

一般名	沈降インフルエンザワクチン（H5N1株）
販売名	沈降インフルエンザワクチンH5N1「ビケン」
製造元	一般財団法人 阪大微生物病研究会
有効成分	不活化インフルエンザウイルス（A/bar-headed goose/Qinghai/1A/2005(H5N1)の弱毒株）（Clade 2.2）

ワクチンの効果と安全性については、11ページで説明します。

4. あなたの臨床研究への参加予定期間

本臨床研究に参加される場合の予定期間は、42日間です。

（詳しいスケジュールは9ページをご参照ください。）

5. 予定される参加人数

本臨床研究は、300人の参加を予定しています。

6. 臨床研究の方法

あなたが本臨床研究について十分理解され、参加することに同意されましたら、本臨床研究への参加条件を満たしているかどうかを確認させていただきます。条件を満たしていることが確認できましたら、スケジュールに従って、臨床研究が進められます。

1) 本臨床研究に参加していただくには、いくつかの基準があります。

(1)ご参加いただける方

- ① 2010年度に厚生労働省から国家備蓄用として沈降インフルエンザワクチン H5N1 の製造委託を受けているワクチン製造所社で、現在までに H5N1 インフルエンザワクチンの製造業務に従事した方

- ② 文書による同意が得られ、臨床研究参加中の注意事項を守ることができ、規定されているスケジュールどおりに診察・検査を受けることができる方

(2) 以下のような方は、本臨床研究に参加できません。

- ① 過去にH5型インフルエンザに罹ったことがある方
- ② 食物や医薬品等によって過去にアナフィラキシー^{*1}を起こしたことがある方
- ③ 重篤な心臓・血管系、血液系、呼吸器系、肝臓、腎臓、消化器系、神経精神疾患を現在治療されている方
- ④ 過去にギラン・バレー症候群^{*2}や急性散在性脳脊髄炎^{*3}を患ったことのある方
- ⑤ 本臨床研究開始前4ヵ月以内に、治験や他の臨床研究に参加し、投与を受けた方
- ⑥ 本臨床研究開始前の27日以内に生ワクチン^{*4}、または6日以内に不活化ワクチン^{*5}・トキソイド^{*6}の接種を受けた方
- ⑦ 本臨床研究開始前の過去3ヵ月以内に輸血又はガンマグロブリン製剤の投与を受けた方、又は過去6ヵ月以内にガンマグロブリン製剤の大量療法(200mg/kg以上)を受けた方
- ⑧ その他、臨床研究担当医師によって臨床研究参加不相当と判断された方

^{*1}アナフィラキシー：何かの薬を使ったり、食べ物を食べたりしてから30分以内に呼吸困難や血圧低下などを起こすこと。

^{*2}ギラン・バレー症候群：感冒や下痢などの感染をきっかけに、筋肉を動かす運動神経が傷害されて、両手両足に力が入らなくなる病気

^{*3}急性散在性脳脊髄炎：ウイルス感染後やワクチン接種後に稀に発生する脳神経系の病気

^{*4}生^{なま}ワクチン：生きた病原体の毒性を弱めたもので、その病気にかかったのに近い免疫(抗体)をつくろうとするものです。はしか、風しん、おたふくかぜ、水痘、BCG、ポリオのワクチンなどがこれにあたります。

^{*5}不^ま活化^{くわつ}ワクチン：病原体を殺し、免疫をつくるのに必要な成分を取り出し毒性をなくしてつくったものです。この場合、病原体は体の中で増殖しませんので、何回か接種し、体に記憶させて免疫をつくります。日本脳炎、インフルエンザ、DPT(三種混合ワクチン：百日咳・ジフテリア・破傷風)などがこれにあたります。

^{*6}トキソイド：細菌の産生する毒素を取り出し、毒性をなくしてつくったものです。ジフテリア、破傷風などがこれにあたります。

2) ワクチンの接種量・接種方法

本臨床研究では、期間中に2回（0日目、21日目）、『沈降インフルエンザワクチンH5N1「ビケン」』を、1回につき0.5mL筋肉内接種します。

これまでのワクチンの臨床研究結果より、筋肉内接種および皮下接種いずれの接種方法であっても抗体価上昇に差は認められませんでした。今回の臨床研究では、副反応がより少なかった筋肉内接種を行います。

3) 臨床研究のスケジュール

本臨床研究の参加に同意された方は、以下のスケジュールに沿って行います。

表1 スケジュール

来院		①			②			③		
		1回目接種 抗体価測定			事後観察			2回目接種 抗体価測定		
		0			1~7 8~			21		
		-						±7		
		前	接種	後			前	接種	後	
医療機関	文書同意取得	○ ^{*2}								
	診察	○		○ ^{*3}			○		○ ^{*3}	□
	体温測定	○					○			
	採血（抗体価測定）	○					○			□
	ワクチン接種		○					○		
自宅	健康観察日誌 ^{*4} （腋下体温測定、 有害事象観察）			○	○	△		○	○	△

