

6. 試験デザイン

6.1 試験の構成

本試験は、HbA_{1c}が6.5%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、同意取得に際して、選択基準に適合し除外基準に抵触しないと考えられる候補患者本人に試験内容を説明し、参加に対する同意を文書で取得する。但し、同意取得日は、説明日の翌日以降でなければならない。同意文書はコピーし、1部は被験者本人、1部は医療機関が保管する。原本はカルテに保管する。

(2) 仮登録

担当医師は、同意取得後に第9.1項に規定する検査を実施する。但し、胸部X線検査、心電図検査、眼底検査については、同意取得日の半年前までのデータを使用することができる。担当医師は、被験者の適格性判定に関する情報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。

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がなされた旨を担当医師へ連絡する。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

担当医師は、仮登録時に適格と判断された被験者について、第9.2項に規定する検査を行い、その後に割付を経て本登録を行う。

なお、本登録は同意取得日の翌日以降、3ヶ月以内に実施する。

データセンターは、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、割付番号を含む本登録がなされた旨を担当医師へ連絡する。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、冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈形成術、脳血行再建術^{*1}、脳血管再建術^{*2})の既往の有無、男女比、年齢、HbA_{1c}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_{1c}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。

担当医師は、本登録時に第9.2項に規定する検査を実施する。

注) 脳血行再建術^{*1}：頸動脈内膜剥離術、経皮的血管形成術、ステント留置術

脳血管再建術^{*2}：血栓溶解

(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、血糖値・血圧・脂質の治療を行い、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から2013年3月まで観察する。

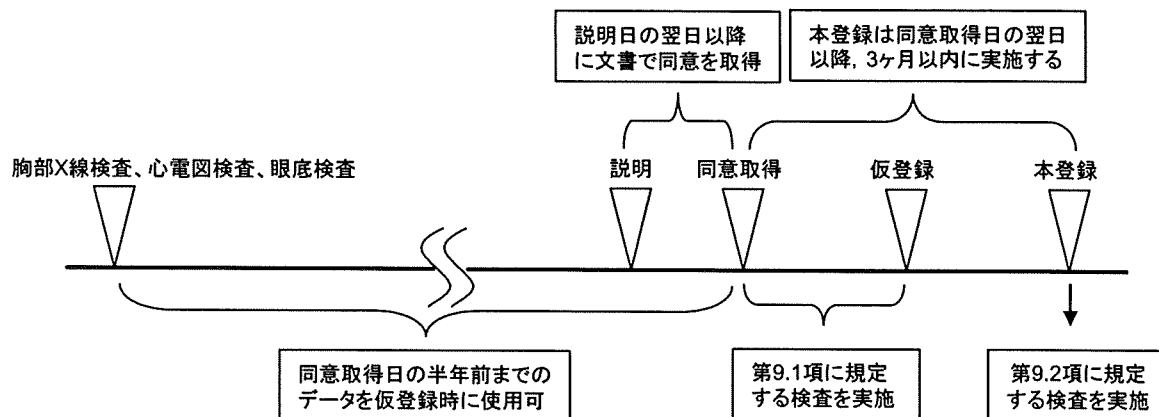


図. 本登録に至るまでの流れ

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	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 _{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

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 1669 名，合計 3338 名とする。

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)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 81 施設で実施する。なお、実際の被験者数は強化療法群，従来治療群各々 1271 名，合計 2542 名である。

6.3 試験デザインの設定根拠

本試験では HbA_{1c} が 6.5%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，本疾患が致死性的および非致死性的な大血管症のハイリスク集団であるためである。「HbA_{1c} が 6.5%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_{1c} が 6.5%以上を「血糖コントロール不十分」とし，治療の徹底により 6.5%未満に改善すべき領域とされていることから，本試験では血糖値のコントロールが不十分な 2 型糖尿病患者の選択基準として「HbA_{1c} が 6.5%以上」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_{1c} 5.8%未満を「コントロール優」，HbA_{1c} 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，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，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，死亡のいずれかが発生するまでの期間）が長いことを検証する。副次的に，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，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の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

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」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_{1c} 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

