

した介入試験、アスピリンが有益な対象を選定しうる疫学データは存在しない。このため、合同研究班のガイドラインにおけるアスピリン投与も「考慮」にとどまっている。また、実際の医療現場においてアスピリンの一次予防投与は十分浸透しているとは言えないのが現状である。

2.2. 意義

本研究により日本人においても海外と同様のアスピリン一次予防投与の有益性が確認されれば、患者の予後に重大な影響を与える重篤な動脈硬化性疾患の予防法の確立につながる。これにより毎年約5～10万人の動脈硬化性疾患の回避が期待され、患者やその家族のQOLは大幅に向上する。また、アスピリンは1錠約6円と安価であり、年間約2兆4千億円と推計される多額の医療費の削減にも貢献すると考えられる。

2.3. 主要目的

海外におけるデータと比較して精度が劣るものの、国内の疫学調査²¹⁾および介入試験成績²²⁻²⁹⁾より、日本人においても高血圧、高脂血症または糖尿病を有する高齢患者では動脈硬化性疾患の発症率が10年間で10%以上になると推定される。これらの対象では海外と同様に、アスピリン一次予防投与のベネフィットはリスクを上回るものと推察される。そこで、本研究ではこの臨床仮説を検証することを主目的として実施する。

対象は、医療機関を受診している高血圧症、高脂血症（高コレステロール血症、高中性脂肪血症、低HDLコレステロール血症）または糖尿病を有する高齢患者とし、一次エンドポイント（脳・心血管系要因による死亡・非致死性脳血管障害・非致死性心筋梗塞からなる複合エンドポイント）の発生が、非投与群よりアスピリン投与群で少ないことを検証する。

2.4. 副次的目的

患者の冠動脈疾患発症リスクが高いほどアスピリンによるベネフィットは大きくなることが示唆されている¹⁷⁾ことから、探索的目的として、以下の検討を行う。

- (1) 一次エンドポイントについて、主要な危険因子（高血圧症、高脂血症、糖尿病）毎および危険因子の合併数毎のアスピリン投与群と非投与群の比較
- (2) 一次エンドポイントについて、主要な危険因子（高血圧症、高脂血症、糖尿病）の管理状態の良否によるアスピリン投与群と非投与群の比較
- (3) 二次エンドポイント（7.2.項参照）について、アスピリン投与群と非投与群の比較

2.5. 特色・独創的な点

本研究は、国際共同研究ATTメタアナリシスが解析対象とする研究（中央管理によるランダム割付、客観的評価が可能なハードエンドポイントによる評価）である。また、日本で行われるアスピリン一次予防試験として最大級のランダム化比較試験である。

現在海外で4件、国内では平成14年度厚生労働科学研究補助金に基づき、2型糖

尿病を対象とした動脈硬化性疾患一次予防試験 JPAD (Japanese Primary prevention of Atherosclerosis with aspirin for Diabetes) が進行しているものの、複数危険因子保有者を対象とした試験はない。また、本研究は他と異なり、高血圧症、高脂血症または糖尿病を有する高齢患者を対象とし、基礎疾患、性別、年齢を割付調整因子としていることから (5.7.項参照)、危険因子の種類や合併数によるリスク/ベネフィットの探索が可能である。

3. 薬物情報

試験薬：アスピリン腸溶錠 (バイアスピリン錠 100mg)

作用機序：血小板凝集抑制作用

適応症：・下記疾患における血栓・塞栓形成の抑制

狭心症 (慢性安定狭心症、不安定狭心症)

心筋梗塞

虚血性脳血管障害 (一過性脳虚血発作 (TIA)、脳梗塞)

・冠動脈バイパス術 (CABG) あるいは経皮経管冠動脈形成術 (PTCA)

施行後における血栓・塞栓形成の抑制

用法・用量：通常、成人にはアスピリンとして 100mg を 1 日 1 回経口投与する。

なお、症状により 1 回 300mg まで増量できる。

使用上の注意：別添「バイアスピリン錠 100mg の添付文書」参照

4. 対象患者

4.1. 選択基準：以下を満たす患者

(1) 脳血管、冠動脈を含めた動脈硬化性疾患を診断されていない、以下のいずれかの基準³⁰⁻³²⁾を満たす高齢患者。または過去にいずれかの基準を満たし薬物治療中の患者

1. 高血圧症 収縮期血圧 $\geq 140\text{mmHg}$ または \geq 拡張期血圧 90mmHg

2. 高脂血症 (高コレステロール血症^{注1)}、高中性脂肪血症^{注2)} または低 HDL コレステロール血症^{注3)})

注1) 総コレステロール $\geq 220\text{mg/dL}$ または

LDL コレステロール $\geq 140\text{mg/dL}$

注2) 中性脂肪 $\geq 150\text{mg/dL}$

注3) HDL コレステロール $< 40\text{mg/dL}$

3. 糖尿病 早朝空腹時血糖 $\geq 126\text{mg/dL}$ または随時血糖 $\geq 200\text{mg/dL}$ または 75g 糖負荷試験で 2 時間値 $\geq 200\text{mg/dL}$ または HbA_{1c} $\geq 6.5\%$

(2) 年齢：60 歳以上 85 歳以下

(3) 文書による同意が得られた対象

4.2. 除外基準

(1) 脳血管障害 (一過性脳虚血発作を含む) または冠動脈疾患の既往のある症例

(2) 外科手術またはインターベンションを要する動脈硬化性疾患のある症例

(3) 心房細動またはその疑いのある症例

(4) アスピリンまたはその他の抗血小板薬または抗凝固薬 (5.3.項参照) を投与している症例

- (5) 非ステロイド系消炎鎮痛薬を連用している症例
- (6) アスピリンまたはサリチル酸系製剤に対し過敏症の既往のある症例
- (7) 消化性潰瘍のある症例
- (8) 出血傾向のある症例
- (9) 重篤な血液の異常のある症例
- (10) アスピリン喘息またはその既往のある症例
- (11) 上記以外に主治医が不相当と判断した症例

