

病院・施設・大学・教職員用

(受付番号 - -)

国際医療福祉大学

研究計画書 (新規) ・ 継続用)

(西暦)2022年 4月 30日

	施設 :	国際医療福祉大学
	所属 :	糖尿病・代謝・内分泌内科学
研究責任者	職名 :	主任教授
	氏名 :	竹本 稔 (印)
	電話番号 :	0476-35-5600
	Mail:	minoru.takemoto@iuhw.ac.jp
所属長	職名 :	主任教授
	氏名 :	竹本 稔 (印)

1. 研究の名称 指針第7(1)① ドラッグナীব 2型糖尿病患者に対する SGLT2 阻害薬および DPP4 阻害薬の第一選択薬としての有効性・安全性の比較検討

2. 研究の実施体制 (研究機関の名称及び研究者等の氏名を含む。) 指針第7(1)② 資格・役割・分担など

研究者氏名	研究機関名	所属・職名	資格・役割・分担など
竹本 稔	国際医療福祉大学	糖尿病・代謝・内分泌内科学、主任教授	研究立案、実行
吉田 知彦	国際医療福祉大学	糖尿病・代謝・内分泌内科学、准教授	研究実行
山縣 弘規	国際医療福祉大	糖尿病・代謝・内分泌内科学 大学院生	研究実行

【研究協力者】

【研究事務局】

国際医療福祉大学 竹本 稔

【個人情報の管理責任者及び分担者】

国際医療福祉大学 竹本 稔

【外部解析もしくは測定機関】

なし

【共同研究機関】

なし

【データ提供機関】

なし

3. 研究実施期間 承認日以降 ～ 2024年12月31日
指針第7(1)④

4. 研究の目的と意義 (1) 研究の目的及び意義
指針第7(1)③

本邦における糖尿病患者数は1000万人と推計されており、増加傾向である¹⁾。糖尿病の管理には、血糖コントロールだけではなく、低血糖や体重増加を起こさないことが重要である。現在、多くの糖尿病治療薬が使用できる中、坊内ら²⁾はレセプト情報・特定健診等情報データベースより成人2型糖尿病患者に対する第1選択薬はDPP4阻害薬が65.1%、メトホルミンが15.9%、SGLT2阻害薬が7.6%と報告した。一方、米国のStandards of Medical Care in Diabetesでは、患者背景によってSGLT2阻害薬が第1選択薬として推奨されている³⁾。本邦においても、今後、SGLT2阻害薬が第1選択薬として処方される機会が増えると想像されるが、日本人において、糖尿病薬物治療の第1選択薬として、SGLT2阻害薬の有用性の検討は不十分である。そこで、本研究の目的は、2020年3月から2023年12月までに国際医療福祉大学成田病院を受診したドラッグナイーブな2型糖尿病患者に対するSGLT2阻害薬とDPP4阻害薬の第1選択薬としての有効性及び安全性を、後方視的に比較検討することである。

(2) 予想される医学上の貢献及び意義

糖尿病患者背景による有用な薬剤選択の一助となり、糖尿病治療の向上に貢献することができる。

5. 研究の方法
指針第7(1)④

(1) 研究方法の概要

国際医療福祉大学成田病院にて、ドラッグナイーブな2型糖尿病患者に対してSGLT2阻害薬あるいはDPP4阻害薬単剤で治療中の患者を診療録から抽出し、各薬剤の有効性と安全性について傾向スコアマッチングを使用して後方視的に比較検討する。

(2) 研究のデザイン

国際医療福祉大学成田病院 単独・後向き介入のない研究(症例対照研究)

(3) 評価の項目及び方法

1) 主要評価項目

ベースラインから24週後のHbA1c変化量

2) 副次的評価項目

・ベースラインから24週後の、空腹時もしくは随時血糖値、体重、血圧、AST、ALT、 γ -GTP、クレアチニン、eGFR、尿アルブミン、尿蛋白、HDL-cho、LDL-cho、TG、CPR、IRI、HOMA-R、尿酸、NT-proBNP、血小板、ヘマトクリット、Fib-4index、心拍数、血圧、CTRの変化量、体組成(BIA法)、骨密度(DEXA法)、骨格筋量(BIA法、CT)、冠動脈周囲脂肪組織量(CT)、冠動脈石灰化スコア(CT)

