

同意撤回書

病院 病院長殿

私は「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」へ参加することに同意しましたが、同意を撤回します。

同意撤回年月日 平成 年 月 日

本人： 住所

氏名 _____ 印（又は自署名）

生年月日 _____ 年 月 日生

臨床試験の説明をうけられる 患者さまへ

「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」

サブスタディ

「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」

医療機関名： _____

目次

1.	なぜこれらの研究が行われるのでしょうか？	103
2.	これらの研究はどのように行われますか？	103
3.	これらの研究に参加することでどのような恩恵がありますか？	104
4.	これらの研究に参加することでどのような危険がありますか？	104
5.	ほかの治療法にはどのようなものがありますか？	104
6.	プライバシーは守られますか？	104
7.	この研究に参加する義務はありますか？	104
8.	詳しい研究内容を知ることは出来ますか？	104
9.	医療費はどのようにになりますか？	105
10.	健康被害が発生した場合の補償はありますか？	105
11.	この研究の資金源は何ですか？	105
12.	この研究で特許等が生み出されることはありますか？	105
13.	質問や問題が生じた場合にはどこに連絡すればいいですか？	105

同意書（担当医用）

同意書（患者さま用）

同意撤回書

1. なぜこれらの研究が行われるのでしょうか？

脳血管疾患（脳卒中）は血圧との関係が強く、コレステロールとの関係は比較的弱いとこれまで考えられていましたが、コレステロールを下げることで脳卒中をある程度予防できる可能性が最近になって示されました。ただし、予防のためにどの程度のコレステロール値が適切かは未だにはっきりしておりません。一方、海外での研究では、体内の炎症活動の程度や動脈硬化の程度が脳卒中の危険性を反映することが報告されていますが、それが日本人にもあてはまるかどうか明らかではありません。そこで今回、コレステロールを下げる薬であるHMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）が脳卒中の再発予防に役立つかどうか、同時に、炎症活動や動脈硬化の進展を抑える効果があるかを調べるためにこれらの研究が行われます。

2. これらの研究はどのように行われますか？

これらの研究には、脳卒中を経験された方のなかでコレステロールがやや高めの患者さん約3000人が参加する予定です。参加される場合、あなたはHMG-CoA還元酵素阻害薬であるプラバスタチン（メバロチンなど）による治療を受ける群（以下：スタチン群）、または、HMG-CoA還元酵素阻害薬以外の治療を受ける群（以下：非スタチン群）のいずれかに振り分けられます。どちらの群になるかはコンピューターで決められ、担当医やあなたが選ぶことはできません。スタチン群に振り分けられた場合にはプラバスタチンを1日に1回飲んでいただくことになり、非スタチン群に振り分けられた場合には担当医の判断でそれ以外の治療を受けていただくこととなります。

スタチン群、非スタチン群のどちらの群になったとしても、今後5年間は月に1度程度来院していただき、脳卒中などの新たな病気の発生の有無や薬の安全性を調べさせていただきます。その為に、半年～1年に1度の血液検査や心電図、胸のレントゲン、2年後と終了時は頭部MRIまたはCT、物忘れや日常生活の状態などについての検査を受けていただくこととなります。また、炎症活動の程度と動脈硬化を調べるために、高感度CRP濃度を定期的な採血項目に追加させていただきます。年に一度頸動脈エコー検査を受けていただきます。非スタチン群の患者様につきましても検査の時期は同様です。

（詳しい検査日程については次の表をご覧ください）

	開始時	2週後	2,6ヶ月後	1,3,4,5年後	2年後終了時
血液検査、血圧・脈拍	○	☆	○	○	○
頭部MRI/CT	○				○
物忘れ、日常生活の状態	○				○
胸部レントゲン、心電図	○			○	○
尿検査	○				○
高感度CRP	○		○		○
頸動脈エコー	○			○	○

☆：プラバスタチンを服用する群（スタチン群）の方のみ

3. これらの研究に参加することでどのような恩恵がありますか？

脳卒中の再発を防ぐうえで、プラバスタチンを飲むことがよいかどうかははっきりしていません。かえて他の薬と同様に副作用の心配もあります。私たちは研究期間を通じてスタチン群、非スタチン群、両群全ての方の健康状態を注意深く見守り、新たな病気の発生や薬の安全性を監視します。同時に、この研究や他の研究を通して得られた、健康に関する新たな情報を提供致します。高感度CRP 検査および頸動脈エコー検査は、その結果をあなた自身にお知らせすることができます。また、私たちは研究期間中、この研究や他の研究を通して得られたあなたの健康に関する新たな情報を提供します。そのため、スタチン群、非スタチン群のどちらになっても、この研究に参加しない場合と少なくとも同等の恩恵を受けられると私たちは考えています。また、この研究から得られた結果は、将来あなたと同じ病気です苦しんでおられる多くの方々の治療にも活かされます。私たちは、この研究が脳卒中の再発予防に新たな治療指針をもたらすことを期待しています。

