

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
(臨床研究実施チームの整備)

平成 16 年度 総括研究報告書

主任研究者 北 徹

平成 17 年 4 月

目 次

I. 総括研究報告

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(臨床研究実施チームの整備)	----- 1
---	---------

北 徹

(資料.1) 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のプロトコール (2つのサブスタディを含む)	----- 5
---	---------

(資料.2) 患者説明文書 (統合版)	----- 55
---------------------	----------

(資料.3) 文献	
-----------	--

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）

（総括）研究報告書

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（臨床研究実施チームの整備）

分担研究者 北 徹

京都大学大学院医学研究科内科系専攻内科学循環器内科学教授

研究要旨

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」の最終プロトコルの決定、倫理委員会での承認を受け、症例登録を開始した。この研究事業の実施において、本研究事業で組織した臨床研究実施チームの若手医師と研究協力者（Clinical Research Coordinator = CRC）は京都大学医学部附属病院 4 診療科の症例全ての登録・追跡データ入力などを担当した。平成 16 年度には 5 症例を「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」およびその 2 つのサブスタディ全てに登録した。この研究事業の症例登録期間は、最終的に 2006 年 2 月 28 日までに延長されたため、本事業終了後も、本研究事業を通して育成した若手医師、CRC は、引き続き研究に参加予定である。一方で、本研究事業が終了した後は、他の多施設共同臨床研究にも参加し、本研究事業の成果をさらに発展・活用していくものと思われる。

A. 採択された循環器疾患等総合研究事業での研究概要

わが国の死亡原因のうち、悪性腫瘍および心疾患が増加しているのに対して、脳血管疾患による死亡はほぼ横ばいの状態になっている。しかし、脳血管疾患は、いまだに日本人の主要な死亡原因であるだけでなく、その受療率は近年においても増加を続けている。さらに、脳血管疾患は、わが国の要介護の患者の原因疾患の第一位でもある。こうした背景から、脳血管疾患の予防・治療法の開発のために研究事業「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」が計画された。今年度は、京都大学医学部附属病院でも、その実施が 2 つの付随研究とともに倫理委員会により承認され、症例登録を開始した。この事業は、同意日に発症後 1 ヶ月以上 3 年以内である心

原性脳塞栓症以外の虚血性脳卒中患者を対象に、非盲験ランダム化比較試験により、HMG-CoA 還元酵素阻害薬プラバスタチン 10mg/日投与の脳卒中再発予防効果を無治療群と比較・検討するものである。登録期間は 2004 年 3 月からの 2 年間となっており、全登録症例を試験終了時または死亡時まで追跡する（平均追跡期間：4 年間）。主要評価項目は、TIA を含む脳卒中の再発で、副次評価項目は病型別脳卒中再発、心筋梗塞発症、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、認知機能低下度である。参考に資料 1 として、プロトコルの詳細を添付する。

本事業は、この研究事業への参加を通して臨床研究を遂行する研究実施体制を整備し人材を育成するためのものであり、本研究実施チームは、この研究事業およびその

付随研究である「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」、「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1参照)の京都大学医学部附属病院での実施を担当した。本年度は、指導医師の教育・指導のもとに、若手医師・CRCが実際に症例の登録、施設内でのデータ管理を行った。

B. 採択された循環器疾患等総合研究事業での研究実績

平成16年度に当臨床研究実施チームでは、「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「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」、「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」に5症例を登録し、登録後のデータ管理・追跡を担当した。これらの研究事業の症例登録期間は、2006年2月28日までと予定されており、当チームは、今後も京都大学医学部附属病院での症例登録と追跡調査を継続して担当することになっている。

(倫理面への配慮)

