

## 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<sup>\*1</sup>

	同意 取得時 <sup>*2</sup>	本登録時	定期 来院時 <sup>*3</sup>	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, HbA1c <sup>*4</sup>	○	○	○	○	○
総コレステロール, LDL-C <sup>*5</sup> (non-HDL-C <sup>*6</sup> ), HDL-C, 中性脂肪	○	○	○	○	○
血液学検査 <sup>*7</sup> , 肝・腎機能検査 <sup>*8</sup> , CPK, 血清電解質(Na, K <sup>*9</sup> , Cl)	○	○	○	○	○
尿中アルブミン <sup>*10</sup> , 尿中クレアチ ニン(同一検体で測定)		○	(○) <sup>*11</sup>	○	○
BNP ( ) <sup>*12</sup>	○				
胸部 X 線, 心電図, 眼底検査	○				○
中央で集中測定する項目 <sup>*13</sup>		○			○

注) <sup>\*1</sup> 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。

<sup>\*2</sup> 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, HbA1c, 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)。

<sup>\*3</sup> 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。

<sup>\*4</sup> 安定型のみを測定し, 標準検体で補正する。

<sup>\*5</sup> 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400 mg/dL 以上の場合には使用不可

<sup>\*6</sup> non-HDL-C=総コレステロール-HDL-C により算出

<sup>\*7</sup> 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

<sup>\*8</sup> AST, ALT,  $\gamma$ -GTP, LDH, BUN, 血清クレアチニン

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

<sup>\*10</sup> 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。

- \*<sup>11</sup> 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)。
- \*<sup>12</sup> 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）
- \*<sup>13</sup> 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

HbA1c，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，HbA1c，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， $\gamma$ -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，HbA1c，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,  $\gamma$ -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, HbA1c, 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,  $\gamma$ -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, HbA1c, 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 $\pm 2$ 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,  $\gamma$ -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, 2012 年度末, 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を行う。調査時期は本登録前<sup>\*1</sup>, 1 年後, 3 年後, 試験終了時とする。また試験治療中止症例に関しては, 試験治療中止時にアンケート調査を施行する。詳細は別途記載する。

注) 本登録前<sup>\*1</sup> : 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、HbA1c、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。

## 10. 有効性の評価

### 10.1 主要評価項目

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。死亡の原因は問わない。

### 10.2 副次評価項目

以下の 1, 2, 3, 4 を副次評価項目とする。

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

### 10.3 エンドポイントの定義

#### A) 心筋梗塞

典型的な症状(持続する激しい胸痛など)，心電図変化，検査値異常(心筋酵素，トロポニン T の上昇)，画像所見(冠動脈造影，心筋シンチグラフィ，マルチスライス CT 等)のいずれかがあり，医師により診断されたもの。

#### B) 脳卒中

新規に出現した 24 時間以上持続する巣症状があり，医師により診断されたもの。(CT または MRI/MRA 等によって責任病変が確認されることが望ましい)

#### C) 腎症の発症または増悪

尿中アルブミン(尿中クレアチニン 1g あたりの排泄量とする)を

正常 (尿中アルブミン 30 mg/g・Cr 未満)

マイクロアルブミン尿 (尿中アルブミン 30 mg/g・Cr 以上 300 mg/g・Cr 未満)

マクロアルブミン尿 (尿中アルブミン 300 mg/g・Cr 以上)

の 3 段階に分類し，

- a. 正常からマイクロまたはマクロアルブミン尿への進展
- b. マイクロアルブミン尿からマクロアルブミン尿への進展
- c. 血清クレアチニン値が登録時の 2 倍以上に上昇
- d. 末期腎不全(永続的透析導入，腎移植)

