

7. アレルギーまたは薬剤過敏症の既往のある症例
8. 心房細胞のある症例
9. 妊娠または妊娠の可能性のある症例
10. 上記以外に主治医が不適当と判断した症例

【試験方法】

試験デザイン：アスピリン投与群と非投与群、無作為割付（封筒法）
2群間比較試験（open, randomized prospective study）

用法・用量：アスピリン81mgあるいはアスピリン100mg投与群、
アスピリン非投与群

併用禁止薬剤：本登録後に、アスピリン以外に抗血小板剤（e.g. 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（e.g. ワーファリンカリウム、アルガトロパン）、線維素溶解薬、および脱線維素薬の投与を原則として禁止する。ただし、心内血栓、脳血管、冠動脈を除く血栓塞栓症などにより、患者登録後にワーファリンを使用した症例については、予後調査票に記載し治療を継続する。

調査対象症例の登録および追跡：

封筒法によりアスピリン投与あるいは、非投与について、無作為に登録時の併用薬を確認し、登録調査票に記載する。

追跡項目を以下のごとく規定する。

- 1：心血管系要因による死亡
- 2：非心血管系要因による死亡
- 3：非致死的心筋梗塞の発生
- 4：非致死的心絞痛（安定、不安定を含む）の発生
- 5：非致死の無症候性心筋虚血の発生
- 6：非致死の脳血管障害の発生（明らかな一過性脳虚血発作：TIAを含む）
- 7：内科的あるいは外科的治療を要する動脈硬化性疾患（大動脈、頸動脈、腎動脈腸間膜動脈、末梢動脈等）の発生
- 8：脱落：アスピリンの副作用等により同剤の中止を余儀なくされた場合は脱落とする

