

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

(H14-チーム(生活心筋)-007)

(H15-チーム(生活心筋)-007)

(H16-チーム(生活心筋)-003)

主任研究者 松本昌泰

平成17(2005)年4月

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)

総合研究報告書

(H14-チーム(生活心筋)-007)

(H15-チーム(生活心筋)-007)

(H16-チーム(生活心筋)-003)

主任研究者 松 本 昌 泰

目 次

I. 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HMGC _o A阻害剤の予防効果に関する研究 松本昌泰	1
---	---

II. 資料

研究組織

平成14年度	23
平成15年度	26
平成16年度	30
参加協力施設一覧	35
J-STARS試験実施計画書	49
J-STARS説明同意文書	97

高感度CRP検査サブスタディ関連資料

試験実施計画書	105
説明同意文書	117

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	125
説明同意文書	139

3 試験同時同意型説明同意文書	147
-----------------------	-----

【資料1】研究広報用ポスター：施設内掲示用	159
【資料2】研究広報用リーフレット：被験者配布用	160
【資料3】J-STARS実施手順書	161
【資料4】脂質検査標準化のための支援資料（アンケート結果報告）	163
【資料5】高感度CRP検査サブスタディ標準化のための支援資料（アンケート結果報告）	165
【資料6】頸動脈エコー検査サブスタディ標準化のための支援資料（アンケート結果報告）	167
【資料7】J-STARS News Letter No.1	168
【資料8】ホームページ画面（一部抜粋）	169
【資料9】Webシステム操作マニュアル	170
【資料10】平成16年度研究成果発表会スライド	181

I . 総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患等総合研究事業(臨床研究実施チームの整備))
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

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、平均的な血清コレステロール値を有する虚血性脳血管障害の既往のある患者を対象とし、HMG-CoA 還元酵素阻害薬(スタチン)による脳卒中再発予防のエビデンス確立を目的として企画された多施設共同大規模臨床試験(Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke, J-STARS)である。J-STARSは目標症例数3000例、症例追跡期間5年間の長期にわたる医師主導型臨床試験であり、プラバスタチンの脳卒中再発、認知症発症予防や日常生活能力障害の進行に対する有効性と安全性を評価し、脳卒中再発予防のエビデンス確立に貢献する。平成14年度に研究を立ち上げ、プロトコル策定、研究組織編成、Web症例登録報告システムの構築を経て平成16年3月より症例登録を開始した。そこで我々臨床研究実施チームは各メンバーの専門性を生かして研究推進支援策を検討し、広報活動および症例登録推進活動、研究支援資材の作成を行った。具体的な広報活動としてはポスター、リーフレットの作成、市民公開講座の開催、ホームページの開設、症例登録推進活動としては地区推進会議の開催、研究推進資材の検討・作成、他施設への直接訪問や問い合わせ対応、臨床試験コーディネート(CRC)業務の実施、研究実施支援としては認知症評価の自動計算ロジックの作成、重篤有害事象報告システムの確立、確実な追跡調査実施の支援、全体会議の支援等を行った。また、被験者の脱落を最小限に抑え、参加意識を高めることを目的とし、臨床試験参加カード、残薬回収袋、服薬手帳を作成し、その活用を依頼し、感謝状を贈呈した。研究協力者には、本研究参加による負担を可能な限り小さくするためにJ-STARS実施手順書、ポケット版プロトコル概要、Webシステム操作マニュアル、脳卒中重症度評価解説、高次脳機能検査問診票を作成し配布を行い、重要連絡事項はメールリストの活用やNews Letterにより周知した。このような臨床研究実施チームの広範囲で積極的な活動は、被験者募集に貢献し、特に地区推進会議、全体会議は症例登録数を飛躍的に増加させ非常に有意義であった。本邦では未だ十分に整備されていない医師主導型臨床試験の遂行において、このような臨床試験支援体制の整備を行い、臨床試験の進行に役立つ様々な研究成果を挙げたことは非常に意義深く、臨床研究実施チームの活動は、医師主導大規模臨床試験の実施体制の整備および臨床試験の推進支援活動により大きな功績を残し、本邦の脳卒中診療に大きく貢献したと考える。今後、J-STARSでスタチンの脳卒中再発予防に対する有効性と安全性が証明され、脳卒中再発予防の新しい治療法を確立することにより、国民福祉の向上と医療費の軽減への貢献が期待される。

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
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
横山 葉子	広島大学大学院脳神経内科学	若手医師
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
今村 玲子	広島大学大学院脳神経内科学	若手医師
松本 朋子	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)
折戸 洋二	広島大学大学院脳神経内科学	研究支援者(看護師)
百田 武司	広島大学大学院医学系研究科保健学専攻博士課程後期	
櫻下 弘志	広島大学大学院医学系研究科臨床薬学系専攻博士課程前期	
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る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 ヶ月以上 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、平成 15 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た。平成 16 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 (Intima Media Thickness; 内膜中幕複合体) 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。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)。

