

- e. データセンター
- ・ 主任研究者は、データセンターを運営する者を公募し、研究リーダーを含む選考のための委員会を設けてこれを選定する。
 - ・ データセンターは、CRC を組織して臨床研究に関するデータを集積し、臨床研究の期間、データ受信及び蓄積の機能を受け持つ。
 - ・ データセンターは、匿名化した後に入力された患者データのみを取り扱うものとする（連結可能匿名化）。
 - ・ データセンターは、集積した臨床研究に関するデータを整理し、研究グループ統計家による統計解析を支援する。
 - ・ データセンターは、診療達成目標遵守支援システムを構築し運用する。
 - ・ データセンターは、診療達成目標遵守支援システムに集積された連結可能な匿名化された情報を診療支援センターに提供する。
- f. 診療支援センター
- ・ 主任研究者は、診療支援センターを運営する者を公募し、研究リーダーを含む選考のための委員会を設けてこれを選定する。
 - ・ 診療支援センターは、かかりつけ医の指示に従って患者に対する食事療法及び運動療法に関する支援サービスと受診促進支援サービスを実施する。
 - ・ 診療支援センターは、データセンターから提供された匿名化された患者情報を、患者の個人情報と連結し、かかりつけ医及び患者に提供する。
 - ・ 診療支援センターは、個人情報を適切に扱う責を負う。
 - ・ 診療支援センターにおいて患者の指導を行うオペレーター（保健師、看護師、管理栄養士、糖尿病療養指導士等）は、糖尿病に関する専門的な知識について研修を受ける。この研修は、研究リーダーが作成する教育プログラムに従って行われる。
- g. 運営委員会
- ・ 運営委員会は、財団理事長が委嘱する委員 15 名以内をもって構成され、財団理事長の諮問を受け、次の各号に掲げる事項を審議し、財団理事長に答申する。
 - 1) 戦略研究への参加を申請する者の評価に関する事
 - 2) 研究実施体制の整備に関する事
 - 3) 戦略研究計画に関する事
 - 4) 戦略研究の予算及び決算に関する事
 - 5) その他、戦略研究の運営に係わる基本事項に関する事
 - ・ 運営委員会の委員長は財団理事長が指名する。
 - ・ 財団理事長は、各委員会（運営委員会を除く）における審議結果、および各委

員会からの報告事項を運営委員会に報告する。

h. 中央倫理委員会

- ・ 「国際協力医学研究振興財団」は、ヘルシンキ宣言を遵守した医学研究を実施する目的で中央倫理委員会を設置する。
- ・ 本委員会は、財団理事長の指名する次の各号に掲げる者をもって構成する。
 - 1) 委員長 1名
 - 2) 委員 次に該当するものを含む。
 - (a) 臨床試験の専門家 2名以上
 - (b) 医学分野の専門家 2名以上
 - (c) 医学分野以外の者
 - (i) 法律学の専門家等人文・社会科学の有識者 1名以上
 - (ii) 一般の立場を代表する者 1名以上
 - (d) その他、財団の理事長が指名するもの。

- ・ 中央倫理委員会は、財団理事長の諮問を受け、審査の対象とされる医学研究が倫理的及び科学的に妥当であるかどうかを審査し、文書により答申する。また、試験評価委員会、安全性評価委員会、進捗管理委員会、実施機関に設置された倫理委員会等から報告された内容について、倫理的及び科学的に妥当であるかどうかを審査し、当該研究の継続の承認、または変更・中止の勧告を行う。
- ・ なお、本研究では Central IRB 形式で行うものとし、本プロトコルの審査は中央倫理委員会で実施する。

i. 試験評価委員会

- ・ 試験評価委員会は、研究開始後、進捗状況について進捗管理委員会と連絡をとりながら、試験継続、公表の是非を勧告することを前提とした中間評価（中間解析結果の評価）が必要となった場合、これを実施したうえで、必要な対応を主任研究者、財団事務局、研究リーダーに勧告する。
- ・ 試験評価委員会の委員長は委員の互選により定める。委員長は、評価委員会を招集し議長となる。
- ・ 試験評価委員会の会議には試験評価委員以外に、財団事務局、進捗管理委員、研究リーダーおよび研究リーダーが指名した者（独立統計解析者を含む）が出席する。
- ・ 委員長は会議に先立ち、議事録担当委員を選出する。委員長は議事録担当委員

