

21.1	実施体制等	29
21.2	研究責任者健康被害補償.....	29
21.3	医学専門家	29
21.4	実施医療機関.....	29
21.5	モニタリング	29
21.6	監査	30
21.7	データマネジメント	30
21.8	統計解析担当者	30
21.9	遺伝子解析機関	30
21.10	特殊分析	31
21.11	臨床検査測定機関.....	31
22.	参考文献	32

4. 背景情報

4.1 背景

2 型糖尿病の主な成因は、インスリン分泌不全とインスリン抵抗性である。インスリン抵抗性は、肥満に見られるような過剰の脂肪の蓄積が原因と考えられている。2 型糖尿病の経口治療薬としては、インスリン分泌を促進するスルホニル尿素薬 (SU 薬)、速効型インスリン分泌促進薬及び DPP-4 阻害薬、インスリン抵抗性を改善させるビグアナイド薬及びチアゾリジン薬、消化管からの糖の吸収を遅延させる α -グルコシダーゼ阻害薬、尿から糖の排出を促進させる SGLT-2 阻害薬が使用されている。

日本人などアジア型 2 型糖尿病の成因は、主にインスリン分泌不全が関与しているといわれている。そのため SU 薬のようなインスリン分泌を促進させる薬剤が臨床の場で汎用されている。SU 薬は、他の経口血糖降下薬に比べ血糖降下作用は強いが、糖濃度に依存することなくインスリン分泌促進作用があるため、低血糖を誘発しやすい。そのため、臨床の場では、至適量の SU 薬を投与することを躊躇し、減量して投与する場合も多い。また、長期に投与すると、膵 β 細胞の疲弊に起因する 2 次無効の問題が指摘されており、とくに日本人などアジア人種に多く出現する。速効型インスリン分泌促進薬は、SU 薬と比較しインスリン分泌促進効果がより速やかに現れ、短時間で消失するという特徴を有しているが、低血糖を誘発する危険性が否定できず、2 次無効の可能性についても明らかでない。DPP-4 阻害薬は、近年臨床使用されるようになった薬剤である。この薬剤は、SU 薬や速効型インスリン分泌促進薬とは異なる作用機序のため、低血糖を発症するリスクが低いが、単剤では SU 薬や速効型インスリン分泌促進薬ほどの血糖降下作用を示さず、SU 薬や速効型インスリン分泌促進薬と併用して使用されることも多い。

近年、ゲノム関連解析により 2 型糖尿病の感受性遺伝子が次々と同定されている。Cdkal1 は、その一つであり、ヨーロッパ人種やアジア人種など幅広い人種において 2 型糖尿病の感受性遺伝子として同定された (参考論文 1-4)。しかし、そのリスクアレルの保有率が人種間で異なり、アジア人種ではリスクアレル保有率が高い。例えば、rs7756992 SNP の場合、アジア人種では 22.4% のヒトがリスクアレルを保有していたのに対し、ヨーロッパ人種では 8.8% のヒトしか保有していないとの報告がある (参考論文 5)。また、Cdkal1 リスクアレル保有者は、①インスリン分泌能が低下している、②インスリン抵抗性とは相関が無い、③肥満とは相関しないなどアジア型 2 型糖尿病と酷似した特徴を有する。

Cdkal1 は、リジンに対応する tRNA [tRNA^{Lys}(UUU)] のチオメチル化修飾酵素である (参考論文 6)。tRNA を修飾することにより、リジン翻訳時の誤翻訳を防止している。プロインスリンにはリジンが 2 つあり、その内の一つは、プロインスリンが切断される位置に存在する。膵 β 細胞特異的に Cdkal1 を欠損したマウスは、膵 β 細胞でのインスリン生合成が低下し、顕著な小胞体ストレスを認め、高脂肪食を負荷すると糖尿病を発症することが明らかになった (関連論文 7)。また、Cdkal1 SNP のリスクアレル保有者は tRNA^{Lys}(UUU) のチオメチル化修飾が減少しており、tRNA^{Lys}(UUU) のチオメチル化修飾とインスリン分泌は相関することが明らかになった (関連論文 8, 9)。さらに、Cdkal1 SNP のリスクアレル保有者は、SU 剤や速効型インスリン分泌促進剤に対して治療抵抗性であることが明らかになった (関連論文 10)。

以上のような背景から、日本人を含むアジア人種の 2 型糖尿病患者に対して、SU 薬や速効型インスリン分泌促進薬、DPP-4 阻害薬とは異なる機序でインスリン分泌を促進し、膵

β 細胞の小胞体ストレスを軽減し、同細胞の疲弊を招かない薬剤の開発が望まれている。特に tRNA^{Lys}(UUU)のチオメチル化修飾が低下している患者については、タンパク質翻訳精度を向上させ、異常な構造のプロインスリンなどのタンパク質が膵 β 細胞内に蓄積することを防ぐ薬剤の開発が望まれる。

我々は、タンパク質の翻訳精度を指標としたスクリーニング系を開発し、タンパク質の翻訳精度を向上させる薬剤のスクリーニングを行った。その結果、翻訳精度を向上させる薬剤としてエペリゾンと同定した。エペリゾン膵 β 細胞特異的Cdkal1欠損マウスから単離した膵島に反応させると、濃度依存的にインスリン分泌を促進した。また、膵 β 細胞特異的Cdkal1欠損マウスに投与すると、ぶどう糖応答性インスリン分泌が増加し、小胞体ストレスマーカーの発現が減少した。

