

臨床研究の説明をうけられる  
患者さまへ

「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」

医療機関名： \_\_\_\_\_

## 目 次

1.	高感度CRP とは何ですか？	197
2.	なぜこの研究が行われるのでしょうか？	197
3.	この研究はどのように行われるのでしょうか？	197
4.	何人の患者さんが参加されるのでしょうか？	197
5.	この研究の期間はどのくらいですか？	197
6.	この研究に参加することでどのような危険がありますか？	197
7.	この研究に参加することでどのような恩恵がありますか？	197
8.	プライバシーは守られますか？	198
9.	この研究に参加する義務はありますか？	198
10.	費用はどうなりますか？	198
11.	詳しい研究内容を知ることはできますか？	198
12.	この研究の資金源は何ですか？	198
13.	この研究で特許等が生み出されることはありますか？	198
14.	質問や問題が生じた場合にはどこに連絡すればいいですか？	198

同意書（患者さま用）

同意書（担当医用）

同意撤回書

## 1. 高感度CRPとは何ですか？

日常の臨床検査では、感染症や膠原病の活動性や治療効果を判定する目安としてC反応性蛋白質(CRP)と呼ばれる炎症マーカーがよく測定されます。検査感度を約10倍高めて測定できるようにしたのが高感度CRPです。高感度CRP測定値は低レベルの炎症活動を反映すると考えられており、通常の検査でCRPが陰性でも、高感度CRP濃度が上昇している方は脳卒中や心筋梗塞を起こしやすいことが報告されています。

## 2. なぜこの研究が行われるのでしょうか？

脳卒中の再発予防における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研究(Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke, J-STARS)が行われることが決まっており、J-STARSの付随研究としてこの研究を行います。海外における最近の研究によって、HMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)が高感度CRP濃度を低下させる可能性が示されましたが、一旦脳卒中を起こされた方にそれが当てはまるかどうかは不明です。そこで今回、わが国の脳卒中患者さんを対象に、スタチンが高感度CRP濃度を低下させるかどうかを調べるためにこの研究が行われます。

## 3. この研究はどのように行われるのでしょうか？

本研究は、J-STARSに参加していただいた患者さんを対象とし、J-STARSで採血した血液を用いて高感度CRP濃度を測定します。高感度CRP濃度を測定するのは、J-STARSの登録時、研究開始2ヶ月後、6ヶ月後、2年後、研究終了時です。

## 4. 何人の患者さんが参加されるのでしょうか？

J-STARS研究には約3000人、この付随研究にはそのうち約1000人の患者さんが参加する予定です。

## 5. この研究の期間はどのくらいですか？

J-STARSの研究計画に沿って5年間または研究終了日(2010年2月28日)まで本付随研究が行われます。

## 6. この研究に参加することでどのような危険がありますか？

この研究はJ-STARSの付随研究であり、研究へ参加することによるJ-STARS治療内容の変更はありません。また、高感度CRP濃度の測定は定期的な血液検査の項目に追加するものであり、採血回数が増えることもありません。よって本研究に伴う危険性は全くありません。

## 7. この研究に参加することでどのような恩恵がありますか？

この研究に参加することがあなたにとって直接の恩恵があるとは言えませんが、測定結果をお知らせすることはできます。また、私たちは研究期間中、この研究や他の研究を通して得られたあなたの健康に関する新たな情報を提供します。私たちはこの研究から得られる知見により、将来の脳卒中の患者さんにとって恩恵がもたらされることを期待しています。

## 8. プライバシーは守られますか？

この研究に関する情報はカルテに記録され、その一部は臨床研究情報センターのコンピューターに記録されます。また、あなたであることを特定できないようにした上で、研究成果を学会や医学雑誌などに報告する場合があります。しかし、いずれの場合にもあなたのプライバシーは厳重に保護され、個人的な情報が外部に漏れる心配はありません。

