

図 4.研究協力施設分布図

表 1.地区推進会議の開催地区、参加状況

地区	開催日	開催場所	地区会議参加施設 (対象施設)	参加者数
東北	2004/8/29	盛岡市	3 (5)	7
関東・甲信越	2004/8/21	東京都内	21 (31)	38
東海・北陸	2004/8/22	名古屋市	13 (16)	37
近畿	2004/8/27	大阪市	21 (25)	46
中国・四国*	2004/9/10	岡山市	13 (20)	24
広島	2004/6/29	広島市	6 (7)	46
九州	2004/8/1	福岡市	12 (18)	24
計	—	—	89 (122)	222

*広島地区を除く

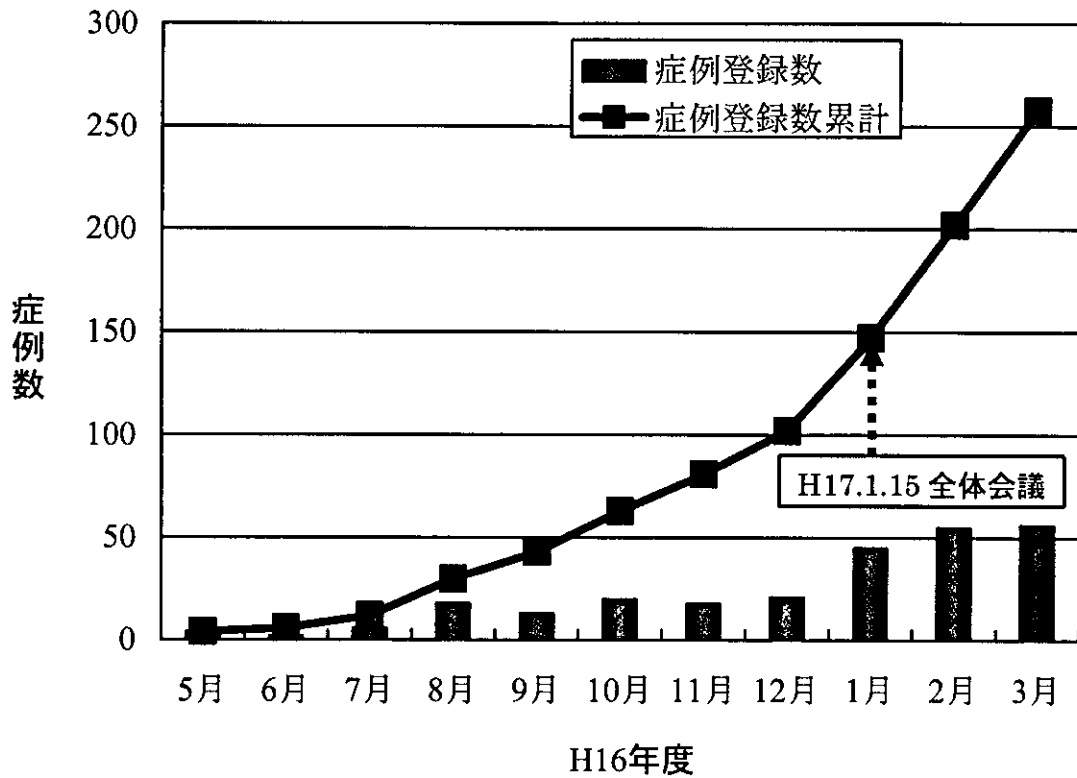


図 5.全体会議の効果

D. 考察

急速な高齢化が進行しているわが国において、脳血管疾患は主要な死因であるだけでなく、寝たきりや認知症を含む要介護者の原因疾患の第一位でもある。高齢者では認知症や脳血管疾患、心筋梗塞発症率、および脳卒中再発率はいずれも極めて高く、脳卒中の予後改善に関する効果的な治療法の確立はわが国の医療や福祉における重要課題のひとつとなっている。

一方で、スタチンは、強力な脂質低下作用に加え、動脈硬化抑制作用、抗炎症作用、認知症予防効果を有することが報告されており、これまでの欧米を中心とするスタチンに関する大規

模臨床試験では、スタチンが冠動脈疾患の予防効果を有することが証明されている。さらに、脳卒中再発予防効果についても、既に冠動脈疾患患者においては脳卒中の相対危険度を20-30%低下させることが報告されており、従来報告されているアスピリンを用いた抗血小板療法と同等あるいはそれを上回る効果があるのではないかと期待されている。脳卒中の既往のある患者におけるスタチンの脳卒中再発予防効果を検証する試験は欧米においてはアトルバスタチンを用いた SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) 研究が進行中である。このよ

うに、スタチンの脳卒中の既往のある患者での脳卒中の再発抑制効果は未だ不明であり、これまでの臨床試験では発症した脳卒中病型も明らかとなっておらず、また日本人と欧米人では冠動脈疾患や脳卒中の発症率並びに生活習慣が異なっているために、海外のデータはそのまま日本人にあてはまらない可能性がある。

このような背景より、平成 14 年度から J-STARS が企画されたが、まずはプロトコルを策定するに当たり横断的予備調査研究 (J-STARS-C) と縦断的予備調査研究 (J-STARS-L) を実施し、J-STARS が対象とするような虚血性脳卒中の既往を有する日本人の臨床的特徴 (年齢分布、高脂血症の合併の有無、高脂血症の治療内容など) を明らかにした。J-STARS-C の結果より、J-STARS のプロトコルを決定することができ、平成 16 年 3 月より症例登録が開始されたことは非常に意義が大きいと考える。

本年度は、J-STARS-L 第 1 回追跡調査より、J-STARS の対象症例である心原性脳塞栓症を除く虚血性脳卒中患者の臨床背景、年間の心血管イベントおよび脳卒中の発症率などに関する情報が得られるとともに、高脂血症が心血管イベントおよび脳卒中の危険因子となる可能性が示された。このことより、高脂血症を有する虚血性脳血管障害患者にスタチンを投与することにより脳卒中再発予防効果が見込まれる可能性が高いことが予想され、J-STARS 研究によりこのことが検証

されることが期待される。また、J-STARS 実施にあたり医師主導の臨床試験の実施体制の整備を行うことができ、今後のわが国における臨床試験の参考となることが期待される。

E. 結論

平成 16 年度は、J-STARS-L の第 1 回追跡調査により、高脂血症を有する心原性脳塞栓症以外の患者にスタチンを投与することは脳卒中を含む心血管イベントの抑制に有効である可能性が高いという新しい可能性が示された。

J-STARS においても症例登録が順調に進み、特に全体会議以降は飛躍的に症例登録数が増加していることから、更なる症例登録が期待される。

今後も症例登録を積極的に行い目標症例数 3000 例の達成を目指すと同時に、確実な追跡調査の実施により正確なデータの集積を行う。本研究の遂行により J-STARS-L で得られた知見が証明され、脳卒中再発予防にスタチン投与が有用であるか否かの結果が得られることが期待される。

F. 健康危険情報

平成 16 年 3 月から症例登録を開始し、これまでに国民の生命、健康に重大な影響を及ぼす危険情報はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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. *Cerebrovasc Dis.* 18(2):111-6, 2004.

