

臨床試験についてのご説明

試験題目：

「フレイル高齢糖尿病患者に対する運動強度別介入が骨格筋指標に与える影響の解明」

この説明文書は、上記の臨床試験について説明したものです。私たちの説明をおぎない、あなたの理解を深めるためのものです。よく読まれて、臨床試験に参加いただけるかどうかご検討ください。

なお試験の内容は、倫理審査委員会において患者さんの人権と安全性に対する最大限の配慮のもと、科学性および倫理性について審議したうえで承認されています。

目次

1. はじめに	2
2. あなたの病気（糖尿病）について	2
3. 目的と意義	3
4. 試験の方法	4
5. 実施予定期間と目標症例数	8
6. 予想される利益と不利益	8
7. 他の治療方法	9
8. 守っていただきたいこと	9
9. 参加について	9
10. 試験に関する情報公開の方法	10
11. 試験の開示	10
12. 個人情報等の取扱い	10
13. 試料・情報の保管及び廃棄の方法	11
14. 試験の資金源および試験に係る利益相反	11
15. 費用について	11
16. 健康被害が生じた場合の補償について	11
17. 知的財産権	12
18. お問い合わせ先・相談窓口	12

1. はじめに

患者さんや健康な方を対象として、病気の原因の解明、病気の予防・診断・治療方法の改善や治療効果を確認することを臨床研究（研究）といいます。臨床研究は、国民の健康の保持増進や、患者さんの病気の回復や生活の質の向上に役立つ情報を得ることを目的として行われます。臨床研究の中でも、医薬品や医療機器や手術方法などの医療手段について、有効性や安全性を検討するために行われる研究を臨床試験といいます。当院でも、医学の発展に貢献するとともに、患者さんへ最良の医療を提供するために様々な臨床試験をしています。臨床試験は患者さんの方々のご理解とご協力によって成り立っています。

この説明文書は、あなたに臨床試験への参加について説明し、参加するかどうかを考えていただくための資料となります。この説明文書をよく読み、担当医師の説明をお聞きになり、臨床試験の内容を十分にご理解いただいた上で、この試験に参加されるかをあなたの自由な意思で決めてください。わからないことがあれば、どんなことでも遠慮なさらずに質問してください。ご協力いただける場合は、同意書へご署名をお願いいたします。

なお、この試験は大阪大学医学部附属病院の倫理審査委員会で倫理的観点および科学的観点からその妥当性について承認が得られ、病院長の許可が得られた説明文書で実施しています。

2. あなたの病気（糖尿病）について

糖尿病患者さんの生命予後に最も影響するのは心血管病（心筋梗塞や脳卒中など）ですが、高齢者で多くみられる認知機能の低下や身体機能の低下にも糖尿病が関係していることがわかっています。心血管病の発症や認知機能低下には、食後に血糖値が高いことの高血糖が強く関わっており、食後の高血糖を良くする治療が心血管病の発症や認知機能低下を減らすことは、多くの研究からわかるようになりました。しかし、食後高血糖を抑えることが、高齢者において問題となる、身体機能の低下を抑えるかどうかについてはまだわかりません。食後高血糖を改善することがすでにわかっている治療薬をはじめ、食事療法、運動療法の追加を行うことによって筋肉量や身体機能の低下が抑えられれば、身体的に健康な状態をより長く保つことができると考えられます。