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」は、Good Clinical Practice (GCP)に基づき実施され、独立したモニタリング委員会が試験の安全性・有効性について、第三者の立場でモニタリングを行うことになっている。試験期間中ないしは試験終了後30日以内に重篤な有害事象が発生した場合、被験薬との因果関係の有無に関わらず、担当医師は3日以内に主任研究者へ電話またはFAXで連絡し、その後、詳細な文章にて、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。試験参加候補者へのインフォームドコンセントは患者説明文書(資料2)を用いて行い、そのなかで、被験者(不可能な場合にはその家族)には、HMG-CoA還元酵素阻害薬の副作用や合併症を十分説明し、理解を得た上で、同意を得る。試験に不参加の場合でも決して患者に不利益が生じないようにする。記号化などにより、被験者の個人情報保護には十分に配慮し、患者情報はデータセンター(神戸臨床研究情報センター)で厳重に管理する。

なお、当臨床研究実施チームが参加して行なわれる臨床研究は全て研究実施施設の倫理委員会の承認を得た上で行なわれている。

C. 考察

脳血管疾患発症における危険因子としての高脂血症の意義と高脂血症治療による発症リスクの低下については、冠動脈疾患に比べると明確に示されていない。HMG-CoA還元酵素阻害薬の投与は、冠動脈疾患を有する患者やその高リスク患者において、死亡、全心血管イベントとともに脳卒中の発症もプラセボ群に比べ有意に抑制することは、これまでも4S、Heart Protection Study (HPS)など、いくつかの大規模臨床試験で示されてきた。しかしながら、脳血管疾患既往者におけるHMG-CoA還元酵素阻害薬の再発予防効果の有無は不明である。2004年に報告されたHPSの副解析では、約20,000例の対象患者のなかで脳血管疾患の既往がある3,280例での解析を行ったところ、脳卒中の発症頻度はHMG-CoA還元酵素阻害薬シンバスタチン投与群とプラセボ群でほぼ同一であった。このように、HPSの副解析は、HMG-CoA還元酵素阻害薬の脳卒中再発予防効果に限れば否定的な結果を示した。さらに、HPSの被験者をLDL-CHOの値によってほぼ似たような症例数の3つの集団に分け脳卒中の

発症を比較したところ、最も血中 LDL-CHO 値が高い集団 (LDL-CHO \geq 135 mg/dL) のみシンバスタチン群とプラセボ群で有意差が無かった (他の 2 つの集団ではいずれもシンバスタチン群で脳卒中の発症が有意に少なかった)。これは、高齢者の高リスク患者で、HMG-CoA 還元酵素阻害薬プラバスタチンの心血管イベント抑制効果を調べた Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) study における結果 (プラバスタチンの投与は脳卒中発症を有意に抑制しなかった) と同様に、HMG-CoA 還元酵素阻害薬による脂質 (LDL-CHO) 降下治療の脳卒中予防効果に疑問を抱かせる結果であるといえる。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」は、この疑問に答える日本人におけるエビデンスを示すことになるであろう。そのプロトコルでは、試験対象者の血清総コレステロール値が 180mg/dL 以上、240mg/dL 以下となっており、この辺りの血清総コレステロール値の HMG-CoA 還元酵素阻害薬服用者では、血清総コレステロール値による層別解析で、コレステロールレベルと脳血管障害の発症頻度が相関しないとの報告もあり、HMG-CoA 還元酵素阻害薬に虚血性脳卒中再発予防効果があるとすれば、それは、コレステロールレベルの降下作用ではなく、コレステロール降下作用とは別の作用による効果である可能性がある。

「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」とその付随研究の最終プロトコル策定と倫理委員会通過には予想外の困難があり、予定以上の時間が費やされたこともあり、症例登録開始が遅れたため、本研究事業はいまだ症例登録期間の最中であるが、今後、「臨床研究実施チームの整備」事業で育成された若手医師・CRC の活躍により、着実な成果をあげることが期待され

