

開始する。

- 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。
    - ・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)
    - ・食事・運動療法に加えて、糖尿病治療薬 (スルホニルウレア剤、チアゾリジン系薬剤、  
ビッグアナイド系薬剤のいずれか) 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。
  - 3) 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、主治医判断で、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。
  - 4) 投与期間中の臨床試験薬の中断および再開は、臨床試験担当医師の判断で可とする。しかし、服薬開始から、48 週目および 96 週目の予定された総服薬日数が、75%未満の服薬となると判断される場合、あるいは 120%を超えると判断される場合は、臨床試験の参加を中止とする。
- (4) 症例登録  
実施医療機関において臨床試験担当医師または臨床試験協力者が WBDC 入力する。

## 6. 評価項目

- (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
- (2) 副次的評価項目
  - 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
  - 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
  - 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検索する。
- (3) 安全性評価項目  
全治療期間を通じた有害事象

## 7. 観察および検査項目

- (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
- (2) 体重
- (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
- (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
- (5) 尿検査  
尿定性 (糖、蛋白、潜血)
- (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

## 8. 検査スケジュール

検査日許容範囲は、12、24、48、72、96 週の各±4 週間とする。

期間	観察期間	治療期間					
	-4 週以上	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 <sup>*1</sup>		○	○	○	○	○	○
血液生化学検査 <sup>*2</sup>		○	○	○	○	○	○
尿検査 <sup>*3</sup>		○	○	○	○	○	○
中央測定血液検査 <sup>*4</sup>		○				○	○
有害事象					← ○ →		

### \*1 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

### \*2 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

### \*3 尿検査

尿定性 (糖、蛋白、潜血)

### \*4 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

## 9. 有害事象

### (1) 有害事象の定義

有害事象とは、本臨床試験薬を投与された被験者に生じた好ましくないあるいは意図しない徴候、症状または病気のことであり、本臨床試験薬との因果関係の有無は問わない。ただし、本臨床試験

薬投与以前より存在する徴候または症状で、有意に悪化しないものは有害事象とはしない。

有害事象には、各種検査値異常も含める。

#### (2) 有害事象発生時の被験者への対応

臨床試験担当医師は、有害事象を認めたときは、直ちに適切な処置を行う。また、臨床試験薬の投与を中止する場合や、有害事象に対する治療が必要となった場合には、被験者にその旨を伝える。発現した有害事象が回復又は安定することを確認する。

#### (3) 有害事象判定

臨床試験担当医師は、本臨床試験投与日から治療期間（96週間）の各々の診察において、有害事象の有無を判定する。有害事象「有」と判定した場合は、有害事象名、発現日、程度、重篤度、処置、転帰、転帰日、臨床試験薬との因果関係、被疑薬と考えられる併用薬剤をカルテに記載、およびその詳細をWBDC画面の「有害事象」に入力する。必要があれば追跡調査する。

程度については、「医薬品等の副作用の重篤度分類基準」に準じて定義する。

- 1) グレード1 : 軽微な有害事象と考えられるもの
- 2) グレード2 : 重篤な有害事象ではないが、軽微な有害事象でもないもの
- 3) グレード3 : 重篤な有害事象と考えられるもの。すなわち、患者の体質や発現時の状態等によっては、死亡又は日常生活に支障をきたす程度の永続的な機能不全に陥るおそれのあるもの

因果関係については、

##### 1) 関連あり：

有害事象が本臨床試験薬の使用により発現した可能性がある場合、すなわち他の理由による可能性がほとんどない場合、あるいは時間的な関連性が示唆される場合。

有害事象が他の理由により合理的な説明が成り立たない場合、あるいは時間的な関連性が高く示唆される場合。

有害事象が本臨床試験薬の使用により発現した可能性がある場合、すなわち他の理由が確実でない場合や時間的な関連性が妥当であることなどから、因果関係を除外することができない場合。

##### 2) 関連なし：

その有害事象の発現と本臨床試験薬との因果関係があるとする妥当性がないもので、次のようなもの。

- ① 本臨床試験薬以外の要因により明瞭な説明ができるもの  
(たとえば、手術部位からの機械的な出血)
- ② その有害事象と本臨床試験薬との間に時間的関連性の面で妥当性のないもの
- ③ 起こり得ないもの  
(少なくとも本臨床試験薬の薬理作用からは絶対に起こり得ないと判断されるもの)

