

する。

- ・ 主任研究者は報告された内容について、安全性評価委員会に審査を依頼する。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・医療施設への連絡・プロトコル改訂の必要性を含む）を主任研究者に文書で報告する。主任研究者はその報告に基づいて、研究リーダーと対応方法を協議する。

d. 定期モニタリングによる有害事象の分析

- ・ データセンターは定期モニタリングを実施して、有害事象の種類、程度、発現割合等を記載し、主任研究者に報告する。主任研究者は、報告された内容について、安全性評価委員会に審査を依頼する。安全性評価委員会は報告内容を審査し、審査結果を主任研究者に報告する。主任研究者は、必要に応じて、研究リーダーと対応方法を協議する。

15. 被験者及びかかりつけ医の管理及び中止・終了（完了）基準及び処置

- a. 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
 - 1) 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
 - 2) 試験への参加の中止を申し出た場合
- b. かかりつけ医の脱落の取り扱い
 - ・ かかりつけ医は、地区医師会事務局に研究参加の中止を申し出る。
 - ・ 地区医師会事務局は、ただちに研究リーダー事務局に報告する。
 - ・ 研究リーダー事務局は、ただちに対応を協議し、データセンターに通知する。
- c. 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、中止してもデータ収集の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) 対象外症例と判明した場合（可能であれば継続フォロー）
 - 2) 被験者が研究参加についての同意を撤回した場合（可能であれば継続フォロー）
 - 3) 6ヶ月を越えて入院した場合（可能であれば継続フォロー）
 - 4) 転居または転院の場合（継続フォローを行わない）
 - 5) その他、重篤な有害事象が発生した場合、試験実施計画書の遵守が不可能になった場合、かかりつけ医又は安全性評価委員会が中止を妥当と認めた場合など（可能であれば継続フォロー）
 - ・ 【被験者の試験継続の中止基準設定理由】
 - 1)、3)、4)、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。
 - 2) 被験者の自由意志を尊重する為設定した。

d. 中止症例の取り扱い

- ・ かかりつけ医は、「中止報告書」を作成し、データセンターに通知する。
- ・ データセンターは、診療支援センターと研究リーダー事務局に通知する。

e. 被験者が他のかかりつけ医により糖尿病の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、被験者が他のかかりつけ医により糖尿病の治療を受けているか（他の医療施設や診療科を受診しているか）否かを確認する。

16. 試験全体及び各医療施設における試験の中止または中断及び終了

a. 試験の中止又は中断

- ・ 「16b 試験全体の中止」「16c 各かかりつけ医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、適切に診療内容を変更する。

b. 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。

c. 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。

d. 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。

17. 試験実施計画書の承認・遵守・逸脱・変更並びに改訂

a. 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、地区医師会、かかりつけ医、及び本研究の実施に携わる全ての者は、当試験実施計画書を遵守して、本研究を実施する。

b. 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委員会の事前の審査に基く文書による承認を得ることなく、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中央倫理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中央倫理委員会に提出し、承認を得る。

c. 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。

18. 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、厚生労働省・文部科学省の「臨床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。

19. 症例報告書

a. 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。
- 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。

b. 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。

20. 金銭の支払

- 今回の試験では、被験者に対し、研究参加への謝礼として 1,000 円程度の金券を手渡す。

21. 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、所管課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。研究リーダー以外の研究者や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。

22. 試験実施期間

- ・ 2009 年 2 月～2010 年 10 月

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
第 1.3 版 : 2006 年 4 月 19 日修正
第 1.4 版 : 2006 年 6 月 7 日修正
第 1.5 版 : 2006 年 12 月 15 日修正
第 1.6 版 : 2007 年 10 月 1 日修正
第 1.6.1 版 : 2008 年 12 月 2 日修正
第 2.0 版 : 2010 年 1 月 25 日修正

J-DOIT3 患者割付の概要

2 型糖尿病

同意取得時に 45 歳以上 70 歳未満の 2 型糖尿病患者で「(1) (2) の両方」または「(1) (3) の両方」または「(1) (2) (3) のすべて」のいずれかに当てはまる患者

