

表3 A~D群における重要検査項目の経時観測値

	登録時 (n=45)	6ヶ月 (n=33)	1年後 (n=8)	1年半後 (n=6)
空腹時血糖値	142.7±40.8	132.8±26.1	130.6±14.5	130.8±17.7
HbA1c	6.42±0.72	6.24±0.58*	6.19±0.38*	6.25±0.39
SBP (収縮期血圧)	136.2±15.9	129.0±13.6*	124.4±13.1	110.8±4.1*
DBP (拡張期血圧)	81.0±11.3	77.8±8.8	79.0±5.2	75.0±4.2**
LDL-C	113.3±30.4	108.4±27.9	112.8±29.0*	104.7±24.0
HDL-C	54.1±15.0	62.7±23.4	55.2±18.1	50.3±11.6
TG	138.0±87.9	131.3±92.7	123.3±59.5	122.3±41.1
Max IMT	1.047±0.416	0.953±0.435	1.004±0.302	1.045±0.373
R-R CV値	3.183±1.339	3.282±1.463	3.643±1.152	3.780±1.784
尿中アルブミンCr	53.1±136.1	26.5±35.8*	12.7±7.5	14.8±11.6

a: 登録時vs.6ヶ月、1年、1年半 p<0.05

b: 6ヶ月vs.1年、1年半 p<0.05

c: 1年vs.1年半 p<0.05

表4. 登録時重要指標間のPearsonの相関係数

	BG	HbA1c	SBP	DBP	LDL-C	HDL-C	TG	Max IMT	R-R CV	尿中アルブミンCr
BG	1	***	*	*	n.s.	*	**	n.s.	n.s.	n.s.
HbA1c	***	1	**	*	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
SBP	*	**	1	***	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
DBP	*	*	***	1	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	*	n.s.
LDL-C	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	1	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
HDL-C	*	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	1	***	n.s.	n.s.	n.s.
TG	**	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	***	1	n.s.	n.s.	n.s.
Max IMT	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	1	n.s.	n.s.
R-R CV	n.s.	n.s.	n.s.	*	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	1	n.s.
尿中アルブミンCr	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	1

*: p<0.05, **: p<0.01, ***: p<0.001

表5. 半年後重要指標間のPearsonの相関係数

	BG	HbA1c	SBP	DBP	LDL-C	HDL-C	TG	Max IMT	R-R CV	尿中アルブミンCr
BG	1	**	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
HbA1c	**	1	n.s.	n.s.	n.s.	**	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
SBP	n.s.	n.s.	1	***	**	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
DBP	n.s.	n.s.	***	1	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	*	n.s.
LDL-C	n.s.	n.s.	**	n.s.	1	**	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
HDL-C	n.s.	**	n.s.	n.s.	**	1	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
TG	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	1	n.s.	n.s.	n.s.
Max IMT	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	1	n.s.	n.s.
R-R CV	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	1	n.s.
尿中アルブミンCr	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	1

*: p<0.05, **: p<0.01, ***: p<0.001

表6. 重回帰分析による動脈硬化予測モデル

	標準化偏回帰計数(β)	P	R ²
登録時 n=45			
BG	-0.484	0.029*	0.228***
SBP	0.153	0.492	
DBP	-0.114	0.621	
LDL-C	0.039	0.834	
HDL-C	0.120	0.540	
TG	0.330	0.169	
R-R CV	-0.164	0.388	
尿中アルブミンCr	-0.091	0.616	
半年後 n=33			
BG	-0.246	0.209	0.57***
SBP	0.215	0.350	
DBP	-0.218	0.308	
LDL-C	-0.269	0.207	
HDL-C	0.228	0.336	
TG	0.745	0.006*	
R-R CV	0.354	0.068	
尿中アルブミンCr	0.457	0.040*	