そこで我々臨床研究実施チームでは、大規模臨床試験(J-STARS)を支援するために、平成 14 年度から平成 16 年度までの 3 年間、様々な支援活動を実施し、試験の進行・継続に貢献した。

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 が対象とするような虚血性脳卒中の既往を有する日本人の臨床的特徴(年齢分布、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。実施チームでは、試験開始当初の平成 14 年度は、目標症例登録数の達成を柱に、①患者やその家族へ本臨床試験の広報活動を行い、本臨床試験について広く浸透させること、②全国の脳卒中主要診療施設に協力を要請し多くの研究協力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こと、の 2 点を目標とした。

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等の情報を得ることを目的として、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。同時に多施設共同ランダム化比較試験の症例登録を開始するためにプロトコルを再度検討し、試験開始

にむけた説明のためキックオフ会議を開催し、国際的にも通用する試験プロトコルが完成した。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。実施チームでも平成15年度は、症例登録開始にむけた支援を中心に活動し、①研究協力施設で本臨床試験に携わる医師らが日常の業務の中で、スムーズに本臨床試験に取り組むことが出来ること、②一人でも多くの患者が本臨床試験に興味を持ち、参加してくれること、の2点を目標とした。具体的な方法として、プロトコルの最終決定の支援、多種多様な研究推進資材（ポスター、リーフレット、参加カード、残薬シート回収ケース、実施手順書等）の作成および参加施設への発送、高次脳機能検査の間診票や解説用紙の作成、サブスタディおよび測定項目の標準化等に関するアンケートの実施、症例登録を推進するための地区推進活動の支援やモデル施設の選定、全国会議開催の支援、各参加施設における倫理委員会申請の手続きの支援を行った。

平成16年度は、地区推進会議や全体会議の開催、検査実施の支援資材の作成等により研究協力施設におけるJ-STARSの症例登録を促進するとともに、追跡調査の重要性を周知するなど、登録症例の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施設のなかで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)。平成16年度は各研究協力施設における症例登録数の増加と確実な追跡報告を支援することを中心としたが、医師主導の臨床試験であるために一部の施設を除き多くの施設で臨床試験コーディネーターの支援を受けることが出来ず、人手不足が大きな壁として立ちはだかった。そこで実施チームでは、本研究の中央事務局として、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、研究協力施設の担当医師らおよび被験者の負担を可能な限り軽減し、積極的な症例登録と確実な追跡報告を行うことを目的とし、①各研究協力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点を臨床研究実施チームの主な活動目標とした。その結果、参加施設の担当医師らの意識を向上と症例登録数の増加に貢献したことはもちろん、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。また、モデル施設の活用やQ&A作成により本研究の継続に大きく影響を及ぼすと考えられる問題の早期発見・早期解決など迅速な対応や他施設の推進に役立てることが出来た。

本研究では、HMG-CoA還元酵素阻害薬が、脳卒中の再発防止のみならず

認知症の発生の低下や動脈硬化の進展の抑制をもたらさうかどうかを明らかにする。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。

B. 採択された循環器疾患等総合研究事業での研究実績

臨床研究実施チームは、本臨床試験の開始に伴い平成14年度に結成され、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た。メンバー間の情報交換や、臨床研究実施チームによる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、平成14年2月から、臨床研究実施チーム会議を定期的(月2回)に開催した。同時に、臨床試験コーディネーター(CRC)として、本臨床試験および他の臨床試験や治験において来院スケジュール管理や服薬指導を含む日常生活指導を実施した。

以下に活動内容別に具体的な研究実績を記載する。

(1) 症例登録推進活動

本研究は平成16年3月に倫理委員会承認を得た施設より症例登録を開始している。平成16年度、研究協力施設における倫理委員会の承認、症例登録の推進を最大の課題とし、臨床試験実施支援資材の提供をはじめ、地区推進会議や全体会議を開催し、研究協力者へ

積極的な症例登録を要請した。また、個別に対応を希望した施設に対しては、中央事務局担当者が研究協力施設へ訪問し、各施設の状況に応じた支援を実施した。地区推進会議・全体会議終了後の症例登録数はそれまで以上の伸びを示し平成17年度3月31日現在、研究協力施設131施設中、倫理委員会の承認施設数は100施設(76.3%)で、264例の症例登録を完了した。

