

## 5. 評価項目

### a. 主要評価項目

- ・ 主要評価項目は受診の中断とする。受診中断の定義は、治療の内容などにかかわらず一律に「次回受診予定日から 2 ヶ月以上受診していない患者」とする。このうち、他院への紹介や転居など、明らかな理由がカルテに記載されている患者については、「原因の明らかな受診中断患者」と定義して除外する。

### b. 副次評価項目

- ・ 副次評価項目を以下のように定める。
  - 診療達成目標遵守割合
    - ・ 糖尿病診療達成目標を 8 指標程度作成し、診療達成目標の遵守の程度の評価を行う。診療達成目標は、別途、研究リーダーが定め、解析計画書に記載する。評価の指標としては、以下のように総診療達成目標遵守割合をパーセント・ポイントとして算出する。

$$\text{被験者毎のパーセント・ポイント} = \left( \frac{\sum_{l=1}^8 X_{jkl1}}{\sum_{l=1}^8 X_{jkl0}} \right) \times 100$$

- ・  $X_{jklm}$ : 群  $j$  における被験者  $k$  の達成目標  $l$  の分子分母区分  $m$  のスコア;  
 $X_{jklm} = 0, 1$
- ・  $j$ : 群;  $j = 0$ (通常診療群),  $1$ (診療支援群)
- ・  $k$ : 被験者;  $k = 1, 2, \dots, n_{ij}$
- ・  $l$ : 診療達成目標の種類;  $l = 1, 2, \dots, 8$
- ・  $m$ : 分子分母区分;  $m = 0$ (分母),  $1$ (分子)

### ii. 患者中間アウトカム

- ・ 随時血糖値、HbA1c 値、脂質 (TC、HDL-C、LDL-C)、血圧、体重、BMI。

## 6. 医師会・かかりつけ医、被験者の選択

### a. 医師会选择基準

- ・ 以下の条件をすべて満たす医師会を対象とする。
  - 1) 20 名程度のかかりつけ医の研究への参加が可能であること
  - 2) 所属支部、地域を考慮してかかりつけ医を 2 つのグループに構成することができ、それぞれのグループにおいて 125 名程度の 2 型糖尿病患者の登録が可能であると見込めること
  - 3) かかりつけ医を中心とした糖尿病専門医、眼科専門医、腎臓病専門医の紹介・逆紹介を可能にする「糖尿病診療ネットワーク」を構築できること

### b. かかりつけ医の選択基準

- ・ 以下の条件を全て満たすかかりつけ医を対象とする
  - 1) 試験対象エリアの医師会に所属し、かかりつけ医として活動する医師であること
  - 2) 糖尿病指導医または糖尿病専門医でないこと
  - 3) 登録期間中に少なくとも 10 名程度の 2 型糖尿病患者の同意を得られる見込みがあること
  - 4) 現在、または最近 5 年以内に、本研究と類似の介入を実施する研究に参加していないこと

### c. 被験者の選択基準

- ・ 同意取得時に以下の条件をすべて満たす患者を対象とする。
  - 1) 以下の基準のいずれかによって、登録時まで 2 型糖尿病と診断されている患者
    - (a) 日本糖尿病学会の診断基準を満たす場合
    - (b) 他院で 2 型糖尿病と診断された当該のかかりつけ医に紹介された場合
    - (c) 糖尿病薬（経口、インスリン）による治療を受けている場合
  - 2) 40 歳以上、65 歳未満
  - 3) 以下の除外基準に該当しない
    - (a) 透析患者
    - (b) 入院患者
    - (c) 寝たきり、または準寝たきりの患者（障害老人の日常生活自立度でランク A、B または C に相当する者）
    - (d) 老人ホーム在住の患者

- (e) 失明、下肢切断の既往のある患者
- (f) 最近 5 年間で悪性腫瘍と診断された患者
- (g) 妊婦あるいは妊娠の可能性のある患者
- (h) 複数の医療機関において糖尿病の治療を受けている患者（合併症の治療による受療を除く）
- (i) 1 型糖尿病の疑いのある患者

・ 【被験者の選択基準の設定理由】

- 1) 2 型糖尿病を対象とした試験である為設定した。
- 2) パイロット研究において、本試験の介入が 40 歳未満の対象者にはむしろ害を及ぼす可能性があることが示唆されたことと、糖尿病患者の平均年齢が高いことを考慮して設定した。
- 3)(a), (e), (f) 本研究の結果の解析に影響が及ぶ可能性があるため設定した。
- (b), (c), (d) 受診中断の把握が困難であると考えられるため設定した。
- (g) 厳格なコントロールと監視を必要とし、本研究の介入と抵触する為設定した。
- (h) 受けている診療内容の把握が困難である為設定した。
- (i) 2 型糖尿病を対象とした試験である為設定した。