のいずれかがおこった時点イベントの発生とする。

ただし，a, b については登録時に比し 30% 以上の増加を認めた場合 3 ヶ月以内に再検査し(早朝尿)を実施し，再検査(早朝尿)の値も登録時に比し 30% 以上増加した場合をイベントとする。c についても 3 ヶ月以内に再検査を実施する。

a, b, c いずれにおいても，イベント発生は 1 回目の時点とする。

また，尿中アルブミン値の変化および換算式から求めた GFR の年次低下速度をあわせ

て評価する。

D) 網膜症の発症または増悪

- a. 網膜症なしから非増殖性網膜症(単純性または前増殖性網膜症)または増殖性網膜症への進展
  - b. 非増殖性網膜症(単純性または前増殖性網膜症)から増殖性網膜症への進展
  - c. 網膜症が原因と考えられる失明
- のいずれかが、一眼もしくは両眼におこった時点をイベントの発生とする。

#### 10.4 エンドポイントの判定

大血管合併症，腎症，網膜症のそれぞれについて判定委員会を設置し，主要および副次評価項目の各イベントを定義する。

#### 10.5 イベントの報告

被験者が本試験に登録された後，エンドポイントに関する新たなイベントが認められた場合，担当医師はデータセンターに当該イベントを報告する。エンドポイント判定委員は，6ヶ月に1回開催する委員会で個々のイベントの内容を討議する。

主要または副次評価項目として設定したイベントが観察された場合も試験を継続し，他のイベントの発現を観察する。

## 11. 安全性の評価

### 11.1 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。

- ・ 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。

本試験では、試験開始後に新たに発現または悪化した症状、徴候に加えて、試験開始後に生じた臨床検査値の好ましくない変化を有害事象として扱う。

- ・ 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。

### 11.2 有害事象の収集

試験中、担当医師は以下の手順で有害事象を収集する。

手順 1 :

問診時に「この〇週間、何か気になる症状はありましたか」といった質問をし、被験者の自発報告を引き出す。

手順 2 :

問診またはチェックリストによって特定の症状の有無を確認する。ここで確認する症状は、低血糖、浮腫、動悸、息切れの 4 症状に限定する。

手順 3 :

被験者自身は自覚していない徴候を聴打診等によって収集する。さらに、臨床検査値またはバイタルサインの測定結果から臨床的に意味のある変化を同定する。どのような検査値等の変化を「臨床的に意味がある」とするかは、個々の担当医師の判断で決定してよい。

担当医師は、症状・徴候・臨床的に意味のある検査値の変化のうち、試験開始後に新たに発現または悪化したものを「有害事象」として扱い、適切な処置を行うとともに有害事象が消失、軽快または試験開始前の状態に復するまで調査し、有害事象の名称、発現日、程度、試験治療との関連性、重篤度、処置（試験薬剤の減量、中止、他剤の使用など）、転帰および転帰確認日を症例報告書に記載する。

なお、有害事象が消失、軽快または試験開始前の状態に復していない時点で、担当医師が追跡調査を不要と判断した場合は、その理由を症例報告書に記入する。

## 【設定根拠】

有害事象の収集方法を規定した理由は、被験者の自発報告に頼る (passive surveillance) か、特定の症状を問診やチェックリストで収集する (active surveillance) かで、有害事象の発現割合が大きく変化するためである。本試験は多施設共同試験であり、有害事象の収集方法を規定しなければ、個々の医療機関から得られた安全性データを併合することができない。今回のような試験であれば、通常、有害事象は passive surveillance で収集するが、本試験では厳格な血糖コントロールを目指すため重篤な低血糖、特に高齢者の低血糖を極力予防するため、またチアゾリジン誘導体を使用することから、重大な有害薬物反応である心不全の前兆を捕らえる目的で、低血糖、浮腫、動悸、息切れの4症状は active surveillance で収集することとした。

有害事象の収集に関する参考文献

- 1) Food and drug administration center for drug evaluation and research. Reviewer guidance: Conducting a clinical safety review of a new product application and preparing a report on the review. (<http://www.fda.gov/cder/guidance>)
- 2) Ioannidis JP A, Evans SJW, Gøtzsche PC, O' Neill RT, Altman DG, Schulz K, et al. Better reporting of harms in randomized trials: An extension of the CONSORT statement. Ann Intern Med 2004;141; 781-788.
- 3) Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. Fundamentals of clinical trials. 3rd ed. New York: Springer; 1998.