と定義する。

#### (4) 重篤な有害事象の報告

##### 1) 報告の対象となる有害事象

臨床試験期間中の全ての重篤な有害事象、臨床試験終了（中止）後に臨床試験薬との関連性が疑われる重篤な有害事象について報告すること。

重篤な有害事象は、

- ① 死にいたるもの
- ② 生命を脅かすもの
- ③ 入院または入院期間の延長が必要なもの
- ④ 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- ⑤ 後世代における先天性の疾患または異常  
と定義する。

##### 2) 臨床試験担当医師は、重篤な有害事象の発生を認めたときは、臨床試験事務局が定める書式（別

紙1) に必要事項を記載の上、速やかに医療機関の長及び臨床試験代表責任医師に報告する。また、薬事法第77条の4の2で規定される、因果関係が疑われ、かつ保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するために必要があると認めた場合は、「医薬品安全性情報報告書」も記載し報告する。

- 3) 臨床試験代表責任医師は、それらを取りまとめ厚生労働省に報告を行う。重篤な有害事象の報告の期限については、治験に準じ薬事法施行規則第273条に従い、重篤性および未知・既知等の分類に従い、7日以内および15日以内とする。

#### (5) 副作用の報告

臨床試験担当医師は、市販後の薬剤等においては、薬事法第77条の4の2で規定される、因果関係が疑われ、かつ保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するために必要があると認めた場合、厚生労働省の医薬品等安全性情報報告制度に基づき、「医薬品安全性情報報告書」に必要事項を記載の上、臨床試験事務局へ報告する。臨床試験事務局は、それらを取りまとめ厚生労働省に報告を行う。

## 10. 中止基準

- (1) 臨床試験薬による治療開始後、過度の低血糖症状がみられ、臨床試験担当医師が臨床試験を中止することが適当と判断した場合
- (2) 臨床試験薬による治療開始後、血糖コントロールが著しく悪化した場合 (HbA1c : 10%以上)
- (3) 被験者から臨床試験参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- (4) 登録後に適格性を満足しないことが判明した場合
- (5) 血糖コントロールが改善し、継続投与の必要がなくなった場合
- (6) 原疾患の悪化のため、臨床試験薬の投与継続が好ましくないと判断された場合
- (7) 合併症の増悪により臨床試験の継続が困難な場合
- (8) 有害事象により臨床試験の継続が困難な場合
- (9) 妊娠が判明した場合
- (10) 著しく総服薬日数が不良の場合 (臨床試験薬服薬開始から、48週目および96週目の予定された総服薬日数が75%未満の服薬となると判断される場合、あるいは120%を越えると判断される場合)
- (11) その他の理由により、臨床試験担当医師が臨床試験を中止することが適当と判断した場合

## 11. 実施計画書からの逸脱の報告

- (1) 臨床試験担当医師は、臨床試験代表責任医師の事前の合意を得る前に、臨床試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行ってはならない。
- (2) 臨床試験担当医師は、緊急回避等のやむを得ない理由により、臨床試験代表責任医師との事前の合意を得る前に、臨床試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行うことができる。その際には、臨床試験担当医師は、逸脱または変更の内容および理由ならびに臨床試験実施計画書等の改訂が必要であればその案を速やかに、臨床試験代表責任医師に提出し、承認を得るものとする。
- (3) 臨床試験担当医師は、緊急回避等のやむを得ない理由により臨床試験実施計画書からの逸脱があった場合は、逸脱事項をその理由とともに全て記録し、臨床試験事務局が定めた所定の書式(別紙2)に必要事項を記載し、所属する参画施設の長および臨床試験代表責任医師に報告しなければならない。臨床試験担当医師は、これらの写しを保存しなければならない。

## 12. 試験の終了、中止、中断

- (1) 臨床試験の終了  
臨床試験の終了時には、臨床試験代表責任医師にその旨を連絡する。
- (2) 臨床試験の中止、中断

- 1) 臨床試験担当医師は、以下の事項に該当する場合は臨床試験実施継続の可否を検討する。
  - ① 臨床試験薬の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られたとき。
  - ② 被験者のリクルートが困難で、予定症例を達成することが難しいと判断されたとき。
  - ③ 予定症例数または予定期間に達する前に、臨床試験の目的が達成されたとき。
  - ④ 臨床試験代表責任医師より、実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき。
- 2) 臨床試験代表責任医師より、中止の勧告あるいは指示があった場合は、臨床試験を中止する。
- 3) 臨床試験の中止または中断を決定した時は、速やかに医療機関の長にその理由とともに文書で報告する。

