

臨床研究実施計画書

研究課題名

慢性腎臓病合併2型糖尿病症例におけるSGLT2阻害薬の長期投与による影響についての後ろ向き調査研究
Kanagawa Internal Medicine Survey of SGLT2 inhibitors of long administration on Diabetic patients
with Chronic Kidney Disease (long KISS on CKD)

研究責任者所属:神奈川県内科医学会 高血圧・腎疾患対策委員会
研究代表者名:
佐藤 和義
実務責任者名:
小林 一雄

機密保持に関するお願い

本計画書は、本研究の研究調整委員会の知的所有物です。したがって、本研究調整委員会からの文書による事前の許可なく、第三者に本計画書に関する情報を開示または漏洩しないようお願いいたします。

Ver.2.0 2017年12月14日

目次

	ページ数	
1.	研究の目的	2
2.	研究の背景及び意義	2
3.	研究対象者及び適格性の基準	2
4.	研究の方法	2
5.	評価項目	3
6.	統計的事項	3
7.	スケジュールあるいは研究期間	4
8.	倫理指針及び実施計画書の遵守	5
9.	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	5
10.	研究の変更、中止・中断、終了	5
11.	研究の科学的合理性の根拠	5
12.	研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続き	5
13.	個人情報等の取扱い	5
14.	情報の保管及び廃棄の方法	6
15.	院長への報告内容及び方法	6
16.	研究対象者の費用負担、謝礼	6
17.	研究結果の公表	6
18.	研究資金及び利益相反	6
19.	研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応	6
20.	研究業務の委託	6
21.	研究の実施体制	6
22.	参考資料・文献リスト	7
23.	添付書類	
7		

1. 研究の目的

実地医家における SGLT2 阻害薬の長期投与が、慢性腎臓病合併 2 型糖尿病症例において、短期投与と同様なアルブミン尿改善効果を認めるかを明らかにし、それに関連する臨床的因子を解析することを目的とする。

2. 研究の背景及び意義

2014 年に新しい経口血糖降下薬として保険適応となった SGLT2 阻害薬は、尿糖排泄による血糖低下作用だけでなく、カロリー喪失による体重減少や、血圧低下、脂質異常・肝機能障害の改善など、多面的な効果が認められている。このような多面的効果も一つの要因となり、empagliflozin(商品名; ジャディアンス) および canagliflozin(商品名; カナグル)投与により、心筋梗塞・心血管死・心不全・脳卒中といった心血管複合合併症が減少することが明らかとなった¹⁾²⁾。さらに、糖尿病性腎症においては、アルブミン尿の減少と eGFR の低下阻止といった腎臓保護作用も明らかになった³⁾。このような有益な効果は、他の経口血糖降下薬である DPPIV 阻害薬では認められず、合併症を考慮した糖尿病治療において SGLT2 阻害薬は重要な役割を担いつつある。一方、上記の大規模臨床試験は、主にすでに合併症を発症した症例を対象とした研究であり、一般診療における目の前の症例にて同じ効果が必ずしも認められるとは限らない(エビデンスと現場のギャップ; Evidence Practice Gap)。我々神奈川県内科医学会高血圧腎疾患対策委員会では、このような観点から、「慢性腎臓病合併 2 型糖尿病症例における SGLT2 阻害薬の腎臓への影響」につき調査研究を行い、かかりつけ患者においても大規模臨床試験と同じようにアルブミン尿低下が認められたことを報告している(2017 欧州糖尿病学会、2017 日本糖尿病学会など)。この調査における SGLT2 阻害薬の平均投与期間は 14 か月であり、比較的短期間での検討となっている。果たして数年といった長期の投与においても同様にアルブミン尿低下作用をみとめるか、腎保護作用が持続するかについては、実地医家での検討はこれまでにない。

