

臨床研究

「GLP-1 作動薬の糖尿病合併腎不全患者における安全性、有効性評価の観察研究」

実施計画書 第 1.0 版

研究責任者：岡山済生会総合病院

内科 丸山 啓輔

作成日：第 1.0 版 2019 年 9 月 2 日

(1) 研究の目的及び意義

糖尿病患者において GLP-1 受容体作動薬により血糖改善以外に心疾患合併等の予後改善効果があることが近年指摘されている。新規透析導入患者のうち糖尿病性腎症（糖尿病合併腎疾患）は最も頻度が高く、透析患者を含む腎不全患者においても、予後改善が重要な課題である。特に腎不全患者において低血糖に伴う心疾患合併率の増加は予後に影響する。これまでの報告では、糖尿病を合併した腎不全患者においても血糖や体重低下等の身体兆候の改善を示すものは散見されるが、症例数は少ない。そこで、当院における腎不全を合併する糖尿病患者において GLP-1 受容体作動薬投与時の血糖、栄養学指標、代謝機能、心機能評価及び身体兆候等の改善について GLP-1 受容体作動薬の有効性・安全性をみる観察研究を計画した。

(2) 研究の科学的合理性の根拠

この研究で、GLP-1 受容体作動薬の有用性を明らかにすることにより、腎不全患者における血糖改善と心合併症予防の可能性を明らかにすることができると予測される。

(3) 方法

3-1) 研究デザイン

本研究は当院単独の後ろ向きの観察研究として行う。

3-2) 研究対象及び選定方針

2016 年 4 月 1 日から 2020 年 3 月 31 日までの間に岡山済生会総合病院を受診し、GLP-1 受容体作動薬と腎不全を合併した糖尿病患者。そのうち I 型糖尿病と診断された患者および本研究へ不参加の申し出があった患者は除外する。

3-3) 研究方法

上記の条件にあてはまる患者を研究対象者として登録し、投与前から投与 6 ヶ月までの下記の診療

情報を診療録より取得する。これらは全て日常診療で実施される項目であり、追加の検査等を必要としない。

- ① 臨床所見（年齢、性別、身長、体重、病歴）
- ② 血液所見（赤血球数、白血球数・分画、AST、ALT、 γ GTP、ALP、s-AMY、透析前後の血糖、C-ペプチド、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、クレアチニン、尿素、BUN、Na、K、Ca、Cl、P、int-PTH、LDL-cho、TG、HDL-cho、随時血糖、グリコアルブミン、HbA1c、リン脂質、 β リポ蛋白）
- ③ 生理学的所見（心電図、心エコー、ABI）
- ④ 治療（投与前 維持血液透析を含む慢性腎不全患者に、投与薬剤: GLP-1 作動薬を投与する）
治療反応性・合併症・予後：血糖の改善、体重の変化、心疾患合併の有無、生命予後

3-4) 中止基準及び中止時の対応

該当なし

3-5) 評価

主要評価項目：糖尿病合併腎不全患者におけるグリコアルブミン改善率

副次的評価項目：心疾患合併頻度、栄養代謝的指標（アルブミン増加と LDL-cho と TG 減少）の変化率、食思不振による副作用合併率。

(4) 研究対象となる治療等

本研究で観察対象とするトルリシティとビクトーザの情報は以下の通りである。

GLP-1 作動薬

①薬品名：トルリシティアテオス 0.75 mg 皮下注射（デュラグルチド）

効果および効能：2型糖尿病

投与量 デュラグルチド 0.75 mg/週一回

予想される副作用：低血糖、嘔気、嘔吐、食思不振、アナフィラキシー、急性膵炎、腸閉塞、重度の下痢

製造販売元：日本イーライリリー

製造販売承認日：2015年9月

特徴：GLP-1 受容体作動薬として血糖を低下改善させる。

②薬品名：ビクトーザ皮下注射 18 mg（リラグリチド）

効果および効能：2型糖尿病

投与量 リラグリチド 0.30 mg/1日1回

予想される副作用：便秘、悪心、腹痛、胃腸炎、貧血、甲状腺腫瘍、食欲減退、高脂血症、浮動性めまい、感覚鈍麻、

製造販売元：ノボ ノルディスク ファーマ

製造販売承認日：2010年6月

特徴：GLP-1 受容体作動薬として血糖を低下改善させる。

(5) 予定症例数及び根拠

約 10 例（トルリシティ投与群 9 例、非トルリシティ投与群 1 例）

本研究の対象となる疾患は当院において過去 5 年で 30 例程診療実績があり、研究期間内に実施可能として設定した。

糖尿病合併腎不全における GLP-1 作動薬の投与に関する報告は、これまで 10 例程度でトルリシティのものだけである。リラグリチド投与も加えて検討を行う。

(6) 研究期間

岡山済生会総合病院 倫理審査委員会承認日 ～ 2020 年 3 月 31 日

(7) インフォームド・コンセントを受ける手続き

本研究は、後ろ向きに過去の症例を調査するため全ての対象者に直接同意を得ることが困難である。よって、委員会にて承認の得られた実施計画書を当院ホームページ上 (http://www.okayamasaiseikai.or.jp/examination/clinical_research/) に掲載し情報公開を行い、広く研究についての情報を周知する。倫理審査委員会承認日から 2019 年 12 月 31 日の間に研究対象者本人あるいはその代理人（配偶者、父母、兄弟姉妹、子、孫、祖父母、親族等）から本研究の対象となることを希望しない旨の申し出があった場合は、直ちに当該研究対象者の試料等及び診療情報を解析対象から除外し、本研究に使用しないこととする。