### 13. 臨床試験実施期間

2009年12月から2013年6月30日（登録締切2011年3月31日）

### 14. データの集計および統計解析方法

#### (1) データ集計

本試験では、電子的に症例報告書を作成するシステム（WBDC：Web-based data capture）を用いる。臨床試験担当医師または臨床試験協力者が症例データをWBDCシステムに入力する。

#### (2) 解析方法

変化量の解析において、正規分布するデータについては、群内変動はpaired t-testを、患者背景別の群間比較についてはunpaired t-testを用いる。正規分布しないデータについては、群内変動はWilcoxon testを、群間比較はMann-Whitney testを用いる。変化率の解析においては、群内変動・群間比較ともに $\chi^2$  testを用いる。

### 15. 目標症例数および設定根拠

#### (1) 目標症例数

1,200例

#### (2) 設定根拠

各併用群において、1%以上の副作用を95%信頼度で検出するために1群300例が必要となる。  
（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%、ピグアナイド系薬剤25%と想定）

### 16. 被験者に説明し同意を得る方法

- (1) 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被験者に渡し、文書による十分な説明を行い、被験者の自由意思による同意を文書で得る。
- (2) 被験者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られたときや、被験者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに被験者に情報提供し、臨床試験等に参加するか否かについて被験者の意思を予め確認するとともに、事前に国立病院機構臨床研究中央倫理審査委員会の承認を得て、同意説明文書等の改訂を行い、被験者の再同意を得る。

## 17. 被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮

### (1) 人権への配慮（プライバシーの保護）

- 1) 臨床試験実施に係る生データ類および同意書等を取扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮すること。医療機関外に提出する症例報告書等では、匿名化 ID を用いて行う。臨床試験の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにし、臨床試験の目的以外に、臨床試験で得られた被験者のデータは使用しない。

### (2) 安全性・不利益への配慮

有害事象発生時には速やかに適切な診療と処置を行い、「9. 有害事象」に従って報告する。

## 18. 被験者の費用負担

本臨床試験では、中央測定血液検査（C-ペプチド、プロインスリン/インスリン比、中央測定 HbA1c）については、研究費にて実施する。その他の検査ならびに臨床試験薬投与は、通常健康保険診療の範囲内で行うことができるので、この臨床試験に参加することで被験者の負担が増加することはない。

被験者に臨床試験参加に伴う中央測定血液検査ごとに3,000円の図書カード（計3回）を贈呈する。中央測定血液検査結果は被験者に伝えることができる。

## 19. 倫理指針及びヘルシンキ宣言への対応

本臨床試験は臨床研究に関する倫理指針を遵守するものとする。また、ヘルシンキ宣言を遵守して実施する。

## 20. 健康被害補償

本臨床試験の実施により被験者に健康被害が発生した場合、実施医療機関は十分な治療その他適切な措置を行う。本臨床試験は、「臨床研究に関する倫理指針」上は観察研究に該当する。発生した有害事象のうち一定程度重篤なものについては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の副作用救済給付に申請することができる。

## 21. 記録の保存

臨床試験代表責任医師は、臨床試験等の実施に係わる必須文書（申請書類の控え、各種申請書・報告書の控え、匿名化 ID、同意書、症例報告書等の控え、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録など）を保存し、臨床試験結果発表5年後に廃棄する。

## 22. 臨床試験組織

### (1) 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 臨床研究統括部長 伊藤澄信  
住所：〒152-0021 東京都目黒区東が丘 2-5-23  
TEL：03-5712-5075 FAX：03-5712-5088

### (2) 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  
住所：〒152-0021 東京都目黒区東が丘 2-5-23  
TEL：03-5712-5087 FAX：03-5712-5088

## (3) 実施医療機関

独立行政法人国立病院機構病院 (別添参照)

## (4) 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

住所：〒152-0021 東京都目黒区東が丘 2-5-23

TEL：03-3487-3604 FAX：03-5712-5088

## (5) 中央測定検体測定機関

三菱化学メディエンス株式会社

住所：〒141-0031 東京都品川区西五反田二丁目 12 番 3 号 第一誠実ビル

TEL：03-5435-4171 FAX：03-5435-4170

## (6) 効果安全性評価委員会

独立行政法人国立病院機構西埼玉中央病院 医療情報部長 成宮 学

独立行政法人国立病院機構まつもと医療センター 外来診療部長 青木 雄次

独立行政法人国立病院機構熊本医療センター 糖尿病・内分泌内科医長 豊永 哲至

独立行政法人国立病院機構京都医療センター 臨床研究センター長 島津 章

## 23. 研究資金および利益の衝突

本臨床試験は、糖尿病領域における科学的振興助成のため支弁された寄付金を原資とした研究費にて実施する。本臨床試験の計画・実施・報告において、資金提供者には関与させない。従って、臨床試験の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利益の衝突」は存在しない。また臨床試験の実施が被験者の権利・利益をそこねることはない。

