

2 型糖尿病患者を対象とした血管合併症抑制のための  
強化療法と従来治療とのランダム化比較試験  
臨床試験実施計画書

厚生労働省 戦略的アウトカム研究

第 1.0 版 : 2006 年 1 月 26 日作成  
第 1.1 版 : 2006 年 1 月 28 日修正  
第 1.2 版 : 2006 年 2 月 20 日修正  
第 1.3 版 : 2006 年 4 月 19 日修正  
第 1.4 版 : 2006 年 6 月 7 日修正  
第 1.5 版 : 2006 年 12 月 15 日修正  
第 1.6 版 : 2007 年 10 月 1 日修正  
第 1.6.1 版 : 2008 年 12 月 2 日修正  
第 2.0 版 : 2010 年 1 月 25 日修正  
第 2.1 版 : 2011 年 1 月 28 日修正

# J-DOIT3 患者割付の概要

## 2型糖尿病

同意取得時に 45 歳以上 70 歳未満の 2 型糖尿病患者で「(1) (2) の両方」または「(1) (3) の両方」または「(1) (2) (3) のすべて」のいずれかに当てはまる患者

- (1) 血糖値  
HbA1c $\geq$ 6.5% (内服なし or 経口糖尿病薬 1 剤 or 経口糖尿病薬 1 剤+ $\alpha$ GI)
- (2) 血圧  
血圧 $\geq$ 140/90 (内服なし) or 血圧 $\geq$ 130/80 (ARB, ACEI, 長時間作用型 CCB を計 2 剤まで)
- (3) 脂質代謝  
LDL-C $\geq$ 120 or TG $\geq$ 150 or HDL-C $<$ 40 (内服なし or 高脂血症治療薬 1 剤)

除外

血圧コントロール不良  
 インスリン治療中  
 非糖尿病性腎疾患  
 抗 GAD 抗体陽性  
 1 型糖尿病およびその他の機序、疾患による糖尿病疑い  
 LDL-C $\geq$ 200  
 2 次性高血圧の疑い  
 遺伝性の脂質代謝異常  
 ARB, ACEI, 長時間作用型 CCB 以外の降圧薬を内服  
 ARB, ACEI, 長時間作用型 CCB をあわせて 3 剤以上内服  
 増殖網膜症以上  
 腎不全 (Cre $\geq$ 2.0 (男), 1.5 (女))  
 心不全の既往または合併  
 妊娠中またはその可能性  
 BNP $\geq$ 100 (IHD の既往, LVH)  
 医師が不相当と認めたもの

## ランダム割付

(CVD の既往の有無, 性別, 年齢, HbA1c で調整)

1271 名

1271 名

### 強化療法群 (目標値)

HbA1c $<$ 5.8%  
 血圧 $<$ 120/75  
 LDL-C $<$ 80 (non-HDL-C $<$ 110)  
 HDL-C $\geq$ 40, TG $<$ 120  
 (IHD の既往がある場合は  
 LDL-C $<$ 70 (non-HDL-C $<$ 100))  
 (TG $\geq$ 150 の場合は non-HDL-C で評価)  
 BMI $\leq$ 22

(強化療法群の治療概要については次ページ参照)

#### 単位

血圧 : mmHg  
 LDL-C, non-HDL-C, HDL-C, TG : mg/dL  
 Cre : mg/dL

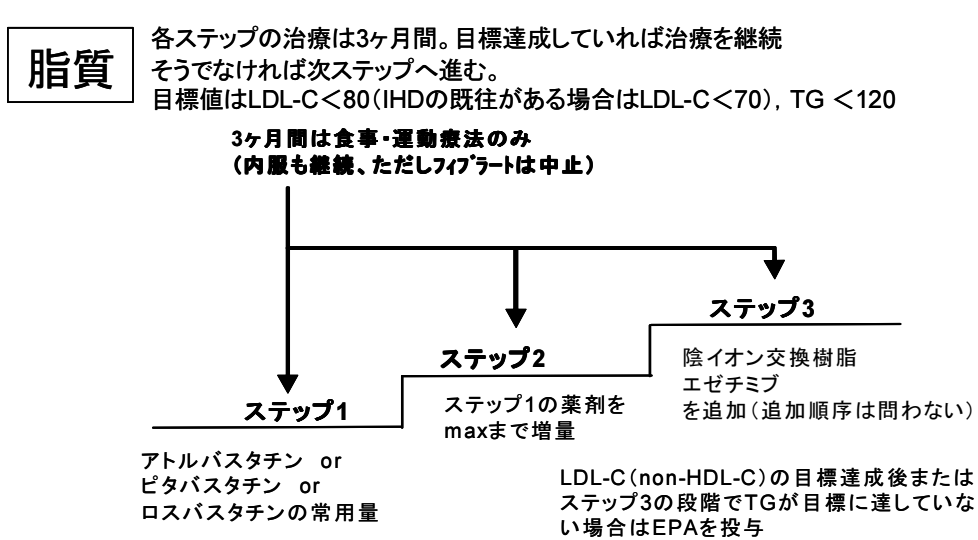
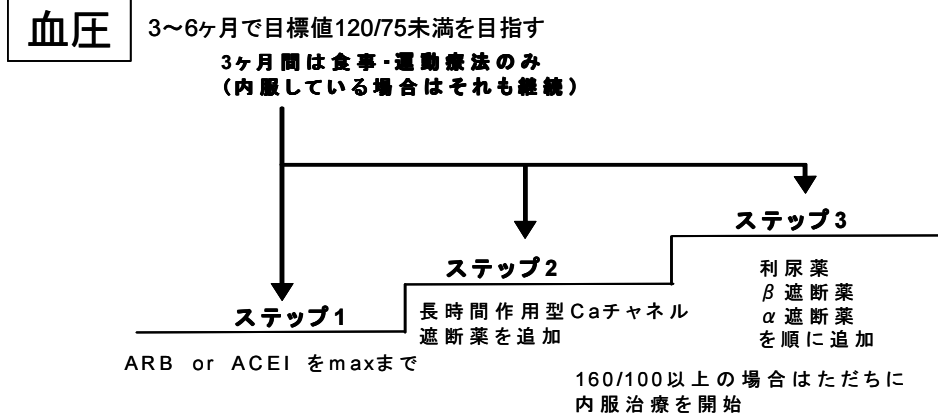
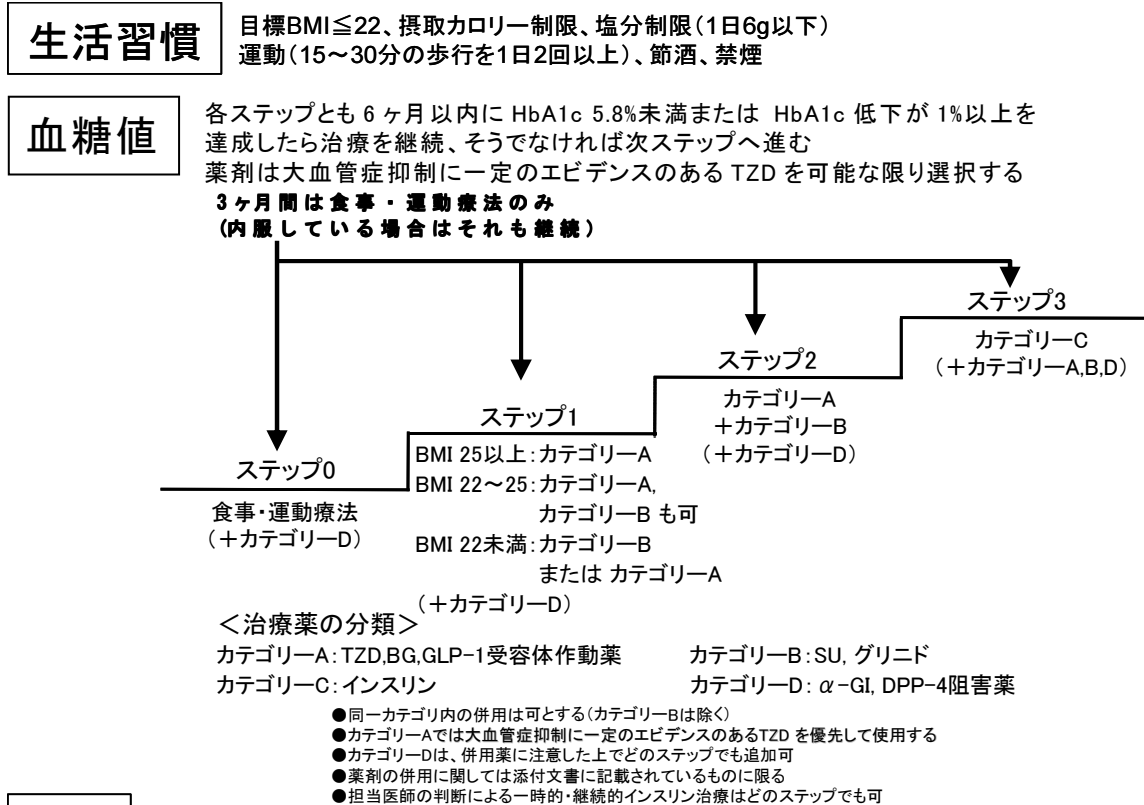
### 従来治療群 (目標値)

HbA1c $<$ 6.5%  
 血圧 $<$ 130/80  
 LDL-C $<$ 120, TG $<$ 150  
 (IHD の既往がある場合は  
 LDL-C $<$ 100)  
 BMI $\leq$ 24

#### 略語

$\alpha$ GI :  $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬  
 ARB : アンジオテンシン II 受容体拮抗薬  
 ACEI : アンジオテンシン変換酵素阻害薬  
 CCB : Ca チャネル遮断薬  
 CVD : 心血管病変  
 (心筋梗塞, 脳卒中, 冠動脈バイパス術, 経皮的冠動脈形成術, 脳血行再建術, 脳血管再建術)  
 IHD : 虚血性心疾患  
 LVH : 左室肥大

# 強化療法群の治療概要



略語 TZD:チアゾリジン誘導体  $\alpha$ GI:  $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬 BG:ビグアナイド薬 SU:スルホニル尿素薬  
ARB:アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 ACEI:アンジオテンシン変換酵素阻害薬 EPA:イコサペントエン酸エチル

## 1. 臨床試験実施計画の概要

### 1.1 目的

本研究は、国民的ニーズが高く確実に解決を図ることが求められている研究課題について、成果目標を設定した大規模な「戦略研究」として、厚生労働科学特別研究「戦略的アウトカム研究策定に関する研究」によって定められた「糖尿病予防のための戦略研究」の一環(3 課題中の1つ)として、2 型糖尿病患者を対象としたランダム化比較試験によって、強力な治療方法が従来の治療方法よりも糖尿病に伴う血管合併症の発症・進展予防に優れることを検証するものである。主要評価項目は「心筋梗塞，冠動脈バイパス術，経皮的冠動脈形成術，脳卒中，頸動脈内膜剥離術，経皮的脳血管形成術，頸動脈ステント留置術，死亡のいずれかの発生」とする。

### 1.2 選択基準

同意取得時に 45 歳以上 70 歳未満の 2 型糖尿病患者で、以下の「(1)(2)の両方」または「(1)(3)の両方」を満たす患者。(1)(2)(3)をすべて満たす場合も対象としてよい。

#### (1) 血糖値

以下のいずれかの治療を受けているにもかかわらず、HbA1c<sup>\*1</sup> が 6.5%以上の患者

- ① 食事療法および運動療法のみ
- ② 食事療法および運動療法に加えて経口糖尿病薬 1 剤による治療
- ③ 食事療法および運動療法に加えて  $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬と、それ以外の経口糖尿病薬 1 剤による治療

#### (2) 血圧

外来受診時の随時血圧が以下のいずれかに該当する患者

- ① 降圧薬を使用しておらず、収縮期血圧  $\geq 140$  mmHg または拡張期血圧  $\geq 90$  mmHg
- ② アンジオテンシン II 受容体拮抗薬，アンジオテンシン変換酵素阻害薬，長時間作用型 Ca チャネル遮断薬のいずれか 1 剤または 2 剤を服用中で、収縮期血圧  $\geq 130$  mmHg または拡張期血圧  $\geq 80$  mmHg

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬，アンジオテンシン変換酵素阻害薬，長時間作用型 Ca チャネル遮断薬以外の降圧薬を内服している場合は対象とならない。ただし降圧以外の目的で投与されている場合にはこの限りではない。

#### (3) 脂質代謝

高脂血症治療薬を使用しておらず、空腹時の測定値が以下の①～③のいずれかに該当する患者

- ① LDL コレステロール(Friedewald の計算式で算出)  $\geq 120$  mg/dL
- ② 中性脂肪  $\geq 150$  mg/dL 以上
- ③ HDL コレステロール  $< 40$  mg/dL

高脂血症治療薬を 1 剤のみ使用している場合でも、上記①～③のいずれかに該当すれば対象としてよい。ただし、フィブラート剤を使用している場合、強化療法群に割付けられれば試験開始時にフィブラートを中止する。

注) HbA1c<sup>\*1</sup>: 本研究における HbA1c は HbA1c(JDS 値)表示である。ただし、本研究を国際学会や英文論文等で発表する際には HbA1c(JDS 値)に 0.4%を加えた HbA1c(NGSP 値)に相当する HbA1c(国際標準値)で表記する。

### 1.3 除外基準

1. 薬物療法にもかかわらず血圧コントロール不良(収縮期血圧 200 mmHg 以上または拡張期血圧 120 mmHg 以上)の場合
2. インスリンによる治療を受けている患者
3. 非糖尿病性腎疾患
4. 1 型糖尿病(緩徐進行 1 型を含む)およびその他特定の機序, 疾患による糖尿病が強く疑われる患者
5. 抗 GAD 抗体陽性が確認されている患者
6. LDL コレステロールが 200 mg/dL 以上の患者
7. 腎実質性高血圧以外の 2 次性高血圧の疑いがある場合
8. 脂質代謝異常の家族歴が濃厚で遺伝性脂質代謝異常が疑われる場合
9. アンジオテンシン II 受容体拮抗薬, アンジオテンシン変換酵素阻害薬, 長時間作用型 Ca チャネル遮断薬以外の降圧薬を内服している場合。ただし降圧以外の目的で投与されている場合にはこの限りではない。
10. アンジオテンシン II 受容体拮抗薬, アンジオテンシン変換酵素阻害薬, 長時間作用型 Ca チャネル遮断薬をあわせて 3 剤以上を内服している場合。ただし降圧以外の目的で投与されている場合にはこの限りではない。
11. 増殖網膜症以上の網膜症
12. 腎不全(血清クレアチニンが男性で 2.0 mg/dL 以上, 女性で 1.5 mg/dL 以上)
13. 過去に心不全の既往あり, または現在心不全を合併
14. 妊娠中または妊娠の可能性のある患者
15. 次のいずれかに該当し BNP が 100 pg/mL 以上の患者
  - 心筋梗塞
  - 狭心症(既往を含む)
  - 冠動脈バイパス術の既往
  - 経皮的冠動脈形成術の既往
  - その他の心疾患
  - 心電図上左室肥大の所見
  - 心電図上異常所見 (単発性の期外収縮や右脚ブロックのみの場合を除く)
16. その他医師が不相当と認めたもの

