

2019年 10月 30日

地方厚生局長 殿

研究責任医師（多施設共同研究とし 氏 名 山田 太郎

て実施する場合は、研究代表医師） 印

住 所 東京都新宿区〇〇1-1-1

下記のとおり、特定臨床研究を実施したいので、臨床研究法第5条第1項の規定により実施計画を提出します。

## 記

## 1 特定臨床研究の実施体制に関する事項及び特定臨床研究を行う施設の構造設備に関する事項

## (1) 研究の名称

研究名称	左室収縮性が保持された心不全を合併した2型糖尿病患者におけるSGLT2阻害薬イブラグリフロジンの心不全指標に及ぼす影響に関する無作為化非盲検並行群間比較試験
Scientific Title (Acronym)	Effects of Ipragliflozin on Cardiac Functional Status in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Type-2 Diabetes Mellitus
平易な研究名称	左室収縮性が保持された心不全を合併した2型糖尿病患者におけるSGLT2阻害薬イブラグリフロジンの心不全指標に及ぼす影響に関する無作為化非盲検並行群間比較試験
Public Title (Acronym)	Effects of Ipragliflozin on Cardiac Functional Status in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Type-2 Diabetes Mellitus

## (2) 研究責任医師（多施設共同研究の場合は、研究代表医師）に関する事項等

研究責任医師（多施設共同研究の場合は、研究代表医師）の連絡先 Contact for Scientific Queries	氏名	山田 太郎
	Name	Taro Yamada
	e-Rad番号	12345678
	所属機関（実施医療機関）	AB 大学病院
	Affiliation	AB University hospital
	所属部署	循環器内科
	所属機関の郵便番号	160-XXXX
	所属機関の住所	東京都新宿区〇〇1-1-1
	Address	1-1-1 XXX Shinjuku-ku,Tokyo
研究に関する問い合わせ先 Contact for Public Queries	電話番号	03-XXXX-XXXX
	電子メールアドレス	yamada.taro@ab-u.ac.jp
	担当者氏名	佐藤 二郎
	Name	Jiro.Sato
	担当者所属機関	23456789
	Affiliation	AB University hospital
	担当者所属部署	循環器内科
	担当者所属機関の郵便番号	160-XXXX
	担当者所属機関の住所	東京都新宿区〇〇1-1-1
	Address	1-1-1 XXX Shinjuku-ku,Tokyo
	電話番号	03-XXXX-XXXX

	FAX番号	03-XXXX-XXXX
	電子メールアドレス	sato.jiro@ab-u.ac.jp
研究責任医師（多施設共同研究の場合は、研究代表医師）の所属する実施医療機関の管理者の氏名	伊藤 史郎	
当該特定臨床研究に対する管理者の許可の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
認定臨床研究審査委員会の承認日（当該研究の実施が承認された日）		
救急医療に必要な施設又は設備	自施設に当該研究に必要な救急医療が整備されている	

（３）研究責任医師以外の臨床研究に従事する者に関する事項

データマネジメント担当機関	株式会社△△	
データマネジメント担当責任者	氏名	赤木 太郎
	e-Rad番号	
	所属	データサイエンス部
	役職	部長

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

モニタリング担当機関	株式会社△△	
モニタリング担当責任者	氏名	青山 次郎
	e-Rad番号	
	所属	事業推進部
	役職	部長

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

監査担当機関	株式会社△△	
監査担当責任者	氏名	黄原 一
	e-Rad番号	
	所属	監査室
	役職	—

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

統計解析担当機関	株式会社△△	
統計解析担当責任者	氏名	黒田 了
	e-Rad番号	
	所属	統計解析部
	役職	部長

研究・開発計画支援担当機関		
研究・開発計画支援担当者	氏名	
	e-Rad番号	
	所属	
	役職	

調整・管理実務担当機関		
調整・管理 実務担当者	氏名	
	e-Rad番号	
	所属	
	役職	

研究代表医 師・研究責 任医師以外 の研究を総 括する者	氏名		
	Name		
	e-Rad番号		
	所属		
	Affiliation		
	役職		
	Secondary Sponsorの該当性	<input type="checkbox"/> 該当	<input type="checkbox"/> 非該当

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

(4) 多施設共同研究における研究責任医師に関する事項等

多施設共同研究機関の該当の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
-----------------	--	-----------------------------

研究責任医師 の連絡先	氏名	鈴木 一郎	
	Name	Ichiro Suzuki	
	e-Rad番号	34567890	
	所属機関（実施医療機関）	CD病院	
	Affiliation	CD hospital	
	所属部署	循環器内科	
	所属機関の郵便番号	103-XXXX	
	所属機関の住所	東京都中央区〇〇1-1-1	
	電話番号	03-XXXX-XXXX	
電子メールアドレス	suzuki.ichiro@cd-hosp.co.jp		
研究に関する 問い合わせ先	担当者氏名	田中 五郎	
	担当者所属機関	CD病院	
	担当者所属部署	循環器内科	
	担当者所属機関の郵便番号	103-XXXX	
	担当者所属機関の住所	東京都中央区〇〇1-1-1	
	電話番号	03-XXXX-XXXX	
	FAX番号	03-XXXX-XXXX	
	電子メールアドレス	tanaka.goro@cd-hosp.co.jp	
研究責任医師の所属する実施医療機関の管理者の氏名		吉田 三郎	
当該特定臨床研究に対する管理者の許可の有無		<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
認定臨床研究審査委員会の承認日（当該研究責任医師の研究実施について記載された実施計画が委員会に承認された日）			
救急医療に必要な施設又は設備		自施設に当該研究で必要な救急医療が整備されている	

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

## 2 特定臨床研究の目的及び内容並びにこれに用いる医薬品等の概要

### (1) 特定臨床研究の目的及び内容

研究の目的		左室収縮性が保持された心不全（HFpEF）を合併した2型糖尿病患者において、イブラグリフロジン50 mgを1日1回24週間投与し、心不全指標である血清NT-proBNPレベルに及ぼす影響を、糖尿病に対する標準治療と比較検討する。
試験のフェーズ		4
Phase		4
症例登録開始予定日		2020年4月1日
第1症例登録日		
実施期間		2020年4月1日～2022年3月31日
実施予定被験者数		196例
試験の種類		介入研究
Study Type		Interventional
試験デザイン		無作為化、非盲検、並行群間比較
Study Design		Randomized, Open-label, Parallel assignment
プラセボの有無		<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし
盲検の有無		<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし
無作為化の有無		<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
保険外併用療養の有無		<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし
臨床研究を実施する国(日本以外)		日本
Countries of Recruitment		Japan
研究対象者の適格基準 Key Inclusion & Exclusion Criteria	主たる選択基準	1) 参加について、本人から文書にて同意が得られた 2) 同意取得日の年齢が40歳以上（性別は不問） 3) 2型糖尿病と診断されている 4) 同意取得日前8週間以内のHbA1cが6.5%以上、かつ、9.0%未満（ただし、SU剤、グリニド製剤使用の患者は7.0%以上とする） 5) 心不全と診断されている患者 6) 心エコーによる左室駆出率が50%以上 7) 血清NT-proBNPが400 pg/mL以上（ただし、6ヵ月以内に心不全入院歴がある場合はNT-proBNPのレベルは問わない） 8) 同意取得日前8週間以内のNYHA心機能分類がII-III 9) 少なくとも同意取得日8週間前から同意取得日まで糖尿病治療薬および心不全治療薬の用法用量を変更していない
	Inclusion Criteria	1) Patients providing written informed and consent to participate in the study 2) Aged $\geq 40$ years (irrespective of sex) 3) Diagnosis of type-2 diabetes mellitus 4) HbA1c $\geq 6.5\%$ , and HbA1c $< 9.0\%$ within 8 weeks. In case of administration of sulfonylurea and/or glinide, HbA1c $\geq 7.0\%$ and $< 9.0\%$ . 5) History of heart failure 6) LV ejection fraction $\geq 50\%$ 7) Serum NT-proBNP $\geq 400$ pg/mL before consent. In case of hospitalization for heart failure within 6 months, serum NT-proBNP level is no object. 8) NYHA cardiac function classification of II-III within



		<p>8 weeks prior to the date of informed consent</p> <p>9) Patients who have not changed the dosage and administration of antidiabetic drugs and heart failure drugs from at least 8 weeks before the date of informed consent</p>
	主たる除外基準	<p>1) 2ヵ月以内にイプラグリフロジンあるいは他のSGLT2阻害薬での治療をしている患者</p> <p>2) GLP-1受容体作動薬で治療されている患者</p> <p>3) インスリン製剤による血糖管理が必要とされる状態の患者（重症ケトosis、糖尿病性昏睡または前昏睡、重症感染症、手術前後、重症な外傷のある患者等）</p> <p>4) eGFR &lt; 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> BSAの腎機能障害患者（イプラグリフロジンの効果が十分に得られない可能性がある）</p> <p>5) 過去にEF50%未満であった患者</p> <p>6) 肥大型心筋症や拘束型心筋症、収縮性心膜炎などに伴って拡張機能障害が生じていると考えられる患者</p> <p>7) 同意取得日前12週間以内に以下の疾患の既往のある患者；急性冠症候群、脳血管障害、心筋炎、重症弁膜症</p> <p>8) NYHA心機能分類でIVの心不全症状のある患者</p> <p>9) BMIが18.5 kg/m<sup>2</sup>未満の患者</p> <p>10) 肝疾患のある患者</p> <p>11) 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある女性患者</p> <p>12) 悪性腫瘍と診断されている患者または悪性腫瘍が疑われている患者（ただし、同意取得前1年間に抗癌剤の治療をせず、これからもその予定がないと医師が判断した場合は対象とする）</p> <p>13) 3ヵ月以内に他の治験中の薬剤又は未承認薬剤の投与を受けた患者</p> <p>14) その他、研究担当医師が本研究の対象として不適当と判断した患者</p>
	Exclusion Criteria	<p>1) Patients pretreated with ipragliflozin or other SGLT-2 inhibitors within the last 2 months</p> <p>2) Patients treated with a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists</p> <p>3) Patients who need insulin therapy for blood glucose management (e.g., patients with severe ketosis, diabetic coma or pre-coma, severe infection, perioperative, severe trauma)</p> <p>4) Patients with impaired renal function, defined as eGFR &lt;30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> of body-surface-area</p> <p>5) In the past, patients with LV ejection fraction &lt; 50%</p> <p>6) Other conditions that may be responsible for impaired diastolic function such as hypertrophic/restrictive cardiomyopathy, constrictive pericarditis and etc.</p> <p>7) History of acute coronary syndrome, cerebrovascular disease, myocarditis, contractile pericarditis, or severe valvular disease within 12 weeks before consent,</p> <p>8) NYHA cardiac function classification of IV</p>

		9) BMI <18.5 kg/m <sup>2</sup> 10) Indications of liver disease 11) Pregnant, breast-feeding, or possibly pregnant women 12) Diagnosed or suspected malignant tumors (Patients who did not treat anti-cancer treatment within 1 year before consent can be entered.) 13) Administration of any clinical trial drugs or unapproved drugs within 3 months 14) Patients who were judged by the investigator to be inappropriate for the study.
	年齢下限	40歳以上
	Age Minimum	40 age old over
	年齢上限	上限なし
	Age Maximum	Not applicable
	性別	男性・女性
	Gender	Both
中止基準		1) 研究対象者より治療の変更・中止の申し出があった場合 2) 有害事象が認められ、研究担当医師が研究の継続が好ましくないと判断した場合 3) 死亡または死亡につながる恐れのある疾病等が発現した場合 4) 原疾患の悪化のため、研究担当医師が研究の継続が妥当でないと判断した場合 5) 研究薬投与中にeGFRが2回連続で 30mL/min/1.73m <sup>2</sup> 未満となった場合 6) 研究対象者が妊娠していることが判明した場合 7) 選択基準から逸脱、又は除外基準に抵触することが判明した場合 8) 研究対象者が来院しなくなった場合 9) その他、研究責任（分担）医師が不適当と判断した場合
対象疾患名		左室駆出率が保持された心不全を合併した2型糖尿病
Health Condition(s) or Problem(s) Studied		Heart failure with preserved ejection fraction in type 2 diabetes mellitus
対象疾患コード / Code		
対象疾患キーワード		2型糖尿病、心不全
Keyword		type 2 diabetes, heart failure
介入の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
介入の内容		1) イブラグリフロジン（I）群：治療期0週（Day 1）より、それまでの治療に加え、イブラグリフロジン錠50 mgを1日1回朝食前または朝食後に経口投与し、治療期24週まで継続する。必要に応じてイブラグリフロジン錠以外の経口血糖降下薬を調整する。 2) 標準治療（S）群：治療期0週（Day 1）より、それまでの治療に加え、必要に応じて用量を調整、あるいはSGLT2阻害薬以外の経口血糖降下薬を追加し、治療期24週まで継続する。
Intervention(s)		1) Ipragliflozin group (I): 50mg of ipragliflozin (tablets 50 mg) will be orally administered once a day before or after breakfast in

	<p>addition to the ongoing anti-diabetic drugs until 24 weeks. If necessary, ongoing oral anti-diabetic drugs other than ipragliflozin will be adjusted.</p> <p>2) Standard treatment group (S): if necessary, the ongoing oral anti-diabetics will be adjusted, or an oral anti-diabetic drug other than SGLT2 inhibitors will be administered in addition to the patient's ongoing treatment.</p>
介入コード / Code	
介入キーワード	
Keyword	
主たる評価項目	治療期24週時の血清NT-proBNPのベースライン（治療開始前）からの変化
Primary Outcome(s)	Change in serum NT-proBNP between baseline and week 24
副次的な評価項目	<p>1) 治療期24週時の6分間歩行距離のベースラインからの変化</p> <p>2) 治療期4, 8, 16週時の血清NT-proBNPのベースラインからの変化</p> <p>3) 治療期4, 8, 16, 24週時の心エコー評価（E/e'、LV mass index、LA volume index）のベースラインからの変化</p> <p>4) 治療期4, 8, 16, 24週時の体重のベースラインからの変化</p> <p>5) 治療期4, 8, 16, 24週時のHbA1cのベースラインからの変化</p>
Secondary Outcome(s)	<p>1) Change in 6-minute walking test distance (6-MWD) between baseline and week 24 (distance walked during 6-minute walking test)</p> <p>2) Changes from baseline in NT-proBNP levels between baseline and week 4, 8 or 16</p> <p>3) Changes in average E/e' ratio, left ventricular mass index (LVMI) or left atrial volume index (LAVI) between baseline and week 4, 8, 16 or 24</p> <p>4) Changes in body weight between baseline and week 4, 8, 16 or 24</p> <p>5) Changes in HbA1c between baseline and week 4, 8, 16 or 24</p>

(2) 特定臨床研究に用いる医薬品等の概要

医薬品、医療機器、再生医療等製品の別			<input checked="" type="checkbox"/> 医薬品	<input type="checkbox"/> 医療機器	<input type="checkbox"/> 再生医療等製品
医薬品医療機器等法における未承認、適応外、承認内の別			<input type="checkbox"/> 未承認	<input type="checkbox"/> 適応外	<input checked="" type="checkbox"/> 承認内
一般名称等	医薬品	一般名称（国内外で未承認の場合は開発コードを記載すること）	イブラグリフロジン		
		販売名（海外製の場合は国名も記載すること）	イブラグリフロジン錠 50mg		
		承認番号	2*****		
	医療機器	類別			
		一般的名称			
		承認・認証・届出番号			
	再生医療等	類別			

	製品	一般的名称	
		承認番号	
被験薬等提供者	名称		○×製薬株式会社
	所在地		東京都中央区2-2-2

### 3 特定臨床研究の実施状況の確認に関する事項

#### (1) 監査の実施予定

監査の実施予定の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
------------	--	-----------------------------

#### (2) 特定臨床研究の進捗状況

特定臨床研究の 進捗状況	進捗状況	開始前
	Recruitment Status	
	主たる評価項目に係る研究結果	
	Summary Results (Primary Outcome Results)	

### 4 特定臨床研究の対象者に健康被害が生じた場合の補償及び医療の提供に関する事項

特定臨床研究の対象者への補償の有無		<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
補償の内容	保険への加入の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
	保険の補償内容	補償金（死亡、障害1級、2級）	
	保険以外の補償の内容	なし	

5 特定臨床研究に用いる医薬品等の製造販売をし、又はしようとする医薬品等製造販売業者及びその特殊関係者の当該特定臨床研究に対する関与に関する事項等

(1) 特定臨床研究に用いる医薬品等の医薬品等製造販売業者等からの研究資金等の提供等

特定臨床研究に用いる医薬品等の製造販売をし、又はしようとする医薬品等製造販売業者等の名称	○×製薬株式会社	
研究資金等の提供の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
研究資金等の提供組織名称	○×製薬株式会社	
Source of Monetary Support/ Secondary Sponsor	○× Pharma	
Secondary Sponsorの該当性	<input type="checkbox"/> 該当	<input checked="" type="checkbox"/> 非該当
研究資金等の提供に係る契約締結の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
契約締結日		
物品提供の有無	<input type="checkbox"/> あり	<input checked="" type="checkbox"/> なし
物品提供の内容		
役務提供の有無	<input type="checkbox"/> あり	<input checked="" type="checkbox"/> なし
役務提供の内容		

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

(2) 特定臨床研究に用いる医薬品等の医薬品等製造販売業者等以外からの研究資金等の提供

研究資金等の提供の有無	<input type="checkbox"/> あり	<input checked="" type="checkbox"/> なし
研究資金等の提供組織名称		
Source of Monetary Support		
Secondary Sponsorの該当性	<input type="checkbox"/> 該当	<input type="checkbox"/> 非該当

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

6 審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会の名称等

当該特定臨床研究について審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会の名称	***認定臨床研究審査委員会委員会
Name of Certified Review Board	*** Certified Review Board
上記委員会の認定番号	CRB*****
住所	*****
Address	*****
電話番号	XX - XX XX -XX
電子メールアドレス	CRB***9@***. co. jp
審査受付番号（上記委員会が当該臨床研究に発行した受付番号）	
当該特定臨床研究に対する審査結果	

7 その他の事項

(1) 特定臨床研究の対象者等への説明及び同意に関する事項

特定臨床研究の対象者等への説明及び同意の内容	別紙のとおり
------------------------	--------

(2) 他の臨床研究登録機関への登録

他の臨床研究登録機関発行の研究番号	UMIN 0000*****
他の臨床研究登録機関の名称	大学病院医療情報ネットワーク
Issuing Authority	University Hospital Medical Information Network

(3) 特定臨床研究を実施するに当たって留意すべき事項

備考	国際共同研究	<input type="checkbox"/> 該当する	<input checked="" type="checkbox"/> 該当しない
	遺伝子治療等臨床研究に関する指針（平成27年厚生労働省告示第344号）の対象となる臨床研究	<input type="checkbox"/> 該当する	<input checked="" type="checkbox"/> 該当しない
	遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成15年法律第97号）の対象となる薬物を用いる臨床研究	<input type="checkbox"/> 該当する	<input checked="" type="checkbox"/> 該当しない
	生物由来製品に指定が見込まれる薬物を用いる臨床研究	<input type="checkbox"/> 該当する	<input checked="" type="checkbox"/> 該当しない

(4) 全体を通しての補足事項等

その他 1	
その他 2	
その他 3	

(留意事項)

- 1 用紙の大きさは、A 4 とすること。
- 2 提出は、正本 1 通とすること。
- 3 1 の「e-Rad番号」、2 (1) の「対象疾患コード」、「対象疾患キーワード」、「介入コード」、「介入キーワード」については、任意記載とする。
- 4 1 (1) 「Scientific Title (Acronym)」の欄には、Scientific Titleの後に、( ) でその略称を記載すること。「Public Title (Acronym)」の欄も同様とする。
- 5 1 (3) の研究責任医師以外の臨床研究に従事する者に関する事項の「氏名」の欄には、所属における担当部門の長ではなく、当該特定臨床研究における担当責任者を記載すること。
- 6 1 (3) 「研究代表医師・研究責任医師以外の研究を総括する者」、5 (1) 「研究資金等の提供組織名称」、5 (2) 「研究資金等の提供組織名称」については、個別の研究毎にSecondary Sponsorの該当性を判断し、記入すること。Secondary Sponsorは、Primary Sponsor（研究責任医師）が負う研究の実施に係る責務のうち、研究の立案や研究資金の調達に係る責務について、Primary Sponsor（研究責任医師）と共同してその責務を負う者とする。
- 7 2 (1) の「第1症例登録日」については、空欄で提出すること。ただし、第1症例登録後遅滞なく、法第6条第1項の規定による実施計画の変更を行うこと。
- 8 2 (2) の「一般名称等」については、医薬品、医療機器又は再生医療等製品のうち該当する項目にのみ記載すること。
- 9 3 (2) の「主たる評価項目に係る研究結果」については、空欄で提出すること。ただし、臨床研究法施行規則第24条第2項の主要評価項目報告書を作成後遅滞なく、法第6条第1項の規定による実施計画の変更を行うこと。
- 10 7 (1) の「特定臨床研究の対象者等への説明及び同意の内容」の欄には、その記載事項の全てを記載する事ができないときには、同欄に「別紙のとおり。」と記載し、別紙を添付すること。

## 研究計画書

# 左室収縮性が保持された心不全を合併した 2 型糖尿病患者における SGLT2 阻害薬 イプラグリフロジンの心不全指標 に及ぼす影響に関する 無作為化非盲検並行群間比較試験

### ○研究代表機関・研究代表医師

代表機関：AB 大学病院

研究代表医師：循環器内科 教授 山田 太郎

### 共同研究機関・研究責任医師

共同研究機関：CD 病院

研究責任医師：循環器内科 部長 鈴木 一郎

版数：第 1.1 版

作成年月日：2019 年 10 月 30 日

---

## 目次

1. 臨床研究の概要.....	6
1.1 【概要】 .....	6
1.2 【概略図（フロー図）】 .....	9
1.3. 【研究スケジュール】 .....	10
2. 略号、用語一覧.....	11
3. 研究の実施体制.....	12
3.1 研究代表医師.....	12
3.2 共同機関の研究責任医師.....	12
3.3 業務委託 .....	12
3.3.1 モニタリング責任者.....	12
3.3.2 監査責任者 .....	13
3.3.3 データマネジメント責任者.....	13
3.3.4 統計解析責任者 .....	13
4. 研究の背景と実施の目的及び意義.....	14
4.1 背景.....	14
4.2 研究の目的及び意義 .....	15
5. 使用する医薬品.....	16
5.1. 研究薬.....	16
5.1.1 研究薬の概要 .....	16
5.1.2 予測される副作用 .....	16
5.1.3 その他の副作用.....	17
5.2 併用禁止 .....	18
5.2.1 併用禁止薬剤 .....	18
5.2.2 併用禁止療法 .....	18
6. 研究対象者の選定方針.....	19
6.1 適格性基準.....	19
6.1.1 選択基準.....	19
6.1.2 除外基準.....	19
6.2 目標症例数.....	20
7. 研究の方法及び期間.....	21
7.1 研究のデザイン .....	21
7.2 研究の方法.....	21
7.2.1 研究実施期間 .....	21
7.2.2 研究対象者の研究参加予定期間 .....	21
7.2.3 研究対象候補者の選出.....	21



---

7.2.4	説明と同意 .....	22
7.2.5	適格性確認 .....	22
7.2.6	症例登録.....	22
7.2.7	盲検化・割付方法 .....	22
7.2.8	登録期間及び研究参加期間の終了後の対応 .....	22
8.	研究薬の入手方法 .....	23
8.1.1	入手方法.....	23
9.	研究対象者への説明と同意の取得.....	24
9.1	説明文書及び同意文書の作成 .....	24
9.2	説明事項 .....	24
9.3	研究対象者に同意を得る方法 .....	24
9.4	代諾者から同意を受ける場合 .....	25
9.5	研究対象者及びその関係者からの相談等への対応.....	25
9.6	研究対象者の意思に影響を与える情報が得られた場合 .....	25
9.7	同意撤回時の対応.....	25
9.8	説明文書・同意文書の改訂 .....	26
10.	評価項目 .....	27
10.1	主要評価項目 .....	27
10.2	副次評価項目および探索的評価項目 .....	27
10.3	安全性評価項目 .....	27
11.	有害事象・疾病等 .....	29
11.1	定義.....	29
11.1.1	有害事象.....	29
11.1.2	疾病等 .....	29
11.1.3	重篤な有害事象・疾病等 .....	29
11.1.4	予測できない重篤な有害事象・疾病等 .....	29
11.2	研究との因果関係の判断方法 .....	29
11.3	予測性の判断方法.....	30
11.4	有害事象の記録 .....	30
11.5	疾病等の報告 .....	30
11.6	有害事象発現時の研究対象者の観察 .....	31
12.	観察及び検査項目 .....	32
12.1	研究対象者背景 .....	32
12.2	研究薬服薬状況 .....	32
12.3	体重・脈拍数・血圧等バイタルサイン .....	32
12.4	臨床検査 .....	33
12.5	その他特殊評価 .....	34

