

総括研究報告書

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)

公益財団法人日本糖尿病財団理事長

岩本安彦

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法（従来治療）を受ける群と、目標をより厳しく設定した強力な治療法（強化療法）を受ける群に割り付け、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。

研究分担者

| | | |
|-------|------------------------|-------|
| 野田 光彦 | 国立国際医療研究センター糖尿病研究部 | 部長 |
| 門脇 孝 | 東京大学大学院医学系研究科 | 教授 |
| 新保 卓郎 | 国立国際医療研究センター国際臨床研究センター | 客員研究員 |
| 石塚 直樹 | 国立国際医療研究センター国際臨床研究センター | 客員研究員 |
| 田中 紀子 | 国立国際医療研究センター国際臨床研究センター | 室長 |

J-DOIT3 事務局

| | | |
|-------|---------------|-----|
| 野田 光彦 | 公益財団法人日本糖尿病財団 | 研究員 |
| 加藤 昌之 | 公益財団法人日本糖尿病財団 | 研究員 |
| 森瀬 敦之 | 公益財団法人日本糖尿病財団 | 研究員 |

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 [HbA1c] < 6.9%）に管理されている受療者は約 90 万人に過ぎなかった。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。

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、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 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 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 < 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、血糖自己測定器の機器・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-D0IT3 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。

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 (ピオグリタゾン) 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 脂肪酸製剤を投与する。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重篤な有害事象をほとんど起こさずに血糖値・血圧・脂質のコントロールは改善している。まだ目標値に十分達しているとは言えない状況であるが、目標達成率は改善傾向にある。

J-D0IT3 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、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。

2014 年 3 月までに発生した重篤な有害事象は従来治療群 982 件 (439 症例)、強化療法群 820 件 (433 例) である。このうち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 209 件 (16.4%)、強化療法群 175 件 (13.8%) であった。また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従来治療群で 3 例、強化療法群で 4 例のみであった。

以下に本試験の治療薬であるピオグリタゾンと骨折の発生状況に関して述べる。昨年度の分担研究報告書にて、「2012年11月末時点での骨折の発生率は、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16.2件であり、統計学的に有意な差を認めていた($p=0.032$)」と報告した。しかし、2014年3月末時点では両者の差は消失しており($p=0.55$)、両群での骨折発生率の差は認められないという現状である。また昨年度は、「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12.6件であり、明らかな差を認めなかった($p=0.27$)」と報告したが、2014年3月時点では、内服歴のない症例での発生率が10.7件であるのに対し、内服歴のある症例での発生率は13.2件であり、格差は広がっていた($p=0.062$)。また、昨年度の報告と同様、60歳以上の女性において、ピオグリタゾン内服群と非内服群の間で、骨折の発生率に有意差ありという解析結果であった($p=0.007$)。今後、60歳以上の女性や骨折リスクの高い患者に対するピオグリタゾン使用上の注意喚起をさらに強化し、注意深く経過観察していく予定である。なお、骨折と低血糖・低血圧の関係は現時点では認められていない。

C. 研究結果

「糖尿病予防のための戦略研究」では、戦略研究実施要綱に基づいて委員会等各種組織を設置・運営し、確実に研究成果を産み出すべく研究の推進を図ってきた。本研究でも「糖尿病予防のための戦略研究」での委員会の体制を継承し、さらに中央倫理委員会と兼務の形で利益相反委員会を設置している。

これまでの委員会等の開催状況を次に示す。

1. 糖尿病予防のための戦略研究シンポジウム・研究リーダー公募説明会開催
(平成17年9月27日)
2. 戦略研究リーダー選考分科会開催及び各研究課題の研究リーダーの決定
(平成17年11月8日)
3. 運営委員会の設置・運営
 - 第1回委員会開催(平成17年10月5日)
 - 第2回委員会開催(平成17年12月5日)
 - 第3回委員会開催(平成18年2月1日)
 - 第4回委員会開催(平成18年2月23日)
 - 第5回委員会開催(平成18年3月20日)
 - 第6回委員会開催(平成18年8月24日)
 - 第7回委員会開催(平成18年12月18日)
 - 第8回委員会開催(平成21年1月19日)
 - 第9回委員会開催(平成23年7月6日)
 - 第10回委員会開催(平成25年2月28日)