## 24. 実施計画書等の変更

実施計画書や同意説明文書の変更(改訂)を行う場合は予め、国立病院機構本部臨床研究中央倫理審査委員会の承認を必要とする。

## 25. 参考資料・文献リスト

- ・服部正和、知念良直、中川嘉苗、古市義人、島津章、桜井弘、William Sullivan：「2型糖尿病治療におけるインクレチン分解抑制の重要性」、JIM 第 20 巻第 4 号、P238
- ・日本糖尿病学会編：「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン、[改訂第 2 版]」、2007. 南江堂
- ・「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」(平成 4 年 6 月 29 日付薬安第 80. 号安全課長通知)

# 従来の治療薬とは作用が異なる糖尿病治療薬の

## 臨床試験にご参加をお願いする患者さんへ

### 同意説明文書および同意文書

(臨床試験に参加される前によくお読みください)

臨床試験名：「DPP-4 阻害薬による膵β細胞保護効果の検討」



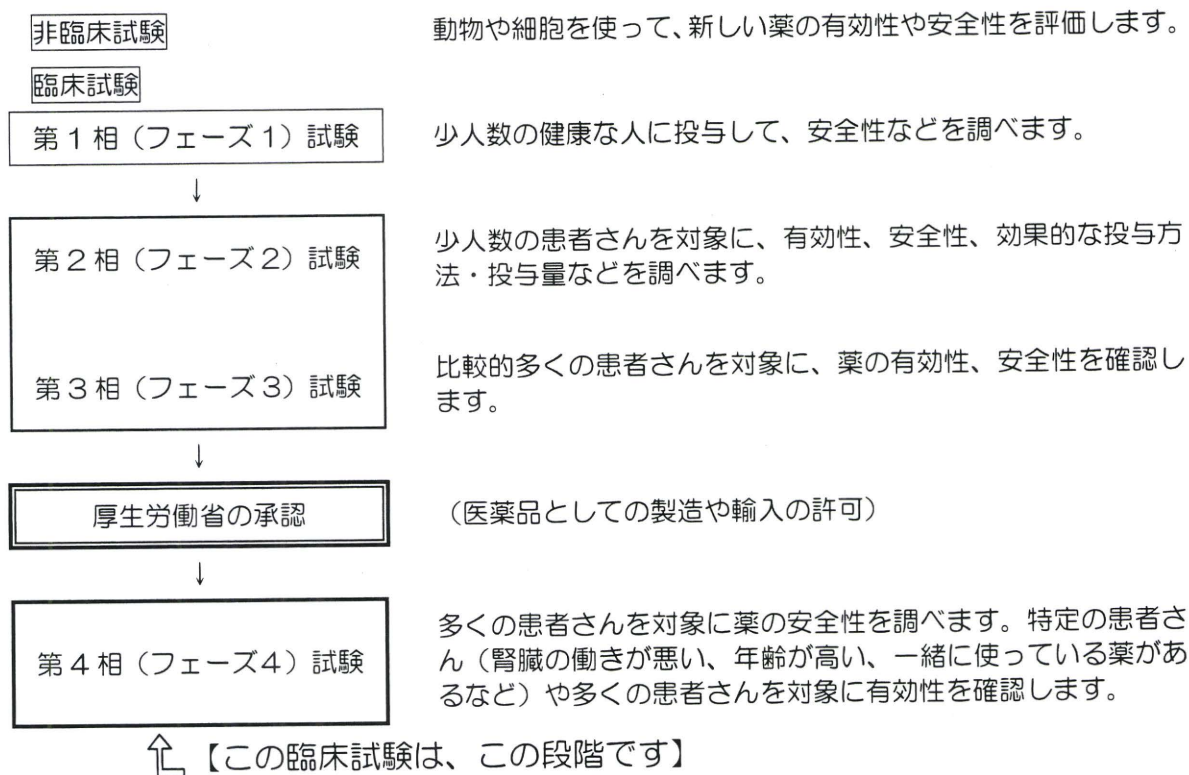
1. 臨床試験とは.....	33
2. 臨床試験への参加について.....	44
3. あなたの病気について.....	44
4. この臨床試験の目的について.....	55
5. この臨床試験の方法について.....	55
6. この臨床試験薬の予想される効果と起こるかもしれない副作用.....	99
7. この臨床試験中に、あなたの健康に被害が生じた場合について.....	104
8. この臨床試験に参加しない場合の、他の治療方法.....	114
9. この臨床試験に参加することであなたが負担する費用について.....	114
10. この臨床試験への参加は、あなたの自由意思によるものです.....	114
11. この臨床試験に関する情報は、随時ご連絡します.....	124
12. この臨床試験薬の使用を中止させていただく場合があります.....	124
13. この臨床試験に参加された場合、あなたのカルテなどが臨床試験中あるいは臨床試験終了後に調査されることがあります.....	124
14. この臨床試験結果が公表される場合でも、あなたの身元が明らかになることはありません...	134
15. この臨床試験への参加に同意された場合に守っていただくこと.....	134
16. いつでも相談窓口にご相談下さい.....	134