---

12.6併用薬・療法.....	34
12.7試料の採取及び測定.....	34
13.統計学的事項.....	35
13.1研究対象者の取扱い.....	35
13.1.1 研究対象者の定義.....	35
13.1.2 解析対象集団の定義.....	35
13.2データベース及び症例の固定.....	35
13.3解析方法.....	35
13.4中間集計.....	37
13.5統計解析計画の変更.....	37
14.試料・記録（データを含む）の取扱い及び保管に関する事項.....	38
14.1データの収集.....	38
14.2症例報告書作成（EDC システムの入力）及び保管管理.....	38
14.3記録の保管.....	38
14.4記録の保管期間・場所.....	39
14.5試料・記録の廃棄方法.....	39
14.6他機関への試料・記録の提供.....	39
14.7記録、試料の授受に関する記録.....	39
15.品質管理及び品質保証に関する事項.....	40
15.1原資料.....	40
15.2原資料等の直接閲覧.....	40
15.3データマネジメント.....	40
15.4モニタリング.....	40
15.5監査.....	40
16.倫理.....	41
16.1法令・指針の遵守.....	41
16.2研究対象者の人権保護.....	41
16.2.1 個人情報の取り扱い.....	41
16.2.2 匿名化の方法.....	41
16.3安全性・不利益への配慮.....	42
16.3.1 研究対象者に生じる利益.....	42
16.3.2 研究対象者に生じる負担及び予測されるリスク.....	42
16.3.3 遺伝子的特徴に関する研究結果の取扱い.....	42
16.4認定臨床研究審査委員会.....	42
17.金銭の支払い及び健康被害補償.....	43
17.1研究対象者の費用負担.....	43
17.2健康被害補償.....	43

---

17.3賠償.....	43
18.法令に基づく報告及び共有に関する取り決め.....	44
18.1研究計画書の遵守及び変更 .....	44
18.1.1 研究計画書の遵守 .....	44
18.1.2 研究計画書の変更・改訂 .....	44
18.2定期報告事項及び時期 .....	44
18.3不適合報告.....	44
18.4厚生労働大臣への報告 .....	44
18.5公表に関する取決め .....	45
18.5.1 研究計画の登録.....	45
18.5.2 研究結果の公表 .....	45
18.5.3 研究対象者に対する開示 .....	45
19.中止と終了 .....	46
19.1研究対象者の参加中止 .....	46
19.2研究全体の中止・中断 .....	46
19.3研究の終了.....	47
19.4研究終了後の対応.....	47
20.利益相反に関する事項 .....	48
20.1資金提供者.....	48
20.2利益相反の管理 .....	48
20.3知的財産権.....	48
21.参考資料及び文献 .....	49

# 1. 臨床研究の概要

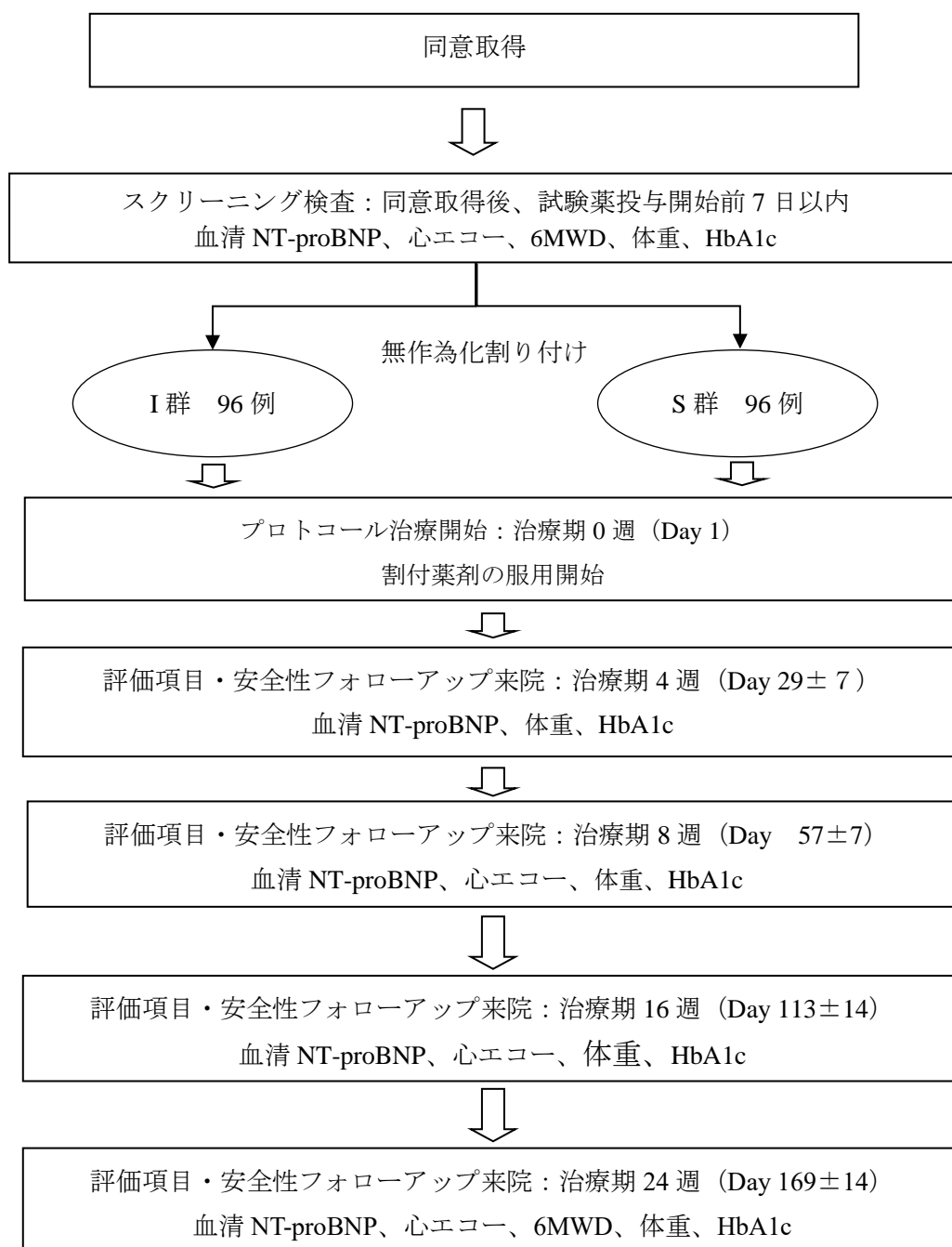
## 1.1 【概要】

研究課題名	左室収縮性が保持された心不全を合併した 2 型糖尿病患者における SGLT2 阻害薬イブラグリフロジンの心不全指標に及ぼす影響に関する無作為化非盲検並行群間比較試験
研究の目的	左室収縮性が保持された心不全 (HFpEF) を合併した 2 型糖尿病患者において、イブラグリフロジン 50 mg を 1 日 1 回 24 週間投与し、心不全指標である血清 NT-proBNP レベルに及ぼす影響を、糖尿病に対する標準治療と比較検討する。
研究のデザイン	無作為化、非盲検、並行群間比較、多施設共同介入研究
研究薬	イブラグリフロジン L-プロリン錠
評価項目	<p><u>主要評価項目</u>：治療期 24 週時の血清 NT-proBNP のベースライン（治療開始前）からの変化</p> <p><u>副次評価項目</u>：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 治療期 24 週時の 6 分間歩行距離のベースラインからの変化</li> <li>(2) 治療期 4, 8, 16 週時の血清 NT-proBNP のベースラインからの変化</li> <li>(3) 治療期 4, 8, 16, 24 週時の心エコー評価 (E/e', LV mass index, LA volume index) のベースラインからの変化</li> <li>(4) 治療期 4, 8, 16, 24 週時の体重のベースラインからの変化</li> <li>(5) 治療期 4, 8, 16, 24 週時の HbA1c のベースラインからの変化</li> </ol> <p><u>安全性の評価項目</u>：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 心不全による入院</li> <li>(2) 心血管死、全死亡</li> <li>(3) その他有害事象</li> </ol>
対象	<p><u>対象患者</u>：左室駆出率が保持された心不全を合併した 2 型糖尿病</p> <p><u>選択基準</u>：以下の基準に該当する患者を、本研究に組み入れる。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 参加について、本人から文書にて同意が得られた</li> <li>(2) 同意取得日の年齢が 40 歳以上 (性別は不問)</li> <li>(3) 2 型糖尿病と診断されている</li> <li>(4) 同意取得日前 8 週間以内の HbA1c が 6.5%以上、かつ、9.0%未満 (ただし、SU 剤、グリニド製剤使用の患者は 7.0%以上とする)</li> <li>(5) 心不全と診断されている患者</li> <li>(6) 心エコーによる左室駆出率が 50%以上</li> <li>(7) 血清 NT-proBNP が 400 pg/mL 以上 (ただし、6 ヶ月以内に心不全入院歴がある場合は NT-proBNP のレベルは問わない)</li> <li>(8) 同意取得日前 8 週間以内の NYHA 心機能分類が II-III</li> <li>(9) 少なくとも同意取得日 8 週間前から同意取得日まで糖尿病治療薬および心不全治療薬の用法用量を変更していない</li> </ol> <p><u>除外基準</u>：以下の基準のいずれかに該当する患者は、本研究に組み入れない。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 2 ヶ月以内にイブラグリフロジンあるいは他の SGLT2 阻害薬での治療をしている患者</li> <li>(2) GLP-1 受容体作動薬で治療されている患者</li> </ol>

	<p>(3) インスリン製剤による血糖管理が必要とされる状態の患者（重症ケトーシス、糖尿病性昏睡または前昏睡、重症感染症、手術前後、重症な外傷のある患者等）</p> <p>(4) <math>eGFR &lt; 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2</math> BSA の腎機能障害患者（イプラグリフロジンの効果が十分に得られない可能性がある）</p> <p>(5) 過去に EF50%未満であった患者</p> <p>(6) 肥大型心筋症や拘束型心筋症、収縮性心膜炎などに伴って拡張機能障害が生じていると考えられる患者</p> <p>(7) 同意取得日前 12 週間以内に以下の疾患の既往のある患者；急性冠症候群、脳血管障害、心筋炎、重症弁膜症</p> <p>(8) NYHA 心機能分類で IV の心不全症状のある患者</p> <p>(9) BMI が <math>18.5 \text{ kg/m}^2</math> 未満の患者</p> <p>(10) 肝疾患のある患者</p> <p>(11) 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある女性患者</p> <p>(12) 悪性腫瘍と診断されている患者または悪性腫瘍が疑われている患者（ただし、同意取得前 1 年間に抗癌剤の治療をせず、これからもその予定がないと医師が判断した場合は対象とする）</p> <p>(13) 3 ヶ月以内に他の治験中の薬剤又は未承認薬剤の投与を受けた患者</p> <p>(14) その他、研究担当医師が本研究の対象として不適当と判断した患者</p>
研究方法	<p><u>イプラグリフロジン（I）群</u>：治療期 0 週（Day 1）より、それまでの治療に加え、イプラグリフロジン錠 50 mg を 1 日 1 回朝食前または朝食後に経口投与し、治療期 24 週まで継続する。必要に応じてイプラグリフロジン錠以外の経口血糖降下薬を調整する。</p> <p><u>標準治療（S）群</u>：治療期 0 週（Day 1）より、それまでの治療に加え、必要に応じて用量を調整、あるいは SGLT2 阻害薬以外の経口血糖降下薬を追加し、治療期 24 週まで継続する。</p>
目標症例数	192 例（I 群：96 例、S 群：96 例）
研究実施期間	jRCT 登録～2022 年 3 月 31 日
登録期間	jRCT 登録～2021 年 6 月 30 日
参加期間	同意から最終来院まで 16 週間
併用禁止	<p><u>併用禁止薬剤</u>：研究期間中は、以下の薬剤の併用を禁止する。</p> <p>(1) 研究薬以外の SGLT2 阻害薬</p> <p>(2) GLP-1 受容体作動薬</p> <p>(3) インスリン製剤</p> <p>(4) 他の治験中の薬剤又は未承認薬</p> <p><u>併用禁止療法</u>：研究期間中は、以下の療法を禁止する。</p> <p>併用禁止療法はない。</p> <p><u>併用必須薬剤</u>：研究期間中は、以下の薬剤の併用を必須とする。</p> <p>併用必須薬剤はない。</p> <p><u>併用必須療法</u>：研究期間中は、以下の療法を必須とする。</p> <p>併用必須療法はない。</p> <p><u>併用制限薬剤</u>：研究期間中は、以下の薬剤の併用を制限する。</p>

	併用制限薬剤はない。 併用制限療法：研究期間中は、以下の療法の併用を制限する。 併用制限療法はない。
研究組織	○研究代表医師・代表機関 AB 大学病院 循環器内科 教授 山田 太郎 代表機関の研究に関する問い合わせ先 AB 大学病院 循環器内科 佐藤 二郎 データマネジメント担当機関 株式会社△△ データサイエンス部 部長 赤木 太郎 モニタリング担当機関 株式会社△△ 事業推進部 部長 青山 次郎 監査担当機関 株式会社△△ 監査室 黄原 一 統計解析担当機関 株式会社△△ 統計解析部 部長 黒田 了 共同研究機関の研究責任医師 CD 病院 循環器内科 鈴木 一郎 共同研究機関の研究に関する問い合わせ先 CD 病院 循環器内科 吉田 三郎

## 1.2 【概略図（フロー図）】



### 1.3. 【研究スケジュール】

表 1.3-1 研究スケジュール

観察検査項目		スクリーニング	治療期間					中止時 <sup>d)</sup>
		同意取得後 研究薬投与開始前 7 日以内 (ベースライン)	治療期 0 週 (Day 1)	治療期 4 週 (Day 29 ±7 日)	治療期 8 週 (Day 57 ±7 日)	治療期 16 週 (Day 113 ±14 日)	治療期 24 週 (Day 169 ±14 日)	
同意取得	●							
研究対象者 背景		●						
無作為化 <sup>a)</sup>		●						
研究薬投与								
血液検査 <sup>b)</sup>		●		●	●	●	●	●
尿検査		●		●	●	●	●	●
心電図検査		●		●	●	●	●	●
心エコー検査 <sup>c)</sup>		●		●	●	●	●	●
体重測定		●		●	●	●	●	●
バイタルサイン		●		●	●	●	●	●
6-MWD		●		—	—	—	●	
胸部 X 線検査		●		—	●	●	●	●
妊娠検査		●						
研究薬の服薬状況				●	●	●	●	●
併用薬の 確認								
有害事象								

a) : 適格性を確認後、無作為化を行う。

b): 血液学検査、血清生化学検査、血清 NT-proBNP、血中 HbA1c

c) : LVEF は modified Simpson 法による。左室拡張能の計測はドプラ法による。

d)：中止時には対象患者の情報を収集し、適切な対処を行うものとする。この観点から、可能な限り血液検査、尿検査、心電図、心エコー検査及び胸部 X 線検査を実施する。



## 2. 略号、用語一覧

略号	英名	和名
ACE	Angiotensin Converting Enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ALP	Alkaline Phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ARB	Angiotensin II Receptor Blocker	アンジオテンシン受容体遮断薬
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク
CTR	Cardiothoracic Ratio	心胸郭比
BUN	Blood Urea Nitrogen	血中尿素窒素
Ca	Calcium	カルシウム
CK	Creatine Kinase	クレアチンキナーゼ
Cl	Chloride	クロール
EDC	Electronic Date Capture	電子的データ収集システム
E	Mitral Flow Velocity during Early Diastole	左室拡張早期流入血流速
e'	Mitral Annulus Velocity during Early Diastole	拡張早期僧帽弁輪部速度
E/e'	E over e prime	拡張早期流入血流速・弁輪速度比
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
$\gamma$ -GTP	Gamma-glutamyl Transpeptidase	ガンマグルタミントランスペプチターゼ
GLP-1	Glucagon-like Peptide-1	グルカゴン様ペプチド-1
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン エーワンシー
HCG	Human Chorionic Gonadotropin	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
HFpEF	Heart Failure with Preserved Ejection Fraction	左室収縮能の保持された心不全
HFrEF	Heart Failure with Reduced Ejection Fraction	左室収縮能の低下した心不全
Ht	Hematocrit	ヘマトクリット
ITT	Intention to Treat Population	包括解析対象集団
jRCT	Japan Registry of Clinical Trials	臨床試験登録データベース
K	Potassium	カリウム
LAVI	Left Atrial Volume Index	左房容積係数
LDH	Lactate Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction	左室駆出率
LVMI	Left Ventricular Mass Index	左室重量係数
Mg	Magnesium	マグネシウム
Na	Sodium	ナトリウム
P	Phosphorus	リン
PPS	Per Protocol Set	研究計画書に適合した対象集団
PT	Preferred Term	基本語
sCr	Serum Creatinine	血清クレアチニン
SGLT2	Sodium-Glucose Cotransporter 2	ナトリウム-グルコース共輸送体 2
6-MWD	Six-minute Walk Test Distance	6 分間歩行距離
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SP	Safety Population	安全性評価対象集団
SU	Sulfonylurea	スルフォニル尿素

---

### 3. 研究の実施体制

本研究は以下の組織により実施、運営される。

#### 3.1 研究代表医師

【所属機関名・所属・役職・氏名】

AB 大学病院 循環器内科 教授 山田 太郎

【連絡・問い合わせ先】

機関名：AB 大学病院 循環器内科

住所：東京都新宿区〇〇1-1-1

電話：03-XXXX-XXXX

【役割及び責任】

所属実施医療機関における本研究に係る業務を統括する。また、本研究を実施する全ての実施医療機関の研究責任医師を代表し、研究全体が適正に実施されるように業務受託機関を指示・監督する。

#### 3.2 共同機関の研究責任医師

【所属機関名・所属・役職・氏名】

CD 病院 循環器内科 部長 鈴木 一郎

【連絡・問い合わせ先】

住所：東京都中央区〇〇1-1-1

TEL：03-XXXX-XXXX

【役割及び責任】

本研究の実施に際し、所属実施医療機関における本研究に係る業務を統括する。

#### 3.3 業務委託

研究代表医師は、以下の各業務を業務受託機関に委託する。また、委託を受けた者が遵守すべき事項について、委託内容を確認する。研究代表医師は、業務受託機関に対し、業務進捗及び結果に関する報告書の提出を義務付け、業務内容を逐次把握すると共に、問題が認められた場合は、業務内容の改善を指示する。

- (1) モニタリング
- (2) 監査
- (3) データマネジメント
- (4) 統計解析

##### 3.3.1 モニタリング責任者

【所属機関名・所属・役職・氏名】

株式会社△△ 事業推進部 部長 青山 次郎

【連絡・問い合わせ先】

住所：東京都新宿区▲▲1-1-1

---

TEL : 03-XXXX-XXXX

【役割及び責任】

別途定めるモニタリング手順書に従ってモニタリングを実施し、本研究が研究実施計画書、業務手順書、適応される規制要件に従って実施、記録及び報告されていることを確認する。

### 3.3.2 監査責任者

【所属機関名・所属・役職・氏名】

株式会社△△ 監査室 黄原 一

【連絡・問い合わせ先】

住所：東京都新宿区▲▲1-1-1

TEL : 03-XXXX-XXXX

【役割及び責任】

別途定める監査手順書に従って監査を実施し、本研究が研究計画書、業務手順書、適応される規制要件に従って実施、記録及び報告されていることを、本研究の関係者から独立した立場で検証する。

### 3.3.3 データマネジメント責任者

【所属機関名・所属・役職・氏名】

株式会社△△ データサイエンス部 部長 赤木 太郎

【連絡・問い合わせ先】

住所：東京都新宿区▲▲1-1-1

TEL : 03-XXXX-XXXX

【役割及び責任】

別途定めるデータマネジメント計画書に従い、データマネジメント業務を行う。

### 3.3.4 統計解析責任者

【所属機関名・所属・役職・氏名】

株式会社△△ 統計解析部 部長 黒田 了

【連絡・問い合わせ先】

住所：東京都新宿区▲▲1-1-1

TEL : 03-XXXX-XXXX

【役割及び責任】

別途定める解析計画書に従い、解析業務を行う。

---

## 4. 研究の背景と実施の目的及び意義

### 4.1 背景

近年、慢性心不全の患者が社会の高齢化や生活習慣の変化に伴って加速度的に増加し、心不全パンデミックと形容されるに至っている。なかでも糖尿病は心不全の発症および予後に強い関連が示唆されており、実際に大規模コホート研究によると糖尿病患者における心不全の有病率は10–23%と報告されている<sup>1)</sup>。我が国の糖尿病患者は既に1000万人超と推計されており<sup>2)</sup>、今後さらに増加することを考えると、糖尿病の治療とともに心不全の発症予防および治療は喫緊の課題となっている。

糖尿病は虚血性心疾患や高血圧症を増悪させるため、虚血性心筋症、高血圧性心筋症としてそれぞれ二次的に心不全を増悪させ、収縮性の低下した心不全（HFrEF）を惹起することはよく知られるところであるが、それとは別に糖尿病患者では、高血糖状態が酸化ストレスや慢性炎症の亢進を引き起こすことによって、血管内皮障害、心筋肥大、心筋線維化などが進行して、心筋の拡張機能障害（拡張不全）を主病態とする収縮性の保持された心不全（HFpEF）が高率に認められることが明らかになってきた<sup>3),4)</sup>。

HFrEFの薬物治療には、神経内分泌系の亢進を抑制するアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬あるいはアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）、 $\beta$ 遮断薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRA）が推奨されており、また、うっ血による心負荷軽減のために利尿薬が使用されている。糖尿病患者のHFrEFの場合もこれは同様である<sup>5)</sup>。

一方、HFpEFの薬物治療でclass 1として推奨される薬剤は心不全症状改善を目的とした利尿薬のみであり、HFpEFに対する有用な薬物治療は確立されていない<sup>6)</sup>。HFpEF患者には利尿薬を必要に応じて投与するとともに、心不全増悪の回避を期待して高血圧や糖尿病など併存症の管理が主体となる。しかしながら、従来の血糖降下薬を用いた糖尿病治療ではHFpEFの発症や再増悪を含む心血管イベントの抑制は得られていない<sup>7)</sup>。

このような状況にあって、最近、新規の抗糖尿病薬であるSGLT2阻害薬を、標準的な経口血糖降下薬による治療を実施中の2型糖尿病患者に追加投与（エンパグリフロジン；EMPA-REG-OUTCOME試験、カナグリフロジン；CANVASプログラム、ダパグリフロジン；DECLARE-TIMI58試験）したところ、SGLT2阻害薬追加群においてプラセボ群よりも心不全による入院または心血管死が減少したことが相次いで報告された<sup>7),8),9)</sup>。これらの結果は、SGLT2阻害薬が、血糖管理に有効であるだけでなく、その作用機序とは異なる何らかの作用によって心血管イベント、特に心不全の発症あるいは再増悪を抑制する可能性を示唆するものである。しかしながら、これら大規模臨床試験はいずれも対象を心不全合併の糖尿病に限定したものではないため、心機能に関連するパラメータへの影響については不明である。

---

## 4.2 研究の目的及び意義

そこで、我々は、SGLT2 阻害薬イプラグリフロジンに着目し、左室収縮性の保持された心不全を合併した糖尿病に対する心機能改善効果を明らかにすることを企画した。

本薬剤については、少数例での検討ではあるが、NYHA II または III の心不全を合併した糖尿病患者 20 例に 4 日間投与したところ、軽度の利尿効果が認められるとともに心室壁の負荷の指標である血漿 BNP の明瞭な低下が確認され、安全性にも問題はないことが報告されている<sup>10)</sup>。また、1 例報告ではあるが、高齢の糖尿病合併 HFpEF において、従来の糖尿病治療薬に本薬剤を追加し長期経過観察したところ、血糖管理状態が改善し、NYHA class III が II に改善し、この時血漿 BNP の明らかな低下が認められている<sup>11)</sup>。従って、本薬剤は他の SGLT2 阻害薬同様に、電解質バランスや腎機能に影響することなく心室壁の負荷を軽減して、心不全に対する治療効果を発揮することが期待される。

本研究では HFpEF を合併する糖尿病患者を対象として、本薬剤を 24 週間にわたって経口投与し、心不全指標として血漿 BNP に代えて血清 NT-proBNP を追跡して変動の程度を検討し、併せて運動耐容能の指標として 6 分間歩行距離に及ぼす効果を、従来の標準的な経口血糖降下薬と比較する。

本研究は、薬物治療法が未だに確立していない HFpEF 合併糖尿病患者に対して、貴重な治療選択肢を提示する一助になるものと考ええる。

## 5. 使用する医薬品

### 5.1 研究薬

#### 5.1.1 研究薬の概要

研究薬名（一般名）	イプラグリフロジン L-プロリン
製造元	○×製薬株式会社
剤形	錠剤 25mg／50mg
成分・含量	イプラグリフロジン L-プロリン 32.15mg／64.3mg（イプラグリフロジンとして 25mg／50mg）含有
貯法	室温保存
効能・効果	2 型糖尿病、 1 型糖尿病
用法・用量	（2 型糖尿病）通常、成人にはイプラグリフロジンとして 50mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100mg 1 日 1 回まで増量することができる。
副作用	詳細は「5.1.2」を参照。
本研究での研究薬の入手方法	通常の保険診療時に準じる。
保険適応の有無	本研究の対象は本研究用薬の適応症を有する患者であり、使用量も保険適応の範囲内である。

#### 5.1.2 予測される副作用

承認時までの国内の臨床試験では、重大な副作用として、低血糖（1.0%）、腎盂腎炎（0.1%）、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）（頻度不明）、敗血症（頻度不明）、脱水（0.2%）、ケトアシドーシス（頻度不明）、が認められた。また、研究実施中は常に最新の添付文書を使用して判断を行うこととする。

##### 5.1.2.1 主な副作用

承認時までの国内の臨床試験では、1,669 例中 549 例（32.9%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は頻尿 149 例（8.9%）、口渇 71 例（4.3%）、便秘 53 例（3.2%）、尿中  $\beta 2$  ミクログロブリン増加 41 例（2.5%）、体重減少 39 例（2.3%）であった。