を兼ねることができる。

- ・ 研究課題の審査の前に、研究リーダーが研究の概要ならびに研究に関連する新たな知見があればそれらを含めて説明する。
- ・ 進捗管理委員はモニタリングに関する情報を報告する。
- ・ 審査の前には試験評価委員と独立統計解析者以外は退出し、中間解析結果を独立統計解析者が説明し、検討を行う。試験評価委員会は、委員の合議の上で「中止」あるいは「継続」の勧告を決定する。
- ・ 賛否が分かれた場合には、多数決とし、同数の場合には議長が議決する。
- ・ 議事録担当委員は、審議の内容を要約して記録し、中間解析結果とともに封印する。
- ・ 審議終了後、勧告内容を主任研究者、財団事務局、研究リーダーに通知する。
- ・ 中間解析の内容ならびに審議内容は、試験を中止する勧告あるいは、最終解析が終了するまで公表してはならない。

j. 進捗管理委員会

- ・ 進捗管理委員会は、中間解析以外の臨床試験のモニタリングに関する審査を行う。このモニタリングはデータセンターを通じて行うセントラル・モニタリングと、モニターが研究実施施設に赴いて実施するオンサイト・モニタリングを意味する。
- ・ 進捗管理委員会の委員長は、財団理事長が指名する。
- ・ 進捗管理委員会は会議以外に、電話・郵送文書・電子メール等の適正な媒体による会議に基づき運営することができる。
- ・ 進捗管理委員会は、試験の進捗状況としてデータセンターより、対象者登録状況、組み入れ基準への適切性、重篤な有害事象の発生状況、割付をマスクしたエンドポイントの発生状況について月次に報告を受ける。進捗管理委員会は、研究が安全に適切に実施されているか審査し、その結果を主任研究者に報告する
- ・ 進捗管理委員会は、研究の進捗について科学性や倫理性等に関わる問題が生じた場合は、その旨を主任研究者に報告するとともに研究リーダーに連絡し、各研究グループ、研究支援組織と解決方法について協議する。

k. 安全性評価委員会

- ・ 主任研究者から審査依頼を受けて、安全性評価委員会は、報告が定められた有害事象について、有害事象への対応、プロトコル治療との因果関係の有無について審査し、主任研究者に報告する。
- ・ 安全性検討委員会の委員長は、財団理事長が指名する。

- ・ 主任研究者は、安全性評価委員会で検討すべき有害事象が報告された場合には、速やかに安全性評価委員会事務局に審査依頼をし、事務局は速やかに 2 名以上の委員に経過を郵送あるいは宅配便で伝達する。
- ・ 主任研究者および安全性評価委員会事務局は、有害事象の緊急報告内容が不十分と判断される場合には、担当医に報告内容の詳細説明等を求めることができる。
- ・ 審査依頼を受けた委員は速やかに安全性評価委員会事務局に検討結果を返答し、委員長は検討結果をまとめる。その内容が試験継続の可否に影響、あるいは研究計画書の改訂が必要と判断される場合には、速やかに主任研究者に報告する。上記以外の場合には、定期的に主任研究者に報告する。
- ・ 主任研究者は、安全性評価委員会から、重篤な有害事象とプロトコル治療との因果関係が否定できない重篤な有害事象が発生したとの報告を受けた場合には、直ちに研究リーダー及び研究事務局に審査結果を伝え、対応するように指示をする。また必要があれば中央倫理委員会等へ審査を依頼する

