作成終了後、このページは削除をお願いします。

本研究計画書は、高知大学医学部附属病院における

特定臨床研究の研究計画書ひな形です。

厚生労働省　臨床研究法について　模擬審査資料を基に作成しています。

<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html>

本文内、青字で示す箇所（テキストコンテンツコントロール内の記載例示等）を

ご自分の研究内容に合わせて変更して下さい。

注意１：

参考資料・文献は該当箇所に肩番号をふり、研究実施計画書の項目２１に参考資料・文献リストとして記載する。なお、申請にあたってはリストの中からキーとなる参考資料または文献を1～2件選び、申請書にコピーを添付すること。

注意２：

研究計画書は当該分野の専門家だけを対象に作成されるものではない。非医療系倫理委員会委員、専門外の臨床医、治験コーディネーター、薬剤師、生物統計家などにもわかりやすく、記載の重複を避け簡潔かつ明確に記述する。専門用語や略語を用いる場合には初出時に簡単に解説を付すこと。また、研究実施計画書は患者の目に触れる可能性があるため、患者が読んでも不快に感じないような配慮が必要である。

注意３：

論文や学会抄録での報告内容を引用する場合には、単に「…との関連が報告されている」というあいまいな表現ではなく、報告されている内容をできるだけ具体的に記載する。

注意４：

未承認薬・未承認機器・術式・治療を用いる場合や市販薬の適応外使用の場合、および承認された用法・用量以外を用いる場合にはその旨明記する。

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**

～　ABCD　study～

統括管理者

高知大学医学部附属病院

**診療科**　　　**教授**　　　**氏　　名**

研究代表機関・研究責任医師

高知大学医学部附属病院

**診療科**　　　**教授**　　　**氏　　名**

**共同**研究機関・研究責任医師

高知大学医学部附属病院

**診療科**　　　**部長**　　　**氏　　名**

版数：　第**1.0**版

作成年月日：**20●●年●月●日**

改訂履歴

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 版数 | 改訂日 | 改訂理由 |
| 第**1.0**版 | **20●●年●月●日** | 新規作成 |

目次

作成終了後自動更新をクリックして、目次を全て更新して下さい

[1.研究の概要 1](#_Toc90028100)

[1.1.概要 1](#_Toc90028101)

[1.2.概略図（フロー図） 4](#_Toc90028102)

[2.臨床研究の実施体制](#_Toc90028103) 5

[3.臨床研究の背景 6](#_Toc90028103)

[4.研究の目的と意義 7](#_Toc90028104)

[5.使用する医薬品等 7](#_Toc90028105)

[5.1.研究薬 7](#_Toc90028106)

[5.1.1.研究薬の概要 7](#_Toc90028107)

[5.1.2.予測される重大な副作用 8](#_Toc90028108)

[5.1.3.主な副作用 8](#_Toc90028109)

[5.1.4.その他の副作用 8](#_Toc90028110)

[5.2.併用禁止 9](#_Toc90028111)

[6.研究対象者の選定方法 9](#_Toc90028112)

[6.1.適格性基準 9](#_Toc90028113)

[6.1.1.選択基準 9](#_Toc90028114)

[6.1.2.除外基準 10](#_Toc90028115)

[6.2.目標症例数](#_Toc90028115) 11

[7.研究の方法及び期間 11](#_Toc90028116)

[7.1.研究のデザイン 11](#_Toc90028117)

[7.2.研究の方法 12](#_Toc90028118)

[7.2.1.研究実施期間 12](#_Toc90028119)

[7.2.2.研究対象者の研究参加期間 12](#_Toc90028120)

[7.2.3.研究対象者候補の選出 12](#_Toc90028121)

[7.2.4.説明と同意 12](#_Toc90028122)

[7.2.5.適格性確認 12](#_Toc90028123)

[7.2.6.症例登録 12](#_Toc90028124)

[7.2.7.盲検化・割付方法 13](#_Toc90028125)

[7.2.8.登録期間及び研究参加期間の終了後の対応 13](#_Toc90028126)

[8.研究薬の入手方法 13](#_Toc90028127)

[8.1.入手方法 13](#_Toc90028128)

[9.研究対象者への説明と同意の取得 13](#_Toc90028129)

[9.1.説明文書及び同意文書の作成 13](#_Toc90028130)

[9.2.説明事項 13](#_Toc90028131)

[9.3.研究対象者に同意を得る方法 14](#_Toc90028132)

[9.4.研究対象者及びその関係者からの相談等への対応 14](#_Toc90028133)

