

## — 課 題 名 —

Sitagliptin Use and Its Continuous Glycemic Control Effect in Japanese Patients  
with Type2 Diabetes in Saitama(SUCCEED Trial)

日本語名：シタグリプチン単独療法の長期投与の有用性に関する検討

埼玉医科大学総合医療センター 内分泌・糖尿病内科

作成年月日：2011年1月24日

計画書番号：

版 番 号：第 1.1 版

# 目 次

1. 背景および試験実施の意義.....	3
2. 試験の目的.....	3
3. 評価項目 .....	3
3.1 主要評価項目 .....	3
3.2 副次的評価項目 .....	3
4. 試験デザイン .....	3
5. 対象患者 .....	3
5.1 選択基準 .....	3
5.2 除外基準 .....	4
6. 試験薬剤 .....	4
7. 試験方法 .....	4
7.1 試験のアウトライン .....	4
7.2 試験参加期間 .....	5
7.3 症例の登録及び割付け .....	5
7.4 投与量および投与方法、試験期間 .....	6
7.5 併用療法（併用薬）・併用禁止療法（併用禁止薬） .....	6
8. 観察・検査・調査項目および実施期間.....	7
8.1 患者背景 .....	8
8.2 試験期間中の観察・検査・調査 .....	8
8.3 後観察 .....	9
8.4 併用薬・併用療法 .....	9
8.5 有害事象 .....	9
9. 安全性の確保と予想される効果・副作用 .....	9
9.1 安全性の確保 .....	9
9.2 予想される効果・副作用 .....	9
10. 有害事象 .....	10
10.1 有害事象 .....	10
10.1.1 有害事象の定義 .....	10
10.1.2 有害事象の判定 .....	10
10.2 重篤な有害事象 .....	10
10.2.1 重篤な有害事象の定義と報告 .....	10
10.2.2 有害事象の追跡調査 .....	11
11. 中止基準 .....	11
11.1 中止基準 .....	11
11.2 中止手順 .....	11
12. 研究の終了、中止または中断 .....	11
12.1 医療機関での終了、中止または中断 .....	11
12.2 研究全体の中止または中断 .....	11

13. 統計学的事項.....	1 2
13.1 解析対象患者の規定.....	1 2
13.2 評価および統計解析方法.....	1 2
14. 担当医師が作成する報告書.....	1 3
14.1 症例報告書の作成および報告.....	1 3
14.2 症例報告書記載上の注意.....	1 3
15. 目標症例数.....	1 3
16. 試験実施期間.....	1 3
17. 倫理原則の遵守.....	1 3
18. 臨床研究審査.....	1 3
18.1 倫理委員会の承認.....	1 3
18.2 試験継続の審査.....	1 4
19. 実施計画書の遵守、逸脱および変更、改訂.....	1 4
19.1 実施計画書の遵守.....	1 4
19.2 実施計画書の逸脱および変更.....	1 4
19.3 実施計画書の改訂.....	1 4
19.4 新たな情報の提供.....	1 4
20. 患者の同意.....	1 4
20.1 同意取得のための手続き.....	1 4
20.2 同意説明事項.....	1 5
20.3 同意説明文書・同意書の取扱い.....	1 5
20.4 情報の伝達と同意・同意説明文の改訂.....	1 5
21. 診療費用 .....	1 5
22. 健康被害補償.....	1 6
22.1 健康被害補償 .....	1 6
22.2 賠償保険への加入.....	エラー! ブックマークが定義されていません。
23. 記録の保管 .....	1 6
24. 機密保持および個人情報保護.....	1 6
25. 研究成果の公表、帰属 .....	1 6
26. 研究実施体制 .....	1 6
26.1 研究代表者.....	1 6
26.2 事務局.....	1 6
26.3 共同研究実施機関および試験責任医師.....	1 6
26.4 運営委員会.....	1 7
26.5 効果・安全性評価委員会.....	1 8
27. 利益相反 .....	1 8
28. 文献 .....	1 9

## 1. 背景および試験実施の意義

新規糖尿病治療薬であるシタグリプチン（グラクティブ<sup>®</sup>錠／ジャヌビア<sup>®</sup>錠）は従来糖尿病治療薬とは異なる 新規作用メカニズムの治療薬として注目されている。しかしながら、日本人糖尿病患者における長期投与試験は治験時の 1 年間のデータしかなく、1 年以上投与した場合における有用性は検討されていない。また、有効例に対して継続投与することにより、どのくらい効果が継続するのかどうかについても明らかになっていない。

## 2. 試験の目的

### (検討 1 : 前期期間)

未治療の日本人 2 型糖尿病患者に対してシタグリプチン単独療法の有用性（12 週）を検討する。

### (検討 2 : 後期期間)

併せて、有効例に対して継続投与（92 週）した場合の長期投与に有用性を検討する。

## 3. 評価項目

### 3.1 主要評価項目

#### (検討 1 : 前期期間)

シタグリプチン単独投与開始 12 週後時点で HbA1c < 7.0% (JDS 値) を満たしている症例の割合

#### (検討 2 : 後期期間)

投与開始 104 週後におけるシタグリプチン単剤投与継続率

(投与 12 週後を起点)

### 3.2 副次的評価項目

- ・試験開始 104 週間における HbA1c (JDS 値)、空腹時・食後血糖値、体重の推移
- ・HOMA-β (測定可能施設のみ)
- ・試験開始 104 週後における試験開始 12 週後と比べての HbA1c の変化量
- ・シタグリプチン単剤投与例における試験開始 12 週以降 HbA1c が 7.0%未満で推移した期間

