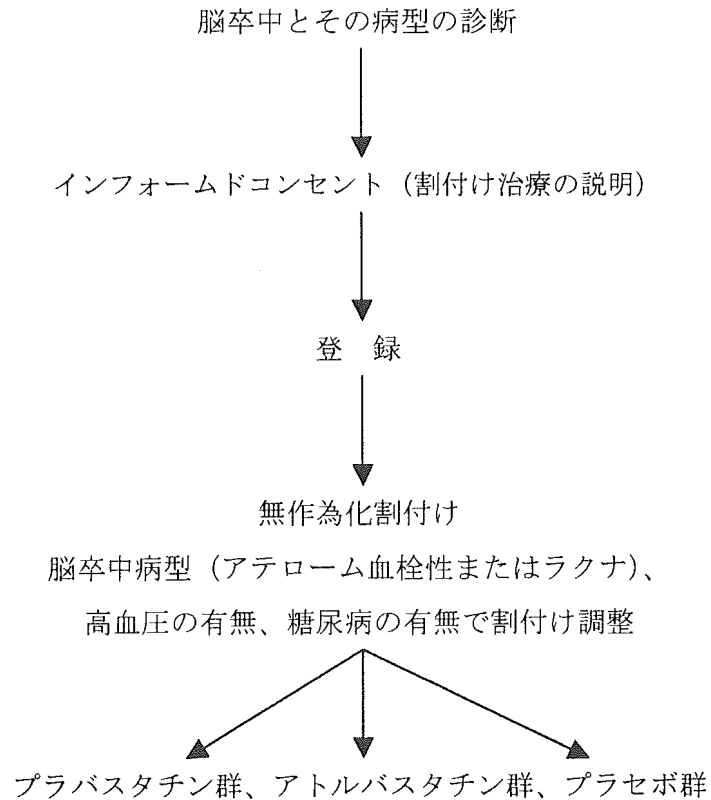


0. シェーマ

目標症例数：3000例（750：750：1500）

登録期間：2年間

全症例を研究終了時または死亡まで追跡（平均追跡期間5年）



主要エンドポイント：脳卒中再発（TIA含む）

副次エンドポイント：病型別脳卒中再発、脳卒中死、心筋梗塞発症、
全血管事故、全血管死、全死亡、
日常生活自立度、障害度、認知機能低下度

1. 目的

- 1-1 虚血性脳卒中患者において 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) 還元酵素阻害薬の再発予防効果と安全性を評価し、脳卒中予防における同薬の意義を確立する。
- 1-2 脂溶性 HMG-CoA 還元酵素阻害薬と水溶性阻害薬で脳卒中再発予防効果に差があるか否かを評価する。

2. 背景と根拠

急速な高齢化が進行しているわが国において、脳卒中は主要な死因であるだけでなく、寝たきりや痴呆を含む要介護の原因疾患の第一位でもある。欧米を中心とする多くの研究により、抗血小板薬や抗凝固薬が虚血性脳卒中の予防に一定の効果をもつことが示された¹⁾。しかしながら、その予防効果は決して満足のいくものではなく、新たな予防戦略の確立が望まれている。

HMG-CoA 還元酵素阻害薬は、強力な脂質低下作用に加え、動脈硬化抑制作用^{2, 3)}、抗炎症作用⁴⁻⁶⁾、痴呆予防効果⁷⁾を有することが報告されており、心血管疾患の予防におけるその潜在的有用性が注目されている。実際、過去の臨床試験では本薬が冠動脈疾患の予防に有用であることが示され、冠動脈疾患患者では脳卒中の相対危険度をも 20~30%低下させることが報告されている⁸⁻¹⁰⁾。最近では、心血管危険因子を有する欧米人約 20,000 人を対象に、本薬が脳卒中発症の相対危険度を 27%減少させることが報告された¹¹⁾。ただし、冠動脈疾患や脳卒中の発症率や生活習慣が異なる日本人にこれら欧米人のデータがあてはまるか否かは不明であり、これまでの研究では発症した脳卒中病型も明らかでない。とりわけ、HMG-CoA 還元酵素阻害薬の脳卒中予防効果は、動脈硬化を基盤に発症するアテローム血栓性脳梗塞やラクナ梗塞患者でより大きいものと考えられる。更に、脂溶性 HMG-CoA 還元酵素阻害薬と水溶性同薬剤では血液脳関門の透過性の違いによって脳保護効果に差があり得るが¹²⁾、両者の差を検討した報告は無い。