・低血糖などの有害事象発生率

(4) 統計解析方法

カテゴリー変数はフィッシャーの直接確率検定を行い、連続変数はマンホイットニーのU検定を使用する。各群の投与前後の比較にはウィルコクソンの順位和検定を行い、連続変数間の相関は順位相関係数を使用する。患者背景を揃えるために1:1の傾向スコアマッチングを用いて観察可能な交絡因子を調整する。マッチングのキャリパーは標準偏差の20%とする。P値が0.05未満の場合を統計学的有意差ありとする。

(5) 観察の対象となる治療方法

SGLT2阻害薬は、ルセオグリフロジン®錠 2.5mg(製品名:ルセフィ®錠 1日1回朝食後投与)、ダパグロフロジン®錠 5mg(製品名:フォシーガ®錠 1日1回投与)、エンパグリフロジン®錠 10mg(製品名:ジャディアンス®錠 1日1回朝食後投与)のいずれかが投与されている。

DPP4阻害薬は、シタグリプチン®錠 50mg(製品名:グラクティブ®錠 50mg 1日1回投与)、リナグリプチン®錠 5mg(製品名:トラゼンタ®錠 1日1回投与)、のいずれかが投与されている。

(6) 観察および検査項目(用いる試料・情報)とその実施方法

以下の項目について、観察および検査を実施し、そのデータを本研究に利用する。これらはすべて日常診療で実施される項目であり、その頻度も日常診療と同等である。

1) 患者基本情報: 年齢、性別、診断名、

2) 血液検査

糖尿病治療薬として SGLT2 阻害薬あるいは DPP4 阻害薬を単独で服用している患者を診療録から抽出する。

3) 画像データ

糖尿病治療薬として SGLT2 阻害薬あるいは DPP4 阻害薬を単独で服用している患者を診療録から抽出する。

(7) 予定する研究対象者数

600 名

(8) 対象者数の設定根拠

本研究は日常診療下の介入のない研究であり、研究期間内での実施可能数として設定した。

(9) 研究対象者の研究参加予定期間

後ろ向き観察研究のため該当しない

(10) 研究参加者に対する研究終了(観察期間終了)後の対応

後ろ向き観察研究のため該当しない

(11) 研究参加の中止基準

後ろ向き観察研究のため該当しない

(12) 研究の変更、中断・中止、終了

本研究の研究計画書や同意説明文書等の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ倫理審査委員会の承認を必要とする。研究の倫理的妥当性や科学的合理性を損なう事実もしくは情報、または損なうおそれのある情報を得た場合は、速やかに安全性情報に関する報告を行う。研究実施の適正性や研究結果の信頼性を損なう事実もしくは情報、または損なうおそれのある情報を得た場合は、速やかに不適合等報告書を提出し、研究を中止あるいは終了する。また、研究の中断または中止を決定した時は、遅滞なく学長にその理由とともに文書で報告する。

(13) 他機関への試料・情報の提供

該当しない

6. 研究対象者 (1) 研究対象者の選定方針

の選定方針

指針第7(1)⑤

1) 選択基準

1. 2 型糖尿病の患者

2. 糖尿病治療薬として SGLT2 阻害薬あるいは DPP4 阻害薬を単独で服用している患者

3. 2020 年 3 月 17 日から 2023 年 12 月 31 日の間に受診した患者

2) 除外基準

1. 自己判断により内服を中止した症例

2. 1 型糖尿病の症例

3. 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある症例

4. 使用薬剤の成分に対し過敏症の既往歴のある症例

5. 重度の腎機能障害 (eGFR 30 ml/min/1.73 m² 未満) 又は透析中の末期腎不全症例

6. 重篤な肝機能障害のある症例

7. 妊娠中または授乳中の症例

8. その他、研究責任者が研究対象者として不適切と判断した症例

「選択基準の全てを満たす患者、但し、除外基準の1項目以上を満たす場合は除外する。

(2) 対象者の属性

対象数: 600名

性別: 男・女

年齢層: 20歳～100歳

(3) 対象者の選定方法

[研究協力依頼状の添付 あり なし]

