

7-2 増量・併用規定

経過中にコレステロール値が継続して 240mg/dl を超える場合には、更なる非薬物療法（食事療法、運動療法）を推奨する。担当医師の判断でやむを得ない場合にのみ、プラバスタチン投与群においてはその増量または他薬の併用を、非投与群においては他薬の投与を可とする。

7-3 使用禁止・注意薬

a. 使用禁止薬

プラバスタチン投与群：プラバスタチン以外の HMG-CoA 還元酵素阻害薬

プラバスタチン非投与群：全ての HMG-CoA 還元酵素阻害薬

b. 使用注意薬（プラバスタチン投与群）

フィブラート系薬剤、プロブコール、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）、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）、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）、ジゴキシン、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等）

7-4 服薬状況の確認

プラバスタチン投与群の患者については、診察時にその服薬状況を確認し、「10. 研究カレンダー」に指定された報告時に Web 症例報告書に記載する。

7-5 高血圧と糖尿病のコントロール

個々の患者の病態に応じて高血圧と糖尿病のコントロールを行うこととし、使用薬剤の種類は問わない。

8. 治療中止規準

1) 患者の拒否、または同意の撤回

（以下、プラバスタチン投与群）

2) プラバスタチンが原因と考えられる重度の副作用発現（表 5 参照）

- 3) コレステロール値の急激な低下により、プラバスタチンに対する hyper-responder*であることが強く疑われた場合
- 4) 外科手術や侵襲的治療・検査、その他の理由によって2ヶ月を越えてプラバスタチンが中断された場合
- 5) その他、担当医師がプラバスタチン継続困難と判断した場合
- 注) プラバスタチン中止後も「10. 研究カレンダー」どおりの追跡調査とイベント報告が必要である。

*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、有害事象に準じて主任研究者に報告し、プラバスタチンの継続ないし中止の判断を仰ぐこととする。

表 5. プラバスタチンが原因と考えられる重度の副作用

	定 義
横紋筋融解症 ミオパシー	① CK(CPK)が施設基準上限の3倍を越えて上昇し、かつ担当医師がその上昇を異常変動と判断した場合 ② 担当医師の判断に関わらず、CK(CPK)が施設基準上限の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 または施設基準上限の2.5倍を越えて上昇し、かつ担当医師がその上昇を異常変動と判断した場合 ② γ GTP が150 IU/l または施設基準上限の4倍を越えて上昇し、かつ担当医師がその上昇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基準上限の2.5倍を越えて上昇し、かつ担当医師がその上昇を異常変動と判断した場合 ④ 総ビリルビンが3.0mg/dl を越えて上昇し、かつ担当医師がその上昇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. 観察・測定項目

9-1 登録時（登録前3ヶ月以内に評価している場合にはそれをもって代用可）

a. 割付けに必要な項目

脳卒中病型

高血圧と糖尿病の有無（「6. 登録・割付」参照）

b. 患者基本情報

年齢、性別、身長、体重

冠動脈疾患既往の有無：医療機関にて狭心症または心筋梗塞と診断されたもの

喫煙習慣：非喫煙者、喫煙中止者、喫煙者

Brinkman index：喫煙本数×年数

c. 併用薬

高脂血症改善薬（フィブラート系薬剤、プロブコール、ニコチン酸製剤、陰イオン交換樹脂、その他）

降圧薬（Ca拮抗薬、ACE-I、ARB、β遮断薬、降圧利尿薬、その他）

糖尿病治療薬（SU剤、インスリン抵抗性改善薬、αグルコシダーゼ阻害薬、インスリン、その他）

抗血小板薬（アスピリン、チクロピジン、シロスタゾール、サルポグレラート、ジピリダモール、クロピドグレル）

d. 末梢血及び生化学・血清学的検査（空腹時）

Hct、WBC、Plt、AST (GOT)、ALT (GPT)、T.Bil、Alb、Na、K、Crn、T.Chol、TG、HDL-C、LDL-C、CK(CPK)、FBS

