

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(小と大の中間))、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。

1 1. エンドポイントの定義

1 1-1 主要エンドポイント

a. 脳卒中再発 (TIAを含む)

いずれかの脳卒中病型 (5-1~5-6) または TIA (5-7) の新規発症をもって脳卒中再発とする。ただし、治療によって短時間に症状が消失した例については 5-1~5-6 のいずれかに分類する。

1 1-2 副次エンドポイント

a. 各脳卒中病型の発症

5-1~5-7 に記したそれぞれの脳卒中病型の新規発症

b. 心筋梗塞

- 1) 新たな異常 Q 波の出現
 - 2) 定型的または非定型的な胸部症状を有し、虚血性心電図変化があり、かつ心筋逸脱酵素の上昇 (施設基準の 2 倍以上 CK(CPK) または CK-MB(CPK-MB) 上昇) を伴うもの
 - 1) 定型的胸部症状および心筋逸脱酵素の上昇を伴うもの
 - 2) 確実な剖検所見 (組織学的な新鮮梗塞または最近生じた冠動脈閉塞所見)
- 1)~4) のいずれかをもって心筋梗塞と診断する。ただし、臨床的に心筋炎、心膜炎と診断されたものは除外する

c. 全血管事故

脳卒中再発、心筋梗塞、その他の血管事故 (大動脈解離または破裂、肺塞栓症、心不全、臓器または四肢梗塞など) を合わせたものとする。頸動脈内膜剥離術やステント術、EC-IC バイパス術、冠動脈バイパス術またはインターベンションなどの施行も本カテゴリーに含める。

d. 脳卒中死

脳卒中再発が原因と考えられる死亡

e. 全血管死

試験期間中に発生したあらゆる血管事故による死亡

f. 全死亡

試験期間中に発生したあらゆる原因による死亡

g. 全入院

試験期間中に発生したあらゆる原因による入院

h. 日常生活自立度、障害度、痴呆の有無・程度、認知機能低下度

それぞれ、mRS、BI、DSM-III-R、CDR、MMSEにて評価する（付録参照）

1 2. 統計学的評価

1 2-1 解析対象集団の定義

イベント（11-1 a、11-2 a~g.）についてはランダム割付けされた全症例（intention-to-treat 集団）を主たる解析対象集団とし、全症例を研究終了時または死亡まで追跡する。ただし、安全性の評価は1回以上服薬した症例に限定する。日常生活自立度、障害度、痴呆の有無・程度、認知機能低下度については評価可能な症例に限定して評価する。なお、必要に応じてLOCF(last observation carried forward)によるデータ補完を考慮する。

1 2-2 目標症例数の設定

プラバスタチン非投与群における脳卒中（TIA含む）再発率を年間5%¹⁵、プラバスタチンによる再発抑制効果を25%、登録期間2年、平均追跡期間を5年として、検出力90%で両側5%の有意差を見込むには合計1,290例必要である。ここで、追跡不能となる症例が14%あると想定し、1群1,500例、合計3,000例（プラバスタチン投与群1500例：非投与群1500例）が必要と算出した。

1 2-3 統計解析

まず、ランダムに割付けられた対象について追跡状況をフローチャートにより示す。患者背景としての評価項目は「9. 評価項目」に記したとおりである。イベント（11-1 a、11-2 a~g.）については、Kaplan-Meier法を用いて累積イベント発生率を推定する。また、累積イベント発生率曲線の差については、層別ログランク検定を用いて検討する。その際、割付け時に用いた層化要因を用いる。相対危険率（ハザード比）と95%信頼区間の推定に