## 1. 臨床試験とは

人で効き目（有効性）や副作用（安全性）について調べる試験を一般に「臨床試験」と呼んでいます。臨床試験により新しい治療法を確立することは、現在・未来の患者さんだけでなく国や医療機関にとっても大切なことだと考えられています。臨床試験は、参加する方の「本人の自由意思」に基づいて行われます。臨床試験の実施にあたっては、臨床試験に参加する方の人権と安全性が最大限に守られなければなりません。今回参加をお願いする臨床試験は、“自主臨床研究”と呼ばれるもので、製薬企業からの寄付金に基づいて、国立病院機構が独自に臨床試験の計画を作って実施するものです。

この臨床試験は、製薬会社などが行う新薬の安全性・有用性を調べ、厚生労働省の承認を得るための臨床試験、いわゆる治験ではありません。医薬品の開発過程では第4相（フェーズ4）試験に該当しますが、医薬品の安全性や有効性を判断する際に重要な情報を提供するために必要な試験です。厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」に従って行います。この臨床試験は、国立病院機構臨床研究中央倫理審査委員会の審議に基づいて病院長の許可を得ています。

### 医薬品ができるまで



## 2. 臨床試験への参加について

今回、あなたの病状が、これからご説明する臨床試験の参加条件に合っているため、ご参加をお願いしています。

この臨床試験に参加するかどうかは、あなたご自身で決めていただくことであり、あなたの自由です。臨床試験への参加をお断りになっても何ら不利益はありませんし、参加に同意いただいた場合も、治療をはじめた後、この臨床試験への参加を取りやめることはいつでも可能です。本臨床試験に参加されなくても、今後の治療においても不利益を受けることは決してありません。

## 3. あなたの病気について

### 『2型糖尿病』

「糖尿病」はグルコース(ブドウ糖とも呼ばれます)の代謝異常によって起こるとされ、本来エネルギー源としてたくさん取り入れるはずの筋肉や脂肪細胞が、うまくグルコースを取り入れられなくなってしまうことにより発症します。

グルコースを血液中に一定に保つために、筋肉や脂肪細胞に必要なだけ取り入れるようにコントロールしているのが、すい臓(膵臓)から分泌されるインスリンというホルモンです。すい臓のβ細胞というインスリンを作る細胞が破壊され、からだの中のインスリンの量が絶対的に足りなくなって起こるのが「1型糖尿病(インスリン依存型糖尿病)」と呼ばれています。一方、遺伝、加齢、生活習慣などの要因で、インスリンがすい臓から分泌されない、あるいはその量が不足している、逆に必要以上に分泌されているのに十分に作用しない状況になるのが『2型糖尿病(インスリン非依存型糖尿病)』になります。2型糖尿病に関しては、突然に発症することはなく、多くは高血糖(血液中のグルコースの濃度が高い状態)の症状が目立つようになってから血液や尿検査で発見されます。

血糖値(血液中のグルコース濃度)が病的に高まることによって、脳卒中や心筋梗塞、とうによびょうせいちゅうまくしょう糖尿病性網膜症、神経障害といった様々な特徴的な合併症をきたす危険性があります。

2型糖尿病の治療には、食事・運動療法による生活習慣の改善と、糖尿病治療薬による血糖低下療法があります。

## 4. この臨床試験の目的について

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」で分かっています。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います。糖尿病の克服は、日本の医療全体の問題となっています。