高感度CRP（付随研究）、

ただし、施設間誤差をなくすため、T.Chol、TG、HDL-C、LDL-Cおよび高感度CRPについてはSRL社へ測定を依頼する。それができない施設では、自施設で測定するか、BML社またはMBC社に依頼する。ただし、自施設で測定する場合には、当該施設で各測定項目の標準化を行う。なお、症例の適格性を判定するためのT.Chol値については測定施設を問わない。

e. 一般検査

血圧・脈拍、心電図（心房粗/細動、Q波等の異常の有無）

胸部XP（心拡大等の異常の有無）、尿検査（尿蛋白の有無）

f. 脳卒中関連項目

頭部 MRI または CT : 撮影日、責任病巣の有無とその大きさ (小(<1.5cm)、大(脳葉の半分以上)、中(小と大の中間))、主な部位(皮質枝、穿通枝、その両者)、主な血管領域 (ACA、MCA、PCA、VB 系)

脳卒中重症度 : NIH Stroke Scale (NIHSS) (付録参照)

日常生活自立度 : modified Rankin Scale (mRS) (付録参照)

障害度 : Barthel index (BI) (付録参照)

痴呆の有無 : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders III R (DSM-III R) によって判定 (付録参照)

痴呆の程度 : Clinical Dementia Rating (CDR) (付録参照)

認知機能低下度 : Mini-mental-state examination (MMSE) (付録参照)

g. その他

頸動脈雑音の有無 (診察時に聴診によって判定)、頸動脈エコー (付随研究)

9-2 追跡時 (「10. 研究カレンダー」にそって以下の項目を評価する。)

a. 服薬状況

被験薬 (プラバスタチン投与群) : 毎日、2/3 以上、半分以下、1 割以下、中止 (2 ヶ月を越える中断)

注) 毎回の診察時に錠剤シート (PTP シート) を回収して確認し、カルテに記載する。

併用薬 : 9-1 c. に記した薬剤の服用有無

b. 有効性評価項目

脳卒中再発 (TIA を含む)、各脳卒中病型の発症、心筋梗塞、全血管事故、脳卒中死、全血管死、全死亡、全入院、日常生活自立度、障害度、痴呆の有無と程度、認知機能低下度 (「11. エンドポイントの定義」参照) ただし、脳卒中再発のうち TIA についてはその持続時間を報告する。

c. 安全性評価項目

末梢血及び生化学・血清学的検査、血圧・脈拍、胸部 XP、心電図、尿検査
頭部 MRI / CT

d. その他

高感度 CRP (付随研究)、頸動脈雑音の有無、頸動脈エコー (付随研究)

10. 研究カレンダー

診療に必要なその他の検査については担当医師の判断で行うこと。

調査項目	登録時	2週後	2月後	6月後	1年後	2年後	3年後	4, 5年後*	研究終了時	イベント発生時
脳卒中病型と診断根拠	○									○
患者背景	○									
服薬状況		☆	○	○	○	○	○	○	○	
イベント (11-1 a, 11-2 b. ~g.) の有無		☆	○	○	○	○	○	○	○	○
血液検査、血圧・脈拍	○	☆	○	○	○	○	○	○	○	
頭部MRI /CT	○					○			○	○
NIHSS	○									○
mRS, BI, DSM-III-R, CDR, MMSE	○					○			○	
胸部XP, 心電図	○				○	○	○	○	○	
尿検査	○					○			○	
頸動脈雑音	○					○			○	
高感度CRP (付随研究)	○		○	○		○			○	
頸動脈エコー (付随研究)	○				○	○	○	○	○	

☆: プラバスタチン投与群においては、被験者の安全性を確保するため投与開始2週間後に血液検査と問診を実施すること。

ただし、Web 症例報告書への記載は必要無い。

*: 4年または5年後と研究終了時 (2010年2月28日) の間隔が6ヵ月に満たない症例においては報告の必要は無い。

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 (TIA を含む)

いずれかの脳卒中病型 (5-1~5-6) または TIA (5-7) の新規発症をもって脳卒中再発とする。ただし、治療によって短時間に症状が消失した例については5-1~5-6のいずれかに分類する。

1 1-2 副次エンドポイント

a. 各脳卒中病型の発症

5-1~5-7に記したそれぞれの脳卒中病型の新規発症

b. 心筋梗塞

- 1) 新たな異常 Q 波の出現
 - 2) 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 CK(CPK)または CK-MB(CPK-MB)上昇) を伴うもの
 - 3) 定型的胸部症状および心筋逸脱酵素の上昇を伴うもの
 - 4) 確実な剖検所見 (組織学的な新鮮梗塞または最近生じた冠動脈閉塞所見)
- 1)~4)のいずれかをもって心筋梗塞と診断する。ただし、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