[9.5.研究対象者の意思に影響を与える情報が得られた場合 15](#_Toc90028134)

[9.6.同意撤回時の対応 15](#_Toc90028135)

[9.7.説明文書及び同意文書の改訂 15](#_Toc90028136)

[10.評価項目 15](#_Toc90028137)

[10.1.主要評価項目 15](#_Toc90028138)

[10.2.副次評価項目および探索的評価項目 16](#_Toc90028139)

[10.3.安全性評価項目 16](#_Toc90028140)

[11.観察及び検査項目 17](#_Toc90028141)

[11.1.研究スケジュール 17](#_Toc90028142)

[11.2.観察・検査項目および観察・検査時期 18](#_Toc90028143)

[11.3. 試料の採取及び測定 19](#_Toc90028144)

[12.有害事象・疾病等 19](#_Toc90028145)

[12.1.定義 19](#_Toc90028146)

[12.1.1.有害事象 19](#_Toc90028147)

[12.1.2.疾病等 19](#_Toc90028148)

[12.1.3.重篤な有害事象・疾病等 19](#_Toc90028149)

[12.1.4.予測できない重篤な有害事象・疾病等](#_Toc90028150) 19

[12.2.研究との因果関係の判断方法 20](#_Toc90028151)

[12.3.予測性の判断方法 20](#_Toc90028152)

[12.4.有害事象の記録 20](#_Toc90028153)

[12.5.疾病等の報告 20](#_Toc90028154)

[12.6.有害事象発現時の研究対象者の観察 22](#_Toc90028155)

[13.統計学的事項 22](#_Toc90028156)

[13.1.研究対象者の取扱い 22](#_Toc90028157)

[13.1.1.研究対象者の定義 22](#_Toc90028158)

[13.1.2.解析対象集団の定義 22](#_Toc90028159)

[13.2.データベース及び症例の固定 23](#_Toc90028160)

[13.3.解析方法 23](#_Toc90028161)

[13.4.中間解析 24](#_Toc90028162)

[13.5.解析の実施時期 24](#_Toc90028163)

[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 24](#_Toc90028164)

[14.1.データの収集 24](#_Toc90028165)

[14.2.記録の保管 25](#_Toc90028166)

[14.3.記録の保管期間・場所 25](#_Toc90028167)

[14.4.試料・記録の廃棄方法 25](#_Toc90028168)

[14.5.他機関への試料・記録の提供 25](#_Toc90028169)

[14.6.記録、試料の授受に関する記録 25](#_Toc90028170)

[15.品質管理及び品質保証に関する事項 25](#_Toc90028171)

[15.1.モニタリング 26](#_Toc90028172)

[16.倫理 26](#_Toc90028173)

[16.1.法令・指針の遵守 26](#_Toc90028174)

[16.2.研究対象者の人権保護 26](#_Toc90028175)

[16.2.1.個人情報の取り扱い 26](#_Toc90028176)

[16.2.2.匿名化の方法 26](#_Toc90028177)

[16.3.安全性・不利益への配慮 27](#_Toc90028178)

[16.3.1.研究対象者に生じる利益 27](#_Toc90028179)

[16.3.2.研究対象者に生じる負担及び予測されるリスク 27](#_Toc90028180)

[16.3.3.遺伝子的特徴に関する研究結果の取扱い 27](#_Toc90028181)

[16.4.認定臨床研究審査委員会 27](#_Toc90028182)

[17.金銭の支払い及び健康被害補償 27](#_Toc90028183)

[17.1.補償について 27](#_Toc90028184)

[18.法令に基づく報告及び共有に関する取り決め 28](#_Toc90028185)

[18.1.研究計画書の遵守及び変更 28](#_Toc90028186)

[18.1.1.研究計画書の遵守 28](#_Toc90028187)

[18.1.2.研究計画書の変更・改訂 28](#_Toc90028188)

[18.2.定期報告事項及び時期 28](#_Toc90028189)

[18.3.不適合報告 28](#_Toc90028190)

[18.4.厚生労働大臣への報告 28](#_Toc90028191)

[18.5.公表に関する取決め 29](#_Toc90028192)

[18.5.1.研究計画の登録 29](#_Toc90028193)

[18.5.2.研究結果の公表 29](#_Toc90028194)

[18.5.3.研究対象者に対する開示 29](#_Toc90028195)

[19.中止と終了 29](#_Toc90028196)

[19.1.個々の対象者に関する中止基準 29](#_Toc90028197)