以上の規定により、患者調査が終了した時点で予後調査票を記載する。

観察期間：約2年間とする。

登録後、毎年、研究担当者より予後調査票を患者登録機関に送付し、登録された症例について毎年の予後と副作用を評価する。その結果、1

つの群が他の群に比して明らかに不利益を被っていることが統計学的に明らかになった場合には、試験は中止する。

統計処理 : Kaplan-Meier 法、Log Rank Test、 χ^2 乗検定を施行する。

【研究組織】

本研究は次のメンバーからなる研究班により計画され、同施設によって実施される。

【試験総括責任医師】

熊本大学医学部 循環器内科学 教授 小川 久雄

【研究班】

奈良県立医科大学 第一内科学 教授 斎藤 能彦
奈良県立医科大学 小児科学 講師 杉本 充彦
京都大学大学院医学研究科臨床疫学 助手 森本 剛

【試験事務局】

〒860-8556 熊本県熊本市本荘1丁目1番1号
熊本大学医学部附属病院 循環器内科
TEL 096-373-5175 FAX 096-362-3256

小川 久雄

厚生労働科学研究費補助金による臨床研究

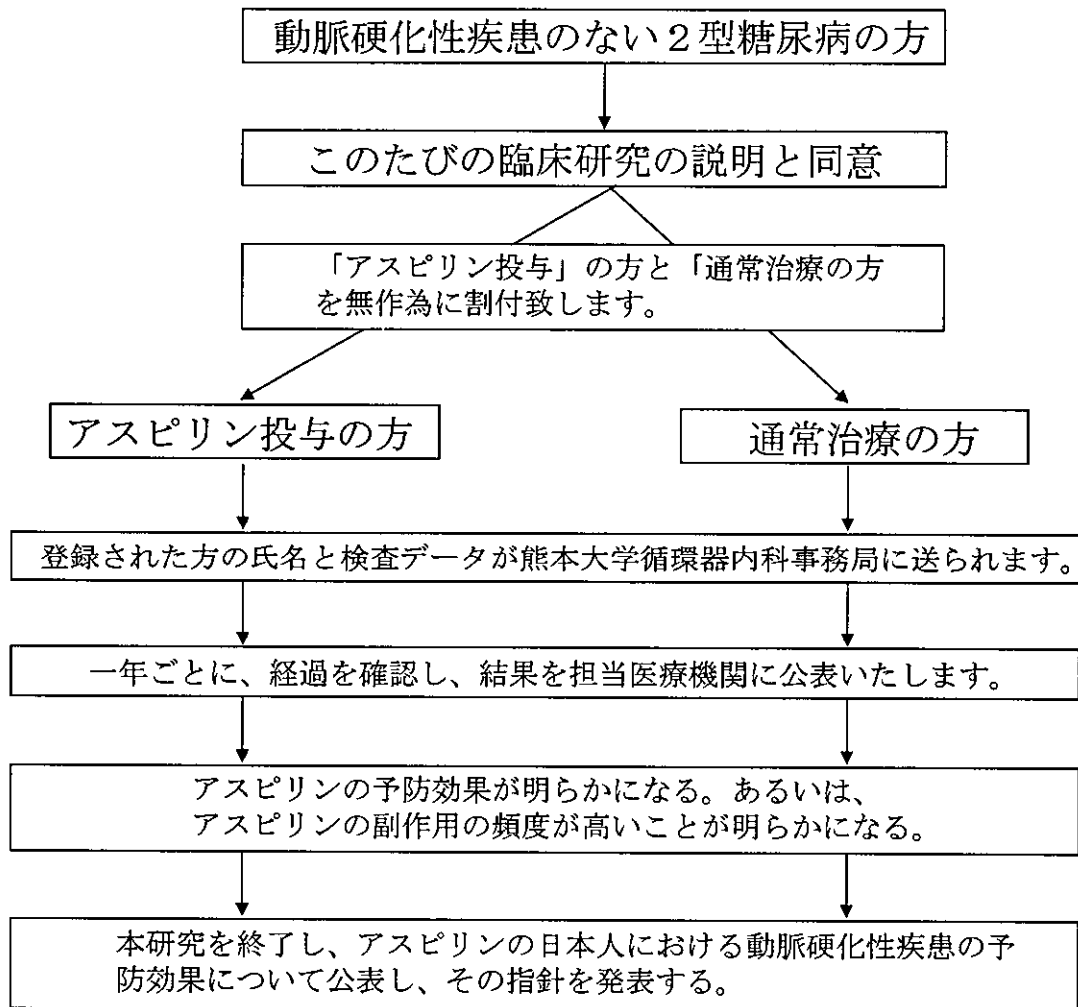
2型糖尿病患者におけるアスピリンの動脈硬化性疾患
一次予防効果に関する研究
(*Japanese Primary prevention of atherosclerosis
with Aspirin for Diabetes:JPAD*)

