

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

(H14-効果(生活)-023)

(H15-効果(生活)-020)

(H16-循環器(生習)-003)

平成14年度～16年度 総合研究報告書

1/7

主任研究者 松本昌泰
(広島大学大学院脳神経内科学 教授)

平成17年(2005年)3月

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

(H14-効果(生活)-023)

(H15-効果(生活)-020)

(H16-循環器(生習)-003)

平成14年度～16年度 総合研究報告書

主任研究者 松本昌泰
(広島大学大学院脳神経内科学 教授)

平成17年(2005年)3月

目 次

| | |
|---|-----|
| I. 総合研究報告 | 1 |
| 脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬の HMGC _o A 阻害剤の 予防効果に関する研究 松本昌泰（広島大学大学院脳神経内科学 教授） | |
| 研究組織 | |
| 資料 1 研究組織・研究組織の役割 | 27 |
| 研究協力施設一覧（平成 14 年度～平成 16 年度） | |
| 資料 2-1 J-STARS 協力施設一覧 | 35 |
| 資料 2-2 高感度 CRP サブスタディ協力施設一覧 | 41 |
| 資料 2-3 頸動脈エコー協力施設一覧 | 44 |
| 資料 2-4 J-STARS-L 協力施設一覧 | 47 |
| J-STARS 資料 | |
| 「脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬 HMGC _o A 阻害剤の 予防効果に関する研究」 | |
| 資料 3-1 試験実施計画書（付録含む） | 49 |
| 資料 3-2 同意説明文書 | 97 |
| 資料 3-3 3 試験同時同意型同意説明文書 | 105 |
| 資料 4-1 脂質の国際標準化へのご案内 | 113 |
| 資料 4-2 脂質検査標準化アンケート回答(コメント)に対する見解 | 115 |
| 資料 5-1 症例登録・追跡報告用 Web システム | 119 |
| 資料 5-2 Web システム操作マニュアル | 135 |
| 資料 6 中央 IRB に関して | 146 |
| 資料 7 独立データモニタリング委員会標準業務手順書 | 149 |
| 資料 8 地区推進会議の開催地区・参加状況 | 156 |
| 資料 9 平成 15 年度 J-STARS 全体会議式次第 | 157 |
| 資料 10 追跡調査の重要性 | 162 |
| 資料 11-1 ポケット版プロトコル概用 | 164 |
| 資料 11-2 NIHSS 評価解説用紙 | 165 |
| 資料 11-3 高次脳機能検査問診票 | 167 |
| 資料 11-4 重篤な有害事象報告について | 172 |
| 資料 11-5 参加患者への感謝状 | 175 |

| | | |
|-------|---------------------|-----|
| 資料 12 | ポスター・リーフレット | 176 |
| 資料 13 | 脳卒中市民公開講座ポスター | 178 |
| 資料 14 | J-STARS ホームページ | 180 |
| 資料 15 | J-STARS News Letter | 181 |

高感度 CRP 検査サブスタディ資料

「高脂血症治療薬 HMG-CoA 還元酵素阻害薬の高感度 CRP 濃度へ及ぼす効果に関する研究」

| | | |
|---------|-----------------------------|-----|
| 資料 16-1 | 試験実施計画書 | 183 |
| 資料 16-2 | 同意説明文書 | 195 |
| 資料 17 | 松本班における高感度 CRP 値の互換性の検討について | 202 |

頸動脈エコー検査サブスタディ資料

「高脂血症治療薬 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に関する研究」

| | | |
|---------|--------------------------|-----|
| 資料 18-1 | 試験実施計画書 | 207 |
| 資料 18-2 | 同意説明文書 | 221 |
| 資料 19-1 | 頸部血管超音波検査サブスタディに関するアンケート | 228 |
| 資料 19-2 | 記録時の注意時項 | 229 |
| 資料 19-3 | 頸部血管超音波検査認定書 | 230 |

予備調査研究資料

「虚血性脳血管障害と高脂血症の関係 (J-STARS-C) および虚血性脳血管障害後の心血管イベントの発症と高脂血症およびスタチン使用の有無などの関係 (J-STARS-L) についての調査」

| | | |
|---------|--------------------|-----|
| 資料 20-1 | 試験実施計画書 | 231 |
| 資料 20-2 | 同意説明文書 | 239 |
| 資料 20-3 | 予備調査データベース Ver.2.0 | 241 |

| | | |
|-----|----------------|-----|
| II. | 研究成果の刊行に関する一覧表 | 249 |
|-----|----------------|-----|

