

外で報告 (Arch Intern Med. 2004; 164: 40-44) されるなど、危険因子の多角的管理の重要性が指摘されている。本研究では割付調整因子として高血圧、高脂血症、糖尿病および年齢が設定されており、探索的検討として、各疾患の管理状態のイベント発症率に対する影響や、スタチンと低用量アスピリンの併用によるイベント抑制効果増強について知見が得られることが期待される。

その一方で、本試験計画時に推定したイベント発症率 (非投与群で 1.5~2%/年) は過去の介入試験成績や疫学調査結果に基づいているため、スタチン投与の普及など、各疾患の治療方法の進歩のように発症率を下げる要素と、患者数の増加および高齢化社会の進行のように発症率を挙げる要素が複雑に絡み合っているため、MEGA study の更なる解析結果や他の疫学調査、大規模臨床試験成績の公表が待たれるとともに、JPPP の動向が注目される。

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）
分担研究報告書

複数の動脈硬化性疾患を有する対象におけるアスピリンの
一次予防効果に関する研究（臨床評価：糖尿病）

分担研究者 山田信博 筑波大学大学院人間総合科学研究科内分泌代謝・糖尿病内科
教授

研究要旨

糖尿病患者に対する低用量アスピリンの一次予防効果について考察した。現時点におけるエビデンスは不十分であり、現在実施中の、糖尿病患者を対象とした大規模臨床試験の結果が待たれる。JPPP に対する期待も大きいものと思われる。

A. 研究目的

糖尿病は動脈硬化性疾患の重要な危険因子であり、糖尿病患者においては血糖値のコントロールはもちろんのこと、血圧および脂質についても非糖尿病患者より厳格なコントロールが求められている。

低用量アスピリンは糖尿病患者における脳・心血管イベント抑制に有効とされ、American Diabetes Association (ADA) の糖尿病治療ガイドラインでは脳卒中・心筋梗塞の二次予防ならびに一次予防に低用量アスピリンの使用を推奨している。しかし、日本人における一次予防に関するエビデンスはないことから、JPPP の実施に至った。

本報告書では糖尿病患者に対する低用量アスピリンの一次予防効果について、文献的に考察した。

B. 研究方法

海外における低用量アスピリンの一次予防試験論文ならびにそれらに対する論評等を検討した。

（倫理面への配慮）

該当しない。

C. 研究結果

現時点において、糖尿病患者のみを対象とした低用量アスピリンの一次予防効果を検討した RCT の結果は発表されていないが、一次サブ解析として報告されているものとしては、Physicians' Health Study (PHS)、Primary Prevention Project (PPP)、Women's Health Study (WHS) がある。それらの結果を図 1～3 に示す。

いずれも糖尿病患者における解析を目的とした試験ではないため症例数が少ないが、糖尿病群と非糖尿病群でイベント抑制効果を比較した場合、PHS では糖尿病群が、PPP では非糖尿病群が優れ、WHS では糖尿病群で脳卒中の抑制効果に優れるが心筋梗塞の抑制効果で劣り、脳・心血管イベント全体では両群間に差がないと見ることができる。

	ASPIRIN GROUP	PLACEBO GROUP	RELATIVE RISK	P VALUE OF TREND IN RELATIVE RISK
	<i>no. of myocardial infarctions</i> total no. (%)			
Diabetes mellitus				
Yes	11/275 (4.0)	26/258 (10.1)	0.39	0.22
No	128/10,750 (1.2)	213/10,763 (2.0)	0.60	

図1 PHSにおける心筋梗塞の発症率
(N Engl J Med 1989; 321: 129-135)