登録：動脈硬化性疾患を有さない2型糖尿病患者
試験期間：2年間
試験薬剤：アスピリン

研究代表者

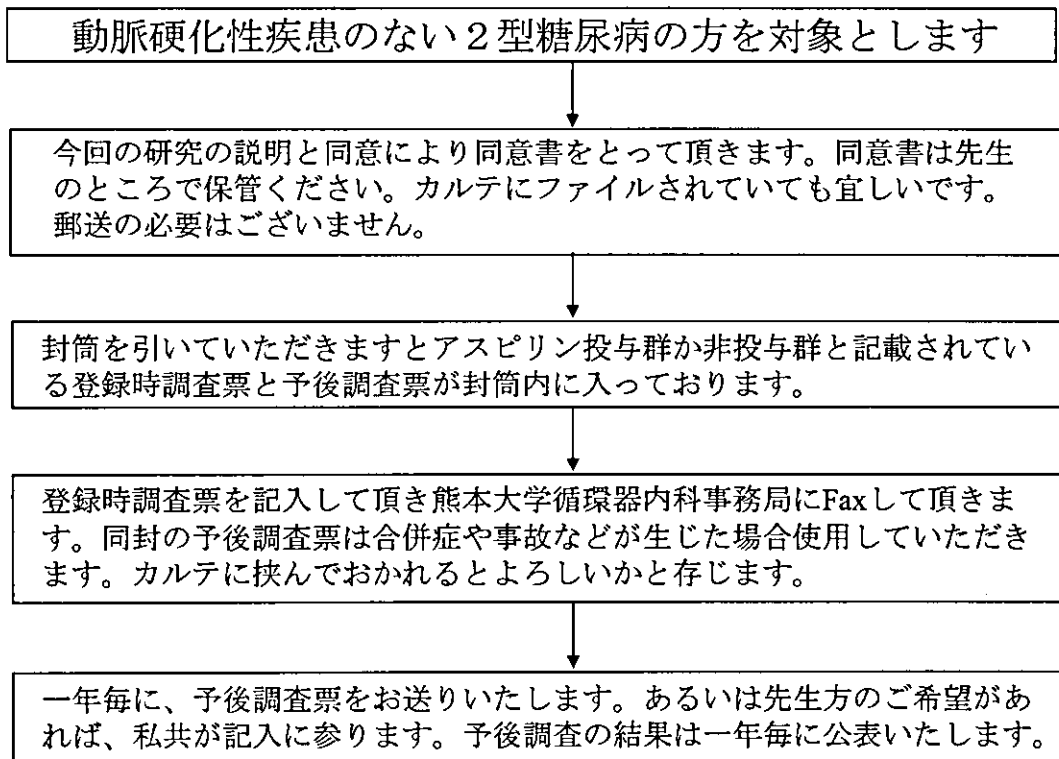
小川 久雄

治療計画のご説明



●上記のご説明のように『アスピリン投与』の方と『通常治療』の方との間には、それぞれの方々の対応にまったく差異はございません。

今回の臨床研究 (JPAD)の手順



今回の臨床研究の手順と致しましては上記のように考えておりますが、先生方の裁量により多少の変更は可能かと存じます。

何かご不明な点がございましたら、何でも宜しいですので下記の連絡先にご連絡ください。

【JPAD事務局】

〒860-8556 熊本県熊本市本庄1丁目1番1号
熊本大学医学部附属病院 循環器内科
TEL 096-373-5175 FAX 096-362-3256

小川 久雄
杉山 正悟
中山 雅文

糖尿病の方を対象とした
「アスピリンによる動脈硬化性疾患の予防」
に関する臨床調査へのご参加のお願い

【趣旨のご説明】

糖尿病は、狭心症や心筋梗塞、あるいは脳梗塞といった動脈硬化性疾患の代表的な危険因子です。最近、欧米では、糖尿病の方に低用量アスピリンを内服して頂きますと、これらの動脈硬化による病気の予防になることが報告され始めております。

アスピリンは一般的には消炎鎮痛剤として使用されていますが、低用量で内服しますと血栓という血の塊ができにくくなります。心筋梗塞の患者さんでは、その再発が抑制されることが知られており、現在でも狭心症や心筋梗塞の方々は普段から内服されているお薬です。しかし、一方でアスピリンによる消化管出血やアレルギー等の副作用もございます。

日本における糖尿病の方のアスピリンによる動脈硬化性疾患の予防効果あるいは副作用の出現頻度については、まだ、はっきりとしておりません。また、欧米での結果をそのまま日本人に適応されることは、血栓形成における人種差が示唆されている中、受け入れがたい一面もございます。

このたびの調査は日本の糖尿病患者さんが狭心症や心筋梗塞、脳梗塞が起こる前からアスピリンを飲んでいただくと、それらの病気が予防できるのかどうか、あるいは、アスピリンによる副作用がどのくらいの頻度で起こるのかを調査することを目的としております。そこで、「アスピリン内服治療」の方と「通常の治療」の方に無作為に分けさせていただき、約2年間の経過をみさせていただきたいと考えております。経過は一年毎に確認させていただき、結果を担当医療機関に公表いたします。その結果、一方の群が、他の群に比べ、明らかに不利益を被っていることが明らかになった時点で、本研究は中止いたします。

【この治療への不同意】

これに同意されなくても、あなたが治療上の不利益を受けることは一切ありません。

【この治療への参加同意の撤回】

これに同意された後であっても、いつでも辞退することは可能です。

【人権の保護に関する必要事項】

この治療に参加することはあなたの自由です。あなたの意思を大切に治療は進められます。そして、あなたの個人情報については、本研究に携わる医師の十分な配慮の上、守られます。

【その他】

もし副作用が発生した場合は、当然ながら担当医師が適切な処置を施します。

本臨床研究の説明を受け、上記の臨床研究への参加に同意致します。

平成 年 月 日

氏 名 _____ (印)