- (1) 血糖値
HbA_{1c} ≥ 6.5% (内服なし or 経口糖尿病薬 1 剤 or 経口糖尿病薬 1 剤 + αGI)
- (2) 血圧
血圧 ≥ 140/90 (内服なし) or 血圧 ≥ 130/80 (ARB, ACEI, 長時間作用型 CCB を計 2 剤まで)
- (3) 脂質代謝
LDL-C ≥ 120 or TG ≥ 150 or HDL-C < 40 (内服なし or 高脂血症治療薬 1 剤)

除外

血圧コントロール不良
 インスリン治療中
 非糖尿病性腎疾患
 抗 GAD 抗体陽性
 1 型糖尿病およびその他の機序、
 疾患による糖尿病疑い
 LDL-C ≥ 200
 2 次性高血圧の疑い
 遺伝性の脂質代謝異常
 ARB, ACEI, 長時間作用型 CCB 以外の
 降圧薬を内服
 ARB, ACEI, 長時間作用型 CCB を
 あわせて 3 剤以上内服
 増殖網膜症以上
 腎不全 (Cre ≥ 2.0 (男), 1.5 (女))
 心不全の既往または合併
 妊娠中またはその可能性
 BNP ≥ 100 (IHD の既往, LVH)
 医師が不相当と認めたもの

ランダム割付

(CVD の既往の有無, 性別, 年齢, HbA_{1c} で調整)

1271 名

1271 名

強化療法群 (目標値)

HbA_{1c} < 5.8%
 血圧 < 120/75
 LDL-C < 80 (non-HDL-C < 110)
 HDL-C ≥ 40, TG < 120
 (IHD の既往がある場合は
 LDL-C < 70 (non-HDL-C < 100))
 (TG ≥ 150 の場合は non-HDL-C で評価)
 BMI ≤ 22

(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, non-HDL-C, HDL-C, TG : mg/dL
 Cre : mg/dL

従来治療群 (目標値)

HbA_{1c} < 6.5%
 血圧 < 130/80
 LDL-C < 120, TG < 150
 (IHD の既往がある場合は
 LDL-C < 100)
 BMI ≤ 24

略語

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
 CCB : Ca チャネル遮断薬
 CVD : 心血管病変
 (心筋梗塞, 脳卒中, 冠動脈バイパス術, 経皮的冠動脈形成術, 脳血行再建術, 脳血管再建術)
 IHD : 虚血性心疾患
 LVH : 左室肥大