## 11.3 有害事象の程度、関連性

有害事象が発現した場合、担当医師は以下の基準を参考にして有害事象の程度を3段階で判定する。

軽度	症状または徴候が認められるが、無処置で試験の継続が可能な状態
中等度	症状または徴候が認められるが、試験薬剤の減量、他剤の投与などの処置をすれば、試験の継続が可能な状態
高度	日常的活動が不能となる、または臨床状態に重大な影響が認められ、試験薬剤の投与中止が必要と考えられる状態

次に、以下の基準を参考として有害事象と臨床試験薬との関連性を4段階で判定する。なお、「関連なし」と判定した場合は、判定理由を症例報告書に記載する。



関連なし	試験薬剤以外の要因で発現したことが明確に説明できるもの
関連あるかもしれない	試験薬剤以外の要因で発現したと推定できるものの、試験薬剤との関連が完全には否定できないもの
多分関連あり	試験薬剤以外の要因で発現した可能性が低いもの
関連あり	試験薬剤の投与時期と有害事象の発現との間に時間的な関連があるなど、試験薬剤が要因であることが強く推定できるもの または、試験薬剤以外の要因では当該有害事象の発現を説明できないもの

「関連なし」以外を副作用として扱う。

## 11.4 重篤な有害事象

### 11.4.1 用語の定義

以下に該当するものを重篤な有害事象と定義する。

死亡に至るもの

生命を脅かすもの

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

永続的もしくは重大な障害・機能不全に陥るもの

先天異常を来すもの

意識障害を伴う重症低血糖

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。

### 11.4.2 報告の手順

重篤な有害事象が発現した場合、担当医師は、試験治療との関連性にかかわらず、発生を知りえてから 72 時間以内に研究事務局へその内容を報告する。

なお、個々の医療機関の長への報告期限については、各医療機関が定める規定に従うこととする。同様に、厚生労働省事業「医薬品等安全性情報報告制度」による医療機関から厚生労働省医薬局への自発報告、薬事法に基づく「企業報告制度」による医療機関から企業への自発報告についても医療機関の規定に従う。

### 11.4.3 研究リーダーおよび研究事務局による評価

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含む対応方法をデータセンターおよび参加医療機関に連絡する。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、有害事象の発生を知り得てから 72 時間以内に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、医療機関から送付された「有害事象報告書」もあわせて送付する。重篤な有害事象の評価に際しては、個々の被験者の経過のみならず、出現頻度が予想された範囲内か否かについての考察を含めること。出現頻度が予期された範囲を超えると判断した場合は、その旨を記載すること。

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・医療機関への連絡・研究計画書改訂の必要性を含む）を主任研究者に文書で勧告する。主任研究者はその勧告に従って、研究リーダーに対応方法を指示する。

### 11.5 定期モニタリングによる有害事象の分析

研究リーダーおよび研究事務局は、データセンターが定期モニタリングに基づいて作成するモニタリングレポートの内容を分析し、分析結果報告書を作成する。この分析では、緊急報告の対象とはならなかった有害事象の種類、程度、発現割合の内容を評価し、必要に応じて医療機関への連絡、試験実施計画書の改訂を考慮する。あわせて、施設からの報告漏れがないこと、報告されたすべての有害事象が定期モニタリングレポートに記載されていることを確認し、報告漏れの有無を分析結果報告書に記載する。

### 11.6 予想される有害事象

予想される有害事象の内容および発現割合については、実際に使用する薬剤の添付文書および製品情報概要を参照すること。

たとえば、低血糖、浮腫、心不全、悪心・嘔吐・不快感などの消化器症状、貧血、動悸、発疹、湿疹、CPK 高値、横紋筋融解症、乳酸アシドーシス、白血球減少、血小板減少、高カリウム血症、GOT・GPT 等の検査値異常が、予想される有害事象として考えられる。

## 12. 統計解析

### 12.1 目的

統計解析の主目的は、従来治療を対照とした場合の強化療法群の優越性を検証することである。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）が有意に長いことを検証する。すなわち、本試験の帰無仮説（ $H_0$ ）および対立仮説（ $H_1$ ）は以下のようになり、 $H_1$ を採択す