注: HbA_{1c} 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 ≥ 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, 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。

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^{*1}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

[設定根拠]

- 1) 有効性評価への影響および安全性への配慮のため
- 2)~10)有効性評価への影響
- 11)~16)安全性への配慮のため

注) 抗 GAD 抗体^{*1}: 膵島由来分子に対する自己抗体であり 2 型糖尿病との鑑別に有用である。

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。この場合、第9項で定めた観察・検査スケジュールに従い、血清クレアチニン、尿中アルブミンおよび尿中クレアチニンの測定、眼底検査および心電図検査を実施する。

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（来院を再開できるのであれば、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），血糖値，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値，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，1 日 1 回決まった時間に体重を測定，記録し，結果の報告を義務づける。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，従来治療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，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 6 g 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、禁煙補助剤の導入を推奨する。

8.1.5 コアカリキュラムの実施

強化療法群では、生活習慣(減量、食事、運動および禁煙)の目標達成のため、生活習慣改善のためのコアカリキュラムを実施し、生活習慣の改善をはかる。コアカリキュラム終了後も引き続いて生活習慣改善を継続するため、ポスト・コアカリキュラムを実施する。

詳細は別途記載する。

8.2 血糖値の管理

8.2.1 強化療法群

強化療法群ではHbA_{1c}の目標値を5.8%未満とし、定期的に通院することとする(備考1参照)。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。

まず定められた食事および運動療法を実施し、最初の3ヶ月間でHbA_{1c}が5.8%未満に達しない場合、以下のステップに従って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は、チアゾリジン誘導体、ビグアナイド薬、スルホニル尿素薬、速効型インスリン分泌薬(グリニド)、 α グルコシダーゼ阻害薬およびインスリンで、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し、治療にもかかわらずHbA_{1c}が目標値(5.8%未満)に達せず、かつ、この間のHbA_{1c}の低下が1%に満たない場合、次ステップに移行する(いずれかを達成している場合には、注2参照)。いずれのステップでも、薬剤の投与量増加、減量、中止、変更(備考2参照)、 α グルコシダーゼ阻害薬、ビ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(ビグアナイドの追加に関しては、備考3参照)。

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。

なお、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（その場合ステップ3となる）。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。

いずれのステップにおいても、食事および運動療法は継続する。

ステップ0：

最初の3ヶ月間で食事および運動療法のみ、または食事および運動療法に加え α グルコシダーゼ阻害薬の内服にてHbA_{1c} 5.8%未満を達成した場合にはステップ0としてその治療を継続する。

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、大血管合併症に関して一定のエビデンスのあるチアゾリジン誘導体を可能なかぎり選択する。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（ビグアナイド薬でも可）
- ② $22 \leq$ BMI $<$ 25の場合は、チアゾリジン誘導体（ビグアナイド薬でも可）、またはインスリン分泌薬でも可
- ③ BMI $<$ 22の場合は、インスリン分泌薬またはチアゾリジン誘導体（ビグアナイド薬でも可）

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（ビグアナイド薬）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（ビグアナイド薬でも可）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

等から症例の病状に合わせて選択する。また投与方法の変更は可能である。

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。

備考 1 :

通院間隔は2010年3月までは月に1回以上とする。2010年4月以降は以下のようにする。

①インスリン治療中の患者、および血糖コントロールが不安定な患者は原則として月に1回以上の通院とする。

②血糖コントロールとその他の因子のコントロールが目標値にほぼ達しており、かつ安定している患者は最長3ヶ月間の通院間隔を可能とする（インスリン治療中の患者は除く）。

備考 2 :

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。ビッグアナイド薬からチアゾリジン誘導体への変更、またはチアゾリジン誘導体とビッグアナイド薬の併用は、担当医師の判断で随時実施してよい。また、同一分類内の異なる製剤への変更も随時実施してよい。

備考 3 :

