

平成 年 月 日 科 印
 病院 担当医師: _____

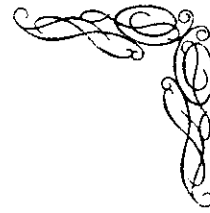
記載例

割付時の病型を記載してください。
 アテローム血栓性脳梗塞
 ラクナ梗塞
 その他の原因による脳梗塞

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ので報告します。

被験者(性別):	男・女	生年月日:	年 月	危険因子(無) <input type="checkbox"/>
登録番号:	入院・外来	身長:	cm	体重: kg
原疾患名:	アテローム血栓性脳梗塞	基礎疾患:	無・有 <input checked="" type="checkbox"/>	高血圧
原疾患発症日:	2004 年 2 月	重症度:	軽症・中等症・重症	
合併症	有 ()	合併症	無 ()	有 ()
重篤な有害事象の内容	重篤な有害事象の内容 有害事象名(疾患名): 脳卒中 発現日時: 2004 年 5 月 15 日 20時 発現経緯(発現状況、症状、場所、処置等の経過): 2004 年 5 月 1 日 頭痛を訴える 2004 年 5 月 15 日 左上肢の脱力感を訴え受診、MRI 撮影の結果脳梗塞再発と判明入院 検査のための入院は報告不要です。			
使用理由	使用理由 経口 2004.4.15 2004.5.15 高脂血症 経口 不明 2004.5.15 高血圧			
使用医薬品名	被疑薬	使用方法		
試験薬/販売名	剤型、含量	経路	用法・用量	開始日
メパロチン	錠, 10mg	経口	朝食後, 10mg	2004.5.15
ノルバスタク	錠, 5mg	経口	朝食後, 5mg	2004.5.15
その他の治療(無) <input type="checkbox"/>	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(プラバスタチン) 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 () 有害事象発現の転帰: 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 死因と考えられる主な所見 死因と考えられる主な所見			
試験薬との因果関係	① 関連なし ② 関連ない(考えない) 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 () 非投与群については本試験との因果関係について記載してください。 無・有 (有の場合は所見を添付)			
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			
有害事象発現時に使用していた薬剤を下記入下さい。	有害事象発現時に使用していた薬剤を下記入下さい。 因果関係の判定理由および、その他の関連情報 脳卒中再発時のT.Cholは180mg/dlでコントロールされていたため、試験薬との関連はないと考える。 因果関係の有無に関わらず、有害事象発現時には、因果関係の判定理由を必ず記載してください。			



T E S T I M O N I A L

感謝状

貴殿はこの度 脳卒中再発予防を目的
とした臨床試験に参加され今後の医学・
医療の進歩と発展に大きく貢献して
頂いております

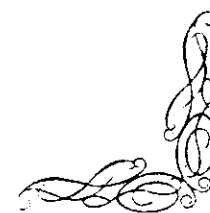
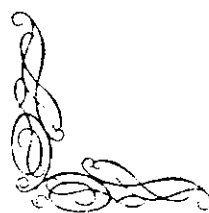
よってここに感謝の意を込めて全国の
研究者を代表して本状を贈呈させてい
ただきます

厚生労働科学研究費補助金

「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:J-STARS」

主任研究者 広島大学大学院脳神経内科学 教授

松本昌泰





45歳
80歳
の間で

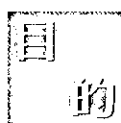
脳卒中

再発予防の

臨床試験に参加して

いただける方を

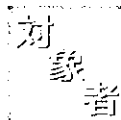
募集しています。



高脂血症のお薬のひとつであるプラバスタチンを全国約3000人の患者様に約5年間服用していただき、①脳卒中の再発防止、②心筋梗塞の発症の抑制、③痴呆発症予防の効果があるかどうかを調べます。



使われるお薬はプラバスタチンで、このお薬はすでに国が認可し、現在は高脂血症の治療薬として多くの患者様に使用されています。



1ヶ月以上3年以内に心原性塞栓症以外の虚血性脳卒中を発症したことのある方で、右記の条件を満たす方。

- ① 血清コレステロール値が180mg/dl以上240mg/dl以下の方
- ② 症例登録時の年齢が45歳以上80歳以下の方
- ③ 臨床試験参加中、外来通院が可能な方