以上から、エペリゾンは、tRNA^{Lys}(UUU)のチオメチル化修飾が低下している患者に対してインスリン分泌を促進する効果があり、2次無効を軽減する効果が期待される。

4.2 本臨床研究を計画した根拠

Cdkal1は、その遺伝的背景、分子機能、さらに遺伝子欠損マウスの表現型などから、アジア型2型糖尿病の病因に関与することが指摘される。エペリゾンは、タンパク質翻訳精度を向上させる薬剤スクリーニングシステムで同定され、Cdkal1欠損膵島ならびに膵 β 細胞特異的Cdkal1欠損マウスのインスリン分泌を促進し、小胞体ストレスを軽減することから、2型糖尿病の新規経口治療薬として期待される。

エペリゾンは、1983年2月に筋緊張改善薬として我が国で販売されて以来、30年以上臨床の場で使用されている。再審査終了時において、総症例12,315例中、416例(3.38%)の副作用が報告されているが、低血糖など膵臓に関連する副作用はない。また糖尿病患者に投与した結果、重篤な副作用が出現したとの報告はこれまで無い。本学医学部附属病院においても、本年3月～5月に365名の患者に、筋緊張改善薬としてエペリゾンを投与されているが、いずれも重篤な副作用は認められていない。

エペリゾンがCdkal1 SNPのリスクアレル保有者などのtRNA^{Lys}(UUU)のチオメチル化修飾が低下している2型糖尿病患者に選択的にインスリン分泌を促進する効果を発揮することが期待されるため、本臨床研究を計画した。また本臨床研究におけるエペリゾンの投与量は、筋緊張改善薬として承認されている投与量である。

5. 試験デザイン

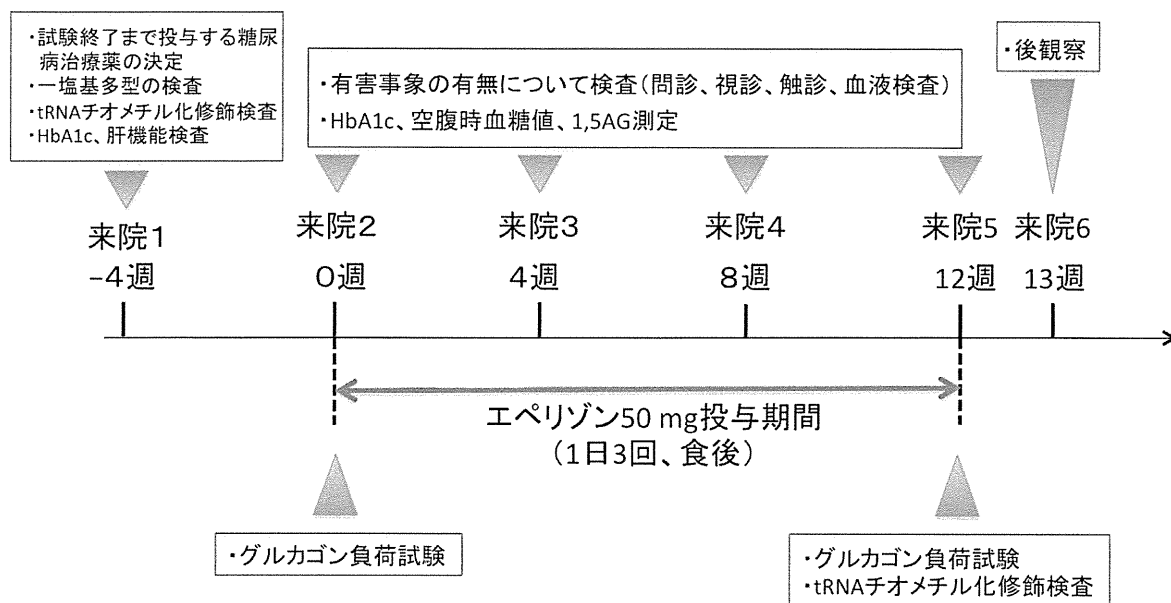
5.1 試験の目的

2型糖尿病と診断され治療を受けている患者を対象に、tRNA^{Lys}(UUU)の37番目のチオメチル化修飾率と血糖値改善効果に相関が認められるか検討することを目的とする。

5.2 試験の方法

エペリゾン錠(商品名ミオナール錠)50mgを1日3回毎食後、12週間継続して経口投与したときの安全性の検討、及び遺伝子多型に関する薬効比較試験。

実施フローを下図に示す。



5.3 被験者の割付

本臨床研究では、2型糖尿病患者の Cdkal1 遺伝子型、及びチオメチル化修飾を調査し、の3群に割り付ける。

- 1) Cdkal1 遺伝子のリスクアレル保有群
- 2) ヘテロ・非リスクアレル保有群
- 3) ホモ・非リスクアレル保有群

各群の患者にエペリゾン錠（商品名ミオナール錠）50mg を1日3回毎食後、12週間継続して経口投与したときの安全性を検討する。さらに、tRNA^{Lys}(UUU)の37番目のチオメチル化修飾率と有効性に相関が認められるか、また各群間において有効性に差が認められるかを検討するII相臨床研究である。