### 1.4 試験治療

適格と判定された被験者を, 強化療法と従来治療にランダムに割付ける。各療法の

治療目標値を以下に示す。

### 強化療法群および従来治療群の治療目標

	強化療法群の目標値	従来治療群の目標値
生活習慣		
減量	BMI $\leq$ 22	BMI $\leq$ 24
食事	総エネルギー量を厳格に管理する (BMI 25 以上では 25 kcal/kg, BMI 25 未満では 27 kcal/kg)。 総エネルギー中の脂肪割合は 25%以下, コレステロール摂取量は 300 mg/日以下。食塩摂取量は 6 g/日以下。節酒・禁煙を徹底。	糖尿病診療ガイドラインに従う。
運動	1 回あたり 15~30 分の歩行を 1 日 2 回以上行う。	糖尿病診療ガイドラインに従う。
血糖値	HbA1c $<$ 5.8%	HbA1c $<$ 6.5%
血圧	SBP $<$ 120 mmHg かつ DBP $<$ 75 mmHg	SBP $<$ 130 mmHg かつ DBP $<$ 80 mmHg
脂質	LDL-C $<$ 80 mg/dL <sup>*1</sup> 中性脂肪 $<$ 120 mg/dL HDL-C $\geq$ 40 mg/dL ただし, 冠動脈疾患の既往がある場合は LDL-C $<$ 70 mg/dL <sup>*1</sup>	LDL-C $<$ 120 mg/dL 中性脂肪 $<$ 150 mg/dL ただし, 冠動脈疾患の既往がある場合は LDL-C $<$ 100 mg/dL

注) <sup>\*1</sup> 中性脂肪が 150 mg/dL 以上の場合には non-HDL-C(=総コレステロール-HDL-C)で評価し, 目標値を non-HDL-C $<$ 110 mg/dL とする。ただし, 冠動脈疾患の既往がある場合は non-HDL-C $<$ 100 mg/dL

### 1.5 定期的な来院時に調査する項目

体重, 血圧

血糖, HbA1c (安定型のみを測定し, 標準検体で補正する)

総コレステロール, LDL コレステロール(non-HDL コレステロール), HDL コレステロール, 中性脂肪

血液学検査(白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板数), 肝・腎機能検査(AST, ALT,  $\gamma$ -GTP, LDH, BUN, 血清クレアチニン), 血清電解質(Na, K, Cl),

## CPK

以上の他に、尿中アルブミン、尿中クレアチニンを6ヶ月間隔で測定する。

### 1.6 主要評価項目

心筋梗塞、冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈形成術、脳卒中、頸動脈内膜剥離術、経皮的脳血管形成術、頸動脈ステント留置術、死亡のいずれかの発生。死亡の原因は問わない。

### 1.7 副次評価項目

- 1.心筋梗塞、脳卒中、死亡のいずれかの発生
- 2.腎症の発症または増悪
- 3.下肢血管イベント(下肢切断、下肢血行再建術)の発生
- 4.網膜症の発症または増悪

### 1.8 実施期間および医療機関数

登録期間は2.75年(2009年3月まで)、追跡期間は4年(登録から2013年3月まで)  
50名以上の被験者登録が可能な医療機関81施設で実施

### 1.9 目標とする被験者数

強化療法群、従来治療群 各1669名、合計3338名  
注)実際の被験者数は強化療法群、従来治療群 各1271名、合計2542名である。

## 2. 目次

1. 臨床試験実施計画の概要	3
1.1 目的	4
1.2 選択基準	4
1.3 除外基準	5
1.4 試験治療	5
1.5 定期的な来院時に調査する項目	6
1.6 主要評価項目	7
1.7 副次評価項目	7
1.8 実施期間および医療機関数	7
1.9 目標とする被験者数	7
2. 目次	8
3. 本文中で使用される略語の一覧	11
4. 背景情報	12
5. 試験の目的	13
6. 試験デザイン	14
6.1 試験の構成	14
6.2 目標とする被験者数, 試験期間	16
6.3 試験デザインの設定根拠	16
7. 被験者の選択, 除外, 中止基準	17
7.1 選択基準	17
7.2 除外基準	18
7.3 個々の被験者の中止基準	19
8. 試験治療	20
8.1 生活習慣に対する指導	20
8.1.1 減量	20
8.1.2 食事	20
8.1.3 運動	21
8.1.4 禁煙	21
8.1.5 コアカリキュラムの実施	21
8.2 血糖値の管理	21
8.2.1 強化療法群	21
8.2.2 従来治療群	24
8.2.3 目標値の設定根拠	24
8.3 血圧の管理	24
8.3.1 強化療法群	24
8.3.2 従来治療群	26

8.3.3 目標値の設定根拠 .....	26
8.4 脂質の管理 .....	27
8.4.1 強化療法群 .....	27
8.4.2 従来治療群 .....	28
8.4.3 目標値の設定根拠 .....	28
8.5 その他の治療 .....	29
8.6 ランダム割付け .....	29
<b>9. 観察・評価スケジュール .....</b>	<b>30</b>
9.1 同意取得時（同意取得時から仮登録を行う前まで）に調査する項目 .....	31
9.2 本登録時に調査する項目 .....	31
9.3 定期的な来院時に調査する項目 .....	31
9.4 6ヶ月間隔で調査する項目 .....	32
9.5 12ヶ月間隔で調査する項目 .....	32
9.6 中央で集中測定する項目 .....	32
9.7 その他の調査 .....	33
9.8 データセンターへの報告 .....	33
9.9 データセンターからの確認 .....	33
9.10 一斉調査 .....	33
<b>10. 有効性の評価 .....</b>	<b>34</b>
10.1 主要評価項目 .....	34
10.2 副次評価項目 .....	34
10.3 エンドポイントの定義 .....	34
10.4 エンドポイントの判定 .....	35
10.5 イベントの報告 .....	35
<b>11. 安全性の評価 .....</b>	<b>36</b>
11.1 用語の定義 .....	36
11.2 有害事象の収集 .....	36
11.3 有害事象の程度，関連性 .....	37
11.4 重篤な有害事象 .....	38
11.4.1 用語の定義 .....	38
11.4.2 報告の手順 .....	38
11.4.3 研究リーダーおよび研究事務局による評価 .....	38
11.5 定期モニタリングによる有害事象の分析 .....	39
11.6 予想される有害事象 .....	39
<b>12. 統計解析 .....</b>	<b>39</b>
12.1 目的 .....	39
12.2 解析の対象 .....	40
12.3 解析方法 .....	40

12.3.1	主解析 .....	40
12.3.2	副次解析 .....	41
12.3.3	その他の解析 .....	42
12.4	中間解析及び試験評価委員会 .....	42
12.4.1	中間解析 .....	42
12.4.2	解析結果の報告と審査 .....	43
12.4.3	早期中止の場合の追跡期間 .....	43
12.4.4	最終解析 .....	43
13.	目標とする被験者数および設定根拠 .....	43
14.	倫理 .....	44
14.1	倫理基準の遵守 .....	44
14.2	審査委員会 .....	44
14.3	被験者の同意 .....	45
14.4	プライバシー保護と被験者識別 .....	46
15.	品質マネジメント .....	47
15.1	症例報告書の作成からデータ固定までの手順 .....	47
15.2	モニタリング .....	47
15.3	監査 .....	47
16.	データの取扱い及び記録の保存 .....	47
17.	公表に関する取り決め .....	47
18.	試験計画からの逸脱および計画書の改訂 .....	47
18.1	緊急の危機を回避するための試験計画からの逸脱 .....	47
18.2	臨床試験実施計画書の改訂，臨床試験の中止 .....	47
19.	実施体制 .....	48
19.1	主任研究者 .....	48
19.2	研究リーダー .....	48
19.3	試験調整委員会 .....	48
19.4	運営委員会 .....	48
19.5	試験評価委員会 .....	49
19.6	進捗管理委員会 .....	49
19.7	安全性評価委員会 .....	49
19.8	中央倫理委員会 .....	50
20.	研究資金 .....	50

## 3.本文中で使用する略語の一覧

略語	省略していない表現
AST	aspartate aminotransferase (glutamic-oxaloacetic transaminase [GOT] の慣用名で, 同義に用いる。)
ALT	alanine aminotransferase (glutamic-pyruvic transaminase [GPT] の慣用名で, 同義に用いる。)
BDI	Beck Depression Inventory
BMI	body mass index
BNP	B-type natriuretic peptide
BUN	blood urea nitrogen
CPK	creatine phosphokinase
CRP	C-reactive protein
DBP	diastolic blood pressure
DHQ	Dietary History Questionnaire
GAD	glutamic acid decarboxylase
GFR	glomerular filtration rate
$\gamma$ -GTP	$\gamma$ -glutamyltranspeptitase
HbA <sub>1c</sub>	hemoglobin A <sub>1c</sub> (glycosylated hemoglobin)
HDL-C	high-density lipoprotein cholesterol
LDH	lactate dehydrogenase
LDL-C	low-density lipoprotein cholesterol
non-HDL-C	non high-density lipoprotein cholesterol
PAID	Problem Area in Diabetes Survey
PHRF-SCL(SF)	Public Health Reseach Foundation Stress Check List (Short Form)
PROactive	prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events
SBP	systolic blood pressure
SF-36	Medical Outcomes Study-Short-Form 36-Item Health Survey
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study

#### 4. 背景情報

糖尿病は、インスリン作用の不足に基づく慢性の高血糖状態を主徴とする代謝疾患群で、インスリン作用の不足によって糖、脂質、蛋白質などの代謝系に異常が生じる。代謝異常が長く続けば、糖尿病特有の合併症、すなわち血管合併症が出現する。たとえば、冠動脈、脳動脈、下肢動脈といった大血管に病変が生ずれば、それらは心筋梗塞、脳梗塞、下肢の閉塞性動脈硬化症の原因となり、細小血管に病変が生ずれば、それらは視力障害、腎不全、神経障害などの原因となる。久山町スタディなどの国内の疫学調査によれば、糖尿病は心筋梗塞、脳卒中等の大血管症の発症を約3倍増加させ、高血圧や脂質代謝異常が合併した場合は発症リスクがさらに高くなると考えられている。また、細小血管症である腎症による人工透析の導入は年間約13,000人、網膜症による失明は年間約3,500人と推定されている。

国内の糖尿病患者数は多く、平成14年の厚生労働省の糖尿病実態調査では、「糖尿病が強く疑われる人」は約740万人、「糖尿病の可能性を否定できない人」を合わせると約1,620万人であり、そのうち受療中の糖尿病患者は約370万人としている。しかし、受療中であっても糖尿病患者は必ずしも適切に管理されているとはいえない。この調査では、受療中の糖尿病患者のうち血糖値が適切な水準（hemoglobin A<sub>1c</sub> [HbA<sub>1c</sub>] < 6.5%）に管理されているのは約90万人に過ぎず、残る約280万人は血糖値が適切な水準には管理されていないことを報告している。こうした国内の現状を考えると、血管合併症の発症を防ぐために、糖尿病の適切な管理方法を確立することが必要である。

海外では、糖尿病の治療戦略を評価した臨床研究が実施され、強力な治療のもたらす効果が確認されている。たとえば、United Kingdom Prospective Diabetes Study 33 (UKPDS 33) では、2型糖尿病患者3867名を対象として、スルホニル尿素薬またはインスリンによって血糖値を強力に治療するグループと食事療法によって血糖値を管理するグループとにランダムに割付けた結果、強力な治療が細小血管合併症の発症リスクを減少することを報告している (Lancet 1998;352:837-53)。また、UKPDSの結果を疫学的に解析したUKPDS 35では、HbA<sub>1c</sub>の減少に伴って死亡、心筋梗塞、細小血管合併症のリスクが低下することを報告している (BMJ 2000;321:405-12)。Steno-2 studyでは、微量アルブミン尿が認められる2型糖尿病患者160名を対象として、血糖値、血圧、脂質等を強力に治療するグループと通常通りに治療するグループとにランダムに割付けた結果、複合的な強化療法が血管合併症を抑制することを報告している (N Engl J Med 2003;348:383-93)。さらにPROactive study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) では、大血管症の既往のある2型糖尿病患者5238名を対象として、ピオグリタゾンとプラセボをランダムに割付けて従来の治療に追加した結果、ピオグリタゾンの追加が大血管症発症を抑制することを示し、強力な治療が大血管症の2次予防に有効であることを報告している (Lancet 2005;366:1279-89)。

しかし、日本では細小血管症の抑制を評価した臨床試験は実施されているものの、大血管症の抑制を評価する臨床試験は実施されておらず、強力な治療が実際にどの程度大血管

症のリスクを減少するかは明らかでない。このようなことから、本試験では、致死性的または非致死性的な大血管症のハイリスク集団である2型糖尿病患者を対象として、生活習慣、血糖値、血圧、脂質を強力に管理するグループと通常の水準に管理するグループとにランダムに割付けることによって、強力な治療が通常治療よりも大血管合併症の発症を防止するかどうかを主要評価項目とした。また糖尿病性腎症による人工透析の導入は年間約13,000人と透析導入の原因としては最多となっており、腎症の発症および増悪予防は医学的のみならず社会的にも大きな関心事である。このため本試験では腎症の発症および増悪を主要な副次評価項目とした。

これら2グループの治療目標値は、科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン(以下ガイドライン)および海外の臨床研究成績を参考にして設定した。具体的には、従来治療群の目標値はガイドラインに準じて設定し、強化療法群の目標値は海外データに基づいてガイドラインよりも厳しい値を設定した。

本試験では、糖尿病、高血圧、高脂血症の治療薬として承認されている薬剤を承認された用法・用量で使用することから、被験者に日常診療を上回るリスクが発生する可能性は低い。すなわち、ランダム化という介入に伴う被験者のリスクは許容できる水準であると判断した。逆に、試験参加に伴う被験者のベネフィットも日常診療を上回る可能性は低い。ただし、本試験によって強力な治療方法の優越性が検証されれば、今後の糖尿病の治療方針を策定する上で意義がある。すなわち、「日本の2型糖尿病患者」という大きな集団に対してはベネフィットが期待できると判断した。

