

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。

1 2-4 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。

1 3. 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

1 4. 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。

1 5. 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。

1 5-1 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。

1 5-2 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。

- ① 死亡
- ② 死亡につながるおそれのあるもの
- ③ 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
- ④ 障害
- ⑤ 障害につながるおそれのあるもの
- ⑥ その他、①～⑤に準じて重篤であるもの
- ⑦ 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)*

1 8 . 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。

1 9 . J-STARS 研究組織 (2005/3/31 現在)

主任研究者

松本昌泰 広島大学大学院脳神経内科学 教授

中央事務局

広島大学大学院脳神経内科学

〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3

電話 082-257-5201 FAX 082-505-0490

郡山達男 広島大学病院脳神経内科 講師

山下拓史 広島大学大学院脳神経内科学 助手

野村栄一 あかね会土谷総合病院神経内科 医長

中央 IRB 担当委員

木平健治 広島大学病院薬剤部 教授

三宅勝志 広島国際大学薬学部薬学科医療薬学 助教授

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臨床研究運営部	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	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	財団法人住友病院	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臨床研究運営部	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	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	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・制御学講座	神経病態制御学 教授
委員	棚橋紀夫	埼玉医科大学神経内科	教授
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	国立病院機構名古屋医療センター神経内科	部長

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	早稲田大学大学院法務研究科	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 臨床研究運営部

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 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 副院長
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 教授／東海大学東京病院 脳卒中・神経センター長

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 医療法人医仁会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脳卒中診療部 神経内科学研究部長

関東・甲信越地区

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 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
鈴木則宏 慶應義塾大学医学部附属病院神経内科 教授

東海・北陸地区

山本纈子 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
永廣信治	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部脳神経外科 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	国立病院機構九州医療センター脳血管内科 診療部長
佐々木淳	国際医療福祉大学大学院臨床試験研究分野 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
目黒謙一	東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学 助手

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った場合には、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。

[付 録]

重篤な有害事象に関する報告書

「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」において、下記の有害事象を認めためたので報告します。

被験者(シヤル)： 姓 _____ 名 _____ 登録番号： _____ 原疾患名： _____ 原疾患発症日： _____ 年 _____ 月 _____ 日	生年月日： _____ 年 _____ 月 _____ 日 身長： _____ cm 体重： _____ kg 基礎疾患：無・有 () 重症度：軽症・中等症・重症	性別：男・女 入院・外来 危険因子：無・有 1. 妊娠： _____ 週 2. アレルギ一素因 3. 喫煙 () 4. アルコ一ル常習者 5. その他 () 合併症：無・有 ()
使用医薬品名 被疑薬 試験薬/販売名 剤型、含量	使用方法 経路 用法・用量 開始日 終了日	使用理由 重篤な有害事象の内容 有害事象名(疾患名)： _____ 発現日時： _____ 年 _____ 月 _____ 日 時 発現経緯(発現状況、症状、場所、処置等の経過)
その他の治療：無・有 1. 放射線療法 2. 輸血 3. 手術 4. 麻酔 5. その他 ()	有害事象の転帰： 1. 回復 2. 軽快 3. 不変 4. 増悪 5. 入院またはその長期化 6. 死亡(下の欄に記入) 7. 追跡調査不十分	因果関係の判定理由および、その他の関連情報
有害事象発現の原因と考えられるもの 1. 基礎疾患 2. 合併症 3. 薬物相互作用 4. 偶発症 5. 併用薬 6. 治療薬(プラバスタチン)	処置 1. なし 2. 減量 3. 投薬中止後、再投薬 4. 投薬中止 5. 要加療 6. その他 ()	死亡 1. 死亡日： _____ 年 _____ 月 _____ 日 2. 死因： 3. 使用医薬品との因果関係：無・有・不明 4. 剖検所見：無・有(有の場合は所見を添付) 死因と考えられる主な所見
試験薬との因果関係 1. 関連なし 2. 関連ないともいえない 3. 多分関連あり 4. 明らかに関連あり 5. 関連不明 6. その他 ()	重篤と判断した理由 1. 死亡 2. 死亡につながるおそれ 3. 入院/入院延長 4. 障害 5. 障害につながるおそれ 6. その他、1～5 に準じて重篤 7. 後世代における先天性の疾病/異常	

**2002年4月改訂(第6版)

*2001年7月改訂

日本標準商品分類番号
872189

貯法
室温保存
使用期限
包装に表示の使用期限内に使用すること。

HMG-CoA還元酵素阻害剤

——高脂血症治療剤——

指定医薬品

	錠5	錠10	細粒0.5%	細粒1%
承認番号	21300AMZ 00549	(03AM) 0671	21300AMZ 00548	(03AM) 0672
薬価収載	2001年9月	1991年12月	2001年9月	1991年12月
販売開始	1989年10月	1991年12月	1989年10月	1991年12月

メバロチン錠5 | **メバロチン細粒0.5%**
メバロチン錠10 | **メバロチン細粒1%**

MEVALOTIN®

プラバスタチンナトリウム製剤

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照]