### 5.1.3 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1 %未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害			貧血	
眼障害			糖尿病網膜症	眼瞼浮腫
胃腸障害		便秘	下痢、胃炎、胃食道逆流性疾患、上腹部痛、腹部膨満、齲歯、悪心	嘔吐
全身障害及び投与局所様態		口渇、体重減少	空腹、倦怠感	顔面浮腫、脱力感
肝胆道系障害			肝機能異常、脂肪肝	
感染症		膀胱炎	鼻咽頭炎、外陰部膣カンジダ症、細菌尿	
代謝及び栄養障害			ケトーシス	
筋骨格系及び結合組織障害			筋痙攣	筋肉痛、背部痛
神経系障害			糖尿病性ニューロパチー、浮動性めまい、体位性めまい、頭痛、感覚鈍麻	
腎及び尿路障害	頻尿	多尿	尿管結石、腎結石症	
生殖系及び乳房障害		陰部そう痒症		
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			上気道の炎症	
皮膚及び皮下組織障害			湿疹、発疹、蕁麻疹、薬疹、そう痒症	
血管障害			高血圧	
臨床検査		尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン増加、血中ケトン体増加	尿中 $\beta$ -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、尿潜血陽性、尿中アルブミン/クレアチニン比増加、尿中ケトン体陽性、尿中 $\alpha 1$ ミクログロブリン増加、尿量増加	

---

## 5.2 併用禁止

以下の薬剤は、研究期間中、併用を禁止する。

### 5.2.1 併用禁止薬剤

- (1) 研究薬以外の SGLT2 阻害薬
- (2) GLP-1 受容体作動薬
- (3) インスリン製剤
- (4) 他の治験中の薬剤又は未承認

**【設定根拠】**

- (1) 本研究薬の評価に影響を及ぼすため設定した。
- (2),(3) 本研究薬との併用で低血糖リスクの上昇が懸念されるため、設定した。
- (4) 被験者の安全性確保のため設定した。

### 5.2.2 併用禁止療法

本研究において併用禁止療法はない。



---

## 6. 研究対象者の選定方針

### 6.1 適格性基準

#### 6.1.1 選択基準

以下の基準を全て満たす患者を対象とする。

- (1) 参加について、本人から文書にて同意が得られた
- (2) 同意取得日の年齢が 40 歳以上（性別は不問）
- (3) 2 型糖尿病と診断されている
- (4) 同意取得日前 8 週間以内の HbA1c が 6.5%以上、かつ、9.0%未満（ただし、SU 剤、グリニド製剤使用の患者は 7.0%以上とする）
- (5) 心不全と診断されている
- (6) 心エコーによる左室駆出率が 50%以上
- (7) NT-proBNP が 400 pg/mL 以上（ただし、6 ヶ月以内に心不全増悪に伴う入院歴がある場合は NT-proBNP のレベルは問わない）
- (8) 同意取得日前 8 週間以内の NYHA 心機能分類が II-III
- (9) 少なくとも同意取得日 8 週間前から同意取得日まで糖尿病治療薬および心不全治療薬の用法用量を変更していない患者

#### 【設定根拠】

- (1) 倫理的配慮の観点から設定した。
- (2) 左室収縮能性が保持された心不全 HFpEF の発症年齢を考慮し設定した。
- (3) 本剤の適用対象患者であるため設定した。
- (4) 糖尿病の標準治療薬処方下で許容可能な範囲を考慮し設定した。
- (5)～(8) HFpEF の選択基準として設定した。
- (9) 有効性評価への影響を考慮し設定した。

#### 6.1.2 除外基準

以下のうち一つでも該当する患者は、対象として除外する。

- (1) 2 ヶ月以内にイブラグリフロジンあるいは他の SGLT2 阻害薬での治療をしている患者
- (2) GLP-1 受容体作動薬で治療されている患者
- (3) インスリン製剤による血糖管理が必要とされる状態の患者（重症ケトosis、糖尿病性昏睡または前昏睡、重症感染症、手術前後、重症な外傷のある患者等）
- (4) eGFR <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> BSA の腎機能障害患者（イブラグリフロジンの効果が十分に得られない可能性がある）
- (5) 過去に EF50%未満であった患者
- (6) 肥大型心筋症や拘束型心筋症、収縮性心膜炎などに伴って拡張機能障害が生じていると考えられる患者
- (7) 同意取得日前 12 週間以内に以下の疾患の既往のある患者；急性冠症候群、脳血管障害、心筋炎、重症弁膜症
- (8) NYHA 機能分類で IV の心不全症状のある患者

- 
- (9) BMI が 18.5 kg/m<sup>2</sup> 未満の患者
  - (10) 肝疾患のある患者
  - (11) 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある女性患者
  - (12) 悪性腫瘍と診断されている患者または悪性腫瘍が疑われている患者（ただし、同意取得前 1 年間に抗癌剤の治療をせず、これからもその予定がないと医師が判断した場合は対象とする）
  - (13) 3 ヶ月以内に他の治験中の薬剤又は未承認薬剤の投与を受けた患者
  - (14) その他、研究担当医師が本研究の対象として不適当と判断した患者

**【設定根拠】**

- (1)~(6) 有効性の評価への影響を考慮し設定した。
- (7)~(13) 安全性を考慮し設定した。
- (14) 研究責任（分担）医師が、他の全般的要因も勘案して判断するために設定した。

## 6.2 目標症例数

192 例

**【設定根拠】**

本研究では、目標症例数として 192 例を予定している。この目標症例数の算出は、有効性の主要評価項目（治療期 16 週時とベースライン（治療開始前）の血漿 NT-proBNP の変化）に基づく。

左室駆出率が保持された心不全患者を対象としたアンジオテンシン受容体拮抗薬-ネブリライシン阻害薬の PARAMOUNT 試験の結果によれば、ベースラインからの 12 週時の血清 NT-proBNP の幾何平均の低下率は、LCZ696（サクビトリル バルサルタンナトリウム水和物）群では 23%、これに対してバルサルタン群では 3%であった<sup>12)</sup>。また、Case-report ではあるが、HFpEF を合併する糖尿病患者に、イブラグリフロジンを 1 年間投与したところ BNP の 36%低下がみられ、NYHA の改善（III→II）したことが報告されている<sup>11)</sup>。

そこで、これらを参考として、本研究では、ベースラインからの 24 週時の NT-proBNP の幾何平均の低下率について、標準治療群では低下が見られず、一方イブラグリフロジン群では 30%となることを期待する。また、症例数算出にあたって、イブラグリフロジン群のベースラインと 24 週時の NT-proBNP の変化に対する標準偏差の自然対数は、PARAMOUNT 試験の症例数設計と同じく 0.83 を想定する。

これらの想定に沿って、ベースラインと 24 週時の NT-proBNP の幾何平均の自然対数に対して 2 標本 t 検定を実施し、有意水準 5%（両側）のもとで検出力 80%を確保するためには、172 例（イブラグリフロジン群 86 例、標準治療群 86 例）が必要である。ここで、評価不可能の発生割合を 10%とすると、192 例（イブラグリフロジン群 96 例、標準治療群 96 例）が必要と考えられる。

## 7. 研究の方法及び期間

### 7.1 研究のデザイン

無作為化、非盲検、並行群間比較、多施設共同介入研究

#### 【設定根拠】

主要評価項目が血清 NT-proBNP のベースラインからの変化であり、客観性が保たれる評価項目と考えられることから、非盲検試験とした。

### 7.2 研究の方法

研究責任（分担）医師は、イプラグリフロジン（I）群に割り付けられた患者に対して、治療期 0 週（Day 1）より、それまでの治療に加え、イプラグリフロジン錠 50 mg を 1 日 1 回朝食前または朝食後に経口投与し、治療期 24 週まで継続する。必要に応じてイプラグリフロジン錠以外の経口血糖降下薬を調整する。

また、標準治療（S）群に割り付けられた患者に対しては、治療期 0 週（Day 1）より、それまでの治療に加え、必要に応じて用量を調整、あるいは SGLT2 阻害薬以外の経口血糖降下薬を追加し、治療期 24 週まで継続する。

#### 7.2.1 研究実施期間

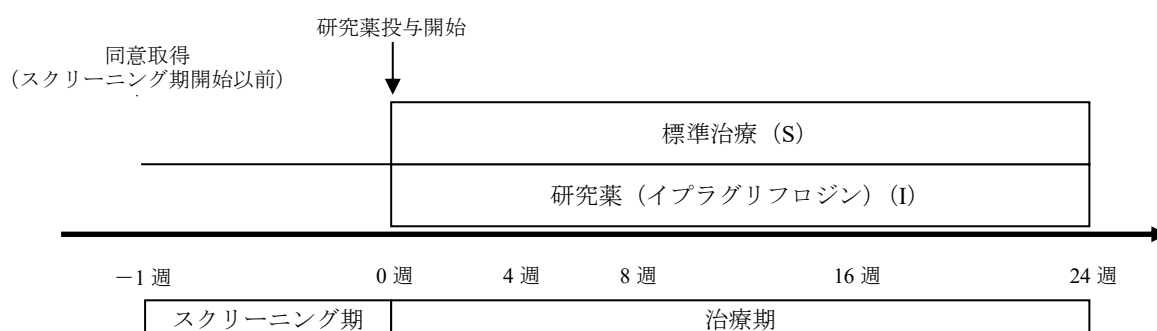
研究全体の実施予定期間：jRCT 登録～2022 年 3 月 31 日

登録予定期間：jRCT 登録～2021 年 6 月 30 日

#### 7.2.2 研究対象者の研究参加予定期間

研究参加期間は、同意取得日から最終観察日までとする。最終観察日は初回投与後 24 週目とする。研究を中止した場合は、「19 項 中止と終了」に従う。

対象：左室収縮性が保持された心不全を合併した 2 型糖尿病患者



#### 7.2.3 研究対象候補者の選出

研究責任（分担）医師は、患者の健康状態、症状、年齢、性別、同意能力、他の試験（試験、臨床研究等）への参加の有無等を考慮し、研究の対象とすることの適否を慎重に検討する。

---

#### 7.2.4 説明と同意

研究責任（分担）医師は、「説明文書」を用いて本研究の対象候補の患者に対して本研究の説明を行い、「同意文書」を用いて調査に対する自由意思による同意を患者本人から取得する。

#### 7.2.5 適格性確認

研究責任（分担）医師は、規定のスクリーニング検査を実施し、選択基準及び除外基準に基づき、研究対象者の適格性を確認する。なお、研究に従事する者は、文書同意を取得した研究対象者について研究対象者スクリーニング名簿等に記載する。

#### 7.2.6 症例登録

研究に従事する者は、患者の適格性を確認後に、固有の番号（研究対象者識別コード）を割り当てる。EDC システムに登録をもって登録完了とする。

#### 7.2.7 盲検化・割付方法

本研究は非盲検試験である。研究対象者の背景因子を揃えるため、無作為化割り付けにより研究対象者を各群に 1 : 1 で振り分ける。無作為化は IWRS システムで行う。割付結果は登録を行うと IWRS システム上で薬剤番号（投与群）が付与される。

#### 7.2.8 登録期間及び研究参加期間の終了後の対応

登録期間及び研究参加期間が終了した後は、研究対象者の病状を観察しながらもっとも適切と考える医療を提供する。

---

## 8. 研究薬の入手方法

### 8.1.1 入手方法

通常の保険診療時に準じる。

---

## 9. 研究対象者への説明と同意の取得

### 9.1 説明文書及び同意文書の作成

研究責任医師は説明文書・同意文書を作成し、認定臨床研究審査委員会の承認を得る。また、必要な場合には速やかに説明文書・同意文書を改訂し、認定臨床研究審査委員会の承認を得る。

### 9.2 説明事項

説明文書・同意文書には、少なくとも以下の事項を含むものとする。

- (1) 実施する特定臨床研究の名称、当該特定臨床研究の実施について実施医療機関の管理者の承認を受けている旨及び厚生労働大臣に実施計画を提出している旨
- (2) 実施医療機関の名称並びに研究責任医師の氏名及び職名（特定臨床研究を多施設共同研究として実施する場合にあっては、研究代表医師の氏名及び職名並びに他の実施医療機関の名称並びに当該実施医療機関の研究責任医師の氏名及び職名を含む。）
- (3) 特定臨床研究の対象者として選定された理由
- (4) 特定臨床研究の実施により予期される利益及び不利益
- (5) 特定臨床研究への参加を拒否することは任意である旨
- (6) 同意の撤回に関する事項
- (7) 特定臨床研究への参加を拒否すること又は同意を撤回することにより不利益な取扱いを受けない旨
- (8) 特定臨床研究に関する情報公開の方法
- (9) 特定臨床研究の対象者又はその代諾者（以下「特定臨床研究の対象者等」という。）の求めに応じて、研究計画書その他の特定臨床研究の実施に関する資料を入手又は閲覧できる旨及びその入手又は閲覧の方法
- (10) 特定臨床研究の対象者の個人情報の保護に関する事項
- (11) 試料等の保管及び廃棄の方法
- (12) 特定臨床研究に対する臨床研究法第二十一条第一項各号に規定する関与に関する状況
- (13) 苦情及び問合せへの対応に関する体制
- (14) 特定臨床研究の実施に係る費用に関する事項
- (15) 他の治療法の有無及び内容並びに他の治療法により予期される利益及び不利益との比較
- (16) 特定臨床研究の実施による健康被害に対する補償及び医療の提供に関する事項
- (17) 特定臨床研究の審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会における審査事項その他当該特定臨床研究に係る認定臨床研究審査委員会に関する事項
- (18) その他特定臨床研究の実施に関し必要な事項

### 9.3 研究対象者に同意を得る方法

研究責任（分担）医師は、認定臨床研究審査委員会の許可を得た説明文書を用いて研究対象者本人にわかりやすく説明し、研究参加について自由意思による同意を文書で得る。同意

---

を得る際には、研究対象者に研究に参加するか否かを判断するのに十分な時間と質問する機会を与え、質問に十分に答える。研究参加への同意には、本研究に関するモニタリング、監査、認定臨床研究審査委員会及び規制当局による調査の際に研究対象者の医療記録が直接閲覧されることへの同意も含むことを説明する。

説明した研究責任（分担）医師及び同意した研究対象者は、同意文書に署名し、各自日付を記入する。

同意取得後、研究責任（分担）医師は同意文書の原本を保管し、説明文書及び同意文書の写しを研究対象者に交付する。

研究に従事する者は、説明文書及び同意文書の写しを研究対象者に渡したことを文書（同意文書の原本、診療録など）に記録する。

#### 9.4 代諾者から同意を受ける場合

本研究では該当しない。

#### 9.5 研究対象者及びその関係者からの相談等への対応

研究責任医師は、研究対象者及びその関係者からの本研究に係る相談窓口を設置し、連絡方法を説明文書に記載する。

研究に従事する者は、研究対象者及びその関係者から受けた全ての質問に対し、速やかに回答し詳細を説明する。（ただし、研究対象者及びその関係者の人権、もしくは研究に従事する者及びその関係者の権利利益の保護のため非公開とすることが必要な内容として、認定臨床研究審査委員会の意見を受けて実施医療機関の管理者が許可したものについては、この限りでない。）

#### 9.6 研究対象者の意思に影響を与える情報が得られた場合

研究責任（分担）医師は、研究実施期間中に研究薬の添付文書改訂などにより研究対象者の研究参加への意思に影響を与える可能性のある情報を入手した場合、当該情報を速やかに研究対象者に説明し、研究に継続して参加するか否かについて研究対象者の意思を確認する。また研究責任（分担）医師は、確認した研究対象者の意思の内容とともに、説明日、説明者、説明内容及び意思を確認した日を診療録などの文書に記録する。また、必要に応じて研究責任医師は説明文書及び同意文書を改訂し、研究代表医師に提出するとともに実施医療機関の管理者に報告し、認定臨床研究審査委員会の承認を得る。すでに研究に参加している研究対象者がいる場合、改訂された説明文書及び同意文書を用いて、同様の手順にて研究継続への文書による同意を取得し、説明文書及び同意文書の写しを研究対象者に交付する。

研究責任（分担）医師は、説明文書及び同意文書の写しを研究対象者に渡したことを文書（同意文書の原本、診療録など）に記録する。

#### 9.7 同意撤回時の対応

研究責任（分担）医師は、研究対象者からの研究参加の同意撤回があった場合研究対象者と相談し、同意撤回に係る理由を確認するとともに、同意撤回後に規定する診察、検査などについて説明する。その後、研究対象者の同意撤回を可能な限り文書により取得する。

---

同意撤回があった研究対象者のデータについては、データの利用について研究対象者から許可が得られなかった場合は全て解析対象から除外する。

## 9.8 説明文書・同意文書の改訂

- (1) 研究対象者の同意に関連し得る新たな重要な情報が得られた場合には、研究責任医師は速やかに当該情報に基づき説明文書・同意文書を改訂し、研究審査委員会の承認を得る。また、研究責任（分担）医師は、すでに研究に参加している研究対象者に対して、当該情報を速やかに伝え、研究への参加継続について、研究対象者の意思を確認する。
- (2) 説明文書・同意文書を改訂後、研究責任（分担）医師は速やかに研究実施期間中の研究対象者に対して改訂した説明文書・同意文書を用いて改めて説明し、研究への参加の継続について研究対象者からの自由意思による同意を文書により得なければならない。



## 10. 評価項目

以下の項目について観察・検査を行う。なお、解析の方法並びに実施時期は「13 項 統計学的事項」を参照。

### 10.1 主要評価項目

#### 【観察・検査項目】

治療期 24 週時の血清 NT-proBNP のベースライン（治療開始前）からの変化

#### 【設定根拠】

心不全患者において、心室壁の負荷の増減に応じて心室筋の NT-proBNP の遺伝子発現が増減し、これに伴って血清 NT-proBNP が変動することから、心不全、特に HFrEF の重症度指標であり、予後予測指標のひとつと考えられてきた。

これに加えて、最近、アンジオテンシン受容体拮抗薬-ネプリライシン阻害薬を用いた HFpEF を対象とした臨床試験において、血清 NT-proBNP の低下とともに NYHA 心機能分類の改善が示唆された<sup>12)</sup>。

これらのことから、本研究では主要評価項目を治療期 24 週時の血清 NT-proBNP のベースライン（治療開始前）からの変化とした。

### 10.2 副次評価項目および探索的評価項目

#### 【観察・検査項目及び検査時期】

- (1) 治療期 24 週時の 6 分間歩行距離のベースラインからの変化
- (2) 治療期 4, 8, 16 週時の NT-proBNP のベースラインからの変化
- (3) 治療期 4, 8, 16, 24 週時の心エコー評価（E/e'、左室重量係数（LVMI）、左房容積係数（LAVI））のベースラインからの変化
- (4) 治療期 4, 8, 16, 24 週時の体重のベースラインからの変化
- (5) 治療期 4, 8, 16, 24 週時の HbA1c のベースラインからの変化

#### 【設定根拠】

(1) 運動耐容能の改善は心不全治療による心負荷軽減に伴って認められ、その指標の一つとして 6 分間歩行距離の測定が簡便に、かつ適切に実施できることから、副次評価項目として設定した。

(2) NT-proBNP の経時変化について評価するため設定した。

(3) 左室拡張機能の心エコー指標の経時変化を評価するため設定した。

(4) 代謝系への影響によって体重減少が起こることが報告されていることから設定した。

(5) 治療期の血糖管理状況を適切に把握するため設定した。

### 10.3 安全性評価項目

#### 【観察・検査項目】

- (1) 心不全による入院
- (2) 心血管死、全死亡
- (3) その他有害事象

#### 【観察・検査時期】

- 投与開始後から研究終了または中止時まで

---

※発現した有害事象は、症状の消失、あるいは研究薬投与前の状態に回復するまで追跡調査する。追跡調査を不必要と判断し追跡調査を打切った場合、又は何らかの理由で追跡調査が実施できなかった場合は、その理由を症例報告書に記入する。

**【設定根拠】**

(1)(2) 研究薬によって心血管イベントの発生が抑制される可能性があるが、本研究は小規模かつ短期間投与によるサロゲートマーカーへの影響を評価するものであることから、心血管イベントについては安全性評価事象として収集する。

---

## 11. 有害事象・疾病等

### 11.1 定義

#### 11.1.1 有害事象

有害事象とは、本研究との因果関係の有無を問わず、研究対象者に生じた全ての好ましくない又は意図しない傷病若しくはその徴候（臨床検査値の異常を含む）をいう。経過中に因果関係が変わる可能性があるため、本研究では有害事象として収集する。

#### 11.1.2 疾病等

疾病等とは有害事象のうち、本研究の実施に起因するものと疑われる疾病、障害若しくは死亡又は感染症（臨床検査値の異常や諸症状を含む）とする。

#### 11.1.3 重篤な有害事象・疾病等

下記のいずれかに該当する場合、重篤な有害事象・疾病等として取り扱う。

- (1) 死に至るもの
- (2) 生命を脅かすもの
- (3) 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- (4) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- (5) 子孫に先天異常を来すもの

#### 11.1.4 予測できない重篤な有害事象・疾病等

重篤な有害事象・疾病等のうち、研究計画書、インフォームド・コンセントの説明文書等において記載されていないもの又は記載されていてもその性質若しくは重症度が記載内容と一致しないものとする。

### 11.2 研究との因果関係の判断方法

全ての有害事象と研究との因果関係を、研究代表医師、研究責任（分担）医師が判断する。判断には介入治療開始との時間的關係だけでなく、基礎疾患の経過、合併症、併用薬、研究手順、事故及びその他の外的因子などに起因することも考慮して判断する。因果関係は以下の基準に従って判断し、記録する。

- (1) 因果関係あり又は否定できない：当該臨床研究又は介入治療によって発現することが既知・未知に関わらず、以下に従って判断する。
  - ・ 研究又は介入治療に起因することが合理的である、または合理的な可能性がある
  - ・ 研究との間に時間的關係がある
  - ・ 他の原因が示せず、研究との因果関係が否定できない
- (2) 因果関係無し：次の基準に従って判断する。
  - ・ 研究又は介入治療に起因することが合理的でない
  - ・ 時間的關係が示せない
  - ・ その他の原因が示せる

### 11.3 予測性の判断方法

有害事象の予測性は、添付文書及びインタビューフォームに基づいて判断する。

### 11.4 有害事象の記録

研究責任（分担）医師は、有害事象が発現した場合、研究対象者に対して速やかに適切な処置を行う。また、当該有害事象名、発現日・転帰日、重篤度、重症度（軽度、中等度、高度）、転帰、本研究との因果関係（関連あり、関連なし）及び経過を記録する。

### 11.5 疾病等の報告

研究責任医師は、表 11.5-1 に該当する重篤な疾病等が発生した場合、当該機関の医療機関の管理者に報告するとともに、研究代表医師に通知する。研究代表医師は、研究責任（分担）医師らの協力を得て報告書を作成し、全ての研究責任医師に情報共有し、必要に応じて注意喚起等の対応を行う。各研究責任医師は、情報共有された疾病等の発生について、それぞれの実施医療機関の管理者に報告するとともに、必要に応じて対応策を講じる。

研究代表医師は、疾病等の重篤性及び予測性に応じて、報告期限までに、認定臨床研究審査委員会及び厚生労働大臣に報告する。

また、本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等の発生（表 11.5-1 の報告対象の疾病等・感染症を除いたもの）については、認定臨床研究審査委員会の定期報告時に報告する。

認定臨床研究審査委員会への報告は、統一書式の使用等の規定の方法を行う。

表 11.5-1 疾病等の報告期限

重篤な疾病等（感染症を除く）	予測性	委員会 報告期限
死亡	できない	15 日
	できる	15 日
1. 治療のための入院又は入院期間の延長 2. 障害 3. 死亡又は障害につながるおそれ 4. 死亡又は 1～3 に準じて重篤 5. 後世代における先天性の疾病等または異常	できない	15 日
	できる	30 日
感染症	予測性	委員会 報告期限
重篤な感染症（上記の死亡及び 1～5 に該当するもの）	できない	15 日
	できる	15 日
感染症（重篤でないもの）	できない	15 日
	できる	—

---

## 11.6 有害事象発現時の研究対象者の観察

研究責任（分担）医師は、研究薬投与開始後、有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）が認められた場合は最善の処置・治療を行う。有害事象等の発現のため、研究の継続が困難と判断した場合は、研究を中止しその後の経過を観察する。なお、研究終了・中止時に研究薬との因果関係が否定できない有害事象が未回復の場合は、消失またはベースラインの状態に回復するまで可能な限り観察を継続する。ただし、研究責任（分担）医師が本研究の影響は消失しており、研究対象者の安全性は十分確保され、それ以上の追跡調査は必要ないと判断した場合はこの限りではない。

---

## 12. 観察及び検査項目

本研究における調査、観察及び評価項目並びに来院スケジュールは以下の通りとする。

Day 1 から治療期 16 週時までを研究薬投与期間と定義する。また、治療期 4 週時から治療期 8 週時の各来院時の許容範囲は、基準来院日の前後 7 日間、治療期 16 週時の来院時の許容範囲は、基準来院日の前後 14 日間とする。研究を中止する際には、研究対象者の同意を得た上で、中止時に規定されている調査、観察及び検査を実施する。調査・観察・検査及び投与スケジュールは「[表 1.3-1](#) 研究スケジュール」を参照する。調査結果は原資料に記録するとともに、電子的データ収集システム（EDC システム）に入力する。