β : 標準回帰係数

*: $p < 0.05$, ***: $p < 0.001$

R²: 決定係数

表7 登録時における使用薬剤

		A群	B群	C群	D群
血糖降下薬	SU	7	1	4	3
	BG	4	1	5	1
	α -IG	5	2	3	4
	グリニド	1	0	0	1
	TZ誘導体	3	0	0	0
降圧薬	ARB	11	2	7	5
	ACI	1	0	1	0
	Ca拮抗薬	4	0	7	0
	その他	2	1	3	1
高脂血症治療薬	スタチン	5	2	4	5

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sagara N, Kawaji T, Takano A, Inomata Y, Inatani M, Fukushima M, Tanihara H.	Effect of pitavastatin on experimental choroidal neovascularization in rats.	Experimental Eye Research.	84(6)	1074-80	2007
中野早紀子、山 本禎子、山下英 俊	増殖糖尿病網膜症 手術後の良好な視 力予後に関連する 因子の検討	臨床眼科	61	1747-1753	2007

PREVENT ME

PRospective study for Eye and Vascular EveNts

in Type 2 diabetes and MEtabolic syndrome

(メタボリックシンドロームの動脈硬化症早期発見と治療を目的とした
網膜病変解析の有効性に関する前向き調査 (H18-糖尿病等-一般-004))

臨床試験実施計画書

厚生労働省 糖尿病戦略等研究事業

1. 臨床試験実施計画の概要

1.1 目的

メタボリックシンドロームでは動脈硬化症を早期に診断し、高血糖、高血圧、高脂血症などを適切に管理することで、心血管イベント発症を予防することが肝要である。本研究は内科医と眼科医の協力を基盤とし、メタボリックシンドロームにおいて網膜病変解析による動脈硬化症の早期検出の有用性を検証する。さらに血圧や血糖値などの代謝因子を従来の基準より更に厳格に管理する意義を、内科眼科双方の評価法を用いて明らかとする。

1.2 選択基準

30歳以上70歳未満で、肥満のある（過去のBMIが25以上も含む）2型糖尿病（糖尿病網膜症や腎症を有しない、あるいは非増殖網膜症/早期腎症の一方または両方を有し、HbA_{1c} 5.8%以上）を有し、さらに高血圧を有する患者とする。

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があり、または現在心不全を合併
- ・ 1型糖尿病及びその他特定の機序、疾患による糖尿病を合併している患者
- ・ 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
- ・ 心筋梗塞・狭心症・脳卒中・閉塞性動脈硬化症(ASO)の既往があるか、これらを治療中の患者
- ・ 重篤な外傷や重症感染症を有する患者
- ・ 手術前あるいは手術後3ヶ月以内の患者
- ・ 重篤な肝障害(AST and/or ALT>100U)を有する患者
- ・ 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
- ・ その他医師が不適当と認めたもの

1.4 試験治療

適格と判断された被験者に対し、基礎データを収集し、治療目標の点から、以下の4群に無作為割付する。

A群：HbA_{1c} 5.8%未満かつ血圧 120/80 mmHg 未満を治療目標とする。

B群：HbA_{1c} 5.8%未満かつ血圧 130/80mmHg を治療目標とする。

C群：HbA_{1c} 6.5%未満かつ血圧 120/80 mmHg 未満を治療目標とする。

D群：HbA_{1c} 6.5%未満かつ血圧 130/80mmHg を治療目標とする。

脂質に関しては、いずれの群も中性脂肪 150mg/dl 未満，HDL-C 40mg/dl 以上，LDL-C 120mg/dl 未満を目標とする。

1.5 登録時に調査する項目

原則として以下の如く行う。

(内科的調査項目)

体重，BMI，臍周囲径，収縮期/拡張期血圧，脈拍，

空腹時血糖値，HbA_{1c}，

ヘモグラム，総コレステロール，LDL-コレステロール(直接法にて測定)，HDL-コレステロール，中性脂肪，GOT，GPT， γ -GTP，Cr，BUN，CPK。以上の他に，空腹時血漿インスリン，空腹時Cペプチド，hs-CRP，アディポネクチン(HMW)，IL-6，尿中アルブミン(または尿中蛋白)，尿中クレアチニン，尿中8-OHdG，Ccr，ECG，ABI，PWV，R-R CV 値，胸部X線，頸動脈肥厚度，アキレス腱反射検査，振動覚検査

