

## 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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。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<sup>4-11)</sup>。

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 Study<sup>12)</sup>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<sup>12-16)</sup>。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<sup>17)</sup>。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<sup>18)</sup>。

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<sup>注)</sup>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<sup>19)</sup>。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<sup>20)</sup>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<sup>21)</sup>および介入試験成績<sup>22-29)</sup>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<sup>30-32)</sup>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 $\geq 140\text{mmHg}$ または拡張期血圧 $\geq 90\text{mmHg}$
2. 高脂血症 (高コレステロール血症<sup>注1)</sup>、高中性脂肪血症<sup>注2)</sup>または低 HDL コレステロール血症<sup>注3)</sup>)

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 HbA1c $\geq 6.5\%$

(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. 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<sup>30-32)</sup>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

観察期間は、割付日から最終一斉調査日までとする。投与群に関する服薬状況の観察は、割付日からとする。

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）					
		2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011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

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）

追加の記述

2006 年 12 月の改訂

15,000 例（アスピリン投与群、非投与群各 7,500 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<sup>21)</sup>および介入試験成績<sup>22-29)</sup>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<sup>3,12-16)</sup>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。

追加の記述

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で

は、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  $\alpha=0.05$ （両側）、検出力 80%で検証するには、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 月とすると両群で 14,960 例（期待イベント数 624 件）が必要となる。そこで、予定登録症例数を 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 件を超えた時点とする。

## 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  $\alpha$  エラーを片側 2.5%に保つため、検定の多重性を Lan & DeMets の  $\alpha$  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。 $\alpha$  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。

追加の記述

中間解析を登録終了予定時から1年間隔で毎年実施するとしていたが、2006年7月末までに登録された6,745例を対象とした第1回の一斉調査では、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）であり、試験開始前の想定よりイベント発生率が低かった。そのため、期待イベント数630（プロトコル改訂前）を1とした情報時間は0.022となり、O'Brien & Flemingタイプの $\alpha$ 消費関数では第1回目の中間解析の有意水準が0.0%となってしまうため中間解析の意味がないため実施しないこととした。今後は登録終了0.5年後から最終解析まで1年間隔で、2007年9月、2008年9月、2009年9月、2010年9月に実施することとする。

#### 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）

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

## 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. 診療費用およびアスピリン腸溶錠の取扱い

### 12.1. 試験期間中

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。無償提供された試験薬はアスピリン投与群のプロトコール治療にのみ使用し、それ以外の目的では使用しない。

### 12.2. 試験中止または終了後

本試験の中止または終了後、残余の試験薬はバイエル薬品に返却する。

動脈硬化性疾患の一次予防効果において、アスピリン投与が標準治療として提言された場合、通常診療の範囲内でアスピリン腸溶錠の投与について両群患者と相談する。

## 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が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、試験組織は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 : yiked@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。また、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

東京女子医科大学脳神経センター 神経内科学 教授 内山真一郎

自治医科大学附属病院 病院長 兼 循環器内科学 教授 島田和幸

帝京大学医学部 内科学 教授 寺本民生

東京大学大学院 医学系研究科 内科学 教授 藤田敏郎

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 山田信博

日本医科大学 第三内科 教授 及川眞一  
日本臨床内科医会 会長 後藤由夫  
日本臨床内科医会 学術担当 常任理事 菅原正弘  
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。

富山大学大学院 医学薬学研究部 バイオ統計学・臨床疫学 教授 折笠秀樹  
国家公務員共済組合連合会立川病院 病院長 篠原幸人  
(財)日本心臓血圧研究振興会付属榊原記念病院 最高顧問 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）。

#### 脳血管疾患委員会

責任者 東京女子医科大学脳神経センター 神経内科学 教授 内山眞一郎  
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 松本昌泰  
国立循環器病センター 内科脳血管部門 部長 峰松一夫

#### 心血管疾患委員会

責任者 自治医科大学附属病院 病院長 兼 循環器内科学 教授 島田和幸  
熊本大学大学院 医学薬学研究部 循環器病態学 教授 小川久雄  
順天堂大学医学部 循環器内科学 教授 代田浩之

