

「2型糖尿病発症予防のための介入試験」 (J-DOIT1)

試験実施計画書

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
「戦略的アウトカム研究策定に関する研究」班

第 1.0.0 版：2006年 12月 11日作成

第 1.1.0 版：2007年 3月 24日修正

第 1.1.1 版：2007年 6月 18日修正

第 1.2.0 版：2007年 10月 1日修正

第 1.3.0 版：2009年 12月 11日修正

0. 研究の概要

研究の目的

糖尿病のハイリスク者を対象に「糖尿病予防支援」を実施し、糖尿病の発症率を低下させる効果を検証する。

研究デザイン

クラスター・ランダム化比較試験。

本研究は、予防支援センターの実施する「糖尿病予防支援」を実施する群（以下、支援群）と実施しない群（以下、自立群）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。健康診断実施組織を、支援群、自立群に無作為に割付けるものとし、各群それぞれで糖尿病のハイリスク者のうち適格基準に合致し、同意の得られた者すべてを登録する。健康診断実施組織（企業健保組合、市町村など）をクラスターの単位とし、クラスター数は支援群、自立群それぞれ約20の合計約40、目標被験者数は計約3500名とする。

医師や保健師等は、健診結果や、食事および運動に関するアンケート調査の結果に基づいて糖尿病予防のための到達目標を設定し、予防支援センターに1年間にわたって食事療法及び運動療法に関する予防支援を実施させる。予防支援は、電話等による非対面式とし、体重および歩数の測定促進とその結果のフィードバックおよび食事、運動に関する支援を行なう。一方、自立群は、到達目標を設定後は自立し、情報提供は受けるが予防支援は受けない。

追跡調査期間は登録から2012年3月までとし、2011年度の健康診断データまで調査対象とする。

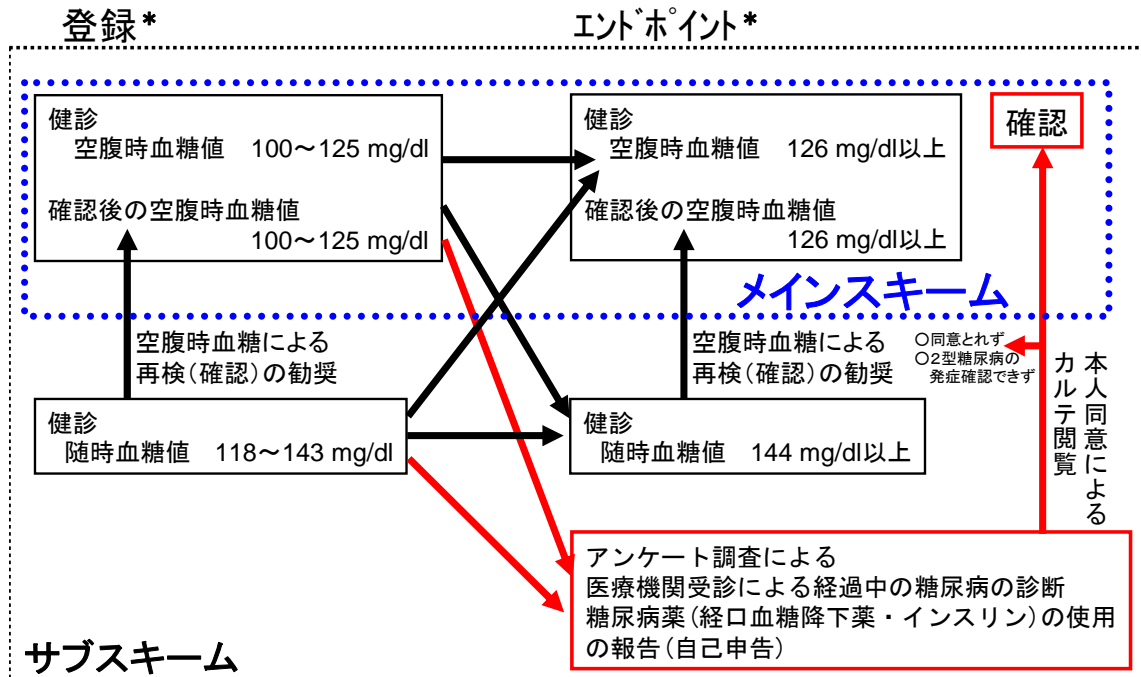
評価項目

主要評価項目は主として空腹時血糖から判定した予防支援実施後3年間の累積糖尿病発症率とし、副次評価項目は介入前後の体重、BMI、腹囲、血糖、HbA1c、血圧、脂質、メタボリックシンドローム有所見率、健康行動の変化とする。

