

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

平成18年度 総括・分担研究報告書

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
(H18 - 循環器等(生習) - 一般 - 019)

主任研究者 池田 康夫
慶應義塾大学医学部内科学 教授

平成18 (2007) 年 3月

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

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

(H18-循環器等(生習) - 一般-019)

平成18年度

総括・分担研究報告書

平成19年3月

・・・・・・・・・・・・・・・・研究組織・・・・・・・・・・・・・・・・

(主任研究者)

池田康夫 慶應義塾大学医学部内科(血液・感染・リウマチ科) 教授

(分担研究者)

内山真一郎 東京女子医科大学脳神経センター神経内科学 教授

及川眞一 日本医科大学第三内科 教授

島田和幸 自治医科大学循環器内科学 教授

寺本民生 帝京大学医学部内科学 教授

藤田敏郎 東京大学大学院医学系研究科内科学 教授

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

山崎力 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

(研究協力者)

後藤由夫 日本臨床内科医会 会長

菅原正弘 日本臨床内科医会 常任理事

安東克之 東京大学保健センター 講師

石塚直樹 国立国際医療センター 研究所 地域保健医療研究部 予防医学研究室長

他 研究協力者 1061名 *平成19年3月24日付け症例登録協力者数(都道府県別) 別紙

(事務局 医学専門家)

村田満 慶應義塾大学医学部中央臨床検査部 教授

横山健次 慶應義塾大学医学部内科

目 次

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

- | | |
|------------------------|-----------------|
| I. 総括研究報告書 | 池田 康夫 |
| II. 分担研究報告書 | |
| 1. イベント判定（脳血管障害、心血管障害） | 内山 真一郎
島田 和幸 |
| 2. 統計解析 | 山崎 力 |
| III. 添付資料 | |
| 1. 試験計画書類 | |
| 2. 手順書 | |
| 3. 試験実施に関する補助資料 | |
| 4. 学会発表 ポスター | |
| 5. その他 | |

総括研究報告書

平成18年度厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

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

主任研究者 池田康夫 慶應義塾大学医学部内科学 教授

研究要旨

高血圧、高脂血症または糖尿病を有する高齢者（60～85歳）におけるアスピリン100mg/日投与のリスク/ベネフィットを評価する事を目的とした血栓症一次予防無作為化比較試験（JPPP）を平成16年度に着手し、平成17年3月より施設登録および症例登録を開始した。当初の計画では1年半の登録期間で予定登録症例数を10,000例とし、平成18年10月に予定症例数に達したが、平成18年9月に実施した第1回一斉調査の結果、脳・心血管系イベント発生率が当初の予想より低いことが判明したことから、予定登録症例数を15,000例に変更し、予定症例登録期間を平成19年3月まで延長することとして症例登録を継続中である。

(主任研究者)

池田康夫 慶應義塾大学医学部内科学 教授

(分担研究者)

内山真一郎 東京女子医科大学脳神経センター神経内科学 教授

及川眞一 日本医科大学第三内科 教授

島田和幸 自治医科大学循環器内科学 教授

寺本民生 帝京大学医学部内科学 教授

藤田敏郎 東京大学大学院医学系研究科内科学 教授

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

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

(研究協力者)

後藤由夫 日本臨床内科医会 会長

川上忠志 日本臨床内科医会 副会長 *平成17年8月逝去

菅原正弘 日本臨床内科医会 常任理事

安東克之 東京大学保健センター 講師

石塚直樹 国立国際医療センター 研究所 地域保健医療研究部 予防医学研究室長

他（別添研究協力者リスト参照）*平成19年3月10日付け症例登録者

(事務局 医学専門家)

村田満 慶應義塾大学医学部中央臨床検査部 教授

横山健次 慶應義塾大学医学部内科

A. 研究目的

① 研究の背景

動脈硬化を基盤にして発症する急性心筋梗塞／不安定狭心症、脳梗塞は、近年増加の一途を辿っている。これら疾患の病態の理解が進み、動脈硬化プラークの破綻に引き続いて起こる閉塞性血栓形成が重大な臓器障害を起こす事が明らかになり、この病態はアテローム血栓症 (Atherothrombosis) と呼ばれるようになった。アテローム血栓症には血小板が重要な役割を演じている。プラークの破綻により、露出した血管内皮下組織へ粘着した血小板は活性化して血小板凝集に必須の膜糖蛋白 GPIIb/IIIa 複合体の立体構造を変化させ、フィブリノゲン受容体機能を発現すると同時に、その表面に P-セクレチンを発現させる事により、粘着した血小板上に流血中から血小板、白血球などをリクルートし、血小板凝集塊を形成する。これらの血小板凝集塊上では、血液凝固が亢進し、フィブリンが形成され、大きな閉塞性血栓へと成長していく。