## 7. 医師会・かかりつけ医の募集と登録と割付

### a. 医師会の募集と登録

- ・ 主任研究者は、参加医師会を公募し、研究リーダーを含む選考のための委員会を設けて、選択基準を満たす医師会を登録する。
- ・ この際、地域性、人口規模、都市化度等に偏りが無い割付ができるように配慮することとする。
- ・ 人口規模を調整する等の理由により、1つの医師会のうちの一定のエリアのみが参加することや、隣接する複数の医師会を合わせて、1医師会として参加することも可能とする。
- ・ 登録された医師会は研究責任者を選任する。

### b. かかりつけ医の募集と登録

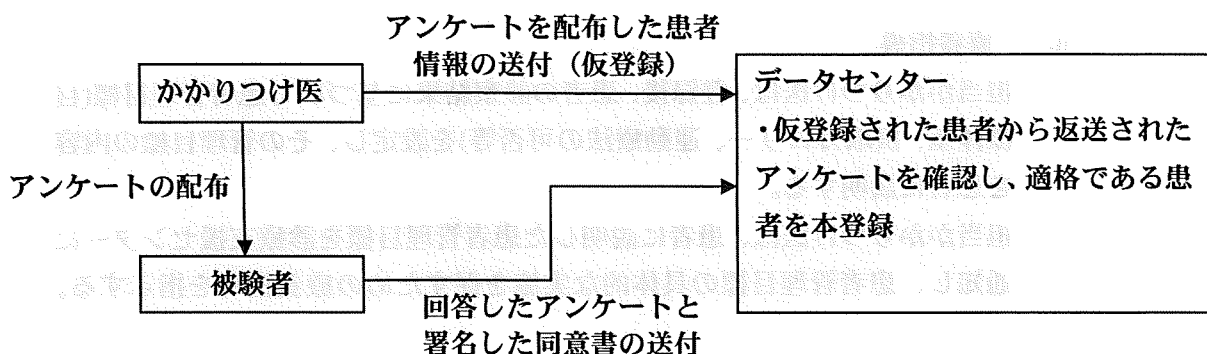
- ・ 選定された医師会の研究責任者は、「6.b かかりつけ医の選択基準」を満たすかかりつけ医を選定する。また、医師会に所属するかかりつけ医全員についての年齢、性別、標榜科の情報を収集する。
- ・ 医師会は、選定したかかりつけ医が「6.b かかりつけ医の選択基準」に合致することを確認し、かかりつけ医への研究の目的、内容についての説明を行った後に同意を取得し、データセンターへの登録を行う。
- ・ データセンターは「かかりつけ医登録確認票」を地区医師会と診療支援センターに送付する。
- ・ かかりつけ医の登録期間は1ヶ月間とする。

### c. クラスターの構成と割付

- ・ 医師会とかかりつけ医の登録終了後、かかりつけ医の所属支部、地域、かかりつけ医から申告された糖尿病患者数を考慮して、かかりつけ医を10名程度の2つのグループに分ける。
- ・ 1つのグループに所属するかかりつけ医と、そのかかりつけ医らが登録する被験者で1つのクラスターを構成するものとする。
- ・ 医師会を層として、クラスターを通常診療群または診療支援群に無作為に割り付ける。
- ・ 研究期間中、参加医師会および参加医師はいかなる事情があっても割り付けられた介入を変更してはならない。

## 8. 被験者の選択と登録

- ・ 地区医師会及びかかりつけ医は地域の患者に対し、ポスターやウェブサイトを用いて本研究について十分な周知を行う。
- ・ かかりつけ医は、登録期間の開始後に当該の診療所/医院に受診した患者のうち「6.c 被験者の選択基準」を満たすすべての患者を連続的に仮登録する。
- ・ 被験者の仮登録の期間は2ヶ月とする。
- ・ 登録の最大数はかかりつけ医一人当たり30名とする。各かかりつけ医は自身の仮登録患者数が上限に達するか、または仮登録患者数が目的に達した時点で、この研究のための患者の仮登録を終了する。但し、仮登録後に逸脱が判明した場合には追加での仮登録を可能とする。
- ・ かかりつけ医は被験者（候補）が選択基準に合致し、かつ除外基準に抵触しないことを確認した後、研究の内容を口頭で説明して仮の同意を得、かかりつけ医は口頭で研究の内容を説明して仮の同意を得た旨を診療録に記載する（仮登録）。被験者はその時点で同意文書への署名は行わないが、被験者に同意説明文書とベースラインのアンケートを配布する。被験者はアンケートに回答後、同意説明文書に署名を行いアンケートとともに返送する。署名された同意説明文書の返送をもって、正式に同意を得たものとする。アンケートの返送先はデータセンターとする。また、かかりつけ医はアンケートを配布した患者情報をデータセンターに連絡する。
- ・ かかりつけ医は、仮登録した被験者に対し、謝礼として1,000円程度の金券を手渡す。
- ・ データセンターは、かかりつけ医からの情報にもとづいて被験者（候補）の試験適格性を確認する。被験者からデータセンターへのアンケートの返信をもって研究参加への同意を得たと見なし、試験適格性に問題が無ければ本登録を行い、その旨をかかりつけ医に返信する。なお、本登録できない場合には、その旨をかかりつけ医に連絡する。
- ・ 診療支援群に割り付けられた被験者については、被験者に直接行われる介入についての同意を文書により取得する。