4. これらの研究に参加することでどのような危険がありますか？

プラバスタチンはわが国でも大変多くの患者さんが服用している薬であり、重大な副作用が少ない薬です。ただし、これまでの経験により約3%の方に発疹や下痢、胃不快感などの副作用が報告されています。また、横紋筋融解症、肝障害、黄疸、血小板減少などの重大な副作用の報告がまれにあります。その頻度は明らかではありません。ちなみに、海外の研究では、この薬による横紋筋融解症は9895例中1例もありませんでした。万一、副作用が生じた際には適切に処置し、重度のものが生じた場合には薬を中止して適切な処置を講じます。高感度CRP濃度の測定は、定期的な血液検査項目に追加するだけです。採血回数が増えることも無く、危険性はありません。また、頸動脈エコーの超音波検査は非侵襲的検査であり、危険性はありません。

5. 他の治療法にはどんなものがありますか？

脳梗塞の再発予防に有効な手段として、高血圧や糖尿病の治療、抗血小板薬の服用、頸動脈内膜剥離術などがあげられます。担当医が必要と判断したときは、研究中であっても、スタチン群、非スタチン群ともにそれらの治療を受けることができます。

6. プライバシーは守られますか？

この研究に関する情報はカルテに記録され、その一部は臨床研究情報センターのコンピューターに記録されます。また、あなたであることを特定できないようにした上で、研究成果を学会や医学雑誌などに報告する場合があります。しかし、いずれの場合にもあなたのプライバシーは厳重に保護され、個人的な情報が外部に漏れる心配はありません。

7. この研究に参加する義務はありますか？

この研究へ参加するかどうかはあなたの自由であり、参加しない場合にも不利益を受けることはありません。また、参加に同意された場合でも、不利益を受けることなくそれを取り消すことができます。しかし、研究の途中で参加を取り消す場合にはそれを担当医に伝えて下さい。

8. 詳しい研究内容を知ることができますか？

ご希望があれば、他の患者さんのプライバシーやこの研究の独創性に支障がない範囲で研究の実施計画書などをお見せします。

9. 医療費はどのようになりますか？

この研究は製薬会社が費用を負担する「治験」ではなく、脳卒中の制圧を心より願う私たち医師が、健康保険の範囲内で行うものです。また、頸動脈超音波検査を含め、行われる全ての検査は通常の脳卒中診療に必要なものと考えられます。従って、この研究に参加していただいた場合にも特別な謝礼は無く、医療費は通常どおり保険診療によるご負担になります。ただし、高感度 CRP 濃度の測定に必要な費用は研究費から支出されますので、患者様のご負担はありません。

10. 健康被害が発生した場合の補償はありますか？

この研究で使われる薬は既に市販され、通常の診療で広く使われているものです。従って、定められた量を指示どおり服用したにもかかわらず、重篤な健康被害が発生した場合には「医薬品副作用被害救済制度」による補償があります。ただし、その補償内容は必ずしも十分とは言えないのが実情です。

11. この研究の資金源は何ですか？

この研究は厚生労働省の助成金で行われ、一部に先端医療振興財団の支援を受けて行われます。研究の結果に関わらず、それが厚生労働省や先端医療振興財団に何ら利益や損害を与えることはありません。

12. この研究で特許等が生み出されることはありますか？

この研究は薬剤の適応拡大を目的とするものではなく、従って、研究成果によって特許等が生み出されることはありません。

13. 質問や問題が生じた場合にはどこに連絡すればいいですか？

下記の担当医または主任研究者までご連絡下さい。

病院名： _____ 診療科： _____
担当医： _____ 電話番号（内線）： _____

主任研究者： 広島大学大学院脳神経内科教授 松本昌泰

〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3 電話番号：082-257-5201

同意書（担当医用）

病院 病院長殿

平成 年 月 日

(説明者)

所属

氏名 _____

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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

同意される研究のチェックボックスすべてにチェックをつけてください。

私は上記の研究において下記の項目について担当医より説明を受け、理解いたしました。そこで、今回、これらの研究に参加することに同意します。

記

1. 研究の目的と方法
2. 研究に参加することの恩恵と危険性
3. 私が同意しない場合であっても、不利益は受けないこと
4. 私が同意した場合でも、不利益なくそれを撤回できること
5. その他、人権の保護に関する事項
6. 医療費等について

