

9 研究から生じる知的財産権の帰属

研究によって得られた知的財産権は協力者には帰属いたしません。

10 研究終了後の試料取扱の方針

今回の臨床研究の試料としては、サンプルとして血液・新鮮尿がありますが、双方とも通常の外来で施行している既存の臨床検査の検体であり、検査終了後、臨床検査室で通常の方法で医療廃棄物として破棄されます。また、今回の研究にて得られたデータおよび匿名化に使用する連結表は、研究終了後も5年間、本研究代表者である個人情報管理者が鍵のかかった場所に暗号化可能USBにて保存させていただきます。

11 費用負担に関する事項

採血、検尿は通常の臨床検査であり保険診療内の部分は協力者に負担していただきます。通常診療と比較して、研究参加に伴う追加的な費用負担は一切ございません。

12 問合せ先

研究代表者：慶應義塾大学医学部腎内分泌代謝内科 講師 脇野 修

連絡先 03-5363-3428

ご協力宜しくお願い致します。

研究協力の同意書

慶應義塾大学

医 学 部 長 殿

私は、腎性インスリン抵抗性症候群に対するアルドステロンブロッカーの治療効果の研究 (研究題目) について、_____より説明文書を用いて説明を受け、研究の目的と方法、私が協力して行う次の研究協力事項(診療情報の提供、エプレネロン内服、採血、検尿、画像検査)とその危険性について理解し、研究協力に同意します。

説明を受け理解した項目 (□の中にご自分でレを付けて下さい。)

- 1 研究目的
- 2 研究協力の任意性と撤回の自由
- 3 研究方法・研究協力事項
- 4 研究協力者にもたらされる利益および不利益
- 5 個人情報保護
- 6 研究計画書等の開示
- 7 協力者への結果の開示
- 8 研究成果の公表
- 9 研究から生じる知的財産権の帰属
- 10 研究終了後の試料取扱の方針
- 11 費用負担に関する事項
- 12 問い合わせ先

説明実施日 年 月 日

同意日 年 月 日

(署名または捺印)

住所

電話

研究実施責任者

脇野 修

説明者

プロトコール (エプレネロン投与)

・倫理審査許可日～1年間に当院腎臓内分泌代謝内科外来を受診した外来患者より①糖尿病性腎症患者は除く②Cr 2.0mg/dl 以下③K 5.0mEq/l 以下④血中A1d 200 以上⑤HOMA-IR 1.6 以上、の5つの項目を満たす症例の中より患者を抽出し、外来で説明した順に薬剤投与群、薬剤非投与群(コントロール群)をくじ引きで振り分ける。(投与群40名、非投与群40名)

・外来で同意を得られた患者は下記検査を行う

採血(CBC, TP, Alb, BUN, CRTNN, UA, Na, K, Cl, Ca, IP, HgbA1c, GA, TG, HDL-C, LDL-C, AST, ALT, ALP, GGTP, TB, ANP, BNP, ARC, A1d,)、検尿(Na, K, Cl, Ca, IP, BUN, CRTNN, TP, B2M, NAG, A1M,)、Xp、心電図、心エコー、頸動脈エコー、ABI、PWV、頭部CT

・エプレネロン投与群にはエプレネロン 25mg/日の投与を開始する。採血、検尿のF/Uは下記のスケジュールで行う。薬剤非投与群は、4ヶ月後の採血、検尿、また30ヶ月後および60ヶ月後の採血、検尿、Xp、心電図、心エコー、頸動脈エコー、ABI、PWV、頭部CTは必須であるが、その他の検査は必要に応じて行う。

	0(月)	1-4(月)	6-28(月)	30(月)	33-57(月)	60(月)
採血	○	○ (1回/1カ月)	○ (1回/2カ月)	○	○ (1回/3カ月)	○
検尿	○	○ (1回/1カ月)	○ (1回/2カ月)	○	○ (1回/3カ月)	○
レントゲン	○	○ (1回/1カ月)	○ (1回/2カ月)	○	○ (1回/3カ月)	○
心電図	○			○		○
頸動脈エコー	○			○		○
心エコー	○			○		○
頭部CT	○			○		○