(2) 地区推進会議

本研究では、全国を6ブロックに分けて地区別に臨床試験推進委員会を設置している。平成16年度、各地区の推進委員の協力の下、全国7カ所(6ブロック)にて症例登録推進を目的とした地区推進会議を開催しプロトコル解説、症例登録手順やWeb症例登録・報告システム操作方法の説明を行った。地区推進会議には研究協力施設122施設(地区推進会議開催当時)うち89施設、222名の研究協力医師や臨床試験コーディネーター(Clinical Research Coordinator, CRC)が参加した。臨床研究実施チームでは会場や資料の準備、企画、参加者への案内、運営を行い、実際の会議の場に置いて試験概要やWebシステムの使用方法について説明した。

(3) 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

ケートを実施した。アンケート結果にもとづき、SRL 社にて一括測定を行うことに決定し、SRL 社に測定依頼をせずに自施設にて測定を行う施設は、米国疾病対策予防センター (CDC, Centers for Disease Control and Prevention)/CRMLN(Cholesterol Reference Method Laboratory Network) の国際標準化実施プログラムに従うこととした。SRL 社に測定を依頼する施設には研究資材とともに外注用のスピッツと依頼書を送付し、必ず外注するよう周知した。平成 16 年度は試験の質を高めるために管理マニュアルを作成し、SRL 社の協力の下、定期的に外注状況をチェックすると同時に使用期限に応じて資材の交換を行った。

(4) 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 年度は、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を行い、各協力参加施設の倫理委員会設置状況を把握した。その結果、自施設にて倫理審査委員会の設置されている施設においては、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、各施設での倫理審査実施を支援した。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、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中央 IRB システムを構築した。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、以下 2 点を作成、配布した。

1. 臨床試験申請書
2. 審議依頼書 (該当施設病院長から当院病院長)

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、101 施設が倫理委員会承認を完了した。

(5) サブスタディ支援

a. 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臨床研究実施チームでは、平成 15 年度に各施設での高感度 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。平成 16 年度は、参加施設数 80 施設、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。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った。

b. 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、平成 15 年度は、プロトコルに準拠して、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を開始した。平成 16 年度は、技能認定者には認定番号を付した認定書を配布し、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)となった。同時に、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。

(6) 全体会議

本研究ではこれまで、運営委員をはじめ、各施設の責任医師、実務担当医師を対象とした全国的な会議としては、平成 15 年 8 月 23 日に平成 15 年度全体会議、平成 15 年 12 月 23 日にキックオフ会議を開催し、プロトコルが確定した。平成 16 年度全体会議・班会議は、症例登録開始後の平成 17 年 1 月 15 日に開催し、臨床研究実施チームが研究進捗状況を公開するとともに、症例登録手順や、研究実施上の注意事項等の周知を行い、症例登録への協力を要請した。全体会議では、各施設における現状報告等の意見交換を行うことで研究協力者の意識が高まり、平成 16 年度全体会議終了後の症例登録数は、それ以前に比べ 2 倍以上のペースで顕著に増加した。

(7) 確実な追跡調査の支援

臨床試験を実施するにあたり、1 例で

も多くの症例を登録すると同時に確実な追跡調査を実施し正確なデータを集積した上で有効性、安全性を評価することは非常に重要である。本研究は医師主導の臨床試験であることを特徴としており、企業主導の治験と比べて各施設担当モニターの設定は困難であり、臨床試験コーディネーター(CRC)の協力を得られる施設は少ない。そこで、担当医師が各自で確実に追跡調査を実施できるよう支援するために下記のような様々なシステムを整備した。

a. 追跡調査時期通知メール

平成 15 年度より開始した症例登録において、担当医師が追跡調査の重要性を理解した上で被験者の来院日を把握し確実に追跡調査を実施できるよう臨床研究実施チームでは、データセンターの協力を得て、症例登録日から起算した追跡調査予定日の 1 ヶ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メールで通知する自動配信システムを構築した。この方法により、本研究のように追跡調査期間が平均 5 年間と長期にわたり、かつ、追跡調査時期の間隔が長い臨床試験の場合も、担当医師からの症例報告漏れを防ぐことができると同時に適切な時期に追跡調査を実施することができ、確実な追跡データの集積を期待できる。

b. 施設内モニタリング

平成 15 年に確定した本研究のプロトコルでは、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 システムに症例報告内容を入力した後の施設内モニタリングの実施を規定して

いる。施設内モニタリングとは、各施設内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 を行うシステムである。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モニターによるモニタリングの実施は困難なため、上記のような方法により、データの品質管理を確実に実施することを可能としている。臨床研究実施チームでは確実に施設内モニタリングを実施するよう各種会議の場において説明を行ったり、メーリングリストで周知を行ったりした。

c. 追跡調査の重要性

本研究のプロトコルでは、『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 解析とは、治療に用いる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いう考え方に基づく。本研究ではランダム化が行われた全症例（最大の解析対象集団）を完全に追跡し、主要