## 9. 介入の内容

### a. 通常支援群

- ・ 通常診療群には、以下のサービスを提供する
  - ・ 日本糖尿病学会の発行する最新の診療ガイドライン（糖尿病治療ガイド、糖尿病治療のエッセンス）を配布
  - ・ 定期的なニュースレターの配布
  - ・ 研究終了後に診療達成目標遵守割合をフィードバック

### b. 診療支援群

- ・ 診療支援群には、上記に加えて以下のサービスを提供する。受診促進、療養指導は診療支援センター（コールセンター）が実施する。ただし、対象となった医師会とかかりつけ医が糖尿病療養指導士（CDE-J または LCDE）や管理栄養士等に指示して、診療支援センターの業務を実施させても良い。また、希望する被験者に体重計・歩数計を配布する。

#### i. 受診促進

- ・ 毎週、各患者の受診状況と次回受診予定日のデータを収集し、受診予定日前に受診を促す。また、患者登録時にアンケートを行い、これまでの受診中断歴、定期的な受診を妨げる要因についての調査を行う。
- ・ 診療支援センターは、受診状況と次回受診予定日、アンケートの情報を元に、受診を促すレターまたは電子メール等を被験者に送るか、直接電話介入を行う。その際に、アンケート調査の受診を妨げる要因を考慮する。受診勧奨は、以下のスケジュールにて行う。
  - 1) 受診予定から 2 週間受診が無い場合には、手紙にて受診勧奨を行う
  - 2) 受診予定から 4 週間受診が無い場合には、電話（診療支援センターもしくは糖尿病療養指導士・管理栄養士等）による受診勧奨を行う
  - 3) 受診予定から 6 週間受診が無い場合には、担当かかりつけ医またはかかりつけ医が所属する医療施設のスタッフによる受診勧奨を行う

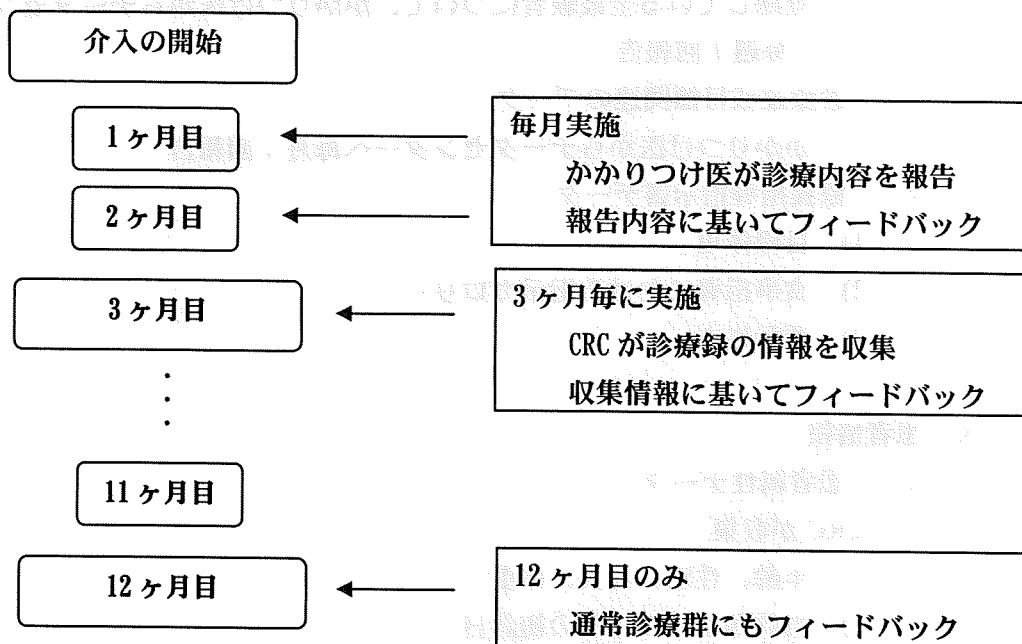
#### ii. 療養指導

- ・ 担当かかりつけ医は、登録後、患者の診察結果に基づいて患者管理目標（目標体重、摂取カロリー、運動療法の可否等）を設定し、その管理目標の内容を患者に説明する。
- ・ 担当かかりつけ医は、患者に説明した患者管理目標を診療支援センターに通知し、患者管理目標の具体的な実施を促すための療養指導を指示する。