はCox比例ハザードモデルを用いる。その際、割付け時の層化要因で調整したモデルを採用する。また、リスク低下率は(1-ハザード比)×100%として推定する。なお、2回以上イベントが発生した場合には、Person-year法を用いてIncidence rate ratioと95%信頼区間を推定する。途中中止及び重篤な有害事象に関する発現率の比較には、 χ^2 検定を用いる。11-2 h.のmRS、BIに関しては、その中央値の群間差をWilcoxon rank-sum testで検定する。MMSEについては、5点以上の低下を「認知機能低下」と定義し、その割合について χ^2 検定により群間比較する。痴呆については、登録時に痴呆と診断されなかった患者を対象としてその発生率とCDR点数の群間比較を行う。サブグループ解析については、高血圧の有無、糖尿病の有無、抗血小板薬使用の有無、脂質(T.Chol、HDL-C、LDL-C、TG)初期値、血圧値(収縮期及び拡張期)初期値を考えている。脂質及び血圧値のサブグループ解析は初期値で5群に分け、脳卒中再発リスクに関する傾向性検定を実施する。すべての解析はSASソフトウェアを用い、統計学的有意水準は両側5%と設定する。

12-4 中間評価

中間における効果と安全性については、試験開始後毎年開かれる独立データモニタリング委員会で検討する。委員会では毎回、試験の継続の妥当性について検討し、その結果を主任研究者へ伝える。また、必要に応じてプロトコル変更を指示する。なお、最終登録日から約1年後(40%の情報集積時)、約3年後(80%の情報集積時)の2回中間解析を実施する。その際の有意水準については、Peto-Haybittleの3SD法を用いる。

13. 研究期間

登録期間 2004年3月1日～2006年2月28日

追跡期間 2004年3月1日～2010年2月28日

14. 症例登録

症例登録は、下記のデータセンターが管理するWebサイトからインターネットを介して各担当医師が行う。

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

<登録手順>

- a. 倫理委員会の承認が得られた後、各施設の試験責任医師は「倫理委員会承認の報告書」(付録参照)を用い、データセンターに施設の登録を行う。ただし、独自の倫理委員会を持たない施設は所定の書式を用いて広島大学へ審査を依頼する。
- b. データセンターにて施設登録が完了後、各担当医師は「新規ユーザー登録依頼書」(付録参照)を用いてデータセンターにユーザーの登録を行う。
- c. データセンターはユーザー登録を完了後、J-STARS データ入力システムの利用に必要なログインIDとパスワードを発行し、各担当医師に郵送する。
- d. 担当医師は指定されたURLにアクセスしてWebサイト上で症例の登録を行い、治療または経過観察を開始する。なお、Webサイト上で要求された情報を入力すれば、ただちに症例の適否と割付け結果が得られる。
- e. 登録・割付けが完了後、担当医師はJ-STARS データ入力システム上のボタンを用いて症例登録票を印刷し、他の医師に内容の確認を依頼する。
- f. 確認を依頼された医師は、カルテと照合のうえ、内容に誤りが無ければ症例登録票の表紙に署名を付す。
- g. 担当医師は、署名済み症例登録票の表紙をデータセンターにFAXし、表紙を含めた原本をカルテ内へ保存する。
- h. データセンターは登録内容を確認し、問題がある場合にはe-mail、FAX、電話の順で担当医師に問い合わせ、それを解決する。

15. 症例報告

症例報告は、前述のデータセンターが管理するWebサイトからインターネットを介して行う。

15-1 定期報告

「10. 研究カレンダー」にそって、症例の報告に必要な事項を指定されたURLからデータセンターに送る。

15-2 イベント報告

試験期間中に11-1、11-2 a~g に記したイベントが発生した際には、データセンターに報告する。データセンターは報告内容をチェックし、問題が無ければ主任研究者に報告する。

<報告手順>

- a. 担当医師は指定された URL にアクセスし、J-STARS データ入力システムから症例の報告を行う。
- b. 入力が終了後、担当医師は同システム上のボタンを用いて症例報告票を印刷し、他の医師に内容の確認を依頼する。
- c. 確認を依頼された医師は、カルテと照合のうえ、内容に誤りが無ければ症例報告票の表紙に署名を付す。
- d. 担当医師は、署名済み症例報告票の表紙をデータセンターに FAX し、表紙を含めた原本をカルテ内へ保存する。
- e. データセンターは内容を確認し、問題がある場合には e-mail、FAX、電話の順で担当医師に問い合わせ、それを解決する。

