

200400521A

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患等総合研究事業

食後血糖上昇の抑制による心筋梗塞二次予防に関する
大規模薬剤介入臨床研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 北風政史

(国立循環器病センター)

平成17(2005)年 3月

目 次

I. 総括研究報告

食後血糖上昇の抑制による心筋梗塞二次予防に関する大規模薬剤介入臨床研究	1
-------------------------------------	---

北風 政史

(資料)

ABC Study 計画書

ABC Study エントリーカード

ABC Study ケースカード I (1)

ABC Study ケースカード I (2)

ABC Study ケースカード II

ABC Study ケースカード III (1)

ABC Study ケースカード III (2)

ABC Study ケースカード IV

ABC Study ケースカード V

ABC Study ケースカード VI

ABC Study ケースカード VII

ABC Study イベントカード

ABC Study 中止報告書

インターネット入力時フィールドの定義

キックオフミーティングプレゼンテーション資料

Rationale and design of a large-scale trial using atrial natriuretic peptide (ANP) as an adjunct to percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation acute myocardial infarction: Japan-Working groups of acute myocardial infarction for the reduction of Necrotic Damage by ANP (J-WIND-ANP).

Circ J. 2004 Feb;68(2):95-100.

Rationale and design of a large-scale trial using nicorandil as an adjunct to percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation acute myocardial infarction: Japan-Working groups of acute myocardial infarction for the reduction of Necrotic Damage by a K-ATP channel opener (J-WIND-KATP).

Circ J. 2004 Feb;68(2):101-6.

II. 分担研究報告

食後血糖上昇の抑制による心筋梗塞二次予防に関する大規模薬剤介入臨床研究 69
友池 仁暢

食後血糖上昇の抑制による心筋梗塞二次予防に関する大規模薬剤介入臨床研究 73
宮武 邦夫

食後血糖上昇の抑制による心筋梗塞二次予防に関する大規模薬剤介入臨床研究 77
中谷 敏

食後血糖上昇の抑制による心筋梗塞二次予防に関する大規模薬剤介入臨床研究 81
山岸 正和

食後血糖上昇の抑制による心筋梗塞二次予防に関する大規模薬剤介入臨床研究 85
金 智隆

食後血糖上昇の抑制による心筋梗塞二次予防に関する大規模薬剤介入臨床研究 89
吉政 康直

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 93

IV. 研究成果の刊行物・別刷

Ablation of MEK kinase 1 suppresses intimal hyperplasia by impairing smooth muscle cell migration and urokinase plasminogen activator expression in a mouse blood-flow cessation model. 95
Circulation. 2005 Apr 5;111(13):1672-8.

Benidipine, a long-acting calcium channel blocker, inhibits cardiac remodeling in pressure-overloaded mice. 102
Cardiovasc Res. 2005 Mar 1;65(4):879-88.

Amlodipine ameliorates myocardial hypertrophy by inhibiting EGFR phosphorylation. Biochem Biophys Res Commun. 2005 Feb 25;327(4):1083-7.	112
A Novel Data Mining Approach to the Identification of Effective Drugs or Combinations for Targeted Endpoints—Application to Chronic Heart Failure as a New Form of Evidence-based Medicine.	117
Cardiovasc Drugs Ther. 2004 Nov;18(6):483-9.	
Selective blockade of serotonin 5-HT _{2A} receptor increases coronary blood flow via augmented cardiac nitric oxide release through 5-HT _{1B} receptor in hypoperfused canine hearts.	124
J Mol Cell Cardiol. 2004 Dec;37(6):1219-23.	
Opening of Ca ²⁺ -activated K ⁺ channels is involved in ischemic preconditioning in canine hearts. ...	129
J Mol Cell Cardiol. 2004 Dec;37(6):1213-8.	

厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患等総合研究事業)

総括研究報告書

食後血糖上昇の抑制による心筋梗塞二次予防に関する大規模薬剤介入臨床研究

主任研究者 北風 政史 国立循環器病センター 部長

研究要旨

現在わが国における心臓死は全国死亡原因の第2位を占めている。なかでも慢性心不全患者は増加し続けており、その原因として心筋梗塞後心ポンプ機能低下が重要である。慢性心不全による繰り返す入院、多種類の治療薬の使用は医療費増加につながり、厚生行政上の重要課題となっている。また臨床的見地からも、梗塞後慢性心不全患者のQOLは低く、健康寿命の延長のためにも梗塞後心不全の発症を抑制することは極めて重要な案件である。

