

研究計画書

研究課題 糖尿病治療薬シタグリプチンとダパグリフロジンの糖尿病患者における糖・脂質代謝指標および血管内皮機能に対する効果に関する研究

1. 目的

糖尿病における食後の血糖上昇の抑制は、血管内皮機能障害を改善し将来の心血管イベントを低下させることが示されている。DPP4 阻害薬は、生理的なインスリン分泌刺激作用を増強する薬剤であり、膵保護作用の観点から好ましい作用を有する。また、本邦において新たに導入された SGLT2 阻害薬は尿細管のブドウ糖再吸収を抑制することにより尿中ブドウ糖排泄を増やし血糖を降下させる。これらの薬剤は標準用量を使用することにより、ほぼ同程度の血糖コントロールが得られるが、血管内皮機能に及ぼす影響については明らかではない。

今回我々が計画するのは、DPP4 阻害薬シタグリプチンと SGLT2 阻害薬ダパグリフロジンのオープンラベルクロスオーバー無作為比較試験である。これらを投与することによる空腹時の糖・脂質代謝指標および血管内皮機能への効果を比較する。

2. 方法

➤ 研究者

所属 循環器科 江崎裕敬

➤ 共同臨床研究機関

防衛医科大学校内科学 教授 池脇克則

➤ 被験者

研究に関する説明文書を手渡し、それに沿って口頭で詳しく説明した後、書面で同意を得ることのできた下記の条件を満たす糖尿病患者 33 名に対して実施する。事前に、あるいは試験当日も被験者には問診及びバイタルサイン測定を実施し、研究チームでカンファレンスを行い、以下の基準に従い参加の可否について検討する。

➤ 対象

以下の基準を全て満たす患者を対象とする。

- 1) 8週間以上の十分な生活療法および薬物療法を継続しても、ヘモグロビン A1c (HbA1c) $\geq 7\%$ の糖尿病患者 33名
- 2) 20歳以上 75歳未満
- 3) 性別不問
- 4) 外来患者
- 5) 研究参加に対する文書同意が得られた患者

(1) 除外基準

以下のいずれかに抵触する患者は本研究の対象外とする。

- 1) シタグリプチン、ダパグリフロジンの成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- 2) 1型糖尿病あるいは膵細胞抗体陽性の患者
- 3) 2次性糖尿病患者
肝疾患、膵疾患、甲状腺、下垂体、副腎等の内分泌疾患、薬剤性
- 4) コントロール不良な糖尿病患者 (HbA1c $\geq 10.0\%$)
- 5) GLP1受容体アゴニスト、DPP4阻害薬、SGLT2阻害薬投与中の患者
- 6) 過去6ヶ月以内に脳卒中、心筋梗塞及びその他入院を必要とする重篤な血管系疾患を発症した患者
- 7) 肝機能障害 (GOT (AST)、GPT (ALT) が基準値上限 (施設基準) の3倍を越える) 患者
- 8) 末期腎不全
- 9) 中等症 (NYHA III度) 以上の心不全患者
- 10) 悪性腫瘍ならびに予後不良な重篤疾患を有する患者
- 11) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
- 12) 主治医が医学的根拠から研究参加に不適切と判断した患者

➤ 主要評価項目

- (1) 血管内皮機能 (内皮依存性血管拡張反応 ; FMD)
- (2) 血圧 (診察室、家庭、自由行動下血圧測定 (ambulatory blood pressure monitoring ; ABPM))
- (3) 糖尿病指標 (HbA1c, 空腹時血糖、グリコアルブミン)