- 2) Nomura E, Matsumoto M, et al: Clinical characteristics of first-ever atherothrombotic infarction or lacunar infarction with hyperlipidemia (J-STARS-C) – analysis from stroke data bank in Japan-. *J Clin Neurosci* 11 (suppl. 1): S26, 2004
- 3) Eiichi Nomura, Tatsuo Kohriyama, Masayasu Matsumoto, Shotai Kobayashi. Clinical characteristics of first-ever atherothrombotic infarction or lacunar infarction with hyperlipidemia (J-STARS-C) –An analysis of Data from the stroke data bank of Japan- (in press)
- 4) 郡山達男, 松岡直輝, 松本昌泰: 脳卒中診療の最近の進歩. 老年医学 update 2004-05、日本老年医学会雑誌編集委員会・編、メジカルビュー社、p50-65, 2004.
- 5) 郡山達男, 松岡直輝, 松本昌泰: 脳血管障害の最近の動向. *Angiology Frontier* 3 : 271-282, 2004.
- 6) その他は、分担研究報告書ならびに研究成果に関する一覧表を参照

2. 学会発表

- 1) 野村栄一、松本昌泰、他：高脂血症を伴う初発アテローム血栓性あるいはラクナ梗塞の臨床的特徴.

第45回日本神経学会、東京、2004.

- 2) 野村栄一、松本昌泰、他：高脂血症を伴う初発アテローム血栓性あるいはラクナ梗塞の臨床的特徴-J-STARS-Cの解析結果-. 第6回中国四国脳卒中研究会、岡山、2004.
- 3) Nomura E, Matsumoto M, et al: Clinical characteristics of first-ever atherothrombotic infarction or lacunar infarction with hyperlipidemia (J-STARS-C) – analysis from stroke data bank in Japan-.The 11th Asian & Oceanic Congress of Neurology, .Singapore. 2004.
- 4) 野村栄一：スタチンによる脳梗塞発症予防-J-STARSが目指すもの-. 第3回21世紀の脂質代謝を考える会、広島、2004.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬の

HMGC_oA 阻害剤の予防効果に関する研究

Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke (J-STARS)



総括研究報告書資料

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）

「脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬の
HMGC_oA 阻害剤の予防効果に関する研究, J-STARS」

平成 16 年度 J-STARS 班会議・全体会議式次第

日時：平成 17 年 1 月 15 日（土） 12:00～16:35

場所：大阪国際交流センター さくら 2 階

I. 個別討論・情報交換

II. 挨拶

1. 開会の挨拶

主任研究者 広島大学大学院脳神経内科学教授 松本昌泰

2. 運営委員代表のご挨拶

国立循環器病センター名誉総長 山口武典

III. 議題・審議事項

1. J-STARS 報告

1) J-STARS 進捗状況の報告（中央事務局より）

臨床研究実施チーム 広島大学大学院脳神経内科学臨床研究協力者 木村有希

2) J-STARS 症例登録状況について（地区推進委員より）

3) 質疑応答

2. 脂質・高感度 CRP 検査標準化実施状況

脂質・高感度 CRP 検査標準化担当委員

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 中村雅一

3. サブスタディ報告

1) 頸動脈超音波検査研究（サブスタディ）進行状況

国立循環器病センター内科脳血管部門部長 峰松一夫

2) 高感度 CRP 検査研究（サブスタディ）進行状況

大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科学講師 北川一夫

3) 質疑応答

<コーヒーブレイク>

<各研究協力施設代表者のご挨拶>

4. 予備調査報告

1) J-STARS-C (横断的調査研究) 論文化の報告

2) J-STARS-L (縦断的調査研究) 進捗状況と第1回追跡調査の報告

あかね会土谷総合病院神経内科医長 野村栄一

3) 質疑応答

4) J-STARS-L 症例登録者代表のご挨拶

秋田県立脳血管研究センター副院長 鈴木明文

5. 症例登録・追跡時の留意事項

統計解析責任者 富山医科薬科大学統計情報科学教授 折笠秀樹

6. J-STARS データセンターからの連絡事項

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 松山琴音

7. J-STARS 中央事務局からの連絡事項

臨床研究実施チーム 広島大学大学院脳神経内科学臨床研究協力者 橋田寿美

IV. 総合討論

V. 推進委員長のご挨拶

東海大学医学部附属東京病院教授・脳卒中神経センター長 篠原幸人

VI. 今後の予定

中央事務局 広島大学病院脳神経内科講師 郡山達男

厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患等総合研究事業)
「脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬の
HMGCoA 阻害剤の予防効果に関する研究, J-STARS」

平成 16 年度 J-STARS 班会議・全体会議議事録

日時:平成 17 年 1 月 15 日(土) 12:00~16:35

場所:大阪国際交流センター さくら 2 階

I. 個別討論・情報交換

II. 挨拶

1. 開会の挨拶

主任研究者 広島大学大学院脳神経内科学教授 松本昌泰

厚生労働科学研究費補助金にて行われている本研究も最終年度を迎え、本日の全体会議はそのまとめである。また J-STARS-L の結果も報告させて頂く。本研究は脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬の HMG-CoA 還元酵素阻害薬の予防効果に関するものであり、とても 3 年間という短い期間では行うことができない。平成 16 年 3 月から症例登録が開始しているが、倫理委員会の申請の進んでいない施設もある。J-STARS 以外にもたくさんの臨床研究があり、御多忙とは思いますが、全施設で倫理委員会の申請が完了し、症例登録が行えるよう御協力をお願いします。本日の全体会議は 131 施設中 95 施設・145 名の御参加を頂く予定である。本日の報告をお聞き頂き、活発な討議をして頂きたい。

2. 運営委員代表のご挨拶

国立循環器病センター名誉総長 山口武典

参加するという意思表示をした以上、協力は義務である。平成 16 年 3 月から症例登録が開始して平成 18 年までの 2 年間で 3000 例の症例登録を予定しているが、現在の症例数は当初のシミュレーションとかけ離れた数値になっている。症例登録を先延ばしにしていると結局予定日に間に合わなくなり、結果研究期間が延長して全てのデータの信頼性が失われてしまうことにもなりかねない。対象症例も他の急性期の臨床研究と比較するとそれほど厳しいものではないと考える。最近の欧米におけるスタチンの一般市販(OTC)薬としての承認の動きからも、独立データモニタリング委員会としてスタチンを安心して勧められるはずである。さらなる症例登録をお願いします。

III. 議題・審議事項

1. J-STARS 報告 資料 3, 4

1) J-STARS 進捗状況の報告(中央事務局より)

臨床研究実施チーム 広島大学大学院脳神経内科学臨床研究協力者 木村有希
中央事務局より、J-STARS の進捗状況を報告するとともに、研究概要、症例登録・追跡方法の説明、地区推進会議の御礼および報告を行なった。