【原則禁忌】(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に、本剤とフィブレート系薬剤を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ併用すること〔横紋筋融解症があらわれやすい。〕(「相互作用」の項参照)。

*【組成・性状】

**1. 組成

1錠又は細粒1g中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
メバロチン錠5	プラバスタチンナトリウム 5mg	ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、乳糖、ステアリン酸マグネシウム
メバロチン錠10	プラバスタチンナトリウム 10mg	ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、結晶セルロース、乳糖、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム
メバロチン細粒0.5%	プラバスタチンナトリウム 5mg	ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、乳糖、ステアリン酸マグネシウム
メバロチン細粒1%	プラバスタチンナトリウム 10mg	ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、乳糖、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム





2. 製剤の性状

メバロチン錠5：白色の素錠でにおいはなく、味はわずかに苦い。

メバロチン錠10：片面に割線の入った微紅色の素錠でにおいはなく、味はわずかに苦い。

メバロチン細粒0.5%：白色の細粒でにおいはなく、味はわずかに苦い。

メバロチン細粒1%：微紅色の細粒でにおいはなく、味はわずかに苦い。

販売名	識別コード	外形等
メバロチン錠5	SANKYO 231	  重さ(mg)・直径(mm)・厚さ(mm) 90 6.5 2.1
メバロチン錠10	SANKYO 232	  重さ(mg)・直径(mm)・厚さ(mm) 140 7.5 2.6

【効能又は効果】

高脂血症
家族性高コレステロール血症

【用法及び用量】

通常、成人にはプラバスタチンナトリウムとして、1日10mgを1回または2回に分け経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、重症の場合は1日20mgまで増量できる。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 重篤な肝障害又はその既往歴のある患者〔本剤は主に肝臓において代謝され、作用するので肝障害を悪化させるおそれがある。〕
- (2) 重篤な腎障害又はその既往歴のある患者〔横紋筋融解症の報告例の多くが腎機能障害を有する患者であり、また、横紋筋融解症に伴って急激な腎機能の悪化が認められている。〕
- (3) フィブレート系薬剤(ベザフィブレート等)、免疫抑制剤(シクロスポリン等)、ニコチン酸を投与中の患者〔横紋筋融解症があらわれやすい。〕(「相互作用」の項参照)
- (4) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 適用の前に十分な検査を実施し、高脂血症、家族性高コレステロール血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。本剤は高コレステロール血症が主な異常である高脂血症によく反応する。
- (2) あらかじめ高脂血症の基本である食事療法を行い、更に運動療法や高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分考慮すること。
- (3) 投与中は血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。

3. 相互作用

(1) 原則併用禁忌(原則として併用しないこと)

腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者では原則として併用しないこととするが、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ慎重に併用すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フィブラート系薬剤 ベザフィブラート等	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい[自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。]	危険因子：腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者

(2)併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フィブラート系薬剤 ベザフィブラート等	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい[自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を認めた場合は直ちに投与を中止すること。]	腎機能異常の有無にかかわらず、両剤とも単独投与により横紋筋融解症が報告されている。
免疫抑制剤 シクロスポリン等 ニコチン酸		危険因子：重篤な腎障害のある患者

4. 副作用(本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。) 総症例11,224例中329例(2.93%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。その主なものは発疹(0.11%)、下痢(0.08%)、胃不快感(0.07%)等であった。
[新医薬品等の使用の成績等に関する調査結果報告書(第6次)]

(i)重大な副作用

- 横紋筋融解症(頻度不明)：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止すること。
- 肝障害(頻度不明)：黄疸、著しいAST(GOT)・ALT(GPT)の上昇等を伴う肝障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合は投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 血小板減少(頻度不明)：血小板減少があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し適切な処置を行うこと[紫斑、皮下出血等を伴う重篤な症例も報告されている。]
- ミオパシー(頻度不明)：ミオパシーがあらわれたとの報告がある。
- 末梢神経障害(頻度不明)：末梢神経障害があらわれたとの報告がある。
- 過敏症状(頻度不明)：ループス様症候群、血管炎等の過敏症状があらわれたとの報告がある。

(2)その他の副作用

	副作用の頻度		
	頻度不明	0.1~1%未満	0.1%未満
皮膚 ^(注1)	紅斑 脱毛 光線過敏	発疹	湿疹 蕁麻疹 痒疹
消化器			嘔気・嘔吐 便秘 下痢 腹痛 胃不快感 口内炎 消化不良 腹部膨満感 食欲不振 舌炎

肝臓		AST(GOT)上昇 ALT(GPT)上昇 Al-P上昇 LDH上昇 γ-GTP上昇 肝機能異常	ビリルビン上昇
腎臓			BUN上昇 血清クレアチニン上昇
筋肉 ^(注2)	筋脱力	CK(CPK)上昇	筋肉痛
精神神経系	めまい		頭痛 不眠
血液 ^(注1)	血小板減少 貧血		白血球減少
その他	耳鳴 関節痛 味覚異常	尿酸値上昇	尿潜血 倦怠感 浮腫 しびれ 顔面潮紅