強化療法群の治療概要

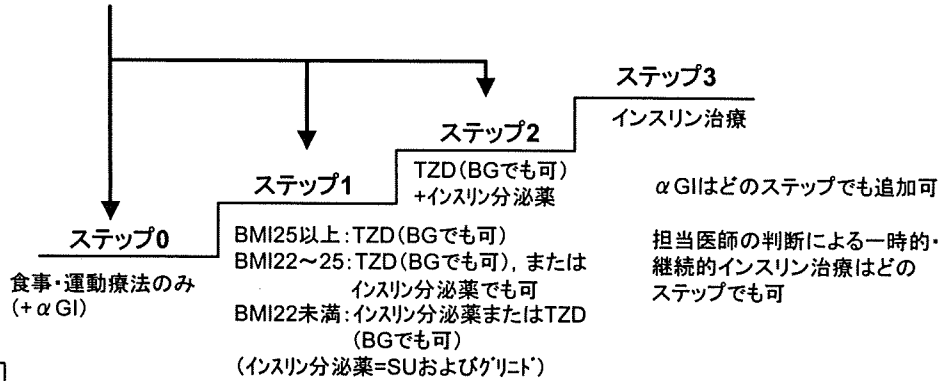
生活習慣

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

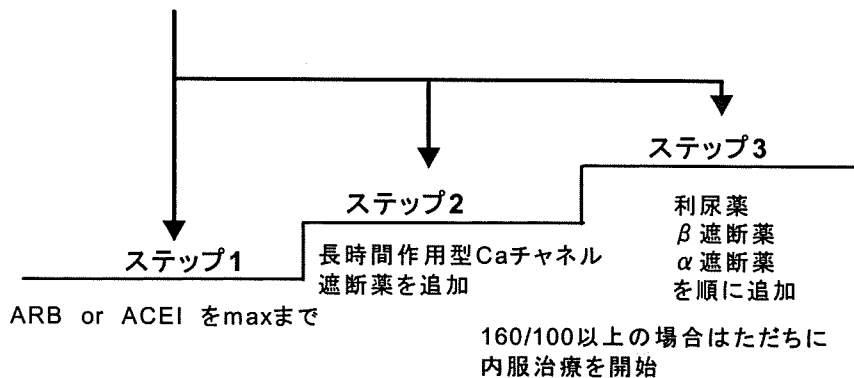
各ステップとも6ヶ月以内でHbA_{1c} 5.8%未満またはHbA_{1c}低下が1%以上なら治療を継続、そうでなければ次のステップへ進む。
薬剤は大血管症抑制に一定のエビデンスのあるTZDを可能な限り選択。

3ヶ月間は食事・運動療法のみ
(内服している場合はそれも継続)



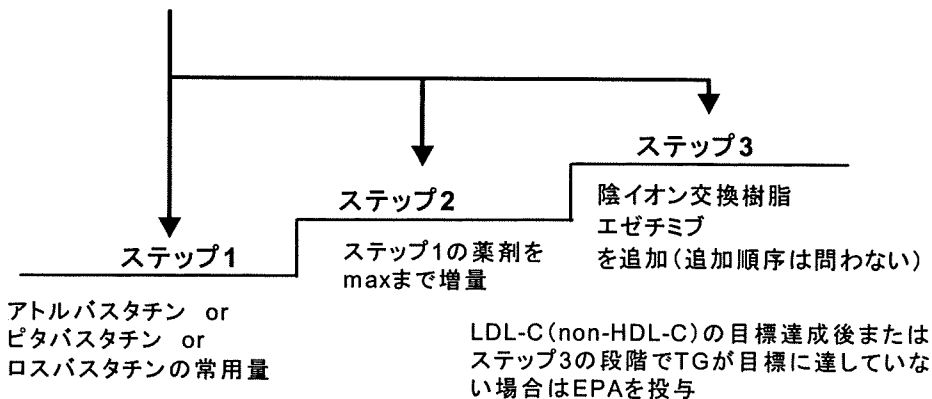
血圧

3~6ヶ月で目標値120/75未満を目指す
3ヶ月間は食事・運動療法のみ
(内服している場合はそれも継続)



脂質

各ステップの治療は3ヶ月間。目標達成していれば治療を継続、そうでなければ次ステップへ進む。
目標値はLDL-C < 80 (IHDの既往がある場合はLDL-C < 70), TG < 120
3ヶ月間は食事・運動療法のみ
(内服も継続、ただしフィbrateは中止)



略語 TZD:チアゾリジン誘導体 αGI:αグルコシダーゼ阻害薬 BG:ヒゲナイト薬 SU:スルホニル尿素薬
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:イコサヘントエン酸エチル

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，冠動脈バイパス術，経皮的冠動脈形成術，脳卒中，頸動脈内膜剥離術，経皮的脳血管形成術，頸動脈ステント留置術，死亡のいずれかの発生」とする。

1.2 選択基準

同意取得時に 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}^{*1} が 6.5%以上の患者

- ① 食事療法および運動療法のみ
- ② 食事療法および運動療法に加えて経口糖尿病薬 1 剤による治療
- ③ 食事療法および運動療法に加えて 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 mmHg または拡張期血圧 ≥ 90 mmHg
- 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 mmHg または拡張期血圧 ≥ 80 mmHg

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 チャネル遮断薬以外の降圧薬を内服している場合は対象とならない。ただし降圧以外の目的で投与されている場合にはこの限りではない。

(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、フィブラート剤を使用している場合、強化療法群に割付けら

れば試験開始時にフィブラートを中止する。

注) HbA_{1c}^{*1} : 本研究における HbA_{1c} は JDS(%)表示である。ただし、本研究を学会や論文等で発表する際には JDS(%)に 0.4%を加え、NGSP 値として A1C(%)で表記する。

