

観察項目

	観察期	治療期						
	(月)	-1~-2	0	2~5	6	12	18	24
患者背景、適格性確認、登録		○						
FPG		(○)	○		○	○	○	○
HbA1c、体重、血圧		○	○	○	○	○	○	○
食事、運動、服薬、副作用状況		○	○	○	○	○	○	○
血算、生化学検査			○		○	○	○	○
微量アルブミン (ACR)			○*		○	○	○	○
心電図、眼底、アキレス腱反射			○*			○		○
ウェスト (ヒップ)、(体脂肪率)			○		○	○	○	○
腹部CT、IMT			(○)					(○)
75gOGTT			○		○			○

- 同意取得は観察期に行う。
- 登録時と試験 (治療) 開始時のHbA1cの差が0.5%以内に収まるように、できるだけ血糖コントロールが安定した患者を選択する
- 0か月 (試験開始時) のACR、心電図、眼底検査、アキレス腱反射 (*) は試験開始3か月前までのものは可
- 0、6、12、24か月時の検査は必須、その他については表の項目を参考にすが、来院ごとに行った該当項目をできるだけ詳細に報告する。
- 患者背景：病院名、カルテ番号、イニシャル、性別、生年月日、初診日、糖尿病発症年、家族歴、身長、栄養指導、食事・運動状況など。
- 血算：WBC、RBC、Hb、Ht、Plt 生化学：TC、HDL、LDL、TG、BUN、Cr、UA、AST、ALT、T-Bil、LDH、ALP、GTP、CPK
- 75g OGTT：0分、30分、60分、120分 (PG、IRI)、0分時にプロインスリン、PAI-1、BNP、レプチン、NEFA、高感度CRP、TNF、GAD抗体 (0か月のみ) も測定。なお、75g OGTTの検査は経口血糖降下薬を服用せずに行い、測定はすべてSRLに依頼する。
- 75g OGTT時、風邪や他疾患併発のため高感度CRPやTNF α の上昇が予想される場合は、その旨報告する。
- ウェストは必ず測定する。
- 腹部CT、IMT、体脂肪率、ヒップは可能な施設のみ実施。

主要評価項目

- 初期治療のままで良好な血糖を維持している症例の割合
- 細小血管障害の進展 (眼底所見、ACR、アキレス腱反射)
- 大血管障害その他の原因による重大な有害事象の発生 (死亡、入院、手術)
- 薬物の副作用の頻度
- HbA1c

二次評価項目

- インスリン分泌：HOMA- β 、insulinogenic index、プロインスリン/インスリン比
- インスリン抵抗性：HOMA-R
- PAI-1、NEFA、高感度CRP、レプチン、TNF、IMT、V/S比、ウェスト/ (ヒップ比)、体脂肪率

研究協力施設

十分な症例数を確保するために、研究者は関連病院などを研究協力施設として指定し、一部の症例の研究を依頼することができる。その場合、研究手順の説明、症例の同意書取得、検体回収、症例記載などは依頼した研究者の責任のもとに行う。

倫理（治験）委員会

各研究者はそれぞれの施設の倫理（治験）委員会に対して研究の申請を行い許可を得る。関連施設の協力を得る場合は、関連施設に倫理（治験）委員会がなければ研究者の施設の倫理（治験）委員会が代表して許可を得るように取りはからう。

同意書

プロトコル1、2ともに患者のインフォームドコンセントを文書で得ることが必須である。研究内容に即した案を作成するが、各施設の事情に応じて適宜変更してよい。

併用薬

経口血糖降下薬以外の薬物は主治医の判断で適宜使用できる。解析の際に併用薬について調査する。

症例登録期間

2001年12月1日－2003年3月31日

症例報告（ケースカード記入）、データ管理

東京女子医科大学糖尿病センターに管理者を置き、患者のプライバシーとセキュリティーに最大限の注意を払いながらデータの収集・管理を行う。ランダム化、患者管理の一部を外部の専門家に委託する。

データの解析

データの統計的解析は研究組織全体および外部の専門家に委託して行う。

班会議の開催

各年度ごとに班会議を開催し、研究の進め方、途中経過、発表方法などに関して報告、討議する。緊急にプロトコルの変更の必要性が生じたり、副作用や薬物間の優劣が明確になって研究の中止が必要になった場合は、臨時の班会議を開いて検討する。

