

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
(臨床研究実施チームの整備)

平成14～16年度 総合研究報告書

主任研究者 北 徹

平成17年4月

目 次

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 HMGC _o A 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 HMGC _o A 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)	----- 7
--	---------

(資料.2) 患者説明文書 (統合版)	-----58
---------------------	---------

(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）
（総合）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」にプロトコール策定段階から参加した。この研究事業は、発症後 1 ヶ月以上 3 年以内の心原性脳塞栓以外の虚血性脳卒中患者のうち血清総コレステロールレベルが 180mg/dL 以上 240mg/dL 以下の症例を対象とした非盲験ランダム化比較試験で、プラバスタチン 10mg/日投与群と非投与群とで脳卒中の再発を主要評価項目として比較する。プロトコール策定の段階では HMG-CoA 還元酵素阻害薬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 Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT) 研究の結果を踏まえ、試験対象者の血中コレステロールレベルの決定等に貢献した。並行して、この研究事業をはじめとする臨床研究の遂行に必要な臨床研究実施チームを組織し、それに必要な臨床研究協力者 (Clinical Research Coordinator = CRC) を雇用、主として上記研究事業の準備・実施を通して若手医師・CRC の教育を行った。最終年度には、上記研究事業が症例登録期間に入り、育成された若手医師・CRC がそれを担当した。本事業で整備された臨床研究実施チームは、事業期間終了後も「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」への参加・協力を継続するとともに、他の多施設共同臨床研究にも参加し、今回の若手医師・CRC 育成事業の成果をさらに発展・活用していく予定である。

A. 採択された循環器疾患等総合研究事業での研究概要

わが国における三大死亡原因のなかで、近年の傾向でみると悪性腫瘍および心疾患が増加しているのに対し、脳血管疾患による死亡はほぼ横ばいである。しかし、脳血管疾患は、日本人の主要な死亡原因としていまだ重要であるだけでなく、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」が計画された。「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、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 年以内である患者を対象に、HMG-CoA 還元酵素阻害薬プラバスタチン 10mg/日投与による脳卒中再発予防効果の有無を検証するものである。本研究は非盲験ランダム化比較試験であり、適格症例は web 登録時にプラバスタチン投与群と非投与群に割り付けられる。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割付調整する。登録期間は2004年3月からの2年間で、全症例を試験終了時または死亡時まで追跡し、平均追跡期間は4年間の予定である。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、認知機能低下度となっている。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、当臨床研究実施チームは、この研究事業にプロトコル策定段階から参加するとともに、本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。平成15年度中に最終プロトコルが確定、平成16年度には、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、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

「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、平成14年度に2回の班会議と1回の予備会議を行ない、プロトコルの策定を同課題の主任研究者を中心に進めた。この間、同研究事業の参考資料とするため、Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT) 研究の被験者を治療期間中の血中総コレステロール値により層別化し、心血管疾患以外の脳及びその他の血管障害による死亡の発生率をみたところ、総コレステロール値280mg/dl以上の群では対照群とした

総コレステロール200-220mg/dlの群(相対危険度1.0)に比べ、有意な事象発生の増加が認められた(相対危険度2.25, $p < 0.05$ vs 対照群)が、総コレステロール280mg/dl未満の群では、いずれの群も対照群と有意な差を認めなかった。最終プロトコルの策定にあたっては、これらのデータも参考にされた。また、同研究を始めとする共同臨床研究を遂行するために、研究協力者(Clinical Research Coordinator = CRC)の雇用を行なった。CRCには、京都大学循環器内科においてデータ入力のために必要な知識に関して教育を行った。

「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つの付随研究「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」の最終プロトコル(資料1)は平成15年度中の2003年12月23日の全体会議を経て確定し、早い施設では平成15年度末から症例登録期間に入った。平成16年度に当臨床研究実施チームでは、これらの研究に5症例を登録し、登録後のデータ管理・追跡を担当している。これら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)

研究課題「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・有効性につき、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

ならず、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や高脂血症治療による発症リスク低下の有無とその程度に関しては、冠動脈疾患の場合に比べると、不明な点が多い。高脂血症治療薬である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し有意に抑制することが、これまでもScandinavian Simvastatin Survival Study (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という点に限れば否定的な結果を示した。

さらに、脳血管疾患の既往の有無に関わらずHPSの全被験者を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 135mg/dL)のみシンバスタチン群とプラセボ群で有意差がなかった(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還元酵素阻害薬投与による脂質(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。

