

SPIRITS - J

長期追跡調査における安全性・イベント評価

第5回 糖尿病・循環器研究会

平成24年12月3日

SPIRITS - J共同研究者 循環器内科 大村寛敏

2型糖尿病患者において、
シタグリプチン投与による血糖コントロールの有効性
ならびに安全性を検討する(6か月間)

- 血糖管理の有効性をHbA1c値で評価
- 空腹時血糖・インスリン分泌能・血清脂質値への影響
- 安全性(副作用発現率)



2型糖尿病患者を対象とした大規模疫学研究へ・・・
(3年間の長期追跡調査)

- 心血管イベント発症率および死亡率(予後調査)
- 治療内容の実態調査と糖尿病合併症の発症率
- シタグリプチン投与の長期安全性と有効性

➤ 追跡情報：年1回取得

I. 患者情報： 来院情報，体重，診察室血圧，内服状況

II. 臨床検査：

空腹時(または随時)血糖値，HbA1c値(JDS値)

総コレステロール，中性脂肪，HDL-C

LDL-C(計算値)，血清クレアチニン値

III. 生活習慣病と糖尿病治療情報：

a. 経口血糖降下薬

b. インスリン療法

c. 降圧剤

d. 脂質異常症治療薬

e. 抗血小板薬

f. その他

【追跡調査】

長期追跡調査 CRFVer.5 2011/11/16

症例報告書（追跡 1 年次）

施設名		医師名	
研究患者番号	SPI-		

*シタグリブチン初回投与開始後、12 か月後（±1 カ月）の診察時データを記載して下さい。

- 来院情報： 通院継続中
来院せず（理由：転院 転居 死亡 不明・その他）
最終来院日：201 年 月 日

- 体重・血圧
- | | | |
|--------------|---|------|
| ● 体重 | | Kg |
| ● 血圧 SBP/DBP | / | mmHg |

シタグリブチンの服薬状況

- 一日投与量（変更日の記載は不要）：（ ） mg/日
- 服薬状況：良 不良 中止（中止日：201 年 月 日）

- シタグリブチン投与中止の場合は、その理由
血糖管理不良 低血糖症状 副作用（内容： ）
内服コンプライアンス不良 その他

- 臨床検査値（201 年 月 日）：空腹時 非空腹時
《検査データのコピー貼付けでも可》

- | | |
|----------------|-------|
| ● HbA1c（JDS 値） | % |
| ● 血糖値 | mg/dL |
| ● 総コレステロール（TC） | mg/dL |
| ● 中性脂肪（TG） | mg/dL |
| ● HDL-C | mg/dL |
| ● LDL-C（直接法） | mg/dL |
| ● 血清クレアチニン | mg/dL |

- シタグリブチン以外の糖尿病治療薬（複数回答可）
SU 薬 チアゾリジン薬 グリニド薬 α-GI 薬
ピグアナイド薬 インスリン製剤 その他（ ）

- 糖尿病以外の治療薬
- 抗血小板薬（アスピリン その他）
 - 降圧剤（ACE 阻害薬・ARB（利尿薬配合剤も含む）Ca 拮抗薬 その他（ ））
 - 脂質異常治療薬（スタチン フィブラート EPA その他）

- 年 1 回の報告書作成のみ
- 従来通り、EDC入力も可能
(pCRFと選択自由)