III. 研究成果の刊行物・別刷

| | |
|----|------|
| 書籍 | 321 |
| 雑誌 | 1115 |

I. 総合研究報告

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

主任研究者 松本昌泰 広島大学大学院脳神経内科学 教授

研究要旨

本研究は、平均的な血清コレステロール値を有する虚血性脳血管障害の既往のある患者を対象とし、HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）による脳卒中再発予防のエビデンス確立を目的として企画された多施設共同大規模臨床試験（Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke, J-STARS）である。J-STARS は目標症例数 3000 例、症例追跡期間 5 年間の長期にわたる医師主導の臨床試験であり、プラバスタチンの脳卒中再発、認知症発症予防や日常生活能力障害の進行に対する有効性と安全性を評価する。J-STARS に先立ち、平成 14 年度は横断的予備調査研究（J-STARS-C）として、1487 例の虚血性脳卒中患者を対象に、J-STARS に症例登録が期待される患者群の臨床的特徴の検討を実施した。この解析結果を参考にして、J-STARS の症例選択基準を作成し、プロトコルの策定を行った。平成 15 年度は縦断的予備調査研究（J-STARS-L）として、J-STARS の解析の参考資料を得ることを目的として、脳卒中の発症と高脂血症およびスタチンの使用の有無等の関係について前向きな症例登録による追跡調査を開始した。その結果、平成 17 年 1 月までに 412 例の症例登録を達成し、平成 16 年 10 月の 302 例の中間解析の結果、比較的軽症の高脂血症が脳卒中再発のリスクとなる可能性を示す結果が得られ、これまで報告のない新しい知見を得ることができた。J-STARS では、平成 14 年度から質の高いエビデンスの確立のために国際標準レベルの研究組織編成、研究協力施設選定、J-STARS プロトコル完成、データセンター開設、Web 症例登録・報告システムの構築等の研究実施体制を整備し、平成 16 年 3 月から症例登録を開始した。その結果、平成 17 年 3 月までに研究協力施設 131 施設なかで 101 施設において倫理委員会の承認を得ることができ、それらの施設において 264 症例の症例登録を完了し、追跡調査を実施し、順調に症例データの集積が行われている。また、J-STARS の進行と同時にスタチンの抗炎症効果と頸動脈硬化進展抑制効果についての検討を目的として高感度 CRP 検査サブスタディと頸動脈エコー検査サブスタディを実施している。このように 3 年間の研究の結果、質の高い大規模臨床試験の実施体制を構築することができ、順調に症例登録・追跡報告を実施できていることは極めて意義が深いと考える。また、J-STARS-L の中間解析によりスタチンが脳卒中再発予防に有用であることを示唆する非常に重要な結果を得ることができた。今後、J-STARS でスタチンの脳卒中再発予防に対する有効性と安全性が証明され、脳卒中再発予防の新しい治療法を確立することにより、国民福祉の向上と医療費の軽減への貢献が期待される。

分担研究者

| | |
|-------|-----------------------------|
| 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 副院長 |
| 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 |

A. 研究目的

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。

近年、HMG-CoA 還元酵素阻害薬(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、認知症予防効果等の多面的効果(pleiotropic effect)の可能性と、冠動脈疾患予防への有用性が報告されているが、脳卒中の既往のある患者での脳卒中の再発抑制効果は明らかとなっていない。

本研究(Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke, J-STARS)は、平均的な血清コレステロール値を有する虚血性脳血管障害の既往のある患者を対象とした多施設共同ランダム化大規模臨床試験を企画・実施し、HMG-CoA 還元酵素阻害薬(スタチン)の脳卒中再発防止、認知症発症予防、日常生活能力障害の進行予防、動脈硬化の進展抑制等に対する有効性と安全性を評価することを目的とする。

B. 研究方法

本研究は、PROBE(Prospective, Randomized, Open, Blinded-Endpoint: 前向き、無作為、オープン、エンドポイントブラインド)デザインによる多施設共同無作為化非盲検比較試験である。対象症例は、発症後1ヵ月以上3年以内に心原性脳塞栓症以外の虚血性脳卒中の既往があり、年齢が45歳以上80歳以下で、高脂血症と診断され、血清コレステロール値が180-240mg/dlの患者である。目標症例数は3000例とし、適格症例をプラバスタチン投与群1500例またはスタチン非投与群1500例の2群に割付した後、平均5年間の追跡調査を実施する。主要エンドポイントは脳卒中再発、副次エンドポイントは再発脳卒中の病型分類、心筋梗塞、全血管事故、認知症の有無、認知機能障害および日常生活機能障害の程度等である。研究組織は、わが国において脳卒中、循環器疾患および高脂血症に関する豊富な臨床経験と研究成果を有している研究者により編成し、臨床試験の品質を管理するために、データセンター、独立データモニタリング委員会、イベント

評価委員会等を独立して設け、生物統計専門家による科学的根拠に基づいた目標症例数の設定や統計解析手法の決定を行なった。さらに、症例登録の促進と本研究の広報を目的として全国を6ブロックに分けた各地区の代表からなる臨床試験推進委員を設置した。症例登録を行う研究協力施設は、全国の脳卒中診療の中核施設に参加を要請した。

平成14年度にJ-STARSを企画・立案し、まず横断的予備調査研究(J-STARS-C)により、J-STARSの対象とな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、高脂血症合併の有無(図1)、高脂血症の治療内容等)について調査し、プロトコルを決定した。

平成15年度は、縦断的予備調査研究(J-STARS-L)として、脳卒中データバンクの症例登録データを活用して虚血性脳卒中発症時の総コレステロール値、既にスタチンが投与されている患者の割合、治療に介入しない状態での脳卒中をはじめとする心血管イベントの発症率(図2)等の情報を得ることを目的として多施設共同の前向きな症例登録による追跡調査を開始した。J-STARSについては、予備調査研究の結果をもとにプロトコルを確定し、Web症例登録・報告書式を完成させ、データセンターを設置し、大規模臨床試験の実施体制の整備が完了したために、平成16年3月よりWeb症例登録・追跡報告システムの運用を開始し、倫理委員会の承認を得た施設

より症例登録を開始した。また、付随研究として高感度CRP検査サブスタディと頸動脈エコー検査サブスタディの2つを企画し、スタチンが高感度CRPレベルや総頸動脈内中膜複合体厚(intima-media complex thickness, IMT)に及ぼす影響を評価するために、各プロトコルの策定および検査の標準化について検討した。平成16年度は、横断的予備調査研究(J-STARS-L)の第1回追跡調査の中間解析を実施し、J-STARSについては地区推進会議や全体会議、市民公開講座を開催することにより研究協力施設における症例登録を促進するとともに、研究支援資材を作成し、重要事項のアナウンスなど、研究の質を確保するための工夫を行なった。