研究実施期間

2006年10月～2012年3月

登録と評価項目



* 血糖値は糖尿病学会診断基準の疫学調査のガイドラインに従い、1回の測定で判定

目次

0. 研究の概要	1
1. 研究の背景	4
2. 研究目的	6
3. 研究デザイン	7
4. 健康診断実施組織の割付	9
5. 健診でのリストアップ	10
6. 被験者の登録	11
7. アンケート、到達目標設定	12
8. 介入の内容	13
9. データの収集	14
10. 評価項目	15
11. 統計解析	16
12. 参加者の同意	19
13. 研究実施体制	21
14. 研究における安全性評価	25
15. 試験の実施状況の報告・被験者の脱落・試験の中止	26
16. 介入の事後評価	27
17. 記録の保存	27
18. 機密保持及び公表に関する取決め	27
(付) 血糖値設定の根拠	28

1. 研究の背景

平成14年の国民栄養調査に際して行なった糖尿病の実態調査によると、20歳以上の国民のうち、「糖尿病が強く疑われる人（HbA1c \geq 6.1%）」と「糖尿病の可能性が否定できない未治療の人（5.6% \leq HbA1c $<$ 6.0%）」はそれぞれ約740万人と880万人に達し、前回の平成9年の実態調査に比べて増加している。糖尿病は神経障害、網膜症、腎症、足病変などの合併症を併発し、心血管疾患のリスクを高め、患者の生活の質（QOL）ならびに社会経済的活力と社会保障資源に及ぼす影響は大きい。

山形県舟形町の住民調査によると、5年間の観察で耐糖能障害（impaired glucose tolerance : IGT）から糖尿病への発症率は21.3/1000人・年で、正常型からの発症率の6倍である(糖尿病41 (Suppl) : 487、1998)。大阪府立成人病センターの人間ドックの成績では、3.6年間の観察でIGTからの糖尿病発症率は69.5/1000人・年であった(糖尿病37 (Suppl) : 296、1994)。広島原爆障害対策協議会健康管理センターの追跡調査によると、糖尿病発症率は、初診時正常型 20.5/1,000人年、IFG 46.3、IGT-1 (2時間値140~169mg/dl) 55.2、IGT-2 (2時間値170~199mg/dl) 103.8、IGT全体で69.0である(日本臨牀 2005; 63巻(増刊号2):63-66)。

フィンランド糖尿病予防研究（DPS）では、1993年のパイロット研究の後、1998年までに5施設で肥満を伴う耐糖能障害者523名がリクルートされ、522名（男172名、女350名）が施設、性、糖負荷後2時間値で対照群と介入群にランダム化された。1年後の体重の変化は、対照群0.8 \pm 3.7kg減に対し、介入群4.2kg \pm 5.1kg減であった。4年後までの累積糖尿病発症率は対照群では23%、介入群で11%と、介入群で58%抑制効果が認められ、ライフスタイルの介入により2型糖尿病発症が遅延することが示された。また、生活習慣の成功スコアが高いほど、糖尿病の発生率が低いことが示された(N Engl J Med 2001; 344: 1343-1350)。

米国糖尿病予防研究（DPP）では、27施設で158,177人から30,985人がOGTTを受け、3,819人が無作為化された。リクルート期間は4年間で、生活習慣介入による糖尿病発症予防効果はフィンランド糖尿病予防研究と同様に、58%であった(N Engl J Med 2002; 346: 393-403)。

小坂らの報告によると、男性の耐糖能異常者（IGT）458名に対して、4年間にわたり体重、食事、運動の介入を行なったところ、非介入群356名に対して、介入群102名では有意な体重減少（-0.39 vs. -2.18kg）がみられ、累積糖尿病発症率も有意に低下した(Diabetes Res. Clin. Pract 2005; 67: 152-162)。

日本糖尿病予防研究（JDPP）は全国の保健所、保健センター、事業所から募集した耐糖能異常者（IGT）298名を年齢、性、BMI、血糖値で無作為に割り付けられたランダム化比較試験である。平均追跡期間2.6年での経過報告によると、体重は介入群で1.5 \pm 2.7kg、対照群で0.8 \pm 2.5kgの減少であり、糖尿病発症率は介入群で約50%低下していた。(Diabetes Journal 2005;33:126-129)。

