

## 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]

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 $\leq 10$ 万/mm <sup>3</sup> )	血小板数	(万/mm <sup>3</sup> )	<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 $\geq 100$ 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 $\geq 2.0$ mg/dl)	Crn	(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		
□アテローム血栓性脳梗塞(診断規準)(リンク)		全て「はい」の必要あり
大脳皮質や小脳の機能障害を有する		<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
ラクナ症候群を有さない		<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
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		<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
主幹脳動脈狭窄(>50%)または閉塞を有する		<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
心塞栓源を有さない		<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
□ラクナ梗塞(診断規準)(リンク)		全て「はい」の必要あり
大脳皮質や小脳の機能障害を有さない		<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
ラクナ症候群を有する		<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
主幹脳動脈狭窄(>50%)と閉塞を有さない		<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
心塞栓源を有さない		<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
□原因が特定できない脳梗塞(診断規準)(リンク)		全て「はい」の必要あり
心原性脳塞栓症ではない		<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 $\geq 126$ mg/dl、随時血糖 $\geq 200$ mg/dl、75gOGTTで2時間後の血糖値 $\geq 200$ 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 ( )
被験者識別番号 ( )	イニシャル ( )
年齢 ( ) 歳	性別 ( )
生年月日 (19 年 月)	
登録日: 20 年 月 日	記入日: 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 (商品名例)

高脂血症改善薬	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	有の場合 <input type="checkbox"/> フィbrate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

■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 (脳葉の半分以上)	
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"/> VBA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
痲痺の有無 (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 <sup>3</sup> )
	Plt	(万/mm <sup>3</sup> )
	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)	
OK (CPK)	(IU/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篤の副作用発現
- 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ヶ月を超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"/> ジピリダモール <input type="checkbox"/> クロピドグレル

■ 一般検査

		20 年 月
血液	Hct	(%)
	WBC	( /mm <sup>3</sup> )
	Plt	(万/mm <sup>3</sup> )
	AST(GOT)	(U/L)
	ALT(GPT)	(U/L)
	T-Bil	(mg/dL)
	Alb	(g/dL)
	Na	(mEq/L)
	K	(mEq/L)
	Crm	(mg/dL)
	T.Chol	(mg/dL)
	TG	(mg/dL)
	HDL-C	(mg/dL)
	LDL-C	(mg/dL)
CK (CPK)	(U/L)	
FBS	(mg/dL)	
		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

■ 高感度CRP 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-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

血液	評価日	20 年 月	
	Hct	(%)	
	WBC	( /mm <sup>3</sup> )	
	Plt	(万/mm <sup>3</sup> )	
	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)	
	脈拍	(回/分)	
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		

**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年、終了時報告**

( ) 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ヶ月を超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"/> フィブレート系薬剤 <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"/> クロピドグレル <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

■ 脳卒中関連項目

頭部MRI/CT		評価日	20 年 月
	<input type="checkbox"/> 新たな異常無 <input type="checkbox"/> 新たな異常有		
	有りの場合	<input type="checkbox"/> 無症候性脳梗塞 <input type="checkbox"/> 無症候性脳出血	
		<input type="checkbox"/> 脳腫瘍	
		<input type="checkbox"/> その他 (内容: )	
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 <sup>3</sup> )		
	Plt	(万/mm <sup>3</sup> )		
	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	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  
イベント発生時**

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

■脳卒中再発の有無  
無 有 (発症日 20 年 月 日)

■心筋梗塞発症の有無  
無 有 (発症日 20 年 月 日)

■その他の血管事故の有無  
無 有 (発症日 20 年 月 日)  
 有の場合 大動脈解離 大動脈破裂 肺塞栓症  
心不全 臓器梗塞 四肢梗塞  
その他

■死亡の有無  
無 有 (死亡日 20 年 月 日)  
 死亡理由 脳卒中死  
脳卒中以外の血管死  
血管死以外の死亡

■入院の有無  
無 有 (入院日 20 年 月 日)  
 原因(主病名等)