3. 目的と意義

日本は超高齢社会を迎えており、なかでも糖尿病を持つ患者さんの増加が問題となっています。また、高齢の糖尿病の患者さんは、糖尿病のない患者さんに比べ、転倒が多く、身体機能が低下していることがわかっています。その理由として、糖尿病治療薬やインスリンによる低血糖による転倒も関係しますが、糖尿病の原因のひとつであるインスリン抵抗性¹⁾が高齢者で高くなることに、体組成の変化（脂肪量が増加し、筋肉量の減少がする）が関係していると考えられています。一方で、転倒や寝たきりといった生活機能の低下につながる身体機能の変化を捉えることが必要ですが、それを捉える方法として、フレイル（虚弱）²⁾やサルコペニア（加齢性筋肉減少症）³⁾といった概念が注目されています。筋肉は体内で最大のインスリン感受性組織ですが、筋肉量が低下するとインスリン感受性が低下することで糖尿病が悪化し、インスリン抵抗性の増大、筋内脂肪蓄積などにより、さらに筋量や筋質が低下するという悪循環を招いてしまいます。高齢者糖尿病における血糖コントロールとフレイルやサルコペニアは関係しており、網膜症・腎症・神経障害など糖尿病合併症の悪化にも関連していることが知られています。そのため、身体機能の低下（フレイルやサルコペニア）を持つ糖尿病患者さんにおいて筋肉の性質を理解することは、治療するための方針や効果の判定、予後予測に関わる重要な指標となり、早期発見や予防的な介入の評価指標としても期待されています。また、このような方に運動や栄養指導を行うことで、身体機能の向上（フレイルやサルコペニア）、インスリン抵抗性や血糖値の改善などの効果があると報告されています。しかし、食後の運動（強さによって影響される）が食後血糖を下げたり、インスリン分泌を抑えることが多くの研究からわかるようになりましたが、筋肉に対する影響はまだわかりません。筋肉が運動の強さによって影響されることが解れば、身体機能の低下（フレイルやサルコペニア）を改善するメリットは大きいと考えられます。筋肉の状態を確認するには、負担が少なくかつ正確性を併せもつ評価方法が必要です。これらを解決する方法として、超音波エコーを用いて筋肉を評価する方法が注目されています。超音波エコーを用いた筋肉の評価において、高齢者では若年者よりも筋肉の厚みが減少しており、かつ明るくなることが知られています。この筋肉の明るさの上昇は、筋そのものの減少と筋肉内部の脂肪の増加を意味し、身体機能とも関連していることが報告されています。このような結果は、さきほどのインスリン抵抗性と関連するなどの検討も多く存在することから、身体機能低下（フレイルやサルコペニア）を持った糖尿病患者における有用な筋肉の評価法として、また

試験に参加して頂き、円滑に遂行するためには、最適であると考えられます。

そこで我々は、65 歳以上の 2 型糖尿病患者のうち、問診によりフレイルと判定され、かつ食後高血糖がある患者さんを対象とし、①栄養指導、②低い強さの運動（歩行のみ）と栄養指導、③中強度運動（歩行と軽い運動）と栄養指導の 3 群に分けて、体組成や身体機能に与える影響を、検証することを目的とした試験を計画しました。

本試験で検証する内容は、①運動の強さ別による筋肉（筋厚、筋輝度）への影響、②筋肉の性質と糖尿病関連指標との関係、③運動の強さ別による筋肉（筋厚、筋輝度）と体重、体組成（四肢筋量）、身体機能（筋力、歩行速度、バランス機能）への影響、です。この臨床試験の期間は、約 1 年間です。

1) インスリン抵抗性：血糖値を下げるのに重要なインスリンというホルモンが筋肉でうまく作用しないために、血糖値が下がりにくくなる状態のことです。

2) フレイル：自立しているが健康障害を生じやすい、身体または精神機能がある程度低下した状態をいいます。体重減少がある、疲れやすくなった、活動性が低下した、握力が落ちた、歩行速度が落ちた、の 5 つのうち、1 つまたは 2 つ該当すれば「プレフレイル」、3 つ以上該当で「フレイル」と判定します。

3) サルコペニア：加齢をはじめとするさまざまな要因により、筋肉量、筋力が低下した状態。握力の低下（男性 26kg 未満、女性 18kg 未満）、歩行速度の低下（1m/秒未満）のどちらか、または両方があり、体組成計による測定で筋肉量低下があれば、サルコペニアと判定します。

