

様

試験研究の参加と協力をお願い

【試験研究名： 2型糖尿病におけるダパグリフロジンのアルブミン尿抑制効果に関する多施設共同試験： ヨコハマ アイダ研究】

1 試験研究の目的

今回の研究の目的は、アルブミン尿を合併した2型糖尿病患者さんを対象として、糖尿病治療薬であるSGLT2阻害薬ダパグリフロジン（商品名：フォシーガ®）を原則24週間服薬していただき、アルブミン尿、血糖値、家庭血圧、酸化ストレスに与える影響を検討することを目的としています。

2 試験研究の方法及び期間（本研究の特徴）

本試験は、妥当性や方法について、当院の倫理審査委員会で十分検討し、科学的、倫理的に問題ないことが確認され、承認を得ております。その承認をもって、公立大学法人横浜市立大学附属病院長より、研究実施の許可をもらっています。

本研究の全体の実施期間：平成27年7月1日 ～ 平成31年12月31日

予定登録例数：80例（中央判定への予測最大登録症例数：100例）

（1）対象とする患者さんについてどのような患者さんに参加をお願いするか。

対象は20歳以上80歳未満の男女のアルブミン尿を合併した2型糖尿病患者さんで、 $7.0\% \leq \text{HbA1c (NGSP値)} \leq 10.0\%$ の方です。但し、1) 妊娠中、妊娠している可能性がある、または治療期間中に妊娠を希望する患者さん、2) クレアチニンキナーゼ (CK) が著しく高い患者さん、3) 重症の肝機能障害あるいは肝不全の患者さん、4) 重症のうっ血性心不全患者あるいは急性心不全の患者さん、5) 過去6ヶ月間における糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡（前昏睡を含む）の既往のある患者さん、6) 重症感染症の患者さん、7) 全身麻酔手術前あるいは術後の患者さん、8) 重症外傷の患者さん、9) ダパグリフロジンに過敏症の既往のある患者さん、10) 1ヶ月以内にSGLT2阻害薬を服薬したことがある、あるいはすでにダパグリフロジン以外のSGLT2阻害薬を服薬中の患者さん、あるいは、11) 担当医師が調査対象として不適当と判断した患者さんは今回の対象とはなっていただけません。

（2）SGLT2阻害薬ダパグリフロジン（商品名：フォシーガ®）による具体的な治療方法および守ってもらうこと

調査期間は全体で最大32週（8ヶ月）間です。方法は、最初に最大14週（3ヶ月）間現在の状態を診察した後、ダパグリフロジン5 mg（フォシーガ®錠5 mg）を1日1回朝食後に服用していただくことから開始していただき、HbA1c < 7.0%を治療目標として担当医師の判断にて必要に応じてダパグリフロジン 10 mg（フォシーガ®錠10 mg）にまで増量し、24週（6ヶ月）間服用していただきます。ダパグリフロジンの内服用量は患者さんの症状によって増やしたり減らしたりして調節することがあります。

本調査開始時、8週（2ヶ月）後、16週（4ヶ月）後、24週（6ヶ月）後に、**当日は採血が終了するまで、食事*1をとらずに（診察が終わるまで糖尿病のお薬は服薬しない）**、診察（体重、診察室血圧・脈拍）、尿・血液検査、服薬確認、副作用評価を受けていただきます。また、ダパグリフロジン（フォシーガ®錠5 mg、10 mg）の服用を含めまして治療法自体は通常の治療と変わりません、多くの検査項目は通常診療で実施される検査でいずれも保険適応となっています。保険適応外検査項目を含む一部の尿・血液検査の費用につきましては私どもの研究費からお支払いします。

また、開始時と24週（6ヶ月）後に、受診前7日間にわたって朝食前、就眠前、およびプログラム自動設定による夜間（4回）の家庭血圧を測定いただきます。家庭血圧については、各調査時点の前7日間の朝食前および就眠前に1分おきに3回連続で測定して記録していただきますが、夜間血圧測定は私どものプログラム設定により午前2時、3時、4時、5時に自動的に測定されます。これは、夜就眠時の血圧、および家庭血圧の測定時の血圧のばらつきで評価される血圧変動がともに、腎機能障害の進行や心血管合併症の発症のしやすさと関連する可能性が指摘されているためであり、今回服用いただくSGLT2阻害薬ダパグリフロジンでは特に夜間血圧低下を含む血圧低下作用の可能性が指摘さ

れているからです。本調査では患者さん毎に専用の家庭血圧計をお渡ししますので、家庭血圧計を購入いただく必要はありません。

なお、本調査期間中におきましても、薬物治療を含むリスクファクターの是正（糖尿病治療薬による血糖管理、降圧薬による血圧管理、スタチンなどの脂質異常症治療薬投与、抗血小板薬投与などを含む）は継続されますが、糖尿病治療薬、降圧薬、脂質異常症治療薬につきましては、プロトコル治療期間中は原則として種類・用量を変更しないこととしております。

※1当日は採血が終了するまで、食事をとらず（午後外来の場合は朝食可、朝の糖尿病のお薬は服用し、昼食不可）に受診してください。ただし、水・お茶（糖分や牛乳・クリームの入っていないもの）は飲水可です。