以下は脳卒中再発の場合

■再発脳卒中病型

<input type="checkbox"/> アテローム血栓性脳梗塞(診断規準) 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	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"/> ラクナ梗塞(診断規準) 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	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"/> 心原性脳塞栓症(診断規準) 心腔内に生じた塞栓が原因と考えられる 一つ以上の心塞栓源が同定されている(以下から選択) <input type="checkbox"/> 左房内血栓 <input type="checkbox"/> 持続性/突発性心房粗/細動 <input type="checkbox"/> 陳旧性心筋梗塞 <input type="checkbox"/> 人工弁 <input type="checkbox"/> その他	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"/> 脳出血(診断規準) 大脳、小脳、脳幹部に血腫やその瘢痕を有する 塞栓性脳梗塞後に見られる出血性梗塞ではない	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"/> クモ膜下出血(診断規準) クモ膜下腔に血腫を認める	「はい」の必要あり <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
---	---

<input type="checkbox"/> その他の脳卒中(診断規準) <input type="checkbox"/> 特殊な原因による脳梗塞 <input type="checkbox"/> 原因が特定できない脳梗塞 <input type="checkbox"/> 脳動静脈奇形に伴う頭蓋内出血	
--	--

<input type="checkbox"/> 一過性脳虚血発作(診断規準) 持続時間と症状分類(報告表)	
---	--

■MRI/CT所見

評価日	200 年 月 日		
責任病巣	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有		
有の場合	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(脳葉の半分以上)	
	梗塞の場合	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"/> VB系 <input type="checkbox"/> 境界領域
出血の場合	主な部位	<input type="checkbox"/> 基底核 <input type="checkbox"/> 脳葉 <input type="checkbox"/> 脳幹 <input type="checkbox"/> 小脳 <input type="checkbox"/> 硬膜下 <input type="checkbox"/> クモ膜下	

■脳卒中重症度

NIHSS(評価表)	点	評価日 20 年 月 日
------------	---	--------------



## 一過性脳虚血発作(TIA)の持続時間と症状の分類

### 持続時間

- 15分以内     15分以上、1時間以内     1時間以上、24時間以内

### 分類

#### 内頸動脈系TIA

##### 症状は？

- 一側上下肢と顔面的一方または両者の脱力、麻痺、巧緻運動障害、構音障害
- 両眼視力が正常例での一眼の全部または部分的視力消失（一過性黒内障）
- 一側視野の欠損（同名半盲）
- 一側上肢、下肢、顔面のいずれかまたはすべての感覚鈍麻またはしびれ
- 失語（言語障害）

#### 椎骨動脈系TIA

##### 症状は？

- 四肢、顔面の様々な組み合わせの運動障害（脱力、麻痺、巧緻運動障害）
- 一側または両側性の感覚障害（感覚脱失、感覚鈍麻、しびれ）
- 一側または両側視野の欠損
- 失調、回転性めまい、平衡障害、複視、嚥下障害、構音障害の組み合わせ

#### その他、TIAを完全には否定し得ない臨床症状（プロトコル 表4参照）

- 椎骨脳底動脈系の症状を伴わない意識障害
- 強直性間代性痙攣
- 身体の各所に遷延性にマーチする症状
- 閃輝性暗点
- 感覚障害のマーチ
- 回転性めまいのみ
- 浮動性めまいのみ
- 嚥下障害のみ
- 構音障害のみ
- 複視のみ
- 尿便失禁
- 意識レベルの変化を伴う視力障害
- 片頭痛に伴う局所神経症状
- 錯乱のみ
- 健忘のみ
- 脱力発作のみ