1.3 除外基準

1. 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 200 mmHg 以上または拡張期血圧 120 mmHg 以上)の場合
2. インスリンによる治療を受けている患者
3. 非糖尿病性腎疾患
4. 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
5. 抗 GAD 抗体陽性が確認されている患者
6. LDL コレステロールが 200 mg/dL 以上の患者
7. 腎実質性高血圧以外の2次性高血圧の疑いがある場合
8. 脂質代謝異常の家族歴が濃厚で遺伝性脂質代謝異常が疑われる場合
9. 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 チャネル遮断薬以外の降圧薬を内服している場合。ただし降圧以外の目的で投与されている場合にはこの限りではない。
10. 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 チャネル遮断薬をあわせて3剤以上を内服している場合。ただし降圧以外の目的で投与されている場合にはこの限りではない。
11. 増殖網膜症以上の網膜症
12. 腎不全(血清クレアチニンが男性で 2.0 mg/dL 以上, 女性で 1.5 mg/dL 以上)
13. 過去に心不全の既往あり, または現在心不全を合併
14. 妊娠中または妊娠の可能性のある患者
15. 次のいずれかに該当し BNP が 100 pg/mL 以上の患者
 - 心筋梗塞
 - 狭心症(既往を含む)
 - 冠動脈バイパス術の既往
 - 経皮的冠動脈形成術の既往
 - その他の心疾患
 - 心電図上左室肥大の所見
 - 心電図上異常所見 (単発性の期外収縮や右脚ブロックのみの場合を除く)
16. 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を, 強化療法と従来治療に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	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 mmHg かつ DBP < 75 mmHg	SBP < 130 mmHg かつ DBP < 80 mmHg
脂質	LDL-C < 80 mg/dL ^{*1} 中性脂肪 < 120 mg/dL HDL-C ≥ 40 mg/dL ただし, 冠動脈疾患の既往がある場合は LDL-C < 70 mg/dL ^{*1}	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 < 100 mg/dL

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

1.5 定期的な来院時に調査する項目

体重, 血圧

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(non-HDL コレステロール), HDL コレステロール, 中性脂肪

血液学検査(白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板数), 肝・腎機能検査(AST, ALT, γ -GTP, LDH, BUN, 血清クレアチニン), 血清電解質(Na, K, Cl),

CPK

以上の他に、尿中アルブミン、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、冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈形成術、脳卒中、頸動脈内膜剥離術、経皮的脳血管形成術、頸動脈ステント留置術、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.心筋梗塞、脳卒中、死亡のいずれかの発生
- 2.腎症の発症または増悪
- 3.下肢血管イベント(下肢切断、下肢血行再建術)の発生
- 4.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

登録期間は2.75年(2009年3月まで)、追跡期間は4年(登録から2013年3月まで)
50名以上の被験者登録が可能な医療機関81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1669名、合計3338名
注)実際の被験者数は強化療法群、従来治療群 各1271名、合計2542名である。

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	5
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	7
1.7 副次評価項目	7
1.8 実施期間および医療機関数	7
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	14
6.1 試験の構成	14
6.2 目標とする被験者数, 試験期間	16
6.3 試験デザインの設定根拠	16
7. 被験者の選択, 除外, 中止基準	17
7.1 選択基準	17
7.2 除外基準	18
7.3 個々の被験者の中止基準	19
8. 試験治療	20
8.1 生活習慣に対する指導	20
8.1.1 減量	20
8.1.2 食事	20
8.1.3 運動	21
8.1.4 禁煙	21
8.1.5 コアカリキュラムの実施	21
8.2 血糖値の管理	21
8.2.1 強化療法群	21
8.2.2 従来治療群	24
8.2.3 目標値の設定根拠	24
8.3 血圧の管理	24
8.3.1 強化療法群	24
8.3.2 従来治療群	26