これらのアテローム血栓症を予防する方法としては、動脈硬化の進展を防ぐことが第一義であり、動脈硬化危険因子として知られる高脂血症、高血圧、糖尿病などに介入して、それぞれをコントロールすることが重要で、それらの対策については、日常臨床で既に生活習慣病対策として国をあげての取り組みが始まっており、効果をあげつつある。更に重要な事は血栓形成過程に介入して、心筋梗塞、脳梗塞などの終末イベントを防ぐ事である。閉塞性血栓形成の分子機構が明らかになった事を受けて、血小板凝集塊の形成を抑制する事によって、これらのイベ

ント発症を抑制出来るかどうかを検証する事が重要になってきた。血小板機能を抑制する薬剤はアスピリンを筆頭として多くの抗血小板薬が臨床で汎用されている。

現在、心筋梗塞・脳梗塞等の既往を有する患者での血栓症発症の二次予防に対する抗血小板薬の有用性については、Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT) の報告でエビデンスとして確立している (Br. J. Med. 324: 71-86, 2002)。

一方、アテローム血栓症に対する抗血小板薬の一次予防効果については Physicians' Health Study において 22,071 名の男性医師を対象として 5 年間追跡調査した結果、心筋梗塞の発症がアスピリン服用群 (325mg/隔日) で 44% 減少したとの報告がなされた (N. Engl. J. Med. 321: 129-135, 1989)。英国において行われた 5,139 名の男性医師を対象としたオープン無作為化比較試験では、500mg/日服用群でのイベント発症は非服用群と統計学的に有意差を認めなかった (Br. Med. J. 296: 313-316, 1988)。2001 年には動脈硬化の危険因子を有する症例を対象とした低用量アスピリン (100mg/日) のイベント抑制効果を検証した試験が行われ、その有用性が明らかとなった (Lancet 357: 89-85, 2001)。更に、2005 年に発表された Women's Health Study では 39,876 名の健康女性を対象として 10 年間追跡調査した結果、アスピリン服用群 (100 mg/隔日) で脳卒中が 17% (脳梗塞は 24%) 減少し、65 歳以上では脳卒中の 22% (脳梗塞は 30%) 減少に加え、心筋梗塞が 34% 減少したとの報告がなされた (N. Engl. J. Med. 352: 1293-1304, 2005)。現在、海

外においては、アスピリンの一次予防効果についてのコンセンサスが得られているものの、どのようなリスクの人にアスピリンが有用なのかという点では議論が続いている。

我が国における血栓症一次予防試験としては、II型糖尿病を対象として心血管イベント抑制についてのアスピリンの有効性を検証する試験（JPAD試験、厚生労働科学研究）が約2,500例の登録を完了し、現在追跡調査中であるが、複数の動脈硬化危険因子を有する患者を対象とし、危険因子を複合的に観察する試みは本試験が初めてである。

② 目的

本試験においては、虚血性心・脳血管障害の既往の無い動脈硬化危険因子を有する60歳以上の患者を対象としてアテローム血栓症のアスピリンによる一次予防が可能かどうかを検証すると共に低薬価かつ安全に長期連用が可能であるアスピリン腸溶錠を用いる事によって、Risk/Benefit、更には医療費削減効果などを同時に検証しようとするものである。

本研究は、国際的に通用する試験制度を確保し（中央管理によるランダム割付、ハードエンドポイントによる評価）、国内最大級の無作為化試験を目指している。

B. 研究方法

平成16年度に開始した本研究は、当初の予定通り、平成17年2月にプロトコル、同意説明文書および症例登録票・追跡調査票を確定し、同年2月27日開催の日本臨床内科医会倫理審査委員会においてこれらの承認を得た。3月にデータセンターによる症例登録・割付シ