## 4. 試験デザイン

多施設共同オープン試験

## 5. 対象患者

次の選択基準および選択除外基準を満たす患者を対象とする。

### 5.1 選択基準

#### (検討 1 : 前期期間)

- 1) 2 型糖尿病と診断された 20 歳以上の患者
- 2) 過去 1 ヶ月以内に糖尿病治療薬による治療を行っていない患者
- 3) 経口血糖降下薬単剤で治療終了後、1 カ月以上経過した症例
- 4) 登録時に HbA1c (JDS 値) が  $6.5\% \leq HbA1c \leq 7.9\%$
- 5) 入院患者・外来患者

6) 本試験の参加に関して同意が文書で得られる患者

(検討2：後期期間)

上記症例で投与開始12週後の時点で、HbA1c<7.0%（JDS値）を満たしている症例

## 5.2 除外基準

(検討1、検討2共通)

- 1) 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、インスリン依存状態糖尿病、抗GAD抗体陽性の患者
- 2) 中等度以上の腎機能障害（血清クレアチニン：男性 $1.5 < \text{Cr}$ 、女性 $1.3 < \text{Cr}$ ）および透析患者
- 3) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者
- 4) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 5) 妊婦および授乳中の患者
- 6) その他、医師が不適切と判断した患者

## 6. 試験薬剤

一般名：シタグリプチン酸塩水和物錠

商品名：グラクティブ<sup>®</sup>錠 50mg・100mg / ジャヌビア<sup>®</sup>錠 50mg・100mg

作用機序：DPP4阻害薬

## 7. 試験方法

### 7.1 試験のアウトライン

食事療法・運動療法に併せて、シタグリプチン50mgを1日1回経口投与する。投与開始12週後の時点で、HbA1c<7.0%（JDS値）を満たしている症例に対して、更に92週継続投与（計2年間）を行う。なお、12週後以降、8週間投与した時点（試験開始時より20週目以降）でHbA1c $\geq 7.0\%$ した場合は100mgに増量する。100mgに増量後、8週間投与した時点でHbA1c $\geq 7.0\%$ した場合はメトホルミン（メトグルコ<sup>®</sup>錠、メルビン<sup>®</sup>錠、グリコラン<sup>®</sup>錠等）500～750mgを併用する。更にメトホルミン500～750mg併用後、8週間投与した時点でHbA1c $\geq 7.0\%$ した場合はピオグリタゾン（アクトス<sup>®</sup>錠）15～30mgを併用する。試験全期間を通してHbA1c<6.5%（JDS値）を目標として血糖コントロールを行う。

#### 試験中止基準

試験薬投与期間中に以下の①、②あるいは③の場合は、試験中止することとする。

- ①ピオグリタゾン15～30mgを併用後、8週間投与した時点でHbA1c $\geq 7.0\%$ した場合は主治医の判断で他の経口血糖降下薬やインスリンへの切り替え等適切な治療を考慮する。
- ②経過中に抗GAD抗体が陽性を示す等により、1型糖尿病と判断された場合にはインスリンへの切り替え等適切な治療を考慮する。
- ③主治医が中止することを判断した場合

#### 減量（中止）基準

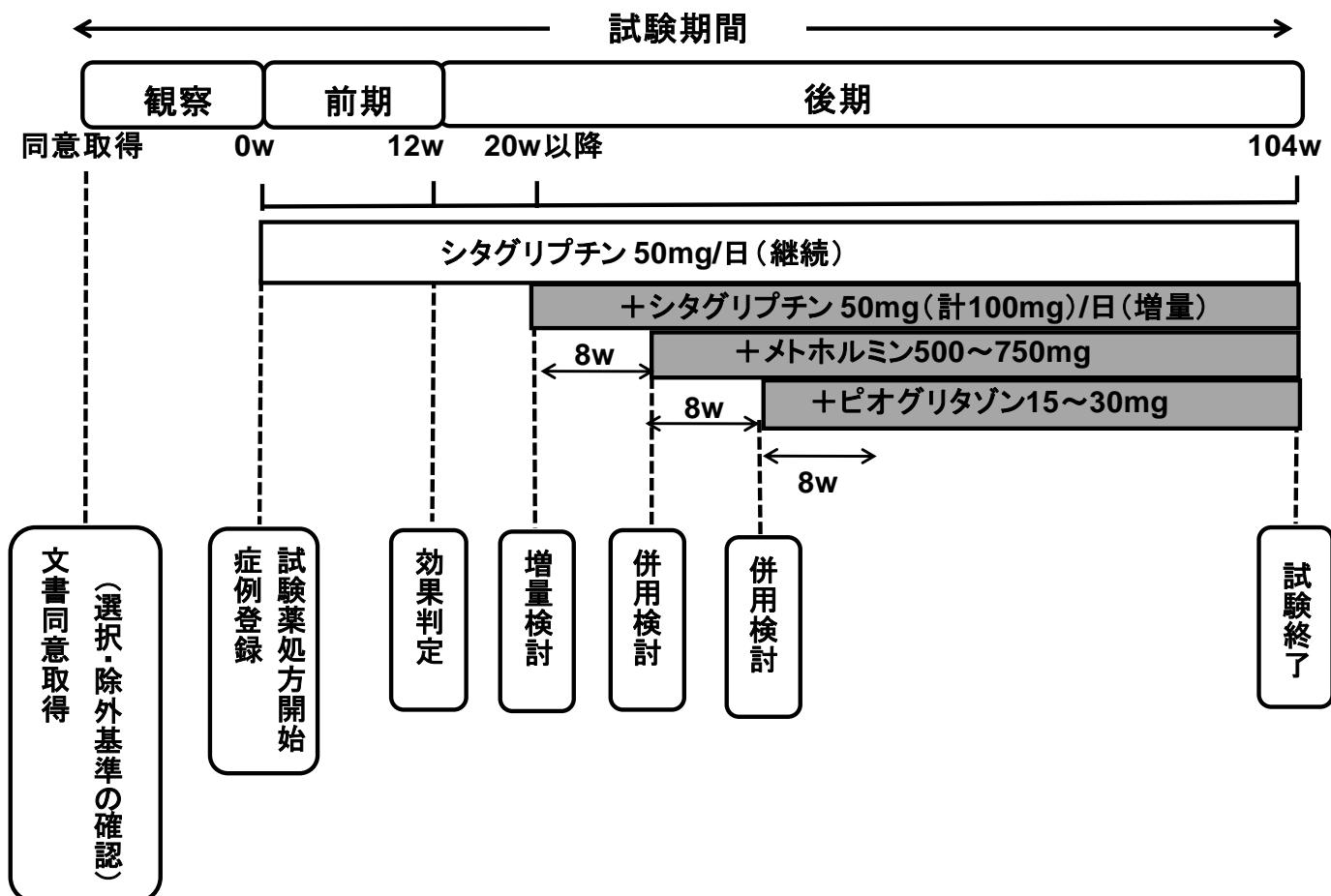
試験薬投与期間中に以下の①、②あるいは③を認めた場合は、最後に併用あるいは増量した試験薬

