

1. 研究の背景

2型糖尿病患者では、がん罹患が増加することが国内外で報告されている。また、インスリンやスルホニル尿素薬（SU薬）はがん罹患リスクを増加し、メトホルミンはがん罹患リスクを低下される等、薬剤によりがん罹患リスクが異なる可能性が示唆されているが、日本人糖尿病患者の影響は不明である。特に、日本人ではがん罹患リスクが高いため、リスク低下につながる糖尿病治療薬の追及は臨床的・社会的意義が大きい為、糖尿病治療薬によりがん罹患リスクに差異があるかを検証することとした。

2. 研究の目的

2型糖尿病患者を対象に、糖尿病治療薬によるがん罹患リスクの差異を検証することを目的とする。

3. 研究方法

研究デザイン

本研究は多施設共同の症例対照研究である。

180例の症例群・対照群の被験者を登録し、がん発症以前の過去3年間うち、1年以上投薬された糖尿病治療薬等を調査する。なお、症例群の被験者1例に対して、対照群の患者を4例登録するものとする。

研究デザインの根拠

本研究ではがんという疾患の発生率が高くないことから、症例対照研究とした。

研究の手順

研究全体の手順を以下に示す。

(1) 被験者の登録

研究参加医師は、2010年1月以降にがんと診断された患者を症例群の患者として登録する。また、その際に、当該施設に、症例群の患者の診断日と同月に受診した患者の中で、登録基準を満たし、除外基準に抵触しない被験者をランダムに選択された4例を対照群として登録する。

(2) データの取得

研究参加医師は登録された被験者の過去 3 年間の治療歴をピックアップする。症例群の被験者については、診断日から遡ってデータの収集を行う。対照群の被験者については、診断対応日から遡ってデータの収集を行う。

サンプルサイズ

3 施設 900 例（症例群 180 例、対照群 720 例）

症例数設定の根拠

メトホルミンによる発がんリスク比を 0.57、オッズ比を 0.6、対照群での曝露率を 0.6 として、検定力を 0.8、症例群と対照群の比率を 1:4 と設定すると、症例群 162 例、対照群 648 例が必要となる。10%の脱落率を考慮して、症例群 180 例、対照群を 720 例とした。

4. 被験者の選択・除外・中止基準

選択基準

研究参加医師の元に通院している患者で、以下の条件を満たす患者を本研究の対象とする。ただし、がんの種類は全般（固形癌以外も含む）で、がんの診断は診療記録による。

- 1) 2 型糖尿病であること（診断基準は糖尿病学会の基準によるか、担当医の判断または患者の自己申告）
- 2) 18 歳以上の日本人であること
- 3) 診断日（または診断対応日）の時点で薬物治療中の患者。（インスリンのみでも登録可能）
- 3) 診断日（または診断対応日）の時点で 3 年以上の糖尿病の治療歴を有している事（現在の施設に 3 年以上通院していない場合は、過去に通院していた時の使用薬剤が解ること）
- 4) 【症例群のみ】2010 年 1 月以降に新たにがん罹患した患者
- 5) 【対照群のみ】症例群の患者と同じ性別および±5 歳の年齢であること
- 6) 2010 年 1 月以降に通院していること

除外基準

以下のいずれかに該当する患者は本研究の対象としない。

- 1) 【症例群のみ】糖尿病に対する加療開始後 3 年以内のがん罹患患者
- 2) 診断日（または診断対応日）から過去 3 年以内に妊娠した患者

- 3) 診断日（または診断対応日）に食事療法のみで治療中の患者
- 4) 診断日（または診断対応日）から過去3年以内に海外で治療を行った患者

5. 観察・評価スケジュール

被験者の登録時に調査・測定する項目

研究参加医師は、被験者を登録後に、以下の項目を調査・測定する。なお、すべて、診断日（または診断対応日）での項目とする。

- ・過去3年間のうち、1年以上服薬していた薬剤名
- ・性別
- ・生年月
- ・身長
- ・体重
- ・HbA1c
- ・喫煙の有無
- ・飲酒の有無
- ・糖尿病罹患期間
- ・がんの種別（症例群のみ）
- ・診断日（または診断対応日）