ABI	○			○		○
PWV	○			○		○
CAVI	○			○		○

・エプレネロン中止の基準としては、高カリウム血症が最も問題となる副作用であるが、具体的には血清カリウム値が 1.0mEq/L 以上上昇する、もしくは絶対値として 5.5mEq/L を超える場合はエプレネロン投与中止とする。また、すべての薬剤に共通する副作用として、考えられる肝機能障害、腎機能障害、薬疹、などが出現した際には、ただちに介入打ち切りとする。その他、介入にて、患者の自覚症状が悪化し、患者より中止の希望があった場合は例外なく介入打ち切りとする。さらに副作用伴う打ち切りが高頻度である場合；副作用伴う打ち切りが全体の 20%を超えた場合、研究の中止とする。ただし最初の 10 症例までは、3 例の打ち切り例が出るまで臨床研究を継続する。薬剤投与による効果が明らかにならないと判断した場合；短期的な効果がまず判断されるが（4 ヶ月～6 ヶ月に HOMA-IR でインスリン抵抗性を評価する）、統計学的に薬剤投与による効果が明らかにならないと判断された場合は（HOMA-IR がエプレネロンにより改善しないと判断された場合）、その時点で、長期的な効果も含めて臨床研究の中止とする。（この項目は研究者の主観的な判断が入るため、研究グループ内で十分議論検討する。）

・研究終了後、統計学的な検討を行う。

添付資料 2

平成 23年 4月 7日

慶應義塾大学医学部倫理委員会
委員長 殿

部門長 所 属 腎臓内分泌代謝内科
職 名 教授
氏 名 伊藤 裕 印
申請者 (実施責任者)
職 名 専任講師
氏 名 脇野 修 印
連絡先 63878

*受付番号 2009-135 再号

1 審査対象 基礎研究計画 臨床研究計画 (介入型) 臨床研究計画 (非介入型)
医療計画 その他 ()
高度医療申請 有 ・ 無

2 課題名

腎性インスリン抵抗性症候群に対するインスリン抵抗性改善薬の治療効果

3 研究組織

分担者

<u>氏 名</u>	<u>所 属</u>	<u>職 名</u>
林 晃一	腎臓内分泌代謝内科	准教授
水口 斉	腎臓内分泌代謝内科	助教

個人情報管理者

<u>氏 名</u>	<u>所 属</u>	<u>職 名</u>
丸山 達也	クリニカルリサーセンター	助教

共同研究機関と担当者 (多施設共同研究の場合は研究組織名と代表者)

4 計画の概要

4.1. 目的と方法

慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease、以下CKD）の患者は日本で2000万人にもものぼるとされており、その患者数を考慮すると重要な疾患であると考えられる。さらに近年、CKDが心血管障害（cardio vascular disease、以下CVD）の重要なリスクであることが多くの疫学データで証明され、CKDの管理は患者の予後を大きく左右すると考えられる。今回我々が注目したのは腎性インスリン抵抗性症候群（Renal Insulin Resistance Syndrome、RIRs）と呼ばれる病態である。これはCKDにおいては早期より、インスリン抵抗性（Insulin Resistance、以下IR）が存在するというものである。IRはそれ自体で腎機能障害の進行、さらには心血管障害（cardio vascular disease、以下CVD）を引き起こすことが知られており、CKDとIRの間で悪循環が形成され、病態が進行している可能性が示唆される。我々は、CKD患者において、HOMA-IRと尿細管障害に関連があることを報告しており、CKD患者におけるインスリン抵抗性改善薬であるピオグリタゾンの尿細管障害への影響を検討する臨床研究を計画した。

4.2 研究協力者の人数

当院外来患者の中からピオグリタゾン投与40名、コントロール40名を確保する。

4.3 実施期間

組み入れ期間として、審査許可日～1年間、患者の同意が得られた時点でピオグリタゾン投与開始し、実施期間は投与開始より3年とする。投与開始後4～6ヵ月で尿細管障害の再評価を行い、3年後にCVDリスク・腎機能障害の進行をコントロール群と比較する。

4.4 実施場所

慶應義塾大学病院腎内分泌代謝外来

5 研究協力者の選定・依頼と協力の詳細

5.1 選定基準（13.4に詳述する場合は概要を記載）

審査許可日～1年間の間に当院腎臓内分泌代謝内科外来を受診した外来患者より、①糖尿病性腎症患者は除く②Cr 2.0mg/dl以下③HOMA-IR 1.6以上④尿中 α 1ミクログロブリン高値（ $>12.0\text{mg/gCr}$ ）、の4項目を満たす症例を抽出し（臨床試験開始より3ヵ月前までの採血・検尿で安定して上記項目を満たす症例を抽出する）、各症例に臨床研究の説明を行い、同意が得られた症例につきピオグリタゾン投与をおこなう。ピオグリタゾン投与により生じる副作用が重篤となり研究協力者に不可逆的な後遺症が生じることのないように選定基準は決定した。