投与量を減量（または投与中止）することとする。但し、減量（または投与中止）により状態の改善を認めた場合は、再度、試験薬の增量・投与開始しても良いこととする。

①低血糖

②ピオグリタゾン 15～30mg 併用後、体重が 3kg 増加した場合

③主治医が減量（中止）することを判断した場合



## 7.2 試験参加期間

試験実施期間：倫理委員会承認後～ 2016年1月

症例登録期間：倫理委員会承認後～ 2014年1月

## 7.3 症例の登録及び割付け

中央登録方式

同意取得後、症例登録票に記入し、FAXにて事務局へ登録する。

事務局は、登録結果をFAXにて返信する。

事務局：獨協医科大学越谷病院 内分泌代謝・血液・神経内科 准教授 竹林 晃三

T E L : 048-965-1111 (代表) F A X : 048-965-8253

登録受付時間： 平日 9:00～16:00 (土・休日登録不可)

## 7.4 投与量および投与方法、試験期間

シタグリプチン用法用量：1日1回経口投与する。なお、12週後以降、8週間投与した時点（試験開始時より20週目以降）でHbA1cが7.0%以上の場合は100mgに增量する。

## 7.5 併用療法（併用薬）・併用禁止療法（併用禁止薬）

### 1) 併用薬

シタグリプチン（製品名：グラクティブ<sup>®</sup>錠／ジャヌビア<sup>®</sup>錠）100mgに增量後、8週間（試験開始より28週目）投与した時点でHbA1c $\geq$ 7.0%した場合は

併用薬①：メトホルミン（製品名：メトグルコ<sup>®</sup>錠、メルビン<sup>®</sup>錠、グリコラン<sup>®</sup>錠を500～750mg併用。

メトホルミンを500～750mg併用後、8週間投与（試験開始より36週目）した時点でHbA1c $\geq$ 7.0%した場合は

併用薬②ピオグリタゾン（製品名：アクトス<sup>®</sup>錠）を15～30mg併用。

### 2) 併用禁止薬および禁止療法

- ・薬効評価に影響を与えると思われる同種同効薬

DPP4阻害薬、GLP-1アナログ製剤

- ・試験薬の作用が増強・減弱されるおそれのある薬剤

スルホニルウレア剤、 $\alpha$ -グルコシターゼ阻害剤、速効型インスリン分泌促進剤、

その他の血糖降下薬、ジゴキシン、 $\beta$ 遮断薬、サリチル酸剤、モノアミン酸化酵素阻害剤

エピネフリン、副腎皮質ホルモン、甲状腺ホルモン

- ・インスリン療法

### 2) 併用可能薬および可能療法

- ・試験期間中、可能な限り用法・用量を変更せずに使用可能な薬剤

ACE阻害薬・降圧利尿薬などの降圧薬

- ・有害事象に対する処置薬

有害事象発生時に併用禁止薬を使用した場合は、試験を中止し症例報告書の併用薬欄に記載する。

## 8. 観察・検査・調査項目および実施期間

		前期試験期間(12w間)	後期試験期間(92w間)		
同意取得	開始時				
患者背景	開始時				
試験薬		← シタグリプチン50mg服用 → シタグリプチン+50mg (計100mg)服用 メトホルミン 500~750mg服用 ピオグリタゾン 15~30mg服用	← →	← →	← →
採血	HbA1c(JDS値)	開始時	← →	2ヶ月ごと	→
	空腹時血糖値(*)	開始時	← →	2ヶ月ごと	→
	食後血糖値(*)	開始時	← →	2ヶ月ごと	→
	空腹時インスリン(*)	開始時	6ヶ月後	1年後	2年後
	血液生化学検査 (クレアチニンも含む)	開始時	← →	2ヶ月ごと	→
体重	開始時	← →	2ヶ月ごと	→	
シタグリプチン投与量	開始時	← →	2ヶ月ごと	→	
併用薬投与量		← →	2ヶ月ごと	→	
食事・運動療法状況	開始時	← →	2ヶ月ごと	→	