なお、薬剤の使用状況については経口血糖降下薬・インスリンに加えて、降圧薬、高脂血症治療薬、抗血小板薬を対象として取得するものとする。

データ収集

本研究では紙の調査票によるデータの収集を行う。

6. 有効性の評価

主要評価項目

本研究の主要評価項目は、各薬剤クラスに対しての発がんのオッズ比とする。なお、調整因子としては、性別・年齢・糖尿病罹患期間・喫煙・飲酒・BMI・HbA1c・他の薬剤クラスとする。

副次評価項目

副次評価項目は主要ながん種ごとの、薬剤毎のオッズ比とする。なお、調整因子として

は、性別・年齢・糖尿病罹患期間・喫煙・飲酒・BMI・HbA1c・他の薬剤クラスとする。

7. 統計解析

統計解析の目的

症例群と対照群における薬剤の使用状況の差を検証することである。

解析対象集団の定義

解析対象集団は以下のように定義する。この基準で取扱いを特定できない被験者が認められた場合には、データ固定前にデータセンターと主任研究者が取扱いを検討する。

解析対象集団	定義
登録された集団	本研究に登録された全ての被験者
解析対象集団 (FAS)	本登録された集団から以下の症例を除く ・登録後、マッチングが適切に行われていなかった事が確認された症例のペア
研究実施計画に適合した集団 (PPS)	

解析方法

Conditional logistic regression を全患者対象に行いオッズ比を算出する。調整因子は性別・年齢・糖尿病罹患期間・喫煙・飲酒・BMI・HbA1c・他の薬剤クラス（ただし被験者の25%以上が服薬している薬剤クラスのみ）とする。

また、サブグループ解析として主要ながん種に対して実施する。

8. 倫理

倫理基準の順守

本研究は、「疫学研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省 平成19年8月16日改）に従って実施する。

研究実施計画書の審査

本研究は各施設での倫理委員会で審査を受けるものとする。

同意

本研究は後ろ向き研究である事および介入を行わない研究である事から、被験者の同意取得は行わない。

個人情報の取り扱い

データセンターは、匿名化され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)

9. インセンティブ

被験者へのインセンティブは本研究では設けない。

10. 品質管理

主任研究者は、研究の実施並びにデータの作成、記録および報告が本実施計画書を順守して行われることを保証するために、モニタリング・データマネジメントに関する業務手順書を必要に応じて、定めることができる。また、モニタリング委員会により研究の進捗管理を行うものとする。

11. 研究実施体制

主任研究者

主任研究者は本実施計画書に従って研究を実施する。また、本実施計画書に関する問い合わせ、データ漏洩および参加者の研究参加継続に影響を及ぼす事象への対応、本実施計画書の改定等に対応できるように事務局を置く。

分担研究者

分担研究者は、被験者の登録およびデータ収集を行う。

分担研究者は、自施設の研究参加医師に対して、本研究の遂行に必要な教育及び情報提供を行うことで、被験者の登録及びデータ収集業務を担当させることができる。

モニタリング委員会

モニタリング委員会は、主任研究者からの依頼を受けて、本研究の効果及び安全性についての評価を行う。

データセンター

データセンターは各施設からのデータを集積する。

データセンターは集積されたデータの内容を定期的に確認し、明らかに不備がある場合に研究参加医師に内容を確認する。

12. 研究の変更・中止・終了等

研究の変更

本研究の研究実施計画書の変更または改定を行う場合は、あらかじめ倫理委員会の承認を必要とする。

研究の中止

主任研究者は、以下の事項に該当する場合は、研究実施継続の可否を検討する。なお、研究の中止または中断を決定した場合には、研究分担者に速やかにその理由と共に文書で報告する。