### 15.5. 登録推進委員会

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。

### 15.6. データ管理

症例登録・割付システムの作成およびデータマネジメント業務(解析計画の作成、定期モニタリング、中間・最終解析の実施およびモニタリング委員会、ステアリング・コミッティーへの結果報告等)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）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

**15.7. 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。

**15.8. JPPP 試験事務局（コールセンター）**

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。また、施設登録、症例登録・割付システムの運用、データの管理ならびに施設および患者からの問合せ対応等のコールセンター業務を行う。（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

事務局 （財）国際医学情報センター（IMIC）

〒160-8582 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

**試験事務局・医学専門家**

責任者 慶應義塾大学医学部 中央臨床検査部 教授 村田満

慶應義塾大学医学部 内科学 横山健次

**16. 参加施設****16.1. 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) 医師賠償責任保険への加入

**16.2. 参加予定施設**

別紙参照

**17. 資金源および起こり得る利害の衝突**

本試験は厚生労働科学研究費補助金を受けるほか、財団法人日本ワックスマン財団より資金援助を受ける。本試験で得られた知見は学会および学術論文などを用いて広

く公表され、国民の健康増進のために使用される。

## 18. 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. Ryan TJ, 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. Smith SC, 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. Albers GW, et al.: AHA Scientific Statement. 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：虚血性心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作成委員会 : 高血圧治療ガイドライン 2004. 日本高血圧学会 2004 年.
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.



## 参考資料

### 薬剤による副作用に対する救済制度

#### 救済制度の目的

医薬品は、今日医療上必要不可欠なものとして国民の生命、健康の保持増進に大きく貢献していることは改めて言うまでもありません。他方、医薬品は有効性と安全性のバランスの上に成り立っているものであり、副作用の予見可能性には限度があることなど医薬品のもつ特殊性から、その使用に当たって万全の注意を払ってもなお発生する副作用を完全に防止することは、現在の科学水準をもってしても非常に困難であるとされています。また、これらの健康被害について、民法ではその賠償責任を追及することが難しく、たとえ追求することができても、多大の労力と時間を費やさなければなりません。救済制度は、医薬品を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者に対して各種の救済給付を行い、被害者の迅速な救済を図ることを目的とし、医薬品医療機器総合機構法に基づく公的制度として設けられたものです。なお、医薬品の副作用によるすべての健康被害を対象としているのではなく、救済の対象とならない場合があります。

「適正な使用」とは、原則的には医薬品の容器あるいは添付文書に記載されている用法・用量及び使用上の注意に従って使用されることが基本となりますが、個別の事例については、現在の医学・薬学の学問水準に照らして総合的な見地から判断されます。

高血圧症、高脂血症または糖尿病患者における脳卒中・心筋梗塞予防（一次予防）を目的としてアスピリン製剤を使用し副作用が発生した場合、医薬品副作用被害救済の対象となりますか？

症例ごとに検討しなければなりません。対象となる可能性はあります。基本は、承認適応症、用法・用量内の使用を対象としますが、広く一般に知られている事実の範囲内であれば適応される可能性があります。したがって、今回の場合世界的な医学・薬学の学問水準に照らし合わせると、対象となる可能性があります。（厚生労働省・救済給付制度問い合わせ窓口回答）

以上の回答から、今回の JPPP 試験により、アスピリンによる重篤な副作用が生じた場合、厚生労働省・救済給付制度を用いて救済給付の請求をしていただくこととなります。

救済給付の種類は、次のとおりです。

- 1 医療費、
- 2 医療手当、
- 3 障害年金、
- 4 障害児養育年金、
- 5 遺族年金、
- 6 遺族一時金、
- 7 葬祭料

<給付の内容・給付額> (平成 18 年 4 月 1 日現在\*)

医療手当 (月額)	33,800 円～35,800 円
障害年金 (年額)	2 級: 2,175,600 円、1 級: 2,720,400 円
1 級の障害: 日常生活の用を自分ですることができない程度の障害	
2 級の障害: 日常生活に著しい制限を受ける程度の障害	
障害児養育年金 (年額)	2 級: 680,400 円、1 級: 850,800 円
遺族年金	2,378,400 円
遺族一時金	7,135,200 円
葬祭料	199,000 円

