコシダーゼ阻害薬、速効型インスリン分泌促進薬（グリニド薬）、ピオグリタゾン、DPP-4 阻害薬については、登録前 2 ヶ月間はそれらの薬剤を服用していない患者を対象とする。
6. インスリン注射による治療を行っていない患者。
7. リラグルチド注射あるいはエキセナチド注射による治療を行っていない患者。
8. 性別不問
9. 文章による同意が得られた患者

(2) 除外基準（同意取得時） moderate

1. 妊娠している、または妊娠を予定している患者。
2. 中等度以上の腎機能障害を有している患者。中等度以上の腎機能障害は、クレアチニン-クリアランスが 50 mL/min 以下、あるいは血清クレアチニン値が、男性で 1.5 mg/dL 以上、女性で 1.3 mg/dL 以上の場合とする。
3. 重篤な合併症あるいは併発症を有し、試験担当医師が適切でないと判断した患者。
4. その他、試験担当医師が適切でないと判断した患者。

3. 試験方法

(1) 該当患者の同定と割り付け

選択基準に合致し、除外基準に該当しない症例に対し、本試験の概要を説明し、文書にて同意を得る。対象患者の半数をシタグリブチン使用群、残り半数をピオグリタゾン使用群にランダムに割り付ける。ランダム割り付けは、HbA_{1c} 値、空腹時血清 CPR 値、年齢等の患者背景因子を割付因子として、コンピュータを用いた無作為割り付け（最小化法）を実施する。症例登録・割付票を事務局に FAX で送り、事務局が Web 経由にてコンピュータを用いた割付システムを利用し、その後事務局より FAX とメールにて割付結果の連絡があり患者登録完了になる。

(2) シタグリブチン使用群

シタグリブチン使用群に割り付けられた患者について、それまでの治療の継続に加えてシタグリブチンの投与を開始する。投与量・用法は 50 mg を 1 日 1 回、朝食後から開始とする。血糖コントロールとしては、HbA_{1c} 6.5%未満を目標とする。シタグリブチン使用群においては、HbA_{1c} 6.5%未満に至らなかった場合は、まずシタグリブチンを 100 mg に増量する。それでも、HbA_{1c} 6.5%未満に至らなかった場合は、塩酸メトホルミン 250mg～2250mg または α -グルコシダーゼ阻害薬の追加を試験担当医の判断で行う。HbA_{1c} が 9.0%以上となった場合は試験終了とし、インスリン療法の導入を含めた治療法の変更を行う。

(3) ピオグリタゾン使用群

ピオグリタゾン使用群に割り付けられた患者については、それまでの治療の継続に加えてピオグリタゾンの投与を開始する。投与量・用法は 15 mg を 1 日 1 回、朝食後から開始とする。血糖コントロールとしては、HbA_{1c} 6.5%未満を目標とする。ピオグリタゾン使用群においては、HbA_{1c} 6.5%未満に至らなかった場合は、まずピオグリタゾンを 30 mg に増量する。それでも、HbA_{1c} 6.5%未満に至らなかった場合は、塩酸メトホルミン 250mg～2250mg または α -グルコシダーゼ阻害薬の追加を試験担当医の判断で行う。HbA_{1c} が 9.0%以上となった場合は試験終了とし、インスリン療法の導入を含めた治療法の変更を行う。