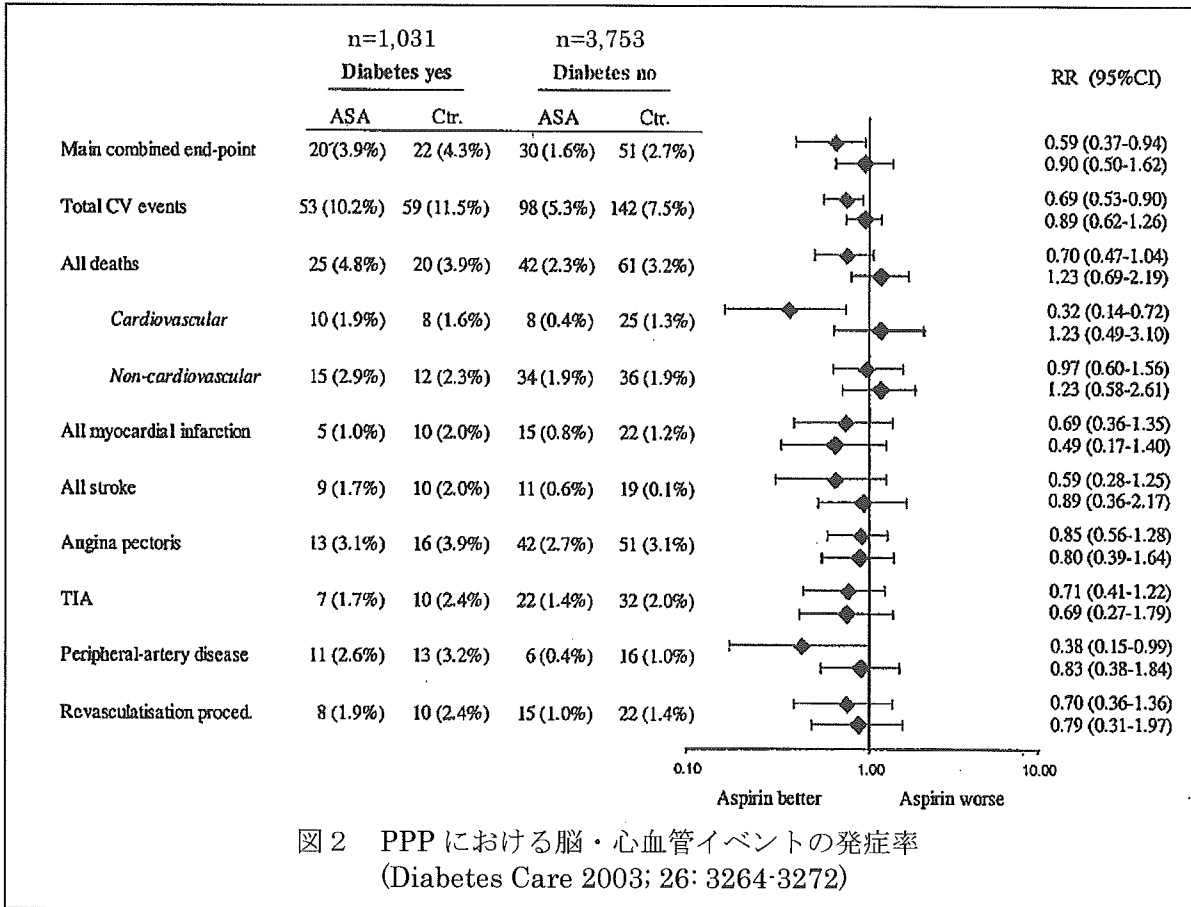


図2 PPPにおける脳・心血管イベントの発症率
(Diabetes Care 2003; 26: 3264-3272)

Group	Total No.	Major CV Event				Stroke				Ischemic Stroke				Myocardial Infarction			
		Asp no.	Pla no.	RR (95% CI)	P Value	Asp no.	Pla no.	RR (95% CI)	P Value	Asp no.	Pla no.	RR (95% CI)	P Value	Asp no.	Pla no.	RR (95% CI)	P Value
Diabetes																	
Yes	1,027	58	62	0.9 (0.63-1.29)	0.57	15	31	0.46 (0.25-0.85)	0.01	13	29	0.42 (0.22-0.82)	0.01	36	24	1.48 (0.88-2.49)	0.14
No	38,825	418	460	0.9 (0.79-1.03)	0.13	206	235	0.87 (0.72-1.05)	0.15	157	192	0.81 (0.66-1.00)	0.05	162	169	0.96 (0.77-1.18)	0.68

図3 WHSにおける脳・心血管イベントの発症率
(N Engl J Med 2005; 352: 1293-1304)