National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

平成 年 月 日

1 A. 意識レベル	<input type="checkbox"/> 0: 覚醒 <input type="checkbox"/> 1: 簡単な刺激で覚醒 <input type="checkbox"/> 2: 強い刺激で反応 <input type="checkbox"/> 3: 反射のみまたは無反応 「現在の月名と年齢を答えてください」 <input type="checkbox"/> 0: 両方正解 <input type="checkbox"/> 1: 片方正解 <input type="checkbox"/> 2: 両方正解
1 B. 意識レベル (質問)	命令: 目の開閉と手の離握手 <input type="checkbox"/> 0: 両方可能 <input type="checkbox"/> 1: 片方可能 <input type="checkbox"/> 2: 両方不可能
1 C. 意識レベル (命令)	<input type="checkbox"/> 0: 正常 <input type="checkbox"/> 1: 部分注視麻痺 <input type="checkbox"/> 2: 完全注視麻痺
2. 注視	<input type="checkbox"/> 0: 正常 <input type="checkbox"/> 1: 部分半盲 <input type="checkbox"/> 2: 完全半盲 <input type="checkbox"/> 3: 両側性半盲 (皮質盲を含む)
3. 視野	<input type="checkbox"/> 0: 正常 <input type="checkbox"/> 1: 軽度部分麻痺 <input type="checkbox"/> 2: 部分完全麻痺 <input type="checkbox"/> 3: 完全麻痺
4. 顔面麻痺	<input type="checkbox"/> 0: 90度保持10秒 <input type="checkbox"/> 1: 10秒以内に下垂 <input type="checkbox"/> 2: 10秒以内に落下 <input type="checkbox"/> 3: 重力に抗せず <input type="checkbox"/> 4: 動かない : 切断・関節癒合
5. 上肢運動	<input type="checkbox"/> 0: 90度保持10秒 <input type="checkbox"/> 1: 10秒以内に下垂 <input type="checkbox"/> 2: 10秒以内に落下 <input type="checkbox"/> 3: 重力に抗せず <input type="checkbox"/> 4: 動かない : 切断・関節癒合
a. 右	
b. 左	

6. 下肢運動	<input type="checkbox"/> 0: 30度保持5秒 <input type="checkbox"/> 1: 5秒以内に偏倚 <input type="checkbox"/> 2: 5秒以内に落下 <input type="checkbox"/> 3: 重力に抗せず <input type="checkbox"/> 4: 動かない : 切断・関節癒合
a. 右	
b. 左	
7. 失調	<input type="checkbox"/> 0: 正常 <input type="checkbox"/> 1: 1肢 <input type="checkbox"/> 2: 2肢
8. 感覚障害	<input type="checkbox"/> 0: 正常 <input type="checkbox"/> 1: 軽度～中等度 <input type="checkbox"/> 2: 高度～脱失
9. 構音障害	<input type="checkbox"/> 0: 正常 <input type="checkbox"/> 1: 軽度～中等度 理解可能 <input type="checkbox"/> 2: 高度 理解不能 <input type="checkbox"/> : 挿管または身体的障壁
10. 言語	<input type="checkbox"/> 0: 正常 <input type="checkbox"/> 1: 軽度～中等度失語 <input type="checkbox"/> 2: 高度ブローカー又はウエルニク失語 <input type="checkbox"/> 3: 全失語または無言
11. 消去、USN	<input type="checkbox"/> 0: 正常 <input type="checkbox"/> 1: 視覚、触覚、聴覚による消去または軽度USN <input type="checkbox"/> 2: 2種以上の消去、または高度USN

合計 点/42点

注) 切断・関節癒合、挿管または身体的障壁の場合には加算しない。

modified Rankin Scale (mRS)

平成 年 月 日

- |                          |   |
|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | 0：全く症状・障害なし                             |
| <input type="checkbox"/> | 1：何らかの症状はあるが障害はない（通常の仕事や活動は全て行うことができる）  |
| <input type="checkbox"/> | 2：軽度の障害。以前の活動の全てはできないが身の回りのことは援助なしでできる。 |
| <input type="checkbox"/> | 3：中等度の障害。何らかの介助を要するが援助なしで歩行できる。         |
| <input type="checkbox"/> | 4：比較的高度の障害。歩行や日常生活に介助が必要                |
| <input type="checkbox"/> | 5：高度の障害。ベッド上での生活、失禁があり、全面的な介護が必要        |
| <input type="checkbox"/> | 6：死亡                                    |