16. 被験者の安全性を確保するための事項

16-1 緊急時の処置

担当医師は、試験期間中に有害事象が認められた場合には適切に対応する。また、試験期間中及び終了後 30 日以内に起こった、下記に示す重篤な有害事象が認められたときは、被験薬との因果関係の有無に関わらず 3 日以内に主任研究者に電話または FAX にて連絡する。その後、担当医師は、詳細な文章（「重篤な有害事象に関する報告書」）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。主任研究者は独立データ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。

- 0 死亡
- 0 死亡につながるおそれのあるもの
- 0 治療のために入院または入院期間の延長が必要となるもの
- 0 障害
- 0 障害につながるおそれのあるもの
- 0 その他、①~⑤に準じて重篤であるもの
- 0 後世代における先天性の疾病または異常

16-2 緊急時の連絡先

主任研究者

松本昌泰 広島大学大学院脳神経内科学

電話 082-257-5200、FAX 082-505-0490

中央事務局

郡山達男 広島大学医学部・歯学部附属病院脳神経内科

電話 082-257-5201、FAX 082-505-0490

夜間・休日連絡先

広島大学医学部・歯学部附属病院脳神経内科（当直医）

電話 082-257-5963（内線 2003）

16-3 新たな情報の提供

主任研究者が被験薬の安全性等に関する重要な情報を新たに得た場合、速やかに担当医師、医療機関の長、関係の倫理委員会に文書で報告し、必要な措置を講ずる。

1 7 . 参 考 文 献

1. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMI*. 2002;324:71-86.
2. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA*. 2003;289:2534-44.
3. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Hart H, Scott J, Simes J, White H. Effects of lowering average of below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis: results of the LIPID Atherosclerosis Substudy. LIPID Trial Research Group. *Circulation*. 1998;97:1784-90.
4. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. 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.
5. Vaughan CJ. Prevention of stroke and dementia with statins: Effects beyond lipid lowering. *Am J Cardiol*. 2003;91:23B-29B.
6. Pedersen TR, Kjeldshus J, Pyorala K, Olsson AG, Cook TJ, Musliner TA, Tobert JA, Haghfelt T. Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Am J Cardiol*. 1998;81:333-5.
7. Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, Rouleau JL, Pfeffer MA, Bernstein V, Cuddy TE, Moye LA, Piller LB, Rutherford J, Simpson LM, Braunwald E. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. The Care Investigators. *Circulation*. 1999;99:216-23.
8. White HD, Simes RJ, Anderson NE, Hankey GJ, Watson JD, Hunt D, Colquhoun DM, Glasziou P, MacMahon S, Kirby AC, West MJ, Tonkin AM. Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med*. 2000;343:317-26.
9. Pearson TA. Primary and secondary prevention of coronary artery disease: trials of lipid lowering with statins. *Am J Cardiol*. 1998;82:28S-30S.
10. Hankey GJ, Warlow CP. Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet*. 1999;354:1457-63.
11. Di Mascio R, Marchioli R, Tognoni G. Cholesterol reduction and stroke occurrence: an overview of randomized clinical trials. *Cerebrovasc Dis*. 2000;10:85-92.
12. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in

- hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149-58.
13. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE, 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24:35-41.
 14. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke*. 1990;21:637-76.
 15. Yokota C, Minematsu K, Hasegawa Y, Yamaguchi T. Long-term prognosis, by stroke subtypes, after a first-ever stroke: A hospital-based study over a 20-year period. *Cerebrovas Dis (in press)*

18. 付随研究

本研究に付随して高感度 CRP 及び頸動脈エコーに関する研究を行う。また、高次脳機能及び脳卒中関連遺伝子に関する研究を行う予定である。

19. 研究組織

主任研究者

松本昌泰 広島大学大学院脳神経内科学 教授
〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3
電話 082-257-5200、FAX 082-505-0490

事務局

郡山達男 広島大学医学部・歯学部附属病院脳神経内科 講師 (中央事務局)
〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3
電話 082-257-5201、FAX 082-505-0490