な解析に含めることと、全症例をプロトコルに規定されたとおり、平均 5 年間継続して追跡調査・報告を実施することとしており、臨床研究実施チームでは追跡調査の重要性や意義について各種会議の場で説明したり、メーリングリストで研究協力者に周知した。これにより、本研究より得られた結果が日常診療での効果を反映する可能性がより高く、将来脳卒中再発予防の新しい治療法として実施されることが期待される。

(8) 臨床試験実施支援資材

本研究は医師主導の臨床試験であることを特徴としており、日々の忙しい臨床の合間に各担当医師らが各自で実施しなければならない。そこで本研究が開始されたのと同時に平成 14 年度より、可能な限り担当医師らおよび被験者の負担を軽減し、平等な条件でスムーズに実施できることを検討し、様々な研究推進資材を作成してきた。平成 15 年度はさらに研究支援資材の検討を具体化し、研究協力施設に配布した。平成 16 年度は各施設で症例登録が開始されたが、本研究の研究協力施設の多くは各地区の基幹病院であり、研究協力者は、日々多忙を極め、外来診療中に本研究の実施の時間を十分に確保できないため本研究の実施が遅れているとの意見が多数寄せられた。そこで、各施設における本臨床試験の実施支援として、各医師の症例登録・追跡を実施しやすい環境づくりと追跡データの確実な集積を目的として支援資材についてさらに詳細に検討し、作成・配布した。

a. 患者個別ファイル

各研究協力施設で多くの患者がスムーズかつ平等な条件で臨床試験が実施できるように平成 14 年度に患者個別ファイルの作成を検討した。

- 1) 表紙: 患者のプライバシーを守り患者取り違えや誤処方を防ぐために患者イニシャル、識別コード、および有害事象発生時や中止等の際の連絡先として中央事務局の連絡先を明記。
- 2) 事前確認票
- 3) 症例登録票: 選択基準、除外基準を事前確認票でチェック後、登録票のチェックボックスに記入の上登録。
- 4) 患者背景シート
- 5) 患者面談記録用紙: 患者の来院の都度面談を行い、家庭での過ごし方や体調の変化の有無等、患者の状態を把握するために作成した。
- 6) 手順書: 品質管理、データの統一性、安全性を目的として来院日毎の手順書を作成し、手順に従って洩れないよう実施することとした。
- 7) 患者日記: 患者の家庭での様子や体長等を把握するために作成した。内容は患者の負担にならないようチェックボックスや自由記載とし、来院前日には患者日記帳に添付されている問診票をチェックしてもらうこととした。

しかし、コストパフォーマンスと使用用途の面から平成 15 年度に再検討し、スムーズ且つ確実な症例登録のため症例登録センターを設置し、症例登録票をインターネットのホームページに組み入れ、ネット上での登録を目指し、平成 15 年度には Web 症例登録システムを実用化した。手順書に関しては、

平成 14 年度の内容を参考にして再検討し、平成 15 年度に「J-STARS 実施手順書」として作成した(以下 c 参照)。

b. ポスター、リーフレット

臨床研究実施チームでは、平成 14 年度より J-STARS の広報と被験者募集を目的としてポスターの作成を開始した。平成 15 年度には患者に手渡すことのできるリーフレットも作成し、症例登録開始とともに、各研究協力施設に配布した。いくつかの施設においては、対象患者への同意説明補助資料として症例登録に役立てたとの報告を受けており、平成 16 年度は一部デザインを変更し、希望のあった施設には追加分を発送した。

c. J-STARS 実施手順書

平成 15 年度、各研究協力施設において、症例登録あるいは追跡調査を行う際に参考となるような実施手順書を作成した。J-STARS 実施手順書には、試験スケジュール、試験フロー、試験概要、登録手順、報告手順、各観察・評価時期の実施項目、イベント発生時の対応、脳卒中病型分類、重篤な有害事象報告手順、併用薬の分類例を掲載し、全研究協力施設に配布した。実施手順書は、実際の担当医師や CRC らに広く活用されており、スクリーニングや症例登録、追跡報告の際に非常に役立つとの意見も得た。

d. ポケット版プロトコル概要

平成 15 年度より一部の担当医師より診療中にも簡単に確認できる簡易版のプロトコルの要望があった。そこで臨床研究実施チームでは平成 16 年度、症例選択規準を明確に提示し、症例スクリーニング時、症例登録時、追跡調査時に

何をすればよいかが一目瞭然にわかる、ミニサイズのポケット版プロトコル概要を作成し配布した。

e. 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公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の作成について平成 15 年度に検討・作成し、平成 16 年度に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。

f. 重篤な有害事象発生時の対応マニュアル

本研究は、医薬品使用を伴う臨床試験であるため、平成 14 年度はプロトコルの再検討を行う際に、重篤な有害事象の対応および報告の方法についても検討を行い、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