4. 中央倫理委員会の設置・運営

- 第 1 回委員会開催（平成 17 年 12 月 26 日）
- 第 2 回委員会開催（平成 18 年 1 月 25 日）
- 第 3 回委員会開催（平成 18 年 2 月 23 日）
- 第 4 回委員会開催（平成 18 年 4 月 20 日）
- 第 5 回委員会開催（平成 18 年 5 月 29 日）
- 第 6 回委員会開催（平成 18 年 11 月 1 日）
- 第 7 回委員会開催（平成 19 年 6 月 18 日）
- 第 8 回委員会開催（平成 19 年 10 月 1 日）
- 第 9 回委員会開催（平成 20 年 11 月 6 日）
- 第 10 回委員会開催（平成 21 年 4 月 27 日）
- 第 11 回委員会開催（平成 21 年 12 月 11 日）
- 第 12 回委員会開催（平成 22 年 1 月 25 日）（利益相反委員会）
- 第 13 回委員会開催（平成 23 年 6 月 17 日）（利益相反委員会）
- 第 14 回委員会開催（平成 24 年 6 月 27 日）
- 第 15 回委員会開催（平成 24 年 12 月 2 日）

5. 試験評価委員会の設置・運営

- 第 1 回委員会開催（平成 19 年 3 月 24 日）
- 第 2 回委員会開催（平成 20 年 6 月 26 日）
- 第 3 回委員会開催（平成 20 年 9 月 5 日）
- 第 4 回委員会開催（平成 24 年 2 月 6 日）
- 第 5 回委員会開催（平成 25 年 2 月 18 日）

6. 安全性評価委員会の設置・運営

- 第 1 回委員会開催（平成 18 年 4 月 16 日）
- 第 2 回委員会開催（平成 20 年 2 月 18 日）
- 第 3 回委員会開催（平成 23 年 9 月 3 日）
- 第 4 回委員会開催（平成 25 年 1 月 7 日）
- 第 5 回委員会開催（平成 25 年 12 月 11 日）

7. 進捗管理委員会の設置・運営

- 第 1 回委員会開催（平成 18 年 5 月 12 日）
- 第 2 回委員会開催（平成 19 年 5 月 11 日）
- 第 3 回委員会開催（平成 23 年 5 月 9 日）
- 第 4 回委員会開催（平成 24 年 1 月 20 日）
- 第 5 回委員会開催（平成 25 年 1 月 28 日）
- 第 6 回委員会開催（平成 25 年 12 月 15 日）

8．課題3 運営小委員会の設置・運営

第1回委員会開催（平成18年1月12日）

第2回委員会開催（平成18年1月29日）

第3回委員会開催（平成18年2月13日）

9．課題3の進捗の概要

平成18年6月から登録を開始したが、症例の確保が困難であったため、平成19年度に計画を変更し、登録期間（同意取得の期間）を平成20年12月まで、追跡期間を平成25年3月までとした。

最終的には2,542人（目標被験者数3,338の76.2%）の登録がなされ、全国81の病院で研究が進行中である。両群とも血糖値、脂質値、血圧値が良好にコントロールされ、問題となる有害事象も少なく、被験者への介入は順調に実施されている。しかし、イベントの発生が事前の想定よりも少なかったため、平成22年1月、研究の趣旨を変えない範囲で評価項目の変更を行った。主な変更点は、「心筋梗塞、脳卒中、死亡のいずれかの発生」としていた主要評価項目に、冠動脈イベントと脳血管イベントを加えたことである。平成24年2月、試験評価委員会にて中間解析結果の評価を実施したが、有効中止も含めて試験継続に影響するような勧告はなかった。前述のように主要評価項目を拡大したが、依然としてイベント発生が予想を下回っており、平成24年度末の研究終了時点までに目標イベント数が確保できない見通しとなった。そこで試験実施計画書の規定に沿って、試験期間の延長を中央倫理委員会に申請し、承認を得た。平成25年4月よりさらに3年の延長期間へ入っている。被験者への介入状況については、治療目標の達成度を高めるため、全体会議等で参加医療機関とさまざまな協議を行っている。

D．考察

本研究は5年間の計画で立案され、戦略研究の枠組みで開始されたが、研究リーダーの公募などの作業のため、実質的に1年目は研究を開始できなかった。また、研究の体制整備や被験者の登録にも時間を要した他、実際に観測されたイベント発生率がこれまでの研究報告から想定されたものよりも低かったことなどもあり、十分な研究成果を得るためには試験期間の延長が必要と考えられ、平成22年度から指定研究として継続された。

被験者の登録を終了した。登録者数は目標の76.2%にとどまり、イベントの発生率も想定よりも低かったため、研究の趣旨を変えない範囲で評価項目の変更を実施した。しかし依然としてイベント発生率は当初の予想を下回っており、平成24年度末の研究終了時点までに目標イベント数が確保できない見通しとなったため、平成25年4月からさらに3年間の延長期間に入り研究を継続している。

E．結論

さらに3年の延長期間に入っており、今後、有益な成果を上げることが期待される。

F．健康危険情報

各研究課題とも特記すべきことなし

G．研究発表

1．総説

なし

2．学会発表

a．国際学会

なし

b．国内学会

なし

H．知的財産権の出願・登録状況

(1) 特許取得

なし

(2) 実用新案

なし

(3) その他

なし