## 5. 試験の目的

2型糖尿病患者を対象としたランダム化比較試験によって、強力な治療方法が従来の治療方法よりも糖尿病に伴う血管合併症の発症・進展予防に優れることを検証する。主要評価項目は「心筋梗塞、冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈形成術、脳卒中、頸動脈内膜剥離術、経皮的脳血管形成術、頸動脈ステント留置術、死亡のいずれかの発生」とする。

また副次評価項目は「心筋梗塞、脳卒中、死亡のいずれかの発生」、「腎症の発症または増悪」、「下肢血管イベント(下肢切断、下肢血行再建術)の発生」および「網膜症の発症または増悪」とする。

## 6. 試験デザイン

### 6.1 試験の構成

本試験は、HbA1c が 6.5%以上の 2 型糖尿病患者を対象として従来治療と強化療法の有効性を比較する多施設共同、オープンラベル、ランダム化並行群間比較試験である。個々の被験者の同意取得から評価終了までの全体手順を以下に記載する。

#### (1) 同意取得

担当医師は、同意取得に際して、選択基準に適合し除外基準に抵触しないと考えられる候補患者本人に試験内容を説明し、参加に対する同意を文書で取得する。但し、同意取得日は、説明日の翌日以降でなければならない。同意文書はコピーし、1 部は被験者本人、1 部は医療機関が保管する。原本はカルテに保管する。

#### (2) 仮登録

担当医師は、同意取得後に第 9.1 項に規定する検査を実施する。但し、胸部 X 線検査、心電図検査、眼底検査については、同意取得日の半年前までのデータを使用することができる。担当医師は、被験者の適格性判定に関する情報を中央のデータセンターに送付し、被験者の仮登録を行う。

データセンターは、担当医師から送付された情報に基づいて被験者の適格性を確認し、適格であると判断した場合は仮登録がなされた旨を担当医師へ連絡する。適格でないと判断した場合は、その旨を担当医師に連絡する。

#### (3) 本登録

担当医師は、仮登録時に適格と判断された被験者について、第 9.2 項に規定する検査を行い、その後に割付を経て本登録を行う。

なお、本登録は同意取得日の翌日以降、3 ヶ月以内に実施する。

データセンターは、被験者を強化療法群または従来治療群のいずれかにランダムに割付け、割付番号を含む本登録がなされた旨を担当医師へ連絡する。ランダム化に際して、2 群の心血管病変(心筋梗塞または脳卒中、冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈形成術、脳血管再建術<sup>\*1</sup>、脳血管再建術<sup>\*2</sup>)の既往の有無、男女比、年齢、HbA1c が均等となるように調整する(心血管病変の既往の有無、性別、年齢、HbA1c を調整因子とした動的割付け)。

何らかの理由により、データセンターが当該被験者の本登録を困難と判断した場合は、その理由を含めて担当医師に連絡する。

担当医師は、本登録時に第 9.2 項に規定する検査を実施する。

注) 脳血管再建術<sup>\*1</sup>: 頸動脈内膜剥離術, 経皮的血管形成術, ステンント留置術

脳血管再建術<sup>\*2</sup>: 血栓溶解

#### (4) 試験治療およびイベントの観察

担当医師は、データセンターの割付けに従って、被験者に対する生活習慣の指導、血糖値・血圧・脂質の治療を行い、大血管および微小血管合併症ならびに死亡の有無を被験者の登録終了後から 2013 年 3 月まで観察する。

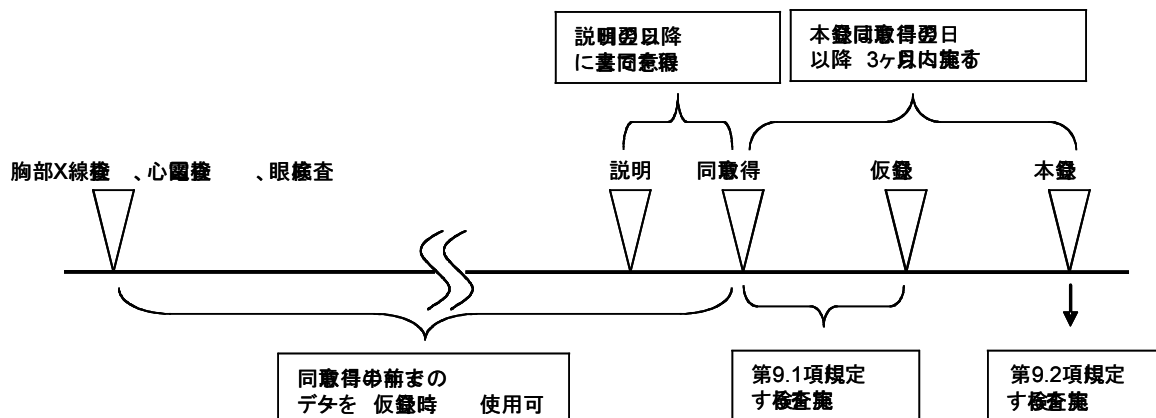


図. 本登録に至るまでの流れ

表 1. 強化療法群および従来治療群の治療目標

	強化療法群の目標値	従来治療群の目標値
生活習慣		
減量	BMI ≤ 22	BMI ≤ 24
食事	総エネルギー量を厳格に管理する (BMI 25 以上では 25 kcal/kg, BMI 25 未満では 27 kcal/kg)。総エネルギー中の脂肪割合は 25%以下, コレステロール摂取量は 300 mg/日以下。食塩摂取量は 6 g/日以下。節酒・禁煙を徹底。	ガイドラインに従う。
運動	1 回あたり 15~30 分の歩行を 1 日 2 回以上行う。	ガイドラインに従う。
血糖値	HbA1c < 5.8%	HbA1c < 6.5%
血圧	SBP < 120 mmHg かつ DBP < 75 mmHg	SBP < 130 mmHg かつ DBP < 80 mmHg
脂質	LDL-C < 80 mg/dL <sup>*1</sup> 中性脂肪 < 120 mg/dL HDL-C ≥ 40 mg/dL ただし, 冠動脈疾患の既往がある場合は LDL-C < 70 mg/dL <sup>*1</sup>	LDL-C < 120 mg/dL 中性脂肪 < 150 mg/dL ただし, 冠動脈疾患の既往がある場合は LDL-C < 100 mg/dL

注) <sup>\*1</sup> 中性脂肪が 150 mg/dL 以上の場合には non-HDL-C(=総コレステロール-HDL-C)で評価し, 目標値を non-HDL-C < 110 mg/dL とする。ただし, 冠動脈疾患の既往がある場合は non-HDL-C < 100 mg/dL

## 6.2 目標とする被験者数，試験期間

目標とする被験者数は強化療法群，従来治療群各 1669 名，合計 3338 名とする。

登録期間は 2.75 年(2009 年 3 月まで)，追跡期間は 4 年(登録から 2013 年 3 月まで)とし，各群 25 名以上(合計 50 名以上)の被験者の登録が可能な医療機関 81 施設で実施する。なお、実際の被験者数は強化療法群，従来治療群各々 1271 名，合計 2542 名である。

## 6.3 試験デザインの設定根拠

本試験では HbA1c が 6.5%以上の 2 型糖尿病患者を対象とし，強力な治療方法と通常の治療法をランダムに割付けることによって，強力な治療方法が糖尿病に伴う大血管症の発症・進展を有意に抑制することを検証する。2 型糖尿病患者を対象としたのは，本疾患が致死のおよび非致死の大血管症のハイリスク集団であるためである。「HbA1c が 6.5%以上」という選択基準は，科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドラインに基づいて設定した。ガイドラインでは HbA1c が 6.5%以上を「血糖コントロール不十分」とし，治療の徹底により 6.5%未満に改善すべき領域とされていることから，本試験では血糖値のコントロールが不十分な 2 型糖尿病患者の選択基準として「HbA1c が 6.5%以上」を対象集団とした。

治療方法もガイドラインに準じた。たとえば，血糖値の管理については，HbA1c 5.8%未満を「コントロール優」，HbA1c 6.5%未満を「コントロール良」としていることから，それぞれを強化療法群，従来治療群の目標値とした。血圧，脂質については優・良といった 2 段階の基準がないため，ガイドラインの目標値を従来治療群の目標値とし，強化療法群については海外の大規模臨床試験の結果に基づいて目標値を設定した。これらの 2 治療の割付けにあたっては，重要な予後因子を調整因子とした動的割付けを実施し，群間のバランスを保つこととした。

本試験の主要評価項目は「心筋梗塞，冠動脈バイパス術，経皮的冠動脈形成術，脳卒中，頸動脈内膜剥離術，経皮的脳血管形成術，頸動脈ステント留置術，死亡のいずれかの発生」とし，強化療法群は従来治療群よりもイベントフリー生存期間（心筋梗塞，冠動脈バイパス術，経皮的冠動脈形成術，脳卒中，頸動脈内膜剥離術，経皮的脳血管形成術，頸動脈ステント留置術，死亡のいずれかが発生するまでの期間）が長いことを検証する。副次的に，心筋梗塞，脳卒中，死亡のいずれかの発生，腎症の発症または増悪，下肢血管イベント（下肢切断，下肢血行再建術）の発生，網膜症の発症または増悪も評価する。これらのイベントが過去に発現したことの無い患者に対しては 1 次予防(発症予防)，過去に発現したことがある患者に対しては 2 次予防(再発・進展予防)の効果をそれぞれ評価することとなる。本試験では，対象となるイベントが発現したことの無い患者，既往のある患者を全被験者のそれぞれ 70%，30%と予想し，被験者数を設定した。

## 7. 被験者の選択, 除外, 中止基準

### 7.1 選択基準

同意取得時に 45 歳以上 70 歳未満の 2 型糖尿病患者で, 以下の「(1)(2)の両方」または「(1)(3)の両方」満たす者を本試験の対象とする {注: (1)(2)(3)をすべて満たす場合も対象としてよい}。

#### (1) 血糖値

以下のいずれかの治療を受けているにもかかわらず, HbA1c が 6.5%以上の患者。

- ① 食事療法および運動療法のみ
- ② 食事療法および運動療法に加えて経口糖尿病薬 1 剤による治療
- ③ 食事療法および運動療法に加えて  $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬と, それ以外の経口糖尿病薬 1 剤による治療

注: HbA1c は安定型のみを測定し, 標準検体で補正する。

#### (2) 血圧

外来受診時の随時血圧が以下のいずれかに該当する患者。

- ① 降圧薬を使用しておらず, 収縮期血圧  $\geq 140$  mmHg または拡張期血圧  $\geq 90$  mmHg
- ② アンジオテンシン II 受容体拮抗薬, アンジオテンシン変換酵素阻害薬, 長時間作用型 Ca チャネル遮断薬のいずれか 1 剤または 2 剤を服用中で, 収縮期血圧  $\geq 130$  mmHg または拡張期血圧  $\geq 80$  mmHg

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬, アンジオテンシン変換酵素阻害薬, 長時間作用型 Ca チャネル遮断薬以外の降圧薬を内服している場合は対象とならない。ただし降圧以外の目的で投与されている場合にはこの限りではない。

#### (3) 脂質代謝

高脂血症治療薬を使用しておらず, 空腹時の測定値が以下の①～③のいずれかに該当する患者。

- ① LDL コレステロール(Friedewald の計算式で算出)  $\geq 120$  mg/dL
- ② 中性脂肪  $\geq 150$  mg/dL 以上
- ③ HDL コレステロール  $< 40$  mg/dL

高脂血症治療薬を 1 剤のみ使用している場合でも, 測定値が上記①～③のいずれかに該当すれば対象としてよい。ただし, フィブラート剤を使用している場合, 強化療法群に割付けられれば試験開始時にフィブラートを中止することになるので, この点に注意する。

## 7.2 除外基準

たとえ選択基準に適合しても、以下のいずれかに該当する患者は本試験の対象としない。

1. 薬物療法にもかかわらず血圧コントロール不良(収縮期血圧 200 mmHg 以上または拡張期血圧 120 mmHg 以上)の場合
2. インスリンによる治療を受けている患者
3. 非糖尿病性腎疾患
4. 1 型糖尿病(緩徐進行 1 型を含む)およびその他特定の機序、疾患による糖尿病が強く疑われる患者
5. 抗 GAD 抗体<sup>\*1</sup>陽性が確認されている患者
6. LDL コレステロールが 200 mg/dL 以上の患者
7. 腎実質性高血圧以外の 2 次性高血圧の疑いがある場合
8. 脂質代謝異常の家族歴が濃厚で遺伝性脂質代謝異常が疑われる場合
9. アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、長時間作用型 Ca チャネル遮断薬以外の降圧薬を内服している場合。ただし降圧以外の目的で投与されている場合にはこの限りではない。
10. アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、長時間作用型 Ca チャネル遮断薬をあわせて 3 剤以上を内服している場合。ただし降圧以外の目的で投与されている場合にはこの限りではない。
11. 増殖網膜症以上の網膜症
12. 腎不全(血清クレアチニンが男性で 2.0 mg/dL 以上、女性で 1.5 mg/dL 以上)
13. 過去に心不全の既往あり、または現在心不全を合併
14. 妊娠中または妊娠の可能性のある患者
15. 次のいずれかに該当し BNP が 100 pg/mL 以上の患者
  - 心筋梗塞
  - 狭心症(既往を含む)
  - 冠動脈バイパス術の既往
  - 経皮的冠動脈形成術の既往
  - その他の心疾患
  - 心電図上左室肥大の所見
  - 心電図上異常所見 (単発性の期外収縮や右脚ブロックのみの場合を除く)
16. その他医師が不相当と認めたもの

### [設定根拠]

- 1) 有効性評価への影響および安全性への配慮のため
- 2)~10)有効性評価への影響
- 11)~16)安全性への配慮のため

注) 抗 GAD 抗体<sup>\*1</sup>: 膵島由来分子に対する自己抗体であり 2 型糖尿病との鑑別に有用である。

### 7.3 個々の被験者の中止基準

下記の理由により試験治療の継続が不可能となった場合、担当医師は試験治療を中止し、中止日および中止理由を記録するとともに、データセンターに中止を報告する。

- ・重篤な大血管症または細小血管症の発現
- ・その他の重篤な疾患の併発
- ・1型糖尿病(緩徐進行1型を含む)が診断された場合および強く疑われた場合
- ・有害事象の発現により継続困難
- ・症状悪化により継続困難
- ・患者からの申し出
- ・死亡
- ・その他、担当医師が試験継続を困難と判断した場合