5.2 依頼方法

外来患者のデータよりピオグリタゾン投与の対象となる症例を抽出後、患者の外来受診日に依頼内容の詳細を記載した用紙及び同意書を持参し、患者に研究の重要性・患者本人に対するメリット・デメリットを含めて十分な説明を行う。承諾された患者に関しては、当日よりピオグリタゾン（15mg）投与をおこなう。さらにインターネットで本臨床試験の内容を連絡先を含めて公表する。

5.3 協力の詳細

糖尿病患者を除外するため、カルテにて病歴の確認、内服の確認を行う。研究に協力していただく患者には、検査として検尿（10ml 程度、臨床試験実施前に一度採尿し、以後投与開始後可能であれば、2～4 カ月毎に検尿のF/Uを行う）と採血（15ml 程度、臨床試験実施前に一度採血し、最初の4 か月までは1 カ月毎採血 F/U その後は2～4 カ月毎に検尿のF/Uを行う）を施行し、その後ピオグリタゾン（15mg）の内服を継続していただく。

6 計画が準拠する倫理ガイドライン

「ヘルシンキ宣言」、および、

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針

■ 臨床研究に関する倫理指針

疫学研究に関する倫理指針

その他（ ）

7 研究協力者への危険性とそれへの対処方法、協力者の利益、および社会的な危険性と利益の予測

研究協力者に対する危険性としては、ピオグリタゾンに関しては浮腫の出現である。体重が体重が 5%以上増加し、下腿浮腫、レントゲン上心拡大・胸水貯留などの体液貯留を示唆する所見が認められた場合は投与中止とする。ともに細心の注意を払い外来経過観察を行うことで研究協力者の不利益を防止する。研究協力者の利益としては、我々の想定する、CKDにおけるRIRsをブロックすることにより、CKDの進行及び、CVDの発症を抑制出来る可能性があることである。社会的な危険性としては、現在のところ適応外である薬剤投与であることから、副作用が重篤になり、研究協力者に不可逆的な後遺症が生じた場合に社会的な問題となる可能性がある。もし副作用が出現した場合は速やかに医療の提供を無償で行う。実施医師本人も医療保険に加入し保障に対応する。一方社会的な利益としては、今回の薬物投与でCKDの進行および、CVDの発症が抑制できるのならば、そのままCKDに対する新しい治療戦略となると考えられ、末期腎不全移行による維持透析導入患者の減少、CVD患者の減少による医療費削減が可能となることである。本研究は厚生労働省科学研究費より補助を受けている。したがって薬剤費は、研究費で支払うため、自己負担もなく、混合診療にもならない。副作用出現時は保険診療内で速やかに対処のための治療を行う。その

治療費は指定寄付の研究資金を用いて行う。

8 個人情報保護の方法（匿名化の方法、発表の際の配慮等、とくに検体等を学外に移動する場合の配慮）

臨床データを学外に報告する場合は、全例において登録番号による連結可能匿名化の後にデータが移動されるので、個人情報は保護される。また、学会発表、論文発表の場合も、個人情報は一切記載せずに報告がなされるので、個人情報は保護される。すべての臨床データのファイルは暗号化可能USBメモリーに入れて管理し、HDDにコピーすることはしない。匿名化の対応表は情報管理者がUSBメモリーに入れて鍵のかかる場所に保管する。

9 研究協力者に理解を求め同意を得る方法（説明書および同意書を添付）

9.1 インフォームド・コンセントを受けられない協力者（未成年等）が必要な場合の理由
適格基準が20歳以上であるため、該当しない。

9.2 研究実施前に提供された試料等を使用する場合の同意の有無、内容、提供時期、関連指針への適合性
該当しない。

9.3 他の研究実施機関から試料等の提供を受ける場合のインフォームド・コンセント
（説明書および同意書を添付）
該当しない。

10 研究資金の調達方法

研究資金としては、2009・2010年度の厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）をすでに得ている。題目は『インスリン抵抗性症候群に基づく慢性腎臓病新規治療戦略の確立』である。薬剤費は研究費で支払われる。本研究では、ピオグリタゾンの投与が行われるが、本剤と研究費の間に関連性は全く認められない。