ステムの完成、試験事務局の開設により施設登録・症例登録の受付が開始され、これらと平行して、イベント判定マニュアル、業務標準手順書（SOP）の作成が行われた。

本年度の主な作業は参画施設・患者リクルートの為の諸施策と9月に実施した第1回一斉調査であった。

4月15日に参画医師及び参画希望医師を対象としたシンポジウムを日本内科学会総会に付随して行い、試験実施の背景・意義、試験計画の説明を行った。

分担研究者・研究協力者との会合をSteering Committeeとして計2回開催した。4月15日開催の第10回会合では、試験開始日の定義に関するプロトコル改訂と、服薬開始日、ウエスト周囲径および通院回数の記載欄追加に係る追跡調査票の改訂を行った。12月9日開催の第11回会合では、第1回一斉調査の結果を受け、脳・心血管系イベントの発生状況を検討した結果、予定症例数を15,000例、症例登録期間を平成19年3月までと変更し、試験薬の取扱いおよび資金源に係る記載追加と合わせてプロトコルの改訂を行った。また、同意説明文書に資金源および補償に関する記載の追加を行った。

試験進捗状況報告のためのモニタリングレポートは、データセンターよりSteering Committee、モニタリング委員、イベント判定委員に対して5月、7月、11月、平成19年2月に発行された。一般参画医師に対して試験全体の進捗状況や各医療機関からの問い合わせ内容について報告し、情報の共有化を図るためのニュースレターは試験事務局より3月、6月、8月、12月、平成19年3月に発

行された。

試験事務局とデータセンターは、試験の適正運営のための会合を4月12日、5月12日、6月8日、6月13日、7月19日、9月27日、10月12日、10月20日、12月5日、平成19年1月25日、3月20日（予定）に行った。

同意取得の参考とするための参画医師向けビデオと患者向けビデオを作製し、参画医師に配布した（図1）。



図1 同意取得参考ビデオ

参画医師と参画患者のコミュニケーション強化、通院・服薬コンプライアンスの維持を目的とした、患者啓発リーフレットの第2回分6種類を発刊した。

広報の一環として、「脳梗塞・心筋梗塞は、治療から予防の時代に」とのタイトルで聖路加病院名誉院長日野原重明氏との対談を行い、4月23日朝日新聞全国版に掲載した。また、院内掲載用として、同記事の別刷りポスターを作製し、参画医師に配布した（図2）。

第1回の一斉調査は9月に実施された。一斉調査のための追跡調査情報の入力システムはデータセンターにより8月に完成した。7月31日までに登録された6,759例が一斉調査の対象となった。一斉調査を円滑に行うため、試験事務局は



図2 対談記事ポスター

一斉調査手順書及び追跡調査票記載マニュアルを作製し、一斉調査対象症例のある参画医師に配布した。

一斉調査および随時報告で収集されたイベントおよび有害事象について、イベント判定委員会（脳血管疾患委員会、心血管疾患委員会、その他のイベント・有害事象判定委員会の3部会）にて盲検下で判定を行った。

（倫理面への配慮）

試験計画書、同意説明文書および症例登録票、追跡調査票の作成ならびに改訂については、平成18年12月日本臨床内科医会（日臨内）倫理審査委員会による審査を受けた。また、各試験実施機関においてもそれぞれの倫理審査委員会承認を受けるよう指示した。

参画施設は医師賠償責任保険への加入

と倫理審査委員会による承認を要件とし、自施設に倫理審査委員会がない場合、日会による審査を受け、日臨内会員以外の医療機関については Steering Committee による審査を経たのち日臨床内倫理審査委員会による審査を受けることとした。

C. 研究結果

平成 17 年 2 月 27 日の倫理審査委員会において、東京地区 3 施設の参画が承認され、3 月 28 日に最初の症例が登録された。以後、平成 19 年 2 月末までに約 1,400 施設の参画が得られ (図 3)、平成 18 年 10 月には当初の予定症例数である 10,000 例を突破した (図 4)。

