

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16年度 総括研究報告書



主任研究者 松本昌泰

平成17(2005)年4月

# 目 次

## I. 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

松本昌泰 ..... 1

(資料)

研究組織 ..... 21

参加協力施設一覧（平成17年3月31日現在） ..... 25

J-STARs試験実施計画書 ..... 39

J-STARs説明同意文書 ..... 89

高感度CRP検査サブスタディ関連資料

試験実施計画書 ..... 109

説明同意文書 ..... 123

頸動脈エコー検査サブスタディ関連資料

試験実施計画書 ..... 133

説明同意文書 ..... 149

3 試験同時同意型説明同意文書 ..... 159

【資料1】研究推進資材（ポスター、リーフレット） ..... 173

【資料2】研究推進資材（J-STARs実施手順書、参加カード） ..... 175

【資料3】研究推進資材（ポケット版プロトコル） ..... 177

【資料4】服薬手帳 ..... 178

【資料5】重篤な有害事象発生時の対応マニュアル ..... 179

【資料6】重篤な有害事象発生時の第一報（FAX送信用書式） ..... 180

【資料7】追跡報告時期通知メール（送信例文） ..... 181

【資料8】追跡報告遅延時のアラームメール（送信例文） ..... 182

【資料9】J-STARs News Letter No.1 ..... 183

【資料10】ホームページ画面（一部抜粋） ..... 184

【資料11】NIHSS評価解説用紙 ..... 185

【資料12】CDR、BI問診票 ..... 187

【資料13】被験者への感謝状 ..... 192

【資料14】SRL資材搬入および測定依頼状況管理マニュアル ..... 193

【資料15】平成16年度J-STARs班会議・全体会議式次第 ..... 194

【資料16】平成16年度J-STARs班会議・全体会議時の臨床研究実施チーム発表スライド(1) ..... 196

【資料17】平成16年度J-STARs班会議・全体会議時の臨床研究実施チーム発表スライド(2) ..... 200

【資料18】平成17年度第1回J-STARs会議の案内状、式次第（案） ..... 204

## Ⅱ. 臨床研究実施チームの研究報告書

1. 脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬のHMGC <sub>o</sub> A阻害剤の予防効果に関する研究 臨床試験における症例登録推進のための支援活動に関する研究－地区推進会議の報告 松本昌泰、西谷美智恵、橋田寿美、木村有希、児玉仁美、郡山達男 .....	207
【資料19】 地区推進会議：会議式次第 .....	213
【資料20】 地区推進会議：会議時の臨床研究実施チーム発表スライド(1) .....	214
【資料21】 地区推進会議：会議時の臨床研究実施チーム発表スライド(2) .....	220
【資料22】 地区推進会議：アンケート .....	222
【資料23】 Webシステム操作マニュアル .....	225
2. 脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬のHMGC <sub>o</sub> A阻害剤の予防効果に関する研究 臨床試験における症例登録推進のための広報活動に関する研究－市民公開講座の報告 松本昌泰、西谷美智恵、橋田寿美、木村有希、児玉仁美、郡山達男 .....	236
【資料24】 市民公開講座時の臨床研究実施チーム発表スライド .....	240
【資料25】 第1回脳卒中市民公開講座ポスター .....	243
【資料26】 第1回脳卒中市民公開講座プログラム .....	244
【資料27】 第1回脳卒中市民公開講座アンケート .....	245
【資料28】 第1回脳卒中市民公開講座アンケート結果 .....	247
【資料29】 第2回脳卒中市民公開講座ポスター .....	249
【資料30】 第2回脳卒中市民公開講座プログラム .....	250
【資料31】 第2回脳卒中市民公開講座：アンケート .....	251
【資料32】 第2回脳卒中市民公開講座：アンケート結果 .....	253
【資料33】 脳卒中市民公開講座参加のお礼と本臨床試験の紹介 .....	254

# I . 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

Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke (J-STARS)

***J-STARS***

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

主任研究者 松本昌泰 広島大学大学院脳神経内科学 教授

### 研究要旨

本研究は、虚血性脳卒中患者を対象として、高脂血症治療薬 HMG-CoA 還元酵素阻害薬の有効性と安全性を検討する目的で、多施設共同ランダム化比較試験を組織し、本薬剤が脳卒中の再発予防、認知症発生の防止あるいは動脈硬化の進展の抑制をもたらさうかを明らかにする。対象は、心原性脳塞栓症以外の虚血性脳卒中発症後 1 カ月以上 3 年以内で、年齢 45 歳以上 80 歳以下、高脂血症の診断を受け、血清コレステロール値 180mg/dl 以上 240mg/dl 以下の患者である。試験デザインは、HMG-CoA 還元酵素阻害薬投与群(スタチン群)と HMG-CoA 還元酵素阻害薬非投与群(非スタチン群)の 2 群を比較検討するランダム化比較試験である。一次評価項目は脳卒中再発、二次評価項目は、病型別脳卒中再発、全血管性事故、認知症ならびに認知機能障害、日常生活動作の低下または要介護である。試験開始後 2 年間で症例登録を行い、登録開始後平均 5 年間の追跡調査を行う。前年度までに試験実施のための Web 症例登録・追跡システムを確立し、平成 16 年 3 月から症例登録システムの運用を開始した。そこで平成 16 年度は、臨床研究実施チームでは、各施設における積極的な症例登録を促進すること、各施設の症例登録医師らを可能な限り支援し、研究の準備・進行を支援すること、J-STARS 臨床試験について一人でも多くの人に周知し、理解・関心を得ること、の 3 点を臨床研究実施チームの主な活動目標とした。症例登録推進の活性化として、2 回の市民公開講座の開催、全国 6 ブロック 7 箇所での地区推進会議の開催、他施設への直接訪問、問い合わせ対応や Q&A の作成を行い、参加施設の医師らの意識を向上させ、症例登録数を大幅に伸ばすことに貢献した。臨床試験実施支援・広報活動として、前年度までに作成した試験推進資材、高次脳機能検査の評価解説用紙および問診票を活用し、平成 16 年度は内容の再検討や修正を実施し、新たに Web 症例登録・追跡システムの操作マニュアル、ポケット版プロトコル概要、および服薬手帳の作成、メーリングリスト活用による重篤有害事象の対応方法や追跡調査の重要性の周知、ホームページの開設・公開、J-STARS News Letter の発刊開始、研究協力者に対する参加証の発行の検討・準備、被験者への感謝状配布の開始などの活動を行った。その結果、参加施設の担当医師らはもちろん、その他の医療従事者や一般市民に対し、本臨床試験の意義や目的を広く周知し、医療従事者ならびに国民全体に脳卒中再発予防の重要性を示すことが出来た。症例登録数が増加することにより、様々な問題や意見、質問が生じることが予想され、これらへの迅速な対応が本研究の継続に大きく影響を及ぼすと考えられ、問題の早期発見・早期解決のために、モデル施設を活用し、他施設の推進に役立てた。臨床研究実施チームによるこのような多岐に渡る活動が確実かつ積極的に行われたことは、本臨床試験の遂行に非常に重要であり、また、わが国において医師主導の臨床試験を実施する上でその果たした役割は極めて大きいと考える。さらに、本臨床試験についての広報を行うことにより、国民全体に、生活習慣病の一つである脳卒中の再発を予防することの重要性を周知できたことは非常に意義深く、症例登録数の増加に大きく貢献したと考える。