\*測定可能な施設のみ

## 8.1 患者背景

同意取得から試験開始までの間に次の項目について調査する。

患者の性別、年齢、生年月、身長、体重、HbA1c、前治療、合併症、透析の有無、  
血清クレアチニン、重篤な外傷の有無、重症感染症の有無、手術歴、糖尿病の状態、併用薬剤

## 8.2 試験期間中の観察・検査・調査

### 8.2.1 血液検査

#### 1) HbA1c

割付・投与開始時、3ヶ月後、5ヶ月後、6ヶ月後、7ヶ月後、9ヶ月後、11ヶ月後、12ヶ月後、  
13ヶ月後、15ヶ月後、17ヶ月後、18ヶ月後、19ヶ月後、21ヶ月後、23ヶ月後、24ヶ月後  
(中止時)

#### 2) 空腹時血糖

割付・投与開始時、3ヶ月後、5ヶ月後、6ヶ月後、7ヶ月後、9ヶ月後、11ヶ月後、12ヶ月後、  
13ヶ月後、15ヶ月後、17ヶ月後、18ヶ月後、19ヶ月後、21ヶ月後、23ヶ月後、24ヶ月後  
(中止時)

#### 3) 食後血糖

割付・投与開始時、3ヶ月後、5ヶ月後、7ヶ月後、9ヶ月後、11ヶ月後、13ヶ月後、  
15ヶ月後、17ヶ月後、19ヶ月後、21ヶ月後、23ヶ月後、24ヶ月後(中止時)

#### 4) 空腹時インスリン

割付・投与開始時、6ヶ月後、12ヶ月後、24ヶ月後(中止時)

#### 5) クレアチニン、総コレステロール、HDL-C、LDL-C、トリグリセリド、AST、ALT、γ-GPT

割付・投与開始時、3ヶ月後、5ヶ月後、7ヶ月後、9ヶ月後、11ヶ月後、13ヶ月後、15ヶ月後、  
17ヶ月後、18ヶ月後、19ヶ月後、21ヶ月後、23ヶ月後、24ヶ月後(中止時)

### 8.2.2 体重

割付・投与開始時、3ヶ月後、5ヶ月後、6ヶ月後、7ヶ月後、9ヶ月後、11ヶ月後、12ヶ月後、  
13ヶ月後、15ヶ月後、17ヶ月後、18ヶ月後、19ヶ月後、21ヶ月後、23ヶ月後、24ヶ月後  
(中止時)

### 8.2.3 基礎治療（食事療法、運動療法）の状況

割付・投与開始時、3ヶ月後、5ヶ月後、6ヶ月後、7ヶ月後、9ヶ月後、11ヶ月後、12ヶ月後、  
13ヶ月後、15ヶ月後、17ヶ月後、18ヶ月後、19ヶ月後、21ヶ月後、23ヶ月後、24ヶ月後  
(中止時)

### 8.2.4 シタグリプチン投与状況、投与量

#### 1) シタグリプチン

割付・投与開始時、3ヶ月後、5ヶ月後、6ヶ月後、7ヶ月後、9ヶ月後、11ヶ月後、12ヶ月後、

13ヶ月後、15ヶ月後、17ヶ月後、18ヶ月後、19ヶ月後、21ヶ月後、23ヶ月後、24ヶ月後  
(中止時)

### 8.3 後観察

投与期間終了後の調査は実施しない。

### 8.4 併用薬・併用療法

併用薬に関しては下記スケジュールに従い投与状況、投与量について調査を実施する

#### 1) メトホルミン

7ヶ月後、9ヶ月後、11ヶ月後、12ヶ月後、13ヶ月後、15ヶ月後、17ヶ月後、18ヶ月後、  
19ヶ月後、21ヶ月後、23ヶ月後、24ヶ月後(中止時)

#### 2) ピオグリタゾン

9ヶ月後、11ヶ月後、12ヶ月後、13ヶ月後、15ヶ月後、17ヶ月後、18ヶ月後、19ヶ月後、  
21ヶ月後、23ヶ月後、24ヶ月後(中止時)

### 8.5 有害事象

投与開始から投与終了までに発生した全ての有害事象(自覚症状や検査値異常)について、症状・発症日・消失日・転帰・程度・処置・試験薬との因果関係について判断し、報告する。

## 9. 安全性の確保と予想される効果・副作用

### 9.1 安全性の確保

担当医師は、患者の試験参加中、必要かつ適切な観察・検査を行い、患者の安全を確保する。有害事象に際しては必要に応じて適切な処置を施し、患者の安全確保に留意し、その原因の究明に努める。

### 9.2 予想される効果・副作用

#### <予想される効果>

未治療の日本人2型糖尿病患者さんに対してシタグリップチンの長期単独療法の有用性が示される。また、効果不十分な患者さんに対してシタグリップチンの增量、作用メカニズムが異なる他の経口血糖降下薬を併用することで長期的な有用性が確認される。

#### <副作用>

##### ①シタグリップチンの副作用

国内で実施された臨床試験において、1,190例中96例(8.1%)の副作用が認められた。主なものは低血糖症17例(1.4%)、便秘12例(1.0%)等であった。また、関連の否定できない臨床検査値の異常変動は1,188例中49例(4.1%)に認められ、主なものはALT(GPT)増加18例/1,188例(1.5%)、AST(GOT)増加12例/1,188例(1.0%)、γ-GTP増加10例/1,188例(0.8%)等であった。

