

厚生労働科学研究費補助金  
臨床研究基盤整備推進研究事業

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  
(若手医師・協力者活用に要する研究)

平成16～18年度 総合研究報告書

主任研究者 北風政史

( 国立循環器病センター )

平成19(2007)年 3月

# 目 次

## I. 総合研究報告

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

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ..... 27

## IV. 研究成果の刊行物・別刷

Control of plasma glucose with alpha-glucosidase inhibitor attenuates oxidative stress and slows the progression of heart failure in mice ..... r1  
Cardiovascular Research 70.2006:107-116

Erythropoietin Enhances Neovascularization of Ischemic Myocardium and Improves Left Ventricular Dysfunction After Myocardial Infarction in Dogs ..... r11  
Journal of the American College of Cardiology. July 4, 2006 Vol 48, No 1: 176-84

Angiotensin II Type 1 Receptor Blocker Prevents Atrial Structural Remodeling in Rats with Hypertension Induced by Chronic Nitric Oxide Inhibition ..... r20

Hypertens Res 2006,Vol.29,No.4

- Blockade of histamine H2 receptors protects the heart against ischemia and reperfusion injury in dogs ..... r28  
Journal of Molecular and Cellular Cardiology.40 2006,666-674
- Tricyclic pharmacophore-based molecules as novel integrin  $\alpha v \beta 3$  antagonists.Part IV:Preliminary control of  $\alpha v \beta 3$  selectivity by meta-oriented substitution ..... r37  
Bioorganic&Medicinal Chemistry 14,2006,4158-4181
- Glycosaminoglycan modification of neuropilin-1 modulates VEGFR2 signaling ..... r61  
The EMBO JOURNAL 2006.25,Vol.25,No.13,3045-3055
- Impaired systolic torsion in dilated cardiomyopathy:Reversal of apical rotation at mid-systole characterized with magnetic resonance tagging method ..... r72  
Basic Research in Cardiology,vol.101,No.6:465-470,2006
- New Therapeutic Application of Erythropoietin Against Ischemic Heart Diseases ..... r78  
Journal of Pharmacological Sciences 101,179-181,2006
- Long-Term Stimulation of Adenosine A2b Receptors Begun After Myocardial Infarction Prevents Cardiac Remodeling in Rats ..... r81  
Circulation October31,2006
- Benidipine, a long-acting calcium channel blocker,inhibits cardiac remodeling in pressure-overloaded mice ..... r91  
Cardiovascular Research 65,2005,879-888
- Exacerbation of heart failure in adiponectin-deficient mice due to impaired regulation of AMPK and glucose metabolism ..... r101  
Cardiovascular Research 67,2005,705-713
- Cardiac Tumor as an Initial Manifestation of Acquired Immunodeficiency Syndrome ..... r110  
Circulation Journal Vol.69, No.2, February 2005,243-245
- 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 ..... r113  
Circulation April 5,2005;111:1672-1678
- Aldosterone Nongenomically Worsens Ischemia Via Protein Kinase C-Dependent Pathways in Hypoperfused Canine Hearts ..... r120  
Hypertension July 2005;46:113-117
- Prevention of Left Ventricular Remodeling by Long-Term Corticosteroid Therapy in Patients with Cardiac Sarcoidosis ..... r125  
The American Journal of Cordiology,Vol.95:143-146,January1,2005