ビッグアナイド薬を追加した場合は基本的にはステップが進む。ただし以下の場合には例外とする。

- HbA_{1c} 5.8%未満時にビッグアナイド薬を追加した場合
- チアゾリジン誘導体にビッグアナイド薬を追加したとき

ビッグアナイド薬とインスリン分泌薬の併用でも血糖コントロールが不十分の場合、可能な限りチアゾリジン誘導体を追加併用する。この場合（ビッグアナイド薬に加えてチアゾリジン誘導体が追加された場合）はステップ2の期間はチアゾリジン誘導体の開始時から6ヶ月とする。

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。どの薬剤を中止するか、もしくはどの程度減量するかに関しては、担当医師の判断に任せる。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。

注 1 : 目標値(HbA_{1c}<5.8%)を達成している場合は、治療をそのまま継続する。ただし、薬剤の増量、減量、中止、スルホニル尿素薬からグリニドあるいはグリニドからスルホニル尿素薬への変更、ビッグアナイド薬からチアゾリジン誘導体への変更あるいはチアゾリジン誘導体からビッグアナイド薬への変更、同一分類内の異なる製剤への変更、 α グルコシダーゼ阻害薬およびビッグアナイド薬の追加（備考2参照）については、担当医師の判断で行うことができる。HbA_{1c} \geq 5.8%になった場合には治療強化(生活習慣見直し、薬剤の増量、変更等)により HbA_{1c} < 5.8%の維持を目指す。これらの治

療強化にも関わらず、3回続けて $\text{HbA}_{1c} \geq 5.8\%$ になった場合には目標達成の維持は困難とみなし、目標達成中の治療内容に応じて以下のステップに進む。

食事・運動のみ(+ α グルコシダーゼ阻害薬) (ステップ0とみなす) → ステップ1

1剤(+ α グルコシダーゼ阻害薬) (ステップ1とみなす) → ステップ2

2剤(+ α グルコシダーゼ阻害薬) (ステップ2とみなす) → ステップ3

注2: HbA_{1c} の低下が6ヶ月以内で1%以上となった場合には、その時点からさらに6ヶ月以内に HbA_{1c} 5.8%未満あるいは HbA_{1c} 低下が1%以上となるように同一ステップの治療を継続する。

注3: 治療途中でインスリンを導入した場合はステップ3とする。その後インスリン不要になった場合は、その時の投与薬剤に見合ったステップに戻ったとみなす。

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_{1c} 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_{1c} 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_{1c} 6.5%未満をコントロール「良」としている。

8.3 血圧の管理

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 mmHg 未満かつ拡張期血圧 75 mmHg 未満」を目標値とする。

強化療法群では、外来受診時に貸与した血圧計により血圧を測定、記録し、結果の報告を義務づける。また、担当医師は血圧の測定結果を把握し、降圧薬増量や薬剤の変更の判断材料に使用する。まず定められた食事および運動療法を実施し（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）、最初の3ヶ月間で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。ただし収縮期血圧 160 mmHg 以上または拡張期血圧 100 mmHg 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直ちに下記の降圧治療を開始する。

なお、いずれのステップにおいても、食事および運動療法は継続する。

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 に進む。

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、 β 遮断薬、 α 遮断薬の順に適宜追加する。

薬物の減量、中止は担当医師の判断で行う。その際、どの薬剤を中止するか、もしくはどの程度減量するかに関しては、担当医師の判断に任せる。また、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬からアンジオテンシン変換酵素阻害薬への変更、アンジオテンシン変換酵素阻害薬からアンジオテンシン II 受容体拮抗薬への変更、および同一分類内の異なる製剤への変更についても担当医師の判断で随時実施してよい。

登録時に高血圧の治療薬として長時間作用型 Ca チャネル遮断薬のみを使用している場合は、最初の 3 ヶ月間で目標値に達しない際には、可能であれば、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に変更し、ステップ 1 の治療を行う。あるいは、長時間作用型 Ca チャネル遮断薬にアンジオテンシン 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追加し、最大用量まで増量した後に目標値を達成できない場合はステップ 3 の治療を行う。いずれのステップに入るかについては、担当医師の判断で実施してよい。