- ・ 療養指導は、対面、電話、レターまたは電子メールで行う。
- ・ 診療支援センターは、実施した療養指導の内容をかかりつけ医に報告する。

iii. 診療達成目標支援システムによる遵守割合のフィードバック

- ・ 糖尿病診療達成目標は 8 指標を目標にあらかじめ研究リーダーによって作成される。
- ・ ベースラインのデータを元に、参加かかりつけ医からの診療状況報告と CRC が収集する診療情報から、各かかりつけ医の糖尿病診療達成目標の遵守割合、クラスター毎の遵守割合、ベンチマークを算出する。算出された各かかりつけ医の糖尿病診療達成目標の遵守割合、ベンチマークはかかりつけ医にフィードバックされる。かかりつけ医の診療状況報告によるフィードバックは毎月、CRC による診療情報の収集とフィードバックは 3 ヶ月毎に実施する。
- ・ また、診療達成目標の遵守割合を改善するための試みとして、フィードバックされた診療達成目標の遵守割合のデータを用いて、研究期間中に 3-4 回程度、各医師会毎に、診療支援群の参加かかりつけ医によるミーティングを開催する。



iv. 診療支援の期間

- ・ 診療支援の期間は 12 ヶ月間とする。

## 10. データ収集

- ・ かかりつけ医から CRC が収集するデータ、かかりつけ医が送付するデータ、医師会から収集するデータは全て被験者を匿名化してデータセンターへ送付する。患者アンケートについては自記式で無記名のアンケートを使用し、患者自らデータセンターへ郵送する。
- ・ 主要評価項目である受診中断の評価、副次的な評価項目である診療達成目標遵守割合、患者アウトカムの評価等は、CRC が診療録から収集するデータと医師からの報告データを用いて行う。
  - a. かかりつけ医への調査
    - i. かかりつけ医属性
      - ・ 年齢
      - ・ 標榜科
      - ・ 1日当たりの平均受診者数（概算）
      - ・ 1月当たりの平均糖尿病患者数（概算）
    - ii. 受診中断や医療の質の改善についての取り組みについて（アンケート調査）
    - iii. 登録した患者の来院状況と次回来院予定日
      - ・ 登録している全被験者について、かかりつけ医からデータセンターへ毎週 1 回報告
    - iv. 診療達成目標関連のデータ
      - ・ かかりつけ医からデータセンターへ毎月 1 回報告
    - v. 療養指導指示書データ
      - 1) 目標体重
      - 2) 食事指導における指示カロリー
      - 3) 運動処方
  - b. 患者情報
    - i. 患者属性データ
      - ・ CRC が収集
        - 1) 年齢、性別、身長、体重
        - 2) 当該かかりつけ医の初診日
        - 3) 患者中間アウトカム：随時血糖値、HbA1c 値、脂質（TC、HDL-C、LDL-C）、血圧、体重（または BMI）



## ii. 診療実態調査

## 1) 診療目標の遵守状況（被験者毎／3 か月に一度）

- ・かかりつけ医及び患者登録期間内のデータ収集が、診療達成目標遵守割合に及ぼすバイアスを排除するために、登録期間中の診療実態は診療達成目標の遵守割合の算出には用いない。

データの使用期間	登録時	診療達成目標遵守割合			
		12W	24W	36W	終了時
登録前 37W-48W	●				
登録前 25W-36W	●	●			
登録前 13W-24W	●	●	●		
登録前 12W-登録開始	●	●	●	●	
登録期間					
試験開始-12W		●	●	●	●
13W-24W			●	●	●
25W-36W				●	●
37W-試験終了時					●

## iii. 患者アンケート

- 1) 罹病期間、受診間隔
- 2) 中断歴、中断理由について（登録時）
- 3) 食事、運動についての患者行動変容ステージ（患者登録時と研究終了時）
- 4) 患者が自覚する糖尿病ケアの問題領域（PAID、患者登録時と研究終了時のアンケート）
- 5) 米国国立精神保健研究所疫学的抑うつ尺度（CES-D）
- 6) 運動強度（IPAQ）
- 7) 身長
- 8) 診療支援群に割り付けられたかかりつけ医および患者の診療支援サービスに対する満足度（研究終了時、アンケート調査）
- 9) 受診を中断した患者の中断理由と診療に対する満足度（手紙による研究終了時のアンケート）

