

かかりつけ医による2型糖尿病診療を支援するシステムの
有効性に関するパイロット研究 (J-DOIT2)

試験実施計画書

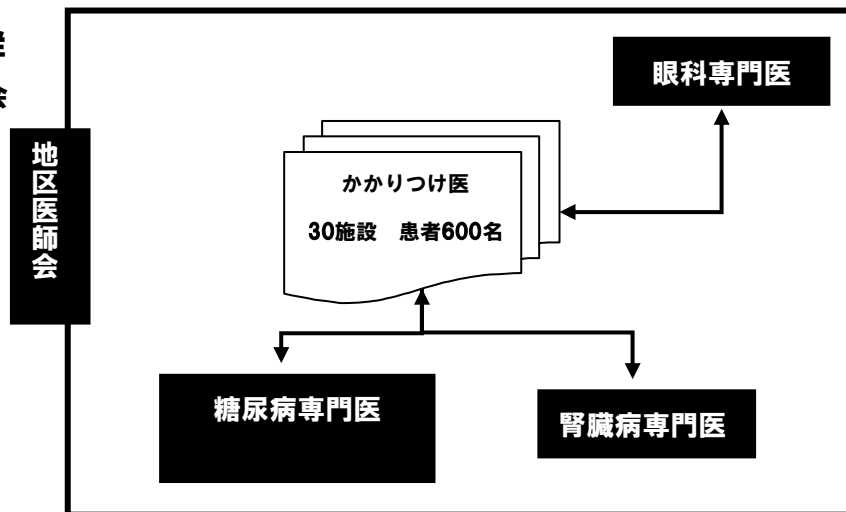
財団法人 国際協力医学研究振興財団

第1.0版 :2006年3月2日作成
第1.1版 :2006年8月11日修正
第1.1.1版 :2006年12月11日修正

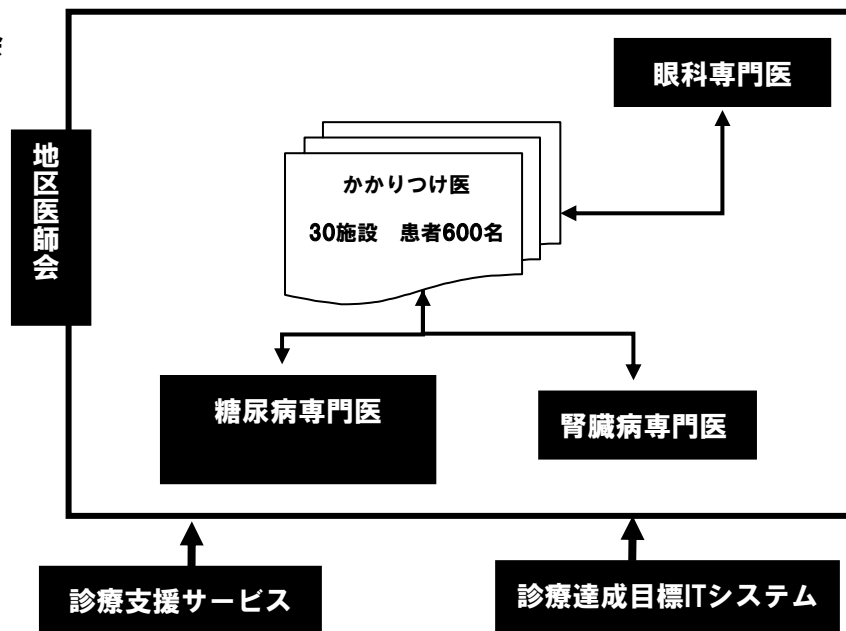
0. 研究の概要

- **【研究の目的】**本研究は、本研究実施計画書により行われる研究の成果に基いて、2007年度以降に全国規模で実施することが予定されている同様の研究（以下、「大規模研究」という。）のサンプルサイズの推定と研究の実行可能性の評価を目的とするパイロットスタディとして実施されるものである。「大規模研究」では、地域の医師会に所属し内科を標榜するかかりつけ医を対象に「糖尿病診療支援」を実施し、当該診療支援が、かかりつけ医に通院する2型糖尿病患者の受診中断率を改善する効果を検証する。同時に、糖尿病患者の中間アウトカムとして、研究期間前後の体重、血糖値、HbA1c、血圧、及びコレステロール値の変化と、患者の行動変容ステージの変化を調査する。
- **【試験デザイン】**クラスター・ランダム化比較試験。本研究は、診療支援サービスセンターの実施する診療支援と診療達成目標 IT システムによる支援を共に実施する群（診療支援群）と両支援のいずれも実施しない群（通常診療群）の2群を比較するクラスター・ランダム化比較試験である。本研究では、それぞれの群に人口20万人以上を擁する地域医師会を、2医師会ずつ割付けるものとする。
- **【糖尿病診療支援の内容】**糖尿病診療支援は、診療支援サービスセンターの実施する診療支援と診療達成目標 IT システムによる支援からなる。診療支援サービスセンターは、かかりつけ医の指示に従って患者に対する食事療法及び運動療法に関する支援サービスと受診促進支援サービスを提供する。また、診療達成目標 IT システムは、診療達成目標調査に基いた診療状況の情報をかかりつけ医および被験者に対してフィードバックする。
- **【主要評価項目】**「大規模研究」の主要評価項目は受診中断率の改善率である。本パイロット研究では、「大規模研究」に向けてのサンプルサイズの妥当性の検証、研究の実行可能性の評価を主要評価項目とする。
- **【対象】**4医師会。1医師会につき30施設、1施設につき20人の2型糖尿病患者（20歳から65歳までの男女）を登録。合計約2400名。
- **【試験実施期間】**2006年4月～2007年12月

通常診療群
2地区医師会
を割付



診療支援群
2地区医師会
を割付



目次

0. 研究の概要.....	1
1. 研究の背景.....	7
2. 研究目的.....	8
2.1 主要評価項目.....	8
2.2 副次評価項目.....	8
3. 医師会、かかりつけ医及び被験者の選択.....	9
3.1 参加医師会の選択基準.....	9
3.2 参加医師の選択基準.....	9
3.3 被験者の選択基準.....	9
3.4 除外基準.....	9
4. 参加医師会、かかりつけ医及び被験者の募集・登録・割付.....	11
4.1 参加医師会数.....	11
4.2 参加医師会の募集.....	11
4.3 通常診療群・診療支援群への割付.....	11
4.4 医師の募集と登録.....	11
4.5 被験者数.....	11
4.6 被験者の登録.....	11
5.被験者及びかかりつけ医の同意.....	13
5.1 被験者の同意.....	13
5.2 かかりつけ医の同意と登録.....	13
6. 試験実施体制.....	15
6.1 試験実施体制の概要.....	15
6.1.1 主任研究者.....	15
6.1.2 研究リーダー.....	15
6.1.3 地域医師会.....	15
6.1.4 データセンター.....	16
6.1.5 診療支援サービスセンター.....	16
6.1.6 運営委員会.....	16
6.1.7 中央倫理委員会.....	17
6.1.8 試験評価委員会.....	17
6.1.9 進捗管理委員会.....	17
6.1.10 効果安全性検討委員会.....	18
7. 試験デザイン.....	19

