

ンプルサイズを算出する。

8.2.1.2 研究の実行可能性の評価

【対象医師の抽出法、リクルート法や参加率についての実施可能性評価】

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

【対象患者の登録方法の実現可能性評価】

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

8.2.2 副次評価項目の評価

以下の項目を副次評価項目とする。

1) 受診中断率

- ・ 受診中断の定義は、治療の内容などにかかわらず一律に「次回受診予定日から2ヶ月以上受診していない患者」とする。ただし、通常診療群の次回受診予定日とは、研究リーダーの定める「診療達成目標」の受診間隔内の最後の日とする。このうち、他院への紹介や転居など、明らかな理由がカルテに記載されている患者については、「原因の明らかな受診中断患者」と定義して除外する。
- ・ 受診中断患者は、さらに2種類に分けることができる。「真の受診中断患者」と「みせかけの受診中断患者」である。真の受診中断患者は、受診をすべて中断している患者であり、みせかけの受診中断患者は、当該施設以外の医療機関へ受診を継続している患者である。これらの中断の種類を識別することは研究のデザイン上不可能であるため、本研究では両者を区別しない。
- ・ 受診を中断した患者を対象にしたアンケートにより受診中断理由を調査する。

2) 診療達成目標の達成率

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

糖尿病網膜症の診療達成目標の達成率

罹病期間 5 年以上の糖尿病患者で 1 年以内に眼底評価を行った被験者数

＝

当該医療施設での糖尿病罹病期間 5 年以上の被験者数

3) 患者（中間）アウトカムの評価

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

4) 患者紹介率・逆紹介率の評価

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

診療達成目標に従って患者を専門医に紹介した件数

紹介率＝

診療達成目標に従えば患者を専門医に紹介することが推奨された件数

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

専門医からの逆紹介を受けた件数

逆紹介率＝

診療達成目標に従って患者を専門医に紹介した件数

5) 診療支援サービスに対する満足度の評価。

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

8.2.3 安全性評価

8.2.3.1 有害事象の定義

- ・ 以下に該当するものを重篤な有害事象と定義する。

死亡に至るもの

生命を脅かすもの

治療のため入院または入院・加療期間の延長が必要なもの

永続的もしくは重大な障害・機能不全に陥るもの

先天異常を来すもの

その他の重大な医学的事象

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

8.2.3.2 報告の手順

- ・ 重篤な有害事象が発現した場合，担当医師は，試験との関連性にかかわらず，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。

8.2.3.3 研究リーダー及び研究事務局の評価

- ・ 有害事象の報告を受けた研究リーダーは，報告内容の緊急性，重要性，影響の程度等を判断し，必要に応じて登録の一時停止をデータセンター及び参加医療機関に連絡する。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，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，効果安全性評価委員会に審査を依頼する。効果安全性評価委員会は報告内容を審査し，対応方法（登録継続の可否・医療機関への連絡・プロトコル改訂の必要性を含む）を主任研究者に文書で勧告する。主任研究者はその勧告に従って，研究リーダーに対応方法を指示する。

8.2.3.4 定期モニタリングによる有害事象の分析

- ・ 研究リーダー及び研究事務局は，データセンターが定期モニタリングに基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。

9. 統計解析

9.1 統計解析の目的

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

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

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

9.2 副次的な解析

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

9.3 最終解析

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

10. 被験者及び医師の管理及び中止・終了（完了）基準及び処置

10.1 かかりつけ医の脱落に関する定義

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

10.2 被験者の試験継続の中止基準

- ・ 以下の事象が確認された被験者に対しては、試験の継続を中止する。なお、中止してもフォローを行う場合と、フォローを行わない場合がある。
 - ①被験者がカルテからのデータ抽出を拒否した場合。（継続フォローを行わない）
 - ②6ヶ月以上を越えて入院した場合（可能であれば継続フォロー）
 - ③転居または転院により連絡不能（継続フォローを行わない）
 - ④診療支援サービスの利用についての同意の撤回（継続フォロー）
 - ⑤その他、試験実施計画書の遵守が不可能になった場合、かかりつけ医又はデータ・安全性委員会が中止を妥当と認めた場合。（継続フォローを行わない）