## Barthel Index (BI)

平成 年 月 日

1) 食事	<input type="checkbox"/> 0: 不能 <input type="checkbox"/> 5: 要介助 (食べ物を切り分ける、調味料を使用する、バターを塗るなどの動作に介助が必要) <input type="checkbox"/> 10: 自立 (介助なしで食べられる。患者は手の届くものをもって食事をすることができる。必要であれば食べ物を切り分け、調味料を使用することができる。)
2) 移動	<input type="checkbox"/> 0: 不能 <input type="checkbox"/> 5: 要介助 (介助なしで座ることは出来るが、ベッドから降りるのには介助が必要。移動にはかなりの介助が必要) <input type="checkbox"/> 10: 軽い介助 (安全のための最小限の介助や監督が必要) <input type="checkbox"/> 15: 自立 (介助なしで車椅子をベッドに近づけ、安全にベッドへ移動し、横たわることができる。さらに、再度、車椅子に座ることができる)
3) 洗面・歯磨き等	<input type="checkbox"/> 0: 要介助 <input type="checkbox"/> 5: 自立 (手、顔を洗う、整髪、髭剃り、化粧ができる。患者は剃刀を使用することができる。引き出しや収納棚から剃刀を取り出し、介助なしで剃刀の刃を装着または電気剃刀のプラグを挿入できる)
4) トイレ	<input type="checkbox"/> 0: 不能 <input type="checkbox"/> 5: 要介助 (バランスをとる、衣類の着脱またはトイレトペーパーの取り扱いに介助は必要) <input type="checkbox"/> 10: 自立 (介助なしで衣類を汚すこともなく着脱し、トイレトペーパーを使用し、用便できる。必要に応じて手すり等を使用してもよい。トイレのかわりに病人用便器を使用する場合は、介助なしで使用し、後の処理 (便器の洗浄等) もできる)
5) 入浴	<input type="checkbox"/> 0: 要介助 <input type="checkbox"/> 5: 自立 (介助なしで入浴、シャワーまたはスポンジで体をあらうことができる)
6) 歩行・車椅子	<input type="checkbox"/> 0: 車椅子操作要介助 <input type="checkbox"/> 5: 車椅子操作自立 (歩くことは出来ないが、車椅子で角を曲がる事が出来る、方向転換する、机、ベッド、トイレ等に近づくことができる。また、車椅子で45m進むことができる) <input type="checkbox"/> 10: 45m歩行要介助 (わずかの介助や監督もとで45m歩くことができる) <input type="checkbox"/> 15: 45m歩行自立 (介助や監督なしで45m歩くことができる。ただし、ローラー式歩行器を除く)
7) 階段昇降	<input type="checkbox"/> 0: 不能 <input type="checkbox"/> 5: 要介助 (介助や監督が必要) <input type="checkbox"/> 10: 自立 (介助や監督なしで安全に階段昇降ができる。必要に応じて手すりや杖を使用してもよい)
8) 更衣	<input type="checkbox"/> 0: 不能 <input type="checkbox"/> 5: 要介助 (衣類の着脱に介助が必要。患者は一人で少なくとも半分の着脱ができる患者は妥当な時間内に着脱を完了させなければならない) <input type="checkbox"/> 10: 自立 (介助なしに衣類、靴の着脱ができる)
9) 便調節	<input type="checkbox"/> 0: 不能 <input type="checkbox"/> 5: 要介助 (時に失禁する) <input type="checkbox"/> 10: 自立 (失禁なしに排便できる)
10) 尿調節	<input type="checkbox"/> 0: 不能 <input type="checkbox"/> 5: 要介助 (時に失禁する) <input type="checkbox"/> 10: 自立 (昼夜を問わず、排尿管理が出来る)
合 計	点/100点

DSM-III R

平成 年 月 日

(下記A～E全てを満たしたときに痴呆有りとは診断する)

<input type="checkbox"/>	A. 記憶（短期、長期）の障害
<input type="checkbox"/>	B. 次のうち少なくとも1項目以上
	<input type="checkbox"/> (1) 抽象的思考の障害
	<input type="checkbox"/> (2) 判断の障害
	<input type="checkbox"/> (3) 高次皮質機能の障害（失語・失行・失認・構成障害）
	<input type="checkbox"/> (4) 性格変化
<input type="checkbox"/>	C. A, Bの障害により、仕事、社会活動、人間関係が損なわれる
<input type="checkbox"/>	D. 意識障害のときには診断しない（せん妄の除外）
<input type="checkbox"/>	E. 病歴や検査から脳器質性因子の存在が推測できる

評価 痴呆 有り 無し

Clinical Dementia Rating (CDR)