5.4 被験者数

日本人2型糖尿病患者100名（リスクアレル保有群を次のA～Cのように分ける）

- | | |
|-------------------------|-------|
| A) Cdkal1 遺伝子のリスクアレル保有群 | : 25名 |
| B) ヘテロ・非リスクアレル保有群 | : 50名 |
| C) ホモ・非リスクアレル保有群 | : 25名 |

5.5 研究期間

研究期間は、同意取得時から、観察期4週間、治療期12週間及び後観察期2週間の計18週間である。ただし、追跡検査が必要な場合は、追跡検査終了時まで継続する。

5.6 試験実施期間

2015年3月～2017年9月

6. 被験者の選択、除外、中止基準

6.1 被験者の選択、除外の確認

臨床研究開始前に、検査結果を含むすべての選択・除外基準を確認する必要がある。

6.1.1 選択基準の確認

以下の全ての基準を満たす者を対象とする。

- 1) 2型糖尿病と診断された者
- 2) 20～75歳の者(同意取得日の年齢を基準とする)
- 3) スルホニル尿素薬、速効型インスリン分泌促進薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、ビッグアナイド薬、チアゾリジン薬、DPP-4 阻害薬の単剤あるいは多剤で治療中の2型糖尿病患者
- 4) 適格性判定日4週以内のHbA1cが6.2～7.9%の者
- 5) HbA1cの変化が適格性判定日の前3ヶ月間1.0%以内であり、2型糖尿病に対する治療薬を、適格性判定日前3ヶ月間変更(投与量を含む)をしていない者
- 6) 避妊治療を受けていない男性パートナーを持つ、妊娠する可能性のある女性の場合、同意取得時から研究期間を通して、日常的に適切な避妊実施に同意する者
- 7) 臨床研究の内容を理解し、それを遵守する能力があると研究責任医師が判断した者
- 8) 臨床研究手順が行われる前に、同意・説明文書に被験者の署名及び日付記入が出来る者

【設定根拠】

- 1) 臨床研究の対象となる疾患として設定した。
- 2) 本臨床研究への参加について本人の意思で判断できる年齢の下限として満20歳と設定した。また上限は、可能な範囲で高齢者の成績を集積でき、また合併症や他疾患の罹患などのリスクを考慮し、75歳とした。
- 3) 併用治療薬について、既に承認され、市販されている経口血糖降下薬とした。
- 4) HbA1cが6.2%以上だと空腹時血糖が100-119mg/dlと推定されており、経口血糖降下薬を服用しているにもかかわらず、血糖改善効果が不十分と判断できる。そこで、下限値を6.2%とした。また、著しく血糖コントロールが不十分な被験者を除外するため、被験者の安全性に考慮して上限値を7.9%と設定した。
- 5) HbA1cと治療が安定していない場合、本臨床研究の主要評価項目であるHbA1cの変化量の原因が、試験薬によるものか判断が難しく恐れがあるため、このように設定した。
- 6) ～8) 臨床研究を実施するにあたって基本的事項として設定した。

6.1.2 除外基準の確認

次のいずれかに該当する患者は対象から除外する。

- 1) 重症低血糖または無自覚性低血糖を繰り返し発現する者
- 2) 重篤な肝疾患(例えば非代償性肝硬変)を有する患者、あるいは観察期の検査でAST(GOT)またはALT(GPT)が100 IU/L以上の者
- 3) 薬物過敏症の既往歴のある者
- 4) 妊婦または妊娠している可能性のある女性、妊娠を希望している女性および授乳中の女性
- 5) 精神的無能力(中等度および重度の認知症含む)のため、研究責任医師により十分な理解と協力が得られないと判断された者
- 6) 観察期間中に入院した者、又は研究期間中に入院が必要と研究責任医師が判断した者
- 7) 研究期間中に併用禁止薬による治療が必要な者
- 8) 適格性判定日の前4週以内に、エペリゾンの投与を受けた者
- 9) メトカルバモール(商品名:ロバキシン顆粒90%等)を服用している患者
- 10) 同意取得時に他の臨床試験に参加している者
- 11) その他、研究責任医師又は同分担医師が不適当と判断した者

【設定根拠】

- 1) ~3)、6)、7)、9) 被験者の安全性に考慮して除外した。
- 4)、5)、10)、11) 臨床研究を実施するにあたっての基本的事項として設定した。
- 8) エペリゾンの薬効を正確に評価するため除外した。

6.2 臨床研究開始後の中止

6.2.1 中止基準

本臨床研究開始後、以下のような事例が発生した場合には当該被験者の臨床研究を中止する。

- 1) 被験者より同意の撤回があった場合
- 2) 重大な試験計画書違反が見つかった場合
- 3) 被験者に発生した有害事象により継続投与が困難と判断した場合
- 4) 当該被験者のHbA1cが8.5%以上になった場合
- 5) 当該被験者の血糖値が臨床上問題となる程度の低下を認める場合
- 6) 被験者が死亡した場合
- 7) 被験者が追跡不能状態になった場合
- 8) 倫理審査委員会又は規制当局が臨床研究を中止するよう通知してきた場合。
- 9) 女性被験者の妊娠が判明した場合
- 10) その他、研究責任医師又は同分担医師が中止の必要があると判断した場合