る。

D. 健康危険情報

なし

E. その他実施した臨床研究・治験の概要及び実績

わが国における大規模な虚血性心疾患のアウトカム研究である「日本における経皮的冠動脈インターベンション (PCI) および冠動脈バイパス手術 (CABG) のレジストリー」は、平成 16 年度末までに約 4,000 症例の登録と PCI/CABG 施行後 1 年の追跡データの入力を行った。このうち、平成 16 年 11 月までにデータ収集した約 2,600 症例を対象として、中間解析を行い、解析項目等について検討を行った。本研究は、平成 12 年 1 月から平成 14 年 12 月までの 3 年間に PCI または CABG を施行された症例について、施行時の基礎データと最終的に施行 5 年後までの追跡結果に基づいた予後・治療成績調査を行ない、わが国の虚血性心疾患の長期予後、低左心機能例や糖尿病合併例など重症例での PCI と CABG の治療成績・長期予後の違い、PCI 及び CABG 後の薬物治療の実際、施設環境による治療成績・長期予後の違いなどを調査・検討するものである。当臨床研究実施チームの若手医師・CRC は、各施設に出向き、症例の登録・データ入力に協力している。また、低左室機能症例において、心室性不整脈イベントのリスクの層別化を行うことを目的とした PREVENT-SCD 研究を京都大学が中心となり、平成 16 年度に開始したが、その中央事務局業務にも当臨床研究実施チームは参加している。この研究は、左室駆出率が 40% 以下の低左室機能症例に対してホルター心電図や T Wave Alternance (TWA) などの検査を施行し、その後のイベントを追跡することにより、低左室機能症例の中でもより心室性不整脈イベントのリスクが高いグループを抽出する方法を確立しようというもので、いくつかの付随

研究も伴っている。目標登録症例数は2,000例である。平成17年4月4日現在で99例の症例が登録されている。そのほか、他の施設主導の虚血性心疾患を対象とした多施設共同臨床研究であるJ-CAD（平成16年度中に症例の追跡期間が終了）、慢性心不全による入院患者を対象に予後や治療法を調べるJCARE-CARD、慢性心不全患者に対するβ遮断薬カルベジロールの至適用量を決定する目的で行われているJ-CHF、急性心筋梗塞に対する血栓吸引術の有効性を検討するVAMPIRE試験の京都大学での症例登録にも協力している。

このように、当臨床研究実施チームは、「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」事業以外では、主として京都大学循環器内科が参加している多施設共同大規模試験の実施に協力しているが、そのほかにも、分担研究者 北徹や臨床研究実施チームの指導医師 木村剛が参加し京都大学循環器内科で実施された臨床研究の多くに協力した（資料3.文献参照）。

治験に関しては、TRK-100STPの原発性肺高血圧症、膠原病に伴う肺高血圧症患者に対する第II相非盲検下・非対照臨床試験にも協力しており、現在までに2症例が登録されている。また、再発性致死的心室性不整脈患者を対象にAMDivの有効性及びに安全性を検討することを目的とする「AMDiv（塩酸アミオダロン注射剤）の致死性心室性不整脈に対する第II相非盲検

下・非対照臨床試験」の京都大学での症例登録にも参加したが、この治験では適格症例を認めなかった。

F. 論文（資料3）

1) Horiuchi H, Kita T, Mabuchi H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Sasaki J, Shimamoto K, Itakura H; J-LIT Study Group. Primary cardiovascular events and serum lipid levels in elderly Japanese with hypercholesterolemia undergoing 6-year simvastatin treatment: a subanalysis of the Japan lipid intervention trial. J Am Geriatr Soc. 52:1981-1987, 2004.

2) Taniguchi R, Sato Y, Yamada T, Ooba M, Higuchi H, Matsumori A, Kimura T, Kita T. Combined measurements of cardiac troponin T and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with heart failure. Circ J. 68:1160-1164, 2004.

3) Saito N, Kimura T, Odashiro K, Toma M, Nobuyoshi M, Ueno K, Kita T, Inoue K. Feasibility of the Inoue single-branched stent-graft implantation for thoracic aortic aneurysm or dissection involving the left subclavian artery: short- to medium-term results in 17 patients. J Vasc Surg. 41:206-212, 2005.