J-STARS は平成 14 年度、2002 年より厚生労働科学研究としてスタートし、前例のない医師主導の大規模

臨床試験として、研究組織の編成、プロトコル・Web 症例登録・追跡報告システムの完成を経て、昨年度 2004 年 3 月より症例登録を開始した。本研究は虚血性脳卒中患者におけるスタチンの脳卒中の再発予防効果の有無を検証する目的で組織化された多施設共同ランダム化非盲検試験である。対象は、発症後 1 ヶ月以上 3 年以内の心原性脳塞栓症以外の虚血性脳卒中患者で、コレステロール値が 180-240mg/dl、年齢が 45 歳以上 80 歳以下の外来通院が可能な方である。プラバスタチン投与群、非投与群の 2 群に分け、1 群 1500 例、計 3000 例の登録を目標としている。割付時には脳卒中病型、高血圧と糖尿病の有無で層別化しバランスを調整する。エンドポイントは脳卒中再発、心筋梗塞、全血管事故、日常生活自立度、障害度、痴呆の有無等。本年度研究協力施設の追加募集を実施し、現在は全国の脳卒中の主要診療施設 131 施設にご協力頂いている。

[進捗状況]

○施設登録:131 施設中 87 施設で施設登録を完了しており、全体の施設登録率は 66%である。研究開始当初より参加頂いている施設は早急に倫理審査を進めて頂き施設登録を行って頂きたい。

○施設登録の地区別状況:1 位は中国四国地区、2 位は近畿地区、3 位は関東・甲信越地区

○症例登録:34 施設で合計 117 症例が登録。

○症例登録地区別状況:1 位は近畿地区、2 位は中国・四国地区、3 位は関東・甲信越地区

○症例登録数・症例登録施設数の推移:第 1 例目は 5 月に登録され、7、8 月の 2 ヶ月間で 20 例、9、10 月は 31 例、11、12 月は 41 例と着実に増えている。症例登録した 34 施設中半数以上が 2 例以上登録済みである。

○症例登録施設ベスト 5:1 位は国立循環器病センター 24 例、2 位は大阪大学・中国労災病院 9 例、3 位は国立病院機構京都医療センター 8 例、4 位は国立病院機構東広島医療センター・おさか脳神経外科病院 7 例、5 位は愛媛県立中央病院・総合病院松山市民病院 5 例である。

2) J-STARS 症例登録状況について(地区推進委員より)

中川原譲二(北海道・東北)

東北・北海道地区の病院は 10 数個の特に外科系の臨床研究への参加施設が多く、この状況に対応するには病院ごとに院内のシステム作りが必要である。当院では、院内の組織的な対応として CRC が症例のスクリーニングを行い、登録・追跡時に院内情報システムを使用して登録・追跡ファイルを作成し、情報システム管理者が管理する、登録・追跡に関する書類等は CRC が管理するといった院内の役割分担を行っているところである。今後は院内のシステム作りを強固にし、症例登録を行っていくつもりである。

内山真一郎(関東・甲信越)

関東地区は現在症例登録数の地区別順位が第 3 位であるが、実数は少なく今後さらなる症例登録を行っていく必要があると考える。関東地区は登録施設数も多く期待できると思う。倫理委員会の申請について当施設もそうであるが、T-Chol 値のことで指摘を受ける場合が多く、倫理委員会の申請が進まない原因になっているのではないかと考える。

栗山勝(東海・北陸)

東海・北陸地区は登録施設が 18 施設であり、症例登録目標数は約 540 例であるが、現在 3 例と症例登録が進んでいないのが現状である。各登録施設では登録に向けての環境作りができたところで、これからの一年間症例登録を積極的に行っていきたい。

峰松一夫(近畿)

現在 117 症例の登録のうち約 50%が近畿地区の症例であるが、実数的にはまだまだ少なく 3000 例の

目標達成までには近畿地区だけでも 500～600 例が必要であり、今のペースで登録が進むと目標達成までに 10 年かかってしまうこととなり、今後さらなる症例登録のペースアップが必要と思われる。

山本康正(近畿)

実際に症例登録を行っている経験から言うと、症例登録を行うまでが大変だとは思いますが、対象症例は 1 回の外来に 1 人の頻度であり、症例登録から実際の投薬までに 1 ヶ月の猶予があるので、登録時に何もかも済ませようとするのが大変だが、その猶予期間を有効に使って症例登録を増やして頂きたい。TOAST 分類は細部まで分類できない点が実際に各先生方の疑問を生む点(Wallenberg 症候群についてなど)だと思うので、今後研究を行いながら考えていく必要があると思う。

内山先生:今回の臨床研究では病型分類は TOAST 分類を用いて機械的に振り分けており、科学的な解析をする上では分類不能と診断される症例が増えるのは仕方がない。

峰松先生:あまり気にせず機械的に振り分けて頂きたい。

鈴木倫保(中国・四国)

中国・四国地区は登録施設の数が多いが症例が少なく、これからの頑張りにかかっていると考えられる。今後症例登録を行っていききたい。

3) 質疑応答:なし

<独立データモニタリング委員からのご挨拶とご報告>

福内靖男(独立データモニタリング委員)

独立データモニタリング委員会は山口武典先生を委員長とし、7 名で構成されている。現在のところ症例登録数は少ないがデータセンターへのイベントの報告は 0 例である。また主任研究者への重篤な有害事象報告は 0 例である。従ってこの研究は継続可能であると各委員が意見している。今は症例登録が少なく、登録症例うち follow up 報告の最長が 6 ヶ月であるので、今後イベントその他のデータを見ながらこの研究の安全性を確保したいと考えている。

2. 脂質・高感度 CRP 検査標準化実施状況 資料5

脂質・高感度 CRP 検査標準化担当委員

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 中村雅一

国際的な研究として、各検査の標準化は避けて通れないこととなっており、特に研究に先駆けて実施しなければならないことであり、データを集めてから標準化を行うことは不可能である。J-STARS では研究実施に先駆けて脂質・高感度 CRP の標準化を行っており、その状況を報告する。

標準化の目標は測定値の正確性、判定基準の充足性、国際的な互換性であり、脂質、高感度 CRP それぞれについて説明する。

《脂質について》

正確性:Accuracy Base として CDC による基準分析法が確立している。(大阪府立健康科学センター脂質基準分析室では CDC による基準分析法を実施している。)

判定基準(NCEP):TC は目標値±3%以内、HDL-C は目標値±5%以内、LDL-C は目標値±4%以内。

互換性: CDC/CRMLN 標準化プログラムは国際的な互換性がある。

脂質測定値の正確性については現在の状況は 130 施設中 128 施設が SRL に検査委託(SRL 八王子第 2 ラボ 免疫化学部 生化学)し、使用機器は日立 7170 形 自動分析装置であり、厚生労働省の他の研究班も使用し、十分な精度がある。2 施設(名古屋、福岡の医療機関)が自施設で標準化を実施している。