今後わが国が迎える超高齢化社会の到来を考慮すると、心筋梗塞の二次予防というアプローチが特に重要となる。心筋梗塞のリスクファクターである生活習慣病のうち、発症およびその予後に最も影響を与える糖尿病は、食後高血糖のみを有する糖尿病予備軍とともに非常に勢いで増加している。血糖値の上昇は酸化ストレスを引き起こすことが知られており、食後の高血糖のみがすでに大血管障害のリスクとなり、心筋梗塞の発症リスクを高めることが報告されている(Donahue RP, et al. Diabetes 36: 689-692,1987)。そこで心筋梗塞後患者の食後の血糖上昇を抑えることが、心筋梗塞二次予防につながると考え、我々は本研究を立案した。本研究は急性心筋梗塞で入院した症例に対して α グルコシダーゼ阻害薬を投与し、その心血管イベントの抑制効果の有無を全国100施設と共同した多施設大規模臨床試験にて検討する。

かかる大規模多施設臨床研究の成否にはサンプルサイズおよび質の高いデータの確保が重要な要素となる。我々は厚生科研 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験(課題番号H14—心筋—006、JWIND試験)にて、心筋梗塞における急性期の薬剤介入という困難な性格であるにもかかわらず、全国68施設との共同で700例を超えんとする症例の登録を得て解析しつつある実績を有する。心筋梗塞の多施設臨床研究チームとしてネットワークがすでに確立されている

我々の研究グループは、そのインフラストラクチャーを活用することにより、本研究の遂行能力を十分有するものと考えられる。

友池 仁暢
国立循環器病センター
院長

宮武 邦夫
国立循環器病センター
副院長

中谷 敏
国立循環器病センター
医長

山岸 正和
国立循環器病センター
医長

金 智隆
国立循環器病センター
医師

吉政 康直
国立循環器病センター
部長

A.研究目的

血糖の上昇は酸化ストレスを引き起こすことが知られており、食後高血糖のみがすでに大血管障害のリスクとなり、心筋梗塞の発症リスクを高めることがわかっている(Donahue RP, et al. Diabetes 36: 689-692,1987)。そこで心筋梗塞後の症例に対して、 α グルコシダーゼ阻害薬により食後の血糖上昇を抑えることが、心筋梗塞二次予防につながると考え我々は本研究を立案した。当該患者数が相当数にのぼる治療法は、当然のことながら検討段

階から安全な薬剤の使用が必須である。われわれが考慮している α グルコシダーゼ阻害薬は、血中には原則取り込まれず、消化管にとどまり糖分の吸収を抑える薬剤であるため、幅広い患者層への適用が可能であると考えられる。

B. 研究方法

食後血糖上昇の抑制による心筋梗塞二次予防に関する大規模薬剤介入臨床研究

[対象]

急性心筋梗塞と診断され、再灌流療法をうけた20才以上の症例

[除外基準]

α グルコシダーゼ阻害薬がすでに投与されている症例

低血糖発作の既往のある症例

その他、重篤な肝障害、腎障害や同意の得られない症例、不適当と考えられる症例

[方法]

エントリー時に α グルコシダーゼ阻害薬が投与されていない症例を無作為割付により2群にわけて、 α グルコシダーゼ阻害薬投与(ボグリボース、1回0.2mg 1日3回毎食直前)群と偽薬投与群に割り付ける。以後3年間フォローアップし心血管イベント、心不全への進展、心筋リモデリングおよび糖尿病の発症につき2群間で比較検討する。またエントリー時の顕性糖尿病の有無で層別解析をする。フォローアップ期間は6ヶ月ごとにデータ登録を行い、心血管イベントおよび糖尿病の状況(空腹時血糖、HbA1C)、内服状況を調査していく。

[目標症例数]

4000症例(コントロール群2000症例、 α グルコシダーゼ阻害薬群2000症例)

[参加予定施設]

全国100施設

国立循環器病センター、駿河台日本大学病院、りんくう総合医療センター市立泉佐野病院、宇和島市立宇和島病院、新別府病院など厚生科研 課題番号H14—心筋—006(JWIND試験)参加68施設に加え、計100施設での共同研究を計画している。

[中央予定施設]

国立循環器病センター

[評価項目]

プライマリーエンドポイント

心血管イベント(死亡、心疾患による入院、再梗塞、心不全、再インターベンション、CABG)

セカンダリーエンドポイント

死亡率

インターベンション後再狭窄

心筋リモデリング(心エコー、核医学検査、BNP)

慢性心不全への移行の抑制(心不全による入院、NYHA)

脳血管障害の発症

糖尿病の発症

[割り付け方法]

インターネットを利用した中央割付法

[サブスタディ]

データマイニング

フォローアップの際に、他の内服薬もすべて検討し、治療法最適化をデータマイニング法にて検討する。

SNPを用いた薬剤効果の検討

現在医療費の高騰から、テーラーメイド医療の重要性が強く訴えられている。

α グルコシダーゼ阻害薬の効果がみられた群とない群において各種動脈硬化関連遺伝子、心筋梗塞関連遺伝子、糖尿病関連遺伝子のSNPを用いて検討を行う。

[動物実験による検討]