注1) 投与を中止すること。

注2) 横紋筋融解症の前駆症状の可能性があるので、観察を十分に行い必要に応じ投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では、加齢による腎機能低下を考慮し、定期的に血液検査を行い、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること[横紋筋融解症の報告例の多くが腎機能障害を有している。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと[妊娠中の投与に関する安全性は確立していないが、他のHMG-CoA還元酵素阻害剤において、動物実験で出生数減少、生存・発育に対する影響及び胎仔の生存率の低下と発育抑制が報告されている。また他のHMG-CoA還元酵素阻害剤において、ラットに大量投与した場合に胎仔の骨格奇形、ヒトでは妊娠3ヵ月までの間に服用した場合に胎児の先天性奇形があらわれたとの報告がある。]
- 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること[ラットで乳汁中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

8. 適用上の注意

- 服用時：メバロン酸の生合成は夜間に亢進することが報告されているので、適用にあたっては、1日1回投与の場合、夕食後投与とすることが望ましい。
- 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

9. その他の注意

- SD系ラットにプラバスタチンナトリウムを投与した実験(10・30・100mg/kg/日混餌投与 24ヵ月間)において、100mg/kg/日投与群(最大臨床用量の250倍)の雄にのみ肝腫瘍の発生が対照群と比較して有意に認められているが、雌には認められていない。(米国スクイブ研究所)
- イヌにプラバスタチンナトリウムを投与した実験(12.5・50・200mg/kg/日 5週 経口及び12.5・25・50・100mg/kg/日 13週 経口)において、100mg/kg/日投与群で脳の微小血管に漏出性出血等が認められている。(三共研究所)

【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人男子5例に本剤を1週間間隔でそれぞれ1回5・10・20mg経口投与したところ、速やかに吸収され、血漿中に

はプラバスタチンのほか、代謝物(プラバスタチンの異性体)が確認された。本剤の血漿中濃度はいずれも用量依存的に増加し、最高血漿中濃度到達時間は投与後1~2時間であった。また、血漿中半減期は約1.5時間であった¹⁾。尚、本剤は肝抽出率が高いため食事摂取により肝血流量が増加した場合には肝クリアランスが変動し血漿中濃度が低くなることもあるが、脂質低下作用に影響は認められていない。

投与量	パラメータ	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
5 mg		2.1	1.3	1.6
10mg		6.4	2.2	1.3
20mg		16.9	1.6	1.5

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 吸収速度定数(健康成人男子5例、本剤1回10mg経口投与)¹⁾
0.94hr⁻¹
- (2) 消失速度定数(健康成人男子5例、本剤1回10mg経口投与)¹⁾
0.533hr⁻¹
- (3) 分布容積(健康成人男子5例、本剤1回10mg経口投与)¹⁾
830.0L
- (4) 血清蛋白結合率
健康成人6例に本剤10mgを経口投与し、投与1時間後と2時間後の血液をプールして、限外濾過法で測定した血清蛋白結合率は53.1%であった。(三共研究所)
- (5) AUC(健康成人男子5例、本剤1回10mg経口投与)¹⁾
14.0±3.9ng×hr/mL

3. 代謝²⁾

健康成人男子(n=8)に¹⁴C]プラバスタチンナトリウム(PV)19.2mgを経口単回投与した時の尿(0-48時間)及び糞(0-96時間)中で、未変化体は尿中放射能の29%、糞中放射能の47.6%を占めていた。主な代謝物は3α-iso-異性体で、尿中放射能の10%、糞中放射能の13.9%を占め、6-epi-異性体は尿中放射能の2.8%、糞中放射能の0.7%を占めていた。3α-iso-異性体のHMG-CoA還元酵素の阻害活性は弱く(PVの2%の阻害活性)、6-epi-異性体はPVの80%の阻害活性を有するが少量であるため、体内では未変化体が主要な活性体であると考えられる。(外国人のデータ)

4. 薬物代謝酵素

本剤は、ヒト肝ミクロソームを用いたin vitro代謝試験において安定であり、チトクロームP450の分子種である3A4(CYP3A4)で代謝を受けなかったとの報告がある³⁾。(三共研究所)

(1) CYP3A4の代謝を受ける薬剤に対する影響

本剤は、ヒト肝ミクロソームを用いたin vitro試験において、CYP3A4の基質であると報告されているニフェジピン、メキサゾラム、テストステロンの代謝に影響を与えなかったとの報告がある⁴⁾。