(眼科的調査項目)

眼底写真撮影(4方向)，視力，光学的干渉法による網膜断層図(OCT)。

蛍光眼底造影(網膜血管・脈絡膜血管，但し本検査は severe な非増殖網膜症を有する症例に限る)

1.6 追跡時に調査する項目

原則として以下の如く行う。

(内科的調査項目)

①(定期来院時) 体重，BMI，収縮期/拡張期血圧，脈拍，(6ヶ月毎) 臍周囲径

②血液・尿検査

(1ヶ月毎)空腹時血糖値，HbA_{1c}，ヘモグラム，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，GOT，GPT， γ -GTP，Cr，BUN，CPK-以上の項目を空腹時にて採血を行う。

(6ヶ月毎)空腹時血漿インスリン，空腹時Cペプチド，hs-CRP，アディポネクチン(HMV)，IL-6，尿中アルブミン(または尿中蛋白)，尿中クレアチニン，尿中8-OHdG，(終了時)Ccr，アキレス腱反射検査，振動覚検査。下線部の項目については6ヶ月，18ヶ月はサンプルストックのみ。

③生理・X線検査-(6ヶ月毎)ECG，ABI，PWV，R-R CV 値，(1年毎)胸部X線

④頸動脈肥厚度(可能であれば登録時，調査開始後6，12，24ヶ月)

⑤脳・心血管系疾患イベント発症の有無-狭心症，心筋梗塞，脳血管障害，死亡のいずれかの発生

⑥ 腎症の評価

⑦ 神経障害の評価

(眼科的調査項目)

眼底写真撮影 (4+9 方向, 視神経乳頭拡大), 視力, 静的視野計による閾値測定, 光学的干渉法による網膜断層図(OCT), 蛍光眼底造影 (網膜血管・脈絡膜血管, 但し本検査は severe な非増殖網膜症を有する症例に限る)

1.7 評価項目

(1) 主要評価項目

- ① 網膜病変の発症・進展状態
- ② 頸動脈肥厚度
- ③ 脳・心血管系イベントの発症の有無

(2) 副次評価項目

- ① 腎症の発症・進展状態
- ② 神経障害の発症・進展状態

1.8 実施期間

登録期間 6 ヶ月, 追跡期間は登録終了後 2 年とする。

1.9 目標とする被験者数

A, B, C, D 群 各 50 名, 合計 200 名

1.10 研究結果のフィードバック

研究結果については学会発表や論文の形で社会に還元する。研究参加者(被験者)が研究結果の入手を希望した場合には研究報告書をわたすこととする。

2. 背景情報

メタボリックシンドロームでは, 高血糖, 高血圧, 高脂血症等の心血管疾患の危険因子を適切に評価して, 生活習慣の改善や内科的治療によりこれらの代謝因子を適切にコントロールすることで心血管イベントの発症を予防することが重要である。しかしイベントの発症予防を達成するためには, 簡便かつ非侵襲的な検査の中から動脈硬化の初期病変を検出することが可能な費用対効果の高い検査法を確立し, メタボリックシンドロームにおける動脈硬化症を出来るだけ効率的かつ早期に検出し, 介入の必要な症例に対して早期にかつ厳格に治療を開始する必要がある。

このような検査法を開発する上で, 眼底は非侵襲的に中枢神経組織内の血管病変を直接観察する

ことが可能な場所であり、さらに眼底で観察できる網膜・視神経乳頭は、動脈硬化による合併症が惹起される部位でもあることから、動脈硬化性病変を極く初期から検出可能な部位であると考えられる。

そこで、本研究計画では、1)内科、眼科で連携協力し、メタボリックシンドロームにおける動脈硬化症の早期検出可能な検査システム構築を目指す。2)さらに本研究に対して同意を得られた患者を対象に、血圧や血糖値などの代謝因子を従来の基準より更に厳格にコントロールした介入の効果を2年間にわたり前向きに調査し、その動脈硬化症の発症・進展阻止に対する効果を判定する。