〔倫理面への配慮〕

本研究は、「臨床試験に関する倫理指針」に基づいて実施し、各研究協力施設内の倫理委員会においてプロトコルおよび同意説明文書に関して承認を得たのちに症例登録を開始している。被験者に対しては、スタチンにより期待される効果および副作用のリスク、起こりうる危険性には十分に注意を払い適切に対処することを説明し、その内容が理解された上で文書による同意を得ており、倫理面には十分に配慮を行なっている。なお、データセンターへのインターネットを介したデータ集積において被験者の情報を施設外に提供する際は、被験者個人を特定する情報は一切公表しないなどの配慮を行う。

また、研究組織内に独立データモニタリング委員会、イベント評価委員会を設置し、毎年定期的に試験の安全性、有効性およびイベント評価について各委員会が独立した立場で評価し、試験継続の可否およびそれに伴うプロトコルの変更の有無について主任研究者へ提言する。

C. 研究結果

1. 予備調査研究

野村、小林研究協力者は、予備調査研究として J-STARS に症例登録が期待される患者群の臨床的特徴の検討を目的とした横断的研究 (J-SATRS Cross sectional study, J-STARS-C) と、J-STARS の解析の参考資料を得ることを目的とした脳卒中の発症と高脂血症およびスタチンの使用の有無等の関係について調査する縦断的研究 (J-STARS Longitudinal study, J-STARS-L) を企画・実施した。なお、本予備調査研究は、日本脳卒中協会の脳卒中データバンク部門の協力を得て実施した。

1) 横断的研究 (J-STARS-C)

J-STARS-C は、平成 14 年までに脳卒中急性期患者データベースの構築に関する研究 (Japan Standard Stroke Resistry Study, JSSRS ; 主任研究者 : 小林祥泰) による脳卒中データバンクにすでに登録された初発の脳梗塞患者のうち虚血性脳卒中患者 1487 例を抽出し、J-STARS に登録が予想される高脂血症を伴った虚血性脳卒中患者の臨床的特徴を明らかにすることを

目的とし、高脂血症を伴う群の年齢分布、治療の有無等を詳しく検討するとともに、年齢、性別、他の生活習慣病、虚血性心疾患の既往の割合等について比較検討を行なった。その結果、全症例の年齢分布は 45-59 歳が 23%、60-80 歳が 63% と 45 歳以上 60 歳未満の比較的若年者にも多くの症例がみられた。さらに年齢別の高脂血症の合併頻度を検討したところ、比較的若年者のほうが高脂血症の合併率が高いことが明らかになった。また、高脂血症を伴う群は伴わない群に比べ、脳梗塞の発症年齢 (65.3 歳 vs 68.4 歳) が低く、高血圧 (70.9% vs 61.0%) あるいは糖尿病 (42.2% vs 25.7%) の合併率が高かった。また、高脂血症を伴う群の虚血性心疾患の既往は約 10%、アテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞の比率は約 4:6 であった。これらの解析結果を参考に J-STARS プロトコルの選択規準を確定した。

平成 16 年度には、得られた解析結果を国際学会 (第 11 回アジアオセアニア神経学会) で発表し、欧文雑誌に論文投稿を行った。

2) 縦断的研究 (J-STARS-L)

J-STARS-L は、虚血性脳血管障害後の心血管イベントの発生、特に脳卒中の再発と高脂血症の既往の有無あるいはスタチンの使用の有無の関係を統計学的に検討することを目的として、前向きに症例登録による追跡調査を行う観察研究である。平成 14 年度は、すでに作成されている脳卒中データバンクによる脳卒中データベース

に、J-STARS-L の症例登録・報告に必要な新規入力項目を追加したデータベースソフトの作成を行なった(資料20-3)。平成15年9月1日から症例登録を開始し、平成17年8月31日まで約2年間の症例登録期間を設け、平成16年10月と平成17年10月の2回、登録患者の追跡期間中の心血管イベントの発生および死亡の有無を、面接、手紙、電話により追跡調査する。平成17年1月31日までに目標症例登録数600例のうち412例の登録を完了している。

平成16年10月に実施した第1回追跡調査により集積した372症例のうち、データ不備症例を除いた302例について、その臨床背景やプライマリーエンドポイントである心血管イベントの発生等について高脂血症の有無別に検討した。その結果、臨床背景は高脂血症あり群で、登録時の総コレステロール、中性脂肪が有意に高値で、高血圧、糖尿病を有する割合も有意に高かった。心血管イベントに関しては、302例中15例で心血管イベントが発生し、そのうち14例が虚血性脳血管障害であった。高脂血症の有無により比較したところ、高脂血症なしの群に比べ高脂血症ありの群で有意に心血管イベントの発生率が高かった。また、イベントを脳卒中に限っても高脂血症ありの群で脳卒中の発症率が高い傾向が認められた。このように、虚血性脳卒中患者において比較的軽症の高脂血症が脳卒中を含む心血管イベント再発のリスクとなる可能性を示す結

果が得られ、これまで報告のない新しい知見が得られた。

さらに、J-STARSの対象である心原性脳塞栓症を除く虚血性脳卒中で血清コレステロール値が180-240mg/dlの患者群をJ-STARS-Lの登録症例より抽出し、臨床背景、心血管イベントの発生頻度について検討した。その結果、血清コレステロールの平均値は208.9mg/dlであり、スタチンを既に投与されていた症例は13.6%であったが、この群における第1回追跡調査時の脳卒中発症率は6.7%であった。このことより、スタチン未投与でJ-STARSの対象となりうる患者が多く、また脳卒中再発率も本研究の目標症例数の設定で推定している5%にほぼ匹敵し、決して低くないことが示された。