4. 試験の方法

1) 試験に参加していただく方について

この試験は、2 型糖尿病と診断されている 65 歳以上の患者さんのうち、以下の条件を満たす方を対象としています。なお、担当医師の判断によっては参加できないこともあります。

<主な参加条件>

- 1) フレイル（筋力低下または歩行速度低下、またはその両方）がある患者さん
- 2) 本試験の参加に関して説明書による同意が得られる患者さん

<主な参加していただけない条件>

- ① 1 型糖尿病の患者さん

- ② すでに適切に食事療法、食後の運動療法を行っている患者さん
- ③ 高血圧で、コントロールが不十分な患者さん(外来での収縮期血圧 160mmHg 以上)
- ④ 心疾患(労作性狭心症、慢性心不全、頻脈性不整脈など)のある患者さん
- ⑤ 慢性呼吸不全のある患者さん
- ⑥ 一人で歩けない患者さん
- ⑦ 認知機能障害のある患者さん
- ⑧ 既に他の臨床試験に参加している患者さん
- ⑨ その他、担当医師が本試験に不相当と判断した患者さん

2) 試験の方法

本試験への参加の同意が得られた患者さんのうち、主な参加条件(資料 1 参照)を満たした方を対象とします。試験開始前検査として、胸部 X 線、心電図、高齢者総合機能評価(ADL、認知機能、うつ状態、やる気などを質問表により評価します)、身体計測(身長、体重、腹囲、体組成、身体機能測定(足の筋力、握力、歩行速度、片脚立ち時間、重心動揺検査))、超音波エコー(下腿筋、呼吸筋)、血液検査(保険診療内での検査に加え、別注検査(高感度 CRP、TNF- α 、IL-6))を行います。また、歩行強度計(メディウォーク[®])を患者さんにお貸しし、それぞれの期間中装着していただいて活動量を測定させていただきます。その他お願いする検査については、表 1 の検査スケジュールに示しています。

試験の開始は、同意取得と試験開始前検査が終了し、最初の外来受診時とします。試験開始前検査終了後に次の 3 群にグループ分けをします:①栄養指導群¹⁾、②低い強さの運動(歩行のみ)と栄養指導群²⁾、③中程度の強い運動(歩行と軽い運動)と栄養指導群³⁾。グループ分けはくじを引くような方法で決められ、その確率は 3 分の 1 です。どちらのグループに割り当てられるかを患者さんも担当医師も選択することができません。この方法が無作為割付とよんでいます。最初に割り当てられた内容を 3 ヶ月間継続し、終了日(外来受診時)に検査(試験開始前検査と同じ)をします。1 か月後の次の外来受診時に別グループの内容を指導し、3 ヶ月間継続した終了日(外来受診時)に同様の検査をします。さらに、1 ヶ月空けた後、もう一つ度別の内容を実施し、3 ヶ月間継続した終了日(外来受診時)に同様の検査をします。それぞれの内容を 3 ヶ月間実施した後は 1 ヶ月の休息期間をおきます。休息期間をおく理由は、それぞれの内容がお互いに影響しないようにするためで、1 ヶ月の休息

期間をおけば十分であることが過去に示されています。合計 3 回×3 種類の内容を実施していただきます(原則 1 年間で終了予定です)(図表を参照してください)。また試験期間中は、低血糖、転倒の有無等も確認します。