## 9. この研究に参加する義務はありますか？

この研究へ参加するかどうかはあなたの自由です。本研究へ参加しない場合でも何ら不利益を受けることはなく、今後の治療に影響を与えることもありません。また、この研究への参加に同意された場合でも、いつでもこれを取り消すことができ、その後の治療に差し支えることもありません。しかし、もしあなたが研究の途中でやめることを決めた場合には、あなたの担当医にお話するようにして下さい。

## 10. 費用はどうなりますか？

高感度 CRP 濃度の測定に関する費用は研究費から支出され、あなたのご負担はありません。

## 11. 詳しい研究内容を知ることはできますか？

ご希望があれば、他の患者さんのプライバシーやこの研究の独創性に支障がない範囲で研究の実施計画書などをお見せします。

## 12. この研究の資金源は何ですか？

この研究は厚生労働省の助成金で行われ、一部に先端医療振興財団の支援を受けて行われます。研究の結果に関わらず、それが厚生労働省や先端医療振興財団に何ら利益や損害を与えることはありません。

## 13. この研究で特許等が生み出されることはありますか？

この研究は薬剤の適応拡大を目的とするものではなく、従って、研究成果によって特許等が生み出されることはありません。

## 14. 質問や問題が生じた場合にはどこに連絡すればよいですか？

この研究についてお聞きになりたいことや、説明を受けたいことがある場合は、遠慮なく下記の担当医または研究の中央事務局までご連絡下さい。

病院名 : \_\_\_\_\_

診療科 : \_\_\_\_\_

担当医 : \_\_\_\_\_

電話番号 : \_\_\_\_\_

中央事務局：広島大学医学部・歯学部附属病院脳神経内科 郡山達男

〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3

電話 082-257-5201、FAX 082-505-0490

## 同意書（担当医用）

病院 病院長殿

---

私は「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」において、下記の項目について担当医より説明を受け、理解いたしました。そこで、今回、この研究に参加することに同意します。

### 記

1. 研究の目的と方法
2. 研究に参加することの恩恵と危険性
3. 私が同意しない場合であっても、不利益は受けないこと
4. 私が同意した場合でも、不利益なくそれを撤回できること
5. その他、人権の保護に関する事項
6. 医療費について

同意年月日 平成 年 月 日

本人： 住所

---

氏名 \_\_\_\_\_ 印（又は自署名）

生年月日 \_\_\_\_\_ 年 月 日生

## 同意書（患者様用）

病院 病院長殿

私は「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」において、下記の項目について担当医より説明を受け、理解いたしました。そこで、今回、この研究に参加することに同意します。

### 記

1. 研究の目的と方法
2. 研究に参加することの恩恵と危険性
3. 私が同意しない場合であっても、不利益は受けないこと
4. 私が同意した場合でも、不利益なくそれを撤回できること
5. その他、人権の保護に関する事項
6. 医療費について

同意年月日 平成 年 月 日

本人： 住所

氏名 \_\_\_\_\_ 印（又は自署名）

生年月日 \_\_\_\_\_ 年 月 日生

## 同意撤回書

\_\_\_\_\_  
病院 病院長殿

私は「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」へ参加することに同意しましたが、同意を撤回します。