これらの背景をふまえ、我々は、HMG-CoA 還元酵素阻害薬の脳卒中再発予防における有効性と安全性を検証するためのランダム化比較試験を企画した。同時に、水溶性薬剤と脂溶性薬剤で再発予防効果に差があるかについても検討することとした。

3. 薬剤情報（添付文書より抜粋）

3-1 プラバスタチン（pravastatin sodium）

a. 概要

プラバスタチンはコレステロール生合成系の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を特異的に阻害し、他の生合成段階には影響を与えない。また、プラバスタチンナトリウムは本酵素の基質である HMG-CoA と類似構造を有するため、HMG-CoA に対する作用は拮抗的である。その作用はコレステロール合成の主要臓器である肝臓、小腸に選択的であり、血清コレステロール値を速やかにかつ強力に低下させ、血清脂質を改善させる。水に溶解やすく、無水酢酸又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

b. 毒性

総症例 11,224 例中 329 例（2.93%）に副作用が認められた。その主なものは発疹、下痢、胃不快感等であった。

c. 薬理

添付文書に記載

3-2 アトルバスタチン（atorvastatin calcium hydrate）

a. 概要

アトルバスタチンは血液中のコレステロール量を調節する主要臓器である肝臓の HMG-CoA 還元酵素を選択的かつ競合的に阻害し、アトルバスタチンと同程度の活性を有する代謝物とともに、肝臓のコレステロール合成を抑制する。その結果、アトルバスタチンは肝臓の LDL 受容体数を増加させ、かつリポ蛋白分泌を抑制することにより血中脂質量を低下させる。メタノールまたはジメチルスルホキシドに溶解やすく、水には極めて溶けにくい。

b. 毒性

総症例 897 例中で、副作用が 78 例(8.7%)に認められた。主な副作用は胃不快感、病蚤痒感、手指しびれ、不眠、下痢、胸やけ、便秘、頭痛、全身倦怠であった。

c. 薬理

添付文書に記載

なお、両薬剤に共通して、横紋筋融解症、肝障害、黄疸、血小板減少、ミオパシー、末梢神経障害、過敏症を含む重大な副作用の報告がまれにあるが、頻度は不明である。

4. 適格・除外規準

4-1 選択規準

- 1) 虚血性脳卒中患者のうち、アテローム血栓性脳梗塞またはラクナ梗塞と診断されたもの
- 2) 脳卒中発症後1ヶ月以上3年以内
- 3) 治療の有無に関わらず、血清コレステロール値が180mg/dl以上240mg/dl以下
- 4) 年齢が60歳以上80歳以下
- 5) 外来通院が可能と判断される患者
- 6) 本試験への参加について本人の同意が文書で得られている患者

4-2 除外規準

- 1) 冠動脈疾患を有し、かつ、HMG-CoA還元酵素阻害薬の投与が予定されている患者
- 2) 過去30日以内にHMG-CoA還元酵素阻害薬を服薬していた患者
- 3) 出血性素因、血液凝固異常あるいは出血性疾患（脳出血、クモ膜下出血、活動性消化性潰瘍など）を合併している患者
- 4) 血小板減少症（同意日前3ヶ月以内に血小板数 ≤ 10 万/mm³）
- 5) 肝機能障害患者（同意日前3ヶ月以内にAST(GOT)またはALT(GPT)が施設基準上限の2.5倍以上）
- 6) 腎機能障害を合併している患者（同意日前3ヶ月以内に血清クレアチニン ≥ 2.0 mg/dl）
- 7) 試験期間内に手術予定がある患者
- 8) 治療を要する悪性腫瘍を有する患者
- 9) 担当医の判断により、当試験への参入が不適切と考えられる患者

5. 本試験で用いる脳卒中病型の定義と診断規準

TOAST 分類¹³⁾の基準を根拠とし（表1参照）、NINDS¹⁴⁾の臨床病型分類にならって脳卒中病型を診断する。

5-1 アテローム血栓性脳梗塞

主幹脳動脈やその皮質枝における動脈硬化性狭窄(>50%)や閉塞が原因で発症する脳梗塞。臨床症状には皮質障害（失語、無視、運動機能制限など）、或いは、脳幹や小脳の機能障害が含まれる。MRI/CT上、大脳皮質、小脳、脳幹、大脳皮質下に1.5cmを超える梗塞巣があり、かつ、超音波や血管撮影で50%を超える狭窄が頭蓋内外の