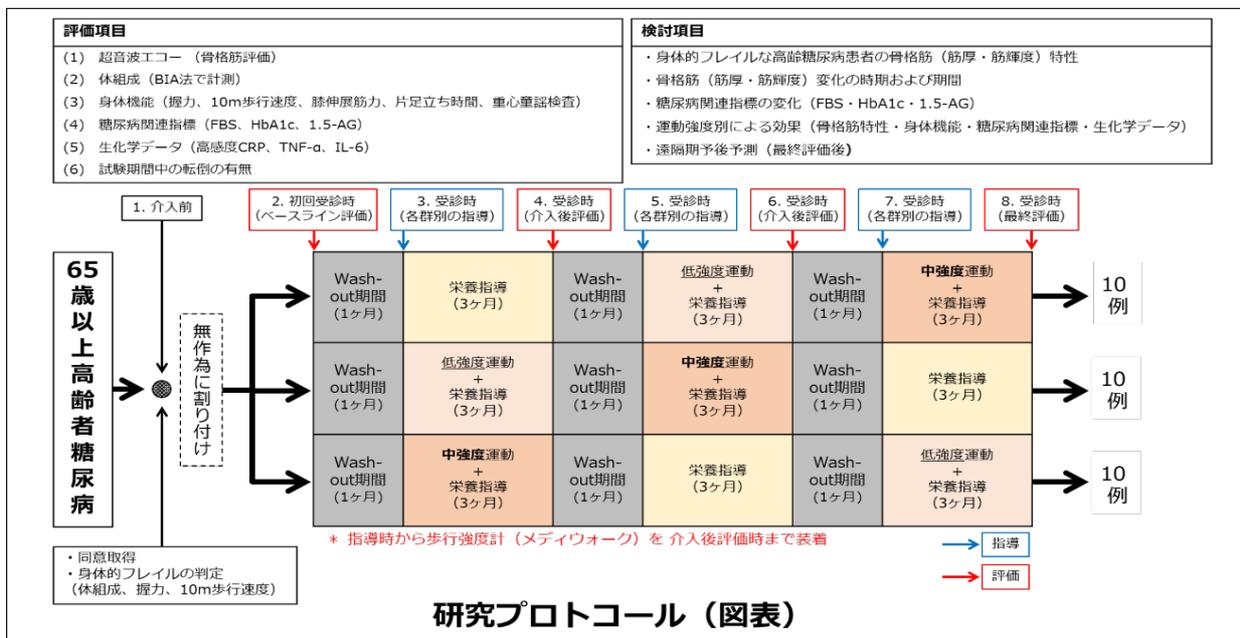
1) 栄養指導群では、高血糖を改善するための食事内容および方法を指導します。説明後これらが記載された資料(資料 2 を使用)をお渡ししますので、受診される毎に確認します。

2) 低い強さの運動と栄養指導群では、歩行(15 分×3 回/日)を 3 ヶ月間行っていただきます。説明後、歩き方の方法が記載された資料をお渡しして、受診される毎に確認します(資料 3 を使用)。

3) 中程度の強い運動(歩行と軽い運動)と栄養指導群では、歩行(15 分×3 回/日)と軽い運動(目をあけたままの片脚立ち(左右 1 分ずつ、2 回/日)、椅子に座って膝伸ばし運動(左右 20 回ずつ、2 セット/日)、スクワット(10 回、2 セット/日)、つま先上げ・かかとあげ(各々 10 回、2 セット/日))を 3 ヶ月間行っていただきます。説明後、運動の方法が記載された資料をお渡しして、受診される毎に確認します(資料 4 を使用)。

なお、すべての栄養指導は同一の内容とさせていただきます。

図表：試験内容



3) 検査について

検査は下記のスケジュールに沿って行いますので、医師に指示された日に来院頂き、診察・検査を受けてください。

倒の発生、心血管病（脳卒中、心筋梗塞、心不全による入院等）、各薬剤の添付文書に記載がある副作用等。各薬剤の副作用：便秘、腹部膨満、腹部不快感、悪心、腹痛、鼓脹、口内炎、胃ポリープ、結腸ポリープ、十二指腸潰瘍、急性膵炎、AST 上昇、ALT 上昇、 γ -GTP 上昇、蛋白尿、尿ケトン体陽性、尿潜血、湿疹、発疹、掻痒、アレルギー性皮膚炎、CK 上昇、血清カリウム上昇、倦怠感等。