14. 研究における安全性評価

a. 重篤な有害事象の定義

- ・ 有害事象とは、研究期間中に被験者に新たに出現、または増悪した医療上のあらゆる好ましくない出来事を示す。臨床検査の異常、偶発症、糖尿病関係の合併症などが含まれる。本研究では、以下に該当するものを重篤な有害事象と定義する。
 - 1) 死亡に至るもの
 - 2) 生命を脅かすもの
 - 3) 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
 - 4) 永続的もしくは重大な障害・機能不全に陥るもの
 - 5) 先天異常を来すもの
 - 6) 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。

b. 報告の手順

- ・ 重篤な有害事象が発現した場合、かかりつけ医は、試験との関連性にかかわらず、データセンターにその内容を報告する。
- ・ データセンターは、報告内容をすみやかに研究リーダーに通知する。(原則として重篤な有害事象の発現を確認してから 72 時間以内とする。)
- ・ なお、個々の医療施設の長への報告期限については、各医療施設が定める規定に従うこととする。

c. 研究リーダー及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及び参加医療施設に連絡する。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、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、医療施設から送付された「重篤有害事象報告書」もあわせて送付

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

- 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。
- 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

3. 糖尿病予防のための戦略研究課題 3

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 (J-DOIT3)

糖尿病予防のための戦略研究課題 3

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 (J-DOIT3)

課題 3 研究リーダー 東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科
門脇 孝

研究要旨：わが国は男女ともに世界の最長寿国（WHO：2006年版「世界保健報告」）となったが、反面、これまでどの国も経験したことがないスピードで超高齢化社会を迎えようとしている。このため、厚生労働省は「健康フロンティア戦略」を策定して2005～2014年までの10年間で「明るく活力ある社会」と「健康寿命の延伸」をめざして、糖尿病を含む8疾病の予防・改善を目的とする大規模臨床研究を実施することとなった。そのうちの一つが「糖尿病予防のための戦略研究 J-DOIT (Japan Diabetes Outcome Intervention Trial) J-DOIT1・J-DOIT2・J-DOIT3」である。J-DOIT3は2型糖尿病で高血圧または脂質代謝異常のある患者2542人を、血糖値・血圧・脂質に対して従来治療（従来治療）を受けると、目標をより厳しく設定した強力な治療方法（強化療法）を受けるとに割り付け、心筋梗塞、脳卒中などの大血管合併症の発症を強化療法群において30%抑制することを目標としたランダム化比較試験である（登録期間2.75年）。これまでに細小血管合併症の抑制に成功した臨床試験はあるが、大血管合併症を抑制する有効な治療法は世界的にみてもいまだに確立されていない。したがって、J-DOIT3の結果によりはじめてのエビデンスに基づいた大血管合併症抑制法を、わが国から世界に向けて発信することが期待される。

協力研究者氏名	所属施設名及び職名
山崎 義光	大阪大学先端科学イノベーションセンター 招聘教授
北風 政史	国立循環器病研究センター 部長
北川 泰久	東海大学医学部附属八王子病院 院長
新井 昌史	群馬大学 准教授
西上 和宏	済生会熊本病院 副部長
羽田 勝計	旭川医科大学 教授
宮田 敏男	東北大学 教授
槇野 博史	岡山大学 教授
古家 大祐	金沢医科大学 教授
佐藤 幸裕	自治医科大学 教授
北野 滋彦	東京女子医科大学 教授
加藤 聡	東京大学 准教授
植木 浩二郎	東京大学 准教授
永井 良三	自治医科大学 学長
伊藤 貞嘉	東北大学 教授
清野 弘明	せいの内科クリニック 院長
石橋 俊	自治医科大学 教授
片山 茂裕	埼玉医科大学 教授
本田 佳子	女子栄養大学 教授
齋藤 康	千葉大学 学長
渥美 義仁	東京都済生会中央病院 副院長
大橋 靖雄	東京大学 教授
河盛 隆造	順天堂大学 教授
佐々木 敏	東京大学 教授
柴 輝男	東邦大学医療センター大橋病院 教授
宮地 元彦	独立行政法人 国立健康・栄養研究所 リーダー
加来 浩平	川崎医科大学 教授
荒木 栄一	熊本大学 教授
伊藤 千賀子	グランドタワーメディカルコート 所長
石井 均	天理よろづ相談所病院 部長