5. 研究方法

5.1. 研究デザイン

多施設共同ランダム化比較試験

アスピリン投与群 vs 非投与群、中央登録法によるランダム割付

5.2. 用法・用量

アスピリン投与群は、既存の治療に加えアスピリン腸溶錠 100mg/日を投与
非投与群は、既存の治療をそのまま継続

[選択理由]

日本で抗血小板薬として承認を受けている低用量アスピリンのなかから、欧米で広く使用され、胃腸障害が少ないといわれる腸溶錠 100mg が選択された。

5.3. 併用禁止薬剤

登録後に、割り付けられたアスピリン以外の抗血小板薬 (例: チクロピジン、シロスタゾール、ジピリダモール、トラピジル)、抗凝固薬 (ワーファリン) の投与を原則として禁止する。

5.4. 危険因子の管理目標

高血圧症、高脂血症、糖尿病は、原則として各学会の治療ガイドライン³⁰⁻³²⁾に従った管理を行う。

- (1) 高血圧症: 収縮期血圧 < 140mmHg かつ拡張期血圧 < 90mmHg
(糖尿病を有する場合は収縮期血圧 < 130mmHg かつ拡張期血圧 < 80mmHg)
- (2) 高脂血症:

	高コレステロール血症と高齢以外の危険因子*数	
	0 または 1 (糖尿病以外)	糖尿病あり、または 2 以上
総コレステロール	< 220mg/dL	< 200mg/dL
LDL コレステロール	< 140mg/dL	< 120mg/dL
HDL コレステロール	≥ 40mg/dL	
中性脂肪	< 150mg/dL	

*高血圧症、糖尿病、喫煙、家族歴、低 HDL コレステロール血症 (< 40mg/dL)

- (3) 糖尿病: 空腹時血糖 < 130mg/dL かつ食後 2 時間血糖 < 180mg/dL かつ HbA1c < 6.5%

5.5. 症例登録

試験担当医師は、患者が選択基準に合致し、除外基準に抵触しないことを確認し、文書による同意を取得する。その後、以下の患者データを Web ([http:](http://)
) に入力または所定の症例登録票に記入し、コールセンターに Fax で送信することにより登録する。

Web 入力または症例登録票への記載事項

- (1) 登録票記載日、施設名、担当医師名、連絡先電話番号
- (2) 患者イニシャル、カルテ番号、性別、生年月日、身長、体重
- (3) 試験開始前の状況
 - ・危険因子
 - ・文書による同意
 - ・除外基準への抵触
 - ・その他の既往歴、合併症
 - ・検査成績

5.6. 割付

試験担当医師は、コンピュータによる割付指示に従い治療を開始する。割付指示の連絡は、症例登録方法に従い Web または Fax で行われる。

割付はデータセンターが作成する割付システムによって行われる。ランダム割付の方法は層別ならびに最小化法によるが、詳細は統計解析責任者が規定する。

5.7. 割付調整因子

基礎疾患 (高血圧症、高脂血症、糖尿病)、性別、年齢 (70 歳未満、70 歳以上)

6. 観察

6.1. 観察期間と調査項目

最短：4 年 (48 カ月)

最長：5 年 6 カ月 (66 カ月：試験終了予定の 2010 年 9 月まで)

試験担当医師は、登録後 1 年に 1 回予後調査を行い、以下の事項を Web ([http:](http://)
) に入力または所定の予後調査票に記入し、コールセンターに Fax で送付する。

調査項目	割付前 (登録時)	割付後（観察期間）			
		1年	2年	3年	4年または 終了・中止時
患者背景	◎				
割付・服薬状況		○	○	○	○
イベント		◎	◎	◎	◎
有害事象		◎	◎	◎	◎
危険因子の状況					
血压、血清脂質、血糖*	○	○	○	○	○
体重	◎	○	○	○	○
喫煙状況	◎	○	○	○	○

◎は必須、○は可能な限り記載

*：治療を行っている疾患に関する検査値は必須。その他は可能な限り記載

6.2. 観察期間の終了およびプロトコール治療の中止

(1) 観察期間の終了

試験計画書に規定した観察を以下の理由により継続できなくなった状態を観察期間の終了と呼ぶ。

1. 死亡
2. 同意撤回

(2) プロトコール治療の中止

5 項に規定した治療を以下の理由により継続できない場合をプロトコール治療の中止と呼ぶ。プロトコール治療の中止後は非投与群においてもアスピリン投与が可能となる。いずれの理由であっても、患者による同意撤回のない限り、**予後調査を継続して行う。**

1. 非致死性脳血管障害（虚血性、出血性）の発生
2. 非致死性心筋梗塞の発生
3. 一過性脳虚血発作の発生
4. 狭心症（安定、不安定を含む）の発生
5. 外科手術またはインターベンションを要する動脈硬化性疾患（冠動脈、大動脈、頸動脈、腎動脈腸間膜動脈、末梢動脈等）の発生
6. 輸血または入院を要する重篤な頭蓋外出血
7. 上記以外の理由で、試験担当医師の判断により試験継続が不相当と判断された場合
8. その他

6.3. イベントの判定

試験担当医師は、別途定めるイベント判定マニュアルに従い、判定を行う。

7. 評価項目

7.1. 一次エンドポイント

複合エンドポイント（脳・心血管系要因による死亡・非致死性脳血管障害（虚血性

または出血性)・非致死性心筋梗塞)

7.2. 二次エンドポイント

- (1) 複合エンドポイント (脳・心血管系要因による死亡・非致死性脳血管障害 (虚血性または出血性)・非致死性心筋梗塞・一過性脳虚血発作・狭心症・外科手術またはインターベンションを要する動脈硬化性疾患)
- (2) 脳・心血管系要因による死亡
- (3) 脳・心血管系以外の要因による死亡
- (4) 非致死性脳血管障害 (虚血性または出血性)
- (5) 非致死性心筋梗塞
- (6) 一過性脳虚血発作
- (7) 狭心症
- (8) 外科手術またはインターベンションを要する動脈硬化性疾患
- (9) 輸血または入院を要する重篤な頭蓋外の出血

8. 統計的事項

8.1. 予定登録症例数

10,000 例 (アスピリン投与群、非投与群各 5,000 例)

[予定登録症例数算出根拠]

