

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 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-D O I T 3）

2. 研究開発代表者： 氏名 岩本安彦（当該年度3月31日時点の所属）

3. 研究開発の成果

2006年6月より2009年3月までの登録期間の間に、81医療機関で登録された2542人の被験者が登録され、以降の介入と追跡を継続した。

介入期間について、当初は2013年3月までを予定していた。しかし本研究も目標である30%の主要評価項目の抑制効果を80%の検出力で示すためには250イベントが必要と考えられていたものの、2012年10月（平均観察期間4.8年）の時点で得られたイベント数はその半分強にとどまっていた。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、同12月に承認を得た。具体的には、追跡期間を主要評価項目が250例得られるまでとし、これは2016年3月頃と予想された。

2013年4月より延長された試験期間に入り、本年度も引き続き参加施設において試験治療を進めた。試験期間についてはこれまでの主要評価項目の発生状況から、2016年3月末までに目標である250イベントに達するものと予測されたため、予定通り3月までで試験治療を終了する方針とした。これに向けて、2015年7月に試験実施計画書の改訂を行ない、後述するような試験終了時の評価項目を追加すると共に、利益相反等に関する具体的な記載も加えた。この内容も含めた試験実施計画について論文化を行ない、2016年1月にBMJ Open Diabetes Research and Care誌に掲載された。

課題であった血糖値のコントロール改善については、2015年9月の全体ミーティングも含め、施設への働きかけを定期的に行ない、一定の改善を認めた。

2016年3月末で試験治療を終了し、平均介入期間は約8年と、これまでの糖尿病に対する臨床研究にも比肩する期間となった。主要評価項目については、大血管症のイベント判定が保留となっている事例もあり、これを含めると目標の250例に概ね到達しているものと推測している。

その一方で試験期間延長に伴い、中止症例の増加が2013年2月から4月にかけて一過性に見られたが、以降は漸増状態にとどまっている。更に中止症例のうち、主に中止後のデータフォローの同意が得られていなかった症例に重点を置き、倫理面に十分配慮しつつ、参加施設を通じて現状の再確認を行なった結果、一部の症例についてはデータフォローの同意を得ることができた。最終的な脱落の年率は1%を切り、2012年の時点の6割程度にまで改善した。

有害事象については、両群合わせて約25000件が報告された。このうち低血糖については、2013年度以降に新規に発症した症例は殆ど見られず、また他者の介助か入院の少なくとも一方を要する重篤な低血糖は、強化療法群においても依然としてこれまでの同様の臨床試験での頻度の1/10から1/100程度と低率であり、厳格な血糖コントロールを安全に進めることができたものと考えられた。

悪性新生物については、従来治療群に比して強化療法群で減少を認めた。中でも膀胱癌についてはピオグリタゾンとの関連について報告があるが、本研究の両群で認めた発症例のうち、ピオグリタゾンの処方歴があるのは半数強である一方、喫煙歴はほぼ全例で認められ、後者の影響が強いものと考えられた。またピオグリタゾンは骨折との関連も知られつつあるが、その処方歴のある女性ではない女性に比べて有意な発生率の上昇を引き続き認めた。このような悪性腫瘍や骨折についてより詳細な解析ができるよう、危険因子に関する情報収集を、試験終了時に追加で行なった。

4. その他