個別研究

各施設と関連施設の症例に関して、あるいは研究テーマに関連して、おのおのの研究者は自由に個別研究を行ってよい。ただし、個別研究に他の研究者の施設のデータが必要な場合は班会議を開いて検討する。各研究者は班会議において、個別研究の成果を報告するとともに、年度毎に研究実績報告書を提出する。

添付資料3

軽症糖尿病（食後高血糖）に対する臨床試験へのご協力をお願い

はじめに

糖尿病にかかっている方は日本だけでも700万人もいると見積もられています。しかし、病気になってしばらくの間は症状が乏しいこともあり放置されることが多く、体調が悪くなって医療機関にかかったときはすでに目、神経、腎臓をはじめとして全身に種々の合併症が生じて治療が困難なことが多いのが現状です。したがって糖尿病はできるだけ早期に発見してきちんと管理していくことが重要です。

幸いあなたの糖尿病は軽症の段階にとどまっていますので、よい治療が行われれば生涯に渡って合併症の発症を防ぐことができます。しかし、具体的にどのような薬物を使うべきか、あるいは薬物を使わずに食事・運動療法だけで見ていくべきなのかは糖尿病の専門医の間でも一定の見解がありません。そこで、今回、厚生労働省からの研究補助を受け、全国10の糖尿病専門病院（診療科）を中心にして軽症糖尿病に対する最善の治療法をさぐる研究を行うことになりました。この研究には約450名の患者さんに参加していただく予定です。

この説明書をお読みになってご理解が得られれば、あなたにこの研究に参加していただきたいと思えます。

自由な意志にもとづく研究への参加

研究に協力するかどうかは自由です。あなたの意思を大切にしますので自由な判断で決めてください。担当医師に遠慮される必要は全くありません。たとえ調査に協力されなくても、今後も責任をもって治療を行いますので、不利益を受けることはありません。

また、はじめ、協力することに同意していただいた後でも、理由のいかなを問わず、いつでも研究への協力をやめることができますし、その理由を担当医師に説明する必要もありません。またそれによって不利益を受けることもありません。

研究の方法

あなたのような軽症の糖尿病の方は、空腹時の血糖はあまり高くないにもかかわらず、食後の血糖が高いのが特徴です。そこで、今回の研究では、次の3つの治療法の比較を行うことにしました。

1. 毎食直前に食物（糖質）の消化・吸収をゆっくりさせて食後の血糖を上昇させにくくするボグリボース（商品名ベイスン）を服用する。
2. 毎食直前に膵臓β細胞からのインスリンを短時間分泌させて食後の血糖を下げるナテグリニド（商品名スターシス）を服用する。
3. 食事療法と運動療法をさらに強化・継続する。

あなたがこの研究の参加に同意していただいた場合、この3つのどれかの治療法かに割り当てられることとなります。どの治療法になるかは、あなたの同意が得られた後に決まりますので、あらかじめはわかりません。そして、割り当てられた治療の効果が続いている間はその治療を継続していただくこととなります。研究期間は2年間を予定しています。

調査期間中はスケジュールに従い検査を行いますので、担当医師の指示した来院予定日（毎月1回）に朝食を摂らずに診察を受けて下さい。外来に来られるたびに、体重、血圧、空腹時血糖、HbA1cなどを測定するほか、次のような予定で検査を行います。糖負荷試験は

約2時間30分かかります。その他の項目については、糖尿病の診療において同じように行われる通常の検査です。

観察項目

	観察期		治療期					
	(月)	-1~-2	0	2~5	6	12	18	24
患者背景、適格性確認、登録		○						
FPG	(○)	○			○	○	○	○
HbA1c、体重、血圧	○	○	○	○	○	○	○	○
食事、運動、服薬、副作用状況		○	○	○	○	○	○	○
血算、生化学検査		○			○	○	○	○
微量アルブミン (ACR)		○*			○	○	○	○
心電図、眼底、アキレス腱反射		○*				○		○
糖負荷試験		○			○			○

- 研究開始時（0か月）の尿中アルブミン、心電図、眼底検査、アキレス腱検査はもう少し早い時期に行われることもあります。
- 糖負荷試験はブドウ糖入りのジュースを飲んでいただき、0分、30分、60分、120分の4回、合計約30mlの血液を採取いたします。