《高感度 CRP について》

正確性: 基準分析法は存在しない。血漿蛋白国際標準品 (CRM470) がある。

判定基準: 合意値の±10%以内に設定

精密度: CV10%以下

互換性: 国際的な互換性はない。J-STARS は循環器病委託研究の都島班との互換性はある。

高感度 CRP の測定精度については現時点で 80 施設中 79 施設が SRL に検査委託 (SRL 八王子 BN II 分析装置) し、1 施設 (福岡の医療施設) が標準化を未実施である。

3. サブスタディ報告 資料3

1) 頸動脈超音波検査研究 (サブスタディ) 進行状況

国立循環器病センター内科脳血管部門部長 峰松一夫

現時点では 88 症例の付随研究への症例登録があり、62 施設に協力施設として参加頂いている。そのうち本試験の登録症例中 1 例のみで付随研究の同意がとれていない、つまりほとんどの症例が付随研究の同意がとれているといった結果であり、目標の 800 例は到達できるのではないかと考えている。

国立循環器病センター内科脳血管部門医長 矢坂正弘

《目的》

虚血性脳血管障害患者において HMG-CoA 還元酵素阻害薬の総頸動脈内中膜複合体厚へ及ぼす効果を明らかにする。

《背景》

内中膜複合体厚は動脈硬化の指標であり、心血管事故の危険性に関与することが知られており、最近では HMG-CoA 還元酵素阻害薬で退縮することも報告されている。しかし本邦からの報告は少ない。そこで J-SATRS 付随研究として計画された。

《検査担当者の技量認定について》

登録割付は J-STARS プロトコルに従い、検査担当者の技量認定を実施しており、認定者は現在 57 施設、136 名である。

《登録方法について》

ビデオテープに複数症例記録する。

検査日、登録番号、担当者認定番号 (氏名) を記載、ゲイン設定 (遠位側 IMT 描出) に注意する。

長軸像 (右端に球部を含む)、左右・10 秒、短軸像 (下から上へ、観察全範囲)、左右・10 秒、プラークがあれば短軸+長軸、5 秒撮影する。

登録時記録は複数症例を取りためて、ビデオテープがいっぱいになり次第随時送付する。(各年度の記録は各年度末までに送付する。)

観察時期は J-SATRS 登録時と 1、2、3、4、5 年後、および研究終了時であり、ビデオに記録後、エコー研究事務局へ送付し、エコー研究事務局で専用のソフトを用いて測定し (再現性あり)、データは臨床研究データセンターへ送付している。

測定項目 (11 項目) は、総頸動脈球部移行部から心臓側 2cm の区間の遠位壁 meanIMT (右、左、左右の平均)、遠位壁 maxIMT (右、左、左右の平均)、総頸動脈全観察領域の maxIMT (右、左、左右の平均)、プラークスコア、プラーク数。

《目標症例数について》

1群 400例、全体で 800例を目標としている。

(CAIUS 研究、LIPID 研究より、投与群 3～5 年で maxIMT0.013～0.014mm 減少、非投与群で 0.031～0.048mm 増加。研究終了時の maxIMT の差を 0.04mm、SD0.17mm。検出力 86%。データ欠損 15%)

《解析方法について》

測定 11 項目のデータの解析は repeated measures ANOVA を使用。説明変数は投与群と非投与群。変化量は Wilcoxon rank-sum test を用いて解析。登録時 IMT を 5 群に分け、脳卒中再発率分析 (Cox 比例ハザードモデル)を行なう。

質疑応答

Q:エコーを記録したビデオへの患者氏名の記載について。

A:ビデオには患者登録番号の記載とし、患者氏名など個人情報の記載が行われられないように注意が必要である。

2) 高感度 CRP 検査研究(サブスタディ)進行状況

大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科学講師 北川一夫

スタチンのこれまでの臨床試験のメタ解析によると (Cheung BM et al., *Brit J Clin Pharmacol* 2004)18%の脳卒中予防効果がある。スタチンの pleiotrophic effect としてコレステロール低下作用、抗炎症作用 (low-grade inflammation/ microinflammation)、血小板凝集抑制作用、内皮機能改善作用、その他が報告されており、高感度 CRP は抗炎症作用と関連するマーカーとして用いられている。

脳へ灌流する主要動脈のアテローム硬化好発部位は大動脈弓部、椎骨動脈起始部、頸動脈分岐部、内頸動脈サイフォン部、中大脳動脈起始部、脳底動脈があり、アテローム硬化と炎症機転は密接に関係している。そのメカニズムはアテローム硬化の中には各種の炎症細胞が存在し、それらが産生する炎症性サイトカインあるいはプロテアーゼ等がプラーク破裂や心血管イベントの発生に直接寄与していることが想定されている。(P. Libby, Inflammation and atherosclerosis, *Nature* 2002) (Women's Health Study より (Ridker et al., *NEJM* 342:836, 2000))

臨床使用の可能性のある炎症マーカーとして高感度 CRP は安定して測定可能であり、これまでの多くの疫学研究にて独立した危険因子であると報告されている。高感度 CRP は安定して測定可能であり、測定方法も複数あり、変動係数も小さく安定しているため、複数発表されている炎症マーカーのうち一つを測定するとしたら高感度 CRP が最適であると思われる。また高感度 CRP は動脈硬化進展に直接関与しているのではないかと報告されている (Ridker PM et al., *Circulation* 2003)。

本研究ではラクナ梗塞も対象となっており、ラクナ梗塞は microatheroma や lipohyalinosis が原因で起こってくると考えられているが、small vessel レベルでおこる lipohyalinosis に対して炎症機転が関与しているかについては不明な点が多い。無症候性脳梗塞の大部分は lipohyalinosis が関与しており、無症候性脳梗塞と血清炎症マーカーとの関連が星らによって報告されている (Hoshi T et al., *Stroke* 2005, in press)。

本研究では痴呆発症もエンドポイントの一つとされているが、痴呆発症と血清 CRP との関連も報告されている (Honolulu-Asia Aging Study)。

プラバスタチン治療による CRP 濃度低下効果として大規模な PRINCE (Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation)研究が行われており、投与後 12 週で投与量が pravastatin 40mg/day と高用量ではあるが CRP 濃度が約 14%低下している。(Albert MA, et al., *JAMA* 2001)

J-STARs に登録された患者の高感度 CRP 濃度測定は、エントリー時、介入 2 月後、6 月後、2 年後、

研究終了時に行う。測定は SRL 社、BML 社、MBC 社に依頼し、T-Chol, TG, HDL-C 濃度測定用に提出される試料で、高感度 CRP 濃度測定 (Dade Behring 社製 Immunonephometry 法) を行う。

目標症例数は 1200 例 (J-STARS 全体の 1/3)

研究進行状況は、研究協力施設 79 施設 (J-STARS 全体では 131 施設) において、同意取得例数は 92 症例 (J-STARS 全体では 111 症例) であり、内訳は国立循環器病センター 23 例、中国労災病院・大阪大学 9 例、京都医療センター 8 例、東広島医療センター 7 例、京都大学 4 例である。