説明医師名 _____ (印)
主任研究者 熊本大学大学院循環器病態学 教授 小川 久雄

倫理審査申請書

平成 15 年 7 月 25 日

熊本大学大学院医学薬学研究部倫理委員会委員長 殿

申請者
 所属 循環器病態学
 職・氏名 教授・小川久雄 ㊞

1 課題名		2型糖尿病患者におけるアスピリンの動脈硬化性疾患一次予防効果に関する研究	
2 主任研究者	所属 熊本大学大学院医学薬学研究部 職名 教授 氏名 小川久雄		
3 分担研究者	所属 奈良県立医科大学第1内科学 職名 教授 齋藤能彦 所属 奈良県立医科大学小児科学 職名 講師 杉本充彦 所属 京都大学大学院医学研究科疫学講座 職名 教授 福井次矢		
4 研究及び医療行為（以下「研究等」という。）の概要 冠動脈疾患の一次予防に対するアスピリンの効果に関する検討は、近年欧米でなされており、American Diabetes Association は、冠動脈疾患の一次予防目的にアスピリンの投与を推奨している(文献 1)。欧米人と日本人では、血栓止血学的背景に人種差があると考えられているので、欧米でのエビデンスをそのままわが国で適用することはできない。現在、日本人糖尿病患者の冠動脈疾患一次予防に対するアスピリンの効果に関する明確なエビデンスはない。そこで、本研究では、糖尿病患者で、冠動脈疾患発症に対するアスピリンの一次予防効果を検討する。本研究により、わが国の糖尿病患者の冠動脈疾患予防医療におけるアスピリンによる抗血小板療法的位置づけが明確になると考えられる。申請者は、これまで心血管疾患における病的血栓形成機序の解明に関する研究を行い、また、日本人心筋梗塞患者における再発症発症予防にアスピリンが効果を示すことを、JAMIS Trial (文献 2) で初めて報告している。 本研究は、結果の客観性を高めるために、日本全国においてそれぞれ独立した多施設合同のオープン試験を行い、それぞれの結果を京都大学福井次矢教授らにより疫学的解析を行う予定としている。			

かな動脈硬化性疾患と診断されていない糖尿病患者を対象とし、アスピリン投与群と非投与群に無作為に割り付け、約2年間追跡する。目標とする対象症例数は各群1,225例ずつ計2,450例としている。エンドポイントは1) 心血管系要因による死亡、2) 非心血管系要因による死亡、3) 非致死的心筋梗塞の発生、4) 非致死的心筋梗塞(安定、不安定を含む)の発生、5) 非致死の無症候性心筋虚血の発生、6) 非致死の脳血管障害の発生、7) 内科的あるいは外科的治療を要する動脈硬化性疾患(大動脈、頸動脈、腎動脈、腸間膜動脈、末梢動脈など)の発生、8) アスピリンの副作用等により同剤の中止を余儀なくされた場合、とする。この結果を解析することにより、アスピリンの効果と副作用を判定する。また、他の危険因子がどの程度合併しているときに、アスピリンの効果が大きくなるかをサブグループの調査から解析する。

5 研究等の対象及び実施場所

対象：明らかな冠動脈疾患または脳血管障害と診断されていない2型糖尿病患者

実施場所：日本国内における、糖尿病患者の加療を行っている医療機関

6 実施計画書

背景 欧米での、アスピリンの冠動脈疾患に対する予防効果に関する検討の結果、冠動脈疾患の再発症発症予防に関するエビデンスは広くコンセンサスを得られている(文献3)。冠動脈疾患の再発症発症予防に関する2001年のAHA/ACCのガイドラインでも75-325mg/日のアスピリン投与が推奨されている。一方、アスピリンの冠動脈疾患に対する一次予防に関しては、再発症発症予防の検討に比してエビデンスが未だ少数ではあるが、2002年、American Diabetes Associationは、冠動脈危険因子である糖尿病を有する患者においては冠動脈疾患の一次予防的にアスピリンの投与を推奨している(文献1)。なお、アスピリンは日本では、ようやく2000年末に血栓症に対する予防薬として正式に認可された。

欧米人と日本人では、血栓止血学的背景の人種差があると考えられていることから、上記の欧米でのエビデンスをそのまま本邦でのアスピリン使用の根拠とするには危険がある。本邦でも、我々が、急性心筋梗塞発症患者における再発症発症予防に対してアスピリンが有効であることを、JAMIS trial(文献2)で示した。しかし、本邦でのアスピリンの一次予防効果に関するエビデンスは皆無であり、わが国における本課題の検討が急務である。