7.1	試験デザイン	19
7.2	スケジュール	19
7.3	かかりつけ医の登録までの流れ	20
7.4	被験者の登録までの流れ	20
7.5	すべてのかかりつけ医が行う診療及び研究にかかわる業務	21
7.6	診療支援	21
7.6.1	診療支援サービス	22
7.6.2	受診促進	22
7.7	診療達成目標 IT システムによる診療支援	23
8.	研究における調査項目	24
8.1	調査項目及び実施時期	24
8.1.1	かかりつけ医への調査（医師・被験者登録期間）	24
8.1.2	調査項目の収集	24
8.2	評価内容及び方法	24
8.2.1	主要評価項目	24
8.2.1.1	「大規模研究」に必要なサンプルサイズの算出に用いるパラメータの推定	24
8.2.1.2	研究の実行可能性の評価	25
8.2.2	副次評価項目の評価	25
8.2.3	安全性評価	27
8.2.3.1	重篤な有害事象の定義	27
8.2.3.2	報告の手順	27
8.2.3.3	研究リーダー及び研究事務局の評価	27
8.2.3.4	定期モニタリングによる有害事象の分析	28
9.	統計解析	29
9.1	統計解析の目的	29
9.2	副次的な解析	29
9.3	最終解析	29
10.	被験者及びかかりつけ医の管理及び中止・終了（完了）基準及び処置	30
10.1	かかりつけ医の脱落に関する定義	30
10.2	被験者の試験継続の中止基準	30
10.3	被験者が他の医師により治療を受けていることの確認とその後の対応	31
11.	試験全体及び各医療施設における試験の中止または中断及び終了	31
11.1	試験の中止又は中断	31
11.2	試験全体の中止	31
11.3	各かかりつけ医における試験の中止	31

11.4 各医師会およびかかりつけ医における試験終了手続き	31
12. 試験実施計画書の承認・遵守・逸脱・変更並びに改訂	31
12.1 試験実施計画書の承認・遵守	31
12.2 試験実施計画書からの逸脱・変更	31
12.3 試験実施計画書の改訂	32
13. 介入の品質管理及び品質保証	32
14. 症例報告書	32
14.1 症例報告書の内容の研究リーダーへの確認及び作成上の注意	32
14.2 記録の保存	33
15. 金銭の支払	33
16. 機密保持及び公表に関する取決め	33
17. 試験実施期間	33

略語	省略していない表現
BMI	body mass index
CRC	Clinical Research Coordinator
HbA1c	hemoglobin A _{1c} (glycosylated hemoglobin)
HDL-C	high-density lipoprotein cholesterol
TC	total cholesterol

1. 研究の背景

- 平成 14 年に行われた糖尿病診療実態調査の結果によると、糖尿病が強く疑われる人（hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) の値が 6.1%以上、または、質問票で「現在糖尿病の治療を受けている」と答えた）の数は 740 万人であり、平成 9 年に行われた調査と比較すると実に 50 万人もの増加を認めていた。糖尿病が高齢者に多く、わが国の高齢者人口の増加の実態を考え合わせるに、今後も糖尿病患者数は増加の一途を辿ることが予測される。
- 慢性疾患である糖尿病は、様々な合併症を介してわが国の医療システムに多大な負担を与えている。現在のところ、医療施設に通院する全糖尿病患者の約 20%が糖尿病専門医によって、それ以外の大半が、内科、整形外科、婦人科などのかかりつけ医によって治療を受けていることも明らかになっている。このような現状にあって、現在 3000 名程の糖尿病専門医を増やすことも一つの方策ではあるが、むしろかかりつけ医の糖尿病診療機能の強化や病診連携をはかることに資源を投入することのほうが現実的であり、医療政策上の優先順位が高いことは明らかである。また、糖尿病診療実態調査では、全糖尿病患者の約半数しか受療していないことが明らかとなった。その原因の一つに、受診開始後の中断率も大きな問題となっている。受診を中断する患者は血糖コントロールが悪いため合併症のハイリスク群であることも知られており、受診中断率を改善することも重要な問題である。
- 一方、血圧コントロールや高脂血症治療、血糖コントロールに関する大規模試験が行われ、これらのエビデンスに基いた医療を行えば、合併症の発症率や死亡率を減少させ、しかも医療コストを減らすことができることがこの 10 年の間に明らかになってきた。しかし、豊富なエビデンスとは裏腹に現在得られるエビデンスに基いた診療と実際の診療との間にギャップがあることも指摘されている。この「エビデンスー診療ギャップ」を埋めるためには、2 型糖尿病患者の適切な診療（検査や治療など）についての達成目標（「糖尿病診療達成目標」）を設定し、その達成率を改善することが急務である。
- 以上のように我が国における糖尿病を取り巻く問題や課題は複雑多岐に渡っているが、糖尿病診療に要請されている課題は明らかになりつつある。そこで我々は、今後のかかりつけ医機能の強化を図る目的で、受診中断率の低下を主要アウトカム目標としたかかりつけ医に対する診療達成目標 IT システム等による糖尿病診療支援を実施し、その有効性を検証する大規模研究を計画している。本研究は、我々が計画しているこの大規模研究のサンプルサイズの推定と研究の実行可能性の評価を目的とするパイロットスタディとして実施される。

2. 研究目的

本研究は、当研究実施計画書により行われる研究の成果に基づいて、2007年度以降に全国規模で実施することが予定されている同様の研究（以下、「大規模研究」という。）のサンプルサイズの推定と研究の実行可能性の評価を目的とするパイロットスタディとして実施されるものである。「大規模研究」では、地域の医師会に所属し内科を標榜するかかりつけ医を対象に「糖尿病診療支援」を実施し、当該診療支援が、かかりつけ医に通院する2型糖尿病患者の受診中断率を改善する効果を検証する。同時に、糖尿病患者の中間アウトカムとして、研究期間前後の体重、血糖値、HbA1c、血圧、及びコレステロール値の変化と、患者の行動変容ステージの変化を調査する。

以上の目的のため、本研究は企画された。本研究を「かかりつけ医による2型糖尿病診療を支援するシステムの有効性に関するパイロット研究」と呼ぶ。なお本研究は、「臨床研究に関する倫理指針」（厚生労働省 平成16年12月28日改）を遵守して実施する。

2.1 主要評価項目

- 1) 「大規模研究」に必要なサンプルサイズの算出に用いるパラメータの推定
- 2) 「大規模研究」の実行可能性の評価
 - 対象医師の抽出法、リクルート法や参加率についての実施可能性評価
 - 対象患者の登録方法の実現可能性評価
 - 受診中断改善介入研究の実施可能性評価

2.2 副次評価項目

- 1) 診療達成目標の達成率
- 2) 診療支援の効果の推定
 - 受診中断率の改善率
 - 受診中断に関わる副次的項目
- 3) 患者中間アウトカム
 - 体重、血糖値、HbA1c、血圧値、コレステロール値の変化
 - 患者の行動変容ステージの変化
- 4) 日常生活で測定する体重・歩数
 - 体重、歩数の変化
 - 体重、歩数の測定頻度の変化
- 5) 患者紹介率・逆紹介率
- 6) 診療支援サービスに対する満足度の評価
- 7) 診療達成目標の探索的分析

3. 医師会、かかりつけ医及び被験者の選択

3.1 参加医師会の選択基準

以下の条件をすべて満たす医師会とする。

- ・ 当該地域の人口が 20 万人以上であること
- ・ 3.2 の基準を満たす 30 名以上の医師の研究への参加が見込まれること
- ・ かかりつけ医を中心とした糖尿病専門医、眼科専門医、腎臓病専門医の紹介・逆紹介を可能にする「糖尿病医療ネットワーク」を構築できること。

3.2 参加医師の選択基準

以下の条件をすべて満たす医師を対象とする。

- ・ 試験対象エリアの医師会に所属し、かかりつけ医として活動する開業医であること
- ・ 内科を標榜しているか、またはそれに相当する内科疾患の診療を行っていること
- ・ 糖尿病指導医または糖尿病専門医でないこと
- ・ 登録期間中に 20 名の 2 型糖尿病患者の同意を得られる見込みがあること
- ・ 研究参加の同意が得られていること