試験治療を中止した場合であっても、被験者から同意が得られれば、第10項で主要および副次評価項目として定めたイベントの発現の有無を継続して調査する。この場合、第9項で定めた観察・検査スケジュールに従い、血清クレアチニン、尿中アルブミンおよび尿中クレアチニンの測定、眼底検査および心電図検査を実施する。

被験者が来院しなくなった場合、担当医師は電話、手紙などによって来院中止の理由を尋ね、試験参加を継続できるかどうかを確認する（来院を再開できるようであれば、来院を勧める）。問い合わせの結果、試験継続が困難なようであれば、第10項の評価項目に記載したイベントを発症していないかどうか調査する。死亡が確認された場合は、死亡年月日、死因、死亡場所（市町村）を調査する。調査継続が困難と判断した時点で、担当医師は中止時期および理由、中止時点でのイベントの有無を記録し、データセンターに報告する。

被験者の転居または転院が判明した場合、担当医師は適切な手段を用いて転院または転居先を確認し、来院しなくなった場合と同様の手順で、試験継続の可否、イベントの有無を確認する。調査継続が困難な場合、担当医師は中止時期および理由、中止時点でのイベントの有無を記録し、データセンターに報告する。

担当医師が転院先から情報を得ることが困難な場合、データセンターは、必要に応じて転院先から情報を得ることを考慮する。ただし、この場合は、転院先の医師に依頼して被験者本人から情報提供に関する同意を得ることとする。あるいは、データセンターが被験者本人と連絡をとる。

データセンターが追跡不能な場合は、研究リーダーの指定した者が住民基本台帳をもとに被験者の居住地での生死を確認することを考慮する。さらに総務省から許可を得た場合は、研究リーダーの指定した者が人口動態情報により死亡理由を調べることを考慮する。これらを実施する場合の手順は、被験者のプライバシー保護も含めて別途文書に定める。

## 8. 試験治療

被験治療は「強化療法」、対照療法は「従来治療」で、各療法は生活習慣（減量、食事、運動、禁煙）、血糖値、血圧、脂質を以下のようにコントロールする。なお、薬物療法によって血糖値、血圧、脂質をコントロールする場合は各薬剤の添付文書を確認し、「禁忌」にあたる被験者には当該薬剤を使用しないように注意する。

### 8.1 生活習慣に対する指導

#### 8.1.1 減量

両群とも登録時に被験者全員に体重を記録できるよう患者手帳を提供する。

強化療法群では BMI の目標値を 22 以下とし、1 日 1 回決まった時間に体重を測定、記録し、結果の報告を義務づける。また、担当医師はその記録を把握する。

従来治療群では BMI の目標値を 24 以下とする。

両群とも、体重が目標値に達していればその値を維持する。また、糖尿病性腎症を合併している場合は、糖尿病性腎症の食事基準に従って目標体重を達成するようにする。

経口糖尿病薬・インスリン治療において低血糖防止のために必要な場合を除き、強化療法群、従来治療群とも間食や夜食は原則的に禁止する。

#### 8.1.2 食事

強化療法群では、総エネルギー摂取量を厳格に管理する。具体的には、登録時点の BMI が 25 以上の場合は「標準体重 1 kg あたり 25 kcal」、BMI が 25 未満の場合は「標準体重 1 kg あたり 27 kcal」を目標値とする。

総エネルギー中の脂肪の割合は 25%以下、1 日のコレステロール摂取量は 300 mg 以下、1 日の食塩摂取量は 6 g 以下とし、被験者本人に直接指導する。あわせて間食および夜食の禁止、節酒（日本酒換算で 1 日 1 合以下）を徹底し、外来受診時に飲酒量の報告を義務づける。

さらに、試験開始時、試験開始後 1, 3, 6, 12 ヶ月および 1 年以降の 6 ヶ月ごとに、管理栄養士が 1 回 30 分以上の栄養指導を行う（指導方法を統一できるように、指導内容についてはマニュアルを別途作成する）。

従来治療群では、糖尿病診療ガイドラインに従って総エネルギー摂取量を指導する。また、適宜減塩を指導する。

強化療法群、従来治療群とも、食事は日本糖尿病学会編「糖尿病食事療法のための食品交換表（第 6 版）」を用いて指導する。また、両群とも、糖尿病性腎症を合併する被験者に対しては日本糖尿病学会編「糖尿病治療ガイド」に従って蛋白制限食を摂取するように指導する。

### 8.1.3 運動

両群とも登録時に被験者全員に加速度計を貸与する。

強化療法群では、1回あたり15～30分の歩行を1日2回以上行うよう被験者を指導する。原則として運動は毎日行うこととし、毎日の消費カロリーおよび歩数の報告を義務づける。担当医師または看護師等は外来受診時に被験者の運動量を把握し、運動習慣の指導に役立てる。

従来治療群では、ガイドラインに従って運動療法を指導する。

### 8.1.4 禁煙

強化療法群では禁煙を徹底するよう指導し、外来受診時に喫煙本数の報告を義務づける。禁煙が困難な場合は、禁煙補助剤の導入を推奨する。

### 8.1.5 コアカリキュラムの実施

強化療法群では、生活習慣(減量、食事、運動および禁煙)の目標達成のため、生活習慣改善のためのコアカリキュラムを実施し、生活習慣の改善をはかる。コアカリキュラム終了後も引き続いて生活習慣改善を継続するため、ポスト・コアカリキュラムを実施する。

詳細は別途記載する。

## 8.2 血糖値の管理

### 8.2.1 強化療法群

強化療法群ではHbA1cの目標値を5.8%未満とし、定期的に通院することとする(備考1参照)。通院による治療で目標値に達しない場合は、積極的に入院での治療を行う。

また強化療法群全員に機器を貸与して血糖自己測定を行うこととし、担当医師はその記録を把握する。

まず定められた食事および運動療法を実施し、最初の3ヶ月間でHbA1cが5.8%未満に達しない場合、以下のステップに従って糖尿病治療薬を投与する(登録時点ですでに経口糖尿病薬を使用している場合は、その内服を継続しながら生活習慣改善により目標値を目指す)。治療薬として使用するのは、チアゾリジン誘導体、ビッグアナイド薬、スルホニル尿素薬、速効型インスリン分泌薬(グリニド)、 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬、DPP-4阻害薬、GLP-1受容体作動薬およびインスリンで、このうちのスルホニル尿素薬とグリニドをあわせて「インスリン分泌薬」、DPP-4阻害薬とGLP-1受容体作動薬をあわせて「インクレチン関連薬」と表記する。

各ステップとも6ヶ月以内でHbA1c 5.8%未満またはHbA1c低下が1%以上なら治療を継続し、治療にもかかわらずHbA1cが目標値(5.8%未満)に達せず、かつ、この間のHbA1cの低下が1%に満たない場合、次ステップに移行する(いずれかを達成している場合には、注1、注2参照)。いずれのステップでも、薬剤の投与量増加、減量、中止、変更(備考2参照)、 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬、DPP-4阻害薬の追加は、担当医師が判断して差し支えない。ビッグアナイド、GLP-1受容体作動薬の追加に関しては備考3を参照、インクレチン関

連薬の使用方法に関しては備考 4 を参照すること。

チアゾリジン誘導体はピオグリタゾンの場合は 1 日 30 mg を標準最大用量とするが担当医師が必要と判断すれば 45 mg まで増量することは可能である。ただし 30 mg から 45 mg への増量は慎重に行う。

なお、担当医師が必要と判断した時点で一時的もしくは継続的にインスリン治療を行うことは可能とする（その場合ステップ 3 となる）。ただしその場合でも可能なかぎりチアゾリジン誘導体は併用する。チアゾリジン誘導体以外の薬剤については、担当医師の判断で併用を決定する。

いずれのステップにおいても、食事および運動療法は継続する。

#### ステップ 0 :

最初の 3 ヶ月間で食事および運動療法のみ、または食事および運動療法に加え  $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬、DPP-4 阻害薬のいずれかまたは併用にて HbA1c 5.8%未滿を達成した場合にはステップ 0 としてその治療を継続する。

#### ステップ 1 :

被験者の登録時 BMI に応じて以下の薬剤を開始する。ただし、大血管合併症に関して一定のエビデンスのあるチアゾリジン誘導体を可能なかぎり選択する。登録時点で既に該当する薬剤を使用している場合はステップ 2 に進む。

- ① BMI  $\geq$  25 の場合は、チアゾリジン誘導体（ビグアナイド薬、GLP-1 受容体作動薬でも可）
- ②  $22 \leq$  BMI  $<$  25 の場合は、チアゾリジン誘導体（ビグアナイド薬、GLP-1 受容体作動薬でも可）、インスリン分泌薬でも可
- ③ BMI  $<$  22 の場合は、インスリン分泌薬またはチアゾリジン誘導体（ビグアナイド薬、GLP-1 受容体作動薬でも可）

#### ステップ 2 :

登録時またはステップ 1 で使用した薬剤に応じて、①②から適切なものを選択する。

- ① 既にチアゾリジン誘導体（ビグアナイド薬、GLP-1 受容体作動薬）を使用している場合は、インスリン分泌薬を追加
- ② 既にインスリン分泌薬を使用している場合は、チアゾリジン誘導体（ビグアナイド薬、GLP-1 受容体作動薬でも可）を追加

#### ステップ 3 :

インスリン治療を開始する。ただし、インスリンの投与法は、

- ① 中間型あるいは持続型インスリンの眠前 1 回注射
- ② 中間型インスリンあるいは混合型インスリンの朝、夕食前 2 回注射
- ③ 速効型あるいは超速効型インスリンの各食前注射
- ④ 速効型あるいは超速効型インスリンの各食前注射に加え中間型あるいは持続型インスリンの眠前 1 回注射

等から症例の病状に合わせて選択する。また投与方法の変更は可能である。

インスリン治療に移行しても、可能なかぎりチアゾリジン誘導体は併用する。チアゾリジン誘導体以外の薬剤については、担当医師の判断で併用を決定する。

**備考 1:**

通院間隔は2010年3月までは月に1回以上とする。2010年4月以降は以下のようにする。

①インスリン治療中の患者、および血糖コントロールが不安定な患者は原則として月に1回以上の通院とする。

②血糖コントロールとその他の因子のコントロールが目標値にほぼ達しており、かつ安定している患者は最長3ヶ月間の通院間隔を可能とする（インスリン治療中の患者は除く）。

**備考 2:**

インスリン分泌薬を使用する場合、スルホニル尿素薬からグリニドへの変更、またはグリニドからスルホニル尿素薬への変更は担当医師の判断で随時実施してよい。チアゾリジン誘導体、ビグアナイド薬、GLP-1受容体作動薬間での変更および併用は、担当医師の判断で随時実施してよい。また、同一分類内の異なる製剤への変更も随時実施してよい。

**備考 3:**

ビグアナイド薬、GLP-1受容体作動薬を追加した場合は基本的にはステップが進む。ただし以下の場合には例外とする。

- HbA1c 5.8%未満時にビグアナイド薬、GLP-1受容体作動薬を追加した場合

- チアゾリジン誘導体にビグアナイド薬、GLP-1受容体作動薬を追加した場合

ビグアナイド薬、GLP-1受容体作動薬とインスリン分泌薬の併用でも血糖コントロールが不十分の場合、可能な限りチアゾリジン誘導体を追加併用する。この場合（ビグアナイド薬、GLP-1受容体作動薬に加えてチアゾリジン誘導体が追加された場合）はステップ2の期間はチアゾリジン誘導体の開始時から6ヶ月とする。

**備考 4:**

インクレチン関連薬とSU薬等を併用する際には、低血糖の出現に十分注意し、各薬剤の添付文書に沿って使用する。またインクレチン関連薬は添付文書に従った使用方法をすること。

**糖尿病治療薬の中止・減量:**

低血糖の出現に十分注意し、その対処法を事前に患者に良く教育する。また、低血糖が頻発する場合には、できる限り頻回の来院や入院などにより、速やかに薬剤の最適化をはかる。どの薬剤を中止するか、もしくはどの程度減量するかに関しては、担当医師の判断に任せる。ただし、薬剤の中止・減量が必要な場合でもチアゾリジン誘導体の中止は極力避ける。チアゾリジン誘導体が原因と思われる水分貯留に対しては利尿薬の投与やチアゾリジン誘導体の減量、中止を担当医師の判断により決定する。

注 1：目標値(HbA1c<5.8%)を達成している場合は、治療をそのまま継続する。ただし、薬剤の増量、減量、中止、スルホニル尿素薬からグリニドあるいはグリニドからスルホニル尿素薬への変更、チアリゾン誘導体、ビグアナイド薬、GLP-1 受容体作動薬間での変更、同一分類内の異なる製剤への変更、 $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬、DPP-4 阻害薬、ビグアナイド薬および GLP-1 受容体作動薬の追加については、担当医師の判断で行うことができる。HbA1c $\geq$ 5.8%になった場合には治療強化(生活習慣見直し、薬剤の増量、変更等)により HbA1c<5.8%の維持を目指す。これらの治療強化にも関わらず、3 回続けて HbA1c $\geq$ 5.8%になった場合には目標達成の維持は困難とみなし、目標達成中の治療内容に応じて以下のステップに進む。

食事・運動のみ(+ $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬、DPP-4 阻害薬のいずれかまたは併用)  
(ステップ 0 とみなす) → ステップ 1

1 剤(+ $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬、DPP-4 阻害薬のいずれかまたは併用)  
(ステップ 1 とみなす) → ステップ 2

2 剤(+ $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬、DPP-4 阻害薬のいずれかまたは併用)  
(ステップ 2 とみなす) → ステップ 3

注 2：HbA1c の低下が 6 ヶ月以内で 1%以上となった場合には、その時点からさらに 6 ヶ月以内に HbA1c 5.8%未満あるいは HbA1c 低下が 1%以上となるように同一ステップの治療を継続する。