## 研究協力者

三森 康世	広島大学大学院脳神経内科学	助教授
郡山 達男	広島大学病院脳神経内科	講師
川瀬佳代子	広島大学大学院脳神経内科学	若手医師
本淨 貴絵	広島大学大学院脳神経内科学	若手医師
西谷美智恵	広島大学大学院脳神経内科学	若手医師
河野 智之	広島大学大学院脳神経内科学	若手医師
橋田 寿美	広島大学大学院脳神経内科学	臨床研究協力者(看護師)
木村 有希	広島大学大学院脳神経内科学	臨床研究協力者(薬剤師)
児玉 仁美	広島大学大学院脳神経内科学	研究支援者(薬剤師)
松岡 直輝	広島大学病院脳神経内科	

### A. 採択された循環器疾患等総合研究事業での研究概要

本臨床研究「Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke (J-STARS) 研究」は、虚血性脳卒中患者を対象として、高脂血症治療薬 HMG-CoA 還元酵素阻害薬の有効性と安全性を評価する目的で、本薬剤が脳卒中の再発予防、認知症の発生の防止あるいは動脈硬化の進展の抑制をもたらさうかを明らかにするために企画された。本研究は、PROBE (Prospective, Randomized, Open, Blinded-Endpoint: 前向き、無作為、オープン、エンドポイントブラインド) デザインによる多施設共同無作為化非盲検比較試験である。対象症例は、①発症後1ヵ月以上3年以内に心原性脳塞栓症以外の虚血性脳卒中の既往があり、②年齢が45歳以上80歳以下で、③高脂血症と診断され、④血清コレステロール値 180-240mg/dl の患者である。目標症例数は3000例で、適

格症例をプラバスタチン投与群 1500例またはスタチン非投与群 1500例の2群に割付し、登録割付後平均5年間の追跡調査を実施し、主要エンドポイントの脳卒中再発、副次エンドポイントの再発脳卒中の病型分類、心筋梗塞、全血管事故、認知症の有無、認知機能障害および日常生活機能障害の程度などについて比較検討する。

また、本臨床研究では、虚血性脳血管障害患者における高感度 CRP の濃度やそれに及ぼす HMG-CoA 還元酵素阻害薬の影響について明らかにするために J-STARS の付随研究として高感度 CRP 検査サブスタディを計画し、J-STARS の 131 研究協力施設のうち、80 施設で高感度 CRP 検査サブスタディが進行中である。高感度 CRP は、測定精度の管理と測定値の互換性を検討し、大阪府立健康科学センターの精度管理プログラムに従って、昨年度までに本研究班用の標準化プログラムを完成させ、本サブスタディ研究協

力施設 80 施設のうち 79 施設の検体の測定を担当する SRL 社の標準化を完了しており、本年度は、自施設で高感度 CRP を測定する 1 施設において本研究班用の標準化の実施を開始した。

頸動脈エコー検査サブスタディは、スタチンの頸動脈硬化の進展抑制に対する効果、IMT へ及ぼす効果を明らかにするために、J-STARS の付随研究として進行中である。平成 16 年度は、各施設において頸動脈エコー検査担当者が標準化した手順に従って実施した頸動脈エコーの測定の記録（ビデオテープに動画として記録）を、国立循環器病センター内のエコー研究事務局にて検討し、本研究に資する技量の有無について検査担当者の技能認定を実施した。その結果、研究協力施設 62 施設中 59 施設、計 149 名の検査担当者の技能認定を完了した。

研究組織は、わが国において脳卒中、循環器疾患および高脂血症に関する豊富な臨床経験と研究成果を有している研究者により編成し、臨床試験の品質を管理するために、データセンター、独立データモニタリング委員会、イベント評価委員会等を独立して設け、症例登録の促進と本研究の広報の目的で全国を 6 ブロックに分けた各地区の代表からなる臨床試験推進委員を設置した。症例登録を行う研究協力施設は、120 施設を目標に全国の脳卒中診療の中核施設約 160 施設に参加を要請し、平成 16 年 3 月 31 日までに 131 施設の参加応諾を得た（図 1）。

J-STARS は平成 14 年度から企画さ

れ、まず横断的予備調査研究（J-STARS-C）により、J-STARS が対象とする虚血性脳卒中の既往を有する日本人の臨床的特徴（年齢、高脂血症合併の有無、高脂血症の治療内容など）について調査し、その結果をもとに J-STARS のプロトコルを決定した。