血圧目標値達成後の管理

上記期間以降も目標値を達成している場合は、各ステップでの治療をそのまま継続する（ただし、薬物の減量、中止は担当医師の判断で行ってよい）。

その後血圧が目標値を上回るようになった際には以下のような治療を行う。

ステップ 1, 2 の治療を行っている場合には、可能であれば同一ステップ内での薬剤の増量・追加、もしくは食事・運動療法の強化等を行い、血圧の値が 3 回続けて目標を上回った場合には、次のステップの治療を行う。

ステップ 3 の治療を行っている場合には、可能であれば薬剤の増量・追加、もしくは食事・運動療法の強化等を行い、目標値を達成するよう治療を行う。

注：登録時に高血圧の項目に該当しなかった場合、目標を達成していれば治療をそのまま継続する。高血圧の項目に該当しなかったが目標を達成していない場合には治療を継続し 3 ヶ月間経過を観察する。観察期間終了時に目標を達成した場合はその治療を継続するが、その後目標値を上回った時点で、以下に従う。

内服なし → ステップ 1 に入り、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（以下 ARB）またはアンジオテンシン変換酵素阻害薬（以下 ACEI）の常用量を投与

ARB または ACEI のみ → ステップ 1 に入り、投与中の薬剤最大用量まで適宜増量する

(ARB, ACEI を 2 剤以上用いている場合は, うち 1 剤が最大投与量になるようにする)

長時間作用型 Ca チャネル遮断薬(以下 CCB) + ARB または ACEI → ARB または ACEI を薬剤最大用量まで適宜増量する。その後はステップ 3 に入る。

CCB のみ →ARB または ACEI に変更し, ステップ 1 に入る。あるいは, ARB または ACEI の常用量を追加し薬剤最大用量まで適宜増量し, その後はステップ 3 に入る。いずれの方法を選択するかは, 担当医師の判断で実施してよい。

8.3.2 従来治療群

従来治療群では, 血圧コントロールの目標値を, 「収縮期血圧 130 mmHg 未満かつ拡張期血圧 80 mmHg 未満」(外来受診時の血圧)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。

8.3.3 目標値の設定根拠

強化療法群の目標値は, 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 mmHg 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 歳さ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 mmHg 未満/拡張期 75 mmHg 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, 強化療法群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 mmHg 未満/拡張期 80 mmHg 未満」とした。

8.4 脂質の管理

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

まず定められた食事および運動療法を実施し(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), 最初の 3 ヶ月間で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。

各ステップの治療は3ヶ月間維持し、3ヶ月間の治療にもかかわらず目標値に達しない場合、次ステップに移行する。

なお、いずれのステップにおいても、食事および運動療法は継続する。

ステップ1:

LDL-C(non-HDL-C)あるいは中性脂肪が目標に達していない場合には、アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチンのいずれか1製剤の常用量を使用する。

ステップ2:

ステップ1で使用した薬剤を承認用量の上限まで増量していく。

ステップ3:

ステップ2で使用した薬剤に、陰イオン交換樹脂、エゼチミブのいずれかまたは双方を適宜追加する(追加順序は問わない)。

なお、ステップ1、ステップ2でLDLコレステロール(non-HDLコレステロール)が目標値に達したのちも中性脂肪が目標値(120 mg/dL未満)に達しない場合、およびステップ3の段階で中性脂肪が目標値に達していない場合には、イコサペント酸エチルを併用する。

また、全経過を通じ、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。

薬物の減量、中止は担当医師の判断で行う。その際、どの薬剤を中止するか、もしくはどの程度減量するかに関しては、担当医師の判断に任せる。またアトルバスタチンからピタバスタチン、ロスバスタチンへの変更、ピタバスタチンからアトルバスタチン、ロスバスタチンへの変更、ロスバスタチンからアトルバスタチン、ピタバスタチンへの変更については担当医師の判断で随時実施してよい。

脂質目標値達成後の管理

上記期間以降も目標値を達成している場合は、各ステップでの治療をそのまま継続する(ただし、薬物の減量、中止は担当医師の判断で行ってよい)。

その後脂質の値が目標値を上回るようになった際には以下のような治療を行う。

ステップ1、2の治療を行っている場合には、可能であれば同一ステップ内での薬剤の増量・追加(イコサペント酸エチル)、もしくは食事・運動療法の強化等を行い、脂質の値(LDL-コレステロール(non-HDLコレステロール)、中性脂肪)が3回続けて目標値を上回った場合には、次のステップの治療を行う。

