

調査実施計画書

インスリン製剤とシタグリプチン併用による有用性の検討 -前向き観察研究-

I-UNITE Study

(Insulin combined with the DPP-4 inhibitor sitagliptin for diabetes: evaluation study)

公益社団法人日本糖尿病協会

第 1.0 版 2013 年 4 月 1 日 作成
第 2.0 版 2013 年 9 月 2 日 改訂
第 3.0 版 2013 年 11 月 6 日 改訂
第 4.0 版 2015 年 5 月 27 日 改訂
第 5.0 版 2017 年 5 月 23 日 改訂

目次

1. 調査の概要	1
2. はじめに	3
3. 調査の目的	3
4. 対象	3
5. 患者の同意	4
6. 登録方法	4
7. 調査方法	4
8. 併用薬剤	5
9. 調査の終了および中止	5
10. 調査項目	6
11. 経過観察	6
12. 解析項目	6
13. データ解析	7
14. 目標症例数	7
15. 調査実施期間	7
16. 倫理および個人情報の保護	7
17. 期待される成果	7
18. 医学的意義	7
19. 予想される副作用	8
20. 健康被害の補償	8
21. 記録の保存	8
22. 研究結果の公表	8
23. 研究資金および利益の衝突	8
24. 調査組織	9

1. 調査の概要

1.1 目的

インスリン製剤による治療を実施している 2 型糖尿病患者に対してシタグリプチンを併用投与した症例を前向きに調査し、インスリンへの併用におけるシタグリプチンの有効性と安全性を検討する。

1.2 調査の分類

医師による市販薬の自主的な実態調査

1.3 対象

2 型糖尿病患者

1) 選択基準（以下のすべての項目を満たす患者を対象とする）

- (1) 2 型糖尿病と診断されている患者
- (2) 年齢 20 歳以上の患者
- (3) 通常診療下でインスリン製剤にシタグリプチンを追加投与した患者
- (4) シタグリプチン追加投与前に一定の糖尿病治療を 3 ヶ月以上継続していること。
(用量調節は可) この間の HbA1c の変動は 1%以内が望ましい。

2) 除外基準

- (1) シタグリプチンに対して過敏症の既往歴のある患者
- (2) 過去 6 ヶ月以内に重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡のある患者
- (3) 重症感染症、手術前後、重症な外傷のある患者
- (4) 主治医により研究参画に不適切と判断された患者

1.4 調査デザイン

医師主導型、多施設共同研究

1.5 調査項目

以下項目を調査表に記入する。

1) 患者背景

患者登録番号，年齢，性別，身長，体重，腹囲，合併症，既往歴，体重変化量，糖尿病罹病期間，糖尿病薬物療法治療歴，糖尿病治療薬以外の併用薬剤，喫煙歴，飲酒歴など

2) 追跡項目

体重，血圧，HbA1c (NGSP 値)，空腹時血糖値，食後血糖値，随時血糖値，日内血糖変動 (SMBG または CGM)，GOT (AST)，GPT (ALT)， γ GTP，クレアチニン，尿中アルブミン (U-Alb)，尿蛋白，総コレステロール，LDL-コレステロール，HDL-コレステロール，空腹時トリグリセリド、糖尿病治療情報（シタグリプチンの用量，インスリンの用量、糖尿病治療併用薬，薬剤変更理由，糖尿病合併症治療薬，食事療法の遵守度，運動療法の遵守度など）、糖尿病合併症情

報、有害事象、低血糖など

1.6 調査実施期間

登録期間：2013年7月～2015年12月の2年6カ月とする。

追跡期間：最長2年間の追跡調査とする。

1.7 目標症例数

登録症例数：10,000例を目標とする。

1.8 参加予定施設

(公社)日本糖尿病協会所属会員を中心とする糖尿病臨床医に調査協力を依頼し、当研究の主旨を承諾したインスリン治療実施医療機関（大学病院，基幹病院，開業医を含む）全国約500施設の参加を見込んでいる。1施設20例の登録を予定。

2. はじめに

国際糖尿病連合 (IDF) がまとめた調査によると、2012 年の世界の 20-79 歳の糖尿病患者数は 3 億 7100 万人にも及ぶ。そのうち日本の糖尿病患者は 710 万人であり、国別では中国、インド、米国などに続いて 9 番目の多さである。こうした中、国内の糖尿病治療薬において、2009 年 12 月に DPP-4 阻害薬が 10 年ぶりの新規作用機序を有する薬剤として登場し、経口糖尿病治療薬の処方動向が大きく変化しつつある。