注 3：治療途中でインスリンを導入した場合はステップ 3 とする。その後インスリン不要になった場合は、その時の投与薬剤に見合ったステップに戻ったとみなす。

## 8.2.2 従来治療群

従来治療群では血糖コントロールの目標値を HbA1c 6.5%未満とし、ガイドラインに基づいて、担当医師が適切な治療法を選択する。

## 8.2.3 目標値の設定根拠

強化療法群の目標値は、耐糖能正常者の上限値に基づいて設定した。ガイドラインでも、HbA1c 5.8%未満をコントロール「優」としている。

従来治療群の目標値は、細小血管症の発症予防や進展抑制のための基準値を参考に設定した。ガイドラインでは、HbA1c 6.5%未満をコントロール「良」としている。

## 8.3 血圧の管理

両群とも登録時に被験者全員に血圧計を貸与する。

### 8.3.1 強化療法群

強化療法群では外来受診時の血圧が「収縮期血圧 120 mmHg 未満かつ拡張期血圧 75 mmHg 未満」を目標値とする。

強化療法群では、外来受診時に貸与した血圧計により血圧を測定、記録し、結果の報告

を義務づける。また、担当医師は血圧の測定結果を把握し、降圧薬増量や薬剤の変更の判断材料に使用する。まず定められた食事および運動療法を実施し（登録時点ですでに降圧薬を使用している場合は、その内服を継続しながら目標値を目指す）、最初の3ヶ月間で目標値に達しない場合は以下のステップで降圧薬を使用し、3～6ヶ月間で目標値に達するようにする。ただし収縮期血圧 160 mmHg 以上または拡張期血圧 100 mmHg 以上の場合は、食事および運動療法で血圧の管理期間をおかずに直ちに下記の降圧治療を開始する。

なお、いずれのステップにおいても、食事および運動療法は継続する。

#### ステップ 1:

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬またはアンジオテンシン変換酵素阻害薬の常用量を投与し、目標に達するまで最大用量まで適宜増量する。アンジオテンシン II 受容体拮抗薬またはアンジオテンシン変換酵素阻害薬を承認用量の上限まで増量しても目標値に達しなければ、ステップ 2 に進む。

#### ステップ 2:

ステップ 1 の薬剤に長時間作用型 Ca チャネル遮断薬を追加し、適宜増量する。登録時点で既に長時間作用型 Ca チャネル遮断薬を使用している場合は、ステップ 3 に進む。

#### ステップ 3:

降圧利尿薬、 $\beta$  遮断薬、 $\alpha$  遮断薬の順に適宜追加する。

薬物の減量、中止は担当医師の判断で行う。その際、どの薬剤を中止するか、もしくはどの程度減量するかに関しては、担当医師の判断に任せる。また、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬からアンジオテンシン変換酵素阻害薬への変更、アンジオテンシン変換酵素阻害薬からアンジオテンシン II 受容体拮抗薬への変更、および同一分類内の異なる製剤への変更についても担当医師の判断で随時実施してよい。

登録時に高血圧の治療薬として長時間作用型 Ca チャネル遮断薬のみを使用している場合は、最初の3ヶ月間で目標値に達しない際には、可能であれば、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬またはアンジオテンシン変換酵素阻害薬に変更し、ステップ 1 の治療を行う。あるいは、長時間作用型 Ca チャネル遮断薬にアンジオテンシン II 受容体拮抗薬またはアンジオテンシン変換酵素阻害薬を追加し、最大用量まで増量した後に目標値を達成できない場合はステップ 3 の治療を行う。いずれのステップに入るかについては、担当医師の判断で実施してよい。

#### 血圧目標値達成後の管理

上記期間以降も目標値を達成している場合は、各ステップでの治療をそのまま継続する（ただし、薬物の減量、中止は担当医師の判断で行ってよい）。

その後血圧が目標値を上回るようになった際には以下のような治療を行う。

ステップ 1, 2 の治療を行っている場合には、可能であれば同一ステップ内での薬剤の増量・追加、もしくは食事・運動療法の強化等を行い、血圧の値が3回続けて目標を上回

った場合には、次のステップの治療を行う。

ステップ3の治療を行っている場合には、可能であれば薬剤の増量・追加、もしくは食事・運動療法の強化等を行い、目標値を達成するよう治療を行う。

注：登録時に高血圧の項目に該当しなかった場合、目標を達成していれば治療をそのまま継続する。高血圧の項目に該当しなかったが目標を達成していない場合には治療を継続し3ヶ月間経過を観察する。観察期間終了時に目標を達成した場合はその治療を継続するが、その後目標値を上回った時点で、以下に従う。

内服なし → ステップ1に入り、アンジオテンシンII受容体拮抗薬（以下 ARB）またはアンジオテンシン変換酵素阻害薬（以下 ACEI）の常用量を投与

ARB または ACEI のみ → ステップ1に入り、投与中の薬剤最大用量まで適宜増量する（ARB, ACEI を2剤以上用いている場合は、うち1剤が最大投与量になるようにする）

長時間作用型 Ca チャンネル遮断薬(以下 CCB) + ARB または ACEI → ARB または ACEI を薬剤最大用量まで適宜増量する。その後はステップ3に入る。

CCB のみ → ARB または ACEI に変更し、ステップ1に入る。あるいは、ARB または ACEI の常用量を追加し薬剤最大用量まで適宜増量し、その後はステップ3に入る。いずれの方法を選択するかは、担当医師の判断で実施してよい。

### 8.3.2 従来治療群

従来治療群では、血圧コントロールの目標値を、「収縮期血圧 130 mmHg 未満かつ拡張期血圧 80 mmHg 未満」（外来受診時の血圧）とし、ガイドラインに基づいて、担当医師が適切な治療法を選択する。

### 8.3.3 目標値の設定根拠

強化療法群の目標値は、海外の大規模ランダム化比較試験に結果に基づいて設定した。まず、2型糖尿病患者を対象とした UKPDS 36 では、血圧を厳格にコントロールした 1148 名のデータを用いて、年齢・性・人種で補正した糖尿病合併症イベント発生率と収縮期血圧との関係を解析した結果、収縮期血圧が約 115～170 mmHg の範囲では血圧低下に応じて糖尿病合併症の発生が単調減少することが示された（BMJ 2000;321:412-9）。また、血圧のコントロールが心血管系の死亡に及ぼす影響を評価した 61 の前向き試験を対象としたメタアナリシスでは、40 歳以上を 10 歳きざみで分割したあらゆる年代で血圧低下が心血管死を単調減少することが示された（Lancet 2002;360:1903-13）。このメタアナリシスでは、降圧目標を「収縮期 120 mmHg 未満／拡張期 75 mmHg 未満」にした場合、リスクが最も低下することが示されており、強化療法群の目標値にはこの値を採用した。

従来治療群の目標値は、ガイドラインに従い「収縮期 130 mmHg 未満／拡張期 80 mmHg 未満」とした。

## 8.4 脂質の管理

### 8.4.1 強化療法群

強化療法群では、「LDL コレステロール 80 mg/dL 未満，かつ中性脂肪 120 mg/dL 未満，かつ HDL コレステロール 40 mg/dL 以上」を目標値とする。ただし，冠動脈疾患の既往のある場合には LDL コレステロールの目標値を 70mg/dL 未満とする。中性脂肪が 150 mg/dL 以上の場合には LDL の代わりに non-HDL コレステロール(=総コレステロール-HDL コレステロール)で評価する。non-HDL コレステロールの目標値は LDL の目標値+30 とする。すなわち冠動脈疾患の既往のない場合には non-HDL コレステロールの目標値を 110 mg/dL 未満，冠動脈疾患の既往のある場合には 100 mg/dL 未満とする。

まず定められた食事および運動療法を実施し（登録時点ですでに高脂血症治療薬を使用している場合は，その内服を継続しながら目標値を目指す。ただしフィブラートは中止する），最初の 3 ヶ月間で目標値に達しない場合は以下のステップで高脂血症治療薬を使用する。

各ステップの治療は 3 ヶ月間維持し，3 ヶ月間の治療にもかかわらず目標値に達しない場合，次ステップに移行する。

なお，いずれのステップにおいても，食事および運動療法は継続する。

#### ステップ 1：

LDL-C(non-HDL-C)あるいは中性脂肪が目標に達していない場合には，アトルバスタチン，ピタバスタチン，ロスバスタチンのいずれか 1 製剤の常用量を使用する。

#### ステップ 2：

ステップ 1 で使用した薬剤を承認用量の上限まで増量していく。

#### ステップ 3：

ステップ 2 で使用した薬剤に，陰イオン交換樹脂，エゼチミブのいずれかまたは双方を適宜追加する(追加順序は問わない)。

なお，ステップ 1，ステップ 2 で LDL コレステロール(non-HDL コレステロール)が目標値に達したのちも中性脂肪が目標値(120 mg/dL 未満)に達しない場合，およびステップ 3 の段階で中性脂肪が目標値に達していない場合には，イコサペント酸エチルを併用する。

また，全経過を通じ，低 HDL 血症に対しては運動，禁煙，チアゾリジン誘導体の投与により改善を目指す。

薬物の減量，中止は担当医師の判断で行う。その際，どの薬剤を中止するか，もしくはどの程度減量するかに関しては，担当医師の判断に任せる。またアトルバスタチンからピタバスタチン，ロスバスタチンへの変更，ピタバスタチンからアトルバスタチン，ロスバスタチンへの変更，ロスバスタチンからアトルバスタチン，ピタバスタチンへの変更については担当医師の判断で随時実施してよい。

### 脂質目標値達成後の管理

上記期間以降も目標値を達成している場合は、各ステップでの治療をそのまま継続する（ただし、薬物の減量、中止は担当医師の判断で行ってよい）。

その後脂質の値が目標値を上回るようになった際には以下のような治療を行う。

ステップ 1, 2 の治療を行っている場合には、可能であれば同一ステップ内での薬剤の増量・追加（イコサペント酸エチル）、もしくは食事・運動療法の強化等を行い、脂質の値（LDL-コレステロール（non-HDL コレステロール）、中性脂肪）が 3 回続けて目標値を上回った場合には、次のステップの治療を行う。

ステップ 3 の治療を行っている場合には、可能であれば薬剤の増量、もしくは食事・運動療法の強化等を行い、目標値を達成するよう治療を行う。

注：登録時に強化療法群に割付られた症例が、フィブラートを服用していた場合、これを中止する。登録時に脂質代謝異常の項目に該当しなかった場合、目標を達成していれば治療をそのまま継続する。脂質代謝異常の項目に該当しなかったが目標を達成していない場合には治療を継続し 3 ヶ月間経過を観察する。観察期間終了時に目標を達成している場合はその治療を継続するが、その後目標値を上回った時点で脂質代謝異常に対する投薬をすべて中止し、アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチンのいずれか 1 剤の投与を開始する。投与量は担当医師の判断に任せ、投与量によりステップ 1 または 2 に入り、その後は脂質の治療ステップに従う。

### 8.4.2 従来治療群

従来治療群では、脂質コントロールの目標値を「LDL コレステロール 120 mg/dL 未満、かつ中性脂肪 150 mg/dL 未満」とする。ただし、冠動脈疾患の既往がある場合には LDL コレステロールの目標値を 100 mg/dL 未満とする。ガイドラインに基づいて、担当医師が適切な治療法を選択する。

### 8.4.3 目標値の設定根拠

強化療法群の目標値は、海外のランダム化比較試験およびそれらを用いた解析の結果に基づいて設定した。まず、高脂血症患者を対象としたランダム化比較試験のデータを用いて LDL コレステロール値と冠動脈疾患の 1 次予防効果を解析した結果、LDL コレステロール値が 90 から 210 mg/dL の範囲では、LDL コレステロールの低下に応じて冠動脈疾患の発症が単調減少することが示されている（*Atherosclerosis* 1999;143(Suppl.1):S17-S21, *Lancet* 2003;361:1149-58）。2 次予防効果を評価した解析でも、LDL コレステロール値が 50 から 190 mg/dL の範囲では、LDL コレステロールの低下に応じて冠動脈疾患の発症が単調減少することが示されている（*JACC* 2004;43:2142-6）。さらに、2 型糖尿病患者を対象とした CARDS では、脂質代謝の改善が心血管系イベントの発症を減少することが報告されている（*Lancet* 2004;364:685-96）。なお、高中性脂肪血症のある場合には、Friedewald の計算式による LDL の推定が不正確になること、LDL コレステロール以外の動脈硬化性リポ蛋

白の影響も無視できなくなることを、から治療目標を LDL コレステロールでなく non-HDL コレステロールとした。

従来治療群の目標値は、ガイドラインに従い、冠動脈疾患の既往がない場合の目標値を「LDL コレステロール 120 mg/dL 未満，中性脂肪 150 mg/dL 未満」，既往がある場合の目標値を「LDL コレステロール 100 mg/dL 未満」とした。

## 8.5 その他の治療

強化療法群，従来治療群ともに，被験者に心血管病変の既往がある場合，糖尿病診療ガイドラインに基づき低用量アスピリン(腸溶錠)などの抗血小板薬，抗凝固薬の投与を行う。既にこれらの薬剤が投与されている場合は強化療法群，従来治療群ともその投薬を継続する。

8.2, 8.3, 8.4 に規定した血糖値，血圧，脂質に対する治療薬以外の薬剤については，担当医師の判断で使用して差し支えない。

## 8.6 ランダム割付け

試験治療への割付けは試験統計家の責任のもとに行い，試験に参加する医療機関および医師には割付けコードを開示しない。割付けには，心血管病変(心筋梗塞，脳卒中，冠動脈バイパス術，経皮的冠動脈形成術，脳血行再建術<sup>\*1</sup>，脳血管再建術<sup>\*2</sup>)の既往の有無，男女比，年齢（60歳以上，60歳未満），HbA1c（8.5%以上，8.5%未満）を調整因子とした動的割付けを用い，そのアルゴリズムは試験統計家が本計画書とは別に定める文書に記録する。

注) 脳血行再建術<sup>\*1</sup>：頸動脈内膜剥離術，経皮的血管形成術，ステント留置術

脳血管再建術<sup>\*2</sup>：血栓溶解

## 9. 観察・評価スケジュール

表3に観察・評価スケジュールの概要を示した。

表3. 観察・評価スケジュールの概要<sup>\*1</sup>

	同意 取得時 <sup>*2</sup>	本登録時	定期 来院時 <sup>*3</sup>	6ヶ月 ごと	12ヶ月 ごと
身長		○			○
ウエスト周囲径		○			○
体重		○	○	○	○
血圧	○	○	○	○	○
血糖, HbA1c <sup>*4</sup>	○	○	○	○	○
総コレステロール, LDL-C <sup>*5</sup> (non-HDL-C <sup>*6</sup> ), HDL-C, 中性脂肪	○	○	○	○	○
血液学検査 <sup>*7</sup> , 肝・腎機能検査 <sup>*8</sup> , CPK, 血清電解質(Na, K <sup>*9</sup> , Cl)	○	○	○	○	○
尿中アルブミン <sup>*10</sup> , 尿中クレアチ ニン(同一検体で測定)		○	(○) <sup>*11</sup>	○	○
BNP	(○) <sup>*12</sup>				
胸部 X 線, 心電図, 眼底検査	○				○
中央で集中測定する項目 <sup>*13</sup>		○			○