ステップ3の治療を行っている場合には、可能であれば薬剤の増量、もしくは食事・運動療法の強化等を行い、目標値を達成するよう治療を行う。

注：登録時に強化療法群に割付られた症例が、フィブラートを服用していた場合、これ

を中止する。登録時に脂質代謝異常の項目に該当しなかった場合、目標を達成していれば治療をそのまま継続する。脂質代謝異常の項目に該当しなかったが目標を達成していない場合には治療を継続し3ヶ月間経過を観察する。観察期間終了時に目標を達成している場合はその治療を継続するが、その後目標値を上回った時点で脂質代謝異常に対する投薬をすべて中止し、アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチンのいずれか1製剤の投与を開始する。投与量は担当医師の判断に任せ、投与量によりステップ1または2に入り、その後は脂質の治療ステップに従う。

8.4.2 従来治療群

従来治療群では、脂質コントロールの目標値を「LDL コレステロール 120 mg/dL 未満、かつ中性脂肪 150 mg/dL 未満」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 100 mg/dL 未満とする。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 non-HDL 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 100 mg/dL 未満」とした。

8.5 その他の治療

強化療法群、従来治療群ともに、被験者に心血管病変の既往がある場合、糖尿病診療ガイドラインに基づき低用量アスピリン(腸溶錠)などの抗血小板薬、抗凝固薬の投与を行う。既にこれらの薬剤が投与されている場合は強化療法群、従来治療群ともその投薬を継続する。

8.2, 8.3, 8.4 に規定した血糖値、血圧、脂質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(心筋梗塞または脳卒中、冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈形成術、脳血行再建術^{*1}、脳血管再建術^{*2})の既往の有無、男女比、年齢(60歳以上、60歳未満)、HbA_{1c}(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^{*1}

	同意 取得時 ^{*2}	本登録時	定期 来院時 ^{*3}	6ヶ月 ごと	12ヶ月 ごと
身長		○			○
ウエスト周囲径		○			○
体重		○	○	○	○
血圧	○	○	○	○	○
血糖, HbA _{1c} ^{*4}	○	○	○	○	○
総コレステロール, LDL-C ^{*5} (non-HDL-C ^{*6}), HDL-C, 中性脂肪	○	○	○	○	○
血液学検査 ^{*7} , 肝・腎機能検査 ^{*8} , CPK, 血清電解質(Na, K ^{*9} , Cl)	○	○	○	○	○
尿中アルブミン ^{*10} , 尿中クレアチ ニン(同一検体で測定)		○	(○) ^{*11}	○	○
BNP	(○) ^{*12}				
胸部X線, 心電図, 眼底検査	○				○
中央で集中測定する項目 ^{*13}		○			○

注) ^{*1} 同意取得時(同意取得時から仮登録を行う前まで), 本登録時および12ヶ月ごとに実施する検査の血液検査は空腹時に行う。

^{*2} 同意取得時の検査は, 同意取得時から仮登録を行う前までに実施する。

なお, 必要な項目は血圧, HbA_{1c}, 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

胸部X線, 心電図, 眼底検査(眼科医が検査)

(これら3項目は同意取得日の半年前までの検査結果を用いてよい)

肝・腎機能検査(血清クレアチニン), BNP(除外基準に該当する可能性がある場合のみ)。

^{*3} 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。

^{*4} 安定型のみを測定し, 標準検体で補正する。

^{*5} 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。

但し, 中性脂肪が400mg/dL以上の場合には使用不可

^{*6} non-HDL-C=総コレステロール-HDL-Cにより算出

^{*7} 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

^{*8} AST, ALT, γ-GTP, LDH, BUN, 血清クレアチニン

^{*9} Kが5.6~5.9mEq/Lの場合, 再検査を実施する。Kが6.0mEq/L以上の場合, 再検査を実施し, かつ適切な処置を行う。

^{*10} 尿中クレアチニン1g当たりの排泄量。本登録時および12ヶ月ごとに実施する検査は早朝尿で行う。

- *¹¹ 腎症イベント発生時には3ヶ月以内に早朝尿にて再検査で確認する(10.3項参照)。
- *¹² 除外基準に該当する可能性がある場合(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)
- *¹³ 項目および実施時期は第9.6項に記載した。