試験間で成績が異なる理由は明らかではないが、SaccoらはPPPで糖尿病においてアスピリンの効果が劣った理由として、糖尿病患者における血小板機能亢進に基づくアスピリンへの反応性の低下や他の危険因子の合併によるイベント発症リスクの増加などをあげている。しかし、PPP試験のサブ解析では検出力が不足しているほか、糖尿病群では非糖尿病群に比べて高血圧または高脂血症の合併例が多などの問題があり、著者は糖尿病患者を対象とした大規模臨床試験が必要と結論づけている。ADAガイドラインの執筆者であるColwellは、この結論を妥当として、ガイドラインの変更は不要とのコメントを発表している（Diabetes Care 2003; 26: 3349-3350）。

現在実施中の糖尿病患者を対象とした低用量アスピリンの一次予防試験としては、海外ではPrevention Of Progression of Asymptomatic Diabetic Arterial Disease (POPADAD) および A Study of Cardiovascular Events in Diabetes (ASCEND) があり、我が国においても Japanese primary Prevention of atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) が実施されている。JPPPも糖尿病を割付調整因子として設定し、登録症例数が多いことから、糖尿病群と非糖尿病群での比較が行える可能性がある。したがって、これらの試験によって、糖尿病患者における低用量アスピリンの一次予防効果について、海外のみならず、我が国独自のエビデンスが得られることが期待される。

D. 考察

糖尿病は動脈硬化性疾患の重要な危険因子であり、他の危険因子も含めた多角的な管理が求められる。低用量アスピリンは糖尿病患者における脳・心血管イベント抑制に有効とされ、ADAガイドライン等で糖尿病患者への投与が推奨されている。

今回、糖尿病患者に対する低用量アスピリンの一次予防効果について考察したが、現時点におけるエビデンスは不十分であり、現在実施中の、糖尿病患者を対象とした大規模臨床試験の結果が待たれる。JPPPに対する期待も大きいものと思われる。

E. 結論

糖尿病患者に対する低用量アスピリンの一次予防効果について考察した。現時点におけるエビデンスは不十分であり、現在実施中の、糖尿病患者を対象とした大規模臨床試験の結果が待たれる。JPPPに対する期待も大きいものと思われる。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

試験の意義および試験方法の概略について、以下の学会にて発表した。

日本動脈硬化学会総会（平成 17 年 7 月、東京）

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。

複数の動脈硬化性疾患危険因子を有する対象におけるアスピリンの
一次予防効果に関する研究（システム開発とデータセンター運営）

分担研究者 山崎 力

東京大学大学院医学系研究科・臨床バイオインフォマティクス研究ユニット 教授

研究要旨

大規模臨床試験を効率よく正確にかつ廉価で運営するための Electric Data Capture (EDC) システムの構築およびデータセンターの運営を行った。これらの研究を円滑に進めるための Standard Operating Procedures (SOP) 整備も併せて行っている。

今年度のシステム開発とデータセンター運営の概要は以下の通りである。

2005年3月 参加施設および症例登録開始

2005年6月 試験ホームページ公開

- ・ 主任研究者挨拶、試験実施の背景と意義
- ・ 一般向け（試験の概略・フローチャート、募集要綱、アスピリン腸溶錠とは）
- ・ 医療関係者向け（試験計画書概略、研究組織、参画申込手順）
- ・ 参画施設向け（症例登録ページ入口）

2005年10月 試験ホームページ更新

イベント・追跡調査画面開発着手

2005年11月 試験ホームページ更新

イベント・追跡調査画面仕様確定

2005年12月 イベント・追跡調査画面作成開始

なお、随時行っている業務は以下である。

参画施設登録およびID/PW発行

症例登録ページ改定

- ・ 検査値入力範囲修正
- ・ 二重登録防止ワーニングメッセージ設定
- ・ コールセンターステイタス設定

- ・ 使用禁止薬表示追加

症例未登録施設に対し登録促進メール発信

試験事務局に対し各種月次資料提供

- ・ 施設別症例登録件数
- ・ 都道府県別登録症例数および登録施設数
- ・ 症例未登録施設一覧
- ・ 施設別割付一覧

定期データチェック

- ・ 使用禁止薬剤について
- ・ 二重登録疑い症例について

また、下記のSOPを事務局と共同で順次整備している。

【緊急度1】現在の業務のうち、対応を急ぐと共にSOPを整備する必要があるもの。

- ・ プロトコール・同意説明文書・CRF改訂（日臨内での審査基準も含む）（整備済）
- ・ モニタリング・レポート作成
- ・ 重篤な有害事象発生時の対応（事務局・自動メールに関する手順はDMCが作成）（整備済）
- ・ カルテ番号対応表（事務局）（整備済）
- ・ CRF内容問合せ修正（事務局）（整備済）
- ・ CRF受領から入力まで（事務局）（整備済）

