

(7) 血糖に対する介入

強化療法群は厳格な血糖コントロールをめざし、HbA1c5.8%未満を厳格な管理を達成するための目標値とする。厳格な食事・運動療法に加えて α -グルコシダーゼ阻害薬を投与されていてもHbA1cが5.8%未満にならないものについては、チアゾリジン薬、ビグアナイド薬、グリニド薬あるいはSU薬を投与開始し、適宜増量ないし薬剤の変更をすることとする。これらの治療によっても目標HbA1cを達成しない者にたいしては、更にチアゾリジン薬、ビグアナイド薬、グリニド薬、SU薬あるいはインスリンのなかから1剤ないし2剤を追加投与し、併用療法を行う。強化療法については、薬物療法が開始された後もHbA1cが5.8%未満にならないものについて再度管理栄養士の指導を1回につき30分以上、年に3回の指導を行う。

なお、これらの血糖コントロールに対する介入は臨床上問題となる（受診を要する）低血糖がおこらない範囲で施行することとする。

従来治療群では血糖コントロールの目標値はHbA1c6.5%未満とする。

(8) 両群ともに薬物治療中の患者でも選択基準を満たせば、エントリー可能である。ただし従来治療群において、試験開始2ヶ月前から試験開始時までにはストロングスタチン系薬の服薬使用歴のある者についてはこの試験の被験者として組み入れることはできない。

(9) 上記のカテゴリー以外の薬剤の使用については、各主治医の判断により使用してよい。

(10) 強化療法群については登録患者のHbA1c、血圧、脂質、体重、喫煙についてセンターより各施設に4ヶ月毎、問い合わせを行い、HbA1c5.8%未満、収縮期血圧120mmHgかつ拡張期血圧75mmHg未満、LDLコレステロール100mg/dl未満、禁煙、肥満者の場合にはBMI22の目標値を達成していない場合には治療による介入を遵守するように促し、確実に目標を達成するよう促す。

6. 観察・調査・検査項目および実施時期

●登録時の項目

身長、体重、血圧、臍周囲径、空腹時血糖、随時血糖（食後1-2時間後）、空腹時インスリン、HOMAインデックス、HbA1c、総コレステロール、LDL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、CVRR、IMT、眼底検査（眼科医による）、ATR、知覚異常、血算、肝・腎機能検査、CPK、尿中微量アルブミンあるいは尿中蛋白および尿中クレアチニン、高感度CRP、BNPなど

●定期的来院時の項目

体重、血圧、空腹時血糖、HbA1c、総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪、血算、肝・腎機能、CPKなど

●6ヶ月間隔の項目

尿中微量アルブミンあるいは尿中蛋白および尿中クレアチニン

●12ヶ月間隔の項目

体重、血圧、臍周囲径、空腹時血糖、随時血糖（食後1－2時間後）、空腹時インスリン、HOMAインデックス、HbA1c、総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪、尿蛋白、胸部X線、心電図、CVRR、IMT、眼底検査（眼科医による）、ATR、知覚異常、血算、肝・腎機能検査、尿中微量アルブミンあるいは尿中蛋白および尿中クレアチニン

・ 有害事象

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、GOT・GPT等各種検査値異常など。内容、発現時期、消失時期、程度、処置、転帰、重篤性評価、薬剤との関連性をフォーマットに入力する。必要があれば追跡調査する。程度については1) 軽度：無処置で投与継続可能な状態、2) 中等度：何らかの処置により治療継続可能な状態、3) 投与を中止あるいは中止すべき状態、と定義する。

・ 大血管症と糖尿病細小血管症

大血管症と糖尿病細小血管症については、その所見名、発現日、糖尿病との因果関係について、CRF（Case Report Form：症例報告書）でデータセンターに報告する。

7. 有害事象の発現

有害事象とは、試験期間中に新たに発現あるいは増悪した医学的に好ましくない全ての所見（臨床検査値異常、偶発症等を含み、試験治療との因果関係を問わない）である。ただし、大血管症および糖尿病細小血管症も含む。臨床上問題となる有害事象については、担当医師は適切な処置を施さなければならない。重篤な有害事象および臨床上報告の必要があると判断される有害事象については、その所見名、重篤度、発現日、処置、転帰、試験治療との因果関係について可能な限り詳細に調査し、記録する。また、速やかにデータセンターに報告する。