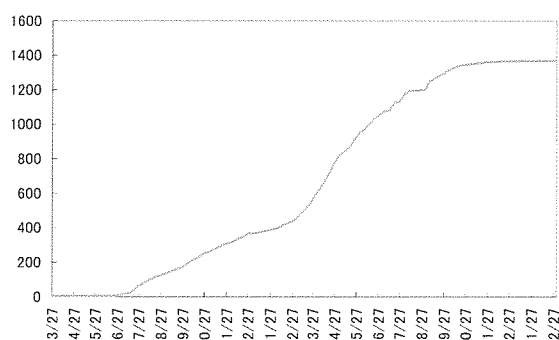


図 3 施設登録の推移

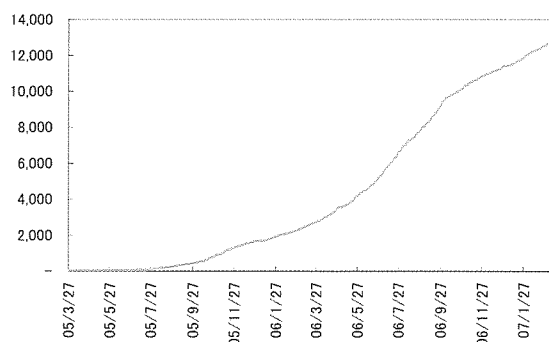


図 4 症例登録の推移

9月に実施された第1回一斉調査では、平成 18 年 12 月 31 日時点で調査対象症例 6,759 例の 99.96%にあたる 6,756 例

臨内会員については日臨内倫理審査委員のデータが回収された。

盲検下でイベント判定を行った結果、平成 19 年 3 月 20 日時点において、一次エンドポイントが判定された。

脳・心血管系要因による死亡 3 件 (脳梗塞 1 件、その他の脳・心血管系イベント 2 件)、非致死性脳血管障害 12 件 (脳梗塞 10 件、くも膜下出血 1 件、その他の脳血管系イベント 1 件)、非致死性心筋梗塞 2 件。

一斉調査において有害事象は 162 件で報告され、主な症状は胃部・腹部不快感 (42 件)、胃痛・腹痛 (27 件)、胸やけ (13 件) などの消化器症状であった。

12 月 9 日開催の第 11 回 Steering Committee の会合において、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) に該当するイベントの発生状況を検討した結果、試験計画時の予想 (非投与群で 1.5~2%/年) を下回ることが確認されたため、予定症例数を 15,000 例、症例登録期間を平成 19 年 3 月までと変更し、症例登録を継続することとした。

D. 考察

2002 年の WHO の報告によれば、毎年心血管障害で死亡する患者は約 1,700 万人であり、死因統計において悪性腫瘍を上回りトップを占めており、しかも年々増加の一途を辿っているという。更にこの報告では、この傾向は先進国のみならず発展途上国でも顕著にみられており、21 世紀に解決すべき重要な課題である事が強調されている (World Health Report, 2002)。心血管障害は、明らかに

動脈硬化を基盤に発症しており、動脈硬化の危険因子に介入して、生活習慣を是正し、適切な薬物療法を行う事により、心血管イベント発症が抑制される事は、これまで多くの疫学研究、大規模臨床介入試験で示されて来ている。最近、動脈硬化学会を中心に8学会が共同して「メタボリックシンドロームの定義と診断基準」をまとめたが、それによればメタボリックシンドロームとは、インスリン抵抗性、リポ蛋白異常、高血圧を合併する心血管病易発症状態であり、その合併は偶然に起こったものではなく、内臓脂肪蓄積を上流因子とするマルチリスクファクター症候群として理解されている。

高トリグリセリド血症、耐糖能異常、高血圧、肥満等の動脈硬化危険因子を持つ患者の心血管イベント発症率が高い事はよく知られているが、それらが3個以上合併した場合の心血管イベントの発症率はコントロールの10倍以上にも達するとの報告もあり (Nakamura T. et al: *Jpn. Circ. J.* 65: 11-17, 2001)、メタボリックシンドロームが注目される理由である。本試験においては高齢者(60歳以上85歳以下)で高血圧、高脂血症または糖尿病のいずれかの動脈硬化危険因子を有するものを対象としたが、15,000人という大規模試験である事から、危険因子ごとの解析あるいはその中に含まれるであろうメタボリックシンドロームと定義される症例の解析も可能になると期待される。

しかし、現時点では実地医家におけるメタボリックシンドロームに対する意識が十分高まっているとは言えない。例えば高血圧で受療中の患者は高脂血症や糖

尿病の発症リスクが高いにもかかわらず、血清脂質や血糖値の測定がほとんどなされていないのが実態であり、本試験実施により、定期的な検診の必要性について周知させていきたい。