糖尿病マウスを利用した、長期間高血糖状態がマウス心筋代謝に与える影響の検討

耐糖能異常の梗塞後心筋に与える影響を検討するため、KKAYなどの糖尿病マウスに心筋梗塞を作成し、高血糖状態に長期間さらされることによりいかなる遺伝子発現変化をきたすかをaffimetrix社製のmicro chipを利用して解析する。また α グルコシダーゼ阻害薬等の薬剤による遺伝子発現変化を検討し、また高血糖及びその是正による心筋代謝への影響を検討する。

マウス心筋梗塞モデル、およびイヌ心筋梗塞モデルにおける食後高血糖抑制による心不全予防効果の検討

糖尿病のない野生型マウス、およびイヌに心筋梗塞を作成し、 α グルコシダーゼ阻害薬(boglibose)を経口で投与し、心エコーなどを用いて心機能を検討する。

平成16年度は、参加予定施設とキックオフミーティングを行いプロトコルの確定をすると共にインターネット登録用のホームページを立ち上げた。中央施設である国立循環器病センターの倫理審査委員会を通過し予定通りエントリーが開始された。また、イヌ心不全モデルにおいて糖代謝に関連する遺伝子が変化しており、ヒト心不全症例での検討でも同様のことが見付かった。

(倫理面への配慮)

以下の点を明記し、倫理委員会の承認手続きを経て研究を開始した。拡散か施設でも同様の手続きを開始している。

(1) 医学研究及び医療行為の対象となる個人の権利の擁護

本研究は遺伝子情報を扱わず臨床情報のみの解析であるが、臨床データの収集は「連結匿名化」を行った上で中央解析施設(国立循環器病センター)に集積し、解析時には個人特定に繋がるデータとは切り離れた状態での解析を行う。

(2) 医学研究及び医療行為の対象となる個人への利益と不利益

本研究で使用される薬剤は臨床の現場で日常使われている薬剤であり、開発途中のいわゆる治験薬とは根本的に異なる。本研究ではコントロール目標を立て厳密にコントロールするので、より細やかな治療を受けられる可能性がある。また検査項目に関して一般の診療に必要な物に限っており新たな採血等の必要がなく対象となる個人への負担は少ない。個人情報保護に努めれば個人への不利益は少ないものと考えられる。

(3) 医学的貢献度

我が国における心不全による死亡は全死因の第二位を占めており、その抑止は社会的急務となっている。特に心筋梗塞後の心機能低下に起因する慢性心不全については、5年生存率が50%以下と低いことから、その改善が急がれている。心筋梗塞後の心機能低下は再梗塞によりその危険性が増大する。心筋梗塞再発予防における大規模薬剤介入を念頭に置いた本研究は、医学的貢献度も非常に高いと考える。

(4) 医学研究及び医療行為の対象となる個人に理解を求め同意を得る方法

患者さん用説明文書を用いて、研究遂行者の担当者が説明し、別紙の同意文書により同意を得る。

(5) 動物を用いた実験について

動物実験は施設の倫理規定に基づき審査に通過した実験のみを行い、マウス等動物の生命を最大限尊重し、効率的に実験を進める。

C. 研究結果

現在わが国において、心臓死は全国民死亡原因の第2位を占めている。なかでも慢性心不全患者は増加し続けており、その原因としては心筋梗塞後の心機能低下が重要である。くり返す入院、多種類の治療薬の使用は医療費増加につながり、厚生行政上の重要課題である。また臨床的見地からも、梗塞後心不全患者のQOLは低く、健康寿命の延長のためにも梗塞後の心不全発症を抑制することは極めて重要な案件である。

くり返す心筋梗塞後の心機能低下に対して、二次予防および心筋リモデリング抑制というアプローチがあげられる。加齢そのものが発症のリスクファクターであるため、今後わが国が迎える超高齢化社会の到来にあたり、心筋梗塞二次予防の重要性が増している。一方で心筋梗塞のリスクファクターである生活習慣病のうち、その発症・予後に最も影響を与えるとされる糖尿病およびその予備軍は、生活習慣の変化、高齢化をうけて非常に勢いで増加している。したがって今後わが国の心筋梗塞二次予防において、耐糖能異常への新たな対処の必要性が高まっている。

血糖の上昇は酸化ストレスを引き起こすことが知られており、食後高血糖のみがすでに大血管障害のリスクとなり、心筋梗塞の発症リスクを高めることがわかっている(Donahue RP, et al. Diabetes 36: 689-692, 1987)。そこで心筋梗塞後の症例に対して、 α グルコシダーゼ阻害薬により食後の血糖上昇を抑えることが、心筋梗塞二次予防につながると考え我々は本研究を立案した。当該患者数が相当数にのぼる治療法は、当然のことながら検討段階から安全な薬剤の使用が必須である。われわれが考慮している α グルコシダーゼ阻害薬は、血中には原則取り込まれず、消化管にとどまり糖分の吸収を抑える薬剤であるため、幅広い患者層への適用が可能であると考えられる。

