

|        |                        |    |
|--------|------------------------|----|
| 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       | 44 |
| 14.    | 倫理                     | 44 |
| 14.1   | 倫理基準の遵守                | 44 |
| 14.2   | 審査委員会                  | 45 |
| 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  | 48 |
| 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                  | 49 |
| 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               | 50 |
| 19.8   | 中央倫理委員会                | 50 |
| 20.    | 研究資金                   | 51 |

## 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 bod       | y mass index  |
| BNP           | B-type natriuretic peptide  |
| BUN           | blood urea nitrogen   |
| CPK cre       | atine phosphokinase   |
| CRP C-rea     | ctive protein   |
| DBP           | diastolic blood pressure  |
| DHQ           | Dietary History Questionnaire   |
| GAD           | glutamic acid decarboxylase   |
| GFR glo       | merular filtration rate   |
| $\gamma$ -GTP | $\gamma$ -glutamyltranspeptitase  |
| HbA1c h       | emoglobin A <sub>1c</sub> (glycosylated hemoglobin)                       |
| HDL-C h       | igh-density lipoprotein cholesterol                                       |
| LDH l         | actate dehydrogenase  |
| LDL-C l       | ow-density lipoprotein cholesterol  |
| non-HDL-C     | non high-density lipoprotein cholesterol                                  |
| PAID          | Problem Area in Diabetes Survey   |
| PHRF-SCL(SF)  | Public Health Reseach 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<sub>1c</sub> [HbA<sub>1c</sub>] < 6.9%）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<sub>1c</sub>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。

## 6. 試験デザイン

### 6.1 試験の構成

本試験は、HbA1c 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。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<sup>\*1</sup>、脳血管再建術<sup>\*2</sup>)の既往の有無、男女比、年齢、HbA1c 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、HbA1c 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<sup>\*1</sup>：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<sup>\*2</sup>：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主要評価項目のイベント数が 250 に達するまで観察する。

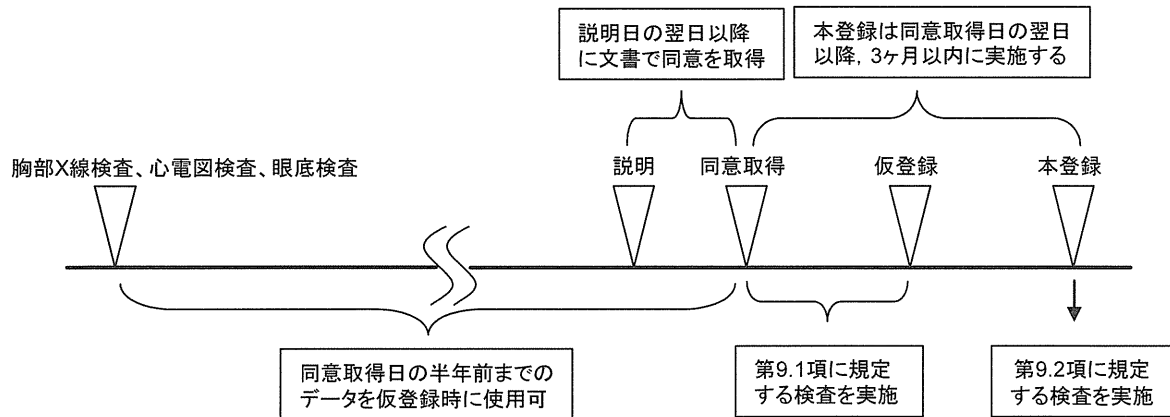


図. 本登録に至るまでの流れ

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 BM    | $I \leq 22$ BM  | $I \leq 24$                             |
| 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 Hb   | $A1c < 6.2\%$ Hb  | $A1c < 6.9\%$                           |
| 血圧 SBP   | $< 120$ mmHg  | $SBP < 130$ mmHg                        |
|          | かつ $DBP < 75$ mmHg  | かつ $DBP < 80$ mmHg                      |
| 脂質 LDL-C | $< 80$ mg/dL <sup>*1</sup>  | $LDL-C < 120$ mg/dL                     |
|          | 中性脂肪 $< 120$ mg/dL  | 中性脂肪 $< 150$ mg/dL                      |
|          | $HDL-C \geq 40$ mg/dL   |   |
|          | ただし, 冠動脈疾患の既往がある場合は $LDL-C < 70$ mg/dL <sup>*1</sup>  | ただし, 冠動脈疾患の既往がある場合は $LDL-C < 100$ mg/dL |