### 12.1 研究対象者背景

#### 【観察・検査項目】

#### (1) 同意取得

文書による同意取得日

#### (2) 研究対象者情報

登録日、研究対象者識別コード、生年月日、身長、性別、人種、既往歴（同意取得前 5 年間）、合併症

#### (3) 心不全の背景

初回診断日、NYHA 心機能分類

#### (4) 心不全の治療歴

薬剤名・療法名、治療開始日及び治療終了日

#### (5) 2 型糖尿病の治療歴

薬剤名・療法名、治療開始日及び治療終了日

#### 【観察・検査時期】

- スクリーニング期間

### 12.2 研究薬服薬状況

#### 【観察・検査項目】

- 投与開始日、投与終了日、1 日投与量

#### 【観察・検査時期】

- 治療期 4 週、8 週、16 週、24 週時の各来院時

### 12.3 体重・脈拍数・血圧等バイタルサイン

以下の項目について観察・検査を行う。

#### (1) バイタルサイン

##### 【観察・検査項目】

- 体重、脈拍数、収縮期血圧、拡張期血圧

##### 【観察・検査時期】

- スクリーニング時、治療期 4 週、8 週、16 週、24 週時、中止時の各来院時

---

## 12.4 臨床検査

以下の項目について観察・検査を行う。

### (1) 血液学検査

#### 【観察・検査項目】

- 赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球数、好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数、好塩基球数

#### 【観察・検査時期】

- スクリーニング時、治療期 4 週、8 週、16 週、24 週時、中止時の各来院時

### (2) 血液生化学検査

#### 【観察・検査項目】

- 総蛋白、血清アルブミン、総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、乳酸脱水酵素 (LDH)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、 $\gamma$ -グルタミントランスペプチダーゼ ( $\gamma$ -GTP)、クレアチンキナーゼ (CK)、総コレステロール、トリグリセリド、血糖、Na、K、Cl、Ca、P、Mg、血清クレアチニン (sCr)、血中尿素窒素 (BUN)、C 反応性蛋白 (CRP)

#### 【観察・検査時期】

- スクリーニング時、治療期 4 週、8 週、16 週、24 週時、中止時の各来院時

### (3) 血清 NT-proBNP

#### 【観察・検査時期】

- スクリーニング時、治療期 4 週、8 週、16 週、24 週時、中止時の各来院時

### (4) HbA1c

#### 【観察・検査時期】

- スクリーニング時、治療期 4 週時～治療期 24 週時、中止時の各来院時

### (5) 尿検査 (定性)

#### 【観察・検査項目】

- 尿蛋白、尿潜血、尿糖、ウロビリノーゲン

#### 【観察・検査時期】

- スクリーニング時、治療期 4 週、8 週、16 週、24 週時、中止時の各来院時

### (6) 妊娠検査

(閉経前もしくは最終月経後 12 ヶ月未満の女性を対象とする。なお、子宮摘出術や卵巣摘出術等の永久的な避妊術を受けている場合は検査不要とする。)

#### 【観察：検査項目】

- 尿中 HCG

#### 【観察・検査時期】

- スクリーニング時

### (7) 心電図検査 (安静時 12 誘導)

【観察・検査項目】

- PQ、QRS、QT、異常所見の有無、所見内容

【観察・検査時期】

- スクリーニング時、治療期 4 週、8 週、16 週、24 週時、中止時の各来院時

(8) 経胸壁心エコー検査（B モード及びドプラ法）

【観察・検査項目】

- 左室駆出率（LVEF）、E/e'、左室重量係数（LVMI）、左房容積係数（LAVI）、異常所見の有無、所見内容

※ LVEF は modified Simpson 法、左室拡張能の計測はドプラ法による。

【観察・検査時期】

- スクリーニング時、治療期 4 週、8 週、16 週、24 週時、中止時の各来院時

(9) 胸部レントゲン写真

【観察・検査項目】

- 心胸郭比（CTR）、異常所見の有無、所見内容

【観察・検査時期】

- スクリーニング時、治療期 8 週、16 週、24 週時、中止時の各来院時

## 12.5 その他特殊評価

(1) 6 分間歩行距離（6-MWD）

【観察・検査時期】

- スクリーニング時、治療期 24 週時の来院時

## 12.6 併用薬・療法

以下の項目について調査する。

【観察・検査項目】

- 血糖降下薬剤名、投与経路、用量、開始日、終了日
- その他の薬剤名・療法名、投与経路、開始日、終了日、併用理由

※ 併用禁止薬（注射血糖降下薬など）を使用した場合も同様に記録する。

## 12.7 試料の採取及び測定

本研究に参加する研究対象者から採取される血液は「表 12.7-1 採血量」のとおりである。ただし、院内検査については医療機関により採取量が異なることがある。

表 12.7-1 採血量

検査項目	採血・採尿量	回数	総量
血液学的検査・血液生化学検査	12 mL	5	60 mL
血清 NT-proBNP 検査	1 mL	5	5 mL
HbA1c 検査	2 mL	5	10 mL



---

## 13. 統計学的事項

統計解析の詳細については、データベース固定前に別途作成する「統計解析計画書」に記載する。

### 13.1 研究対象者の取扱い

#### 13.1.1 研究対象者の定義

研究対象者の分類は、データベース固定前までに以下の基準に従い決定する。なお、必要に応じて医学専門家と協議の上で決定する。

(1) 登録例

選択基準及び除外基準を確認し登録をした研究対象者

(2) 未投与例

(3) 登録後に研究薬が投与されなかった研究対象者不適格例

主要な登録基準（選択基準、除外基準）を満たしていないことが判明した研究対象者

(4) 研究実施計画書逸脱例

誤投与、併用療法違反等、研究開始後に研究実施計画書からの逸脱が生じ、主要評価項目の結果に重大な影響を与え得る研究対象者

(5) 早期中止例

研究実施計画書で計画されている投与期間より早期に中止し、主要評価項目の結果に重大な影響を与え得る研究対象者

#### 13.1.2 解析対象集団の定義

(1) 包括解析対象集団（以下、ITT：Intention to Treat Population）の原則に基づく研究対象者集団

登録例の研究対象者集団

(2) 有効性の最大解析対象集団（以下、FAS：Full Analysis Set）

登録例のうち不適格例、未投与例、有効性評価項目について研究薬投与開始後のデータがない症例を除いた研究対象者集団

(3) 研究実施計画に適合した対象集団（以下、PPS：Per Protocol Set）

FAS から研究実施計画書逸脱例、早期中止例を除いた研究対象者集団

(4) 安全性評価対象集団（以下、SP：Safety Population）

登録例から未投与例を除いた研究対象者集団

### 13.2 データベース及び症例の固定

データベース及び症例の固定は、その記録を作成する。

### 13.3 解析方法

有効性の解析は ITT、FAS 及び PPS に対して実施し、FAS における解析を主とする。安全性の解析は SP に対して実施する。

(1) 研究対象者背景

---

解析対象集団ごとに人口統計学的特性およびベースライン特性を要約する。要約にあたって、連続データについては、要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差、最小値、25%パーセンタイル、中央値、75%パーセンタイル、最大値）を記述する。カテゴリカルデータについては、評価項目、区分ごとに例数及び解析対象集団に対する割合を記述する。

(2) 有効性評価：主要評価

本研究の有効性評価における主要評価項目は、ベースラインと 24 週時の血清 NT-proBNP の幾何平均の比とする。アンジオテンシン受容体拮抗薬-ネプリライシン阻害薬の臨床試験<sup>1)</sup>より NT-proBNP 値は分布の正規性が認められないことが予測されるため、本主要評価項目の解析では、この主要評価項目の自然対数変換値に対して、治療群を固定効果、ベースライン時の NT-proBNP の自然対数変換値を共変量とした共分散分析を主要な解析方法とする。なお、この主要な解析方法において、24 週時の NT-proBNP が欠測している場合は、LOCF (last observation carried forward)にて欠測値を補完する。

主要評価の感度分析として、補完方法を行っていないデータ及び多重代入法により補完したデータのそれぞれをもとに、主要な解析と同一のモデルを使用して共分散分析を実施する。

上述した共分散分析に基づき、24 週時のイブラグリフロジン群と標準治療群の治療効果の差を、ベースラインについて調節した主要評価項目の最小二乗幾何平均値の群間比の自然対数値に基づいて推定する。最小二乗幾何平均値の群間比の標準誤差およびそれらの両側 95%信頼区間とともに、t 検定により得られた P 値で示す。有意水準は、0.05（両側）とする。

(3) 有効性評価：副次評価

各副次評価項目については、補完方法を行っていないデータに対して、要約統計量を用いて治療群又は週ごとに記述的要約と、対応するベースライン値を共変量、投与群および投与時期を固定効果とした共分散分析による解析を行なう。ただし、「治療期 4, 8, 16 週時の NT-proBNP 値のベースラインからの変化」については、主要評価の解析と同様に、ベースラインと各時点の NT-proBNP の幾何平均の比の自然対数変換値に対して、ベースライン時の NT-proBNP 値の自然対数値を共変量、投与群および投与時期を固定効果とした共分散分析を行なう。

共分散分析により、各時点におけるイブラグリフロジン群と標準治療群の治療効果の差を、ベースラインについて調節した各副次評価項目の最小二乗平均値に基づいて推定する。最小二乗平均値の標準誤差およびそれらの群間差の両側 95%信頼区間とともに t 検定により得られた P 値で示す。ただし、「治療期 4, 8, 16 週時の NT-proBNP 値のベースラインからの変化」については、主要評価と同様に最小二乗幾何平均値の群間比の自然対数値に基づいて推定する。

---

なお、本研究における副次評価項目の解析においては、事前の検出力の設定を行わず、副次評価項目で報告されたすべての P 値については、多重比較のための調節は行なわないこととする。

(4) 安全性評価

有害事象の読み替えには、ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) を用い、器官分類には MedDRA の器官別大分類 system organ class (SOC) を、有害事象名には基本語 preferred term (PT) を用いる。有害事象・副作用について SOC、PT 別に発現頻度と発現率を集計する。臨床検査値について症例毎の推移を示す。

### 13.4 中間集計

本研究では中間解析は計画していない。

### 13.5 統計解析計画の変更

統計解析計画書において、研究計画書に記載された計画を変更する場合、その変更理由、変更が研究結果や全体に及ぼす影響、その影響の倫理的及び科学的妥当性について、研究代表医師及び、研究責任医師で慎重に検討を行う。検討の結果、変更が妥当であると判断された場合、主要評価項目及びその解析に関するあらゆる主要な変更及び変更の概要について、研究計画書に明記し、改訂を行う。統計解析計画書には、当該変更の妥当性に関する検討の方法・内容・結果に関して記録する。

変更後の統計解析計画書及び改訂後の研究計画書は、認定臨床研究審査委員会の審査を受け、意見を聴いてから変更に至る。変更に関する詳細は、総括報告書においても説明する。

---

## 14. 試料・記録（データを含む）の取扱い及び保管に関する事項

### 14.1 データの収集

本研究では電子的データ収集システム（EDC システム）を用いて、本研究に必要な事項を記録する。研究責任医師及び実施医療機関の管理者は、症例報告書及びその他のすべての報告書のデータが正確かつ完全であり、以下の要件を満たしていることを保証する。

- (1) Attributable：帰属（責任）の所在が明確である
- (2) Legible：判読・理解できる
- (3) Contemporaneous：同時である
- (4) Original：原本である
- (5) Accurate：正確である

### 14.2 症例報告書作成（EDC システムの入力）及び保管管理

研究代表医師は、記入手順及び記入上の注意事項等を説明した「症例報告書記入の手引き」を作成する。症例報告書を作成する者は、その「症例報告書記入の手引き」に従い EDC システムに入力を行う。（以下、症例報告書作成：EDC システムの入力）

研究責任（分担）医師または研究協力者は、本研究に登録された全ての研究対象者を対象として、研究完了まで研究の進捗にあわせて随時 EDC システムの入力を行う。

なお、EDC システムの入力時には、研究対象者の個人情報とは関係のない番号（研究対象者識別コード）を割り振り、データと個人が特定できるように対応表を作成するが、その対応表は提供せず実施医療機関で保管し、研究対象者が特定可能となるような情報を含まないこととする。

### 14.3 記録の保管

研究責任医師は、本研究が終了した日から 5 年間、本研究に関する記録を以下の書類とともに保管する。

- (1) 研究対象者識別コードリスト、研究計画書、実施計画、研究対象者に対する説明及びその同意に係る文書、総括報告書その他の臨床研究法、施行規則の規定により研究責任医師が作成した文書又はその写し
- (2) 認定臨床研究審査委員会から受け取った審査意見業務に係る文書
- (3) モニタリング及び監査に関する文書
- (4) 原資料等
- (5) 本研究の実施に係る契約書（法第 32 条の規定により締結した契約に係るものを除く。）
- (6) 本研究に用いる医薬品等の概要を記載した文書及び作成又は入手した記録
- (7) その他、本研究を実施するために必要な文書

---

#### 14.4 記録の保管期間・場所

研究責任医師及び研究分担者は、「14.3 項 記録の保管」に規定する記録を研究の終了（中止）について報告された日から5年間、実施医療機関内の鍵付き保管庫にて適切に保管する。

当該資料を外部業者等に委託し保管する場合は、必要時に随時資料が確認できるよう、また、規定の保管期間中は適切な条件下にて管理されるよう、契約書等にて取り決めを行うこととする。

#### 14.5 試料・記録の廃棄方法

本研究に係る試料・情報等を廃棄する場合は個人情報の取扱いに十分注意する。血液検体などの試料は、必要な検査を行った後、院内の手順に従って適切に廃棄し、長期間の保管は行わない。紙媒体はシュレッダーにかけ廃棄する。電子記録媒体は読み取れない状態で廃棄、パソコン内のファイルは再現できない形で完全に削除する。

#### 14.6 他機関への試料・記録の提供

本研究では該当なし。

#### 14.7 記録、試料の授受に関する記録

本研究では該当なし。

---

## 15. 品質管理及び品質保証に関する事項

研究代表医師は、研究の実施及びその記録の信頼性を確保し、これを保証するためにモニタリング及び監査を実施する。研究代表医師は、モニタリング及び監査に係る業務を業務受託機関に委託する。

研究責任医師及び実施医療機関は、モニタリング及び監査に協力する。

### 15.1 原資料

本研究における原資料は、診療録、検査記録、同意書、薬剤処方に関する記録、その他本研究に付随する記録類等とする。

原資料中に該当する記載がなく、症例報告書に研究に従事する者により直接記載されている場合は、症例報告書の記載内容を原データとみなす。

### 15.2 原資料等の直接閲覧

研究責任医師及び実施医療機関の管理者は、本研究に関するモニタリング及び監査並びに認定臨床研究審査委員会及び規制当局による調査を受け入れ、その際には本研究に関する原資料等の全ての資料を閲覧に供することを保証する。

### 15.3 データマネジメント

本研究のデータクリーニングからデータ固定までの一連の手順並びに品質管理の手法は、別途作成する「データマネジメント手順書／計画書」の定めに従い実施する。

### 15.4 モニタリング

本研究のモニタリングは、業務受託機関へモニタリング業務を委託し、別途定める「モニタリング手順書」に従ってモニタリングを実施する。また、研究責任医師及び実施医療機関は、モニタリング担当者の求めに応じ、研究対象者のすべての研究関連記録を直接閲覧に供しなければならない。

モニタリング担当者は、本研究が臨床研究法、関連通知及び本研究計画書を遵守して実施されていることを確認する。

### 15.5 監査

監査担当者は、モニタリングとは独立して書面及び実地に調査を行い、研究の実施及びその記録の信頼性を確保し、これを保証する。

研究責任医師及び実施医療機関は、監査担当者の求めに応じ研究対象者のすべての研究関連記録を直接閲覧に供しなければならない。

監査の実施体制及び実施手順については、別途「監査手順書」に定める。

---

## 16. 倫理

### 16.1 法令・指針の遵守

本研究は、製薬企業からの資金の提供を受けて行われる臨床研究のため、臨床研究法（平成 29 年法律第 16 号）における特定臨床研究に該当する。そのため、努力義務として臨床研究法を遵守し、また、ヘルシンキ宣言に規定された倫理的原則、臨床研究法、関連通知並びに本研究計画書を遵守して実施する。

研究計画書と実施計画を含む、法で定められた資料は、認定臨床研究審査委員会での審議と承認を受ける。その後、各実施医療機関の研究責任医師がそれぞれの実施医療機関の管理者の許可を得て、jRCT への登録を完了してから研究を開始する。これらの資料等に変更がある場合も、同様の手順を踏んでから変更事項を施行する。各研究責任医師は、自己の実施医療機関において、自身を含む全ての研究関係者が研究倫理及びその他の必要な知識・技術に関する教育研修を完了し、さらに研究実施期間中も継続して教育研修を受けることを保証する。

### 16.2 研究対象者の人権保護

#### 16.2.1 個人情報の取り扱い

本研究に従事する者（外部関係者も含む）は、研究対象者の個人情報等の保護について適用される「個人情報の保護に関する法律」（平成 27 年 9 月 9 日法律第 65 号公布）及び関連通知を遵守する。また、本研究に従事する者は、偽りその他不正の手段により個人情報を取得してはならず、研究対象者の個人情報及びプライバシー保護に最大限の努力を払い、本研究を行う上で知り得た個人情報を正当な理由なく漏らしてはならない（関係者がその職を退いた後も同様とする）。

また、本研究に従事する者は、あらかじめ研究対象者から同意を受けている範囲を超えて、研究の実施に伴って取得された個人情報を取り扱ってはならない。

研究代表医師は、個人情報を取扱うに当たっては、その利用の目的をできる限り特定し、利用目的の達成に必要な範囲内において、個人情報を正確かつ最新の内容に保たなければならない。また、個人情報の漏えい、滅失又は毀損の防止その他の個人情報の適切な管理のために必要な措置を講じ、当該措置の方法を具体的に実施規定として定める。

#### 16.2.2 匿名化の方法

本研究の実施により得られた研究対象者に関する情報は、研究に従事する者が登録時に新たに付与する固有の番号（研究対象者識別コード）によって識別することとし、その際特定の個人の識別に繋がる情報を用いない。

研究責任医師は、研究対象者の氏名と研究対象者識別コードの対応表を作成し、実施医療機関内の施錠可能な場所で適切に保管する。

---

## 16.3 安全性・不利益への配慮

### 16.3.1 研究対象者に生じる利益

本研究に参加することにより、通常の治療よりも詳細な情報収集とフォローを行うことで、より適切かつ綿密な治療を受けることができる。また、将来的には研究薬が心不全の治療に及ぼす影響が明らかになることによって、より治療の選択肢を増やすことができ、患者全体が利益を受けることができる可能性があります。

### 16.3.2 研究対象者に生じる負担及び予測されるリスク

研究薬の投与により、「5.1.2 項 予測される副作用」に示す副作用が発生する可能性がある。副作用の発生が認められた場合は、研究に従事する者は適切な処置を行うと共に、最善の治療を尽くす。研究代表医師は、安全性に関する情報を収集し、必要に応じて研究計画書を改訂する等の適切な対応を行う。

### 16.3.3 遺伝子的特徴に関する研究結果の取扱い

本研究では、研究対象者の遺伝子学的特徴から得られるような検査・解析は実施しないため、該当しない。

## 16.4 認定臨床研究審査委員会

本研究は、以下の認定臨床研究審査委員会において審査意見業務を受ける。やむを得ない場合を除き、原則として研究実施期間全体を通して、審査意見業務を受ける委員会は変更しない。

名称：XXXXXXXX

認定番号：CRBXXXXXXXX

所在地：XX 県 XX 市 XX1-2-3

連絡先：XX-XXX-XXXX

電子メールアドレス：XXXXXX@crb.co.jp



---

## 17. 金銭の支払い及び健康被害補償

### 17.1 研究対象者の費用負担

本研究は通常診療部分においての研究対象者負担は本人負担とする。

### 17.2 健康被害補償

本研究に起因して研究対象者に何らかの健康被害が発生した場合、研究責任（分担）医師は、保険診療内で治療その他必要な措置を講ずる。また、研究対象者から健康被害への対応を求められた場合、すみやかに研究代表医師に連絡する。

治療は原則として通常の保険診療と同様に研究対象者の健康保険を用いて治療を行う。その際の医療費の自己負担分の支払い、休業補償、差額ベッド料金の補填などの金銭的な補償は行わない。

また、本研究で発生した副作用による疾病のうち、入院を要するもの、障害（日常生活が著しく制限される程度以上のもの）、又は死亡に該当する重篤な健康被害がもたらされた場合の補償に備え、保険に加入する。

### 17.3 賠償

研究代表医師は、臨床研究に起因する健康被害について、本研究中に健康被害による賠償責任が生じた場合の履行措置として、また本研究計画に起因する健康被害（死亡、後遺障害1級又は2級）による賠償への備えとして、臨床研究保険に加入する。

---

## 18. 法令に基づく報告及び共有に関する取り決め

### 18.1 研究計画書の遵守及び変更

#### 18.1.1 研究計画書の遵守

研究責任（分担）医師は、研究対象者の緊急の危険を回避するためその他医療上やむを得ない理由以外を除いて、研究計画書を遵守して本研究を実施する。

#### 18.1.2 研究計画書の変更・改訂

研究代表医師は、本研究開始後に、研究計画書や説明文書・同意文書の変更・改訂を行う場合、あらかじめ変更・改訂の内容を認定臨床研究審査委員会に報告し承認を得た上で、各研究責任医師に通知する。研究責任医師は、実施医療機関の管理者にその旨を報告し、実施医療機関の管理者の許可を得るまでは、変更した研究計画による研究の実施及び変更した内容の説明は行わない。

### 18.2 定期報告事項及び時期

研究代表医師は、原則として、実施計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して1年ごとに、本研究の実施状況（以下の事項）について実施医療機関の管理者に報告した上で、認定臨床研究審査委員会に報告する。

- (1) 本研究に参加した研究対象者数
- (2) 本研究に係る疾病等の発生状況及びその後の経過
- (3) 本研究に係る不適合の発生状況及びその後の対応
- (4) 本研究の安全性及び科学的妥当性についての評価
- (5) 本研究に対する利益相反管理に関する事項

### 18.3 不適合報告

研究責任医師は、本研究が臨床研究法（施行規則及び関連通知を含む）又は研究計画書に適合していない状態（以下、不適合）であると知った時は、速やかに実施医療機関の管理者及び研究代表医師に報告する。研究分担医師が不適合であると知った時は、速やかに研究責任医師に報告する。

研究代表医師は、不適合のうち特に重大なものが判明した場合においては、速やかに認定臨床研究審査委員会に報告するとともに、他の共同研究機関の研究責任医師に情報提供する。また、再発防止策を講じ各研究責任医師に周知し、再発防止の徹底を図る。

### 18.4 厚生労働大臣への報告

研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会が意見を述べた日から起算して1ヵ月以内に、本研究の実施状況（以下の事項）について、厚生労働大臣に報告する。

- (1) 実施計画に記載されている認定臨床研究審査委員会の名称
- (2) 認定臨床研究審査委員会による本研究の継続の適否
- (3) 本研究に参加した研究対象者数

---

## 18.5 公表に関する取決め

### 18.5.1 研究計画の登録

研究代表医師は、本研究実施計画を厚生労働大臣に届出した後、厚生労働省が構築した臨床試験登録データベース jRCT（Japan Registry of Clinical Trials）及び UMIN（University Hospital Medical Information Network）に本研究の実施計画を登録し、公表する。登録情報は、研究の進捗状況に応じて適宜更新する。

### 18.5.2 研究結果の公表

研究責任医師は、臨床研究法及び関連通知で定められた期間内に、主要評価項目報告書、総括報告書及びその概要を作成し、実施医療機関の管理者に提出するとともに、主要評価項目報告書又は総括報告書の概要を公表する。

研究責任医師は研究が終了した場合は、遅延なく、研究対象者及びその関係者の人権並びに研究に従事する者及びその関係者の権利利益の保護のために必要な措置を講じ、研究代表者と合意の上で当該研究の結果を医学雑誌又は学会等で公表する。公表の際には研究対象者の秘密を保全する。

### 18.5.3 研究対象者に対する開示

実施医療機関の管理者は、研究対象者より研究対象者等に係る個人情報について開示を求められた場合は、速やかに対応する。

---

## 19. 中止と終了

### 19.1 研究対象者の参加中止

研究対象者が下記の項目に該当する場合、研究責任（分担）医師は速やかに当該研究対象者への研究を中止し、研究対象者に対して適切な対応を行う。また、中止時点で認められた異常を追跡調査するとともに、研究対象者の協力が得られる限り、規定する診察、検査を実施して研究対象者の安全確保に努める。なお中止時に行う検査については、全ての検査を行う必要はなく、研究対象者の自由意思に基づき実施する。

研究対象者が研究実施期間中に来院しなくなった場合、研究に従事する者は可能な限り電話等で研究対象者と連絡を取り来院を要請する。その際、研究対象者の来院が困難な場合は、口頭で健康状態の確認を行う。有害事象が発現した場合、「11 項 有害事象」に従う。各研究対象者の中止日及び中止理由を EDC システムに入力する。なお中止日は、研究責任（分担）医師が研究を中止すると判断した日とする。

- (1) 研究対象者より治療の変更・中止の申し出があった場合
- (2) 有害事象が認められ、研究担当医師が研究の継続が好ましくないと判断した場合
- (3) 死亡または死亡につながる恐れのある疾病等が発現した場合
- (4) 原疾患の悪化のため、研究担当医師が研究の継続が妥当でないと判断した場合
- (5) 研究薬投与中に eGFR が 2 回連続で 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満となった場合
- (6) 研究対象者が妊娠していることが判明した場合
- (7) 選択基準から逸脱、又は除外基準に抵触することが判明した場合
- (8) 研究対象者が来院しなくなった場合
- (9) その他、研究責任（分担）医師が不適当と判断した場合

### 19.2 研究全体の中止・中断

研究代表医師は、次に掲げる状況等が発生した場合には、研究全体の中止・中断を検討し、中止・中断を決定した場合はその理由とともに各研究責任医師に速やかに文書で通知する。また、認定臨床研究審査委員会および厚生労働大臣に研究全体を中止・中断する旨を規定の様式にて届ける。