3.3 被験者の選択基準

同意取得時に以下の条件をすべて満たす 20 歳から 65 歳までの男女を対象とする。

1) 2 型糖尿病と診断されていること。具体的には下記の 3 項目のいずれかを満たすものとする。

- ①他院で 2 型糖尿病と診断された患者
- ②日本糖尿病学会の診断基準を満たす患者
- ③糖尿病薬（経口、インスリン）による治療を受けている患者

2) 試験参加施設へ外来通院中であること（初診患者を含む）。

[設定理由]

- 1) 2 型糖尿病を対象とした試験である為設定した。
- 2) 試験目的である為設定した。

3.4 除外基準

以下の条件に 1 つでも該当する者は対象としない。

- 1) 透析患者
- 2) 入院患者
- 3) 寝たきり、または準寝たきりの患者（障害老人の日常生活自立度でランク A、B または C に相当する者）

- 4) 老人ホーム在住の患者
- 5) 失明、下肢切断の既往のある患者
- 6) 最近5年間で悪性腫瘍と診断された患者
- 7) 妊婦あるいは妊娠の可能性のある患者
- 8) 複数の医療施設において糖尿病の治療を受けている患者（合併症の治療以外）
- 9) 1型糖尿病の疑いのある患者
- 10) 体内心臓ペースメーカーまたは体内除細動器を使用している患者
- 11) 同意取得前に治験又は市販後臨床試験、その他の臨床研究等に参加していた、あるいは現在参加している患者
- 12) その他、かかりつけ医が不適格と判断した患者

[設定理由]

- 1)、5)、6) 本研究の目的の1つである診療達成目標を改善することによる予後の改善を見込むことができない為設定した。
- 2) 入院が中断される為設定した。
- 3) 外来でのフォローが困難である為設定した。
- 4) 通院が中断される為設定した。
- 7) 厳格なコントロールと監視を必要とし、本研究の介入と抵触する為設定した。
- 8) 受けている診療内容の把握が困難である為設定した。
- 9) 2型糖尿病を対象とした試験である為設定した。
- 10) 本研究の介入と抵触する為設定した。
- 11)、12) 本研究成績への影響を考え設定した。

4. 参加医師会、かかりつけ医及び被験者の募集・登録・割付

4.1 参加医師会数

4 医師会

4.2 参加医師会の募集

- ・ 主任研究者は、参加医師会を公募し、研究リーダーを含む選考のための委員会を設けてこれを選定する。
- ・ この際、地域性、人口規模、都市化度等に偏りがない割付ができるように配慮することとする。
- ・ 人口規模を一定にする等の理由により、1つの医師会のうちの一定のエリアのみが参加することや、隣接する複数の医師会を合わせて、1医師会として参加することも可能とする。

4.3 通常診療群・診療支援群への割付

- ・ 主任研究者は、選定された医師会を通常診療群または診療支援群にそれぞれ2医師会ずつ割り付ける。1つの医師会に所属する参加医師とその診療を受ける被験者は、すべて同じ群に割り付けられる。
- ・ 研究期間中、参加医師会および参加医師はいかなる事情があっても割り付けられた介入を変更してはならない。

4.4 医師の募集と登録

- ・ 選定された医師会は、そこに所属する内科を標榜する医師全員を対象とするアンケート調査を行い、「3.2 参加医師の選択基準」にしたがって参加医師（以下、かかりつけ医と言う。）を選定する。
- ・ 医師会は、選定したかかりつけ医が「3.2 参加医師の選択基準」に合致することを確認し、データセンターに FAX または Web を用いて登録する。

4.5 被験者数

- ・ 被験者数： 2400 名

4.6 被験者の登録

- ・ 患者の登録期間は各医療施設での研究開始時から1ヶ月とする。登録期間は、最大で2ヶ月の延長を認めるものとする。
- ・ かかりつけ医は、過去3ヶ月間に受診した2型糖尿病患者のうち「3.3 被験者の選択基

準」を満たすすべての患者を仮登録する。Clinical Research Coordinator (CRC) は仮登録の作業を補助する。

- かかりつけ医は、仮登録した患者のうち、登録期間に診療所を受診したすべての患者を連続的に登録する (consecutive sampling)。
- 登録の最大数はかかりつけ医一人当たり 20 名とする。ただし、医師会とかかりつけ医が予め希望する場合、登録人数の上限を 30 名まで増加できることとする。各かかりつけ医は自身の登録患者数が上限に達するか、または所属医師会の登録患者の合計が 600 名に達した時点で、この研究のための患者の登録を終了する。但し、登録後に逸脱が判明した場合には追加での登録を可能とする。

4.6.1 被験者の登録の手順

- 1) かかりつけ医は被験者（候補）が選択基準に合致し、かつ除外基準に抵触しないことを確認した後、研究参加の同意を取得し、データセンターに FAX で連絡する。
- 2) データセンターは、かかりつけ医からの情報に基づいて被験者（候補）の試験適格性を確認し、直ちに登録票をかかりつけ医に返信する。なお、登録できない場合には、その旨をかかりつけ医に連絡する。

5.被験者及びかかりつけ医の同意

5.1 被験者の同意

- ・ 本研究は「臨床研究に関する倫理指針」（厚生労働省 平成 16 年 12 月 28 日改）に準拠して実行される。
- ・ かかりつけ医は被験者に対して以下の内容について同意説明文書を用いて説明し、被験者本人から文書で同意を取得する。同意文書はコピーして、一部は被験者本人が保管し、原本は診療録に保管する。
 - ・ 本研究は厚生労働省が支援する研究であること
 - ・ 本研究は、糖尿病診療機能を強化するための介入の有効性を検討すること
 - ・ 本研究により集められたデータは、上記の研究目的以外には使用しないこと
 - ・ 患者の個人情報は匿名化されプライバシーは保護されること
 - ・ 本研究において集められるデータは匿名化の後、データセンターに送られ解析されること
 - ・ 本研究のために収集された資料は研究終了後破棄されること
 - ・ 本研究は倫理委員会により、審査承認されているものであること
 - ・ 本研究は、2007 年 12 月まで継続される予定であること
 - ・ 本研究は、「臨床研究に関する倫理指針」（厚生労働省 平成 16 年 12 月 28 日改）を遵守して実施されること
 - ・ 本研究への参加は任意であること
 - ・ 本研究への参加に同意しない場合でも、いかなる不利益も受けないこと
 - ・ 被験者はいつでも同意を撤回でき、同意の撤回によっていかなる不利益も受けないこと
- ・ 通常診療群に割り付けられた地区医師会のかかりつけ医に通院する被験者が、診療支援サービスセンターが提供する食事療法及び運動療法に関する支援サービス等と同様の支援を研究とは関わりなく受けたいと希望する場合、患者は本研究への不参加を表明したものとし、研究の対象から除外する。

5.2 かかりつけ医の同意と登録

- ・ 地区医師会の責任者とかかりつけ医は以下の内容についての説明を受け、研究への参加に同意したかかりつけ医を登録するものとする。
 - ・ 本研究の目的
 - ・ 本研究において集められるデータは、入力時に匿名化された後、データセン

ターに送られて解析されること

- 本研究により集められたデータは、研究目的以外には使用しないこと
- 本研究のために収集された資料は研究終了後破棄されること
- 本研究の実施期間
- 本研究への参加は自由意思によるものであり、参加しなくても不利益を受けないこと、
- 本研究参加の同意後に協力を断ってもなんら不利益は生じないこと

6. 試験実施体制

6.1 試験実施体制の概要

・本研究は、主任研究者、研究リーダー、地域医師会、データセンター、診療支援サービスセンター、運営委員会、中央倫理委員会、試験評価委員会、進捗管理委員会、効果安全性検討委員会からなる体制で実施される。