る場合は強化療法の有用な治療法であると結論する。

$H_0$ ：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をイベントとしたとき，強化療法群と従来治療群とのイベントフリー生存期間は等しい。

$H_1$ ：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をイベントとしたとき，強化療法群のイベントフリー生存期間は従来治療群よりも長い。

また本試験では，以下の1～4を副次評価項目とした。

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

このうち，腎症の発症および増悪も重要なイベントであることから，これらのイベントフリー生存期間についても優越性を検証することとした。副次評価項目1で強化療法群の優越性が検証できた場合は，強化療法を有用な治療法と結論づけることとする。主要評価項目と副次評価項目は独立でないため，リサンプリング法によって推論の多重性を調整する。

なお，副次評価項目2は主要評価項目を補足する目的で設定したものである。したがって，本項目に対しては探索的な解析のみを実施し，主要な結論の根拠とはしない。すなわち，強化療法が従来治療よりも大血管合併症を抑制するかどうかは主要評価項目の解析結果から判断する。

## 12.2 解析の対象

イベントフリー生存期間に関する仮説検定は「適格と判定されたすべての被験者」を対象とする。被験者の適格性は，研究リーダー，研究事務局および試験統計家が決定する。副次的に，「試験に登録されたすべての被験者」を対象とした解析も行い，結論の安定性を確認する。

## 12.3 解析方法

### 12.3.1 主解析

記述統計：

「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」をイベントとし，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），年次イベントフリー生存割合等を Kaplan-Meier 法によって算出し，Greenwood の公式を用いて 95%信頼区間を算出する。

仮説検定：

「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」をイベントとし，強化療法群のイベントフリー生存期間は従来治療群よりも長いことを検証する目的で，動的割付の調整因子を層とした log-rank 検定を用いる。ただし，調整因子のうちの「施設」は層に含めない。

強化療法群のイベントフリー生存期間が従来治療群を統計学的に有意に上回った場合，強化療法群が有用な治療法であると結論し，仮説検定は両側で有意水準は 5%とする。

Effect size の推定：

Cox の比例ハザードモデルを用いて上記イベントのハザード比（強化療法／従来治療）とその 95%信頼区間を算出する。回帰分析のモデルには，施設を除いた割付け調整因子を組み入れる。ただし，評価に影響を及ぼす可能性のある背景因子が認められた場合は，その因子も回帰分析のモデルに組み入れる。詳細については解析計画書に定めることとする。

### 12.3.2 副次解析

記述統計：

副次評価項目をイベントとし，イベントフリー生存期間（副次評価項目または死亡のいずれかが発生するまでの期間），年次イベントフリー生存割合等を Kaplan-Meier 法によって算出し，Greenwood の公式を用いて 95%信頼区間を算出する。

仮説検定：

副次評価項目をイベントとし，強化療法群のイベントフリー生存期間は従来治療群よりも長いことを検証する目的で，動的割付の調整因子を層とした log-rank 検定を用いる。ただし，調整因子のうちの「施設」は層に含めない。

副次解析で強化療法群の優越性が検証できた場合は，強化療法を有用な治療法と結論づける。ただし，主要評価項目と副次評価項目とは独立でないため，リサンプリング法によって推論の多重性を調整する。厳密に言えば，この調整方法は試験全体での第 1 種の過誤を増大する。ただし，主要評価項目に対しては第 1 種の過誤を適切な水準（両側 5%）に保つため，この調整方法は妥当なものと判断した。

Effect size の推定：

Cox の比例ハザードモデルを用いて上記イベントのハザード比（強化療法／従来治療）とその 95%信頼区間を算出する。回帰分析のモデルには，施設を除いた割付け調整因子を組み入れる。ただし，割付けコードを伏せた状態でのデータのレビューの結果，予後に影響を及ぼす可能性のある背景因子が認められた場合は，その因子も回帰分析のモデルに組み入れる。

