

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16年度～18年度 総合研究報告書

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19（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16年度～18年度
総合研究報告書

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

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

及川眞一 日本医科大学第三内科 教授

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. 総合研究報告書 池田 康夫

- II. 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

総合研究報告書

平成 16—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 年度に着手した。試験組織の構築、試験計画書の作成および症例登録・割付けシステムの構築を行い、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、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

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用性を検証する試験 (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 17 年 3 月の患者募集開始を目標にして、臨床試験組織の構築、臨床試験計画書の作成および症例登録・割付システムの構築、試験事務局の開設を行った。

平成 18 年度には施設登録・患者リクルートを推進するため主任研究者ならび

に分担研究者がそれぞれ所属学会で JPPP の意義を発表し、学会会員に本研究への参画を呼びかけた。

平成 18 年度には、当初の目標であった 10,000 例を集積し、第 1 回の一斉調査を実施した。また、一斉調査結果に基づき、予定登録症例数と予定症例登録期間の見直しを行った。

(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、それぞれの参画施設及び日本臨床内科医会 (日臨内) 倫理審査委員会による審査を受けた。

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、日臨内会員については日臨内倫理審査委員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本臨床内科医会倫理審査委員会による審査を受けることとした。

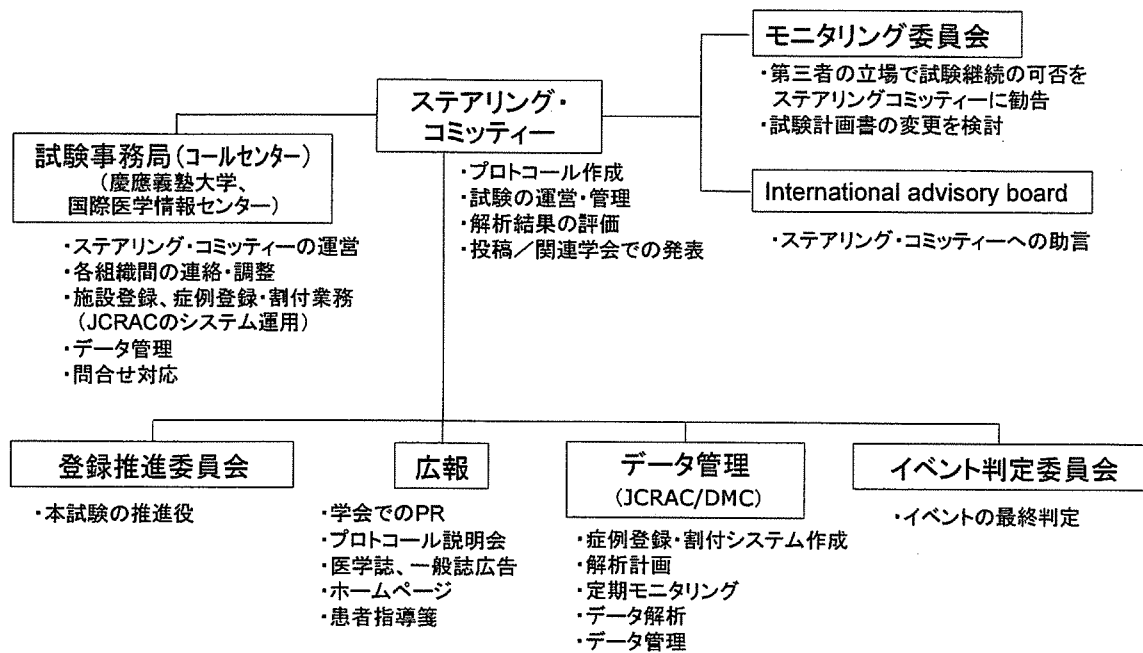
平成 18 年 12 月には、同意説明文書に研究遂行の資金源及び補償に関する記載の追加を行い、日本臨床内科医会を含め、各試験実施機関での倫理委員会の承認を得る事とした。

C. 研究結果

①臨床試験組織の構築

試験組織とそれぞれの部署の担当すべき役割を表 1、図 1 に示した。

製薬企業 (バイエル薬品) に研究に対して以下の協力を依頼した。即ち、試験薬剤 (バイアスピリン錠 100mg) の無償提供、バイアスピリンに関する薬剤情報の提供、コールセンターと協力して参加