(4) 試験スケジュール

原則として、来院時の診察・検査は 1 ヶ月毎とし試験期間は 5 年間(60 ヶ月)とするが、1 年毎に独立モニタリング委員会の審議により試験の継続を検討する。

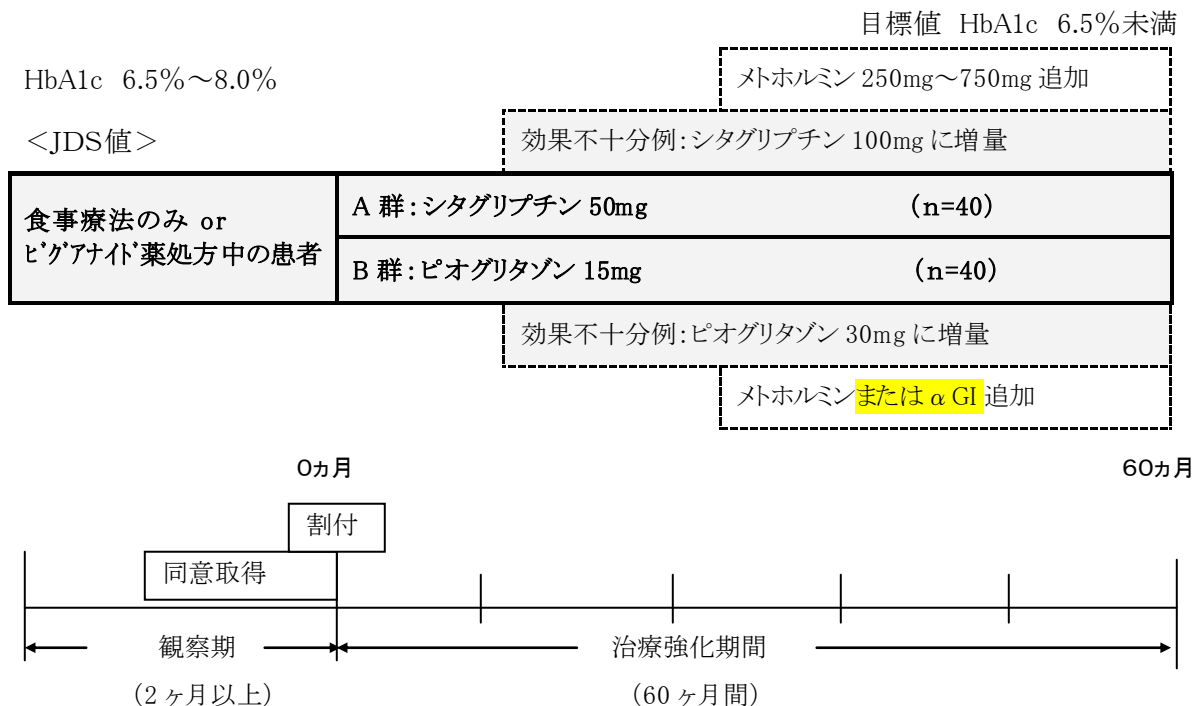
(5) 患者背景、身体計測、臨床検査

- 基礎的患者データと検査データ

- ・患者背景：ID、イニシャル、性別、生年月日、既往歴、現病歴など。
- ・身体計測：身長、体重、BMI
- ・HbA_{1c}、GAD 抗体、空腹時血清 CPR
- ・血液生化学：AST、ALT、 γ -GTP、LDH、BUN、Cr、UA、CK、HDL-C、LDL-C、TG、アミラーゼ
- ・血算：RBC、Hb、Ht、WBC、白血球分画、血小板
- ・尿定性：糖、蛋白、アセトン体
- ・TPO 抗体、Tg 抗体
- ・HLA タイピング（DRB1・DQB1）(*, **)
- 試験開始日および1年毎(*)
 - ・75 g 経口ブドウ糖負荷試験：血糖、血清 CPR（前、30、60、90、120 分）(**)
 - ・血清 2 ml 凍結保存（IA-2 抗体、IAA、ZnT8 抗体、IP-10、TGF- β 1、IL-10）
凍結保存試料は埼玉医科大学に保存管理し測定する。測定後は廃棄する。
- 毎月の来院時
 - ・体重、血圧 ・空腹時血糖、HbA_{1c} ・空腹時血清 CPR ・尿定性：糖、蛋白、アセトン体 ・一般血液検査（血液生化学、血算）は随時行う。