- データチェック内容の策定（事務局）（整備済）
- チェックの実施と解決（事務局）（整備済）
- プロトコール違反の発見時の対応（事務局・データセンター）
- システム障害時の対応（データセンター）
- トラブル（システム以外）発生時の対応（事務局・データセンター）

→二重登録発生時・同意撤回申出受時など

【緊急度2】現在の業務のうち、対応しているがSOPとして整備していないもの。

- ID/PW発行（データセンター）
- DBの保管・バックアップ（データセンター）
- 外部からの問合せへの対応（事務局）
- システム変更依頼（データセンター）
- 公開用HPの編集・改訂依頼（事務局）

【緊急度3】現在まだ行っていない業務だが、将来的に必要なもの。

- セントラル・モニタリング実施（一斉調査）（事務局・データセンター）
- イベント評価委員会の開催
- 中間解析
- 最終解析
- 研究終了
- 論文・学会発表準備

*健康危険情報

特記すべきことなし

*研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

*知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 特記すべきことなし

2. 実用新案登録 特記すべきことなし

3. その他 特記すべきことなし

添付資料

試験計画書

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）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

作成日：2005年2月23日（第1版）
2005年8月22日（第2版）

試験総括医師 池田康夫
慶應義塾大学医学部 内科学
〒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

試験事務局（コールセンター）（財）国際医学情報センター（IMIC）
〒160-0016 東京都新宿区信濃町 35 信濃町煉瓦館
TEL: 0120-76-5106 FAX: 0120-76-3096
E-mail : jppp@imic.or.jp

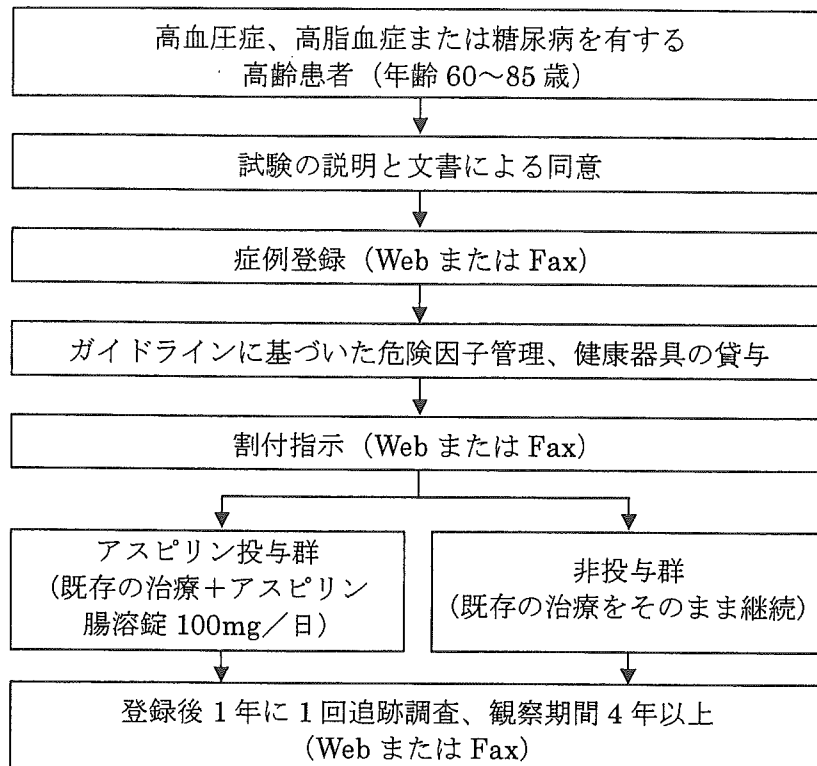
データセンター （財）日本公定書協会 臨床研究データセンター（JCRAC/DMC）
〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-3
国立国際医療センター内 情報センター5F
TEL: 03-5287-5121 FAX: 03-5287-5126
E-mail : jppp@jcrac.ac