[19.2.研究全体の中止・中断 29](#_Toc90028198)

[19.3.研究の終了 30](#_Toc90028199)

[20.利益相反に関する事項 31](#_Toc90028200)

[20.1.利益相反について 31](#_Toc90028201)

[20.2.知的財産権 31](#_Toc90028202)

[21.参考文献 31](#_Toc90028203)

# 1.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、イプラグリフロジン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。** |
| **研究デザイン** | **単一群、非盲検****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****（使用する薬剤）** | **イプラグリフロジン L‒プロリン錠** |
| **主要評価項目** | **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** |
| **副次評価項目** | **(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 週時の血清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’、LV mass index、****LA volume index）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** |
| **安全性評価項目** | **(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** |
| **対象患者** | **左室駆出率が保持された心不全を合併した2 型糖尿病** |
| **選択基準** | **以下の基準に該当する患者を、本研究に組み入れる。****(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** |
| **除外基準** | **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。****(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****(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）****(4) eGFR <30 ml/min/1.73 m2 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）****(5) 過去にEF50%未満であった患者****(6) NYHA 心機能分類でIV の心不全症状のある患者****(7) BMI が18.5 kg/m2 未満の患者****(8) 肝疾患のある患者****(9) 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある女性患者****(10) 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）****(11) 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****(12) 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** |
| **研究方法** | **イプラグリフロジン（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。****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。** |
| **目標症例数** | **192 例（I 群：96 例、S 群：96 例）** |
| **研究実施期間** | <研究全体の実施予定期間>jRCT公表日（厚生労働大臣受理日）～**20●●年●月●日**まで<登録予定期間>jRCT公表日（厚生労働大臣受理日）～**20●●年●月●日**まで　　　　　　　　　　　　　　 |
| **研究参加期間** | **同意から最終来院まで16 週間** |
| **併用禁止薬剤****併用禁止療法****併用制限薬剤****併用制限療法****併用必須薬剤****併用必須療法** | **なし** |
| **問い合わせ先** | 高知大学医学部附属病院　**診療科****氏　名**TEL：088-**123-1234**（夜間対応窓口：088-**123-1234**）FAX：088-**123-1234**E-mail アドレス：　**abcde** @kochi-u.ac.jp |

## 1.2.概略図（フロー図）



2.臨床研究の実施体制

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 総括管理者の氏名・職名 | **氏　名** /　**教　授** | 高知大学医学部附属病院**診療科** |
| 本研究の実施を統括管理する。 |
| 共同で統括管理者の責務を負う者 |  |  |
| 医学に関する知識に基づく必要な助言を求めることができる医師又は歯科医師 |  |  |
| 研究責任医師の氏名・職名 | **氏　名** /　**教　授** | 高知大学医学部附属病院**診療科** |
| 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。 |
| 研究分担医師の氏名・職名 | **氏　名** /　**講　師** |  |
| **氏　名** /　**助　教** |  |
| 実施医療機関 | 高知大学医学部附属病院 |
| 実施医療機関の所在地 | 〒783-8505　高知県南国市岡豊小蓮185-1 |
| データマネジメントに関する責任者 |  |  |
| モニタリングに関する責任者　※必須 | **氏　名** /　モニター | **高知大学医学部附属病院****次世代医療創造センター****データマネジメント部門** |
| 監査に関する責任者 |  |  |
| 統計解析に関する責任者 | **氏　名** /　統計担当 | **高知大学医学部附属病院****次世代医療創造センター****データマネジメント部門** |
| 研究・開発計画支援担当者 |  |  |
| 研究全体の方向性を明確にし、着想から戦略策定、成果の公表（又は実用化）までの一連のプロセスの効率的な計画・運営と必要な複数の研究等の最適化を支援する者。当該業務に最も主体的に関与し、実務的に貢献したもの。 |
| 調整管理実務担当者 | **氏　名**　/　プロジェクトマネージャー | **高知大学医学部附属病院****次世代医療創造センター****プロジェクトマネジメント部門** |
| 臨床研究の計画的かつ効率的な運営管理に関する知識及び手法に基づき、臨床研究を円滑に運営する者。 |
| その他臨床研究に関連する臨床検査施設並びに医学的及び技術的部門・機関の名称及び所在地 |  |  |
| 開発業務受託機関に業務を委託する場合には開発業務受託機関の名称及び所在地並びに委託する業務の内容及び監督方法 |  |  |

# 3.臨床研究の背景

**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1)。我が国の糖尿病患者は既に1000 万人超と推計されており2)、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3), 4)。**