平成 15 年度より縦断的予備調査研究（J-STARS-L）として、虚血性脳卒中発症時の総コレステロールの値、既にスタチンが投与されている患者の割合、その後の治療に介入しない状態での脳卒中をはじめとする心血管イベントの発症率およびその種類等の情報を得るために多施設共同の前向きな症例登録による追跡調査を開始した。そのようなプロトコルに基づき、平成 16 年 3 月より Web 症例登録・追跡報告システムの運用を開始し、倫理委員会の承認を得た施設より順次症例登録が開始された。

平成 16 年度は、症例登録の促進と、確実な追跡調査の実施を支援した。平成 17 年 3 月 31 日までに研究協力施設 131 施設のうち倫理委員会の承認を得た 101 施設にて順次症例登録を実施している。また、横断的予備調査研究（J-STARS-L）の第 1 回追跡調査の中間解析を実施した（図 2）。

臨床研究実施チームは、本臨床研究が開始された平成 14 年度に発足し、脳卒中診療に関する知識と様々な検査・評価技術を有する神経内科医師である若手医師 2 名および看護師と薬剤師の各 1 名の臨床研究協力者の計 4 名によって構成される。メンバー間の情報交換



や、具体的な研究支援策の検討あるいは研究支援資料作成等のために、臨床研究実施チーム会議を月2回開催した。平成16年3月に症例登録が開始されたが、開始当初は、医師主導の臨床試験であるが故に多くの施設で臨床試験コーディネーターの支援を受けられないことが大きな壁となり進行は滞った。

そこで、臨床研究実施チームでは、被験者への倫理的配慮と臨床試験の質ならびに科学性を確保するとともに、①各施設における積極的な症例登録を促進すること、②各施設の症例登録医師らを可能な限り支援し、研究の準備・進行を支援すること、③J-STARS 臨床試験について一人でも多くの人に周知し、理解・関心を得ること、の3点をチーム目標とし、本研究の中央事務局として、様々な臨床試験推進活動と試験広報活動を企画し、展開・実施した。症例登録推進の活性化として、市民公開講座や地区推進会議の開催、他施設への直接訪問、問い合わせ対応やQ&Aの作成を行い、参加施設の医師らの意識を向上させ、症例登録数を大幅に伸ばすことに貢献した。臨床試験実施支援・広報活動として、平成15年度までに作成した試験推進資料の内容の再検討や修正を実施し、高次脳機能検査の評価解説用紙および問診票を活用した。また新たに Web 症例登録・追跡システムの操作マニュアル、ポケット版プロトコル概要および服薬手帳の作成、メーリングリスト活用による重篤有害事象の対応方法や追跡調査の重要性の周知、ホームページの開設・公開、J-STARS News Letter の発刊、研究

協力者に対する参加証の発行の検討、被験者への感謝状配布などの活動を行った。その結果、担当医師らはもちろんその他の医療従事者や一般市民に対し、本臨床試験の意義や目的を広く周知し、医療従事者ならびに国民全体に脳卒中再発予防の重要性を示すことが出来た。症例登録数が増加することにより、様々な問題や意見、質問が生じることが予想され、これらへの迅速な対応が本研究の継続に大きく影響を及ぼすと考えられ、問題の早期発見・解決のためにモデル施設を活用し、他施設推進に役立てた。

このように、平成16年度は、昨年度までに綿密に企画されたプロトコルに則って多施設共同ランダム化比較試験の症例登録が開始された。試験のスムーズな進行と継続を支援するために臨床研究実施チームによる多岐に渡る活動が確実かつ積極的に行われたことは、本臨床試験の遂行に非常に重要であり、また、わが国において医師主導の臨床試験を実施する上でその果たした役割は極めて大きいと考える。さらに、本臨床試験についての広報を行うことにより、国民全体に、生活習慣病の一つである脳卒中の再発を予防することの重要性を周知できたことは非常に意義深く、症例登録数の増加にも大きく貢献したと考える。

本研究では、スタチンが、脳卒中の再発防止のみならず認知症発生の低下や動脈硬化の進展の抑制をもたらさうかを明らかにすることが期待される。本研究の目的が達成されれば、わが国の国民医療福祉の向上のみならず、医療費の軽減にも大きく貢献すると考える。