この研究によって、1)積極的な介入が必要なメタボリックシンドローム患者を効率的に選択する方法が開発されること、2)どの程度の内科的な治療介入がメタボリックシンドロームにおける動脈硬化症の発症・進展を阻止しうるかの、新たな指標を作成することができること、が期待される。

さらに将来的にはこれらの成果を踏まえて、国立病院機構などと協力し、現在行っている健診業務へ反映させることで従来の健康診断の改善を図ることを念頭に置く。また現状の健康診査の各項目について、臨床研究の知見に基づきその実施意義を明らかにするとともに、効率の良いメタボリックシンドロームの危険指標の適正な評価と心血管イベント発症阻止に役立つ適正な検診体制の基礎となる知見を提供できるものと予想される。

3. 試験の目的

2型糖尿病を有するメタボリックシンドローム患者を対象としたランダム化比較試験を通して、網膜病変解析による動脈硬化症の早期検出の有用性を検証する。さらに高血糖、高血圧、高脂血症などを適切に管理することで、動脈硬化症の発症・進展阻止に優れることを検証する。

4. 試験デザイン

4.1 試験の構成

本試験は、肥満（過去のBMIが25以上も含む）を有し、さらに高血圧（収縮期血圧130mmHg以上または拡張期血圧80mmHg以上）を有する2型糖尿病（糖尿病網膜症や腎症を有しない、あるいは単純一前増殖網膜症/早期腎症の一方または両方を有し、HbA_{1c} 5.8%以上）患者を対象に、治療目標の点から以下の4群に分け行う多施設共同、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。

A群：HbA_{1c} 5.8%未満かつ血圧120/80 mmHg未満を治療目標とする。

B群：HbA_{1c} 5.8%未満かつ血圧130/80mmHgを治療目標とする。

C群：HbA_{1c} 6.5%未満かつ血圧120/80 mmHg未満を治療目標とする。

D群：HbA_{1c} 6.5%未満かつ血圧130/80mmHgを治療目標とする。

脂質に関しては、いずれの群も中性脂肪150mg/dl未満、HDL-C 40mg/dl以上、LDL-C 120mg/dl未満を目標とする。

(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。

(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 A-D 群のいずれかに乱数表を用い、無作為に割付け、割付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、4 群の男女比、年齢、収縮期/拡張期血圧、HbA_{1c} が均等となるように調整する（性別、年齢、収縮期/拡張期血圧、HbA_{1c} を調整因子とした動的割付け）。

本研究においては、被験者の割付けを以下の操作で行う。まず、あらかじめ、データセンターが受け付けた順に被験者の番号を 001 から 200 まで設定する。一方で、1~200 の範囲で乱数表より数値を拾い、拾った順番に被験者を順次、A、B、C、D グループと割り振り、それを 50 回繰り返すことにより、4 グループ（合計 200 名）にランダム割付けを行う。この手順で、被験者はデータセンターに受け付けられた順番で 4 グループにランダムに割付けされる。最終的に各グループにおける性別、年齢、収縮期/拡張期血圧、HbA_{1c} が均一になるために、各グループ 40 例の時点で、その分布に統計的に有意な差異が認められれば、それ以降の割り振りで、認められた有意差が消失する方向で被験者を選定する操作を行う。この操作も乱数表による割り振りに従って行う。即ち、割り当てられた被験者の性別、年齢、収縮期/拡張期血圧、HbA_{1c} が適切でない場合は、その参加者は本登録されず、乱数表による次の該当者が採用される。この場合を含め、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、血圧・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 2 年まで観察する。

4.2 目標とする被験者数、試験期間

目標とする被験者数は A~D 群各 50 名、合計 200 名とする。登録期間は 6 ヶ月、追跡期間は登録

終了後2年とし、被験者の登録が可能な医療機関で実施する。

5. 被験者の選択、除外、中止基準

5.1 選択基準

30歳以上70歳未満で、肥満のある（過去のBMIが25以上も含む）2型糖尿病（糖尿病網膜症や腎症を有しない、あるいは単純一前増殖網膜症/早期腎症の一方または両方を有し、HbA_{1c} 5.8%以上）を有し、さらに高血圧を有し、以下の(1)(2)の両方満たす者を本試験の対象とする。