われわれは、虚血性心疾患の一次予防、二次予防の観点から行った調査研究J-LITの結果を参考資料として、研究課題「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」の研究背景に関する調査を行った。その中で、治療中の血中総コレステロール値により層別化し解析すると、総コレステロール値280mg/dl以上の高度の高コレステロール血症を呈する群を除き、280mg/dl未満の群では、血中コレステロール値と脳血管障害、その他の血管障害による死亡の頻度に差を認めなかった。この結果は、比較的軽症の高コレステロール血症は重篤な脳血管疾患の発症リスクを増加させない可能性を示唆し、HPSでのLDL-CHO値による層別化解析とは少し異なり、高度の高コレステ

ロール血症の脳血管疾患発症リスクとしての意義は肯定し、中等症以下の高コレステロール血症の脳血管疾患発症リスクとしての意義とコレステロール降下治療による発症リスクの軽減に、疑問符をなげかけるものであろう。研究課題「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」の結果は、こうした論争に対しての回答となり得る日本人でのエビデンスを示すことになるであろう。

課題「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」で対象となる症例は総コレステロール 180mg/dl 以上、240mg/dl 以下の脳血管疾患例であり、前述したように、こうした条件下ではコレステロール降下作用による HMG-CoA 還元酵素阻害薬の脳血管疾患予防効果は少ない可能性もある。従って、本課題では、虚血性脳血管疾患の二次予防における HMG-CoA 還元酵素阻害薬のコレステロール降下作用以外の多様な作用が、試験結果に影響する可能性もある。

従来、わが国の基礎医学研究の成果に比べ、臨床医学研究の成果は、世界的な貢献度においても、また、わが国の国民医療を向上させる独自のエビデンスの蓄積という観点からも、十分に満足できるものとは言いがたい。その原因はおそらく構造的なものであり、臨床研究を実施する人材や多施設共同研究を行ない得る組織は絶対的に不足している。今回、CRC の雇用・教育などにより、臨床研究実施チームを構成する人材を育成することは、わが国での臨床研究の発展に寄与するところが大きく、本研究事業の課題である脳血管疾患の領域に限らず、より効果的な臨床研究実施のための環境整備が実現するであろう。

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」に参加・協力し、症例の登録と基礎・追跡データの入力を行った。本研究は、2000年1月から2002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施行1年後、5年後の追跡結果に基づいた予後・治療成績調査を行ない、死亡、心筋梗塞の発症、狭心症や心不全による入院および脳梗塞の発症を主要評価項目として、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・長期予後の比較、PCI 及び CABG 後の薬物治療の実際、施設環境による治療成績・長期予後の比較などを行なうものである。平成16年度末までに、最終的な参加施設31施設のうち、27施設で症例登録が開始されており、既に約4,000症例で登録と PCI/CABG 施行後1年の追跡データ入力が終了している。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の検討を行った。

また、低左室機能症例における心室性不整脈イベントのリスクの層別化を目的とした PREVENT-SCD 試験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高リスクの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、他の施設主導の研究として、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の登録にも協力している。

治験に関しては、平成 15 年度に開始されたヒトアディポネクチン測定キットの臨床性能試験と 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、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・非対照臨床試験の 3 つの治験の実施に協力した。

このうち、ヒトアディポネクチン測定キットの臨床性能試験は、血清中アディポネクチン測定ラテックス試薬の臨床性能を検証するもので、同時に、同試験薬による血清中アディポネクチン測定が、冠動脈疾患危険因子評価法として臨床的に有用であるかを検討し、また、血清中アディポネクチンと代謝異常症候群との関連を解析する。治験全体の対象及び目標登録症例数は、健常者 1,000 例、冠動脈疾患患者 300 例、2 型糖尿病患者 500 例、グルコースクランプ法施行例 150 例の計 1,950 例で、そのうち、当臨床研究実施チームでは、冠動脈疾患患者 (冠動脈造影検査により 1 枝以上に 75%以上の狭窄を示す患者、または診断が確定した心筋梗塞患者) 計 30 例の登録を行った。AMDiv の致死性心室性不整脈に対する第 II 相非盲検下・非対照臨床試験は、再発性致死的心室性不整脈患者を対象に AMDiv の有効性並びに安全性を検討することを目的とする。血行動態不安定な心

室頻拍または心室細動と診断された入院患者が対象であったが、当施設では該当症例が無く、終了となった。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・非対照臨床試験は現在登録期間中であり、現在までに 2 症例を登録した。

F. 論文 (資料 3)

1) Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Sasaki J, Shimamoto K, Itakura H, The J-LIT Study Group. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia. *Circ J.* 66:1087-1095, 2002.