このように対面型の濃厚介入により糖尿病発症率を低下させることができることには一定のエビ

デンスがある。

しかし、これまで介入研究で実施されてきた対面型の介入では介入できる対象者数に制限があり、また現状では日中仕事についているいわゆる働き盛りの世代が介入を受けることは困難である。このような集団への介入には、従来からの対面型の健康教育や保健指導に代わる、あるいは補完する方法として、パソコン、電話、郵送、携帯情報端末等の非対面型のツールを検討する必要があると思われる。足達らの報告(肥満研究 2004; 10 : 31-36)などから、非対面型の介入は対照群と比較して有意な減量効果が示されている。また、山口らの報告によると非対面型郵送方式を用いた介入により前後で有意な運動時間の増加がみられている((財)明治生命厚生事業団第15回健康医科学研究助成論文集 15:155-165)。

このように減量と運動に対しては、非対面型の介入はある程度の効果が認められるが、糖尿病発症予防を目的とした非対面式の介入研究は世界的にみてもない。

そこで、本研究では、糖尿病のハイリスク群を対象に、従来の指導法に比べて、非対面式支援による生活習慣の修正が、糖尿病の発症をどの程度予防・遅延できるかについて、多施設共同のランダム化比較試験で検討することを目的とする。

2. 研究目的

健診で見いだされた糖尿病のハイリスク者約3500名を対象に「糖尿病予防支援」を実施し、糖尿病の発症率を低下させる効果を検証する。ここでの糖尿病とは空腹時血糖値126mg/dl以上（または医師による診断・糖尿病薬の使用が確認された糖尿病）とする。

主要評価項目は予防支援実施後3年間の累積糖尿病発症率とする。副次評価項目には、介入前後の体重、BMI、腹囲、血糖、HbA1c、血圧、脂質、メタボリックシンドローム有所見率、健康行動の変化を含む。

空腹時血糖については、ADAのIFGの診断基準を用いた。

3. 研究デザイン

研究デザイン

本研究は糖尿病のハイリスク者を対象としたクラスター・ランダム化比較試験であり、クラスター数は支援群、自立群それぞれ約20の合計約40とし、目標被験者数は計約3500名とする。

研究デザインの根拠

本研究では支援群の被験者に対して糖尿病発症予防支援を行なうが、支援内容は生活習慣に関わるものが中心であり、支援群の被験者と自立群の被験者が接触することによって比較的容易にコンタミネーションが起こりうる。また本研究では被験者が健康診断によって選択されることから、各健康診断単位内に支援群と自立群の被験者がいるとコンタミネーションの危険が大きい。このため本研究では研究デザインとして、健康診断実施組織を単位としたクラスター・ランダム化比較試験を採用した。

研究全体の流れを以下に示す。

(1) クラスターの形成

健康診断実施組織は、2000～3000人程度の健康診断受診者を1つの集団としたクラスターを構成した上で研究に応募する。

(2) クラスターの割付

各クラスターを支援群、自立群に無作為に割付ける。ただし、支援群、自立群間で、地域性、都市部と非都市部、健診対象者の人口、年齢構成が大きく偏らないように調整する。

(3) 健診で選択基準に該当するものをリストアップ、動機付け、研究の紹介

健康診断実施組織は健康診断の結果が選択基準に該当するものをリストアップする。該当者へ生活習慣改善の重要性を説明し、研究の紹介および研究参加申込書を配布する。研究参加申込書の回収は予防支援組織が行なう。説明等は原則として対面で行なうが、リーフレットなど非対面式で行なうことも可とする。

(4) 被験者の登録

健康診断実施組織は、研究参加希望者の健康診断データを予防支援組織に提供する。予防支援組織は研究参加希望者が選択基準に該当し除外基準に該当しないことを再確認し、被験者として登録する。

(5) アンケート、到達目標設定

予防支援組織は被験者(支援群および自立群)に研究リーダーの作成するアンケート調査(食事、運動等の項目を含む)を実施し、その結果を健康診断データとともに健康診断実施組織の指定す

る医師あるいは保健師等に送付する。医師あるいは保健師等は健康診断データ、アンケート結果にもとづいて到達目標を設定し、予防支援組織に通知する。予防支援組織はこれらのデータを匿名化し、データセンターに送る。

(6) 予防支援実施

支援群に対しては、予防支援組織は到達目標に基づいて、行動目標を設定し、予防支援を実施する。同時に被験者からのデータを収集し匿名化してデータセンターに送るとともに、予防支援に役立てる。一方、自立群に対しては予防支援を提供しない。

(7) データの収集、評価

予防支援組織は介入終了時に研究リーダーの作成したアンケート調査を実施する（支援群および自立群）。また、健康行動の変化、糖尿病の診断や糖尿病薬の有無、有害事象の有無等を確認するために、その後も1年ごとに簡易質問調査を実施する。