本試験に組み入れられた患者における、脳・心血管系要因による死亡、非致死性脳血管障害 (虚血性または出血性) または非致死性心筋梗塞の年間発生率は、本邦における疫学調査²⁰⁾および介入試験成績²²⁻²⁹⁾より、アスピリン非投与群で 1.5~2%程度になることが予想される。両群間における上記イベントの年間発生率の比(リスク比)は海外における二次予防および一次予防試験成績^{3,13-17)}より 0.8 (アスピリン投与によるリスク低下が 20%) 程度になると期待する。これらを log-rank 検定を用いて $2\alpha=0.05$ (両側)、検出力 80% で検証するには、登録期間 1.5 年、観察期間 4 年のもとで約 10,000 例 (各群 5,000 例) が必要と考えられる。

アスピリン非投与群のイベント発生率の予想には不確実なところがあるため、イベント発生状況について定期モニタリングに基づいて、登録期間終了時までには予定登録症例数の見直しを行う。同様に、観察期間内にイベント数が期待イベント数を上回らなければ、期待イベント数に達するまで観察期間を延長する。

8.2. 主たる解析と判断基準

本試験の主たる目的は既存治療であるアスピリン非投与群に対して、試験治療であるアスピリン投与群が、一次エンドポイントである脳・心血管系要因による死亡、あるいは非致死性脳血管障害、あるいは非致死性心筋梗塞の発現までの期間において有意に上回るかどうかを検証することである。主たる解析における両群のイベント発現までの期間が等しいという帰無仮説の検定は、全適格例を対象に割付調整因子のうち基礎疾患 (高血圧症、高脂血症、糖尿病) を用いた層別 log-rank 検定により行う。

試験治療が既存治療に劣っているときには統計的に有意かどうか関心事ではないため、片側検定を行う。有意水準は片側 0.025 とする。治療効果の推定値として、基礎疾患を層とした Cox の比例ハザードモデルを用いて群間のハザード比とその 95%

信頼区間を求める。その他の割付調整因子や、偏りが見られた背景因子で調整を行う。
アスピリン投与群が非投与群に有意に優れていた場合には、動脈硬化性疾患の一次予防効果において、アスピリン投与を複数の危険因子を有する対象の標準治療として提言する。

なお、イベント発現までの期間の推定は Kaplan-Meier 法を用いる。

8.3. 中間解析と試験の早期中止・変更

(1) 中間解析

試験期間の途中において、試験の主たる目的が達成されたかどうか評価する目的で中間解析を毎年1回、1年間隔で実施する。中間解析の結果、主たる目的が既に達成されていると判断された場合には試験を中止し、すみやかに試験結果を学会および論文に公表する。

(2) 中間解析方法

統計解析責任者は、データセンターが実施する定期モニタリングにより、盲検下でイベント数を把握し、登録期間終了時までには予定登録症例数の見直しを行う。データセンターは、イベント判定委員会で判定された内容を含むデータに基づき、中間解析を登録終了1年後から1年間隔で毎年実施する。

試験全体の α エラーを片側2.5%に保つため、検定の多重性を Lan & DeMets の α 消費関数を用いて調整し、群間のイベント発現までの期間の差について統計学的有意性を調べる。 α 消費関数として O'Brien & Fleming タイプを用いる。

中間解析の詳細について、データセンターと統計解析責任者が JPPP 試験事務局と協力して、初回の中間解析実施時までには解析計画書を作成する。

中間解析において、アスピリン投与群のイベント発現までの期間が非投与群のそれを上回り、層別 log-rank 検定の p 値が上記方法により規定された水準を下回った場合、統計的に有意と判断し、原則として試験を中止する。本解析結果をもって最終結果として公表する場合には、ハザード比の信頼区間のバイアスの調整を Kim and DeMets の方法により調整する。アスピリン投与群が非投与群のそれを下回っている場合には、検定による判断は行わず、Spiegelhalter ら方法に従った最終解析時点で有意となるベイズ流の予測確率を計算して、有害事象の発生状況と総合的に判断する。

中間解析中も症例集積は継続する。

8.4. その他の一次エンドポイントの解析

割付に用いた基礎疾患（高血圧症、高脂血症、糖尿病）のサブグループでの解析の他に、各リスク因子としてのハザード比、ならびに交互作用の影響、合併数によるハザード比を Cox の比例ハザードモデルにより推定する。

8.5. 二次エンドポイントの解析

試験の主たる解析結果を補足する考察を行う目的で、二次エンドポイントの解析を行う。二次エンドポイントの解析は探索的であるので、多重性の調整は行わない。

・イベント発現までの期間について、一次エンドポイントと同様に層別 log-rank 検定ならびに Kaplan-Meier 法を用いる。

- ・有害事象発現割合の推定を二項分布の正確な信頼区間を用いて行い、必要に応じて Fisher の直接検定を用いて行う。

8.6. 症例の取扱い

JPPP 試験事務局は、不完全例に該当すると思われる症例を抽出する。それらの症例の取扱いについては、集計・解析前にステアリング・コミッティーおよび JPPP 試験事務局により構成する症例検討会で協議し、評価対象例を決定する。

9. 試験期間（予定）

登録期間：2005 年 3 月～2006 年 9 月

観察期間：2005 年 3 月～2010 年 9 月

10. 倫理的配慮

本試験はヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則および臨床研究に関する倫理指針に基づき患者の人権および福祉を守り、試験の科学的な質と信頼性を確保して実施する。

10.1. 審査委員会における審査

症例登録に先立ち、説明同意文書を含む試験実施計画書について、各施設の審査委員会から文書による承認を得るものとする。審査委員会を有しない施設の審査は、JPPP 試験審査委員会が一括して実施する。

10.2. 患者への説明と同意

試験担当医師は、症例登録に先立ち、本研究について以下の内容を患者本人に説明し、参加について文章による同意を患者本人より得るものとする。また試験実施計画書は、患者本人の希望により、いつでも閲覧できることとする。

