

(4) 血中糖代謝に及ぼす影響<sup>20)</sup>

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<sup>21)</sup>

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<sup>22)</sup>

(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意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<sup>23)</sup>

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<sup>22)</sup>

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<sup>24)</sup>

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見聞】

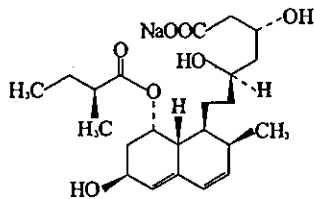
一般名: プラバスタチンナトリウム(Pravastatin sodium)

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: C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>NaO<sub>7</sub>

\*\*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:

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】

メバロチン錠5	100錠(PTP) 700錠(PTP) (14錠×50)	500錠(PTP)
メバロチン錠10	1,000錠(PTP・瓶) 100錠(PTP) 500錠(PTP・瓶) 700錠(PTP) (14錠×50)	300錠(PTP) 1,000錠(PTP)
メバロチン細粒0.5%	100g(瓶)	1g×504包
メバロチン細粒1%	100g(瓶)	

【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) Muramatsu, 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) 梶山梧朗ほか: 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)

1-1

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RMG-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ID: 登録番号: 原疾患名: 原疾患発症日:	姓 名 男・女 入院・外来 年 月	生年月日: 身長: 基礎疾患: 重症度:	年 月 cm kg 無・有 ( ) 軽症・中等症・重症	危険因子: 無・有 1. 妊娠: 週 2. アレルギーマイク 3. 喫煙 4. 7日間以上常習者 5. その他 ( ) 合併症: 無・有 ( )	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)
使用医薬品名 試験薬/販売名	剤型, 含量	用法・用量	開始日	終了日	使用理由
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 ( ) 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					
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				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	
因果関係の判定理由および、その他の関連情報					

平成 年 月 日 科 印  
 病院  
 担当医師:

割付時の病型を記載してください。  
 アテローム血栓性脳梗塞  
 ラクナ梗塞  
 その他の原因による脳梗塞

**記載例**

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ので報告いたします。

被験者(シリアル):	姓 名	男・女	生年月日:	年 月 日	危険因子(無) 有	1. 妊娠 2. アレルギ-素因 3. 喫煙 4. 7ヶ月常習者 5. その他 ( )	検査のための入院は報告不要です。
登録番号:	入院・外来	身長: cm	体重: kg	基礎疾患(無) 有	合併症(無) 有	重篤な有害事象の内容 有害事象名(疾患名): 脳卒中 発現日時: 2004年5月15日 20時 発現経緯(発現状況、症状、場所、処置等の経過): 2004年5月1日 頭痛を訴える 2004年5月15日 左上肢の脱力感を訴え受診、MRI撮影の結果脳梗塞再発と判明入院	
原疾患名: アテローム血栓性脳梗塞	2004年2月	基礎疾患(無) 有	軽度 中等症 重症	使用理由	使用理由	有 有害事象発現時に使用していた薬剤を下記記入下さい。	
原疾患発症日: 2004年2月	疑 薬	使用 方法	使用 方法	使用理由	使用理由	有 有害事象発現時に使用していた薬剤を下記記入下さい。	
試験薬/販売名	剤型、含量	経路	用法・用量	開始日	終了日	有 有害事象発現時に使用していた薬剤を下記記入下さい。	
メパロチン	錠, 10mg	経口	朝食後, 10mg	2004.4.15	2004.5.15	有 有害事象発現時に使用していた薬剤を下記記入下さい。	
ノルバスタク	錠, 5mg	経口	朝食後, 5mg	不明	2004.5.15	有 有害事象発現時に使用していた薬剤を下記記入下さい。	
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	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	有害事象発現時に使用していた薬剤を下記記入下さい。	有害事象発現時に使用していた薬剤を下記記入下さい。	有 有害事象発現時に使用していた薬剤を下記記入下さい。	
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)	死亡	死亡	死亡	死亡	有 有害事象発現時に使用していた薬剤を下記記入下さい。	
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 ( )	死亡	死亡	死亡	死亡	有 有害事象発現時に使用していた薬剤を下記記入下さい。	
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	死亡	死亡	死亡	死亡	有 有害事象発現時に使用していた薬剤を下記記入下さい。	

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)**

The logo for J-STARS features a stylized, bold letter 'J' on the left, which is connected to the word 'STARS' in a bold, italicized serif font. The 'STARS' text is underlined with a thick horizontal line.