内に主任研究者へ重篤な有害事象の発生の連絡と、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」の提出をプロトコルで義務づけた。平成 15 年度は、研究推進資材の一つである J-STARS 実施手順書の中に重篤な有害事象発生時の対応法についてフローを記載し、実際に使用する書式を添付した。平成 16 年度は、研究協力医師が重篤な有害事象の報告をスムーズに実施できるよう、重篤な有害事象発生時の対応マニュアルを作成し周知を行った。その結果、平成 17 年 3 月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ているが、特に本研究の継続が問題となるような事象は発生していない。

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。

g. 参加患者への感謝状

本研究は 5 年間という長きにわたる追跡期間があり、また次回来院までの期間も長く、本研究参加による特別な制約もないことから被験者は参加意識がうすれ、投与群の内服率の低下や来院忘れなど脱落の原因が発生する可能性も否定できない。そこで被験者への感謝の意を表す同時に参加意識を高めることを目的として、本研究の意義を理解し同意の上

参加した患者には、主任研究者より、感謝状を贈呈することとし、各施設の担当医師より、参加患者へ手渡すこととした。

h. 研究協力者への参加証の発行

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低さがあげられる。将来的には臨床試験への協力が、学会参加や学会発表等と同等のクレジットとなり、専門医の更新等や業績として有効に利用される可能性もあることから、本研究では実際に症例登録を行った研究協力医師のみならず、本研究の実施に一定期間以上関わった検査技師やCRC などに対してもインセンティブを与えることを目的とし、参加証の贈呈を検討・準備している。

i. Web システム操作マニュアル

本研究の症例登録および追跡報告は、全て先端医療振興財団臨床研究情報センター(神戸)内の J-STARS データセンターで管理されている登録システムを使用する。担当医師らの中にはインターネットを介した Web システムに慣れない者も多いため、臨床研究実施チームではデータセンターの意見を取り入れながら地区推進会議で行った Web システムの使用方法をさらにわかりやすく説明するために、実際の画面等を図示した Web 操作マニュアルを作成して配布した。

(9) 広報活動

臨床試験の実施においては、研究の意義を理解して協力する被験者の存在がなくてはならない。昨今、新聞折込広告やインターネット上では、臨床試験の紹介および被験者募集がよく見受けられ

るようになっているが、本研究においても同様に、一般市民や医療関係者に本研究の意義を広報し、被験者を募集する目的で以下のような広報活動を行った。

a. 市民公開講座

脳卒中に関する知見を一般市民に広く浸透させ、脳卒中の再発予防の重要性について解説するとともに、J-STARS の意義の広報や被験者募集の案内を目的として脳卒中市民公開講座を開催した。第一回目として、平成 16 年 3 月 27 日に広島大学大学院脳神経内科学が主催で、「ここまで進んだ脳卒中の治療と予防—脳卒中を知って防ぐために—」と題し、内容は J-STARS 主任研究者である松本昌泰(広島大学大学院脳神経内科学 教授)をはじめ、同じく本研究中央事務局の郡山達男(広島大学病院脳神経内科 講師)が本研究(J-STARS)の意義や被験者募集の案内を行うとともに、脳卒中の再発予防の重要性について説明した。平成 16 年 7 月 4 日に開催した平成 16 年度第 1 回脳卒中市民公開講座では、江草研究協力者が「コレステロールと動脈硬化」として高脂血症予防の重要性を、野村研究協力者が「脳梗塞にならないために—治療と予防の最前線—」として脳梗塞の最新治療、予防法について講演した。また、「動脈硬化を進めないための食事」として栄養士による食事指導の講演を行った。平成 16 年 12 月 12 日に開催した平成 16 年度第 2 回脳卒中市民公開講座では、野村研究協力者が「脳梗塞にならないために知っておきたい最新情報—特に、高血圧、高脂血症、糖尿病、不整脈との関係—」

として、脳梗塞とその危険因子となる生活習慣病などとの関連について講演した。また、「脳卒中対策：最近、運動してますか？」としてリハビリテーション専門医より、脳卒中の予防対策あるいは脳卒中発症後の日常生活自立の観点から運動療法の講演を行った。会終了後には臨床研究実施チームより本臨床研究に関する情報提供を行った。また、これらの活動を、他の地区でも実施し、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、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にアンケートを実施した。各回の講演終了後には、J-STARS の紹介を行い、本研究への興味や参加希望などのアンケートを実施した。その結果、本研究へ関心を持つ患者が予想以上に多いことが判明し、市民公開講座終了後に数件の参加希望の問い合わせも受けた。今後も、本研究の広報および被験者募集の目的で、広島地区のみならず全国を6ブロックに分けた各地区においても臨床試験推進委員の支援のもと、市民公開講座の開催を検討する。

b. ホームページ

平成16年度、J-STARSの研究目的・意義の広報、被験者募集、症例登録促進の目的で、大学病院医療情報ネットワーク（University hospital Medical Information Network, UMIN）のサーバーを利用したホームページを開設した（J-STARS ホームページ：<http://jstars.umin.ne.jp/>）。ホームページは「一般の方」サイト、「医療関係者の