（3）実施する検査について

この調査においては以下の検査をします。

| 項目 | 実際の検査 |
|--------------------|--|
| 理学的所見 | 体重、肥満度、診察室血圧・脈拍 |
| 家庭血圧測定 | 家庭血圧・変動性、夜間家庭血圧・変動性 |
| 尿検査 | 尿定性（糖・蛋白・潜血）、尿アルブミン/クレアチニン比、尿ナトリウム/クレアチニン比 |
| 尿検査（保険適応外） | 尿L-FABP/クレアチニン比、尿IV型コラーゲン/クレアチニン比、尿8-OHdG/クレアチニン比 |
| 血算検査 | 白血球数、赤血球数、血小板数 |
| 糖代謝 | 空腹時血糖、HbA1c |
| 肝機能、腎機能、尿酸、電解質 | AST、ALT、ALP、 γ GTP、CK、尿素窒素、血清クレアチニン、推算糸球体濾過量（eGFR）、尿酸、Na、K、Cl、Ca、P |
| 脂質代謝 | HDL-コレステロール、総コレステロール、中性脂肪 |
| 脂質代謝（保険適応外） | LDL-コレステロール（直接測定法） |
| 酸化ストレス、抗酸化力（保険適応外） | ペントシジン、血液の酸化度（ヒドロペルオキシド）測定（d-ROMs）、血液の抗酸化力（還元度）測定（BAP） |
| その他 | ダパグリフロジン（フォシーガ®錠）内服量、目標HbA1c値（HbA1c <7.0%）達成率、服薬状況 腎症病期（開始時/24週後・中止時のみ） |
| 副作用 | 有害事象評価 |

下に示した表がこの調査のスケジュールです（○：実施）。

| 測定項目 | 調査開始前 -14週以内 | 調査開始時 (空腹時) | お薬服用 8週後 (空腹時) | お薬服用 16週後 (空腹時) | お薬服用 24週後/中止時 (空腹時) |
|----------------|-----------------|----------------|----------------------|-----------------------|---------------------------|
| 自他覚症状 | | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 理学的所見 | | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 家庭血圧測定 | | ○ | | | ○ |
| 尿検査 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 尿検査（保険適応外項目） | | ○ | | | ○ |
| 血算検査 | | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 糖代謝 | ○（HbA1c） | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 肝機能、腎機能 | ○ | | | | |
| 肝機能、腎機能、尿酸、電解質 | | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 脂質代謝 | | ○ | | | ○ |

| | | | | | |
|---------------------------|--|---|---|---|---|
| 酸化ストレス, 抗酸化力 (保険適応外項目) *1 | | ○ | | | ○ |
| その他 | | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 副作用 | | | ○ | ○ | ○ |

*1については、横浜市立大学研究室にて測定し、研究室冷凍庫内にて試験終了まで保管します
尿検査 (保険適応外項目)、脂質代謝、については株式会社SRLの外部機関にて中央測定をいたします。

<問い合わせ先>

株式会社 エスアールエル 代表取締役：東 俊一

担当：竹村健太郎

〒220-0004 横浜市西区北幸2-10-27

TEL：045-314-0201 FAX：045-314-0256

E-mail：k-takemu@srl.srl-inc.co.jp

URL：http://www.srl-group.co.jp/

3 予期される効果及び危険性 (先行研究の有無及びその内容)

現在までの臨床研究の結果からも、糖尿病での腎臓合併症では重症度には関係なく、アルブミン尿を減少させる治療が腎機能障害の進行による末期腎不全 (透析) や心血管合併症を抑制するために重要であると考えられます。今回、本研究において服用いただくダパグリフロジン (商品名：フォシーガ®) は新しい2型糖尿病の治療薬として開発された薬剤です。ダパグリフロジンは腎の尿細管での糖の再吸収を抑制することにより尿糖の排泄と尿量を増加させることにより、血糖値を低下させます。また、尿糖の排泄増加作用は、カロリー消費を亢進させ、また尿量も増加することにより、体重減少効果や降圧効果も副次的にもたらすことが報告されています。今回アルブミン尿を呈する2型糖尿病患者さんにダパグリフロジンを服用いただくことにより高血糖や夜間血圧の改善を介したアルブミン尿減少や酸化ストレス抑制などの治療効果が確認できると予測されますが、本調査自体は日常診療の範囲内でのものであり、それを超える危険性はありません。なお、ダパグリフロジン (商品名：フォシーガ®) の添付文書には、重大な副作用として、頻度は低いですが、重症低血糖、ケトアシドーシス、脱水・脳梗塞等、皮膚症状、尿路・性器感染症が記載されています。

また、ダパグリフロジン (商品名：フォシーガ®) は、すでに厚生労働省により認められた薬剤であり、この治療が原因で健康被害が生じた場合については、私どもが責任をもって治療にあたりますが、その治療費は通常の保険診療による支払いとなり、健康被害に対する金銭的な補償はありません。