Amlodipine ameliorates myocardial hypertrophy by inhibiting EGFR phosphorylation .....	r129
Biochemical and Biophysical Research Communications 327,2005,1083-1087	
A role of opening of mitochondrial ATP-sensitive potassium channels in the infarct size-limiting effect of ischemic preconditioning via activation of protein kinase C in the canine heart .....	r134
Biochemical and Biophysical Research Communications 338,2005,1460-1466	
Pharmacokinetic Characteristics of Amiodarone in Long-Term Oral Therapy in Japanese Population .....	r141
Biol.Pharm.Bull.Vol.28,No.10,1934-1938,2005	
Lamrl functional retroposon causes right ventricular dysplasia in mice .....	r146
Nature genetics Vol.36,No2,February 2004	
Ischemic preconditioning:emerging evidence,controversy,and translational trials .....	r154
International Journal of Cardiology 97.2004,263-276	
Roles of Systemic Nitric Oxide Metabolites for Human Coronary Circulation .....	r168
Cardiovascular Drugs and Therapy 18 189-195,2004	
Effects of Ghrelin Administration on Left Ventricular Function,Exercise Capacity,and Muscle Wasting in Patients with Chronic Heart Failure .....	r175
Circulation December14,2004;Vol.110,No.9 3674-3679	
Optimal Windows of Statin Use for Immediate Infarct Limitation 5'-Nucleotidase as Another Downstream Molecule of Phosphatidylinositol 3-Kinase .....	r181
Circulation October 12,2004;Vol.110,No.15 2143-2149	
Opening of Ca <sup>2+</sup> -activated K <sup>+</sup> channels is involved in ischemic preconditioning in canine hearts .....	r188
Journal of Molecular and Cellular Cardiology Vol.37,No.6,December 2004,1213-1218	
Selective blockade of serotonin 5-HT <sub>2A</sub> receptor increases coronary blood flow via augmented cardiac nitric oxide release through 5-HT <sub>1B</sub> receptor in hypoperfused canine hearts .....	r194
Journal of Molecular and Cellular Cardiology 37,2004,1219-1223	
$\beta$ -Adrenoceptor Blocker Carvedilol Provides Cardioprotection via an Adenosine-Dependent Mechanism in Ischemic Canine Hearts .....	r199
Circulation June 8 ,2004;109:2773-2779	
Fourteen Novel Single Nucleotide Polymorphisms in the SLC22A2 Gene Encoding Human Organic Cation Transporter(OCT2) .....	r206
Drug Metabol.Pharmacokin.Vol.19,No.3,:SNP8(239)-SNP13(244),June.2004	
Novel Nonsynonymous Single Nucleotide Polymorphisms in the CYP2D6 Gene .....	r212
Drug Metabol.Pharmacokin.Vol.19,No.4,:SNP19(313)-SNP25(319),August.2004	
Seven Novel Single Nucleotide Polymorphisms in the Human SLC22A1 Gene Encoding Organic	

Cation Transporter 1(OCT1) .....	r219
Drug Metabol.Pharmacokin.Vol.19,No.4,:SNP14(308)-SNP18(312),August.2004	
Genetic Variations of the AHR Gene Encoding Aryl Hydrocarbon Receptor in a Japanese Population .....	r224
Drug Metabol.Pharmacokin.Vol.19,No.4,:SNP26(320)-SNP32(326),August.2004	
Single Nucleotide Polymorphisms and Haplotype Frequencies of UGT2B4 and UGT2B7 in a Japanese Population .....	r231
DRUG METABOLISM AND DISPOSITION,Vol.32,No.9:1048-1054,2004	
Celiprolol,A Vasodilatory $\beta$ -Blocker,Inhibits Pressure Overload-Induced Cardiac Hypertrophy and Prevents the Transition to Heart Failure via Nitric Oxide-Dependent Mechanisms in Mice .....	r238
Circulation August 10,2004;110:692-699	
Protein Kinase A as Another mediator of Ischemic Preconditioning Independent of Protein Kinase C .....	r246
Circulation Vol.110,No.1,July 6,2004;51-57	

# 厚生労働科学研究費補助金(臨床研究基盤整備推進研究事業)

## 総合研究報告書

### 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

(若手医師・協力者活用に要する研究)

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な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 $\alpha$ 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4000症例をエントリーして検討する。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。当該年度は詳細な実施手順書の作成を完了しており参加予定施設によるキックオフミーティングを開催し試験計画の詳細を決定した。国立循環器病センターでは倫理委員会の承認を得て、エントリーが開始されている。