【有害事象】

長期追跡調査 CRFVer.5 2011/11/16

□ EDC入力も可能

□ 有害事象を見逃さない取組

診察上のチェックポイント
定義を明確にする

【有害事象】 □あり（ありの場合は下記詳細を記載する） □なし

有害事象	発現年月日	重篤度	研究薬との因果関係	コメント（状況と経過）
低血糖症	西暦 201 年 月 日 時	<input type="checkbox"/> 軽度 <input type="checkbox"/> 中等度 <input type="checkbox"/> 重篤	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> 有	意識消失 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有
	西暦 201 年 月 日 時	<input type="checkbox"/> 軽度 <input type="checkbox"/> 中等度 <input type="checkbox"/> 重篤	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> 有	意識消失 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有
急性肺炎	西暦 201 年 月 日 時	<input type="checkbox"/> 軽度 <input type="checkbox"/> 中等度 <input type="checkbox"/> 重篤	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> 有	意識消失 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有
腹部膨満	西暦 201 年 月 日	<input type="checkbox"/> 軽度 <input type="checkbox"/> 中等度 <input type="checkbox"/> 重篤	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> 有	
	西暦 201 年 月 日	<input type="checkbox"/> 軽度 <input type="checkbox"/> 中等度 <input type="checkbox"/> 重篤	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> 有	
便秘	西暦 201 年 月 日	<input type="checkbox"/> 軽度 <input type="checkbox"/> 中等度 <input type="checkbox"/> 重篤	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> 有	
	西暦 201 年 月 日	<input type="checkbox"/> 軽度 <input type="checkbox"/> 中等度 <input type="checkbox"/> 重篤	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> 有	
間質性肺炎 (疑い・KL-6 上昇含む)	西暦 201 年 月 日	<input type="checkbox"/> 軽度 <input type="checkbox"/> 中等度 <input type="checkbox"/> 重篤	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> 有	
その他	西暦 201 年 月 日	<input type="checkbox"/> 軽度 <input type="checkbox"/> 中等度 <input type="checkbox"/> 重篤	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> 有	
	西暦 201 年 月 日	<input type="checkbox"/> 軽度 <input type="checkbox"/> 中等度 <input type="checkbox"/> 重篤	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> 有	
	西暦 201 年 月 日	<input type="checkbox"/> 軽度 <input type="checkbox"/> 中等度 <input type="checkbox"/> 重篤	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> 有	

* 重篤な有害事象の発生時は、「イベント情報」の様式で事務局宛
にご報告ください FAX (03-3868-2805)

「重篤な有害事象」の定義

- ① 死にいたるもの
- ② 生命を脅かすもの
- ③ 入院または入院期間の延長が必要なもの
- ④ 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- ⑤ 後世代における先天性の疾患または異常

【有害事象を見逃さない為のチェック項目】

- 問診(前駆症状): 生欠伸,手の震え,視力障害や視野異常,発熱(微熱),全身倦怠感
乾性咳嗽や息切れ・労作時呼吸困難,軟便・下痢・腹痛など腹部症状
- 定期的な聴診: 下肺野を中心とする捻髪音(fine crackles)
- 採血項目: 糖・脂質検査以外に、血算,肝・腎機能やアミラーゼ,リパーゼ,
KL-6またはSP-Dなど
- 尿検査: 蛋白尿,尿中アミラーゼ
- レントゲン検査等: 胸・腹部X線検査,胸部CT(高分解能)

- KL-6やSP-Dの異常値は直ちに、専門医に紹介する(診断に関わらず報告書も提出)
- 血清Cr値や肝機能,アミラーゼ値が正常上限値の2倍以上に増加する場合も同様

1. 低血糖症: 血糖値60mg/dL以下または、血糖値に関わらず、低血糖に起因すると判断される自覚症状の訴えがある場合。
2. 急性膵炎: 急性膵炎臨床診断基準に準ずる
上腹部に急性腹痛発作と圧痛がある
血中、尿中あるいは腹水中に膵酵素の上昇がある
画像で膵に急性膵炎に伴う異常がある

上記3項目中2項目以上を満たし、他の膵疾患および急性腹症を除外したものを急性膵炎とする。

【SPIRITS-Jにおける有害事象報告例】

有害事象報告総数 139 / 2,247 (6.2%)
報告件数 176件

主な有害事象内訳

低血糖症	24例	(1.1%)
便秘	25例	(1.1%)
腹部膨満	9例	(0.4%)
浮腫	15例	(0.7%)
めまい・立眩み	13例	(0.6%)
肝機能障害	2例	(0.04%)
間質性肺炎	1例	(0.04%)

(平成23年12月1日現在)

【イベント評価】

I. 主要評価項目

大血管障害

- a. 虚血性心疾患(突然死, 急性心筋梗塞, 不安定狭心症, 冠血行再建術の実施)
- b. 脳血管障害(脳梗塞, 脳出血, クモ膜下出血, 一過性脳虚血発作)
- c. 動脈性疾患(大動脈瘤, 急性大動脈解離, 閉塞性動脈硬化症, 下肢切断)