研究責任医師は、実施医療機関の管理者及び参加中の研究対象者に速やかにその旨を通知し、研究対象者に対しては安全性を確認するための検査や適切な処置を実施する。

- (1) 研究の倫理的妥当性もしくは科学的合理性を損なう事実、又は損なう恐れのある情報であり研究の継続に影響を与えられと考えるものを得た場合。
- (2) 研究の実施の適正性もしくは研究結果の信頼性を損なう事実、もしくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合。
- (3) 当該研究により、期待される利益よりも予測されるリスクが高いと判断される場合又は当該研究により十分な成果が得られた、もしくは十分な成果が得られないと考えられる情報を得た場合。

- 
- (4) 研究薬の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られ、その情報により研究全体を継続出来ないと判断された時。

なお、実施医療機関（研究に従事する者を含む）が臨床研究法、本研究計画書又は契約書に重大な違反を犯したことが判明した場合、又は適正な研究の実施ができなくなった場合、当該実施医療機関は研究代表医師から研究の中止・中断を求められることがある。

また、実施医療機関で生じた以下の事由等により中止・中断した場合は、研究責任医師は参加中の研究対象者に速やかにその旨を通知し、研究対象者の安全性を確認するための検査や適切な処置を実施する。

- (1) 認定臨床研究審査委員会により、中止の勧告あるいは指示があった場合
- (2) 認定臨床研究審査委員会により、研究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

### 19.3 研究の終了

以下の事項が全て完了した時点を研究終了とする。

- (1) 研究への研究対象者の登録終了と観察期間の終了
- (2) 主要評価項目報告書、総括報告書、総括報告書の概要の作成
- (3) 主要評価項目報告書の厚生労働大臣への提出
- (4) 総括報告書の概要、研究計画書、統計解析計画書の厚生労働大臣への提出
- (5) 主要評価項目報告書、総括報告書、総括報告書の概要の各実施医療機関の管理者への提出
- (6) jRCT への研究結果の概要の登録
- (7) 研究結果を公表した旨を各実施医療機関の管理者へ報告

### 19.4 研究終了後の対応

本研究が終了した後は、研究対象者の病状を観察しながらもっとも適切と考える医療を提供する。

---

## 20. 利益相反に関する事項

### 20.1 資金提供者

本研究は、○×製薬株式会社から本研究の実施に必要な資金提供を受けて実施する特定臨床研究である。○×製薬株式会社は、研究の管理・運営、データマネジメント、統計解析及び監査の実施には直接関与しない。

### 20.2 利益相反の管理

研究代表医師は、本研究の実施に先立ち、全ての実施医療機関の研究責任（分担）医師を対象として、関連する企業との利益相反の有無について調査を行い、利益相反管理基準及び利益相反管理計画を作成する。これらの資料を認定臨床研究審査委員会に提出し、審査、承認を得るほか、本研究実施期間を通じて継続的に利益相反の確認を行い、適切に管理する。

### 20.3 知的財産権

本研究から特許権、またそれを基として経済的利益が生じる可能性があるが、その権利は研究を実施する実施医療機関の研究に従事する者や研究対象者になく、○×製薬株式会社に帰属する。

---

## 21. 参考資料及び文献

- 1) Zhou L, Deng W, et al. Prevalence, incidence and risk factors of chronic heart failure in the type 2 diabetic population: systematic review. *Curr Diabetes Rev* 2009; 5:171–184.
- 2) 厚生労働省 平成 28 年「国民健康・栄養調査」の結果  
<https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000177189.html>
- 3) Zhang X, Chen C. A new insight of mechanisms, diagnosis and treatment of diabetic cardiomyopathy. *Endocrine*. 2012;41(3):398–409.
- 4) Ernande L, Derumeaux G. Diabetic cardiomyopathy: myth or reality? *Arch Cardiovasc Dis*. 2012;105(4):218–25.
- 5) 急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017 年改訂版)  
[https://www.google.co.jp/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwiniLbPvbTkAhXXMd4KHdZ8BmgQFjAAegQIBRAC&url=http%3A%2F%2Fwww.j-circ.or.jp%2Fguideline%2Fpdf%2FJCS2017\\_tsutsui\\_h.pdf&usg=AOvVaw01kKeIKBVd5YvtEUwkRv5T](https://www.google.co.jp/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwiniLbPvbTkAhXXMd4KHdZ8BmgQFjAAegQIBRAC&url=http%3A%2F%2Fwww.j-circ.or.jp%2Fguideline%2Fpdf%2FJCS2017_tsutsui_h.pdf&usg=AOvVaw01kKeIKBVd5YvtEUwkRv5T)
- 6) Inoue T, Maeda Y, et al. Hyperinsulinemia and sulfonylurea use are independently associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus with suboptimal blood glucose control. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2016; 4: e000223.
- 7) Zinman B, Wanner C, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2117–28.
- 8) Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377:644–57.
- 9) Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2018. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1812389>.
- 10) Takeuchi T, Dohi K, Omori T, Ito M, et al. Diuretic effects of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure *Inter J Cardiol* 2015; 201: 1–3
- 11) Kiuchi S, Hisatake S, Ikeda T, et al. Long-term use of ipragliflozin improved cardiac sympathetic nerve activity in a patient with heart failure: A case report. *Drug Discov Ther* 2017; DOI: 10.5582/ddt.2017.01069
- 12) Solomon SD, Zile M, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial *Lancet* 2012; 380: 1387-1395

## 患者さんへ

「左室収縮性が保持された心不全を合併した 2 型糖尿病患者における SGLT2 阻害薬イプラグリフロジンの心不全指標に及ぼす影響に関する無作為化非盲検並行群間比較試験」  
への参加について

この冊子は、上記標題の臨床研究について説明したものです。この説明文書をよくお読みになって、この研究にご参加いただけるかどうか、ご検討ください。

版番号：1.1 版  
作成日：2019 年 10 月 30 日



# 目次

1. 臨床研究について .....	4
2. 臨床研究への参加同意と撤回について .....	5
3. あなたの病気について .....	6
4. 使用する薬剤（イプラグリフロジン）について .....	6
5. 予想される利益および不利益について .....	7
5.1. 予想される利益について .....	7
5.2. 予想される不利益について .....	7
5.3. 予想される副作用 .....	7
6. 研究に参加しない場合の他の治療法について .....	9
7. 研究の目的について .....	9
8. 研究の方法について .....	9
8.1. 研究の実施・参加期間及び参加される患者さんの人数 .....	9
8.2. 対象候補患者さんの選出 .....	10
8.3. 説明と同意 .....	10
8.4. 適格性確認 .....	10
(1) 参加できる基準 .....	10
(2) 参加できない基準 .....	10
8.5. 登録 .....	11
8.6. 治療方法 .....	11
8.7. スケジュール .....	12
8.8. 調査・観察・検査項目 .....	12
8.9. 併用薬・併用療法の制限 .....	14
9. あなたに守っていただきたいこと .....	14
10. 健康被害が発生した場合について .....	15
11. 研究に関する新たな情報が得られた場合について .....	16
12. 研究を中止する場合について .....	16
13. 費用負担について .....	17
13.1. ご負担いただく費用について .....	17
13.2. 負担軽減費のお支払いについて .....	17
14. 試料・記録・情報について .....	17
14.1. 研究に関する情報の公開について .....	17
14.1. 研究に関する試料・情報・記録の閲覧について .....	17
14.2. 個人情報の保護について .....	18
14.3. 試料・記録・情報の取扱いについて .....	18
15. 利益相反・研究の資金源について .....	19

16. 知的財産権の帰属について .....	19
17. 研究に関する窓口 .....	20
17.1. この研究の実施体制について .....	20
17.2. 研究に関するお問い合わせ先・連絡先 .....	21
17.3. ご意見、苦情に関する相談窓口 .....	21

## 1. 臨床研究について

それぞれの病気の診断方法や治療方法は、長い期間をかけて進歩・発展してきて現在の方法になっています。また、より効果的で安全な治療を患者さんにお届けするためには、これからも医療の進歩・発展は重要なことです。このような診断や治療方法の進歩・発展のためには多くの研究が必要ですが、その中には健康な人や患者さんを対象に実施しなければならないものがあります。これを「りんしょうけんぎゅう臨床研究」といいます。臨床研究は患者さんのご理解とご協力によって成り立つものです。

臨床研究を実施するにあたっては、患者さんの人権や安全への配慮が最も大切です。この研究の実施については、国から認定を受けたにんていりんしょうけんぎゅうしんさ認定臨床研究審査委員会いいんかいで厳密な審査を受け、承認を受けています。また、この研究は、本院の病院長の許可を受け、厚生労働大臣に実施計画を提出して実施するものです。

なお、この研究は、製薬会社などが行う新薬の安全性・有効性を調べ、厚生労働省の承認を得るための臨床試験ちけん、いわゆる「治験」ではありません。

### 【認定臨床研究審査委員会について】

この臨床研究の実施については、国から認定を受けた認定臨床研究審査委員会、研究計画が倫理的、科学的に適切なものであるかどうか審査され、承認を受けています。

名 称：\*\*\*認定臨床研究審査委員会

設置者：

所在地：

電話番号：

## 2. 臨床研究への参加同意と撤回について

この研究についての説明をお聞きになり、内容を十分にご理解いただいた上で、あなたの自由な意思でこの研究に参加するかどうかをお決めください。ご参加いただける場合は、同意文書にご署名のうえ、研究担当医師にお渡しください。

また、あなたがこの研究への参加に同意した場合であっても、いつでも研究への参加をとりやめることができます。

研究への参加を途中でとりやめた場合でも、あなたの今後の治療に不利益が生じることはありません。この研究に参加しない場合でも、研究薬以外の薬剤を使用した治療等、研究担当医師があなたの病状に合わせて最善の治療を行います。

研究への参加を途中で取りやめた場合、同意を撤回された後もこの研究で得たあなたの情報等を使うことについてあなたの同意が得られない場合は、全ての情報等は廃棄いたします。



### 3. あなたの病気について

これまでの症状や検査結果から、あなたの病状は心不全であることがわかっています。心臓は全身に血液を循環させるためのポンプとして一日中、休むことなく働いています。心不全とは、そのポンプ機能が低下した状態をいいます。心臓の左側の心室（左心室）のポンプ機能が特に重要です。ポンプ機能には、全身へ血液を送り出すための「収縮機能」と、全身から戻ってきた血液を取り込むための「拡張機能」があります。左心室の収縮力が低下し、心室が拡大したタイプを「収縮機能不全」、収縮力が保たれているにもかかわらず、左心室が硬くて広がりにくいために、心不全症状を呈するタイプを「拡張機能不全」といいます。あなたのタイプは「拡張機能不全」であり、左心室が血液を取り込む力が低下しているため、結果として全身に送り出す血液が不足して息切れや倦怠感を引き起こしています。また、左心室に入ることができなかった血液がその手前で滞って肺うっ血という状態になるため、息苦しいといった症状も起こります。拡張機能を正確に評価することが難しいため、「収縮性が保たれた心不全」（HF pEF）と呼ばれています。

これまで、収縮性が保たれた心不全に対しては、心不全症状を緩和するために利尿薬を使用する対症療法が行われています。しかし、心不全が悪化することを予防するための薬は未だに見いだされていません。

### 4. 使用する薬剤（イブラグリフロジン）について

イブラグリフロジンは、SGLT2 というたんぱく質の働きを抑える薬です。SGLT2は腎臓にあり、腎臓で血液中から一度ろ過されたブドウ糖を再び血液中へもどす働き（再吸収）をしています。イブラグリフロジンは、この SGLT2 の働きを抑え、体内に戻るブドウ糖の量を減らし、尿中へのブドウ糖排泄を促進することで、血糖を低下させることから、糖尿病患者の治療薬として使用されています。また、最近の研究結果からは、心不全の症状をもつ糖尿病患者さんがイブラグリフロジンを服用した場合、心不全の悪化が予防できる可能性があります。

## 5. 予想される利益および不利益について

### 5.1. 予想される利益について

これまでの報告では、収縮性が保持された心不全（HF pEF）を合併した 2 型糖尿病患者さんに研究薬（イプラグリフロジン）あるいは同じ効果の薬を服用していただいた研究において、心不全状態の指標となる血漿<sup>けっしょう</sup>BNP の低下が認められています。したがって、本研究薬を服用することにより、あなたの心不全の症状が改善される可能性があります。また、将来的に研究薬が心不全の治療に及ぼす影響が明らかになることによって、心不全の患者さんにとって治療の選択肢を増やすことができ、患者さん全体が利益を受けることができる可能性があります。

### 5.2. 予想される不利益について

この研究に参加し研究薬を服用することにより、後述の『5.3 予想される副作用』に示すようなことが起こる可能性があります。

### 5.3. 予想される副作用

この研究で使われる研究薬は、承認時までの国内の臨床試験で 1,669 例のうち 549 例（32.9%）に以下の副作用が報告されています。

#### （1） 主な副作用

頻尿（8.9%）、口渇<sup>こうかつ</sup>（4.3%）、便秘（3.2%）、尿中 $\beta_2$  ミクログロブリン増加（2.5%）、体重減少（2.3%）

#### （2） その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1 %未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害			貧血	
眼障害			とうにようびょうもうまくしょう 糖 尿 病 網 膜 症（糖尿病により網膜障害がおり視力が低下する状態）	がんけんふしゅ 眼瞼浮腫（まぶたのむくみ）
胃腸障害		便秘	下痢、胃炎、胃食道逆流	おうと 嘔吐

			性疾患、上腹部痛、腹部 膨満、齲齒(むしば)、悪心 (吐き気)	
全身障害及び投与 局所様態		口渇、体重減 少	空腹、倦怠感(体がだるい)	顔面 浮腫 (かおのむ くみ)、脱力 感
肝胆道系障害			肝機能異常、脂肪肝	
感染症		膀胱炎	びいんどうえん 鼻咽頭炎(鼻や喉の炎症)、 がいいんぶちつ 外陰部膣カンジダ症(外 陰部や膣のカンジダ菌の増 殖)、細菌尿	
代謝及び栄養障害			ケトーシス(体液が酸性に 傾いた状態)	
筋骨格系及び結合 組織障害			きんけいしゆく 筋痙縮(手足のつっぱりや 曲がる状態)	筋肉痛、背 部痛
神経系障害			糖尿病性ニューロパチ ー(糖尿病による末梢神経障 害)、浮動性めまい、体 位性めまい、頭痛、感覚 鈍麻(感覚が鈍くなる)	
腎及び尿路障害	頻尿	多尿	尿管結石、腎結石症	
生殖系及び乳房障 害		陰部そう痒症		
呼吸器、胸郭及び 縦隔障害			上気道の炎症	
皮膚及び皮下組織 障害			湿疹、発疹、蕁麻疹、薬 疹、そう痒症	
血管障害			高血圧	
臨床検査		尿中 $\beta 2$ ミク ログロブリン 増加、血中ケ トン体増加	尿中 $\beta$ -NアセチルDグ ルコサミニダーゼ増加、 尿潜血陽性、尿中アルブ ミン/クレアチニン比 増加、尿中ケトン体陽 性、尿中 $\alpha 1$ ミクログロ ブリン増加、尿量増加	

また、重大な副作用として、低血糖(1.0%)、腎盂腎炎(0.1%)、外陰部及

び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）（感染により皮膚が壊死する状態）（頻度不明）、敗血症（感染による組織障害や臓器障害）（頻度不明）、脱水（0.2%）、ケトアシドーシス（血液中のケトン体が増加し、血液が酸性になる状態）（頻度不明）が認められました。

その他にも、知られていない副作用が起こる可能性もあります。研究期間中、副作用などあなたに良くない症状が現れていないか注意深く観察していきます。あなたに良くない症状が現れた場合は適切な治療を行いますので、いつもと違うと感じる事がありましたらすぐに研究担当医師へお伝えください。

## 6. 研究に参加しない場合の他の治療法について

本研究に参加しない場合、保険診療で実施可能な治療のうち、あなたにとって最適な治療を行います。保険診療では、心不全症状の緩和には利尿薬による対症療法が基本となります。

## 7. 研究の目的について

この研究では、左室収縮性が保持された心不全を合併した糖尿病患者さんにイブラグリフロジンを服用していただき、心不全の状態に及ぼす影響を検討します。糖尿病に対する標準治療の患者さんと比較します。

## 8. 研究の方法について

### 8.1. 研究の実施・参加期間及び参加される患者さんの人数

この研究への参加予定期間は、同意をいただいた日から約 6 ヶ月間です。

この研究は、厚生労働省による本研究の公表日から 2022 年 31 日まで実施されます。（募集期間：2021 年 6 月 30 日まで）

この研究では、日本国内の 2 つの医療機関で計 192 名の患者さんに、ご参



加いただく予定です。

## 8.2.対象候補患者さんの選出

研究担当医師が、日常診療の情報に基づき対象候補となる患者さんを選出します。

## 8.3.説明と同意

研究担当医師等が、この説明文書を用いて対象候補の患者さんに対してこの研究の説明を行い、同意文書を用いて調査に対する自由意思による同意を患者さん本人から取得します。

## 8.4.適格性確認

研究担当医師が、この研究の調査に対する同意を得られた患者さんに対して、この研究に参加することに対しての適格性を、後述の『8.7 スケジュール』及び『8.8 調査・観察・検査項目』に示すような検査や調査によって確認します。なお、この研究に参加いただけるのは、以下の条件に当てはまる患者さんです。

### (1) 参加できる基準

- ① 本研究の参加に関して文書で同意の得られた方
- ② 同意取得時の年齢が 40 歳以上の方
- ③ 2 型糖尿病と診断されている方
- ④ 収縮性が保たれた心不全と診断されている方

### (2) 参加できない基準

以下のいずれかに当てはまる場合は、この研究に参加いただけないことがありますので、ご了承ください。

- ① 研究担当医師が病歴、手術歴、治療歴、現在かかっている病気およびその状態などから本研究への参加が適当でないと判断した方
- ② BMI が 18.5 kg/m<sup>2</sup> 未満の患者
- ③ 妊婦または妊娠している可能性のある方

- ④ 3ヵ月以内に他の治験中の薬剤または未承認薬剤を使用した方
- 本研究に参加いただくためにはいくつかの基準があります。また、研究薬を服用する前の検査結果によっては、参加いただけない場合もあります。

## 8.5.登録

研究担当医師は、患者さんの研究参加に対する適格性を確認後に、登録を行います。

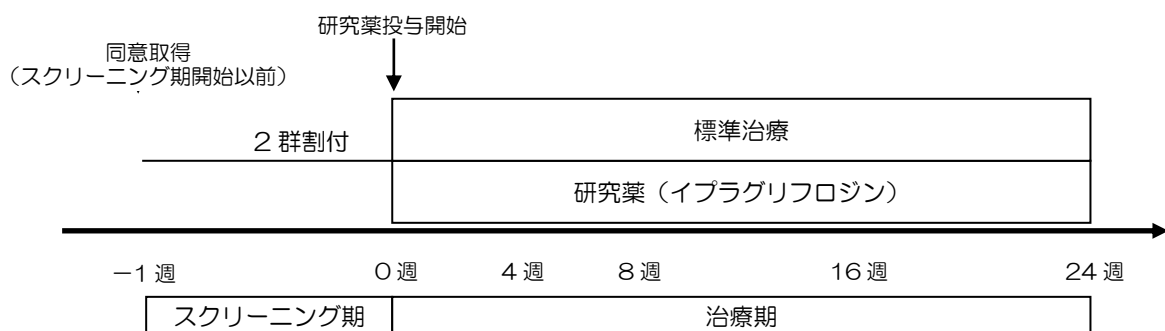
個人情報を守るため、患者さんごとに番号（識別番号）を割り当てて、情報を取り扱う際にはこの番号を用い、個人が特定できる情報は使用しません。

患者さんとこの識別番号とを結びつけるため対応表を作成します。この対応表は院内で保管し、院外へ持ち出す事はありません。個人情報の保護については、後述の『14.2 個人情報の保護について』も併せて御確認ください。

## 8.6.治療方法

この研究では、研究薬の効果を科学的に評価するために、2つのグループ（イブラグリフロジン群、標準治療群）による比較試験を行います。

どちらの群になるかは、「ランダム」に決まります。つまり、あなたご自身や研究担当医師が選ぶことができません。その確率は2分の1です。



イブラグリフロジン群の治療を受けていただく患者さんには、それまでの治療に加え、イブラグリフロジン錠 50mg を1日1回朝食前または朝食後に24週間服用していただきます。必要に応じてそれまでの経口血糖降下薬を調整します。また、標準治療群の治療を受けていただく患者さんには、それまでの治

療に加え、必要に応じて用量を調整、あるいは SGLT2 阻害薬以外の経口血糖降下薬を追加します。24 週間服用を継続していただきます。

この研究は通常診療内で行う研究であり、使用する研究薬は、通常診療時と同様の方法で処方します。

## 8.7.スケジュール

この研究で収集する情報と収集時期は下記の表に示します。

観察検査 項目		スクリーニング	治療期間					中止時
		研究薬服用開始 7 日以内	Day 1	Day 29 ± 7	Day 57 ± 7	Day 113 ± 14	Day 169 ± 14	
研究薬服用			←—————→					
同意取得	●							
患者さんの背景調査		●						
血液検査		●		●	●	●	●	●
尿検査		●		●	●	●	●	●
心電図検査		●		●	●	●	●	●
心エコー検査		●		●	●	●	●	●
体重測定		●		●	●	●	●	●
バイタルサイン		●		●	●	●	●	●
6 分間歩行距離		●		—	—	—	●	
胸部レントゲン写真		●		—	●	●	●	●
妊娠検査		●						

## 8.8.調査・観察・検査項目

### (1) 患者さんの背景情報

スクリーニング時に、以下の調査項目を患者さんの背景情報として調査します。

- ・ 文書同意取得日、性別、生年月日、身長
- ・ 体重
- ・ 合併症の有無と詳細
- ・ 心不全の状態と治療歴
- ・ 糖尿病の治療歴

## (2) 血液検査

スクリーニング時、Day 29～169 及び中止時の各来院時に、以下の検査項目を測定します。なお、採血量は 1 回 15mL、総採血量は 75mL です。

## &lt;血液学的検査&gt;

- ・ 赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球数、好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数、好塩基球数

## &lt;血液生化学検査&gt;

- ・ 総蛋白、血清アルブミン、総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、LDH、アルカリホスファターゼ (ALP)、 $\gamma$ -グルタミントランスペプチダーゼ ( $\gamma$ -GTP)、クレアチンキナーゼ (CK)、総コレステロール、トリグリセリド、血糖、Na、K、Cl、Ca、P、Mg、血清クレアチニン (sCr)、血中尿素窒素 (BUN)、C 反応性蛋白 (CRP)

## &lt;その他&gt;

- ・ 血清 NT-proBNP

## (3) 尿検査

スクリーニング時、Day 29～169 及び中止時の各来院時に、以下の検査項目を測定します。

- ・ 尿蛋白、尿潜血、尿糖、ウロビリノーゲン

## (4) 心電図検査・心エコー検査

スクリーニング時、Day 29～169 及び中止時の各来院時に実施します。

## (5) 体重・バイタルサイン

スクリーニング時、Day 29～169 及び中止時の各来院時に下記を測定します。

- ・ 体重、脈拍数、収縮期血圧、拡張期血圧、

## (6) 6 分間歩行距離

スクリーニング時および Day 169 の各来院時に測定します。

## (7) 胸部レントゲン写真

スクリーニング時、Day 57、Day 113、Day 169 及び中止時の各来院時

に実施します。

(8) 妊娠検査

スクリーニング時に閉経前もしくは最終月経後 12 ヶ月未満の女性の方は妊娠検査をします。

## 8.9.併用薬・併用療法の制限

(1) 併用治療薬剤、併用療法

研究薬投与期間中に、研究薬以外の薬剤を使用した場合は、薬剤名、1 日投与量、併用薬投与開始日、併用薬投与終了日を確認します。

また、研究薬投与期間中に評価に影響を及ぼすと考えられる併用療法を実施した場合には、治療法名、実施期間を確認します。

(2) 有害事象、副作用

研究期間中は、有害事象や副作用の有無を確認します。

(3) 併用禁止薬剤、併用禁止療法

研究期間中は、以下については投与することができません。

- ① 研究薬以外の SGLT2 阻害薬
- ② GLP-1 受容体作動薬
- ③ インスリン製剤
- ④ 他の治験薬または未承認薬

## 9. あなたに守っていただきたいこと

研究期間中は研究担当医師の指示に従い、以下の項目を守ってください。

(1) 来院スケジュールについて

決められた来院日に来院してください。万が一都合が悪くなって来院出来ない場合は事前にご連絡ください。

(2) 研究中に禁止されている薬や治療について

『0 スクリーニング時および Day 169 の各来院時に測定します。

(9) 胸部レントゲン写真

スクリーニング時、Day 57、Day 113、Day 169 及び中止時の各来院時に実施します。

(10) 妊娠検査

スクリーニング時に閉経前もしくは最終月経後 12 ヶ月未満の女性の方は妊娠検査をします。

併用薬・併用療法の制限』にある、薬および治療は研究薬の効果や安全性に影響を及ぼす可能性があります。研究参加期間中は、ご自身の判断で使わないようしてください。また、他の診療科や病院で処方された薬は、必ず使用前に研究担当医師または相談窓口にご連絡ください。

(3) 症状の悪化や新たな症状の出現について

いつもと違う症状があればすぐに研究担当医師へお伝えください。

(4) 他科や他院での受診について

研究期間中に他の医師の診察や他の医療機関を受診される場合は、この研究に参加している旨をお伝えください。また、お薬が追加、変更した場合には、研究担当医師にご連絡ください。