(4) 血清脂質

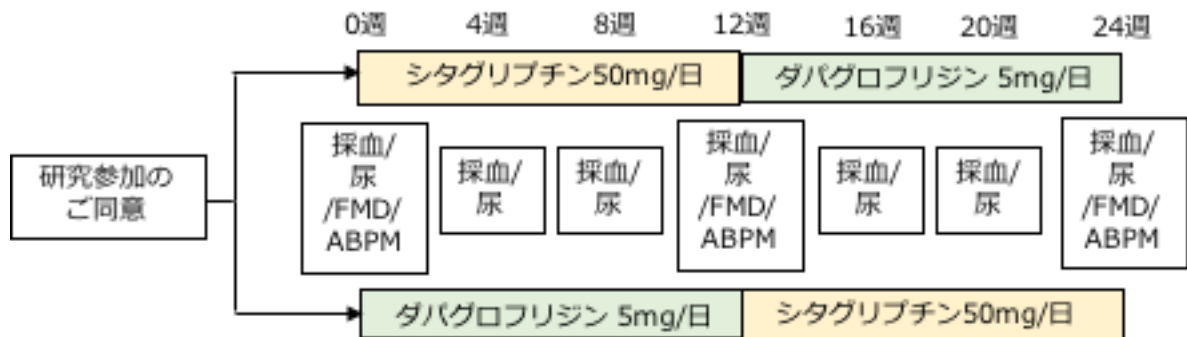
➤ 副次評価項目

- (1) アディポネクチンなど肥満マーカー
- (2) 高感度 CRP、MCP-1 など炎症マーカー
- (3) MDA-LDL・EC-SOD など酸化ストレスマーカー
- (4) アルブミン・クレアチニン・L-FABP など早期腎症のマーカー
- (5) 8-OHdG などの酸化ストレスマーカー
- (6) 血中・尿中尿酸値
- (7) 腹囲、身長、体重

➤ 試験手続き

各被験者に対し血糖の評価や合併症の有無等の検査を行い、上記基準をみたす対象を図に示すとおり、シタグリプチン→ダパグリフロジン群（シタグリプチン先行投与群）あるいはダパグリフロジン→シタグリプチン群（ダパグリフロジン先行投与群）に無作為割り付けを行う。採血/尿・FMD・ABPM・血圧/脈拍（家庭/診察室）・体重・腹囲の測定を行った後、それぞれの薬剤を投与、12週後に同様の検討を行う。その後、シタグリプチン先行投与群ではダパグリフロジンに、ダパグリフロジン先行投与群ではシタグリプチンに薬剤を変更し、さらに12週間同様の検討を行う。有害事象の発生時は主治医に連絡をしてもらい、必要に応じ受診していただいて必要な処置を行うこととする。

図 研究のスケジュール



➤ 血管内皮機能

血管内皮機能は、血流依存性の上腕動脈血管拡張反応を超音波断層法により測定することにより行う。一定の安静臥床後、水銀柱血圧計のマニシェットを前腕に巻き、収縮期血圧以上に加圧することにより5分間の駆血を行う。圧を解放したのち、2分間上腕動脈径を連続的に記録する。

➤ 試験中止基準

研究期間中、次にあたる場合は速やかに試験を中止し適切な対応を取るものとする。

- (1) 試験薬剤投与中にもかかわらず、血糖の急激な上昇や代謝状態の急激な増悪を認める場合。
- (2) その他、主治医が試験薬剤の使用の継続が不適切、または評価項目に影響を与えることが予想される薬剤の追加投与が必要と考えた場合。

➤ 試験に伴う危険

ダパグリフロジンおよびシタグリプチンは臨床で広く使用されている糖尿病治療薬であり、安全性の確立された薬剤ではあるが、服薬に伴い副作用が生じる可能性が考えられる。薬剤販売後に報告されている重篤な副作用は両薬剤とも低血糖があるがいずれも頻度の低いものである。また、試験開始前に被験者の健康状態を一通りチェックし（問診・バイタルサイン測定・血液生化学検査・心電図検査など）、被験者としてふさわしいかどうかを事前に十分に検討する。また、両剤の優劣（死亡率、心血管疾患罹患率、糖尿病腎症への進展、副作用など）は報告されていないため、無作為化による倫理的な問題はないものとする。

万一重篤な副作用が出現した場合は、当方において保険診療の範囲内で万全の処置を行う。また、本研究に伴い何らかの補償の必要性が生じた場合、所沢ハートセンターは金銭的補償をしない。

➤ 情報の取り扱い

得られた個人情報、所沢ハートセンターの個人情報管理者が厳重に管理し、公的な発表に際しては匿名化を行い個人が決して特定されないように留意する。血液・尿検体は、当該研究終了・論文発表後に破棄する。

3. 研究費

本研究にかかる費用は所沢ハートセンターおよび防衛医科大学校内科学の研究費で負担する。

4. 研究期間

平成30年4月～平成33年3月までを予定（ただし、被験者が速やかに集まれば1年以内に終了すると考える）。尚、研究結果については所沢ハートセンターの倫理委員会にその進捗状況を報告する。