脳卒中再発、心筋梗塞、その他の血管事故 (大動脈解離または破裂、肺塞栓症、心不全、臓器または四肢梗塞など) を合わせたものとする。頸動脈内膜剥離術やステント術、EC-IC バイパス術、冠動脈バイパス術またはインターベンション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

試験期間中に発生したあらゆる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. 全入院

試験期間中に発生したあらゆる原因による入院

h. 日常生活自立度、障害度、痴呆の有無・程度、認知機能低下度

それぞれ、mRS、BI、DSM-III-R、CDR、MMSE にて評価する（付録参照）

1 2. 統計学的評価

1 2-1 解析対象集団の定義

イベント（1 1-1 a.、1 1-2 a.~g.）については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、全症例を研究終了時または死亡まで追跡する。ただし、安全性の評価は1回以上服薬した症例に限定する。日常生活自立度、障害度、痴呆の有無・程度、認知機能低下度については評価可能な症例に限定して評価する。なお、必要に応じて LOCF(last observation carried forward)によるデータ補完を考慮する。

1 2-2 目標症例数の設定

プラバスタチン非投与群における脳卒中（TIA 含む）再発率を年間5%¹⁵、プラバスタチンによる再発抑制効果を25%、登録期間2年、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、追跡不能となる症例が14%あると想定し、1群1,500例、合計3,000例（プラバスタチン投与群1500例：非投与群1500例）が必要と算出した。

1 2-3 統計解析

まず、ランダムに割付けられた対象につい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。イベント（1 1-1 a.、1 1-2 a.~g.）については、Kaplan-Meier 法を用いて累積イベント発生率を推定する。また、累積イベント発生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）と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。なお、2 回以上イベントが発生した場合には、Person-year 法を用いて Incidence rate ratio と 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。1 1 - 2 h. の mRS、BI に関しては、その中央値の群間差を Wilcoxon rank-sum test で検定する。MMSE については、5 点以上の低下を「認知機能低下」と定義し、その割合について χ^2 検定により群間比較する。痴呆については、登録時に痴呆と診断されなかった患者を対象としてその発生率と CDR 点数の群間比較を行う。サブグループ解析については、高血圧の有無、糖尿病の有無、抗血小板薬使用の有無、脂質 (T.Chol、HDL-C、LDL-C、TG) 初期値、血圧値 (収縮期及び拡張期) 初期値を考えている。脂質及び血圧値のサブグループ解析は初期値で 5 群に分け、脳卒中再発リスクに関する傾向性検定を実施する。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

中間における効果と安全性については、試験開始後毎年開かれる独立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ル変更を指示する。なお、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 2004 年 3 月 1 日～2006 年 2 月 28 日

追跡期間 2004 年 3 月 1 日～2010 年 2 月 28 日

1 4. 症例登録

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各担当医師が行う。

臨床研究情報センター 臨床試験運営部 J-STARS 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
E-mail jstars@tri-kobe.org FAX 078-303-9117 TEL 078-303-9114

<登録手順>

- a. 倫理委員会の承認が得られた後、各施設の試験責任医師は「倫理委員会承認の報告書」（付録参照）を用い、データセンターに施設の登録を行う。ただし、独自の倫理委員会を持たない施設は所定の書式を用いて広島大学へ審査を依頼する。
- b. データセンターにて施設登録が完了後、各担当医師は「新規ユーザー登録依頼書」（付録参照）を用いてデータセンターにユーザーの登録を行う。
- c. データセンターはユーザー登録を完了後、J-STARS データ入力システムの利用に必要なログインIDとパスワードを発行し、各担当医師に郵送する。
- d. 担当医師は指定されたURLにアクセスしてWebサイト上で症例の登録を行い、治療または経過観察を開始する。なお、Webサイト上で要求された情報を入力すれば、ただちに症例の適否と割付け結果が得られる。
- e. 登録・割付けが完了後、担当医師はJ-STARS データ入力システム上のボタンを用いて症例登録票を印刷し、他の医師に内容の確認を依頼する。
- f. 確認を依頼された医師は、カルテと照合のうえ、内容に誤りが無ければ症例登録票の表紙に署名を付す。
- g. 担当医師は、署名済み症例登録票の表紙をデータセンターにFAXし、表紙を含めた原本をカルテ内へ保存する。
- h. データセンターは登録内容を確認し、問題がある場合にはe-mail、FAX、電話の順で担当医師に問い合わせ、それを解決する。