〔設定理由〕

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

10.3 被験者が他の医師により治療を受けていることの確認とその後の対応

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

11. 試験全体及び各医療機関における試験の中止または中断及び終了

11.1 試験の中止又は中断

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

11.2 試験全体の中止

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

11.3 各かかりつけ医における試験の中止

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

11.4 各医師会およびかかりつけ医における試験終了手続き

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

12. 試験実施計画書の承認・遵守・逸脱・変更並びに改訂

12.1 試験実施計画書の承認・遵守

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

12.2 試験実施計画書からの逸脱・変更

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

12.3 試験実施計画書の改訂

・試験実施中に試験実施計画書を変更する必要がある場合、研究リーダーは主任研究者に申し出なければならない。

- ・ 主任研究者は、研究リーダーと協議の上変更内容案を作成し、中央倫理委員会に諮るものとする。
- ・ 主任研究者は、中央倫理委員会の答申に従って変更内容を決定し、関係するすべての者に周知しなければならない。

13. 介入の品質管理及び品質保証

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

14. 症例報告書

14.1 症例報告書の内容の研究リーダーへの確認及び作成上の注意

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

14.2 記録の保存

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

15. 金銭の支払

- ・ 今回の試験では被験者に対しての金銭の支払は発生しない。

16. 機密保持及び公表に関する取決め

- ・ 本研究は症例報告書の作成、統計解析作業、医学雑誌への発表、規制当局への資料提出

等において、被験者識別コードを用いる等、第三者に被験者が特定できない方策を講じ、被験者の秘密を保全する。

- ・ 研究リーダーは本研究で得られた成績を適切な医学雑誌に公表することができる。かかりつけ医が本研究で得られた情報を専門の学会等外部に公表する場合には、事前に文書により国際協力医学研究振興財団の承諾を得るものとする。