3. 研究対象者及び適格性の基準

3.1. 研究対象患者のうち、3.2. 選択基準をすべて満たし、かつ 3.3. 除外基準のいずれにも該当しない患者を対象とする。

3.1. 研究対象患者

慢性腎臓病合併症 2 型糖尿病にて調査期間中に、SGLT2 阻害薬を 1 年以上継続投与中の症例(原則として基準を満たす症例は全例登録とする)。

3.2. 選択基準

- ① 神奈川県内科医学会会員もしくはそれに所属する医療機関に外来通院中である症例。
- ② SGLT2 阻害薬については、イプラグリフロジン、ダパグリフロジン、ルセオグリフロジン、トホフリフロジン、カナグリフロジンもしくはエンパグリフロジンのいずれかである。
- ③ 慢性腎臓病については次の定義を満たすこと。
 - I : 尿異常, 画像診断, 血液, 病理で腎障害の存在が明らか. 特に 0.15 g/gCr 以上の蛋白尿 (30 mg/gCr 以上のアルブミン尿) の存在が重要、
 - II : eGFR < 60 mL/分/1.73 m²、I, II のいずれか、または両方が 3 カ月以上持続する症例。

3.3. 除外基準

- ① 1 型糖尿病症例。
- ② 重症腎機能障害もしくは透析症例。
- ③ 重症感染症、重症心疾患、重症肝疾患および末期悪性疾患症例。
- ④ その他、主治医が研究対象者として不適当と判断した患者。

4. 研究の方法

4.1. 研究の種類・デザイン

多施設、非介入、後向き観察、症例集積研究

4.2. 研究・調査項目(*は必須項目)

研究対象者について、下記の臨床情報を診療録より取得する。

- ① 臨床所見(年齢*, 性別*, 身長, 体重*).
- ② 投与中の SGLT2 阻害薬の種類*, 投与量および投与開始日*.

- ③ 診察室血圧値*および早朝家庭血圧値。
- ④ 血液所見 (HbA1c*, Cr*)、尿検査* (尿アルブミン尿定量あるいは尿蛋白尿定量どちらか一方、もしくは両方)。
- ⑤ 併用降圧薬有無および種類 (RAS系阻害薬 (アンジオテンシン受容体拮抗薬もしくは ACE 阻害薬)、Ca拮抗薬、サイアザイド系利尿薬、ループ利尿薬、選択的アルドステロンブロッカー、 β ブロッカー、他)。
- ⑥ 併用血糖降下薬有無および種類 (DPPIV 阻害薬、GLP-1 受容体アゴニスト、スルフォニルウレア薬、インスリン、ビグアナイド薬、 α グルコシダーゼ阻害薬、ピオグリタゾン、他)
- ⑦ スタチン内服の有無。
- ⑧ 生活指導 (食事療法遵守状況) についての状況。
(適正カロリー摂取を基準に、大変良い・良い・普通・悪いの4つに主観的に分類)

4.3.実施方法

調査開始時に、神奈川県内科医学会会員もしくはそれに所属する医療機関の医師に対して、研究実施の案内および症例調査票を郵送する。研究参加医師が対象に該当する原則すべての症例につき記載を行い研究責任者に返送する。調査票の見本は本計画書の終わりに添付資料として提出する。また、データの完全性を最大化するため、調査票に記入漏れ、誤字など不備がある場合、電話、メールもしくは郵送にて研究参加者に連絡を取る。

5. 評価項目

- 5.1. 主要評価項目：
SGLT2 阻害薬投与前後における尿アルブミン定量もしくは尿蛋白定量の変化。
- 5.2. 副次評価項目：
登録症例の疫学要約
登録症例の各種 SGLT2 阻害薬投与状況および併用する降圧薬、血糖降下薬およびスタチン薬の要約
SGLT2 阻害薬投与前後における腎機能 (eGFR およびクレアチニンクリアランスを算出)、診察室および早朝家庭血圧の変化
SGLT2 阻害薬投与前後における体重の変動および HbA1c の変動
SGLT2 阻害薬投与前後における尿アルブミン定量もしくは尿蛋白定量の変化と、各臨床検査 (血圧、体重、HbA1c など)、併用薬との相関解析。
SGLT2 阻害薬種類別、食事療法遵守度別さらには投与期間別の臨床検査における比較検討。