6.1.1 主任研究者

財団法人国際協力医学研究振興財団 理事長 織田敏次

6.1.2 研究リーダー

国立大学法人 富山大学 副学長 小林正

- ・ 研究リーダーは、主任研究者が選定した地区医師会を統合して研究グループを組織し、本研究計画書に従って研究を実施する。
- ・ 研究リーダーは、研究グループの事務局をその所属機関に置き、本研究実施計画書に関する問い合わせへの対応、有害事象への対応、本研究実施計画書の変更への対応等の事務を行う。
- ・ 研究リーダーは、研究グループの統計家を指名し「解析統計の立案」と「最終的な統計解析」を実施させる。

研究グループ統計家

京都大学大学院医学研究科 医療疫学 林野泰明

- ・ 研究リーダーは糖尿病療養指導士を組織し、かかりつけ医、かかりつけ医を補助する看護師、コメディカル（薬剤師等）に対する糖尿病の治療に関する専門的教育プログラムを作成し、1年に1度以上の研修を行う。
- ・ 研究リーダーは、診療支援サービスセンターにおいて患者の指導を行うオペレーター（保健師、看護師、栄養士、糖尿病療養指導士等）に対する糖尿病に関する一般的教育プログラムを作成し研修を行う。
- ・ 研究リーダーは、本研究に用いる診療達成目標を決定する。
- ・ 研究リーダーは、診療達成目標委員会を組織し、「大規模試験」に用いる診療達成目標を決定する。

6.1.3 地域医師会

- ・ 選定された各医師会はかかりつけ医を中心とした糖尿病専門医、眼科専門医、腎臓病専門医の紹介・逆紹介を可能にする「糖尿病医療ネットワーク」を構築し、研究体制を整

備する。

- ・ 選定された各医師会は、本研究の事務局を設置し、事務局に研究担当者（糖尿病療養指導師等）を置き、本研究実施計画書に関する問い合わせへの対応、本研究実施計画書の変更への対応、本研究に関する広報、説明会の開催等の事務を行う。
- ・ 選定された各医師会は1名の地区リーダーを選定し、かかりつけ医を統合して地区研究グループを組織させ、本研究計画書に従って研究を実施させる。事務局はその実施を補佐する。

6.1.4 データセンター

- ・ 主任研究者は、データセンターを運営する者を公募し、研究リーダーを含む選考のための委員会を設けてこれを選定する。
- ・ データセンターは、CRCを組織して臨床研究に関するデータを集積し、FAX及びWebを通じて臨床研究の期間、データ受信及び蓄積の機能を受け持つ。
- ・ データセンターは、匿名化した後に入力された患者データのみを取り扱うものとする。（連結可能匿名化）
- ・ データセンターは、集積した臨床研究に関するデータを整理し、研究グループ統計家による統計解析を支援する。
- ・ データセンターは、診療達成目標ITシステムを構築し運用する。
- ・ データセンターは、診療達成目標ITシステムに集積された連結可能な匿名化された情報を診療支援サービスセンターに提供する。

6.1.5 診療支援サービスセンター

- ・ 主任研究者は、診療支援サービスセンターを運営する者を公募し、研究リーダーを含む選考のための委員会を設けてこれを選定する。
- ・ 診療支援サービスセンターは、かかりつけ医の指示に従って患者に対する食事療法及び運動療法に関する支援サービスと受診促進支援サービスを実施する。
- ・ 診療支援サービスセンターは、データセンターから提供された匿名化された患者情報を、患者の個人情報と連結し、かかりつけ医及び患者に提供する。
- ・ 診療支援サービスセンターは、個人情報を適切に扱う責を負う。
- ・ 診療支援サービスセンターにおいて患者の指導を行うオペレーターは、糖尿病に関する専門的な知識について研修を受ける。この研修は、研究リーダーが作成する教育プログラムに従って行われる。

6.1.6 運営委員会

- ・ 運営委員会は主任研究者の諮問を受け、次の各号に掲げる事項を審議し、主任研究者に答申する。

- (1) 戦略研究への参加を申請する者の評価に関すること
- (2) 研究実施体制の整備に関すること
- (3) 戦略研究計画に関すること
- (4) 戦略研究の予算及び決算に関すること
- (5) その他、戦略研究の運営に係わる基本事項に関すること
- ・ 主任研究者は、各委員会における審議結果、および各委員会からの報告事項を運営委員会に報告する。
- ・ 運営委員会は、戦略研究の個別研究毎の運営に係わる事項に関して、運営小委員会に諮問し、答申を受けることができる。

6.1.7 中央倫理委員会

- ・ 「国際協力医学研究振興財団」は中央倫理委員会を設置する。
- ・ 中央倫理委員会は外部の有識者（委員長 1 名、臨床試験の専門家 2 名以上、医学分野の専門家 2 名以上、医学分野以外の者 2 名以上、その他財団の理事長が指名するもの）により構成される。本委員会は、研究計画の倫理的側面を審査して、研究の開始を許可するかどうかを決定する。さらに、本介入試験の実施中においては、第三者の立場から進捗状況などを監査して、必要な助言を主任研究者に行う。安全性・有効性の面から試験継続が倫理的に問題となった場合、その中止または変更について研究リーダーに勧告する。なお、本研究では **Central IRB** 形式で行うものとし、本プロトコルの審査は中央倫理委員会を実施する。

6.1.8 試験評価委員会

- ・ 試験評価委員会の委員長は主任研究者が指名する。
- ・ 試験評価委員会は委員長が召集する。試験評価委員会の会議には試験評価委員以外に、財団事務局、進捗管理委員、研究リーダー及びグループ統計家が出席する。
- ・ 研究リーダーは、研究の概要ならびに総括を報告する。別の関連する研究に新たな知見があればそれらを含めて説明する。
- ・ 進捗管理委員はモニタリングに関する情報を報告する。
- ・ グループ統計家は、解析結果を説明する。
- ・ 試験評価委員会の検討の結果は、大規模研究の実施に「適当」、「不十分」あるいは「不適當」の勧告を決定する。

6.1.9 進捗管理委員会

- ・ 進捗管理委員会は、臨床試験のモニタリングに関する審査を行う。このモニタリングはデータセンターを通じて行うセントラル・モニタリングと、モニターが研究実施施設に赴いて実施するオンサイト・モニタリングを意味する。

- ・ 進捗管理委員会の委員長は、主任研究者が指名する。
- ・ 進捗管理委員会は会議以外に、電話や郵便・電子メールにより合議に基き運営される。
- ・ 試験の進捗状況としてデータセンタ及びモニタースタッフより、集積状況、組み入れ基準への適合性、重篤な有害事象の発生状況、プロトコル逸脱の有無の確認、試験治療をマスクしたエンドポイント集計の月次での報告を受け、研究が安全に適切に実施されていることを審査する。その結果を主任研究者に報告する
- ・ 上記の審査の上で、研究を継続するうえで研究の科学性や倫理性に影響する問題が発見された場合には、すみやかに研究リーダーに伝えるとともに、主任研究者、データセンタ等と解決方法を協議する。

6.1.10 効果安全性検討委員会

- ・ 主任研究者から審査依頼を受けて、効果安全性検討委員会は、緊急報告が定められた有害事象について、有害事象への対応、試験治療との因果関係の有無について審査し、主任研究者に報告する。
- ・ 効果安全性検討委員会の委員長は、主任研究者が指名する。
- ・ 効果安全性検討委員会は事務局を設置し、検討すべき有害事象が報告された場合に 48 時間以内に 2 名以上の委員に経過を郵送あるいは宅配便で伝達する。
- ・ 効果安全性委員会事務局は、急送報告内容が不十分と判断される場合には、担当医に報告内容の説明を求める。
- ・ 審査依頼を受けた委員は 48 時間以内に事務局に検討結果を返答し、委員長は検討結果をまとめる。その内容が試験継続の可否に影響、あるいはプロトコルの改訂が必要と判断される場合には、48 時間以内に主任研究者に報告する。上記以外の場合には、月次に主任研究者に報告する。
- ・ 主任研究者は、因果関係が否定できない重篤な有害事象が発生したと効果安全性検討委員会から報告を受けた場合には、直ちに研究リーダー及び研究事務局に審査結果を伝え、対応するように指示をする。