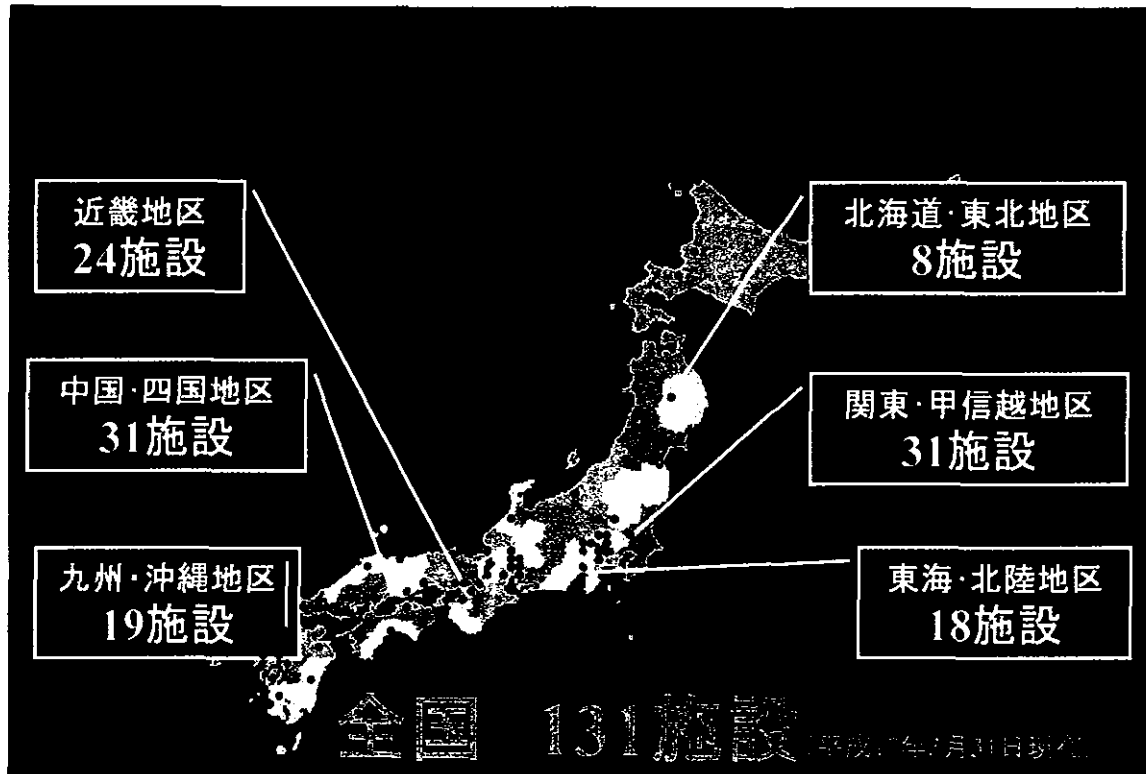


図1 J-STARS 参加協力施設の状況(平成17年3月31日現在)

### 高脂血症の有無による心血管イベント発症率の比較

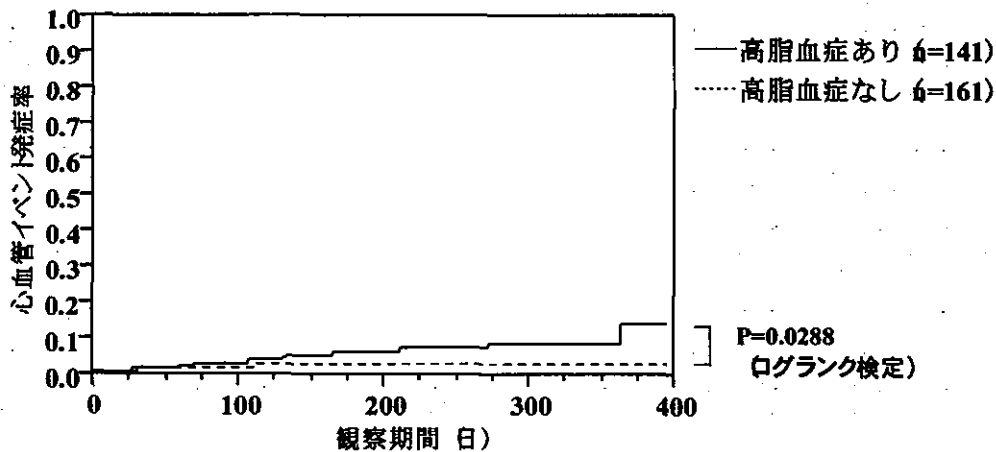


図2 横断的予備調査研究(J-STARS-L)第1回追跡調査中間解析結果一部抜粋

## B. 採択された循環器疾患等総合研究事業での実績

臨床研究実施チームでは、本研究の中央事務局として、以下に記述するように研究実施に関する様々な臨床試験推進活動と試験広報活動を企画し、展開・実施した。

### 1. 症例登録推進の活発化

#### (1) 市民公開講座の開催

本研究においては、全国を6ブロックに分けて地区推進委員会を設置し、中央事務局の支援のもと、地区毎に症例登録の促進と被験者の研究参加の継続を目的とした活動を行うこととしている。その先駆けとして平成16年度は、臨床研究実施チームが中心となって構成されているJ-STARS中央事務局が主催で2回の脳卒中市民公開講座を開講した。講演の後に、臨床研究実施チームより、本研究(J-STARS)の紹介や意義、被験者募集の案内を行った。また、脳卒中の予防のための啓発活動および積極的な症例登録を推進するために、これらの活動を、他の地区でも実施する予定であるため、臨床研究実施チームでは、今後の市民公開講座の参考とする目的で、参加者の年齢層、広報活動方法、疾患やテーマに対する関心、本研究に対する関心などについて意見・要望を調査するアンケートを実施した。

(詳細はⅡ. 臨床研究実施チームの研究報告書参照)

#### (2) 地区推進会議の企画・開催

本研究の参加施設は平成17年3月31日現在、全国131施設であり、これらの施設を、北海道・東北地区、関東甲信越地区、東海・北陸地区、近畿地区、中国・四国地区、九州・沖縄地区の6ブロックに分け、各ブロックに地区推進委員会を設置している。J-STARS中央事務局は、可能な限り多くの症例登録数を確保できるように症例登録を推進し、被験者の研究参加の継続を支援することと、各参加施設同士が情報交換をしながらスムーズに研究を実施すること等を目的として、平成16年6月29日から平成16年9月10日までの間に、6ブロック7箇所で行ったJ-STARS地区推進会議を開催した。会議の中で臨床研究実施チームでは、地区推進会議で、臨床試験の概要や進捗、Web操作方法について説明した。また、各地区での推進会議の結果を、次回の推進会議や今後の研究実施に活かすために、参加者を対象にアンケート調査を実施した。

(詳細はⅡ. 臨床研究実施チームの研究報告書参照)

#### (3) 他施設への直接訪問

本臨床試験は、医師主導型の大規模臨床試験であるため、参加施設の多くは治験と比して、治験管理センターや臨床試験コーディネーター(Clinical Research Coordinator, CRC)の支援を受けることが難しいため、各施設の担当医師らが患者のスクリーニングからインフォームドコ

ンセント、各種検査、Web 報告等全てを自主的に行う必要があるが、本邦ではまだ、医師主導の臨床試験に関するシステムは整備不十分であること、日々の臨床等で忙しく、臨床試験のために時間を割きにくいこと等が臨床試験の進行や症例登録の妨げの一つとなっていることは明らかである。そこで臨床研究実施チームでは、可能な限り参加医師らの負担軽減や、臨床試験の遂行を支援するために、要望があった施設に直接訪問し、本研究の実施手順や Web 操作方法、資材の使用法等の説明会を開催することを企画し、平成 16 年度は、7 施設を訪問した。研究協力医師はもちろん他の医師や CRC にも参加を要請し、本研究に対する関心や意欲を高め、症例登録の推進や様々な情報提供を行った。