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

2002年10月12日 初版作成
2003年02月04日 一部改訂
2003年04月23日 一部改訂
2003年06月11日 一部改訂
2003年08月11日 一部改訂
2003年11月12日 一部改訂
2003年12月23日 一部改訂
2005年 1月15日

全体会議用に研究組織のみ修正

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)
(H16—循環器 (生習) —003)

目次

0.	シエーマ	3
1.	目的	4
2.	背景と根拠	4
3.	試験薬剤	4
4.	適格規準	5
5.	本試験で用いる脳卒中病型の定義と診断規準	6
6.	登録割付	9
7.	治療計画	9
8.	治療中止規準	10
9.	観察・測定項目	12
10.	研究カレンダー	14
11.	エンドポイントの定義	15
12.	統計学的評価	16
13.	研究期間	17
14.	症例登録	17
15.	症例報告	18
16.	被験者の安全を確保するための事項	19
17.	参考文献	21
18.	付随研究	22
19.	研究組織	22
20.	結果の発表と出版	25
21.	試験の終了	25
22.	プロトコルの承認	26
23.	プロトコルの変更	26

[付録]

重篤な有害事象に関する報告書

添付文書

患者さんへの説明文書・同意書・同意撤回書

症例登録と報告の書式（見本）

各種評価表〔NIHSS、modified Rankin Scale、Barthel Index、痴呆の診断規準（DSM-III-R）、臨床痴呆評価尺度（CDR）、MMSE〕

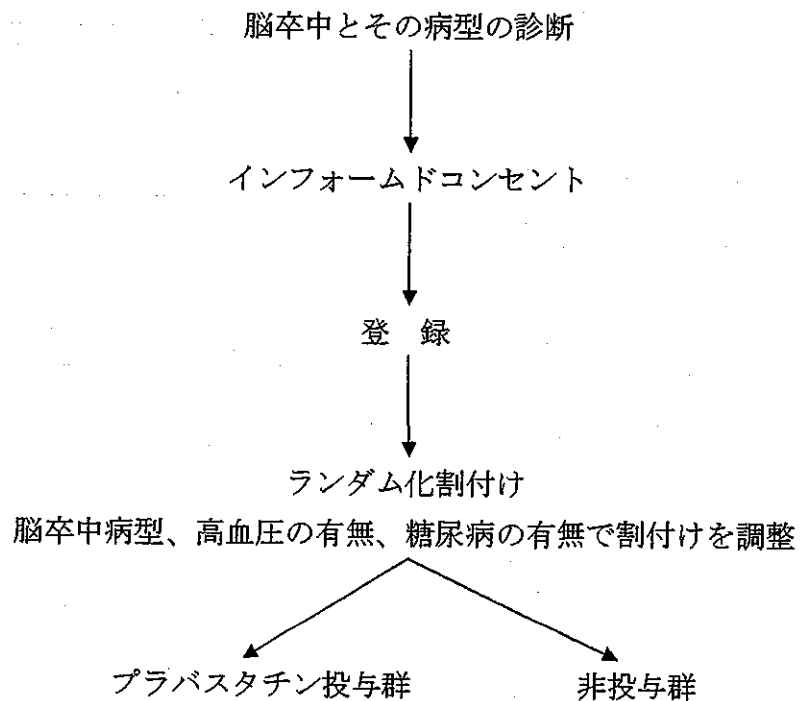
倫理委員会承認の報告書、新規ユーザー登録依頼書

1. シェーマ

目標症例数：3000 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：脳卒中再発（TIA を含む）

副次エンドポイント：病型別脳卒中再発、心筋梗塞発症、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

1. 目的

虚血性脳卒中患者において 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) 還元酵素阻害薬の再発予防効果と安全性を評価し、脳卒中予防における同薬の意義を確立すること。

2. 背景と根拠

急速な高齢化が進行しているわが国において、脳卒中は主要な死因であるだけでなく、寝たきりや痴呆を含む要介護の原因疾患の第一位でもある。欧米を中心とする多くの研究により、抗血小板薬や抗凝固薬、降圧薬が虚血性脳卒中の予防に一定の効果を有することが示された^{1,2}。しかしながら、その予防効果はとても満足のいくものではなく、新たな予防戦略の確立が望まれる。