動脈にあることが必要である。同時に、心塞栓源の存在は否定されていなくてはならない。従って、超音波や血管撮影の所見が正常ないし軽微な場合には本病型を診断してはならない。間欠性跛行や当該血管領域における*TIA の既往、頸動脈雑音、橈骨動脈の拍動消失は本病型の診断を支持する。

* TIA：脳血管の障害に起因すると考えられる局所神経症状が突発し、それが 24 時間以内に消失するもの

5-2 心原性脳塞栓症

心腔内に生じた塞栓が原因と考えられる脳梗塞。本病型の診断に際しては、必ず 1 つ以上の心塞栓源が同定されていなくてはならない。心塞栓源には、左房内血栓、持続性/突発性心房粗細動、陳急性心筋梗塞、人工弁、静脈系塞栓源を有する心腔内右左シャントなどが含まれる（表 2 参照）。臨床症状や MRI/CT 所見はアテローム血栓性脳梗塞に類似するが、頸動脈や主幹脳動脈に血栓や塞栓の原因となり得る病変があってはならない。心塞栓源を有し、他に脳梗塞の原因が認められない患者も本病型に含める。複数の血管領域にわたる TIA や脳卒中、ないし、全身塞栓症の既往は本病型の診断を支持する。

5-3 ラクナ梗塞

古典的なラクナ症候群（pure motor, pure sensory, sensorimotor, ataxic hemiparesis, dysarthria-clumsy hand）を呈する脳梗塞で、皮質症状を呈してはならない。MRI/CT は正常、または、症状と合致する 1.5cm 未満の病変が脳幹部や大脳皮質下に存在することが条件である。ただし、心塞栓源や同側の頭蓋外動脈に 50%を超える狭窄があってはならない。糖尿病や高血圧の既往は本病型診断を支持する。

5-4 脳出血

頭部 MRI/CT 上、大脳、小脳、脳幹部に血腫やその瘢痕を有し、その病変分布が患者の神経症状と合致することをもって診断する。ただし、塞栓性脳梗塞後にみられる出血性梗塞は本病型に含めない。

5-5 クモ膜下出血

突発する頭痛によって発症し、頭部 MRI/CT にてクモ膜下腔に血腫を認めることによって診断する。

5-6 その他の原因または分類不能の脳卒中

- a. 原因が特定された脳梗塞で、4-1、4-2、4-3に該当しないもの。例えば、椎骨動脈解離、筋線維異形成、モヤモヤ病といった比較的まれな原因による脳梗塞、カテーテル検査や外科手術中に発症した脳梗塞などである。
- b. 原因が特定できない脳梗塞（2 つ以上の機序によって説明され得る脳梗塞、十分な検索がされたにも関わらず原因が不明の脳梗塞、十分な検索がされていない脳梗塞）。
- c. 脳動静脈奇形に伴う頭蓋内出血

表 1. TOAST 分類に準拠した各臨床病型の特徴

	AI	CE	LI	OT
臨床症状				
大脳皮質や小脳の機能障害	+	+	-	+/-
ラクナ症候群	-	-	+	+/-
MRI/CT 画像所見				
大脳皮質、小脳、脳幹、大脳皮質下の梗塞 > 1.5cm	+	+	-	+/-
大脳皮質下、脳幹の梗塞 < 1.5cm	-	-	+/-	+/-
その他の検査				
主幹脳動脈*狭窄(>50%)、または閉塞	+	-	-	-
心塞栓源	-	+	-	-
その他の検査異常	-	-	-	+

AI：アテローム血栓性脳梗塞、CE：心原性脳塞栓症、LI：ラクナ梗塞、OT：その他の脳梗塞

*主幹脳動脈：内頸動脈または椎骨脳底動脈、前中後大脳動脈主幹部(A1, M1, P1)