17. 試験実施期間

2006年4月～2007年9月

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

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

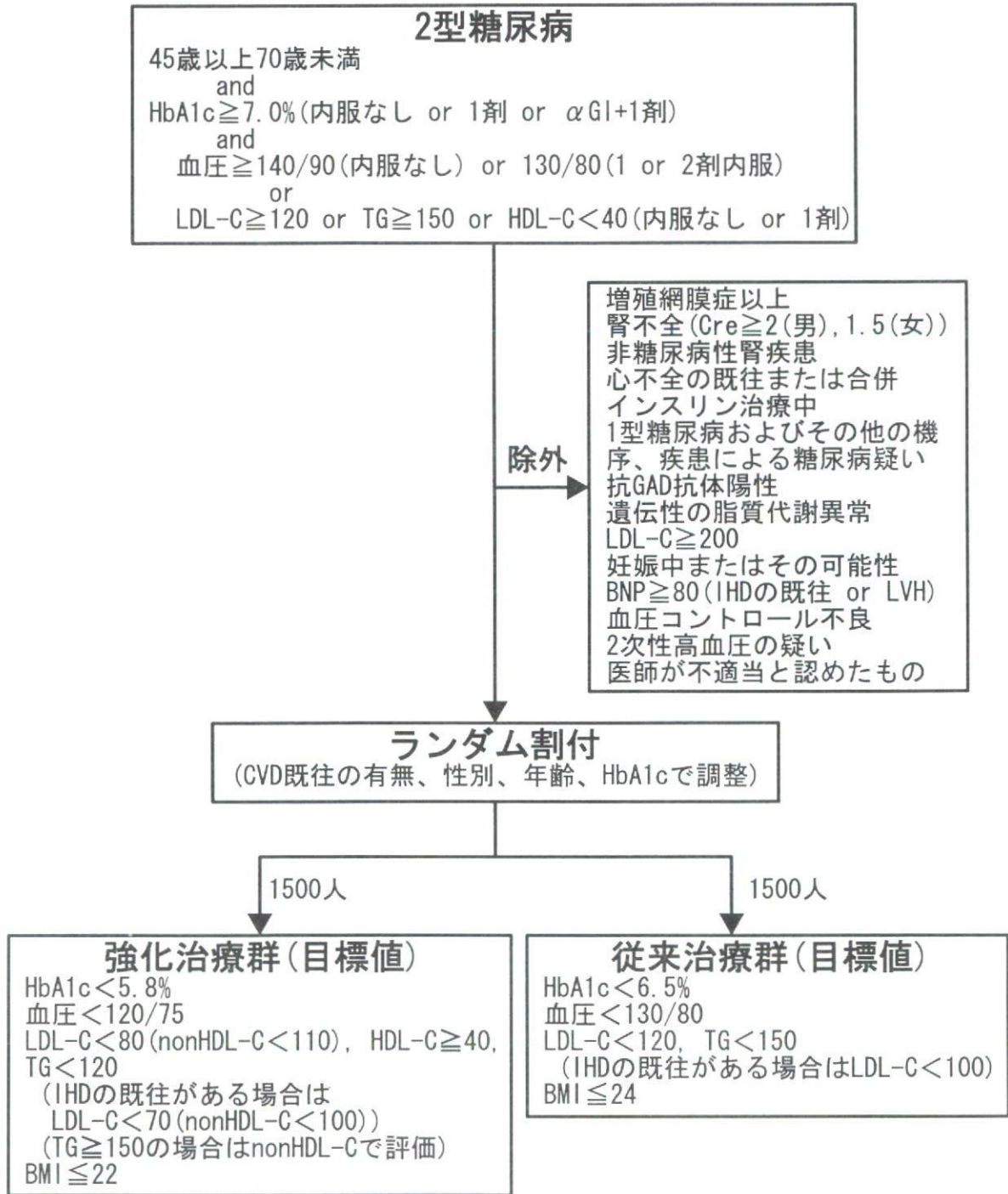
厚生労働省 戦略的アウトカム研究

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

J-DOIT 3 患者割付の概要



(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, nonHDL-C, HDL-C, TG: mg/dL

Cre: mg/dL

略語

CVD: 心血管病変

(心筋梗塞、脳卒中、冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈再建術、下肢切断)

IHD: 虚血性心疾患

LVH: 左室肥大

αGI: αグルコシダーゼ阻害薬

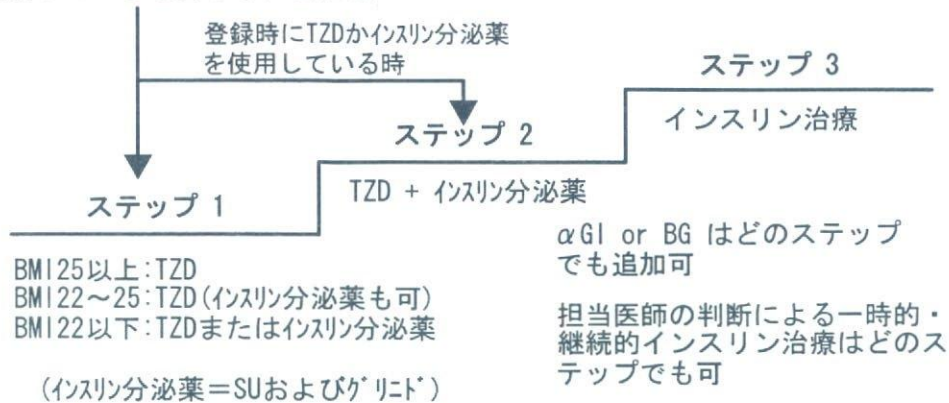
強化療法群の治療概要

生活習慣 目標BMI ≤ 22、摂取カロリー制限、塩分制限(1日6g以下)
運動(15~30分の歩行を1日2回以上)、節酒、禁煙

血糖値 各ステップの治療は6ヶ月間維持
HbA1c 5.8%以上 or HbA1c低下が1%未満なら次ステップへ

3ヶ月間は食事・運動

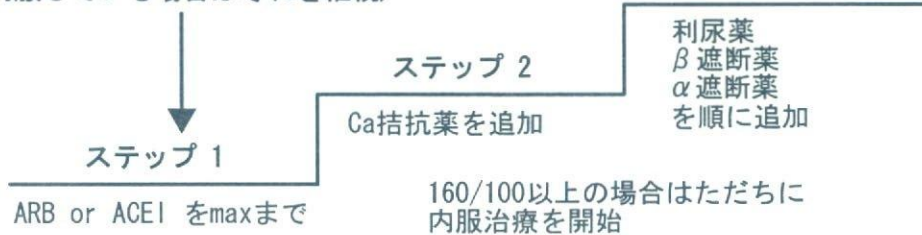
(内服している場合はそれを継続)



血圧 3~6ヶ月で目標値120/75を目指す

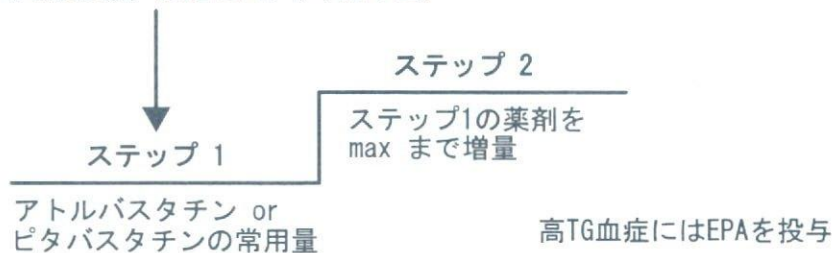
3ヶ月間は食事・運動

(内服している場合はそれを継続)