HMG-CoA還元酵素阻害薬は、強力な脂質低下作用に加え、動脈硬化抑制作用³、抗炎症作用⁴、痴呆予防効果⁵を有することが報告されており、心血管疾患の予防におけるその潜在的有用性が注目されている。実際、過去の臨床試験では本薬が冠動脈疾患の予防に有用であることが示され、冠動脈疾患患者では脳卒中の相対危険度をも 20～30%低下させることが報告された⁶⁻¹¹。最近では、心血管危険因子を有する欧米人約 20,000 人を対象に、この種の薬剤が脳卒中発症の相対危険度を 27%減少させることが報告されている¹²。ただし、既に脳卒中を発症した患者における同薬の再発予防効果は明らかでなく、冠動脈疾患や脳卒中の発症率、生活習慣が異なる日本人に欧米人のデータがあてはまるか否かは不明である。また、これまでの研究では発症した脳卒中病型も明らかにされていない。

これらの背景をふまえ、我々は、HMG-CoA 還元酵素阻害薬の脳卒中再発予防における有効性と安全性を検証するためのランダム化比較試験を企画した。

3. 試験薬剤 (添付文書参照)

プラバスタチン

a. 概要

プラバスタチンはコレステロール生合成系の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を特異的に阻害し、他の生合成段階には影響を与えない。また、プラバスタチンナトリウムは本酵素の基質である HMG-CoA と類似構造を有するため、HMG-CoA に対する作用は拮抗的である。その作用はコレステロール合成の主要臓器である肝臓、小腸に選択的であり、血清コレステロール値を速やかにかつ強力に低下させ、血清脂質を改善させる。水に溶けやすく、無水酢酸またはジエチルエーテルにほとんど溶けない。

b. 副作用

総症例 11,224 例中 329 例 (2.93%) に副作用が認められ、その主なものは発疹、下痢、胃不快感等であった。横紋筋融解症、肝障害、黄疸、血小板減少、ミオパシー、末梢神経障害、過敏症を含む重大な副作用の報告がまれにあるが、頻度は不明である。なお、欧米における臨床試験では、本薬による横紋筋融解症の発現は 9895 例中 0 例であった。

c. 薬理

添付文書に記載

4. 適格規準

4-1 選択規準

- 1) 心原性脳塞栓症以外の虚血性脳卒中と診断され、同意日に発症後 1 ヶ月以上 3 年以内であること
- 2) 同意日に年齢が 45 歳以上 80 歳以下であること
- 3) 高脂血症と診断されていること
- 4) 同意日前 30 日以内に HMG-CoA 還元酵素阻害薬を服薬していないこと
- 5) 同意日前 30 日以内に血清コレステロール値が 180mg/dl 以上 240mg/dl 以下であること
- 6) 外来通院が可能と判断されること
- 7) 本試験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) 特殊な原因による脳梗塞患者 (5-6a 参照)
- 2) 冠動脈疾患を有し、かつ、HMG-CoA 還元酵素阻害薬の投与が必要と考えられる患者
- 3) 出血性素因、血液凝固異常あるいは出血性疾患 (脳出血、クモ膜下出血、活

動性消化性潰瘍など)を合併している患者

- 4) 血小板減少症を有する患者 (同意日前3ヶ月以内に血小板数 ≤ 10 万/mm³)
- 5) 肝機能障害患者(同意日前3ヶ月以内にAST(GOT)またはALT(GPT)が100 IU/L以上)
- 6) 腎機能障害を合併している患者 (同意日前3ヶ月以内に血清クレアチニン ≥ 2.0 mg/dl)
- 7) 試験期間内に手術予定がある患者
- 8) 治療を要する悪性腫瘍を有する患者
- 1) 他の臨床試験に参加している患者
- 2) 担当医師の判断により、当試験への参入が不適切と考えられる患者