DPP-4 阻害薬は、血糖値依存的な血糖降下作用を有することから、従来の糖尿病治療薬と比較して単独での投与においては低血糖発現リスクの低い薬剤である。しかし、日本国内においては、市販後の早い段階において、SU 薬に DPP-4 阻害薬を追加投与した場合に重篤な低血糖による意識障害を起こす症例報告を含めた重症低血糖症が多数報告されるという問題が発生した。その原因究明と対策のために「インクレチンと SU 薬の適正使用に関する委員会」を速やかに発足し、SU 薬と DPP-4 阻害薬併用時の対策案が Recommendation としてまとめられ、それ以降、重篤な低血糖の発生頻度を減らすことができた。

2011 年 9 月に、DPP-4 阻害薬シタグリプチンはインスリン製剤と併用できるインクレチン関連薬として国内で初めて認可され、DPP-4 阻害薬の経口糖尿病治療薬としての幅が広がった。

現在、インスリン製剤とシタグリプチンの併用療法については臨床試験における限定された情報しかなく、実際の臨床現場での有効性や安全性を大規模に調査する必要がある。そこで今回、通常診療下においてインスリン製剤使用中の 2 型糖尿病患者に対してシタグリプチンを併用した患者を前向きに調査し、インスリンへの併用時におけるシタグリプチンの有効性と安全性を検討する調査を計画した。

3. 調査の目的

インスリン製剤による治療を実施している 2 型糖尿病患者に対してシタグリプチンを併用投与した症例を前向きに調査し、インスリンへの併用におけるシタグリプチンの有効性と安全性を検討する。

4. 対象

1) 対象

2 型糖尿病患者

2) 選択基準 (以下のすべての項目を満たす患者を対象とする)

- (1) 2 型糖尿病と診断されている患者
- (2) 年齢 20 歳以上の患者
- (3) 通常診療下でインスリン製剤にシタグリプチンを追加投与した患者
- (4) シタグリプチン追加投与前に一定の糖尿病治療を 3 ヶ月以上継続していること。
(用量調節は可) この間の HbA1c の変動は 1%以内が望ましい。

3) 除外基準

- (1) シタグリプチンに対して過敏症の既往歴のある患者
- (2) 過去 6 ヶ月以内に重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡のある患者
- (3) 重症感染症、手術前後、重症な外傷のある患者
- (4) 主治医により研究参画に不適切と判断された患者

5. 患者の同意

本調査は、通常診療下で糖尿病治療薬が併用投与された患者のカルテ上の情報を転記するものであり、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号，平成 29 年 2 月 28 日一部改正）第 5 章「インフォームド・コンセント等」の第 12-1-(1)イ(イ)②「人体から取得された試料を用いない研究」に相当するため、同指針に基づきオプトアウトでの同意取得および本研究の実施について UMIN 等で情報公開を行う。

6. 登録方法

1) 登録手順

登録患者の選択基準をすべて満たし、除外基準の何れにも該当しないことを再確認し、本調査の Web サイトにアクセスして症例登録画面に必要事項をすべて入力する。

登録センターWeb サイト：<https://japan.viedoc.net/>

2) 登録に際しての注意事項

- (1) 通常治療としてインスリン製剤を投与している 2 型糖尿病患者に、シタグリプチンを新規に投与した患者を登録する。
- (2) 症例登録必要事項の記載が不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受けられない。
- (3) 登録センターでの適格性が確認された後に、登録番号が発行される。
- (4) 一旦登録された患者は登録取消し（データベースから抹消）はなされない。重複登録の場合はいかなる場合も初回の登録情報(登録番号)を採用する。

7. 調査方法

1) 調査薬剤

シタグリプチン

2) 投与方法

シタグリプチンの用法用量に準ずる。主治医の判断によりシタグリプチン 25mg～100mg まで増量・減量・中止を可とする。

3) 調査計画

インスリン製剤にシタグリプチンが追加投与された患者に対して、併用開始 3 ヶ月前、併用開始時、3、6 ヶ月、1、2 年後の有効性および安全性を評価する。

8. 併用薬剤

調査期間中に併用しているインスリン製剤、および新たに併用を開始あるいは用法・用量を変更した糖尿病治療薬については、その薬剤名、用法・用量、併用開始日および終了日などを Web サイト上の調査票に全て入力する。

SU 薬を併用する際には、「インクレチンと SU 薬の適正使用についての Recommendation」に留意し使用すること。

「インクレチンと SU 薬の適正使用についての Recommendation」：一部抜粋

SU 薬ベースで治療中の患者でシタグリプチン・ビルダグリプチン・アログリプチンを追加投与する場合、SU 薬は減量が望ましい。SU 薬・ビグアナイド薬の併用にシタグリプチン・アログリプチンを追加投与する場合は一層の注意を要する。特に高齢者（65 歳以上）、軽度腎機能低下者（Cr 1.0mg/dl 以上）、あるいは両者が併存する場合、シタグリプチン・ビルダグリプチン・アログリプチン追加の際に SU 薬の減量を必須とする。