安全性

本研究は糖尿病の経験の深い医師だけが細心の注意を払いながら行います。本研究で皆様に服用していただく薬はすでに日常診療で使われているもので、安全性については問題ないと考えますが、以下のような副作用を生じることがあります。

ベイスン：放屁増加、腹部膨満感、下痢、軟便、肝障害、低血糖、など
 スターシス：低血糖、肝障害、放屁増加、下痢、腹部膨満感、など

副作用が軽微な場合は、主治医の先生方と相談しながら、服薬をつづけるかどうか決めてください。万一、重い副作用が生じた場合は、直ちに服薬を中止し、主治医の先生に連絡をとってください。

プライバシーの保護

あなたの名前や診療録（カルテ）などのプライバシーは十分保護されます。あなたに関する記録は名前を記号に置き換えて解析します。研究に参加された患者さんの総合的な解析結果は厚生労働省と学術誌に発表いたしますが、個人のデータは一切発表いたしません。

費用

ほとんどの検査は通常の保険診療の範囲内で行います。一部の特殊な検査については、厚生労働省からの補助金で行いますので、研究に参加することによって皆様に余分な費用がかかることはありません。

研究の中止について

事前の検査結果から、あなたが参加者として適格であると判断されていても、担当医師はあなたの調査を中止させていただくことがあります。

- (1) 調査参加後の診断、検査結果から、担当医師が調査への参加が不相当と判断した場合。
- (2) 副作用の発現などにより、担当医師があなたの調査への参加継続が不相当と判断した

場合。

(3) 薬物間の治療効果の差が明確になった場合。

(4) 使用する薬物に重大な副作用が生じることがあらたにわかった場合。

以上の項目以外にあなたの調査を中止する場合にも、担当医師がその理由を説明します。

なお、調査開始後あなたの調査を中止した場合は、安全性確保の観点から、血液や尿の検査、血圧測定など、あなたの健康状態の検査をさせていただきます。

問い合わせ

調査または説明文書の内容についてもっと詳しく知りたいときや、何かわからないこと、心配なことがありましたら、下記の担当医師がお答えしますので何でも遠慮せずに質問して下さい。

Tel: 内線 あるいは _____

主治医: _____

(相談窓口)

東京女子医科大学 糖尿病センター

Tel: 03-3353-8111 内線 27117

研究責任医師: _____ 研究担当医師: _____

以上、この説明文書の内容を十分ご理解いただいたうえで研究に協力するとお決めになりましたら、同意書に署名し、日付を記入して下さい。説明文書と同意書をお渡ししますので大切に保管して下さい。

カルテ番号： _____

同意書

_____ 殿

食後高血糖に対する臨床研究に協力するにあたり、担当医師より協力を同意しない場合でも不利益をうけないこと、協力を同意した後でもいつでも撤回ができることを説明されたうえで、説明文書の内容について説明を受け、前記説明文書を受け取りました。私の自由意思にもとづいて、私が本研究に協力することに同意いたします。

氏名 _____

(同意日) 2002年 ____ 月 ____ 日

(本人署名)

(説明を行った担当医師の氏名) _____ 印

(署名または捺印)

(補助説明を行った担当者氏名) _____ 印

(署名または捺印)

(患者保管用)

同意・説明文書：第2版：2002年1月21日作成

カルテ番号： _____

同意書

_____ 殿

食後高血糖に対する臨床研究に協力するにあたり、担当医師より協力を同意しない場合でも不利益をうけないこと、協力を同意した後でもいつでも撤回ができることを説明されたうえで、説明文書の内容について説明を受け、前記説明文書を受け取りました。私の自由意思にもとづいて、私が本研究に協力することに同意いたします。

氏名 _____

(同意日) 2002年 ____ 月 ____ 日

(本人署名)

(説明を行った担当医師の氏名) _____ 印

(署名または捺印)

(補助説明を行った担当者氏名) _____ 印

(署名または捺印)

(カルテ保管用)

同意・説明文書：第2版：2002年1月21日作成

軽症糖尿病（過体重）に対する臨床試験へのご協力をお願い

はじめに

糖尿病にかかっている方は日本だけでも700万人もいると見積もられています。しかし、病気になってしばらくの間は症状が乏しいこともあり放置されることが多く、体調が悪くなって医療機関にかかったときはすでに目、神経、腎臓をはじめとして全身に種々の合併症が生じて治療が困難なことが多いのが現状です。したがって糖尿病はできるだけ早期に発見してきちんと管理していくことが重要です。