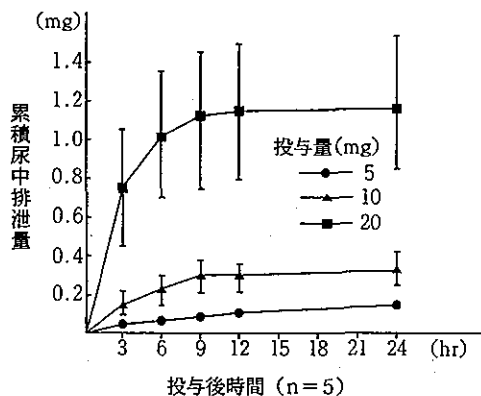
(2) CYP3A4を阻害する薬剤の影響

本剤の代謝は、CYP3A4を阻害する薬剤(イトラコナゾール⁵⁾、ジルチアゼム⁶⁾)との併用により、有意な影響を受けなかったとの報告がある。

5. 排泄¹⁾

健康成人男子5例に本剤を1週間間隔でそれぞれ1回5・10・20mg経口投与したところ24時間までの尿中回収率は未変化体として2~6%、代謝物として1.5~3%であった。

メバロチン5mg・10mg・20mg
単回漸増投与後の尿中排泄



6. 連続投与時の蓄積性¹⁾

健康成人男子5例に本剤20mg、1日2回、7日間連続投与した時の蓄積性について検討したところ朝投与前の血漿中には、本剤の未変化体および代謝物ともに検出されず、また尿中排泄パターンや回収率は投与期間中一定であった。

(参考: 動物)^{7, 8)}

吸収・分布・排泄

プラバスタチンナトリウムは主として十二指腸から吸収される(ラット、イヌ)、コレステロール生合成の盛んな肝臓、小腸等に高濃度に分布するが、脳、副腎、生殖臓器等他の臓器への分布は極めて低い。

また、動物実験(ラット、イヌ、サル)ではいずれも胆汁排泄を経由した糞中排泄が主で(80%以上)、尿中排泄は2~13%と少なく、ヒトの尿中排泄でも同様のことが認められている。プラバスタチンナトリウムは主として肝臓で酸化、異性化、抱合(主としてグルタチオン抱合)を受けて代謝されると推定されている。

【臨床成績】

1. 一般臨床試験^{9, 10)}・二重盲検比較試験

本剤の一般臨床試験は家族性高コレステロール血症患者160例を含む高脂血症患者508例中、効果判定症例404例に対し、メバロチン10~20mg/日、1日1~2回、12週間投与により80.0%(323/404)の有効率が得られた。血清総コレステロール値およびLDL-コレステロール値の著明な低下がみられ、HDL-コレステロール値の上昇が認められた。また、高値のトリグリセライドに対しても低下作用が認められた。また上記疾患を対象とした二重盲検比較試験の結果、本剤の有効性が認められた。

2. 1日1回朝投与と夕投与との比較¹¹⁾

家族性高コレステロール血症患者を含む高脂血症患者77例中、効果判定症例66例に対し、メバロチン10mg/日を1回朝または夕に12週間投与する二重盲検比較試験を実施したところ、血清総コレステロール及びLDL-コレステロールは朝、夕投与ともに著明に低下し、有効率はそれぞれ84.4%(27/32)、91.2%(31/34)であり、両群間に有意差はなかった。

3. 1日2回投与と1回(夕)投与との比較¹²⁾

家族性高コレステロール血症患者を含む高脂血症患者208例中、効果判定症例171例に対し、メバロチン10mgを1日2回(5mg×2)または1日1回(10mg×1)12週間投与する二重盲検比較試験を実施したところ、血清総コレステロール及びLDL-コレステロールは1日2回投与、1日1回投与ともに著明に低下し、有効率はそれぞれ93.0%(80/86)、92.9%(79/85)であり、両群間に有意差はなかった。

4. 長期投与試験

家族性高コレステロール血症患者207例を含む高脂血症患者484例中、効果判定症例417例に対し、メバロチン10~20mg/日、1日1~2回を最長15ヵ月まで長期投与した結果、本剤の血清脂質に対する優れた改善効果および安全性が認められ、その有効率は87.5%(365/417)であった^{13, 14)}。また、484例のうち、家族性高コレステロール血症患者107例、非家族性高コレステロール血症患者77例に対し、最長8年間の追跡調査を行った結果、長期投与におけるメバロチンの有効性と安全性が確認された^{15, 16)}。

5. その他

(1) 血液凝固能への影響¹⁷⁾

高コレステロール血症患者にメバロチン10mg/日を12週間投与し、その前後における血液凝固系への影響を検討した結果、血清脂質の著明な改善とともに、凝固・血小板系亢進の改善が認められた。

(2) 血清ステロイドホルモンに及ぼす影響¹⁸⁾

老年者高脂血症患者にメバロチン10~20mg/日を投与し、経時的に各種ステロイドホルモンを測定した結果、いずれも影響は認められなかった。

(3) 胆汁脂質に及ぼす影響¹⁹⁾

高脂血症患者にメバロチン10~20mg/日を12週間投与し、胆汁脂質、胆汁酸分画を測定した結果、最大コレステロール溶存能、胆石形成指数のいずれにも投与前後で影響は見られなかった。

(4)血中糖代謝に及ぼす影響²⁰⁾

高脂血症を伴う糖尿病患者にメバロチン10~20mg/日投与を行った結果、特に変化を認めなかった。

(5)眼科検査に及ぼす影響²¹⁾

高脂血症患者にメバロチン10~20mg/日、6~12ヵ月投与し、投与前後に細隙灯検査を含む眼科検査を行った結果、特に異常を認めなかった。

【薬効薬理】

プラバスタチンナトリウムはコレステロール生合成系の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素を特異的かつ拮抗的に阻害する。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。