混合診療の可能性 有 ・ 無

11 研究終了後の試料等の扱い

11.1 試料等の廃棄方法、匿名化の方法

今回の臨床研究の試料としては、血液・新鮮尿があるが、双方とも通常の外来で施行している既存の臨床検査の検体であり、検査終了後、臨床検査室で通常の方法で破棄される。臨床データを学外に報告する場合は、全例において登録番号による連結可能匿名化の後に

データが移動されるので、個人情報保護される。

11.2 試料等の保存の必要性、保存の方法、匿名化の方法

試料の保存は行わない。

11.3 ヒト細胞・遺伝子・組織バンクに試料等を提供する場合のバンク名、匿名化の方法

該当しない。

————— 以下は該当する研究のみ記入 —————

1.2 遺伝子解析研究における配慮

12.1 遺伝情報の開示に関する考え方

該当しない。

12.2 遺伝カウンセリングの体制

該当しない。

1.3 研究計画の詳細（疫学手法を用いて解析する研究の場合）

13.1 研究目的

CKDにおけるIRいわゆるRIRsをブロックすることで、CKDの進行およびCKDに伴うCVD発症の抑制効果を検討する。

13.2 研究デザインのタイプ

（無作為化比較試験(RCT)、非無作為化比較試験、症例対照研究、時間断面研究等）

無作為化比較試験

13.3 結果（アウトカム）と原因（曝露）に関する指標

13.3.1 結果（アウトカム）の指標

ピオグリタゾン投与では、短期的主要評価項目は（4ヵ月～6ヵ月）には、尿中 α 1ミクログロブリンでおこなう。短期的副次評価項目（4ヶ月～6ヶ月）は、尿中B2M・NAG・尿中 α 1ミクログロブリン、血液中HgbA1c・TG・LDL-C・HDL-C・UA・K・ARC・A1d・CRTNN・BUN、血圧である。長期的主要評価項目（5年）は、CKDの進行（eGFR）およびCVDの発症率、死亡率で比較する。CVD発症は、心電図、カテーテル検査もしくは心筋シンチで新しく病変を認めたものと定義する。長期的主要評価項目（5年）は、ECG、PWV、ABI、頸動脈エコー、頭部CT、血液中HgbA1c・TG・LDL-C・HDL-C・UA・K・ARC・A1d、尿中 α 1ミクログロブリン

ン・B2M・NAG、血圧を検討する。アウトカムは、エプレネロン投与群と薬剤非投与群（コントロール群）との比較で行い、採血データや尿細管マーカーなどの実数のあるものは、wilcoxon signed-ranks test で検討、CVD の発症や死亡率など実数のないものでは、Fishers exact probability test を用いて検討する。

また、ピオグリタゾン投与は慢性腎不全患者に対して安全性が確率しておらず、体重増加、肝機能障害、腎機能障害、薬疹などの副作用に十分留意する必要がある。（内服して 4 ヶ月は 1 ヶ月ごとの採血、検尿、外来にての診察を行う）

13.3.2 原因（曝露）の指標

<5.1 選定基準>で示した条件で患者を抽出し、外来で説明した順に薬剤投与群、薬剤非投与群（コントロール群）をくじ引きにて振り分ける。ピオグリタゾン投与は、1 日 15mg 投与し、副作用が認められず研究が継続出来た際には最大 5 年間の投与となる。

13.3.3 結果に影響する可能性のある因子（交絡要因）に対する配慮

（交絡要因情報の種類・収集法、予測される交絡要因の調整法、等）

無作為化比較試験であり、交絡要因の影響は少ないと考えられるが、結果収集後も、交絡要因（CVD 発症の具体的な交絡要因としては、喫煙、BMI、脂質、家族歴、年齢、血圧、慢性腎不全の重症度、心血管障害の既往の有無、その他の合併症、内服薬、飲酒歴などが考えられる。）の可能性のある項目をそれぞれ介入群、薬剤非投与群の間で統計学的に比較する。

13.4 研究対象者

13.4.1 研究対象者となる可能性のある集団の全体

審査許可日より 1 年間に当院腎臓内分泌代謝外来に通院する患者

13.4.2 取込（採用）基準（比較群についても記載）

ピオグリタゾン投与に関して；2010 年 1 月 1 日～2013 年 1 月 1 日の 3 年間の間に当院腎臓内分泌代謝内科外来を受診した外来患者より、①糖尿病性腎症患者は除く②Cr 2.0mg/dl 以下③HOMA-IR 1.6 以上④尿中 α 1 ミクログロブリン高値 (>12.0mg/gCr)、の 4 項目を満たす症例を抽出し、各症例に臨床研究の説明を行い、同意が得られた症例につきピオグリタゾン投与をおこなう。