糖尿病の治療には、糖尿病治療薬が必要不可欠ですが、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、血糖値が下がりすぎてしまう（低血糖症）、体重が増加する、消化器症状が出るといった副作用が多く、より安全で有効性の高い、新たな糖尿病治療薬の登場が待たれていました。

そういった中、新しい作用機序の糖尿病治療薬として「シタグリプチン錠（ジャヌビア錠、グラクティブ錠）」が本邦で登場しました。

そこで、2型糖尿病患者さんに対し、新たな治療選択肢の一つとして、シタグリプチン錠（ジャヌビア錠、またはグラクティブ錠）を処方する症例について、治療効果と安全性の検討を行います。

この臨床試験により、シタグリプチン錠（ジャヌビア錠、またはグラクティブ錠）を用いた血糖低下療法の有用性及び安全性を検討し、日本での糖尿病の治療に役立てたいと考えています。

## 5. この臨床試験の方法について

### 1) 臨床試験期間

2009年12月から2013年6月30日まで

（新規にご参加をいただく期間は2011年3月末まで、試験期間は参加いただいてから2年間を予定しています）。

### 2) 臨床試験薬について

#### シタグリプチン錠（ジャヌビア錠、グラクティブ錠）

シタグリプチン錠（ジャヌビア錠、グラクティブ錠）は、ジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）阻害薬と言われる新しい作用機序の経口糖尿病治療薬です。

血糖を一定に保つ働きをする「インクレチン」を分解する酵素であるDPP-4の働きを阻害することにより、食後などの血糖が高いときに「インクレチン」が働いて、筋肉や脂肪細胞に血糖を取り込む「インスリン」の分泌を促進し、同時に肝臓にて血糖の産生を促進する「グルカゴン」の濃度を低下することにより、血糖コントロールを改善する薬です。

主に食事を取った際にのみに働く薬剤であるため、通常の糖尿病治療薬と比べ、低血糖の頻度が少ないと考えられています。

血糖コントロールを改善することにより、将来起こるかもしれない脳卒中や心臓病、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、神経障害などの合併症を防ぐことにつながります。

2006年8月にメキシコで初めて承認されて以降、米国・欧州・アジアの各国を含む世界85カ国以上で承認されており、のべ1000万人以上の患者さんに処方されています。

### 3) 臨床試験の方法について

#### ① 参加予定期間

この臨床試験に参加された場合の予定参加期間は、2年間を予定しています。

#### ② 臨床試験の参加基準

20歳以上の2型糖尿病患者で、シタグリプチン錠（ジャヌビア錠、またはグラクティブ錠）を初めて処方される方を対象としています。

20歳未満の方、中程度以上の腎臓病の方、重症ケトーシス、糖尿病性昏睡<sup>こんすい</sup>または前昏睡、1型糖尿病の方、重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある方はこの臨床試験に参加することはできません。

#### ③ 臨床試験の方法について

患者さんより、臨床試験参加の同意を得たのち、24ヶ月（2年間）にわたり毎日シタグリプチン錠（ジャヌビア錠、またはグラクティブ錠）を服用して頂きます。現在、別の糖尿病治療薬を服用されている場合は、そのまま服用して下さい。シタグリプチン錠（ジャヌビア錠、またはグラクティブ錠）50mgの処方を開始し、

投与開始時と投与開始から 12 週（約 3 ヶ月）・24 週（約 6 ヶ月）・48 週（約 12 ヶ月）・72 週（約 18 ヶ月）・96 週（約 24 ヶ月）後に血液検査ならびに尿検査を実施いたします。

シタグリプチン錠（ジャヌビア錠、またはグラクティブ錠）は、12 週（約 3 ヶ月）間は 50mg で内服し、12 週（約 3 ヶ月）後においても治療目標値（HbA1c 6.5%未満）に満たない場合は、主治医の判断で 100mg まで増量します。さらに 12 週（約 3 ヶ月）後においても効果が不十分な場合は、シタグリプチン錠（ジャヌビア錠、またはグラクティブ錠）以外の糖尿病治療薬の追加、増量、変更を行います。

また、12 週（約 3 ヶ月）以降は、臨床試験担当医師の判断で、シタグリプチン錠（ジャヌビア錠、またはグラクティブ錠）の減量や、併用している糖尿病治療薬の減量や中止も可能といたします。

臨床試験期間中は定期的に来院して頂きます。全臨床試験期間中を通じ、もしあなたの健康上必要があれば、臨床試験担当医師は予定よりも多めに来院することを願います。

#### 検査項目及びスケジュールについて

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*1		○	○	○	○	○	○
血液生化学検査*2		○	○	○	○	○	○
尿検査*3		○	○	○	○	○	○
中央測定血液検査*4		○			○		○
有害事象		← ○ →					

