

#### 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、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、致命的また

は非致死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、脂質、血圧を強力に治療するグループと通常の水準に治療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・用量で使用する事から、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、脳卒中、死亡のいずれかの発生」とする。また副次評価項目は「腎症の発症または増悪」、「大血管合併症の発症」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、HbA<sub>1c</sub>が7.0%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、候補となる患者が選択基準に適合し、除外基準に抵触しないことを確認した後、本人から試験参加に対する同意を文書で取得する。同意は、食事療法および運動療法を実施する前に取得する。

#### (2) 仮登録

担当医師は、被験者の適格性を記録した症例報告書および同意文書の写し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。同意文書の写しは所定の封筒に入れて封印し、データセンターに送付する。

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票を担当医師へ送付する。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

データセンターは、適格と判断した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、割付け番号を含む本登録票を担当医師へ送付する。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の臨床上明らかなイベント、および冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈再建術、下肢切断)の既往の有無、男女比、年齢、HbA<sub>1c</sub>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、HbA<sub>1c</sub>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。

### (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、血圧・脂質・血糖の治療を行い、大血管および細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3年まで観察する。

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	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。	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	HbA <sub>1c</sub> < 5.8%	HbA <sub>1c</sub> < 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* <sup>1</sup> 中性脂肪 < 120 mg/dL HDL-C ≥ 40mg/dL ただし、冠動脈疾患の既往がある場合は LDL-C < 70mg/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 < 100mg/dL。
----	---	---

\*<sup>1</sup> 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。

表 2. 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。

## 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 1500 名、合計 3000 名とする。

登録期間は 1 年、追跡期間は登録終了後 3 年とし、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 70 施設で実施する。

## 6.3 試験デザインの設定根拠

本試験では HbA<sub>1c</sub> が 7.0%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的大血管症のハイリスク集団であるためである。「HbA<sub>1c</sub> が 7.0%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 HbA<sub>1c</sub> が 7.0%以上を「血糖コントロール不良」としており、この定義に従って、血糖値のコントロールが不良な 2 型糖尿病患者を対象集団とした。

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、HbA<sub>1c</sub> 5.8%未満を「コントロール優」、HbA<sub>1c</sub> 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、脳卒中、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，脳卒中，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，腎症の発症または増悪，大血管症（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のイベント発現），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

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，HbA<sub>1c</sub>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  $\alpha$  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：HbA<sub>1c</sub>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 $\geq 140$  mm Hg または拡張期血圧 $\geq 90$  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チャン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 $\geq 130$  mm Hg または拡張期血圧 $\geq 80$  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)  $\geq 120$  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1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。

- ・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（試験治療としてチアゾリジン誘導体を使用するため）
- ・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
- ・臨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

## 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。

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、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、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、被験者は 1 日 1 回体重を測定する。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、従来療法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、少なくとも試験開始後 3 ヶ月間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6g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、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、禁煙パッチの導入を推奨する。

## 8.2 血糖値の治療

### 8.2.1 強化療法群

強化療法群ではHbA<sub>1c</sub>の目標値を5.8%未満とし、原則として月に1回以上通院することとする。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。

最初の3ヶ月間は食事および運動療法を実施し、これらのみではHbA<sub>1c</sub>が目標値に達しない場合、以下の2ステップで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には、チアゾリジン誘導体、ビッグアニド薬、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」と表記する。

各ステップの治療は 6 ヶ月間維持し、6 ヶ月間の治療にもかかわらず HbA<sub>1c</sub> が目標値 (5.8%未満) に達せず、かつ、この間の HbA<sub>1c</sub> の低下が 1%に満たない場合、次ステップに移行する。いずれのステップでも、薬剤の投与量増加、 $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬またはビッグアナイド薬の追加は、担当医師が判断して差し支えない。

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

また以下のステップにかかわらず、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。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。

### 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、可能なかぎりチアゾリジン誘導体を選択する。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
- ② 22 $\leq$ BMI<25 の場合は、チアゾリジン誘導体 (インスリン分泌薬でも可)
- ③ BMI<22 の場合は、チアゾリジン誘導体またはインスリン分泌薬

備考:

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。

### 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

より選択する。以後の治療は、担当医が病状に合わせて判断し変更できる。

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。

### 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。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。

### 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 HbA<sub>1c</sub> 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、HbA<sub>1c</sub> 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、HbA<sub>1c</sub> 6.5%未満をコントロール「良」としている。

## 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。

### 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 mm Hg 未満かつ拡張期血圧 75 mm Hg 未満」を目標値とする。

担当医師は、外来受診時に貸与した血圧計による血圧の測定結果を把握する。食事および運動療法で血圧の管理を開始した後、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（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）。ただし収縮期血圧 160mmHg 以上または拡張期血圧 100 mm Hg 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。

#### 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 に移行する。

#### 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。

### 8.3.2 従来治療群

従来治療群では，ガイドラインに従い，外来受診時の血圧が「収縮期血圧 130 mm Hg 未満かつ拡張期血圧 80 mm Hg 未満」を目標値とする。

食事および運動療法で血圧の管理を開始した後，目標値に達しない場合は「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，Ca チャネル遮断薬」のなかから 1 剤を選択し，必要に応じて増量または他剤を追加しながら，3～6 ヶ月間で目標値に達するようにする。

### 8.3.3 目標値の設定根拠

強化療法の目標値は，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 mm Hg 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 mm Hg 未満／拡張期 75 mm Hg 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 mm Hg 未満／拡張期 80 mm Hg 未満」とした。