(1) 重篤度の分類

重篤、中等度、軽微

なお、重篤とは、「重症」（ある特定の事象の強さを表現する用語）とは同義ではない。重篤な有害事象とは、以下のものをさす。

- ・ 死亡
- ・ 障害
- ・ 死亡又は障害につながるおそれがある
- ・ 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要

- ・ からエ.までに掲げる状態に準じて重篤である
- ・ 後世代における先天性の疾病又は異常

(2) 因果関係の分類

- ・ 関連あり、関連の疑いあり、関連なし、関連不明
- ・ 試験継続の促進と試験治療の中止
- ・ 治療の指導とその遵守状況の調査
- ・ 強化療法群については、定められた手順に従って指導を実施するとともに、その遵守状況を調査する。毎回来院時には処方残薬と患者手帳を持参させ、服薬調査及び服薬指導を確実にこなうこと。

9. 試験の中止、脱落

(1) 試験の中止

下記の理由等により試験治療継続が不可能になった場合、担当医師の判断により試験治療を中止し、その中止日および理由を記録する。また、速やかにデータセンターに報告する。

- ・ 重篤な大血管症と糖尿病細小血管症の発現
- ・ その他の重篤な疾患の併発
- ・ 有害事象の発現による継続治療困難
- ・ 症状の悪化による継続治療困難
- ・ 患者の申し出
- ・ 死亡
- ・ その他担当医師が治療の継続が困難と判断した場合

なお、治療を中止した場合であっても、患者による同意撤回のない限り、試験終了まで調査を継続する。

(2) 経過観察の困難

下記の理由等により経過観察が困難になった場合、担当医師はその時期および理由を記録し、速やかにデータセンターに報告する。

- ・ 来院せず
- ・ 転居
- ・ 転院
- ・ 同意撤回

なお、被験者が来院しなくなった場合は、連絡をとって試験への継続参加を依頼し、その可否を確認する。来院せず、転居、転院については、以下のような手順でフォローアップする。

・ 来院せず - 医療機関もしくは事務局が電話、手紙でフォロー、来院中止の理由を聞き、来院再開のようなら、来院を勧める。イベントがないか、アンケート調査で把握。

数回アプローチしてそれで来院しないようであれば、脱落例として、研究終了時点

で、イベント発症がないかアンケート調査で把握。

アンケート調査で発症が疑われる例には、医療機関に問いあわせてカルテ閲覧もしくは、診断書・退院サマリー等を取り寄せる。

死亡が確認された場合は、住民票照会により、死亡年月日、死亡場所（市町村）を確認。総務省の許可を得て、人口動態テープを取り寄せ、死因の同定を行う。

（死因の同定作業に関しては、研究登録医療機関で追跡中に死亡した例についても、統一して行う。）

・転居 - 住民票照会により、転居左記に電話、手紙でフォロー、イベント発症がないか、アンケート調査で把握。

研究終了時点でも、イベント発症がないかアンケート調査で把握。

アンケート調査で発症が疑われる例には、医療機関に問いあわせてカルテ閲覧もしくは、診断書・退院サマリー等を取り寄せる。

・転院 - 電話、手紙でフォロー。転院先で同じ治療が行われているか、否か、確認。イベント発症がないか、アンケート調査で把握。

研究終了時点でも、イベント発症がないかアンケート調査で把握。

アンケート調査で発症が疑われる例には、医療機関に問いあわせてカルテ閲覧もしくは、診断書・退院サマリー等を取り寄せる。

(3) 試験からの脱落の確定

「運営委員会」は、担当医師からの経過観察困難の報告を確認し、必要に応じた対処を担当医師に依頼する。また、試験からの脱落と確定した場合には、データセンターを通じてその旨を担当医師に連絡する。

9. 評価項目

(1) 主要な統計解析

ア. 主要な評価項目（プライマリーエンドポイント）

●網膜症の進展、腎症の進展

網膜症の進展については少なくとも年に1回以上の眼科医による眼底検査を行い、網膜症無しから単純性網膜症、単純性から前増殖網膜症、前増殖網膜症から増殖網膜症への進展が見られた場合を網膜症の進展と定義する。網膜症については検査を行った眼科医や検査時期による評価の差を防ぐために、眼底写真等の成績を網膜症進展度判定委員会をセンターに設置し、評価を行う。また、光凝固療法・硝子体手術・失明を高度進展のアウトカムとする。腎症に関しては、腎症病期分類の病期の進展をもって腎症の進展と定義する。また、透析導入（血液透析、腹膜透析）を高度進展のアウトカムとする。