脂質 LDL-C < 80 (70), TG < 120
TG ≥ 150の場合は nonHDL-C < 110 (100)
()内はIHDの既往がある場合の目標値)

3ヶ月間は食事・運動
(内服継続、ただしフィbrateは中止)



略語

TZD:チアゾリジン誘導体 SU:スルホニル尿素薬
BG:ビッグuanid薬 αGI:α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
EPA:エイコサペンタエン酸

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、脳卒中、死亡のいずれかの発生」とする。

1.2 選択基準

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、HbA_{1c} が 7.0%以上の患者。

- ① 食事療法および運動療法のみ
- ② 経口糖尿病薬 1 剤による治療
- ③ α 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 ≥ 140 mm Hg または拡張期血圧 ≥ 90 mm Hg
- 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 ≥ 130 mm Hg または拡張期血圧 ≥ 80 mm Hg

(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) ≥ 120 mg/dL
- ② 中性脂肪 ≥ 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 1 剤を使用している場合、強化療法群に割り付けられれば試験開始時にフィブラートを中止する。

1.3 除外基準

- ・増殖網膜症以上の網膜症
- ・腎不全(血清クレアチニンが男性で 2.0mg/dL 以上、女性で 1.5mg/dL 以上)
- ・非糖尿病性腎疾患

- ・過去に心不全の既往あり，または現在心不全を合併
- ・インスリンによる治療を受けている患者
- ・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
- ・抗 GAD 抗体陽性が確認されている患者
- ・遺伝性の脂質代謝異常
- ・LDL コレステロールが 200mg/dL 以上の患者
- ・妊娠中または妊娠の可能性のある患者
- ・临床上明らかな心筋梗塞，狭心症の既往，あるいは心電図上左室肥大の所見がある患者で，BNP が 80 以上の場合
- ・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 200mmHg 以上または拡張期血圧 120mmHg 以上)の場合
- ・腎実質性高血圧以外の 2 次性高血圧の疑いがある場合
- ・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に対して，強化療法と従来治療を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 ≤ 22	BMI ≤ 24
食事	最初の 3 ヶ月間は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	HbA _{1c} < 5.8%	HbA _{1c} < 6.5%
血圧	SBP < 120 mm Hg かつ DBP < 75 mm Hg	SBP < 130 mm Hg かつ DBP < 80 mm Hg
脂質	LDL-C < 80 mg/dL ^{*1} 中性脂肪 < 120 mg/dL	LDL-C < 120 mg/dL 中性脂肪 < 150 mg/dL

HDL-C \geq 40mg/dL

ただし、冠動脈疾患の既往がある ただし、冠動脈疾患の既往がある
場合は LDL-C $<$ 70mg/dL^{*1}。 場合は LDL-C $<$ 100mg/dL。

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

生活習慣の指導、食事・運動療法、薬物治療の手順

	試験開始時	1ヶ月後	3ヶ月後	6ヶ月後
生活習慣	指導開始			
血糖値	食事・運動療法	食事・運動療法	薬物治療開始*	
血圧	食事・運動療法、薬物治療によって3~6ヶ月間で目標値を達成する。			
脂質	食事・運動療法	食事・運動療法	薬物治療開始*	

*食事・運動療法で目標値に達しない場合は、割付けに従って指定された薬物を投与する。

1.5 定期的な来院時に調査する項目

体重、血圧

空腹時血糖、HbA_{1c} (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(nonHDL コレステロール)、HDL コレステロール、中性脂肪

血液学検査、肝・腎機能検査、CPK

以上の他に、尿中アルブミン (または尿中蛋白)、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、脳卒中、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 腎症の発症または増悪
- ② 大血管合併症 (冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈再建術、下肢切断のいずれか)
- ③ 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1年、追跡期間は登録終了後3年

50名以上の被験者登録が可能な医療機関70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 1500 名，合計 3000 名