木平健治 広島大学医学部・歯学部附属病院薬剤部 教授
三宅勝志 広島大学医学部・歯学部附属病院 臨床試験支援室長
野村栄一 広島大学医学部・歯学部附属病院救急部 助手

プロトコル委員

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 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学 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 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 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学 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 長崎大学医学部脳神経外科 教授
委員 棚橋紀夫 慶応義塾大学医学部附属病院神経内科 講師
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 国立名古屋病院第二神経内科 医長

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 広島大学法学部公法講座 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学 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神経内科 部長
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 東海大学医学部附属病院神経内科 教授

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

中川原譲二 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神経内科学研究部 部長

関東・甲信越地区

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学 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

東海・北陸地区

山本絃子 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

島 健 中国労災病院副院長兼脳・循環器病センター長

永廣信治 徳島大学医学部脳神経外科 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 国立病院九州医療センター脳血管内科・臨床研究部 臨床研究部長

佐々木淳 国際医療福祉大学大学院九州サテライトキャンパス保健医療学 教授

橋本洋一郎 熊本市立熊本市民病院神経内科 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

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

20. 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。

21. 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。ただし、予期せぬ重篤な有害事象の発現、明らかな治療関連死の発生などがあつた場合には、主任研究者と施設の担当医師が試験の継続の是非を協議する。主任研究者より協議結果の報告を受けた中央事務局は、ただちに独立データモニタリング委員会に報告する。独立データモニタリング委員会は、対策を検討した上で全参加施設の医療機関の長及び担当医師へ連絡する。

22. 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。

23. 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、登録を一時中止し、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。

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

2004年2月5日

初版作成

平成15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)
(H15—効果(生活)—020)

目次

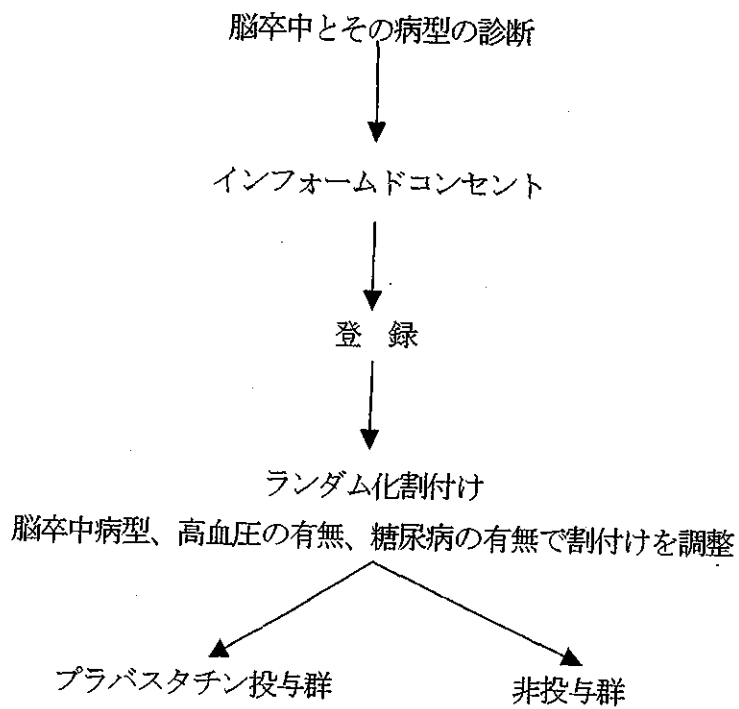
0.	シエーマ	2
1.	目的	3
2.	背景	3
3.	試験薬剤	3
4.	適格規準	3
5.	登録割付	4
6.	登録項目・時期・方法	4
7.	エンドポイントの定義	4
8.	統計学的評価	4
9.	研究期間	5
10.	症例データの報告	5
11.	被験者の安全を確保するための事項	6
12.	参考文献	6
13.	研究組織	7
14.	結果の発表と出版	10
15.	試験の終了	10
16.	プロトコルの承認	10
17.	プロトコルの変更	10

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 3ml 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、それに従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