同意撤回年月日 平成 年 月 日

本人： 住所

\_\_\_\_\_  
氏名 \_\_\_\_\_ 印（又は自署名）

生年月日 \_\_\_\_\_ 年 月 日生

## 松本班における高感度 CRP 値の互換性の検討について

2004.01.28

大阪府立健康科学センター 中村 雅一

松本班(脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬 HMGCoA 阻害薬の予防効果に関する研究)では、有力な炎症マーカーの一つと期待される高感度 CRP(hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein)が本研究の重要な測定項目とされ、複数の施設で測定されます。CRP の測定は世界的に標準化の対象とされていますので、測定法間や測定施設間での測定値のバラツキは少ないと推測されます。しかし、これはあくまでも推測に過ぎません。標準化に関する論文はあまり多くはありませんが、最近発表された論文の中では、CDC の Dr. Kimberly 等による”Standardization of Immunoassays for Measurement of High-Sensitivity C-reactive Protein. Phase I: Evaluation of Secondary Reference Materials”(Clinical Chemistry, 49:4, 611-616, 2003)が参考になると思われます。今後、本研究班で収集される測定値の解析を円滑に進め、且つ、誤った判断を回避するためにも、複数の施設で測定される hsCRP の測定精度を明らかにすることは避けて通れない関門であります。そこで、本班と致しましては、高感度 CRP の施設間の互換性を目標とする外部精度管理を、以下に記す実施要領に従って、原則として年に 2 回、実施する予定であります。

精度管理の重要性につきまして、ご理解の上、ご協力頂きます様をお願い申し上げます。

## 〔実施要領〕

- ① 高感度 CRP の施設間の互換性の検討を目標として脱脂処理された外部精度管理血清は、1 測定日当り 5 濃度の血清 (血清量は 1mL) を一組として、5 日間 (計 25 本)、各濃度についてアトランダムに 4 重測定(n=4)して下さい。ここに、アトランダムとは、今回お送りした外部精度管理血清を患者検体と同じ取り扱いをして測定するという意味です。測定成績は表 1 (外部精度管理血清の測定結果) に記入し、下記宛てに FAX(06-6973-3574)でご報告下さい。ご質問があれば、中村宛のメール(xnakamura@kenkoukagaku.jp)でお願いします。

測定成績の報告先：〒537-0025 大阪市東成区中道 1-3-2

大阪府立健康科学センター 脂質基準分析室

中村 雅一

TEL=06-6973-5582

FAX=06-6973-3574

Email=xnakamura@kenkoukagaku.jp



- ② 本班における高感度 CRP の外部精度管理と内部精度管理の実施に関する統計学的背景は、分析施設の CV を 2% と仮定し、Detective Difference を 1% から 5% に 5 段階に設定して、Statistical Power を 80%、両側有意水準 0.05 レベルで検出することを目標に、分析施設には出来る限り精度管理の負担を小さくするように配慮して、設計されています。このことから、外部精度管理と内部精度管理共に、ここにお願ひした内容は最低限必要とされる水準ですので、記載された条件を守って分析し、測定値をそのままご報告頂きます様にお願い致します。
- ③ 外部精度管理血清の配送予定日は、本班の中央事務局を通じて標準化参加施設に通知いたします。外部精度管理血清は、ドライアイスで凍結され、ヤマト運輸の宅急便タイムサービスにより、配送翌日の午前 10 時頃、各施設に到着する“予定”です。検体の保存は、測定の前まで、 $-70^{\circ}\text{C}$ 以下で凍結保存して下さい。
- ④ 外部精度管理血清を測定された 5 日間を含めて、最近 20 日間の各施設における内部精度管理血清の測定日当り 1 個の測定値( $n=1$ )を表 2 (内部精度管理血清の測定値)に記入して、外部精度管理成績と同時に、FAX(06-6973-3574)でご報告下さい。内部精度管理血清を 1 日に 2 個以上測定している場合には、その中から無作為に 1 個の測定値を選択して、表 2 に記入して頂いて結構です。
- ⑤ 標準化参加施設から外部精度管理と内部精度管理の測定成績が揃いましたら、解析・評価を致します。外部精度管理血清の測定精度に関する評価基準は、世界的に認められた判定基準がまだ存在しません。そこで、暫定的に目標値の $\pm 10\%$ に設定します。この暫定目標値は、今回の互換性の検討作業を通じて、変動する可能性があります。Dade Behring 社の分析装置を使用する施設の測定値が目標値と比較して $\pm 15\%$ 以上乖離した場合には、原則として Dade Behring 社 (ご相談担当者: デイド ベーリング株式会社マーケティング部、斉藤憲祐、〒164-8603 東京都中野区本町 2-46-1、中野坂上サンブライイトツイン 11F、TEL=03-5352-6277、FAX=03-5352-6330、E-mail: Kensuke\_Saito@dadebehring.com) にご相談下さい。Dade Behring 社からは、精度管理上の問題が発生した場合、機器、試薬、測定条件、試料、操作法、メンテナンスなどのあらゆる方向からの支援を受けられます。
- ⑥ 報告の締め切りは、検体を受け取ってから 1 ヶ月後と致します。測定成績は、FAX でご報告ください。
- ⑦ 1 回目の精度管理の実施から 6 ヶ月後に、2 回目の精度管理を実施して頂く予定です。以上、よろしくお願ひ申し上げます。