本臨床研究に参加する患者には、臨床研究開始前に投与されていた2型糖尿病薬を継続して投与するため、臨床研究後2型糖尿病が急激に悪化することは考えにくい。また、血糖値ならびにHbA1cの上昇、もしくは有害事象の発生がないか定期的に診察・検査する。血糖値については、HbA1cが8.5%以上になった場合、同患者に対する臨床研究を直ちに中断し、治療を施す。

6.2.2 中止の手続き

研究責任医師又は同分担医師は、被験者が前項の中止基準に適合した場合には、当該被験者の臨床研究への参加を中止する。その際は、中止時に実施すべきすべての検査・観察・評価を可能な限り行う。また、医師が必要と判断した場合、中止後も追跡調査を行う。

研究責任医師又は同分担医師は、被験者の臨床研究参加が中止される場合には、その主な理由を症例報告書に記載する。

7. 試験薬

7.1 試験薬の剤型及び製造

試験薬名称	: エペリゾン 50mg 錠
化学名	: (2RS)-1-(4-Ethylphenyl)-2-methyl-3-piperidin-1-yl propan-1-one monohydrochloride
剤型及び用量	: 剤型は、糖衣錠剤。1錠中にエペリゾン塩酸塩 50mg を含有する。
その他添加物の組成	: カルナウバロウ、カルメロース、含水二酸化ケイ素、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、精製白糖、タルク、沈降炭酸カルシウム、トウモロコシデンプン、白色セラック、ヒドロキシプロピルセルロース、プルラン、ポビドン、マクロゴール 6000 を含有する。
製造	: エーザイ株式会社

7.2 試験薬の包装および表示

試験薬の包装は、1シート10錠入りのアルミ包装(図8.a参照)とし、9シートを袋に入れ、被験者に渡す。袋の表には、試験薬である旨の表記、試験薬名称、数量、臨床研究責任者名および住所、貯法を表示する。

図 8. a 試験薬包装の見本



7.3 試験薬の貯法

臨床研究責任者又は試験薬管理者は、試験薬を使用するまで、立ち入りが制限された適切かつ安全な場所に保管する。試験薬は、室温（1～30℃）で保存する

7.4 被験薬の交付及び管理

研究責任医師は、試験薬管理に関する手順書を作成し、試験薬を交付する。試験薬管理者は、それらに従い、適切に試験薬を管理する。

8. 併用療法

8.1 併用可能な糖尿病治療薬

研究期間中、研究責任医師又は同分担医師が処方した下表の経口血糖降下薬の併用を可能とする。ただし、用量の変更は行わないこととする。

本臨床研究において併用可能な経口血糖降下薬の一覧

種類	薬剤名
スルホニル尿素薬	グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリド
速効型インスリン分泌促進薬	ナテグリニド、レパグリニド、ミチグリニド カルシウム水和物
α -グルコシダーゼ阻害薬	アカルボース、ボグリボース、ミグリトール
ビグアナイド薬	メトホルミン塩酸塩、ブホルミン塩酸塩
チアゾリジン薬	ピオグリダゾン塩酸塩
DPP-4 阻害薬	シダグリブチンリン酸塩水和物、ビルダグリブチン、アログリブチン安息香酸塩、リナグリブチン、テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物、アナグリブチン、サキサグリブチン水和物

8.2 併用禁止薬

研究期間中は次の薬剤の使用を禁止する。

- 1) 各被験者に投与中の経口血糖降下薬以外の糖尿病治療薬
- 2) 各被験者に投与中の経口血糖降下薬の添付文書にて、併用を禁止されている薬剤

[併用禁止薬の設定根拠]

糖尿病治療薬については薬効評価に影響を与えることから併用を禁止した。また、安全性を考慮し、各被験者に投与する経口血糖降下薬の添付文書にて併用を禁止されている薬剤の使用を禁止した。

8.3 合併症に対する治療薬

併用禁止薬にて規定の薬剤以外で、従来から使用している合併症に対しての治療薬は継続使用して差し支えないが、原則として用法・用量の変更は行わない。ただし、有害事象の処置等で研究責任医師又は同分担医師が必要と判断した場合には、用法・用量の変更及び新たな薬剤の使用は差し支えない。