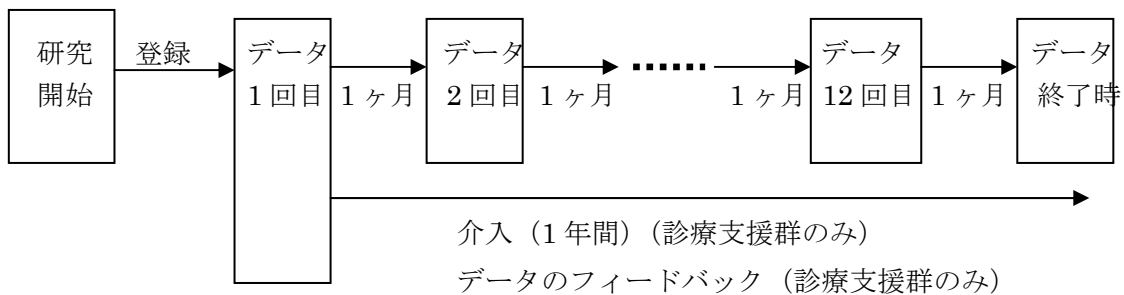
7. 試験デザイン

7.1 試験デザイン

- ・ 本研究は2型糖尿病患者を対象とした多施設共同群間比較試験であり、参加医師会は計4医師会、目標症例数は計約2400例（各医師会約600例）である

7.2 スケジュール

- ・ 本研究は研究開始後、「医師・被験者登録期間」と「データ収集期間」に分かれる。
- ・ データ収集期間では、通常診療群ではデータ収集のみを行う。診療支援群ではデータ収集に加えて、データのフィードバックと介入を行う。



【医師・被験者登録期間】

- ・ 研究開始後、医師の登録を開始する。各医療施設での研究開始時から1ヶ月間を患者の登録期間とする。各かかりつけ医の登録被験者数が各々の上限に達しなかった場合、最大2ヶ月の登録期間の延長を認めるものとする。
- ・ 患者の登録期間に、各患者についてのアンケートを行うものとする。患者はアンケートを記入して診療支援サービスセンターに郵送し、診療支援サービスセンターはデータセンターにアンケートの結果を連絡する。

【データ収集期間】

試験開始後、診療達成目標と各種検査値については、1ヶ月に一度、データ収集を行う。データはデータセンターへ収集された後、解析を行う。解析結果は、診療支援群のかかりつけ医へはデータ収集の1ヶ月後に、通常診療群のかかりつけ医へは試験終了後に、フィードバックする。

受診状況については1ヶ月に一度、データ収集を行う。

被験者が日常生活で測定する体重・1日歩数のデータについては、測定器とデータ送信機

を通常診療群及び診療支援群両群の被験者に配布し、被験者自身がデータセンターにデータを適宜（1回／週以上の頻度で）送信する。

表:収集されるべきデータとその入力方法

	登録時	データ収集期間 被験者より（毎週）	データ収集期間 医療施設より（毎月）	データ 終了時
アンケート	被験者（郵送）			被験者（郵送）
診療達成目標			CRC	CRC
各種検査値			CRC	CRC
受診状況			CRC	
体重・歩数		被験者（1回／週以上）		

7.3 かかりつけ医の登録までの流れ

【説明と同意】

「医師の同意」に基づき、かかりつけ医に対して、試験の目的・内容等を説明後、登録に進む。

【登録】

- 1) 医師会は、簡単なアンケートを実施する。この中には、試験参加についての意思及び糖尿病患者数についての質問が含まれている。
- 2) 医師会は、アンケートの結果から「3.2 参加医師の選択基準」に適合することを確認し、郵送、FAX または Web を用いて登録を行う。
- 3) データセンターは「医師登録確認票」を地区医師会と診療支援サービスセンターに送付する。

7.4 被験者の登録までの流れ

【仮登録】

- ・ 医師の登録後、かかりつけ医は、過去3ヶ月間に受診した2型糖尿病患者のうち「3.3 被験者の選択基準」を満たすすべての患者を仮登録する。CRC は仮登録の作業を補助する。
- ・ かかりつけ医または CRC は「仮登録票」（様式1）を作成し、データセンターへ送信する。
- ・ データセンターは「仮登録票」を受信した後、医療施設毎の仮登録患者数を確認し医療施設へ FAX で通知する。

【登録】

- かかりつけ医は「被験者の選択基準」に適合し、かつ「被験者の除外基準」に抵触しないことを確認する。
- かかりつけ医は、仮登録した患者のうち、登録期間に診療所を受診したすべての患者を連続的に登録する（consecutive sampling）。
- かかりつけ医は、説明文書と同意文書（アンケート形式）を用い、患者に説明し、同意を取得する。同意文書は診療録に保管する。診療支援サービスを受けることについての同意文書は、診療支援サービスセンターに FAX で送付する。
- かかりつけ医は「本登録票」（様式 2）を作成し、データセンターに FAX で送信する。
- データセンターは被験者の適格性について判断し、適格と判断した場合、登録を行う。データセンターはかかりつけ医および診療支援サービスセンターに FAX で「症例登録確認票」を送信する。
- 何らかの理由により、データセンターが当該被験者の登録を不適格と判断した場合は、その理由を付記してかかりつけ医および診療支援サービスセンターに FAX で通知する。
- 何らかの理由により、診療支援センターが当該被験者の診療支援が困難と判断した場合は、その理由を付記してかかりつけ医およびデータセンターに FAX で通知する。
- かかりつけ医は、登録された被験者に研究のためのアンケートを実施する。
- 被験者は、アンケート内容の記載後、診療支援サービスセンターにアンケートを直接郵送する。

7.5 すべてのかかりつけ医が行う診療及び研究にかかわる業務

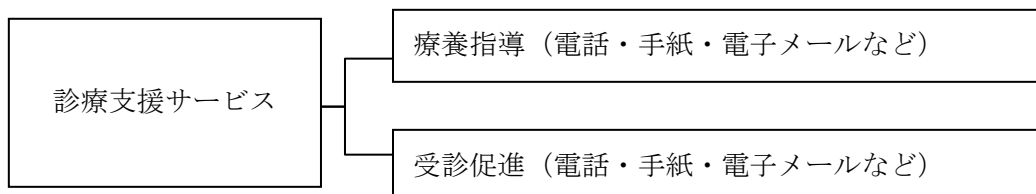
- 各参加施設では、かかりつけ医が被験者を定期的に診察して、通常の診療として適切な措置を講ずる。
- かかりつけ医はすべての被験者に対して研究リーダーの作成した簡単なアンケートを実施する。診療支援群の患者に配布されるアンケートの中には、療養指導及び受診促進介入の希望の有無、及び診療への満足度についての質問を含むものとする。
- 両群において、CRC がデータ収集期間にかかりつけ医を訪問し、対象となる患者の診療録から必要な情報を抽出して、Web-based のデータベースに入力を行う。診療達成目標の達成状況については、介入の有無にかかわらずすべての群において入力を行う。
- かかりつけ医は、かかりつけ医を補助する看護師、コメディカル（薬剤師等）と共に、研究リーダーが糖尿病療養指導士を組織して実施する糖尿病の治療に関する専門的教育研修を、1年に1度以上受けることができる。