分析施設名 \_\_\_\_\_

精度管理担当者 \_\_\_\_\_

精度管理担当者への連絡方法

住所 〒 \_\_\_\_\_

Tel \_\_\_\_\_

Fax \_\_\_\_\_

Email \_\_\_\_\_

hsCRP の検査機器 \_\_\_\_\_

hsCRP の測定試薬 \_\_\_\_\_

キット名 \_\_\_\_\_

現在使用中の測定試薬のロット番号と有効期限

ロット番号 \_\_\_\_\_

有効期限 \_\_\_\_\_

キットメーカー \_\_\_\_\_

キット名 \_\_\_\_\_

現在使用中の測定試薬のロット番号と有効期限

ロット番号 \_\_\_\_\_

有効期限 \_\_\_\_\_

キットメーカー \_\_\_\_\_

校正用血清（キャリブレーター）

血清の名称 \_\_\_\_\_

製造メーカー \_\_\_\_\_

現在使用中のロット番号 \_\_\_\_\_

現在校正中の濃度 \_\_\_\_\_

表1 外部精度管理血清の測定結果（単位は、ug/dLで記入して下さい）

検体番号⇒	検体番号= 単位=ug/dL	検体番号= 単位=ug/dL	検体番号= 単位=ug/dL	検体番号= 単位=ug/dL	検体番号= 単位=ug/dL
測定年月日	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.
測定年月日	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.
測定年月日	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.
測定年月日	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.
測定年月日	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.

内部精度管理血清

内部精度管理血清の名称 \_\_\_\_\_

製造メーカー \_\_\_\_\_

現在使用中のロット番号/有効期限 \_\_\_\_\_

メーカー記載濃度 \_\_\_\_\_

表 2 内部精度管理血清の測定値 (外部精度管理血清を測定した日に○印を付けて下さい)

No.	測定年月日	測定値(n=1, unit=ug/dL)
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		

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

*Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke (J-STARS)*



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

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

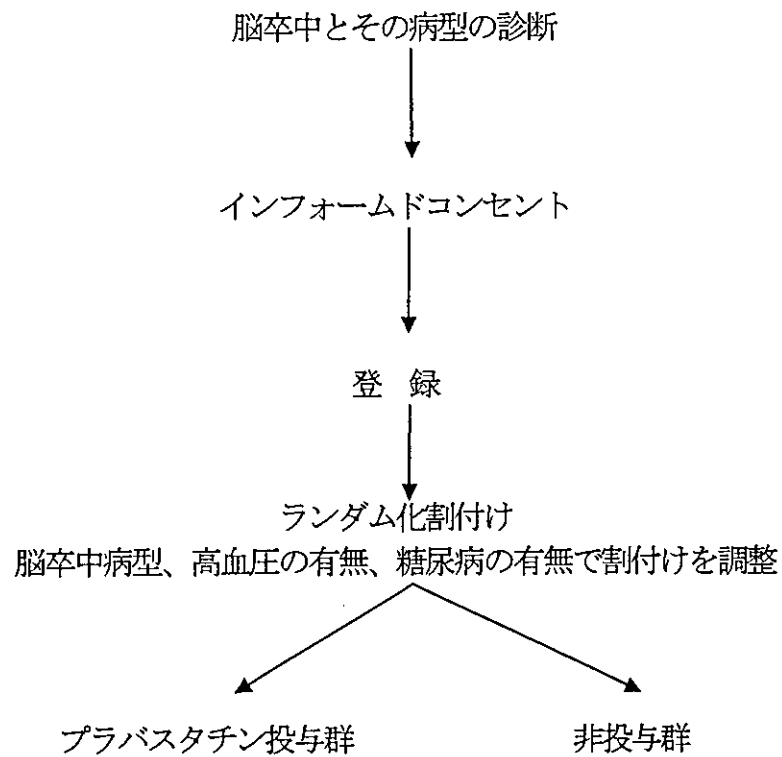
0.	シェーマ.....	209
1.	目的.....	210
2.	背景.....	210
3.	試験薬剤.....	210
4.	適格規準.....	210
5.	登録割付.....	211
6.	観察項目・時期・方法.....	211
7.	エンドポイントの定義.....	212
8.	統計学的評価.....	212
9.	研究期間.....	213
10.	症例データの報告.....	213
11.	被験者の安全性を確保するための事項.....	214
12.	参考文献.....	214
13.	研究組織.....	215
14.	結果の発表と出版.....	218
15.	研究の終了.....	218
16.	プロトコルの承認.....	219
17.	プロトコルの変更.....	219
付録 1. 参加施設と検査担当者の選定.....		220
付録 2. 頸動脈エコー検査画像の解析.....		220