○：必須、△：有害事象が生じた場合、網掛け：来院日 □：臨床研究協力医師による場合も含む

*1：ワクチン初回接種日（来院①）をDay0とする。

*2：文書同意はワクチン接種-7日~1回目接種前までに取得する。

*3：ワクチン接種約30分後に実施する。

*4：1回目接種時の健康観察日誌は来院②で回収する。

2回目接種時の健康観察日誌は来院③で回収する。ただし、2回目接種後28日目までに有害事象が発現した場合には、できる限り捕捉する。

① ワクチン接種日（来院①、②）

体温測定、抗体価測定のための採血（1回9mL）を行います。その後、ワクチン接種前調査用紙等を用いて既往歴や現在の健康状態等について、臨床研究担当医師が診察を行います。臨床研究担当医師がワクチン接種が可能であると判断した場合、ワクチン接種を行います。ワクチン接種後、体調に変化がないかどうか確認をしますので、接種後30分は院内に待機して頂き、再度診察を受けて頂きます。ワクチン接種回数は、来院①、来院②（1回目接種後より21日目）、の合計2回です。

② 事後観察、採血

事後観察として、ワクチン接種日から接種後7日目までは毎日、8～28日目までは体調に変化があったときなどに健康観察日誌を記載して頂きます。なお、健康観察日誌は来院②および来院③で回収しますので、健康観察日誌回収後に体調の変化があった場合は、臨床研究担当医師または相談窓口へ連絡をして下さい。

また、ワクチン接種後の抗体価測定の採血は来院③（1回目接種後より42日目）、に行います。来院③では、あなたの勤務先の産業医など（臨床研究協力医師）が診察や採血をする場合もあります。

4) ワクチン接種当日の注意事項

i) ワクチン接種の当日に次のような方は、中止もしくは接種日を変更します。

- ワクチン接種時に明らかな発熱（37.5℃以上）が認められる方
- 体調が優れない方
- 臨床研究担当医師によって、ワクチンを接種しないほうがよいと判断された方

ii) ワクチンを接種後少なくとも30分間は院内で待機し、体調に異変がないかどうか確認するために臨床研究担当医師による診察を受けてください。

5) ワクチン接種後の注意事項

i) 本臨床研究参加期間中は、健康状態を観察し、いつもと違う体調の変化を感じられた場合は、健康観察日誌に記入してください。ワクチンの接種によって、何か気になる症状がみられたときや、本臨床研究参加期間中に他の病院を受診したり入院

- したりしたときは、速やかに臨床研究担当医師または相談窓口へご連絡ください。
- ii) ワクチン接種後7日目までは毎日、体温、注射部位の様子および全身症状を健康観察日誌に記録してください。
 - iii) 体温はわきの下で測定し、食事直後や入浴直後は避けてください。
 - iv) 来院時には必ず健康観察日誌をお持ちください。

7. 臨床研究に参加することによる利益と不利益

1) 本ワクチン接種により予想される効果と副反応(副作用)

(1) 予想される効果

2008年に実施された「新型インフルエンザウイルスに対するプレパンデミックワクチンの安全性の研究」において、プレパンデミックワクチンを2回接種することにより抗体価の上昇が認められました。

しかしながら、どの程度抗体価が上昇すればインフルエンザ(H5N1)ウイルスの発症防止や十分な重症化防止ができるかについては不明です。従って、今回の臨床研究に参加し、ワクチンを接種した場合でも、インフルエンザ(H5N1)が流行した際に必ずしも感染が予防できるわけではありません。

また、このインフルエンザ(H5N1)ワクチンは、2009年に流行した新型インフルエンザ(A/H1N1)に対する予防効果はありません。

(2) 予想される不利益と危険性

“沈降インフルエンザワクチンH5N1「ビケン」(ベトナム株)”の臨床試験(治験)で、0.5mL接種した際に認められた主な副反応(副作用)は、表2のとおりです。

主な副反応(副作用)は接種した部分の皮膚の発赤(赤くなった)、疼痛(痛み)、そう痒感(かゆみ)、腫脹(はれた)、熱感(熱をもった)でした。いずれの副反応(副作用)も高度なものはなく、すべて回復しました。

なお、重篤な副反応(副作用)は認められませんでした。

表2 沈降インフルエンザワクチンH5N1「ビケン」(ベトナム株)で認められた主な副反応(治験薬記号：BK-PIFA)

接種経路(接種量)	第I相試験		第II/III相試験
	皮下接種 (0.5mL)	筋肉内接種 (0.5mL)	皮下接種 (0.5mL)
接種例数	20	20	150
発現例数(発現率)	19(95.0%)	19(95.0%)	138(92.0%)

局所反応			
発赤 [赤くなった]	11(55.0%)	6(30.0%)	129(86.0%)
疼痛	9(45.0%)	13(65.0%)	109(72.7%)
そう痒感 [かゆみ]	1(5.0%)	0(0.0%)	103(68.7%)
腫脹 [はれ]	4(20.0%)	4(20.0%)	87(58.0%)
熱感	0(0.0%)	1(5.0%)	78(52.0%)
全身性反応			
倦怠感	3(15.0%)	3(15.0%)	19(12.7%)
頭痛	2(10.0%)	2(10.0%)	10(6.7%)
発熱	4(20.0%)	0(0.0%)	4(2.7%)
臨床検査値異常			
単球百分率増加	14(70.0%)	11(55.0%)	—

ワクチンの接種によって、何か気になる症状がみられた場合は、すぐに臨床研究担当医師に連絡して指示を受けてください。

2) 参考：既存のインフルエンザワクチンについて

本ワクチンと現行のインフルエンザワクチン(一般名；インフルエンザHAワクチン)とは、ウイルスの種類やその他のワクチンの成分が異なりますが、現行のインフルエンザワクチンの添付文書に記載されている重大な副反応(副作用)は次のとおりです。