機密保持に関するお願い

本試験計画書は、本試験のステアリング・コミッティーの知的所有物です。したがって、本ステアリング・コミッティーからの文書による事前の許可なく、第三者に本試験計画書に関する情報を開示または漏洩しないようお願いいたします。

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

動脈硬化性疾患危険因子を有する高齢者における、アスピリン一次予防投与のリスク／ベネフィットの評価

0.3. 対象

脳血管、冠動脈を含めた動脈硬化性疾患^注を診断されていない、高血圧症、高脂血症または糖尿病を有する高齢患者（年齢 60 歳以上 85 歳以下）

注）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、もしくは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

0.4. 治療

中央登録法によりアスピリン投与群（腸溶錠 100mg/日）または非投与群に割付

0.5. 予定登録症例数と予定試験期間

予定登録数：10,000 例

登録期間：2005 年 3 月～2006 年 9 月

観察期間：2005 年 3 月～2010 年 9 月

0.6. 問い合わせ先

コールセンター

（財）国際医学情報センター JPPP 試験事務局

〒160-0016 東京都新宿区信濃町 35 信濃町煉瓦館

TEL: 0120-76-5106 FAX: 0120-76-3096

E-mail: jppp@imic.or.jp

目 次

0. 概要	1
1. 研究課題名	3
2. 研究の背景と目的	3
3. 薬物情報	5
4. 対象患者	5
5. 研究方法	6
6. 観察	7
7. 評価項目	9
8. 統計的事項	9
9. 試験期間（予定）	11
10. 倫理的配慮	11
11. モニタリング委員会の役割（試験継続・中止の勧告）	12
12. 診療費用	12
13. 健康被害が起きた場合の対応	12
14. 結果の公表	12
15. 研究組織	12
16. 参加施設	15
17. 参考文献	15

別添

- ・バイアスピリン[®]錠 100mg の添付文書
- ・参考資料
- ・同意文書
- ・症例登録票、追跡調査票

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. 研究の背景と目的

2.1. 背景

平成 14 年度厚生労働省人口動態によると、脳血管障害や心疾患などの動脈硬化性疾患は我が国の全死亡原因の約 30%を占める¹⁾。動脈硬化性疾患は、一度発症すると後遺症が残ることも多い上再発のリスクが高く、患者やその家族の QOL を大きく低下させる。さらには、介護が長期にわたることから高額な医療費を要し、我が国全体で毎年脳血管障害に約 1 兆 7 千億円、虚血性心疾患に約 7 千億円が治療や予後改善に使用されると推計されている²⁾。したがって、これらの疾患においては、一度発症した後の治療から、発症をさせない予防策（一次予防策）の確立へと、対策の重要性が移行している。

アスピリンによる動脈硬化性疾患の急性期治療および二次予防については、日本を含め世界 30 カ国以上が参加した国際共同研究 Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT) によるメタアナリシスにおいて脳梗塞、心筋梗塞等の脳・心血管系イベント発生率の有意な低下（リスク低下率 19～32%）が認められている³⁾。アスピリンの有用性は ATT を始め、国内外の調査研究により証明され、国内外の各種動脈硬化性疾患ガイドラインでは、アスピリンを全例に使用することが推奨されている⁴⁻¹¹⁾。

一方、一次予防効果に関する調査研究としては、米国で約 2 万人の男性医師を対象として行われ、アスピリンにより心筋梗塞が 44%減少することが示された Physicians' Health Study¹²⁾など、1988 年から 2001 年にかけて海外で 5 件の臨床試験が発表されている¹²⁻¹⁶⁾。2002 年にこれらを統合したメタアナリシス（合計約 5.5 万症例、平均 4.5 年追跡）が発表され、アスピリンにより心筋梗塞と血管死が 28%抑制されることが確認された。また、冠動脈疾患発症リスクが 5 年間で 5%の患者では、ベネフィットとして心筋梗塞および血管死発生率が 5 年あたり 1000 人中 14 人減少、リスクとして脳出血 1 人、消化管出血が 3 人増加し、これらの患者においてアスピリンによる血管イベント予防のベネフィットはリスクを上回ることが示された¹⁷⁾。同年発表された米国心臓協会 (American Heart Association) の循環器疾患・脳卒中一次予防ガイドラインでは、今後 10 年間で 10%以上の冠動脈疾患発症リスクを有する対象においてアスピリン投与を考慮するよう推奨している¹⁸⁾。