※上記条件以外の条件によって参加できない場合があります。



平成16年3月1日～平成18年2月28日

J-STARS：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

平成16年度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）」

主任研究者：広島大学大学院脳神経内科学 教授 松本昌泰

J-STARSは厚生労働省からの支援を受け、わが国の日本人に適した「脳卒中再発予防」の治療法確立を目指して行っている臨床試験です。

【J-STARS中央事務局：広島大学大学院脳神経内科学 TEL 082-257-5201 郡山達男】

私たち **J-STARS** を
紹介します。

J-STARSとは、Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke の略で、平成14年、わが国初の日本人に発した「脳卒中の再発予防」のための治療法の確立を目指して発足した専門チームで厚生労働省から支援を受けています。

私たち **J-STARS** が
目指しているものとは

近年、日本人の食事や生活スタイルが欧米化し、高齢社会を迎え、高齢の母が脳卒中で亡くなるれたり、脳卒中の後遺症で悩んだりする方が増えています。また、本人の患者さんを支える家族の介護負担も深刻です。これまでわが国では何卒のデータをもとに治療にあたっていましたが、日本人と欧米人とは体格や日常生活なども異なっています。

そこで、「私達日本人に最も適した治療で脳卒中の再発を防ぎたい」という思いで発足したのがJ-STARSです。そして今日本人の3大死因のひとつとなった脳卒中という深刻な病気から国民をまもることが、私達J-STARSの使命であると考えています。



【詳細につきましてはこの冊子をこらんにあった病院の主治医にあたすべくください。

作成・発行

平成16年度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）

主任研究者 広島大学大学院脳神経内科学 教授 松本昌彦

〒734-8551 広島市南区露1-2-3
広島大学病院 脳神経内科(第三内科)

TEL (082)257-5201

担当者/ 郡山達男・横田寿美・木村有希・児玉仁美

2004年10月28日

脳卒中
再発予防の
臨床試験に
参加しませんか

J-STARS は脳卒中再発の予防に
取り組んでいます。



Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke

外面

J-STARS が
おこなっている
臨床試験を紹介します

高脂血症のお薬として多くの患者様に使用されているプラバスタチンが、脳卒中の再発予防、2心筋梗塞の発症予防、3痴呆の発症予防に役立つかどうかを調べます。臨床試験への参加期間は約5年間です。

患者様に2つのグループに分かれていただきます。

- (1) プラバスタチンを使用するグループ
- (2) プラバスタチン以外の治療を受けるグループ

脳卒中の再発予防に
なぜ、高脂血症治療薬の
プラバスタチンなのでしょう

脳卒中の原因の一つである動脈硬化は、余分なコレステロールが血管壁にたまって大きくなり、やがて血栓をつくって血管の内腔を閉塞し、血液が途絶えて、栄養されていた細胞が死んでしまったり脳梗塞や心筋梗塞を引き起こします。

プラバスタチンは、血液中のコレステロール値を低下させるお薬で、動脈硬化が原因の病気の一つである心筋梗塞の発症や再発を予防することが確認され、すでに世界的に広く使用されています。

一方、同じ動脈硬化を基盤とする病気でも脳卒中の場合は、高血圧治療が重要であることは広く

知られていますが、コレステロールとの関連性についてはあまり注目されていませんでした。

しかし、心筋梗塞に対するプラバスタチンの効果を詳しく分析すると、同時に脳卒中の発症率も明らかに少なくなっており、しかもこの効果は、必ずしも高脂血症を伴わない患者さんでもみられることが分かってきました。

以上のことから、まだ確認されてはいませんが、プラバスタチンが脳卒中の再発予防のみならず、痴呆の発症や進行を抑制する可能性があると考えたからです。

平成16年3月1日～平成18年2月28日

臨床試験に参加するかどうかは患者様本人の意思が尊重されますので、臨床試験の参加を断られても患者様は不利益を受けることは一切ありません。

STOP!