- (1) 本試験は研究を目的としたものであること
- (2) 試験の目的および方法
- (3) 被験者の試験への参加予定期間
- (4) 予期される臨床上の利益および危険性
- (5) 試験への参加に同意した場合でも随時これを撤回できること。また、辞退・撤回によって不利な扱いを受けないこと
- (6) 被験者の秘密が保全されることを条件に、試験実施者または審査委員会が原資料を閲覧できること
- (7) 試験結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること
- (8) 健康被害が発生した場合に必要な治療が行われること
- (9) 被験者の費用負担に関する内容
- (10) 試験担当医師の氏名、職名および連絡先

11. モニタリング委員会の役割（試験継続・中止の勧告）

モニタリング委員会は、以下の規則に則り、原則として年 1 回試験継続の可否および、それに伴う試験計画書の変更を勧告し、ステアリング・コミッティーが検討し最終決定する。

- (1) 以下の手順を用いて、試験継続の可否および試験計画書の変更を勧告する。

- ① 他の類似試験の結果を基に、今の予定症例数と観察期間の根拠が妥当であるか
 - ② 定期モニタリングに基づいて、登録終了期限 2006 年 9 月までに予定症例を達成できるかその見通し
- (2) 他の類似試験結果の公表、および社会的環境の変化に伴って生じ得る倫理的問題を考慮し、試験継続の可否および試験計画書の変更を勧告する。
 - (3) 定期モニタリングに基づいて、予想以上の頻度で有害事象が発現した場合、ならびに未知あるいは重篤な有害事象が発現した場合は、試験継続の可否を勧告する。
 - (4) 中間解析に基づいて、アスピリン投与の効果があるという試験結果が得られていると判断した場合には、試験の中止あるいは試験計画書の変更を勧告する。
 - (5) 中間解析に基づいて、試験を最後まで継続してもアスピリン投与の効果があるという結果が得られそうに無いと判断される場合は、試験継続の可否および試験計画書の変更を勧告する。

12. 診療費用

原則として、保険診療の範囲内で実施する。ただし、保険適用外であるアスピリン腸溶錠については、JPPP 試験事務局より無償提供するので患者負担にはせず、保険請求も行わない。

13. 健康被害が起きた場合の対応

患者の緊急救済は、過失の有無・割合、試験実施との因果関係等に左右されることなく最優先で実施する。

本試験で規定した治療薬を担当医師の指示に従って適正に使用したにもかかわらず発生した副作用による健康被害に対しては、医薬品副作用被害救済制度を用いて救済給付の請求を行う。

また、各施設は任意団体として医師賠償責任保険に加入し、その他必要な措置を講ずる。

14. 結果の公表

ステアリング・コミッティーは試験結果の論文投稿および公表について責任を持つ。公表の際には被験者の秘密を保全する。

15. 研究組織

15.1. 試験総括医師

試験を総括する。

慶應義塾大学医学部内科学 教授 池田康夫

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL: 03-3353-1211 (内線 62421) FAX: 03-3226-6623

E-mail : yikeda@sc.itc.keio.ac.jp

15.2. ステアリング・コミッティー

試験計画書・調査票・同意書等の作成・変更、試験の運営・管理、解析結果の評価、公表の検討を行う。

参加施設の募集および指導を行う。

委員長 慶應義塾大学医学部内科学 教授 池田康夫
東京女子医科大学付属脳神経センター 教授 内山真一郎
日本臨床内科医会 副会長 川上忠志
日本臨床内科医会 会長 後藤由夫
自治医科大学医学部循環器内科学 教授 島田和幸
日本臨床内科医会 学術担当 常任理事 菅原正弘
帝京大学医学部内科学 教授 寺本民生
東京大学医学部内科学 教授 藤田敏郎
筑波大学医学部内科学 教授 山田信博
統計解析責任者 東京大学大学院医学系研究科 クリニカルバイオインフォマ
ティクス研究ユニット 教授 山崎力

15.3. モニタリング委員会

第三者の立場で、安全性、有効性の面から試験を継続することが倫理的に問題となる場合に、試験継続の可否および試験計画書の変更をステアリング・コミッティーに勧告する。

富山医科薬科大学医学部統計・情報科学 教授 折笠秀樹
東海大学医学部内科学系神経内科学 教授 篠原幸人
(財)日本心臓血圧研究振興会付属榊原記念病院 院長 細田瑛一
箕面市立老人保健施設 施設長 山本章

15.4. イベント判定委員会

盲検下でイベントの最終判定を行う (原則として年2回開催)。

東京女子医科大学付属脳神経センター 教授 内山真一郎
熊本大学医学部循環器内科学 教授 小川久雄
自治医科大学医学部循環器内科学 教授 島田和幸
順天堂大学医学部循環器内科学 教授 代田浩之
広島大学大学院病態探究医科学講座脳神経内科学 教授 松本昌泰
国立循環器病センターリハビリテーション部長 峰松一夫

15.5. コールセンター

施設および患者からの問合せ対応、施設登録、症例登録・割付システムの運用、データ管理を行う。(財)国際医学情報センター内におく。

責任者 慶應義塾大学医学部内科学 教授 池田康夫

コールセンター (財)国際医学情報センター

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35 信濃町煉瓦館

TEL: 03-xxxx-xxxx FAX: 03-xxxx-xxxx

15.6. 試験推進委員会

本試験の推進役であり、施設登録、症例登録の推進、進捗管理、試験計画書の遵守、地区単位の情報交換会の中心となる。全国を6地区(北海道・東北、関東、中部、近畿、中国・四国、九州・沖縄)に分け、地区推進委員会を設立する。

15.7. データセンター

症例登録・割付システムの作成およびデータ解析（解析計画、中間・最終解析）等のデータマネジメント業務ならびに以上の作業に伴う資料の保管等を行う。（財）日本公定書協会の「臨床研究データセンター」内におく。

統計解析責任者 東京大学大学院医学系研究科 クリニカルバイオインフォマティクス研究ユニット 教授 山崎力
〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1
TEL: 03-5800-9844 FAX: 03-5800-9848
E-mail : yama-tky@umin.ac.jp

統計解析実施者

国立国際医療センター 研究所 地域保健医療研究部 予防医学研究室
室長 石塚直樹（解析計画、最終解析）

東京大学大学院医学系研究科 クリニカルバイオインフォマティクス研究ユニット 助手 大津洋（中間解析）

データセンター（財）日本公定書協会 臨床研究データセンター（JCRAC）

〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-3
国立国際医療センター内 情報センター5F
TEL: 03-5287-5121 FAX: 03-5287-5126
E-mail : ××××××