ステアリング・コミッティー

委員長 慶應義塾大学医学部 内科学 教授
 東京女子医科大学脳神経センター 神経内科 教授
 日本医科大学 第三内科 教授
 自治医科大学附属病院 病院長 兼 循環器内科学 教授
 帝京大学医学部 内科学 教授
 東京大学大学院 医学系研究科 内科学 教授
 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
 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
 日本臨床内科医会 会長
 日本臨床内科医会 常任理事

池田康夫
 内山真一郎
 及川真一
 島田和幸
 寺本民生
 藤田敏郎
 山田信博
 山崎力
 後藤由夫
 菅原正弘

モニタリング委員会

富山医科薬科大学 医学部 臨床統計学 教授
 国家公務員共済組合連合会立川病院 病院長
 日本心臓血管研究振興会付属榊原記念病院 最高顧問
 箕面市立老人保健施設 施設長

折笠秀樹
 篠原幸人
 細田瑛一
 山本章

イベント判定委員会

[脳血管疾患委員会]

東京女子医科大学脳神経センター 神経内科 教授
 広島大学大学院 病態探究医科学講座 脳神経内科学 教授
 国立循環器病センター 内科脳血管部門 部長

内山真一郎
 松本昌泰
 峰松一夫

[心血管疾患委員会]

自治医科大学附属病院 病院長 兼 循環器内科学 教授
 熊本大学大学院 医学薬学研究部 循環器病態学 教授
 順天堂大学医学部 循環器内科学 教授

島田和幸
 小川久雄
 代田浩之

試験事務局 医学専門家

慶應義塾大学医学部 中央検査部 教授
 慶應義塾大学医学部 内科学

村田 満
 横山健次

施設への情報提供と患者登録推進、International Advisory Board との橋渡しである。事務局は主任研究者の所属する慶應義塾大学に置き、至近距離である財団法人国際医学情報センター (IMIC) 内にコールセンターを設置し、参加医師、患者との対応に当たる事にした。データセンターは東京大学と国立国際医療セン

ター内にある財団法人国際協力医学研究振興財団臨床研究データセンター (JCRAC) が担当し、症例登録、割付システムの構築、データ解析に当たる事になった。

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、症例登録、割付システムは 3 月に

稼動し、3月28日に最初の症例が登録された。

②試験計画書の作成

予定登録症例数は、これまでの本邦における疫学調査や介入試験成績よりアスピリン非投与群での脳・心血管系イベントの発症率を1.5~2.0%と予想、アスピリン投与によるリスク低下を20%と期待し、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年として約10,000例が必要と考えられた。

プロトコル、同意説明文書および症例登録票・追跡調査票は平成17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承認を得た。

③患者リクルートの為の諸施策

症例数10,000人の大規模臨床試験であり、その成否はいかに短期間でこのような多数症例をこの臨床試験にエントリー出来るかにかかっており、Steering Committeeにおいてこの点についての議論を重ねた。

1) 日本臨床内科医会への参加要請

会員数18,000人、主として実地臨床医家で構成される日本臨床内科医会に本試験の主旨を理解して頂き、試験への参加を要請した。まず、会長以下、副会長、常任理事にSteering Committeeのメンバーとして試験計画策定の段階から参加してもらい、平成16年11月には同学会理事会でJPPPへの協力を承認してもらった。臨床内科医会会員が本試験に参加するに当たって学会で一括して倫理委員会の承認を受ける事により倫理面での配慮をした。

2) 広報活動

症例のエントリーを推進する為に関係学会（循環器学会、動脈硬化学会、糖尿病学会、高血圧学会、等）において試験目的、プロトコルを発表する機会を設けると共に医師、患者にそれぞれ本試験への参加を呼び掛けるポスターを作成した。

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12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）。