このように、J-STARS-Lの中間解析により、日本人における脳卒中再発と高脂血症との関係を初めて明らかにすることができたことは、極めて意義深いと考える。これらの結果から、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ことが予想され、J-STARSでその結果が検証されることが期待される。

2. J-STARS 研究

1) プロトコル策定

わが国におけるスタチンによる脳卒中再発予防の質の高いエビデンスを構築するためには、国際的に通用するプロトコル策定が極めて重要であ

る。J-STARS では、まず平成 14 年度に班会議、運営委員会、インターネットを用いた討議を重ね、プロトコル案を作成し、症例選択規準あるいは脳梗塞の病型分類の決定、高次脳機能の評価方法の策定、脂質検査の標準化手順を確立した。平成 15 年度は運営委員会（3 回）とプロトコル会議（4 回）により更に詳細な検討を重ね、全体会議、キックオフ会議等で各施設からの意見を取り入れ、プロトコル委員（峰松・内山・井林分担研究者、福島・折笠・永井研究協力者ら）により試験デザイン、症例選択規準、エンドポイントのうち一過性脳虚血発作（TIA）の診断規準あるいは高次脳機能評価法の再検討を行ない、脂質検査の標準化方法を具体化し、プロトコルを最終的に確定した（資料 3-1）。平成 16 年度は策定されたプロトコルを遵守して臨床試験を開始した。そこで、プロトコル策定に至る研究経過を以下に示す。

①試験デザイン

本研究は PROBE（Prospective, Randomized, Open, Blinded-Endpoint：前向き、無作為、オープン、エンドポイントブラインド）デザインによる多施設共同比較試験であり、目標症例数は 3000 例、症例登録期間 2 年間、症例追跡期間 4 年間（平均追跡期間 5 年間）と設定した。平成 14 年度、J-STARS の試験デザインは水溶性スタチンのプラバスタチンと脂溶性スタチンのアトルバスタチンおよびプラセボを使用する 3 群間比較試験を検討し、折

笠研究協力者らによる目標症例数設定の検討により、プラバスタチン群 750 例とアトルバスタチン群 750 例、対照群として 1,500 例の合計 3,000 例を計画していた。しかし、わが国においては医師主導の臨床試験に対する補償制度がないなど医師主導の臨床試験においてプラセボを用いる環境が整っていないことなどの理由により、平成 15 年度に、被験薬としてプラバスタチン単剤を用いてスタチン投与群と非投与群の 2 群間比較非盲検試験を実施することに決定し、プラバスタチン投与群 1500 例、スタチン非投与群 1500 例を 1:1 に割り付けることとした。

②症例選択規準

峰松分担研究者、横田研究協力者は平成 14 年度に、これまでのスタチンによる冠動脈硬化性疾患の予防に関するランダム化比較試験および虚血性脳血管障害の再発に関する研究を参考として、初発脳卒中発症後の期間と再発率との関係について病型別に検討した。その結果、虚血性脳卒中例での再発率は脳卒中発症後 2 ヶ月以内、とくに 1 カ月以内が多く、その後の再発率には大きな変化がないということが見いだされた。この結果をもとに、対象患者を脳卒中発症後 1 ヶ月以上 3 年以内とし、第一次プロトコル案を作成した。北分担研究者は HMG-CoA 還元酵素阻害薬のシンバスタチンの投与を受けた高脂血症患者を対象とする大規模コホート研究の結果から、脳およびその他の血管障害による死亡

率と血中総コレステロールレベルとの関係について層別解析を行い、総コレステロール値が 280mg/dl 以上の高コレステロール血症有する群を除くと 280mg/dl 未満の群では、血中コレステロール値と脳血管障害やその他の血管障害による死亡の頻度に差を認めないことを見いだした。この結果は軽症の高コレステロール血症は重篤な脳血管およびその他の血管障害のリスクをさほど増加させない可能性を示すことから、本研究で対象となる総コレステロール値 240mg/dl 以下の脳血管障害患者において、スタチンのコレステロール降下作用以外の多面的効果 (pleiotropic effect) を検証するために本研究デザインが有用であることの裏付けを行なった。井林分担研究者は脳卒中急性期患者データベースの構築に関する研究 (Japan Standard Stroke Registry Study, JSSRS ; 主任研究者 : 小林祥泰) により脳卒中データベースに症例登録されたデータをもとに脳梗塞の臨床病型別特徴と基礎疾患、特に高脂血症の有無についての解析を行い、高木分担研究者は外側線条体動脈と傍正中橋動脈領域の急性ラクナ梗塞 70 例の危険因子の検討により、ラクナ梗塞の中にもアテローム血栓性梗塞と同様の背景因子を持つ症例が少なくないことを明らかにし、本研究で対象とする臨床病型を検討する際の参考資料を作成した。これにより、本研究で対象とする臨床病型を、高脂血症の関与がより大きいと考えられるアテローム血栓性脳梗塞とラ