#### (4) 各問い合わせへの対応、Q&A の作成

本研究は平成 16 年 3 月 1 日より症例登録が開始されたが、症例登録前のスクリーニング、選択基準等プロトコルの内容、Web 操作方法、登録の方法、追跡調査の検査等について様々な質問が中央事務局に寄せられる。それらの質問や意見に対して中央事務局では、日々メールや電話、FAX 等で回答を行った。また、よくある質問に関しては、Q&A を作成してメーリングリストを活用してアナウンスし、参加施設の医師らが確認できるようにした。Q&A は日々更新し、ホームページにも掲載して、医師らの負担を少しでも軽減し、スムーズな進行を促した。

## 2. 臨床試験実施支援・広報活動の実施

### (1) 研究推進資材(ポスター、リーフレット、参加カード、J-STARS 実施手順書)の活用、ポケット版プロトコル概要の作成

先に述べたように本研究は医師主導型臨床試験であり、各施設内に臨床試験進行を支援するための人手が少ないことが問題となっている。実施チームでは、少しでも医師らの負担を軽減し、各施設においてスムーズかつ平等な条件で臨床試験を進行できるよう研究推進資材を作成し、症例登録開始に先駆けて各施設に送付している。今年度は、新たにポケット版プロトコル概要を作成した。現在 J-STARS 実施手順書は、各施設において有効に活用されているが、日常診療の中で症例スクリーニングを行う際に、簡便に選択除外規準等が確認できるプロトコル概要があると便利であると考え、白衣等のポケットに入れて診療現場に携帯できる大きさのプロトコル概要を作成した。選択除外規準をはじめ、観察測定項目・時期を示す研究カレンダー、脳卒中病型の判断基準、イベント報告方法、重篤有害事象報告方法なども掲載しており、症例登録の推進のみならず、症例追跡にも役立つことを期待する。現行の研究推進資材については、実際に活用している医師らからの意見を参考に、一部改訂を行った。各施設における推進資材の不足分については、依頼に応じて随時提供している。

(参照:資料 1、資料 2、資料 3)

## (2) 服薬手帳の検討・作成

本臨床試験は5年間という非常に長期の追跡期間を要し、投与群に割り付けられた患者は、5年間スタチンの内服を継続しなければならない。また、投与群の服薬率は解析結果に大きく影響すると考えられ、服薬状況を正確に把握する必要があるが、各担当医師にとっては日々の診療の合間に、正確に服薬数および服薬率をカウントすることは負担となる。また、本臨床試験の追跡調査期間中に、参加施設以外の医療機関(開業医等)を受診する被験者も少なくなく、十分な服薬管理が行なえず、試験の結果に大きな影響を及ぼす可能性もある。そこで臨床研究実施チームでは、確実な服薬状況と服薬率の確認を、担当医師、被験者および参加施設以外の医師(開業医等)の3者が協力して実施出来、被験者の参加意識を高めて、内服忘れを最小限に留めることを目的として服薬手帳を作成した。この服薬手帳は、投与群に割り付けられた被験者に、参加施設の担当医師から手渡してもらい、必要に応じて使用して頂くこととした。服薬手帳は、被験者が記載する負担を軽減するために、毎日の日記形式ではなく、来院毎に内服を忘れた回数のみを記載してもらうこととした。また、担当医師が服薬率を計算する負担を軽減することを目的として、内服を忘れた回数を入力すると、各追跡時期における服薬率が自動計算できるExcel Sheetを作成し、本臨床試験のホームページからのダウンロードを可能とした。(参照:資料4)

## (3) 重篤な有害事象報告システム確立

臨床試験において重篤な有害事象を把握することは非常に重要である。本研究は、医薬品使用を伴う臨床試験であるため、薬事法に準拠して「被験者の安全性を確保するための事項」とし、3日以内に主任研究者への連絡と、15日以内に主任研究者と医療機関の長への「重篤な有害事象に関する報告書」の提出を義務づけ、プロトコルに記載している。臨床研究実施チームでは、これらの報告がよりスムーズかつ確実に実施できるよう、重篤な有害事象発生時の対応マニュアルと第一報時のFAX送信用の書式を作成し、メーリングリストを活用して研究協力者にアナウンスした。また、地区推進会議や全体会議においても、中央事務局からの連絡事項として紹介し、その結果、平成17年3月31日までに発生した重篤な有害事象4件の報告を滞りなく受理した。また、重篤な有害事象データを集積し、主任研究者が臨床試験の安全性についての検証を行うために、入手した報告書の内容についてデータベース上での管理を開始した。

なお、平成17年1月時点の登録症例の追跡データより、独立データモニタリング委員会へ諮問した結果、安全性に問題はなく試験継続可能の提言を受けた。独立データモニタリング委員会の提言を受け、主任研究者は試験継続を決定し、引き続き重篤な有害事象の報告手法等を周知し安全性情報の収集に留意することとした。

(参照:資料5、資料6)

#### (4) メーリングリストの活用:追跡調査時期通知メール

本研究は医師主導型大規模臨床試験であるため、各担当医師が被験者一人一人の来院スケジュールを確実に把握しておかなければならない。また、長期にわたるため、追跡途中での担当医師の異動も避けられない。そこで担当医師が被験者の来院スケジュールを把握し、確実に追跡調査を実施できるように追跡時期通知メールの配信を検討し、症例登録された日から起算した来院予定日の1ヵ月前に各担当医師に、被験者の追跡調査予定日と追跡時期を連絡するメールをデータセンターから自動配信するシステムを整備した。この結果、本研究のように追跡調査期間5年間の長期にわたる臨床試験で追跡調査時期の間隔が長い場合も、担当医師からの追跡報告漏れを防ぐができ、今後も確実な追跡データの集積を期待できる。

(参照:資料7)