8.4 観察期（スクリーニング期）の手順

8.4.1 同意取得

研究責任医師又は同分担医師、及び補足説明する場合の研究協力者は、下記の事項に留意して同意の取得を行う。

- 1) 本臨床研究に関わる検査等を開始する前に、被験者より、文書による参加の同意を取得する。
- 2) 同意取得のための説明時に各被験者に被験者識別コードを付与する。この被験者識別コードは、研究期間を通して使用される。
- 3) 同意を得る前には、被験者となるべき者が質問をする機会と、試験に参加するかどうかを判断するのに十分な時間を与える。その際、研究責任医師又は同分担医師又は補足説明者としての研究協力者は、すべての質問に対して被験者となるべき者が満足するように答える。
- 4) 同意文書は、説明を行った研究責任医師又は同分担医師、並びに被験者となるべき者が、説明文書の内容を十分に理解した上で、試験に参加することに同意する旨を記載した同意文書に記名押印又は署名し、各自日付を記入する。なお、研究協力者が補足説明を行った場合には、当該研究協力者も記名押印又は署名し、日付を記入する。研究責任医師等は、研究責任医師等及び被験者となるべき者が記名押印し、又は署名した同意文書の写しを被験者に交付する。
- 5) 研究責任医師等は、被験者が他の医師により治療を受けている場合には、被験者の同意の下に、被験者が試験に参加する旨を当該他の医師に通知する。
- 6) 試験への参加の継続について、被験者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、研究責任医師又は同分担医師は試験中の被験者に対して当該情報を速やかに伝えるとともに、試験への参加の継続についての意思を確認し、その旨を文書に記録する。また、その情報に基づき、あるいは他の理由により研究責任医師が説明・同意文書の改訂が必要と判断した場合、速やかに改訂し、倫理審査委員会の承認を得る。倫理審査委員会の承認後、改訂版説明・同意文書を用いて再度説明を行い、文書により再同意を得る。

8.4.2 遺伝子解析のための同意取得

本臨床研究のCdkal1 SNPのアレル解析用検体を収集する前に、検体の収集、検体の保管、個人情報の保護、検体収集時の危険性等について説明し、遺伝子解析に対する同意を別途取得しなければならない。遺伝子解析用検体の収集及び解析に対する同意は、本臨床研究の内容に対する同意とは別に取得する。

8.4.3 スクリーニング検査

研究責任医師又は同分担医師は、文書にて同意を取得した被験者に対し、試験薬投与日を起点とした4週間以内に、下記の検査を実施する。被験者は、スクリーニング検査の実施に際し、10時間以上の空腹状態（十分な水分補給は行うこと）で来院する。

- 1) 診察
 - ① 問診
 - ② 他覚所見
 - ③ 自覚症状(被験者より聴取)
 - ④ 閉経の有無及び閉経年齢(女性の場合)

- 2) バイタルサイン
 - ① 血圧、脈拍数
 - ② 体温
腋下にて測定する。
 - ③ 身長
 - ④ 体重
 - ⑤ BMI
$$\text{BMI} = \text{体重 (kg)} / (\text{身長 (m)})^2$$
- 3) 妊娠検査（閉経前の女性で妊娠が疑われる場合に実施）
- 4) 臨床検査
 - ① 血液学的検査
白血球数、血小板数、赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値
 - ② 血液生化学検査
AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、AIP、LDH、総ビリルビン、総コレステロール、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、TG、BUN、尿酸、クレアチニン、血中グルコース、eGFR、CK (CPK)、Na、K、Cl
 - ③ 糖尿病マーカー
HbA1c
- 5) 遺伝子検査
- 6) 併用薬剤

8.4.4 被験者の登録

研究責任医師又は同分担医師は、適格性判定にて適格とされた被験者に対し、本臨床研究への登録を行う。

- 1) 被験者の登録方法
登録は中央登録方式とする。研究責任医師又は同分担医師は、所定の様式に必要事項を記入し、試験開始前検査までに割付作業が完了するよう、登録センターへ提出する。
- 2) 被験者の割り付け手順
登録センターの担当者は、研究責任医師又は同分担医師より受領した様式の内容を確認し、割付作業を行う。登録センターの担当者は、割付作業が完了した後、文書にて研究責任医師又は同分担医師へ通知する。割り付けはスクリーニング日時の早い順に行い、該当するリスクアレル保有群3群すべての規定人数の患者が割り付けられるまで、スクリーニングを継続するため、適格症例であっても遺伝子検査の結果、該当する群が定員に達している場合は、不参加となる。

8.5 治療期（試験薬投与開始日）のスケジュール

8.5.1 試験開始前の検査

研究責任医師又は同分担医師は、登録センターでの登録作業が完了した被験者に対し、第一回目の投与日に、試験薬投与前の下記の検査を実施する。被験者は、試験前検査の実施に際し、10時間以上の空腹状態（十分な水分補給は行うこと）で来院する。

- 1) 診察
 - ① 問診
 - ② 他覚所見
 - ③ 自覚症状(被験者より聴取)
- 2) バイタルサイン
 - ① 血圧、脈拍数
 - ② 体温
腋下にて測定する。
 - ③ 体重
 - ④ BMI
 $BMI = \text{体重 (kg)} / (\text{身長 (m)})^2$
- 3) 臨床検査
 - ① 血液学的検査
白血球数、血小板数、赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値
 - ② 血液生化学検査
AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、AIP、LDH、総ビリルビン、総コレステロール、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、TG、BUN、尿酸、クレアチニン、血中グルコース、eGFR、CK (CPK)、Na、K、Cl
 - ③ 糖尿病マーカー
HbA1c、1,5AG、インスリン/プロインスリン
- 4) 併用薬剤
- 5) グルカゴン負荷試験
検査後、被験者の状態を30分以上観察し、低血糖などの異常が無いことを確認する。

8.5.2 試験薬投与の適格性最終判定

研究責任医師は、スクリーニング検査の結果及び、投与前のバイタルサイン、HbA1cの検査結果（8.5%未満であることを確認）を確認し、当該被験者の適格性を最終確認する。