クナ梗塞とした。以上の様々な専門分野における検討により、プロトコルの基盤が作成された。

平成 15 年度、横断的調査研究 (J-STARS-C) の研究成果を参考とし、J-STARS の症例選択規準のうち、脳卒中の病型分類、年齢、高脂血症の規準の見直しを行なった。脳卒中の病型分類については次項で詳細を述べるが、年齢については上述の J-STARS-C の解析結果により、J-STARS に登録が見込める症例の年齢分布が 45-59 歳は 23%、60-80 歳は 63%と予想され、またアテローム血栓性脳梗塞およびラクナ梗塞の患者においては若年ほど高脂血症の合併率が高いことから、45-59 歳にスタチンの効果が期待できる症例が多く見込めることが明らかとなった (図 1)。そのために、選択規準を「年齢が 60 歳以上 80 歳以下」から「年齢が 45 歳以上 80 歳以下」に変更した。高脂血症の規準については、前述の北分担研究者による研究結果を参考に「高脂血症と診断されていること」「血清コレステロール値が 180mg/dl 以上 240mg/dl 以下」と決定した。

③脳卒中の病型分類

本研究において、脳卒中の病型分類は、スタチンの多面的効果 (pleiotropic effect) を解析するためにもきわめて重要であると考えられる。平成 14 年度、内山分担研究者は本研究においてどのような病型分類を採用すべきかを検討し、TOAST(Trial of ORG10172 in Acute Stroke)分類が本研究のような

学術研究に相応しいと決定した。TOAST 分類は本邦において最も広く認識されている米国国立神経疾患・脳卒中研究所 (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NINDS) の脳血管疾患分類第 III 版 (NINDS-III) に比べて、病因別に全ての脳梗塞が論理的に分類されており、本研究のような学術研究には最も合理的であり、正確な客観的評価が期待できる。ただし、TOAST 分類の大血管アテローム血栓症、心原性脳塞栓症、小血管閉塞症の三大病型の名称は一般的ではないため、本研究では NINDS-III の臨床カテゴリーによる脳梗塞の分類の名称を採用し、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症、ラクナ梗塞を用いることとした。

J-STARS-C の解析の結果、アテローム血栓性脳梗塞 673 例で病巣側の頭蓋外主要血管が 50% 以上狭窄あるいは閉塞しているのは 122 例 (18.1%)、頭蓋内主要血管については 222 例 (33.0%) であったため、50% 以上の狭窄・閉塞がない 48.9% の症例は、TOAST 分類ではアテローム血栓性脳梗塞と診断されないことが明らかとなった。また、ラクナ梗塞 814 例のうち病巣側の頭蓋外主要血管が 50% 以上狭窄あるいは閉塞している症例は 23 例 (2.8%)、頭蓋内主要血管については 41 例 (5.0%) であったため、これらの症例は TOAST 分類ではラクナ梗塞と診断されないことが明らかとなった。これらの結果から、NINDS の診断規準で J-STARS に登録可能と

考えられる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た症例の中の多くが、TOAST 分類を用いると、「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)」すなわち「分類不能」に分類され、アテローム血栓性脳梗塞で 50%、ラクナ梗塞で 8% 弱が選択規準に抵触することが予想された。そこで、スタチンの効果が見込める症例をできる限り多く組み入れるために、症例選択規準を「脳卒中発症後 1 ヶ月以上 3 年以内のアテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞」から「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」と変更した。なお、エンドポイントの評価も TOAST 分類で行うため、スタチンがどのような脳卒中病型に対して有効であるかを明らかにすることができるかと考える。

④ 高次脳機能の評価方法

本研究では副次エンドポイントとして対象患者におけるスタチンの認知症発症予防、日常生活機能障害の進行予防に対する効果を検証する。平成 14 年度、森研究協力者は、スタチンに認知症の抑制効果があるかどうかを評価するための高次脳機能検査の手法を検討した。その結果、本研究の特徴や施行上の制約を踏まえ、臨床診断基準として精神障害の診断・統計マニュアル改訂第 3 版 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-III-R, DSM-III-R)、認知症の重症度分類として臨床認知症評価尺度 (Clinical dementia Rating, CDR)、認知機能スケ

ールとして簡易認知機能検査 (Mini-Mental State Examination, MMSE) が適切と考えた。スタチンの認知症の抑制効果については、特異的なアルツハイマー病の病理過程の抑制によるものなのか、あるいは脳血管障害の抑制に伴う副次的なものなのかを明らかにする必要がある。そのためには、認知症が、臨床上あるいは画像上、明らかな脳血管障害の再発に伴って生じたのか、それともそのような事象がなく生じたのかを便宜上分類するのが現実的と考えられる。また、脳血管障害の二次予防を評価するという目的から、認知症の臨床診断基準、重症度分類、認知機能スケールのうちから各一つを副次的検討項目として選択するのが合理的であると考えられる。平成 15 年度、森研究協力者は、血管障害を有する患者に生じた認知症の場合、アルツハイマー病と血管性認知症の鑑別が困難であることから、脳血管性認知症とアルツハイマー病の病型分類が比較的明確に区別された精神障害の診断・統計マニュアル第 4 版 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV, DSM-IV) の診断基準よりも、認知症の診断基準である DSM-III-R の方が適していると判断し、DSM-III-R の採用を決定した。また、認知症の重症度分類としては臨床認知症評価尺度 (CDR) の採用を決定した。CDR の得点は一定の規則に従って算出されるためデータセンターの協力の下、Web 症例報告時にインターネット上で総合得点が自動的に計算で

きるよう検討し、実用化した。認知機能スケールとしては簡易認知機能検査 (Mini-Mental State Examination, MMSE) を採用した。また、脳卒中重症度の判定には米国国立衛生研究所脳卒中重症度スケール (National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS) を使用することとした。さらに、認知症の評価においては医師の主観的判断と、被験者やその家族からの詳細な問診が必要とされることから、平成 16 年度は森研究協力者の協力の下、施設間の評価差異をなくし各施設における評価作業の支援を目的として NIHSS 評価解説用紙および CDR と BI 対応の問診票を作成した (資料 11-2, 3)。この解説用紙を参考にすることで、担当医師は本来の NIHSS の評価方法を再認識することができ、正確な評価および評価の標準化が可能であると考えた。