当該研究期間3年の研究計画

1年目 研究体制の整備、症例エントリーの開始、動物実験による検討

当該年度は、参加予定施設を含めたキックオフミーティングを開催しプロトコルの確定を行った。また、インターネットを用いた登録のためホームペー

ジを立ち上げ、予定通りエントリーを開始した。また、実験動物を使った評価系において耐糖能異常と心不全の関連について検討した。

2年目 症例のエントリー、エントリーされた症例の観察、動物実験による検討

3年目 エントリーされた症例の観察、データ解析

D. 考察

心機能と生体の糖利用は密接な関係にあることが基礎医学の成果として明らかになりつつある。本研究は大規模臨床研究にて、抗高血糖薬の投与により心筋梗塞二次予防が可能であるかを臨床的に検討するものであり、以下の結果が期待される。

1. 心筋梗塞の二次予防により慢性心不全患者の増加を抑制できれば、厚生行政面においては大幅な医療費抑制効果が期待され、また医療面においては患者のQOLの著明な改善、健康寿命の延長が期待できる。
2. 包括医療制度の導入により急性心筋梗塞を含めた心血管イベントの発症数の減少は、そのまま医療費の抑制につながる。

E. 結論

糖利用の正常化は、新しい心血管疾患の治療法になりうると考えられた。

F. 健康危険情報

特記なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Li Y, Minamino T, Tsukamoto O, Yujiri T, Shintani Y, Okada K, Nagamachi Y, Fujita M, Hirata A, Sanada S, Asanuma H, Takashima S, Hori M, Johnson GL, Kitakaze M.

Ablation of MEK kinase 1 suppresses intimal hyperplasia by impairing smooth muscle cell migration and urokinase plasminogen activator expression in a mouse blood-flow cessation model. *Circulation*. 2005 Apr 5;111(13):1672-8.

2) Liao Y, Asakura M, Takashima S, Ogai A, Asano Y, Asanuma H, Minamino T, Tomoike H, Hori M, Kitakaze M.

Benidipine, a long-acting calcium channel blocker, inhibits cardiac remodeling in pressure-overloaded mice.

Cardiovasc Res. 2005 Mar 1;65(4):879-88.

3) Liao Y, Asakura M, Takashima S, Kato H, Asano Y, Shintani Y, Minamino T, Tomoike H, Hori M, Kitakaze M.

Amlodipine ameliorates myocardial hypertrophy by inhibiting EGFR phosphorylation.

Biochem Biophys Res Commun. 2005 Feb 25;327(4):1083-7.

4) Kim J, Washio T, Yamagishi M, Yasumura Y, Nakatani S, Hashimura K, Hanatani A, Komamura K, Miyatake K, Kitamura S, Tomoike H, Kitakaze M.

A Novel Data Mining Approach to the Identification of Effective Drugs or Combinations for Targeted Endpoints—Application to Chronic Heart Failure as a New Form of Evidence-based Medicine.

Cardiovasc Drugs Ther. 2004 Nov;18(6):483-9.

5) Fujita M, Minamino T, Sanada S, Asanuma H, Hirata A, Ogita H, Okada K, Tsukamoto O, Takashima S, Tomoike H, Node K, Hori M, Kitakaze M.

Selective blockade of serotonin 5-HT_{2A} receptor increases coronary blood flow via augmented cardiac nitric oxide release through 5-HT_{1B} receptor in hypoperfused canine hearts.

J Mol Cell Cardiol. 2004 Dec;37(6):1219-23.

6) Shintani Y, Node K, Asanuma H, Sanada S, Takashima S, Asano Y, Liao Y, Fujita M, Hirata A, Shinozaki Y, Fukushima T, Nagamachi Y, Okuda H, Kim J, Tomoike H, Hori M, Kitakaze M.

Opening of Ca²⁺-activated K⁺ channels is involved in ischemic preconditioning in canine hearts.

J Mol Cell Cardiol. 2004 Dec;37(6):1213-8.

2. 学会発表

第69回日本循環器学会・学術集会 シンポジウム「わが国のエビデンスを構築するためには」

Lesson from the Constitution of Infrastructure of a Large-scale Clinical Trail and a Epidemiological Cohort Study

演者:北風政史

H.知的財産権の出願・登録情報(予定を含む)

1. 特許取得

食後高血糖を改善させる α グルコシダーゼ阻害薬が心不全治療薬として使用可能であると考えられたため、国立循環器病センター職務発明委員会での審査の上、国立循環器病センターとして特許を出願中である。(特願2004-323428)