A. 研究目的

平成19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890万人、「糖尿病の可能性を否定できない人」を合わせると約2,210万人であり、その中で血糖値が適切な水準（hemoglobin A1c(National Glycohemoglobin Standardization) [HbA1c(NGSP)]<6.9%）に管理されている受療者は約90万人に過ぎない。糖尿病の合併症には網膜症、腎症、神経障害に代表される細小血管合併症と、心筋梗塞や脳卒中を引き起こす大血管合併症とがあるが、いずれの発症頻度も高く合併症が重症化すると患者のQOLは低下し、死に至ることもある。また糖尿病患者の増加により、合併症治療のために費やされる医療費も年々上昇してきている。こうした国内の現状を考えると、合併症の発症・進展予防のための糖尿病の適切な管理方法を確立することは必須である。

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ており、UKPDS（United Kingdom Prospective Diabetes Study）をはじめとするこれまでの大規模臨床試験の結果から、血糖値を改善することによって細小血管合併症が有意に抑制されることが証明されてきた。大血管合併症に関しては、2005年に血糖降下薬の一種のチアゾリジン誘導体（TZD）を用いた大血管症発症予防研究 PROactive（PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events）にて、TZD投与により大血管合併症を抑制できることが示された。また小規模な試験ではあるがSteno-2 Studyにて、血糖値・血圧・脂質の複合的な強化療法が糖尿病の大血管合併症を抑制することが示唆されている。さらに2008年になり、厳格血糖コントロールにより大血管合併症が抑制できるかどうかを検討するACCORD（Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes）、ADVANCE（Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation）、VADT（Veterans Affairs Diabetes Trial）等の試験結果が発表されたが、いずれも血糖コントロールによる大血管合併症の効果について有意な結果を出すことはできなかった。

我が国でも細小血管合併症の抑制を評価した臨床試験は実施されているものの、大血管合併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合併症のリスクを減少させるかは明らかにされていない。このような背景から、本試験は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血糖値・血圧・脂質を強力に管理する強化療法が従来の治療方法よりも糖尿病に伴う大血管合併症の発症・進展予防に優れることを検証することを目標としている。

評価項目に関しては、研究当初より主要評価項目を「心筋梗塞、脳卒中、死亡のいずれかの発生」、副次評価項目を「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」と設定して研究を進めてきた。しかし登録開始後約3年半目の一斉調査にて、主要評価項目に相当するイベント発症が少なく、強化療法群と従来治療群の主要評価項目イベント発症の差を30%検出することが困難であることが分かってきた。

そこで2010年3月、研究の趣旨を変えずにイベント数を確保できるような新しい主要評価項目を中央倫理委員会に提案し、許可後、変更に至った。なお、主要評価項目の変更に伴い、副次評価項目も変更となった。新しい主要評価項目は「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」であり、新しい副次評価項目は「心筋梗塞、脳卒中、死亡のいずれかの発生」、「下肢血管イベント(下肢切断、下肢血行再建術)の発生」、「腎症の発症または増悪」および「網膜症の発症または増悪」である。

B. 研究方法

本試験はHbA1c(NGSP)が6.9%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。症例の選択基準は、2型糖尿病(HbA1c(NGSP)≥6.9%)に加えて、高血圧(降圧薬服用中の場合: 血圧≥130/80 mmHg、降圧薬服用なしの場合: 血圧≥140/90 mmHg)、脂質代謝異常(LDL-C≥120 mg/dl、またはトリグリセリド(TG)≥150 mg/dl、またはHDL-C<40 mg/dl)のいずれかまたは双方をもち、かつ除外基準に該当しない症例としている。従来治療群の各パラメータの目標値は日本糖尿病学会が定めている現行の目標値とした。一方強化療法群では、先行する研究の成果をふまえて、血糖値(HbA1c(NGSP)<6.2%)、血圧<120/75 mmHg、脂質(LDL-C<80 mg/dl、TG<120 mg/dl)という目標値を設定した。これらの目標値を達成するために作成されたプロトコールに沿って、生活習慣への介入、および血糖値・血圧・脂質に対する段階的な薬物療法を行っている。生活習慣への介入に関しては、目標とすべき体重、摂取カロリー、塩分摂取量、運動量等を細かく設定しているため、達成援助のための自動血圧計、加速度計、血糖自己測定機器・消耗品(強化療法群のみ)を貸与・給付している。またDPP(diabetes prevention program)にて使用された生活習慣改善のためのカリキュラムを参考にJ-DOIT3独自のプログラムを作成し、生活習慣の改善のバックアップをすることにも重点を置いている。