重大な副反応（副作用）

i) ショック、アナフィラキシー様症状

まれにショック、アナフィラキシー様症状（じんましん、呼吸困難、^{けっかんふしゅ}血管浮腫等）があらわれることがある。

ii) 急性散在性脳脊髄炎（ADEM）^{きゅうせいさんざいせいのうせきずいえん}

まれに急性散在性脳脊髄炎があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。

iii) ギラン・バレー症候群

急に手や足に力が入らなくなるなどの症状があらわれることがある。

iv) けいれん

けいれん（熱性けいれんを含む）があらわれることがある。

v) 肝機能障害、^{おうだん}黄疸

AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、ALPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

vi) ^{ぜんそく}喘息発作

喘息発作を誘発することがある。

vii) 血小板減少性紫斑病、血小板減少

血小板減少性紫斑病、血小板減少があらわれることがある。

viii) アレルギー性紫斑病

アレルギー性紫斑病があらわれることがある。

ix) 間質性肺炎

間質性肺炎があらわれることがある。

x) 脳炎・脳症、脊髄炎

脳炎・脳症、脊髄炎があらわれることがある。

※まれに；0.1%未満、ときに；0.1~5%未満、副詞なし；5%以上又は頻度不明

8. 健康被害が発生した場合の補償について

本臨床研究は、これまでの報告に基づいて科学的に計画され、慎重に行われます。もし、臨床研究の期間中あるいは終了後にあなたに副作用などの健康被害が生じた場合には、医師が適切な診察と治療を行います。既に承認されているワクチンをその適応内で使用

して行いますので、そのワクチンによる健康被害の治療も、通常の診療と同様に健康保険を用いて行います。重篤な副作用がみられた場合には、医薬品医療機器総合機構の医薬品副作用被害救済制度に申請することができます。また、本臨床研究は、補償保険に加入しており、医薬品医療機器総合機構の医薬品副作用被害救済制度と同程度の補償を受けることができます。ただし、あなた自身の重大な過失または故意によりその損害が発生した場合はその限りではありません。

健康被害を受けた場合や、何か質問がございましたら、いつでも臨床研究担当医師または相談窓口にお問い合わせください。

9. 臨床研究への参加に同意されても随時撤回できること

臨床研究への参加に同意いただいた後でも、あなたがやめたいと思ったときに、その同意をいつでも自由に取り下げることができます。

ただし、ワクチン接種開始後途中で参加を中止された場合は、中止後のあなたの健康状態を確認させて頂くこともあります。また、2回目のワクチン接種前に中止になった場合には、1回目接種日から数えて21日目、42日目に相当する時期に、抗体価測定のための採血をお願いすることがありますのでご了承ください。

ご不明な点がございましたら、臨床研究担当医師または相談窓口にお知らせ下さい。

10. 臨床研究への参加に同意しなくても不利益を受けないこと

本臨床研究に参加していただくかどうかは、あなたの自由意思により決めていただくものです。必要であればご家族やご友人と相談していただいて構いません。たとえ、臨床研究への参加を断ったからと言って、何ら不利益を受けることはありません。

11. ワクチンの新しい情報提供について

本臨床研究参加中に本ワクチンについて新しい重要な情報が得られた場合は、あなたに速やかにお伝えし、あなたが本臨床研究に継続してご参加いただけるかどうか、あらためてお伺いいたします。

12. 臨床研究への参加を中止する条件または理由

臨床研究担当医師が、あなたの安全性を損なう恐れがあると判断した場合は、中止することがあります。

13. 臨床研究の記録、カルテなどの調査

臨床研究が適正に実施され、検査や診断結果が正しく記録されているかを確認するため、臨床研究中または臨床研究後に臨床研究担当医師（今回の臨床研究の代表研究者を含む）のほか、倫理審査委員会があなたのカルテなどの記録を直接閲覧（複写や転記を含みます）することがあります。その際、あなたの秘密は保全されます。この同意書に署名することにより閲覧を認めたこととなりますので、ご了承ください。

本臨床研究から得られた成績は、ワクチン製造販売元や厚生労働省に報告され、一部公表されることがありますが、あなたの個人情報等のプライバシーに関するものが公表されることはありません。

さらに、臨床研究全体の結果として学会、医学雑誌などに公表されることがありますが、あなたの名前などの個人的情報（住所、氏名、電話番号等）は一切公表されることはありません。

14. 記録・検体の保存について

本臨床研究に関する記録の保存期間は、医療法に定められた期間です。また、採取させていただいた検体については、将来、インフルエンザ（H5N1）のパンデミックが発生したときに、今回使用したワクチンが有効であるかどうか確認します。そのため、15年間保管させていただきます。ただし、保管期間中に検体を廃棄したい場合は、検体の廃棄を希望する旨を、臨床研究担当医師または、相談窓口までお知らせください。

15. 他の病院との連絡

・臨床研究参加中は使用できない薬があります。あなたが市販薬または医師から処方されている薬を飲む際には、可能な限り、事前に臨床研究担当医師または相談窓口にご相談ください。事前の連絡ができない場合は、次の診察のときに内容をお知らせ下さい。