2. 実用新案登録

特記なし

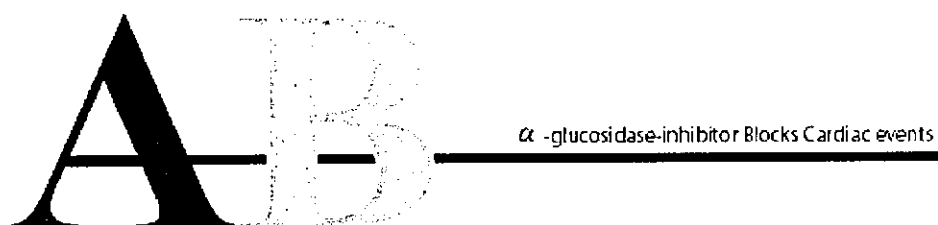
3. その他

特記なし

作成年月日 平成16年 9月 8日
計画書第1版 平成17年 1月 4日
計画書第1.01版 平成17年 1月19日

ABC Study 計画書

耐糖能異常症例における食後高血糖改善による
心筋梗塞再発予防に関する研究



試験責任者

国立循環器病センター 心臓血管内科 部長 北風 政史

機密保持に関するお願い

本計画書は、ABC Study 運営委員会の知的所有物です。
従って、いかなる物も ABC Study 運営委員会からの事前の文書による許可なく、第三者に本計画書に関する情報を開示または漏洩しないようお願い致します。

ABC Study 研究計画

臨床試験課題名

耐糖能異常症例における食後高血糖改善による心筋梗塞再発予防に関する研究

(略名) ABC Study

The Japan Working Group for the Assessment That the
 α -glucosidase-inhibitor Blocks Cardiac Events in Patients
With Myocardial Infarction and IGT

1) 背 景

近年の心血管疾患に対する治療の進歩はめざましいものがある。なかでも心筋梗塞に対する急性期治療としての冠動脈インターベンションの発展は患者の急性期予後を劇的に改善させてきた。しかし、心筋梗塞を発症すると心筋壊死から心機能低下をもたらし、さらに再梗塞を起こす症例もいまだ少なくないため、慢性期虚血性心不全症例は増加している。このようななかで、心筋梗塞の再発予防としての危険因子の管理は β 遮断薬や ACE 阻害剤に代表される慢性心不全の予後改善治療とともに心筋梗塞後の慢性期治療の大きな軸となっている。このところ、虚血性心疾患の危険因子としてメタボリックシンドロームと呼ばれる軽度代謝異常症候群に注目が集まっており、これまでは明確に虚血性心疾患の危険因子として認識されていなかった軽症の時期より積極的に介入することで虚血性心疾患予防に効果があることが報告されてきた(STOP-NIDDM 研究より)。なかでも 2 型糖尿病は虚血性心疾患の合併率が高く、心筋梗塞の既往のない糖尿病患者の心筋梗塞発症率は心筋梗塞を既往に持つ非糖尿病患者と同程度であり、強力な動脈硬化性疾患の危険因子である。さらにその動脈硬化性変化は臨床的に明らかな糖尿病を発症する前、つまりいわゆる耐糖能異常の段階から始まっていることが知られている(DECODE 研究より)。虚血性心疾患の危険因子としての耐糖能異常についての詳細な検討では空腹時血糖値に関係なく経口ブドウ糖負荷試験 2 時間血糖値が高いほど心血管死のリスクが上昇することが示されている。また耐糖能異常の段階から生活習慣の改善や薬物療法により積極的に介入することで糖尿病への進展を抑制できることが示されており、ひいては虚血性心疾患の発症予防にもつながることが期待される。

2) 研究の目的

心筋梗塞を既往に持つ軽症糖尿病(耐糖能異常)症例において、食後高血糖改善薬を使用することによる虚血性心疾患再発予防効果を多施設共同研究にて検討する。

3) 研究責任者及び研究組織

研究責任者

北風 政史 所属 心臓血管内科 職名 生理機能検査部長

研究組織

試験実施機関および機関責任医師

全国の研究関連施設 (別紙参照)