**J-STARS 説明同意文書**

# 研究の説明をうける 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」

医療機関名： \_\_\_\_\_

## 目次

1.	なぜこの研究が行われるのでしょうか？	99
2.	この研究はどのように行われますか？	99
3.	この研究に参加することでどのような恩恵がありますか？	99
4.	この研究に参加することでどのような危険がありますか？	100
5.	ほかの治療法にはどのようなものがありますか？	100
6.	プライバシーは守られますか？	100
7.	この研究に参加する義務はありますか？	100
8.	詳しい研究内容を知ることはできますか？	100
9.	医療費はどのようになりますか？	100
10.	健康被害が発生した場合の補償はありますか？	101
11.	この研究の資金源は何ですか？	101
12.	この研究で特許等が生まれることはありますか？	101
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？	101

同意書（担当医師用）

同意書（患者さま用）

同意撤回書

### 1. なぜこ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によって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いません。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有用かどうかを調べるためにこの研究は行われます。

### 2. この研究はどのように行われますか？

この研究には、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脳卒中患者さん約 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振り分けられ、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ます。非スタチン群に振り分けられた場合には、担当医の判断でスタチン以外の治療を受けていただくことになります。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度程度の血液検査や心電図、胸のレントゲン、2年後と5年後には頭部 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きます。

（検査スケジュール（予定）については下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, 研究終了時
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	○				○

☆：プラバスタチンを飲む群（スタチン群）の方のみ

### 3. こ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。かえって害のある可能性もあります。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。そのため、スタチン群、非スタチン群のどちらになった場合で

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が、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。

#### 5. 他の治療法にはどのよう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はできますか？

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、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の保険診療によるご負担になります。



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（担当医師用）

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」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、この研究に参加することに同意し、それぞれの治療群に振り分けられることに同意いたします。

### 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 \_\_\_\_\_ 日生

## 同意書（患者さま用）

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」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、この研究に参加することに同意し、それぞれの治療群に振り分けられることに同意いたします。

### 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 日生

## 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

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 検査サブスタディ関連資料

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

2004年2月5日 初版作成

平成15年度厚生労働科学研究費補助金  
(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)  
(H15—効果(生活)—020)

## 目 次

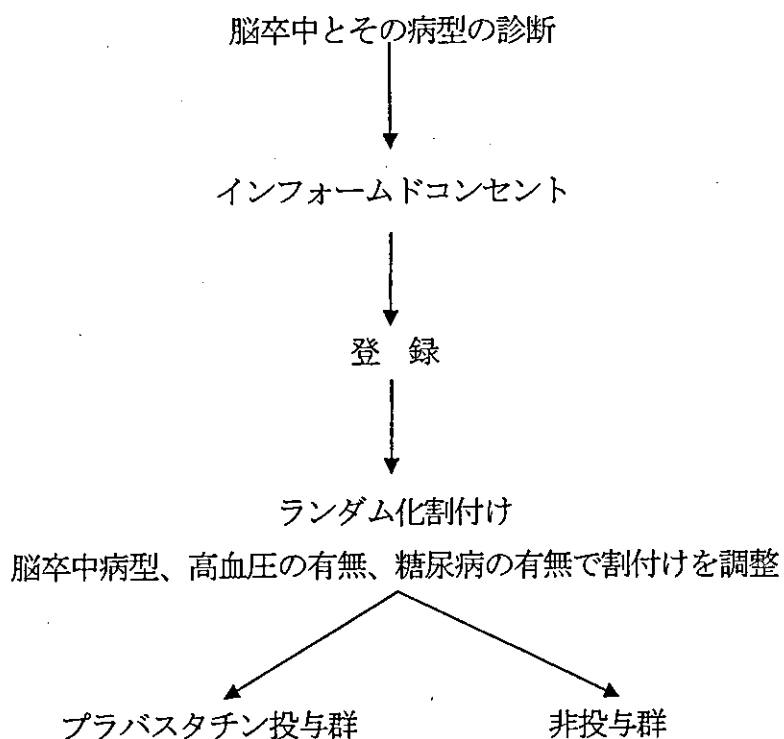
0.	シエーマ	107
1.	目 的	108
2.	背景	108
3.	試験薬剤	108
4.	適格規準	108
5.	登録割付	109
6.	登録項目・時期・方法	109
7.	エンドポイントの定義	109
8.	統計学的評価	109
9.	研究期間	110
10.	症例データの報告	110
11.	被験者の安全を確保するための事項	111
12.	参考文献	111
13.	研究組織	112
14.	結果の発表と出版	115
15.	試験の終了	115
16.	プロトコルの承認	115
17.	プロトコルの変更	115

## 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<sup>1</sup>、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<sup>2</sup>。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<sup>3,4</sup>。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<sup>5</sup>、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<sup>5</sup>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rankANCOVAも実施する。ベースラインhsCRP値で5群に分け、それによ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](mailto: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.