3) 質疑応答

Q: 高感度 CRP の付随研究の目標症例数は 1200 例であるが、もっと増やすべきである。New England Journal の最新号に、スタチンの vascular event 抑制効果を説明する極めて本質的なものは高感度 CRP であることを証明したような論文が 2 つ出ている。

A: 高感度 CRP 測定の費用の問題である。費用の負担があれば増やすこともできると思う。

Q: 慢性炎症や感染炎症、プラークや粥状硬化性病変以外のところの炎症が存在すると、CRP は上がってくると思うが、データの解釈はどのようになるのか。

A: 例えば悪性腫瘍や膠原病、急性感染症等で CRP は上がる。Circulation のガイドラインでは CRP の値が 1mg/l (通常我々は 0.1mg/dl という値を使う) より多い場合は再検、3mg/l 以上の場合にはもっと色々精査することが今の勧告である。通常は 3mg/l 以下のものをフォローするのが low-grade inflammation を見ることになると思う。ただ、このトライアルでは最初の 1 ポイントでスクリーニングはしていないと思う。

<コーヒーブレイク>

<各研究協力施設代表者のご挨拶>

(省略)

4. 予備調査報告 資料6 (資料1-4, 資料3)

あかね会土谷総合病院神経内科医長 野村栄一

1) J-STARS-C (横断的調査研究) 論文化の報告

脳卒中データバンク部門に 2002 年までに登録された初発の脳梗塞のうち、NINDS 分類でアテローム血栓性脳梗塞あるいはラクナ梗塞と診断され、退院時の ADL が modified Rankin scale で 0-3 (外来通院可能と解釈) であった 1487 例を抽出し検討の対象とした。これらをまず高脂血症の有無により 2 群に分類し、高脂血症を伴う群について年齢分布、治療の有無等を検討するとともに、両群の年齢、性別、他の生活習慣病、虚血性心疾患の既往の割合、アテローム血栓性脳梗塞の占める割合等について比較検討した。2 群間の比較は Mann-Whitney の検定および χ^2 独立性の検定を用いた。年齢と高脂血症の関係についてはロジスティック解析を行った。

《結果のまとめ》

1. 年齢の上昇と共に高脂血症の合併頻度は低下する。
2. 45 歳以上 80 歳以下の群に高脂血症を伴う群の 90.6% が含まれる。
3. 高脂血症を伴う群は、高血圧 (70.9%) および糖尿病 (42.2%) を合併する割合が有意に高い。
4. アテローム血栓性脳梗塞の割合 (42.8%) や虚血性心疾患の合併率 (10.5%) は高脂血症を伴わない群と有意な差はない。

5. 高脂血症を伴う群のうち約半数は未治療であった。

《考察》

以上より、J-STARS では本研究の結果を参考に、症例の選択基準の対象年齢を 45 歳以上 80 歳以下に限定し、糖尿病、高血圧の有無で層別して登録割付を行うこととした。J-STARS ではこれら以外に同意日前 30 日以内に血清コレステロール値が 180 mg/dl 以上 240 mg/dl 以下であること、冠動脈疾患を有し、かつスタチンの投与が必要と考える患者は除外する等の基準があり、本研究で含まれている重症の高脂血症患者の多くは除外される。従って高血圧、糖尿病等により小血管病変を発症したが、大血管の動脈硬化はそれほど進行していない比較的軽症の高脂血症患者が対象となる。スタチンの投与は大血管の動脈硬化を抑制し、虚血性心疾患(それに起因する心原性塞栓症)やアテローム血栓性脳梗塞の発症を抑制することが予測されるが、ラクナ梗塞の発症を抑制できるかにも興味を持たれる。

2) J-STARS-L(縦断的調査研究)進捗状況と第1回追跡調査の報告

J-STARS-Lの参加施設は32施設であり、症例登録ベスト5は、脳神経センター大田記念病院(65例)、秋田県立脳血管研究センター(61例)、京都第二赤十字病院・国立循環器病センター(30例)、島根大学医学部(28例)、翠清会梶川病院・広島大学病院(26例)である。

J-STARS-Lでは、第1回追跡調査で集計された372例のうち、心原性脳塞栓症および記入データに不備があるものを除いた263例を検討の対象とした。高脂血症の有無により2群に分類し、臨床背景、追跡期間中の心血管イベントの発生数および種類について検討した。また脳卒中台帳に登録時の総コレステロールが180-240mg/dlの群を抽出し、臨床背景、心血管イベントの発生頻度について検討した。臨床背景の2群間の比較はMann-Whitneyの検定および χ^2 独立性の検定を用いた。心血管イベントの発生についてはKaplan-Meier法とlog rank検定により比較し、Cox比例ハザードモデルにより心血管イベント発症のリスクを算出した。

《結果のまとめ》

1. 非心原性脳塞栓症の患者263名を追跡した結果13名が心血管イベントを発症した。
2. 13名のうち12名が虚血性脳血管障害を発症した。
3. 高脂血症の有無により2群に分類すると、高脂血症ありの群で有意にBMI、脳卒中台帳登録時の総コレステロールが高値で、高血圧(75.4%)、糖尿病(36.2%)の合併頻度も有意に高かった。
4. 高脂血症ありの群で有意に心血管イベントの発症が多かった(ハザード比=2.56)。

《考察》

J-STARS-Cの結果と共通する部分が多く、虚血性心疾患の既往、アテローム血栓性脳梗塞の割合はほぼ同じであった。脳卒中の発症率はJ-STARS-Lでは急性期の症例が含まれるために(6.7%)、J-STARSではもう少し低い値が出ると思われるので、J-STARSの非スタチン群の再発率5%という仮定を支持するものと思われた。

34施設の先生方には600例を目標(現在380例)としているので是非登録をお願いしたい。

3) 質疑応答

Q:高脂血症のありなしでKaplan-Meierで非常にきれいに差が出ていた。世界で初めてのすばらしいデータであると思うが、エンドポイントは心血管全てか。

A:13イベントと少ないが、12イベントまでは虚血性脳血管障害、1イベントが狭心症だった。

Q:高血圧でも糖尿病でも出なかった有意差が高脂血症で出ていたのは、今までの常識と違う内容で驚いた。

A: 公正にデータを解析した結果であり、高血圧や糖尿病で調整をしても Cox ハザードモデルで有意差が出た。再発が多く高脂血症の合併率の低い心原性塞栓症を含めると差が出ないのではないかと思うが非心原性の脳塞栓症に限って調べるとこのような結果となった。

Q: 高脂血症の有無による比較でアテローム血栓性脳梗塞の発症率は 40% くらいで両者に差がなかったと報告があったが、うち 12 例の虚血性脳血管障害の詳細な病型の内訳について聞きたい。

A: 半数以上が TIA とアテローム血栓性、心原性が 1 例、ラクナ梗塞は 3~4 例で、ほとんどが次に発症した病型は TIA とアテローム血栓性脳梗塞であった。

Q: TIA は microvessel 領域なのか否か?