**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）、β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5)。**

**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5)。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6)。**

**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；EMPAREG-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7), 8), 9)。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.研究の目的と意義

**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10)。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11)。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 分間歩行距離に及ばす効果を、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る。**

# 5.使用する医薬品等

## 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 | **別紙　（添付文書）** |
| 本研究での研究薬の入手方法 | **研究費で購入する。or通常の保険診療時に準じる。** |
| 保険適応の有無 | **無or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.予測される重大な副作用

**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。**

### 5.1.3.主な副作用

添付文書

**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。**

### 5.1.4.その他の副作用

添付文書



## 5.2.併用禁止

**本研究において、併用禁止薬剤、併用禁止療法、併用制限薬剤、併用制限療法、併用必須薬剤、併用必須療法はない。**

# 6.研究対象者の選定方法

## 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 ヵ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 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**

**(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）**

**(4) eGFR <30 ml/min/1.73 m2 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）**

**(5) 過去にEF50%未満であった患者**

**(6) NYHA 心機能分類でIV の心不全症状のある患者**

**(7) BMI が18.5 kg/m2 未満の患者**

**(8) 肝疾患のある患者**

**(9) 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある女性患者**

**(10) 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）**

**(11) 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**

**(12) 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)～(5) 有効性の評価への影響を考慮し設定した。****(6)～(11) 安全性を考慮し設定した。****(12) 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-ネプ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12)。また、Casereportではあるが、HFpEF を合併する糖尿病患者に、イプラグリフロジンを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11)。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、一方イプ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、イプ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（イプラグリフロジン群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（イプラグリフロジン群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**

## 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公表日（厚生労働大臣受理日）～**20●●年●月●日**

登録予定期間：jRCT公表日（厚生労働大臣受理日）～**20●●年●月●日**

### 7.2.2.研究対象者の研究参加期間

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. 中止と終了」に従う。

### 7.2.3.研究対象者候補の選出

研究責任（分担）医師は、患者の健康状態、症状、年齢、同意能力、他の試験（治験、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」を用いて研究参加に対する自由意思による同意を患者本人（未成年および本人が同意能力を欠く場合は代諾者）から取得する。研究責任（分担）医師等は、文書による同意を取得した研究対象者について対応表に記載する。

### 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。

### 7.2.6.症例登録

　研究責任（分担）医師等は、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。

### 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.入手方法

**診療科の研究費により購入する。or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

統括管理者は説明文書及び同意文書を作成し、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及び同意文書を改訂し、認定臨床研究審査委員会の承認を得る。

## 9.2.説明事項

説明文書及び同意文書には、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統括管理者の氏名又は名称、研究責任医師の氏名及び職名

(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施行規則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、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。

研究責任（分担）医師等は、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。

**＜研究対象者が未成年であり、代諾者からも同意を得る場合＞**

**本研究は18歳以上の未成年者も研究対象者に含まれるため、代諾者のインフォームド・コンセントも得る必要がある。代諾者は、対象者の父母またはその他の親権者から選定する。**

## 9.4.研究対象者及びその関係者からの相談等への対応

統括管理者は、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。研究責任（分担）医師等は、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、もしくは研究責任（分担）医師等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。）

## 9.5.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、必要に応じて統括管理者は説明文書及び同意文書を改訂し、認定臨床研究審査委員会の承認を得る。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。

## 9.6.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、可能な限り安全性の確認のために規定する診察や検査を行うことに協力を得ることに努める。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当該研究対象者のデータを消去する。

## 9.7.説明文書及び同意文書の改訂

(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、統括管理者は速やかに当該情報に基づき説明文書及び同意文書を改訂し、認定臨床研究審査委員会の承認を得る。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) 説明文書及び同意文書を改訂後、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及び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. 統計学的事項」を参照。

## 10.1.主要評価項目

**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**

|  |
| --- |
| 【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 12)。****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

**(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

**(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**

**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。

# 11.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「1.3 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。**

## 11.1.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 |
| 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a) |  | ● |  |  |  |  |  |  |
| 研究薬投与 |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 血液検査b) |  | ● |  |  |  |  |  |  |
| 胸部X 線検査 |  | ● |  |  |  |  |  |  |
| 研究薬の服薬状況 |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 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