目的 本研究では、冠動脈疾患発症のリスクが高いとされる糖尿病患者で、アスピリンの一次予防効果のエビデンスを構築することを目的とする。

対象 明らかな動脈硬化性疾患(冠動脈疾患、脳血管障害を含む)と診断されていない糖尿病患者で1,225例ずつ計2,450例を対象とする。

方法 アスピリン投与群(81mg、または100mg)と非投与群に封筒法により、無作為に割り付け、約2年間追跡する。1年毎に統計、解析を行う。エンドポイントは1) 心血管系要因による死亡、2) 非心血管系要因による死亡、3) 非致死的心筋梗塞の発生、4) 非致死的心筋梗塞(安定、不安定を含む)の発生、5) 非致死の無症候性心筋虚血の発生、6) 非致死の脳血管障害の発生、7) 内科的あるいは外科的治療を要する動脈硬化性疾患(大動脈、頸動脈、腸間膜動脈、末梢動脈など)の発生、8) アスピリンの副作用等により同剤の中止を余儀なくされた場合、とする。統計学的に、アスピリンの効果と副作用を判定し、同時にサブグループ解析を行う。統計学的検討は、京都大学福井次矢教授に依頼し、客観的に評価し、その結果を公表する。その結果、一方の群が、他の群に比べ、不利益を被っていることが明らかになった時点で、本研究は中止する。

7. 研究等における医学倫理的配慮について（(1)～(3)は必ず記載のこと）

(1) 研究等の対象となる個人の人権

本研究の対象となる個人の人権を十分に尊重し、本研究の目的と実施内容を十分に説明し、理解して頂いて文章による同意が得られた場合のみに本研究を行う。

尚、患者の個人情報を守るために、守秘義務を遵守する。

(2) 研究等の対象となる者（やむを得ない場合は責任ある家族）の理解と同意

本研究の目的と実施内容を十分に説明し、理解して頂いて文章による同意が得られた場合のみに本研究を行う。本研究は糖尿病患者におけるアスピリンによる冠動脈疾患及び動脈硬化性疾患の一次予防効果を評価する目的であること、アスピリンは心筋梗塞の方や狭心症の方には一般的に使用されているお薬であることを説明する。

(3) 研究等によって生じると予知される個人についての危険性、不利益と医学上の貢献

本研究に使用する薬剤アスピリンは狭心症や心筋梗塞の治療薬として保険でも適用が既に認められており、人体投与に関して問題はないと思われる。しかし、本剤の副作用である消化器障害、血小板・出血凝血障害、また、稀に、ショック・アナフィラキシー様症状、皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症、剥離性皮膚炎、再生不良性貧血、喘息発作が出現する可能性があることが報告されている。本研究で使用されるアスピリン量は、81mg、100mgと少量であり（鎮痛薬としては500-750mg/回程が使用される）、副作用の頻度はきわめて少ないと判断される。当教室にて行われた JAMIS Trial（81mg アスピリンを使用）では、アスピリン投与群 250 例中、腹部不快感：4 例（1.6%）、消化管出血：1 例（0.4%）、出血凝固障害：2 例（0.8%）であった。その他の副作用は認められなかった。副作用が認められた全ての症例において、アスピリンの中止により副作用は速やかに軽快、重篤な副作用は一例も認められなかった。本薬剤は心筋梗塞患者や狭心症患者には一般的に使用されている薬剤であるため、その安全性は高いと考えられる。本研究により、日本人における糖尿病患者の冠動脈疾患の一次予防に対するアスピリンの効果を初めて明らかにすることができる。

(4) その他

本研究者らならびに本研究施設は急性心筋梗塞発症患者における再発症発症予防に対してアスピリンが有効であることを、JAMIS Trial（文献2）において日本で初めて示しており、本研究の遂行に十分な実績と能力を有していると考ええる。

また、本研究は平成 14 年度厚生労働科学研究費補助金交付（H14-効果（生活）-025）をうけ施行される。

(参考文献)