[募集要領の添付 あり なし]

- (4) 研究開始後に対象者を除外する条件
特になし
- (5) 大学生、大学院生を対象とする場合
該当しない

7. 研究の科学的合理性の根拠
指針第7(1)⑥

DPP4 阻害薬は、肥満が少なくインスリン分泌が少ないとされるアジア人に有効であると報告されており⁵⁾、日本では糖尿病治療薬の第1選択薬として使用される機会が多い²⁾。一方、SGLT2 阻害薬は2015年のEMPA-REG outcome試験⁴⁾発表後、多くの大規模臨床試験が報告され、海外のガイドラインでは糖尿病治療薬の第1選択薬として位置付けられるようになった²⁾。近年、SGLT2 阻害薬とDPP4 阻害薬の有用性について比較した報告も発表されており、SGLT2 阻害薬の多面的な効果がDPP4 阻害薬よりも優れているという報告⁶⁾や第一選択ではないが直接比較についても報告されている⁷⁾。しかし、両薬剤の単独投与における有効性を比較した報告は少ない。そこで、今回、当院において、SGLT2 阻害薬あるいはDPP4 阻害薬を単独投与された患者を後方視的に比較検討し、今後の糖尿病治療における薬剤選択の一助とするために研究を開始することにした。

8. インフォームド・コンセントを受ける手続等
指針第7(1)⑦

(1) 手続き方法

本研究は、通常診療において得られた診療録のみを用いる観察研究であるため、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に則り、あらかじめ情報を通知・公開する。また、対象者等が拒否できる機会を保障する方法(オプトアウト)とする。

(2) 同意取得の具体的方法

1) 説明の方法

- ① 文書を添えて口頭にて説明する
(対象者の属性:)
- ② 文書の配布のみで口頭による説明はしない
(対象者の属性:)

理由:

- ③ 文書は配布せず口頭のみで説明をする
(対象者の属性:)

理由:

④ その他

(対象者の属性: 国際医療福祉大学成田病院受診者 600名)

理由: 本臨床試験は患者への侵襲や介入もなく診療情報等の情報のみを用いる研究であり、国が定めた指針に基づき、研究の目的を含めて、研究の実施についての情報をホームページに(<https://narita.iuhw.ac.jp/labo-tounyo/research/>)公開する。さらに拒否の機会を保障する。

2) 説明の実施者

- ① 研究代表者(申請者)
- ② 申請者以外の者

氏名:

所属:

資格:

2) 同意取得の具体的方法

- 対象者から文書によるインフォームド・コンセントを得る
- 対象者から口頭によるインフォームド・コンセントを得たうえで、
説明の方法並びに受けた同意の内容に関する記録をとる: 記録先()
- 通知・公開
- オプトアウト
- 調査等に回答することをもって同意とみなす
()