(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5.8%以上の患者。

- ① 食事療法および運動療法のみ
- ② 3剤以内の経口糖尿病薬による治療

(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以上または拡張期血圧90 mm Hg以上
- 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以上または拡張期血圧80 mm Hg以上

5.2 除外基準

- (1) 増殖網膜症以上の網膜症
- (2) 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)
- (3) 非糖尿病性腎疾患
- (4) 過去に心不全の既往があり、または現在心不全を合併
- (5) 1型糖尿病及びその他特定の機序、疾患による糖尿病を合併している患者
- (6) 遺伝性の脂質代謝異常
- (7) LDLコレステロールが200mg/dl以上の患者
- (8) 妊娠中または妊娠の可能性のある患者
- (9) 心筋梗塞・狭心症・脳卒中・閉塞性動脈硬化症(ASO)の既往があるか、これらを治療中の患者
- (10) 重篤な外傷や重症感染症を有する患者
- (11) 手術前あるいは手術後3ヶ月以内の患者
- (12) 重篤な肝障害(AST and/or ALT>100U)を有する患者
- (13) 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

(14)腎実質性高血圧以外の2次性高血圧の疑いがある場合

(15)その他医師が不適当と認めたもの

5.3 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。

(1) 重篤な大血管症または重篤な細小血管症(失明、人工透析等)の発現

(2) その他の重篤な疾患の併発

(3) 有害事象の発現により継続困難

(4) 症状悪化により継続困難

(5) 患者からの申し出

(6) 死亡

(7) その他、担当医師が試験継続を困難と判断した場合

6. 試験治療

治療に関しては、各群とも生活習慣(減量、食事、運動、禁煙)、血糖、血圧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。

6.1 生活習慣に対する指導

6.1.1 減量

各群、BMIの目標値を25以下とする。各群とも、体重が標準体重未満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。

6.1.2 食事

各群、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。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。

6.1.3 運動

各群、糖尿病診療ガイドラインに従って運動療法を指導する。

6.2 血糖値の管理

HbA_{1c}の目標値をA, B群では5.8%未満, C, D群では6.5%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, 入院での治療も考慮する。

使用する薬剤については, 以下の通りで, 各薬剤の使用については, α -GI 薬若しくはグリニドを使用し, HbA_{1c}が目標値に達しない場合, SU薬/BG薬の一方若しくは両方を用いる。この治療においても, 目標値に達しない場合, チアゾリジン誘導体を追加するものとする。上記治療で目標値に達しない場合は, インスリン療法の導入を検討する。以上の薬剤使用を原則とするが, 最終的には担当医師の判断に委ねるものとする。

- (1) SU薬: アマリール(グリメピリド), オイグルコン/ダオニール(グリベンクラミド), グリミクロン(グリクラジド)
- (2) BG薬: メルピン(塩酸メトホルミン)
- (3) α -GI薬: グルコバイ(アカルボース), ベイスン(ボグリボース)
- (4) グリニド: スターシス/ファスティック(ナテグリニド), グルファスト(ミチグリニド)
- (5) チアゾリジン誘導体: アクトス(塩酸ピオグリタゾン)

6.3 血圧の管理

降圧目標をA, C群では120/80 mmHg未満, B, D群では130/80 mmHgとし, 原則として月に1回以上通院することとする。

使用する薬剤については, 以下の通りで, 各薬剤の使用については, ARB若しくはACIを使用し, 目標値に達しない場合, Ca拮抗薬を用いる。上記治療で目標値に達しない場合は, 降圧利尿薬, β 遮断薬, α 遮断薬の順に適宜追加する。以上の薬剤使用を原則とするが, 最終的には担当医師の判断に委ねるものとする。

- (1) ARB: プロプレス(カンデサルタンシレキセチル), ディオパン(バルサルタン), オルメテック(オルメサルタンメドキシミル)
- (2) ACI: レニベース(マレイン酸エナラプリル)
- (3) Ca拮抗薬: アダラートCR(ニフェジピン), コニール(塩酸ベニジピン)