ここでHbA1cの表記に関して述べたい。2010年以降、我が国以外のほとんどの国々で臨床・学術の両面に広く用いられているNational Glycohemoglobin Standardization Program(NGSP)と、我が国で用いられてきたJapan Diabetes Society(JDS)との差が約0.4%あることが明らかとなってきた(JDS値の方が約0.4%低い)。この問題を解決するため、従来までのHbA1c(JDS)に0.4%を加えたHbA1c(NGSP)が、2010年7月1日からは主に著作・論文・発表の中で、2012年4月1日からは日常臨床でも用いられることになった。J-DOIT3研究でもHbA1c(NGSP)を使用することとし、これに伴いプロトコールの記載も変更した。

生活習慣を改善しても各目標値に達しない症例には、段階的に薬物療法を強化していくステップアップ治療を行っている。血糖値に関しては、ステップ1ではBMI(body mass index)に応じてインスリン抵抗性が主体と考えられる場合には主にTZDを、インスリン分泌低下が疑われる場合にはインスリン分泌促進薬を投与し、目標に達しない場合にはステップ2としてTZDとインスリン分泌促進薬を併用している。それでも目標に達しない場合には、ステップ3としてインスリン療法を開始している。また2011年1月よりDPP-4阻害薬が、2011年7月よりGLP-1受容体作動薬が治療薬として加わり、DPP-4阻害薬は各薬剤の添付文書に従ってどのステップでも使用可能とし、GLP-1受容体作動薬は特に肥満がある場合に、ステップ1およびステップ2において使用を推奨することとしている。血圧に関しては、ステップ1ではアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)あるいはアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬を最大用量まで投与し、目標に達しない場合にはステップ2として長時間作用型Ca拮抗薬(CCB)を追加し、さらにステップ3ではその他の降圧薬を投与する。脂質に関しては、ステップ1ではストロングスタチンの常用量を投与し、ステップ2では同薬を最大用量まで増量し、ステップ3では陰イオン交換樹脂、 ω -3脂肪酸製剤のいずれかまたは双方を適宜追加する。

これらのきめ細かなステップアップ治療により、強化療法群、従来治療群のいずれに割り当てられた場合でも血糖値・血圧・脂質の各パラメータで良好なコントロールが得られている。また生活習慣の改善が順調であるため、強化療法群の薬物療法による低血糖の頻度は従

来治療群と比べると確かに多いが、重篤な低血糖発作はほとんどみられていない。これは患者が日々の食事・運動療法を記録しながら実践し、また自己血糖測定による自己管理をしつつ積極的に治療に取り組み続けていることが何よりも大きい。また、参加施設の医師やコメディカルの患者指導も大いに貢献していると思われる。また本研究では、上記のような厳格な糖尿病治療が患者の QOL に与える影響を調査することで、患者にとって真に良い治療方法を探っていく予定である。

J-DOIT3 は前記のようにあらかじめ目標やプロトコルの概略が決まっているアウトカムスタディである。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：黒川清班長）によって、2005～2010 年度までの研究として立案されたが、研究リーダーの公募などの遅れもあり、2006 年度より実質的にはスタートとなった。症例登録期間は 2009 年 3 月までで登録患者は 2,542 名、追跡期間は 2013 年 3 月までの予定であった。しかし 2012 年半ば時点での主要評価項目のイベント数は、当初期待した数の約半分の 133 件に留まっており、仮説の検証が十分にできない状況であることが判明した（本研究の参加施設の血糖、血圧、脂質のコントロール状況が良いことが理由の 1 つかもしれない）。仮説の検証を検出パワー 0.80 にて行うには 250 件の主要評価項目のイベント数が必要であり、この数の主要評価項目のイベント数を確保するためには、更に 3.4 年の試験期間の延長が必要であると算出された。