(8) 代諾者からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き

該当しない

(9) インフォームド・アセントを得る手続き

該当しない

(10) データの集計方法、解析方法

解析ソフトを用いて、評価項目をもとに収集情報の中央値の算出、比較、図示、相関係数の算出を行う。2 群間の値の比較には t 検定を用いる。

(11) 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに負担とリスクを最小化する対策

11-1) 負担及びリスク

研究対象者の既存の診療情報を用いる研究であり、新たな試料及び情報の取得に伴う身体的不利益は生じない。そのため、本研究に起因する健康被害の発生はない。また、経済的・時間的負担も発生しない。

11-2)利益

研究対象者に直接の利益は生じないが、研究成果により将来、医療の進歩に貢献できる。なお、研究対象者への謝金の提供は行わない。

(12)有害事象への対応、補償の有無

本研究は日常診療を行った研究対象者からの情報を利用するものである。また、情報の採取に侵襲性を有していない。従って本研究に伴う研究対象者への有害事象は発生しないと考えられるため、対応策及び補償は準備しない。

(13)研究対象者に対する研究終了（観察期間終了）後の対応

該当しない

(14)個人情報の取り扱い

研究者は「ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守する。また、研究対象者のプライバシーおよび個人情報の保護に十分配慮する。研究で得られたデータは本研究の目的以外には使用しない。

診療情報の取得、解析の際には、患者氏名、生年月日、カルテ番号、住所、電話番号は消去し、代替する症例番号を割り当て連結可能匿名化してどの研究対象者か直ちに判別できないよう加工した状態で行う。症例番号と氏名・カルテIDを連結する対応表ファイルにはパスワードを設定し漏洩しないように研究責任者の責任の下、厳重に管理する。

(15)記録の保管

- ・研究に関わる文書、情報の保管場所、保管期間、破棄方法について記載する。

本研究により得られた情報は、研究の中止あるいは終了後 5 年を経過した日、または研究結果が最終公表された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日まで保管する。保管については、研究責任者の責任の下、施錠できる部屋、パスワードをかけたパソコン及びファイル等にて適切に行う。保管期間終了後は復元できない形でデータの削除を行う。電子情報は完全に削除し、紙資料はシュレッダー等にて裁断し廃棄する。

また、本研究の実施に関わる文書（申請書控え、結果通知書、同意書、研究ノート等）についても上記と同様に保管し、保管期間終了後は復元できない形で破棄する。

(16) 研究の資金源、利益相反

本研究にて発生する経費はない。また、報告すべき企業等との利益相反の問題はない。また、別途提出する研究責任者の利益相反状況申告書により院長及び倫理審査委員会の承認を受けることで研究実施についての公平性を保つ。

(17) 研究情報、結果の公開

研究対象者より希望があった場合には他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲で、この研究の計画及び方法に関する資料を提供する。研究終了後には学会、論文投稿にて結果の公表を行う予定である。なお、その際にも研究対象者を特定できる情報は公開しない。この研究における個人情報の開示は、研究対象者が希望した場合にのみ行う。

(18) 研究実施に伴う重要な知見が得られる場合に関する研究結果の取扱い

該当しない

(19) 委託業務内容及び委託先

該当しない

(20) 本研究で得られた試料・情報を将来の研究に用いる可能性

本研究で得られた情報を別研究に用いることはない。

(21) モニタリング及び監査の実施体制及び実施手順

本研究ではモニタリング、監査は実施しない。

(22) 研究の変更、実施状況報告、中止、終了

変更時：本研究の計画書や説明文書の変更を行う際は、あらかじめ院長及び倫理審査委員会に申請を行い、承認を得る。

終了時：研究の終了時には院長及び倫理審査委員会に報告書を提出する。

中止時：予定症例数の確保が困難な際と判断した際、院長又は倫理審査委員会より中止の指示があった際には、研究責任者は研究の中止、中断を検討する。中止、中断を決定した際には院長及び倫理審査委員会に報告書を提出する。

(23) 他機関への試料・情報の提供、又は授受

該当しない

(24) 公的データベースへの登録

介入研究ではないため登録しない。

(25) 研究実施体制

実施場所：岡山済生会総合病院及び岡山済生会外来センター病院、内科

責任者：岡山済生会総合病院 内科 丸山啓輔

分担者：岡山済生会総合病院 内科 角南玲子

岡山済生会総合病院 内科 小國舜介

岡山済生会総合病院 内科 野村祥久

岡山済生会総合病院 内科 野中慶佑

岡山済生会総合病院 内科 桃木律也

岡山済生会総合病院 内科 石原深雪

岡山済生会総合病院 内科 大西章史

岡山済生会総合病院 内科 平松信

(26) 相談等への対応

以下にて、研究対象者及びその関係者からの相談を受け付ける。

岡山済生会総合病院

〒700-8511 岡山市北区国体町 2 番 25 号

内科 角南 玲子、丸山啓輔 tel : (大代表) (086)-252-2211

(27) 参考資料