6.4 脂質の管理

いずれの群も中性脂肪150mg/dl未満, HDL-C 40mg/dl以上, LDL-C 120mg/dl未満を目標とし, 目標値に達しない場合, スタチンを用いる。

- (1) スタチン: メバロチン(プラバスタチン), リパロ(ピタバスタチン)

7. 観察・評価スケジュール

表1に観察・評価スケジュールを示した。

7.1 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, その疾患名, 所見, 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。

7.2 データセンターからの確認

データセンターは、各群に割付けた被験者の体重、HbA_{1c}、血圧、脂質の状況を6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。

8. 有効性の評価

8.1 主要評価項目

以下の(1), (2), (3)を主要評価項目とする。

- (1) 網膜病変の発症・進展状態
- (2) 頸動脈肥厚度
- (3) 脳・心血管系イベントの発症の有無

8.2 副次評価項目

以下の(1), (2)を副次評価項目とする。

- (1) 腎症の発症・進展状態
- (2) 神経障害の発症・進展状態

8.3 評価内容・イベント診断基準

- (1) 網膜病変の発症・進展：国際分類に準じて網膜症重症度分類を

網膜症なし

軽症ー中等度非増殖網膜症

重症非増殖網膜症

増殖網膜症

の4段階に分類し、

- a. 網膜症なしから軽症ー中等度非増殖網膜症への進展
- b. 軽症ー中等度非増殖網膜症から重症非増殖網膜症への進展
- c. 重症非増殖性網膜症から増殖網膜症への進展

のいずれかがおこったことを確認できたものとする。

さらに、

- ① 黄斑部網膜浮腫に対する血糖、血圧管理の効果を検討すべく、OCTにより網膜厚の変化の測定(網膜浮腫に対する効果)、ハンフリー視野計による網膜中心部の感度の評価を行う。
- ② 眼底写真による網膜動脈硬化症の所見(網膜動静脈交叉現象、網膜動脈の径不同、血管反射亢進等)と大血管症との関連について検討する。

- (2) 頸動脈肥厚度：頸動脈中内膜の最大肥厚部位測定を行い、全経過を通してその変化を評価する。
- (3) 狭心症：心筋梗塞の疑診または狭心症の診断のもとに、心インターベンションあるいは、それ以外の治療のために入院を必要としたもの
- (4) 心筋梗塞：急性心筋梗塞が疑われる症状を有し、心電図若しくは心逸脱酵素等により診断されたものを確定診断とし、確定診断のもとに心インターベンションが行われたものは、心筋梗塞として取り扱う。
- (5) 脳梗塞：24 時間以上持続する神経学的症状を有し、CT 若しくは MRI 等により梗塞巣が確認されたもの、若しくは発症から 24 時間以内の死亡であっても CT 若しくは MRI 等により梗塞巣が確認されたものを確定診断とする。
- (6) 脳出血：24 時間以上持続する神経学的症状を有し、CT 若しくは MRI 等により出血部位が確認されたもの、若しくは発症から 24 時間以内の死亡であっても CT 若しくは MRI 等により出血部位が確認されたものを確定診断とする。
- (7) 腎症の発症・進展状態：随時尿中アルブミン（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/g クレアチニン未満）
微量アルブミン尿（尿中アルブミン 30 以上 300mg/g クレアチニン未満）
顕性アルブミン尿（尿中アルブミン 300mg/g クレアチニン以上）
の 3 段階に分類し、3 ヶ月以内に行った 2 回の検査にて
- d. 正常から微量または顕性アルブミン尿への進展
 - e. 微量アルブミン尿から顕性アルブミン尿への進展
 - f. 血清クレアチニン値が登録時の 2 倍以上、若しくは 2.0mg/dl 以上に上昇
のいずれかがおこったことを確認できたものとする。
- (8) 神経障害の発症・進展状態：糖尿病が存在し、糖尿病性神経障害以外の末梢神経障害を否定できるものの中で、以下の 3 項目のうち 2 項目以上を認めた場合とし、全経過を通して発症状態を評価する。
- a. 糖尿病性神経障害に基づくものと思われる自覚症状
 - b. 両側アキレス腱反射の低下あるいは消失
 - c. 両側内踝の振動覚低下 (128 音叉にて 10 秒未満)
- また、R-R CV 値についても評価する。