4 試験研究への参加に同意しない場合の治療法について

この試験研究に協力して頂くかどうかはあなたの自由です。たとえ参加を断った場合でも、他の糖尿病の薬物療法による治療を行います。糖尿病の薬物治療は、経口血糖降下薬療法と注射薬療法に大別されます。経口血糖降下薬には、従来から、ビッグアナイド薬、速効型インスリン分泌促進薬 (グリニド薬)、 α -グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン薬、スルホニルウレア (SU) 薬、DPP-4阻害薬があります。また、注射薬療法は従来インスリン療法を意味していましたが、最近ではGLP-1受容体作動薬による注射薬療法も開発されています。したがって糖尿病治療のための他の適切と考えられる薬物療法を行いますので、今後の治療においても不利益になるようなことは一切ありません。

5 試験研究への参加に同意した場合でも随時これを撤回できること

この試験に参加するかどうかはあなたの自由な意思で決められます。強制ではありません。説明を十分に理解いただき、この試験に参加して頂くことに同意された場合には、「同意書」を記入し、担当医師へ提出してください。同

同意書は横浜市立大学附属病院で保管し、あなたには同意書の写しとこの説明文書をお渡しします。また、参加途中であっても、いつでも同意を取り消すことはできます。同意しない場合や同意を取り消した場合でも、その後の診療などに不利益を及ぼすことは一切ありません。同意を取り消したい場合には、この説明文書の「12 本試験の実施者及びお問合せ・ご相談先」の相談連絡先または相談窓口へご相談ください。この研究に協力して頂くことに同意された後、または、参加途中であっても、いつでも辞退することができます。

また、試験参加中に新しい情報が得られた場合は速やかにお伝えします。

6 試験研究に関わる費用について

ダパグリフロジン（フォシーガ錠5 mg、10 mg）による糖尿病治療、また、薬物治療を含むリスクファクターの是正（糖尿病治療薬による血糖管理、降圧薬による血圧管理、スタチンなどの脂質異常症治療薬投与、抗血小板薬投与などを含む）に関連した治療自体は通常の治療と変わりません。多くの検査項目は通常診療で実施される検査でいずれも保険適応になっています。保険適応外検査項目を含む一部の尿・血液検査の費用につきましては私どもの研究費から支出し、原則追加負担はありません。また、家庭血圧計（オムロン自動血圧計：HEM-7252G-HP）も調査期間中患者さんに貸与させていただきますので経済的負担は生じません。

また、本試験はアストラゼネカ株式会社^{※2}と横浜市立大学との契約に基づく医師主導研究支援金のもとに実施しています。アストラゼネカ株式会社は、医学的な視点から本研究が円滑に実施されるために支援金を供給し、特定の企業・団体の利益や便宜を図るものではありません。

※2：アストラゼネカ株式会社（小野薬品工業株式会社と一緒にフォシーガ錠を販売しています）

7 その他、人権保護に関し必要な事項

試験研究に参加して頂くことは自発的なものですから、あなたの気持ち大切にされます。あなたの氏名やプライバシーが外部に漏れる心配は全くありません。研究や薬について何か質問や心配事がありましたら、いつでも遠慮なく申し出て下さい。

また、あなたの名前や病気のことなどの個人のプライバシーに関する秘密は固く守られることを保証します。

8 試験研究成果の発表について

試験研究成果については、今後の治療に役立てるため、学術集会や論文などで発表・公表させていただく場合がございます。しかし、あなたのお名前等の個人の秘密は堅く守られることを再度お約束させていただきます。

9 関係者が適正な実施のために診療に関する記録を閲覧すること

研究の適正な実施のために、関係者（※3）が閲覧させていただく可能性があります。

※3「関係者」とは守秘義務を負う本研究の関係者全てを指します。

10 研究から知的財産権が生じた場合、その権利が協力者に属さないこと

この研究の成果により、特許権等の知的財産権が生じる可能性があります。その権利は全て研究者およびその研究機関に帰属し、患者さんには生じません。

11 本試験の情報公開

この臨床試験に関する情報は、UMIN (University hospital Medical Information Network) 臨床試験登録システム (<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>) に公開されます。このウェブサイトはどなたでも、試験内容や進捗状況等をご覧いただけます。試験終了後、試験結果の概要が公開されますが、あなたを特定する情報は一切含まれません。

1 2 本試験の実施者及びお問合せ・ご相談先

この臨床試験の内容に関して知りたいこと、相談などがある場合には、以下の連絡先にお電話ください。また医師に相談しづらいことがございましたら、福祉・継続看護相談室（公立大学法人横浜市立大学附属病院 2階）のソーシャルワーカーへご相談ください。

お問合せ先

済生会横浜市南部病院

腎臓高血圧内科主任部長 岩本 彩雄

糖尿病内分泌内科医長 長田 潤

TEL：045-832-1111

ご相談先

〒234-0006 横浜市金沢区福浦三丁目9番地

公立大学法人横浜市立大学附属病院

福祉・継続看護相談室 ソーシャルワーカー

電話番号：045-787-2800（代表）

FAX番号：045-787-2903（福祉・継続看護相談室）