8.5.3 試験薬の投与

被験者は1日量として3錠（エペリゾン塩酸塩として150mg）を3回に分けて食後に経口投与する。

8.5.4 退所

研究責任医師又は同分担医師は、グルカゴン負荷試験後、被験者の状態を 30 分間以上観察し、低血糖などの異常が無いことを確認した後に帰宅させる。帰宅の際、30 日分の試験薬を配布する。

8.6 治療期（試験薬投与開始日以降）のスケジュール

8.6.1 試験薬の投与

試験薬は（1 回 1 錠、3 回／1 日服用）で 12 週間の投与とする。来院日の朝は、実施医療機関にて内服させる。

8.6.2 投与開始 4 週後（±3 日）、8 週後（±6 日）、12 週後（±6 日）の手順

研究責任医師又は同分担医師は、試験薬投与中の被験者に対し、投与開始 4 週後（±3 日）、8 週後（±6 日）、12 週後（±6 日）に、下記の検査を実施する。被験者は、検査の実施に際し、10 時間以上の空腹状態（十分な水分補給は行うこと）で来院する。

- 1) 診察
 - ① 問診
 - ② 他覚所見
 - ③ 自覚症状(被験者より聴取)
- 2) バイタルサイン
 - ① 血圧、脈拍
 - ② 体温
腋下にて測定する。
 - ③ 体重
 - ④ BMI
$$\text{BMI} = \text{体重 (kg)} / (\text{身長 (m)})^2$$
- 3) 臨床検査
 - ① 血液学的検査
白血球数、血小板数、赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値
 - ② 血液生化学検査
AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、AIP、LDH、総ビリルビン、総コレステロール、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、TG、BUN、尿酸、クレアチニン、血中グルコース、eGFR、CK (CPK)、Na、K、Cl
 - ③ 糖尿病マーカー
HbA1c、1,5AG、インスリン／プロインスリン
- 4) 併用薬剤
- 5) 有害事象発生の有無
- 6) グルカゴン負荷試験（12 週のみ）
検査後、被験者の状態を 30 分間以上観察し、低血糖などの異常が無いことを確認する。

8.7 後観察（13 週）の手順

研究責任医師又は同分担医師又は研究協力者は、被験者へ電話又はメール等にて問診を行い、異常の有無を聴取する。異常がある場合は、必要に応じて追跡調査等を実施する。問診した内容は問診者が記録し、カルテ等に保管する。研究協力者が問診した場合は、研究責任医師又は同分担医師が最終確認を行い確認の記録を作成する。

8.8 中止時の手順

研究責任医師又は同分担医師は、中止基準を満たした被験者に対し、追跡不能等の特別な理由がない限り、下記の検査を実施する。被験者は、検査の実施に際し、10 時間以上の空腹状態（十分な水分補給は行うこと）で来院する。中止時検査の一部又は全てを実施しなかった場合は、その理由をカルテ等に記載する。

- 1) 診察
 - ④ 問診
 - ⑤ 他覚所見
 - ⑥ 自覚症状(被験者より聴取)
- 2) バイタルサイン
 - ⑤ 血圧、脈拍
 - ⑥ 体温
腋下にて測定する。
 - ⑦ 体重
 - ⑧ BMI
 $BMI = \text{体重 (kg)} / (\text{身長 (m)})^2$
- 3) 臨床検査
 - ④ 血液学的検査
白血球数、血小板数、赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値
 - ⑤ 血液生化学検査
AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、AIP、LDH、総ビリルビン、総コレステロール、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、TG、BUN、尿酸、クレアチニン、血中グルコース、eGFR、CK(CPK)、Na、K、Cl
 - ⑥ 糖尿病マーカー
HbA1c、1,5AG、インスリン/プロインスリン
- 4) 併用薬剤
- 5) 有害事象発生の有無
- 6) グルカゴン負荷試験
検査後、被験者の状態を 30 分間以上観察し、低血糖などの異常が無いことを確認する。

8.9 観察・検査項目スケジュール表

観察・検査項目スケジュールを下表に示す。

来院	観察期 (来院1)	治療期				後観察	中止時
		来院2	来院3	来院4	来院5		
	-4週~0週	0週	4週	8週	12週	13週	-
来院日許容範囲 (目標)	来院2の前 4週以内	-	-3/ +3日	-6/ +6日	-6/ +6日	-2/ +2日	-
来院日許容範囲 (最大)	来院2の前 4週以内	-	-6/ +6日	-11/ +11日	-11/ +11日	-	-
文章同意取得	○						
選択基準/除外基準	○						
被験者の登録		○					
遵守状況の確認		○	○	○	○		○
診察・問診	○	○	○	○	○	○*3	○
身長	○						
体重	○	○	○	○	○		○
遺伝子解析	○						
tRNALys(UUU)の チオメチル化修飾解析	○				○		
バイタルサイン	○	○	○	○	○		○
血液一般検査*1	○	○	○	○	○		○
血液生化学検査*2	○	○	○	○	○		○
HbA1c	○	○	○	○	○		○
1,5AG		○	○	○	○		○
インスリン/ プロインスリン		○			○		○
空腹時血糖値		○	○	○	○		○
グルカゴン負荷試験		○			○		○
併用薬剤	○	○	○	○	○		○
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、平均赤血球恒数）