15. 症例報告

症例報告は、前述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。

15-1 定期報告

「10. 研究カレンダー」にそって、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。

15-2 イベント報告

試験期間中に11-1、11-2 a~g に記したイベントが発生した際には、データセンターに報告する。データセンターは報告内容をチェックし、問題が無ければ主任研究者に報告する。

<報告手順>

- a. 担当医師は指定された URL にアクセスし、J-STARS データ入力システムから症例の報告を行う。
- b. 入力が終了後、担当医師は同システム上のボタンを用いて症例報告票を印刷し、他の医師に内容の確認を依頼する。
- c. 確認を依頼された医師は、カルテと照合のうえ、内容に誤りが無ければ症例報告票の表紙に署名を付す。
- d. 担当医師は、署名済み症例報告票の表紙をデータセンターに FAX し、表紙を含めた原本をカルテ内へ保存する。
- e. データセンターは内容を確認し、問題がある場合には e-mail、FAX、電話の順で担当医師に問い合わせ、それを解決する。

16. 被験者の安全性を確保するための事項

16-1 緊急時の処置

担当医師は、試験期間中に有害事象が認められた場合には適切に対応する。また、試験期間中及び終了後 30 日以内に起こった、下記に示す重篤な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 3 日以内に主任研究者に電話または FAX にて連絡する。その後、担当医師は、詳細な文章（「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 15 日以内に報告する。主任研究者は独立データモニタリング委員会に報告し、そこで対策を検討した上で全参加施設の医療機関の長と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

1 6 - 2 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学

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・歯学部附属病院脳神経内科

電話 082-257-5201、FAX 082-505-0490

夜間・休日連絡先

広島大学医学部・歯学部附属病院脳神経内科（当直医）

電話 082-257-5963（内線 2003）

1 6 - 3 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重要な情報を新たに得た場合、速やかに担当医師、医療機関の長、関係の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. *BMI*. 2002;324:71-86.
2. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA*. 2003;289:2534-44.
3. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Hart H, Scott J, Simes J, White H. Effects of lowering average of below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis: results of the LIPID Atherosclerosis Substudy. LIPID Trial Research Group. *Circulation*. 1998;97:1784-90.
4. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA*. 2001;286:64-70.
5. Vaughan CJ. Prevention of stroke and dementia with statins: Effects beyond lipid lowering. *Am J Cardiol*. 2003;91:23B-29B.
6. Pedersen TR, Kjekshus J, Pyorala K, Olsson AG, Cook TJ, Musliner TA, Tobert JA, Haghfelt T. Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Am J Cardiol*. 1998;81:333-5.
7. Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, Rouleau JL, Pfeffer MA, Bernstein V, Cuddy TE, Moye LA, Piller LB, Rutherford J, Simpson LM, Braunwald E. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. The Care Investigators. *Circulation*. 1999;99:216-23.
8. White HD, Simes RJ, Anderson NE, Hankey GJ, Watson JD, Hunt D, Colquhoun DM, Glasziou P, MacMahon S, Kirby AC, West MJ, Tonkin AM. Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med*. 2000;343:317-26.
9. Pearson TA. Primary and secondary prevention of coronary artery disease: trials of lipid lowering with statins. *Am J Cardiol*. 1998;82:28S-30S.
10. Hankey GJ, Warlow CP. Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet*. 1999;354:1457-63.
11. Di Mascio R, Marchioli R, Tognoni G. Cholesterol reduction and stroke occurrence: an overview of randomized clinical trials. *Cerebrovasc Dis*. 2000;10:85-92.
12. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. 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*. 2003;361:1149-58.

13. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE, 3rd. 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*. 1993;24:35-41.
14. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke*. 1990;21:637-76.
15. Yokota C, Minematsu K, Hasegawa Y, Yamaguchi T. Long-term prognosis, by stroke subtypes, after a first-ever stroke: A hospital-based study over a 20-year period. *Cerebrovas Dis*. 2004;18:111-16

1 8 . 付随研究

本研究に付随して高感度 CRP 及び頸動脈エコーに関する研究を行う。また、高次脳機能及び脳卒中関連遺伝子に関する研究を行う予定である。

1 9 . 研究組織

主任研究者

松本昌泰 広島大学大学院脳神経内科学 教授
〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3
電話 082-257-5200、FAX 082-505-0490

事務局

郡山達男 広島大学医学部・歯学部附属病院脳神経内科 講師（中央事務局）
〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3
電話 082-257-5201、FAX 082-505-0490