診察、血圧測定、尿検査、採血や画像検査などを定期的に行います。

次の条件をみたす必要があります。

- ① 年齢が45歳以上80歳以下
- ② 1ヶ月以上3年以内で心臓検査検査以外の虚性脳卒中を起こした方
- ③ 血清コレステロール値が180mg/dl以上240mg/dl以下
- ④ 臨床試験参加中、外来通院が可能の方

また、上記以外の条件によって参加できない場合があります。



J-STARSのロゴには、参加される患者様一人一人が、日本の脳卒中治療のJapan Stars(希望の星)として一つの礎となるように、との思いも込められています。



中面



平成16年度厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
「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」

第1回 脳卒中市民公開講座

脳卒中の治療と予防の最新情報
- 脳卒中を知って防ぐために -

対象は、脳血管疾患や生活習慣病の患者様やそのご家族です。お誘い合わせの上、お気軽にご参加下さい。なお、定員は200名程度です。ご予約は承っておりませんので、当日は定員になり次第締め切らせて頂きますが、ご了承下さい。

開催日時：平成16年7月4日（日）13:30～15:30

開催場所：広島大学病院構内 広仁会館 2階 大会議室



座長 広島大学大学院 脳神経内科学 教授（J-STARS主任研究者）松本 昌泰 先生

司会 広島大学病院 脳神経内科 講師（J-STARS中央事務局）郡山 達男 先生

演者 江草玄士クリニック 院長 演題

江草 玄士 先生

コレステロールと動脈硬化

広島大学病院 救急部 助手

野村 栄一 先生

演題 脳梗塞にならないために

- 治療と予防の最前線 -

中電病院 食養科 栄養士長

門 尚子 先生

演題

動脈硬化を進めないための食事

なお、市民公開講座終了後、高脂血症治療薬(HMGCoA 還元酵素阻害薬)を用いた脳卒中の再発予防に関する臨床試験のご紹介をさせていただきますので、ご興味のある方は引き続きご参加下さい

【アクセス方法】

市内路線バス「広島大学病院行き」終点下車

【参加費】

無料

【お問い合わせ窓口】

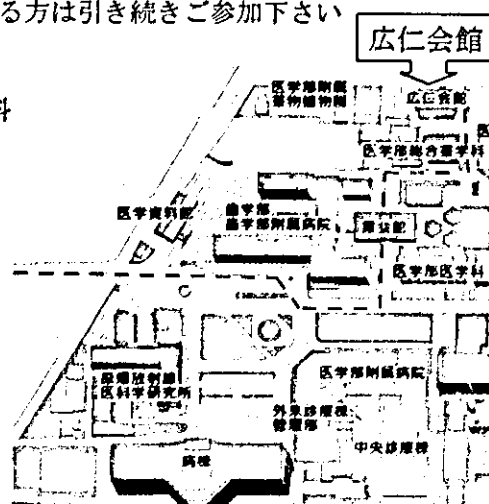
J-STARS中央事務局

広島大学大学院脳神経内科学

〒734-8551 広島市南区霞1-2-3

TEL: (082)257-5201 e-mail: jstars-office@umin.ac.jp

受付時間：月～金 9:00～17:00





平成16年度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」

第2回 脳卒中市民公開講座

脳卒中の発症と再発予防の最前線
－ 脳卒中を知って防ぐために －

対象は、主に、脳卒中の患者様やそのご家族ですが、その他、ご興味のある方々もお誘い合わせの上、お気軽にご参加下さい。なお、定員は150名程度です。ご予約は承っておりませんので、当日は定員になり次第締め切らせて頂きますが、ご了承下さい。

開催日時:平成16年12月12日(日) 14:00~16:00

開催場所:国際教育センター 4階 400-A号室

参加費:無料(RCC文化センターの駐車場ご利用の場合は、割引券をお渡し致します)

座長 広島大学大学院脳神経内科学教授 (J-STARS主任研究者) 松本 昌泰 先生

司会 広島大学病院脳神経内科講師 (J-STARS中央事務局) 郡山 達男 先生

演者

土谷総合病院 神経内科 医長 野村 栄一 先生

★演題 脳梗塞にならないために知っておきたい最新情報
－特に、高血圧、高脂血症、糖尿病、不整脈との関係－

中国労災病院 リハビリテーション科 部長 豊田 章宏 先生

★演題 脳卒中対策：最近、運動してますか？



なお、市民公開講座終了後、高脂血症治療薬(HMG-CoA 還元酵素阻害薬)を用いた脳卒中の再発予防に関する臨床試験のご紹介をさせていただきますので、ご興味のある方は引き続きご参加下さい

【アクセス方法】 国際教育センター(広島市中区鞆町1-5、TEL:082-222-2277)