#### (5) メーリングリストの活用:追跡報告の重要性(治療を意図した全症例での統計解析、ITT解析)の周知

本研究のプロトコルにおいては、『イベント(脳卒中再発、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)についてはランダム割付けされた全症例(intention-to-treat 集団, ITT 集団)を主たる解析集団とし、全症例を研究終了時または死亡まで追跡する。』と規定している。

ITTとは、治療方針により得られる効果は、実際に受けた試験治療ではなく、被験者を治療しようとする意図に基づくことにより最もよく評価できることを主張する原則のことで、ランダム化が行われた全症例(最大の解析対象集団)から得られる試験治療の効果の推定値は、後の日常診療での効果を反映する可能性がより高いと考えられている。臨床試験を実施するにあたり、確実な追跡調査を実施し正確なデータを集積することは非常に重要なことであり、そうして得られたデータを解析することにより、有効性と安全性について有意義な検討を行うことができる。そこで、このITT解析の原則に基づく追跡報告の重要性について担当医師らに十分に理解してもらうことを目的とし、メーリングリストを活用してアナウンスしたり、地区推進会議や全体会議で説明したりした。また、データセンターと協力し、追跡報告予定時期を1ヵ月以上過ぎてもWeb上での入力を確認できない場合にはEメールでアラームを配信するシステムを確立し、アラームを配信したにも関わらず追跡報告が行われない場合には個別に対応するなど、可能な限り、脱落を早期に防げるよう努力した。(参照:資料8)

#### (6) 追跡報告の徹底:施設内モニタリング

医師主導の臨床試験である本研究においては、資金面やシステム面から企業治験のようにモニターによるモニタリングの実施は困難なため、本研

究では、各施設から報告された臨床データの品質管理として、担当医師が Web システムに追跡報告内容を入力した後、「施設内モニタリング」の実施をプロトコルで規定している。施設内モニタリングとは、各施設の担当医師とは別の医師が内容確認医師として第三者の立場から報告内容とカルテの内容を照合し、追跡報告の内容が正しければ内容確認医師が所定の様式に署名してデータセンター宛に FAX するという作業である。臨床研究実施チームでは、地区推進会議や全体会議、メーリングリストを活用して、各症例登録医師に施設内モニタリングの実施を周知した。上記のような方法の徹底により、データの品質管理を確実に実施することが可能となった。

#### (7) J-STARS News Letter の発行

J-STARS News Letter は、研究進行上の連絡事項や研究者間の情報の共有化を図り、研究協力者一人一人の本研究に対する協力意識を高めることを目的として、紙面により本研究の関連情報を提供するために、検討・作成した。内容は、主任研究者をはじめ、本研究の中心となる医師らが各々の専門分野からの本研究あるいは脳卒中に関連する内容の執筆や、症例登録等進捗状況の公開、発刊時期のトピックス等を掲載する。発刊時期は、年 4 回(3 カ月毎)を予定している。記念すべき第 1 号(No.1)は、「J-STARS に込められたメッセージ」と題した主任研究者による挨拶を冒頭に構成し、J-STARS News Letter の存在を研

究者らに知ってもらうために、平成 16 年度班会議・全体会議(平成 16 年 1 月)で直接配布した。また、第 2 号(No.2)は、発刊時期を平成 17 年 4 月に予定し、分担研究者を代表して東儀英夫先生(岩手医科大学 名誉教授)による J-STARS 臨床試験の意義について掲載する。また、平成 16 年 10 月 1 日に実施した J-STARS-L(縦断的予備調査研究)の第 1 回追跡調査の中間解析結果報告を兼ねて、予備調査委員長の小林祥泰先生(島根大学 神経血液膠原病内科 教授)より、「脳卒中データバンク(JSSRS)を活用した臨床研究の可能性」と題した特集を予定している。我々、臨床研究実施チームは、J-STARS News Letter の発刊方法や発刊時期、執筆者、掲載内容の検討を行い、定期的に研究進捗状況やお知らせ事項を盛り込んで作成し、各研究協力者への配布を行った。

(参照:資料 9)

#### (8) ホームページの開設・公開

本研究について一人でも多くの医療従事者や一般の方々に、J-STARS 臨床試験の意義や目的を知って頂き、協力を要請すること、また、参加施設の研究協力者らが本研究に関する重要事項やタイムリーな進捗状況をいつでも確認出来ることを目的とし、大学病院医療情報ネットワーク University hospital Medical Information Network (以下 UMIN)のサーバーを利用したホームページを開設し、平成 16 年 1 月 1 日(研究協力者専用のログインページは 3 月 1 日)に公開した。ホームページは、「一般の方」「医療関係

者」「研究協力者」の 3 ページに分かれており、各々のページで必要な情報を提供する。一般の方のページでは、脳卒中や高脂血症、認知症等に関する基礎知識の提供や市民公開講座の案内、本研究の対象患者や研究期間についての概要等を公開する。医療関係者のページでは、主に本研究の概要や意義・目的等を公開し、本研究に関心を示す医療従事者や、新たに参加希望する施設への情報提供ページとして活用している。研究協力者専用ページは、本研究の知的財産の保護を目的として UMIN ID とパスワードによるアクセス制限を設け、研究協力者のみがログインによって閲覧出来るよう設定し、研究実施手順、注意事項の説明、症例登録進捗状況の報告等を掲載した。また、実際に使用するプロトコルや研究実施支援資材等をダウンロード出来るようにし、これまでに中央事務局に寄せられた質問をまとめた Q&A を閲覧出来るようにした。臨床研究実施チームでは、ホームページ開設の検討から、公開記事の内容の作成、専門家らの意見の取りまとめ、各種学会へのリンク許可依頼、各医師らへの UMIN ID 取得の依頼、UMIN 団体登録の手続き、ホームページ公開のお知らせ等を行った。今後も、ホームページの内容を随時更新する予定である。(J-STARS ホームページ:<http://jstars.umin.ne.jp/>)

(参照:資料 10)