6. 統計的事項

- 6.1. 目標症例数:1000 例、目標参加施設数 50 施設。
設定根拠:【統計学的な根拠なし】
前回の同様な調査の症例集積が 936 例、データ不十分例など解析不能症例 66 例をのぞく 870 症例が解析可能であり、いくつかの統計的有意差を見出すことができた。調査内容はほぼ一致しており、前回と同じレベルでの統計解析を行うためにも、最低でも同レベルの症例を必要と考え、目標数を設定した。また、参加施設数が少ないことによるバイアスを減らすため、50 施設参加を合わせて目標とした。
- 6.2. 統計解析の方法
登録症例における疫学要約：
連続データは正規性を仮定できる場合には平均値±標準偏差で、正規性を仮定できない場合には、中央値 [四部位範囲] で要約する。非連続データは頻度で要約する。また、母平均、母中央値、母比率の区間推定 (95%) を行う。
投与開始時と調査時点での比較検討：
2群間の平均値の比較には正規性を仮定できる場合には t 検定を用いる。他の場合には ANOVA の検討を行い、さらには共変量の調整のために共分散分析を行う。

6.3 症例削除、中止・脱落例、欠測値の取扱い:

- (1) 症例削除
 - 1) 同一医療機関内で各種データより重複と判断した症例。
 - 2) 除外基準に明らかに当てはまると判断した症例。
 - 3) 再調査後に年齢、性別、体重、HbA1c データ欠損症例。
- (2) 欠損値・異常値の取り扱い
 - 1) 必要に応じて再調査依頼。
 - 2) 薬剤: 未記載は「関連する投薬無し」。
 - 3) 現在の食事遵守状況: 未記載は「不明」。
 - 4) 異なる欄への入力: しかるべき欄へデータを移行。
- (3) その他
 - 1) 例外は適宜対応。

7. スケジュールおよび研究期間

- 7.1. 臨床研究審査委員会承認:2018年2月(予定)
- 7.2. 各医療機関の独自の臨床研究審査委員会の承認:

必要に応じて、神奈川県医師会倫理審査特別委員会の承認日以後、各医療機関にて独自の倫理審査委員会に申請を開始し、承認を得る。

7.3. 研究のアウトライン

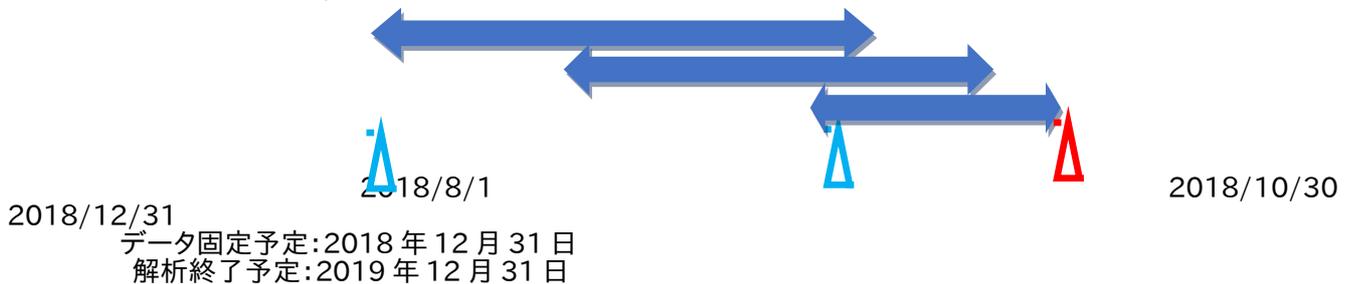
調査対象症例登録期間:

- ① 神奈川県医師会倫理審査特別委員会の承認にて臨床研究を開始できる医療機関において
2018年8月1日～2017年10月30日までに継続して受診している症例を対象として原則全例調査
(調査回数は期間内に1回のみ)。



② 各医療機関の独自の倫理審査委員会の承認が必要な医療機関において

- ②-1 各医療機関独自の倫理審査委員会の承認が2018年8月1日以前に確定した場合には、上記①と同様の調査対象とする。
②-2 各医療機関独自の倫理審査委員会の承認が2018年8月1日以降に確定した場合には、確定した日付より3か月間の期間を調査機関とする。ただし、最長でもデータ集積は2018年12月31日までに終了するものとする。



7.3 登録方法

登録基準に合致、除外基準に抵触しないことを確認し、指定された調査票で登録を行う。記入した調査票は、医療機関ごとにまとめて事務局へ郵送する。

8. 倫理指針及び実施計画書の遵守

本研究は、本研究実施計画書を遵守し、参加者個人に配慮して行うものとする。本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して行う。本研究は通常の診療範囲内で行われる観察研究であり、研究目的で通常の診療を超える医療行為を制御しない。診断、治療のための投薬、検査等は通常診療の範囲内で行われる(患者対象の介入研究、薬剤を用いた臨床試験ではない)。

9. 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

9.1. 負担並びに予測されるリスク

本研究に参加することによる研究対象者に生じる負担並びにリスクはない。

9.2. 予測される利益

本研究に参加することによる研究対象者個人への直接的な利益は生じない。研究の成果は、将来の糖尿病腎症の治療法の進歩に有益となる可能性がある。

10. 研究の変更、中止・中断、終了

10.1. 研究の変更

研究実施計画書の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ神奈川県医師会倫理審査特別委員会の承認を必要とする。

10.2. 研究の中止、中断

研究責任者は、神奈川県医師会倫理審査特別委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。また、研究の中止または中断を決定した時は、速やかに神奈川県内科医学会会長にその理由とともに文書で報告する。