表 2. TOAST 分類で示された心塞栓源の危険度

高危険度	機械弁、心房細動を伴う僧帽弁狭窄、心房細動 (lone Af 以外)、左心耳血栓、洞不全症候群、心筋梗塞 (<4w)、左室血栓、拡張型心筋症、左室壁運動の部分的消失、左房粘液腫、感染性心内膜炎
中危険度	僧帽弁逸脱、僧帽弁輪石灰化、心房細動を伴わない僧帽弁狭窄、左房内乱流 (smoke)、心房中隔瘤、卵円孔開存、心房粗動、lone Af、生体弁、非細菌性血栓性心内膜炎、鬱血性心不全、左室壁運動の部分的低下、心筋梗塞 (>4w, <6 months)

6. 登録・割付

Web 経由で患者を登録し、プラバスタチン投与群、アトルバスタチン投与群、プラセボ群のいずれかに患者を割付ける (1:1:2)。ただし、施設で層別し、脳卒中病型 (アテローム血

栓性脳梗塞、ラクナ梗塞)、高血圧の有無、糖尿病の有無で割付けを調整する。

本割付けでは、高血圧を、治療の有無に関わらず、過去2回のいずれの診察時にも収縮期血圧 150mmHg または拡張期血圧 90mmHg 以上と定義する。糖尿病は、過去3ヶ月以内の空腹時血糖 $\geq 126\text{mg/dl}$ ないし随時血糖 $\geq 200\text{mg/dl}$ 、75gOGTT で2時間後の血糖値 $\geq 200\text{mg/dl}$ 、薬物療法中、または、過去に医療機関で糖尿病と診断されたものと定義する。

7. 治療計画

7-1 被験薬投与方法

プラバスタチン(10mg/日)、アトルバスタチン(5mg/日)、または、プラセボを1日1回連日経口投与する。投与期間は原則5年間とする。

7-2 服薬状況の確認

被験患者が外来を受診した際には、割付けに応じて被験薬（プラバスタチン、アトルバスタチン、プラセボ）を原則4週間分ずつ処方する。被験者に「服薬手帳」を渡し、診察時に服薬状況を確認する。予定通りに服薬されていない場合にはその理由を確認し、Web症例報告書に記載する。

7-3 併用禁止・注意薬

×：禁止、▲：注意

フィブラート系薬剤（ベサフィブラート等）	×
アゾール系抗真菌薬剤（イトラコナゾール、ミコナゾール等）	▲
免疫抑制薬（シクロスポリン等）	▲
ニコチン酸製剤（ニセリトロール等）	▲
陰イオン交換樹脂（コレステラミン、コレステミド等）	▲
エリスロマイシン、クラリスロマイシン	▲
HIVプロテアーゼ阻害薬（リトナビル、メシル酸ネルフィナビル等）	▲
ジコキシシ	▲
経口避妊薬（ノルエチンドロン-エチニルエストラジオール）	▲

8. 治療中止規準

- 1) 患者の拒否、または同意の撤回
- 2) 被験薬が原因と考えられる重篤な副作用の発現（表3参照）
- 3) コレステロール値の急激な低下により、HMG-CoA還元酵素阻害薬に対するhyper-

responder*であることが強く疑われた場合

4) その他、担当医師が被験薬継続困難と判断した場合

ただし、外科手術や侵襲的治療・検査のため被験薬が中断されても、4週間以内に復帰可能と判断された場合には、試験継続の意志を患者に確認の上、被験薬の投与を再開する。

*HMG-CoA 還元酵素阻害薬の投与で低下するコレステロール値は通常 20-25%であるのに対し、40-50%程度低下する例（hyper-responder）が 1%強に認められる。このような例では背後に悪性腫瘍や栄養障害が高率に存在するため、十分な検索が必要である。Hyper-responder であることが強く疑われた場合には、有害事象に準じてデータモニタリング委員会に報告し、被験薬継続ないし中止の判断を仰ぐこととする。