5. 本試験で用いる脳卒中病型の定義と診断規準

TOAST分類¹³の規準に則って脳卒中病型を診断し (表1参照)、診断名にはNINDS分類¹⁴の病型を用いる。

5-1 アテローム血栓性脳梗塞

主幹脳動脈やその皮質枝における動脈硬化性狭窄(>50%)や閉塞が原因で発症する脳梗塞。臨床症状には皮質障害 (失語、無視、運動機能制限など)、或いは、脳幹や小脳の機能障害が含まれる。MRI/CT上、大脳皮質、小脳、脳幹、大脳皮質下に1.5cmを超える梗塞巣があり、かつ、超音波や血管撮影で50%を超える狭窄が頭蓋内外の動脈にあることが必要である。同時に、心塞栓源の存在は否定されていなくてはならない。従って、超音波や血管撮影の所見が正常ないし軽微な場合には本病型を診断してはならない。間欠性跛行や当該血管領域における一過性脳虚血発作 (TIA) (5-7参照)の既往、頸動脈雑音、橈骨動脈の拍動消失は本病型の診断を支持する。

5-2 心原性脳塞栓症

心腔内に生じた塞栓が原因と考えられる脳梗塞。本病型の診断に際しては、必ず1つ以上の心塞栓源が同定されていなくてはならない。心塞栓源には、左房内血栓、持続性/突発性心房粗細動、陳旧性心筋梗塞、人工弁、静脈系塞栓源を有する心腔内右左シャントなどが含まれる (表2参照)。臨床症状やMRI/CT所見はアテローム血栓性脳梗塞に類似するが、頸動脈や主幹脳動脈に血栓や塞栓の原因となり得る病変があってはならない。心塞栓源を有し、他に脳梗塞の

原因が認められない患者も本病型に含める。複数の血管領域にわたる TIA や脳卒中、ないし、全身塞栓症の既往は本病型の診断を支持する。

5-3 ラクナ梗塞

古典的なラクナ症候群 (pure motor, pure sensory, sensorimotor, ataxic hemiparesis, dysarthria-clumsy hand) を呈する脳梗塞で、皮質症状を呈してはならない。MRI/CT は正常、または、症状と合致する 1.5cm 未満の病変が脳幹部や大脳皮質下に存在することが条件である。ただし、心塞栓源や同側の頭蓋外動脈に 50%を超える狭窄があってはならない。糖尿病や高血圧の既往は本病型の診断を支持する。

5-4 脳出血

頭部 MRI/CT 上、大脳、小脳、脳幹部に血腫やその癒痕を有し、その病変分布が患者の神経症状と合致することをもって診断する。ただし、塞栓性脳梗塞後にみられる出血性梗塞は本病型に含めない。

5-5 クモ膜下出血

突発する頭痛によって発症し、頭部 MRI/CT にてクモ膜下腔に血腫を認めることによって診断する。

5-6 その他の原因または分類不能の脳卒中

a. 特殊な原因による脳梗塞

椎骨動脈解離、線維筋性異形成、モヤモヤ病といった比較的まれな原因による脳梗塞、カテーテル検査や外科手術中に発症した脳梗塞など

b. 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、十分な検索がされたにも関わらず原因が不明の脳梗塞、十分な検索がされていない脳梗塞

c. 脳動静脈奇形に伴う頭蓋内出血

5-7 一過性脳虚血発作 (TIA)

脳血管の障害に起因すると考えられる局所神経症状が突発し、それが 24 時間以内に消失するもの。臨床症状に基づいて (表 3 参照)、内頸動脈系 TIA または椎骨動脈系 TIA に分類する。ただし、MRI/CT 上の責任病巣の有無は問わない。また、表 4 に記した症状のみをもって TIA と診断してはならない。

表 1. TOAST 分類に準拠した各脳卒中病型の特徴

	AI	CE	LI	OT
臨床症状				
大脳皮質や小脳の機能障害	+	+	-	+/-
ラクナ症候群	-	-	+	+/-
MRI/CT 画像所見				
大脳皮質、小脳、脳幹、大脳皮質下の梗塞 > 1.5cm	+	+	-	+/-
大脳皮質下、脳幹の梗塞 < 1.5cm	-	-	+/-	+/-
その他の検査				
主幹脳動脈*狭窄(>50%)、または閉塞	+	-	-	-
心塞栓源	-	+	-	-
その他の検査異常	-	-	-	+