### 12.3.3 その他の解析

主解析の結果を補足する目的で、副次評価項目に対して、3種類の解析（記述統計、仮説検定、Effect size の推定）を行う。これらの解析は探索的であるため、多重性は調整しない。

また、安全性の解析として、有害事象発生割合を比較する目的で Fisher の直接確率計算法を実施するとともに、発生割合の差の 95%信頼区間を算出する。信頼区間の算出には 2 項分布に基づく正確な方法を用いる。

その他、必要に応じて、探索的な解析を追加する。探索的な解析を実施する場合は、その内容を解析計画書に記載する。

## 12.4 中間解析及び試験評価委員会

### 12.4.1 中間解析

本試験の主目的が達成されたかどうかを評価する目的で以下に記載する 3 回の中間解析を予定する。中間解析はデータセンターにて独立統計解析者が実施する。

- ・登録終了後早期
- ・登録終了後 1 年
- ・登録終了後 2 年

ただし、2007 年 6 月実施の一斉調査結果から集積状況が当初の予想より低いこと、イベント発生率も当初の予想より低いため、中間解析時期を

- ・2007 年 12 月
- ・2008 年 12 月
- ・2009 年 12 月
- ・2010 年 12 月
- ・2011 年 6 月
- ・2012 年 6 月
- ・2013 年 6 月
- ・2014 年 6 月
- ・2015 年 6 月

に実施する一斉調査のデータに基づき 9 回とする。

各時点の中間解析は、エンドポイント判定委員会が判定したデータを用いる。特に指定がない限り、中間解析中も被験者の登録は停止しない。中間解析の結果、試験の主目的が達成されたと判断した場合は試験を中止し、試験結果を公表する。

複数回の解析（中間解析および最終解析）に伴う第 1 種の過誤を制御し、試験全体の第 1 種の過誤を両側 5%に保つため、主要評価項目の解析では Lan & DeMets の  $\alpha$  消費関数を用いて多重性を調整する。 $\alpha$  消費関数には O'Brien & Fleming タイプを用いる。さらに参考として、ベイズ流の予測確率または条件付検出力を計算する。

中間解析によって強化療法群の優越性が検証できた場合は、原則として試験を中止する。強化療法群のイベント発生割合が従来治療群のそれを上回った場合は、仮説検定を実施せず、総合的に試験中止の可否を検討する。

詳細な中間解析計画は、研究リーダー、研究事務局、試験統計家および独立統計解析者が協議して作成する。なお、1回目の中間解析後は、解析計画および目標被験者数の変更に関与しない。

#### 12.4.2 解析結果の報告と審査

独立統計解析者は中間解析報告書を作成し、試験評価委員会に提出する。試験評価委員会は、提出された中間解析報告書等に基づいて試験継続の可否を審査し、主任研究者、及び研究リーダーに勧告する。

試験評価委員会が試験中止を勧告しない限り、試験評価委員会以外のいかなる者も中間解析の結果を知ることはできない。試験評価委員会は知りえた中間解析の結果を試験評価委員会以外のいかなる者にも開示しない責務を負う。この場合、研究リーダーも「試験評価委員会以外」に含める。

研究リーダーは試験評価委員会の勧告を受けて、試験継続、試験中止、試験計画の一部変更のいずれかを決定する。試験を中止または試験計画の一部を変更する場合、研究リーダーは運営委員会にそれぞれ「試験中止許可願い」「研究計画書改正願い」を文書で提出する。運営委員会はその内容を評価し、試験計画を一部変更する場合は中央倫理委員会の承認を得る。中央倫理委員会の承認を得た後、研究リーダーは試験計画の一部を変更することができる。

研究リーダーは試験評価委員会の勧告内容に異議を申し立てることができる。試験評価委員会は異議に対して、再度審議の後に勧告を行うことができる。ただし、研究リーダーと試験評価委員会との間で意見を調整できなかった場合は、運営委員会が最終的な判断をする。

#### 12.4.3 早期中止の場合の追跡期間

中間解析結果に基づいて試験を中止する場合、その後の追跡期間は2016年3月までとする。

#### 12.4.4 最終解析

追跡期間終了後、データを固定した後に最終解析を行う。解析結果はデータセンターが最終解析報告書としてまとめ、研究リーダー、研究事務局、運営委員会、試験評価委員会に提出する。