(承認時)

##### ②メトホルミン

本剤の承認時までの臨床試験において、640例中409例(63.9%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は下痢(40.9%)、恶心(15.2%)、食欲不振(12.3%)、腹痛(10.5%)等であった。(承認時)メトホルミン塩酸塩錠(承認用量500~750mg/日)の使用成績調査(調査期間:2002年1月~2004年3月)において、1175例中118例(10.0%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。

主な副作用は、下痢 18 件 (1.5%)、嘔気 13 件 (1.1%) 等であった。

グリコラン<sup>®</sup>錠：総症例 2,455 例中、副作用の報告されたものは 525 例 (21.38%) であり、その主なものは下痢 170 例 (6.92%)、食欲不振 80 例 (3.26%)、腹痛 52 例 (2.12%)、恶心 41 例 (1.67%) 等の消化器症状である。(再評価結果時)

### ③ピオグリタゾン

承認時までのわが国での臨床試験では 1 日 1 回ピオグリタゾンとして 15 mg、30 mg 又は 45 mg が投与された 1,368 例中の 364 例 (26.6%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。そのうち、浮腫は女性やインスリン併用時において多くみられており [ 本剤単独投与及びインスリンを除く他の糖尿病用薬との併用投与 : 男性 3.9% (26/665 例)、女性 11.2% (72/643 例)、インスリン併用投与 : 男性 13.6% (3/22 例)、女性 28.9% (11/38 例) ]、また、糖尿病性合併症発症例での浮腫の発現頻度は非発症例に比べ高い傾向にある [ 糖尿病性網膜症合併例で 10.4% (44/422 例)、糖尿病性神経障害合併例で 11.4% (39/342 例)、糖尿病性腎症合併例で 10.6% (30/282 例) ]。また、低血糖症状はインスリン併用時に多くみられている [ 本剤単独投与及びインスリンを除く他の糖尿病用薬との併用投与 : 0.7% (9/1,308 例)、インスリン併用投与 : 33.3% (20/60 例) ]。市販後の使用成績調査 (再審査終了時点) では、3,421 例中の 556 例 (16.3%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

## 10. 有害事象

### 10.1 有害事象

#### 10.1.1 有害事象の定義

有害事象とは、試験薬が投与された際に生じた、あらゆる好ましくない医療上の出来事（臨床検査値の異常変動を含む）で、試験薬投与との間に因果関係の有無を問わない。

#### 10.1.2 有害事象の判定

担当医師は、すべての有害事象に対して発現日・消失日・程度・治療の有無・転帰・試験薬に対する処置・試験薬との因果関係について判定し、症例報告書に記入する。

### 10.2 重篤な有害事象

#### 10.2.1 重篤な有害事象の定義と報告

重篤な有害事象とは、試験薬が投与された際に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事のうち、以下のものをいう。

- ① 死亡
- ② 障害
- ③ 死亡または障害につながるおそれのあるもの
- ④ 治療のために入院または入院期間延長が必要となるもの（検査入院は除く）
- ⑤ ①～④に準じて重篤であるもの
- ⑥ 後世代における先天性の疾患または異常

担当医師は、重篤な有害事象が考えられる場合は、【臨床試験による重篤な有害事象に関する報告書】(別紙2)に必要事項を記入し、医療機関の長に報告するとともに研究代表者へ速やかに送信する。報告は第一報（緊急報告）および第二報（詳細報告）とし、試験期間中の全ての重篤な有害事象だけでなく、試験終了（中止）後の試験薬との関連性が疑われる重篤な有害事象について報

告しなければならない。研究代表者は、入手した【臨床試験による重篤な有害事象に関する報告書】の内容を検討し、当該有害事象に対する評価を各医療機関の試験責任医師へ文書にて通知する。

### 10.2.2 有害事象の追跡調査

有害事象が発現した場合は、可能な限り事象が消失または投与開始前の状態に回復するまで追跡調査を行う。なお、因果関係が否定される有害事象および原疾患・合併症の悪化に伴う有害事象についてはこの限りではない。

## 11. 中止基準

### 11.1 中止基準

以下のような場合には試験を中止する。試験を中止した場合は、その理由を明らかにして、症例報告書に記載する。

- 1) 患者あるいは代諾者より同意の撤回があった場合
- 2) 患者あるいは代諾者より治療の変更・中止の申し出があった場合
- 3) 有害事象の発現（原疾患の増悪、合併症の悪化、新たな疾患の併発等）により、担当医師が試験の継続を不適当と判断した場合
- 4) ピオグリタゾン（15～30mg）を併用後、8週間投与した時点で  $HbA1c \geq 7.0\%$  した場合は主治医の判断で他の経口血糖降下薬やインスリンへの切り替え等適切な治療を考慮する。
- 5) 経過中に抗 GAD 抗体が陽性を示す等により、1型糖尿病と判断された場合にはインスリンへの切り替え等適切な治療を考慮する。
  
- 6) 併用禁止薬が使用された場合
- 7) 試験開始期間中に妊娠した場合
- 8) 転居等により決められた来院日に通院出来なくなった場合
- 9) その他、担当医師が試験の継続を不適当と判断した場合

### 11.2 中止手順

有害事象の発現、原疾患・合併症の悪化など、安全性に問題が生じて試験治療を中止した場合、担当医師者は、速やかに適切な処置を行うとともに、可能な限り中止時に必要な検査を実施し、中止日・中止理由および中止にいたった経緯や実施した処置等について症例報告書に記載する。また、追跡不要と判断できるまで経過を観察する。