#### A.採択された研究事業での研究概要

[本研究の目的、必要性]

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な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、 $\alpha$ 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 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬は、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。

#### [期待される結果]

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。

心筋梗塞後患者への食後高血糖からの早期治療が普及することにより、糖尿病の発症抑制が期待できる。

#### B. 採択された研究事業での研究実績

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

H16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

H17年度は、参加施設にて倫理委員会の通過を得て、目標症例数を目指しエントリーを開始した。これまでに予備登録症例を含め約1100症例の登録が終了している。また、マウスTACモデルおよび慢性非虚血性心不全症例においてボグリボースが心不全を改善することが示唆された。このことから一過性高血糖は心不全の増悪因子であり、 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害剤には心筋保護効果があると考えられた。

3年目 エントリーされた症例の観察、データ解析  
平成18年度は、目標症例数を目指しエントリーを推進した。今後も目標症例数の4000症例までエントリーを継続する予定である。現在までの登録症例の観察では心臓死・急性心筋梗塞発症症例は全体として12症例であり急性心筋梗塞を扱ったJ-WIND1試験より少ないイベント発生率となっていた。割付群別では $\alpha$ GI群4例、対照群8例( $p=0.25$ )であり $\alpha$ GI群でイベント発生が少ない傾向にあった。

本採択研究は4000例の登録・フォローアップを予定しており、試験体制立ち上げ時もさることながらエントリー開始後の努力によりデータの質が大きく左右される。また、各施設への試験実施に関する問い合わせ業務も非常に重要であり、定期的なニュースレターの発行・電子メールや電話による問い合わせなど幅広く行っているが、実際に参加予定施設に招かれ説明会を行うことなどもあり、人的資源が必要となる。さらには、有害事象などは計画書の文面と各施設からの報告内容のすり合わせが必要となり、医学的な知識を持ちながら臨床研究の流れを十分に理解した、かかる臨床研究実施チームの人材は貴重であり研究遂行上必要不可欠であった。

#### (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。各参加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個人情報の擁護

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。

(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. 考察

本研究遂行のため臨床研究チームが人的資源の不足を補うだけでなく、中心的な活動を行った。しかしながら、4000例の登録・フォローアップに当たっては、現チームの人数では十分とは言えず、目標症例数まで達しなかったのは残念である。

D. 健康危険情報

特記なし

E. その他実施した臨床研究・治験の概要及び実績

(臨床研究)

申請者らは厚生労働省科研 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1200例の登録が完了した実績を有する。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。さらに本研究では全国100施設と共同で4000例を目指して順調に登録を継続している。本研究の登録を継続するに当たり、マンパワー(人的資源)が研究成功の鍵を握っていることを痛感した。本採用研究においては、全国100施設と共同で4000症例の登録を目指しておりさらに多くのマンパワーが必要であると予想された。各エントリーに関して欠損データなどを最小限にとどめより質の高い研究を目指すため、各施設との連携を今まで以上に推進していく必要がある。現チームの人数では十分とは言えず、目標症例数まで達しなかった。目標

達成の為に、マンパワーの補充が必要不可欠であり臨床研究実施チームの整備が必要となる。

(治験)

国立循環器病センターでは、受託研究取扱規程に基づき平成13年度は34課題、14年度は41課題、15年度は47課題、16年度は33課題(12月末現在)の治験契約を締結した。申請者が所属する心臓内科の課題に関する詳細(対象疾患、使用薬剤、実施症例数、契約症例数、プロトコル概略)は以下の通り。