13.4.3 除外基準（比較群についても記載）

上記（13.4.2）を満たさない患者は除外する。また、既に心血管障害の既往のある患者、心血管障害を起こしうる他の合併症をもつ患者、ピオグリタゾンにアレルギーのある患者、

ピオグリタゾン投与が禁忌の患者（心不全、重篤な肝腎機能障害、重症感染症、妊婦など）、薬剤内服のコンプライアンス確保が難しい患者は本試験への参加は望ましくない。薬剤非投与群に関しては、上記（13. 4. 2）を満たすものの中から、薬剤投与群と交互に選定する。

13. 4. 4 サンプル数およびその算出根拠

80 名を目安にする。本研究は、探索的な研究であり外来患者の人数、研究資金、患者への説明の労力などからピオグリタゾン投与群 40 人、コントロール群 40 人、計 80 人のサンプルを得るのが実現可能な最大の人数と考えられる。

13. 4. 5 （介入研究）対象者に対する介入打ち切り基準

（副作用、心身状態の悪化・変化等で介入を中断する場合の基準）

ピオグリタゾンに関しては浮腫の出現が最も問題となる副作用であるが、具体的には体重が 5%以上増加し、下腿浮腫、レントゲン上心拡大・胸水貯留などの体液貯留を示唆する所見が認められた場合には即座にピオグリタゾン投与を中止とする。また、すべての薬剤に共通する副作用として、考えられる肝機能障害、腎機能障害、薬疹、などが出現した際には、ただちに介入打ち切りとする。その他、介入にて、患者の自覚症状が悪化し、患者より中止の希望があった場合は例外なく介入打ち切りとする。

13. 4. 6 （介入研究）コンプライアンスの確認方法

外来受診時に、問診により確認する。また、服薬表の作成や、空のケースの持参も行いコンプライアンスの向上を目指す。コンプライアンスが悪い症例、もしくは内服を 1 週間以上中断した症例は理由を問わず、本試験よりのドロップアウトとする。

13. 5 追跡・打ち切り

13. 5. 1 研究期間

組み入れ期間として、審査許可日より 1 年間、患者の同意が得られた時点でピオグリタゾン投与開始し、実施期間は投与開始より 5 年とする。投与開始後 4~6 ヶ月で尿細管障害の再評価を行い、5 年後に CVD リスク・腎機能障害の進行をコントロール群と比較する。まとめると、登録期間 1 年間、介入・追跡期間 5 年間、総研究期間 6 年、の無作為化比較試験である。

13. 5. 2 （介入研究、前向き観察研究）追跡不能例に対する対処

外来通院の自己中断を認めた症例に関しては、電話連絡を行う。具体的には、受診予定日より 1 週間以内に外来を受診されない場合、電話連絡をし、電話連絡をしてから 1 週間以内に外来を受診して頂き検査を同時に施行する。

13.6 (介入研究) 研究の中止

136.1 研究の中止基準

ピオグリタゾンの有効性が証明出来る可能性がきわめて低いと判断されたとき、有害事象の発現状況に問題がある場合、効果安全評価委員会（独立データモニタリング委員会）と中止の必要性について合議した上で中止を決定する。

13.6.2 中止基準の確定法

副作用伴う打ち切りが高頻度である場合；副作用伴う打ち切りが全体の 20%を超えた場合、研究の中止とする。ただし最初の 10 症例までは、3 例の打ち切り例が出るまで臨床研究を継続する。

薬剤投与による効果が明らかにならないと判断した場合；短期的な効果がまず判断されるが（4 ヶ月～6 ヶ月に尿中 α 1 ミクログロブリンで評価する）、統計学的に薬剤投与による効果が明らかにならないと判断された場合は（尿中 α 1 ミクログロブリンがピオグリタゾンにより改善しないと判断された場合）、その時点で、長期的な効果も含めて臨床研究の中止とする。

（この項目は研究者の主観的な判断が入るため、研究グループ内で十分議論検討する。）

中止基準が確認された場合の、試験中止の判断をする過程としては、上記のような介入試験を行う上での不都合を認めた際に、研究代表者が研究中止の必要性を判断し、試験担当医師および研究事務局へ連絡するとともに、非験者へ試験中止の理由を納得する形で伝えることとする。