健康診断実施組織は被験者の健康診断データを予防支援組織に送付する。予防支援組織はデータを匿名化しデータセンターに送る。

サンプルサイズ

健康診断を実施する主体（企業健保組合、市町村など）約40箇所。

糖尿病のハイリスク者（20歳から65歳までの男女）合計約3500名。

研究期間

登録期間は2007年3月から2007年10月まで、追跡期間は登録から2012年3月までとし、2011年度の健康診断データまで調査対象とする。

参加健康診断実施組織に必要とされる条件

本研究に参加する健康診断実施組織は以下の条件をすべて満たすこととする。

1. 本戦略研究の意義に賛同し本研究実施計画書に従って研究を実施することが可能なこと。
2. 年間の健康診断受診者数が2500名以上であること。
3. 健康診断で本研究の選択基準に該当する者をリストアップし、該当者へ生活習慣改善の重要性を説明し、研究の紹介および研究参加申込書を配布し、回収することが可能なこと（説明や紹介は非対面でも可）。研究への参加を希望する者の健康診断データおよび参加申込書を、予防支援組織に提供することが可能であること。
4. 研究への参加を希望する者にアンケート調査と健康診断データに基づいて、到達目標を設定する体制を有すること。
5. 研究期間中、参加者が受けた健康診断の結果を予防支援組織に提供することが可能であること。

4. 健康診断実施組織の割付

健康診断実施組織の募集、選考

主任研究者は、前述の条件を満たす健康診断実施組織を公募し、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考する。健康診断実施組織は事項に示すクラスターを構成して応募するものとし、募集数はクラスター数で約40とする。健康診断受診者数を一定にする等の理由により、1つの健康診断実施組織のうちの一定のエリアのみが参加することや、近接する複数の健康診断実施組織を合わせて、1つの健康診断実施組織として参加することも可能とする。

クラスターの形成

1クラスターは健康診断受診者で約2000～3000人程度の規模を目安とする。可能であれば、事前に本研究参加の適格者をスクリーニングし、適格者の数で200～300人程度のクラスターとすることが望ましい。

クラスターの構成は健康診断受診者数に応じて行ない、全ての健康診断受診者を1つのクラスターとするか、あるいは複数のクラスターに分割する。複数のクラスターに分割する際は、異なるクラスターに属する健康診断受診者の生活上の交流が少なくなるように配慮することとする。

クラスターの割付

各クラスターを支援群、自立群に半数ずつ無作為に割付ける。ただし、支援群、自立群間で、地域性、都市部と非都市部、健診対象者の人口、年齢構成が大きく偏らないように調整する。研究期間中、各クラスターはいかなる事情があっても割り付けられた群を変更してはならない。

5. 健診でのリストアップ

健診結果でのリストアップ

健康診断実施組織は、空腹時血糖値 100mg/dl以上126mg/dl未満、または随時血糖値 118mg/dl以上144mg/dl未満のものをリストアップし、該当者へ研究の紹介および研究参加申込書を配布する。

健診項目は原則として以下の測定を行なう。

計測：身長、体重、腹囲、血圧

血液検査10項目（静脈血漿）：総コレステロール、中性脂肪、HDLコレステロール、LDLコレステロール、AST、ALT、 γ -GTP、血清クレアチニン、血糖、HbA1c、血清尿酸

随時血糖が測定されている場合は、118mg/dl以上144mg/dl未満のものについて、空腹時血糖再検は必須ではないが、できるだけその勧奨を行ない、これにより被験者の選択・登録を行なうことが望ましい。

注：空腹時血糖とは前夜から8時間以上絶食し（飲水はかまわない）、朝食前に測定したものをいう。

6. 被験者の登録

適格基準のチェックと登録

予防支援組織は研究参加申込書の回収を行なう。

健康診断実施組織は、研究への参加を希望する者の健康診断データを、予防支援組織に提供する。

予防支援組織は被験者が以下の選択基準に該当し除外基準に該当しないことを再確認し、研究参加申込書に同意があれば被験者として登録する。

予防支援組織は被験者のデータを匿名化しデータセンターへ送る。

選択基準

以下の条件をすべて満たす男女を対象とする。

1. 年齢：20歳以上65歳以下（同意取得時）
2. ア 空腹時血糖値が確認されている場合
 空腹時血糖値 100mg/dl以上かつ126mg/dl未満
 イ 空腹時血糖値が確認されておらず随時血糖値のみの場合
 随時血糖値 118mg/dl以上かつ144mg/dl未満*
3. 十分な理解力があり、食事、運動療法を行ないうること