方」サイト、及び「研究者ログイン」サイトの3部に分けて構成し、「一般の方」サイトでは、一般市民向けにわかりやすい言葉を用いて、本研究の紹介や被験者募集案内を、「医療関係者の方」サイトでは、本研究に関心を寄せる研究協力施設以外の医師や医療関係者を対象として、本研究のプロトコル概要や研究組織の紹介を掲載した。また、「研究者ログイン」サイトは、研究の知的財産保護を目的としてUMIN IDとパスワードによるログイン設定とし、臨床試験実施手順、注意事項、症例登録進捗状況の掲載を行い、プロトコルや臨床試験実施支援資材等のダウンロードページも設けた。

c. J-STARS News Letter

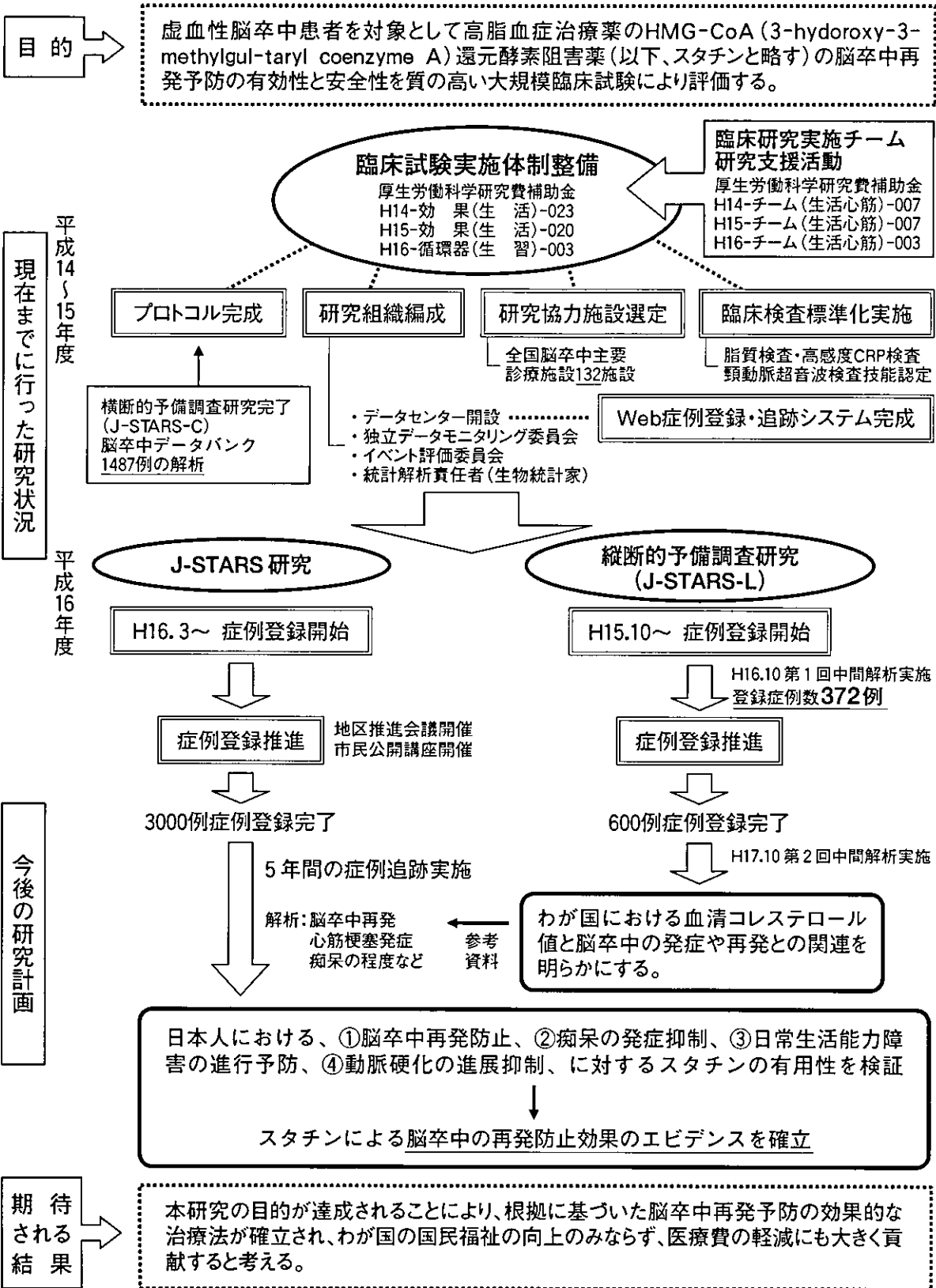
研究進行上の連絡事項や研究者間の情報の共有化を図り、研究協力者の意識を高めることを目的として、症例登録を開始した平成16年度より、紙面により本研究の関連情報を提供するJ-STARS News Letterの刊行を開始した。本研究の中心となる分担研究者や中央運営委員に執筆を依頼し、各研究者の臨床専門分野やエビデンス確立を目的とした臨床試験の観点からJ-STARSに関連する様々な内容について掲載し、定期的に（年4回程度）発行する予定である。平成16年1月に第1号を発刊し、平成17年4月に第2号を予定している。