注) <sup>\*1</sup> 同意取得時(同意取得時から仮登録を行う前まで), 本登録時および12ヶ月ごとに実施する検査の血液検査は空腹時に行う。

<sup>\*2</sup> 同意取得時の検査は, 同意取得時から仮登録を行う前までに実施する。

なお, 必要な項目は血圧, HbA1c, 総コレステロール, LDL コレステロール(non-HDL  
コレステロール), HDL コレステロール, 中性脂肪

胸部 X 線, 心電図, 眼底検査 (眼科医が検査)

(これら3項目は同意取得日の半年前までの検査結果を用いてよい)

肝・腎機能検査(血清クレアチニン), BNP (除外基準に該当する可能性がある場合のみ)。

<sup>\*3</sup> 被験者の通院スケジュールにあわせて, 全試験期間を通して定期的に測定する。

<sup>\*4</sup> 安定型のみを測定し, 標準検体で補正する。

<sup>\*5</sup> Friedewald の計算式(LDL-C=総コレステロール-HDL-C-中性脂肪×1/5)により算出。

但し, 中性脂肪が400 mg/dL 以上の場合には使用不可

<sup>\*6</sup> non-HDL-C=総コレステロール-HDL-C により算出

<sup>\*7</sup> 白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板数

<sup>\*8</sup> AST, ALT,  $\gamma$ -GTP, LDH, BUN, 血清クレアチニン

<sup>\*9</sup> K が5.6~5.9 mEq/L の場合, 再検査を実施する。K が6.0 mEq/L 以上の場合, 再検査を実施し, かつ適切な処置を行う。

<sup>\*10</sup> 尿中クレアチニン1g当たりの排泄量。本登録時および12ヶ月ごとに実施する検査は早朝尿で行う。

- \*<sup>11</sup> 腎症イベント発生時には3ヶ月以内に早朝尿にて再検査で確認する(10.3項参照)。
- \*<sup>12</sup> 除外基準に該当する可能性がある場合(心筋梗塞, 狭心症(既往を含む), 冠動脈バイパス術の既往, 経皮的冠動脈形成術の既往, その他の心疾患, 心電図上左室肥大の所見, 心電図上異常所見)
- \*<sup>13</sup> 項目および実施時期は第9.6項に記載した。

[各種検査実施日の許容範囲]

- ・ 定期来院時, 6ヶ月ごと, 12ヶ月ごとに実施する検査(胸部X線, 心電図, 眼底検査を除く)については基準日の±1ヶ月以内に実施する。
- ・ 胸部X線, 心電図, 眼底検査については, 仮登録時は同意取得日から半年前までの検査結果を用いてよい。また, 12ヶ月ごとに実施するこれらの検査においては基準日±2ヶ月以内に実施する。
- ・ 本登録は, 同意取得日の翌日以降3ヶ月以内に実施する。

### 9.1 同意取得時(同意取得時から仮登録を行う前まで)に調査する項目

担当医師は, 被験者の同意取得後, 仮登録を行うまでに以下の項目を調査する。血液検査は空腹時に行う。

血圧

HbA1c, 総コレステロール, LDLコレステロール(non-HDLコレステロール), HDLコレステロール, 中性脂肪

胸部X線, 心電図, 眼底検査(眼科医が検査)

(これら3項目は同意取得日の半年前までの検査結果を用いてよい)

肝・腎機能検査(血清クレアチニン), BNP(除外基準に該当する可能性のある場合のみ)。

### 9.2 本登録時に調査する項目

担当医師は, 被験者の本登録時に以下の項目を調査する。血液検査は空腹時に行う。

身長, 体重, 血圧, ウエスト周囲径

空腹時血糖, HbA1c, 総コレステロール, LDLコレステロール(non-HDLコレステロール), HDLコレステロール, 中性脂肪

血液学検査(白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板数), 肝・腎機能検査(AST, ALT,  $\gamma$ -GTP, LDH, BUN, 血清クレアチニン), 血清電解質(Na, K, Cl), CPK, 尿中アルブミン(早朝尿で測定する), 尿中クレアチニン(尿中アルブミンと同一検体で測定), 家族歴, 既往最大体重, 罹病期間

### 9.3 定期的な来院時に調査する項目

以下の項目を調査する。血液検査は空腹時でなくとも可とする。

体重, 血圧

血糖, HbA1c, 総コレステロール, LDLコレステロール(non-HDLコレステロール), HDL

コレステロール, 中性脂肪

血液学検査(白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板数), 肝・腎機能検査(AST, ALT,  $\gamma$ -GTP, LDH, BUN, 血清クレアチニン), 血清電解質(Na, K, Cl), CPK

#### 9.4 6 ヶ月間隔で調査する項目

以下の項目を調査する。血液検査は空腹時でなくとも可とする。

体重, 血圧

血糖, HbA1c, 総コレステロール, LDL コレステロール(non-HDL コレステロール), HDL コレステロール, 中性脂肪

血液学検査(白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板数), 肝・腎機能検査(AST, ALT,  $\gamma$ -GTP, LDH, BUN, 血清クレアチニン), 血清電解質(Na, K, Cl), CPK

尿中アルブミン, 尿中クレアチニン(尿中アルブミンと同一検体で測定)

#### 9.5 12 ヶ月間隔で調査する項目

以下の項目を調査する。血液検査は空腹時に行う。

身長, 体重, 血圧, ウエスト周囲径

空腹時血糖, HbA1c, 総コレステロール, LDL コレステロール(non-HDL コレステロール), HDL コレステロール, 中性脂肪

胸部 X 線, 心電図, 眼底検査 (眼科医が検査)

(これら 3 項目は基準日の $\pm$ 2 ヶ月の検査結果を用いてよい)

血液学検査(白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板数), 肝・腎機能検査(AST, ALT,  $\gamma$ -GTP, LDH, BUN, 血清クレアチニン), 血清電解質(Na, K, Cl), CPK, 尿中アルブミン(早朝尿で測定する), 尿中クレアチニン(尿中アルブミンと同一検体で測定)

#### 9.6 中央で集中測定する項目

高感度 CRP, インスリン, アディポネクチン, グリコアルブミンは中央で一括して測定する。測定は定期検査と同一の検体で行うこととする。測定時期は高感度 CRP, インスリン, グリコアルブミンは本登録時と 12 ヶ月ごと, アディポネクチンは本登録時と試験終了時とする。

## 9.7 その他の調査

被験者に対してアンケート調査を行う。調査時期は本登録前<sup>\*1</sup>、1年後、3年後、試験終了時とする。また試験治療中止症例に関しては、試験治療中止時にアンケート調査を施行する。詳細は別途記載する。

注) 本登録前<sup>\*1</sup>：同意取得後、本登録時まで実施する。

## 9.8 データセンターへの報告

被験者に大血管症または細小血管症が発現した場合は、その所見名、発現日、糖尿病との因果関係をデータセンターに報告する。

エンドポイント判定のために、心筋梗塞または冠動脈イベントがみられた場合には、当該被験者の適格性判定に用いた心電図チャートの写しおよびイベント発生時の心電図チャートの写しをデータセンターに提出する。心電図チャートの写しは、被験者個人が特定不可能な状態でデータセンターに提出する。

## 9.9 データセンターからの確認

データセンターは、強化療法群に割付けた被験者の体重、HbA1c、血圧、脂質の状況を6ヶ月ごとに問い合わせ、各目標値を達成しているかどうかを確認する。目標値を達成していない場合は、目標値を達成するように促す。

## 9.10 一斉調査

本試験期間中、イベントの発生状況を調査するための一斉調査を定期的実施し、本試験が計画通りに進捗しているかについて確認する。

一斉調査では、調査対象期間中に起こったイベントについて調査を行う。調査項目は、イベント名、その発生日、イベント判定に関する検査日およびイベントの内容、イベントなしの場合はその旨と最終確認日とする。

## 10. 有効性の評価

### 10.1 主要評価項目

主要評価項目は、「心筋梗塞，冠動脈バイパス術，経皮的冠動脈形成術，脳卒中，頸動脈内膜剥離術，経皮的脳血管形成術，頸動脈ステント留置術，死亡のいずれかの発生」とする。死亡の原因は問わない。

### 10.2 副次評価項目

以下の 1, 2, 3, 4 を副次評価項目とする。

1. 心筋梗塞，脳卒中，死亡のいずれかの発生
2. 腎症の発症または増悪
3. 下肢血管イベント(下肢切断，下肢血行再建術)の発生
4. 網膜症の発症または増悪

### 10.3 エンドポイントの定義

#### A) 心筋梗塞

典型的な症状(持続する激しい胸痛など)，心電図変化，検査値異常(心筋酵素，トロポニン T の上昇)，画像所見(冠動脈造影，心筋シンチグラフィ，マルチスライス CT 等)のいずれかがあり，医師により診断されたもの。

#### B) 脳卒中

新規に出現した 24 時間以上持続する巣症状があり，医師により診断されたもの。(CT または MRI/MRA 等によって責任病変が確認されることが望ましい)

#### C) 腎症の発症または増悪

尿中アルブミン(尿中クレアチニン 1g あたりの排泄量とする)を

正常 (尿中アルブミン 30 mg/g・Cr 未満)

マイクロアルブミン尿 (尿中アルブミン 30 mg/g・Cr 以上 300 mg/g・Cr 未満)

マクロアルブミン尿 (尿中アルブミン 300 mg/g・Cr 以上)

の 3 段階に分類し，

- a. 正常からマイクロまたはマクロアルブミン尿への進展
- b. マイクロアルブミン尿からマクロアルブミン尿への進展
- c. 血清クレアチニン値が登録時の 2 倍以上に上昇
- d. 末期腎不全(永続的透析導入，腎移植)

のいずれかがおこった時点イベントの発生とする。

ただし，a, b については登録時に比し 30%以上の増加を認めた場合 3 ヶ月以内に再検査し（早朝尿）を実施し、再検査（早朝尿）の値も登録時に比し 30%以上増加した場合をイベントとする。c についても 3 ヶ月以内に再検査を実施する。

a,b,c いずれにおいても，イベント発生は 1 回目の時点とする。

また，尿中アルブミン値の変化および換算式から求めた GFR の年次低下速度をあわせ

て評価する。

D) 網膜症の発症または増悪

- a. 網膜症なしから非増殖性網膜症(単純性または前増殖性網膜症)または増殖性網膜症への進展
  - b. 非増殖性網膜症(単純性または前増殖性網膜症)から増殖性網膜症への進展
  - c. 網膜症が原因と考えられる失明
- のいずれかが、一眼もしくは両眼におこった時点をイベントの発生とする。

#### 10.4 エンドポイントの判定

大血管合併症、腎症、網膜症のそれぞれについて判定委員会を設置し、主要および副次評価項目の各イベントを定義する。

#### 10.5 イベントの報告

被験者が本試験に登録された後、エンドポイントに関する新たなイベントが認められた場合、担当医師はデータセンターに当該イベントを報告する。エンドポイント判定委員は、6ヶ月に1回開催する委員会で個々のイベントの内容を討議する。

主要または副次評価項目として設定したイベントが観察された場合も試験を継続し、他のイベントの発現を観察する。

## 11. 安全性の評価

### 11.1 用語の定義

本試験では、「有害事象」「副作用」を以下のように定義する。

- ・ 有害事象

試験治療を受けた後に生じた好ましくない（または意図しない）症状および徴候（臨床検査値の異常を含む）のすべてを指し、試験治療との因果関係の有無は問わない。すなわち、たとえ試験治療との因果関係が否定できるとしても、試験治療を受けた被験者に生じた好ましくない症状および徴候は、すべて「有害事象」として記録する。

本試験では、試験開始後に新たに発現または悪化した症状、徴候に加えて、試験開始後に生じた臨床検査値の好ましくない変化を有害事象として扱う。

- ・ 副作用

試験治療を受けた後に生じた好ましくない（または意図しない）症状および徴候（臨床検査値の異常を含む）のうち、試験治療との因果関係が否定できないものを指す。すなわち、上記で定義した「有害事象」のうち、試験治療との因果関係を完全には否定できないものを副作用として扱う。

### 11.2 有害事象の収集

試験中、担当医師は以下の手順で有害事象を収集する。

手順 1:

問診時に「この〇週間、何か気になる症状はありましたか」といった質問をし、被験者の自発報告を引き出す。

手順 2:

問診またはチェックリストによって特定の症状の有無を確認する。ここで確認する症状は、低血糖、浮腫、動悸、息切れの4症状に限定する。

手順 3:

被験者自身は自覚していない徴候を聴打診等によって収集する。さらに、臨床検査値またはバイタルサインの測定結果から臨床的に意味のある変化を同定する。どのような検査値等の変化を「臨床的に意味がある」とするかは、個々の担当医師の判断で決定してよい。

担当医師は、症状・徴候・臨床的に意味のある検査値の変化のうち、試験開始後に新たに発現または悪化したものを「有害事象」として扱い、適切な処置を行うとともに有害事象が消失、軽快または試験開始前の状態に復するまで調査し、有害事象の名称、発現日、程度、試験治療との関連性、重篤度、処置（試験薬剤の減量、中止、他剤の使用など）、転帰および転帰確認日を症例報告書に記載する。

なお、有害事象が消失、軽快または試験開始前の状態に復していない時点で、担当医師が追跡調査を不要と判断した場合は、その理由を症例報告書に記入する。

### 【設定根拠】

有害事象の収集方法を規定した理由は、被験者の自発報告に頼る（passive surveillance）か、特定の症状を問診やチェックリストで収集する（active surveillance）かで、有害事象の発現割合が大きく変化するためである。本試験は多施設共同試験であり、有害事象の収集方法を規定しなければ、個々の医療機関から得られた安全性データを併合することができない。今回のような試験であれば、通常、有害事象は passive surveillance で収集するが、本試験では厳格な血糖コントロールを目指すため重篤な低血糖、特に高齢者の低血糖を極力予防するため、またチアゾリジン誘導体を使用することから、重大な有害薬物反応である心不全の前兆を捕らえる目的で、低血糖、浮腫、動悸、息切れの4症状は active surveillance で収集することとした。

有害事象の収集に関する参考文献

- 1) Food and drug administration center for drug evaluation and research. Reviewer guidance: Conducting a clinical safety review of a new product application and preparing a report on the review. (<http://www.fda.gov/cder/guidance>)
- 2) Ioannidis JPA, Evans SJW, Gøtzsche PC, O'Neill RT, Altman DG, Schulz K, et al. Better reporting of harms in randomized trials: An extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med* 2004;141; 781-788.
- 3) Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. *Fundamentals of clinical trials*. 3rd ed. New York: Springer; 1998.