*: 随時血糖値の設定根拠については、末尾の（付）を参照のこと。

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. 以前に糖尿病の診断を受けた者（妊娠糖尿病以外）
2. 糖尿病薬を使用している場合
3. HbA1c（測定している場合）が 6.1% 以上である場合
4. 運動禁忌の疾患に罹患している場合
5. 妊娠または妊娠の可能性がある場合
6. 他に遵守すべき食事・運動指導を受けている場合
7. 1型糖尿病の疑いがある場合
8. 肝硬変または慢性ウイルス性肝炎（B型慢性肝炎、C型慢性肝炎）の診断を受けている場合
9. 心臓ペースメーカー（体重計の禁忌）を使用している場合
10. その他、医師が本試験への参加が不適切と判断した場合

7. アンケート、到達目標設定

アンケート

予防支援組織は被験者に研究リーダーの作成するアンケート調査を実施する。

アンケート調査には食事、運動の習慣、それらの行動変容のステージに関する質問、運動禁忌の疾患の有無、20歳時体重、喫煙状態、職業、勤務形態、過去の最大体重、虚血性心疾患の既往歴、脳卒中の既往歴、家族歴を含むものとする。

予防支援組織は、アンケートの結果を検査データとともに医師に報告する。また結果を匿名化してデータセンターへ送る。

予防支援組織の簡易質問調査により医師による糖尿病の診断、糖尿病薬使用の回答を得た場合は、別途本人同意を取った上で研究参加医師がカルテ閲覧を行ない、これを確認する。

到達目標設定

医師または保健師等は、健康診断結果、アンケート調査にもとづき、別途研究リーダーが定めるアルゴリズムを参考に到達目標を設定し、予防支援センターに通知する。

到達目標の設定は、可能であれば被験者と相談して行なうことが望ましい。

8. 介入の内容

自立群

自立群には以下のサービスを提供する。

- 健診結果、アンケート調査に基づき具体的な到達目標を設定する
- 定期的にニュースレターを配布する
- 体重計、歩数計を提供する
- 体重や歩数測定の結果を3ヶ月に1度フィードバックする（希望者のみ）
- 健康診断の受診を勧奨する(ニュースレター等)

支援群

支援群には上記に加えて、以下のサービスを提供する。支援群へのサービスは、電話等による介入を中心とする。介入の内容については、別途研究リーダーが定める。

- 到達目標に基づき、具体的な行動目標を設定し、食事、運動に関する支援を定期的に行なう
- 体重や歩数測定およびその結果の送信を促す
- 体重や歩数測定の結果を毎月フィードバックする

なお、これに各予防支援組織が独自のサービスを追加することは可能とするが、事前に研究リーダーの了承を得るものとする。

到達目標の目安

1) 運動の習慣化

1日1万歩あるいは早歩きのような中強度の運動を週60分以上

2) 適正体重の維持

肥満者（BMI $25\text{kg}/\text{m}^2$ 以上）は5%の減量、非肥満者（BMI $23\text{--}24.9$ ）は3%の減量

3) 食物繊維の摂取

1日5皿以上（野菜 350g 以上）

4) 適正飲酒

日本酒換算1日1合以下

予防支援の期間

予防支援の期間は、原則として約1年間とする。

9. データの収集

全てのデータは健康診断実施組織、被験者から予防支援組織が匿名化されない状態で収集し、匿名化してデータセンターに送る。ただし予防支援終了時のアンケートは予防支援組織が匿名化して発送し、予防支援組織の評価に関する事項はデータセンターが、それ以外の事項については予防支援組織が回収する。

健診データ

主要評価項目である糖尿病の発症(血糖値による判定)、および副次評価項目のうち体重、脂質等の検査データの評価は、被験者登録後の年に一度の健康診断時のデータで行なう。

健康診断実施組織および予防支援組織は被験者に健康診断受診を勧奨する。

健康診断実施組織は被験者の健診データを予防支援組織に送付する。

予防支援組織はデータを匿名化しデータセンターに送る。

データセンターは予防支援組織から送られるデータを整理し、研究グループ統計家による統計解析を支援する。

アンケート

健康状態、健康行動の変化、予防支援に関する満足度については、予防支援終了時に全被験者に対して研究リーダーの作成するアンケート調査を行ない、その結果で評価する。このアンケートは予防支援組織が、匿名化した状態で(例：割付け番号のみ記入しておく)被験者に発送し、データセンターが回収する。

研究リーダーの作成するアンケートとは別個に、予防支援組織が独自のアンケート調査を行なうことは妨げないが、事前に研究リーダーの了承を得るものとする。

また予防支援終了後も1年ごとに簡易質問調査を実施し、糖尿病発症の有無(医師による診断、糖尿病薬の使用)、虚血性心疾患の発症、脳卒中の発症、有害事象の発生等につき調査を行なう。この結果も匿名化された後データセンターに送られる。