・他科の医師や他の病院で、何か治療を受けている、または治療を受けたい場合は、臨床研究担当医師または連絡窓口はその旨をお知らせください。必要があれば、他科や他院の医師に、あなたが臨床研究に参加していることを伝えさせていただきます。

16. 本臨床研究にかかわる検査などの費用について

あなたが本臨床研究への参加に同意された場合、本臨床研究にかかわるワクチン代、検査費用等は、本臨床研究を実施するための厚生労働科学研究費により支払われます。よって、本臨床研究に参加することでの費用の負担はありません。

17. あなたに守っていただく事項

本臨床研究期間中は、以下を守ってご参加下さい。

1) 健康管理

- ・臨床研究参加中に何らかの異常を来した場合には、速やかに臨床研究担当医師または相談窓口にご連絡ください。
- ・ワクチン接種後は、通常行わないような激しい運動や作業は極力避けてください。

2) 薬の使用およびその他の治療

- ・本臨床研究参加中に、他科・他院を受診されたり、薬局で薬をお求めになる際には、医師や薬剤師に本臨床研究に参加している旨をお知らせください。
- ・本臨床研究参加中は、本ワクチンの効果に影響を与えるため、他のワクチン接種は控えてください。
- ・ワクチン接種後から最終の採血（抗体価測定）までは、免疫抑制剤や副腎皮質ステロイド剤は基本的には使用しないようにしてください。ただし、外用剤（塗り薬や目薬）は使用してもかまいません。薬についてよく判らない時は、臨床研究担当医師または相談窓口にご連絡ください。薬を使用する際には、可能な限りその薬についての情報（薬の名前、用法、用量等）を得てください。

3) 入浴・シャワー

ワクチン接種日の入浴およびシャワーは可能です。ただし、接種部位は強くかいたり、こすったりしないようにしてください。

18. 臨床研究を実施するための費用について

本臨床研究は、平成22年度厚生労働科学研究費によって実施しています。

19. この臨床研究を審査した臨床研究中央倫理審査委員会について

臨床研究を行う際は、厚生労働省が定めた「臨床試験に関する倫理指針」に従うことになっています。臨床研究を実施する医療機関の長（当院長）は、この臨床研究の実施について「倫理審査委員会」の意見を聞きます。

この臨床研究については、「独立行政法人国立病院機構臨床研究中央倫理審査委員会」において審査され、承認を受けています。

名称：独立行政法人国立病院機構臨床研究中央倫理審査委員会

種類：倫理審査委員会

設置者：独立行政法人国立病院機構 理事長 矢崎 義雄

所在地：〒152-8621 東京都目黒区東が丘2-5-21

20. 問い合わせ先

本臨床研究について何か説明して欲しいことや臨床研究参加中（および前後）に心配な事がありましたら、いつでも遠慮なくお尋ねください。

[連絡先(休日・夜間含む)および相談窓口]

独立行政法人国立病院機構〇〇〇

〒〇〇〇-〇〇〇〇

〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇

Tel：〇〇-〇〇〇〇-〇〇〇〇

臨床研究責任医師：

相談窓口： _____
(職名) (氏名)

[研究代表者（臨床研究全体の責任者）]

独立行政法人国立病院機構 三重病院

いはらとしあき
庵原俊昭

〒514-0125 三重県津市大里窪田町357

電話：059-232-2531（代表）

[臨床研究調整医師（臨床研究の実務責任者）]

独立行政法人国立病院機構本部 総合研究センター

いとうすみのぶ
伊藤澄信

〒152-0021 東京都目黒区東が丘2-5-23

電話：03-5712-5075

[臨床研究調整事務局（臨床研究調整医師の業務支援）]

独立行政法人国立病院機構本部 総合研究センター

治験研究部 治験推進室

〒152-0021 東京都目黒区東が丘2-5-23

電話：03-5712-5087

- 1. 管理室保管用
- 2. 本人保管用

作成日：2010年12月10日(第1.0版)

臨床研究計画書番号：H5N1_QB2

同意文書

国立病院機構〇〇〇院長 殿

臨床研究課題名：沈降インフルエンザワクチン H5N1 新規株による免疫原性・交叉免疫性を含めた追加接種効果に関する研究 Part II H5N1 インフルエンザに曝露した可能性のある対象者への接種効果

私は、本臨床研究に参加するにあたり、臨床研究担当医師より同意文書に基づき十分な説明を受けました。そこで、私はその説明および説明文書の内容を良く理解した上で、この臨床研究に参加することを私の自由意思によって同意致します。

その証として以下に署名し、本説明文書と同意書の写しを受け取りました。

- | | |
|--------------------------------|----------------------------------|
| 1. はじめに | 11. ワクチンの新しい情報提供について |
| 2. 臨床研究の目的 | 12. 臨床研究への参加を中止する条件または理由 |
| 3. ワクチンについて | 13. 臨床研究の記録、カルテなどの調査 |
| 4. あなたの臨床研究への参加予定期間 | 14. 記録・検体の保存について |
| 5. 予定される参加人数 | 15. 他の病院との連絡 |
| 6. 本臨床研究の方法 | 16. 本臨床研究にかかわる検査などの費用について |
| 7. 臨床研究に参加することによる利益と不利益 | 17. あなたに守っていただく事項 |
| 8. 健康被害が発生した場合の補償について | 18. 臨床研究を実施するための費用について |
| 9. 臨床研究への参加に同意されても随時撤回できること | 19. この臨床研究を審査した臨床研究中央倫理審査委員会について |
| 10. 臨床研究への参加に同意しなくても不利益を受けないこと | 20. 問い合わせ先 |