表 3. 被験薬が原因と考えられる副作用による治療中止基準

	定義
横紋筋融解症 ミオパシー	① CK(CPK)が施設規準値上限の3倍以上あり、かつ担当医師が試験の続行を不適切と判断した場合。 ② 担当医師の判断に関わらず、CK(CPK)が施設規準値上限の3倍以上かつ筋肉痛、脱力感等の症状を認めた場合。
肝機能障害	① AST(GOT)またはALT(GPT)が100 IU/lまたは施設規準値上限の2.5倍を越える明らかな悪化が認められ、かつ担当医師がその悪化を異常変動と判断した場合。 ② γGTPが150 IU/lまたは施設規準値上限の4倍を越える明らかな悪化が認められ、かつ担当医師がその悪化を異常変動と判断した場合。 ③ アルカリフォスファターゼが施設正常値の上限の2.5倍を越える明らかな悪化が認められ、かつ担当医師がその悪化を異常変動と判断した場合。 ④ 総ビリルビンが3.0mg/dlを越える明らかな悪化が認められ、かつ担当医師がその悪化を異常変動と判断した場合。
血小板減少	血小板数が75,000/mm ³ 未満となった場合。
過敏症	血管神経浮腫、アナフィラキシー反応、薬疹、ループス様症候群、血管炎等の過敏症状を認めた場合。
皮膚・皮膚付属器 障害	多形紅斑、Stevens-Johnson症候群、中毒性表皮壊死等の水疱性発疹を認めた場合。

9. 評価項目

9-1 登録前検査

患者背景として、登録前に以下の項目を評価する。3ヶ月以内同項目を評価している場合にはそれをもって代用することができる。

年齢、性別、既往脳卒中病型、冠動脈疾患既往の有無、高血圧の有無、降圧剤使用の有無、糖尿病の有無、喫煙の有無、抗血小板薬使用の有無、カルシウム拮抗薬使用の有無、ACE-I/ARB使用の有無、コレステロール値、血圧値（SBP/DBP）。

9-2 追跡時検査

「10. 研究カレンダー」にそって以下の項目を評価する。

服薬状況、脳卒中再発の有無（病型）、心筋梗塞発症の有無、その他血管事故の有無、血液検査、血圧・脈拍、頭部MRI /CT、NIHSS、mRS、Barthel index、MMSE、頸動脈雑音、胸部単純X P、心電図、尿検査。

NIHSS、mRS、Barthel index、MMSEについては別添資料を参照とする。

なお、付随研究（高感度CRP研究、頸動脈エコー研究）参加患者に関しては上記項目に加え、それぞれのプロトコールに指定された項目を評価する。

10. 研究カレンダー（評価項目）

◎：症例報告書の記載に必須な項目、○：記載が望ましい項目
 診療に必要なその他の検査については担当医の判断で適宜行う

調査項目	治療前検査	2週後	1月後	3月後	6月後	1年後	2年後	3年後	4年後	終了時
脳卒中病型と診断根拠	◎									
患者背景	◎									
服薬状況		◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
脳卒中再発の有無（病型）		◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
心筋梗塞発症の有無		◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
その他血管事故の有無		◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
血液検査	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
血圧・脈拍	◎	○	○	○	○	○	○	○	○	○
頭部MRI / CT	◎					○	◎			◎
NIHSS	◎									
mRS, Barthel index, MMSE	◎						◎			◎
頸動脈雑音	◎					○	◎	○	○	◎
胸部単純X P	◎					○	◎	○	○	◎
心電図	◎					◎	◎	◎	◎	◎
尿検査	◎									

1 1. エンドポイントの定義

1 1-1 主要エンドポイント

a. 脳卒中再発 (明らかな TIA を含む)

冒頭に記した脳卒中病型いずれかの新規発症をもって脳卒中再発とする。ただし、TIA や治療によって短時間に症状が消失した例もいずれかの病型に分類する。

1 1-2 副次エンドポイント

a. 各脳卒中病型の発症

冒頭に記したそれぞれの脳卒中病型の新規発症

b. 心筋梗塞

新たな異常 Q 波の出現

定型的または非定型的な胸部症状を有し、虚血性心電図変化があり、かつ心筋逸脱酵素の上昇（施設基準の 2 倍以上 CPK または CPK-MB 上昇）を伴うもの

定型的胸部症状および心筋逸脱酵素の上昇を伴うもの

確実な剖検所見（組織学的な新鮮梗塞所見または最近生じた冠動脈閉塞所見）

臨床的に心筋炎、心膜炎と診断されたものは除外する

c. 全血管事故

TIA を含む脳卒中再発、心筋梗塞、その他の血管事故（肺塞栓症、心不全、内臓や四肢梗塞など）を合わせたものとする。頸動脈内膜剥離術やステント術、バイパス術などの施行も本カテゴリーに含める。

d. 脳卒中死

脳卒中再発が原因と考えられる死亡

e. 全血管死

脳卒中再発、心筋梗塞、その他の血管事故による死亡

f. 全死亡

試験期間中に発生したあらゆる原因による死亡

g. 日常生活自立度、障害度、認知機能低下度

日常生活自立度、障害度、認知機能低下度はそれぞれ、modified Rankin Scale、Barthel Index、Mini-Mental-State Examination を用いて評価する。