## 12. 研究の終了、中止または中断

### 12.1 医療機関での終了、中止または中断

各医療機関の試験責任医師は、医療機関での本試験終了後、速やかに研究代表者へ文書にて報告する。また、本試験を中止または中断した場合は、研究代表者へ速やかにその旨を文書にて報告するとともに、詳細について説明する。

### 12.2 研究全体の中止または中断

研究代表者は、以下の理由等で本研究を中止または中断することができる。

- ① 予定された被験者数に達する見込みがない場合

- ②本試験の継続に重大な影響を及ぼすと考えられる有効性・安全性の情報、本試験による重篤な有害事象が明らかになり、運営委員会及び研究代表者が所属する医療機関が研究の中止を決定した場合
- ③研究代表者あるいは研究代表者の所属する医療機関が「臨床研究に関する倫理指針」に違反し、適正な研究の実施に支障を及ぼした場合

## 13. 統計学的事項

### 13.1 解析対象患者の規定

#### 13.1.1 有効性の評価

##### 13.1.1-1 主要評価項目

###### (検討1：前期期間)

シタグリプチン単独投与開始12週後時点でHbA1c<7.0%（JDS値）を満たしている症例の割合  
試験実施計画書に適合した対象集団（PPS）を対象に解析を行う。

###### (検討2：後期期間)

投与開始104週後におけるシタグリプチン単剤投与継続率

（投与12週後を起点）

試験実施計画書に適合した対象集団（PPS）を対象に解析を行う。

##### 13.1.1-2 副次的評価項目

- ・試験開始104週間におけるHbA1c（JDS値）、空腹時・食後血糖値、体重の推移、HOMA- $\beta$
- ・試験開始104週後における試験開始12週後と比べてのHbA1cの変化量
- ・シタグリプチン単剤投与例における試験開始12週以降HbA1cが7.0%未満で推移した期間  
試験実施計画書に適合した対象集団（PPS）を対象に解析を行う。

#### 13.1.2 安全性の評価

試験薬の投与が1回以上行われた全ての患者を対象に評価を行う。

### 13.2 評価および統計解析方法

#### 13.2.1-1 主要評価項目

###### (検討1：前期期間)

シタグリプチン単独投与開始12週後時点でHbA1c<7.0%（JDS値）を満たしている症例の割合を  
求める。

###### (検討2：後期期間)

投与開始104週間におけるシタグリプチン単剤投与継続率（投与12週後を起点）をKaplan-Meier法  
にて評価する。

##### 13.1.1-2 副次的評価項目

- ・試験開始104週間におけるHbA1c（JDS値）、空腹時・食後血糖値、体重、HOMA- $\beta$ の推移

それぞれ試験開始時を0として、変化量で評価する。各観察時点の平均値と試験開始時の平均値の比較には paired t test を用いる。

HOMA- $\beta$ は(空腹時インスリン値×360)/(空腹時血糖値-63)で求める。

・試験開始104週後における試験開始12週後と比べてのHbA1cの変化量を平均値と標準偏差で評価する。

・シタグリプチン単剤投与例における試験開始12週以降HbA1cが7.0%未満で推移した期間を平均値と標準偏差で評価する。

## 14. 担当医師が作成する報告書

### 14.1 症例報告書の作成および報告

担当医師は、本試験終了後速やかに症例報告書を作成し、記名捺印または署名のうえ研究代表者に提出し、その写しを保管する。症例報告書の中のデータのうち、原資料に基づくものは、原資料と矛盾しないものでなければならない。何らかの矛盾がある場合には、その理由を説明する記録を作成し、研究代表者に提出しその写しを保管する。

試験協力者は、担当医師の指示に基づき、医学的判断を伴わない機械的・単純な転記など症例報告書作成補助業務を行えるものとする。担当医師は、研究協力者が行った転記内容について点検する。

### 14.2 症例報告書記載上の注意

症例報告書への記載は、ボールペン等の消えないもので記載する。訂正の際は、訂正内容がわかるよう二重線で消し、署名または訂正印を押印する。なお、重要な項目の訂正に当たっては、訂正の日付と訂正の理由を記載する。

症例報告書作成に当たっては、患者のプライバシー保護に十分配慮し、患者の特定は識別コード（別紙1-2）で行う。

## 15. 目標症例数

登録目標症例数 10例

最終目標症例数 8例

## 16. 試験実施期間

試験実施期間：倫理委員会承認後～ 2016年 1月

症例登録期間：倫理委員会承認後～ 2014年 1月

## 17. 倫理原則の遵守

本試験は、ヘルシンキ宣言に基づいた倫理原則を遵守し、「臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省告示）」に従って実施する。

## 18. 臨床研究審査

### 18.1 倫理委員会の承認

本試験は、試験実施に先立ち、埼玉医科大学総合医療センター倫理委員会にて実施計画書、症例報告書、患者への同意説明文書の記載内容および研究実施の適否に関して、倫理的・科学的・医学的妥当性の観点から審

査を行い、承認を得た後に実施する。

共同研究に参加を希望する医師は、これを利用することができる。なお、試験参加医師の所属する医療機関の試験審査委員会が独自に審査を行う場合、これを妨げるものではない。

## 18.2 試験継続の審査

研究代表者は、本試験を継続するために年に1回の頻度で試験の現状を治験審査委員会（獨協医科大学越谷病院）へ報告し、継続の可否について審査を受け、各医療機関の責任医師にその結果を報告する。また、試験の継続に関して治験審査委員会（獨協医科大学越谷病院）にて再検討が必要であると考えられる情報を得た場合、および実施計画書の重大な変更を行う場合においても治験審査委員会（獨協医科大学越谷病院）へ報告し、継続の審査を受ける。