本試験は血栓形成過程に介入して抗血小板薬としてのアスピリンの有用性を検証するものであるが、患者の有する危険因子に対する対策は生活習慣是正の指導、適切な薬物療法など **Steering Committee** の各委員のリーダーシップのもと、標準的治療が日本全国で行われるように企画されており、その意味ではアスピリンの効果が検証し得る体制がとれていると考えて良い。**Steering Committee** の委員はそれぞれ高脂血症、糖尿病、高血圧、肥満などを専門として我が国での臨床・研究をリードしており、この試験の実施を機会に実地医家と学会をリードする医師との交流を一層深めていくことになる。

現在、抗血小板薬は作用機序の異なる複数のもが日常臨床で用いられている。その中でなぜアスピリンが選択されたのか?については、本試験が血栓症の一次予防試験である事で説明出来る。即ち、これらの試験計画を立案するにあたって、**Risk/Benefit** の算出根拠となるデータが豊富にあること、医療経済効果の面から大きなインパクトが得られる可能性があることなどを十分に考慮する必要がある。

アスピリンは100年以上の歴史を刻む薬剤であり、これまでに数多くの臨床試験がアスピリンを用いて行われており、欧米では非致死性消化管出血の頻度は1年間の服用で1000人中3人とわれ、重篤・致命的な出血合併症は見られない。

一方、アスピリンと他の抗血小板薬とを比較した大規模臨床試験においてアスピリンを凌ぐ抗血栓効果を示したものはわずか 1996 年に発表された、クロピドグレルとの比較を行った CAPRIE 試験のみである。クロピドグレルはアスピリンと比べ、イベント発症を有意に低下させているが、その差はわずかであり、しかもこの試験は血栓症二次予防試験である (Lancet 348: 1329-1339, 1996)。

ATT の報告でも無作為化比較試験においてアスピリンと比べて優れた臨床効果を示したその他の抗血小板薬は無かった。加えてアスピリンは非常に安価であり、既述の如く、医療経済の面からも選択すべき抗血小板薬と言える。

本試験は我が国で最大級の無作為化比較試験であり、2 年の期間に 15,000 例の患者登録が計画されていた。第 1 回一斉調査の結果、予定症例数および症例登録期間の見直しが行われたが、ほぼ当初の予定どおり 15,000 例の症例登録が達成できた。これは専門医のみならず一般臨床医もエビデンスの構築に積極的であり、今回の試験組織が予定どおり機能したこと示すものである。また患者も本試験の意義に同意し、自発的に参加されたことによるものである。

スムーズに患者登録が行われる為には本試験の意義を医師・患者に等しく認識してもらう事が必要であり、行政、マスメディアとも一体となって国全体でこれに取り組む新しい体制作りが要求されている。そのための方策については試験開始後の現在も常に検討されている。我が国独自のエビデンス作りの重要性が呼ばれて久しいが、国際規格の本試験の結果

が待たれる。

E. 結論

心血管障害の増加に伴い、国民の健康を預かる医療行政の面からも動脈硬化を基盤として発症するこれらの心血管イベントを予防する新しい提案を行うことは重要である。生活習慣病とも言える糖尿病、肥満、高血圧、高脂血症等の動脈硬化危険因子への対策については、これまでその重要性が指摘されて来ているが、終末イベントである閉塞性血栓形成過程に介入して心血管病を予防する試みについては、残念ながら我が国では殆ど行われて来なかった。欧米においてはアスピリンを中心とした抗血小板療法の有用性を検証する臨床試験がこれまで数多く行われ、再発予防については確固たるエビデンスが築かれ、血栓症の一次予防についてもその有用性を示唆する結果がえられている。血栓形成に関与する多くの因子の遺伝子多型が欧米人と日本人で比較検討された結果、幾つかの明らかな差異が指摘されており、その意味からも抗血栓療法の有用性を検証する我が国独自の臨床試験の必要性が呼ばれている。

平成 16 年度に開始された厚生労働科学研究費補助金による臨床試験である Japanese Primary Prevention Project with Aspirin in the elderly with one or more risk factors of vascular events (JPPP) は重要な意味を持っている。平成 16 年度中に臨床試験組織の構築、プロトコルの確定、患者リクルートの為の諸施策の考案がなされ、同年度末より症例登録が開始された。平成 17 および 18 年度は全国的に参画施設の募集を行