- 1) 広島駅(南・在来線口)から徒歩10分→駅西高架橋の西側の歩道橋をご利用下さい
- 2) 広島駅から電車を利用する場合 紙屋町行き約10分[銀山町(かなやまちょう) 電停]下車
- 3) 宇品港から電車を利用する場合 紙屋町経由広島駅行き約30分[銀山町(かなやまちょう) 電停]下車
- 4) バスセンターから電車を利用する場合 広島駅行き約10分[銀山町(かなやまちょう) 電停]下車

【お問い合わせ窓口】

J-STARS中央事務局

広島大学大学院 脳神経内科学

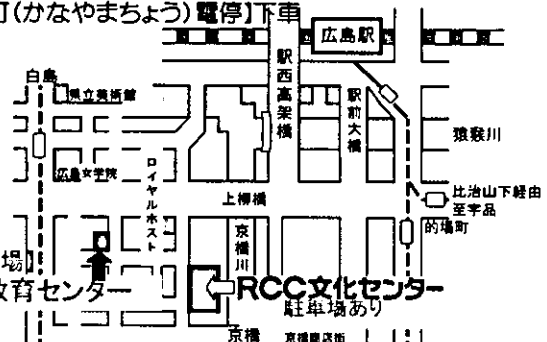
〒734-8551 広島市南区霞1-2-3

TEL:(082)257-5201 受付時間:月~金 9:00~17:00

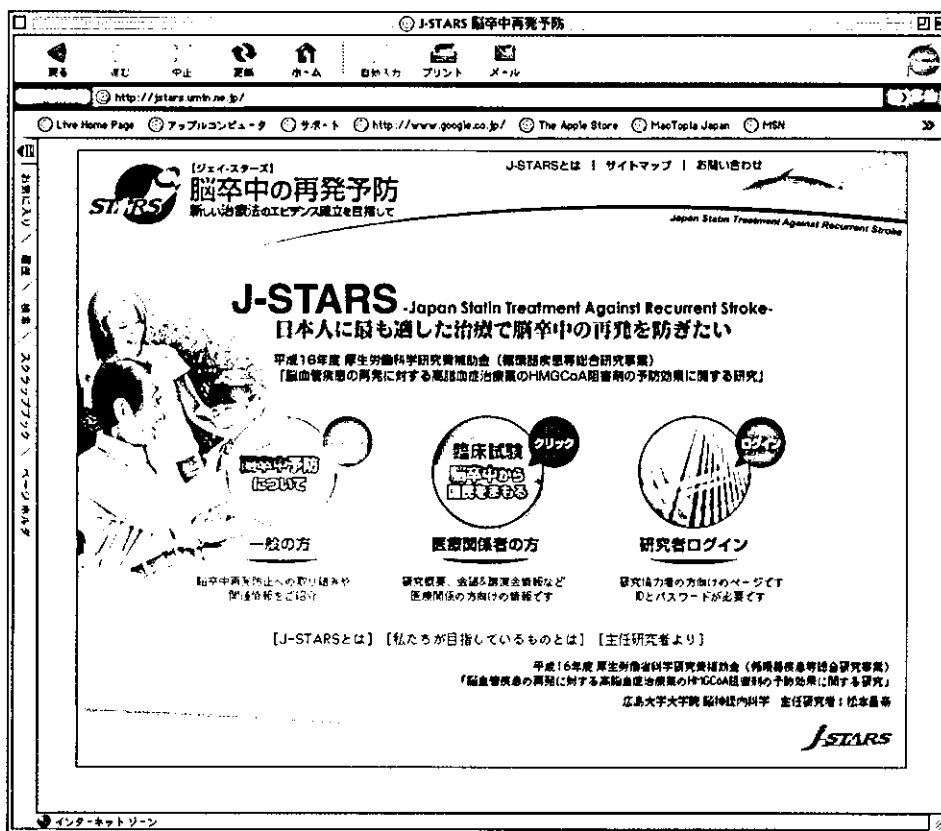
e-mail : jstars-office@umin.ac.jp

【当日会場】

国際教育センター
RCC文化センター
駐車場あり



J-STARS ホームページ

URL: <http://jstars.umin.ne.jp/>

☆ 一般の方

J-STARS の紹介、被験者の募集、市民公開講座のご案内、脳卒中や高脂血症、認知症などの一般知識の提供

☆ 医療関係者の方

J-STARS の研究概用、研究組織の紹介、会議・講演会情報の提供

☆ 研究者ログイン (ID・パスワードが必要)