A: 今回の報告ではイベントの有無およびその種類のみなので、それ以上の詳細は不明。

4) J-STARS-L 症例登録者代表のご挨拶

秋田県立脳血管研究センター副院長 鈴木明文

秋田脳研には、秋田県内の 18%~約 2 割の脳卒中の患者が入院してくる。アテロームにしてもラクナにしても、初発・再発に問わず様々な基礎疾患を調査しているが、なかなか高脂血症はひっかかってこない。もしかしたら、県内でも、東北地区でももちろん国内でも地域差があるのではないかとずっと感じている。現在の J-STARS-L のトータルの症例数のうち、1/3 が 2 施設に偏っていることが残念である。すでに 60 例以上登録した施設以外で、未だ登録数が 0 例の施設や、登録数が少ない施設にさらに頑張ってもらい、今後、日本全国平たく登録した状態で再び、今回の野村先生のような解析結果を聞きたいと節に願う。

5. 症例登録・追跡時の留意事項 資料 7

統計解析責任者 富山医科薬科大学統計情報科学教授 折笠秀樹

この研究が大切だということはすでに多くの先生方からご紹介があったが、公表されているデータ範囲で、統計解析的側面からまた一つ異議を申し立て、現在の状況と今後どのように進めるべきかの鍵について述べる。

J-STARS は secondary stroke prevention で脳卒中の再発抑制に関する研究だが、スタチンによる脳卒中の初発抑制効果についてはすでに 7 万例に関するメタアナリシスで、2004 年の American Journal of Medicine に掲載されている。それによると、スタチンによる脳卒中の初発抑制効果は 18% くらい(リスク比 0.8)であることが知られるようになった。また同様の論文で、スタチンによる心筋梗塞(MI)抑制の初発抑制については 26% と報告されており、これはすでによく知られている。心筋梗塞の初発抑制ほどではないが、脳卒中の初発抑制についてもメタアナリシスで報告されている。しかし、スタチンによる脳卒中の secondary prevention(再発抑制)に関する evidence はほとんどないのが現状である。2004 年 3 月 6 日の Lancet の Heart Protection Study(HPS)に掲載された論文のサブ解析で、脳卒中患者 3,280 人でスタチンに脳卒中再発抑制効果があるか否かの結果が発表された。結果のみをみると有意な再発抑制効果は見られなかったが、脳卒中の再発予防という点から見れば多少は効果が見られ、スタチンに希望はつながれた。それ以外のスタディとしては、SPARCL study: 4000 人の登録を終了し、デザインペーパーも Cerebrovascular Diseases(2003, 16:389-395)に掲載され数年後(事務局注:2006 年)に結果が出る予定。そして、我々の J-STARS、3000 人規模。スタチンの脳卒中再発予防に関する試験は計 3 つしかないのも、その一つとなる J-STARS は世界的にも大きく注目されると考える。

①HPS: 対象者のうち 3280 人が脳卒中患者。この脳卒中患者のうち stroke もしくは TIA 発症から平均 4.3 年経過した比較的安定した患者を対象。40mg のシンバスタチンか placebo の 2 群をランダムに分けて

平均 4.8 年間追跡した結果、約 10%の発症率、開始直後の発生率が多かったと考へても年に 2%強の発症率であった。再発率を群別に比較すると、スタチン群 10.4%、プラセボ群で 10.5%であり両群間に有意差がなく、一見 negative data に見えるが、carotid endarterectomy (頸動脈内膜剥離術)もしくは angioplasty (血管形成術)を 50%低下させたことから頸動脈閉塞進展抑制には効果があるのではないかといた可能性を残した。結果的には、脳卒中既往者での stroke 再発に関してはリスク比約 1.0 であったが、初発抑制に関しては、スタチン群に関して有意に高く、スタチンによる脳卒中抑制効果は高いといえた。Primary prevention、つまり、初発抑制に効果はあるが、再発抑制効果はあまり著明ではなかったという結論であった。ただし、これを、脳梗塞と脳出血に分類してみると、脳梗塞はリスク比 0.8、脳出血は逆にスタチン群で比較的発症率は高く、より多く発生する。脳卒中全体の再発予防効果はみられなかったが、病型で分けると脳梗塞の方の再発予防効果は有意ではないが示された。頸動脈狭窄の進展抑制や頸動脈エコー等は今後注目を浴びるのではないかと感じた。

②SPARCL study。現在進行中。対象は stroke もしくは TIA の既往を有する者で、平均追跡期間は 5 年間で HPS とよく似ている。4700 名の登録を完了しており 5000 人近いデータが入力されている。投与量はかなり多く、アトルバスタチン 40mg と placebo 群。デザインペーパーは Cerebrovascular Diseases に掲載されている (2003, 16:389-395)。

このような状況で J-STARS が開始されて 1 年が経過したわけであるが、ここで J-STARS 成功への鍵を述べたい。教科書的な話になるが、(1) 適切な患者を連続的に登録する、(2) データセンターの進捗・進捗管理をうまく活用する、(3) 外来受診を積極的にすすめ、外来に来なくなった軽症の患者には電話でコンタクトをとるなど追跡を十分に行う、の 3 点が重要である。

症例登録数が予想以上に少ない。当初の予定から判断すると現在約 120 例で約 3%の登録しか出来ていないのが現状である。この件に関してはすでに色んなところで色んな理由が指摘されている。「登録が少ない」「どうすれば良いか」に対して生の意見をお聞きすると、まだやる気・馬力が出ていない、スタートしかかかっていないという意見が多い。プロトコルに問題があるのではないかと、といった指摘も若干はあった。例えば、コレステロール値が低い患者が投与群になった場合にスタチンを使用すること、保険診療の絡み等。しかし、一番大きいのは、参加者一人一人のやる気の問題。HPS での data は、コレステロールの基準は 135mg/dl 以下の非常に低い人のみを除いており、平均値は約 230mg/dl でかなり高い値の群に偏っている。

また、若干視点は違いますが、昨年発表された Vitamin 剤の長期投与により homocysteine を低下させて脳卒中の再発予防を行おうという試験 (VISP study)。この試験では、対象者はさらに軽症でコレステロール値の平均が 200mg/dl。この試験はすでに終了しているが、脱落率(再発したのか否かを確認できない患者)は 2 年間追跡で 7~8%。脱落を 100%防ぐことは難しく多少は発生するが 20%以上になると、エンドポイントを死亡にした場合は厳しくなっており、死亡の有無が不明の症例は 1%以下に抑えないといけませんが、イベント(脳卒中、心筋梗塞の発症等)や再発をエンドポイントにした場合になかなか把握しきれないため、やむを得ない部分もある。

J-STARS は open 試験なので、プラセボを使用せず、ダブルブラインドになっていない。このことから、今後発生する可能性として、両群にスタチンが使用される可能性がある。投与群の患者にスタチンが使用されるのは当たり前だが、非投与群の参加者にも医学上やむを得ないことを理由にスタチンが使用される可能性は高い。この問題は非盲検比較試験でも同様、先ほど紹介した HPS でも、プラセボ群のうち、シンバスタチンを使用せざるを得ない患者は実際に存在し、基準としてはコレステロール値が約 240mg/dl 以上