- ①倫理委員会またはモニタリング委員会により、実施計画等の変更の指示があり、これを受け入れることが困難と判断された場合。
- ②倫理委員会またはモニタリング委員会により、中止の勧告あるいは指示があった場合。

研究の終了

研究の終了時には、主任研究者は速やかに研究終了報告を、分担研究者に通知する。

研究実施計画書からの逸脱

被験者の緊急の危機を回避するため、その他の医療上やむを得ない理由により、本計画から逸脱した場合は、速やかに主任研究者に報告する。

13. 被験者の健康被害に対する補償

本研究は観察研究であり、被験者から情報提供を受けてそれを利用するものであるため、健康被害は想定されない。

14. 被験者の費用負担

本研究は通常の保険診療内で行われるため、研究に参加することによる被験者の費用負担は発生しない。

15. 記録の保存と研究結果の公表

主任研究者は、研究等の実施に係る重要な文書（各種申請書・報告書の控え、同意書、その他のデータの信頼性を保証するのに必要な書類、または記録）を、研究の中止または

終了後 5 年が経過した日までの間保存し、その後は個人情報に注意して廃棄する。

主任研究者は、本研究の成果を関連学会等において発表することにより公表する。

16. 研究資金および利益相反

本研究は、分担研究者の所属する診療科の厚生労働省科学研究費で実施する。分担研究者は、「厚生労働科学研究における利益相反の管理に関する指針」（厚生労働省 平成 20 年 3 月 31 日）に従って利益相反マネジメントを行うものとする。

以上

臨床研究

東京都在住の後期高齢糖尿病患者における実態調査

研 究 実 施 計 画 書

研究責任者：東京女子医科大学 第三内科 主任教授 内潟安子

作成日
2011年11月26日 計画書案 第1版作成

目次

1. 研究の背景	16
2. 研究の目的	16
3. 対象患者および適格性の基準	16
4. 研究の方法	16
5. 予想される利益および不利益	17
6. 評価項目（エンドポイント）	17
7. 個々の被験者における中止基準	18
8. 研究の変更、中止・中断、終了等	18
9. 研究実施期間	19
10. 目標症例数とその設定根拠および統計解析方法	19
11. 被験者の人権に対する配慮および個人情報の保護の方法	19
12. 同意取得方法	19
13. 被験者の健康被害に対する補償	20
14. 被験者の費用負担	20
15. 記録の保存と研究結果の公表	20
16. 利益相反	20
17. 研究実施体制	20
18. 参考資料・文献リスト	21

1. 研究の背景

糖尿病の重要な危険因子の一つに加齢がある。国勢調査によれば 1970 年調査 (7.1%) で高齢化社会、1995 年調査 (14.5%) で高齢社会、そして 2010 年 (23.1%) には超高齢社会を迎えた。そのため、後期高齢糖尿病患者数は以前にも増して増加している。一方、糖尿病のチーム医療において患者をとりまく環境、ことに家族からの支援は重要である。しかし、大都市部居住者における高齢者の“子供との同居率”は日本全体 (45%) に比べて低く (33.5%)、さらに“既婚している子との同居”は 1 割程度で、“高齢者夫婦のみで在住”もしくは“配偶者死亡後は独居”が増加しており、後期高齢糖尿病患者を取り巻く環境が良好とはいえない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、様々な基礎疾患をもった後期高齢 2 型糖尿病通院患者の実態調査を行うことである。糖尿病ならびに糖尿病以外の慢性疾患の受療状況、受療の妨げとなる認知症療養支援上の問題点を抽出し、通院中断に関連する要因を解析する事である。