9. 安全性の評価

9.1 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。

① 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。

② 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。

9.2 有害事象の収集

試験中、担当医師は有害事象を収集し、有害事象が発現した場合、データセンターへその内容を報告する。

10. 倫理

10.1 倫理基準の遵守

本試験は、ヘルシンキ宣言、「臨床研究に関する倫理指針（平成15年厚生労働省告示第255号）」及びこれに関連する通知（平成15年7月30日付医政発第0730009号、平成16年12月28日医政発第1228001号）に従って実施する。本試験に関係するすべての研究者は、上記の倫理基準を遵守する責務を負う。

10.2 審査委員会

本試験の実施に先立ち、実施医療機関の審査委員会（医療機関が小規模であるなどの事由により当該医療機関に審査委員会を設置できない場合は、他の医療機関の長と共同で設置した審査委員会または民法第34条の規定に従った公益法人が設置した審査委員会）は本臨床試験の倫理的および科学的妥当性を審査する。本試験は、審査委員会の承認を得た後に実施する。

審査委員会の審議結果が「修正の上で承認する」であった場合は、審議結果に基づいて実施計画書または症例報告書、同意説明文書等を修正した後、本試験を実施する。

10.3 被験者の同意

試験担当医師は、被験者が本試験に参加する前に以下の内容を説明する。

- ① 試験への参加は任意であること、試験参加に同意しない場合でも、いかなる不利益も受けないこと
- ② 被験者はいつでも同意を撤回でき、同意の撤回によっていかなる不利益も受けないこと
- ③ 本試験の内容（本試験を実施する理由、試験の目的、試験治療の内容、試験期間）
- ④ 本試験に参加することによって期待される利益（注：推定する試験治療の「効果」を説明するのではない）
- ⑤ 本試験への参加によって生ずる可能性のある不利益または不便、予想される有害事象の内容とそ

れらが生じた場合の対処法

- ⑥ 被験者が希望する場合、他の被験者の個人情報保護や本試験の独創性の確保に支障がない範囲内で、試験計画等の資料を入手または閲覧できること
- ⑦ 本試験に参加しない場合の治療方法
- ⑧ 個人情報の取扱い、個人情報の提供先
個人情報の守秘に最大の努力が払われること。ただし、試験期間内は継続的に情報を収集するため、被験者個人を正確に特定できるよう個人情報（イニシャル、カルテ番号）を用いること。個人情報は当該医療機関のほかにはデータセンターのみに伝えられること。被験者が転院した場合、転院先にデータセンターが連絡し、被験者本人から再度同意を得たうえで、診療情報を集める可能性があること。被験者を特定できないようにしたうえで、本試験の成果が公表されること。
- ⑨ 治療にかかる費用は保険制度でまかなわれ、健康被害が生じた場合の補償は一般診療の場合と同様であることの説明。
- ⑩ 研究者等の氏名および職名

以上の内容を説明し、被験者に予定するものが試験の内容等を理解したことを確認したうえで、本試験参加の可否を打診する。試験参加に同意した場合は、本計画書とは別に用意する同意説明文書（または、用意した文書を基に個々の医療機関が改変し、当該医療機関の倫理審査員委員会が承認した同意説明文書）を用いて、被験者本人から文書で同意を取得する。同意書には、説明をした医師名、同意した被験者の氏名、住所、電話番号、同意年月日を記載し、被験者および医師の両者が署名する。

同意文書は3部コピーし、1部は被験者本人、1部は医療機関が保管する。残る1部はデータセンターに郵送する。原本はカルテに保管する。

11. プライバシー保護と被験者識別

データセンターは、被験者の登録時に当該被験者の氏名、住所等の個人情報が医療機関から知られる。しかし、登録後のデータセンターから各医療機関への照会には、登録時に発行する登録番号、生年月日、カルテ番号を使用し、第三者が通信内容を傍受した場合でも直接被験者を識別できないように配慮する。