<p>9. 個人情報等の取扱い(匿名化する場合、匿名加工情報又は非識別加工情報を作成する場合にはその旨を含む。)</p>	<p>(1)個人情報の取扱い 本研究に係わるすべての研究者は、「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。研究実施に係る試料・情報を取扱う際は、研究対象者の個人情報とは無関係の番号を付して管理し、研究対象者の秘密保護に十分配慮する。研究の結果を公表する際は、研究対象者を特定できる情報を含まないようにする。また、研究の目的以外に、研究で得られた研究対象者の試料・情報を使用しない。</p> <p>(2)収集する個人情報 <input checked="" type="checkbox"/>①氏名、生年月日、その他の記述等に記載され、もしくは記録され、特定の個人を識別できるもの 具体的な内容(氏名、生年月日、年齢、性別、) 個人情報の利用目的:本研究において対象患者の属性をまとめるため</p> <p><input type="checkbox"/>②音声、動作その他の方法を用いて表された一切の事項により特定の個人を識別できるもの 具体的な内容() 個人情報の利用目的:</p> <p><input type="checkbox"/>③個人識別符号が含まれるもの 具体的な内容() 個人情報の利用目的:</p> <p><input type="checkbox"/>④死者について特定の個人を識別することができる情報を含めたもの 具体的な内容() 個人情報の利用目的: <input type="checkbox"/>要配慮個人情報を含む 具体的な内容() 個人情報の利用目的: 診療録に記載されている情報</p> <p>(3)匿名化の方法 研究対象者には研究用 ID を割り振り、氏名と研究用 ID との対応表を作成する。元データからは、氏名を削除し、研究に用いる。研究期間を通して対応表ファイルはパスワードをかけ、漏洩しないように厳重に保管する。 対応表を作成する理由:(SGLT2 阻害薬あるいは DPP4 阻害薬を単独投与された患者を後方視的に比較検討するため)</p> <p>(4)匿名加工情報を作成するか 作成しない</p>
--	--

<p>10. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策</p>	<p>(1)研究対象者に生じる負担および予測されるリスク 本研究は日常診療による介入のない研究であり、検査項目や頻度も日常診療と同等である。本研究に参加することによる負担やリスクは生じないと考えられる。</p> <p>(2)予測される利益 本研究は日常診療による介入のない研究であり、研究対象者に直接の利益は生じない。</p> <p>(4)総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策 本研究は日常診療による介入のない研究であり、後ろ向き観察研究である。既存の情報を使用するため、対象者の負担及びリスクを最小化する対策はない。</p>
---	---

<p>11. 侵襲(軽微な侵襲を除く。)を伴う研究の場合 指針第7(1)⑨ 指針第7(1)⑩ 指針第7(1)⑪</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 該当しない</p> <hr/> <p>—1 重篤な有害事象が発生した際の対応 第8(1)⑬</p> <hr/> <p><input checked="" type="checkbox"/> 該当しない</p> <hr/> <p>—2 当該研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容 第8(1)⑭</p>
--	---

12. 試料・情報 (研究に用いられる情報に係る資料を含む。)の保管及び廃棄の方法
指針第7(1)⑩
- (1) 試料の保管等
試料は使用しない
 - (2) 試料の廃棄
試料は使用しない
 - (3) 情報・データ等の項目
 - (4) 情報・データ等の入手方法
電子カルテから入手
 - (5) 情報・データ等の収集方法
 - (6) 情報・データの保管(原則:保管)
・情報・データの保管等
ア. 研究期間中の保管場所 :
保管方法 : 研究代表者の PC 内
イ. 研究終了後の保管場所 :
保管方法 : 研究代表者の PC 内
ウ. 保管期間 2029年12月31日迄
 - (7) 将来別の研究にデータ等を使用する可能性または別の機関に提供する可能性の有無 :
①ない
②ある
具体的に:
 - (8) 情報・データ等の破棄の方法
研究の終了について報告された日から5年を経過した日又は当該研究の結果の最終の公表について報告された日から3年を経過した日のいずれか遅い日までの期間まで保存した後、ID 等を消去し廃棄する。
-
13. 研究機関の長への報告内容及び方法
指針第7(1)⑪
- 研究責任者は以下について文書により研究機関の長に報告する。なお、①については、年1回の報告を行い、②以降の項目は、適宜報告するものとする。
- ① 研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況
 - ② 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えたと考えられるものを得た場合
 - ③ 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合
 - ④ 研究が終了(停止・中止)した場合
- 研究に関連する情報の漏えい等、研究対象者等の人権を尊重する観点又は研究の実施上の観点から重大な懸念が生じた場合
-
14. 研究の資金源等
指針第7(1)⑫
- 学内 ①学内研究費
②その他()
 - 学外 ③科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金/科学研究費補助金)
④厚生労働科学研究費補助金
⑤その他の公的研究費()
⑥企業等からの研究費(受託・共同研究)
⑦企業等からの寄付金
 - 研究費は必要としない
その他()
-
15. 研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究
- (1) 利益相反
本研究は、利益相反に抵触しない。
 - (2) 企業等との経済的利益関係
企業等との関わりはない
 - (3) 想定される影響の内容:
無し