	健康	痴呆の疑い	軽度痴呆	中等度痴呆	重度痴呆
記憶	記憶障害なし 時に若干のもの忘れ <input type="checkbox"/> 0点	一貫した軽いもの忘れ 不完全な想起 (「良性」健忘) <input type="checkbox"/> 0.5点	中等度の記憶障害 とくに最近の出来事に対して (日常生活に支障) <input type="checkbox"/> 1点	重度の記憶障害 高度に学習した記憶は保 持、新しいものはすぐに 忘れる <input type="checkbox"/> 2点	重度の記憶障害 断片的記憶のみ残存 <input type="checkbox"/> 3点
見当識	見当識障害なし <input type="checkbox"/> 0点	時間的関連性に軽度の障 害がある以外は見当識障 害なし <input type="checkbox"/> 0.5点	時間的関連性に中等度の障 害がある <input type="checkbox"/> 1点	時間的関連性に重度の障 害がある <input type="checkbox"/> 2点	人物への見当識のみ <input type="checkbox"/> 3点
判断力と問題解決	日常生活での問題解決 に支障なし 過去の行動に関して判 断も適切 <input type="checkbox"/> 0点	問題解決および類似や相 違の理解に軽度の障害 <input type="checkbox"/> 0.5点	問題解決および類似や相違の 理解に中等度の障害 社会的判断は通常保たれてい る <input type="checkbox"/> 1点	問題解決および類似や相 違の理解に重度の障害 社会的判断は通常障害さ れている <input type="checkbox"/> 2点	判断不能 問題解決不能 <input type="checkbox"/> 3点
社会適応	仕事、買い物、商売、 金銭の管理、ポラン ティア、社会的グルー プで普通の自立した機 能を果たせる <input type="checkbox"/> 0点	これらの活動で軽度の障 害がある <input type="checkbox"/> 0.5点	これらの活動のいくつかには 参加できるが、自立した機能 を果たすことはできない 表面的には普通に見える <input type="checkbox"/> 1点	家庭外では自立した機能 を果たすことができない <input type="checkbox"/> 2点	家庭外では自立した機 能は果たせない <input type="checkbox"/> 3点
家庭状況および 趣味・関心	家庭での生活、趣味や 知的関心は十分に保た れている <input type="checkbox"/> 0点	家庭での生活、趣味や知 的関心が軽度に障害され ている <input type="checkbox"/> 0.5点	家庭での生活に軽度であるが 明らかかな障害がある より難しい家事はできない より複雑な趣味や関心は喪失 <input type="checkbox"/> 1点	単純な家事はできるが、 非常に限られた関心がわ ずかにある <input type="checkbox"/> 2点	家庭で意味のあること はできない <input type="checkbox"/> 3点
パーソナルケア	セルフケアは完全にできる <input type="checkbox"/> 0点	時に励ましが必要 <input type="checkbox"/> 0.5点	時に励ましが必要 <input type="checkbox"/> 1点	着衣や衛生管理、身繕い に介助が必要 <input type="checkbox"/> 2点	本人のケアに対して多 大な介助が必要 しばしば失禁 <input type="checkbox"/> 3点

(出典：Morris JC: The Clinical Dementia Rating(CDR); Current version and scoring rules.Neurology, 43:2412-2414, 1993)

\*J-STARSデータベース上でCDR総合点の判定ができます。



「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, J-STARS」

倫理委員会承認の報告書

J-STARS データ入力システムに施設登録をする場合、下記に必要事項を記入し、J-STARS データセンター宛に FAX でお送り下さい。

<p style="text-align: center;"><b>J-STARS データセンター</b></p> <p style="text-align: center;"><b>FAX:078-303-9117</b></p> <p style="text-align: center;">TEL:078-303-9114 (月曜～金曜 9:00～17:30、祝日及び年末年始を除く) 先端医療振興財団 臨床研究情報センター 臨床試験運営部内</p>
--

記入日: 20 年 月 日

「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, J-STARS」について当施設の倫理委員会の承認が得られたことを報告します。