本研究は戦略研究企画検討会にて、「J-DOIT3 研究は科学的にも行政的にも至適な血糖管理レベルを、海外の大規模臨床試験との比較に耐えうる質で検証している。発生イベント数が予想を下回ったため、エンドポイントの変更や期間延長を余儀なくされている問題も発生しているが、海外の糖尿病患者を対象とした血管合併症抑制試験では、介入期間を超えた長期間コホート観察により、数多くの新たな知見が得られており、本研究も登録症例を継続的に追跡することにより、将来的に我が国独自の研究成果を蓄積していくことが期待される」という評価を得た。また第 14 回中央倫理委員会（2012 年 6 月）では、「250 件の主要評価項目のイベント数の発生を観測してから最終解析を行なう方が統計的には合理的で、研究の意義が失われることもない。これまで膨大な人手と研究費を投資してきた研究であり、十分な結果が出ると予想される時期まで行なった方がいい」という意見を頂いた。これらの経緯を経て、第 15 回中央倫理委員会（2012 年 12 月）にて、本研究を主要評価項目のイベント数が 250 件に達するまで継続することが承認された。試算上は 3.4 年の延長であるため、試験参加者には「試験予定参加期間は 2016 年 3 月頃まで」と記載された新しい同意説明文書に承諾をいただいている最中である。

（倫理面への配慮）

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 16 年厚生労働省告示第 459 号）」及びこれに関連する通知（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。また中央倫理委員会、施設倫理審査委員会が設置されており、被験者本人からの文書による同意取得を行っている。

C. 健康危険情報

平成 23 年 6 月フランス当局が実施していた CNAMTS 疫学研究の全体解析において、ピオグリタゾンを投与された患者では非投与患者に比べて膀胱癌の発症率が有意に高くなる(ハザード比 1.22、95% CI 1.05-1.43)という報告がなされた。また米国の KPNC 研究の中間解析

にて、ピオグリタゾンによる膀胱癌発症リスクについては有意な上昇は認めないものの、ピオグリタゾンの投与量及び投与期間が増加すると膀胱癌のリスクは高まり、投与期間が 24 ヶ月以上ではハザード比は 1.4(95% CI 1.03-2.0)という報告もなされた。この報告後直ちに J-DOIT3 研究における膀胱癌の発生状況を調べたところ、全症例の約半数でピオグリタゾンの服用歴があったが、膀胱癌を持つ計 7 症例のうち、ピオグリタゾンの服薬歴があるのは 2 例のみであり、ピオグリタゾンと膀胱癌発生の相関は得られなかった。また我が国では厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知(薬食安発 0624 第 1 号、平成 23 年 6 月 24 日付)に基づき「ピオグリタゾン使用上の注意」が改訂され、膀胱癌治療中の患者にはピオグリタゾンの投与を避ける、等の使用注意事項が加わった。本研究では慎重に経過をみながら、厚生労働省の通知に沿った範囲で引き続きピオグリタゾンの投与を続けることとした。2012 年 8 月時点では、膀胱癌を持つ計 11 症例のうちピオグリタゾンの服薬歴があるのは 5 例であり、ピオグリタゾンと膀胱癌発生の相関は得られていない。

また、2012 年 11 月末時点で、骨折の発生率が従来治療群で 1000 人年あたり 11.7 件に対し強化療法群では同 16.2 件であり、統計学的に有意な差を認めた ($p = 0.032$)。本試験の治療薬であるピオグリタゾンは骨折との関連が指摘されているが、ピオグリタゾンの内服歴のない症例での発生率が 1000 人年あたり 14.9 件であるのに対し、内服歴のある症例での発生率は同 12.6 件と、明らかな差を認めておらず ($p = 0.27$)、また低血糖や低血圧の伴う転倒の報告もないため、強化療法群で骨折が増加している理由については現在のところ明らかではない。今後も注意深く経過観察していく予定である。

2012 年 12 月までに発生した重篤な有害事象は従来治療群 754 件(385 例)、強化療法群 615 件(362 例)である。このなかで試験治療と因果関係があるとされた有害事象は、従来治療群 158 件(12.4%)、強化療法群 120 件(9.4%)で、特に群間で有意に差があるものや、本試験に特徴的と思われるものは無かった。意識障害を伴ったり入院が必要となるような「重篤な低血糖」は重篤な低血糖発作は強化療法群で 3 例、従来治療群で 2 例のみであった。