の場合では非投与群のうち約 25%の患者にシンバスタチンの使用を余儀なくされた。このような治療のクロスオーバーが発生する可能性は高く、医療上仕方がないため、タイムリーに観察しなければならない。

Diastolic Heart failure(拡張型心不全)に関する、3群(ACE阻害薬、βブロッカー、何もしない)比較の open-label trial のデザインペーパーを提出した。雑誌の査読者からのコメント・指摘(懸念):「すごくいい試験で、diastolic heart failure の試験としてこのような試験は今までなかったが、open 試験という点で endpoint の判定に bias が入るのではないか、open 試験という点が問題(欠点)ではないか」

雑誌 Clinical Trials(2004;1:490-498)より抜粋:「Open-label というのは別に欠点ではない。むしろ、一般性(外部妥当性)及び検出力を上げることについては非常に利点が高い。しかし、open-label の場合、患者自身も医療者も、どの群に割り付けられたかが分かっているため、治療や投薬を意図的に加えてしまう可能性があり、群間で様々な違いが生じる可能性が高いため、内部妥当性では劣る。実はこのスタディも目標数 1500 例中 1%しか登録されていないため、様々な方面から検討した結果、この試験に関しては現段階の протоколの変更を余儀なくされた。主な変更点の概要は、対象者を「拡張型心不全」とは言われても、多くの先生にとっては心不全の患者として捉えられるため、すでに ACE 阻害薬が投与されており、現段階の 3 群比較では困難と考えた。そこで、ACE 阻害薬使用の有無に関わらず、βブロッカーを使用するか否かの群に分け、比較・検討することにした。このような結果から、プロトколの変更も検討する意義もあると考えており、なかなか登録が進行しない場合には、何らかの問題があると考えられるため、再検討を行う必要がある。

《まとめ》

- 1)脳卒中の再発予防に関する研究は現在 3 つしかないので、スタチンの効果について、J-STARS 研究は世界的注目を集めることが期待される。
- 2)登録の妨げになっている点を今一度明確化する必要がある。
- 3)データセンターの活用により、脱落症例を極力防ぐことが今後の課題と考えられる。

質疑応答

コメント:先日タイで開催された Asian-Pacific Stroke Conference で stroke prevention のシンポジウムに参加し、ラウンドテーブルで多くの先生方とディスカッションした際に、SPARCL の最終成績は 2006 年に発表される予定であることを聞いた。また、プラバスタチンに関しては、峰松先生(国立循環器病センター)もイベント評価委員として参加しておられる MEGA study の結果は、今年 key open で 8000 例、5 年間の追跡調査でプラバスタチンと食事療法の比較である。

Q:MEGA ではどのくらい脳卒中既往の症例が登録されていたか。

A:既往者は先ほどのパーセンテージとほぼ同様であったと記憶しており、そのサブ解析によって日本人の患者のプロファイルがかなり明らかになると期待しており、それがその試験の意義であり、今後非常に J-STARS の参考になると考えている。

松本:MEGA study は既に解析に入っており、その結果は J-STARS の参考になると期待でき、日本人でのプラバスタチンによるデータが明確化される。ただし、一次予防の試験は比較的簡単に登録できる上に、100 億円という我々とは桁違いの莫大な予算をかけている。我々も頑張っていきたいと考えているが、同時に先ほどご発表のように、我々の研究にどの程度の価値があるかといった点でみると、HPS に関しても stroke に関する臨床病型が示されておらず、我々の様に心原性脳塞栓症を除いて高脂血症が関わる脳卒中の病型を明らかにした試験は今までには見られない。

また SPARCL study に関して言えば、アトルバスタチン(リピトール)80mg/日を発作後比較的早い時期に

投与しており、このような初期の大量投与は日本人には考えられない方法である。ただし、今後もしかしたら、我々の考えが間違っていたと指摘されるような結果が発表されるかもしれないが、いずれにしても、我々の J-STARS 研究は意義高いものであるというご評価を頂戴しており、日本人に合ったクリニカルトリアルとしてアジアを代表して発表したいと考えている。

6. J-STARS データセンターからの連絡事項

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 松山琴音

J-STARS データセンターより、(1)J-STARS での被験者登録・追跡調査票の記入の要点(2)新機能、システム変更についての説明(3)症例データ回収状況と連絡事項がされた。

(1)J-STARS での被験者登録・追跡調査票の記入の要点

施設登録・新規ユーザー登録の必要性、Web 入力システム上での登録方法、追跡報告方法、他の医師の確認票への署名について。

(2)新機能、システム変更についての説明

システムの追加および変更点は以下の通り。

- ・ 2004 年 8 月 6 日のシステム変更により、高感度 CRP データの単位を SRL 社の報告書に合わせて mg/dl から ng/ml に変更。Web 入力の際には十分に注意頂きたい。
- ・ Web 操作マニュアル(中央事務局作成)がシステム上からダウンロード可能になった。
- ・ FAQ 追加。
- ・ データセンターから先生方に症例追跡 alert メール,症例登録のお礼メールの自動配信を開始。

主な不具合対応方法は以下の通り。

- ・ MacOS からデータ入力を行う場合は、OS9 もしくは IE ver5.0 以上での入力をお願い。
- ・ サーバー停止時の自動復旧システムを導入し、システムの稼働停止が可能となった。
- ・ 症例データ入力不整合による内部エラーについて、日付論理の変更によりエラーの発生を回避。
- ・ イベント CRF 論理のチェックとして、より分かりやすい入力方法のために、再発脳卒中病型へ TIA を表示出来るよう現在システムを変更中。

システム利用上の注意点は以下の通り。

「ユーザー登録について」

①J-STARS データ入力システムにログインするのは医師であることが原則。

②ただし、CRC 等研究協力者の方がユーザー登録することを例外として定めており、その場合はデータセンター規定の書式に記入の上 FAX を行なう。

③ ①②の書類は Web 上でダウンロードして頂くことが可能。

(3)症例データ回収状況と連絡事項

○症例登録確認書および症例報告書表紙の返送について

各施設で入力された情報が正しいことを保証するため、施設が保持する医療記録(カルテ)と入力情報の整合性を保証するための仕組みである。症例データの登録・入力時には必ず入力データはプリントアウトし、入力医師とは別の医師が内容を照合・確認の上、表紙に署名し、データセンターへ FAX する。脂質データおよび高感度 CRP データの入力の際には、外注の場合は、データ返送時に入力。それまでの入力データは「データ保存」ボタンをクリックし保存。自施設で標準化されている場合は、自施設データをそのまま入力。各々のデータ入力後「データ確定」となる。評価表データは、CDR のみ自動入力し、NIHSS、