## iv. 体重計、歩数計データ

- 1) 被験者が日常生活で測定する体重・歩数（体重計・歩数計を配布された被験者のみ、被験者がデータセンターに送信）

c. 収集されるべきデータと収集時期の要約

項目	登録時	1W	2W	3W	4W	～	12W	～	24,36W	～	終了時
かかりつけ医 アンケート	●										
患者アンケート	●										●
診療達成目標 (かかりつけ医 からの報告)					●		●		●(1M 毎)		●
診療達成目標 (診療録調査)	●						●		●(3M 毎)		●
各種検査値	●						●		●(3M 毎)		●
受診状況		●	●	●	●	●(1w 毎)	●	●(1w 毎)	●	●(1w 毎)	●
体重・歩数計 (配布されてい る場合のみ)		●	●	●	●	●(1w 毎)	●	●(1w 毎)	●	●(1w 毎)	●

## 11. 統計解析

### a. 統計解析の目的

- ・ 統計解析の主目的は、通常診療群と比較した場合の診療支援群の優越性を検証することである。主要評価項目は「受診の中断」とし、診療支援群は通常診療群よりも中断までの期間が長いことを両側検定にて検証する。すなわち、本試験の帰無仮説 (H0) および対立仮説 (H1) は以下ようになり、H1 を採択する場合は診療支援が有用であると結論する。
- ・ H0: 受診中断をイベントとした場合、通常診療群、診療支援群の中断までの期間は等しい。
- ・ H1: 受診中断をイベントとした場合、診療支援群の中断までの期間は通常診療群と異なる。

### b. 副次的な解析

- ・ イベントの発生率に関する仮説検定は適格と判定された全ての被験者を対象とする。被験者の適格性は、本試験の研究リーダー及び試験統計家が決定する。副次的に、試験に登録された全ての被験者を対象とした解析も行い、結論の安定性を確認する
- ・ その他、必要に応じて探索的な解析を追加する。探索的な解析を実施する場合は、その内容を別途定める解析計画書に記載する。

### c. 記述統計

- ・ 記述統計として、割り付け毎の人年、および中断率の中央値・範囲、を示す。研究終了時における非介入群の中断数を  $n_0$ 、観察期間を  $d_0$  (年)、介入群の中断イベント発生数を  $n_1$  と観察期間  $d_1$  (年) とすると、非介入群の中断率  $\lambda_0$ 、介入群の中断率  $\lambda_1$  は人年法を用いて以下の様に計算される。

$$\lambda_0 = n_0/d_0$$

$$\lambda_1 = n_1/d_1$$

### d. 仮説検定

受診中断をイベントとし、診療支援群の中断率が通常診療群よりも低いことを検証する目的で、比例ハザード・モデルを用いる。検定結果としてクラスター内の相関を考慮した分散の推定値を用いて推定した P 値および中断率のハザード比の信頼区間を記載し、仮説検定全体の有意水準を両側 5%とする。

### e. イフェクト・サイズの推定

- ・ 比例ハザード・モデルを用いて、中断についてのハザード比（診療支援群/通常診療群）とその 95%信頼区間を算出する。

f. 目標とする被験者数と算出根拠

パイロット研究における通常診療群の中断率は 1000 人年あたり 71.7 であった。Donar/Klar らの方法を用いて、割付の単位である医師会内地域の相関を考慮した場合、必要なクラスター数は

$$k = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 (\lambda_0 + \lambda_1)}{t(\lambda_0 - \lambda_1)^2} \times \left( 1 + \frac{CV^2 (\lambda_0^2 + \lambda_1^2) t}{\lambda_0 + \lambda_1} \right)$$

となる。t はクラスター毎の総人年、CV は変動係数を示す。脱落割合を q、パイロット研究における各クラスターの総人年を  $t_i$ 、クラスター数を m とした場合、t は以下ようになる。

$$t = \frac{(1-q) \times \sum_{i=1}^m t_i}{m}$$

変動係数 CV は Hayes らの方法を用いて、クラスター間の中断率の分散  $\sigma$  と全サンプルの中断率  $\lambda$  から、以下のように計算することができる。

$$CV = \sigma / \lambda$$

診療支援の中断発生抑制効果を 45% と仮定し、有意水準両側 5%、検出力 90%、追跡期間 12 ヶ月間、クラスターあたりの患者数 125 人、パイロット研究で中断発生抑制効果が 45% の場合に推定されたクラスター内の変動係数 0.43 を用いると、必要なクラスター数は介入群あたり 14.4 となる。これをもとにクラスター数を診療支援群、通常診療群ともそれぞれ 15 とすると、研究全体に必要な被験者数は 3,750 人となる。

g. 最終解析

- ・ 試験期間終了後、データを固定した後に最終解析を行う。解析結果は研究グループ統計家が最終解析報告書としてまとめ、研究リーダー、研究事務局、主任研究者、試験評価委員会に提出する。
- ・ 研究リーダー及び研究事務局は、最終解析報告書の内容を総括し、試験全体の結論、問題点、結果の解釈と考察、今後の指針等を主として臨床的観点からまとめた「最終研究報告書」を作成し、主任研究者に提出する。