1 2. 統計学的評価

1 2-1 解析対象集団の定義

ランダム割付けされた全症例（intention-to-treat 集団）を主たる解析対象集団とし、全症例を5年間または死亡まで追跡する。

1 2-2 目標症例数の設定

HMG-CoA 還元酵素阻害薬とプラセボの比較に関してまず算定する。プラセボ群における脳卒中（TIA 含む）の再発率を年間 5% (15)、HMG-CoA 還元酵素阻害薬による再発抑制効果を 25%、平均追跡期間を 5 年として、検出力 90%で両側 5%の有意差を見込むには合計 1,290 例必要である。ここで、途中の中止脱落及び不遵守などの Attrition が 14%あると想定し、1 群 1,500 例必要と算出した。このようにして、プラバスタチン群 750 例、アトルバスタチン群 750 例、そしてプラセボ群 1,500 例と設定した。

1 2-3 統計解析

まずランダムに割付けられた対象に関して、追跡状況をフローチャートにより示す。患者背景としての評価項目は「9. 評価項目」に記したとおりである。脳卒中を始めとするイベントの再発期間については、Kaplan-Meier 法を用いて累積再発率を推定する。また、累積再発率曲線の差については、層別ログランク検定を用いて検討する。その際、割付け時に用いた層化要因を用いる。相対危険率（ハザード比）及び 95%信頼区間の推定には Cox 比例ハザードモデルを用いる。その際、割付け時の層化要因で調整したモデルを採用する。また、リスク低下率は $(1 - \text{ハザード比}) \times 100\%$ として推定する。また、2 回以上再発した被験者については、Person-year 法を用いて Incidence rate ratio 及び 95%信頼区間を推定する。途中中止及び重篤な有害事象に関する発現率の比較には、 χ^2 検定を用いる。サブグループは統計解析計画書で別途記載するが、現在のところ層化要因及び抗血小板薬使用の有無を考えている。すべての解析は SAS ソフトウェアを用い、統計学的有意水準は両側 5%と設定する。

1 2-4 中間評価

中間における効果及び安全性については、試験開始後毎年開かれるデータモニタリング委員会で検討する。委員会では毎回、試験の継続の妥当性について検討し、その結果を主任研究者へ伝える。また、必要に応じてプロトコール変更を指示する。尚、

最終登録日から約 1 年後（40%の情報集積時）、約 3 年後（80%の情報集積時）の 2 回中間解析を実施する。その際の有意水準については、Peto-Haybittle の 3SD 法を用いる。

1 3. 研究期間

登録期間 2003 年 12 月 1 日～2005 年 11 月 30 日

追跡期間 2003 年 12 月 1 日～2009 年 11 月 30 日

1 4. 登録方法

症例登録は、下記のデータセンターが管理する Web サイトからインターネットを介して行う。

- 1) 倫理委員会の承認が得られた後、担当医師は指定された URL から施設とユーザーの登録を行う。
- 2) データセンターは施設登録を行った後、ユーザー ID とパスワード等の症例登録を行うために必要な情報を記載した「ユーザー ID のお知らせ」を発行し、各担当医師に郵送する。
- 3) 担当医師は、指定された URL にアクセスし、Web サイト上で症例登録を行う。画面上で要求された情報を入力すれば、症例の適否および割付け結果が得られる。
- 4) 担当医師は、登録した患者に対し、割付けられた結果に従い治療を開始する。
- 5) 症例登録に関しての問合せ先はデータセンターとする。

<データセンター>

〒650-0047 神戸市中央区港島南町 1 丁目 5 番地 4

臨床研究情報センター 臨床試験運営部内 J-STARS データセンター

TEL 078-303-#### FAX 078-303-####

1 5. 症例報告書の提出

症例の報告に必要な事項を、指定された URL からデータセンターに送る。

1 6. 被験者の安全性を確保するための事項

6-1 緊急時の処置

試験を担当した医師は、本試験期間中に有害事象が認められた場合には直ちに適切な処置を行う。

本試験期間中及び終了後30日以内に起こった、下記に示す重篤と思われる有害事象が認められたときは、被験薬との因果関係の有無に関わらず、直ちに主任研究者に口頭、電話またはFAXにて連絡する。