糖尿病治療薬シタグリプチンとダパグリフロジンの糖尿病患者における 糖・脂質代謝指標および血管内皮機能に対する効果に関する研究

説明文書

1 はじめに

本研究への参加はあくまでも任意であり、参加に同意しなくても全く不利益を被ることはありません。また、一度研究に同意をしても、いつでも不利益を被ることなく撤回することができます。尚、本研究は糖尿病患者さんを対象として計画されたものです。

2 研究の背景

近年の研究で、糖尿病はより早い段階でより強力な治療を行うことで膵臓の機能が保存され、長い目で見た血糖コントロールが安定する上に、将来の脳血管疾患や心臓病、糖尿病の各種合併症を防ぐことができるとわかってきました。

3 本研究の目的

本研究では、すでに糖尿病治療薬として広く使用されているシタグリプチン（商品名：ジャヌビア）とダパグリフロジン（商品名：フォシーガ）という2つのお薬を比較いたします。これらのお薬については、副作用が少なく血糖値を改善するという事は以前の研究で分かっているのですが、血管の老化度にどのような影響があるかはまだ分かっていません。本研究では、シタグリプチンとダパグリフロジンの2つの薬について、1) 血管の広がり具合をみる検査（血管内皮機能）、2) 血圧/脈拍、3) 血糖と、血糖に関するホルモン（インスリン）、4) 血液中の中性脂肪・コレステロールなどの脂質、について比較検討するものです。

4 研究担当者

研究は以下の者で実施します。池脇は主に研究の安全性や方法に関して管理的な役割を担当します。研究に関する説明や実務的な役割は江崎が担当することになります。

主任研究者 所属 循環器科 江崎裕敬

5 共同臨床研究機関

防衛医科大学校内科学 氏名 池脇克則

6 方法及び期間

研究は合計で 24 週間実施します（図）。最初の受診（0 週）前日は夜 9 時以降の食事は控えて頂き受診当日、朝食抜きで来て頂きます（砂糖の入っていないお茶、水はかまいません）。受診の際、血圧・体重・腹囲・採尿を実施させて頂きます。血管の広がり具合（しなやかさ）をみる検査は超音波を使って腕の動脈をみます（内皮機能、FMD）。また、携帯型の血圧計を終日装着して測定する一日血圧測定（ABPM）を行います。下図のような血圧計を一日中装着していただき、小型のレコーダにより 24 時間の血圧を一定時間毎測定します。



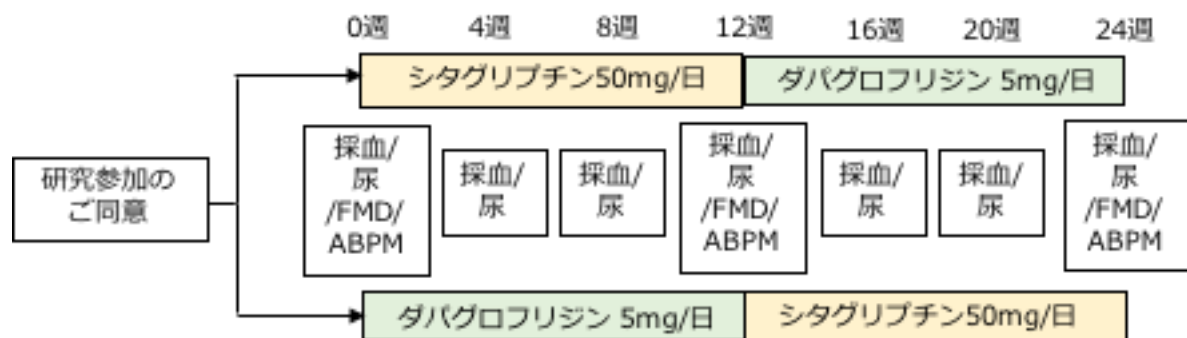
その日以降、シタグリブチンまたはダバグリフロジンを服用して頂きますが、どちらのお薬を先に使用するかは、主治医・研究グループの方で決めさせて頂きます。薬の量や投与方法などは通常の保険診療同様、糖尿病患者さんに行われている治療と全く同じです。従って、本研究をお断りになったとしても同じ薬を同様の方法・量で服用する場合があります。