7.6 診療支援

- 診療支援群は、「診療支援サービスセンターによる診療支援サービス」と「診療達成目標 IT システムによる診療支援」を受ける。「診療支援サービスセンターによる診療支援

サービス」は、かかりつけ医の指示に従って患者に対する食事療法及び運動療法に関する支援サービス（療養指導）と受診促進支援サービス（受診促進）から構成される。

7.6.1 診療支援サービス



7.6.1.1 療養指導

- ・ かかりつけ医は、登録後、患者の診察結果に基づいて患者管理目標(目標体重、摂取カロリー、運動療法の可否等)を設定し、その管理目標の内容を患者に説明する。
- ・ かかりつけ医は、患者に説明した患者管理目標を診療支援サービスセンターに電話・FAX等で通知し、患者管理目標の具体的な実施を促すための療養指導を指示する。
- ・ データセンターは、療養指導の実施に当たって必要な血圧等の検査値を診療支援サービスセンターに提供する。
- ・ 診療支援サービスセンターは、かかりつけ医の指示に従って具体的な療養指導サービスを、電話と手紙または電子メールで提供する。
- ・ 診療支援サービスセンターのオペレーター（保健師・栄養士・糖尿病療養指導士等）は、診療支援群の被験者と電話で連絡を取り、食事及び運動に関する具体的な行動目標と達成度についてのモニタ項目を決定し、かかりつけ医に報告する。具体的な行動目標と達成度についてのモニタ項目には、体重と歩数（または METS 表示の運動量）の測定は必ず含むこととする。ただし、かかりつけ医から運動療法を不可と判定されたものは、歩数（または METS 表示の運動量）の測定は含めてはならない。
- ・ 診療支援サービスセンターは、実施した療養指導の内容をかかりつけ医に報告する。
- ・ 診療支援サービスセンターは、食事及び運動に関する具体的な行動目標と達成度についてのモニタ項目に関する情報を患者より収集し、定期的に被験者にフィードバックし、その行動目標の達成を促す。

7.6.2 受診促進

- ・ かかりつけ医は、被験者の受診時に次回受診予定日を被験者に指示し、FAX で診療支援サービスセンターに通知する。また、被験者の生活指導を指示する際に、診療支援サービスセンターにおおよその受診間隔を通知する。
- ・ CRC は毎月、各患者の受診状況と受診日毎の次回受診予定日をデータセンターおよび診療支援サービスセンターに連絡する（FAX または Web 等）。
- ・ 診療支援サービスセンターは、受診予定日の1週間前に、電話、手紙または電子メール

等で被験者に受診を促す。ただし、受診間隔が3週間未満であるか、または、かかりつけ医が受診勧奨を不要と判断した場合は、受診を促す連絡を行わない。

- ・ 受診予定日から1ヶ月間受診がない場合、診療支援サービスセンターは、電話、手紙または電子メール等により受診を促す。

7.7 診療達成目標 IT システムによる診療支援

- ・ 「糖尿診療達成目標」はあらかじめ研究リーダーによって作成され、かつ各地区医師会で共有される。
- ・ ベースラインのデータを元に、各かかりつけ医の「糖尿病診療達成目標」の達成率、地区医師会全体の達成率、ベンチマークを算出する。算出された各かかりつけ医の「糖尿病診療達成目標」の達成率、ベンチマークは FAX、手紙、または Web を用いてかかりつけ医にフィードバックする。
- ・ 診療支援群ではコンピュータプログラムを活用して糖尿病診療達成目標の達成率の向上を支援する診療達成目標 IT システムを利用することができる。診療達成目標 IT システムは以下のタスクを行う
 - 糖尿病診療達成目標の達成率の計算
 - 上記のフィードバック用資料の作成（文書での通知と Web（希望者）により行う）
 - 糖尿病診療達成目標を満たす上で、次回来院時に必要な検査・治療内容の通知（文書での通知または Web 上での表示）
 - 来院予定被験者リストの作成（文書での通知または Web 上での表示）
 - 予定通りに受診しなかった被験者リストの作成（文書での通知または Web 上での表示）
- ・ 診療達成目標 IT システムの Web 画面では、「糖尿診療達成目標」の達成率、患者アウトカムの改善度などの地区医師会全体平均、各群の全体の平均、研究全体の平均、を見ることができる。これらはかかりつけ医自身が出力することも可能であるし、看護師やコメディカルに指示して出力することもできる。

8. 研究における調査項目

8.1 調査項目及び実施時期

8.1.1 かかりつけ医への調査（医師・被験者登録期間）

- ・ 2 型糖尿病患者数

8.1.2 調査項目の収集

- ・ 来院状況と次回来院予定日（被験者毎/1 ヶ月に一度）
- ・ 診療目標の達成状況（被験者毎/1 ヶ月に一度）
- ・ 患者中間アウトカムとして、空腹時血糖値、随時血糖値、HbA1c 値、脂質（total cholesterol (TC)、high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C))、血圧、体重（または Body Mass Index (BMI)）（患者登録時と研究終了時の検査値）、及び患者行動変容ステージ（患者登録時と研究終了時のアンケート）
- ・ 被験者が日常生活で測定する体重・歩数（被験者が適宜データセンターに送信）
- ・ 診療達成目標に従えば患者を専門医に紹介することが推奨された件数、実際に診療達成目標にしたがって患者を専門医に紹介した件数、専門医からの逆紹介を受けた件数（被験者毎/1 ヶ月に一度）
- ・ 診療に対する満足度（患者登録時と研究終了時のアンケート）
- ・ 診療支援群に割り付けられたかかりつけ医および患者の診療支援サービスに対する満足度（研究終了時のアンケート）
- ・ 受診を中断した患者の中断理由と診療に対する満足度（手紙による研究終了時のアンケート）

8.2 評価内容及び方法

8.2.1 主要評価項目

- ・ 主要評価項目は、「大規模研究」に必要なサンプルサイズの算出に用いるパラメータの推定、ならびに「大規模研究」の実行可能性の評価である。

8.2.1.1 「大規模研究」に必要なサンプルサイズの算出に用いるパラメータの推定

- ・ 「糖尿病診療達成目標」の達成率や患者（中間）アウトカムへの効果については、各施設の clustering を考慮した一般化線型モデルを用いて、介入の前後での検査、治療の実施率、及び患者アウトカムの改善度を比較する。ランダム化割付を説明変数とした単変量解析にて解析を行い、必要があれば多変量について調整を行う。また、達成率に関する地区医師会内の分散、地域医師間の分散を計算し、intraclass correlation を計算する。介入の前後の「糖尿病診療達成目標」の達成率と intraclass correlation から必要なサ

ンプルサイズを算出する。

8.2.1.2 研究の実行可能性の評価

【対象医師の抽出法、リクルート法や参加率についての実施可能性評価】

- ・パイロット研究では、診療支援介入のコンタミネーションを回避するために被験者単位のランダム化あるいはかかりつけ医単位のランダム化をせず、地区医師会をクラスターとするランダム化とした。診療支援介入のコンタミネーションとしては、主として診療支援介入の効果、例えば、患者への食事指導支援の教育効果あるいは提供情報が、両群の患者間で共有されることに配慮した。しかし、更に小さな単位に分けたり、かかりつけ医を割付の単位とすることをでもコンタミネーションが起きなければ、クラスターの単位を変更することも可能である。パイロット研究での実行性を勘案して、最終的に「大規模研究」において採用する割付単位を決定する。

【対象患者の登録方法の実現可能性評価】

- ・本研究では、医師の登録から原則1ヶ月を患者の登録期間として被験者を登録する。登録かかりつけ医は過去3ヶ月間に受診した2型糖尿病患者のうち選択基準を満たすすべての患者を仮登録し、仮登録した患者のうち、登録期間に診療所を受診したすべての患者を連続的に登録する（consecutive sampling）が、この登録方法についての実行可能性を評価する。