*2 血液一般検査（総ビリルビン、AST、ALT、 γ GTP、総コレステロール、LDL-Chol、HDL-Chol、トリグリセリド、尿酸、BUN、クレアチニン）

*3 後観察では電話、メール等で問診のみ行う。

9. 観察・検査の詳細

9.1 観察・検査項目

9.1.1 診察

研究責任医師又は同分担医師が、問診、身体所見、視診、触診、打診等を行い、被験者の異常の有無を評価する。

9.1.2 体重

食事の影響を受けないように空腹時（10 時間以上の絶食下）に計測する。

9.1.3 バイタルサイン

バイタルサインとして、安静後に坐位で収縮期・拡張期血圧（mmHg）及び脈拍数（bpm）を測定する。

9.1.4 併用薬

同意取得時から臨床研究終了までの間に使用した試験薬以外の薬剤（ビタミン剤、市販薬、漢方薬を含む）の使用状況を聴取する。

9.1.5 合併症

合併症とは、同意取得時に有する症状又は疾患のことをいう。同意取得後最初の検査及び診察で認められた臨床的に問題となる臨床検査値、診察所見の異常は、研究責任医師又は同分担医師の判断により合併症とする。合併症の内容（診断名）を調査する。

9.1.6 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査）

本臨床研究で実施する臨床検査を表9aに示す。表9aの臨床検査を臨床検査測定機関で測定する。研究責任医師又は同分担医師は、報告された臨床検査結果について、臨床的に問題と考えられる異常の有無を評価するとともに、測定結果を含む記録を保存する。

表9a 臨床検査項目

血液学的検査	白血球数、血小板数、赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値
血液生化学検査	AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、AIP、LDH、総ビリルビン、総コレステロール、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、TG、BUN、尿酸、クレアチニン、血中グルコース、eGFR、CK (CPK)、Na、K、Cl (eGFR 計算式) eGFR (ml/分/1.73 m ²)=194×Cr-1.094×年齢-0.287 (男性) eGFR (ml/分/1.73 m ²)=194×Cr-1.094×年齢-0.287×0.739 (女性)

試験薬投与開始後に臨床検査結果が以下の基準に該当した場合には、データを確認してから48～72時間以内、遅くとも7日以内にALP、ALT、AST、総ビリルビン、 γ -GTPについて再検査を実施する（7.5項参照）。

- ・ALT又はASTが基準値上限の3倍を超えた場合
- ・総ビリルビンが基準値上限の2倍を超えた場合
- ・ALPが基準値上限の1.5倍以上の場合。

試験薬投与開始後に2回連続してALT又はASTが基準値上限の3倍を超えた場合には、研究責任医師又は同分担医師は、追加検査、詳細なモニタリング、試験薬投与中止、被験者の詳細情報、試験薬以外の他の要因について協議する。再検査に関しては、試験薬投与前値に回復するまで、そうでない場合(永続的・不可逆的な有害事象)には、観察された変化について十分な説明がつくまで実施する。この肝機能検査異常が他の要因では説明できないと判断した場合には、有害事象として症例報告書に記録する。

9.1.7 臨床検査 (HbA1c)

臨床検査測定機関でNGSP値を測定する。

9.1.8 臨床検査 (インスリン/プロインスリン)

臨床検査測定機関で測定する。血糖、インスリン、C-ペプチドおよびプロインスリンは空腹時（10時間以上の絶食下）の採血とする。

9.1.9 臨床検査 (1, 5AG)

臨床検査測定機関で測定する。

9.1.10 グルカゴン負荷試験

試験薬投与前検査及び、治療期 (12 週後) に、膵β細胞機能評価としてグルカゴン負荷試験を実施する。グルカゴン負荷は、グルカゴンノボ®1vial (または相当する量のグルカゴン) を1分間かけて静脈内投与することで行う。投与開始前 (0分時) および6分後 (グルカゴン静脈内投与終了より5分後) の血液サンプルを用いて血糖値および血中C-ペプチド値を測定する。

9.1.11 遺伝子解析のための検体収集

本臨床研究への参加に同意した被験者に対して、Cdkal1 遺伝子上の SNP (rs7756992) のアレル解析のための採血を行う。採血は、観察期 (スクリーニング期) に実施し、その他の検体収集と併せて採血する。