総死亡

II. 副次的評価項目

糖尿病合併症

- a. 糖尿病網膜症(光凝固, 硝子体手術, 失明)
- b. 糖尿病神経障害(潰瘍あるいは壊疽の出現)
- c. 糖尿病腎症(血清クレアチニン倍加, 透析導入)
- d. インスリン導入

悪性腫瘍の合併

【イベント報告書】

- 死亡症例報告の場合には、**直接死因**をご記入下さい。
- 報告書は判定委員が確認。追加情報が必要な場合には別途資料の請求を行う。

SPIRITS-J	研究計画書番号 SPIRITS-J	対象者番号 []	
イベント情報		eCRF: 26	
イベント情報			
イベント:	<input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 非致死的心脳血管イベント <input type="checkbox"/> 糖尿病イベント <input type="checkbox"/> その他		
イベント発生日:	<input type="text"/> <small>(西暦)年月日 YYYY/MM/DD</small>		
死亡	<input type="checkbox"/> 心筋梗塞 <input type="checkbox"/> 脳出血 <input type="checkbox"/> 大動脈解離 <input type="checkbox"/> その他 <input type="checkbox"/> 心臓突然死 <input type="checkbox"/> クモ膜下出血 <input type="checkbox"/> 肺血栓塞栓症 <input type="text"/> <input type="checkbox"/> 脳梗塞 <input type="checkbox"/> 大動脈瘤破裂 <input type="checkbox"/> 悪性腫瘍		
非致死的心脳血管イベント	<input type="checkbox"/> 急性心筋梗塞 <input type="checkbox"/> 大動脈瘤または大動脈瘤破裂 <input type="checkbox"/> 不安定狭心症 <input type="checkbox"/> 大動脈解離 <input type="checkbox"/> 心不全 <input type="checkbox"/> 末梢性動脈疾患 <input type="checkbox"/> 心肺蘇生 <input type="checkbox"/> 深部静脈血栓症 <input type="checkbox"/> 一過性脳虚血発作 <input type="checkbox"/> 肺血栓塞栓症 <input type="checkbox"/> 脳梗塞 <input type="checkbox"/> 悪性腫瘍の新規発症 <input type="checkbox"/> 脳出血 <input type="checkbox"/> 血行再建術 <input type="checkbox"/> くも膜下出血 <input type="checkbox"/> 冠動脈 <input type="checkbox"/> 大動脈 <input type="checkbox"/> 頸動脈 <input type="checkbox"/> 末梢動脈 <input type="checkbox"/> その他 <input type="text"/>		
糖尿病新規合併・増悪	<input type="checkbox"/> 糖尿病網膜症 <input type="checkbox"/> 糖尿病腎症 <input type="checkbox"/> 糖尿病神経症 <input type="checkbox"/> 糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽 <input type="checkbox"/> 糖尿病性皮膚潰瘍・壊疽に対する切断 (amputation) <input type="checkbox"/> その他 <input type="text"/> インスリン導入		
その他の重篤な有害事象:	<input type="text"/> 新規に診断された悪性腫瘍		
コメント: イベント発現時の状況及びその後の経過等の詳細について入力下さい。			
簡単に結構ですので、イベント判定の根拠などをご記入ください			
<small>「重篤な有害事象」の定義 1. 死に至るもの 2. 生命を脅かすもの 3. 入院または入院期間の延長が必要なもの 4. 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの 5. 後世代における先天性の疾患または異常</small>			

イベント評価基準は別紙参照
(臨床試験実施計画書 改定第9版に添付)

電子署名日時:

Final Ver 1.1 2010/08/27

【イベント判定委員会の設置と構成】

腎・高血圧内科	堀越 哲 先生
呼吸器内科	瀬山 邦明 先生
消化器内科	鈴木 聡子 先生
脳神経内科	卜部 貴夫 先生
循環器内科	家崎 貴文 先生

* 定期的な委員会開催は行わず、症例のイベント報告書が提出された場合に、該当する委員会メンバーに確認し、必要に応じて担当医に情報の請求・照会を求める。