幸いあなたの糖尿病は軽症の段階にとどまっていますので、よい治療が行われれば生涯に渡って合併症の発症を防ぐことができます。しかし、具体的にどのような薬物を使うべきかは糖尿病の専門医の間でも一定の見解がありません。そこで、今回、厚生労働省からの研究補助を受け、全国10の糖尿病専門病院（診療科）を中心にして軽症糖尿病に対する最善の治療法をさぐる研究を行うことになりました。この研究には約300名の患者さんに参加していただく予定です。

この説明書をお読みになってご理解が得られれば、あなたにこの研究に参加していただきたいと思えます。

自由な意志にもとづく研究への参加

研究に協力するかどうかは自由です。あなたの意思を大切にしますので自由な判断で決めてください。担当医師に遠慮される必要は全くありません。たとえ調査に協力されなくても、今後も責任をもって治療を行いますので、不利益を受けることはありません。また、はじめ、協力することに同意していただいた後でも、理由のいかなを問わず、いつでも研究への協力をやめることができますし、その理由を担当医師に説明する必要もありません。またそれによって不利益を受けることもありません。

研究の方法

脂肪細胞からはインスリンが効きにくくなる物質が分泌されていますが、あなたは脂肪細胞が肥大しているために軽い糖尿病を発症したと思われれます。そこで、今回の研究では、あなたのようなタイプの糖尿病で有効と考えられている次の2つの治療の比較を行うことにしました。

4. 朝食後と夕食後にメトホルミン（商品名グリコラン）を服用する。
5. 朝食後と夕食後にピオグリタゾン（商品名アクトス）を服用する。

あなたがこの研究の参加に同意していただいた場合、主治医の先生がどちらかの治療法を選んでいただくことになります。そして治療の効果が続いている間はその治療を継続していただくことになります。研究期間は2年間を予定しています。

調査期間中はスケジュールに従い検査を行いますので、担当医師の指示した来院予定日に朝食を摂らずに診察を受けて下さい。外来に来られるたびに、体重、血圧、空腹時血糖、HbA1cなどを測定するほか、次のような予定で検査を行います。糖負荷試験は約2時間30分かかります。その他の項目については、糖尿病の診療において同じように行われる通常の検査です。

観察項目

	観察期		治療期					
	(月)	-1~-2	0	2~5	6	12	18	24
患者背景、適格性確認、登録		○						
FPG		(○)	○		○	○	○	○
HbA1c、体重、血圧		○	○	○	○	○	○	○
食事、運動、服薬、副作用状況			○	○	○	○	○	○
血算、生化学検査			○		○	○	○	○
微量アルブミン (ACR)			○*		○	○	○	○
心電図、眼底、アキレス腱反射			○*			○		○
糖負荷試験			○		○			○

- 研究開始時 (0か月) の尿中アルブミン、心電図、眼底検査、アキレス腱検査はもう少し早い時期に行われることもあります。
- 糖負荷試験はブドウ糖入りのジュースを飲んでいただき、0分、30分、60分、120分の4回、合計約30mlの血液を採取いたします。

安全性

本研究は糖尿病の経験の深い医師だけが細心の注意を払いながら行います。本研究で皆様に服用していただく薬はすでに日常診療で使われているもので、安全性については問題ないと考えますが、以下のような副作用を生じることがあります。

グリコラン：胃腸障害、乳酸アシドーシスなど
 アクトス：浮腫、体重増加、肝機能障害など

副作用が軽微な場合は、主治医の先生方と相談しながら、服薬をつづけるかどうか決めてください。万一、重い副作用が生じた場合は、直ちに服薬を中止し、主治医の先生に連絡をとってください。

プライバシーの保護

あなたの名前や診療録 (カルテ) などのプライバシーは十分保護されます。あなたに関する記録は名前を記号に置き換えて解析します。研究に参加された患者さんの総合的な解析結果は厚生労働省と学術誌に発表いたしますが、個人のデータは一切発表いたしません。