遺伝子解析のための検体の採取、取り扱い及び保管に関しては、別途作成される手順書を参照。

9.1.12 tRNA^{Lys} (UUU) のチオメチル化修飾解析のための検体収集

本臨床研究への参加に同意した被験者に対して、tRNA^{Lys} (UUU) のチオメチル化修飾解析のための採血を行う。採血は、観察期 (スクリーニング期) ならびに治療期 (12 週) に実施し、その他の検体収集と併せて採血する。

tRNA^{Lys} (UUU) のチオメチル化修飾解析のための検体の採取、取り扱い及び保管に関しては、別途作成される手順書を参照。

9.1.13 被験者の服用状況

研究責任医師又は同分担医師は、被験者に対し、来院ごとに試験薬及び併用経口血糖降下薬の残量を持参するように指導し、服用状況を確認する。

前回の来院後、規定された服用量の70%等、被験者の試験薬及び併用経口血糖降下薬の服用不遵守が判明した場合には、臨床研究への参加を中止することがある。

9.2 総採血量

本臨床研究における臨床検査用及び薬物動態用の総採血量は次のとおりである。ただし、有害事象の追跡検査等で、採血量・採血回数が増加する場合がある。

採血量一覧

検査	観察期	治療期					後視察	中止時
	(来院1)	来院2	来院3	来院4	来院5			
	-4週~0週	0週	4週	8週	12週			
血液学的検査	約2mL	約2mL	約2mL	約2mL	約2mL	-	約2mL	
血液生化学検査	約5mL	約5mL	約5mL	約5mL	約5mL	-	約5mL	
HbA1c	約2mL	約2mL	約2mL	約2mL	約2mL	-	約2mL	
1,5AG 及び インスリン/プロインスリン	-	約2mL	約2mL	約2mL	約2mL	-	約2mL	
グルカゴン負荷試験	-	投与前：約2mL 投与後：約2mL	-	-	投与前：約2mL 投与後：約2mL	-	投与前：約2mL 投与後：約2mL	
遺伝子検査	約5mL	-	-	-	-	-	-	
tRNAlys (UUU) のメチル化修飾解析	約5mL	-	-	-	約5mL	-	-	
時期毎の採血量	約19mL	約15mL	約11mL	約11mL	約20mL	0mL	約15mL	
総採血量（中止時を除く）	約76mL						-	

10. 被験者の管理

10.1 併用薬の使用

試験薬内服後、他の薬剤については、やむを得ない場合を除き、その使用を禁止する。やむを得ず市販薬を含む他の薬剤を新たに使用する場合は、事前に研究責任医師又は同分担医師に連絡し、承認を得るよう指導する。緊急的に他の薬剤を使用する場合はその限りではないが、その場合も、可能な限り速やかに研究責任医師又は同分担医師に報告するよう指導する。新たに他の薬剤を使用した場合は、薬剤名、用法・用量、使用目的、使用開始・終了日、消失・回復又は確認日をカルテ等に記載することとする。

10.2 被験者の遵守事項

研究責任医師、研究分担医師および研究協力者は、下記の事項に留意又は被験者に指導する。

- 1) 試験薬及び他の経口血糖降下薬も服薬方法を遵守すること。
- 2) 食事、運動は研究責任医師又は同分担医師指示に従う。
- 3) 低血糖症状（異常な空腹感、脱力感、手指のふるえ、冷汗、動悸など）がみられた場合にはぶどう糖又は蔗糖（砂糖）（ α -グルコシダーゼ阻害薬との併用時はぶどう糖）を摂取し、可能な限り速やかに来院すること。
- 4) 研究責任医師又は同分担医師の処方以外の薬剤（市販薬を含む）を使用する場合は、可能な限り事前に研究責任医師又は同分担医師に相談すること。また、これ

- らの薬剤を使用した場合には、その内容を速やかに報告すること。
- 5) 他の医師による治療を受ける場合は、事前に研究責任医師又は同分担医師等に報告すること。また、他の医師による治療を受けた場合にはその内容を速やかに報告すること。
 - 6) 来院の日時を守り、医師の診察や定められた検査を受けること。また、予定日に来院できないときには速やかに連絡すること。
 - 7) 空腹時検査を実施する来院日は、試験薬及び経口血糖降下薬を服用せず、10 時間以上の空腹状態（十分な水分補給は行うこと）で来院すること。
 - 8) 同意取得時から研究期間を通して、妊娠する可能性のある女性（避妊手術を受けていない者、閉経前の者）は、適切な避妊法を用いる。該当する被験者の同意取得にあたっては、同意・説明文書を用いて適切な避妊法及び研究期間中は妊娠を避ける必要がある旨を説明し、十分に理解を得たうえで同意を取得する。研究期間中は、継続して避妊に関する指導を行う。
 - 9) 被験者に有害事象や異常所見が認められ、研究責任医師又は同分担医師が必要と認めた場合には、入院させるなどの措置を取る。

11. 効果安全性評価委員会

11.1 効果安全性評価委員会の設置

研究責任者は効果安全性評価委員会を設置し、臨床研究の進行、安全性データ及び重要な有効性エンドポイントを評価し、試験の継続、変更、及び中止又は中断等の提言を得る。

11.2 効果安全性評価委員会の開催時期

試験終了症例が 25 例、50 例を超えた時期に、安全性データ、有効性データを評価し、試験の継続、変更、及び中止又は中断等に関する提言を行う。また、以下の事項が発生した場合には、効果安全性委員会を開催する。

- 1) 研究責任者により試験薬との因果関係が「否定できない」と判定された未知の重篤な有害事象が発生した場合
- 2) 安全性等に関して、研究責任者の判断により効果安全性評価委員会の開催が必要と考えられた場合

12. 有害事象

12.1 用語の定義

12.1.1 有害事象

試験薬投与開始後から後観察までに生じた、あらゆる好ましくないあるいは意図しない医療上の徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状又は疾患とし、当該試験薬との因果関係の有無は問わない。