15.8. International Advisory Board

試験計画書の妥当性、試験の継続・中止、試験結果の公表等に関して、海外での知見・動向等を踏まえてステアリング・コミッティーに対し助言を行う。

Freek Verheugt, Professor of Cardiology, University of Nijmegen,
Netherlands

Charles H Hennekens, Professor of Medicine and Epidemiology and
Public Health, University of Miami School of Medicine, USA

Carlo Patrono, Professor of Pharmacology, University of Rome “La
Sapienza” School of Medicine in Rome, Italy

15.9. JPPP 試験審査委員会

審査委員会を有しない施設の試験審査について、参加施設の要件を確認したうえで一括して行う。

（ノミネート中）

確認でき次第記載します。

15.10. JPPP 試験事務局

ステアリング・コミッティー運営、各組織間の連絡・調整を行い、試験の円滑な運営を図る。（財）国際医学情報センター内におく。

責任者 慶應義塾大学医学部内科学 教授 池田康夫

事務局 （財）国際医学情報センター
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35 信濃町煉瓦館
TEL: 03-xxxx-xxxx FAX: 03-xxxx-xxxx

16. 参加施設の要件

- (1) 高血圧症、高脂血症または糖尿病の外来診療を実施
- (2) イベント発生時の緊急搬入先医療機関との提携が確立
- (3) 医師賠償責任保険への加入

17. 参考文献

1. 厚生労働省大臣官房統計情報部：平成 14 年人口動態統計. 厚生統計協会 2004 年.
2. 厚生労働省大臣官房統計情報部：平成 14 年度国民医療費の概況. 厚生労働省 2004 年.
3. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *British Medical Journal* 2002; 324: 71-86.
4. Thomas, JR, et al.: 1999 update: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *Journal of the American College of Cardiology* 1999; 34: 890-911.
5. Sidney CS, et al.: AHA/ACC Guidelines for Preventing Heart Attack and Death in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: 2001 update. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 2001; 104: 1577-1579.
6. Gregory W, et al.: Supplement to the Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks. A Statement From the Ad Hoc Committee on Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks, Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1999; 30: 2502-2511.
7. Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention: Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *European Heart Journal* 1998; 19: 1434-1503.
8. Intercollegiate Stroke Working Party: National clinical guidelines for stroke, Second edition. Royal College of Physicians, 2004.
9. 1998-1999 年度合同研究班：心筋梗塞二次予防に関するガイドライン. *Japanese Circulation Journal* 2000; 64 (Suppl IV): 1081-1127.
10. 2000-2001 年度合同研究班：急性冠症候群の診療に関するガイドライン. *Japanese*

- Circulation Journal 2002; 66 (Suppl VI): 1123-1163.
11. 脳卒中合同ガイドライン委員会：脳卒中治療ガイドライン 2004、協和企画 2004 年。
 12. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group.: Final Report on the Aspirin Component of the Ongoing Physicians' Health Study. New England Journal of Medicine 1989; 321: 129-135.
 13. Peto R, et al.: Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. British Medical Journal 1988; 296: 313-316.
 14. The Medical Research Council's General Practice Research Framework.: Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anti-coagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. Lancet 1998; 351: 233-241.
 15. Hansson L, et al.: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998; 351: 1755-1762.
 16. Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP): Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Lancet 2001; 357: 89- 95.
 17. Hayden M, et al.: Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events: A Summary of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Annals of Internal Medicine 2002; 136: 161-172.
 18. Pearson TA, et al.: AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update. Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. Circulation 2002; 106: 388-391.
 19. 1999-2000 年度合同研究班：虚血性疾患の一次予防ガイドライン。 Japanese Circulation Journal 2001; 65 (Suppl V): 999-1065.
 20. Lerner DJ, et al.: Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: A 26-year follow-up of the Framingham population. American Heart Journal 1986; 111: 383-390.
 21. 藤島正敏：高齢者の心血管病—久山町研究から。日本老年医学会雑誌 1999; 36: 16-21.
 22. The GLANT Study Group: A 12-Month Comparison of ACE Inhibitor and Ca Antagonist Therapy in Mild to Moderate Essential Hypertension – The GLANT Study –. Hypertension Research 1995; 18: 235-244.
 23. Ogihara T, et al.: Practitioner's Trial on the Efficacy of Antihypertensive Treatment in the Elderly Hypertension (The PATE-Hypertension Study) in Japan. American Journal of Hypertension 2000; 13: 461-467.
 24. National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study Group: Randomized Double-Blind Comparison of a Calcium Antagonist and a

- Diuretic in Elderly Hypertensives. *Hypertension* 1999; 34: 1129-1133.
25. 瀧下修一ら：「高齢者高血圧に対する降圧薬治療の効果に関する研究：JATE 研究」および参加医師に対するアンケート調査の成績. *臨床医薬* 2000; 16: 1363-1376.
 26. Kyushu Lipid Intervention Study Group: Pravastatin Use and Risk of Coronary Events and Cerebral Infarction in Japanese Men with Moderate Hypercholesterolemia: The Kyushu Lipid Intervention Study. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 2000; 7: 110-121.
 27. Baba S, et al.: Nifedipine and enalapril equally reduce the progression of nephropathy in hypertensive type 2 diabetics. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2001; 54: 191-201.
 28. 石井當男ら：JATOS：高齢者高血圧の治療に関する研究. *循環器科* 2004; 55: 471-476.
 29. Matsuzaki M, et al.: Large Scale Cohort Study of the Relationship Between Serum Cholesterol Concentration and Coronary Events With Low-Dose Simvastatin Therapy in Japanese Patients With Hypercholesterolemia: —Primary Prevention Cohort Study of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT)—. *Circulation Journal* 2002; 66: 1087-1095.
 30. 日本高血圧学会：高血圧治療ガイドライン 2004 年版（未出版）
 31. 日本動脈硬化学会：動脈硬化性疾患診療ガイドライン 2002 年版. 日本動脈硬化学会 2002 年.
 32. 日本糖尿病学会：科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン. 南江堂 2004 年.