2) Mabuchi H, Kita T, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Sasaki J, Shimamoto K, Itakura H, The J-LIT Study Group. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease. *Circ J.* 66:1096-1100, 2002.

3) Matsuzawa Y, Kita T, Mabuchi H, Matsuzaki M, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Sasaki J, Shimamoto K, Itakura H, (Chairman Of Central Committee); The J-LIT Study Group. Sustained reduction of serum cholesterol in low-dose 6-year simvastatin treatment with minimum side effects in 51,321 Japanese hypercholesterolemic patients. *Circ J.* 67:287-294, 2003.

4) Horiuchi H, Matsuzawa Y, Mabuchi H, Itakura H, Sasaki J, Yokoyama M, Ishikawa Y, Yokoyama S, Mori S, Ohru T, Akishita M, Hayashi T, Yamane K, Egusa G, Kita T. Strategy for treating elderly Japanese with hypercholesterolemia: From the report of the Research Group for 'Long-term prognosis of elderly Japanese with hypercholesterolemia' in the Comprehensive Research on Aging and Health. Geriatr Gerontol Int. 4:151-156, 2004.

5) 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.

6) 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.

7) 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. シェーマ	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〕

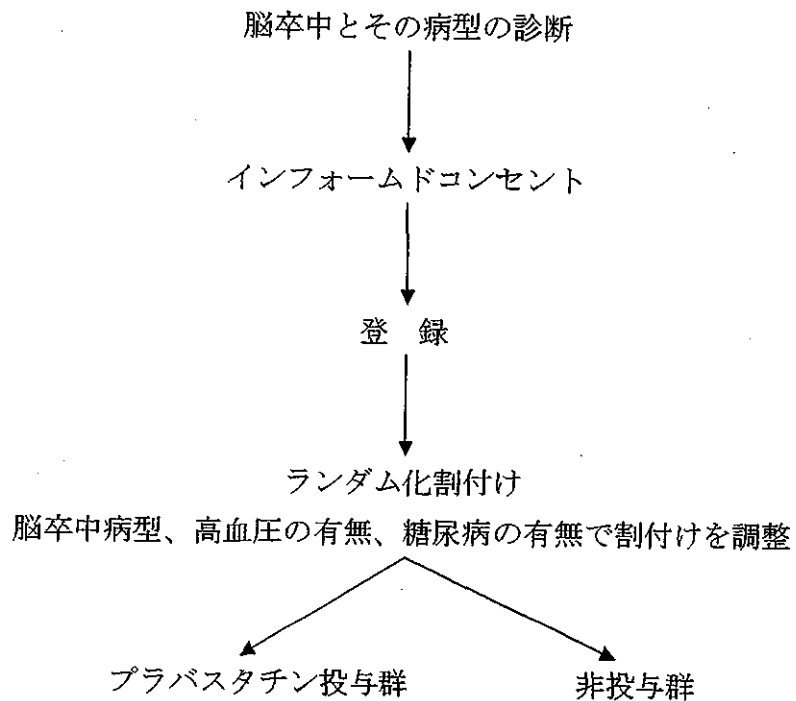
倫理委員会承認の報告書、新規ユーザー登録依頼書

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 (5-6 a.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つてはならない。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	
<ul style="list-style-type: none"> ・椎骨脳底動脈系の症状を伴わない意識障害 ・身体の各所に遷延性にマーチする症状 	<ul style="list-style-type: none"> ・強直性間代性痙攣 ・閃輝性暗点
TIA とは考えにくい症状	
<ul style="list-style-type: none"> ・感覚障害のマーチ ・浮動性めまいのみ ・構音障害のみ ・尿便失禁 ・片頭痛に伴う局所神経症状 ・健忘のみ 	<ul style="list-style-type: none"> ・回転性めまいのみ ・嚥下障害のみ ・複視のみ ・意識レベルの変化を伴う視力障害 ・錯乱のみ ・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brate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	①CK(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	①AST(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 ②γGTP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、Cm、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）