#### (9) 高次脳機能検査解説用紙、問診票の活用

本研究の検査項目には多くの脳卒中関連項目の評価を要求しており、担

当医師らの負担は大きい。また、本研究の副次エンドポイントでは、スタチンの認知症発症予防、日常生活能力障害の進行予防について検証し、これらの評価には医師の主観的判断と、被験者やその家族からの詳細な問診が必要とされるため担当医師の能力に影響される可能性は大きい。そこで、臨床研究実施チームでは、プロトコル委員や高次脳機能標準化委員などの支援を受けながら、施設間の評価差異をなくし評価の標準化を目的とした米国国立衛生研究所脳卒中重症度スケール (National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS) 評価解説用紙と、認知症評価検査である臨床痴呆評価尺度 (Clinical dementia Rating, CDR) と日常生活自立度評価検査である Barthel Index の実施簡易化のための問診票を作成した。そして各施設の担当医師らにメーリングリストを活用して配信した。(参照:資料 11、資料 12)

#### (10) 症例登録の推進:研究協力者への参加証の発行の検討・準備

医師主導型臨床試験を謳う本研究をスムーズに進行させるためには、参加施設の医師らの前向きな協力が絶対条件であるが、わが国における臨床試験の問題点のひとつとして、臨床試験へ協力した医師に対するインセンティブの欠落があげられる。本研究においても例外でなく、症例登録が開始されてから一部の参加施設の医師らの積極的な活動により、順調に登録数が伸びたが、未だ症例登録が 1 例も行われていない施



設あるいは症例登録が進まない施設も存在した。そこで臨床研究実施チームでは、症例登録の進行が遅い参加施設の医師らの意識向上と、前向きに取り組む症例登録の実績がある医師らへの感謝の意を表し、インセンティブを向上する目的で6カ月以上本研究に参加した研究協力者に対して参加証を発行することを検討した。本研究に参加することが将来的には学会参加等と同等のクレジットの一つとなることを念頭に置いており、参加証発行の準備段階として臨床研究実施チームでは、各医師らの研究参加期間、実際の活動状況として各医師の症例登録数を定期的に調査した。

#### (11) 被験者への感謝状の作成

臨床試験は参加して下さる被験者の存在がなくては成り立たない。参加前に主治医が行うインフォームドコンセントによって患者は臨床試験の内容を十分に把握した上で同意を得るが、その際、参加によるメリットは説明同文書にも記載しているように、「定期的に諸検査を行うことにより再発を未然に防げる可能性が高まる」との説明を受ける。つまり本研究は医師らの積極的な活動と同時に、多くの被験者のボランティア精神によって支えられているところが大きい。そこで臨床研究実施チームでは、5年間の長期間参加下さる被験者に対して感謝の意を表したい、また、臨床試験に参加していることを本人はもとより家族にも意識して頂き、5年間継続して協力して頂きたい、といった思いから、被験者への感謝状を作成した。感謝状は、参加施設の主治医から

各被験者に直接渡して頂くこととし、被験者らが、早期から前向きに本臨床試験に参加できるよう、症例登録から可能な限り早い時期に感謝状を被験者に渡すよう、参加施設の医師らに周知した。(参照:資料13)

### 3. 臨床試験実施・進行の支援

#### 1) 脂質検査の標準化支援

J-STARSにおける重要測定項目である脂質については、測定精度の正確性と再現性の確保のために標準化を実施することとしている。そのために平成15年度は、各施設における脂質の測定状況および外部委託機関における一括測定の可否を把握することを目的としたアンケートを実施し、脂質項目の標準化を開始した。平成16年度は、参加施設131施設中129施設は外部委託業者のSRL社で一括測定を行うためにSRL社の標準化を実施し、2施設は自施設で測定を行うために自施設の標準化を開始した。自施設の標準化を行う2施設に対しては、標準化の認定の終了期限前に標準化の再実施の依頼をし、標準化を継続できるよう支援した。症例登録開始に伴い、SRL社あるいは自施設において、脂質項目の測定が行なわれているかどうかの確認を行なうとともに、未実施の施設に対しては注意喚起を促した。特にSRL社で一括測定を行う施設については、SRL社との連携をとり、中央事務局においても継続的に測定状況が把握できるよう管理マニュアルを作成した。(参照:資料14)

## 2) サブスタディ支援

### (1)高感度 CRP 検査

サブスタディの一つである高感度 CRP 検査の実施に先立ち、検査の標準化を実施するために、平成 15 年度は各施設での高感度 CRP の測定経験の有無および測定状況、サブスタディへの参加意志、検査費用の受け入れ等についてアンケート調査を行い、標準化の実施体制の確立と参加施設の選定を支援した。現在、参加施設数は 80 施設であり、そのうち 79 施設は SRL 社への外部委託測定、1 施設は自施設測定と決定し、それらの検査施設の標準化を行った上で高感度 CRP 検査を開始した。高感度 CRP 検査も脂質と同様に、管理マニュアルに従い SRL 社に測定依頼が行なわれていることの確認を行うとともに、継続して円滑に研究が進行していることの確認を行なう。

### (2)頸動脈超音波検査

もう一つのサブスタディである頸動脈超音波検査においても、各施設が平等な条件で測定し臨床試験の実施にバイアスが生じないようにするため、プロトコルに準拠して、症例登録開始前から、国立循環器病センターのエコー研究事務局により各参加施設の頸動脈エコー検査担当者の技能評価が行われている。平成 17 年 3 月 18 日現在、参加施設 62 施設、技能認定者 149 名(59 施設)となり、技能認定者には認定番号を付した認定書を配布した。新たに認定を受けたい研究者には、認定取得方法の説明を行いエコー研究事務局への連絡を行った。

## 3) モデル施設の活用

臨床研究実施チームは、本研究の実施と継続を支援する目的の一つとして、大規模臨床試験の実施システム構築を掲げている。その一環として、中央事務局業務のノウハウの構築は、非常に重要であると考え。本研究は、追跡期間が平均 5 年間と長期にわたり、研究協力施設 131 施設、目標症例登録数 3000 例と非常に多いことから中央事務局は、各参加施設との連絡業務を円滑に行い、症例登録を推進し、被験者が有意義に研究を継続できるよう、適宜、必要な情報提供、資料提供などを行う必要がある。