\*給付額は、給付事由発生月によって異なります。各時期ごとの具体的な給付額については、医薬品医療機器総合機構にご確認下さい。

## 救済給付の請求方法

救済給付の請求は、健康被害を受けた本人（死亡した場合はその遺族のうち最優先順位の者）が請求書に診断書などの必要な書類を添えて機構に直接行うことになっています。医薬品の副作用による健康被害者の救済には、発現した症状及び経過とその原因とみられる医薬品との因果関係等の証明が必要です。そのため、医師の診断書、投薬証明書を機構に提出して頂くことが必要になりますので、診断書等の作成について担当医師にお願いして下さい。副作用の治療を行った病院が 2 ケ所以上の場合は、それぞれの病院の担当医師に診断書等を作成して頂くことが必要です。また、診断書は、救済給付の種類及び発生した副作用の症状により様式が異なっており、それぞれの種類、症状に応じたものが必要となります。なお、請求書、診断書などの用紙は機構に備えており、患者や家族からの申し出に応じて無料でお送りいたします。

## 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

〒100-0013 東京都千代田区霞が関 3-3-2 新霞が関ビル

救済制度相談窓口：0120-149-931（フリーダイヤル）

携帯電話や公衆電話からはご利用になれませんので、従来の窓口 03-3506-9411 をご利用下さい。

## ヘルシンキ宣言

### ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則

- 1964年6月、 フィンランド、ヘルシンキの第18回WMA総会で採択
- 1975年10月、 東京の第29回WMA総会で修正
- 1983年10月、 イタリア、ベニス第35回WMA総会で修正
- 1989年9月、 香港、九龍の第41回WMA総会で修正
- 1996年10月、 南アフリカ共和国、サマーセットウエストの第48回WMA総会で修正
- 2000年10月、 英国、エジンバラの第52回WMA総会で修正
- 2002年10月、 米国、WMAワシントン総会で第29項目明確化のための注釈が追加
- 2004年10月、 WMA東京総会で第30項目明確化のための注釈が追加

### A. 序言

1. 世界医師会は、ヒトを対象とする医学研究に関わる医師、その他の関係者に対する指針を示す倫理的原則として、ヘルシンキ宣言を発展させてきた。ヒトを対象とする医学研究には、個人を特定できるヒト由来の材料及び個人を特定できるデータに関する研究を含む。
2. 人類の健康を向上させ、守ることは、医師の責務である。医師の知識と良心は、この責務達成のために捧げられる。
3. 世界医師会のジュネーブ宣言は、「私の患者の健康を私の第一の関心事とする」ことを医師に義務づけ、また医の倫理の国際綱領は、「医師は患者の身体的及び精神的な状態を弱める影響をもつ可能性のある医療に際しては、患者の利益のためにのみ行動すべきである」と宣言している。
4. 医学の進歩は、最終的にはヒトを対象とする試験に一部依存せざるを得ない研究に基づく。
5. ヒトを対象とする医学研究においては、被験者の福利に対する配慮が科学的及び社会的利益よりも優先されなければならない。
6. ヒトを対象とする医学研究の第一の目的は、予防、診断及び治療方法の改善並びに疾病原因及び病理の理解の向上にある。最善であると証明された予防、診断及び治療方法であっても、その有効性、効率性、利用し易さ及び質に関する研究を通じて、絶えず再検証されなければならない。
7. 現在行われている医療や医学研究においては、ほとんどの予防、診断及び治療方法に危険及び負担が伴う。
8. 医学研究は、すべての人間に対する尊敬を深め、その健康及び権利を擁護する倫理基準に従わなければならない。弱い立場にあり、特別な保護を必要とする研究対象集団もある。経済的及び医学的に不利な立場の人々が有する特別のニーズを認識する必要がある。また、自ら同意することができないまたは拒否することができない人々、強制下で同意を求められるおそれのある人々、研究からは個人的に利益を得られない人々及びその研究が自分のケアと結びついている人々に対しても、特別な注意が必要である。
9. 研究者は、適用される国際的規制はもとより、ヒトを対象とする研究に関する自国の倫理、

法及び規制上の要請も知らなければならない。いかなる自国の倫理、法及び規制上の要請も、この宣言が示す被験者に対する保護を弱め、無視することが許されてはならない。