い、ほぼ予定どおりの症例登録が得られた。一斉調査の結果、予定症例数および症例登録期間の見直しが行われたため、引き続き症例登録を推進するとともに、今後は1年に1回の一斉調査を中心として、登録症例の追跡調査を実施していく。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

学会発表：

日本神経学会（平成18年5月、東京、内山真一郎）

日本糖尿病学会学術集会（平成18年5月、東京、山田信博）

International Symposium on Atherosclerosis（平成18年6月、イタリア、寺本民生）

日本脳ドック学会総会（平成18年7月、東京、島田和幸）

Asian-Pacific Congress on Thrombosis and Hemostasis（平成18年9月、中国、横山健次）

Scientific Meeting of the International Society of Hypertension（平成18年10月、福岡、安東克之）

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。

平成 18 年度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（イベント判定）

分担研究者 内山真一郎 東京女子医科大学 神経内科学 教授
島田和幸 自治医科大学 循環器内科学 教授

研究協力者

脳血管疾患委員

松本昌泰 広島大学大学院 医歯薬学総合研究科

創生医科学専攻 病態探究医科学講座 脳神経内科学 教授

峰松一夫 国立循環器病センター 内科脳血管部門 部長

心血管疾患委員

小川久雄 熊本大学大学院 医学薬学研究部 循環器病態学 教授

代田浩之 順天堂大学医学部 循環器内科学 教授

試験事務局・医学専門家

村田満 慶應義塾大学医学部中央臨床検査部 教授

横山健次 慶應義塾大学医学部内科

研究要旨

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（JPPP）において報告されたイベントおよび有害事象について盲検下で判定を行った。イベント判定マニュアル・イベント調査票を含むイベント判定システムは概ね良好に機能し、一部修正により、非専門家である一般臨床医家が中心となった本試験においても、イベント判定に足る必要十分な情報が収集可能なシステムになり得ることが示された。

A. 研究目的

JPPP におけるエンドポイントとしての脳血管障害・心血管障害等のイベントおよび有害事象について最終判定を行う。

B. 研究方法

本試験はオープンラベルであるため、イベント判定時のバイアスを避けるため、PROBE 法（Prospective Randomized Open Blinded End-point）を用いた。

イベント判定の対象は、平成 18 年 9 月実施の一斉調査前に得られた随時報告および一斉調査にて収集されたイベントおよび有害事象で、盲検化は試験事務局において、イベント・有害事象調査用紙の記載のうち、割付群に係る部分をマスキングすることにより行った。

イベント・有害事象判定の手順は、随時報告によるものは担当委員の持ち回り

判定とし、一斉調査によるものは平成 18 年 11 月 22 日に脳血管障害・心血管障害以外のイベントおよび有害事象、11 月 26 日に心血管障害、12 月 2 日に脳血管障害に関する判定委員会を開催し判定を行った。判定の結果、保留とされた症例については追加情報を入手し、持ち回り判定を行った。

C. 研究結果

一斉調査対象症例 6,759 例において、報告されたイベント・有害事象について判定を行った結果、平成 19 年 3 月 20 日時点で 42 件のイベントが確定した。内訳を以下に示す。

脳・心血管系要因による死亡

脳梗塞：1

その他の脳血管系イベント：1

その他の心血管系イベント：1

脳・心血管系以外の要因による死亡：

10

非致死性脳血管障害

脳梗塞：10

くも膜下出血：1

その他の脳血管系イベント：1

非致死性心筋梗塞：2

一過性脳虚血発作：3

狭心症：3

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：8

輸血または入院を要する重篤な頭蓋外の出血：1

また、有害事象については、報告された有害事象を MedDRA/J Ver.9.1J を用いて読み替えを行い、コード化することとした。

D. 考察

イベント判定に際し、脳血管障害およ

び心血管障害の診断根拠となる症状と検査所見を具体的な内容を確認して正確な判定を行う必要があると判断し、次回ステアリング・コミッティにてイベント調査票を別紙のとおり改訂することを提案する。また、イベント判定に際し、担当医師に判定のポイントを教育する必要性もあり教育講演の開催、もしくは教育ビデオ作成についても次回の第 2 回一斉調査までに行っていく予定である。