●心血管イベント発生率（カテゴリーA、B、Cに分類する）

カテゴリーA: 心筋梗塞・脳血管障害による死亡

カテゴリーB: 非致死性の狭心症・心筋梗塞・脳血管障害、ASO、冠動脈バイパ

ス術、経皮的冠動脈再建術、下肢切断

カテゴリーC: 上記のsurrogate markerとしてトレッドミルテスト上の虚血性変化陽性

心血管イベント発生率に対する強化療法の効果についてはカテゴリーA、カテゴリーA+B、ならびにカテゴリーA+B+Cの三者について2群間に差があるか否か検討を行う。

網膜症の進展、腎症の進展、心血管イベントなどのエンドポイントについては全てセンターに逐次報告されることとし、6ヶ月に一回開かれる合併症進展度判定委員会によって進展の有無について個別に討議する。登録後の新たな発症のみをイベントとし、各々のイベント判定については別途設ける診断基準を参照する。CRF (Case Report Form: 症例報告書) への記載は外来では被験者の来院毎に、入院は随時記録する。CRFと診療録(カルテ)との整合性は定期的に調査し記載もれのないように配慮する。また被験者の氏名など個人情報第三者にもれることがないようにプライバシーの保護に十分に留意する。重篤な有害事象が生じた場合は、従来治療群・強化療法群に有無にかかわらず、速やかにセンターに連絡し、今後の支持を仰ぐこととする。

○エンドポイントに達した場合にも、引き続き経過観察とし、他のエンドポイントについて報告する。

○塩分制限、食事・運動療法を評価するためにアンケート調査を行う。

○低血糖発現頻度の評価

○介入群のQOLを別途作成した基準に基づき評価

○治療のcost-effectivenessの評価

○治療中断例の分析と評価

イ. 解析方法

主な統計解析は登録された全症例を解析対象 (ITT, intention-to-treat) とすることを基本方針とする。2群間の比較は細小血管症と大血管症ごとに分析する。両試験間での有意水準の調整は行わない。試験治療開始からプライマリーエンドポイント発現までの時間に対して標準的な生存時間解析を用いて、通常治療群と強化治療群の2群間の対比較を行う。すなわち、Kaplan-Meier法により両群の累積糖尿病進展割合を推定する。両群間の比較にはlogrank検定を行い、さらにCox回帰モデルを用いて両群間のプライマリーエンドポイント発現率の比の推定値とその信頼区間を求める。有意水準および信頼係数は両側5%および95%とし、中間解析をO'Brien-Flemingの方法により実施することに伴う最終解析時の有意水準の調整を行う。

(2) 副次的な統計解析

主要な評価項目についてBMIによるサブグループ解析を行う。BMIが25未満の非肥満者と25以上の肥満者にサブグループ化し、それぞれ強化療法群と従来治療群とで解析を行う。それぞれの群において費用対効果についても検討を行う。

(3) 探索的な統計解析

主要な評価項目について、強化療法における介入の達成率を調査し、達成率とリスクの減少幅との相関を検討する。また、血糖値、血圧、高脂血症、肥満がイベント発生にどの程度寄与したかを検証する

10. 目標対象者数の設定根拠

○イベント発生率の推定

1. 日本の2型糖尿病患者における大血管障害発症率を 12.8/1000 人年と仮定する (JDCS 参照).
2. 2型糖尿病患者で高血圧と脂質代謝異常を合併した患者における大血管障害発生の相対リスクを2倍と仮定する (J-LIT 参照).
3. 尿蛋白(+)の糖尿病患者で高血圧と脂質代謝異常を合併した患者における微量アルブミン尿 (あるいは蛋白尿) 発現率を 25.0/1000 人年と仮定する (UKPDS33 参照, 医薬部仮定).
4. 強化療法によるイベント発生の低下率を以下のように仮定する.
大血管障害 : -20%, -30%, -40% (UKPDS35参照).
微量アルブミン尿 (あるいは蛋白尿) 発現: -30%, -40%, -50% (UKPDS33参照).
5. 各治療群でのイベント発生率を以下のように推測した.