自己体重、歩数測定

自立群、支援群ともに、被験者からのデータは匿名化された状態でデータセンターに送られる。

10. 評価項目

主要評価項目

主要評価項目は、空腹時血糖値100mg/dl以上かつ126mg/dl未満の研究参加者からの、下記で定義された糖尿病の発症とする。

糖尿病発症の定義は

1. 空腹時血糖値 126mg/dl以上
2. 医師による糖尿病の診断（カルテ閲覧により確認されたもの）
3. 糖尿病薬の使用（カルテ閲覧により確認されたもの）

のいずれかとする。

副次評価項目

副次評価項目は、

- 1) 空腹時血糖値100以上かつ126mg/dl未満または随時血糖値 118mg/dl以上かつ144mg/dl未満の研究参加者からの、下記のいずれかへの移行とする。
 1. 空腹時血糖値 126mg/dl以上
 2. 随時血糖値 144mg/dl以上
 3. 医師による糖尿病の診断（カルテ閲覧による確認の有無を問わない）
 4. 糖尿病薬の使用（カルテ閲覧による確認の有無を問わない）
- 2) 体重、BMI、血糖、HbA1c、血圧、脂質、メタボリックシンドローム有所見率、健康行動の変化、虚血性心疾患の発症、脳卒中の発症とする。

11. 統計解析

統計解析の目的

統計解析の主目的は、自立群と比較した場合の支援群の優越性を検証することである。主要評価項目は「糖尿病の発症」とし、支援群は自立群よりもイベントフリー期間（糖尿病発症までの期間）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（H0）および（H1）は以下のようになり、H1を採択する場合は予防支援が有用であると結論する。

H0：糖尿病の発生をイベントとしたとき、自立群、支援群のイベントフリー生存期間は等しい。

H1：糖尿病の発生をイベントとしたとき、支援群のイベントフリー生存期間は自立群よりも長い。

統計解析の対象

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、本試験のリーダー、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ない、結論の安定性を確認する。

主解析

12.3.1 記述統計

「糖尿病の発症」をイベントとし、イベントフリー生存期間（糖尿病が発症するまでの期間）、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。

12.3.2 仮説検定

「糖尿病の発生」をイベントとし、支援群のイベントフリー生存期間が自立群よりも長いことを検証する目的で、ベースラインハザードが各クラスター内で一様と仮定するLWAモデル(Lee, Wei, and Amato(1992))に基づく比例ハザードモデルを用いる。割付はクラスターによるランダム化であるので、主たる解析は介入した因子のみとし、補足的に男女比、平均年齢などのクラスターの特徴を示す因子による探索的な解析を行なう。

ただし、本試験では事前にイベントの発生率およびクラスター内の相関に関して十分な情報がないため、被験者数3500例が十分な検出力を持つのか不明である。そこで、支援群のイベントフリー生存期間が自立群を統計学的に有意に上回った場合、支援群が有用と結論するが、クラスター内の相関により十分な検出力がなく有意に上回らなかった場合には、明確な結論を出さず、さらに大規模な比較試験が必要であるのかを検討する。

仮説検定全体の有意水準は両側5%とする。

12.3.3 Effect sizeの推定

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（支援群／自立群）とその95%信頼区間を算出する。

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なう。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。

モニタリング集計

進捗管理委員会は、以下に定めるモニタリング集計を行なう。割付け群別に、毎年集計を行なう。集計項目は、以下の通りである。(1) 登録者数と遵守状況、(2)中止数および脱落数、(3)有害事象出現状況、(4) イベント発生状況

中間解析

本試験では中間解析は実施しない。

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なう。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。

目標とする被験者数と設定根拠

自立群および支援群について、被験者を個別にランダム化した場合の必要被験者数をShoenfeld、

Richterの方法により求めると1100人となる。ただし、自立群での糖尿病発症率を年4%、支援群での発症抑制効果を50%と仮定し、有意水準両側5%、検出力90%、登録期間1ヶ月、追跡期間36ヶ月とした。

個別にランダム化したときの必要被験者数を n とすると、クラスターランダム化した場合の必要被験者数 n' は、クラスターサイズを m 、クラスター内相関係数を ρ として

$$n' = (1 + (m - 1)\rho)n$$

となる。

今 n を1100とし、 m を60、 ρ を0.02とすると $n' = 2398$ となり、必要なクラスター数は40となる。

さらに脱落率を30%と仮定すると、必要な被験者数は3426人となる。

境界型の有病率を10%、試験参加への同意を得られる率を30%とすると、全体では約99900人のスクリーニングが必要となり、1クラスターを作るのには2500人のスクリーニングが必要となる。