\* 1 血液一般検査

白血球数、赤血球数、血小板数、ヘモグロビン、ヘマトクリット

\* 2 血液生化学検査

総蛋白、総ビリルビン、GOT、GPT、 $\gamma$ -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)、Hb A1c

\* 3 尿検査

尿定性 (糖、蛋白、潜血)

\* 4 中央測定血液検査

C-ペプチド、プロインスリン/インスリン比、中央測定Hb A1c

● 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す。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、尿とともに排出されます。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すい臓から分泌されているのかが把握できます。インスリン抵抗性があれば血中C-ペプチドは高くなります。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さんで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-ペプチドを測定します。

● プロインスリン/インスリン比

プロインスリンは、インスリンの前駆物質です。通常、すい臓の $\beta$ 細胞内で合成されたプロインスリンは、そのほとんどが同じく $\beta$ 細胞内にあるインスリン顆粒に貯蔵され、顆粒内でインスリンとC-ペプチドに分解された後、血中に放出され

ます。しかし、一部は分解されずプロインスリンのまま血中に放出されます。プロインスリンとインスリンの割合は、糖尿病の悪化に伴って上昇し、すい臓のβ細胞の機能と密接な関係があることがわかっていることから、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ます。プロインスリンがより多く出ているときには、プロセッシング（処理）の過程に異常があるといわれ、プロセッ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、耐糖能障害となるといわれます。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、境界域糖尿病の時期から、すでに、空腹時、糖負荷時ともプロインスリン値が高くなっています。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します。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します。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いわれています。

● HbA1c

赤血球に含まれるヘモグロビンが血中の糖と非酵素的に結合したもので、血糖が高いとHbA1cも多くなります。赤血球の寿命（120日）の半分ぐらいの時期の血糖値の平均を反映しています。HbA1cの測定方法を統一するために中央測定しています。

4) この臨床試験への予定参加人数について

全国の国立病院機構の病院 約●施設で実施しています。

全体の参加予定人数は1200例で、当院においては●例が参加する予定です。

6. この臨床試験薬の予想される効果と起こるかもしれない副作用

1) 予想される効果

シタグリプチン錠（ジャヌビア錠、グラクティブ錠）は血糖を下げる働きを持ってい



ますので、あなたの血糖コントロールを改善することが期待できます。また本臨床試験に参加することによって通常より詳しくあなたの検査を致しますので、あなたの健康状態をより正確に把握し、今後の治療に役立てることができると考えられます。

## 2) 起こるかもしれない副作用

### シタグリプチン錠（ジャヌビア錠、グラクティブ錠）

この薬の副作用は、日本で行われた臨床試験で、1190例96例（8.1%）で見られました。主なものは低血糖症（1.4%）、便秘（1.0%）等でした。また関連の否定できない臨床検査値の異常は、1188例中49例（4.1%）に見られ、主なものは、肝機能検査値の異常（ALT：1.5%、GOT：1.0%、 $\gamma$ -GTP：0.8%）等でした。

また国内外の報告より、緊急に対処したり入院が必要となる重大な副作用として、アナフィラキシー反応（薬剤や食品などによるアレルギー反応で、全身の発赤、顔面のむくみ、呼吸困難などの症状をおこすこと）、皮膚粘膜眼症候群（細菌などの感染、または薬剤などが誘因でおこり、発熱、関節が痛い、皮膚がまだらに赤くなる、水ぶくれができる、くちびる・口内がある、目が充血するなどの症状がある）、剥離性皮膚炎（表皮の剥離をともなう皮膚炎）、低血糖症が現れることがわかっています。

また、これら以外の副作用もあなたに発現する可能性はあります。

もし、使用中に異常を感じた場合には、すぐに臨床試験担当医師または相談窓口の担当者にお知らせ下さい。直ちに適切な処置を行います。

## 7. この臨床試験中に、あなたの健康に被害が生じた場合について

この臨床試験は、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。もし臨床試験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。本臨床試験は、既に市販されているお薬を、その適応内で使用して行いますので、そのお薬による健康被害の治療も、通常の診療と同様に患者さんの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。