⑤脂質検査の標準化

欧米の先進諸国では、心・血管疾患等を対象とした疫学研究や臨床試験を実施する場合、リスクファクターである脂質、特に総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロールなどの測定値を標準化することは、研究の前提条件として慣例化されている。そこで、中村研究協力者は、本研究の重要測定項目である総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロールについては、その正確性と再現性の確保のために、CDC (Centers for Disease Control and Prevention, 米国厚生省疾病管理・予防センター) / CRMLN (Cholesterol

Reference Method Laboratory Network) による国際脂質標準化プログラムに基づき、世界に通用するレベルで標準化を実施することとした。平成 14 年度、中村研究協力者は、わが国では唯一の CDC/CRMLN による国際脂質標準化のネットワークに参加する基準分析室である大阪府立健康科学センターにて、各研究協力施設に対する脂質検査の標準化の実施を計画したが、平成 15 年度、全国 110 施設における標準化の徹底、標準化にかかる時間あるいは費用について再度検討を行ない、また、各施設に脂質検査の標準化の案内（資料 4-1）を行うと同時にアンケートを実施し分析したところ、ほとんどの研究協力施設において SRL 社との取引があり、かつ外部委託が可能であることが判明し、自施設にて標準化が困難な施設は SRL 社にて集中測定を行なうことを決定した。その結果、研究協力施設 110 施設のうち 107 施設が、標準化を完了している SRL 社（八王子第 2 ラボラトリー）の日立 7170 を用いて脂質の測定を行なうこととなり、3 施設が自施設にて標準化を実施することとなり、1 施設に対する自施設の標準化を完了した。また、標準化の考え方あるいは方法などに関する各施設からの質問に対して Q&A（資料 4-2）を作成し配布することにより、標準化についての共通認識をはかり、意識レベルを高めることができた。平成 16 年度、新たに参加となった研究協力施設に対して脂質検査の標準化の説明を行ない、SRL 社にて脂

質項目を測定する施設は 129 施設、自施設で脂質項目を測定する施設は 3 施設から 2 施設に変更となり、計 131 施設において初回の標準化を完了した。

2) 研究実施体制

① 研究組織の編成（資料 1）

臨床試験の実施において、研究組織は非常に重要な意味を持つ。J-STARS は前例のない医師主導の大規模臨床試験であり、多くの研究協力施設において長期にわたり多くの臨床評価を含む標準的プロトコルに基づいて実施するため、平成 14 年度、研究開始に先立ち、国際標準を踏まえた組織を検討し、協力者を要請した。その結果、わが国において脳卒中、循環器疾患および高脂血症に関する豊富な臨床経験と研究成果を有する研究者が集う組織編成を実現することができた。臨床試験の品質を管理するために、データセンター、データモニタリング委員会、イベント評価委員会を独立して設置した。プロトコル策定時には、生物統計の専門家（統計解析責任者）による科学的根拠に基づいた目標症例数の設定や統計解析手法の決定を行ない、法律・倫理の専門家（倫理監査責任者）から助言・指導を受けた。また、全国を 6 ブロックに分けて臨床試験推進委員を設置し、平成 16 年度は、研究協力者を召集して地区推進会議を開催し、各地区の推進委員を中心とした研究推進活動を実施した。

② 研究協力施設の選定（資料 2）

平成 14 年度、研究協力施設として全国の脳卒中診療の主要拠点施設か

ら約 200 施設を選出し、本臨床研究への参加の要請を行い、平成 15 年度には 110 施設より研究協力の応諾を得て、倫理委員会の承認を受けた施設から順次、症例登録を開始した。平成 16 年度には、1 施設あたりの症例登録の負担軽減と、全体の症例登録の加速化を目的として、研究協力施設の追加を検討し、本研究への参加を打診した 90 施設中、24 施設の応諾を得ることができた。平成 16 年 3 月現在の研究協力施設数は、J-STARS 131 施設、高感度 CRP 検査サブスタディ 80 施設、頸動脈エコー検査サブスタディ 62 施設、J-STARS-L 研究 32 施設となっており、各施設で順調に研究を実施している。

③ 研究実施体制の整備

本研究では、この 3 年間にわたり、大規模臨床試験を実施する上で必要なノウハウを集積し、システム構築を行い、臨床試験の実施に役立てている。それらの成果を以下に示す。

a. データセンター

J-STARS では、データ入力の効率化と正確性を確保する目的で、症例登録および割付、追跡報告は全てインターネットを介して実施する。平成 14 年度、福島・永井研究協力者は先端医療振興財団臨床研究情報センター内に J-STARS データセンターを開設し、平成 15 年度のプロトコル完成と共に Web 症例登録・報告システム（資料 5-1）を完成させ、平成 16 年 3 月より Web 登録・報告システムの運用を開始した。データセンターに集積された症例報告データは、安全に