4) 試験終了後における医療の提供について

この試験の治療が終了した後も、臨床試験で用いた同じ方法で治療を継続することができます。

5) 結果の提供について

試験開始前、試験期間中に行った検査の結果に関しては、すべて提供し、説明させていただきます。

5. 実施予定期間と目標症例数

この試験は、2021年3月末まで行われます。30人の患者さん（栄養指導群 10人、低い強さの運動と栄養指導群 10人、中程度の強い運動と栄養指導群 10人）に参加していただく予定です。

6. 予想される利益と不利益

1) 予想される利益

運動と栄養指導を受けていただいた患者さんについては、低下していた身体機能が改善するだけでなく、合併症が起きにくくなる可能性があります。ただし、3ヶ月という限られた期間の運動と栄養指導が身体機能をはじめ、合併症または予後のどの程度の効果があるかを検証するのが本試験の目的であることをご理解ください。

2) 予想される不利益

不便さとしては、各試験開始前と終了時に、歩行強度計を3ヶ月装着してもらうことと、毎日の経過を記録表（別途用意しています）に記録していただくことです。また、栄養指導のみならず運動と栄養指導群で適切な食事・運動を実施していただけない場合、血糖コント

ロールが悪化する場合があります。なお、血糖コントロールが悪化し、空腹時血糖値が 300mg/dL 以上（随時血糖値 500mg 以上）、HbA1c が 12%以上に達した場合には、試験を中止することがあります。

担当医師は患者さんの病気の状態や安全性に十分注意しながらこの試験を行います。それまでも健康被害が生じた場合迅速に適切な処置をいたします。また検査データは適切な管理を行います。万が一盗難などにあつた場合にも個人の特典ができないよう処理を行います。試験の内容は大阪大学医学部附属病院の倫理審査委員会で審査を受け医学的・倫理的に適切であり、患者さんの人権が守られていることが承認されています。

また、この試験に参加することで、通常診療で行う血液検査と同時に 7mL 増量して採血を行います。この試験で採取する量は、臨床上、危険がない量と考えておりますが、気分が悪くなるなどの症状があれば、担当医師や末尾のお問い合わせ先・相談窓口までご連絡ください。

7. 他の治療方法

この試験に参加されなくても、今までの治療を継続するか、また現在の治療ガイドラインに基づいた糖尿病の治療を行います。

8. 守っていただきたいこと

この試験に参加している間は、次のことを守ってください。あなたの安全を守り、病気の状態を確認するために必要なことです。また、試験に参加してからいつもと違う症状がみられたときは、すぐに担当医師に連絡してください。

- 決められた来院日を守り、検査や診察を受けてください。
- 他の診療科や他の病院に新たに受診する場合は、担当医師に連絡してください。
- 他に薬などのことでお聞きになりたいことがあれば、担当医師にお知らせください。場合によっては、試験参加中の使用の中止をお願いすることがあります。

9. 参加について

この臨床試験に参加するかどうかは、患者さんの自由意思です。担当医から、この臨床試験の目的、方法、試験に参加して時に利益あるいは不利益などをお聞きされ、参加するかどうか

うかを決めてください。たとえ、この臨床試験への参加を断っても担当医と気ましくなったりすることはなりません。いままでと変わらずに、治療を受けることができますので、ご安心ください。この臨床試験への参加を同意された後でも、同意を撤回することができますし、その後の治療も変わらず受けることができますので、ご安心ください。ただし、臨床試験が終了し、学会や論文などに発表したあとで同意を撤回されても、患者さんの治療情報を破棄することは困難であることをご了承ください。

10. 試験に関する情報公開の方法

この試験が審査された倫理審査委員会の会議の記録の概要は、厚生労働省倫理審査委員会報告システムで公表しております。この試験の結果は、学会や医学雑誌等で発表される予定です。また、この試験の目的や方法などの概要は、試験の実施に先立って UMIN 臨床試験登録システム (UMIN-CTR) へ、登録し、公開されます。試験の進捗状況、結果等についてもご覧いただけます。また、この試験の概要は、大阪大学大学院医学系研究科 老年・総合内科のホームページ (<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/geriat/www/index.html>) でも公開されています。