同意日：西暦 年 月 日

被験者氏名： _____

説明日：西暦 年 月 日

臨床研究担当医師氏名： _____

説明日：西暦 年 月 日

臨床研究協力者氏名：（職名： _____）

（補足説明を行った場合）

国立病院機構本部主導臨床試験

DPP-4 阻害薬による膵β細胞保護効果の検討

臨床試験実施計画書

臨床試験代表責任医師：臨床研究統括部長 伊藤澄信

独立行政法人国立病院機構本部総合研究センター臨床研究統括部

臨床試験実施計画書番号：sitagliptin-1

2.3版：作成日 2011年1月28日

本文書中の情報は、本臨床試験の直接関係者（実施医療機関の長、臨床試験事務局、臨床試験担当医師、臨床試験協力者、倫理審査委員会等）に限定して提供しています。

したがって、臨床試験に参加する被験者及び代諾者から同意を取得する場合を除き、臨床試験代表責任医師の事前の同意なしに、本臨床試験と関係のない第三者に情報を開示することはできません。

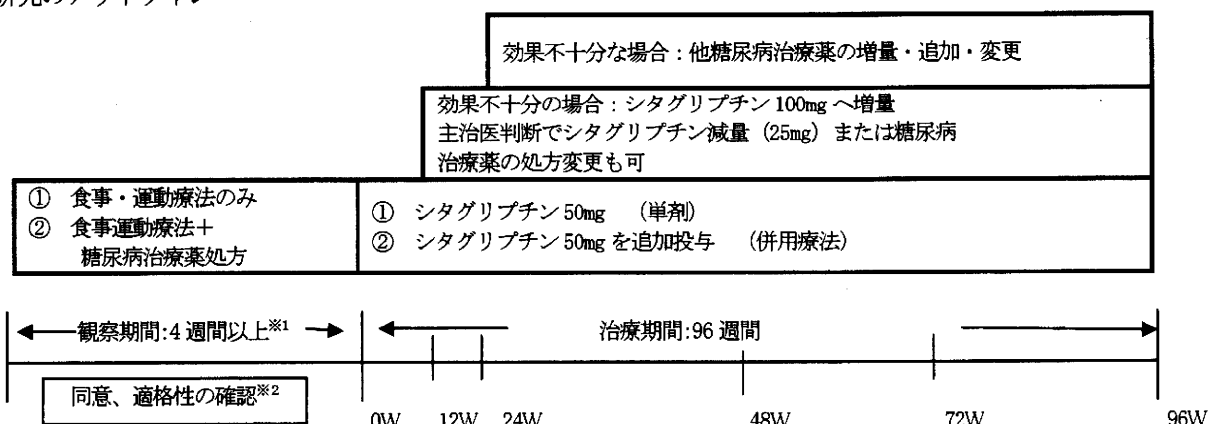
臨床試験実施計画書の要約

臨床試験の名称	DPP-4 阻害薬による膵β細胞保護効果の検討（臨床試験実施計画書番号：sitagliptin-1）
臨床試験の目的	2型糖尿病患者を対象とし、DPP-4 阻害薬であるシタグリプチンを投与した際の有効性およびプロインスリン／インスリン比、C-ペプチドを指標とした膵β細胞保護作用について検討する。
開発のフェーズ	第IV相
試験デザイン	多施設共同試験（臨床研究に関する倫理指針に該当）
対 象	<p>以下の選択基準をすべて満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない2型糖尿病患者を対象とする。</p> <p>【選択基準】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 食事・運動療法又は食事・運動療法に加えてDPP-4 阻害薬以外の糖尿病治療薬（スルホニルウレア剤、チアゾリジン系薬剤、ピグアナイド系薬剤）での治療を4週間以上実施し、十分な効果が得られなかった2型糖尿病患者 2) 20歳以上80歳未満の外来患者（男女不問） 3) 臨床試験参画に対する同意が得られた患者 <p>【除外基準】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 1型糖尿病患者 2) 過去24週以内に重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は全昏睡の既往のある患者 3) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者 4) 中程度以上の腎機能障害を有する患者 （クレアチニンクリアランス 30mL/min 以下 又は血清クレアチニン値 男性1.5mg/dL 以上、女性1.3mg/dL 以上） 5) 臨床試験開始時点でインスリン処方中の患者 6) 同意日前 24週以内に入院を必要とする重篤な心血管系合併症を発症した患者 7) 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性または予定のある患者 8) 臨床試験薬に対する過敏症の既往を有する患者 9) その他臨床試験担当医師が不適切と判断した患者
臨床試験対象薬	平成21年12月に本邦で初めて発売されたDPP-4 阻害薬であるシタグリプチンリン酸塩水和物錠
用法・用量	通常、成人にはシタグリプチンとして50mgを1日1回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら100mg 1日1回まで増量することができる。
使用上の注意	<ol style="list-style-type: none"> 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） <ol style="list-style-type: none"> (1) 中等度腎機能障害のある患者 (2) 他の糖尿病薬（特に、スルホニルウレア剤）を投与中の患者〔併用により低血糖症を起こすことがある。〕 2. 重要な基本的注意 <ol style="list-style-type: none"> (1) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。 (2) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。 (3) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を12週間投与しても食後血糖に対する効果が不十分な場合、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。 (4) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。 (5) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、スルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。 (6) 腎機能障害のある患者では本剤の排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがあるので、腎機能を定期的に検査することが望ましい。