3. 対象患者および適格性の基準

(1) 対象患者

当院糖尿病代謝内科の外来・病棟のほか 2 施設 (東京女子医科大学・病棟、国立国際医療センター・糖尿病代謝内分泌内科の外来・病棟、東京慈恵会医科大学・糖尿病代謝内分泌内科の外来・病棟) において、75 歳以上、1 年以上通院している糖尿病患者 (病型問わず) 120 名 (1 施設 40 名) とする。

(2) 選択基準

①同意取得時において年齢が 75 歳以上の患者

②本研究の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意志による文書同意が得られた患者

(3) 除外基準

特にないが、研究責任者が被験者として不適当と判断した患者

(4) 代諾者による同意が必要な被験者とその理由

20 歳以上の患者が対象であり、代諾者はおかない。

4. 研究の方法

(1) 研究の種類・デザイン

前向き観察研究 (探索的研究)

(2) 被験者からの検体の採取とその測定項目

本研究はカルテ調査及びアンケート調査であり、本研究の為の採血は生じない。

(3) 利用する被験者の診療情報

以下の項目について、年に1回の頻度で、被験者の診療録から情報を入手し利用する。原則としては、毎年、同意取得をした日の前後3か月前後の検査のデータを用いる。ただし、1年以上の受診中断が起きている場合には、その年度のデータは欠損したとして扱う。

- ①患者基本情報 : 年齢、性別、身長、体重、家族構成、住環境
- ②疾患情報 : 疾患名、合併症、治療内容、
- ③血液検査結果 : 肝機能、腎機能、電解質、HbA1c、空腹時血糖、随時血糖、
C-ペプチド、血算他
- ④認知症の検査 : Mini Mental State Examination (MMSE)
- ⑤介護状況 : 介護保険の度合、主要介護者

(4) 被験者の研究参加予定期間

各被験者は同意後、5年間の観察期間参加する。

(5) 研究終了後の対応

本研究終了後は、この研究で得られた成果も含めて、研究責任者は被験者に対し最も適切と考える医療を提供する。

5. 予想される利益および不利益

(1) 予想される利益

本研究は日常診療からの情報の提供を受ける観察研究であり、被験者に直接の利益は生じない。研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

(2) 予想される不利益

本研究は日常診療において検体の提供を受ける観察研究であるため、採血は無い。年に1回、アンケートの回答に10分程度の時間を要する以外は考えられない。

6. 評価項目 (エンドポイント)

(1) 主要評価項目

通院自己中断 (近医に転医を含む。紹介による転医は含めない。)

(2) 副次的評価項目

- ①他疾患に罹患
- ②認知機能の低下（MMSEの尺度で10点未満）
- ③死亡

7. 個々の被験者における中止基準

(1) 研究中止時の対応

研究責任者または研究分担者（以下、研究担当者）は、次に挙げる理由で個々の被験者について研究継続が不可能と判断した場合には、当該被験者についての研究を中止する。その際は、必要に応じて中止の理由を被験者に説明する。また、中止後の被験者の治療については、被験者の不利益とならないよう、誠意を持って対応する。

(2) 中止基準

- ① 被験者から研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
 - ② その他の理由により、研究担当者が研究の中止が適当と判断した場合
- なお、被験者が受診を中断した場合であっても、中止基準には該当しない。

8. 研究の変更、中止・中断、終了等

(1) 研究の変更

本研究の研究実施計画書や同意説明文書の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ東京女子医科大学倫理委員会（以下、倫理委員会）の承認を必要とする。

(2) 研究の中止、中断

研究担当者は、以下の事項に該当する場合は、研究実施継続の可否を検討する。

- ①被験者の組み入れが困難で、予定症例数に達することが極めて困難であると判断されたとき。
- ② 倫理委員会により、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。
- ③研究責任者は、倫理委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。また、研究の中止または中断を決定した時は、速やかに学長及び病院長にその理由とともに文書で報告する。

