

研究計画書

研究課題 糖尿病治療薬エキセナチドとシタグリプチ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。GLP-1 受容体作動薬（エキセナチド）および DPP4 阻害薬（シタグリプチン）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。GLP-1 受容体作動薬エキセナチドは週一回皮下注射投与が可能という特徴をもつ。GLP-1 受容体作動薬および DPP4 阻害薬の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 阻害薬エキセナチドとシタグリプチ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. 研究担当者

・ 研究者

所属 所沢ハートセンター 循環器科 氏名 江崎 裕敬

所属 自衛隊富士病院 氏名 伊藤 美沙

・ 共同研究者

所属 防衛医大 神経・抗加齢血管内科 氏名 池脇 克則

3. 方法

➤ 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) ≥ 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) エキセナチド、シタグリプチ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、DPP 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 倍を超える) 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)

- (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
- (5) 腹囲、体重

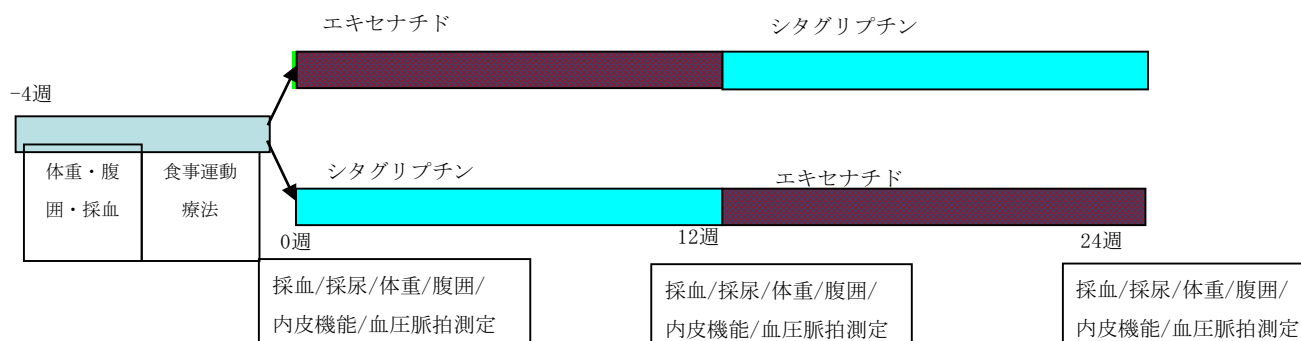
➤ 副次評価項目

- (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) 血中・尿中尿酸値

➤ 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、エキセナチド→シタグリプチン群（エキセナチド先行投与群）あるいはシタグリプチン→エキセナチド群（シタグリプチン先行投与群）に無作為割り付けを行う。研究開始前の4週間にエキセナチド自己注射の教育を実施したのちに、採血/尿・血管内皮機能（FMD: flow mediated dilation）・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、エキセナチド先行投与群ではシタグリプチンに薬剤に、シタグリプチン先行投与群ではエキセナチドへ変更し、さらに12週後同様の検討を行う。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 (FMD: flow mediated dilation)

血管内皮機能 (FMD: flow mediated dilation) 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評価する。一定の安静臥床後、水銀柱血圧計のマンスレットを前腕に巻き、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

エキセナチドおよびシタグリブ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、エキセナチドの主な副作用としては注射部位のしこり・かゆみ、吐き気、嘔吐、下痢、便秘などが報告されている。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研究主任・分担者も交えて事前に十分に検討する。

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および自衛隊富士病院は金銭的補償をしない。

➤ 情報の取り扱い

得られた個人情報は、所沢ハートセンターの個人情報管理者の指導のもとで、本研究に携わらない藤野陽子がすべての個人情報を厳重に管理し、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。

4. 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の研究費で負担する。

5. 研究期間

倫理委員会承認後～平成31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。

糖尿病治療薬エキセナチドとシタグリプチ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たとしても、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。特に、GLP-1 受容体作動薬（血糖をさげるくすりの一種）の週1回の注射には、糖尿病指標の改善作用だけでなく、若干体重が減るというメリットがあります。

また、糖尿病患者においては、血管内皮機能が悪いことがわかっています。血管内皮機能とは血管の老化度の指標であり、超音波を使って二の腕の動脈の血管の広がり具合（しなやかさ）をみることで検査します（FMD: flow mediated dilation）。この内皮機能が悪いと将来の脳血管疾患や心臓病、糖尿病の各種合併症がおこりやすくなることが知られています。