### 11.3 有害事象の程度，関連性

有害事象が発現した場合、担当医師は以下の基準を参考にして有害事象の程度を3段階で判定する。

軽度	症状または徴候が認められるが、無処置で試験の継続が可能な状態
中等度	症状または徴候が認められるが、試験薬剤の減量、他剤の投与などの処置をすれば、試験の継続が可能な状態
高度	日常的活動が不能となる、または臨床状態に重大な影響が認められ、試験薬剤の投与中止が必要と考えられる状態

次に、以下の基準を参考として有害事象と臨床試験薬との関連性を4段階で判定する。なお、「関連なし」と判定した場合は、判定理由を症例報告書に記載する。

関連なし	試験薬剤以外の要因で発現したことが明確に説明できるもの
関連あるかもしれない	試験薬剤以外の要因で発現したと推定できるものの、試験薬剤との関連が完全には否定できないもの
多分関連あり	試験薬剤以外の要因で発現した可能性が低いもの
関連あり	試験薬剤の投与時期と有害事象の発現との間に時間的な関連があるなど、試験薬剤が要因であることが強く推定できるもの または、試験薬剤以外の要因では当該有害事象の発現を説明できないもの

「関連なし」以外を副作用として扱う。

## 11.4 重篤な有害事象

### 11.4.1 用語の定義

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

意識障害を伴う重症低血糖

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。

### 11.4.2 報告の手順

重篤な有害事象が発現した場合、担当医師は、試験治療との関連性にかかわらず、発生を知りえてから72時間以内に研究事務局へその内容を報告する。

なお、個々の医療機関の長への報告期限については、各医療機関が定める規定に従うこととする。同様に、厚生労働省事業「医薬品等安全性情報報告制度」による医療機関から厚生労働省医薬局への自発報告、薬事法に基づく「企業報告制度」による医療機関から企業への自発報告についても医療機関の規定に従う。

### 11.4.3 研究リーダーおよび研究事務局による評価

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含む対応方法をデータセンターおよび参加医療機関に連絡する。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、有害事象の発生を知り得てから 72 時間以内に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、医療機関から送付された「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、安全性評価委員会に審査を依頼する。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・医療機関への連絡・研究計画書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。

## 11.5 定期モニタリングによる有害事象の分析

研究リーダーおよび研究事務局は、データセンターが定期モニタリングに基づ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、必要に応じて医療機関への連絡、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。

## 11.6 予想される有害事象

予想される有害事象の内容および発現割合については、実際に使用する薬剤の添付文書および製品情報概要を参照すること。

たとえば、低血糖、浮腫、心不全、悪心・嘔吐・不快感などの消化器症状、貧血、動悸、発疹、湿疹、CPK 高値、横紋筋融解症、乳酸アシドーシス、白血球減少、血小板減少、高カリウム血症、GOT・GPT 等の検査値異常が、予想される有害事象として考えられる。

## 12. 統計解析

### 12.1 目的

統計解析の主目的は、従来治療を対照とした場合の強化療法群の優越性を検証することである。主要評価項目は「心筋梗塞、冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈形成術、脳卒中、頸動脈内膜剥離術、経皮的脳血管形成術、頸動脈ステント留置術、死亡のいずれかの発生」とし、強化療法群は従来治療群よりもイベントフリー生存期間（心筋梗塞、冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈形成術、脳卒中、頸動脈内膜剥離術、経皮的脳血管形成術、頸動脈ステント留置術、死亡のいずれかが発生するまでの期間）が有意に長いことを検証する。すなわち、本試験の帰無仮説（ $H_0$ ）および対立仮説（ $H_1$ ）は以下ようになり、 $H_1$ を採択す

る場合は強化療法が有用な治療法であると結論する。

$H_0$  : 心筋梗塞, 冠動脈バイパス術, 経皮的冠動脈形成術, 脳卒中, 頸動脈内膜剥離術, 経皮的脳血管形成術, 頸動脈ステント留置術, 死亡のいずれかの発生をイベントとしたとき, 強化療法群と従来治療群とのイベントフリー生存期間は等しい。

$H_1$  : 心筋梗塞, 冠動脈バイパス術, 経皮的冠動脈形成術, 脳卒中, 頸動脈内膜剥離術, 経皮的脳血管形成術, 頸動脈ステント留置術, 死亡のいずれかの発生をイベントとしたとき, 強化療法群のイベントフリー生存期間は従来治療群よりも長い。

また本試験では, 以下の 1~4 を副次評価項目とした。

1. 心筋梗塞, 脳卒中, 死亡のいずれかの発生
2. 腎症の発症または増悪
3. 下肢血管イベント(下肢切断, 下肢血行再建術)の発生
4. 網膜症の発症または増悪

このうち, 腎症の発症および増悪も重要なイベントであることから, これらのイベントフリー生存期間についても優越性を検証することとした。副次評価項目 1 で強化療法群の優越性が検証できた場合は, 強化療法を有用な治療法と結論づけることとする。主要評価項目と副次評価項目は独立でないため, リサンプリング法によって推論の多重性を調整する。

なお, 副次評価項目 2 は主要評価項目を補足する目的で設定したものである。したがって, 本項目に対しては探索的な解析のみを実施し, 主要な結論の根拠とはしない。すなわち, 強化療法が従来治療よりも大血管合併症を抑制するかどうかは主要評価項目の解析結果から判断する。

## 12.2 解析の対象

イベントフリー生存期間に関する仮説検定は「適格と判定されたすべての被験者」を対象とする。被験者の適格性は, 研究リーダー, 研究事務局および試験統計家が決定する。副次的に, 「試験に登録されたすべての被験者」を対象とした解析も行い, 結論の安定性を確認する。

## 12.3 解析方法

### 12.3.1 主解析

記述統計 :

「心筋梗塞, 冠動脈バイパス術, 経皮的冠動脈形成術, 脳卒中, 頸動脈内膜剥離術, 経皮的脳血管形成術, 頸動脈ステント留置術, 死亡のいずれかの発生」をイベントとし, イベントフリー生存期間(心筋梗塞, 冠動脈バイパス術, 経皮的冠動脈形成術, 脳卒中, 頸動脈内膜剥離術, 経皮的脳血管形成術, 頸動脈ステント留置術, 死亡のいずれかが発生するまでの期間), 年次イベントフリー生存割合等を Kaplan-Meier 法によって算出し, Greenwood の公式を用いて 95%信頼区間を算出する。

仮説検定：

「心筋梗塞，冠動脈バイパス術，経皮的冠動脈形成術，脳卒中，頸動脈内膜剥離術，経皮的脳血管形成術，頸動脈ステント留置術，死亡のいずれかの発生」をイベントとし，強化療法群のイベントフリー生存期間は従来治療群よりも長いことを検証する目的で，動的割付の調整因子を層とした log-rank 検定を用いる。ただし，調整因子のうちの「施設」は層に含めない。

強化療法群のイベントフリー生存期間が従来治療群を統計学的に有意に上回った場合，強化療法群が有用な治療法であると結論し，仮説検定は両側で有意水準は 5%とする。

Effect size の推定：

Cox の比例ハザードモデルを用いて上記イベントのハザード比（強化療法／従来治療）とその 95%信頼区間を算出する。回帰分析のモデルには，施設を除いた割付け調整因子を組み入れる。ただし，評価に影響を及ぼす可能性のある背景因子が認められた場合は，その因子も回帰分析のモデルに組み入れる。詳細については解析計画書に定めることとする。

### 12.3.2 副次解析

記述統計：

副次評価項目をイベントとし，イベントフリー生存期間（副次評価項目または死亡のいずれかが発生するまでの期間），年次イベントフリー生存割合等を Kaplan-Meier 法によって算出し，Greenwood の公式を用いて 95%信頼区間を算出する。

仮説検定：

副次評価項目をイベントとし，強化療法群のイベントフリー生存期間は従来治療群よりも長いことを検証する目的で，動的割付の調整因子を層とした log-rank 検定を用いる。ただし，調整因子のうちの「施設」は層に含めない。

副次解析で強化療法群の優越性が検証できた場合は，強化療法を有用な治療法と結論づける。ただし，主要評価項目と副次評価項目とは独立でないため，リサンプリング法によって推論の多重性を調整する。厳密に言えば，この調整方法は試験全体での第 1 種の過誤を増大する。ただし，主要評価項目に対しては第 1 種の過誤を適切な水準（両側 5%）に保つため，この調整方法は妥当なものと判断した。

Effect size の推定：

Cox の比例ハザードモデルを用いて上記イベントのハザード比（強化療法／従来治療）とその 95%信頼区間を算出する。回帰分析のモデルには，施設を除いた割付け調整因子を組み入れる。ただし，割付けコードを伏せた状態でのデータのレビューの結果，予後に影響を及ぼす可能性のある背景因子が認められた場合は，その因子も回帰分析のモデルに組み入れる。

### 12.3.3 その他の解析

主解析の結果を補足する目的で、副次評価項目に対して、3種類の解析（記述統計、仮説検定、Effect size の推定）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。

また、安全性の解析として、有害事象発生割合を比較する目的で Fisher の直接確率計算法を実施するとともに、発生割合の差の 95%信頼区間を算出する。信頼区間の算出には 2 項分布に基づく正確な方法を用いる。

その他、必要に応じて、探索的な解析を追加する。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。

## 12.4 中間解析及び試験評価委員会

### 12.4.1 中間解析

本試験の主目的が達成されたかどうかを評価する目的で以下に記載する 3 回の中間解析を予定する。中間解析はデータセンターにて独立統計解析者が実施する。

- ・登録終了後早期
- ・登録終了後 1 年
- ・登録終了後 2 年

ただし、2007 年 6 月実施の一斉調査結果から集積状況が当初の予想より低いこと、イベント発生率も当初の予想より低いため、中間解析時期を

- ・2007 年 12 月
- ・2008 年 12 月
- ・2009 年 12 月
- ・2010 年 12 月
- ・2011 年 12 月

に実施する一斉調査のデータに基づき 5 回とする。

各時点の中間解析は、エンドポイント判定委員会が判定したデータを用いる。特に指定がない限り、中間解析中も被験者の登録は停止しない。中間解析の結果、試験の主目的が達成されたと判断した場合は試験を中止し、試験結果を公表する。

複数回の解析（5 回の中間解析および最終解析）に伴う第 1 種の過誤を制御し、試験全体の第 1 種の過誤を両側 5% に保つため、主要評価項目の解析では Lan & DeMets の  $\alpha$  消費関数を用いて多重性を調整する。 $\alpha$  消費関数には O'Brien & Fleming タイプを用いる。さらに参考として、ベイズ流の予測確率または条件付検出力を計算する。

中間解析によって強化療法群の優越性が検証できた場合は、原則として試験を中止する。強化療法群のイベント発生割合が従来治療群のそれを上回った場合は、仮説検定を実施せず、総合的に試験中止の可否を検討する。

詳細な中間解析計画は、研究リーダー、研究事務局、試験統計家および独立統計解析者

が協議して作成する。なお、1 回目の中間解析後は、解析計画および目標被験者数の変更  
に独立統計解析者は関与しない。

#### 12.4.2 解析結果の報告と審査

独立統計解析者は中間解析報告書を作成し、試験評価委員会に提出する。試験評価委員  
会は、提出された中間解析報告書等に基づいて試験継続の可否を審査し、主任研究者、財  
団事務局、研究リーダーに勧告する。

試験評価委員会が試験中止を勧告しない限り、試験評価委員会以外のいかなる者も中間  
解析の結果を知ることはできない。試験評価委員会は知りえた中間解析の結果を試験評価  
委員会以外のいかなる者にも開示しない責務を負う。この場合、研究リーダーも「試験評  
価委員会以外」に含める。

研究リーダーは試験評価委員会の勧告を受けて、試験継続、試験中止、試験計画の一部  
変更のいずれかを決定する。試験を中止または試験計画の一部を変更する場合、研究リー  
ダーは運営委員会にそれぞれ「試験中止許可願」「研究計画書改正願」を文書で提出す  
る。運営委員会はその内容を評価し、試験計画の一部変更する場合は中央倫理委員会の承  
認を得る。中央倫理委員会の承認を得た後、研究リーダーは試験計画の一部を変更するこ  
とができる。

研究リーダーは試験評価委員会の勧告内容に異議を申し立てることができる。試験評価  
委員会は異議に対して、再度審議の後に勧告を行うことができる。ただし、研究リーダー  
と試験評価委員会との間で意見を調整できなかった場合は、運営委員会が最終的な判断を  
する。

#### 12.4.3 早期中止の場合の追跡期間

中間解析結果に基づいて試験を中止する場合、その後の追跡期間は 2013 年 3 月までと  
する。

#### 12.4.4 最終解析

追跡期間終了後、データを固定した後に最終解析を行う。解析結果はデータセンターが  
最終解析報告書としてまとめ、研究リーダー、研究事務局、運営委員会、試験評価委員会  
に提出する。

研究リーダーおよび研究事務局は、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、運営委員会、中央倫理委員会、試験評価委員会に提出する。運営委員  
会が最終研究報告書を承認した時点で本試験は終了する。

### 13. 目標とする被験者数および設定根拠

目標とする被験者数は各群 1669 名、合計 3338 名とし、1 施設あたり 50 名以上の登録  
が可能な 81 施設で本試験を実施する。

この被験者数は、以下の根拠から算出した。

まず、虚血性心疾患の既往がないグループとあるグループとが 7:3 の比で構成され、1 年間の死亡を含むイベント発生率を従来治療群で 4.4%（既往なし、ありの各グループでそれぞれ 2.0%、10.0%）、強化療法群全体で 3.08%（それぞれ 1.395%、7.063%）と予測した。この予測を基に、登録期間 1 年、登録終了後の追跡期間 2 年 9 ヶ月という条件下で、強化療法群が優れることを有意水準両側 5%、検出力 90%で検証するために、Shoenfeld 及び Richter の方法を用いて被験者数を求めると、1 群あたりの被験者数は 1408 名、期待イベント数は 328 件となった。2007 年 6 月に実施した一斉調査の結果から、年間イベント発生割合を当初の約 1/2 とし、ハザード比は変えずに従来治療群 2.2%、強化療法群 1.5347%と予測した。その予測の下で登録を 2008 年 12 月まで（登録期間 2.5 年）、追跡を 2013 年 3 月（追跡期間 4.25 年）という条件に変更すると、期待イベント数は変わらず被験者数は両群合計で 3338 名であった。

ただし、データセンターが実施する定期モニタリングの結果、両群を合計したイベントの発生状況から考えて試験期間中に期待イベント数に到達しないと判断した場合、研究事務局は試験統計家と協議し、試験計画の改訂を中央倫理委員会に申請する。ここでいう試験計画の改訂とは、以下のいずれか、または両方を想定するものである。