*：保険診療で支払われない検査、**：業者委託検査（SRL に委託）

試験のアウトライン



注：試験薬の増量およびメトホルミンの追加時期は、主治医判断とする。

4. 併用療法

試験期間中、インスリン製剤は使用しない。経口血糖降下薬については試験方法で述べた通りである。

合併症および併発症のために試験前より使用していた薬剤については、変更しないことが望ましいが、試験担当医の判断により適切な治療を行う。

5. 評価項目と解析方法

(1) 主要評価項目

HbA_{1c} の推移および HbA_{1c} が 9%以上のため試験中止になった症例の割合と中止までの期間。

(2) 副次的評価項目

- ・ 1 年ごとに行うブドウ糖負荷試験での、血糖値、血清 CPR 値の推移
- ・ 体重の推移
- ・ 血圧の推移
- ・ 各種膵島自己抗体（GAD 抗体、IA-2 抗体、IAA、ZnT8 抗体）の推移
- ・ 空腹時血糖の推移
- ・ 空腹時血清 CPR の推移

データの集計および統計解析方法

1) データ集計

試験担当医師から症例報告書を研究事務局に送付する。

研究会事務局は各施設から ITT (intension to treat) に従って全データを入力し、集計解析を行う。

2) 解析方法

両群における各評価項目の推移を群内、群間にて比較・評価する。比較には paired *t*-test、unpaired *t*-test もしくは χ^2 検定を用いる。また、投薬中止まで期間を勘案した比較においては、Kaplan Meier 法をもちいた上で log-rank 検定を実施する。

6. 有害事象と試験の中止

有害事象について

- 1) 有害事象が発生した場合は関係製薬会社には有害事象発生を連絡する。
- 2) 有害事象には、各種検査値異常も含める。有害事象名、発現日、程度・重篤度、転帰、試験薬との因果関係カルテおよび症例報告書に記載する。

程度については、

- 軽度 : 無処置で投与継続可能な状態
- 中等度 : 何らかの処置により投与継続可能な状態
- 重度 : 投与を中止あるいは中止すべき状態などと定義する。

本試験開始後、以下のような事例が発生した症例は試験を中止する。

- ・ 同意の撤回
- ・ 重大な試験計画書違反
- ・ 有害事象により継続投与が困難と判断した場合
- ・ 死亡
- ・ 追跡不能状態になった場合
- ・ その他、試験担当医が中止の必要があると判断した場合

7. 目標症例数

合計 80 例（各群 40 例） 埼玉医科大学総合医療センターでは 5 例

8. 登録期間

2010 年 10 月 1 日～2012 年 12 月 31 日（終了：2017 年 12 月 31 日）

9. 研究機関および研究者

埼玉医科大学病院（栗田卓也；主任研究者）
山梨大学医学部附属病院（小林哲郎）
埼玉社会保険病院（丸山太郎）
済生会中央病院（島田朗）
埼玉医科大学川越医療センター（松田昌文）
獨協医科大学越谷病院（麻生好正）
自治医科大学附属さいたま医療センター（加計正文）
飯田橋メディカルクリニック（丹羽正孝）

10. 独立モニター委員会

本研究における効果・有害事象を評価し、その倫理的及び科学的妥当性に関する検討を行うために独立モニタリング委員会を設置する。このため当委員が症例報告書等患者データを閲覧することがあるが、患者個人を特定することはない。

独立モニタリング委員：

自治医科大学 分子薬理学部門 教授 藤村 昭夫
埼玉医科大学 公衆衛生学教室 教授 永井 正規

11. 被験者の補償

当臨床研究は、既承認薬の承認の範囲を超える使用と判断される可能性があるため、医薬品医療機関総合機構の副作用被害救済制度の支給の対象とならない恐れがある。そのため、被験者の補償は「医法研保証のガイドライン」に沿って行う。原則として、臨床試験に起因して健康被害が生じた場合は、医療費、医療手当は健康保険などのからの給付を除いた患者の自己負担額を埼玉インクレチン研究会から支払い、保証金は主任研究者が加入した（株）東京海上日動火災保険「臨床研究に関する賠償責任保険」で対応する。

12. 研究資金および利益の衝突

本試験は、ワックスマン財団の研究助成を得て実施する。本試験の計画・実施・報告において、試験の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利益の衝突」は存在しないこと、また試験の実施が被験者の権利・利益をそこねることではないことを確認する。

13. 研究結果の公表

(1) 発表者

埼玉医科大学 内科学 内分泌・糖尿病内科 栗田 卓也
および共同研究者

(2) 発表時期

平成 25 年頃以降

(3) 発表方法

学会発表および論文