10.3. 研究の終了

研究の終了時には、研究責任者は速やかに研究終了報告書を神奈川県内科医学会会長に提出する。

11. 研究の科学的合理性の根拠
世界の大規模臨床試験の結果の一つが発表されてはいるが、実地医家における本研究の目的について検討した研究はないため、後向き研究で情報を収集する。
目標症例数の設定根拠及び統計解析の方法は、6. 統計的事項に示す。
12. 研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続き
本研究は、新たに試料・情報を取得することではなく、既存情報のみを用いて実施する研究であるため、研究対象者から文書または口頭による同意は得ない。研究についての情報を研究対象者に公開(病院内に掲示又は病院ホームページ、神奈川県内科医学会ホームページへの掲載)し、研究が実施されることについて、研究対象者が拒否できる機会を保證する。
なお、公開する情報は、以下の内容を含むものとする。
 - 1) 研究の概要。
 - 2) 神奈川県内科医学会主導研究であること、病院名及び研究責任者の氏名。
 - 3) 研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨(他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護等に支障がない範囲内に限られる旨を含む。)並びにその入手・閲覧の方法。
 - 4) 個人情報の開示について研究対象者及びその関係者からの相談等への対応に関する情報。
 - 5) 試料・情報の利用を拒否できる旨。
13. 個人情報等の取扱い
研究に携わる者は、個人情報の取扱いに関して、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」、「個人情報の保護に関する法律」及び適用される法令、条例等を遵守する。調査により得られた情報を取扱う際は、研究対象者の秘密保護に十分配慮し、特定の個人を識別することができないよう、研究対象者に番号もしくは番号を付与する(連結可能匿名化)。対応表は研究責任者が鍵の掛るキャビネットに保管し、自施設外に個人を識別することができる情報の持ち出しは行わない。本研究結果が公表される場合にも、研究対象者個人を特定できる情報を含まないこととする。また、本研究の目的以外に、本研究で得られた情報を利用しない。
14. 情報の保管及び廃棄の方法
【情報の管理】
研究実務責任者は、研究等の実施に関わる文書(申請書類の控え、通知文書、研究対象者識別コードリスト、同意書、症例報告書、その他データの信頼性を保證するのに必要な書類または記録など)を研究実務責任者医療機関(内科クリニックこばやし)の鍵のかかるロッカーに保管する。研究を実施するデータはインターネットに接続していないPCでパスワードを設定し保存・管理・解析を実施する。
保管期間は、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研究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とする。
保管期間終了後に紙媒体に関してはシュレッダーで裁断し破棄する。其他媒体に関しては適切な方法で破棄する。
15. 神奈川県内科医学会会長への報告内容及び方法
以下の場合に文書にて神奈川県内科医学会会長に報告する。
 - 1) 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ると考えられるものを得た場合。
 - 2) 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。
 - 3) 研究を終了(中止)した場合。
 - 4) 研究の進捗状況(年に1回)。
16. 研究対象者の費用負担、謝礼
① 本研究における投薬検査は、全て通常の保険診療範囲内にて実施されるため、研究に参加することによる患者の費用負担は発生しない。
② 資金源および財政上の関係使用される製剤はすべて保険診療範囲内で行われるため、特別に購入するものはない。研究に参加することによる研究対象者の費用負担は発生しない。
③ また、謝礼も発生しない。
④ 調査票の集計、統計解析には、神奈川県内科医学会の研究費により賄う。
⑤ 集計統計解析に要する費用分担按分は別途調整する。
17. 研究結果の公表
研究者は、本研究の成果を以下の関連学会等において発表することにより公表する。
 - ・第62回日本糖尿病年次学術集会(2019年5月開催予定)および糖尿病関連英文雑誌への投稿予定。
 - ・第63回日本腎臓学会学術総会(2019年5月開催予定)および糖尿病関連英文雑誌への投稿予定。
18. 研究資金及び利益相反
本研究は、研究責任者が所属する神奈川県内科学会 高血圧・腎疾患対策委員会の研究資金で実施する。また、利益相反については、本研究の代表および実務担当責任者、研究分担者、統計責任者は、神奈川県医師

会倫理審査特別委員会に報告を行い、審査を受ける。

19. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応
研究対象者やその関係者からの相談窓口は、研究責任者とし、連絡先を公開文書に記載する。

20. 研究業務の委託
研究に関する業務の委託はない。

21. 研究の実施体制
研究代表者所属:神奈川県内科医学会 高血圧・腎疾患対策委員会
研究代表者名:佐藤 和義
研究実務責任者所属:神奈川県内科医学会 高血圧・腎疾患対策委員会
研究実務責任者名:小林 一雄
研究実務副責任者名:堺 浩之、古木隆元

研究実務責任者所属医療機関:内科クリニックこばやし 〒252-0131 神奈川県相模原市緑区西橋本 5-1-1 ラフロール 3F、電話 042-770-7371、FAX042-770-7372、E-mail:k-taishi@xc4.so-net.ne.jp

研究事務局:神奈川県内科医学会 〒231-0037 横浜市中区富士見町 3-1 神奈川県総合医療会館 3F 神奈川県医師会内、電話 045-241-7000、Fax045-241-1464、HP:<http://kanagawamed.org/>

研究に参加する医療機関:神奈川県内科医学会会員もしくはそれに所属する医師

研究学術・統計責任者:東海大学腎臓内分泌内科准教授 豊田雅夫

22. 参考資料・文献リスト

1) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015 Nov 26;373(22):2117-28.

2) Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017 Aug 17;377(7):644-657.

3) Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Jul 28;375(4):323-34.

厚生労働省. 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 平成 26 年 12 月 22 日

23. 添付書類

(資料1) 研究調査書の見本

(資料2) 医療機関掲示資料の見本