費用

ほとんどの検査は通常の保険診療の範囲内で行います。一部の特殊な検査については、厚生労働省からの補助金で行いますので、研究に参加することによって皆様に余分な費用がかかることはありません。

研究の中止について

事前の検査結果から、あなたが参加者として適格であると判断されていても、担当医師はあなたの調査を中止させていただくことがあります。

- (5) 調査参加後の診断、検査結果から、担当医師が調査への参加が不相当と判断した場合。
- (6) 副作用の発現などにより、担当医師があなたの調査への参加継続が不相当と判断した

場合。

(7) 薬物間の治療効果の差が明確になった場合。

(8) 使用する薬物に重大な副作用が生じることがあらたにわかった場合。

以上の項目以外にあなたの調査を中止する場合にも、担当医師がその理由を説明します。

なお、調査開始後あなたの調査を中止した場合は、安全性確保の観点から、血液や尿の検査、血圧測定など、あなたの健康状態の検査をさせていただきます。

問い合わせ

調査または説明文書の内容についてもっと詳しく知りたいときや、何かわからないこと、心配なことがありましたら、下記の担当医師がお答えしますので何でも遠慮せずに質問して下さい。

Tel: 内線 あるいは _____

主治医: _____

(相談窓口)

東京女子医科大学 糖尿病センター

Tel: 03-3353-8111 内線 27117

研究責任医師: _____ 研究担当医師: _____

以上、この説明文書の内容を十分ご理解いただいたうえで研究に協力するとお決めになりましたら、同意書に署名し、日付を記入して下さい。説明文書と同意書（写し）をお渡ししますので大切に保管して下さい。

カルテ番号： _____

同意書

_____ 殿

食後高血糖に対する臨床研究に協力するにあたり、担当医師より協力を同意しない場合でも不利益をうけないこと、協力を同意した後でもいつでも撤回ができることを説明されたうえで、説明文書の内容について説明を受け、前記説明文書を受け取りました。私の自由意思にもとづいて、私が本研究に協力することに同意いたします。

氏名 _____

(同意日) 2002年 月 日

(本人署名)

(説明を行った担当医師の氏名) _____ 印

(署名または捺印)

(補助説明を行った担当者氏名) _____ 印

(署名または捺印)

(患者保管用)

同意・説明文書：第2版：2002年1月21日作成

カルテ番号： _____

同 意 書

_____ 殿

食後高血糖に対する臨床研究に協力するにあたり、担当医師より協力を同意しない場合でも不利益をうけないこと、協力を同意した後でもいつでも撤回ができることを説明されたうえで、説明文書の内容について説明を受け、前記説明文書を受け取りました。私の自由意思にもとづいて、私が本研究に協力することに同意いたします。

_____ 氏名

(同意日) 2002年 ____ 月 ____ 日

(本人署名)

_____ (説明を行った担当医師の氏名) 印

(署名または捺印)

_____ (補助説明を行った担当者氏名) 印

(署名または捺印)

(カルテ保管用)

同意・説明文書：第2版：2002年1月21日作成

添付資料5

21世紀型医療開拓推進研究事業

軽症糖尿病の薬物療法及び非薬物治療に関する介入研究 (J-MILDDM)

症例記載用紙

プロトコール1 (ナテグリニド ボグリボース 食事療法)

プロトコール2 (メトホルミン ピオグリタゾン)

医療機関名			
主治医氏名		(主任・分担)研究者氏名	

患者ID		カルテ番号(無記入可)	
患者氏名 (イニシャルや無記入でも可)			
生年月日	19 年 月 日	性別	1.男 2.女
初診日	年 月 日	身長	cm

糖尿病が初めて疑われた時期	年 月	糖尿病が確定した時期	年 月
---------------	-----	------------	-----

指示カロリー	kcal		
--------	------	--	--

同意取得日	年 月 日	記入日	年 月 日
-------	-------	-----	-------

登録3か月前～6カ月後までの併用薬

商品名	一日量(mg/日)	服薬方法(回/日)	服薬開始日 [#]	服薬終了日
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				