研究リーダーおよび研究事務局は、最終解析報告書の内容を総括し、試験全体の結論、問題点、結果の解釈と考察、今後の指針等を主として臨床的観点からまとめた「最終研究報告書」を作成し、運営委員会、中央倫理委員会、試験評価委員会に提出する。運営委員会が最終研究報告書を承認した時点で本試験は終了する。

### 13. 目標とする被験者数および設定根拠

目標とする被験者数は各群 1669 名、合計 3338 名とし、1 施設あたり 50 名以上の登録が可能な 81 施設で本試験を実施する。

この被験者数は、以下の根拠から算出した。

まず、虚血性心疾患の既往がないグループとあるグループとが 7:3 の比で構成され、1 年間の死亡を含むイベント発生率を従来治療群で 4.4%（既往なし、ありの各グループでそれぞれ 2.0%、10.0%）、強化療法群全体で 3.08%（それぞれ 1.395%、7.063%）と予測した。この予測を基に、登録期間 1 年、登録終了後の追跡期間 2 年 9 ヶ月という条件下で、強化療法群が優れることを有意水準両側 5%、検出力 90%で検証するために、Shoenfeld 及び Richter の方法を用いて被験者数を求めると、1 群あたりの被験者数は 1408 名、期待イベント数は 328 件となった。2007 年 6 月に実施した一斉調査の結果から、年間イベント発生割合を当初の約 1/2 とし、ハザード比は変えずに従来治療群 2.2%、強化療法群 1.5347%と予測した。その予測の下で登録を 2008 年 12 月まで（登録期間 2.5 年）、追跡を 2013 年 3 月（追跡期間 4.25 年）という条件に変更すると、期待イベント数は変わらず被験者数は両群合計で 3338 名であった。

ただし、データセンターが実施する定期モニタリングの結果、両群を合計したイベントの発生状況から考えて試験期間中に期待イベント数に到達しないと判断した場合、研究事務局は試験統計家と協議し、試験計画の改訂を中央倫理委員会に申請する。ここでいう試験計画の改訂とは、以下のいずれか、または両方を想定するものである。

- ①登録期間または追跡期間の延長
- ②被験者数の増加

登録期間中の最終登録被験者数は2542名であった。登録期間2.5年、追跡期間4.25年の設定では有意水準両側5%のまま検出力は80%以上となる。そこで、まだ有効中止を目的とした中間解析を実施していないため、期待イベント数250と変更する。

実際のイベント発生率は試験開始前の予想よりも低く、当初設定した追跡期間では、必要イベント数に到達しない可能性が高いと予想された。事前に想定していた試験計画の改訂のうち、登録期間は既に終了していて被験者数を増加させることはできないため、必要イベント数が得られるまで追跡期間を延長することとした。

## 14. 倫理

### 14.1 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 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。

## 14.2 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）は本臨床試験の当該医療機関での実施可能性ならびに倫理的および科学的妥当性につき審査する。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、修正が選択基準や介入内容およびエンドポイントに関わりのないものである場合に限り、主任研究者および研究リーダーと協議の上、審議結果に基づいて実施計画書、同意説明文書等を修正した後、本試験を実施する。

また、審査委員会は少なくとも1年に1回以上の頻度で本試験が適切に実施されているか否かを継続的に審査する。

## 14.3 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) 本試験への参加は任意であること。
- 2) 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。
- 3) 被験者はいつでも同意を撤回でき（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撤回でも可）、同意の撤回によっていかなる不利益も受けないこと。  
ここでいう同意撤回には、①試験治療は中止するが、その後の経過はデータとして提供してよい、②試験治療を中止するとともに、その後の追跡データの提供も撤回する、の2通りがあり、被験者はいずれかを選択できること。
- 4) 本試験に被験者として参加することが依頼された理由、病名および予想される予後の説明。
- 5) 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）
- 6) 研究者等の氏名および職名
- 7) 本試験が厚生労働省の戦略研究に基づく「臨床試験」であること。臨床試験と一般診療との違い。
- 8) 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）。
- 9) 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。
- 10) 費用負担と補償  
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。
- 11) 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。