MMSE、BI、mRS は評価表で手計算を行い、Web 上に総合点を入力することも可能であるが、出来る限り評価表も Web 上に入力する。

○2005 年 1 月 7 日現在の症例データ回収状況

全症例数は 107 例。署名済み登録確認書および症例登録書表紙回収の総対象数は 274 枚である。現在のところイベント報告はない。症例登録時の登録確認書受領数は 107 件中 98 枚で、回収率 91.6%と高く、遅延日数の平均は 6 日であった。追跡調査でも同様に見ると、登録時検査の場合は、回収率 62.0%、平均遅延日数 10 日、2 カ月後には、回収率 38.8%、平均遅延日数 36 日、6 カ月後には、回収率 37.5%、平均遅延日数 29 日となり、追跡報告では遅延が目立ち、回収率が低くなっていることがわかる。データ入力システムについてご不明な点は、システム使用のヒント集(FAQ)を参照の上、解決できない場合はデータセンター宛にご連絡下さい。

7. J-STARS 中央事務局からの連絡事項 資料8, 資料9

臨床研究実施チーム 広島大学大学院脳神経内科学臨床研究協力者 橋田寿美

J-STARS 中央事務局より、臨床試験の連絡事項および臨床試験の進行に関する確認事項について説明が行なわれた。資料9に掲載されるプロトコルのうち、研究組織が一部改訂となっている。

○J-STARS アナウンス

メールアドレスを登録されている先生方や CRC の方々に、中央事務局から、臨床試験に関する連絡事項や注意事項を不定期でお知らせしている。配信方法は一方向性であり、アナウンスへの返信は不可。問い合わせ先は中央事務局のメールアドレス jstars-office@umin.ac.jp。また、J-STARS アナウンスの過去の履歴は URL(<http://center2.umin.ac.jp/ml/archive/dimspbr/>) で確認可能。

○J-STARS ディスカッション

J-STARS に参加される先生方が、臨床試験の内容、関連する事柄についてネット上で協議・討論するための手段。配信方法は双方向性であり、メールアドレスを登録されている全ての先生方の使用が可能。ただし、送信もしくは返信された内容は、全ての登録者に配信・閲覧されることとなるため、注意が必要である。J-STARS ディスカッションの過去の履歴は URL(<http://center2.umin.ac.jp/ml/archive/dimspbs/>) で確認可能。

○メーリングリスト登録のお願い

J-STARS アナウンスおよび J-STARS ディスカッションの利用は、中央事務局が管理しているメーリングリストに登録する必要がある。平成 17 年 1 月 6 日現在 281 名の先生方ならびに CRC の方々に登録を頂いている。J-STARS の重要な連絡事項の配信も行なうため、メールアドレスの変更、新規登録、登録削除は、その都度中央事務局まで連絡頂きたい。

○UMIN 団体登録

昨年の 11 月から、各先生宛に、UMIN の団体登録への承諾と ID 登録のお願いをさせて頂いているが、J-STARS ホームページ内のログインページを利用するために必要であるため、全ての先生に ID を取得して頂く必要がある。昨年の 12 月末で中央事務局による団体一括登録の FAX の授受は終了した。また、中央事務局より団体一括登録の手続きを行い、1 月 12 日に UMIN 事務局で団体登録が了承された。

○中央事務局への連絡が必要な事項

責任医師、実務担当医師が変更となった場合、所属・役職が変更となる場合、転勤等で連絡先が変更となる場合、後発品を使用される場合、その他、ご質問・ご意見は中央事務局まで連絡を頂きたい。

○重篤な有害事象の報告

重篤な有害事象が発生した場合、第一報を発現から 3 日以内に、FAX または電話で主任研究者宛に報告頂き、FAX には「重篤な有害事象発生連絡シート」を使用する(資料 10 P31)。その後、発現から 15 日以内に、「重篤な有害事象に関する報告書」を使用し、詳細を報告する(資料 10 P32)。「重篤な有害事象に関する報告書」はプロトコルの付録 1 からは若干書式が変更となっているため、資料 10 P33 の記載例を参照のこと。これらの報告書式は既にメーリングリストで配信しており、症例登録用の Web サイトからダウンロードすることもできる。

○問診票について

脳卒中関連項目を調査(登録前、登録 2 年後、終了時)する際に、先生方の負担を少しでも減らすために問診票を作成した。問診票は既にメーリングリストで配信しているが、本日の資料 10 P36 に注意事項、P37 に問診票を掲載している。この問診票は、脳卒中関連評価項目のうち、CDR と BI の判定におおむね対応しており、中央事務局が、専門家からの意見を取り入れながら 独自に作成したものである。問診票の使用はプロトコルには規定されていないため、日常診療の補助資料として任意でご使用頂きたい。なお、問診票使用の有無によるバイアスをできるだけ少なくするために、問診票を使用される先生は担当する全症例に使用する、また施設内で統一し、全症例に使用するよう提案する。問診票は、患者さんご自身、ご家族・介護の方のどなたにお答え頂くことも可能である。ただし、CDR では客観性が重要であるため、本人ではなく、患者様をよく知っている家族や介護の方に記入して頂くことを想定して作成している。

前半の「記憶・思考について」は CDR 評価、後半の「日常生活動作について」は BI に対応している。CDR のパーソナルケアの項目は、BI の回答を参考に評価して頂きたい。「記憶・思考について」の質問は CDR の各項目に対応している。

○追跡調査の重要性

本研究では、プロトコル P14 の統計学的解析において、エンドポイントの評価項目のうち『イベントについてはランダム割付けされた全症例(intention-to-treat 集団)を主たる解析集団とし、全症例を研究終了時または死亡まで追跡する。』と定めており、全ての登録患者について、平均 5 年間継続して追跡調査・報告を行うことが大変重要である。この考え方は Intention-to-treat の原則に則っており、資料 10 P44 に「追跡調査の重要性」として掲載し、本研究実施中に起こりうる事例を記載している(既にメーリングリストでも配信済)。内服の中止や拒否、プロトコル違反への抵触、通院不可能、担当医師の異動等の場合も、可能な限り継続して追跡調査および各種報告を行って頂く必要がある。

○プロトコル・同意説明文書

すでにほとんどの施設には、昨年 3 月に、プロトコル、説明同意文書、各種研究推進資材を送付している。本試験は水色、サブスタディの高感度 CRP は緑色、頸動脈エコーはオレンジ色のプロトコルおよび説明同意文書である。2 つのサブスタディに参加される施設には、3 試験の説明を同時に行って頂けるよう、統合版の説明同意文書(ピンク色)を作成した。

○研究支援資材

PTP 回収ケース、臨床試験参加カード、実施手順書、リーフレットの写真を提示。これらは、臨床試験をよりスムーズに進行して頂けるよう、中央事務局が独自に作成した研究支援資材で、プロトコル等と一緒に送付している。必要に応じてご利用頂きたい。なお、プロトコル、説明同意文書およびこれらの研究支援資材が追加で必要な場合には、中央事務局まで連絡頂きたい。

○SRL 社採血用資材