それぞれの設定条件下でのイベント発生率を推定し、以下の計算式を用いて、症例数の算出を行なった。

○群別にイベント発生率を比較する場合の必要症例数の算出式

$$n = \frac{\{Z_{\alpha/2} + Z_{\beta}\}^2 (HR+1)^2}{(HR-1)^2} \cdot \frac{1}{q_1 + q_2}$$

$$HR = \ln(1-q_1) / \ln(1-q_2)$$

q_1 : 非曝露群のイベント発生率

q_2 : 曝露群のイベント発生率

$Z_{\alpha/2}$: α に対応する標準正規分布の値

Z_{β} : 検出力に対応する標準正規分布の値

投与群	低下率	大血管障害		微量アルブミン尿（あるいは蛋白尿）発現	
		(人/1000人・年)	(人/1000人・4年)	(人/1000人・年)	(人/1000人・4年)
通常療法群	-	25.6	102.4	25.0	100.0
強化療法群	-20%	20.48	81.92	-	-
	-30%	17.92	71.68	17.5	70.0
	-40%	15.36	61.44	15.0	60.0
	-50%	-	-	12.5	50.0

○必要症例数の算出結果

イベント名	期間	低下率	イベント発生率		一群あたりの必要症例数
			通常療法群	強化療法群	
大血管障害	4年	-20%	102.4	81.92	3133
		-30%		71.68	1325
		-40%		61.44	708
微量アルブミン尿（あるいは蛋白尿）発現	4年	-30%	100.0	70.0	1360
		-40%		60.0	726
		-50%		50.0	440

有意水準両側5%，検出力80%

糖尿病介入試験における必要症例数について検討を行った結果，2型糖尿病患者で高血圧と脂質代謝異常を合併した患者を対象に，強化療法群と通常療法群との間で，イベント(大血管障害，微量アルブミン尿（あるいは蛋白尿）発現)発生率の差を検証するために必要な症例数は，大血管障害で一群あたり708～3133人程度，微量アルブミン尿（あるいは蛋白尿）発現で一群あたり440～1360人程度となった。どちらについても4年間で30%抑制するためには，一群あたり1360人が必要症例である。なお，上記の例数は与えられた条件のもとでの例数であり，各群におけるイベント発生率の推定値が異なる場合には，必要症例数は異なる。

○参考文献

1. Japan Diabetes Complications Study(JDCS)：曾根博仁，山田信博，JDCSグループ
2. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33)：UK Prospective Diabetes Study(UKPDS) Group
3. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS35) prospective observational

study : Irene M Stratton, Amanda I Adler, H Andrew W Neil, David R Matthews, Susan E Manley, Carole A Cull, David Hadden, Robert C Turner, Rury R Holman on behalf of the UK Prospective Diabetes Study Group

4. Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT) : 板倉弘重, J-LIT 研究会参画医

1 1. 研究組織

1 2. 試験運営事務局の業務

委員長の指示により、次に掲げる業務を行うものとする。

- ・ 協力施設の公募並びに協力施設に対する本試験の概要の説明
- ・ 臨床試験を各施設と契約する際に係わる手続き等の業務
- ・ 患者用説明資料ならびに同意書など必要書類の交付
- ・ 患者割付と患者登録
- ・ 各協力施設の責任医師の登録
- ・ 試験終了（中止・中断）報告書の受領及び試験終了（中止・中断）通知書の交付
- ・ CRFの保存・保管・データのクレンジング
- ・ その他試験に関する業務の円滑化を図るために必要な事務及び支援

13. 必要経費の大まかな試算

○本体経費

(1) 協力施設必要経費 2万円/1例/年×3,000例 6,000万円

(2) 人件費

臨床試験コーディネーター雇用 200万円/年 ×50施設 10,000万円

○中央経費

(1) データセンター職員 400万円/年 2名 800万円

(2) データマネジメント委託費 2,000万円

(3) 加速度計（スズケン: ライフコーダー） 1万円×1,500名 1,500万円
（強化療法群のみ）

(4) 血圧計（強化療法群のみ） 0.5万円×1,500名 750万円

(5) 一括検査（インスリン、CRP、BNP） 0.5万円×3,000名 1,500万円

(6) プロトコール作成費 500万円

(7) ホームページ作成・維持費 300万円

計23,350万円/年

なお2年次以降については加速度計、血圧計、支給費、プロトコール作成費が不要となるため20,600万円の費用が必要となるものと考えられる。

● プロトコール作成委員会

- ・ 磯 博康
- ・ 伊藤 貞嘉
- ・ 春日 雅人
- ・ 門脇 孝
- ・ 河盛 隆造
- ・ 河野 茂夫
- ・ 齋藤 康
- ・ 山田 信博 (委員長)

● エンドポイント判定委員会

参考文献

糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告 糖尿病42: 385-404, 1999

日本糖尿病学会編「糖尿病治療ガイド」2004-2005

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)」

日本糖尿病学会・日本腎臓病学会合同委員会報告 (1999年)