8.3.3 目標値の設定根拠	26
8.4 脂質の管理	26
8.4.1 強化療法群	26
8.4.2 従来治療群	28
8.4.3 目標値の設定根拠	28
8.5 その他の治療	28
8.6 ランダム割付け	29
9. 観察・評価スケジュール	30
9.1 同意取得時（同意取得時から仮登録を行う前まで）に調査する項目	31
9.2 本登録時に調査する項目	31
9.3 定期的な来院時に調査する項目	31
9.4 6ヶ月間隔で調査する項目	32
9.5 12ヶ月間隔で調査する項目	32
9.6 中央で集中測定する項目	32
9.7 その他の調査	33
9.8 データセンターへの報告	33
9.9 データセンターからの確認	33
9.10 一斉調査	33
10. 有効性の評価	34
10.1 主要評価項目	34
10.2 副次評価項目	34
10.3 エンドポイントの定義	34
10.4 エンドポイントの判定	35
10.5 イベントの報告	35
11. 安全性の評価	36
11.1 用語の定義	36
11.2 有害事象の収集	36
11.3 有害事象の程度，関連性	37
11.4 重篤な有害事象	38
11.4.1 用語の定義	38
11.4.2 報告の手順	38
11.4.3 研究リーダーおよび研究事務局による評価	38
11.5 定期モニタリングによる有害事象の分析	39
11.6 予想される有害事象	39
12. 統計解析	39
12.1 目的	39
12.2 解析の対象	40
12.3 解析方法	40

12.3.1 主解析	40
12.3.2 副次解析	41
12.3.3 その他の解析	42
12.4 中間解析及び試験評価委員会	42
12.4.1 中間解析	42
12.4.2 解析結果の報告と審査	43
12.4.3 早期中止の場合の追跡期間	43
12.4.4 最終解析	43
13. 目標とする被験者数および設定根拠	43
14. 倫理	44
14.1 倫理基準の遵守	44
14.2 審査委員会	44
14.3 被験者の同意	45
14.4 プライバシー保護と被験者識別	46
15. 品質マネジメント	47
15.1 症例報告書の作成からデータ固定までの手順	47
15.2 モニタリング	47
15.3 監査	47
16. データの取扱い及び記録の保存	47
17. 公表に関する取り決め	47
18. 試験計画からの逸脱および計画書の改訂	47
18.1 緊急の危機を回避するための試験計画からの逸脱	47
18.2 臨床試験実施計画書の改訂, 臨床試験の中止	47
19. 実施体制	48
19.1 主任研究者	48
19.2 研究リーダー	48
19.3 試験調整委員会	48
19.4 運営委員会	48
19.5 試験評価委員会	49
19.6 進捗管理委員会	49
19.7 安全性評価委員会	49
19.8 中央倫理委員会	50
20. 研究資金	50

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
AST	aspartate aminotransferase (glutamic-oxaloacetic transaminase [GOT] の慣用名で、同義に用いる。)
ALT	alanine aminotransferase (glutamic-pyruvic transaminase [GPT] の慣用名で、同義に用いる。)
BDI	Beck Depression Inventory
BMI	body mass index
BNP	B-type natriuretic peptide
BUN	blood urea nitrogen
CPK	creatine phosphokinase
CRP	C-reactive protein
DBP	diastolic blood pressure
DHQ	Dietary History Questionnaire
GAD	glutamic acid decarboxylase
GFR	glomerular filtration rate
γ -GTP	γ -glutamyltranspeptidase
HbA _{1c}	hemoglobin A _{1c} (glycosylated hemoglobin)
HDL-C	high-density lipoprotein cholesterol
LDH	lactate dehydrogenase
LDL-C	low-density lipoprotein cholesterol
non-HDL-C	non high-density lipoprotein cholesterol
PAID	Problem Area in Diabetes Survey
PHRF-SCL(SF)	Public Health Research Foundation Stress Check List (Short Form)
PROactive	prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events
SBP	systolic blood pressure
SF-36	Medical Outcomes Study-Short-Form 36-Item Health Survey
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study

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_{1c} [HbA_{1c}] < 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_{1c}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、血糖値、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、致命的または非致命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、血糖値、血圧、脂質を強力に管理するグループと通常の水準に管理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・用量でを使用することから、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、冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈形成術、脳卒中、頸動脈内膜剥離術、経皮的脳血管形成術、頸動脈ステント留置術、死亡のいずれかの発生」とする。

また副次評価項目は「心筋梗塞、脳卒中、死亡のいずれかの発生」、「腎症の発症または増悪」、「下肢血管イベント(下肢切断、下肢血行再建術)の発生」および「網膜症の発症または増悪」とする。