D. 研究発表

1. 総説

- 1) 植木浩二郎:【メタボリックシンドローム Up to Date】メタボリックシンドロームを合併した 2 型糖尿病の管理の仕方. 月刊糖尿病 2(4):70-74, 2010 .03.
- 2) 植木浩二郎:【2 型糖尿病治療の新時代 治療薬選択のパラダイムシフト】 2 型糖尿病治療薬選択の考え方 血管合併症抑制からの視点. 月刊糖尿病 2 (5) :23-26, 2010.04.
- 3) 門脇孝: 糖尿病大血管症発症・進展制御のための糖尿病治療戦略. 日本臨床 68(5):788-795,2010.05.
- 4) 岡崎由希子, 植木浩二郎, 門脇孝:【糖尿病大血管症 エビデンスに基づく発症・進展制御】 我が国における糖尿病大血管症発症・進展制御のエビデンス 発症・進展予防に対する介入試験からの知見 糖尿病大血管合併症抑制の戦略研究(J-DOIT3)(解説/特集).日本臨床 68(5):861-864, 2010.05.

- 5) 植木浩二郎：【対糖尿病合併症のイノベーション 成因から管理、治療まで】糖尿病からみた心疾患対策 食後高血糖への経口血糖降下薬の選択と使い方. 糖尿病 UP-DATE26:32-41, 2010.06.
- 6) 植木浩二郎：【糖尿病と大血管障害】Ⅲ.治療 大血管障害予防の血糖管理 インスリン抵抗性改善薬. 月刊糖尿病 2(9):78-82, 2010.08.
- 7) 岡崎由希子：【NAVIGATOR 糖尿病ナビゲータ】糖尿病統合治療のエビデンス Steno-2 . メディカルレビュー社:280-281, 2010.09.
- 8) 門脇孝：厚生労働省糖尿病戦略研究 J-DOIT3 糖尿病診療 2010. 日本医師会雑誌 139:S334-S337, 2010.10.
- 9) 植木浩二郎：【糖尿病診療 2010】糖尿病の早期治療 早期治療の意義 血管合併症予防の観点から. 日本医師会雑誌 139(特別 2):S114-S117, 2010 .10.
- 10) 岡崎由希子, 植木浩二郎：【糖尿病性細小血管症(第2版) 発症・進展制御の最前線】大規模試験から得られた発症・進展制御のエビデンス J-DOIT3 糖尿病性細小血管症(解説/特集).日本臨床 68(9) :87-90, 2010.11.
- 11) 植木浩二郎, 岡崎由希子：【糖尿病診療 Update いま何が変わりつつあるのか】大規模臨床試験から見えること 血糖介入試験と心血管リスク. Medicina47(12):1954-1959, 2010.11.
- 12) 門脇孝：最近のエビデンスに基づく糖尿病治療戦略. Medical Practice 28(1):12-19, 2011.01.
- 13) 植木浩二郎：【メタボリックシンドローム(第2版) 基礎・臨床の最新知見】予防・管理・治療 治療法開発の今後の展望 シグナル伝達分子を標的とした治療の展望. 日本臨床 69 (増刊 1):700-704, 2011.01.
- 14) 笹子敬洋, 植木浩二郎, 門脇孝：大血管症予防のためには－糖尿病治療を理解するうえでの基礎知識－.からだの科学 269:23-26, 2011.03.
- 15) 岡崎由希子：【特集 臨床医学の展望 2011 糖尿病学】12. 大血管症の成因と予防・治療の進歩. 日本医事新報 4535:63-64, 2011.03.
- 16) 笹子敬洋, 植木浩二郎, 門脇孝：【特集 糖尿病診療においてよく出くわす疑問点と考慮のポイント update】血糖コントロールはどこまで厳格にすべきか? 内分泌・糖尿病・代謝内科 32 (4) :331-336, 2011.04.
- 17) 岡崎由希子, 植木浩二郎：【次世代の2型糖尿病薬物治療】これからの糖尿病薬物治療、求められる理念 日本人にあった糖尿病治療(ガイドラインの理念). Mebio28(4): 86-90, 2011.04.