（倫理面への配慮）

本研究は「臨床研究に関する倫理指針」に則って実施する。本研究に参加する被験者の人権を擁護する目的で、個人を特定する情報は一切公表しないこと、

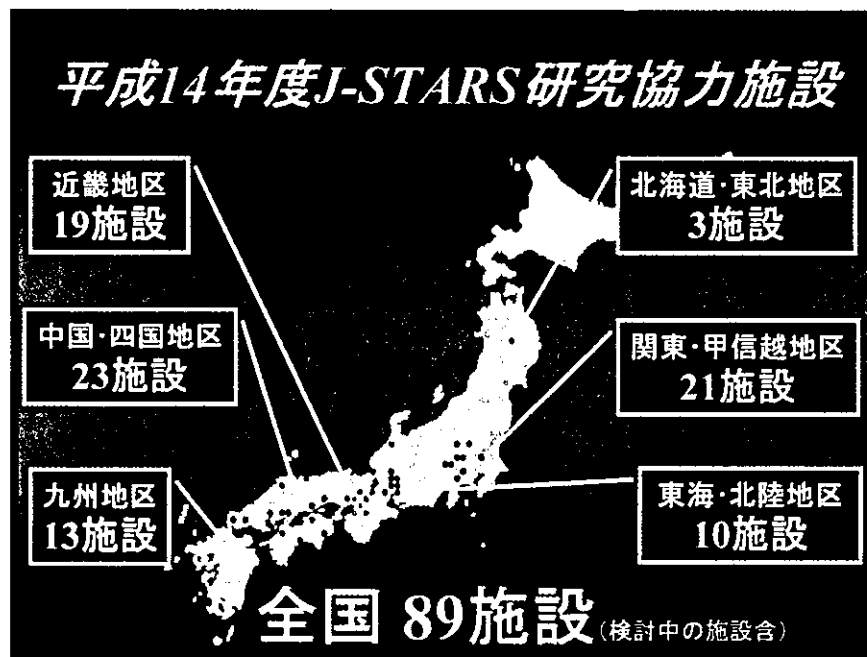
本研究への参加を拒否した場合でも、決して被験者に不利益が生じないように十分に配慮する。研究協力施設においては、担当医師が説明同意文書を用いて、本研究の意義・目的・方法、期待される利益および起こりうる危険性、研究資料の入手・閲覧、プライバシー、同意の撤回などについて説明を行い、被験者がその内容を理解した上で同意を得る。本研究では、Web への入力により症例登録および症例報告を行うが、その際、研究協力施設では、責任者以外は識別できないよう、カルテ番号に代わる被験者識別番号を付し匿名化を行う。登録時にはデータセンターでは、登録施設番号と被験者識別番号より登録番号を付し、データ管理を行うなど、個人情報保護のために最大限の努力を払う。平成 16 年 3 月より症例登録が開始されたが、その後、

SRL 社への外注の血液検査依頼書や、主任研究者宛の重篤な有害事象の報告書に被験者の個人情報に記載しないよう、エコー事務局に送る頸動脈エコー検査撮影ビデオテープに被験者の氏名やカルテ番号等の個人情報を入力しないよう周知した。また、Web の使用においては、個人認証手段として ID とパスワード、暗号化通信手段として SSL (Secure Socket Layer) を用い、セキュリティ面にも配慮している。また、研究組織内に独立データモニタリング委員会、イベント評価委員会を設置し、毎年定期的に試験の安全性、有効性およびイベント評価について各委員会が独立した立場で評価し、試験継続の可否およびそれに伴うプロトコルの変更の有無について主任研究者へ提言する。