(5) 連絡先の変更について

引越しなどで住所や電話などの連絡先が変更になる場合は、必ず担当医師にお知らせください。

(6) 研究薬の服用について

研究薬は研究担当医師の指示どおりに服用してください。

(7) 他の研究や治験への参加について

本研究期間中は、他の研究や治験に参加することはできません。

(8) 避妊について

男性および妊娠可能な患者さんは、研究担当医師と相談の上、研究期間中は確実に避妊<sup>\*</sup>してください。あなたまたはあなたのパートナーが妊娠した可能性がある場合は速やかに研究担当医師にお知らせ下さい。

(※性行為をしないことが唯一の確実な避妊方法です。避妊処置としては、

子宮内避妊器具・経口避妊薬が信頼性の高い方法です。これらが不可能な場合、男性用コンドームを正しく使用するといった方法があります。)

## 10. 健康被害が発生した場合について

本研究参加中にあなたに健康被害が生じた場合、担当医師が責任をもって治療を行います。必要な場合は専門の医師に紹介なども行います。他の病院を受診した場合は、その旨を連絡してください。治療にはあなたの健康保険を使用しますので、自己負担分は原則あなたの負担になります。ただし、この研究が原因と考えられる健康被害が生じた場合は、健康被害の程度に応じて、研究代表医師が加入する臨床研究保険の補償を受けることができます。

あなたが補償を希望する場合、または補償対象かなど相談したい場合は、担当医師または問い合わせ窓口（『17 研究に関する窓口』）に申し出てください。なお、補償を受けるに当たって、あなたの氏名、住所、健康被害の状況、銀行の口座番号及びご本人確認証明書類などをお知らせいただく必要がありますが、補償の支払い目的以外に利用されることはありません。

## 11. 研究に関する新たな情報が得られた場合について

研究期間中に、あなたの安全性や研究への参加の意思に影響を与えるような新たな情報が得られた場合には、すみやかにお伝えします。続けてこの研究に参加されるかどうかは、あなたの自由意思でお決めください。

## 12. 研究を中止する場合について

あなたがこの研究へ参加されても、以下のいずれかに該当する場合は、あなたの研究への参加を中止します。

あなたの意思に反して中止せざるをえない場合もありますが、あらかじめご了承ください。中止後も研究担当医師が最善の治療を提供します。

- (1) あなたがこの研究への参加の中止を希望された場合

- (2) あなたがこの研究の参加条件に合わないとわかった場合
- (3) 規定された日に来院できないなど、この研究への参加が不可能となった場合
- (4) あなたが妊娠したことがわかった場合
- (5) この研究全体が中止となった場合
- (6) あなたの病気の状態や治療経過などから、研究担当医師が研究を中止したほうがよいと判断した場合
- (7) その他、研究担当医師が中止したほうがよいと判断した場合

## 13. 費用負担について

### 13.1. ご負担いただく費用について

この研究では、通常の診療を受ける場合と同じように、健康保険を用いて自己負担分をお支払いいただくことになります。

### 13.2. 負担軽減費のお支払いについて

この研究に参加いただいても負担軽減費の支払いはありません。

## 14. 試料・記録・情報について

### 14.1. 研究に関する情報の公開について

この研究の実施計画、進捗状況は、厚生労働省のデータベースである JRCT（以下に Web サイトの URL をお示しします）に登録されていますので、誰でも、何時でも閲覧することができます。このデータベースは、臨床研究の計画だけでなく、臨床研究終了後の結果についても公表されます。なお、公表される内容にあなたや、他の患者さんの個人情報は一切含まれません。

<臨床研究実施計画・研究概要公開システム>



jRCT（Japan Registry of Clinical Trials）：<http://jrct.niph.go.jp/>

### 14.1. 研究に関する試料・情報・記録の閲覧について

この研究に関して、研究計画や関係する情報をお知りになりたい場合は、他の患者さんの個人情報や研究全体に支障となること以外はお知らせすることができます。研究全体の成果につきましては、ご希望があればお知らせいたします。いずれの場合も研究担当医師（『17 研究に関する窓口』）をご参照ください）にお申し出ください。

また、この研究のために行った検査のうち、あなたの診療に直接関係するものは、通常の診療と同様に検査結果を研究担当医師がご説明します。

その他の診療に直接関係がない検査結果はお知らせいたしません、ご希望がありましたらご説明いたしますので、研究担当医師にお申し出ください。

### 14.2. 個人情報の保護について

この研究が正しく行われているかどうかを調べるため、研究の関係者（業務を受託している会社、病院の研究スタッフ、認定臨床研究審査委員会、厚生労働省の担当者）があなたの医療記録を直接見るがありますが、守秘義務、個人情報保護法に基づき実施するため、あなたのプライバシーにかかわる情報（住所・氏名・電話番号など）が外部に漏れる心配はありません。また、報告書などでその情報があなたであると特定されることはありません。

この研究の結果が学会や医学雑誌に発表されることがあります。その場合でも、あなたの個人情報が公表されることはありません。

なお、同意文書にご署名された場合は、上記の内容にも同意したことになりますので、同意される場合にはこの点も含めてお考えください。

### 14.3. 試料・記録・情報の取扱いについて

#### （1）試料の保管と廃棄の方法

血液検体などの試料は、研究で必要な検査を行った後、院内の手順に従って

適切に廃棄しますので、長期間の保管は行いません。

(2) 記録・情報の保管、廃棄

この研究で得られた記録や情報は、病院内で最低でも研究終了後 5 年間保管します。記録、情報を廃棄する際には、個人情報が入部に漏れないように十分に配慮して廃棄します。なお、同意撤回された患者さんの情報は同意撤回後すぐに廃棄します。

(3) 他の医療機関との記録・情報の共有について

この研究は外部の医療機関と共同で行いますので、あなたのデータを外部の医療機関と共有します。ただし、個人と研究用 ID を照合する対応表は、あなたが受診している医療機関のみが保有するので、外部の医療機関があなた個人を特定することはできません。

(4) 他の研究への記録・情報の利用について

この研究で得られた記録や情報は、この研究以外では使用しません。

## 15. 利益相反・研究の資金源について

利益相反とは、外部との経済的な利害関係等によって、研究データの改ざん、特定企業の優遇など研究が公正かつ適切に行われていないと第三者から懸念されかねない事態のことを指します。

この研究は、○×製薬株式会社より資金提供を受けておりますが、○×製薬株式会社の利益を優先させて、あなたの治療方針を変更したり、研究の公正さを損なうことはありません。この研究を行う研究担当医師は、この研究の実施に先立ち、個人の収益等、この研究の利益相反に関する状況について本病院の長に報告し、透明性を確保しています。また、この研究を行うことについては、本病院等の認定臨床研究審査委員会に申請し、倫理的に問題がなく、公正な研究を行うことができると判断を受けたうえで実施しています。

## 16. 知的財産権の帰属について

この研究から成果が得られ、特許権などの知的財産を生み出す可能性があります。

ますが、その場合の知的財産権は患者さんには帰属しません。

## 17. 研究に関する窓口

### 17.1. この研究の実施体制について

この研究は AB 大学病院 循環器内科で行います。

#### 【実施研究機関】

AB 大学病院

住所：東京都新宿区〇〇1-1-1

電話：03- XXXX-XXXX

#### 【研究責任医師】

氏名：山田 太郎

職名：教授

部署：AB 大学病院 循環器内科

#### 【共同研究機関】

CD 病院

住所：東京都中央区〇〇1-1-1

電話：03-XXXX-XXXX

#### 【共同研究機関の研究責任医師】

氏名：鈴木 一郎

職名：部長

部署：CD 病院 循環器内科

## 17.2. 研究に関するお問い合わせ先・連絡先

この研究について、何か聞きたいことや分からないこと、心配なことがありましたら、遠慮なく以下の担当者へご連絡ください。

**【研究担当医師】**

氏名：佐藤 二郎

職名：准教授

部署：AB 大学病院 循環器内科

住所：東京都新宿区〇〇1-1-1

電話：03-XXXX-XXXX

**【研究協力者】**

氏名：加藤 花子

職名：研究コーディネーター

部署：臨床研究センター

住所：東京都新宿区〇〇1-1-1

電話：03-XXXX-XXXX

## 17.3. ご意見、苦情に関する相談窓口

AB 大学病院では、患者さんとそのご家族を対象とした相談窓口を設置しております。（診療・臨床研究の内容に関するものは除く）

住所：東京都新宿区〇〇1-1-1

電話：03-XXXX-XXXX

受付時間：月～金 9：00～17：00（病院の指定する休日除く）

夜間・休日連絡先：03-XXXX-XXXX

患者さん保存用

# 同意文書

AB 大学病院

循環器内科長 山田 太郎 殿

私は、左室収縮性が保持された心不全を合併した 2 型糖尿病患者における SGLT2 阻害薬イプラグリフロジンの心不全指標に及ぼす影響に関する無作為化非盲検並行群間比較試験について、説明文書を受け取り、その内容について十分な説明を受けました。この研究の内容を十分に理解しましたので、今回の研究に参加することに同意いたします。なお、いつでもこの研究への参加を取りやめることができることも確認いたしました。

## 【患者さんの署名欄】

同意日：            年            月            日    氏名（署名）： \_\_\_\_\_

## 【研究担当医師の署名欄】

説明日：            年            月            日    医師署名： \_\_\_\_\_

医療機関保存用

# 同意文書

AB 大学病院

循環器内科長 山田 太郎 殿

私は、左室収縮性が保持された心不全を合併した 2 型糖尿病患者における SGLT2 阻害薬イプラグリフロジンの心不全指標に及ぼす影響に関する無作為化非盲検並行群間比較試験について、説明文書を受け取り、その内容について十分な説明を受けました。この研究の内容を十分に理解しましたので、今回の研究に参加することに同意いたします。なお、いつでもこの研究への参加を取りやめることができることも確認いたしました。

## 【患者さんの署名欄】

同意日：            年            月            日    氏名（署名）： \_\_\_\_\_

## 【研究担当医師の署名欄】

説明日：            年            月            日    医師署名： \_\_\_\_\_

西暦2019年9月25日

## 研究分担医師リスト

## 認定臨床研究審査委員会

AB大学認定臨床研究審査委員会 委員長 殿

## 研究責任医師

(医療機関名) AB大学病院

(所属・職名) 循環器内科・教授

(氏名) 山田 太郎

下記の臨床研究において、下に示す者に研究分担医師として臨床研究業務を分担したく提出いたします。

## 記

実施計画番号*1 (jRCT番号)	
研究名称	左室収縮性が保持された心不全を合併した2型糖尿病患者におけるSGLT2阻害薬イプラグリフロジンの心不全指標に及ぼす影響に関する無作為化非盲検並行群間比較試験

## 研究分担医師の氏名、所属部署又は職名及び分担業務の内容

氏名	所属部署又は職名	分担業務の内容
佐藤 二郎	循環器内科 准教授	■臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )

\*1：新規審査依頼時は記載不要。

注) 本書式は、研究責任医師が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。多施設共同研究の場合は、実施医療機関ごとに研究責任医師が作成した本書式を研究代表医師が取りまとめて認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。



西暦2019年9月25日

## 研究分担医師リスト

## 認定臨床研究審査委員会

AB大学認定臨床研究審査委員会 委員長 殿

## 研究責任医師

(医療機関名) CD病院

(所属・職名) 循環器内科・部長

(氏名) 鈴木 一郎

下記の臨床研究において、下に示す者に研究分担医師として臨床研究業務を分担したく提出いたします。

## 記

実施計画番号*1 (jRCT番号)	
研究名称	左室収縮性が保持された心不全を合併した2型糖尿病患者におけるSGLT2阻害薬イプラグリフロジンの心不全指標に及ぼす影響に関する無作為化非盲検並行群間比較試験

## 研究分担医師の氏名、所属部署又は職名及び分担業務の内容

氏名	所属部署又は職名	分担業務の内容
田中 五郎	循環器内科	■臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )
		□臨床研究業務全般 □ ( )

\*1：新規審査依頼時は記載不要。

注) 本書式は、研究責任医師が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。多施設共同研究の場合は、実施医療機関ごとに研究責任医師が作成した本書式を研究代表医師が取りまとめて認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

---

＜左室収縮性が保持された心不全を合併した  
2 型糖尿病患者における SGLT2 阻害薬  
イプラグリフロジンの心不全指標  
に及ぼす影響に関する  
無作為化非盲検並行群間比較試験＞

疾病等の対応に関する手順書

研究代表医師  
AB 大学病院 循環器内科 教授  
山田 太郎

版数：第 1 版  
作成年月日：2019 年 10 月 23 日

---

## 目次

1. 用語の定義.....	3
1.1 疾病等.....	3
2. 目的.....	3
3. 適応範囲.....	3
4. 責務.....	3
4.1 研究代表医師.....	3
4.2 研究責任医師.....	3
4.3 本研究に従事する者.....	3
5. 疾病等の対応に関する手順.....	4
5.1 実施医療機関の管理者及び認定臨床研究審査委員会への報告.....	4
5.1.1 随時報告.....	4
5.1.2 定期報告.....	5
5.2 疾病等発生後の対応.....	5
5.2.1 研究対象者の観察期間.....	5
5.2.2 中止、その他の必要な措置.....	5
5.3 研究に従事する者への情報提供.....	5
5.4 研究終了後の対応.....	5
6. 記録の保存.....	6
7. 手順書の制定及び改訂.....	6

---

## 1. 用語の定義

### 1.1 疾病等

疾病等とは有害事象のうち、特定臨床研究の実施に起因するものと疑われる疾病、障害若しくは死亡又は感染症（臨床検査値の異常や諸症状を含む）とする。

## 2. 目的

本手順書は、「左室収縮性が保持された心不全を合併した2型糖尿病患者におけるSGLT2阻害薬イプラグリフロジンの心不全指標に及ぼす影響に関する無作為化非盲検並行群間比較試験」（以下、本研究）において、本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した時の対応に関する手順を定めることを目的とする。

## 3. 適応範囲

本手順書は、臨床研究法（平成29年法律第16号）に基づき実施する本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した時の対応に関する業務に適応する。

## 4. 責務

### 4.1 研究代表医師

- (1) 本手順書を作成する。
- (2) 本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した場合は、定められた期限内に実施医療機関の管理者及び認定臨床研究審査委員会へ報告を行う。
- (3) 本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した場合は、本研究の中止又はその他の必要な措置を講じなければならない。
- (4) 本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した場合は、各研究責任医師に周知する。

### 4.2 研究責任医師

- (1) 本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した場合は、定められた期限内に実施医療機関の管理者へ報告を行う。
- (2) 本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等に関する情報を、速やかに研究代表医師に報告する。

### 4.3 本研究に従事する者

本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等に関する情報を、速やかに研究責任医師に報告する。

## 5. 疾病等の対応に関する手順

### 5.1 実施医療機関の管理者及び認定臨床研究審査委員会への報告

#### 5.1.1 随時報告

研究代表医師は、疾病等のうち、以下の(1)～(5)に該当するものが発生した場合、「臨床研究法の統一書式について」(平成31年3月28日厚生労働省医政局研究開発振興課長事務連絡))の「統一書式8」(以下、統一書式)及び、臨床研究法施行規則の施行等について(平成30年2月28日医政経発0228第1号厚生労働省医政局経済課長/医政研発0228第1号同研究開発振興課長通知)の「別紙様式2-1」を作成し、それぞれに定める期間内に実施医療機関の管理者に報告した上で、認定臨床研究審査委員会及び厚生労働大臣に報告する(中止届を提出した場合であっても、本研究が終了するまで、疾病等報告を行う)。また、各研究責任医師も同様に実施医療機関の管理者に報告する。

- (1) 死亡または死亡につながるおそれ
- (2) 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要となるもの
- (3) 障害または障害につながるおそれ
- (4) (1)～(3)に準じて重篤
- (5) 後世代における先天性の疾病または異常

なお、疾病等の発生の要因等が明らかではない場合であっても、規定する期間内にそれまでに判明している範囲で第1報として報告を行い、その後、速やかに詳細な要因等について続報として報告を行う。(当該続報については必ずしも同項各号に定める期間内でなくてもよい)。

表 5-1 疾病等の報告内容及び期限

	有害事象の種類	因果関係	予測性	委員会 報告期限
①	死亡(感染症を除く)	あり	できない	15日
			できる	
②	1 治療のための入院又は入院期間の延長 2 障害 3 死亡又は障害につながるおそれ 4 1～3に準じて重篤 5 後世代における先天性の疾病	あり	できない	15日
			できる	30日
③	感染症による疾病等	あり	できない	15日

④	1 感染症による死亡	あり	できない	15 日
	2 入院又は入院の延長			
	3 障害			
	4 死亡又は障害につながるおそれ		できる	
	4 上記に準じて重篤な疾患			
	5 後世代における先天性の疾病			

### 5.1.2 定期報告

研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会への定期報告時（原則として、実施計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して1年ごとに、当該期間満了後2月以内）に、「統一書式」を作成し、本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等の発生（『5.1.1 随時報告』で報告した内容を除く）及びその後の経過について報告を行う。なお、「疾病等の発生状況及びその後の経過」は、既に報告及び審査されているものも含め、本研究全体としての疾病等の発生状況を要約して簡潔に記載する。

## 5.2 疾病等発生後の対応

### 5.2.1 研究対象者の観察期間

研究責任（分担）医師は、疾病等発生後、可能な限り疾病等が回復または軽快するまで経過を観察する。ただし、医学的根拠に基づき研究対象者が回復しない（疾病等が消失しない）と考えられる場合、研究対象者に説明を行った上で研究としての観察を終了する。（ただし、当該症状に対する治療は可能な限り継続する。）

### 5.2.2 中止、その他の必要な措置

研究代表医師は、本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した場合は、本研究の中止又はその他の必要な措置を講じる。

## 5.3 研究に従事する者への情報提供

研究責任医師は、本研究に従事する者に本手順書の遵守を図るとともに、疾病等の情報を本研究に従事する者に、適宜情報提供を行う。

また、疾病等が発生した場合は、再発防止策を講じ、研究分担医師や本研究に従事する者に周知するとともに、再発防止の徹底を図る。

## 5.4 研究終了後の対応

研究代表医師は、全てのデータ収集後、総括報告書にて疾病等の発生状況を実施医療機関の管理者及び認定臨床研究審査委員会に報告する。

---

## 6. 記録の保存

研究責任医師及び研究に従事する者は、疾病等の対応に関する記録を本研究が終了した日から5年間、適切に保管する。保管期間が経過した後は、個人情報の取扱いに十分注意し、紙媒体はシュレッダーにかけ廃棄、電子記録媒体は読み取れない状態で廃棄、パソコン内のファイルは再現できない形で完全に削除する。

## 7. 手順書の制定及び改訂

本手順書は研究代表医師が制定する。なお、本手順書に規定の無い事項は、研究代表医師の判断により取り決めを行うものとする。また、本手順の改訂を行う際は、改訂理由を記録する。

版数	作成日	改訂理由
第1版	2019年9月25日	新規作成

以上

＜左室収縮性が保持された心不全を合併した  
2 型糖尿病患者における SGLT2 阻害薬  
イプラグリフロジンの心不全指標  
に及ぼす影響に関する  
無作為化非盲検並行群間比較試験＞

モニタリング手順書

研究代表医師  
AB 大学病院 循環器内科 教授  
山田 太郎

版数：第 1 版  
作成年月日：2019 年 10 月 23 日





## 目次

1. 目的.....	5
2. 適応範囲.....	5
3. モニタリング実施体制.....	5
3.1 研究代表医師.....	5
3.2 モニタリング業務受託機関.....	5
4. 責務.....	5
4.1 研究代表医師.....	5
4.2 モニタリング業務受託機関.....	6
4.2.1 プロジェクトリーダー（以下、△△ PL）.....	6
4.2.2 モニタリング担当者.....	6
5. モニタリング担当者の要件及び指名.....	6
5.1 モニタリング担当者の要件.....	6
5.2 モニタリング担当者の指名.....	6
6. モニタリングの実施.....	7
7. モニタリング手順.....	7
7.1 実施医療機関及び研究責任医師の要件調査.....	7
7.2 認定臨床研究審査委員会による審査結果の確認.....	7
7.3 実施医療機関との契約.....	7
7.4 安全性情報.....	8
7.5 直接閲覧.....	8
7.5.1 直接閲覧実施時期.....	8
7.5.2 原資料.....	8
7.5.3 原資料と照合する内容.....	8
7.5.4 原資料と EDC システム入力内容の照合（SDV）.....	8
7.6 研究の中止・終了時の対応.....	9
7.7 研究代表医師への報告.....	9
7.8 秘密の保全.....	9
8. モニタリング報告書及びモニタリング記録.....	9
8.1 モニタリング報告書.....	9
8.1.1 モニタリング報告書の作成.....	9
8.1.2 モニタリング報告書の記載内容.....	10
9. 記録の保管.....	10
10. 品質管理.....	10

11. 手順書の制定及び改訂 .....	10
----------------------	----

別紙 1

別紙 n

## 1. 目的

本手順書は、研究代表医師が、業務受託機関である株式会社△△（以下、△△）に委託した研究「左室収縮性が保持された心不全を合併した 2 型糖尿病患者における SGLT2 阻害薬イプラグリフロジンの心不全指標に及ぼす影響に関する無作為化非盲検並行群間比較試験」（以下、本研究）のモニタリング業務に関し、モニタリング実施体制と研究代表医師及び△△が遵守すべきモニタリング実施手順を定めることを目的とする。△△は本手順書を作成し、研究代表医師の承認を得る。

## 2. 適応範囲

本手順書は、以下に示す研究が「ヘルシンキ宣言」の精神に基づき、「臨床研究法（平成 29 年法律第 16 号厚生労働省）」（以下、臨床研究法）、研究計画書を遵守していることを確認するために行うモニタリング業務を対象とする。

- 研究課題名：左室収縮性が保持された心不全を合併した 2 型糖尿病患者における SGLT2 阻害薬イプラグリフロジンの心不全指標に及ぼす影響に関する無作為化非盲検並行群間比較試験
- 研究デザイン：無作為化、非盲検、並行群間比較、多施設共同介入研究

## 3. モニタリング実施体制

### 3.1 研究代表医師

AB 大学病院  
循環器内科 教授  
山田 太郎

### 3.2 モニタリング業務受託機関

株式会社△△

## 4. 責務

### 4.1 研究代表医師

- (1) 本研究の実施並びに臨床データの報告が、臨床研究法及び研究計画書を遵守していることを保証するため、モニタリング業務を監督する。
- (2) モニタリング担当者が指名されていることを確認する。
- (3) 本手順書を承認する。
- (4) 研究期間中、モニタリング状況を把握し、本手順書に定めるところにより適切にモニタリングが行われるよう、必要な指導、管理、監督を行う。

- (5) モニタリング報告書及びモニタリング記録の確認を行う。

## 4.2 モニタリング業務受託機関

### 4.2.1 プロジェクトリーダー（以下、△△ PL）

- (1) モニタリング業務全般を統括し、モニタリング担当者の指揮、監督を行う。
- (2) モニタリング報告書及びモニタリング記録の内容を確認し、承認を行う。また、今後のアクションを指示する。
- (3) 実施医療機関及び研究責任医師の研究実施の適否について判定を行う。
- (4) モニタリング計画を立案する。
- (5) 重大な不適合等への対応を研究代表医師と協議する。
- (6) 研究代表医師にモニタリング業務の進捗状況及び必要な情報を報告する。

### 4.2.2 モニタリング担当者

- (1) 本手順書に従いモニタリング業務を行う。
- (2) モニタリング報告書及びモニタリング記録を作成し、△△ PL に提出する。
- (3) 実施医療機関、研究責任医師の要件確認を実施し、結果を△△ PL に報告する。
- (4) 研究責任医師及び実施医療機関に、研究に関する最新の情報及び資料を提供する。
- (5) EDC システムへの入力内容と原資料の照合（以下、SDV）を実施し、これらが正確で完全なデータであることが検証できることを確認する。
- (6) 本研究の適切な実施に影響を及ぼすような事項、及び不適合を確認した場合は、当該事項を研究責任医師に伝え、再発防止のための適切な措置を講ずる。
- (7) モニタリングの際に得た機密情報及び個人情報を外部に漏らさない。

## 5. モニタリング担当者の要件及び指名

### 5.1 モニタリング担当者の要件

モニタリング担当者の要件は、以下の通りである。

- (1) 適切に訓練され、研究を十分にモニタリングするために必要な科学的及び臨床的知識を有する。
- (2) 臨床研究法、研究計画書、同意書及び同意説明文書、研究薬及び本手順書等の本研究を実施する上での必要な内容を熟知している。

### 5.2 モニタリング担当者の指名

- (1) 研究代表医師は、モニタリング担当者が指名されていることを確認する。

- (2) △△事業推進部長は、モニタリング担当者候補の履歴書、教育履歴等により、『5.1 モニタリング担当者の要件』の要件を満たすことを確認した上で、本研究のモニタリング担当者として指名する『モニタリング担当者指名書（様式1）』。

## 6. モニタリングの実施

モニタリング担当者は、本研究の実施状況に応じて、実施医療機関を訪問、もしくはE-mail、電話、FAX等によりモニタリングを実施する。モニタリングの結果、不適合又はその他の問題が確認された場合、モニタリング担当者はその旨を研究責任医師に伝え、再発を防止するための適切な措置を講じる。また、研究代表医師は、これらの情報を他の実施医療機関の研究責任医師にも報告する。

## 7. モニタリング手順

### 7.1 実施医療機関及び研究責任医師の要件調査

- (1) モニタリング担当者は、実施医療機関、研究責任医師の要件調査を行い、本研究を適切に実施し得る要件を満たし、十分なスタッフ及び設備を有していることを確認する。
- (2) モニタリング担当者は、選定記録及び要件確認書を△△ PL に提出する。
- (3) △△ PL は、選定記録及び要件確認書に基づき本研究の実施の適否を判定する。
- (4) △△ PL は、選定記録及び要件確認書に基づく選定結果を研究代表医師に報告する。