そこで臨床研究実施チームでは、各参加施設から、本研究実施上の問題点、要望事項、および参考情報等を積極的に中央事務局へフィードバックしてもらうことを目的とし、平成 15 年度に 10 施設をモデル施設として選定し、平成 16 年度はそれらのうち 5 施設に、アンケートを依頼した。アンケートの依頼は不定期に行い、症例登録開始時、症例登録数増加時、その他必要に応じて各施設、個別に対応し、本研究実施状況および問題点、Web 症例登録・報告システムへの意見、中央事務局の対応への意見、担当医師への有効な連絡手段などを調査した。また、早期に多数の症例登録を行った施設に対し、スクリーニングおよび登録手順を紹介してもらい、参考情報の入手に努めた。アンケートで得られた情報は、必要に応じて Q&A に掲載し、研究者からの質疑応答にも役立てている。

## 4) 全体会議の開催支援

症例登録を開始してからの研究進行

状況の報告と、J-STARS-L の中間解析結果の報告、その他各種委員会からの報告・検討を目的として、班会議・全体会議が開催された。平成 16 年度 J-STARS 班会議・全体会議は、平成 16 年 1 月 15 日に、全国から 131 人の研究協力医師らを招集して大阪で開催した。会議開催にむけて、臨床研究実施チームは、会場準備、担当医師への会議案内、式次第や資料作成などの準備を行い、会議では、研究進捗状況の報告および臨床試験の実施に関する事務連絡、議事進行の支援等を行った。会議開催によって参加医師らの意識は高まり、会議を境に症例登録数は飛躍的に増加した。また会議終了後には、会議の議事録を作成し、メーリングリストを活用して配信すると同時に、ホームページでも公開した。

(参照:資料 15、資料 16、資料 17、図 2、図 3)。

#### 5) 倫理委員会および広島大学中央臨床試験審査委員会 (IRB) への申請手順の確立

本研究においては、「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」と定義しており、各協力施設において倫理審査の承認を受けることが必須となっている。

平成 15 年度に臨床研究実施チームが行った各協力施設の倫理審査委員会設置状況に関するアンケートの結果から自施設に倫理審査委員会が設

置されている施設に対しては、各施設での倫理審査を実施するため、倫理審査申請書記載例やプロトコル改訂対比表などの資料を作成、配布した。また、自施設に倫理審査委員会が設置されていない施設に対しては、広島大学病院受託臨床研究審査委員会 (広島大学病院 IRB) にて審査することとした。広島大学病院臨床試験部と協力して他施設からの申請に対応するために中央 IRB システムを構築し、J-STARS の研究組織内に中央 IRB 委員会を設置した。平成 16 年度は、中央 IRB 委員の協力を得て、広島大学病院 IRB 書式に準拠して作成した臨床試験申請書と審議依頼書 (該当施設病院長から当院病院長) の 2 点を作成した。そして臨床研究実施チームでは、広島大学病院 IRB への審議依頼申請のための手順、書式の記載方法の説明、申請の支援を行い、約 100 施設が倫理委員会承認を完了した。

#### 6) 当該施設 (広島大学) の症例登録推進と CRC 業務の遂行

J-STARS 中央事務局を置く広島大学大学院脳神経内科学は、全国の参加施設と同様に症例登録施設の 1 つでもある。他の参加施設の意識向上のためにも、当該施設での積極的な活動は必須であると考え、臨床研究実施チームでは、カルテスクリーニングおよび臨床試験コーディネーター (Clinical Research Coordinator, CRC) 業務を行い、症例登録、追跡報告を支援した。当該施設では、院内 LAN を使用した医療情報システム

が確立しているため個人情報への漏洩には最大限に注意を払いながら、選択基準、除外基準に則ってパソコン上で絞り込み検索を行った。絞り込んだ症例のうち1カ月間で約100症例のカルテをさらに細かく検索し、参加可能と思われる症例をスクリーニングした。うち、登録可能と判断された症例に関しては、各主治医にコンサルトして詳細な情報を入手し、主治医が登録可能と判断した時点で主治医によるインフォームドコンセントを行った。インフォームドコンセント後、内諾が得られた患者には、臨床研究実施チームの若手医師がさらに詳細なインフォームドコンセントを行い、研究支援者とともに各種検査を実施した。検査の結果は主治医に報告し、患者への説明は主治医もしくは、若手医師が行い、研究支援者は患者の来院スケジュールを管理した。当施設では、平成16年2～3月で96症例スクリーニングし、うち3例登録した。このように、主治医とCRCとの連携により、スムーズなスクリーニングや症例登録が実施出来たことは意義深く、このような方法を他施設の医師らへも周知したいと考える。

## 7) 平成17年第1回J-STARS会議の企画・準備

本臨床試験は、平成16年3月から症例登録を開始し、症例登録期間の2年目を迎え、さらなる積極的な症例登録を推進しなければならない。平成16年度の症例登録状況の推移を確認すると、7～9月に開催した地区推進会議後に、登録数が伸び始め、1月15日の全体会

議を境に、著明な右肩あがりの登録が行われ、研究者に全体会議の案内を行った11月中旬から全体会議当日の1月15日までに47例、全体会議終了後から平成16年3月31日までに全登録数の約半数を占める数の登録を完了し、会議開催の効果を確認できた。そこで、症例登録期間2年目を開始するにあたり、平成17年4月21日に平成17年度第1回J-STARS会議を岩手県盛岡市で開催される脳卒中関連学会の時期に合わせて開催することを企画した。参加者は、分担研究者および分担研究実務担当者、プロトコル委員、地区推進委員、予備調査委員とし、各地区の地区推進員を中心に症例登録推進についての検討・審議、プロトコル委員を中心に現段階のプロトコル内容の検討結果の報告、予備調査委員より第1回追跡調査結果の報告とJ-STARS-Lの症例登録促進を行うことを予定している。(参照:資料18)