AI:アテローム血栓性脳梗塞、CE:心原性脳塞栓症、LI:ラクナ梗塞、OT:その他の脳梗塞

*主幹脳動脈：内頸動脈または椎骨脳底動脈、前中後大脳動脈主幹部(A1, M1, P1)

表 2. TOAST 分類で示された心塞栓源

高危険度	機械弁、心房細動を伴う僧帽弁狭窄、心房細動 (lone Af 以外)、左心耳血栓、洞不全症候群、心筋梗塞 (4 週以内)、左室血栓、拡張型心筋症、左室壁運動の部分的消失、左房粘液腫、感染性心内膜炎
中危険度	僧帽弁逸脱、僧帽弁輪石灰化、心房細動を伴わない僧帽弁狭窄、左房内乱流 (smoke)、心房中隔瘤、卵円孔開存、心房粗動、lone Af、生体弁、非細菌性血栓性心内膜炎、鬱血性心不全、左室壁運動の部分的低下、心筋梗塞 (4 週以上 6 ヶ月以内)

表 3. TIA の分類 (NINDS 分類)

内頸動脈系	<ol style="list-style-type: none"> 1. 運動障害 (一側上下肢と顔面の一方または両者の脱力、麻痺、巧緻運動障害、構音障害) 2. 両眼視力が正常例での一眼の全部または部分的視力消失 (一過性黒内障) 3. 一側視野の欠損 (同名半盲) 4. 感覚障害 (一側上肢、下肢、顔面のいずれかまたはすべての感覚鈍麻またはしびれ) 5. 失語 (言語障害)
椎骨動脈系	<ol style="list-style-type: none"> 1. 四肢、顔面の様々な組み合わせの運動障害 (脱力、麻痺、巧緻運動障害) 2. 一側または両側性の感覚障害 (感覚脱失、感覚鈍麻、しびれ) 3. 一側または両側視野の欠損 4. 失調、回転性めまい、平衡障害、複視、嚥下障害、構音障害のいずれか 2 つ以上の組み合わせ

表 4. TIA に特徴的でない、または、TIA とは考えにくい症状

TIA に特徴的でない症状	
・椎骨脳底動脈系の症状を伴わない意識障害	・強直性間代性痙攣
・身体 of 各所に遷延性にマーチする症状	・閃輝性暗点
TIA とは考えにくい症状	
・感覚障害のマーチ	・回転性めまいのみ
・浮動性めまいのみ	・嚥下障害のみ
・構音障害のみ	・複視のみ
・尿便失禁	・意識レベルの変化を伴う視力障害
・片頭痛に伴う局所神経症状	・錯乱のみ
・健忘のみ	・脱力発作のみ

6. 登録割付

Web 経由で患者を登録し、プラバスタチン投与群または非投与群のいずれかに患者を割付ける (1:1)。ただし、脳卒中病型 (アテローム血栓性脳梗塞 vs. それ以外)、高血圧の有無、糖尿病の有無で層別し、施設内でもバランスを調整する。

本割付では、高血圧を治療の有無に関わらず、過去 2 回 (登録前 3 ヶ月以内) のいずれの診察時にも収縮期血圧 150mmHg または拡張期血圧 90mmHg 以上と定義する。糖尿病については、過去 3 ヶ月以内の空腹時血糖 $\geq 126\text{mg/dl}$ または随時血糖 $\geq 200\text{mg/dl}$ 、75gOGTT で 2 時間後の血糖値 $\geq 200\text{mg/dl}$ 、血糖降下薬投与中、過去に医療機関で糖尿病と診断された、これらのいずれかを満たすものと定義する。

7. 治療計画

7-1 被験薬投与方法

プラバスタチン投与群では同薬 10mg/日を 1 日 1 回、連日経口投与する。ただし、登録割付け後 1 ヶ月以内に投与を開始し、研究終了または死亡時まで投与を継続する。

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）

フィブレート系薬剤、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、蕁麻疹、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、サルボグレラート、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、Crm、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。）

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

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。

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

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。