### 7.2 認定臨床研究審査委員会による審査結果の確認

- (1) モニタリング担当者は、審査終了後に研究代表医師より下記の文書を入手し、内容を確認する。
  - 1) 認定臨床研究審査委員会の認定証の写し
  - 2) 審査結果に基づく実施医療機関の管理者の許可（ある場合）
- (2) モニタリング担当者は、本研究に関する全ての審査（研究計画書及び同意説明文書の変更等）の審査結果通知書と実施医療機関の管理者の許可（ある場合）の写しを研究代表医師より入手する。

### 7.3 実施医療機関との契約

モニタリング担当者は、契約書に必要事項が記載されていることを確認し、原則として実施医療機関、研究代表者、株式会社△△との三者契約を締結する。なお、契約書の締結をもって、研究に関する金銭の支払いについても合意を得たものとする。

## 7.4 安全性情報

- (1) モニタリング担当者は、モニタリング中に疾病等の発生に関する情報を入手した場合、研究責任医師等に詳細を確認すると共に EDC システムへの入力を依頼する。
- (2) モニタリング担当者は、疾病等の発生を知った場合は、研究責任医師に「医薬品疾病等報告書（統一書式 8）」の作成を依頼し、研究代表医師へ速やかに報告するよう要請する。また、要請した内容をモニタリング報告書に記載する。

## 7.5 直接閲覧

### 7.5.1 直接閲覧実施時期

直接閲覧の実施時期は、以下のとおりとする。

- (1) 最初の直接閲覧は、各施設最初に研究薬を投与した症例の研究薬投与後 1 ヶ月以内に実施する。初回以降は適宜実施する。

### 7.5.2 原資料

以下に示すものを原資料として取扱う。

- (1) 診療録
- (2) 臨床検査記録
- (3) 同意書
- (4) 薬剤処方に関する記録
- (5) その他、上記資料に付随する記録等

### 7.5.3 原資料と照合する内容

原資料と照合する項目は、以下のとおりとする。

- (1) 同意取得日
- (2) 選択基準・除外基準
- (3) 背景情報
- (4) 有効性の評価
- (5) 安全性の評価

### 7.5.4 原資料と EDC システム入力内容の照合（SDV）

- (1) モニタリング担当者は、直接閲覧の実施について実施医療機関と調整し、申し込みを行う。
- (2) モニタリング担当者は、SDV を行い、SDV により原資料と EDC 入力内容に矛盾あるいは不明瞭な個所が判明した場合には、研究責任（分担）医師に確認する。

- (3) モニタリング担当者は、確認の結果 EDC システムへの入力内容の修正が必要となった場合には、研究責任（分担）医師に修正を依頼する。また、原資料と EDC システム入力内容の間に不整合が認められた場合には、理由をモニタリング報告書に記載する。
- (4) モニタリング担当者は、直接閲覧実施当日に解決できなかった問題点を、後日研究責任（分担）医師に確認し、必要に応じて EDC システム入力内容の修正を依頼し、修正結果を確認する。
- (5) △△ PL は、SDV の結果及びモニタリングにより得られた情報等により、SDV 計画の変更が必要と考えられた場合は、研究代表医師と協議の上、SDV 実施対象症例の追加等の変更を行い、研究代表医師の了承を得る。

## 7.6 研究の中止・終了時の対応

- (1) モニタリング担当者は、研究代表医師より研究全体を中止する旨の通知を受けた場合は、速やかに研究責任医師に通知する。
- (2) モニタリング担当者は、研究が終了又は中止した際は、実施医療機関の全症例の必要な検査及び調査を行うように、研究責任（分担）医師に要請する。

## 7.7 研究代表医師への報告

△△ PL は、モニタリングにより入手した情報について研究代表医師へ報告を行う。また、研究代表医師は報告内容を確認し、モニタリングの改善事項等必要な事項を指示する。

## 7.8 秘密の保全

- (1) モニタリング担当者は、モニタリング業務に関して得た機密情報及び個人情報等を外部に漏えいしない。モニタリング業務に従事しなくなった後も同様とする。漏えいしたことが発覚した場合は、速やかに△△ PL に報告する。
- (2) △△ PL は、機密情報及び個人情報等の漏えいが発覚した場合、その事実を研究代表医師に報告し、対応を協議する。

## 8. モニタリング報告書及びモニタリング記録

### 8.1 モニタリング報告書

#### 8.1.1 モニタリング報告書の作成

- (1) モニタリング担当者は、モニタリングを実施した際は、モニタリング報告書を作成し、14 日以内に△△ PL に提出する。



- (2) △△ PL は、報告書の内容を確認し承認する。また、必要な追記・修正及び今後のアクションを指示する。
- (3) △△ PL は、上記(2)で発生した指示事項について、対応が完了するまでフォローする。
- (4) △△ PL は、モニタリング報告書の写しを研究代表医師へ提出し、研究代表医師の確認を得る。また、モニタリング担当者は同様の内容を研究責任医師に報告する。

#### 8.1.2 モニタリング報告書の記載内容

- (1) 「モニタリング報告書（様式2）」には、以下の内容を含むものとする。
- (2) モニタリング担当者の氏名（同行者の氏名）
- (3) モニタリング実施日時及びモニタリング報告書作成日
- (4) モニタリングの方法
- (5) 実施場所
- (6) モニタリング実施対象者
- (7) 提供及び入手した資料
- (8) モニタリングの概要（重要な発見事項／事実、不適格及び不遵守、結論、講じられた若しくは講じられる予定の措置、モニタリング担当者の見解）

### 9. 記録の保管

△△ PL は、モニタリングに関する記録を研究の終了（中止）について報告された日から5年を経過した日までの期間、「資料の保管に関する SOP」に従って適切に保管する。保管期間が経過した後は、研究代表医師に返還する。△△資料保管責任者は、資料の保管が「資料の保管に関する SOP」を遵守して行われていることを点検する。

### 10. 品質管理

モニタリング担当者は、モニタリングに関する記録について自己点検を行う。

### 11. 手順書の制定及び改訂

本手順書は△△が作成し、研究代表医師の承認を得て制定する。なお、本手順書に規定の無い事項は、△△、研究代表医師が別途協議の上、取り決めるものとする。

本手順の改訂は、△△が研究代表医師の承認を得て実施し、改訂理由を記録する。

版数	作成日	改訂理由
第1版	2019年9月25日	新規作成

以上



様式 1

西暦 20XX 年 XX 月 XX 日

## モニタリング担当者 指名書

株式会社△△  
事業推進部

\_\_\_\_\_  
殿

株式会社△△  
事業推進部長

\_\_\_\_\_  
印

貴殿を下記の研究におけるモニタリング担当者に指名します。

研究課題名：左室収縮性が保持された心不全を合併した2型糖尿病患者におけるSGLT2阻  
害薬イプラグリフロジンの心不全指標に及ぼす影響に関する無作為化非盲  
検並行群間比較試験

以上

# モニタリング報告書

研究の名称			
モニタリング 担当者氏名	印	作成 日	20    /    /
実施日時	20    /    /    (    ) :    ~    :	方 法	<input type="checkbox"/> 訪問 <input type="checkbox"/> その他 (    )
実施場所			
実施対象者	<input type="checkbox"/> 研究責任医師 <input type="checkbox"/> 研究分担医師 <input type="checkbox"/> 研究協力者 <input type="checkbox"/> 認定臨床研究審査委員会事務局 <input type="checkbox"/> その他		
施設側同席者	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり :		
同行者	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり :		

△△ PL 確認日	/    / 氏名 :                      印	指示事項: <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり
--------------	---------------------------------------	---

提供資料	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり :
入手資料	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり :
モニタリングの概要※	

特記事項
<input type="checkbox"/> なし

※重要な発見事項／事実，逸脱及び不遵守，結論，講じられた若しくは講じられる予定の措置，モニタリング担当者の見解を記載する。

様式A 利益相反管理基準

日付	令和1年11月1日
所属機関	AB大学病院
立場	研究代表医師
氏名	山田太郎
利用基準	■推奨基準

研究課題：左室収縮性が保持された心不全を合併した2型糖尿病患者におけるSGLT2阻害薬イブラグリフロジンの心不全指標に及ぼす影響に関する無作為化非盲検並行群間比較試験

基準 1	<p>研究責任医師は、次に掲げる事項について、研究計画書及び説明文書に記載し、研究結果の公表時に開示すること。研究責任医師以外の者が研究成果を公表する場合も、同様に開示すること。</p> <p>① 規則第21条第 1 項第 1 号に規定する関与（研究に対する関与）として、次に掲げる関与が有る場合には、その内容</p> <p>ア 医薬品等製造販売業者（臨床研究における医薬品等を製造販売し、又はしようとする医薬品等製造販売業者以外の医薬品等製造販売業者を含む。）又はその特殊関係者（以下「製薬企業等」という。）からの当該臨床研究に対する研究資金等の提供</p> <p>イ 製薬企業等からの当該臨床研究に使用する物品（医薬品、医療機器、機材、試料等）、施設等の無償又は相当程度に安価での提供・貸与</p> <p>ウ 製薬企業等からの当該臨床研究に係る役務（データの生成・固定・解析に関与する業務（データ入力、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング、統計・解析等）、研究計画書作成、発表資料作成協力（論文作成協力、予稿作成、報告書作成等）、被験者リクルート、監査等）の無償又は相当程度に安価での提供</p> <p>ただし、当該臨床研究に用いる医薬品等を製造販売し、若しくはしようとする医薬品等製造販売業者又はその特殊関係者（以下「対象薬剤製薬企業等」という。）からの被験者リクルート、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング、統計・解析又は監査に関する役務（以下「特定役務」という。）については、相当程度に安価ではない有償での提供を含む。</p> <p>エ 製薬企業等に在籍している者及び過去 2 年間に在籍していた者の当該臨床研究への従事</p> <p>② 規則第21条第 1 項第 2 号に規定する関与（研究者等個人に対する関与）として、次に掲げる関与（利益相反の申告年度及びその前年度における関与に限る。）がある場合には、その内容</p> <p>ア 研究責任医師、研究分担医師、統計解析担当責任者及び研究計画書に記載されている者であって、当該臨床研究を実施することによって利益を得ることが明白な者（以下「利益相反申告者」という。）に対する対象薬剤製薬企業等からの年間合計200万円を超える寄附金（実質的に使途を決定し得るものに限り、間接経費を含む受入総額をいう。以下同じ。）</p> <p>イ 利益相反申告者の対象薬剤製薬企業等が提供する寄附講座への所属</p> <p>ウ 利益相反申告者又は利益相反申告者と生計を同じにする配偶者及びその一親等の親族（親・子）（以下「利益相反申告者等」という。）に対する対象薬剤製薬企業等からの年間合計100万円以上の個人的利益（給与・講演・原稿執筆・コンサルティング・知的所有権・贈答・接遇等による収入をいう。以下同じ。）</p> <p>エ 利益相反申告者等の対象薬剤製薬企業等の役員（株式会社の代表取締役・取締役、合同会社の代表者等代表権限を有する者及び監査役をいう。以下同じ。）への就任。</p> <p>オ 利益相反申告者等における対象薬剤製薬企業等の一定数以上の株式（公開株式にあっては 5 %以上、未公開株式にあっては 1 株以上、新株予約権にあっては 1 個以上）の保有又は対象薬剤製薬企業等への出資</p> <p>カ その他の利益相反申告者等に対する対象薬剤製薬企業等の関与</p> <p>例えば、親講座として対象薬剤製薬企業等の寄附講座の受入れをしている場合や、利益相反申告者等が本研究に関する知的財産権に関与している場合等をいう。</p>
基準 2	<p>本研究について、対象薬剤製薬企業等から研究資金等の提供を受ける場合は、法第32条に基づき必要な契約を締結すること。</p>
基準 3	<p>研究責任医師（多施設共同研究にあっては、研究代表医師をいう。以下基準 3 において同じ。）は、研究開始後、新たに本研究に関与（基準 1 ①の関与をいう。）する企業が生じた場合には、利益相反管理計画（様式 E）を再度作成し、認定臨床研究審査委員会の意見を聴くこと。また、利益相反申告者は、対象薬剤製薬企業等からの関与（基準 1 ②の関与をいう。）に変更があった場合には、研究者利益相反自己申告書（様式 C）を再度作成し、医療機関の管理者又は所属機関の長の確認を受けること。その際、当該確認の結果、申告内容が基準 4 ～基準 8 に該当する場合には、研究責任医師は、利益相反管理計画（様式 E）を再度作成し、認定臨床研究審査委員会の意見を聴くこと。</p> <p>また、定期報告の際に最新の状況を適切に報告すること。</p>
基準 4	<p>利益相反の申告年度及びその前年度において、以下のいずれかに該当する者は、原則として、研究責任医師にならないこと。</p> <p>① 対象薬剤製薬企業等の寄附講座に所属し、かつ当該対象薬剤製薬企業等が拠出した資金で給与を得ている。</p> <p>② 対象薬剤製薬企業等から、年間合計250万円以上の個人的利益を得ている。</p> <p>③ 対象薬剤製薬企業等の役員に就任している。</p> <p>④ 対象薬剤製薬企業等の一定数以上の株式（公開株式にあっては 5 %以上、未公開株式にあっては 1 株以上、新株予約権にあっては 1 個以上）を保有している。</p> <p>⑤ 臨床研究に用いる医薬品等（医薬品等製造販売業者が製造販売し、又はしようとするものに限る。）に関する知的財産権に関与している。</p>
基準 5	<p>基準 4 の①～⑤の要件に該当する者が研究責任医師となる場合には、研究期間中に監査を受けること。ただし、この場合であってもデータ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング及び統計・解析に関与する業務には従事しないこと。</p>
基準 6	<p>研究責任医師は、生計を同じにする自身の配偶者及びその一親等の親族（親・子）が、基準 4 の②～⑤のいずれかに該当する場合、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング及び統計・解析に関与する業務には従事しないこと。</p>
基準 7	<p>研究分担医師は、基準 4 の①～⑤のいずれかに該当する場合、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング及び統計・解析に関与する業務には従事しないこと。</p>
基準 8	<p>研究責任医師は、対象薬剤製薬企業等に在籍している者及び過去 2 年間に在籍していた者が研究に従事する場合、原則としてこれらの者に被験者のリクルート、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング及び統計・解析に関与する業務には従事させないこと。</p> <p>ただし、必要がある場合には、データ管理又は統計・解析に関与する業務には従事させて差し支えないが、その場合、研究期間中に監査を受けること。</p>

様式E 利益相反管理計画

研究課題： 左室収縮性が保持された心不全を合併した2型糖尿病患者におけるSGLT2阻害薬イブラグリフロジンの心不全指標に及ぼす影響に関する無作為化非盲検並行群間比較試験

日付	令和1年11月1日
所属機関	AB大学病院
立場	研究代表医師
氏名	山田太郎

【特記事項(任意)】（様式Bより）

【特記事項(任意)】

立場	氏名	立場	氏名
研究代表医師	山田太郎		
研究分担医師	佐藤二郎		

本研究に関する製薬企業等についての利益相反管理計画（研究に対する関与）

※研究代表医師が認定委員会に提出する際に記載すること。

本研究に関与する製薬企業等の名称	利益相反の内容			COI管理計画	研究計画書へのCOI記載※	説明文書でのCOI開示※
○×製薬株式会社	研究資金等を提供(Q2)	研究費の受入形態	共同研究(臨床研究)	基準 1 に従い研究計画書及び説明文書に記載し、研究結果の公表時に開示する。基準2に従い法第32条に基づき必要な契約を締結する。	記載	記載
		受入方法	直接			
		受入金額	10,000,000 円			
		契約締結状況	法32条に基づき必要な契約は締結準備中			



様式E 利益相反管理計画

研究課題： 左室収縮性が保持された心不全を合併した2型糖尿病患者におけるSGLT2阻害薬イブラグリフロジンの心不全指標に及ぼす影響に関する無作為化非盲検並行群間比較試験

日付	令和1年11月1日
所属機関	CD病院
立場	研究責任医師
氏名	鈴木一郎

【特記事項(任意)】（様式Bより）

【特記事項(任意)】

立場	氏名
研究責任医師	鈴木一郎
研究分担医師	田中五郎

立場	氏名

本研究に関する製薬企業等についての利益相反管理計画（研究に対する関与）

※研究代表医師が認定委員会に提出する際に記載すること。

本研究に関与する製薬企業等の名称	利益相反の内容			COI管理計画	研究計画書へのCOI記載※	説明文書でのCOI開示※
		研究費の受入形態	共同研究(臨床研究)			
○×製薬株式会社	研究資金等を提供(Q2)	受入方法	直接	基準 1 に従い研究計画書及び説明文書に記載し、研究結果の公表時に開示する。基準2に従い法第32条に基づき必要な契約を締結する。	記載	記載
		受入金額	10,000,000 円			
		契約締結状況	法32条に基づき必要な契約は締結準備中			





＜左室収縮性が保持された心不全を合併した  
2 型糖尿病患者における SGLT2 阻害薬  
イプラグリフロジンの心不全指標  
に及ぼす影響に関する  
無作為化非盲検並行群間比較試験＞

監査手順書

研究代表医師  
AB 大学病院 循環器内科 教授  
山田 太郎

版数：第 1 版  
作成年月日：2019 年 9 月 25 日

## 目次

1. 目的 .....	2
2. 適応範囲 .....	2
3. 監査実施体制 .....	2
3.1 研究代表医師 .....	2
3.2 監査業務受託機関.....	2
4. 責務 .....	2
4.1 研究代表医師 .....	2
4.2 監査担当者 .....	2
5. 監査担当者の指名.....	3
6. 監査実施時期 .....	3
7. 監査手順 .....	3
7.1 監査計画書の作成.....	3
7.2 監査の準備 .....	3
7.3 監査の実施 .....	3
7.4 監査結果の検討 .....	4
7.5 監査報告書の作成及び提出.....	4
7.6 回答書の受領 .....	4
8. 守秘義務 .....	4
9. 記録の保管 .....	4
10. 手順書の制定及び改訂.....	5

様式 1：監査担当者指名書

様式 2：監査計画書

様式 3：監査報告書

様式 4：監査報告書に対する回答書

様式 5：回答確認書

## 1. 目的

本手順書は、研究代表医師が、業務受託機関である株式会社△△（以下、△△）に委託した研究「左室収縮性が保持された心不全を合併した 2 型糖尿病患者における SGLT2 阻害薬イプラグリフロジンの心不全指標に及ぼす影響に関する無作為化非盲検並行群間比較試験」（以下、本研究）の監査業務に関し、監査実施体制、研究代表医師及び△△監査担当者が遵守すべき監査実施手順を定めることを目的とする。△△監査担当者は、本手順書を作成し、研究代表医師の承認を得る。

## 2. 適応範囲

本手順書は、以下に示す研究が「ヘルシンキ宣言」の精神に基づき、「臨床研究法（平成 29 年法律第 16 号厚生労働省）」（以下、臨床研究法）、研究計画書及び当該研究に係る手順書を遵守していることを保証するために、実施医療機関に対する監査業務を対象とする。

- 研究の名称：左室収縮性が保持された心不全を合併した 2 型糖尿病患者における SGLT2 阻害薬イプラグリフロジンの心不全指標に及ぼす影響に関する無作為化非盲検並行群間比較試験
- 研究デザイン：無作為化、非盲検、並行群間比較、多施設共同介入研究

## 3. 監査実施体制

### 3.1 研究代表医師

AB 大学病院  
循環器内科 教授  
山田 太郎

### 3.2 監査業務受託機関

株式会社△△

## 4. 責務

### 4.1 研究代表医師

- 本研究の実施並びに研究データの報告が、臨床研究法及び研究計画書を遵守していることを評価するための監査業務を監督する。
- 研究の社会的及び学術的な意義、研究対象者への負担並びに予測されるリスク及び利益等を踏まえ、質や透明性の確保等の観点から総合的に評価し、監査手順書及び監査計画書を承認する。
- 監査業務及び監査担当者の指名が△△に委託されていることを確認する。
- 監査業務状況を把握し、本手順書に定めるところにより適切に監査業務が行われるよう、△△監査担当者への必要な指導・管理を行う。
- 監査報告書の確認を行う。

### 4.2 監査担当者

- 監査計画書を作成する。
- 実施医療機関において書面（原資料及び必須文書の直接閲覧）及び実地（研究責任医師及び研究分担医師へのヒアリング）に調査を行い、本研究が臨床研究法、研究計画書、本研究に係る手順書を遵守して実施されていることを評価する。
- 被監査実施医療機関の研究責任医師に監査結果（研究代表医師に写し）を報告する。

## 5. 監査担当者の指名

- (1) 研究代表医師は、監査担当者の指名について、△△に委託されていることを確認する。
- (2) △△代表取締役は、以下に示す要件を満たすことを確認した上で監査担当者を指名する「監査担当者指名書（様式1）」。
- なお、監査担当者は、当該監査の対象となる研究において、研究の実施及びモニタリングに関与するものであってはならない。
  - 1) 臨床研究法、研究計画書、本研究に係る手順等に精通していること
  - 2) 監査の結果を総合的・全体的見地から評価できること
  - 3) 研究に関する問題点を把握し、問題点の分析、対処について適切に判断できること
  - 4) 監査に関する検討、評価の結果について、適切な意見表明及び的確な助言、勧告等ができること
  - 5) 公正の立場を保持できること

## 6. 監査実施時期

原則として、研究終了後に監査を実施するものとする。その後、監査担当者が必要と判断した場合は、研究代表医師と協議の上、監査を実施する。

## 7. 監査手順

### 7.1 監査計画書の作成

- (1) 監査担当者は、監査の実施に先立ち、「監査計画書（様式2）」を作成し、研究代表医師に提出する。

監査計画書には次の事項を記載する。

  - 1) 監査対象研究に係る事項(研究課題名、研究計画書番号等)
  - 2) 監査担当予定者
  - 3) 監査の範囲（監査対象項目、監査対象資料を含む）
  - 4) 監査実施時期
  - 5) 被監査実施医療機関
- (2) 研究代表医師は、研究の社会的及び学術的な意義、研究対象者への負担並びに予測されるリスク及び利益等を踏まえ、質や透明性の確保等の観点から総合的に評価し、監査計画書を承認する。

### 7.2 監査の準備

監査担当者は、監査の実施に先立ち実施医療機関の研究に係る手順書を入手（閲覧でも可）し、当該実施医療機関における研究実施体制及び監査受入れ手順について確認し、監査の申し込みを行う。

### 7.3 監査の実施

監査担当者は、監査計画書に基づき、実施医療機関において書面（原資料及び必須文書の直接閲覧）及び実地（研究責任医師及び研究分担医師へのヒアリング）に監査を実施する。監査対象資料は次のものとする。（詳細は監査計画書に定める）

- (1) 認定臨床研究審査委員会の記録（認定証等）
- (2) 本研究に関する厚生労働大臣への届け出及びデータベースの記録による公表
- (3) 研究業務に関する委受託契約書
- (4) 研究機関の管理者への報告に関する記録

- (5) 利益相反の管理に関する記録
- (6) 同意の取得に関する記録
- (7) 診療録、臨床検査等
- (8) 疾病等、不適合等に関する報告体制
- (9) 記録の保管に関する資料

## 7.4 監査結果の検討

監査担当者は、監査で発見した事項及び確認した事項を取りまとめて評価し、問題点、必要な措置等を検討する。

## 7.5 監査報告書の作成及び提出

- (1) 監査担当者は、監査にて発見又は確認した事項に基づき「監査報告書（様式 3）」を作成し、記名押印又は署名の上、被監査実施医療機関の研究責任医師及び実施医療機関の管理者に提出する。また、研究代表医師に監査報告書の写しを提出し、研究代表医師の確認を得る。

監査報告書には次の事項を記載する。

- 1) 当該報告書の作成日
  - 2) 監査報告書番号
  - 3) 被監査研究機関名
  - 4) 監査の対象
  - 5) 監査実施日
  - 6) 監査の基準文書
  - 7) 監査実施者
  - 8) 監査結果（必要な場合改善案も含む）
- (2) 監査担当者は、対応策の検討を要すると判断した事項がある場合は、研究責任医師に「監査報告書に対する回答書（様式 4）」の 14 日以内の提出を要請する。

## 7.6 回答書の受領

- (1) 監査担当者は、監査報告書に対する回答書を研究責任医師より受領し、指摘した問題事項について適切な改善措置が実施され、当該問題事項等が改善されたことを確認する。
- (2) 監査担当者は、問題事項が改善されたと判断した後、「回答確認書（様式 5）」を作成し、当該実施医療機関の研究責任医師及び実施医療機関の管理者に提出する。また、研究代表医師に回答確認書の写しを提出し、研究代表医師の確認を得る。

## 8. 守秘義務

監査担当者は、臨床研究法第 10 条の規定により、監査の際に得た研究対象者の個人情報等その業務上知り得た情報を正当な理由なく漏らしてはならない。監査業務に従事しなくなった後も同様とする。

## 9. 記録の保管

監査担当者は、監査に関する記録を研究の終了（中止）について報告された日から 5 年間「資料の保管に関する SOP」に従って適切に保管する。保管期間が経過した後は、研究代表医師へ返還する。△△資料保管責任者は、資料の保管が「資料の保管に関する SOP」を遵守して行われていることを点検する。

## 10. 手順書の制定及び改訂

本手順書は、△△監査担当者が作成し、研究代表医師の承認を得て制定する。なお、本手順書に規定の無い事項は、△△監査担当者、研究代表医師が別途協議の上、取り決めるものとする。