2. 目次

1. 臨床試験実施計画の概要	4
1.1 目的	4
1.2 選択基準	4
1.3 除外基準	4
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	6
1.7 副次評価項目	6
1.8 実施期間および医療機関数	6
1.9 目標とする被験者数	7
2. 目次	8
3. 本文中で使用する略語の一覧	11
4. 背景情報	12
5. 試験の目的	13
6. 試験デザイン	13
6.1 試験の構成	13
6.2 目標とする被験者数, 試験期間	15
6.3 試験デザインの設定根拠	15
7. 被験者の選択, 除外, 中止基準	16
7.1 選択基準	16
7.2 除外基準	17
7.3 個々の被験者の中止基準	17
8. 試験治療	18
8.1 生活習慣に対する指導	18
8.1.1 減量	18
8.1.2 食事	18
8.1.3 運動	19
8.1.4 禁煙	19
8.2 血糖値の治療	19
8.2.1 強化療法群	19
8.2.2 従来治療群	21
8.2.3 目標値の設定根拠	21
8.3 血圧の治療 両群とも登録時に被験者全員に血圧計を貸与する。	21
8.3.1 強化療法群	21
8.3.2 従来治療群	22
8.3.3 目標値の設定根拠	22

8.4 脂質の治療	22
8.4.1 強化療法群	22
8.4.2 従来治療群	23
8.4.3 目標値の設定根拠	23
8.5 その他の治療	23
8.6 ランダム割付け	24
9. 観察・評価スケジュール	25
9.1 仮登録時に調査する項目	25
9.2 定期的な来院時に調査する項目	26
9.3 少なくとも6ヶ月間隔で調査する項目	26
9.4 少なくとも12ヶ月間隔で調査する項目	26
9.5 中央で集中測定する項目	26
9.6 データセンターへの報告	26
9.7 データセンターからの確認	26
10. 有効性の評価	26
10.1 主要評価項目	26
10.2 副次評価項目	26
10.3 エンドポイントの定義	27
10.4 エンドポイントの判定	27
10.5 イベントの報告	27
11. 安全性の評価	28
11.1 用語の定義	28
11.2 有害事象の収集	28
11.3 有害事象の程度, 関連性	29
11.4 重篤な有害事象	30
11.4.1 用語の定義	30
11.4.2 報告の手順	30
11.4.3 研究リーダーおよび研究事務局の評価	30
11.5 定期モニタリングによる有害事象の分析	31
11.6 予想される有害事象	31
12. 統計解析	31
12.1 目的	31
12.2 解析の対象	32
12.3 解析方法	32
12.3.1 主解析	32
12.3.2 副次解析	33
12.3.3 その他の解析	33
12.4 中間解析及びデータモニタリング委員会	34

12.4.1	中間解析	34
12.4.2	解析結果の報告と審査	34
12.4.3	早期中止の場合の追跡期間	35
12.4.4	最終解析	35
13.	目標とする被験者数および設定根拠	35
14.	倫理	36
14.1	倫理基準の遵守	36
14.2	審査委員会	36
14.3	被験者の同意	36
14.4	プライバシー保護と被験者識別	37
15.	品質マネジメント	38
15.1	症例報告書の作成からデータ固定までの手順	38
15.2	モニタリング	38
15.3	監査	38
16.	データの取扱い及び記録の保存	38
17.	公表に関する取り決め	38
18.	試験計画からの逸脱および計画書の改訂	39
18.1	緊急の危機を回避するための試験計画からの逸脱	39
18.2	臨床試験実施計画書の改訂，臨床試験の中止	39
19.	実施体制	39
19.1	主任研究者	39
19.2	研究リーダー	39
19.3	運営委員会	39
19.4	試験評価委員会	40
19.5	進捗管理委員会	40
19.6	効果安全性検討委員会	41
19.7	中央倫理委員会	41
20.	研究資金	42

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
BMI	body mass index
BNP	B-type natriuretic peptide
CPK	creatine phosphokinase
CRP	C-reactive protein
DBP	diastolic blood pressure
GAD	glutamic acid decarboxylase
GOT	glutamic-oxaloacetic transaminase (aspartate aminotransferase [AST]の慣用名で、同義に用いる。)
GPT	glutamic-pyruvic transaminase (alanine aminotransferase [ALT]の慣用名で、同義に用いる。)
HbA _{1c}	hemoglobin A _{1c} (glycosylated hemoglobin)
HDL-C	high-density lipoprotein cholesterol
LDL-C	low-density lipoprotein cholesterol
nonHDL-C	non high-density lipoprotein cholesterol
PROactive	prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events
SBP	systolic blood pressure
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study