- 12) 本試験に参加しない場合の治療方法
- 13) 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。試験期間内は継続的に情報を収集するため、被験者を正確に特定できるよう個人情報(カルテ番号、生年月日、イニシャル)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が、データセンターに送られる情報のみでは名前などの特定は不可能なこと。

被験者が転院した場合、医療機関にデータセンターが連絡し、被験者本人から再度同意（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）を得たうえで、診療情報を集める可能性があること。データセンターが連絡不能な場合は、研究リーダーの指定した者が住民基本台帳をもとに所在地での生死を確認する可能性があること。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可能性があること。

モニタリングまたは監査によってカルテが閲覧されること。その場合も個人情報が秘匿されること。

- 14) 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。
- 15) データの二次利用

利用目的を審査したうえで運営委員会が承認した場合に限り、データを他の研究に提供する可能性があること（注：これはメタアナリシス等を想定したものである）。ただし、その場合は個人を特定できる情報を除いた形で提供すること。

- 16) 問い合わせ、苦情等の連絡の窓口

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、説明から1日以上の間隔をおいて、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、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。

#### 14.4 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個人情報が医療機関から知らされる。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、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。追跡期間が長期に渡り、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、電子媒体のいかにかわからず、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。

## 15. 品質マネジメント

### 15.1 症例報告書の作成からデータ固定までの手順

担当医師が症例報告書を作成してから、その記載内容をデータセンターが確認してデータベースに入力し、データセットを固定するまでの一連の手順と品質マネジメントの手法については、別途業務手順書に定める。

### 15.2 モニタリング

データセンターが医療機関および担当医師に対して実施するモニタリングの内容および手順は、別途業務手順書に定める。

### 15.3 監査

前項のモニタリングとは別に監査を実施する場合は、監査の内容、閲覧する資料の種類および監査手順を別途業務手順書に定めることとする。

## 16. データの取扱い及び記録の保存

本試験に参加する医療機関は、研究リーダーおよび各医療機関の審査委員会が保存すべきと規定した文書を定められた期間保存しなければならない。

## 17. 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、あらかじめ主任研究者および本試験の研究リーダーと協議することとする。

## 18. 試験計画からの逸脱および計画書の改訂

### 18.1 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し、その承認を得る。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。

## 18.2 臨床試験実施計画書の改訂，臨床試験の中止

重大な安全性上の問題が生じた場合の臨床試験実施計画書の改訂または試験中止については第 11.4 項，中間解析結果に基づく実施計画書の改訂または試験終了については第 12.4 項に記載した。

この他の理由で，研究リーダー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，運営委員会，試験評価委員会，安全性評価委員会，倫理委員会等と協議したうえで，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，改訂前に同意を取得し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（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。

## 19. 実施体制

### 19.1 主任研究者

財団法人日本糖尿病財団の指名する者（2013 年 3 月以前は財団法人国際協力医学研究振興財団理事長）

### 19.2 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

### 19.3 試験調整委員会

研究リーダーは，研究参加施設における本研究実施計画書の解釈その他の本研究の細目について調整する業務を試験調整委員会に委嘱することができる。

試験調整委員会に委嘱できる業務は以下の通りとする。

- 1) 研究実施計画書の内容の細目についての多施設間の調整
- 2) 実施中に生じた研究実施計画書の解釈上の疑義の調整
- 3) 本研究における研究参加施設間の調整

試験調整委員会は各施設から収集した研究実施計画書への意見をふまえて研究実施計画書の内容の細目についての多施設間の調整を行う。また本実施計画書の改訂が必要であれば，各施設の改訂内容に対する意見を収集し，これをふまえて最終的に本実施計画書の改訂版を固定する。

## 19.4 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。

## 19.5 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）をしたうえで、必要な対応を主任研究者、及び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、試験中止の勧告あるいは最終解析の終了まで公表してはならない。

## 19.6 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合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