- ①登録期間または追跡期間の延長
- ②被験者数の増加

登録期間中の最終登録被験者数は2542名であった。登録期間2.5年、追跡期間4.25年の設定では有意水準両側5%のままで検出力は80%以上となる。そこで、まだ有効中止を目的とした中間解析を実施していないため、期待イベント数250と変更する。

## 14. 倫理

### 14.1 倫理基準の遵守

本試験は、ヘルシンキ宣言、「臨床研究に関する倫理指針（平成 16 年厚生労働省告示第 459 号）」及びこれに関連する通知（平成 16 年 12 月 28 日医政発第 1228001 号）に従って実施する。本試験に関係するすべての研究者は、上記の倫理基準を遵守する責務を負う。

### 14.2 審査委員会

本試験の実施に先立ち、実施医療機関の審査委員会（医療機関が小規模であるなどの事由により当該医療機関に審査委員会を設置できない場合は、他の医療機関の長と共同で設置した審査委員会または民法第 34 条の規定に従った公益法人が設置した審査委員会）は本臨床試験の当該医療機関での実施可能性ならびに倫理的および科学的妥当性につき審査する。本試験は、審査委員会の承認を得た後に実施する。

審査委員会の審議結果が「修正の上で承認する」であった場合は、修正が選択基準や介入内容およびエンドポイントに関わりのないものである場合に限り、主任研究者および研究リーダーと協議の上、審議結果に基づいて実施計画書、同意説明文書等を修正した後、本

試験を実施する。

また、審査委員会は少なくとも1年に1回以上の頻度で本試験が適切に実施されているか否かを継続的に審査する。

### 14.3 被験者の同意

試験担当医師は、被験者が本試験に参加する前に以下の内容を説明する。

- 1) 本試験への参加は任意であること。
- 2) 試験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。
- 3) 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。

ここでいう同意撤回には、①試験治療は中止するが、その後の経過はデータとして提供してよい、②試験治療を中止するとともに、その後の追跡データの提供も撤回する、の2通りがあり、被験者はいずれかを選択できること。

- 4) 本試験に被験者として参加することが依頼された理由、病名および予想される予後の説明。
- 5) 本試験の内容（本試験を実施する理由。試験の目的、試験治療の内容、試験期間）
- 6) 研究者等の氏名および職名
- 7) 本試験が厚生労働省の戦略研究に基づく「臨床試験」であること。臨床試験と一般診療との違い。
- 8) 本試験に参加することによって期待される利益（注：推定する試験治療の「効果」を説明するのではない）。
- 9) 本試験への参加によって生ずる可能性のある不利益または不便。予想される有害事象の内容とそれらが生じた場合の対処法。
- 10) 費用負担と補償  
治療にかかる費用は保険制度でまかなわれ、健康被害が生じた場合の補償は一般診療の場合と同様であることの説明。
- 11) 被験者が希望する場合、他の被験者の個人情報保護や本試験の独創性の確保に支障がない範囲内で、試験計画等の資料を入手または閲覧できること。
- 12) 本試験に参加しない場合の治療方法
- 13) 個人情報の取扱い、個人情報の提供先

個人情報の守秘に最大の努力が払われること。試験期間内は継続的に情報を収集するため、被験者を正確に特定できるよう個人情報(カルテ番号、生年月日、イニシャル)を用いること。個人情報は当該医療機関のほかにはデータセンターのみに伝えられるが、データセンターに送られる情報のみでは名前などの特定は不可能なこと。

被験者が転院した場合、医療機関にデータセンターが連絡し、被験者本人から再度同意を得たうえで、診療情報を集める可能性があること。データセンターが連絡不能な場合は、研究リーダーの指定した者が住民基本台帳をもとに所在地での生死を確認する可能性があること。さらに総務省から許可を得た場合は、研究リーダーの指定し

た者が人口動態情報により死亡理由を調べる可能性があること。

モニタリングまたは監査によってカルテが閲覧されること。その場合も個人情報が秘匿されること。

14) 被験者を特定できないようにしたうえで、本試験の成果が公表されること。

15) データの二次利用

利用目的を審査したうえで運営委員会が承認した場合に限り、データを他の研究に提供する可能性があること（注：これはメタアナリシス等を想定したものである）。ただし、その場合は個人を特定できる情報を除いた形で提供すること。

16) 問い合わせ、苦情等の連絡の窓口

以上の内容を説明し、被験者に予定するものが試験の内容等を理解したことを確認したうえで、説明から1日以上の間隔をおいて、本試験参加の可否を打診する。試験参加に同意した場合は、本計画書とは別に用意する同意説明文書（または、用意した文書を基に個々の医療機関が改変し、当該医療機関の倫理審査員委員会が承認した同意説明文書）を用いて、被験者本人から文書で同意を取得する。同意書には、説明をした医師名、同意した被験者の氏名、同意年月日を記載し、被験者および医師の両者が署名する。

同意文書はコピーし、1部は被験者本人、1部は医療機関が保管する。原本はカルテに保管する。

#### 14.4 プライバシー保護と被験者識別

データセンターは、被験者の登録時に当該被験者の個人情報が医療機関から知らされる。しかし、登録後のデータセンターから各医療機関への照会には、登録時に発行する登録番号、カルテ番号を使用し、第三者が通信内容を傍受した場合でも直接被験者を識別できないように配慮する。

カルテ番号を用いる以上、個人情報漏洩の危険は常に存在するが、カルテ番号を用いないと、被験者の同定が医療機関側の個人情報管理に依存することになる。追跡期間が長期に渡り、転院または転居が生ずる可能性のある本試験の場合、医療機関の個人情報管理のみに頼ると被験者の同定が不可能となる危険性がある。追跡不能になる被験者数が増えれば、試験結果の信頼性が損なわれ、政策に反映することが困難になる。

以上から、本試験では個人を特定できる情報をデータセンターが扱うこととする。ただし、すべての研究者は個人情報の取扱いに配慮するとともに、被験者にも個人情報の取扱いの範囲と内容を事前に説明する。医療機関、データセンター、研究事務局間の個人情報のやりとりは、紙、電子媒体のいかにかわらず、郵送または直接の手渡しを原則とする。暗号化等の適切なセキュリティを図ることなく、個人情報を電子メールで送ることは禁止する。

## 15. 品質マネジメント

### 15.1 症例報告書の作成からデータ固定までの手順

担当医師が症例報告書を作成してから、その記載内容をデータセンターが確認してデータベースに入力し、データセットを固定するまでの一連の手順と品質マネジメントの手法については、別途業務手順書に定める。

### 15.2 モニタリング

データセンターが医療機関および担当医師に対して実施するモニタリングの内容および手順は、別途業務手順書に定める。

### 15.3 監査

前項のモニタリングとは別に監査を実施する場合は、監査の内容、閲覧する資料の種類および監査手順を別途業務手順書に定めることとする。

## 16. データの取扱い及び記録の保存

本試験に参加する医療機関は、研究リーダーおよび各医療機関の審査委員会が保存すべきと規定した文書を定められた期間保存しなければならない。

## 17. 公表に関する取り決め

本試験に参加する医師または看護師等が本試験から得られた成績または知見を公表する場合は、あらかじめ主任研究者および本試験の研究リーダーと協議することとする。

## 18. 試験計画からの逸脱および計画書の改訂

### 18.1 緊急の危機を回避するための試験計画からの逸脱

被験者の緊急の危機を回避するなど、医療上やむを得ない場合、担当医師は、医療機関内の審査委員会の事前承認なしに実施計画書からの逸脱または変更を行うことができる。

医療上やむを得ない理由によって実施計画書からの逸脱または変更を行った場合、担当医師は、逸脱・変更の内容および理由を可能な限り早急に研究事務局、データセンターおよび医療機関内の審査委員会に報告し、その承認を得る。あわせて、担当医師は、実施計画書から逸脱した行為をすべて症例報告書に記録する。

### 18.2 臨床試験実施計画書の改訂、臨床試験の中止

重大な安全性上の問題が生じた場合の臨床試験実施計画書の改訂または試験中止については第 11.4 項、中間解析結果に基づく実施計画書の改訂または試験終了については第 12.4 項に記載した。

この他の理由で、研究リーダーが実施計画書の改訂または試験中止を必要と判断した場合は、運営委員会、試験評価委員会、安全性評価委員会、倫理委員会等と協議したうえで、実施試験計画の改訂または試験中止を決定する。決定した内容は速やかに医療機関および

担当医師に連絡する。

上記のいずれかの理由で実施計画書を改訂する場合、各医療機関の担当医師は、改訂した実施計画書を当該医療機関内の審査委員会に提出し、審査を受ける。あわせて、実施計画書の改訂に伴って説明文書を改訂する必要があると判断した場合、速やかに説明文書を改訂し、改訂前に同意を取得した被験者に対して試験参加の継続を希望するかどうかについて改めて同意を得ることとする。

## 19. 実施体制

### 19.1 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

### 19.2 研究リーダー

東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科 門脇孝

### 19.3 試験調整委員会

研究リーダーは、研究参加施設における本研究実施計画書の解釈その他の本研究の細目について調整する業務を試験調整委員会に委嘱することができる。

試験調整委員会に委嘱できる業務は以下の通りとする。

- 1) 研究実施計画書の内容の細目についての多施設間の調整
- 2) 実施中に生じた研究実施計画書の解釈上の疑義の調整
- 3) 本研究における研究参加施設間の調整

試験調整委員会は各施設から収集した研究実施計画書への意見をふまえて研究実施計画書の内容の細目についての多施設間の調整を行う。また本実施計画書の改訂が必要であれば、各施設の改訂内容に対する意見を収集し、これをふまえて最終的に本実施計画書の改訂版を固定する。

### 19.4 運営委員会

運営委員会は、財団理事長が委嘱する委員 15 名以内をもって構成され、財団理事長の諮問を受け、次の各号に掲げる事項を審議し、財団理事長に答申する。

- (1) 戦略研究への参加を申請する者の評価に関する事
- (2) 研究実施体制の整備に関する事
- (3) 戦略研究計画に関する事
- (4) 戦略研究の予算及び決算に関する事
- (5) その他戦略研究の運営に係わる基本事項に関する事

運営委員会の委員長は財団理事長が指名する。

財団理事長は、各委員会（運営委員会を除く）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。

## 19.5 試験評価委員会

試験評価委員会は、研究開始後、進捗状況について進捗管理委員会と連絡をとりながら、試験継続、公表の是非を勧告することを前提とした中間評価（中間解析結果の評価）をしたうえで、必要な対応を主任研究者、財団事務局、研究リーダーに勧告する。

試験評価委員会の委員長は委員の互選により定める。委員長は、評価委員会を招集し議長となる。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、研究リーダーおよび研究リーダーが指名した者（独立統計解析者を含む）が出席する。

委員長は会議に先立ち、議事録担当委員を選出する。委員長は議事録担当委員を兼ねることができる。研究課題の審査の前に、研究リーダーが研究の概要ならびに研究に関連する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。審査の前には試験評価委員と独立統計解析者以外は退出し、中間解析結果を独立統計解析者が説明し、検討を行う。試験評価委員会は、委員の合議の上で「中止」あるいは「継続」の勧告を決定する。賛否が分かれた場合には、多数決とし、同数の場合には議長が議決する。議事録担当委員は、審議の内容を要約して記録し、中間解析結果とともに封印する。審議終了後、勧告内容を主任研究者、財団事務局、研究リーダーに通知する。中間解析の内容ならびに審議内容は、試験中止の勧告あるいは最終解析の終了まで公表してはならない。

## 19.6 進捗管理委員会

進捗管理委員会は、中間解析以外の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、財団理事長が指名する。

進捗管理委員会は会議以外に、電話・郵送文書・電子メール等の適正な媒体による合議に基づき運営することができる。

進捗管理委員会は、試験の進捗状況としてデータセンターより、対象者登録状況、組み入れ基準への適合性、対象者の割付の適切性、プロトコル逸脱の有無、重篤な有害事象の発生状況、割付群をマスクしたエンドポイントの発生状況について月次に報告を受ける。進捗管理委員会は、研究が安全かつ適切に実施されているか審議し、その結果を主任研究者に報告する。

進捗管理委員会は、研究の進捗について科学性や倫理性等に関わる問題が生じた場合は、その旨を主任研究者に報告するとともに研究リーダーに連絡し、各研究グループ、研究支援組織と解決方法について協議する。

## 19.7 安全性評価委員会

主任研究者から審査依頼を受けて、安全性評価委員会は、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、プロトコル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。

安全性評価委員会の委員長は、財団理事長が指名する。

主任研究者は、安全性評価委員会で検討すべき有害事象が報告された場合には、速やかに安全性評価委員会事務局に審査依頼をし、事務局は速やかに2名以上の委員に経過を郵送あるいは宅配便などで伝達する。

主任研究者および安全性評価委員会事務局は、有害事象の緊急報告内容が不十分と判断される場合には、報告者に報告内容の詳細説明等を求めることができる。

審査依頼を受けた委員は速やかに安全性評価委員会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、あるいは研究計画書の改訂が必要と判断される場合には、速やか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、安全性評価委員会から、重篤な有害事象とプロトコル治療との因果関係が否定できない、との報告を受けた場合には、直ちに研究リーダーおよ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。また必要があれば倫理委員会等へ審査を依頼する。

## 19.8 中央倫理委員会

「国際協力医学研究振興財団」は、ヘルシンキ宣言を遵守した医学研究を実施する目的で中央倫理委員会を設置する。

本委員会は、財団理事長の指名する次の各号に掲げる者をもって構成する。

- ・委員長 1名
- ・委員 次に該当するものを含む。
  - 1) 臨床試験の専門家 2名以上
  - 2) 医学分野の専門家 2名以上
  - 3) 医学分野以外の者
    - 法律学の専門家等人文・社会科学の有識者 1名以上
    - 一般の立場を代表する者 1名以上
  - 4) その他、財団の理事長が指名するもの。

中央倫理委員会は、財団理事長の諮問を受け、審査の対象とされる医学研究が倫理的及び科学的に妥当であるかどうかを審査し、文書により答申する。また、試験評価委員会、安全性評価委員会、進捗管理委員会、実施機関に設置された倫理委員会等から報告された内容について、倫理的及び科学的に妥当であるかどうかを審査し、当該研究の継続の承認、または変更・中止の勧告を行う。

## 20. 研究資金

本研究の研究資金は厚生労働科学研究費補助金および企業(別途記載)の寄付金からなる。全ての研究資金は、国際協力医学研究振興財団を通して供給される。