研究協力者へのお知らせ、進捗状況、臨床試験実施手順、臨床試験実施支援資料の説明およびダウンロードページ、研究に関する Q&A の掲載



2005=1111news

J-STARS News Letter NO. 1

Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke

TOPICS

- 主任研究者より 研究進捗状況 症例登録手順 予備調査 お知らせ

主任研究者より

J-STARSに込められたメッセージ

主任研究者：広島大学大学院脳神経内科学 教授 松本 昌泰



い返せば、皆さんにご協力頂いているJ-STARSは、2002年9月11日の運営委員会、同年10月12日の第1回総会議を経て正式名称となりました。その後、2回の総会議、3回の運営会議、3回のプロトコル会議を経て2003年9月23日に第1回全体会議が開催されました。この間、プラバスタチン、アトルバスタチン、プラセボでの3群比較から、主に臨床試験進行資金調達上の観点によりプラバスタチン、プラセボでの2群比較へ臨床試験プロトコルは大きな変更を余儀なくされました。さらに、同年の薬事法改正による医師主導型臨床試験では、プラセボを対照とするエビデンスレベルのより高いRCTは本邦でのこの種の臨床試験に関連した保険システムが未整備状態であるために進行不可能であることが判明し、急遽再度のプロトコル会議、運営会議を経てプラバスタチン投与、非投与の2群比較でPROBE方式の臨床試験として実施することとし、2003年12月23日よりキックオフ会議を開催することが出来ました。なお、この間、脳卒中データバンク協力施設の絶大な協力によりJ-STARS-C(1467例)の結果が得られ、J-STARSプロトコルのブラッシュアップが達成され、2004年3月より正式な症例登録がようやく開始されました。しかしながら、倫理委員会通過が60施設に達するのに7月までを要し、同時点での症例登録は10症例を僅かに上回るに過ぎない状態でした。このため、全国6ブロックの推進委員との協力を各ブロックでの説明会を実施させて頂くとともに、参加施設の2次、3次集束をかせて頂きました。さらに、J-STARSはその産声を上げて以来、まるで面白い物競い合っながらハードル競争をするかの如く、次々と立ち上がる難題を研究協力者のスラムにより乗り越えつづつ2年4ヶ月が経過したわけのです。

その結果、別紙に示すごとく近畿、中国・四国、関東・甲信越ブロックを中心に症例登録施設も増加し、既に症例登録も100症例を超え、次なる目標である1000症例以上の症例登録への幾何級数的な増加が期待できる段階にきています。また、J-STARS-Lにつきましては380例もの症例登録を頂いており、心より感謝しています。J-STARSには、エビデンスの少ない確間のような本邦の医療界に、ご協力いただく脳卒中患者さんや臨床研究者一人ひとりの熱い気持ちにより点されるJ-STARSの光りが、夜空の満天の星のように輝き、明日の脳卒中医療がエビデンスに裏付けられた晴天の日の予兆となる大規模介入臨床試験になることを願う気持ちが込められています。既に多くの輝きを点灯して頂いている研究協力者諸氏にこの場を借りて心よりの感謝を申し上げるとともに、今後のなお一層のご協力をお願い致します。

[1]

J-STARS News Letter Ⅱ

研究進捗状況

平成17年11月7日現在

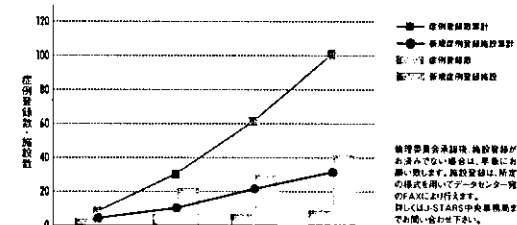
J-STARS症例登録Best 5!

Table with 2 columns: 順位 (Rank), 症例登録数 (Number of Registrations). Lists top 5 institutions: 1. 国立循環器病センター (23例), 2. 大阪大学 (9例), 3. 中国労災病院 (8例), 4. 京都医療センター (7例), 5. 豊後県立中央病院 (5例).

施設登録(倫理委員会承認)地区別割合

Table with 2 columns: 地区 (Region), 割合 (Percentage). Lists regions and their percentages: 1. 中国・四国 (81%), 2. 近畿 (67%), 3. 関東・甲信越 (65%), 4. 九州 (58%), 5. 北海道・東北 (50%), 6. 東海・北陸 (44%).