1. American Diabetes Association. Aspirin Therapy in Diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:S78-S79
2. Yasue H, Ogawa H, Tanaka H, Miyazaki S, Hattori R, Saito M, Ishikawa K, Masuda Y, Yamaguchi T, Motomiya T, Tamura Y. Effects of aspirin and trapidil on cardiovascular events after acute myocardial infarction. Japanese Antiplatelets Myocardial Infarction Study (JAMIS) Investigators. *Am J Cardiol* 1999; 83:1308-1313
3. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86

アスピリン投与群:登録時調査票

調査票記載日:平成 年 月 日

FAXの送信先: 096-362-3256		熊本大学大学院 循環器病態学 小川 久雄		
施設名:		フリガナ		
担当医:	患者電話番号:	患者名:		
ID番号:	性別: 男・女	年齢:	生年月日: M・T・S 年 月 日	
血圧: / mmHg	身長: cm	体重: kg	糖尿病診断年月: 年 月・不詳	
緊急時対応施設:				
試験開始状況		試験開始年月日:【200 年 月 日】		
1.試験開始時薬	糖尿病薬	1.インスリン	非投与 ・ 投与	1
		2.SU剤	非投与 ・ 投与	2
		3.α-グルコシダーゼ阻害薬	非投与 ・ 投与	3
		4.ビグアナイド系薬剤	非投与 ・ 投与	4
		5.チアゾリジン系薬剤	非投与 ・ 投与	5
	循環器系薬剤	6.Ca拮抗剤	非投与 ・ 投与	6
		7.β遮断薬	非投与 ・ 投与	7
		8.α遮断薬	非投与 ・ 投与	8
		9.ACE阻害薬	非投与 ・ 投与	9
		10.アンギオテンシンII受容体拮抗薬	非投与 ・ 投与	10
		11.硝酸剤	非投与 ・ 投与	11
		12.その他の循環作動薬	非投与 ・ 投与	12
	その他の薬剤	13.アルドース還元酵素阻害薬	非投与 ・ 投与	13
		14.HMG-CoA還元酵素阻害薬	非投与 ・ 投与	14
		15.その他の抗高脂血症薬	非投与 ・ 投与	15
		16.抗潰瘍薬	非投与 ・ 投与	16
		17.ステロイド、又は免疫抑制剤	非投与 ・ 投与	17
		18.非ステロイド系消炎鎮痛剤の屯用	非投与 ・ 投与	18
2.糖尿病以外の冠危険因子		19.高血圧症*	無 ・ 有 ・ 不明	19
		20.高脂血症**	無 ・ 有 ・ 不明	20
		21.現喫煙	無 ・ 有 ・ 不明	21
		22.過去の喫煙歴	無 ・ 有 ・ 不明	22
3.家族歴(2親等以内)		23.糖尿病の家族歴	無 ・ 有 ・ 不明	23
		24.虚血性心疾患の家族歴	無 ・ 有 ・ 不明	24
		25.脳血管障害の家族歴	無 ・ 有 ・ 不明	25
4.既往症、合併症(以下の疾患の既往あるいは合併症がある場合は1:有と記載ください)		26.糖尿病性網膜症	無 ・ 有 ・ 不明	26
		27.腎障害	無 ・ 有 ・ 不明	27
		28.神経障害	無 ・ 有 ・ 不明	28
		29.皮膚潰瘍	無 ・ 有 ・ 不明	29
		30.胃、十二指腸潰瘍	無 ・ 有 ・ 不明	30
5.試験開始時血液検査成績(試験開始時に最も近い検査結果につきまして可能な限り記載ください)				
検査年月日:【200 年 月 日】				
HbA1C	【 】 %	クレアチニン	【 】 mg/dl	
空腹時血糖	【 】 mg/dl	CRP	【 】 mg/dl	
空腹時インスリン値	【 】 μU/ml	白血球数	【 】 /mm ²	
総コレステロール	【 】 mg/dl	赤血球数	【 】 X10 ⁴ /mm ²	
空腹時中性脂肪	【 】 mg/dl	血色素量	【 】 g/dl	
HDLコレステロール	【 】 mg/dl	尿蛋白	【 - + ++ +++ 】	
尿素窒素	【 】 mg/dl			

* 高血圧症:140/90mmHg 以上あるいは降圧剤使用症例
 ** 高脂血症:総コレステロール220mg/dl以上、中性脂肪:150mg/dl以上、あるいは薬剤使用症例