倫理委員会承認日 : 200 年 月 日

施設情報

施設名 \_\_\_\_\_

診療科名 \_\_\_\_\_

施設試験責任医師名 \_\_\_\_\_

担当者連絡先

氏名 \_\_\_\_\_

Phone \_\_\_\_\_

Fax \_\_\_\_\_

E-mail \_\_\_\_\_



「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, J-STARS」

新規ユーザー登録依頼書

J-STARSデータ入力システムにユーザー登録を希望される場合、下記に必要事項を記入し、J-STARSデータセンター宛に FAX でお送り下さい。(1ユーザーにつき1枚必要です)

施設登録が完了後ログイン ID およびパスワードを郵送致します。

<p><b>J-STARS データセンター</b></p> <p><b>FAX:078-303-9117</b></p> <p>TEL:078-303-9114(月曜～金曜 9:00～17:30、祝日及び年末年始を除く)</p> <p>先端医療振興財団 臨床研究情報センター 臨床試験運営部内</p>
--

記入日:20 年 月 日

施設名	
診療科名	
(ふりがな) 氏名	
役職	
電話番号(内線)	( )
FAX 番号	
メールアドレス	
希望ログイン ID	(半角英数字 6～12 文字、ハイフン、ピリオド等の記号は不可)
パスワード	J-STARS データセンターにて発行し、後日変更可能です。
その他、ご要望等	

J-STARS データセンター記入欄

処理日	年 月 日	担当者	
備考			

\*\*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)]

(1)重大な副作用

- 1)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。
- 2)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、観察を十分にを行い、このような場合は投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 3)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。]
- 4)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。
- 5)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。
- 6)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 <sup>(注1)</sup>	紅斑 脱毛 光線過敏	発疹	湿疹 蕁麻疹 掻痒
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 ALP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 <sup>(注2)</sup>	筋脱力	CK(CPK)上昇	筋肉痛
精神神経系	めまい		頭痛 不眠
血 液 <sup>(注1)</sup>	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、観察を十分にを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

- (1)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。]
- (2)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

- (1)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。
- (2)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

- (1)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/日混濁投与/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。(米田スクイブ研究所)
- (2)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<sup>1)</sup>。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 <sub>1/2</sub> (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)<sup>1)</sup>  
0.94hr<sup>-1</sup>
- (2) 消失速度定数(健康成人男子5例、本剤1回10mg経口投与)<sup>1)</sup>  
0.533hr<sup>-1</sup>
- (3) 分布容積(健康成人男子5例、本剤1回10mg経口投与)<sup>1)</sup>  
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)<sup>1)</sup>  
14.0±3.9ng×hr/mL

## 3. 代謝<sup>2)</sup>

健康成人男子(n=8)に[<sup>14</sup>C]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

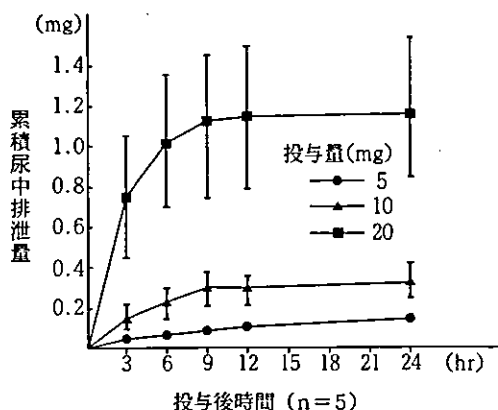
本剤は、ヒト肝ミクロソームを用いたin vitro代謝試験において安定であり、チトクロームP450の分子種である3A4(CYP3A4)で代謝を受けなかったとの報告がある<sup>3)</sup>。(三共研究所)

- (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<sup>4)</sup>。
- (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<sup>5)</sup>、ジルチアゼム<sup>6)</sup>)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<sup>1)</sup>

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<sup>1)</sup>

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はともに検出されず、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)<sup>7, 8)</sup>

### 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(ラット、イヌ)、コレステロール合成の盛んな肝臓、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<sup>9, 10)</sup>・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<sup>11)</sup>

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<sup>12)</sup>

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<sup>13, 14)</sup>。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<sup>15, 16)</sup>。

### 5. その他

#### (1) 血液凝固能への影響<sup>17)</sup>

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<sup>18)</sup>

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<sup>19)</sup>

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。