## 0. シェーマ

目標症例数：800 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：総頸動脈内中膜複合体厚

副次エンドポイント：プラークスコア、プラーク数、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) 還元酵素阻害薬の総頸動脈内中膜複合体厚へ及ぼす効果を明らかにすること

## 2. 背景

超音波によって描出される、頸動脈の血管内腔と高エコー輝度を示す血管外膜に挟まれた低エコー領域は、病理所見との対比から内膜と中膜を合わせた部分に相当することが明らかにされ<sup>1</sup>、内中膜複合体と呼ばれる。その厚さである内中膜複合体厚 (intima-media complex thickness, IMT) は動脈硬化の指標となることや、心血管事故の危険性を反映することが報告されている<sup>2</sup>。一方、HMG-CoA 還元酵素阻害薬の投与による LDL コレステロール値の低減が、IMT の退縮と関連したという欧米からの報告が散見されるが<sup>3,7</sup>、本邦からの報告は限られている<sup>8</sup>。

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討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 IMT 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

### 4-1 選択規準

- 1) J-STARS の選択規準を満たすこと
- 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

#### 4-2 除外規準

- 1) J-STARS の除外規準に該当する患者
- 2) 頸部腫瘍や斜頸等で頸動脈エコー検査の施行が困難な患者
- 3) 頸動脈内膜剝離術後または頸部への放射線照射後の患者

### 5. 登録割付

J-STARS プロトコルに記載のとおりである。

### 6. 観察項目、時期、方法

#### 6-1 観察項目

総頸動脈球部移行部から心臓側へ2cmの区間における総頸動脈遠位壁のmean IMT (右、左、左右の平均)、同部位におけるプラークを含めたmaxIMT、総頸動脈の全観察領域におけるプラークを含めたmaxIMT (右、左、左右の平均)、プラークスコア、プラーク数

#### 6-2 観察時期

J-STARS への登録時、1年後、2年後、3年後、4年後\*、5年後\*、研究終了時

\*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観察と報告の必要は無い。

#### 6-3 観察方法

頸動脈エコーは、国立循環器病センター内に設置するエコー研究事務局から本研究に資する技量を有しているとの認定を受けた者が行う(付録1参照)。

被験者を臥位または座位の姿勢とし、前斜位アプローチで左側総頸動脈球部移行部を含め、総頸動脈遠位部の長軸像を描出する。その際、総頸動脈遠位壁におけるIMTが鮮明に描出されるように注意する。次に、左総頸動脈の観察可能な範囲を、心臓側から球部移行部まで短軸像でスキャンしながら観察する。プラーク(1.1mm以上のIMT)が見つかった際には、プラーク毎にプラーク部位の短軸像とプラークを最もよく描出できる長軸像を追加して記録する。なお、前斜位アプローチが困難な症例では側方や後斜位アプローチも可とする。同様の観察を右側総頸動脈で行う。