#: 登録3か月前より以前から開始されていた場合、記載不要

中止・脱落があった場合、以下を記載

理由

- | | | | | |
|----------------|---------|---|---------|---|
| 1. 死亡 | (死亡日: |) | (原因・理由: |) |
| 2. 薬物の副作用 | (中止日: |) | (原因・理由: |) |
| 3. 血糖コントロールの悪化 | (中止日: |) | (原因・理由: |) |
| 4. 同意の撤回 | (中止日: |) | (原因・理由: |) |
| 5. 転院・転居 | (最終来院日: |) | (原因・理由: |) |
| 6. 来院中断 | (最終来院日: |) | (原因・理由: |) |
| 7. その他 | (中止日: |) | (原因・理由: |) |

備考

	-3か月	-2か月	-1か月	0か月(試験開始)
来院日	200 年 月 日	200 年 月 日	200 年 月 日	200 年 月 日
空腹時血糖 (mg/dl)	(口食後)	(口食後)	(口食後)	
HbA1c (%)				
体重 (kg)				
最高血圧 (mmHg)				
最低血圧 (mmHg)				
薬物名 (一日量、投与法)				(mg、 x)
服薬状況				
食事状況	1.良 2.普通 3.不良	1.良 2.普通 3.不良	1.良 2.普通 3.不良	1.良 2.普通 3.不良
運動状況	1.良 2.普通 3.不良	1.良 2.普通 3.不良	1.良 2.普通 3.不良	1.良 2.普通 3.不良
ACR(mg/g.Cr)				
心電図				
眼底				
アキレス腱反射	1.正常 2.低下 3.消失			
ウェスト (プロトコール2)				
(ヒップ) (〃)				
(体脂肪率) (〃)				
WBC				
RBC				
Hb				
Ht				
Plt				
T-Chol				
HDL				
LDL				
TG				
BUN				
Cr				
UA				
AST				
ALT				
T-Bil				
LDH				
ALP				
γGTP				
CPK				
有害事象				

	1か月	2か月	3か月
来院日	200 年 月 日	200 年 月 日	200 年 月 日
空腹時血糖 (mg/dl)			
HbA1c (%)			
体重 (kg)			
最高血圧 (mmHg)			
最低血圧 (mmHg)			
薬物名 (一日量、投与法)	(mg、 x)	(mg、 x)	(mg、 x)
服薬状況	1.全量 2.ほとんど全量 3.半量以上 4.半量未満	1.全量 2.ほとんど全量 3.半量以上 4.半量未満	1.全量 2.ほとんど全量 3.半量以上 4.半量未満
食事状況	1.良 2.普通 3.不良	1.良 2.普通 3.不良	1.良 2.普通 3.不良
運動状況	1.良 2.普通 3.不良	1.良 2.普通 3.不良	1.良 2.普通 3.不良
ACR(mg/g・Cr)			
心電図			
眼底			
アキレス腱反射	1.正常 2.低下 3.消失		
ウェスト (プロトコール2)			
(ヒップ) (＂)			
(体脂肪率) (＂)			
WBC			
RBC			
Hb			
Ht			
Plt			
T-Chol			
HDL			
LDL			
TG			
BUN			
Cr			
UA			
AST			
ALT			
T-Bil			
LDH			
ALP			
γGTP			
CPK			
有害事象			

	4か月	5か月	6か月
来院日	200 年 月 日	200 年 月 日	200 年 月 日
空腹時血糖 (mg/dl)			
HbA1c (%)			
体重 (kg)			
最高血圧 (mmHg)			
最低血圧 (mmHg)			
薬物名 (一日量、投与法)	(mg、 x)	(mg、 x)	(mg、 x)
服薬状況	1.全量 2.ほとんど全量 3.半量以上 4.半量未満	1.全量 2.ほとんど全量 3.半量以上 4.半量未満	1.全量 2.ほとんど全量 3.半量以上 4.半量未満
食事状況	1.良 2.普通 3.不良	1.良 2.普通 3.不良	1.良 2.普通 3.不良
運動状況	1.良 2.普通 3.不良	1.良 2.普通 3.不良	1.良 2.普通 3.不良
ACR(mg/g・Cr)			
心電図			
眼底			
アキレス腱反射			
ウェスト (プロトコール2)			
(ヒップ) (〃)			
(体脂肪率) (〃)			
WBC			
RBC			
Hb			
Ht			
Plt			
T-Chol			
HDL			
LDL			
TG			
BUN			
Cr			
UA			
AST			
ALT			
T-Bil			
LDH			
ALP			
γGTP			
CPK			
有害事象			