同意年月日 平成 年 月 日

本人： 住所

氏名 印（又は自署名）

生年月日 年 月 日

同意書（患者さま用）

病院 病院長殿

平成 年 月 日

(説明者)

所属

氏名 _____

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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

同意される研究のチェックボックスすべてにチェックをつけてください。

私は上記の研究において下記の項目について担当医より説明を受け、理解いたしました。そこで、今回、これらの研究に参加することに同意します。

記

1. 研究の目的と方法
2. 研究に参加することの恩恵と危険性
3. 私が同意しない場合であっても、不利益は受けないこと
4. 私が同意した場合でも、不利益なくそれを撤回できること
5. その他、人権の保護に関する事項
6. 医療費等について

同意年月日 平成 年 月 日

本人： 住所

氏名 _____ 印（又は自署名）

生年月日 _____ 年 月 日

同意撤回書

病院 病院長殿

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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

該当する研究のチェックボックスすべてにチェックをしてください。

私は上記の研究への参加に同意しましたが、同意を撤回します。

同意撤回年月日 平成 年 月 日

本人： 住所

氏名 _____ 印（又は自署名）

生年月日 _____ 年 月 日生

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)



高感度 CRP 検査サブスタディ

試験実施計画書

説明同意文書

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

試験実施計画書

2004年2月5日

初版作成

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)

目次

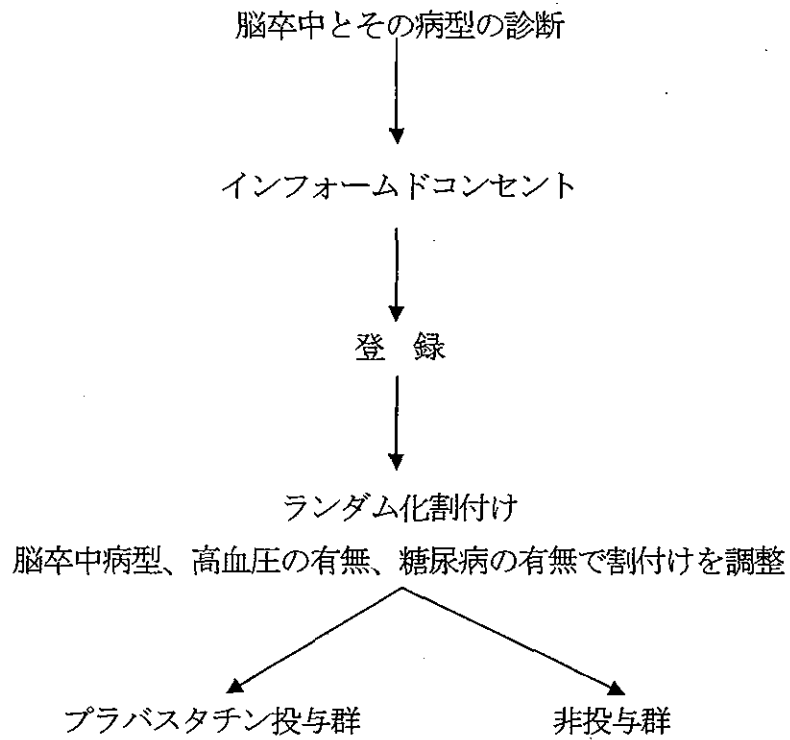
0.	シエーマ	113
1.	目的	114
2.	背景	114
3.	試験薬剤	114
4.	適格規準	114
5.	登録割付	115
6.	登録項目・時期・方法	115
7.	エンドポイントの定義	115
8.	統計学的評価	115
9.	研究期間	116
10.	症例データの報告	116
11.	被験者の安全を確保するための事項	117
12.	参考文献	117
13.	研究組織	118
14.	結果の発表と出版	121
15.	試験の終了	121
16.	プロトコルの承認	121
17.	プロトコルの変更	121

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

1 1. 被験者の安全を確保するための事項

本研究はJ-STARSの付随研究であり、本研究へ参加することによるJ-STARS治療内容の変更はない。また、hsCRP濃度の測定は定期的な血液検査項目に追加するものであり、採血回数が増えることもない。よって、本研究自体に伴う危険性はない。

1 2. 参考文献

1. Byington RP, et al. Reduction of stroke events with pravastatin. The prospective pravastatin pooling (PPP) project. *Circulation* 2001;103:387-392
2. Ridker PM, et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1998;98:839-844.
3. Ridker PM, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-843
4. Kuller LH, et al. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Multiple Risk factor Intervention Trial. Am J Epidemiol* 1996; 144:537-547.
5. Albert MA, et al. 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.

1 3. 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

プロトコル委員

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

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 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

中川原謙二 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