症例登録の増勢(平成16年12月)



高感度CRPサブスタディ症例登録Best 5!

Table with 2 columns: 順位 (Rank), 症例登録数 (Number of Registrations). Lists top 5 institutions: 1. 国立循環器病センター (23例), 2. 大阪大学 (9例), 3. 中国労災病院 (8例), 4. 東広島医療センター (7例), 5. 京都大学 (5例).

頸動脈エコーサブスタディ症例登録Best 5!

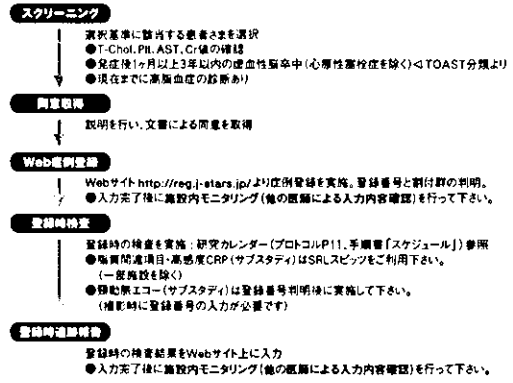
Table with 2 columns: 順位 (Rank), 症例登録数 (Number of Registrations). Lists top 5 institutions: 1. 国立循環器病センター (23例), 2. 中国労災病院 (9例), 3. 大阪大学 (8例), 4. 東広島医療センター (7例), 5. 京都大学 (4例).

高感度CRP研究協力施設: 79施設, 頸動脈エコー研究協力施設: 63施設, 総定員数: 67施設, 総定員数: 135名

[2]

J-STARS News Letter Ⅲ

症例登録手順



予備調査

J-STARS-Cの成果をアジアオセアニア神経学会で発表し(演者:野村崇一先生)、現在、論文投稿中です。J-STARS-Lは平成16年9月までに372例の登録を完了し、10月1日に第1回追跡調査を迎えることが出来ました。皆様のご協力に感謝致します。来年10月1日には、第2回追跡調査を予定しておりますので、引き続き積極的なご協力を宜しくお願い申し上げます。

J-STARS-L症例登録状況: 上位5施設 (Top 5 Institutions). Lists: 1. 脳神経センター大田記念病院 (55例), 2. 秋田県立総合医療センター (61例), 3. 国立循環器病センター (25例), 4. 島根大学 (30例), 5. 厚労省福岡病院、広島大学病院 (26例).

[3]

J-STARS News Letter Ⅳ

お知らせ

全体会議・総会議 日程:平成17年11月15日(土) 12:00~16:30 場所:大阪国際交流センター 2階「さくら」 対象:運営委員、責任医師、業務担当医師 内容:J-STARS報告、サブスタディ報告、予備調査報告、その他連絡事項

成果発表会 平成17年2月に厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患総合研究事業)成果発表会においてJ-STARSの本年度および3年間の研究成果を発表いたします。

ホームページ開設 J-STARSホームページを開発しました。 URL http://jstars.umin.ne.jp



一般の方用、医療関係者の方用(研究協力者対象のログインページあり)に分けてJ-STARSに関するさまざまな情報を公開致します。是非ご利用下さい。尚、研究協力者対象のページにはUMINのID登録の手続きが必要となります。手続き方法の詳細はJ-STARS中央事務局までお問い合わせ下さい。

引き続きJ-STARSを宜しくお願い致します。

発行: J-STARS中央事務局

H16年度厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患総合研究事業)「脳血管疾患の再発に対する高感度CRP(HMGGCRP)を用いた予防効果に関する研究:J-STARS」 主任研究者:松本昌泰(広島大学大学院脳神経内科学教授) 中央事務局:藤山達男(広島大学大学院脳神経内科学 講師) 広島大学大学院脳神経内科学 広島市南区廣田1-2-3 TEL.082-257-5201 FAX.082-505-0490 E-mail:jstars-office@uminn.ac.jp

[4]

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)



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

試験実施計画書

2004年2月5日

初版作成

平成16年度厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患等総合研究事業)