検査は全て、動画として (S-) VHS ビデオテープに記録する。動画記録時には J-STARS 登録番号、被験者識別番号、測定時期、検査側、およびアプローチ方法を画像上に明示する。ただし、各施設独自の患者番号を加えて付してもよい。なお、観察項目の計測は、エコー研究事務局で専任の担当者が行うため(付録2参照)、各施設での計測は必要ない。

## 7. エンドポイントの定義

### 7-1 主要エンドポイント

総頸動脈内中膜複合体厚

### 7-2 副次エンドポイント

プラークスコア、プラーク数

脳卒中再発 (J-STARS プロトコル参照)

## 8. 統計学的評価

### 8-1 目標症例数の設定

本付随研究の参加施設においては、患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。CAIUS 研究<sup>6</sup>及び LIPID 研究<sup>7</sup>のデータをもとに、プラバスタチン投与群では3~5年間で maxIMT が 0.013~0.014mm 減少し、非投与群では 0.031~0.048mm 増加することが予想される。これらのデータをもとに、研究終了時における2群間の maxIMT の差を 0.04mm、その SD を 0.17mm と想定すると、1群 336 例が必要(検出力を 86%) と計算される。更に、最終報告時における IMT 測定値の欠損が 15% あると想定し、1群 400 例、全体で 800 例を本研究の目標症例数とした。

### 8-2 統計解析

総頸動脈球部移行部から心臓側へ2cmの区間における総頸動脈遠位壁の mean IMT (右、左、左右の平均)、同部位におけるプラークを含めた maxIMT (右、左、左右の平均)、総頸動脈全観察領域におけるプラークを含めた maxIMT (右、左、左右の平均)、これらの9つのパラメータを主要な評価項目とする。さらに、副次的な評価項目としてプラーク

ク数とプラークスコアを取り上げる。これらの項目に関して Repeated measures ANOVA 解析を実施する。その際、説明変数は割付群（プラバスタチン投与群 vs. 非投与群）とする。登録時から 3～5 年追跡時における最終値への変化量に関しては、Wilcoxon rank-sum test で検討する。また探索的に、登録時から各時点への変化量についても Wilcoxon rank-sum test を実施する。さらに、登録時 IMT による 5 群を設け、登録時 IMT 値による脳卒中再発率の傾向分析を Cox 比例ハザードモデルで実施する。サブグループ解析としては、年齢、血圧値（収縮期、拡張期）、総コレステロール値、LDL 値、クレアチニン値、脳梗塞病型、喫煙状況、性別、糖尿病などを考えている。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。ただし、中間解析は行わない。

## 9. 研究期間

J-STARS に同じ

## 10. 症例データの報告

各年度の初めに、予定症例数に応じて必要な本数のビデオテープが下記のエコー研究事務局から各施設へ送られる。研究担当医師または検査担当者は、「6-3 観察方法」に規定された方法で頸動脈エコー検査を実施し、その所見を録画したビデオテープを当該年度末（3月31日）までにエコー研究事務局へ郵送または宅配便にて返送する（料金着払いとしてもよい）。その際、J-STARS データ入力システム上に表示される「登録番号」、「被験者識別番号」、「イニシャル」をビデオテープのラベル上に明示する。ただし、割付け群（プラバスタチン投与群 vs. 非投与群）の別をラベル上に記してはならない。なお、ビデオテープ容量が許す限り、1本のテープに複数症例分のデータを記録してもよい。

エコー研究事務局

国立循環器病センター 内科脳血管部門 峰松一夫

〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1

E-mail kminemat@hsc.nvc.go.jp TEL 06-6833-5012 FAX 06-6835-5267

エコー研究事務局の評価担当者は、専用のソフトウェアを用いて「6-1 観察項目」に規定