E. 結論

JPPP で報告された脳血管障害・心血管障害等のイベントおよび有害事象について判定を行った。一斉調査のシステムは概ね良好に機能し、一部修正により、適格な情報の入手が可能になると考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

該当なし。

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（統計解析）

分担研究者 山崎 力

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

研究要旨

本介入研究の統計解析事項を定めた。

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）を試験開始時に設定した。その根拠は以下であった。

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および介入試験成績より、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。

2006年7月末までに登録された6,745例を対象とした第1回の一斉調査の結果、一次エンドポイントのイベント発生が14件（未確定分を含む）と試験開始前に想定していたものよりイベント発生率

は低かった。そこで、両群を併せたイベント発生率を最大で0.7859%と想定し、相対的なイベント抑制率は20%のまま必要症例数の再計算を行った。その結果、アスピリン投与によりイベント発生率0.874%/年を0.698%/年に抑制することを $2\alpha=0.05$ （両側）、検出力80%で検証するためには以下の変更が必要と判断されこのように変更した。

登録期間を2006年9月末から0.5年延長して2007年3月末までとし、最終解析時点を2011年9月とする。これで登録数14,960例、期待イベント数624件が予想される。そこで、予定登録症例数を各群7,500例の合計15,000例とし、最終解析は2011年9月をメドとするが期待イベント数の624件を超えた時点で最終解析を行うこととする。

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。

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。

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。

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。

*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）
2006年4月15日（第3版）
2006年12月9日（第4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 : yikedada@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

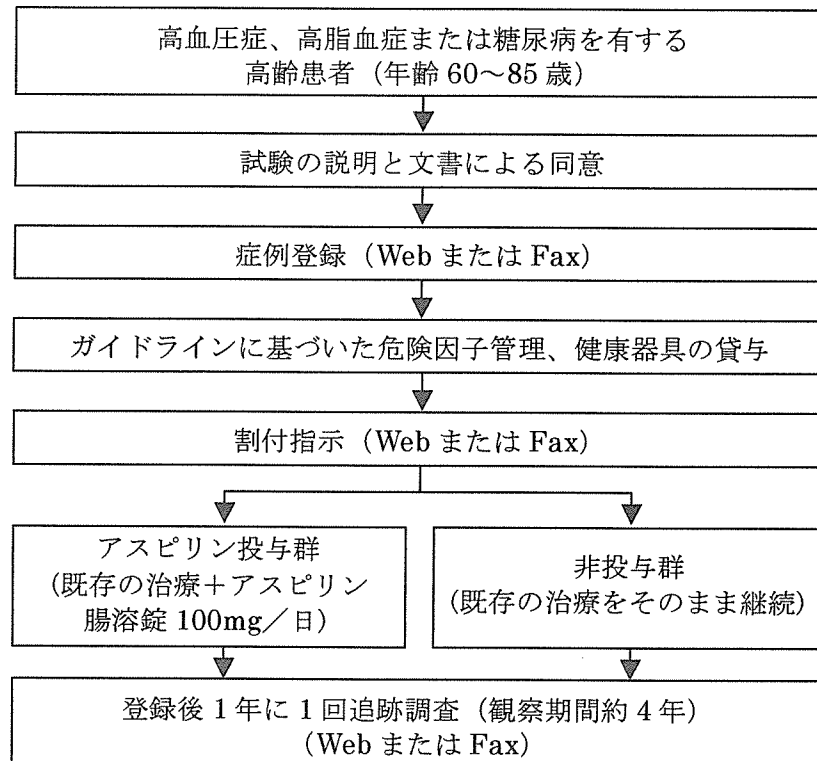
データセンター （財）国際協力医学研究振興財団 臨床研究データセンター（JCRAC/DMC）
〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-3
国立国際医療センター内 情報センター5F
TEL: 03-5287-5121 FAX: 03-5287-5126
E-mail : jppp@jcrac.ac

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

予定登録症例数：15,000 例

予定登録期間：2005 年 3 月～2007 年 3 月

予定観察期間：2005 年 3 月～中間解析により終了時期を決定する

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	12
11. モニタリング委員会の役割（試験継続・中止の勧告）	12
12. 診療費用およびアスピリン腸溶錠の取扱い	13
13. 健康被害が起きた場合の対応	13
14. 結果の公表	13
15. 研究組織	13
16. 参加施設	15
17. 資金源および起こり得る利害の衝突	15
18. 参考文献	16

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