クラスター内相関係数(ρ)の設定根拠

クラスター内相関係数(ICC)を推定するために、糖尿病患者を対象にVermont州とその周辺の地域で実施された調査(8808人、73クラスター)では、身長、体重、検査項目など112項目についてICCを計算している(BMC Medical Research Methodology 2006;6:20)。ICCは中央値0.0185のまわりにひろく分布し、25%点が0.0006、75%点が0.037と報告されている。本研究のサンプルサイズの計算にあたっては、この研究での中央値とほぼ同じ値を採用して $\rho = 0.02$ とした。

12. 参加者の同意

被験者の同意

- 本研究は通常健康診断業務にそって行なわれる研究であり、研究のために患者から生体材料を取得したり、服薬あるいは侵襲を与える治療介入を加えることをしない。したがって、本研究は「疫学研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省平成17年6月29日改正）に準拠して実行される。
- 適格基準に該当するものへ研究の紹介および研究参加申込書を送付し、申込書に研究参加に同意すると回答した場合のみ、研究参加への同意を得たものとし、被験者として登録する。
- 自立群に割り付けられた健康診断実施組織で健康診断を受けた被験者が、予防支援センターが提供する予防支援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。

研究内容の説明には以下の事項を含むものとする。

- 本研究は厚生労働省が支援する研究であること
- 研究機関名、研究者等の氏名
- 研究対象者として選定された理由
- 本研究は、糖尿病発症予防の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
- 本研究に参加することにより期待される利益及び起こりうる危険並びに必然的に伴う不快な状態
- 本研究への参加が任意であること
- 研究に参加した場合は氏名、連絡先等が予防支援センターに送られること
- 被験者の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のうち、研究参加者を特定できるもの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、2012年3月まで継続される予定であること
- 本研究は、文部科学省・厚生労働省「疫学研究に関する倫理指針」（平成17年6月29日改正）を遵守して実施されること
- 本研究へ参加した場合でも、いつでも中止できること
- 本研究への参加中止を表明する方法
- 不参加、途中中止の場合でもいかなる不利益も受けないこと

- ・ 本研究に係る資金源、起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり
- ・ 研究対象者を特定できないようにした上で、研究の成果が公表される可能性があること。
- ・ 個人情報等の取扱いに関する苦情の申出先

また、研究参加申込書には以下の事項を含むものとする。

- ・ 氏名
- ・ 連絡先(住所、電話番号、あれば電子メールアドレス)
- ・ アンケート、体重計等の送付先
- ・ 生年月日、年齢、性別
- ・ 研究参加への同意署名

13. 研究実施体制

試験実施体制の概要

本研究は、主任研究者、研究リーダー、健康診断実施組織、医師・保健師等、予防支援組織、データセンター、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、安全性評価委員会からなる。

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

主任研究者は本研究の最終的な責任を負う。

研究リーダー

独立行政法人 国立病院機構 京都医療センター 葛谷英嗣

研究リーダーの責務は以下の通りとする。

- 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。
- 研究グループの事務局を設置し、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なう。
- 研究グループの統計家を指名し、解析計画の立案と最終的な統計解析を実施する。
- 医師が「糖尿病管理予防目標」を設定する際に参考とするアルゴリズムを作成する。
- 被験者に対して行なうアンケートを作成する。
- ニュースレターを作成する。
- 行動変容ステージの変化の分類、アンケート項目等を定める。
- 予防支援センターが実施する予防支援内容の標準化を行なう。

健康診断実施組織

- 本研究に関する実務責任者を定める。
- 健康診断の結果で対象となる者をリストアップする。
- リストアップした者に研究の紹介および研究参加申込書を送付する。
- 糖尿病発症が疑われる者に対して医療機関受診を指示する。
- 被験者の健診結果を予防支援組織に提供する。

医師、あるいは保健師等

- 糖尿病予防のための到達目標を設定する。この際、保健師等は医師の指導の下に活動する。

予防支援組織

- 研究参加申込書を回収する。
- 適格性を再チェックし被験者を登録する。
- ニュースレター、体重計等を被験者に送付する。
- 到達目標に基づき予防支援を行なう。
- 被験者の体重、歩数の自己測定データを収集する。
- 研究リーダーの作成したアンケート調査を実施する。
- 健康診断の受診勧奨を行なう。
- 体重、歩数の自己測定データ等を収集し、被験者にフィードバックする。
- 収集したデータを匿名化してデータセンターに送る。