脳梗塞・心筋梗塞予防に関する調査へのご参加のお願い(最終案)

【趣旨のご説明】

高血圧症、高脂血症や糖尿病などの高齢者では、^{のうこうそく}脳梗塞や^{しんきんこうそく}心筋梗塞が起こりやすいと言われていています。脳梗塞や心筋梗塞を起こしてしまった人は、再発を防ぐためにアスピリンを飲むのが一般的です。一方、脳梗塞や心筋梗塞を起こしていない人については、アスピリンによる予防効果が海外で報告され始めていますが、日本人が飲む必要があるかは明らかになっていません。

この調査は、全国約1万人の方に参加して頂き、あなたのように脳梗塞や心筋梗塞を起こしていない人が用心のためにアスピリンを飲んだほうが良いのかどうかを確かめるものです。

あなたは現時点で最善と思われる治療を受けています。あなたの同意を頂ければ、それに加えてアスピリンも一緒に飲むかどうかをコンピュータで決めます。あなたの健康状態に関するデータを1年に1回とりまとめて集計します。調査は約4年にわたりますが、来院回数、検査および費用負担が増えるようなことは一切ありません。

アスピリンにより、まれに胃が痛くなったり、むかむかしたりすることがあります。もしいつもと違う症状が起こった場合は、主治医の先生に相談してください。適切な処置が行われます。また転居などにより通院できなくなった場合、電話などで健康状態をお尋ねします。

【調査への参加同意の自由、参加同意の撤回】

この調査に参加するかどうかはあなたの自由です。たとえ参加されなくても不都合はなく、常に最善の治療を受けて頂きます。また、参加された後であっても、いつでも辞退できます。

【人権の保護に関する事項】

この調査に携わる先生方があなたの健康状態に関する情報を集め、評価し、データを集計して成績を公表しますが、あなたの個人情報公表されることは一切ありません。あなたのプライバシーを守るため十分な注意が払われます。

本調査について十分説明を受け、参加に同意致します。

平成 年 月 日

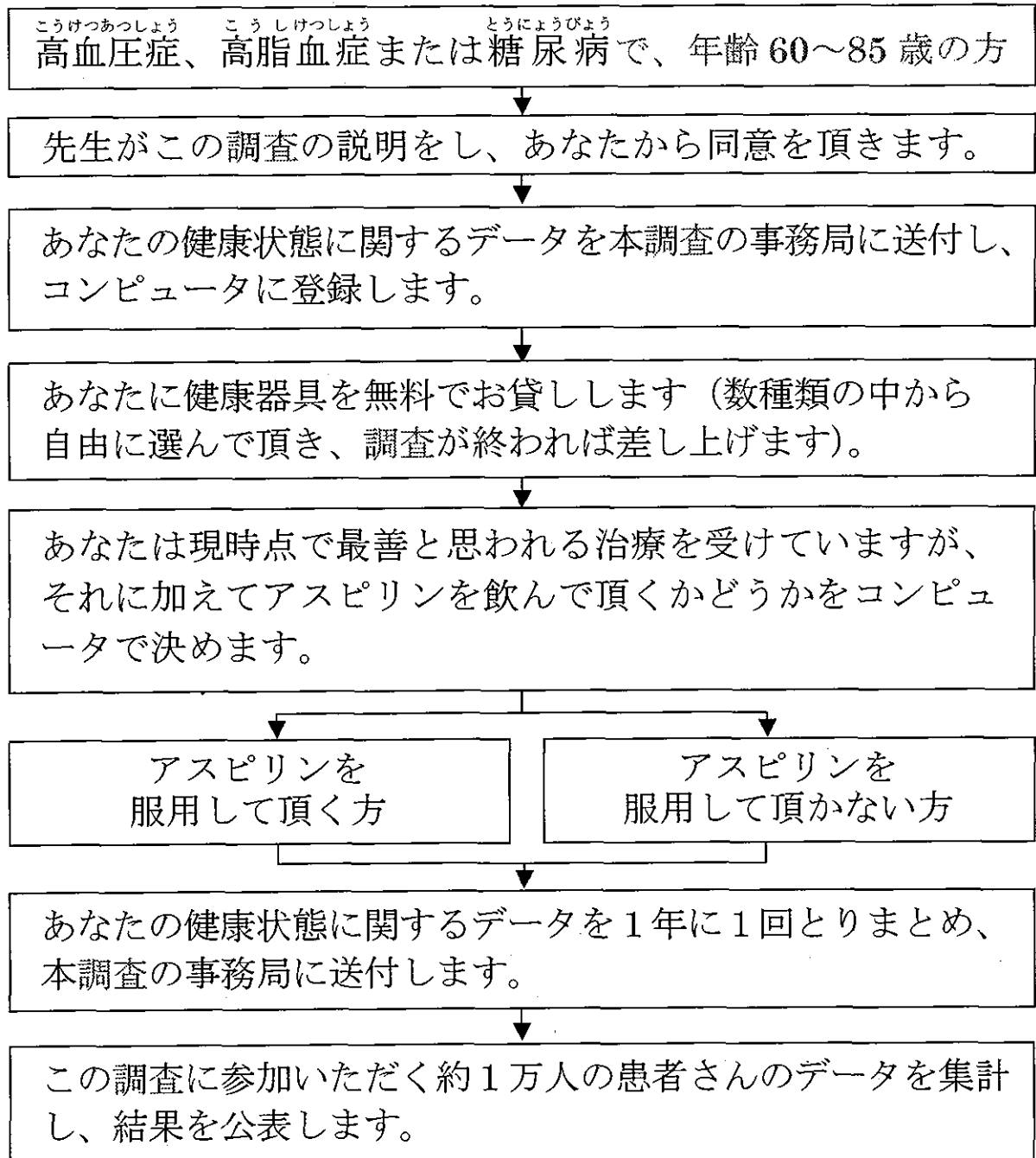
氏 名 _____

説明医師名 _____

本調査に関して詳細をお知りになりたい場合は主治医の先生またはコールセンター（03-xxxx-xxxx）までお問合せください。

緊急連絡先：

治療計画のご説明



- 上記のように、アスピリンを服用して頂く方と、服用して頂かない方の対応に違いはありません。
- 本調査に登録された方全員に、緊急時に迅速に対応できる専門医療機関の連絡先をお知らせします。
- 調査は約4年にわたりますが、その間、来院回数、検査や費用負担が増えることは一切ありません。