[各種検査実施日の許容範囲]

- ・ 定期来院時, 6ヶ月ごと, 12ヶ月ごとに実施する検査(胸部X線, 心電図, 眼底検査を除く)については基準日の±1ヶ月以内に実施する。
- ・ 胸部X線, 心電図, 眼底検査については, 仮登録時は同意取得日から半年前までの検査結果を用いてよい。また, 12ヶ月ごとに実施するこれらの検査においては基準日±2ヶ月以内に実施する。
- ・ 本登録は, 同意取得日の翌日以降3ヶ月以内に実施する。

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

担当医師は, 被験者の同意取得後, 仮登録を行うまでに以下の項目を調査する。血液検査は空腹時に行う。

血圧

HbA_{1c}, 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

胸部X線, 心電図, 眼底検査(眼科医が検査)

(これら3項目は同意取得日の半年前までの検査結果を用いてよい)

肝・腎機能検査(血清クレアチニン), BNP(除外基準に該当する可能性がある場合のみ)。

9.2 本登録時に調査する項目

担当医師は, 被験者の本登録時に以下の項目を調査する。血液検査は空腹時に行う。

身長, 体重, 血圧, ウエスト周囲径

空腹時血糖, HbA_{1c}, 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, 尿中アルブミン(早朝尿で測定する), 尿中クレアチニン(尿中アルブミンと同一検体で測定), 家族歴, 既往最大体重, 罹病期間

9.3 定期的な来院時に調査する項目

以下の項目を調査する。血液検査は空腹時でなくとも可とする。

体重, 血圧

血糖, HbA_{1c}, 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

9.4 6ヶ月間隔で調査する項目

以下の項目を調査する。血液検査は空腹時でなくとも可とする。

体重, 血圧

血糖, HbA_{1c}, 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

尿中アルブミン, 尿中クレアチニン(尿中アルブミンと同一検体で測定)

9.5 12ヶ月間隔で調査する項目

以下の項目を調査する。血液検査は空腹時に行う。

身長, 体重, 血圧, ウエスト周囲径

空腹時血糖, HbA_{1c}, 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

胸部 X 線, 心電図, 眼底検査 (眼科医が検査)

(これら 3 項目は基準日の±2ヶ月の検査結果を用いてよい)

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, 尿中アルブミン(早朝尿で測定する), 尿中クレアチニン(尿中アルブミンと同一検体で測定)

9.6 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, グリコアルブミンは中央で一括して測定する。測定は定期検査と同一の検体で行うこととする。測定時期は高感度 CRP, インスリン, グリコアルブミンは本登録時と 12ヶ月ごと, アディポネクチンは本登録時と試験終了時とする。

9.7 その他の調査

被験者に対してアンケート調査（DHQ, SF-36, PAID, BDI, PFRF-SCL）を行う。調査時期は本登録前*¹, 1年後, 3年後である。試験終了時にもアンケートを施行する。詳細は別途記載する。

注) 本登録前*¹ 同意取得後, 本登録時まで実施する。

9.8 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。

エンドポイント判定のために, 心筋梗塞または冠動脈イベントがみられた場合には, 当該被験者の適格性判定に用いた心電図チャートの写しおよびイベント発生時の心電図チャートの写しをデータセンターに提出する。心電図チャートの写しは, 被験者個人が特定不可能な状態でデータセンターに提出する。

9.9 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_{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。

9.10 一斉調査

本試験期間中, イベントの発生状況を調査するための一斉調査を定期的実施し, 本試験が計画通りに進捗しているかについて確認する。

一斉調査では, 調査対象期間中に起こったイベントについて調査を行う。調査項目は, イベント名, その発生日, イベント判定に関する検査日およびイベントの内容, イベントなしの場合はその旨と最終確認日とする。