3 本研究の目的

本研究では、すでに糖尿病改善効果がみとめられているエキセナチドとシタグリプチンという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ことが以前の研究で分かっているのですが、血管のしなやかさにどのような効果があるかまだ分かっていません。本研究では、注射薬エキセナチドと内服薬シタグリプチンの2つの薬について、1) 血管内皮機能、2) 血圧/脈拍、3) 血糖と、血糖に関係するホルモン（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。本研究は、倫理委員会承認後～平成31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。

4 研究担当者

研究は以下の者で実施します。江崎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伊藤が担当することになります。

主任研究者 所沢ハートセンター 氏名 江崎裕敬

分担研究者 自衛隊富士病院 氏名 伊藤美沙

5 共同臨床研究機関

防衛医科大学校病院 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いただき受診当日、朝食抜きで来ていただきます。(糖分の入っていない飲み物でしたら、飲んでいただいてもかまいません。)

受診の際、血圧・体重・腹囲の測定及び、採血・採尿を実施させていただきます。その後、超音波を使って血管内皮機能をみます。二の腕を血圧計で一定時間巻いた後、超音波で腕の血管をみます。

その日 (0 週) 以降、エキセナチド (商品名: ビデュリオン) を自己注射、または、シタグリプチン (商品名: ジャヌビア) を服用していただきますが、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いただきます。エキセナチドの自己注射に関しては、事前に取り扱い方について資料を用いながら説明させていただきます。もし、注射に不安がある方は、病院 (診療室) において、看護師等の指導の下で行うこともできます。薬の量や投与方法などは通常の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・注射する場合があります。

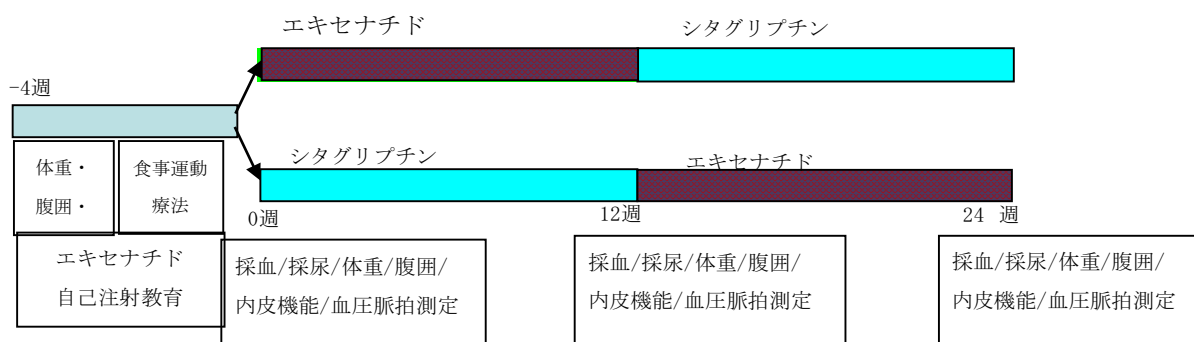
最初の受診後、研究期間終了まで、ご家庭 (または職場) で毎日 1 - 2 回、血圧・脈拍測定を行い、記録していただきます。また、原則として 4 週間おきに受診していただきます。これはお薬の有害作用がないかを確認するためであり、通常の糖尿病患者診療においても同様に行われていることです。

12 週間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 つのお薬の比較

を行います。

体調が悪いなど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研究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。

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、エクセナチドおよびシタグリプチンの副作用があります。しかし、両方とも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お薬です。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あります。報告されているこれらのお薬の副作用については低血糖がありますが、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、体調が悪いなど感じられたときには、主治医、またはそれに代わるものにご連絡ください。

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み出される可能性は極めて少ないと考えられますが、特許権等が生み出され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、所沢ハートセンターの個人

情報管理者の指導の下で、藤野陽子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及び自衛隊富士病院が金銭的補償を行うことはありません。

9 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

自衛隊富士病院 院長 殿

件名： 糖尿病治療薬エキセナチドとシタグリプチ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

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

伊藤 美沙 宛

電話番号 0550-75-2311

FAX番号 0550-75-2311

郵便番号 410-1431

駿東郡小山町須走481-27自衛隊富士病院

私は、「糖尿病治療薬エキセナチドとシタグリプチ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。研究協力の同意を取り消します。なお、提供した調査資料は、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