図 2 対談記事ポスター

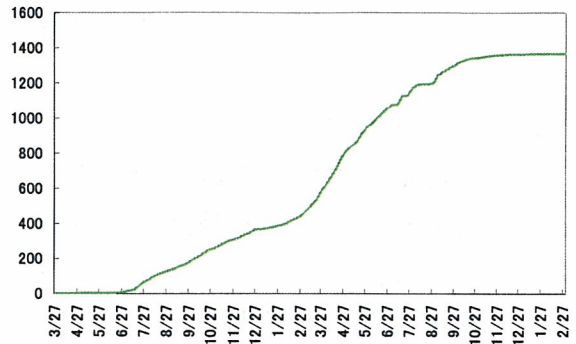


図 3 施設登録の推移

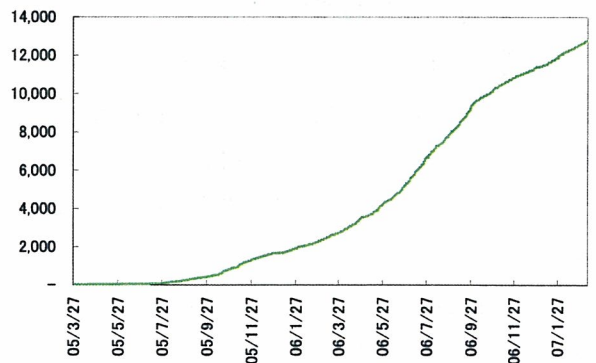


図 4 症例登録の推移

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 18 年 12 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)。

平成 18 年 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 例のデータが回収された。

12 月 9 日開催の第 11 回会合において、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) を下回ることが確実視されたため、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の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 人と言われ、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る。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10,000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ためには本試験の意義を医師・患者に等しく認識してもらう必要があるとあり、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

1. 論文発表

Clinical Trial.gov にプロトコール登録 (Identifier NCT00225849)

2. 学会発表 :

日本臨床内科医会総会 (平成 17 年 4 月 9 日、大阪、島田和幸)

日本老年医学会総会 (平成 17 年 6 月、東京、島田和幸)

日本動脈硬化学会総会 (平成 17 年 7 月、東京、山田信博)

日本高血圧学会総会 (平成 17 年 9 月、北海道、島田和幸)

日本心臓病学会学術集会 (平成 17 年 9 月、大阪、島田和幸)

日本血栓止血学会学術集会 (平成 17 年 11 月、福岡、内山真一郎)

International Stroke Conference (平成 18 年 2 月、米国、内山真一郎)

日本脳卒中学会総会 (平成 18 年 3 月、

横浜、内山真一郎)

日本循環器学会学術集会 (平成 18 年 3 月、名古屋、寺本民生)

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。

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

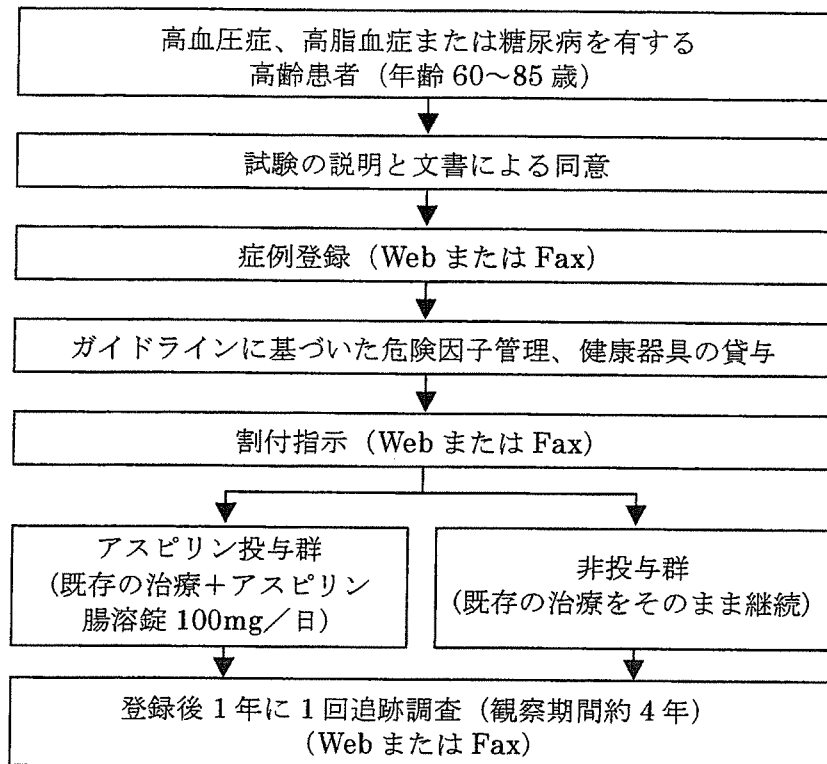
データセンター（財）国際協力医学研究振興財団 臨床研究データセンター（JCRAC/DMC）
〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-3
国立国際医療センター内 情報センター5F
TEL: 03-5287-5121 FAX: 03-5287-5126
E-mail : jppp@jcrac.ac

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

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 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