## 11.2.観察・検査項目および観察・検査時期

|  |  |
| --- | --- |
| 観察・検査項目 | 観察・検査時期 |
| 研究対象者背景 | スクリーニング期間 |
| 同意取得 | 文書による同意取得日 |
| 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 |
| 心不全の背景 | 初回診断日、NYHA 心機能分類 |
| 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 |
| 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 |
| 研究薬服薬状況 | 治療期4 週、8 週、16 週、24 週時の各来院時 |
|  | 投与開始日、投与終了日、1 日投与量 |
| 臨床検査 | 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 |
| 血液学検査 | 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 |
| 血液生化学検査 | 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）、γ-グルタミントランスペプチダーゼ（γ-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） |
| 血清NT-proBNP | 血清NT-proBNP |
| HbA1c | HbA1c |
| 胸部レントゲン写真 | 心胸郭比（CTR）、異常所見の有無、所見内容 | 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 |
| その他特殊評価 | 6 分間歩行距離（6-MWD） | スクリーニング時、治療期24 週時の来院時 |
| 併用薬・療法 | 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。 |  |

## 11.3. 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● 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。**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **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** |

# 12.有害事象・疾病等

## 12.1.定義

### 12.1.1.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。

### 12.1.2.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。

### 12.1.3.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

### 12.1.4.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。

## 12.2.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、統括管理者、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関係だけでなく、基礎疾患の経過、合併症、併用薬、研究の手順、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関係がある

 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

 時間的関係が示せない

 その他の原因が示せる

## 12.3.予測性の判断方法

有害事象の予測性は、添付文書に基づいて判断する。

## 12.4.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。

## 12.5.疾病等の報告

研究責任医師は、表●に該当する重篤な疾病等が発生した場合、統括管理者及び当該実施医療機関の管理者に報告する。統括管理者は、報告書を作成し、必要に応じて注意喚起等の対応を行う。研究責任医師は、情報共有された疾病等の発生について、必要に応じて対応策を講じる。

統括管理者は、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● 疾病等の報告期限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に行う。

表●.　疾病等の報告期限

（※未承認又は適応外の医薬品等を用いる特定臨床研究の場合か、未承認又は適応外の医薬品等を用いる特定臨床研究以外の特定臨床研究の場合かどちらか一方を記載してください。）

未承認又は適応外の医薬品等を用いる特定臨床研究の場合

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 予測できない | 死亡 | ７日 |
| 死亡につながるおそれのある疾病等 |
| 予測できる | 死亡 | 15日  |
| 死亡につながるおそれのある疾病等 |
| 予測できない | 入院又は入院期間の延長を要する疾病 | 15日  |
| 障害 |
| 障害につながるおそれのある疾病 |
| 上記に準じて重篤な疾病等 |
| 後世代における先天性の疾病又は異常  |
| 予測できる | 入院又は入院期間の延長を要する疾病 | 30日 |
| 障害 |
| 障害につながるおそれのある疾病 |
| 上記に準じて重篤な疾病等 |
| 後世代における先天性の疾病又は異常  |

未承認又は適応外の医薬品等を用いる特定臨床研究以外の特定臨床研究の場合

|  |
| --- |
| 未承認又は適応外の医薬品等を用いる特定臨床研究以外の特定臨床研究 |
| 問わない | 死亡（感染症を除く） | 15日 |
| 予測できない 又は予測できるが発生傾向を予測することができないもの  | 入院又は入院期間の延長を要する疾病  | 15日 |
| 障害 |
| 死亡又は障害につながるおそれのある疾病等 |
| 上記に準じて重篤な疾病等 |
| 後世代における先天性の疾病又は異常 |
| 感染症による疾病等 |
| 予測できない | 感染症による疾病等 | 15日  |
| 予測できる | 感染症による死亡 | 15日  |
| 感染症による入院又は入院期間の延長を要する疾病 |
| 感染症による障害  |
| 感染症による死亡・障害につながるおそれのある疾病等 |
| 感染症による上記に準じて重篤な疾病等 |
| 感染症による後世代における先天性の疾病又は異常 |

## 12.6.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ない。

# 13.統計学的事項

## 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。**主要評価・副次評価それぞれに対し、評価項目の欠測があった症例を除いて解析する。欠測の処理は原則行わない。また、異常データの取り扱いは症例検討会にて検討する。

(1) 研究対象者背景

患者基本情報と患者背景に挙げた項目についてデータを要約する。連続データは、要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差、95%信頼区間、中央値、四分位数、最大値、最小値等）を記述し、カテゴリカルデータは、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NTproBNP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11)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NTproBNP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、補完方法を行な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 週時のイプ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、補完方法を行な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、各時点におけるイプ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。**