目次

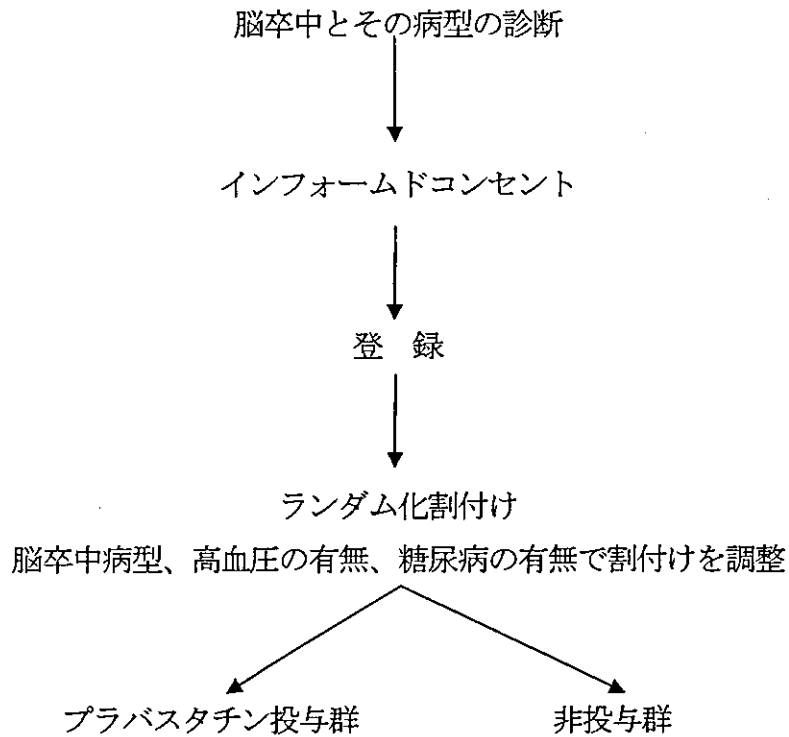
0.	シエーマ	185
1.	目的	186
2.	背景	186
3.	試験薬剤	186
4.	適格規準	186
5.	登録割付	187
6.	登録項目・時期・方法	187
7.	エンドポイントの定義	187
8.	統計学的評価	187
9.	研究期間	188
10.	症例データの報告	188
11.	被験者の安全を確保するための事項	189
12.	参考文献	189
13.	研究組織	190
14.	結果の発表と出版	193
15.	試験の終了	193
16.	プロトコルの承認	193
17.	プロトコルの変更	193

0. シェーマ

目標症例数：1200 例

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：高感度 CRP 濃度

副次エンドポイント：脳卒中再発

1. 目的

虚血性脳血管障害患者において 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) 還元酵素阻害薬の高感度 CRP 濃度へ及ぼす効果を明らかにすること

2. 背景

虚血性心疾患の再発予防に HMG-CoA 還元酵素阻害薬が役立つことはすでに知られており¹、その機序については、本来の脂質低下作用に加え抗炎症作用が注目されている²。一方、高感度 CRP (hsCRP) で測定される生体の低レベル炎症反応は、他の危険因子とは独立して心筋梗塞や脳卒中といった心血管イベントの発症予測因子であることが報告されている^{3,4}。実際、HMG-CoA 還元酵素阻害薬には hsCRP レベルを低下させる作用が示唆されているが⁵、虚血性脳血管障害患者における hsCRP 濃度の推移やそれに及ぼす本薬の影響については明らかでない。

脳卒中再発を予防するうえでの HMG-CoA 還元酵素阻害薬の有効性と安全性を検証するための多施設共同ランダム化試験 (Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke, J-STARS) が本邦で実施されることが決まっている。そこで、J-STARS の付随研究として、HMG-CoA 還元酵素阻害薬の hsCRP 濃度へ及ぼす効果を明らかにするために本研究が計画された。

3. 試験薬剤

プラバスタチン (詳細については J-STARS プロトコルを参照のこと)

4. 適格規準

- 1) J-STARS の適格規準を満たすこと
- 2) 本付随研究への参加について本人の同意が文書で得られていること

5. 登録割付

J-STARS プロトコルに記載のとおりである。

6. 測定項目、時期、方法

6-1 測定項目

hsCRP 濃度

6-2 測定時期

J-STARS への登録時、2ヶ月後、6ヶ月後、2年後、研究終了時

6-3 測定方法

J-STARS で予定されている一般血液検査の際、hsCRP 測定分 3 ml を追加して採血する。ただし、hsCRP 濃度測定値の施設間誤差をなくすため、本研究ではすべての検体を Dade Behring 社製の Immunonephometry 法を用いて測定する。その際、hsCRP の測定は SRL 社へ依頼することとする。それができない施設では、自施設で測定する。ただし、自施設で測定する場合には、その施設で hsCRP 測定の標準化を行う。