注－1）＊印の箇所は、記入しないで下さい。

－2）審査対象欄は該当する項目を○で囲ってください。なお、「その他」の場合は、具体的に内容を記入してください。

－3）当申請書はオリジナル1部と写し1部を提出してください。

－4）審査対象に関する書類（参考文献等）がある場合には、2部添付してください。

－5）書類は全て片面印刷したものを提出してください。

腎性インスリン抵抗性症候群に対するインスリン抵抗性改善薬の治療効果の研究に対するご協力をお願い

実施責任者 脇野 修
内科腎臓内分泌代

謝学教室

1 研究目的

慢性腎臓病の患者は日本で2000万人にもものぼるとされており、しかし未だに慢性腎臓病の進行を抑える十分な治療法は確立されていません。しかも慢性透析患者は26万人を超え、さらに毎年約1万人前後増え続けているというのが現状であります。さらに近年、慢性腎臓病が心・血管障害の重要なリスクであることが多くの疫学データで証明されております。

この慢性腎臓病に対する新しい治療法が必要とされているなかで、我々が注目しているのは腎性インスリン抵抗性症候群と呼ばれる病態であります。これは慢性腎臓病においては早期より、インスリン抵抗性という動脈硬化症や腎機能障害を引き起こす状態が存在するというものであります。我々は、インスリン抵抗性改善薬であるピオグリタゾンの効果を腎性インスリン抵抗性症候群および慢性腎臓病に対する治療薬とし検討しております。

2 研究協力の任意性と撤回の自由

本臨床試験への皆様の参加に同意されなくても、治療への不利益など一切ありません。また一旦協力されても後で撤回なさっても差し支えございません。ただし撤回が結果の公表の後になった場合は撤回することができないことをご了承ください。またデータの使用を希望されない場合には、その患者様のデータを迅速に削除させていただきます。

3 研究方法・研究協力事項

血液検査、尿検査、画像所見にて、慢性腎臓病と診断され血液データ上インスリン抵抗性が存在すると診断された患者さんにピオグリタゾン(15mg)を処方させていただきます。ピオグリタゾンは、朝一度朝食後に内服していただきます。副作用が認められない場合、3年間内服を継続していただき、長期的な心臓・腎臓・脳・脈管の臓器保護作用を採血・検尿(定期的な採血・検尿に含まれる)、超音波検査等の画像検査にて検討させていただきます。(これらの検査は、ピオグリタゾンの内服をされない患者さまも外来通院中に普通に行

っている検査です。スケジュールは下記。) ピオグリタゾンはずでに臨床使用されており人体に害を及ぼすものではありませんが、下に述べるような副作用が認められれば試験を中止いたします。

(検査スケジュール)

	0(月)	1-4(月)	6-16(月)	18(月)	21-33(月)	36(月)
採血	○	○ (1回/1カ月)	○ (1回/2カ月)	○	○ (1回/3カ月)	○
検尿	○	○ (1回/1カ月)	○ (1回/2カ月)	○	○ (1回/3カ月)	○
レントゲン	○	○ (1回/1カ月)	○ (1回/2カ月)	○	○ (1回/3カ月)	○
心電図	○			○		○
頸動脈エコー	○			○		○
心エコー	○			○		○
頭部 CT	○			○		○
ABI	○			○		○
PWV	○			○		○
CAVI	○			○		○

4 研究協力者にもたらされる利益および不利益

研究協力者に対する副作用として1番多いものは、ピオグリタゾンによる浮腫の出現です。糖尿病の患者様でこの薬を内服した場合、浮腫の出現率は約9%といわれています。浮腫が増悪した場合、具体的には体重が2.0kg以上増加した場合はピオグリタゾン投与を中止とします。また、ピオグリタゾン以外の薬剤にも共通して認められる、肝機能障害、皮膚アレルギー等の副作用も出現することがあります。これらの副作用が出現した際にも、当然ピオグリタゾンの内服を中止させていただき、医療上必要な処置について速やかに医療の提供を無償で行います。この医療費は当科で負担いたします。また本研究は厚生労働省科学研究費より補助を受けております。したがって薬剤費は研究費で支払われるため、経済的な自己負担はありません。

研究協力者の利益としては、我々の想定する、インスリン抵抗性という病態をブロックすることにより、慢性腎臓病の進行及び、心・血管事故（心筋梗塞、心不全、脳梗塞、脳出血など）の発症を抑制出来る可能性があります。ただし、これらは将来の腎不全診療に役立つものであり現在の腎不全に関して有益かどうかは不明であることはご承諾していただきたく存じます。