投与期間	<p>1. 観察期間 : 4週間以上 (臨床試験薬投与前4週間以上は糖尿病治療が変化していないこと) 臨床試験担当医師は過去の診療記録から対象患者を選定後、国立病院機構臨床研究中央倫理審査委員会で承認の得られた同意説明文書を用い、十分な説明を行い、被験者の自由意思による同意を文書で得る。また、必要な場合は臨床試験協力者も補足的な説明を行う。同意直後に適格性の確認を行う。同意取得日と臨床試験薬投与開始は同日でも可。なお、同意取得後8週間以内に臨床試験を開始する。</p> <p>2. 治療期間 : 96週間 臨床試験担当医師は、以下の手順でシタグリプチン 50mg の投与を開始する。</p> <p>① 食事・運動療法のみ実施 → シタグリプチン 50mg を新規投与 (単剤群) ② 食事・運動療法に加えて、糖尿病治療薬処方 → シタグリプチン 50mg を追加投与 (併用群) スルホニルウレア剤を使用している場合は必要に応じてスルホニルウレア剤の減量を検討する。治療開始より12週間は前述の治療を継続し、12週目以降は糖尿病治療ガイド「血糖コントロールの指標と評価」を参考に、効果不十分な場合は、シタグリプチンを100mgに増量し、更に12週後、効果不十分な場合は、他糖尿病治療薬の追加・増量・変更を行う。また、臨床試験担当医師の判断で、シタグリプチン25mgへの減量、他糖尿病治療薬の減量・中止も可とする。なお、糖尿病治療薬以外の治療薬並びに食事・運動療法、特定健康用食品は治療期間中、やむをえない場合を除き、変更しない。</p>
中止基準	<p>以下のいずれかに該当する被験者は、本臨床試験を中止する。</p> <p>1) 同意取得後に、被験者が臨床試験参加の撤回を申し出た場合 2) 臨床試験担当医師が、被験者が臨床試験計画を遵守できないと判断した場合 3) 除外基準に抵触することが判明した場合 4) その他、臨床試験担当医師が臨床試験を中止するべきと判断した場合</p>
症例登録	WBDC (Web-based data capture) による入力
評価項目	<p>1. 主要評価項目 治療開始時から48週後の下記項目の変化量 プロインスリン/インスリン比</p> <p>2. 副次的評価項目</p> <p>① 治療開始時から12、24、48、72、96週の下記項目の変化量及び変化率 HbA1c 体重</p> <p>② 治療開始時から48、96週後の下記項目の変化量及び変化率 C-ペプチド プロインスリン/インスリン比 (48週後変化量を除く) 中央測定 HbA1c</p> <p>③ インスリン導入の時期 ④ 探索的解析 単剤・併用療法別、患者背景別 (男女、投与前値、糖尿病罹患期間、BMI 別) などの層別解析を実施することにより、シタグリプチンを用いた血糖低下療法の有用性が高い患者群を探索する。</p> <p>3. 安全性評価項目 全治療期間を通じた有害事象</p>
観察及び検査項目	<p>1. 患者背景 匿名化 ID (症例登録 WBDC 入力時自動割付)、性別、生年月日、身長、腹囲、糖尿病罹病期間 (臨床試験薬投与開始までの期間)、糖尿病治療歴の有無、合併症及び既往歴の有無 (腎障害、肝障害、脳心血管系疾患、高血圧、脂質異常症の有無)、糖尿病治療薬以外の併用薬剤</p> <p>2. 体重</p> <p>3. 血液一般検査 赤血球、白血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数</p> <p>4. 血液生化学検査 総蛋白、総ビリルビン、GOT (AST)、GPT (ALT)、γ-GTP、LDH、ALP、BUN、クレアチニン、CPK LDL コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、電解質 (Na、K、Cl)、HbA1c</p> <p>5. 尿検査 尿定性 (糖、蛋白、潜血)</p> <p>6. 中央測定血液検査 (空腹時採血) C-ペプチド、プロインスリン/インスリン比、中央測定 HbA1c</p> <p>7. 有害事象と副作用の確認</p>
目標被験者数	計1,200名 (単独投与単剤25%、スルホニルウレア剤25%、チアゾリジン系薬剤25%、ビッグアナイド系薬剤25%と想定)
実施予定期間	2009年12月～2013年6月 (登録予定期間: 2011年3月までを予定)

実施医療機関	独立行政法人国立病院機構病院
臨床試験代表責任医師	独立行政法人国立病院機構本部総合研究センター臨床研究統括部 部長 伊藤澄信
臨床試験調整事務局	独立行政法人国立病院機構本部総合研究センター治験研究部 治験推進室
データ入力	独立行政法人国立病院機構本部総合研究センター臨床研究統括部 データセンターへの WBDC(Web-based data capture)入力
中央測定検体測定機関	三菱化学メディエンス株式会社
補償保険等	臨床研究に関する倫理指針では観察研究のため非適応