- ・グリメピリド（アマリール）2mg/日を超えて使用している患者は 2mg/日以下に減じる。
- ・グリベンクラミド（オイグルコン、ダオニール）1.25mg/日を超えて使用している患者は 1.25 mg/日以下に減じる。

・グリクラジド（グリミクロン）40 mg/日を超えて使用している患者は 40mg/日以下に減じる。
シタグリプチン・ビルダグリプチン・アログリプチン併用後、血糖コントロールが不十分な場合は、必要に応じて SU 薬を増量し、低血糖の発現がみられれば SU 薬をさらに減量する。

もともと SU 薬が上記の量以下で治療されていて、血糖コントロールが不十分な場合はそのまま投与のうえシタグリプチン・ビルダグリプチン・アログリプチンを併用し、血糖の改善がみられれば、必要に応じて SU 薬を減量する。

【インクレチン（GLP-1 受容体作動薬と DPP-4 阻害薬）の適正使用に関する委員会】

（2010 年 4 月 7 日作成、2011 年 9 月 29 日修正）

9. 調査の終了および中止

1) 調査の終了

併用開始 2 年後の調査票の入力をもって調査の終了とする。

2) 調査の中止

次の項目のいずれかに該当する場合、調査担当医師の判断で調査を中止する。この場合は、調査中止の年月日、併用中止年月日、中止理由および中止後の経過・処置について Web サイト上の調査票に入力する。

- (1) 調査薬剤の効果が期待できないと判断した場合
- (2) 副作用または臨床検査値異常が発現し、投与継続が困難と判断された場合
- (3) 対象から除外すべき条件に該当することが、投与開始後に判明した場合
- (4) 患者の都合で中止せざるを得ないと判断した場合
- (5) その他、調査担当医師が投与継続を不相当と判断した場合

10. 調査項目

1) 患者背景

患者登録番号，年齢，性別，身長，体重，腹囲，合併症，既往歴，体重変化量，糖尿病罹病期間，糖尿病薬物療法治療歴，糖尿病治療薬以外の併用薬剤，喫煙歴，飲酒歴など

2) 追跡項目

体重，血圧，HbA1c（NGSP 値），空腹時血糖値，食後血糖値，随時血糖値，日内血糖変動（SMBG または CGM），GOT（AST），GPT（ALT）， γ GTP，クレアチニン，尿中アルブミン（U-Alb），尿蛋白，総コレステロール，LDL-コレステロール，HDL-コレステロール，空腹時トリグリセリド，糖尿病治療情報（シタグリプチンの用量，インスリンの用量，糖尿病治療併用薬，薬剤変更理由，糖尿病合併症治療薬，食事療法の遵守度，運動療法の遵守度など）、糖尿病合併症情報、有害事象、低血糖など

11. 経過観察

観察スケジュール

項目	3ヶ月前	併用開始時	3ヶ月後	6ヶ月後	1年後	2年後
患者背景		●				
体重	●	●	●	●	●	●
血圧	●	●	●	●	●	●
HbA1c（NGSP 値）	●	●	●	●	●	●
血糖値（空腹，食後，随時）	●	●	●	●	●	●
日内血糖変動（SMBG/CGM）	(●)	(●)	(●)	(●)	(●)	(●)
GOT・GPT・ γ GTP	(●)	(●)	(●)	(●)	(●)	(●)
クレアチニン・尿中アルブミン・尿蛋白	(●)	(●)	(●)	(●)	(●)	(●)
TC・LDL-C・HDL-C・TG	(●)	(●)	(●)	(●)	(●)	(●)
糖尿病治療情報		●	●	●	●	●
糖尿病合併症情報		●	●	●	●	●
有害事象			●	●	●	●
低血糖		●	●	●	●	●

(注) (●) のうち測定しているものを調査票に記載する。

併用開始時データは必ずシタグリプチン投薬前のものとする。

3ヵ月までの各観察ポイントのデータ許容範囲は±2週間，それ以降は±4週間とする。

12. 解析項目

1) 有効性

- (1) シタグリプチン併用開始時，3，6ヶ月，1，2年後のHbA1c、血糖値(空腹，食後，随時)
- (2) 併用インスリンに関する情報（減量あるいは離脱可能であった症例での因子解析）

(3) 日内血糖変動 (SMBG または CGM による測定)

2) 安全性

低血糖・有害事象およびそれらの発現率

13. データ解析

- 1) 各調査項目についての記述統計量の要約
- 2) オッズ比とその信頼区間推定
- 3) 多変量解析

14. 目標症例数

10,000 例

15. 調査実施期間

登録期間：2013 年 7 月～2015 年 12 月 (2 年 6 カ月間)