## 12. 被験者及びかかりつけ医の同意

### a. 被験者の同意

- ・ 本研究は「臨床研究に関する倫理指針」（厚生労働省 平成 15 年 7 月 30 日施行、平成 20 年 7 月 31 日全部改正）に準拠して実行される。
- ・ 地区医師会及びかかりつけ医は通常診療群及び診療支援群の被験者に対し、以下の内容についてポスターやウェブサイトを用いて周知を行い、被験者が研究参加について拒否できる機会を十分に設ける。
- ・ 研究の紹介には以下の事項を含むこととする。
  - 1) 本研究は厚生労働省が支援する研究であること
  - 2) 本研究は、糖尿病診療機能を強化するための介入の有効性を検討すること
  - 3) 本研究により集められたデータは、上記の研究目的以外には使用しないこと
  - 4) 患者の個人情報情報は匿名化されプライバシーは保護されること
  - 5) 本研究において集められるデータは匿名化の後、データセンターに送られ解析されること
  - 6) 本研究のために収集された資料は研究終了後破棄されること
  - 7) 本研究は倫理委員会により、審査承認されているものであること
  - 8) 本研究は、2010 年 10 月まで継続される予定であること
  - 9) 本研究は、「臨床研究に関する倫理指針」（厚生労働省 平成 15 年 7 月 30 日施行、平成 20 年 7 月 31 日全部改正）を遵守して実施されること
  - 10) 本研究への参加は任意であること
  - 11) 本研究への参加に同意しない場合でも、いかなる不利益も受けないこと
  - 12) 被験者はいつでも同意を撤回でき、同意の撤回によっていかなる不利益も受けないこと

### b. かかりつけ医の同意と登録

- ・ 地区医師会の責任者はかかりつけ医に対して以下の内容についての説明を行い、内容を理解した上で研究への参加に同意したかかりつけ医を登録するものとする。
  - 1) 本研究は厚生労働省が支援する研究であること
  - 2) 本研究は、糖尿病診療機能を強化するための介入の有効性を検討すること

- 3) 本研究により集められたデータは、上記の研究目的以外には使用しないこと
- 4) 患者の個人情報 は匿名化されプライバシーは保護されること
- 5) 本研究において集められるデータは匿名化の後、データセンターに送られ解析されること
- 6) 本研究のために収集された資料は研究終了後破棄されること
- 7) 本研究は倫理委員会により、審査承認されているものであること
- 8) 本研究は、2010 年 10 月まで継続される予定であること
- 9) 本研究は、「臨床研究に関する倫理指針」(厚生労働省 平成 15 年 7 月 30 日施行、平成 20 年 7 月 31 日全部改正) を遵守して実施されること
- 10) 本研究への参加は任意であること
- 11) 本研究への参加は自由意思によるものであり、参加しなくても不利益を受けないこと
- 12) 本研究参加の同意後に協力を断ってもなんら不利益は生じないこと

### 13. 研究実施体制

#### a. 試験実施体制の概要

- 本研究は、主任研究者、研究リーダー、地区医師会、データセンター、診療支援センター、運営委員会、中央倫理委員会、試験評価委員会、進捗管理委員会、安全性評価委員会からなる体制で実施される。

#### b. 主任研究者

- 財団法人国際協力医学研究振興財団 理事長 織田敏次

#### c. 研究リーダー

- 国立大学法人 富山大学 副学長 小林正
- 研究リーダーは、研究グループを組織し、本研究計画書に従って研究を実施する。
- 研究リーダーは、研究グループの事務局をその所属機関に置き、本研究実施計画書に関する問い合わせへの対応、有害事象への対応、本研究実施計画書の変更への対応等の事務を行う。
- 研究リーダーは、研究グループの統計家を指名し「解析統計の立案」と「最終的な統計解析」を実施させる。
- 研究リーダーは、本研究において患者の療養指導を行う者（保健師、看護師、管理栄養士、糖尿病療養指導士等）に対して、糖尿病に関する一般的教育プログラムを作成し研修を行う。
- 研究リーダーは、本研究に用いる診療達成目標を決定する。

#### d. 地区医師会

- 選定された各医師会はかかりつけ医を中心とした糖尿病専門医、眼科専門医、腎臓病専門医の紹介・逆紹介を可能にする「糖尿病診療ネットワーク」を構築し、研究体制を整備する。
- 選定された各医師会は、本研究のための地区医師会事務局を設置する。地区医師会事務局には研究担当者を置き、本研究実施計画書に関する問い合わせへの対応、本研究実施計画書の変更への対応、本研究に関する広報、説明会の開催等の事務を行う。
- 選定された各医師会は 1 名の地区リーダーを選定し、かかりつけ医を統合して地区研究グループを組織させ、本研究計画書に従って研究を実施させる。事務局はその実施を補佐する。