試験調査管理担当者

国立循環器病センター 心臓血管内科部門 金 智隆

国立循環器病センター 心臓血管内科部門 明石雅史

国立循環器病センター 心臓血管内科部門 瀬口 理

研究事務局

臨床研究支援センター

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町 1-4-1-9F

TEL:06-6836-0077 FAX:06-6836-5211

<http://www.csscj.com>

試験データ管理場所

株式会社エヌ・ティ・ティ (NTT) ・データ

〒135-6033 東京都江東区豊洲3-3-3 豊洲センタービル

TEL:03-5546-9762 FAX:03-5546-9763

試験データ解析管理者

大阪大学産業科学研究所 高度推計理論助教授

鷺尾 隆

4) 研究の対象及び方法

対 象

無作為割付前に臨床的に明らかな心筋梗塞の既往のある症例

ただし急性心筋梗塞症例の場合は発症から7日間以上経過していること

選択基準

1. 年齢 20 歳以上
2. 経口糖負荷試験 (75gOGTT) にて空腹時血糖値 126mg/dl 未満、2 時間血糖値 140~199mg/dl (耐糖能異常) を示す症例
3. 心筋梗塞の既往のある症例
 - a. 標準 12 誘導心電図上連続する 2 誘導における Q 波を認める症例
 - b. 心臓超音波検査における冠動脈支配に一致する領域での壁運動低下を認める症例
 - c. 心臓核医学検査における冠動脈支配に一致する血流低下を認める症例
 - d. 30 分以上持続する胸痛の既往とそれに伴う血清クレアチンキナーゼ、クレアチンキナーゼ-MB 分画またはトロポニン T (トロポニン I) が正常上限の 2 倍以上の上昇を認めた症例
 - e. 急性期に冠動脈インターベンションを受けた患者ではその際の造影所見等の記録が確認できる症例
 - f. 上記の条件以外で、主治医により臨床的に明らかな心筋梗塞の既往が確認されている症例

除外基準

1. 有症状の心不全症例 (NYHA II 度以上、もしくは EF40%未満)
2. 1 型糖尿病が疑われる症例
3. 冠血行再建術を予定されている症例
(冠血行再建術後にエントリー可とする。経皮的冠動脈形成術施行症例は薬剤溶出性ステント留置症例も含めエントリー可とする)
4. 冠動脈バイパス術施行症例
5. 重篤な肝、腎障害を有する症例
6. アレルギーまたは薬剤過敏症の既往を有する症例
7. 閉塞性動脈硬化症症例 (Fontaine III 度以上)
8. 上記以外に主治医が不相当と判断した症例

方 法

上記基準を満たし、75gOGTTにて耐糖能異常症例と診断された症例を本研究にエントリーする。エントリー症例を中央割り付けにより無作為に薬物治療群、非薬物治療群に割付し、薬物治療群に対してはボグリボース（ベイスン）を投与し、虚血性心疾患再発予防効果を検討する。

＝薬物治療群＝

0.2mg/1日3回、食直前で投与を開始。腸管蠕動運動亢進、下痢、放屁などの消化器系副作用が認められた場合には1回の投与量を1/2量、1/4量に減量して投与する。また患者には投与に際して別紙の薬剤内服時の注意書を配布する。

＝非薬物治療群＝

原則的に食事・運動療法のみにて治療。

両群とも、経過中糖尿病への進展、増悪が認められた場合にはまず、食事・運動療法を強化し、なおも改善を認めない場合にはスルホニルウレア剤（最低用量のSU薬の半量：グリミクロン20mgなど）の併用を可とする。このとき原則としてピオグリタゾン投与しないこと。

主要評価項目

心血管死、心血管イベントによる入院。

副評価項目

1. 総死亡
2. 冠血管イベントによる入院
3. 糖尿病への進展
4. 高血圧、高脂血症の新規発症、増悪、治療開始
5. 腎機能悪化（Cre 2.5mg/dl以上もしくは2mg/dl以上の増悪）
6. 脳血管障害（一過性脳虚血発作を除く）による入院
7. 心不全による入院

評価検査及び評価事項

① 75gOGTT

(空腹時、糖負荷 30 分、糖負荷 60 分後、糖負荷 120 分後の血糖値およびインスリン値、ただし 30 分値および 60 分値は任意項目とし測定可能な施設のみとする)

② HbA1c 値

(保険上各施設における測定が困難な場合には中央での測定も可)

③ トリグリセライド(TG)、HDL コレステロール(HDL)、総コレステロール(T-cho)、血清クレアチニン(Cre)、BNP

④ 心臓超音波検査

⑤ 試験薬剤内服率 (内服コンプライアンス)