管理され、随時進捗状況の管理を行い、統計解析に利用される。また、Web 登録・報告システムにはデータセンターからのお知らせとして症例登録状況その他連絡事項、システム操作マニュアル、システム使用のヒント集等を掲載し、プロトコル、患者さんへの説明文書・同意書、重篤な有害事象に関する報告書、各種評価表等のダウンロードを可能にした。平成 16 年度は、Web 症例登録・報告システムを活用し、追跡調査時期通知メールの配信を開始し、追跡報告が遅延した担当医師への注意喚起を徹底し、順調に症例データを集積している。

b. 中央臨床試験審査委員会

（中央 IRB）

本研究実施は、「プロトコルは、各参加施設およ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」とプロトコルに定義している。平成 15 年度、倫理委員会が設置されていない研究協力施設の倫理審査を行うための制度として、広島大学病院受託臨床研究審査委員会（広島大学病院 IRB）にて他施設からの審議依頼を受託する中央 IRB 制度を構築した（資料 6）。平成 16 年度、研究協力施設のうち施設内に倫理委員会が設置されていない 10 施設の倫理審査を受託し、平成 16 年 5 月 10 日と平成 16 年 6 月 7 日に開催した広島大学病院 IRB で審議を行った。その結果、倫理委員会が設置されていない施設

においても研究実施が承認され、症例登録の開始が可能となった。

c. 独立データモニタリング委員会
〔標準業務手順書の作成〕

脳卒中や心血管系イベントをエンドポイントとする長期臨床試験においては、独立データモニタリング委員会の設置が不可欠であり、本研究では研究組織内に臨床専門家と生物統計専門家からなる独立データモニタリング委員会を設置している。

独立データモニタリング委員会では、第三者的立場からプロトコルの科学的・倫理的妥当性について検討し、研究進捗状況、安全性評価の観点からプロトコル改訂の必要性や研究継続可否について検討し、主任研究者へ提言する。症例登録を開始した平成15年度より、独立データモニタリング委員会の審議項目や審議手順について検討を行ない、平成16年度に標準業務手順書を完成した（資料7）。本研究においては、この標準業務手順書に従い、毎年定期的な安全性評価や中間解析を実施する。

d. イベント評価委員会

本研究では、主任研究者あるいはデータセンターから独立してイベント評価委員会を設置している。イベント評価委員会では、研究実施中に生じたイベントを割付群盲験下で検討し、各担当医師のイベント評価の妥当性と安全性評価に対する客観的評価を行なう。イベント評価委員はエンドポイントの中でも特に重要な脳卒中あるいは循環器疾患を中心と

した複数の専門家で構成している。平成16年度、イベント評価に必要な検査報告書等の内容、収集方法を検討し、標準業務手順書の作成を開始した。今後、J-STARSの中間解析時期にはイベント評価を行ない、本研究のエンドポイント評価の質を高める。

3) 研究推進活動

① 症例登録推進

本研究は平成15年3月に倫理委員会承認を得た施設より症例登録を開始している。平成16年度、研究協力施設における倫理委員会の承認、症例登録の推進を最大の課題とし、臨床試験実施支援資材の提供をはじめ、地区推進会議や全体会議を開催し、研究協力者へ積極的な症例登録を要請した。また、個別対応を希望した施設に対しては、中央事務局担当者が研究協力施設へ訪問し、各施設の状況に応じた支援を実施した。地区推進会議・全体会議終了後の症例登録数はそれまで以上の伸びを示し平成17年3月31日現在、研究協力施設131施設中、倫理委員会の承認施設数は100施設（76.3%）、264例の症例登録を完了した。

a. 地区推進会議

本研究では、全国を6ブロックに分けて地区別に臨床試験推進委員会を設置している。平成16年度、各地区の推進委員の協力の下、全国7カ所（6ブロック）にて症例登録推進を目的とした地区推進会議を開催しプロトコル解説、症例登録手順やWeb症

例登録・報告システム操作方法（資料 5-2）の説明を行った。地区推進会議には研究協力施設 122 施設（会議開催当時）のうち 89 施設、222 名の研究協力医師や臨床試験コーディネーター（Clinical Research Coordinator, CRC）が参加した（資料 8）。

b. 全体会議

本研究ではこれまで、運営委員をはじめ、各施設の責任医師、実務担当医師を対象とした全国的な会議としては、平成 15 年 8 月に平成 15 年度全体会議を、12 月にキックオフ会議を開催した。平成 16 年度全体会議は、症例登録開始後の平成 17 年 1 月に開催し、研究進捗状況を公開するとともに、症例登録手順や、研究実施上の注意事項等の周知を行い、症例登録への協力を要請した（資料 9）。全体会議では、各施設における現状報告等の意見交換を行うことで研究協力者の意識が高まり、平成 16 年度全体会議終了後の症例登録数は、それ以前に比べ 2 倍以上のペースで増加した（図 3）。

②症例追跡調査推進

臨床試験を実施するにあたり、確実な追跡調査を実施し正確なデータを集積した上で有効性、安全性を評価することは非常に重要である。

本研究は医師主導の臨床試験であり、企業主導の治験と比べて各施設担当モニターの設定は困難であり、臨床試験コーディネーター（CRC）の協力を得られる施設は少ない。そこで、担当医師が各自で確実に追跡調査を実

施できるよう支援するために下記のような様々なシステムを整備した。

a. 追跡調査時期通知メール

平成 16 年度、本研究では、担当医師が被験者の来院日を把握し確実に追跡調査を実施できるよう、データセンターより、症例登録日から起算した追跡調査予定日の 1 ヶ月前に各担当医師に、被験者の追跡調査予定日と追跡時期をメールで通知する自動配信システムを構築した。この方法により、本研究のように追跡調査期間が平均 5 年間と長期にわたり、かつ、追跡調査時期の間隔が長い臨床試験の場合も、担当医師からの症例報告漏れを防ぐことができると同時に適切な時期に追跡調査を実施することができ、確実な追跡データの集積を期待できる。

b. 施設内モニタリング

本研究では、各施設から報告された臨床データの品質管理として、担当医師が Web システムに症例報告内容を入力した後の施設内モニタリングの実施をプロトコルで規定している。施設内モニタリングとは、各施設内の担当医師とは別の医師が内容確認医師として第三者の立場から報告内容とカルテの内容を照合し、追跡報告の内容が正しければ内容確認医師が所定の様式に署名してデータセンター宛に FAX を行なうシステムである。医師主導の臨床試験である本研究においては、資金面やシステム面からモニターによるモニタリングの実施は困難なため、このような