試験登録番号

JPAD 予後調査票

調査票記載日：平成 年 月 日

施設名:	フリガナ
担当医:	患者名:
ID番号:	患者電話番号:
◎以下の6つの質問に○をつけて必ずご回答下さい。	
1. 経過中に心事故は発生しましたか	はい いいえ (はいの場合、問い1にも御回答ください)
2. 経過中に脳血管障害は発生しましたか	はい いいえ (はいの場合、問い2にも御回答ください)
3. 経過中に治療を要した上記以外の動脈硬化性疾患は発生しましたか	はい いいえ (はいの場合、問い3にも御回答ください)
4. アスピリンの副作用は見られましたか	はい いいえ (はいの場合、問い4にも御回答ください)
5. 割付薬剤、禁止薬規定の違反はございましたか	はい いいえ (はいの場合、問い5にも御回答ください)
6. ワーファリンを開始されましたか	はい いいえ (はいの場合、問い6にも御回答ください)
問い1: 以下の診断の中で該当する項目の番号に○をつけてください(1のみ診断名を記載ください)。	
1. (1) 心事故による死亡	【診断名: _____】 【発症年月日: ____年__月__日】
2. (2) 心筋梗塞	【発症年月日: ____年__月__日】
3. (3) 安定労作狭心症	【発症年月日: ____年__月__日】
4. (4) 不安定狭心症	【発症年月日: ____年__月__日】
5. (5) 無症候性心筋虚血	【発症年月日: ____年__月__日】
問い2: 以下の診断の中で該当する項目の番号に○をつけてください(1のみ診断名を記載ください)。	
6. (1) 脳血管障害による死亡	【診断名: _____】 【発症年月日: ____年__月__日】
7. (2) 脳出血	【発症年月日: ____年__月__日】
8. (3) くも膜下出血	【発症年月日: ____年__月__日】
9. (4) 脳梗塞	【発症年月日: ____年__月__日】
10. (5) 一過性脳虚血発作(TIA)	【発症年月日: ____年__月__日】
問い3: 以下の診断の中で該当する項目の番号に○をつけてください(1, 7は診断名を記載ください)。	
11. (1) 他の動脈硬化性疾患による死亡	【診断名: _____】 【発症年月日: ____年__月__日】
12. (2) 閉塞性動脈硬化症	【発症年月日: ____年__月__日】
13. (3) 頸動脈硬化症	【発症年月日: ____年__月__日】
14. (4) 大動脈解離	【発症年月日: ____年__月__日】
15. (5) 腎動脈硬化症	【発症年月日: ____年__月__日】
16. (6) 腸間膜動脈閉塞	【発症年月日: ____年__月__日】
17. (7) その他	【診断名: _____】 【発症年月日: ____年__月__日】
問い4: 副作用の内容について以下の中から該当するもの(複数可)に○をつけてください。	
18. 自覚症状: 1.胃痛 2.むねやけ 3.嘔吐 4.血便/タール便 5.便秘 6.ふらつき 7.頭痛 8.薬疹	18
9.その他 ()	
19. 他覚所見: 10.便潜血 11.血便/タール便 12.消化性潰瘍 13.びらん性胃炎 14.貧血 15.神経症状	19
15.その他 ()	
副作用のため投与を中止した場合、中止年月日と理由について回答ください。	
20. 投与中止年月日	【 ____年__月__日】
21. 中止理由となった主徴候(上記1~15より選択)	【 ____】
問い5: 割付薬剤に関する質問について以下の中から該当するものに○をつけてください。	
22. 割付薬剤の投与状況	0: 投与中止 1: 途中減量 2: 途中増量 3: 禁止薬剤の使用
23. その理由について回答ください。	0: 副作用 1: 合併症(網膜症等) 3: その他()
24. アスピリン投与量変更の場合その年月日を回答ください。	【 ____年__月__日】
25. 他の抗血小板薬、抗凝固薬を併用した場合は薬剤名を記載してください。【 _____】	25
問い6: ワーファリンについてご回答下さい。	
注) ワーファリンの開始は調査終了項目ではございませんので再度、予後調査票をお送り致します。	
26. ワーファリンの開始年月日を回答ください	【 ____年__月__日】
27. ワーファリンの開始理由をお答えください。	【 _____】