7. エンドポイントの定義

7-1 主要エンドポイント

hsCRP 濃度

7-2 副次エンドポイント

脳卒中再発

8. 統計学的評価

8-1 目標症例数の設定

本付随研究に参加する施設においては、被験者からの同意が得られる限り連続的

に全症例を研究に組み入れるものとする。PRINCE 研究⁵を参考にし、プラバスタチン投与群での2ヶ月間のhsCRP濃度の低下を0.04mg/dLと期待し、測定値のSDを0.2mg/dLと想定すると1群510例(検出力89%)が必要である。測定の欠損が15%あると想定した場合、1群600例が必要と算出される。以上を根拠に、本研究の目標症例数は全体で1,200例と計算された。

8-2 統計解析

登録時から2ヶ月までのhsCRP値の変化量に関して、2群(プラバスタチン投与群と非投与群)の間でWilcoxon rank-sum testで比較検討する。また、探索的に6ヶ月後、2年後、研究終了時までの変化量についても同様の解析を行う。さらに、共変量として性別、年齢、喫煙、BMI、脳梗塞の型、心筋梗塞またはASO及びアスピリンを含めたrank ANCOVAも実施する。ベースラインhsCRP値で5群に分け、それによって脳卒中再発率に関する傾向分析をCox比例ハザードモデルで検討する。サブグループ解析としては、アテローム血栓性脳梗塞の有無、心筋梗塞またはASOの有無、喫煙状況、性別、年齢、BMIを考えている。なお、P値は両側で計算し、 $P < 0.05$ で統計学的に有意と判定する。統計解析はSAS version 6.12で実施する。

9. 研究期間

J-STARSに同じ

10. 症例データの報告

下記のデータセンターが管理するJ-STARSデータ入力システムを用い、J-STARS症例データの報告時に各担当医師が行う。

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

1 1. 被験者の安全を確保するための事項

本研究はJ-STARS の付随研究であり、本研究へ参加することによる J-STARS 治療内容の変更はない。また、hsCRP 濃度の測定は定期的な血液検査項目に追加するものであり、採血回数が増えることもない。よって、本研究自体に伴う危険性はない。

1 2. 参考文献

1. Byington RP, et al. Reduction of stroke events with pravastatin. The prospective pravastatin pooling (PPP) project. *Circulation* 2001;103:387-392
2. Ridker PM, et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1998;98:839-844.
3. Ridker PM, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-843
4. Kuller LH, et al. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Multiple Risk factor Intervention Trial. Am J Epidemiol* 1996; 144:537-547.
5. 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* 2001; 286: 64-70.

1 3. 研究組織 (2005/3/31 現在)

主任研究者

松本昌泰 広島大学大学院脳神経内科学 教授

中央事務局

広島大学大学院脳神経内科学

〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3

電話 082-257-5201 FAX 082-505-0490

郡山達男 広島大学病院脳神経内科 講師

山下拓史 広島大学大学院脳神経内科学 助手

野村栄一 あかね会土谷総合病院神経内科 医長

プロトコル委員

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

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臨床研究運営部
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 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 財団法人住友病院 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臨床研究運営部
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	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	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・制御学講座 神経病態制御学	教授
委員	棚橋紀夫	埼玉医科大学神経内科	教授
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	国立病院機構名古屋医療センター神経内科	部長

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 早稲田大学大学院法務研究科 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	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

推進委員

委員長

篠原幸人 東海大学医学部 教授/東海大学東京病院 脳卒中・神経センター長
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

中川原謙二 医療法人医仁会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脳卒中診療部 神経内科学研究部長

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
鈴木則宏 慶應義塾大学医学部附属病院神経内科 教授

東海・北陸地区

山本纈子 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
永廣信治 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部脳神経外科 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 国立病院機構九州医療センター脳血管内科 診療部長
佐々木淳 国際医療福祉大学大学院臨床試験研究分野 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
目黒謙一 東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学 助手

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

高感度 CRP 濃度測定標準化担当委員

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

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

14. 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。

15. 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。

16. 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。

17. 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、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。