被験薬との因果関係が担当医師および施設の試験責任医師により否定できなかった（不明のものも含む）重篤な有害事象については、その後直ちに詳細な文章（添付の「重篤な有害事象に関する報告書」）にて、所属する医療機関の長と主任研究者に報告する。主任研究者より報告を受けた中央事務局は、直ちに独立データモニタリング委員会とデータセンターに報告する。独立データモニタリング委員会は、対策を検討した上で全試験参加施設の医療機関の長および担当医師へ連絡する。

- 1) 死亡
- 2) 死亡につながるおそれのあるもの
- 3) 治療のために入院または入院期間の延長が必要となるもの
- 4) 障害
- 5) 障害につながるおそれのあるもの
- 6) その他、①～⑤に準じて重篤であるもの
- 7) 後世代における先天性の疾病または異常

16-2 被験薬の予想される副作用

プラバスタチン、アトルバスタチンの添付文書（別添）のとおりである。

16-3 緊急時の連絡先

主任研究者

松本昌泰 広島大学大学院脳神経内科

電話 082-257-5200、FAX 082-505-0490

中央事務局

郡山達男 広島大学医学部附属病院第三内科
電話 082-257-5201、FAX 082-505-0490

夜間・休日連絡先

松本昌泰 携帯電話 090-####-####

16-4 新たな情報の提供

主任研究者が被験薬の安全性等に関する新たな重要な情報を得た場合、速やかに担当医師、医療機関の長、倫理委員会に文書で報告し、必要な措置を講ずる。

1 7. 参考文献

- 1) Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 324: 71-86, 2002.
- 2) Smilde TJ, et al: Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 357: 577-81, 2001.
- 3) Taylor AJ, et al: ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation* 106: 2055-60, 2002.
- 4) van de Ree MA, et al: Strong decrease of high sensitivity C-reactive protein with high-dose atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 166: 129-35, 2003.
- 5) Kent SM, et al: Effect of atorvastatin and pravastatin on serum C-reactive protein. *Am Heart J* 145: e8 2003.
- 6) Albert MA, et al: Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 286: 64-70, 2001.
- 7) Vaughan CJ: Prevention of stroke and dementia with statins: Effects beyond lipid lowering. *Am J Cardiol* 91: 23B-29B, 2003.
- 8) Pearson TA: Primary and secondary prevention of coronary artery disease: trials of lipid lowering with statins. *Am J Cardiol* 82: 28S-30S, 1998.
- 9) Hankey GJ, Warlow CP: Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet* 354: 1457-63, 1999.
- 10) Di Mascio R, et al: Cholesterol reduction and stroke occurrence: an overview of randomized clinical trials. *Cerebrovasc Dis* 10: 85-92, 2000.
- 11) Sever PS, et al: Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 361: 1149-58, 2003.
- 12) Vaughan CJ, Delanty N: Neuroprotective properties of statins in cerebral ischemia and stroke. *Stroke* 30: 1969-73, 1999.
- 13) Adams HP, Jr., et al: Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 24: 35-41, 1993.
- 14) Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification

of cerebrovascular diseases III. *Stroke* 21: 637-76, 1990.

15) Yokota C, Minematsu K, Hasegawa Y, Yamaguchi T: Determinants of recurrent stroke and death by stroke subtypes: a NCVC stroke registry. *Stroke* 29:321(abst), 1998.

18. 臨床試験実施体制

主任研究者

松本昌泰 広島大学大学院脳神経内科 教授
〒734-8551 広島市南区霞1-2-3
電話 082-257-5201、FAX 082-505-0490

事務局

郡山達男 広島大学医学部附属病院第三内科 講師（中央事務局）
〒734-8551 広島市南区霞1-2-3
電話 082-257-5200、FAX 082-505-0490
木平健治 広島大学医学部附属病院臨床試験部 副部長
三宅勝志 広島大学医学部附属病院臨床試験部 臨床試験支援室長
野村栄一 翠清会梶川病院脳神経内科 部長

分担研究者

東儀英夫 岩手医科大学医学部神経内科 教授
北 徹 京都大学大学院医学研究科循環器内科 教授
内山真一郎 東京女子医科大学医学部附属脳神経センター神経内科 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
井林雪郎 九州大学大学院医学研究院病態機能内科学 助教授
高木 誠 東京都済生会中央病院神経内科 医長
北川一夫 大阪大学大学院病態情報内科学 医学系研究科講師