5 個人情報の保護

収集したデータは匿名化して（誰のデータか分からないように番号をふって管理する）用いるため個人情報が漏洩することは一切ありません。

6 研究計画書等の開示

研究計画は公表いたします。

7 協力者への結果の開示

得られた研究結果は、協力してくださる患者様 1 人 1 人に報告書をお渡しいたします。

8 研究成果の公表

研究成果は個人が特定されない方法で学会やインターネットで公表する予定であります。

9 研究から生じる知的財産権の帰属

研究によって得られた知的財産権は協力者には帰属いたしません

10 研究終了後の試料取扱の方針

今回の臨床研究の試料としては、血液・新鮮尿がありますが、双方とも通常の外来で施行している既存の臨床検査の検体であり、検査終了後、臨床検査室で通常の方法で破棄されます。

11 費用負担に関する事項

採血、検尿は通常の臨床検査であり保険診療内の部分は協力者に負担していただきます。

12 問い合わせ先研究代表者：慶應義塾大学医学部腎内分泌代謝内科 講師 脇野 修

連絡先 03-5363-3428

ご協力宜しくお願い致します。

研究協力の同意書

慶應義塾大学

医学部長 殿

私は、腎性インスリン抵抗性症候群に対するインスリン抵抗性改善薬の治療効果の研究（研究題目）について、医師 _____ より説明文書を用いて説明を受け、研究の目的と方法、私が協力して行う次の研究協力事項とその危険性について理解し、研究協力を同意します。

説明を受け理解した項目（□の中にご自分でレを付けて下さい。）

- 1 研究目的
- 2 研究協力の任意性と撤回の自由
- 3 研究方法・研究協力事項
- 4 研究協力者にもたらされる利益および不利益
- 5 個人情報の保護
- 6 研究計画書等の開示
- 7 協力者への結果の開示
- 8 研究成果の公表
- 9 研究から生じる知的財産権の帰属
- 10 研究終了後の試料取扱の方針
- 11 費用負担に関する事項
- 12 問い合わせ先

年 月 日

（署名または捺印） _____

（代諾者が署名した場合は、本人の氏名と本人の関係） _____

住所 _____

電話 _____

研究実施責任者 脇野 修

説明者 _____

—

プロトコール(ピオグリタゾン投与)

・倫理審査許可日～1年間に当院腎臓内分泌代謝内科外来を受診した外来患者より①糖尿病性腎症患者は除く②Cr 2.0mg/dl以下③HOMA-IR 1.6以上④尿中 α 1ミクログロブリン高値(>12.0mg/gCr)、の4つの項目を満たす症例の中より患者を抽出し、外来で説明した順に薬剤投与群、薬剤非投与群(コントロール群)をくじ引きで振り分ける。(投与群40名、非投与群40名)

・外来で同意を得られた患者は下記検査を行う

採血(CBC, TP, Alb, BUN, CRTNN, UA, Na, K, Cl, Ca, IP, HgbA1c, GA, TG, HDL-C, LDL-C, AST, ALT, ALP, GGTP, TB, ANP, BNP, ARC, Ald,)、検尿(Na, K, Cl, Ca, IP, BUN, CRTNN, TP, B2M, NAG, A1M,)、Xp、心電図、心エコー、頸動脈エコー、ABI、PWV、頭部CT

・ピオグリタゾン投与群にはピオグリタゾン15mg/日の投与を開始する。採血、検尿のF/Uは下記のスケジュールで行う。薬剤非投与群は、4ヶ月後の採血、検尿、また30ヶ月後および60ヶ月後の採血、検尿、Xp、心電図、心エコー、頸動脈エコー、ABI、PWV、頭部CTは必須であるが、その他の検査は必要に応じて行う。

	0(月)	1-4(月)	6-28(月)	30(月)	33-57(月)	60(月)
採血	○	○ (1回/1カ月)	○ (1回/2カ 月)	○	○ (1回/3カ月)	○
検尿	○	○ (1回/1カ月)	○ (1回/2カ 月)	○	○ (1回/3カ月)	○
レントゲン	○	○ (1回/1カ月)	○ (1回/2カ 月)	○	○ (1回/3カ月)	○
心電図	○			○		○

頰動脈エコー	○			○		○
心エコー	○			○		○
頭部 CT	○			○		○
ABI	○			○		○
PWV	○			○		○
CAVI	○			○		○