(3) 研究の終了

研究の終了時には、研究責任者は速やかに研究終了報告書を学長及び病院長に提出する。

(4) 研究実施計画からの逸脱

被験者の緊急の危険を回避するため、その他の医療上やむを得ない理由により、本計画から逸脱した場合は、速やかに学長及び病院長にその理由とともに文書で報告し、本研究の継続可否について指示を受けるものとする。

9. 研究実施期間

倫理委員会承認後～平成30年3月31日（登録締切日：平成25年3月31日）

10. 目標症例数とその設定根拠および統計解析方法

(1) 目標症例数とその設定根拠

120例（1施設40例）

【設定根拠】

本研究は情報の提供を受けて行う探索的研究であり、上記の研究期間内での実施可能数として設定した。

(2) 統計解析方法

Cox Proportional Hazard model を用いて、通院中断に最も関連すると思われる要因を解析する。

11. 被験者の人権に対する配慮および個人情報の保護の方法

本研究のすべての担当者は、「ヘルシンキ宣言（2008年10月修正）」および「疫学研究に関する倫理指針（平成20年12月1日改正、以下疫学研究倫理指針）」を遵守して実施する。

研究実施に係る試料等を取扱う際は、被験者の個人情報とは無関係の番号を付して管理し、被験者の秘密保護に十分配慮する。（連結可能匿名化）研究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する。また、研究の目的以外に、研究で得られた被験者の試料等を使用しない。

12. 同意取得方法

研究担当者は、倫理委員会で承認の得られた同意説明文書を被験者（代諾者が必要な場合は代諾者を含む、以下同じ）に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、被験者の自由意志による同意を文書で取得する。

研究担当者は、被験者の同意に影響を及ぼす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、研究に参加するか否かについて被験者の意志を予め確認するとともに、事前に倫理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こととする。

同意説明文書には、以下の内容を含むものとする。

- ①研究への参加は任意であること、同意しなくても不利益を受けないこと、同意は撤回できること
- ②研究の意義（背景）、目的、対象、方法、実施期間、予定被験者数
- ③研究に参加することにより期待される利益、起こりえる不利益
- ④個人情報を含めた試料等の取扱い、保存期間と廃棄方法、研究方法等の閲覧
- ⑤研究成果の発表および特許が発生した場合の取扱い
- ⑥研究に係る被験者の費用負担、研究資金源と利益相反
- ⑦研究の組織体制、研究に関する問い合わせ、苦情等の相談窓口（連絡先）
- ⑧被験者に健康被害が発生した場合の対応と補償の有無

13. 被験者の健康被害に対する補償

本研究は観察研究であり、被験者から情報の提供を受けてそれを利用するものであり、健康被害は想定されない。

14. 被験者の費用負担

本研究は通常の保険診療内で行われるため、研究に参加することによる被験者の費用負担は発生しない。

15. 記録の保存と研究結果の公表

研究責任者は、研究等の実施に係わる重要な文書（申請書類の控え、学長及び病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、同意書、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等）を、研究の中止または終了後5年が経過した日までの間保存し、その後は個人情報に注意して廃棄する。

研究担当者は、本研究の成果を関連学会等において発表することにより公表する。

16. 研究資金および利益相反

本研究は、研究責任者が所属する診療科の厚生労働省科学研究費で実施する。本研究の研究担当者は、「利益相反マネジメント規程」の規定に従って、利益相反マネジメント委員会に必要事項を申告し、その審査と承認を得るものとする。

17. 研究実施体制

主任研究者

主任研究者は本実施計画書に従って研究を実施する。また、本実施計画書に関する問い合わせ、データ漏洩および参加者の研究参加継続に影響を及ぼす事象への対応、本実施計画書の改定等に対応できるよう