申請者が所属する心臓内科の課題は以下の通り。

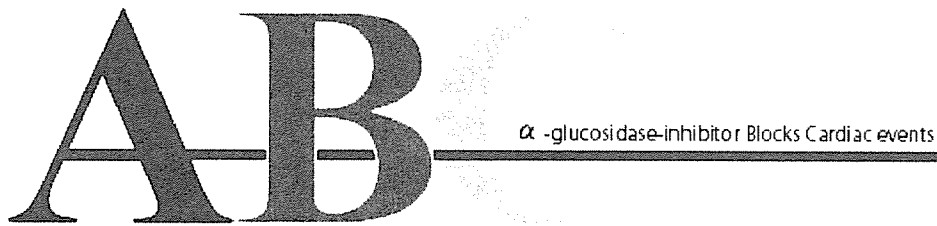
- 1) 原発性肺高血圧症に対するボセンタンの一般臨床試験
- 2) AMDivの致死性心室性不整脈に対する第Ⅱ相非盲検下・非対照臨床試験
- 3) SMP-536のファミリー病患者に対する臨床試験(再継続投与)
- 4) 症候性虚血性心疾患患者におけるJJ-CRD02ステントの薬物動態試験 第2期
- 5) 新鮮心房細動・心房粗動における洞調律維持に関する有効性及び安全性を実薬対照(Calibrator)として塩酸アミオダロンを用いて評価するプラセボ対照二重盲検用量検討試験
- 6) ネイティブ冠動脈の新規病変に対する薬剤溶出型冠動脈ステント治療の臨床評価
- 7) アルガトロバンのヘパリン起因性血小板減少症に対する臨床治験(自ら実施する治験)主要評価項目は致死性不整脈の発現頻度。



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  
 $\alpha$ -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 $\beta$ 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。