11. 試験の開示

この試験について、さらに詳しい内容を知りたい場合は、他の患者さんの個人情報保護やこの試験の独創性の確保に支障がない範囲内で、試験計画、方法（および結果）についての資料を見ることができます。お気軽に担当医師までご連絡ください。

12. 個人情報等の取扱い

個人情報については、匿名化を行い、情報漏洩がないように十分に留意いたします。具体的にはあなたの診療記録から、あなた個人を特定できる情報、つまり氏名、住所、電話番号、病院で使用する ID 番号などを取り除き、誰のものか分からないようにします。

また、この試験が適切に行われているかを確認するために関係者がカルテなどを見ることがあります。あなたが本試験に同意された場合、カルテ等の内容を見ることについてもご了承ください。また、この試験で得られた結果は、貴重な資料として学会や医学雑誌等に公表されることがあります。これらの場合もプライバシーは守られます。

13. 試料・情報の保管及び廃棄の方法

あなたから頂いた血液、尿については、測定が終了した後、5年間適切に保管された後に破棄し、別の試験や試験以外のことに使用することはありません。

また、この試験で得られた情報については、別の試験に利用する可能性があります。情報の利用についてご協力いただける場合は、同意書の「本試験で得られた情報を別の試験等のために使用することについて」の項の「同意します」にチェックをいれてください。別の試験のための利用をお断りになる場合は、「同意しません」にチェックをいれてください。試験終了報告日から5年、または試験結果の最終公表日から3年、または論文等の発表から10年のいずれか遅い日まで、適切に保管された後に復元できないような形で廃棄します。

14. 試験の資金源および試験に係る利益相反

試験を行うときに、研究費・資金などの提供を受けた特定の企業に有利なようにデータを解釈することや、都合の悪いデータを無視してしまう恐れがあります。これを「利益相反（COI）」といいます。当院では利益相反（COI）の管理を、臨床研究利益相反審査委員会が行っており、我々は試験実施に際し、臨床研究利益相反審査委員会に利益相反状態の申告を行うことになっています。

この試験は、平成30年度科学研究費助成事業（学術研究助成基金 基盤研究C）の研究費で実施しますが、個人的に利益を受けることはなく、この試験の実施や報告にあたり、個人や組織の利益のために公正な判断を曲げるようなことは一切ありません。

15. 費用について

研究目的で行う検査（保険診療外の高感度CRP、TNF- α 、血中インスリン、IL-6およびIGF-1濃度の測定）およびその他の研究に関わる経費については、平成30年度科学研究費助成事業（学術研究助成基金 基盤研究C）の研究費で行うため、あなたへの負担は一切ありません。

16. 健康被害が生じた場合の補償について

本試験は細心の注意をもって行われます。もし、この試験期間中に健康被害が生じた場合、医師は最善を尽くして適切な処置と治療を行います。また、この試験への参加に起因して健

健康被害が生じた場合の補償については、別紙「研究における健康被害補償の概要」で説明させていただきます。

17. 知的財産権

この試験結果より知的財産権等が生じることがありますが、その権利は試験を実施する研究機関や研究者に帰属し、本試験に参加していただいたあなたがその権利を持つことはないことをご了承ください。

18. お問い合わせ先・相談窓口

この試験について心配なことや、わからないこと、何か異常に感じられた時は、いつでも遠慮なく担当医師に申し出てください。この試験についてもっと知りたいこと、心配なことや相談がありましたら、遠慮なく担当医師、あるいは下記の相談窓口までお問い合わせください。

試験代表者：大阪大学大学院医学系研究科 老年・総合内科学

試験責任者 杉本 研

担当医師：

連絡先：〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2

TEL: 06-6879-3852

(夜間は 06-6879-6300 (大阪大学医学部附属病院 老年・高血圧内科病棟))

FAX: 06-6879-3859

E-mail: sugimoto@geriat.med.osaka-u.ac.jp