## e. データセンター

- ・ 主任研究者は、データセンターを運営する者を公募し、研究リーダーを含む選考のための委員会を設けてこれを選定する。
- ・ データセンターは、CRC を組織して臨床研究に関するデータを集積し、臨床研究の期間、データ受信及び蓄積の機能を受け持つ。
- ・ データセンターは、匿名化した後に入力された患者データのみを取り扱うものとする（連結可能匿名化）。
- ・ データセンターは、集積した臨床研究に関するデータを整理し、研究グループ統計家による統計解析を支援する。
- ・ データセンターは、診療達成目標遵守支援システムを構築し運用する。
- ・ データセンターは、診療達成目標遵守支援システムに集積された連結可能な匿名化された情報を診療支援センターに提供する。

## f. 診療支援センター

- ・ 主任研究者は、診療支援センターを運営する者を公募し、研究リーダーを含む選考のための委員会を設けてこれを選定する。
- ・ 診療支援センターは、かかりつけ医の指示に従って患者に対する食事療法及び運動療法に関する支援サービスと受診促進支援サービスを実施する。
- ・ 診療支援センターは、データセンターから提供された匿名化された患者情報を、患者の個人情報と連結し、かかりつけ医及び患者に提供する。
- ・ 診療支援センターは、個人情報を適切に扱う責を負う。
- ・ 診療支援センターにおいて患者の指導を行うオペレーター（保健師、看護師、管理栄養士、糖尿病療養指導士等）は、糖尿病に関する専門的な知識について研修を受ける。この研修は、研究リーダーが作成する教育プログラムに従って行われる。

## g. 運営委員会

- ・ 運営委員会は、財団理事長が委嘱する委員 15 名以内をもって構成され、財団理事長の諮問を受け、次の各号に掲げる事項を審議し、財団理事長に答申する。
  - 1) 戦略研究への参加を申請する者の評価に関すること
  - 2) 研究実施体制の整備に関すること
  - 3) 戦略研究計画に関すること
  - 4) 戦略研究の予算及び決算に関すること
  - 5) その他、戦略研究の運営に係わる基本事項に関すること
- ・ 運営委員会の委員長は財団理事長が指名する。
- ・ 財団理事長は、各委員会（運営委員会を除く）における審議結果、および各委



員会からの報告事項を運営委員会に報告する。

#### h. 中央倫理委員会

- ・ 「国際協力医学研究振興財団」は、ヘルシンキ宣言を遵守した医学研究を実施する目的で中央倫理委員会を設置する。
- ・ 本委員会は、財団理事長の指名する次の各号に掲げる者をもって構成する。
  - 1) 委員長 1名
  - 2) 委員 次に該当するものを含む。
    - (a) 臨床試験の専門家 2名以上
    - (b) 医学分野の専門家 2名以上
    - (c) 医学分野以外の者
      - (i) 法律学の専門家等人文・社会科学の有識者 1名以上
      - (ii) 一般の立場を代表する者 1名以上
    - (d) その他、財団の理事長が指名するもの。

中央倫理委員会は、財団理事長の諮問を受け、審査の対象とされる医学研究が倫理的及び科学的に妥当であるかどうかを審査し、文書により答申する。また、試験評価委員会、安全性評価委員会、進捗管理委員会、実施機関に設置された倫理委員会等から報告された内容について、倫理的及び科学的に妥当であるかどうかを審査し、当該研究の継続の承認、または変更・中止の勧告を行う。

なお、本研究では Central IRB 形式で行うものとし、本プロトコルの審査は中央倫理委員会を実施する。

#### i. 試験評価委員会

- ・ 試験評価委員会は、研究開始後、進捗状況について進捗管理委員会と連絡をとりながら、試験継続、公表の是非を勧告することを前提とした中間評価（中間解析結果の評価）が必要となった場合、これを実施したうえで、必要な対応を主任研究者、財団事務局、研究リーダーに勧告する。
- ・ 試験評価委員会の委員長は委員の互選により定める。委員長は、評価委員会を招集し議長となる。
- ・ 試験評価委員会の会議には試験評価委員以外に、財団事務局、進捗管理委員、研究リーダーおよび研究リーダーが指名した者（独立統計解析者を含む）が出席する。
- ・ 委員長は会議に先立ち、議事録担当委員を選出する。委員長は議事録担当委員

を兼ねることができる。

- ・ 研究課題の審査の前に、研究リーダーが研究の概要ならびに研究に関連する新たな知見があればそれらを含めて説明する。
- ・ 進捗管理委員はモニタリングに関する情報を報告する。
- ・ 審査の前には試験評価委員と独立統計解析者以外は退出し、中間解析結果を独立統計解析者が説明し、検討を行う。試験評価委員会は、委員の合議の上で「中止」あるいは「継続」の勧告を決定する。
- ・ 賛否が分かれた場合には、多数決とし、同数の場合には議長が議決する。
- ・ 議事録担当委員は、審議の内容を要約して記録し、中間解析結果とともに封印する。
- ・ 審議終了後、勧告内容を主任研究者、財団事務局、研究リーダーに通知する。
- ・ 中間解析の内容ならびに審議内容は、試験を中止する勧告あるいは、最終解析が終了するまで公表してはならない。