1. 脂質低下作用²²⁾

(1)プラバスタチンナトリウムは経口投与により、イヌ、サル、ウサギの血清コレステロール値を用量依存的に低下させる。

(2)プラバスタチンナトリウム 12.5mg/kg/日をWHHL-ウサギ(ヒト家族性高コレステロール血症のモデル動物)に投与したところ、血清コレステロール値は有意に低下し、また、VLDLやLDLのコレステロール値を優先的に低下させることが認められている。

2. 冠状動脈病変および黄色腫に及ぼす影響²³⁾

プラバスタチンナトリウムをWHHL-ウサギに経口投与したところ、冠状動脈病変の発症頻度の低下と進展抑制が認められている。また、黄色腫の進展を抑制する。

3. 作用機序

プラバスタチンナトリウム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。

(1)臓器選択的コレステロール合成阻害作用²⁴⁾

プラバスタチンナトリウムはコレステロール合成の主要臓器である肝臓や小腸のコレステロール合成を選択的に阻害し、ホルモン産生臓器を含む他の臓器での阻害は非常に弱い。

(2)LDL受容体活性に及ぼす影響²⁴⁾

プラバスタチンナトリウムはコレステロールの生合成を阻害し肝細胞内のコレステロール含量を低下させる。その結果、LDL受容体活性が増強し、血中から肝細胞内へのLDLの取り込みが増加し血清中のLDL-コレステロール値が低下する。(WHHL-ウサギ)

【有効成分に関する理化学的知見】

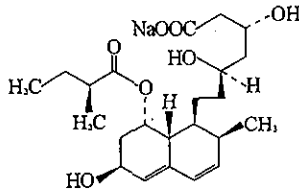
一般名：プラバスタチンナトリウム(Pravastatin sodium)

化学名：Sodium (+)-(3R,5R)-3,5-dihydroxy-7-[(1S,2S,6S,8S,8aR)-6-hydroxy-2-methyl-8-[(S)-2-methylbutyryloxy]-1,2,6,7,8,8a-hexahydro-1-naphthyl]heptanoate

分子式：C₂₇H₃₅NaO₇

※※分子量：446.51

構造式：



※※性状：白色～帯黄白色の粉末又は結晶性の粉末である。

水、メタノール又は酢酸(100)に溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、無水酢酸又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

分配係数：

Table with 6 columns: 水相のpH, 4.5, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0; 分配係数(log Pow), 1.47, 1.26, 0.52, -0.33, -0.92

Pow=(オクタノール相のプラバスタチンナトリウム濃度/水相のプラバスタチンナトリウム濃度)

※【包装】

Table listing packaging options for Mevalotin 5 and 10, and Mevalotin fine granules 0.5% and 1%.

【主要文献】

- 1) 笹原邦宏ほか：臨床医薬 4 (1),45(1988)
2) Everett,D.W.et al.:Drug Metab.Disp.19(4),740(1991)
3) 石神未知ほか：Prog.Med.18(5),972(1998)
4) Tsujita,Y.et al.:Ann.Rep.Sankyo Res.Lab.49,1(1997)
5) Neuvonen,P.J.et al.:Clin.Pharmacol.Ther.63(3),332(1998)
6) Azie,N.E.et al.:Clin.Pharmacol.Ther.64(4),369(1998)
7) Komai,T.et al.:Eur.J Drug Met.Pharmacokin.17(2),103(1992)
8) Muramatu,S.et al.:Xenobiotica.22(5),487(1992)
9) 中谷矩章ほか：臨床医薬 4 (2),201(1988)
10) 中谷矩章ほか：臨床医薬 7 (4),745(1991)
11) 中谷矩章ほか：臨床医薬 6 (9),1803(1990)
12) 松沢佑次ほか：臨床評価 19(1),47(1991)
13) 山本 章ほか：臨床医薬 4 (3),409(1988)
14) 齋藤 康ほか：臨床医薬 7 (4),771(1991)
15) 馬淵 宏ほか：Geriat.Med.34(3),339(1996)
16) 中谷矩章ほか：Geriat.Med.34(3),363(1996)
17) 和田英夫ほか：臨床医薬 4 (11),2149(1988)
18) 井藤英喜ほか：臨床医薬 4 (3),395(1988)
19) 梶山梧桐ほか：臨床医薬 4 (2),191(1988)
20) 芳野 原ほか：糖尿病 31(5),385(1988)
21) 塩 宏：臨床医薬 4 (6),1041(1988)
22) Tsujita,Y.et al.:Biochim.Biophys.Acta.877,50(1986)
23) Watanabe,Y.et al.:Biochim.Biophys.Acta.960,294(1988)
24) Kita,T.et al.:Drugs Affecting Lipid Metabolism, 251(1987)