木平健治 広島大学医学部・歯学部附属病院薬剤部 教授
三宅勝志 広島大学医学部・歯学部附属病院 臨床試験支援室長
野村栄一 広島大学医学部・歯学部附属病院救急部 助手

プロトコル委員

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
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
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研究所 脳血管障害研究室 室員
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学 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

独立データモニタリング委員

委員長 山口武典 国立循環器病センター 名誉総長
副委員長 福内靖男 足利赤十字病院 院長
委員 松澤佑次 住友病院 院長
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 成富博章 国立循環器病センター 内科脳血管部門 部長
委員 小田英世 先端医療振興財団 臨床研究情報センター 主任研究員

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学 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 永田 泉 長崎大学医学部脳神経外科 教授
委員 棚橋紀夫 慶応義塾大学医学部附属病院神経内科 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 奥田 聡 国立名古屋病院第二神経内科 医長

統計解析責任者

折笠秀樹 富山医科薬科大学統計情報科学 教授

倫理監査責任者

甲斐克則 広島大学法学部公法講座 教授

データセンター

先端医療振興財団 臨床研究情報センター 臨床試験運営部

J-STARS 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

E-mail jstars@tri-kobe.org FAX 078-303-9117 TEL 078-303-9114

共同研究者

東儀英夫 岩手医科大学 名誉教授
北 徹 京都大学大学院医学研究科循環器内科学 教授
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
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 部長
北川一夫 大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科学 講師

推進委員

委員長

篠原幸人 東海大学医学部附属病院神経内科 教授

北海道・東北地区

小川 彰 岩手医科大学医学部脳神経外科学 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 東京女子医科大学医学部附属脳神経センター神経内科学 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 福井大学医学部第二内科 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 島根大学医学部神経・血液・膠原病内科 教授

島 健 中国労災病院副院長兼脳・循環器病センター長（故人、～平成16年3月）

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 熊本市立熊本市市民病院神経内科 部長

臨床試験システム委員

小林祥泰 島根大学医学部神経・血液・膠原病内科 教授

高次脳機能検査標準化担当委員

森 悦朗 東北大学大学院医学系研究科 高次機能障害学 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

20. 結果の発表と出版

本試験の結果は、試験参加施設の共同発表とし、英語論文として報告する。著者は症例登録のあった施設の研究者の連名とし、主任研究者とプロトコル委員が協議して決定する。なお、correspondence は主任研究者とする。

21. 試験の終了

目標症例数が確保され、最終投与症例の終了時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った場合には、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参加施設の医療機関の長及び担当医師へ連絡する。

22. プロトコルの承認

プロトコルは、各参加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審査を受け、承認された後に実施する。

23. プロトコルの変更

試験開始後にプロトコルの変更が必要になった場合、登録を一時中止し、その旨を中央事務局より連絡する。変更後のプロトコルを検討後、変更が重大な場合には各施設の倫理委員会またはそれに準ずる組織の承認を得た後、登録を再開する。

[付 録]

重篤な有害事象に関する報告書

「脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬HMG-CoA還元酵素阻害薬の予防効果に関する研究」において、下記の有害事象を認めためたので報告します。

被験者名 氏名	姓 _____ 名 _____	生年月日	年 _____ 月 _____ 日	身長	cm _____	危険因子：無・有 1. 妊娠： _____ 週 2. アレルギーマイク 3. 喫煙 4. アルコール常習者 5. その他 (_____)
登録番号	入院・外来	職業	_____	体重	kg _____	
原疾患名	_____	基礎疾患：無・有 (_____)	_____	重症度：軽症・中等症・重症	_____	合併症：無・有 (_____)
発症日	年 _____ 月 _____ 日	有害事象の内容 有害事象名： _____ 発現日時： _____ 年 _____ 月 _____ 日 時 発現経緯： _____				
使用医薬品名	被疑薬	使用理由				
	一般名	剤型、含量	使用方法			
試験薬/販売名	_____	経路	1日量	用法	開始日	終了日
その他の治療：無・有 1. 放射線療法 2. 輸血 3. 手術 4. 麻酔 5. その他 (_____) 有害事象発現の原因と考えられるもの 1. 基礎疾患 2. 合併症 3. 薬物相互作用 4. 偶発症 5. 併用薬 6. 治療薬 処置 1. なし 2. 減量 3. 投薬中止後、再投薬 4. 投薬中止 5. 要加療 6. その他 (_____) 試験薬との因果関係 1. 関連なし 2. 関連ないともいえない 3. 多分関連あり 4. 明らかに関連あり 5. 関連不明 6. その他 (_____) 重篤と判断した理由 1. 死亡 2. 死亡につながるおそれ 3. 入院/入院延長 4. 障害 5. 障害につながるおそれ 6. その他、1～5 に準じて重篤 7. 後世代における先天性の疾病/異常						
有害事象の転帰： _____ 年 _____ 月 _____ 日 1. 回復 2. 軽快 3. 不変 4. 増悪 5. 入院またはその長期化 6. 死亡 (下の欄に記入) 7. 追跡調査不十分 死亡 1. 死亡日： _____ 年 _____ 月 _____ 日 2. 死因： _____ 3. 使用医薬品との因果関係：無・有・不明 4. 剖検所見：無・有 (有の場合は所見を添付) 死因と考えられる主な所見						
担当医師のコメント (因果関係の判断理由についても)						