最初の受診後、研究期間終了まで、ご家庭（または職場）で毎日 1 - 2 回、血圧・脈拍測定を行い、記録して頂きます。4 週ごとに受診をして頂きます。ご自宅で測定した血圧の記録を見させて頂くとともに、血圧などを測定させて頂きます。12 週間後には当初行った検査などを同じように行います。その日からお薬の切り替えを行います（図）。そしてさらに 12 週間後、同様の検査を繰り返すことにより、2 剤の比較を行います。

その他、試験当日に体調が悪いといった不測の事態があれば、全く不利益を被ることなく試験を中断いたしますので、ご遠慮なくおっしゃってください。

本研究は平成 33 年 3 月までに、糖尿病の方 33 名を対象として実施する予定です。

図 研究のスケジュール



7 本研究のメリット・デメリットについて

本研究のメリットとしては、糖尿病や血管の状態を詳細な検査を用いてより詳しく知ることができるということ、そしてお薬の向き不向きを知ることができることなどです。

デメリットとしては、シタグリブチンおよびダパグリフロジンの副作用があります。しかし、両方のお薬はともに臨床で広く使用されている糖尿病治療薬であり、安全性の確立された薬剤です。たとえ本研究への参加をお断りになられても、これらのお薬が使用される場合があります。どんなお薬でも副作用がございます。これらのお薬販売後に報告されている重い副作用については低血糖がありますが、いずれもまれなものです。万一これらの副作用が出現した場合は、当方において保険診療の範囲内で万全の処置を行いません。また、通常の診療と同様に、お薬のためにお体の不具合が起きていると感じられたときには、ご遠慮なく主治医、またはそれに代わるものにご連絡ください。必要な処置を行います。

尚、本研究への参加に同意しないことをもって不利益な対応を受けることはありませんし、同意をした後でもいつでも不利益を受けることなく撤回することが可能です。

本研究の成果により特許権が生じる可能性は極めて少ないと考えられますが、特許権等が生じた場合の帰属先は所沢ハートセンターとなります。

本研究から生じた貴重なデータは論文・教科書・学会発表等の形で学術的用途に供されますが、その際は被験者の方の個人情報に留意し、個人を特定できないようにした上（匿名化）で本研究の成果を公表させていただきます。個人情報の保護については、個人情報管理者が厳重に管理等を行います。また、本研究の結果については、年に1回所沢ハートセンターの倫理委員会にその進捗状況を報告します。

8 本研究のサポート体制について

我々は試験に伴って突発的な事故が起こらないよう細心の注意を払いますが、万一不測の事故が生じた場合は当方において保険診療の範囲内で万全の処置を行ないます。尚、本研究に伴い何らかの補償の必要性が生じた場合、所沢ハートセンターおよび防衛医大病院が金銭的補償を行うことはありません。

8 本研究に係る資金について

本研究に係る資金については、所沢ハートセンターおよび防衛医大の研究費を使用します。

説明日時 平成 年 月 日
時 分～ 時 分まで

説明者

印

住所 〒

電話：

内線

同意書

所沢ハートセンター 院長 殿

件名： 糖尿病治療薬シタグリプチンとダパグリフロジンの糖尿病患者における糖・脂質代謝指標および血管内皮機能に対する効果に関する研究

平成 年 月 日 時 分から 時 分まで

に於いて

所属 官職 氏名 より

- 1 研究の目的・方法
- 2 予想される効果及び副作用
- 3 同意しない場合でも不利益を受けないこと。
- 4 同意を撤回した場合でも不利益を受けないこと。
- 5 人権、その他保護について配慮されていること。
- 6 研究に参加した場合の費用など。

について、説明文書に基づき、十分説明を受け、理解しましたので、自らの意思でこの研究へ参加することに同意します。

同意年月日 年 月 日

住 所

氏 名

研究協力同意の取り消し請求書

研究責任者

電話番号 04-2940-8611

江崎 裕敬 宛

FAX番号 04-2940-8613

郵便番号 359-1142

所沢市上新井2-61-11 所沢ハートセンター

私は、「糖尿病治療薬シタグリプチンとダパグリフロジンの糖尿病患者における糖・脂質代謝指標および血管内皮機能に対する効果に関する研究」について研究協力の同意をいたしましたが、以下の内容の研究協力の同意を取り消します。なお、提供した調査資料や血液などから収集した生体試料については、速やかに破棄してください。

(差し支えなければ、同意を取り消される理由をお書きください)

氏名の欄にご自分でお名前をお書きの上、研究責任者宛てに郵送またはFAX でお送りください。

平成 年 月 日

氏名 (自署)

住所