# 19. 実施計画書の遵守、逸脱および変更、改訂

## 19.1 実施計画書の遵守

担当医師は、本実施計画書を遵守して実施する。

## 19.2 実施計画書の逸脱および変更

担当医師は、患者の緊急の危険を回避するため、その他医療上やむを得ない理由により実施計画書から逸脱あるいは変更をした場合は、その理由をカルテに記載する。また、その内容が本試験の継続に重大となる場合には、【臨床試験実施計画書からの逸脱に関する報告】（別紙3）に必要事項を記入し、各医療機関の長に報告するとともに研究代表者へ速やかに送信する。

## 19.3 実施計画書の改訂

本試験の遂行中に実施計画書の改訂が必要になった場合、研究代表者は、変更内容を速やかに各医療機関の責任医師に文書で通知し、各医療機関において変更の手続きを実施する。なお、実施計画書の変更内容が重大な場合、研究代表者は治験審査委員会（獨協医科大学越谷病院）の審査を受け、承認を得た旨の通知を添付する。

また、実施計画書の改訂に際して、その内容が本試験の継続に重大とならない場合には、本試験の患者登録を継続する。

## 19.4 新たな情報の提供

研究代表者は、【臨床試験による重篤な有害事象に関する報告書】（別紙2）により重篤な有害事象報告を受けた場合または、試験薬について患者の安全性に悪影響を及ぼし試験の実施に影響を与える情報を得た場合、安全性評価委員会へ報告し、その結果を運営委員会で協議した後、安全性に対する評価を速やかに各医療機関の責任医師および医療機関の長に文書にて通知する。

# 20. 患者の同意

## 20.1 同意取得のための手続き

担当者は患者が試験に参加する前に倫理委員会で承認された同意・説明文書を用いて十分に説明し、患者が内容を十分理解したことを確認した後、参加の同意を文書により取得する。

患者本人からの同意を得ることが困難な場合には、代諾者からの同意を得ることとするが、この場合、同意に関する記録とともに代諾者と患者との関係を示す記録を残す。また、患者が本試験参加中に同意

可能な状態に回復した場合、担当医は、あらためて患者に同意説明を行い、患者本人から文書により同意を取得する。

## 20.2 同意説明事項

- ①臨床研究は治療以外に研究が伴うこと
- ②試験の目的
- ③試験の方法
- ④試験実施期間と参加予定期間
- ⑤試験に参加する予定の患者数
- ⑥予想される効果および副作用
- ⑦他の治療方法の有無およびその内容
- ⑧試験に関連する健康被害が発生した場合に、患者が受けることができる補償および治療
- ⑨患者の費用負担
- ⑩当該臨床試験の実施にあたっては、倫理委員会で臨床研究審査を行い承認を受けていること
- ⑪試験への参加は、自由意志によるものであり、患者は試験への参加を拒否または撤回できること。  
また、拒否・撤回によって患者が不利な扱いを受けないこと
- ⑫患者および代諾者の希望により、試験の実施計画および資料を閲覧できること。また、試験への継続について患者および代諾者の意思に影響を与える可能性がある情報が得られた場合には、速やかに伝えられること
- ⑬試験の中止と中止後も適切な治療が継続されること。また、試験を途中で中止した場合でも、中止までの結果やその後の経過について調査・報告されること
- ⑭試験協力者、倫理審査委員会あるいはこれらの依頼を受けた第三者が原診療記録を閲覧できること。  
その際も患者の秘密は保全されること。
- ⑮試験の成果が公表される場合であっても、患者の秘密は守られること。
- ⑯患者が守るべき事項
- ⑰臨床試験の責任医師の氏名・役職・連絡先および患者が連絡をとるべき医療機関の連絡先
- ⑱臨床試験に対する資金源がある場合、その関わり

## 20.3 同意説明文書・同意書の取扱い

同意書は、説明を行った医師が記名・捺印あるいは署名し、日付を記入した後、写しを説明文書とともに患者に手渡し、原本は、責任医師電子カルテに保存するは、同意取得した患者の同意取得日・被験者コード等を記入した「被験者識別コードリスト（別紙4）」を作成する。

## 20.4 情報の伝達と同意・同意説明文の改訂

患者の同意の継続に影響を与える新たな情報がえられ、当該情報に基づき同意説明文書を改訂し、各医療機関の試験審査委員会の承認を得た場合、責任医師は、既に参加している患者に対して、改訂された同意説明文書を用いて改めて説明し、試験に継続して参加するか否かの意思を確認のうえ再同意を取得する。

## 21. 診療費用

本試験は、保険で認められている薬剤と投与量で行われ、実施する検査もすべて日常診療の範囲内であることから、通常通りの保険診療とする。

## **22. 健康被害補償**

### **22.1 健康被害補償**

特別な補償は行われない。通常の診療を受けた際に発生した健康被害や医療事故と同じ扱いになる。本試験に定められた薬剤を担当医師の指示に従って適正使用し、重篤な有害事象が発現した場合には、日常診療の場合と同様に医薬品副作用救済制度による救済給付申請の対象となる。その他の副作用に対する治療は保険診療で行う。

## **23. 記録の保管**

研究代表者は、下記の保管すべき文書を、本試験成果の総括報告書の完成、または論文等に公表された日のうち最も遅い日から5年間保管する。

[試験実施計画書・同意説明文書・同意書患者・倫理提出書類および承認書その他本試験に関する記録など]