注) <sup>\*1</sup> 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)，追跡期間は主要評価項目のイベント数が 250 に達するまでとし，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 HbA1c が 6.9%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，本疾患が致死のおよび非致死の大血管症のハイリスク集団であるためである。「HbA1c が 6.9%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 HbA1c が 6.9%以上を「血糖コントロール不十分」とし，治療の徹底により 6.9%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「HbA1c が 6.9%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，HbA1c 6.2%未満を「コントロール優」，HbA1c 6.9%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, HbA1c が 6.9%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  $\alpha$  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: HbA1c 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  $\geq 140$  mmHg または拡張期血圧  $\geq 90$  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  $\geq 130$  mmHg または拡張期血圧  $\geq 80$  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)  $\geq 120$  mg/dL
- ② 中性脂肪  $\geq 150$  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\*<sup>1</sup>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\*<sup>1</sup>: 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（被験者の意思を確認できない場合には、家族、ないしその他の法定代理人による代諾でも可）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を確認する（来院を再開できるようであれば、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（被験者の意思を確認できない場合には、家族、ないしその他の法定代理人による代諾でも可）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（被験者の意思を確認できない場合には、家族、ないしその他の法定代理人でも可）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に、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HbA1cの目標値を6.2%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HbA1cが6.2%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、ビッグアナイド薬、スルホニル尿素薬、速効型インスリン分泌薬(グリニド)、 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬、DPP-4阻害薬、GLP-1受容体作動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」、DPP-4阻害薬とGLP-1受容体作動薬をあわせて「インクレチン関連薬」と表記する。

各ステップとも6ヶ月以内でHbA1c 6.2%未満またはHbA1c低下が1%以上なら治療を継続し、治療にもかかわらずHbA1cが目標値(6.2%未満)に達せず、かつ、この間のHbA1c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1、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)、 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬、DPP-4阻害薬の追加は、担当医師が判断して差し支えない。ビッグアナイド、GLP-1受容体作動薬の追加に関しては備考3を参照、インクレチン関

連薬の使用方法に関しては備考 4 を参照すること。

チアゾリジン誘導体はピオグリタゾンの場合は 1 日 30 mg を標準最大用量とするが担当医師が必要と判断すれば 45 mg まで増量することは可能である。ただし 30 mg から 45 mg への増量は慎重に行う。

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  $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬、DPP-4 阻害薬のいずれかまたは併用にて HbA1c 6.2%未滿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、GLP-1 受容体作動薬でも可）
- ②  $22 \leq \text{BMI} < 25$  の場合は、チアゾリジン誘導体（ビグアナイド薬、GLP-1 受容体作動薬でも可）、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、GLP-1 受容体作動薬でも可）

#### 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、GLP-1 受容体作動薬）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、GLP-1 受容体作動薬でも可）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。チアゾリジン誘導体、ビグアナイド薬、GLP-1受容体作動薬間での変更および併用は、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 :**

ビグアナイド薬、GLP-1受容体作動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。

- HbA1c 6.2%未満時にビグアナイド薬、GLP-1受容体作動薬を追加した場合
- チアゾリジン誘導体にビグアナイド薬、GLP-1受容体作動薬を追加した場合

ビグアナイド薬、GLP-1受容体作動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（ビグアナイド薬、GLP-1受容体作動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。

**備考 4 :**

インクレチン関連薬とSU薬等を併用する際には、低血糖の出現に十分注意し、各薬剤の添付文書に沿って使用する。またインクレチン関連薬は添付文書に従った使用方法をすること。

**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(HbA1c <6.2%)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、チアリゾン誘導体、ビグアナイド薬、GLP-1 受容体作動薬間での変更、同一分類内の異なる製剤への変更、 $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬、DPP-4 阻害薬、ビグアナイド薬および GLP-1 受容体作動薬の追加については、担当医師の判断で行うことができる。HbA1c $\geq$ 6.2%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 HbA1c <6.2%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 HbA1c $\geq$ 6.2%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(+ $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬、DPP-4 阻害薬のいずれかまたは併用)  
(ステップ 0 とみなす) → ステップ 1

1 剤(+ $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬、DPP-4 阻害薬のいずれかまたは併用)  
(ステップ 1 とみなす) → ステップ 2

2 剤(+ $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬、DPP-4 阻害薬のいずれかまたは併用)  
(ステップ 2 とみなす) → ステップ 3

注2：HbA1c の低下が 6 ヶ月以内に 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 HbA1c 6.2%未満あるいは HbA1c 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 HbA1c 6.9%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、HbA1c 6.2%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、HbA1c 6.9%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に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、 $\beta$  遮断薬、 $\alpha$  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 mm Hg 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 歳き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， $\omega$ -3 脂肪酸製剤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， $\omega$ -3 脂肪酸製剤を併用する。

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（ $\omega$ -3 脂肪酸製剤）、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を、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，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<sup>\*1</sup>，脳血管再建術<sup>\*2</sup>)の既往の有無，男女比，年齢（60歳以上，60歳未満），HbA1c（8.9%以上，8.9%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。

注) 脳血行再建術<sup>\*1</sup>：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<sup>\*2</sup>：血栓溶解