に係る利益相反に関する状況 指針第7(1)⑫	
16. 研究に関する情報公開の方法 指針第7(1)⑬	(1) 公的データベースへの登録 介入研究ではないため登録していない。 (2) 研究結果の発表・公開 本研究の成果は国際・国内学会及び論文発表を予定している。
17. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応 指針第7(1)⑮	本研究における研究対象者からの相談への対応は研究責任者が行う。 相談窓口：竹本 稔(研究責任者) TEL:0476-35-5600
18. 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合 指針第7(1)⑯	<input checked="" type="checkbox"/> 該当しない 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き(代諾者等の選定方針並びに説明及び同意に関する事項を含む。) (1) 代諾者による同意が必要な研究対象者とその理由 (2) 代諾者等の選定方針 (3) 代諾者等への説明事項 (4) 当該者を研究対象者とすることが必要な理由
19. インフォームド・アセントを得る場合 指針第7(1)⑰	<input checked="" type="checkbox"/> 該当しない インフォームド・アセントを得る場合の手続(説明に関する事項を含む。)
20. 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況における研究を実施しようとする場合 指針第7(1)⑱	<input checked="" type="checkbox"/> 該当しない 要件の全てを満たしていることについて判断する方法
21. 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合 指針第7(1)⑲	<input checked="" type="checkbox"/> 該当しない その旨及びその内容 (1) 対象者への謝礼 (2) 対象者の経済的負担
22. 通常の診療を超える医療 指針第7(1)⑳	<input checked="" type="checkbox"/> 該当しない 研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応

行為を伴う研究の場合
指針第7(1)㉔

23. 研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれる遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合
指針第10

該当しない

研究対象者に係る研究結果(偶発的所見を含む。)の取扱い

24. 研究に関する業務の一部を委託する場合
指針第7(1)㉓

該当しない

当該業務内容及び委託先の監督方法

25. 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受けるとき点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性がある場合
指針第7(1)㉔

該当しない

その旨と同意を受けるとき点において想定される内容

26. モニタリング及び監査を実施する場合
指針第7(1)㉕

該当しない

その実施体制及び実施手順

実施体制
従事者 氏名:
所属:
資格:
実施方法・実施手順:

参考資料・文献リスト:

- 1) 厚生労働省健康局「平成 28 年国民健康・栄養調査」
- 2) Bouchi R, Sugiyama T, Kohjiro Ueki et al. J Diabetes Investig. Jul 26. Retrospective nationwide study on the trends in first-line antidiabetic medication for patients with type 2 diabetes in Japan
- 3) Diabetes Care 2022;45(Suppl. 1): S125-S143. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2022
- 4) Zinman B, Wanner C, et al. N Engl J Med. 20
- 5) 15 Nov 26;373(22):2117-28. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

- 6) Y.G.Kim, S. Hahn, Y. M. Cho et al. Diabetologia. 2013 Apr;56(4):696–708. Differences in the glucose-lowering efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors between Asians and non-Asians: a systematic review and meta-analysis.
- 7) Shao S, et al. Favorable pleiotropic effects of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors: head to head comparisons with dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in type 2 diabetes patients. Cardiovasc Diabetol . 2020 Feb 12;19(1):17.
- 8) Takihata M, et al. The efficacy and safety of luseogliflozin and sitagliptin depending on the sequence of administration in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled pilot study. Expert Opin Pharmacother . 2019 Dec;20(17):2185–2194.

以上