

臨床研究

「血液透析患者を対象としたDPP-4阻害薬・GLP-1受容体作動薬の連日投与と週一回投与の有効性の観察研究」

実施計画書 第1.0版

研究責任者：岡山済生会総合病院 薬剤部 横田 健司

作成日：第1.0版 2022年2月27日。

(1) 研究の目的及び意義

DPP-4阻害薬およびGLP-1受容体作動薬は、血糖値の変動に反応して自己インスリン分泌を調節するインクレチン製剤である。インクレチン製剤は2型糖尿病患者のなかでもインスリン分泌能が低下した患者に使用され、副作用である低血糖を起こしづらいことが特徴である。そのため、現在2型糖尿病患者の中で幅広く使用されている。

2型糖尿病の3大合併症には神経障害、視力障害、腎障害がある。なかでも、腎障害が進行した場合、血液透析を行う必要がある。2型糖尿病に伴う血液透析患者は、腎機能の廃絶により老廃物が蓄積し、インスリンの効きが低下しているため、高血糖状態になりやすいことが知られている。さらに、腎臓が行っていた糖の産生も低下しているため、低血糖状態になりやすいことが知られている。これらの相反した病態が同時に存在しているため、血液透析患者は血糖の変動が激しく、血糖値をコントロールするのが困難である。そのため、血糖値の変動に反応して自己インスリン分泌を調節するインクレチン製剤は血液透析患者に適しているといえる。これまでに、血液透析患者においてDPP-4阻害薬/GLP-1受容体作動薬は他の薬剤に比べ、低血糖を起こしにくく血糖コントロールに有効という報告がなされているが、これらの薬剤の連日投与と週一回投与それぞれの有効性について調べたものはない。そこで本研究では、当院における血液透析患者を対象として、DPP-4阻害薬/GLP-1受容体作動薬の連日投与と週一回投与の有効性を検討す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、DPP-4阻害薬/GLP-1受容体作動薬の連日投与・週一回投与の有用性を明らかにすることにより、血液透析患者の血糖改善につながり、予後の改善に寄与すると予測される。

(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1月1日から2021年12月31日の間に岡山済生会総合病院に受診し、DPP-4阻害薬/GLP-1受容体作動薬の連日投与・週1投与を開始した血液透析患者。

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、DPP-4阻害薬/GLP-1受容体作動薬の服用もしくは自己注射の開始時点・2か月後・6ヶ月後・12か月後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、BMI）
- ② 血液所見（透析前血糖値、グルコアルブミン、HbA1c、Scr、eGFR）
- ③ 治療（投与薬剤：テネリア錠20mg・トラゼンタ錠5mg・ネシーナ錠12.5mg・マリゼブ錠12.5mg・ビクトーザ皮下注18mg・トルリシティ皮下注0.75mgアテオス）
- ④ 併用薬（インスリン製剤、その他の糖尿病薬）
- ⑤ 有害事象（消化器症状など）
- ⑥ DPP-4阻害薬/GLP-1受容体作動薬の服用もしくは自己注射を開始してから2・6・12か月目における処方継続の有無

3-4) 中止基準及び中止時の対応

以下の場合には、研究を中止する。

- ① 本研究全体が中止された場合
- ② その他の理由により、研究責任者が研究の中止が適当と判断した場合

研究者は、上記の理由で個々の研究対象者について研究継続が不可能となった場合には、当該研究対象者についての研究を中止する。

3-5) 評価

主要評価項目：使用薬剤投与時の透析前血糖・グルコアルブミンの変化

副次的評価項目：DPP-4阻害薬/GLP-1受容体作動薬の継続期間、使用薬剤投与時のHbA1cの変化

(4) 研究対象となる治療等

本研究で観察対象とする薬剤の情報は以下の通りである。

薬品名：テネリア錠20mg

効果及び効能：2型糖尿病

投与量：20mg

用法：20mgを1日1回経口投与。効果不十分時は40mgを1日1回経口投与

予想される副作用：低血糖・腸閉塞

製造販売元：田辺三菱製薬株式会社

製造販売承認日：2012年9月

特徴：1日1回服用のDPP-4阻害薬。

薬品名：トラゼンタ錠5mg

効果及び効能：2型糖尿病

投与量：5mg

用法：5mgを1日1回経口投与

予想される副作用：低血糖

製造販売元：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

製造販売承認日：2011年9月

特徴：1日1回服用のDPP-4阻害薬

薬品名：ネシーナ錠12.5mg

効果及び効能：2型糖尿病

投与量：25mg

用法：25mgを1日1回経口投与。30<Clcr<50 12.5mgを1日1回経口投与。Clcr<30 6.25mgを1日1回経口投与

予想される副作用：低血糖

製造販売元：武田薬品工業株式会社

製造販売承認日：2010年6月

特徴：1日1回服用のDPP-4阻害薬

薬品名：マリゼブ錠12.5mg

効果及び効能：2型糖尿病

投与量：25mg

用法：25mg1週間に1回経口投与。eGFR<30 男性：Cr>1.9 女性：Cr>1.4 12.5mg1週間に1回経口投与

予想される副作用：低血糖

製造販売元：MSD株式会社

製造販売承認日：2015年11月

特徴：1週間に1回服用のDPP-4阻害薬

薬品名：ビクトーザ皮下注18mg

効果及び効能：2型糖尿病

投与量：0.9mg

用法：0.9 mgを維持用量とし，1日1回朝または夕に皮下注射する。ただし，1日1回0.3 mgから開始し，1週間以上の感覚で0.3 mgずつ増量する。なお，患者の状態に応じて適宜増減し，1日0.9 mgで効果不十分な場合には，1週間以上の感覚で0.3 mgずつ最高1.8 mgまで増量できる。

予想される副作用：低血糖・胃腸障害

製造販売元：ノボ ノルディスクファーマ株式会社

製造販売承認日：2010年6月

特徴：1日1回のヒト GLP-1 アナログ注射液

薬品名：トルリシチィ皮下注 0.75 mg アテオス

効果及び効能：2型糖尿病

投与量：0.75 mg

用法：0.75 mgを1週間に1回、皮下注射

予想される副作用：低血糖・胃腸障害

製造販売元：日本イーライリリー株式会社

製造販売承認日：2015年9月

特徴：1週間に1回の持続型 GLP-1 注射液

(5) 予定症例数及び根拠

約 120 例

2016年1月1日～2021年12月31日の5年間を研究対象期間としたところ、上記の症例が見込まれたため。

(6) 研究期間

岡山済生会総合病院 倫理審査委員会承認日 ～ 2023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2023年3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 EZR 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。

(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「人を対象とする生命科学・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

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て利用することが有益であると研究責任者が判断した場合は、研究情報を二次利用する可能性がある。その際には改めて研究計画書を作成し、倫理審査委員会の承認を受ける。

(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

該当しない

(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、薬剤部

責任者：岡山済生会総合病院 薬剤部 横田健司

分担者：岡山済生会総合病院 薬剤部 小武和正

(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

薬剤部 横田健司、小武和正 tel：(大代表) (086)-252-2211

(27)参考資料