研究のアウトライン



※1 臨床試験薬投与前 4 週間以上は糖尿病治療が変化していないこと

※2 同意取得後 8 週間以内に臨床試験を開始する

検査スケジュール

期間	観察期間	治療期間					
	-4 週間以上	0 週	12 週	24 週	48 週	72 週	96 週
同意	○						
患者背景	○						
体重	○	○	○	○	○	○	○
血液一般検査		○	○	○	○	○	○
血液生化学検査		○	○	○	○	○	○
尿検査		○	○	○	○	○	○
中央測定血液検査		○			○		○
有害事象					← ○ →		

目次

1. 臨床試験の背景	5
2. 臨床試験の目的	6
3. 臨床試験薬の概要	6
4. 対象患者	6
5. 臨床試験の方法	7
6. 評価項目	8
7. 観察および検査項目	9
8. 検査スケジュール	9
9. 有害事象	9
10. 中止基準	11
11. 実施計画書からの逸脱の報告	11
12. 試験の終了、中止、中断	11
13. 臨床試験実施期間	12
14. データの集計および統計解析方法	12
15. 目標症例数および設定根拠	12
16. 被験者に説明し同意を得る方法	12
17. 被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮	13
18. 被験者の費用負担	13
19. 倫理指針及びヘルシンキ宣言への対応	13
20. 健康被害補償	13
21. 記録の保存	13
22. 臨床試験組織	13
23. 研究資金および利益の衝突	14
24. 実施計画書等の変更	14
25. 参考資料・文献リスト	14

1. 臨床試験の背景

日本においては、糖尿病が強く疑われる人や可能性を否定できない「予備群」が、合わせて2210万人と推計されることが、厚生労働省の「2007年国民健康・栄養調査」で分かっている。糖尿病が疑われる人は、10年前の1997年と比べ約1.3倍に増え、増加ペースは加速しており、糖尿病の克服は、日本の医療全体の問題となっている。

DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) やUKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) では、血糖低下療法が糖尿病合併症 (糖尿病性腎症や網膜症) のリスクを軽減することが示されたが、既存薬は効果が長続きしない、投与方法が不便であるといった問題や、低血糖症、体重増加、消化器症状といった副作用のため、治療が十分に行われていないのが現状である。従って、2型糖尿病の治療効果を改善し治療有効期間を延長するとともに、安全性や忍容性を向上させるためには、作用機序の異なる新たな糖尿病治療薬の登場が待たれていた。

ジペプチジルペプチターゼ-4 (Dipeptidyl peptidase 4 以下 DPP-4) 阻害薬は、Glucagon-like peptide-1 (以下 GLP-1)、Glucose-dependent insulintropic polypeptide (以下 GIP) 等のインクレチンを分解する酵素 DPP-4 を阻害することにより、活性型インクレチン濃度を上昇させる。血糖依存的にインスリンの分泌促進作用ならびにグルカゴン分泌抑制作用を有する作用機序の糖尿病治療薬である。インクレチンは食事をすると栄養分が刺激となって分泌される。インクレチンは膵臓のβ細胞に働き、筋肉な

どで糖分の取り込みを促すインスリンの分泌を促す。一方、α細胞には肝臓が蓄えた糖分の放出を減らすため、グルカゴンの分泌を抑えさせる。DPP-4 阻害薬は血糖値が上がった時に働くため、低血糖になりにくいとされている。また脳に働いて食欲を減らしたり、胃から腸に食物が送り出されるのを遅らせる作用もあるほか、動物実験ではβ細胞の増加も確認されている。本研究で使用するシタグリプチンは2006年から使用され、現在85カ国以上で1600万人に使用されているが、服用後の急性膵炎などが報告されており、心血管疾患リスクについては35カ国で調査がはじまったばかりである。

本邦の2型糖尿病についてはインスリン分泌能など欧米と違いがあることが知られており、2型糖尿病患者に対し、本邦で最初に発売されたDPP-4阻害薬シタグリプチン錠（ジャヌビア錠、グラクティブ錠）による血糖低下療法の有用性および同薬のインスリン分泌機能や膵β細胞保護作用等を検討するため本研究を計画した。

2. 臨床試験の目的

2型糖尿病に対する、DPP-4阻害薬シタグリプチンの有用性の検討を行う。併せて、単剤・併用療法、患者背景別といった層別解析を実施することにより、シタグリプチンの有用性が高い患者群を検討する。また、C-ペプチド^{※1}、プロインスリン/インスリン比^{※2}といった指標の推移を検討することにより新たな糖尿病治療薬であるDPP-4阻害薬のインスリン分泌機能に及ぼす影響や膵β細胞保護作用等についても検討を行う。

※1 C-ペプチド

インスリンが合成される前段階の物質（プロインスリン）が、分解されるときに発生する物質で、インスリンと同程度の割合で血液中に分泌され、ほとんどが分解されないまま血液中を循環し、尿と共に排出される。血中や尿中のC-ペプチドを測定すると、インスリンがどの程度膵臓から分泌されているのかが把握でき、インスリン抵抗性があれば血中C-ペプチドは高くなる。インスリン注射を受けていない非インスリン依存性糖尿病患者においては、直接インスリンを測定するよりも、安定した値が得られるために、グルカゴン負荷試験においては血中C-ペプチドを測定する。