(3) 安全性評価

有害事象・副作用について発現頻度と発現率を集計する。

## 13.4.中間解析

本研究では中間解析は計画していない。

## 13.5.解析の実施時期

全ての評価項目に係るデータの収集を行うための期間が終了した後、データ固定後に解析を実施する。

# 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**紙媒体　or　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。研究責任医師は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.記録の保管

統括管理者は、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統括管理者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

## 14.3.記録の保管期間・場所

統括管理者は、「14.2. 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。

## 14.4.試料・記録の廃棄方法

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。

## 14.5.他機関への試料・記録の提供

**本研究では該当なし。**

## 14.6.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

統括管理者は、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を実施する。研究責任医師及び実施医療機関は、モニタリングに協力する。

## 15.1.モニタリング

モニタリングの目的は、研究対象者の人権保護や安全確保が図られていること、法および関連法令及び研究計画書に従って適正に行われていること、データの信頼性が担保されていることなどを確保し、研究がどの程度進捗しているかを確認することである。

# 16.倫理

## 16.1.法令・指針の遵守

本研究は、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、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、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、統括管理者が実施医療機関の管理者の許可を得て、jRCT で公表され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。統括管理者は、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

統括管理者等（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、統括管理者等は、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、統括管理者等は、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。

統括管理者は、個人情報を取り扱うに当たっては、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、研究責任（分担）医師等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取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る。**

### 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。統括管理者は、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 | 高知大学医学部附属病院臨床研究審査委員会 |
| 認定番号 | CRB　6210001 |
| 所在地 | 高知県南国市岡豊町小蓮185-1 |
| 連絡先 | 088-880-2180 |
| 電子メールアドレス | is21@kochi-u.ac.jp |

# 17.金銭の支払い及び健康被害補償

## 17.1.補償について

研究対象者に健康被害が生じた場合、保険診療の範囲内で適切な治療を行う。医療費の自己負担分は対象者の負担とする。本研究では既承認薬の保険適応外使用であるため、健康被害に対する補償を行うため、臨床研究保険に加入する。本研究との因果関係が否定できない健康被害が生じた場合、健康被害の程度と臨床研究保険の契約内容に応じて補償を行う。ただし、対象者に過失がある場合は対象とはならない。また、医師に過失がある場合は、医師賠償責任保険により賠償を行う。臨床研究保険は、初回の承認が得られた後に速やかに契約締結を行う。

# 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

統括管理者は、本研究開始後に、研究計画書や説明文書及び同意文書の変更・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、各研究責任医師及び研究分担医師に通知する。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

統括管理者は、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」という）であると知った時は、速やかに統括管理者及び実施医療機関の管理者に報告する。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。

統括管理者は、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。また、再発防止策を講じ研究責任（分担）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

統括管理者は、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

統括管理者は、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）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

統括管理者は、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。

統括管理者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

に統括管理者等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、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.個々の対象者に関する中止基準

**(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30 mL/min/1.73 m2 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

統括管理者は、次に揚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。

統括管理者は、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ると考えられるものを得た場合。
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責任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

# 20.利益相反に関する事項

## 20.1.利益相反について

本研究では、**使用する薬剤の製造販売元である○×製薬株式会社からの研究資金及び薬剤の提供は受けていない。or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。**

また本研究全体において生じる利益相反及び医師個人の利益相反は研究開始前に利益相反管理基準とともに研究推進室に事前に申告し、事実確認を受ける。

利益相反状況の事実確認の結果をもって利益相反管理計画書を策定し、認定臨床研究審査委員会の承認を得た上で、審査結果に即して適切に管理・公表する。研究成果の公表時も、同様に利益相反状況について公表する。研究対象者に対しても、利益相反状況について開示する。

研究開始後も適切に再申告と承認を得る。たとえば利益相反状態に変更が生じた場合、統括管理者・研究責任医師・研究分担医師を追加または変更する場合、定期報告を行う場合、その他適切なタイミングで利益相反状況・利益相反管理計画等について見直しを行い、再申告した上で再度、認定臨床研究審査委員会の承認を得る。

## 20.2.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場合、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、○×に帰属する。**

# 21.参考文献

**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=2ahUKEwiniL**

**bPvbTkAhXXMd4KHdZ8BmgQFjAAegQIBRAC&url=http%3A%2F%2Fwww.jcirc.**

**or.jp%2Fguideline%2Fpdf%2FJCS2017\_tsutsui\_h.pdf&usg=AOvVaw01kKeIKBVd5YvtE**

**UwkRv5T**

**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/nejmo a1812 389.**

**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**