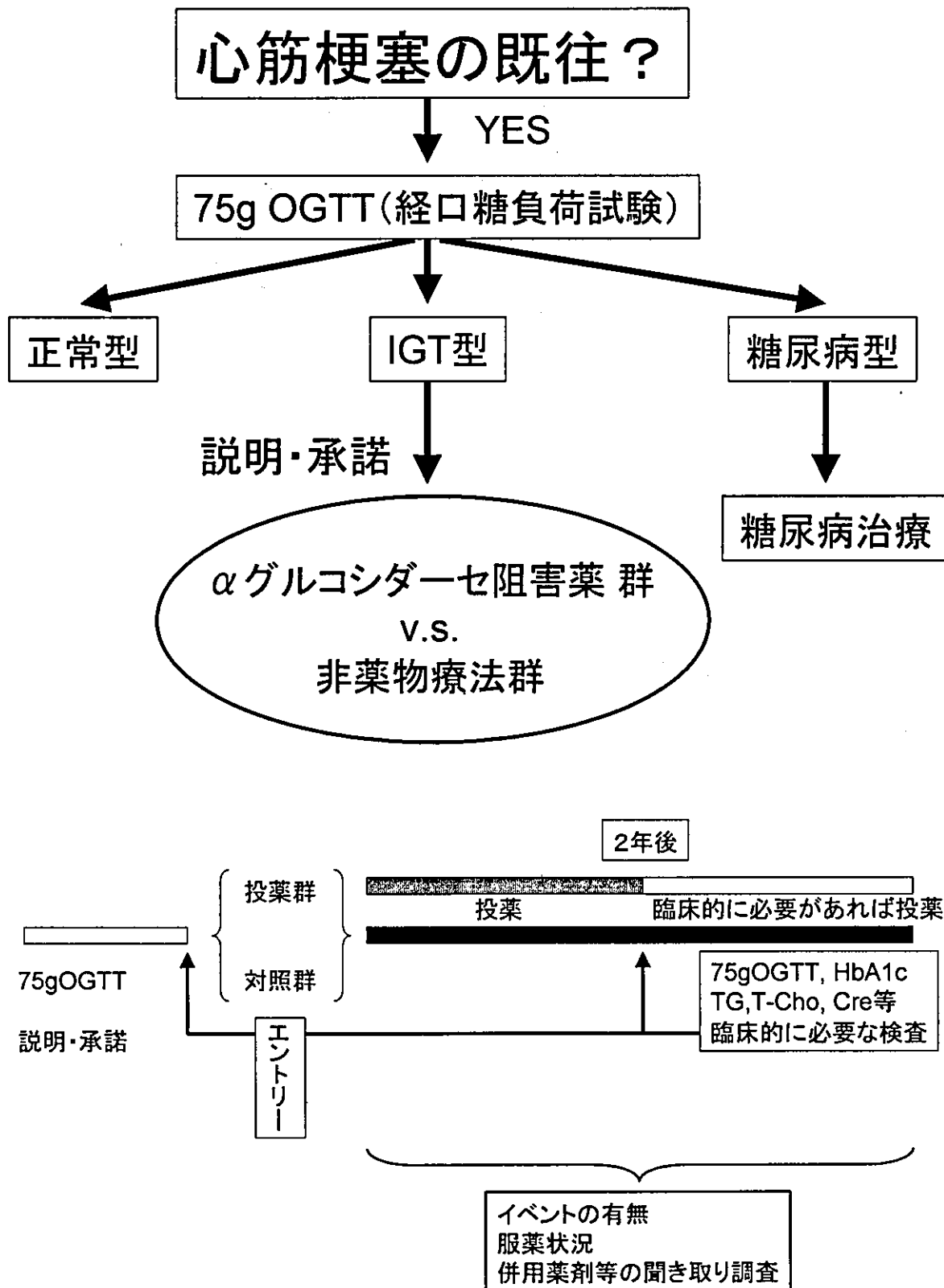
⑥ 循環器関連薬剤以外も含めた併用薬

注) 上記評価項目について、エントリー時、および二年経過時に評価する。具体的な評価項目については別紙ケースカードを参照のこと。また 実際の評価項目の登録についても同ケースカードを利用すること。

目標症例数

薬物治療群 (α グルコシダーゼ阻害薬群) : 2000 症例

非薬物治療群 : 2000 例



(図) エントリーと研究スケジュール

5) 問題発生時の対応

試験分担医師は、試験開始後に新たに重篤な有害事象が発生した場合には、口頭、電話、FAX、もしくはホームページ登録にて 24 時間以内に試験責任医師に報告する。

安全モニタリング委員

国立循環器病センター 治験管理室 山本晴子

〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1

TEL:06-6833-5012

保 険

本大規模試験に関して、医療事故を伴った場合に対応して、研究費より賠償責任保険の加入を行う。

6) 研究期間

実施期間：平成16年12月20日～平成19年3月31日までのエントリーを予定している。

(フォローアップは平成21年3月31日までの予定)

7) 研究計画等の開示及び計画の概要

研究計画等の開示

患者が希望する場合、本研究の研究計画内容を随時開示する。また、投与薬剤に関する資料についても随時情報提供を行う。

計画の概要

近年、耐糖能異常の段階から生活習慣の改善や薬物療法により積極的に介入することで糖尿病への進展を抑制できることが示されており、ひいては虚血性心疾患の発症予防にもつながることが期待される。しかし耐糖能異常是正と虚血性心疾患再発予防について検討した大規模研究の報告はなく、今回我々は本研究を通じて食後高血糖改善薬を使用することによる虚血性心疾患再発予防効果を多施設共同にて検討することを目的としている。

8) 予測される危険性

ボグリボースは腸管での糖分の吸収を抑制することで、食後の高血糖を抑える薬剤であり、通常体内に吸収されることはないため、安全に使用できる薬剤と考えられる。これまでに報告されている重大な副作用としては低血糖、劇症肝炎などが挙げられるが、いずれも 0.1%未満の発生率となっている。また下痢、腹部膨満、放屁増加などは 5%未満に認められるが、内服方法の指導等によりある程度対応可能である。これらの副作用には十分注意を払い医師の監視下で