また、各医療機関においては本試験に係る下記の記録を、各医療機関試験責任医師および各医療機関の長が定めた記録保管責任者（埼玉医科大学総合医療センターでは責任医師）が適切に保管する。

[試験実施計画書・同意説明文書・同意書患者・症例報告書（写）・診療録・検査データ・審査に関する書類・その他本試験に関する記録など]

## **24. 機密保持および個人情報保護**

患者の登録、症例報告書における患者の特定は識別コードで行うとともに、試験の実施に関する原データ類および患者の同意書等の直接閲覧、並びに研究成果の公表においては、患者が特定されないよう個人情報の保護に十分配慮する。また、本試験で得られた各患者の個人情報は、第三者へ漏洩してはならない。

## **25. 研究成果の公表、帰属**

試験終了後、速やかに多施設共同で投稿論文や学会発表でデータの公表を行う。また、得られたデータは研究組織のいずれの者でも使用できるものとするが、公表する場合は研究代表者の公表方針に従い、事前に研究代表者に連絡し、承諾を得ることとする。また、本研究で得られた各患者の個人情報は、第三者へ漏洩してはならない。

研究代表者は、担当医師間における重要な科学的情報の自由な交換を可能な限り支援する。

## **26. 研究実施体制**

### **26.1 研究代表者**

当試験の運営に責任を持ち、統括する

獨協医科大学越谷病院 内分泌代謝・血液・神経内科 教授 麻生 好正

### **26.2 事務局**

当試験の運営にあたり事務業務を行う（登録・割付を含む）

獨協医科大学越谷病院 内分泌代謝・血液・神経内科 准教授 竹林 晃三

T E L : 048-965-1111 (代表) F A X : 048-965-8253

受付時間： 平日 9：00～16：00 （土・休日登録不可）

### **26.3 共同研究実施機関および試験責任医師**

埼玉医科大学	片山 茂裕
自治医科大学附属さいたま医療センター	川上 正舒
獨) 西埼玉病院	成宮 学
埼玉社会保険病院	丸山 太郎
埼玉医科大学総合医療センター	松田 昌文
大宮内科クリニック	渡部 俊哉
さいたま赤十字病院	生井 一之
生駒医院	生駒 賢治
大島内科クリニック	大島 誠一
わかば医院	斎藤 茂
越谷市立病院	中嶋 邦博
草加市立病院	小澤 直子
内藤クリニック	内藤 穀嗣
春日部市立病院	荻原 典和
藤通り大和田内科クリニック	大和田 一博
新井病院	関谷 栄
斎藤医院	斎藤 久雄
鈴木内科医院	鈴木 仁
上尾中央総合病院	橋本 佳明
畠内科歯科医院	畠 誠
戸田中央総合病院	田中彰彦
篠医院	篠 興太
熊谷ティアベテスクリニック	石丸 安明
加藤内科クリニック	加藤 哲也
秩父市立病院	勅使河原 正敏
水野医院	水野 実紀
皆川医院	皆川 真也
根岸内科代謝クリニック	根岸 清彦
朝霞台クリニック	石井 主税
防衛医科大学校	田中 祐司
防衛医科大学校	盛田 幸司
荻野医院	荻野 和律
石心会狭山病院	三好 洋二
中山クリニック	中山 伊知郎
ゆずの木台クリニック	鈴木 將夫
坂戸内科医院	千田 宣克

## 26.4 運営委員会

【SUCCEED Trial プロジェクトチーム】

埼玉医科大学	片山 茂裕
自治医科大学附属さいたま医療センター	川上 正舒
獨)西埼玉病院	成宮 学
埼玉社会保険病院	丸山 太郎
埼玉医科大学	栗田 卓也
獨協医科大学越谷病院	犬飼 敏彦
埼玉医科大学総合医療センター	松田 昌文
獨協医科大学越谷病院	麻生 好正

試験実施計画書・症例報告書・同意説明文書等の作成および変更、試験の進捗管理、中間解析検討、解析結果の評価など本試験運営上の意思決定を行う機関であり、試験全般の円滑な運営のための活動を行う。

## 26.5 効果・安全性評価委員会

### 【委員】

東京慈恵医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科 教授 宇都宮 一典

信州大学大学院医学研究科 加齢病態制御学分野（糖尿病・内分泌代謝内科） 教授 駒津 光久

東京女子医科大学中央検査部・糖尿病センター 准教授 佐藤 麻子

本試験が定めた評価項目判定基準に基づき、結果の評価最終判定および本試験で発生した重篤な有害事象その他安全性に関わる情報を評価・検討し、試験の継続、変更又は中止の必要性を、運営委員会に提言する。

## 27. 利益相反について

この調査の研究代表者は麻生 好正（獨協医科大学越谷病院内分泌代謝・血液・神経内科 電話 048-965-1111）です。なお、調査実施のために小野薬品工業株式会社から獨協医科大学越谷病院内分泌代謝・血液・神経内科に資金提供を受けています。

## 28. 参考文献リスト

Y. Iwamoto et al. :Endocrine Journal 2010 ,57(5), 383-394

Raz I et al. Diabetologia. 2006 ;49(11):2564-71

Ascner P et al. Diabetes Care. 2006 ;29(12):2632-7

Nonaka K et al. Diabetes Res Clin Pract. 2008;79:291-298.

小野薬品工業社内資料（国内第Ⅲ相長期投与試験）：製品情報概要 P19-20