AB

## 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

AB

## 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には投与しないこと。

## 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)

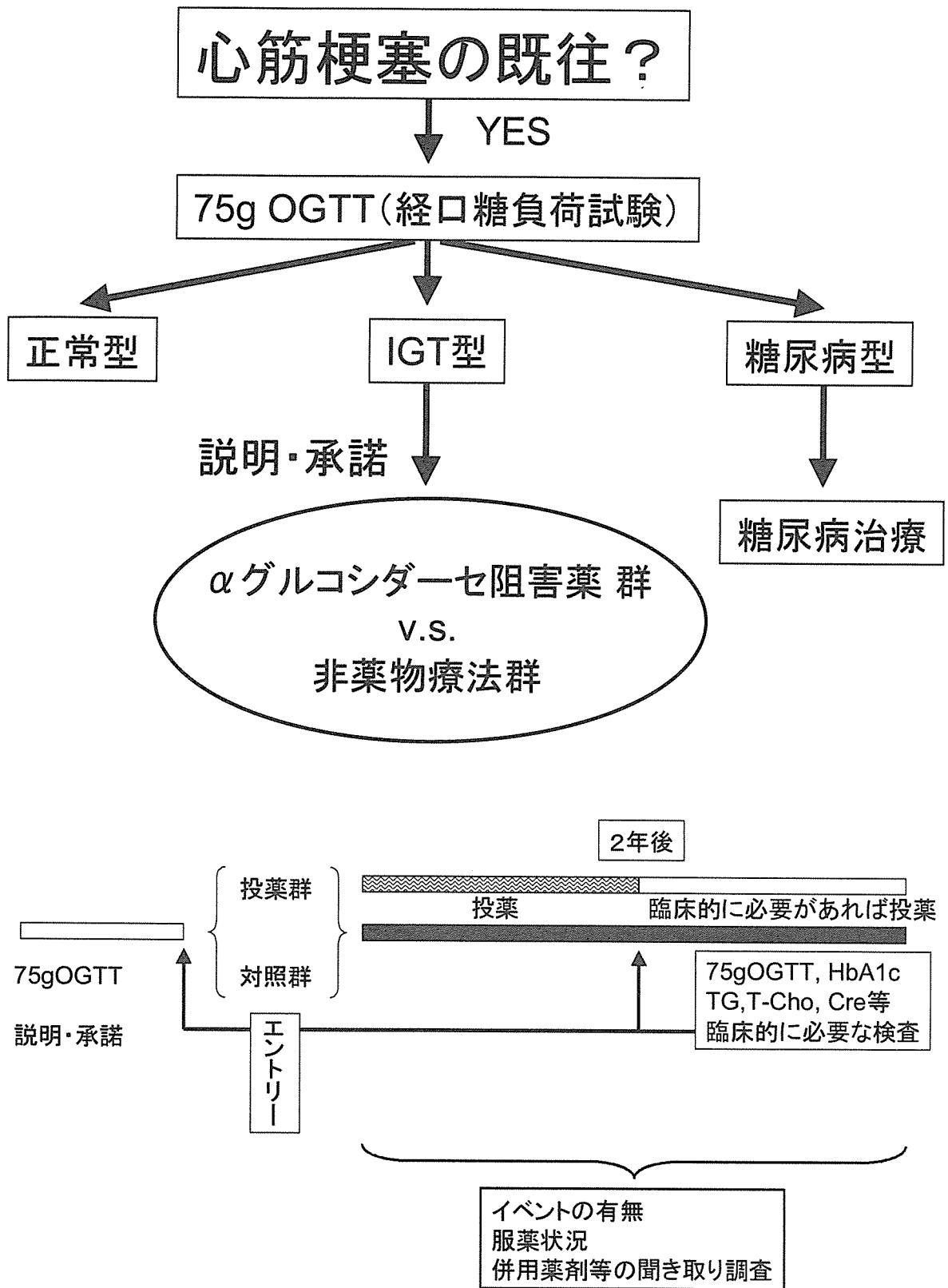
⑥ 循環器関連薬剤以外も含めた併用薬

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 ( $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬群) : 1500 症例

非薬物治療群 : 1500 例



(図) エントリーと研究スケジュール

AB

## 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

AB



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。

AB

# 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	_____ $\mu$ U/ml
*30 分値	_____ mg/dl	_____ $\mu$ U/ml
*60 分値	_____ mg/dl	_____ $\mu$ U/ml
120 分値	_____ mg/dl	_____ $\mu$ 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

$\alpha$ -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 (2) (1-3ヶ月時)

ABC No.                      イニシャル (名・姓)                      .                     

## 投薬内容 (安定期:投薬開始 1-3ヶ月後)

ボグリボース  0.6mg/day  変更            mg/day (理由:  消化器症状  その他                     )  
 内服コンプライアンス (平均服用率: 患者様への問診より、推定して下さい)  
 100-80%  80-60%  60-40%  40-20%  20%以下

糖尿病関係追加薬剤:  アマリール  オイグルゴン (ダオニール)  グリミクロン  
 その他:                      投与量                      mg

ACE:  インヒベース  エースコール  コバシル  タナトリル  レニベース  
 プレラン  その他:                      投与量                      mg

ARB:  ディオバン  ニューロタン  プロプレス  オルメテック  ミカルディス  
 投与量                      mg

抗高脂血症薬:  メバロチン  リピトール  リポバス  ローコール  ベザトール  
 その他:                      投与量                      mg

Ca blocker:  アダラート  カルブロック  コニール  ノルバスク  ヘルベッサー  
 その他:                      投与量                      mg

$\beta$  blocker:  アーチスト  ケルロンゲ  セレクトール  セロケン  メインテート  
 その他:                      投与量                      mg

利尿剤:  アルダクトンA  ダイアート  ラシックス  ルブラック  その他:                       
 投与量            mg            mg            mg            mg            mg

抗血小板薬:  バイアスピリン  バファリン  パナルジン  プレタール  その他:                       
 投与量            mg            mg            mg            mg            mg

抗凝固薬:  ワーファリン 投与量                      mg

血管拡張薬:  アイトロール  ニトロール  ニトロダーム  フランドル  
 その他:                      投与量                      mg

抗潰瘍薬:  ガスター  ザンタック  タケプロン  
 その他:                      投与量                      mg

アデノシン増強薬:  ペルサンチン 投与量                      mg

K<sub>ATP</sub> チャンネル開口薬:  シグマート 投与量                      mg

その他の投薬: (心血管病薬以外も)