【文献請求先】

三共株式会社
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1



SANKYO

製造販売元 三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1
電話03(5255)7111(大代表)

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

登録時

■ 担当医情報

施設名		診療科名	
担当医師		記入日	20 年 月 日

■ 患者基本情報

登録番号		イニシャル	姓() 名()	性別	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女
被験者識別番号		同意取得日	20 年 月 日	年齢	歳
生年月	19 年 月				

■ 選択基準 (すべて「Yes」の症例のみ適格)

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	虚血性脳卒中 発症日	20 年 月	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
2) 同意日に年齢が45歳以上80歳以下である			<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
3) 高脂血症と診断されている			<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
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			<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
5) 同意日前30日以内に血清コレステロール値が180~240mg/dlである	コレステロール	(mg/dl)	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
6) 外来通院が可能と判断される			<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
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			<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ

■ 除外基準 (すべて「No」の症例のみ適格)

1) 特殊な原因による脳梗塞(椎骨動脈解離、線維筋性異形成、もやもや病、カテーテル検査や外科手術中に発症した脳梗塞など)である			<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい
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			<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい
3) 出血性素因、血液凝固異常あるいは出血性疾患を合併している			<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい
4) 血小板減少症を有する (同意日前3ヶ月以内に血小板数 ≤ 10 万/mm ³)	血小板数	(万/mm ³)	<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい
5) 肝機能障害を有する (同意日前3ヶ月以内にASTまたはALTが ≥ 100 IU/L)	AST ALT	(IU/L) (IU/L)	<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい
6) 腎機能障害を合併している (同意日前3ヶ月以内の血清Cr _m ≥ 2.0 mg/dl)	Cr _m	(mg/dl)	<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい
7) 試験期間内に手術予定がある			<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい
8) 治療を要する悪性腫瘍を有する			<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい
9) 他の臨床試験に参加している患者			<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい
10) 担当医の判断により、当試験への参入が不適切と考えられる			<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい

■ 割付に必要な項目

1) 虚血性脳卒中の病型		
<input type="checkbox"/> アテローム血栓性脳梗塞 (診断規準) (リンク) 大脳皮質や小脳の機能障害を有する ラクナ症候群を有さない 大脳皮質、小脳、脳幹、大脳皮質下に1.5cmを超える梗塞巣を有する 主幹脳動脈狭窄(>50%)または閉塞を有する 心塞栓源を有さない <input type="checkbox"/> ラクナ梗塞 (診断規準) (リンク) 大脳皮質や小脳の機能障害を有さない ラクナ症候群を有する 主幹脳動脈狭窄(>50%)と閉塞を有さない 心塞栓源を有さない <input type="checkbox"/> 原因が特定できない脳梗塞 (診断規準) (リンク) 心原性脳塞栓症ではない		全て「はい」の必要あり <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ 全て「はい」の必要あり <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ 全て「はい」の必要あり <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
2) 高血圧の有無 (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収縮期血圧150mmHgまたは拡張期血圧90mmHg以上)		<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有
3) 糖尿病の有無 (過去3ヶ月以内の空腹時血糖 ≥ 126 mg/dl、随時血糖 ≥ 200 mg/dl、75gOGTTで2時間後の血糖値 ≥ 200 mg/dl、血糖降下薬投与中、または過去に医療機関で糖尿病と診断)		<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有

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

登録前3ヶ月～治療開始前（登録前3ヶ月～登録後1ヶ月まで）（ ）内は非投与群

() 群	登録番号 ()	年齢 () 歳	性別 ()	生年月日 (19 年 月)
被験者識別番号 ()	イニシャル ()	記入日: 20 年 月 日		
登録日: 20 年 月 日				

■基本情報

身長	cm	体重	kg
----	----	----	----

■既往症と喫煙習慣

冠動脈疾患既往	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有
喫煙習慣	<input type="checkbox"/> 今までに喫煙したことがない <input type="checkbox"/> 以前喫煙していたが、今はしていない <input type="checkbox"/> 現在も喫煙している Brinkmann index (本数×年数)	

■併用薬（商品名別）

高脂血症改善薬	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	有の場合 <input type="checkbox"/> フィブラート系薬剤 <input type="checkbox"/> プロブコール <input type="checkbox"/> ニコチン酸製剤 <input type="checkbox"/> 陰イオン交換樹脂 <input type="checkbox"/> その他
降圧薬	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	有の場合 <input type="checkbox"/> Ca拮抗薬 <input type="checkbox"/> ACE-I <input type="checkbox"/> ARB <input type="checkbox"/> β遮断薬 <input type="checkbox"/> 降圧利尿薬 <input type="checkbox"/> その他
糖尿病治療薬	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	有の場合 <input type="checkbox"/> SU剤 <input type="checkbox"/> インスリン拮抗性改善薬 <input type="checkbox"/> αグルコシダーゼ阻害薬 <input type="checkbox"/> インスリン <input type="checkbox"/> その他
抗血小板薬	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	有の場合 <input type="checkbox"/> アスピリン <input type="checkbox"/> チクロピジン <input type="checkbox"/> シロスタゾール <input type="checkbox"/> サルボグレラート <input type="checkbox"/> シピリダモール <input type="checkbox"/> クロピドグレル