本手順の改訂は、△△監査担当者が研究代表医師の承認を得て実施し、改訂理由を記録する。

版数	作成日	改訂理由
第1版	2019年9月25日	新規作成

年 月 日

## 監査担当者指名書

株式会社△△  
代表取締役 \_\_\_\_\_ 印

下記の者を、「左室収縮性が保持された心不全を合併した 2 型糖尿病患者における SGLT2 阻害薬イプラグリフロジンの心不全指標に及ぼす影響に関する無作為化非盲検並行群間比較試験」の監査担当者として指名いたします。

記

株式会社△△

(所属) (氏名) \_\_\_\_\_

指名理由：上記の者は、次の要件を満たしており、当該研究の監査担当者として適任であると判断した。

- (1) 臨床研究法、研究計画書及び本研究に係る手順等に精通していること
- (2) 監査の結果を総合的・全体的見地から評価できること
- (3) 研究に関する問題点を把握し、問題点の分析、対処について適切に判断できること
- (4) 監査に関する検討、評価の結果について、適切な意見表明及び的確な助言、勧告等ができること
- (5) 公正の立場を保持できること

以上



年 月 日

# 監査計画書

研究代表医師

\_\_\_\_\_ 殿

株式会社△△  
監査担当者

\_\_\_\_\_ 印

研究の名称	左室収縮性が保持された心不全を合併した2型糖尿病患者におけるSGLT2阻害薬イプラグリフロジンの心不全指標に及ぼす影響に関する無作為化非盲検並行群間比較試験
監査担当予定者	
被監査 実施医療機関	

監査の範囲（監査対象項目/資料等）	監査実施時期	備考

以上

年 月 日

# 監査報告書

研究責任医師

\_\_\_\_\_ 殿

実施医療機関の管理者

\_\_\_\_\_ 殿

株式会社△△  
監査担当者

\_\_\_\_\_ 印

研究の名称	左室収縮性が保持された心不全を合併した 2 型糖尿病患者における SGLT2 阻害薬イプラグリフロジンの心不全指標に及ぼす影響に関する 無作為化非盲検並行群間比較試験
監査報告書番号	

被監査実施医療機関名	
監査対象 (範囲、資料、事項)	
監 査 実 施 日	
監査の基準文書	臨床研究法、研究計画書、手順書等
監査実施者	
監査結果 (改善案等を含む)	
添 付 資 料	
備 考	

以上

年 月 日

# 監査報告書に対する回答書

株式会社△ △  
監査担当者

\_\_\_\_\_  
殿

研究責任医師

\_\_\_\_\_  
印

研究の名称	左室収縮性が保持された心不全を合併した 2 型糖尿病患者における SGLT2 阻害薬イプラグリフロジンの心不全指標に及ぼす影響に関する無作為化非盲検並行群間比較試験
被監査実施医療機関名	
監査報告書番号	

指摘事項	回 答 [指摘事項に対する措置内容、実施時期]

以上

## 回答確認書

研究責任医師

\_\_\_\_ 殿

実施医療機関の管理者

\_\_\_\_ 殿

株式会社△ △

監査担当者

\_\_\_\_ 印

研究の名称	高リン血症を呈する血液透析患者を対象としたクエン酸第二鉄水和物錠による慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常と腎性貧血治療に及ぼす効果の探索的研究
被監査 実施医療機関名	
監査報告書番号	

指摘事項	回 答 [指摘事項に対する措置内容、実施時期]	確認事項

以上

## 医薬品等の概要

### <研究薬の概要>

研究薬名（一般名）	イプラグリフロジン L-プロリン
製造元	○×製薬株式会社
剤形	錠剤 25mg／50mg
成分・含量	イプラグリフロジン L-プロリン 32.15mg／64.3mg（イプラグリフロジンとして 25mg／50mg）含有
貯法	室温保存
効能・効果	2 型糖尿病、 1 型糖尿病
作用機序	腎糸球体で濾過されたグルコースは近位尿細管に分布するトランスポーターSGLT2によって大半が再吸収される。 本剤はSGLT2阻害作用により、近位尿細管でのグルコース再吸収を抑制し、血液中の過剰なグルコースを体外に排出することで血糖値を低下させ、2型糖尿病における血糖コントロールを改善する
用法・用量	（2 型糖尿病）通常、成人にはイプラグリフロジンとして 50mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100mg 1 日 1 回まで増量することができる。
禁忌	1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡〔輸液、インスリン製剤による速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。〕 3. 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン製剤による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕
	副作用等発現状況の概要 2 型糖尿病 承認時までの国内の臨床試験では、1,669 例中 549 例（32.9%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は頻尿 149 例（8.9%）、口渇 71 例（4.3%）、便秘 53 例（3.2%）、尿中β2ミクログロブリン増加 41 例（2.5%）、体重減少 39 例（2.3%）であった。（承認時：2014 年 1 月）

副作用	<p>重大な副作用</p> <p>1. 低血糖（1.0%注1））</p> <p>他の糖尿病用薬（特にインスリン製剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又は GLP-1 受容体作動薬）との併用で低血糖があらわれることがある。また、他の糖尿病用薬と併用しない場合も低血糖が報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。（「重要な基本的注意（1）」及び「臨床成績」の項参照）</p> <p>2. **腎盂腎炎（0.1%）、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）（頻度不明）、敗血症（頻度不明）</p> <p>腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）があらわれ、敗血症（敗血症性ショックを含む）に至ることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意（7）」の項参照）</p> <p>3. *脱水（0.2%）</p> <p>脱水があらわれることがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。口渇、多尿、頻尿、血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されているので、十分注意すること。（「重要な基本的注意（8）」及び「高齢者への投与」の項参照）</p> <p>4. ケトアシドーシス（頻度不明）</p> <p>ケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意（9）」の項参照）</p> <p>その他の副作用</p>
-----	--

		5%以上	1～5%未満	1 %未満	頻度不明
	血液及びリンパ系障害			貧血	
	眼障害			糖尿病網膜症	眼瞼浮腫
	胃腸障害		便秘	下痢、胃炎、胃食道逆流性疾患、上腹部痛、腹部膨満、齲歯、悪心	嘔吐
	全身障害及び投与局所様態		口渇、体重減少	空腹、倦怠感	顔面浮腫、脱力感
	肝胆道系障害			肝機能異常、脂肪肝	
	感染症		膀胱炎	鼻咽頭炎、外陰部膣カンジダ症、細菌尿	
	代謝及び栄養障害			ケトーシス	
	筋骨格系及び結合組織障害			筋痙攣	筋肉痛、背部痛
	神経系障害			糖尿病性ニューロパチー、浮動性めまい、体位性めまい、頭痛、感覚鈍麻	
	腎及び尿路障害	頻尿	多尿	尿管結石、腎結石症	
	生殖系及び乳房障害		陰部そう痒症		
	呼吸器、胸郭及び縦隔障害			上気道の炎症	
	皮膚及び皮下組織障害			湿疹、発疹、蕁麻疹、薬疹、そう痒症	
	血管障害			高血圧	
	臨床検査		尿中β2 ミクログロブリン増加、血中ケトン体増加	尿中β-N アセチル D グルコサミダーゼ増加、尿潜血陽性、尿中アルブミン/クレアチニン比増加、尿中ケトン体陽性、尿中α 1 ミクログロブリン増加、尿量増加	
	<p>その他の副作用の注意</p> <p>投与初期に比較的多く発現していることから、投与後は十分な観察を行い、症状がみられた場合は投与を中止するなどし、必要に応じて皮膚科専門医と相談して適切な処置を行うこと。</p>				
使用上の注意	次の患者には慎重に投与する。				

	<p>1) 次に掲げる患者又は状態〔低血糖を起こすおそれがある。〕</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全</li> <li>・ 栄養不良状態、るいそう、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態</li> <li>・ 激しい筋肉運動</li> <li>・ 過度のアルコール摂取者</li> </ul> <p>2) 重度の肝機能障害のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない。〕</p> <p>3) 他の糖尿病用薬（特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はGLP-1受容体作動薬）を投与中の患者〔併用により低血糖を起こすおそれがある。〕</p> <p>4) 尿路感染、性器感染のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>5) 脱水を起こしやすい患者（血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者、利尿剤併用患者等）〔本剤の利尿作用により脱水を起こすおそれがある。〕</p>
--	---



西暦 2020年1月14日

## 技術専門員評価書

臨床研究審査委員会

委員長 殿

技術専門員

(所属)

(氏名)

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

記

実施計画番号*1 (jRCT番号)	
研究名称	(模擬) 左室収縮性が保持された心不全を合併した2型糖尿病患者における SGLT2阻害薬イプラグリフロジンの心不全指標に及ぼす影響に関する無作為化非盲検並行群間比較試験
技術専門員の 専門分野	<input checked="" type="checkbox"/> 対象疾患領域 (疾患領域名: 糖尿病、心不全) <input type="checkbox"/> 臨床薬理学 ( <input type="checkbox"/> 毒性学 <input type="checkbox"/> 薬力学・薬物動態学 <input type="checkbox"/> その他; _____ ) <input type="checkbox"/> 生物統計家 <input type="checkbox"/> 医療機器 ( <input type="checkbox"/> 臨床工学 <input type="checkbox"/> 材料工学 <input type="checkbox"/> その他; _____ ) <input type="checkbox"/> 再生医療 <input type="checkbox"/> その他; _____
評価の内容	<p><b>臨床研究の特徴</b>  いまだ有効性の証明された治療法の存在しない左室収縮保持性心不全 (HFpEF) 合併糖尿病患者の予後改善治療戦略を探索する研究で、臨床意義が極めて大きい先駆的な研究である。</p> <p><b>注意すべき点</b>  ・副次評価項目として心エコー所見が設定されているが、本研究では open-label 研究であり、検者盲検性の担保が不明確である。  ・加えて、E/e'、LV mass index、LA volume index などの検者間格差の大きな指標が設定されており、データ計測に関して中央検査施設 core lab 解析が行われるのだろうか。  ・主要評価項目である血清 NT-proBNP に影響を与えうる ARNI (サクビトリル/バルサルタン配合錠) は結果に影響を与えうるため除外基準とすべきである。  ・本研究の介入薬 SGLT2 阻害薬イプラグリフロジンは、特に高齢者において、脱水、尿路感染症などの有害事象が懸念されており、安全性評価項目として観察すべきである。</p> <p><b>考えられるメリット・デメリット</b>  上記注意点、懸念点が存在するものの、心疾患イベント抑制効果が証明されつつある SGLT2 阻害薬の有効性メカニズム解明にもつながる点で臨床的メリットが大きい。</p> <p><b>総評</b>  臨床的にも基礎的にも有用性の証明された心不全、心負荷マーカーである血清 NT-proBNP の軽減効果を現行の至適薬物治療と比較検討し、有望な新規治療戦略 SGLT2 阻害薬の有効性を明らかにする有意義な研究である。</p>

\*1: 新規審査依頼時は記載不要。

注) 本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

西暦 2020年 1月 10日

## 技術専門員評価書

臨床研究審査委員会

委員長 殿

技術専門員

(所属)

(氏名)

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

## 記

実施計画番号* (JRCT番号)	
研究名称	(模擬) 左室収縮性が保持された心不全を合併した2型糖尿病患者におけるSGLT2阻害薬イブラグリフロジンの心不全指標に及ぼす影響に関する無作為化非盲検並行群間比較試験
技術専門員の 専門分野	<input type="checkbox"/> 対象疾患領域 (疾患領域名: _____) <input type="checkbox"/> 臨床薬理学 ( <input type="checkbox"/> 毒性学 <input type="checkbox"/> 薬力学・薬物動態学 <input type="checkbox"/> その他; _____ ) <input checked="" type="checkbox"/> 生物統計家 <input type="checkbox"/> 医療機器 ( <input type="checkbox"/> 臨床工学 <input type="checkbox"/> 材料工学 <input type="checkbox"/> その他; _____ ) <input type="checkbox"/> 再生医療 <input type="checkbox"/> その他; _____
評価の内容	<p>1) 症例数設定と主要評価 6.2 症例数設定においては、ベースラインと24週時のNT-proBNPの幾何平均の自然対数に対して二標本t検定を実施する一方、13.3解析方法(2)有効性評価ではベースラインと24週時の血清NT-proBNPの幾何平均の比の自然対数変換値に対して、治療群を固定効果、ベースライン時のNT-proBNPの自然対数変換値を共変量とした共分散分析を行うとのことですが、症例数設定に用いる検定と主要評価に用いる検定が異なるということでしょうか。もしそうであれば、その相違に関する妥当性を述べるか、あるいは、検定法を再検討し同一のものをを用いるかの対応が必要と考えます。</p> <p>2) 症例数設定 6.2目標症例数において評価不可能の発生割合を10%假定されていますが、どのような場合を想定するのか、具体的な説明があることが望ましいと考えます。</p> <p>3) 割付因子 7.2.7盲検化・割付方法において、本研究では選択基準確認後に無作為化を行うことになっていますが、IWRSシステムについての具体的説明、および、割付方法についての具体的な記載をお願いします。また、試験の結果に影響を与える可能性のあるベースライン時のNT-proBNPや糖尿病の状態等を考慮した割付因子の選定も検討下さい。</p> <p>4) 主要評価項目 13.3解析方法(2)主要評価の解析は、ベースライン時のNT-proBNPを利用した共</p>

	<p>散分析にて行うと記載されています。おそらくベースライン時のNT-proBNPが異なることを考慮しての解析だと推察されますが、本研究では無作為化においてベースライン時のNT-proBNP値を割付因子とするデザインも考えられます。その場合、必ずしも共分散分析を行う必要はなく、単純な24週時のNT-proBNP値の比較でも問題ないように考えますが、どのようにお考えでしょうか。</p> <p>5) 主要評価項目の評価時点</p> <p>6.2 目標症例数においてPARAMOUNT試験の評価は12週ですが、当該研究と比較すると、申請研究で設定された評価時点の24週時は長期間であることに伴い、NT-proBNPのばらつきが大きくなることでイプラグリフロジンの効果が検証にくくなる可能性があります。申請研究の評価時点を24週と定めた根拠についての記載をお願いします。</p> <p>6) データの扱い等</p> <p>不採用データや異常データの取り扱いについても記載をお願いします。</p>
--	---

\*1：新規審査依頼時は記載不要。

注) 本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

西暦 2020年 1月 13日

## 技術専門員評価書

臨床研究審査委員会  
委員長 殿

技術専門員

(所属)

(氏名)

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

## 記

実施計画番号* (JRCT番号)	
研究名称	(模擬) 左室収縮性が保持された心不全を合併した2型糖尿病患者におけるSGLT2阻害薬イブラグリフロジンの心不全指標に及ぼす影響に関する無作為化非盲検並行群間比較試験
技術専門員の 専門分野	<input type="checkbox"/> 対象疾患領域 (疾患領域名: _____) <input checked="" type="checkbox"/> 臨床薬理学 ( <input type="checkbox"/> 毒性学 <input checked="" type="checkbox"/> 薬力学・薬物動態学 <input type="checkbox"/> その他; _____) <input type="checkbox"/> 生物統計家 <input type="checkbox"/> 医療機器 ( <input type="checkbox"/> 臨床工学 <input type="checkbox"/> 材料工学 <input type="checkbox"/> その他; _____) <input type="checkbox"/> 再生医療 <input type="checkbox"/> その他; _____
評価の内容	<p>①イブラグリフロジンを含むSGLT2阻害薬は、<math>30 &lt; \text{eGFR} &lt; 60 \text{ mL/min/1.73m}^2</math>の腎機能障害患者では、有効性が減弱することが報告されており (添付文書上では慎重投与)、有効性の減弱に伴い、評価に影響が生じる可能性があります。除外基準で、<math>\text{eGFR} &lt; 30 \text{ mL/min/1.73m}^2</math>と設定されていますが、除外基準を<math>\text{eGFR} &lt; 60 \text{ mL/min/1.73m}^2</math>に変更もしくは腎機能別の統計解析が必要であると考えます。</p> <p>②イブラグリフロジンを含むSGLT2阻害薬は、体重減少効果が報告されています。除外基準で、BMIの下限が<math>18.5 \text{ kg/m}^2</math>と設定されていますが、肥満患者の方が体重減少効果および主要評価項目への影響が強く出る可能性があるため、BMIによる除外基準の上限値を設定する必要があると考えます。</p> <p>③イブラグリフロジンを含むSGLT2阻害薬は、脱水や尿路感染症の副作用予防目的で、飲水指導やトイレを我慢しない、陰部を清潔に保つ等の指導が行われます。上記の点に関して、説明文書に追記が必要だと考えます。</p> <p>④イブラグリフロジンを含むSGLT2阻害薬は、浸透圧利尿効果が報告されており、利尿剤を併用している患者では、特に脱水が起こりやすいので、適切な水分補給に関する注意喚起および自宅での体重測定が必要だと考えます。また、下限体重を設定し、下限体重を下回った際や過度の体重減少時の利尿剤の使用に関する取り決めを設定する必要があると考えます。</p>

	<p>⑤高齢者は副作用の脱水症の症状を自覚しにくいため、安全性が担保できないと考えられます。また、日本糖尿病学会からも75歳以上では投与を回避することが推奨されています。そのため、除外基準に75歳以上の高齢者を追加する必要があると考えます。</p>
--	--

\*1：新規審査依頼時は記載不要。

注）本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

西暦 2020年 1月 16 日

## 技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

臨床研究審査委員会 委員長 殿

技術専門員

(所属)

(氏名)

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

## 記

実施計画番号* (JRCT番号)	
研究名称	左室収縮性が保持された心不全を合併した2 型糖尿病患者におけるSGLT2 阻害薬 イブラグリフロジンの心不全指標に及ぼす影響に関する無作為化非盲検並行群間比較 試験
技術専門員の 専門分野	■対象疾患領域（疾患領域名：____循環器内科____） ■臨床薬理学（□毒性学 ■薬力学・薬物動態学 □その他；____） □生物統計家 □医療機器（□臨床工学 □材料工学 □その他；____） □再生医療 □その他；____
評価の内容	<p>本研究は、左室収縮性が保持された心不全を合併した2 型糖尿病患者におけるSGLT2 阻害薬であるイブラグリフロジンの心不全指標に及ぼす影響に関する検討である。検討事項については興味深いが、実際の患者の割付方法・服薬の方法（特に、糖尿病薬の追加）・統計解析の方法について詳細な記録がなされていない。</p> <p>・研究方法 (P6)：本研究は6か月間のイブラグリフロジン（I群）と他の糖尿病薬のNT-pro BNPへの効果を検討する試験である。必要に応じて他の糖尿病薬の追加服用が可能とされているが、何を指標に追加するかなど記されていない。また、試験期間も6か月間と短いため、I群では他の糖尿病薬の追加服用は不可とするべきである。標準治療群（S群）でも同様に追加させる薬剤を指定すべきである。</p> <p>・登録期間・参加期間 (P7)：JRCT登録から2021年6月30日であり、観察期間が24週間（6か月間）であれば、研究実施期間は2022年3月30日ではなく、2021年12月31日までである。</p> <p>・盲検化・割付方法 7.2.7：研究対象者の背景因子を揃えるため、と記載はあるが、どの臨床指標に隔たりが出ないように割り付けるか記載すべきである。</p> <p>・疾病などの報告 11.5 (P30)：本研究で使用されるイブラグリフロジンは50mgであり、適応内使用である。そのため、厚生労働大臣への報告は必要ではない。</p>

\*1：新規審査依頼時は記載不要。

注）本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

西暦 2019年 12月 20日

## 技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

臨床研究審査委員会委員長 殿

技術専門員

(所属)

(氏名)

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

## 記

実施計画番号*1 (jRCT番号)	
研究名称	左室収縮性が保持された心不全を合併した2型糖尿病患者におけるSGLT2阻害薬 イブラグリフロジンの心不全指標に及ぼす影響に関する無作為化非盲検並行群間 比較試験
技術専門員の 専門分野	■対象疾患領域（疾患領域名：循環器内科学） <input type="checkbox"/> 臨床薬理学（ <input type="checkbox"/> 毒性学 <input type="checkbox"/> 薬力学・薬物動態学 <input type="checkbox"/> その他； <input type="checkbox"/> 生物統計家 <input type="checkbox"/> 医療機器（ <input type="checkbox"/> 臨床工学 <input type="checkbox"/> 材料工学 <input type="checkbox"/> その他； <input type="checkbox"/> 再生医療 <input type="checkbox"/> その他；
評価の内容	研究の妥当性 同じクラスのSGLT2阻害薬でHFpEFに対する効果が海外の臨床試験で示されていますが、治療の選択肢を増やすという意味でも妥当と考えます。機序に関しては、糖の尿中排泄に伴う浸透圧利尿による心不全への治療効果も考えられますので、利尿薬＋血糖降下薬との差別化について説明できる結果を狙えるような計画にするとさらに妥当性が高まると考えます。 注意すべき点 SGLT-2阻害薬の中には、海外の臨床研究において、すでにHFpEFに対する効果が示されているものがあります。これらの効果はクラスエフェクトと言われているますが、まだ同様の効果が示されていない薬物について検証する試験となります。 また、心不全パンデミックの背景として、高齢者心不全の増加がありますが、高齢者HFpEFの13%にビンダゲルで治療可能なトランスサイレチン型心アミロイドーシスが含まれているという報告があり（Eur Heart J 2015;36:2585-2594）、治療方法が異なる可能性がありますので、実施可能性に影響を与えない範囲で鑑別をご検討ください。 考えられるメリット 糖尿病だけでなく、心不全も改善する可能性があります。 考えられるデメリット 一部の糖尿病治療薬の併用が制限されています。

\*1：新規審査依頼時は記載不要。

注）本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

西暦 2019 年 12 月 25 日

## 技術専門員評価書

## 認定臨床研究審査委員会

臨床研究審査委員会委員長 殿

## 技術専門員

(所属)

(氏名)

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

## 記

実施計画番号*1 (JRCT番号)	
研究名称	左室収縮性が保持された心不全を合併した2型糖尿病患者におけるSGLT2阻害薬 イブラグリフロジンの心不全指標に及ぼす影響に関する無作為化非盲検並行群間 比較試験
技術専門員の 専門分野	<input type="checkbox"/> 対象疾患領域（疾患領域名：_____） <input type="checkbox"/> 臨床薬理学（ <input type="checkbox"/> 毒性学 <input type="checkbox"/> 薬力学・薬物動態学 <input type="checkbox"/> その他；_____） <input checked="" type="checkbox"/> 生物統計家 <input type="checkbox"/> 医療機器（ <input type="checkbox"/> 臨床工学 <input type="checkbox"/> 材料工学 <input type="checkbox"/> その他；_____） <input type="checkbox"/> 再生医療 <input type="checkbox"/> その他；_____
評価の内容	<ul style="list-style-type: none"><li>・ 注意すべき点</li><li>1. 介入に関して 標準治療群において、必要に応じてSGLT2阻害薬以外の経口血糖降下薬を追加する旨 が示されているが、追加された薬剤が評価項目に与える影響を除去できないため、対 照群としての介入の設定に疑問が残る。</li><li>2. 主要評価項目と目標症例数 治療期24週時の血清NTproBNPのベースラインからの変化とあるが、その定義が不明瞭 である。有効性評価の部分には24週とベースラインの幾何平均の比とあるが、24週と ベースラインの値をそれぞれ対数変換し、その差を取ったもの（変化量）と推察す る。また、原尺度の標準偏差の対数と対数変換したデータの標準偏差は異なるため、 目標症例数の計算が妥当でない恐れがある。</li><li>3. 解析対象集団 定義が妥当ではない。例えば、FASは「ランダム化され、介入後の有効性の評価項目 データを有するもの」とすべきである。また、包括解析対象集団は不要である。</li><li>4. 主要な解析とその感度分析 LOGFによる欠測値の補完は、偏りが生じる場合が多いため、主解析としては不適切で ある。MARを仮定した解析が標準である。また、感度分析としてはMCARやMNARに対応 した解析方法を選択することが望ましい。</li><li>・ 考えられるメリット・デメリットと研究の妥当性 統計学的な観点から考えられるメリット・デメリットはないが、とくに主要な解析に 関する計画は再考すべきであり、現状の研究の妥当性は不十分であると考えられる。</li></ul>

\*1：新規審査依頼時は記載不要。

注）本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。



整理番号

西暦2020年 1月14日

## 技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

臨床研究審査委員会

委員長 殿

技術専門員

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

記

実施計画番号*1 (jRCT番号)	
研究名称	左室収縮性が保持された心不全を合併した2型糖尿病患者におけるSGLT2阻害薬イプラグリフロジンの心不全指標に及ぼす影響に関する無作為化非盲検並行群間比較試験
技術専門員の専門分野	内分泌代謝内科
評価の内容	臨床研究の特徴
	本研究は心不全を合併した2型糖尿病患者に対象を限定し、大規模試験で報告がまだない、イプラグリフロジンの心不全に与える効果について、NT-proBNP、エコー上の心機能、運動能力を指標に無作為化非盲検並行群間比較試験である。
	注意すべき点
	研究計画書にも記載してあるが研究薬による低血糖の発生、尿路感染症に注意が必要である。腎機能が改善したとする報告が多いが、悪化する例もあり経過観察が重要である。
	考えられるメリット・デメリット
	過去の糖尿病患者を対象としたSGLT2阻害薬の大規模試験（EMPA-REG, CANVAS, DECLARE-TIMI）の結果から、イプラグリフロジンも同様に心不全改善効果が予想される。最近、非糖尿病の心不全患者を対象にしたダパグリフロジンの大規模試験（DAPA-HF）でも心不全改善効果が認められており、薬の副作用以外にはデメリットは少ないと考える。
	総評
	SGLT2阻害薬は糖尿病治療薬ばかりでなく、将来、心不全治療薬の適応となるであろう。各SGLT2阻害薬が心不全に与える効果について臨床試験を行っておくことは重要であり、本試験は新たなエビデンス作成に寄与する研究と考える。

\*1：新規審査依頼時は記載不要。

注）本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。