に事務局を置く。

□研究参加医師

研究参加医師は、被験者の適格性を確認し、登録を行う。

研究参加医師は、スケジュールに則って、検査を行い、データの提供を行う。

□モニタリング委員会

モニタリング委員会は、主任研究者からの依頼を受けて、本研究の進捗についての提言を行う。

□ データセンター

データセンターは各施設からのデータを集積する。

データセンターは集積されたデータの内容を定期的に確認し、明らかに不備がある場合に各研究参加医師に内容を確認する。

18. 参考資料・文献リスト

社会的支援を要する状態	現在の状態が悪化することで、要介護状態にならないように支援が必要な人。
要支援2 社会的支援を要する状態	要支援1の状態から、日常生活上の基本動作を行う能力がわずかに低下した状態にある人。
要介護1 部分的な介護を要する状態	排泄や食事はほぼ1人でできるが、立ち上がりや歩行が不安定。身だしなみや居室の掃除など、身のまわりの動作に一部介助や見守りが必要。
要介護2 軽度の介護を要する状態	排泄や入浴などの動作に、一部介助や見守りが必要。立ち上がりや歩行に支えを必要とする。身だしなみや居室の掃除など、身のまわりの動作全般に一部介助や見守りが必要。
要介護3 中等度の介護を要する状態	排泄や入浴、立ち上がり、歩行が1人ではできない。身だしなみや居室の掃除など、身のまわりの動作が1人ではできない。いくつかの問題行動や、理解の低下がみられる。
要介護4 重度の介護を要する状態	排泄や入浴の動作全てに介助が必要。立ち上がり、歩行が1人ではできない。身だしなみや居室の掃除など、身のまわりのこと全てに介助が必要。多くの問題行動や、全般的な理解の低下がみられる。
要介護5 最重度の介護を要する状態	意思の伝達が困難で、生活の全般において全面的に介助が必要。多くの問題行動や、全般的な理解の低下がみられる。

質問4. 質問3で要介護1～要介護5と回答された方に伺います。

現在、主に介護を担当しているのはどなたでしょうか？

- ①配偶者（夫または妻）
- ②息子・娘・嫁・婿
- ④兄弟姉妹
- ⑤親戚
- ⑥ヘルパー
- ⑦孫
- ⑧誰も介護を行っていない

質問5. 現在ヘルパーの介護サービス（訪問・デイサービス）を利用していますか？

- ①利用している
- ②利用していない

質問 6. 現在、主として食事を作っているのはどなたですか？

- ①自炊
- ②家族が作る
- ③外食
- ④宅配
- ⑤惣菜・お弁当

質問 7. 現在、当施設にはどのような手段で通院されていますか？ (複数可)

- ①徒歩
- ②バス
- ③電車
- ④自家用車
- ⑤タクシー
- ⑥その他

質問 8. 現在、通院の際に介助する方はいますか？

- ①いる
- ②いない

糖尿病と食事内容、特に炭水化物の含有割合に関する研究（案）

研究実施計画書

主任研究者： 東京慈恵会医科大学 西村理明

第 0.3 版:

17. プロトコル概要

17.1 研究の目的

低炭水化物、並びに、日本糖尿病学会が提唱している典型的な糖尿病食における、血糖変動、並びに FFA 等の食後の代謝マーカーの推移を観察し、日本人 2 型糖尿病における最適な食事内容を検討する。

17.2 研究デザイン

クロスオーバー法による前向き比較研究

同意を得られた被験者は、CGM を施行した上で、介入前半として、自宅で糖尿病食（または低炭水化物食）を 2 日間摂取した後、3 日目に来院の上必要な検査を行う。その後、1 週間程度の間隔を明け、再び CGM を装着した上で、介入後半として自宅で低炭水化物食（または糖尿病食）を 2 日間摂取した後、3 日目に来院の上必要な検査を行う。

17.3 評価項目

主要評価項目は血糖値・IRI・グルカゴン・GLP-1・FFA・尿アルブミン・ケトン体の変化量とする。

17.4 参加施設数および目標症例数

3 施設 18 例

17.5 スケジュール

研究期間 2012 年 4 月～2013 年 3 月