## 8.4 脂質の治療

### 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 40mg/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 150mg/dL 以上の場合には LDL の代わりに nonHDL 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。nonHDL 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 nonHDL コレステロールの目標値を 110mg/dL 未満、冠動脈疾患の既往のある場合には 100mg/dL 未満とする。

最初の 3 ヶ月間は食事および運動療法のみで経過を観察し，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（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）。

ステップ 1:

アトルバスタチンまたはピタバスタチンの常用量を使用する。

#### ステップ 2:

ステップ 1 で使用した薬剤を増量する。あるいは、他の高脂血症治療薬を追加してもよい。ただし、フィブラートは使用しない。

なお、高中性脂肪血症の患者にはエイコサペンタエン酸を併用する。また低 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。

### 8.4.2 従来治療群

従来治療群では、「LDL コレステロール 120 mg/dL 未満、かつ中性脂肪 150 mg/dL 未満」を目標値とする。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 100mg/dL 未満とする。最初の 3 ヶ月間は食事および運動療法のみで経過を観察し、目標値に達しない場合は糖尿病診療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、から治療目標を LDL コレステロールでなく nonHDL 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 100mg/dL 未満」とした。

## 8.5 その他の治療

強化療法群に割付けられた被験者に心血管病変の既往がある場合には、低用量アスピリンを投与する。ただし、アスピリンの禁忌に該当する被験者には投与しない。

8.2, 8.3, 8.4 に規定した血圧、脂質、血糖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、心血管病変の既往の有無、性別、年齢（60歳以上、60歳未満）、HbA<sub>1c</sub>（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。

## 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

	登録時	定期来院時 <sup>*1</sup>	6ヶ月ごと	12ヶ月ごと
身長	○			
臍周囲径	○			
体重	○	○		
血圧	○	○		
空腹時血糖, HbA <sub>1c</sub> <sup>*2</sup>	○	○		
空腹時インスリン	○		○	
総コレステロール, LDL-C <sup>*3</sup> (nonHDL-C <sup>*4</sup> ), HDL-C, 中性脂肪	○	○		
血液学検査, 肝・腎機能検査, CPK	○	○		
尿中アルブミン <sup>*5</sup> (または尿中蛋白), 尿中クレアチニン	○	(○) <sup>*6</sup>	○	
BNP		(○) <sup>*7</sup>		
胸部 X 線, 心電図, 眼底検査	○			○

<sup>\*1</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>\*2</sup> 安定型のみを測定し, 標準検体で補正する。

<sup>\*3</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。

<sup>\*4</sup> nonHDL-C=総コレステロール-HDL-C により算出

<sup>\*5</sup> 尿中クレアチニン 1g 当たりの排出量。

<sup>\*6</sup> 腎症イベント発生時には3ヶ月以内に再検査で確認する(10.3節参照)。

<sup>\*7</sup> 心筋梗塞, 狭心症の明らかなイベントの既往がある, あるいは心電図上左室肥大の所見がある場合

### 9.1 仮登録時に調査する項目

担当医師は, 被験者の仮登録時に以下の項目を調査する。

身長, 体重, 血圧, 臍周囲径

空腹時血糖, 空腹時インスリン, HbA<sub>1c</sub>

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

胸部 X 線, 心電図, 眼底検査 (眼科医が検査)

(これら3項目は半年前までの検査結果を用いてよい)

血液学検査, 肝・腎機能検査, CPK, 尿中アルブミン (または尿中蛋白) (早朝尿で測定する), 尿中クレアチニン, BNP (除外基準に該当する可能性がある場合のみ), 家族

歴，既往最大体重，罹病期間。

## 9.2 定期的な来院時に調査する項目

体重，血圧

空腹時血糖，HbA<sub>1c</sub>。

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

尿中アルブミン（または尿中蛋白），尿中クレアチニン

## 9.3 少なくとも 6 ヶ月間隔で調査する項目

尿中アルブミン（または尿中蛋白），尿中クレアチニン

## 9.4 少なくとも 12 ヶ月間隔で調査する項目

胸部 X 線，心電図，眼底検査（眼科医による）

## 9.5 中央で集中測定する項目

高感度 CRP，インスリン，アディポネクチン等は中央で一括して測定する。一括測定する項目および測定時期については別途定める。

## 9.6 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。

## 9.7 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，HbA<sub>1c</sub>，血圧，脂質の状況を 4 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。

## 10. 有効性の評価

### 10.1 主要評価項目

主要評価項目は，「死亡，心筋梗塞または脳卒中のいずれかの発生」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 を副次評価項目とする。

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

## 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)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 時間以上持続する単症状があり、医師により診断されたもの。(CT または MRI 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 あたりの排出量とする)を

正常 (尿中アルブミン 30mg 未満)

マイクロアルブミン尿 (尿中アルブミン 30mg 以上 300mg 未満)

マクロアルブミン尿 (尿中アルブミン 300mg 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, c については 3 ヶ月以内に再検査し確認することとするがイベント発生は 1 回目の時点とする。

### D) 網膜症の発症または増悪

a. 網膜症なしから単純性または前増殖性または増殖性網膜症への進展

b. 単純性網膜症から前増殖性または増殖性網膜症への進展

c. 前増殖性網膜症から増殖性網膜症への進展

d. 網膜症に対する光凝固術または硝子体手術の施行

e. 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

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。出現頻度が予想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・プロトコー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。

## 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、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、脳卒中、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、脳卒中、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（ $H_1$ ）は以下のようになり、 $H_1$ 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、脳卒中、死亡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、脳卒中、死亡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。