調査期間：調査への登録期間は 2 年間とし、最長 2 年間の調査とする。

16. 倫理および個人情報の保護

本調査は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を尊重し、本調査計画書、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号, 平成 29 年 2 月 28 日一部改正) 及び関連する法規制を遵守して実施される。

個人情報はいかなる場合においても厳重に保護される。診療での個人番号と研究での通し番号の対応表は、各医療機関において紙媒体として厳重に保管しコンピュータ上には保管しない。情報採取に用いるカルテの参照は各医療機関の規定に従い、得られた測定データは、コンピュータ上で保存する。その後のデータ解析は、コンピュータ上のデータのみを用い、実施する。また、調査成果の発表にあたっては、患者の氏名などは一切公表しないこととする。

17. 期待される成果

2 型糖尿病患者に対するインスリン製剤とシタグリプチンの併用療法についての実際の臨床現場での有効性や安全性に関するデータが集積されることが期待される。

18. 医学的意義

上記期待される成果により、適切な併用療法の指針が示され、2 型糖尿病患者の長期にわたるより安全で良好な血糖コントロールにつながる可能性がある。特に DPP-4 阻害薬は上市されてから日が浅く、科学的データの蓄積が少ない中で、今回の大規模調査の結果は日本における糖尿病治療のガイドライン作成の一助となると考えられる。

19. 予想される副作用

シタグリプチンの添付文書に記載されている副作用は以下のとおりである。

国内で実施された臨床試験において、1,581 例中 181 例 (11.4%) の副作用が認められた。主なものは低血糖症 63 例 (4.0%)、便秘 17 例 (1.1%)、空腹 9 例 (0.6%)、腹部膨満 8 例 (0.5%) 等であった。また、関連の否定できない臨床検査値の異常変動は 1,579 例中 62 例 (3.9%) に認められ、主なものは ALT (GPT) 増加 20 例/1,579 例 (1.3%)、AST (GOT) 増加 12 例/1,579 例 (0.8%)、 γ -GTP 増加 12 例/1,579 例 (0.8%) 等であった。

【重大な副作用】

- 1) アナフィラキシー反応
- 2) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、剥脱性皮膚炎 (いずれも頻度不明※)
- 3) 低血糖症
- 4) 肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明※)
- 5) 急性腎不全 (頻度不明※)
- 6) 急性膵炎 (頻度不明※)
- 7) 間質性肺炎 (頻度不明※)
- 8) 腸閉塞 (頻度不明※)
- 9) 横紋筋融解症 (頻度不明※)
- 10) 血小板減少 (頻度不明※)
- 11) 類天疱瘡 (頻度不明※)

20. 健康被害の補償

本調査は通常診療下で調査薬剤が投与された患者のカルテ上の情報を転記するものであり、本調査に起因する健康被害は生じえない。この研究の期間中に発生する有害事象に関しては、被験者の健康保険を利用して保険診療の範囲で担当医が適切に対処し、要件を満たす際には医薬品副作用被害救済基金による救済を受ける。

21. 記録の保存

研究代表者は、研究等の実施に関わる必須文書(申請書類の控、病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控、被験者の識別コードリスト、同意書、症例報告書等の控、その他データの信頼性を保証するために必要な書類または記録等)を保存し、研究発表の 5 年後に廃棄することとする。

22. 研究結果の公表

本調査により得られた情報は、学会発表や学術雑誌に投稿掲載することにより公表する。この場合、被験者の機密保護に配慮する。

23. 研究資金および利益の衝突

本試験は、(公社)日本糖尿病協会が研究資金を供給する。(公社)日本糖尿病協会は本試験の計画・実施・報告において、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、試験の実施が被験者の権利・利益を損ねることはない。将来、研究結果に基づく成果

が得られ知的財産が生じた場合は、その権利は(公社)日本糖尿病協会に属する。

24. 調査組織

1) 統括責任者

公益社団法人日本糖尿病協会

学術委員会

委員長 山田 祐一郎

2) 参加予定施設

(公社)日本糖尿病協会所属会員を中心とする糖尿病臨床医に調査協力を依頼し、当研究の主旨を承諾したインスリン治療実施医療機関（大学病院，基幹病院，開業医を含む）全国約 500 施設の参加を見込んでいる。1 施設 20 例の登録を予定。

3) I-UNITE Study 事務局（登録センター，データセンター）

〒103-0004

東京都中央区東日本橋 1-1-7 野村不動産東日本橋ビル 9F

TEL 03-5825-5021

FAX 03-5825-5022

E-mail info@unite-study.jp