8.2.2 副次評価項目の評価

以下の項目を副次評価項目とする。

1) 受診中断率

- ・受診中断の定義は、治療の内容などにかかわらず一律に「次回受診予定日から2ヶ月以上受診していない患者」とする。ただし、次回受診予定日とは、
 - ①かかりつけ医が指定した日
 - ②治療薬の処方日数から推定される次回受診日（①の日が特定できない場合）
 - ③かかりつけ医がデータセンターに本登録票で予め通知した受診間隔から推定される次回受診日（①、②の日が特定できない場合）とする。このうち、他院への紹介や転居など、明らかな理由が診療録に記載されている患者については、「原因の明らかな受診中断患者」と定義して除外する。
- ・受診中断患者は、さらに2種類に分けることができる。「真の受診中断患者」と「みせかけの受診中断患者」である。真の受診中断患者は、受診をすべて中断している患者であり、みせかけの受診中断患者は、当該施設以外の医療施設へ受診を継続している患者である。これらの中断の種類を識別することは研究のデザイン上不可能であるため、本研究では両者を区別しない。

- ・ 受診を中断した患者を対象にしたアンケートにより受診中断理由を調査する。

2) 診療達成目標の達成率

- ・ 診療達成目標指標により測定された結果に基づき、診療達成目標の達成率の評価を行う。診療達成目標の達成率は、(a) 診療達成目標指標の遵守率で表すことができる。例えば、開業医単位での糖尿病網膜症診療の達成率は次のような式で求めることができる。

糖尿病網膜症の診療達成目標の達成率

$$\text{達成率} = \frac{\text{罹病期間 5 年以上の糖尿病患者で 1 年以内に眼底評価を行った被験者数}}{\text{当該医療施設での糖尿病罹病期間 5 年以上の被験者数}}$$

3) 患者（中間）アウトカムの評価

- ・ 患者登録時と研究終了時の空腹時血糖値、随時血糖値、HbA1c 値、脂質 (TC、HDL-C)、血圧、体重（または BMI）を比較する。
- ・ 患者登録時と研究終了時の患者行動変容ステージを比較する。

4) 日常生活で測定する体重・歩数の評価

- ・ 被験者が適宜データセンターに送信する体重・歩数のデータと、その測定頻度を比較する。

5) 患者紹介率・逆紹介率の評価

- ・ 診療達成目標にしたがって患者を糖尿病専門医、腎臓専門医、眼科専門医に紹介した紹介率は次の式で求めることができる。

$$\text{紹介率} = \frac{\text{診療達成目標に従って患者を専門医に紹介した件数}}{\text{診療達成目標に従えば患者を専門医に紹介することが推奨された件数}}$$

- ・ 紹介した糖尿病専門医、腎臓専門医、眼科専門医からの逆紹介率は、次の式で求めることとする。

$$\text{逆紹介率} = \frac{\text{専門医からの逆紹介を受けた件数}}{\text{診療達成目標に従って患者を専門医に紹介した件数}}$$

6) 診療支援サービスに対する満足度の評価

- ・ かかりつけ医と参加した患者を対象にしたアンケート調査により診療支援サービスに対する満足度を評価する。

7) 診療達成目標の探索的分析

- ・ 大規模研究で用いる診療達成目標の策定のため、診療達成目標の条件変化による達成率の変動、診療達成目標と患者アウトカムや行動変容ステージの関連を探索的に分析する。

8.2.3 安全性評価

8.2.3.1 重篤な有害事象の定義

- ・ 以下に該当するものを重篤な有害事象と定義する。

死亡に至るもの

生命を脅かすもの

治療のため入院または入院・加療期間の延長が必要なもの

永続的もしくは重大な障害・機能不全に陥るもの

先天異常を来すもの

その他の重大な医学的事象

その他の状況、すなわち即座に生命を脅かしたり死亡や入院に至らなくとも、被験者を危機にさらしたり、上記のような結果に至らぬように処置を必要とするような重大な事象の場合には、それらも重篤とみなすべきである。

8.2.3.2 報告の手順

- ・ 重篤な有害事象が発現した場合、かかりつけ医は、試験との関連性にかかわらず、データセンターにその内容を報告する。
- ・ データセンターは、報告内容をすみやかに研究リーダーに FAX で通知する。(原則として重篤な有害事象の発現を確認してから 72 時間以内とする。)
- ・ なお、個々の医療施設の長への報告期限については、各医療施設が定める規定に従うこととする。

8.2.3.3 研究リーダー及び研究事務局の評価

- ・ 有害事象の報告を受けた研究リーダーは、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度等を判断し、必要に応じて登録の一時停止をデータセンター及び参加医療施設に連絡する。この連絡は緊急度に応じて電話を用いてもよいが、電話によって連絡した場合は速やかに文書 (FAX・郵送・電子メール) による連絡を追加する。
- ・ 研究リーダーは、主任研究者に当該有害事象に対する見解と対応方法 (試験の継続/中止

の判断を含む)を連絡し、その妥当性についての審査を依頼する。この場合には、医療施設から送付された「重篤有害事象報告書」もあわせて送付する。重篤な有害事象の評価に際しては、個々の被験者の経過のみならず、出現頻度が予想された範囲内か否かについての考察を含めること。出現頻度が予期された範囲を超えると判断した場合は、その旨を記載すること。

- ・ 主任研究者は報告された内容について、効果安全性評価委員会に審査を依頼する。効果安全性評価委員会は報告内容を審査し、対応方法（登録継続の可否・医療施設への連絡・プロトコル改訂の必要性を含む）を主任研究者に文書で勧告する。主任研究者はその勧告に従って、研究リーダーに対応方法を指示する。

8.2.3.4 定期モニタリングによる有害事象の分析

- ・ 研究リーダー及び研究事務局は、データセンターが定期モニタリングに基いて作成するモニタリングレポートの内容を分析し、分析結果報告書を作成する。この分析では、緊急報告の対象とはならなかった有害事象の種類、程度、発現割合の内容を評価し、必要に応じて医療施設への連絡、試験実施計画書の改訂を考慮する。あわせて、施設からの報告漏れがないこと、報告されたすべての有害事象が定期モニタリングレポートに記載されていることを確認し、報告漏れの有無を分析結果報告書に記載する。

9. 統計解析

9.1 統計解析の目的

- 「大規模研究」における糖尿病診療達成目標の達成率については、ベースラインと終了時の差を診療支援群と通常診療群で比較するために階層化モデルを用いた一般化線形モデルによる解析を行う。そのために必要なサンプルサイズは通常のサンプルサイズと異なり、クラスターの情報が必要となる。
- すなわち、第一種の過誤を α 、第二種の過誤を β とした場合、正規分布で、上側確率が $\alpha/2$ 、 β に対するパーセント点を $Z_{\alpha/2}$ 、 Z_{β} とする。また、診療達成目標達成率についての医師会内の分散、医師会間の分散から推定される級内相関（intra-class correlation）を ρ 、診療支援群の達成率 P_1 、通常診療群の達成率 P_2 、一つの群に含まれる医師会数を m とした場合に、各群毎に必要なサンプル数 n は以下の式を用いて求めることができる。

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 [P_1(1 - P_1) + P_2(1 - P_2)] [1 + (m - 1)\rho]}{(P_1 - P_2)^2}$$

このうち、 ρ を推定することが本パイロット研究における統計解析の目的である。

9.2 副次的な解析

- 主解析の結果を補足する目的で、副次評価項目の解析を行う。これらの解析は探索的であるため、多重性は調整しない。探索的な解析を実施する場合は、その内容を解析計画書に記載する。