・ピオグリタゾン中止の基準としては、ピオグリタゾンに関しては浮腫の出現が最も問題となる副作用であるが、具体的には体重が 5%以上増加し、下腿浮腫、レントゲン上心拡大・胸水貯留などの体液貯留を示唆する所見が認められた場合には即座にピオグリタゾン投与を中止とする。また、すべての薬剤に共通する副作用として、考えられる肝機能障害、腎機能障害、薬疹、などが出現した際には、ただちに介入打ち切りとする。その他、介入にて、患者の自覚症状が悪化し、患者より中止の希望があった場合は例外なく介入打ち切りとする。

副作用伴う打ち切りが高頻度である場合；副作用伴う打ち切りが全体の 20%を超えた場合、研究の中止とする。ただし最初の 10 症例までは、3 例の打ち切り例が出るまで臨床研究を継続する。

薬剤投与による効果が明らかにならないと判断した場合；短期的な効果がまず判断されるが（4 ヶ月～6 ヶ月に尿中 $\alpha 1$ ミクログロブリンで評価する）、統計学的に薬剤投与による効果が明らかにならないと判断された場合は（尿中 $\alpha 1$ ミクログロブリンがピオグリタゾンにより改善しないと判断された場合）、その時点で、長期的な効果も含めて臨床研究の中止とする。

（この項目は研究者の主観的な判断が入るため、研究グループ内で十分議論検討する。）

中止基準が確認された場合の、試験中止の判断をする過程としては、上記のような介入試験を行う上での不都合を認めた際に、研究代表者が研究中止の必要性を判断し、試験担当医師および研究事務局へ連絡するとともに、非験者へ試験中止の理由を納得する形で伝えることとする。

・研究終了後、統計学的な検討を行う。

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

CKDにおける心血管障害、腎障害の新規マーカーの探索に関する研究

慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科 脇野 修
慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科 伊藤 裕

研究要旨 慢性腎臓病（CKD）にはインスリン抵抗性（IR）が存在し、Renal Insulin Resistance Syndrome（RIRs, 腎性インスリン抵抗性症候群）と呼ばれるが、その発症機序及び臨床的意義は明らかではない。我々はRIRsを引き起こす因子について基礎的検討を加えた。抗加齢遺伝子であり細胞の代謝制御の鍵分子であるSirt1についても検討を重ね、内因性的新規Sirt1活性阻害物質MX（仮称）が腎不全ラットの腎臓で3倍に上昇していることを見出した。Sirt1の活性低下は様々な実験動物においてインスリン抵抗性を亢進させることが知られている。したがってCKDにおいて増加する内因性的Sirt1活性阻害物質がRIRsを引き起こす可能性が示唆されている。本研究ではMXの細胞における作用を明らかにするとともに、その合成酵素であるMXP（仮称）のCKDにおける発現調節につき検討した。

背景と研究目的

慢性腎臓病（CKD）にはインスリン抵抗性（IR）が存在し、Renal Insulin Resistance Syndrome（RIRs, 腎性インスリン抵抗性症候群）と呼ばれるが、その発症機序及び臨床的意義は明らかではない。我々は腎不全ラットの血中において上昇する尿毒素物質のうちインスリン抵抗性を惹起する物質の探索をメタボローム解析で行った。そして長寿遺伝子Sirt1の活性を阻害する物質物質X（以後仮称MX）が腎不全血中で上昇していることを明らかとした。Sirt1はNAD依存性脱アセチル化酵素遺伝子Sir2の哺乳類ホモログの一つである。Sir2遺伝子は長寿遺伝子と呼ばれ、この遺伝子の導入は、酵母、線虫の寿命を伸ばすことが知られております。Sir2の哺乳類ホモログSIRTはSIRT1～7まで存在する。最も相同性が高いSIRT1は、カロリー制限に伴い発現が誘導

され、寿命やストレスに対するタンパクの発現を調節する。また表1に示すように様々なSirt1遺伝子改変動物の結果が報告されており、Sirt1遺伝子の欠損によりインスリン抵抗性が惹起されることが報告されている。

表1、Sirt1遺伝子改変動物の表現型

過剰発現マウス	
全身	インスリン抵抗性改善
膵臓	インスリン分泌亢進
心筋	心肥大低下
血管内皮	NO産生亢進、内皮障害改善

したがってCKDにおけるMXの上昇はSirt1活性を低下させ、インスリン抵抗性を引き起こすことが想定される。我々はMXの細胞における作用およびCKDにおける調節機構