■脳卒中関連項目

頭部MRI/CT	評価日	20 年 月
注：病巣が複数の場合、主たる神経症状を説明し得るものについて記載		
責任病巣	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有
大きさ	<input type="checkbox"/> 小（直径1.5cm未満） <input type="checkbox"/> 中（小と大の間） <input type="checkbox"/> 大（病巣の半分以上）	
主な部位	<input type="checkbox"/> 皮質枝 <input type="checkbox"/> 穿通枝 <input type="checkbox"/> その両者	
主な血管領域	<input type="checkbox"/> ACA <input type="checkbox"/> MCA <input type="checkbox"/> PCA <input type="checkbox"/> V/B系 <input type="checkbox"/> 境界領域	
NIHSS（評価表）	点	評価日 20 年 月
modified Rankin Scale（評価表）	点	評価日 20 年 月
Barthel index（評価表）	点	評価日 20 年 月
痴呆の有無（評価表）	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	評価日 20 年 月
CDR総合点（評価表）	点	評価日 20 年 月
MMSE（評価表）	点	評価日 20 年 月
頸動脈雑音の有無	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	評価日 20 年 月

■一般検査

血液	評価日	20 年 月
	Hct	(%)
	WBC	(/mm ³)
	Plt	(万/mm ³)
	AST(GOT)	(U/L)
	ALT(GPT)	(U/L)
	T-Bil	(mg/dL)
	Alb	(g/dL)
	Na	(mEq/L)
	K	(mEq/L)
	Crn	(mg/dL)
	T.Chol	(mg/dL)
TG	(mg/dL)	
HDL-C	(mg/dL)	
LDL-C	(mg/dL)	
CK (CPK)	(U/L)	
FBS	(mg/dL)	
血圧/脈拍	評価日	20 年 月
	血圧 (mmHg)	
	脈拍 (回/分)	
心電図	評価日	20 年 月
	<input type="checkbox"/> 正常範囲内	
	<input type="checkbox"/> 異常あり	
	<input type="checkbox"/> 異常Q波 <input type="checkbox"/> 心房粗/細動 <input type="checkbox"/> 左室肥大 <input type="checkbox"/> その他	
胸部X線	評価日	20 年 月
	<input type="checkbox"/> 正常範囲内	
	<input type="checkbox"/> 異常あり	
	<input type="checkbox"/> 心拡大 <input type="checkbox"/> その他	
尿蛋白	評価日	20 年 月
	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	

高感度CRP付随研究参加者のみ

評価日	20 年 月
高感度CRP	(mg/dL)

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
登録後2、6ヶ月報告

() 群 登録番号 ()
 被験者識別番号 () イニシャル () 年齢 性別 () 生年月日 (19 年 月)
 登録日: 20 年 月 日 記入日: 20 年 月 日

■ 追跡状況

追跡中 追跡不能 (最終確認日: 20 年 月 日)

■ 脳卒中再発、心筋梗塞、その他心血管事故、あらゆる原因による死亡・入院の有無

無 有 (イベント報告)

■ プラバスタチン投与群のみ

■ 投与開始日 20 年 月 日

■ プラバスタチン投与量 (1日量)

10mg 15mg 20mg

■ プラバスタチン服薬状況 (前回報告以降の平均)

毎日 2/3以上 半分以下 1割以下 中止 (2ヶ月を超える中断)

■ 中止の場合 (再開はできませんが、追跡が必要です)

中止日

20 年 月 日

中止理由

- 患者の拒否、または同意の撤回
 プラバスタチンが原因と考えられる重度の副作用発現
 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
 2ヶ月を越えてプラバスタチンが中断された
 その他、担当医師がプラバスタチン継続困難と判断した

■ プラバスタチン非投与群のみ

HMG-CoA還元酵素阻害薬の投与は禁止です！
 やむを得ず投与した場合には以下に報告してください。

■ 投与しているHMG-Co還元酵素阻害薬の種類

■ 投与開始日

20 年 月 日

■ 併用薬 (商品名)

高脂血症改善薬	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	有の場合 <input type="checkbox"/> フィブラート系薬剤 <input type="checkbox"/> プロブコール <input type="checkbox"/> ニコチン酸製剤 <input type="checkbox"/> 陰イオン交換樹脂 <input type="checkbox"/> その他
降圧薬	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	有の場合 <input type="checkbox"/> Ca拮抗薬 <input type="checkbox"/> ACE-I <input type="checkbox"/> ARB <input type="checkbox"/> β遮断薬 <input type="checkbox"/> 降圧利尿薬 <input type="checkbox"/> その他
糖尿病治療薬	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	有の場合 <input type="checkbox"/> SU剤 <input type="checkbox"/> インスリン抵抗性改善薬 <input type="checkbox"/> αグルコシダーゼ阻害薬 <input type="checkbox"/> インスリン <input type="checkbox"/> その他
抗血小板薬	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	有の場合 <input type="checkbox"/> アスピリン <input type="checkbox"/> チクロピジン <input type="checkbox"/> シロスタゾール <input type="checkbox"/> サルボグレラート <input type="checkbox"/> シピリダモール <input type="checkbox"/> クロピドグレル