カルテ番号を用いる以上、個人情報漏洩の危険は常に存在するが、カルテ番号を用いないと、被験者の同定が医療機関側の個人情報管理に依存することになる。追跡期間が長期に亘り、転院または転居が生ずる可能性のある本試験の場合、医療機関の個人情報管理のみに頼ると被験者の同定が不可能となる危険性がある。追跡不能になる被験者数が増えれば、試験結果の信頼性が損なわれ、政策に反映することが困難になる。

以上から、本試験では個人を特定できる情報をデータセンターが扱うこととする。ただし、すべての研究者は個人情報の取扱いに配慮するとともに、被験者にも個人情報の取扱いの範囲と内容を

事前に説明する。医療機関、データセンター、研究事務局間の個人情報のやりとりは、紙、電子媒体のいかににかかわらず、郵送または直接の手渡しを原則とする。暗号化等の適切なセキュリティを図ることなく、個人情報を電子メールで送ることは禁止する。

12. 公表に関する取り決め

本試験に参加する医師または看護師等が本試験から得られた成績または知見を公表する場合は、あらかじめ本試験の主任研究者と協議することとする。

13. 試験計画からの逸脱および計画書の改訂

13.1 緊急の危機を回避するための試験計画からの逸脱

被験者の緊急の危機を回避するなど、医療上やむを得ない場合、担当医師は、医療機関内の審査委員会の事前承認なしに実施計画書からの逸脱または変更を行うことができる。

医療上やむを得ない理由によって実施計画書からの逸脱または変更を行った場合、担当医師は、逸脱・変更の内容および理由を可能な限り早急に研究事務局、データセンターおよび医療機関内の審査委員会に報告する。あわせて、担当医師は、実施計画書から逸脱した行為をすべて症例報告書に記録する。

13.2 臨床試験実施計画書の改訂、臨床試験の中止

主任研究者、分担研究者が実施計画書の改訂または試験中止を必要と判断した場合は、協議のうえ、実施試験計画の改訂または試験中止を決定する。決定した内容は速やかに医療機関および担当医師に連絡する。

上記のいずれかの理由で実施計画書を改訂する場合、各医療機関の担当医師は、改訂した実施計画書を当該医療機関内の審査委員会に提出し、審査を受ける。あわせて、実施計画書の改訂に伴って説明文書を改訂する必要があると判断した場合、速やかに説明文書を改訂し、改訂前に同意を得た被験者に対して試験参加の継続を希望するかどうかについて改めて同意を得ることとする。

研究組織

主任研究者

熊本大学大学院医学薬学研究部代謝内科学

荒木栄一

分担研究者

熊本大学大学院医学薬学研究部視機能病態学

谷原秀信

山形大学医学部医学部医学科器官病態統御学講座液性病態診断医学

富永真琴

山形大学医学部医学部医学科情報構造統御学講座視覚病態学

山下英俊

国立病院機構熊本医療センター内科

豊永哲至

熊本大学大学院医学薬学研究部環境保健学

上田 厚

研究協力者

熊本大学大学院医学薬学研究部視機能病態学	福島美紀子
山形大学医学部医学部医学科器官病態統御学講座液性病態診断医学	五十嵐雅彦, 平田昭彦
山形大学医学部附属病院眼細胞工学	山本禎子
山形大学医学部医学部医学科情報構造統御学講座視覚病態学	望月典子
国立病院機構熊本医療センター内科	児玉章子
熊本大学大学院医学薬学研究部代謝内科学	下田誠也, 後藤理英子

データセンター

熊本大学大学院医学薬学研究部環境保健学

責任者：上田 厚

所在地：〒860-8556 熊本県熊本市本荘1丁目1番1号

連絡先：（代謝内科学）TEL: 096-373-5169, 5172 FAX: 096-366-8397

（環境保健学）TEL: 096-373-5106 FAX: 096-373-5108