## 8. この臨床試験に参加しない場合の、他の治療方法

糖尿病の治療は、本臨床試験に用いるお薬のほかに、スルホニル尿素薬、速攻型インスリン分泌促進薬、 $\alpha$ グルコシターゼ阻害薬、ビグアナイド薬、チアソリジン薬、インスリン製剤といったものがあります。これらのお薬はそれぞれ作用機序が異なり長所・短所がありますが、これらのお薬でも血糖管理を行うことが可能です。また、食事療法、運動療法といったお薬を使わない方法でも血糖管理を行えます。この臨床試験に参加しなくても、薬物療法も含めた適切な治療方法は継続して実施していきます。その治療法の選択については臨床試験担当医師と十分にご相談ください。

## 9. この臨床試験に参加することであなたが負担する費用について

今回の臨床試験につきましては診察・投薬については通常の診療の範囲内で行いますので通常通り保険請求させていただきます。従いまして、この臨床試験に参加する事であなたの負担が増えることはありません

また、中央測定血液検査（C-ペプチド、プロインスリン/インスリン比、中央測定HbA1c）については、研究費より支払われるため、患者さんの負担が増えることはありません。中央測定血液検査は、シタグリプチン錠（ジャヌビア錠、またはグラクティブ錠）をお飲みいただく直前と飲み始めてから48週（約1年）後、96週（約2年）後に（計3回）させていただきますが、その際、謝礼として1回につき3,000円分の図書カードを進呈させていただきます。また、検査結果はご本人にお伝えいたします。

## 10. この臨床試験への参加は、あなたの自由意思によるものです

臨床試験への参加はあなたの自由意思によって実施します。同意したあとでも、いつでも取り消すことができます。

参加しない場合や同意を取り消した場合でも、あなたに最も適した治療を行いますので治療上の不利な扱いを受けたり、不利益を被ることは一切ございません。

## 11. この臨床試験に関する情報は、随時ご連絡します

臨床試験薬の使用に関して、患者さんの臨床試験参加への意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかにお伝えします。

## 12. この臨床試験薬の使用を中止させていただく場合があります

もしあなたが以下の項目にあてはまる場合は、担当医師はあなたの臨床試験を中止させて頂きます。

- ① あなたの体の調子が良くない場合
- ② 検査値の異常や副作用の発現などにより、臨床試験担当医師があなたの臨床試験継続が適当でないと判断した場合
- ③ あなたの来院が非常に不規則な場合
- ④ その他、臨床試験担当医師等が適当でないと判断した方

以上の項目以外に臨床試験に参加できない理由があれば、臨床試験担当医師があなたにその理由を説明します。臨床試験を中止した場合は、安全性の観点から診察および血液と尿の検査など、あなたの健康状態を確認させていただきます。また同意撤回以外の理由で中止した場合には、それまでの検査結果は使用させていただきます。

## 13. この臨床試験に参加された場合、あなたのカルテなどが臨床試験中あるいは臨床試験終了後に調査されることがあります

あなたの人権が守られながら、きちんとこの臨床試験が行われているかを確認するために、この臨床試験の関係者（この病院の職員など）があなたのカルテなどの医療記録を見ることがあります。しかし、あなたから得られたデータが、報告書などであなたのデータであると特定されることはありません。

## 14. この臨床試験結果が公表される場合でも、あなたの身元が明らかになることはありません

あなたから得られた個人情報などは、コード番号などで匿名化され、報告書等であなたのものであると特定されることはありません。

また、この臨床試験で得られた成績は、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は一切わからないようにしますので、プライバシーは守られます。

## 15. この臨床試験への参加に同意された場合に守っていただくこと

この臨床試験への参加に同意された場合は、次の点を守って下さい。

- ① 服薬や来院日などについて、臨床試験担当医師や相談窓口の担当者の指示に従って下さい。
- ② 普段と違う過度な飲食および運動はお控え下さい。
- ③ 来院日の前日は、飲酒を避けて下さい。
- ④ 他科・他院を受診する際や薬局等で薬を購入する際は、必ず臨床試験に参加していることを当該医師または薬剤師に告げるとともに、可能な限り事前に臨床試験担当医師または相談窓口の担当者に相談して下さい。また、事後に必ず臨床試験担当医師または相談窓口の担当者に報告して下さい。

## 16. いつでも相談窓口にご相談下さい

この臨床試験について知りたいことや、ご心配なことがありましたら、いつでも遠慮なく臨床試験担当医師または相談窓口の担当者におたずねください。この臨床試験への参加はあなたの自由意思であり、たとえ同意いただけない場合もこの臨床試験におけるお薬や検査のことでわからないことや心配に思うことがあれば、いつでも遠慮なくお申し出ください。