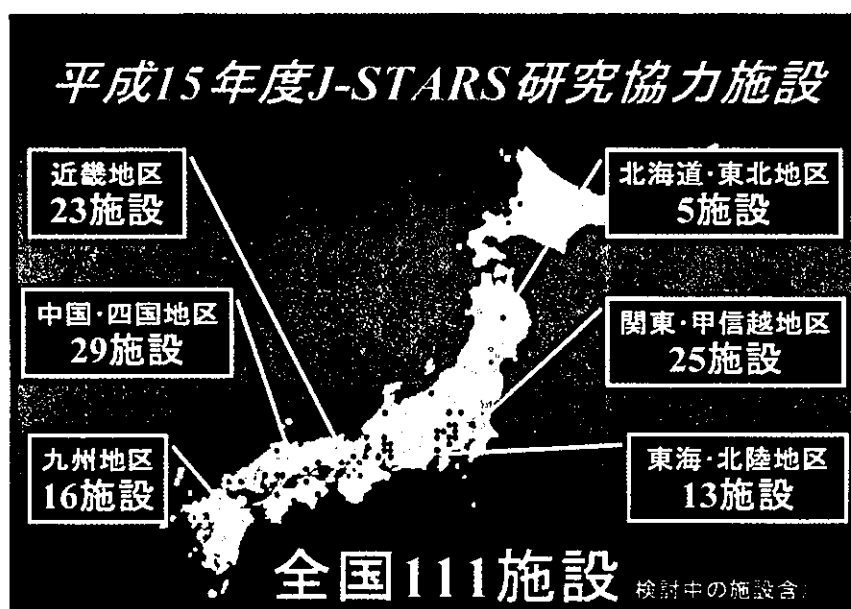


研究シエーマ

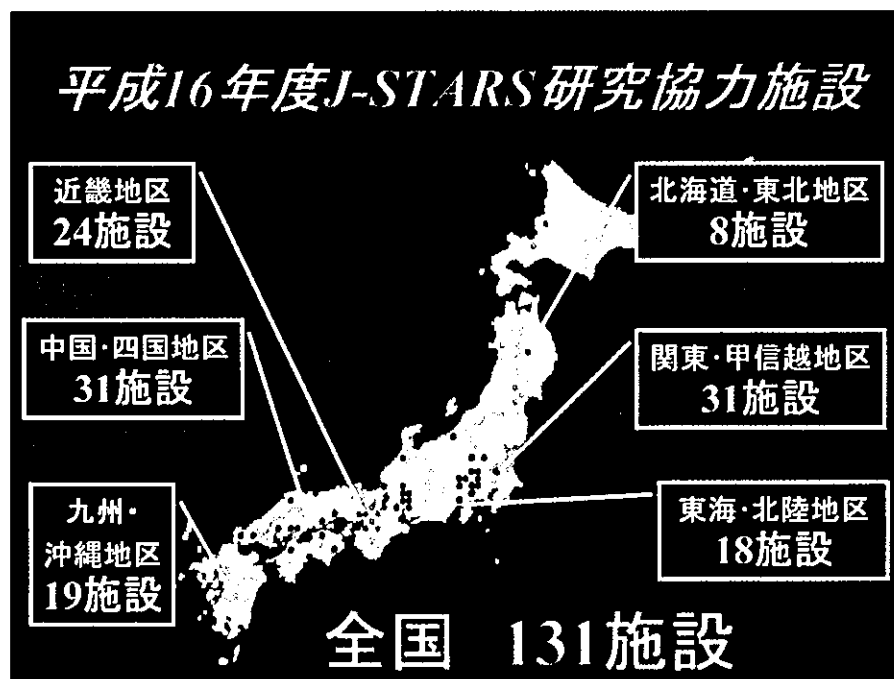
【参加施設数の推移】



【図1】本臨床研究が開始した平成14年度は、研究協力施設として全国の脳卒中の主要拠点施設のうち約200施設を選出して本研究への参加を要請し、89施設から参加の応諾が得られた。



【図2】本臨床研究の2年目となる平成15年度は、参加施設120施設を目標として全国の脳卒中の主要拠点施設に参加を要請し(第2次募集)、111施設から参加の応諾が得られた。また、これらのうち、79施設が高感度CRP検査サブスタディ、65施設が頸動脈エコー検査サブスタディへも参加の応諾を得、症例登録が開始された。



【図3】本臨床研究の3年目となる平成16年度は、参加施設数をさらに増やすために全国の脳卒中の主要拠点施設に参加を要請し(第3次募集)、131施設から参加の応諾が得られた。また、これらのうち、80施設が高感度CRP検査サブスタディ、62施設が頸動脈エコー検査サブスタディへも参加の応諾を得、症例登録を進行した。