※2002年4月改訂(第6版)
 ※2001年7月改訂

日本標準商品分類番号
 872189

貯法
室温保存
使用期限
包装に表示の使用期限内に使用すること。

HMG-CoA還元酵素阻害剤
 ——高脂血症治療剤——
 指定医薬品

	錠5	錠10	細粒0.5%	細粒1%
承認番号	21300AMZ 00549	(03AM) 0671	21300AMZ 00548	(03AM) 0672
薬価収載	2001年9月	1991年12月	2001年9月	1991年12月
販売開始	1989年10月	1991年12月	1989年10月	1991年12月

メバロチン[®]錠5 | **メバロチン[®]細粒0.5%**
メバロチン[®]錠10 | **メバロチン[®]細粒1%**
 MEVALOTIN[®]
 プラバスタチンナトリウム製剤

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照〕

【原則禁忌】(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に、本剤とフィブラート系薬剤を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ併用すること〔横紋筋融解症があらわれやすい。〕(「相互作用」の項参照)。

※【組成・性状】



※※1. 組成

1錠又は細粒1g中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
メバロチン錠5	プラバスタチンナトリウム 5mg	ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、乳糖、ステアリン酸マグネシウム
メバロチン錠10	プラバスタチンナトリウム 10mg	ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、結晶セルロース、乳糖、三酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム
メバロチン細粒0.5%	プラバスタチンナトリウム 5mg	ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、乳糖、ステアリン酸マグネシウム
メバロチン細粒1%	プラバスタチンナトリウム 10mg	ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、乳糖、三酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム

2. 製剤の性状

メバロチン錠5：白色の素錠でにおいはなく、味はわずかに苦い。
 メバロチン錠10：片面に割線の入った微紅色の素錠でにおいはなく、味はわずかに苦い。
 メバロチン細粒0.5%：白色の細粒でにおいはなく、味はわずかに苦い。
 メバロチン細粒1%：微紅色の細粒でにおいはなく、味はわずかに苦い。

販売名	識別コード	外形等
メバロチン錠5	SANKYO 231	 頂ざ(mg)・直径(mm)・厚さ(mm) 90 6.5 2.1
メバロチン錠10	SANKYO 232	 頂ざ(mg)・直径(mm)・厚さ(mm) 140 7.5 2.6

【効能又は効果】

高脂血症
 家族性高コレステロール血症

【用法及び用量】

通常、成人にはプラバスタチンナトリウムとして、1日10mgを1回または2回に分け経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、重症の場合は1日20mgまで増量できる。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 重篤な肝障害又はその既往歴のある患者〔本剤は主に肝臓において代謝され、作用するので肝障害を悪化させるおそれがある。〕
- (2) 重篤な腎障害又はその既往歴のある患者〔横紋筋融解症の報告例の多くが腎機能障害を有する患者であり、また、横紋筋融解症に伴って急激な腎機能の悪化が認められている。〕
- (3) フィブラート系薬剤(ベザフィブラート等)、免疫抑制剤(シクロスポリン等)、ニコチン酸を投与中の患者〔横紋筋融解症があらわれやすい。〕(「相互作用」の項参照)
- (4) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 適用の前に十分な検査を実施し、高脂血症、家族性高コレステロール血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。本剤は高コレステロール血症が主な異常である高脂血症によく反応する。
- (2) あらかじめ高脂血症の基本である食事療法を行い、更に運動療法や高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分考慮すること。
- (3) 投与中は血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。

3. 相互作用

(1) 原則併用禁忌(原則として併用しないこと)

腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者では原則として併用しないこととするが、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ慎重に併用すること。