※2 プロインスリン/インスリン比

膵β細胞機能と密接な関係があることから、プロインスリン/インスリン比は、すい臓のβ細胞の機能障害を反映する指標として注目されている。プロインスリンがより多く出ているときには、プロセシングの過程に異常があるといわれ、プロセシングの障害により高プロインスリン血症になっている場合には、耐糖能障害となる。糖尿病では、プロインスリンあるいはプロインスリン/インスリン比が高くなっており、境界域糖尿病期においても、既に空腹時、糖負荷時ともプロインスリン値が高くなっている。また、空腹時血糖値の高い症例ほどプロインスリン値が高く、逆に糖負荷後のインスリン反応は低いいためプロインスリン/インスリン比は上昇する。食事療法によって、糖尿病が改善すると、プロインスリンも低下する。また、高インスリン血症は虚血性心疾患の重要な危険因子とされており、インスリン値よりもプロインスリン値の方が、関連性が強いと言われている。

3. 臨床試験薬の概要

下記臨床試験薬の概要は添付文書参照のこと

シタグリプチンリン酸塩水和物（ジャヌビア錠 25mg、50mg、100mg）
（グラクティブ錠 25mg、50mg、100mg）

4. 対象患者

(1) 選択基準

- 1) 食事・運動療法又は食事・運動療法に加えてDPP-4阻害薬以外の糖尿病治療薬での治療を4週間以上実施し、十分な効果が得られなかった2型糖尿病患者^{※3}
- 2) 20歳以上80歳未満の外来患者（男女不問）

3) 臨床試験参画に対する同意が得られた患者

※3 参考 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2007「血糖コントロール指標と評価」で「可(不十分、不良)」「不可」に該当するもの

指標	可		不可
	不十分	不良	
HbA1c 値 (%)	6.5~7.0 未満	7.0~8.0 未満	8.0 以上
空腹時血糖値 (mg/dl)	6.5~8.0 未満		160 以上
食後 2 時間血糖値 (mg/dl)	130~160 未満		220 以上
	180~220 未満		

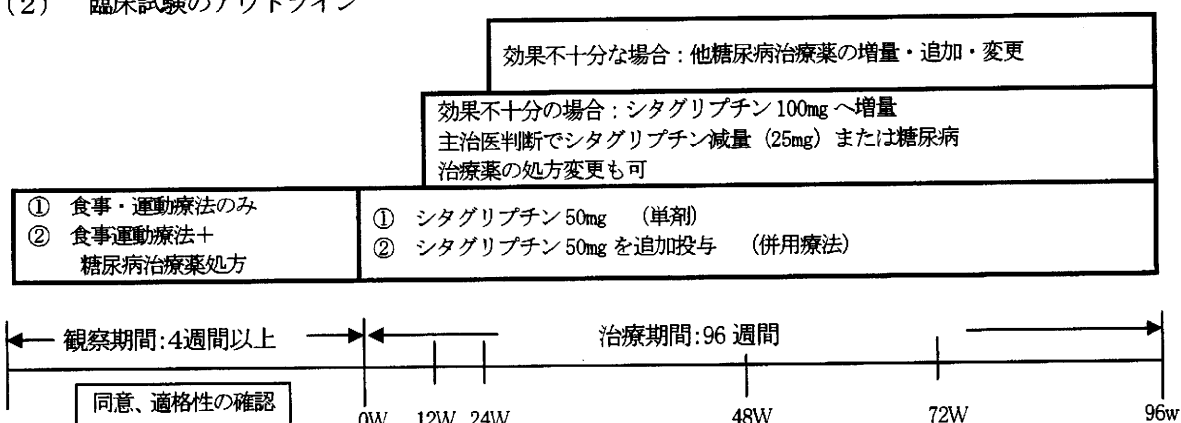
(2) 除外基準

以下のいずれかに抵触する患者は本臨床試験の対象外とする。

- 1) 1 型糖尿病患者
- 2) 過去 24 週間以内に重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は全昏睡の既往のある患者
- 3) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者
- 4) 中程度以上の腎機能障害を有する患者 (クレアチニンクリアランス 30mL/min 以下 又は血清クレアチニン値 男性 1.5mg/dL 以上、女性 1.3mg/dL 以上)
- 5) 臨床試験開始時点でインスリン処方中の患者
- 6) 同意日前 24 週間以内に入院を必要とする重篤な心血管系合併症を発症した患者
- 7) 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性または予定のある患者
- 8) 臨床試験薬に対する過敏症の既往を有する患者
- 9) その他臨床試験担当医師が不適切と判断した患者

5. 臨床試験の方法

- (1) 臨床試験の種類・デザイン
多施設共同研究
- (2) 臨床試験のアウトライン



(3) 臨床試験薬の用法・用量、投与期間

- 1) 観察期間 : 4 週以上 (臨床試験薬投与前 4 週間以上は糖尿病治療が変化していないこと)
臨床試験担当医師は過去の診療記録から対象患者を選定後、国立病院機構臨床研究中央倫理審査委員会で承認の得られた同意説明文書を用い、十分な説明を行い、被験者の自由意思による同意を文書で得る。また、必要な場合は臨床試験協力者も補足的な説明を行う。同意直後に適格性の確認を行う。
同意取得日と臨床試験薬投与開始は同日でも可。なお、同意取得後 8 週間以内に臨床試験を