本邦では日本人データの調査研究はないものの、既存の海外データに基づき、合同研究班による虚血性心疾患の一次予防ガイドラインでは、危険因子^{注)}を多数有する患者または危険因子を合わせ持つ糖尿病患者においてアスピリンの投与を考慮するよう推奨している¹⁹⁾。ただし、本ガイドラインは上述の海外における臨床試験及び疫学データ²⁰⁾が根拠となっており、日本人において、アスピリンの有益性を検証

注) 加齢、冠動脈疾患の家族歴、喫煙習慣、高血圧、肥満、耐糖能異常（境界型および糖尿病型）、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、精神的・肉体的ストレス

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。

具体的には、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。その際、重篤な有害事象（輸血または入院を要する重篤な頭蓋外の出血）の発生と比較し、ベネフィット（イベント抑制）がリスク（重篤な有害事象発生）を上回っているか否かのリスク／ベネフィット比を検証する。

2.4. 副次的目的

高齢者において、(1)患者の危険因子（高血圧症、高脂血症、糖尿病）の種類と合併数によってアスピリンによるイベント抑制効果（イベント減少率）に差があるか否か (2)イベント発生の危険度が相対的に高いと想定される対象（糖尿病合併例、危険因子の合併数の多い症例、危険因子管理状態の不良例）において、イベント発生危険度の低い対象と比べて、アスピリン投与によるリスク／ベネフィット比が改善されているか否か (3)二次エンドポイント（7.2.項参照）においてアスピリン投与が有効か否かについて、探索的検討を行う。

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

(RCT) 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、JPAD は 2 型糖尿病患者のみを対象としたものであり、複数の危険因子保有者 (高齢かつ、高血圧症、高脂血症または糖尿病を有する患者) を対象とした RCT はない。本研究では、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)、副次的目的 (2.4.項) のとおり、高齢患者における種々の探索的検討 (危険因子の種類や合併数によるアスピリンのリスク/ベネフィット比の比較等) 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 ≥ 140 mmHg または拡張期血圧 ≥ 90 mmHg
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 ≥ 220 mg/dL または

LDL コレステロール ≥ 140 mg/dL

^{注2)} 中性脂肪 ≥ 150 mg/dL

^{注3)} HDL コレステロール < 40 mg/dL

3. 糖尿病 早朝空腹時血糖 ≥ 126 mg/dL または随時血糖 ≥ 200 mg/dL または 75g 糖負荷試験で 2 時間値 ≥ 200 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適当と判断した症例

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. 使用禁止薬

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 [パナルジン®等]、シロスタゾール [プレタール®等]、ジピリダモール [ペルサンチン®等]、トラピジル [ロコルナール等]）、抗凝固薬（ワルファリン [ワーファリン等]）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://poppy.ac/j-ppp/>) に入力または所定の症例登録票に記入し、JPPP 試験事務局に 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、電話番号
- (2) 患者イニシャル、性別、生年月、身長、文書による同意
- (3) 試験開始前の状況
 - ・危険因子
 - ・検査成績
 - ・その他の既往歴、合併症
 - ・除外基準への抵触

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、下表に従い調査を行い、JPPP 試験事務局からの連絡により 1 年に 1 回、調査結果を Web (<http://poppy.ac/j-ppp/>) に入力または所定の追跡調査票に記入し、JPPP 試験事務局に 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	◎				
イベント (脳血管障害、心事故等)		◎	◎	◎	◎
有害事象 (副作用等の有害な自他覚症状)		◎	◎	◎	◎
服薬状況		○	○	○	○
危険因子の状況					
血圧、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

イベントまたは有害事象が発生した場合は、可能な限りすみやかに随時報告を行う。

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、**追跡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 (脳血管障害、心事故等) 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、上記のイベントを判定するに足る資料に基づき判定を行う。また、イベント判定委員会は試験担当医師に対して資料の提供を求めることがある。

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対象患者における、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²¹⁾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^{3,12-16)}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予定時から 1 年間隔で計 4 回実施する。

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、不適格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承認を得るものとする。

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、バイエル薬品株式会社より JPPP 試験事務局を通じて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 : yikedada@sc.itc.keio.ac.jp