JPPP 試験 症例登録票 (最終案)

記載日：平成 年 月 日

施設名：	患者イニシャル：	性別：
担当医師名：	生年月：T・S 年 月	男・女
連絡先電話番号：	身長： cm	体重： kg

試験開始前の状況			
1. 危険因子 (該当するものおよび投与中の治療薬に○をつけてください)			
(1) 高血圧症	あり・なし	1. Ca拮抗薬 2. β 遮断薬 3. α 遮断薬 4. ACE阻害薬 5. アンジオテンシンII受容体阻害薬 6. 利尿剤 7. その他【 】	
(2) 高脂血症	あり・なし	1. HMG-CoA還元酵素阻害薬 2. 胆汁酸吸着剤 3. プロブコール 4. フィブラート系薬剤 5. その他【 】	
(3) 糖尿病	あり・なし	1. インスリン 2. SU剤 3. α -グルコシダーゼ阻害薬 4. ビグアナイド系薬剤 5. チアゾリン系薬剤 6. 速効型インスリン分泌促進剤 7. その他【 】	
(4) 喫煙	現喫煙・過去に喫煙・喫煙歴なし		
(5) 家族歴 (両親・兄弟における脳卒中または心筋梗塞の発症)	あり・なし		
2. 文書による同意 (ご確認のうえ、○をつけてください)		あり	
3. 除外基準への抵触 (ご確認のうえ、○をつけてください)			
(1) 脳血管障害または冠動脈疾患の既往	なし		
(2) 外科手術またはインターベンションを要する動脈硬化性疾患	なし		
(3) 心房細動またはその疑い	なし		
(4) 併用禁止薬剤 (抗血小板薬、抗凝固薬等) の投与	なし		
(5) 非ステロイド系消炎鎮痛薬の連用	なし		
(6) アスピリンの禁忌 (過敏症、消化性潰瘍、出血傾向、重篤な血液の異常、アスピリン喘息)	なし		
(7) 上記以外の理由で不相当と判断	なし		
4. その他の既往歴、合併症 (あれば記載してください)			
5. 検査成績 (できるだけ新しい検査成績を、可能な限り記載してください)			
検査日：平成 年 月 日			
収縮期血圧	【 】 mmHg	中性脂肪	【 】 mg/dL
拡張期血圧	【 】 mmHg	空腹時血糖	【 】 mg/dL
総コレステロール	【 】 mg/dL	随時血糖	【 】 mg/dL
LDL コレステロール	【 】 mg/dL	食後2時間血糖	【 】 mg/dL
HDL コレステロール	【 】 mg/dL	HbA1c	【 】 %

症例登録票の送付先：コールセンター (Fax: XX-XXXX-XXXX)

JPPP 試験 予後調査票 (最終案)

症例登録番号

記載日：平成 年 月 日

施設名：	患者イニシャル：
担当医師名：	試験開始年月日：平成 年 月 日
連絡先電話番号：	

1. 割付・服薬状況 (該当するものに○をつけてください)	
アスピリン投与群または非投与群の割付：	守られている ・ 守られていない
アスピリンの服用状況 (アスピリン群のみ)：	毎日飲んでいる ・ 時々忘れる ・ 全然飲んでいない
割付が「守られていない」の場合、次の質問にもご回答ください	
割付が守れなくなった時期：	平成 年 月
その理由 (該当するものに○をつけてください)：	イベント発生・その他 ()
2. イベントの発生 (該当するものに○をつけ、日付を記載してください)	
なし [健在確認日：平成 年 月 日]・あり [発生日：平成 年 月 日]	
「あり」の場合、該当するものに○をつけ、【 】に診断名を記載または該当するものに○をつけてください	
① 脳・心血管系要因による死亡【脳梗塞・脳出血・くも膜下出血・心筋梗塞・その他 ()】	
② 脳・心血管系以外の要因による死亡【 ()】	
③ 非致死性脳血管障害の発生【脳梗塞・脳出血・くも膜下出血・その他 ()】	
④ 非致死性心筋梗塞の発生	
⑤ 一過性脳虚血発作の発生	
⑥ 狭心症の発生	
⑦ 外科手術またはインターベンション等を要する動脈硬化性疾患の発生	
【閉塞性動脈硬化症・大動脈解離・頸動脈硬化症・その他 ()】	
3. 有害事象 (該当するものに○をつけてください)	
なし・あり	
「あり」の場合、該当するものに○をつけてください (複数可)	
① 消化管出血、② 消化性潰瘍 (胃・十二指腸)、③ 逆流性食道炎、④ びらん性胃炎、	
⑤ 胃部・腹部不快感、⑥ 胸やけ、⑦ 胃痛・腹痛、⑧ 嘔気、⑨ 胃部・腹部圧迫感、	
⑩ その他 ()	
有害事象のため試験継続ができなくなった場合、次の質問にもご回答ください。	
中止日：平成 年 月 日	
中止理由となった主徴候 (上記①～⑩より選択してください)：【 ()】	
措置およびその後の経過：	
4. 検査成績 (できるだけ新しい検査成績を、可能な限り記載してください)	
検査日：平成 年 月 日	
収縮期血圧 【 () mmHg	中性脂肪 【 () mg/dL
拡張期血圧 【 () mmHg	空腹時血糖 【 () mg/dL
総コレステロール 【 () mg/dL	食後2時間血糖 【 () mg/dL
LDLコレステロール 【 () mg/dL	HbA1c 【 () %
HDLコレステロール 【 () mg/dL	体重 【 () kg
5. 喫煙状況 (該当するものに○をつけてください)	
喫煙なし・禁煙を維持・喫煙を維持・喫煙→禁煙・禁煙→喫煙 (平成 年 月より)	
6. イベントまたは有害事象以外の理由により試験継続ができなくなった場合、次の質問にもご回答ください。	
終了・中止日：平成 年 月 日	
その理由 (該当するものに○をつけてください)：	同意撤回・追跡不能・その他 ()
その後の経過：	