#### j. 進捗管理委員会

- ・ 進捗管理委員会は、中間解析以外の臨床試験のモニタリングに関する審査を行う。このモニタリングはデータセンターを通じて行うセントラル・モニタリングと、モニターが研究実施施設に赴いて実施するオンサイト・モニタリングを意味する。
- ・ 進捗管理委員会の委員長は、財団理事長が指名する。
- ・ 進捗管理委員会は会議以外に、電話・郵送文書・電子メール等の適正な媒体による会議に基づき運営することができる。
- ・ 進捗管理委員会は、試験の進捗状況としてデータセンターより、対象者登録状況、組み入れ基準への適切性、重篤な有害事象の発生状況、割付をマスクしたエンドポイントの発生状況について月次に報告を受ける。進捗管理委員会は、研究が安全に適切に実施されているか審査し、その結果を主任研究者に報告する。
- ・ 進捗管理委員会は、研究の進捗について科学性や倫理性等に関わる問題が生じた場合は、その旨を主任研究者に報告するとともに研究リーダーに連絡し、各研究グループ、研究支援組織と解決方法について協議する。

#### k. 安全性評価委員会

- ・ 主任研究者から審査依頼を受けて、安全性評価委員会は、報告が定められた有害事象について、有害事象への対応、プロトコル治療との因果関係の有無について審査し、主任研究者に報告する。
- ・ 安全性検討委員会の委員長は、財団理事長が指名する。

- ・ 主任研究者は、安全性評価委員会で検討すべき有害事象が報告された場合には、速やかに安全性評価委員会事務局に審査依頼をし、事務局は速やかに 2 名以上の委員に経過を郵送あるいは宅配便で伝達する。
- ・ 主任研究者および安全性評価委員会事務局は、有害事象の緊急報告内容が不十分と判断される場合には、担当医に報告内容の詳細説明等を求めることができる。
- ・ 審査依頼を受けた委員は速やかに安全性評価委員会事務局に検討結果を返答し、委員長は検討結果をまとめる。その内容が試験継続の可否に影響、あるいは研究計画書の改訂が必要と判断される場合には、速やかに主任研究者に報告する。上記以外の場合には、定期的に主任研究者に報告する。
- ・ 主任研究者は、安全性評価委員会から、重篤な有害事象とプロトコル治療との因果関係が否定できない重篤な有害事象が発生したとの報告を受けた場合には、直ちに研究リーダー及び研究事務局に審査結果を伝え、対応するように指示をする。 また必要があれば中央倫理委員会等へ審査を依頼する

## 14. 研究における安全性評価

### a. 重篤な有害事象の定義

- ・ 有害事象とは、研究期間中に被験者に新たに出現、または増悪した医療上のあらゆる好ましくない出来事を示す。臨床検査の異常、偶発症、糖尿病関係の合併症などが含まれる。本研究では、以下に該当するものを重篤な有害事象と定義する。
  - 1) 死亡に至るもの
  - 2) 生命を脅かすもの
  - 3) 治療のため入院または入院・加療期間の延長が必要なもの
  - 4) 永続的もしくは重大な障害・機能不全に陥るもの
  - 5) 先天異常を来すもの
  - 6) その他の重大な医学的事象
- ・ その他の状況、すなわち即座に生命を脅かしたり死亡や入院に至らなくとも、被験者を危機にさらしたり、上記のような結果に至らぬように処置を必要とするような重大な事象の場合には、それらも重篤とみなすべきである。

### b. 報告の手順

- ・ 重篤な有害事象が発現した場合、かかりつけ医は、試験との関連性にかかわらず、データセンターにその内容を報告する。
- ・ データセンターは、報告内容をすみやかに研究リーダーに通知する。(原則として重篤な有害事象の発現を確認してから 72 時間以内とする。)
- ・ なお、個々の医療施設の長への報告期限については、各医療施設が定める規定に従うこととする。

### c. 研究リーダー及び研究事務局の評価

- ・ 有害事象の報告を受けた研究リーダーは、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度等を判断し、必要に応じて登録の一時停止をデータセンター及び参加医療施設に連絡する。この連絡は緊急度に応じて電話を用いてもよいが、電話によって連絡した場合は速やかに文書 (FAX・郵送・電子メール) による連絡を追加する。
- ・ 研究リーダーは、主任研究者に当該有害事象に対する見解と対応方法 (試験の継続/中止の判断を含む) を連絡し、その妥当性についての審査を依頼する。この場合には、医療施設から送付された「重篤有害事象報告書」もあわせて送付