なお、予防支援組織は個人情報を扱うため、厳重な情報管理が必要である。

データセンター

- 予防支援組織から送られるデータを整理し、研究リーダーに送る

なお、データセンターは匿名化されたデータのみを扱う。

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。

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。

なお、本研究ではCentral IRB形式で行なうものとし、本プロトコルの審査は中央倫理委員会で実施する。

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。

検討の結果は、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。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。

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。

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。

14. 研究における安全性評価

有害事象の定義

有害事象とは試験期間中に被験者に新たに出現、または増悪したあらゆる好ましくない医療上のできごとをいう。したがって、臨床検査の異常、偶発症、糖尿病関連の合併症など、全てを含むものであり、本試験との因果関係は問わない。

有害事象の報告

本試験は、生活習慣の指導を中心としたものであり本試験と関連して重篤な有害事象が発生するとは考えにくい。しかし食事、運動への介入により有害事象の発生の可能性はあると考えられるため、特に重篤なもの、発生の可能性が高いと想定されるものについてのみ定期的なアンケート調査により有害事象を収集する。

収集する項目は、死亡、入院、過度の食事制限および運動によると思われる疾患の発生および増悪とする。

有害事象発現時の対応

定期的なアンケート調査による有害事象は集計して安全性評価委員会に報告する。

15. 試験の実施状況の報告・被験者の脱落・試験の中止

試験の実施状況に関する報告義務

研究リーダーは、定期的に、登録者数（割付け群別）、脱落者数とその理由（同）を進捗管理委員会に文書により報告する。

被験者の脱落に関する定義

以下の事由をもって脱落と定義する。

1. 健診を受診しない
2. 転居等により連絡不能

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、中止しても被験者の同意があれば追跡は継続する。

1. 糖尿病の発症が確認された場合
2. 試験継続が困難な有害事象が確認された場合
3. 被験者が中止を申し出た場合
4. その他、試験実施計画書の遵守が不可能になった場合、研究リーダー又は安全性評価委員会が中止を妥当と認めた場合

16. 介入の事後評価

本研究での介入の評価は、予防支援終了後のアンケートによる満足度調査により行なう。

17. 記録の保存

研究リーダー及び協力機関は本研究に関わる資料をそれぞれ資料保管責任者を定めて適切に保存する。

予防支援組織は本研究の個人情報に関わるデータを研究終了後速やかに破棄するものとする。また本研究で得られた資料は本研究の目的以外には使用しないこととする。

18. 機密保持及び公表に関する取決め

1. 本研究では、予防支援組織のみが個人情報を扱う。このため予防支援組織は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。
2. 研究リーダーは本試験で得られた成績を医学雑誌等に公表することができる。その他の者が本試験で得られた情報を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。

(付) 血糖値設定の根拠

選択基準の空腹時血糖については、ADAのIFGの診断基準を用いた。

選択基準の2.イの随時血糖の基準の上限はエンドポイント（副次評価項目 1）2.）の定義に関わるので、エンドポイントの発生を正しくとらえるために、随時血糖値の上限は糖尿病の検出に関して空腹時血糖値の基準と同等である値とすることとした。OGTTにより糖尿病を定義すると、空腹時血糖値 126mg/dl(7mmol/l)以上をカットオフとした場合、感度は40～60%、特異度は96～99%と報告されている。一方、随時血糖値144mg/dl(8mmol/l)以上をカットオフとした場合は感度69%、特異度95%と報告されており(Diabetes Care 2000;23:1563)、糖尿病の検出に関して、随時血糖値144mg/dl以上は空腹時血糖126mg/dl以上とほぼ同等と考えられる。

一方、下限については選択基準と関わるので、随時血糖値の下限は正常耐糖能のものをエントリーしてしまう危険に関して空腹時血糖値と同等の値とすることとした。空腹時血糖値100mg/dl以上(99mg/dl=5.5mmol/lを超える)とすると耐糖能異常(OGTT 2時間値が140mg/dl以上)に対する特異度は91%と報告されている(Diabetes Care 2005;28:1786)。また随時血糖値120mg/dl以上としたときには特異度89%と報告されており(Diabetes Care 2001;24:1899)、SI単位を用いて随時血糖値のカットオフを118mg/dl以上(117mg/dl=6.5mmol/lを超える)とした。なお前述の論文ではカットオフを118mg/dlとしても特異度はほとんど変化していない。

注： 99mg/dl = 5.5 mmol/l

126mg/dl = 7.0 mmol/l

117mg/dl = 6.5 mmol/l

144mg/dl = 8.0 mmol/l