プロトコール委員

福島雅典 京都大学医学部附属病院探索医療センター 教授
折笠秀樹 富山医科薬科大学統計/情報科学 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
横田千晶 国立循環器病センター病因部脳血管障害研究室 室員
内山真一郎 東京女子医科大学医学部附属脳神経センター神経内科 教授
井林雪郎 九州大学大学院医学研究院病態機能内科学 助教授
永井洋士 先端医療振興財団臨床研究情報センター 主任研究員

データモニタリング委員（安全監視委員）

委員長 山口武典 国立循環器病センター 名誉総長

委員 福内靖男 足利赤十字病院 院長
委員 松澤佑次 大阪大学大学院医学系研究科分子制御内科学 教授
委員 齋藤 康 千葉大学大学院医学研究院細胞治療学 教授
委員 橋本信夫 京都大学大学院医学研究科脳神経外科 教授
委員 折笠秀樹 富山医科薬科大学統計/情報科学 教授
委員 甲斐克則 広島大学法学部公法講座 教授

臨床試験システム委員

小林祥泰 島根医科大学第三内科 教授

イベント評価委員

委員長 内山真一郎 東京女子医科大学附属脳神経センター神経内科 教授
委員 山田和雄 名古屋市立大学大学院脳神経外科 教授
委員 棚橋紀夫 慶応義塾大学医学部神経内科 講師
委員 野々木 宏 国立循環器病センター心臓内科 部長
委員 永田 泉 長崎大学医学部附属病院脳神経外科 教授
委員 奥田 聡 国立名古屋病院第二神経内科 医長

臨床試験推進委員

総括委員長 篠原幸人 東海大学医学部神経内科 教授

東北・北海道地区

東儀英夫 岩手医科大学医学部神経内科 教授
中川原譲二 中村記念病院脳神経外科 部長
長田 乾 秋田県立脳血管研究センター神経内科学研究部 部長

関東・甲信越地区

内山真一郎 東京女子医科大学附属脳神経センター神経内科 教授
寺本民生 帝京大学医学部内科 教授
片山泰朗 日本医科大学第二内科 教授

東海・北陸地区

山本紘子 藤田保健衛生大学神経内科 教授
栗山 勝 福井医科大学第二内科 教授
山田和雄 名古屋市立大学大学院脳神経外科 教授
遠藤俊郎 富山医科薬科大学脳神経外科 教授

近畿地区

峰松一夫 国立循環器病センター内科脳血管部門 部長

山本康正 京都第二赤十字病院神経内科 部長

中国・四国地区

小林祥泰 島根医科大学第三内科 教授

島 健 中国労災病院副院長兼脳・循環器病センター長

永廣信治 徳島大学医学部脳神経外科 教授

鈴木倫保 山口大学医学部脳神経外科 教授

江草玄士 江草玄士クリニック 院長

九州地区

井林雪郎 九州大学大学院医学研究院病態機能内科学 助教授

岡田 靖 国立病院九州医療センター脳血管内科・臨床研究部 臨床研究部長

佐々木 淳 国際医療福祉大学大学院九州サテライトキャンパス保健医療学 教授

橋本洋一郎 熊本市立病院神経内科 部長

高次脳機能検査標準化担当委員

森 悦朗 神戸学院大学人文学部 教授

脂質検査標準化担当委員

中村雅一 大阪府立健康科学センター脂質基準分析室 ディレクター

19. 結果の発表及び出版

主任研究者は、臨床試験結果の論文投稿および公表に関して分担研究者と協議し決定する。

20. 臨床試験の終了、中止（中断）規準

目標症例数が確保され、最終投与症例の終了時（5年後）検査が行われた日をもって試験終了とする。ただし、予期せぬ重篤な有害事象の発現、明らかな治療関連死の発生などがあつた場合は、主任研究者と施設の担当医師が試験の継続の是非を協議する。主任研究者より協議結果の報告を受けた中央事務局は、ただちに独立データモニタリング委員会に報告する。独立データモニタリング委員会は、対策を検討した上で全試験参加施設の医療機関の長及び担当医師へ連絡する。

21. プロトコールの承認

プロトコールは、各協力施設及びデータセンターの倫理委員会、またはそれに準ずる組織の