方法により、データの品質管理を確実に実施することを可能としている。

c. 追跡調査の重要性

本研究のプロトコルでは、『イベント（脳卒中再発、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）についてはランダム割付された全症例（intention-to-treat 集団, ITT 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。』と規定している。

ITT 解析とは、治療に用いる治療方針により得られる効果は、実際に受けた試験治療ではなく、被験者を治療しようとする意図に基づくことにより最もよく評価できることを主張する原則のことで、ランダム化が行われた全症例（最大の解析対象集団）から得られる試験治療の効果の推定値は、後の日常診療での効果を反映する可能性がより高いという考え方に基づく。本研究では、統計解析責任者の折笠研究協力者の協力のもと、ランダム化が行われた全症例（最大の解析対象集団）を完全に追跡し、主要な解析に含めることと、全症例をプロトコルに規定されたとおり、平均 5 年間継続して追跡調査・報告を実施することの重要性を研究協力者に周知した（資料 10）。これにより、本研究より得られた結果が日常診療での効果を反映する可能性がより高く、将来脳卒中再発予防の新しい治療法として実施されることが期待される。

d. 臨床試験実施支援資材

本研究の研究協力施設の多くは各地区の基幹病院であり、研究協力者より、日々多忙を極め、外来診療中に本研究の実施の時間を十分に確保できないため本研究の実施が遅れているとの意見が多数寄せられた。

そこで、各施設における本臨床試験の実施支援として、各医師の症例登録・追跡を実施しやすい環境づくりと追跡データの確実な集積を目的として、J-STARS 実施手順書、ポケット版プロトコル概要、高次脳機能検査解説用紙および問診票、重篤な有害事象発生時の対応マニュアル、参加患者への感謝状を作成・配布し、研究協力者への参加証の発行についても検討した。

「J-STARS 実施手順書」「ポケット版プロトコル概要」

平成 15 年度、各研究協力施設において、症例登録あるいは追跡調査を行う際に参考となるような手順書を作成した。J-STARS 実施手順書には、試験スケジュール、試験フロー、試験概要、登録手順、報告手順、各観察・評価時期の実施項目、イベント発生時の対応、脳卒中病型分類、重篤な有害事象報告手順、併用薬の分類例を掲載し、全研究協力施設に配布した。また、平成 16 年度、症例スクリーニング時、症例登録時、追跡調査時に何をすればよいかが目瞭然にわかる、ミニサイズのポケット版プロトコル概要を作成した（資料 11-1）。これらの資材の配布により、

医師主導の臨床試験で起こりがちな、観察評価項目の欠測あるいは、不明点の回避等、多くの問題点を回避することができたと考える。

「高次脳機能検査解説用紙および問診票」

参照:2.1) ④高次脳機能の評価方法
「重篤な有害事象発生時の対応マニュアル」

本研究は、医薬品使用を伴う臨床試験であるため、薬事法に準拠して「被験者の安全性を確保するための事項」とし、3日以内に主任研究者へ重篤な有害事象の発生の連絡と、15日以内に主任研究者と医療機関の長へ「重篤な有害事象に関する報告書」の提出をプロトコルで義務づけている。

研究協力医師が重篤な有害事象の報告をスムーズに実施できるよう、重篤な有害事象発生時の対応マニュアルを作成し周知を行った（資料11-4）。その結果、平成17年3月までに発生した重篤な有害事象3件の報告を滞りなく受理しているが、特に本研究の継続が問題となるような事象は発生していない。

なお、平成17年1月時点の登録症例の追跡データより、独立データモニタリング委員会へ諮問した結果、安全性に問題はなく試験継続可能の提言を受けた。独立データモニタリング委員会の提言を受け、主任研究者は試験継続を決定し、引き続き重篤な有害事象の報告手法等を周知し安全性情報の収集に留意することとした。

「参加患者への感謝状」

本研究の意義を理解し同意の上参加した患者には、本研究および今後の脳卒中診療に貢献して頂いた感謝の意を込めて、主任研究者より、感謝状を贈呈することとし、各施設の担当医師より、参加患者へ手渡すこととした（資料11-5）。

「研究協力者への参加証の発行」

わが国における臨床試験の問題点のひとつとして、臨床試験へ協力した医師に対するインセンティブの低さがあげられる。将来的には臨床試験への協力が、学会参加や学会発表等と同等のクレジットとなり、専門医の更新等や業績として有効に利用される可能性もあることから、本研究では実際に症例登録を行った研究協力医師のみならず、本研究の実施に一定期間以上関わった検査技師やCRCなどに対してもインセンティブを与えることを目的とし、参加証の贈呈を検討・準備している。

③広報活動

臨床試験の実施においては、研究の意義を理解して協力する被験者の存在がなくてはならない。昨今、新聞折込広告やインターネット上では、臨床試験の紹介および被験者募集がよく見受けられるようになっているが、本研究においても同様に、一般市民や医療関係者に本研究の意義を広報し、被験者を募集する目的でポスターやリーフレットの作成、市民公開講座の開催、ホームページの開設、News Letterの発行を行なった。