予後調査票の送付先：コールセンター (Fax: XX-XXXX-XXXX)

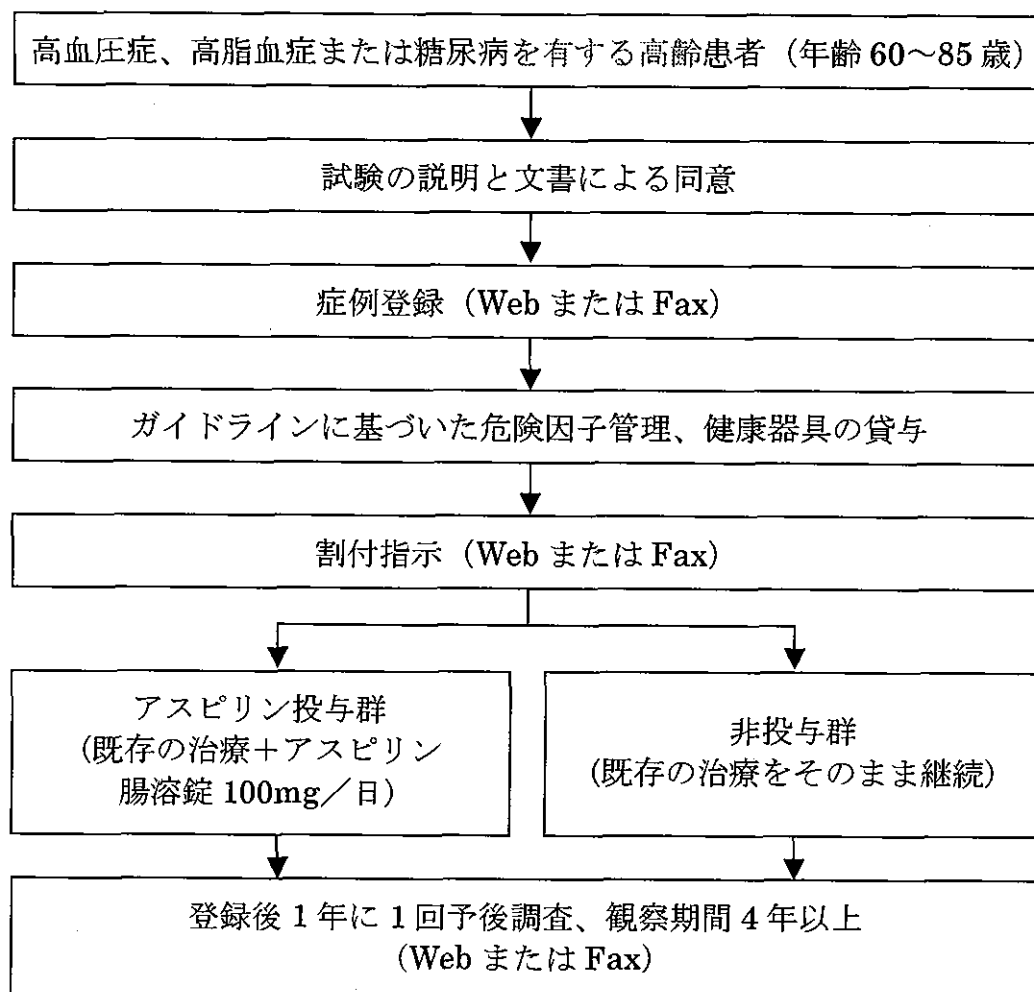
本資料は試験計画の概要です。詳細は試験計画書をご参照ください。

試験計画の概要（最終案）

平成 16 年度厚生労働科学研究補助金による臨床研究

動脈硬化性疾患危険因子を有する高齢者に
及ぼすアスピリンの一次予防効果に関する研究
Japanese Primary Prevention Project with Aspirin in the Elderly
with one or more Risk Factors of Vascular Events: JPPP

試験の手順



1. 研究課題名

動脈硬化性疾患危険因子を有する高齢者に及ぼすアスピリンの一次予防効果に関する研究 (Japanese Primary Prevention Project with Aspirin in the Elderly with one or more Risk Factors of Vascular Events: JPPP)

2. 研究の目的および意義

日本人においてアスピリン一次予防投与が有益と推察される、動脈硬化性疾患危険因子 (高血圧症、高脂血症、糖尿病) を有する高齢患者 (60~85 歳) において、アスピリン投与によるリスク/ベネフィットの評価を行う。

本試験により、アスピリンによる一次予防法が確立されれば、患者やその家族の QOL に重大な影響を与える重篤な動脈硬化性疾患を毎年 5~10 万人回避させるとともに、年間約 2 兆 4 千億円を要すると推計される多額の動脈硬化性疾患治療費の削減にも貢献することが期待される。

3. 対象患者

高血圧症、高脂血症または糖尿病を有する高齢患者のうち、以下の条件を満たすもの

3.1. 選択基準

- (1) 年齢：60 歳以上 85 歳以下
- (2) 文書による同意が得られた対象

3.2. 除外基準

- (1) 脳血管障害 (一過性脳虚血発作を含む) または冠動脈疾患の既往のある症例
- (2) 外科手術またはインターベンションを要する動脈硬化性疾患のある症例
- (3) 心房細動またはその疑いのある症例
- (4) アスピリンまたはその他の抗血小板薬、抗凝固薬を投与している症例
- (5) 非ステロイド系消炎鎮痛薬を連用している症例
- (6) アスピリンまたはサリチル酸系製剤に対し過敏症の既往のある症例
- (7) 消化性潰瘍のある症例
- (8) 出血傾向のある症例
- (9) 重篤な血液の異常のある症例
- (10) アスピリン喘息またはその既往のある症例
- (11) 上記以外に主治医が不相当と判断した症例

4. 研究方法

4.1. 研究デザイン

多施設共同ランダム化比較試験

アスピリン投与群 vs 非投与群、中央登録法によるランダム割付

4.2. 用法・用量

アスピリン投与群は、既存の治療に加えアスピリン腸溶錠 100mg/日を投与
非投与群は、既存の治療をそのまま継続