9.3 最終解析

- 試験期間終了後、データを固定した後に最終解析を行う。解析結果は研究グループ統計家が最終解析報告書としてまとめ、研究リーダー、研究事務局、主任研究者、試験評価委員会に提出する。
- 研究リーダー及び研究事務局は、最終解析報告書の内容を総括し、試験全体の結論、問題点、結果の解釈と考察、今後の指針等を主として臨床的観点からまとめた「最終研究報告書」を作成し、主任研究者、中央倫理委員会、試験評価委員会に提出する。主任研究者が最終研究報告書を承認した時点で本研究は終了する。

10. 被験者及びかかりつけ医の管理及び中止・終了（完了）基準及び処置

10.1 かかりつけ医の脱落に関する定義

- ・ 以下の事由を持って脱落と定義する
 - 試験実施計画及び試験の契約に対して重大または継続的な不遵守が改善されない場合
 - 試験への参加の中止を申し出た場合

10.1.1 かかりつけ医の脱落の取り扱い

- ・ かかりつけ医は、医師会事務局に研究参加の中止を申し出る。
- ・ 医師会事務局は、ただちに研究事務局に報告する。
- ・ 研究事務局は、ただちに対応を協議し、データセンターに FAX で通知する。

10.2 被験者の試験継続の中止基準

- ・ 以下の事象が確認された被験者に対しては、試験の継続を中止する。なお、中止してもデータ収集のフォローを行う場合と、フォローを行わない場合がある。

- ①対象外症例と判明した場合（継続フォローを行わない）
- ②被験者が研究参加についての同意を撤回した場合（継続フォローを行わない）
- ③被験者が診療録からのデータ抽出を拒否した場合（継続フォローを行わない）
- ④6ヶ月以上を越えて入院した場合（可能であれば継続フォロー）
- ⑤転居または転院により連絡不能（継続フォローを行わない）
- ⑥診療支援サービスの利用についての同意の撤回（継続フォロー）
- ⑦重篤な有害事象が発生し、かかりつけ医が中止と判断した場合（可能であれば継続フォロー）
- ⑧その他、試験実施計画書の遵守が不可能になった場合、かかりつけ医又は効果安全性検討委員会が中止を妥当と認めた場合（継続フォローを行わない）

[設定理由]

- ①、④、⑤、⑦、⑧対象として不適格な被験者は、早期に中止すべきであることから設定した。
- ②、③、⑥被験者の自由意志を尊重する為設定した。

10.2.1 中止症例の取り扱い

- ・ かかりつけ医は、「中止報告書」を作成し、データセンターに FAX で通知する。
- ・ データセンターは、診療支援サービスセンターと研究事務局に FAX で通知する。

10.3 被験者が他の医師により治療を受けていることの確認とその後の対応

- ・ かかりつけ医は試験開始前及び試験期間中に、被験者が他の医師により治療を受けている（他の医療施設や診療科を受診している）か否かを確認する。

11. 試験全体及び各医療施設における試験の中止または中断及び終了

11.1 試験の中止又は中断

- ・ 「11.2 試験全体の中止」「11.3 各かかりつけ医における試験の中止」に該当する事態が発生した場合には、本研究を中止あるいは中断することができる。なお、試験を中止もしくは中断する場合、かかりつけ医は試験実施中の被験者にその旨を説明し、被験者の安全を確認した上で、他の適切な治療に変更する。

11.2 試験全体の中止

- ・ 本研究組織における中央倫理委員会が試験計画の中止または変更を求める勧告を行った場合、主任研究者は試験運営に関する決定を行い、関係するすべての者に周知しなければならない。

11.3 各かかりつけ医における試験の中止

- ・ 試験実施計画及び試験の契約に対して重大または継続的な不遵守が改善されない場合、研究リーダー及び主任研究者は、医師会を通じてかかりつけ医に対して試験の中止を求めることができる。

11.4 各医師会およびかかりつけ医における試験終了手続き

- ・ 研究リーダー及び主任研究者は、試験終了後、医師会およびかかりつけ医に試験が終了した旨、及び試験結果の概要を文書で報告する。

12. 試験実施計画書の承認・遵守・逸脱・変更並びに改訂

12.1 試験実施計画書の承認・遵守

- ・ 試験実施計画書は、本研究組織における中央倫理委員会で承認されなければならない。
- ・ 研究リーダー、医師会及びかかりつけ医は当試験実施計画書を遵守して、本研究を実施する。

12.2 試験実施計画書からの逸脱・変更

- ・ 医師会およびかかりつけ医は、主任研究者との事前の文書の合意及び中央倫理審査委員会の事前の審査に基く文書による承認を得ることなく、試験実施計画書から逸脱・変更

- できない。
- 研究リーダーは、試験実施計画書から逸脱した行為をすべて記録し、その理由を説明した記録を主任研究者に提出し、その写しを保存する。
 - ただし、かかりつけ医は被験者の緊急の危険を回避する等、医療上やむを得ない事情のために、主任研究者との事前の文書による合意及び倫理審査委員会の事前の承認無しに、試験実施計画書から逸脱または変更できる。その場合には、かかりつけ医は逸脱・変更内容及びその理由を、可能な限りすみやかに主任研究者を経由して倫理審査委員会に提出し、承認を得る。

12.3 試験実施計画書の改訂

- 試験実施中に試験実施計画書を変更する必要がある場合、研究リーダーは主任研究者に申し出なければならない。
- 主任研究者は、研究リーダーと協議の上変更内容案を作成し、中央倫理委員会に諮るものとする。
- 主任研究者は、中央倫理委員会の答申に従って変更内容を決定し、関係するすべての者に周知しなければならない。

13. 介入の品質管理及び品質保証

- 主任研究者は、試験の実施並びにデータの作成、記録及び報告が本研究実施計画書、厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して行われることを保証するために、モニタリング、データマネージメント、資料保管等の規則を定め、必要な業務を行う。

14. 症例報告書

14.1 症例報告書の内容の研究リーダーへの確認及び作成上の注意

- かかりつけ医は、症例報告書を作成し、研究リーダーに提出する。研究リーダーに提出する症例報告書が正確かつ完全であることを保証しなければならない。CRC はかかりつけ医のこの業務を支援することができる。
- データ入力がかかりつけ医が Web を経由して行う。CRC はかかりつけ医のこの業務を支援する。
- かかりつけ医は、被験者の識別に被験者識別コードを用いることにより、匿名化したデータを入力する。同時に、かかりつけ医は、診療支援サービスセンターに実施させる診療支援に必要なデータを、診療支援サービスセンターに送らなければならない。CRC はかかりつけ医のこの業務を支援することができる。

14.2 記録の保存

- ・ 研究リーダー、地区医師会およびかかりつけ医は、主任研究者が保存すべきと規定した文書を、それぞれ資料保管責任者を定めて適切に保存する。
- ・ 研究リーダー、地区医師会およびかかりつけ医が保存すべき資料の保存期間は、本研究終了後3年までとする。但し、研究リーダーとの合意により保存期間を延長する場合もある。

15. 金銭の支払

- ・ 今回の試験では被験者に対しての金銭の支払は発生しない。

16. 機密保持及び公表に関する取決め

- ・ 本研究は症例報告書の作成、統計解析作業、医学雑誌への発表、規制当局への資料提出等において、被験者識別コードを用いる等、第三者に被験者が特定できない方策を講じ、被験者の秘密を保全する。
- ・ 研究リーダーは本研究で得られた成績を適切な医学雑誌に公表することができる。かかりつけ医が本研究で得られた情報を専門の学会等外部に公表する場合には、事前に文書により国際協力医学研究振興財団の承諾を得るものとする。

17. 試験実施期間

2006年4月～2007年12月

研究開始	2006年4月以降
医師登録開始	2006年5月以降
患者への周知開始	2006年5月以降
患者登録開始	2006年6月以降
診療支援開始	2006年7月以降