■ 一般検査

評価日	20 年 月
Hct	(%)
WBC	(/mm ³)
Plt	(万/mm ³)
AST (GOT)	(U/L)
ALT (GPT)	(U/L)
T-Bil	(mg/dL)
Alb	(g/dL)
Na	(mEq/L)
K	(mEq/L)
Crn	(mg/dL)
T.Chol	(mg/dL)
TG	(mg/dL)
HDL-C	(mg/dL)
LDL-C	(mg/dL)
CK (CPK)	(U/L)
FBS	(mg/dL)
評価日	20 年 月
血圧/脈拍	血圧 (mmHg)
	脈拍 (回/分)

■ 高感度CRP付随研究参加者のみ

評価日 20 年 月
 高感度CRP (mg/dL)

**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
登録後1、3、4、5年報告**

() 群	登録番号 ()			
被験者識別番号 ()	イニシャル ()	年齢 (性別 ()	生年月日 (19 年 月)	
登録日: 20 年 月 日		記入日: 20 年 月 日		

■ 追跡状況
 追跡中 追跡不能 (最終確認日: 20 年 月 日)

■ 脳卒中再発、心筋梗塞、その他の心血管事故、あらゆる原因による死亡・入院の有無
 無 有 (イベント報告)

■ プラバスタチン投与群のみ
 ■ 投与開始日 20 年 月 日

■ プラバスタチン投与量 (1日量)
 10mg 15mg 20mg

■ プラバスタチン服薬状況 (前回報告以降の平均)
 毎日 2/3以上 半分以下 1割以下 中止 (2ヶ月を超える中断)

■ 中止の場合 (再開はできませんが、追跡が必要です)
 中止日 20 年 月 日
 中止理由
 患者の拒否、または同意の撤回
 プラバスタチンが原因と考えられる重度の副作用発現
 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
 2ヶ月を越えてプラバスタチンが中断された
 その他、担当医師がプラバスタチン継続困難と判断した

■ プラバスタチン非投与群のみ
 HMG-CoA還元酵素阻害薬の投与は禁止です！
 やむを得ず投与した場合には以下に報告してください。

■ 投与しているHMG-CoA還元酵素阻害薬の種類

■ 投与開始日
 20 年 月 日

■ 併用薬 (商品名)

高脂血症改善薬	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 有の場合 <input type="checkbox"/> フィブラート系薬剤 <input type="checkbox"/> プロブコール <input type="checkbox"/> ニコチン酸製剤 <input type="checkbox"/> 陰イオン交換樹脂 <input type="checkbox"/> その他
降圧薬	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 有の場合 <input type="checkbox"/> Ca拮抗薬 <input type="checkbox"/> ACE-I <input type="checkbox"/> ARB <input type="checkbox"/> β遮断薬 <input type="checkbox"/> 降圧利尿薬 <input type="checkbox"/> その他
糖尿病治療薬	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 有の場合 <input type="checkbox"/> SU剤 <input type="checkbox"/> インスリン抵抗性改善薬 <input type="checkbox"/> αグルコシダーゼ阻害薬 <input type="checkbox"/> インスリン <input type="checkbox"/> その他
抗血小板薬	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 有の場合 <input type="checkbox"/> アスピリン <input type="checkbox"/> チクロピジン <input type="checkbox"/> シロスタゾール <input type="checkbox"/> サルボグレラート <input type="checkbox"/> ジピリダモール <input type="checkbox"/> クロピドグレル

■ 一般検査

血液	評価日	20 年 月	
	Hct	(%)	
	WBC	(/mm ³)	
	Plt	(万/mm ³)	
	AST(GOT)	(IU/L)	
	ALT(GPT)	(IU/L)	
	T-Bil	(mg/dL)	
	Alb	(g/dL)	
	Na	(mEq/L)	
	K	(mEq/L)	
	Crn	(mg/dL)	
	T.Chol	(mg/dL)	
	TG	(mg/dL)	
HDL-C	(mg/dL)		
LDL-C	(mg/dL)		
CK (CPK)	(IU/L)		
FBS	(mg/dL)		
血圧/脈拍	検査日	20 年 月	
	血圧	(mmHg)	
心電図	検査日	20 年 月	
	<input type="checkbox"/> 正常範囲内 <input type="checkbox"/> 異常あり <input type="checkbox"/> 異常Q波 <input type="checkbox"/> 心房粗/細動 <input type="checkbox"/> 左室肥大 <input type="checkbox"/> その他		
胸部X線	検査日	20 年 月	
	<input type="checkbox"/> 正常範囲内 <input type="checkbox"/> 異常あり <input type="checkbox"/> 心拡大 <input type="checkbox"/> その他		
尿蛋白	検査日	20 年 月	
	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有		