使用し異常を認める際にはただちに適切に対処していくこととする。

9) 被験者の利益及び不利益

本研究で使用される薬剤は臨床の現場で日常使われている薬剤であり、開発途中のいわゆる治験薬とは根本的に異なる。本研究ではコントロール目標を立て厳密にコントロールするので、より細やかな治療を受けられる可能性がある。また検査項目に関して一般の診療に必要な物に限っており新たな採血等の必要がなく対象となる個人への負担は少ない。個人情報の保護に努めれば個人への不利益は少ないものと考えられる。

10) 費用負担に関する事項

本研究の費用は、厚生労働省科研費から支出され、投与する薬剤に関しては研究に関連した薬剤に限り、本研究機関から患者に無償で提供する。研究以外の患者の通常診療費については、これまで通り患者負担とする。

11) 知的所有権に関する事項

この研究の結果として特許権等が生じる可能性があり、それらは国、研究機関、民間企業を含む共同研究機関及び研究遂行者などに属する。

12) 倫理的配慮

人間を直接対象とした医学研究及び医療行為における倫理的配慮について、本研究では遺伝子情報を扱わず臨床情報のみの解析であるが、臨床データの収集は「連結匿名化」を行った上で中央解析施設（国立循環器病センター）に集積し、解析時には個人特定に繋がるデータとは切り離れた状態での解析を行う。

ABC Study エントリーカード

登録番号： _____ イニシャル (名・姓)： _____

性別： 男 女 年齢： _____ 才

身長： _____ cm 体重： _____ kg

心筋梗塞発症日： (不明な場合、診断確定日)

_____ 年 _____ 月 _____ 日 (確定・頃)

75g OGTT(_____ 年 _____ 月 施行)

	血糖値	インシュリン値
空腹時	_____ mg/dl	_____ μ U/ml
*30 分値	_____ mg/dl	_____ μ U/ml
*60 分値	_____ mg/dl	_____ μ U/ml
120 分値	_____ mg/dl	_____ μ U/ml

*30 分、60 分値は測定可能な場合

エントリー日 : 200_____ 年 _____ 月 _____ 日

登録病院名 _____ 担当医師名 _____

割付連絡

(通常) FAX による返信 FAX No. _____

(緊急) 電話による割付 TEL No. _____

上記の内容を速やかにご登録下さい <http://www.csscj.com> 又は FAX : 06-6836-5211

(事務局使用欄)

ABC No. A _____

薬物治療群

Control 群

として、登録を完了致しました。

ABC
 α -glucosidase-inhibitor Blocks Cardiac events



臨床研究支援センター

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町 1-4-1-9F

TEL : 06-6836-0077 FAX : 06-6836-5211 HP: <http://www.csscj.com>

ABC Study ケースカード I (1) (1-3ヶ月時)

ABC No. A _____ イニシャル (名・姓) _____

検査データ:

血圧: 収縮期圧 _____ mmHg 拡張期圧 _____ mmHg

採血データ:

HbA1c _____ %

血清クレアチニン _____ mg/dl 総コレステロール _____ mg/dl

トリグリセライド _____ mg/dl HDL コレステロール _____ mg/dl

BNP _____ pg/ml

心機能評価:

心臓超音波 (200__年__月__日 施行)

Dd/Ds = ____ / ____ mm

E/A 比 _____ Dct _____ ms

*EF _____ % (超音波・RI・カテーテル検査・MRI)

*EF は、評価可能な場合のみ記載

心臓超音波検査の場合 Simpson 法を推奨

既往歴、合併症など:

- | | | |
|----------|--|----------------------------|
| 高血圧 | <input type="checkbox"/> 有 (<input type="checkbox"/> 内服治療中 <input type="checkbox"/> 未治療) | <input type="checkbox"/> 無 |
| 高脂血症 | <input type="checkbox"/> 有 (<input type="checkbox"/> 内服治療中 <input type="checkbox"/> 未治療) | <input type="checkbox"/> 無 |
| 喫煙歴 | <input type="checkbox"/> 有 (<input type="checkbox"/> 喫煙中 <input type="checkbox"/> 禁煙__年前) | <input type="checkbox"/> 無 |
| 脳卒中 | <input type="checkbox"/> 有 (<input type="checkbox"/> 脳梗塞 <input type="checkbox"/> TIA <input type="checkbox"/> 脳出血 <input type="checkbox"/> SAH) | <input type="checkbox"/> 無 |
| 閉塞性動脈硬化症 | <input type="checkbox"/> 有 (<input type="checkbox"/> 内服治療中 <input type="checkbox"/> 未治療) | <input type="checkbox"/> 無 |



臨床研究支援センター

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1-4-1-9F

TEL: 06-6836-0077 FAX: 06-6836-5211 HP: <http://www.csscj.com>