

1 3. 研究組織

主任研究者

松本昌泰 広島大学大学院脳神経内科学 教授
〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3
電話 082-257-5200、FAX 082-505-0490

事務局

郡山達男 広島大学医学部・歯学部附属病院脳神経内科 講師 (中央事務局)
〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3
電話 082-257-5201、FAX 082-505-0490
木平健治 広島大学医学部・歯学部附属病院薬剤部 教授
三宅勝志 広島大学医学部・歯学部附属病院 臨床試験支援室長
野村栄一 広島大学医学部・歯学部附属病院救急部 助手

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 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学 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 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 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学 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 長崎大学医学部脳神経外科 教授
委員 棚橋紀夫 慶応義塾大学医学部附属病院神経内科 講師
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 国立名古屋病院第二神経内科 医長

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 広島大学法学部公法講座 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学 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神経内科 部長
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 東海大学医学部附属病院神経内科 教授

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 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神経内科学研究部 部長

関東・甲信越地区

内山真一郎 東京女子医科大学医学部附属脳神経センター神経内科学 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

東海・北陸地区

山本紘子 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

島 健 中国労災病院副院長兼脳・循環器病センター長

永廣信治 徳島大学医学部脳神経外科 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 国立病院九州医療センター脳血管内科・臨床研究部 臨床研究部長

佐々木淳 国際医療福祉大学大学院九州サテライトキャンパス保健医療学 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

高感度 CRP 濃度測定標準化担当委員

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

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

14. 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。

15. 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。

16. 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。

17. 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、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。

臨床研究の説明をうけられる
患者さまへ

「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」

医療機関名： _____

1. 高感度CRP とは何ですか? 119
2. なぜこの研究が行われるのでしょうか? 119
3. この研究はどのように行われるのでしょうか? 119
4. 何人の患者さんが参加されるのでしょうか? 119
5. この研究の期間はどのくらいですか? 119
6. 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? 119
7. 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? 119
8. プライバシーは守られますか? 120
9. この研究に参加する義務はありますか? 120
10. 費用はどうなりますか? 120
11. 詳しい研究内容を知ることはできますか? 120
12. この研究の資金源は何ですか? 120
13. この研究で特許等が生み出されることはありますか? 120
14. 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? 120

同意書 (患者さま用)

同意書 (担当医用)

同意撤回書

1. 高感度 CRP とは何ですか？

日常の臨床検査では、感染症や膠原病の活動性や治療効果を判定する目安として C 反応性蛋白質 (CRP) と呼ばれる炎症マーカーがよく測定されます。検査感度を約 10 倍高めて測定できるようにしたのが高感度 CRP です。高感度 CRP 測定値は低レベルの炎症活動を反映すると考えられており、通常の検査で CRP が陰性でも、高感度 CRP 濃度が上昇している方は脳卒中や心筋梗塞を起こしやすいことが報告されています。

2. なぜこの研究が行われるのでしょうか？

脳卒中の再発予防における 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研究 (Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke, J-STARS) が行われることが決まっており、J-STARS の付随研究としてこの研究を行います。海外における最近の研究によって、HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) が高感度 CRP 濃度を低下させる可能性が示されましたが、一旦脳卒中を起こされた方にそれが当てはまるかどうかは不明です。そこで今回、わが国の脳卒中患者さんを対象に、スタチンが高感度 CRP 濃度を低下させるかどうかを調べるためにこの研究が行われます。

3. この研究はどのように行われるのでしょうか？

本研究は、J-STARS に参加していただいた患者さんを対象とし、J-STARS で採血した血液を用いて高感度 CRP 濃度を測定します。高感度 CRP 濃度を測定するのは、J-STARS の登録時、研究開始 2 ヶ月後、6 ヶ月後、2 年後、研究終了時です。

4. 何人の患者さんが参加されるのでしょうか？

J-STARS 研究には約 3000 人、この付随研究にはそのうち約 1000 人の患者さんが参加する予定です。

5. この研究の期間はどのくらいですか？

J-STARS の研究計画に沿って 5 年間または研究終了日 (2010 年 2 月 28 日) まで本付随研究が行われます。

6. 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？

この研究は J-STARS の付随研究であり、研究へ参加することによる J-STARS 治療内容の変更はありません。また、高感度 CRP 濃度の測定は定期的な血液検査の項目に追加するものであり、採血回数が増えることもありません。よって本研究に伴う危険性は全くありません。

7. 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？

この研究に参加することがあなたにとって直接の恩恵があるとは言えませんが、測定結果をお知らせすることはできます。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。私たちはこの研究から得られる知見により、将来の脳卒中の患者さんにとって恩恵がもたらされることを期待しています。

8. 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。

9. 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す。本研究へ参加しない場合でも何ら不利益を受けることはなく、今後の治療に影響を与えることもありません。また、この研究への参加に同意された場合でも、いつでもこれを取り消すことができ、その後の治療に差し支えることもありません。しかし、もしあなたが研究の途中でやめることを決めた場合には、あなたの担当医にお話するようにして下さい。

10. 費用はどうなりますか？

高感度CRP濃度の測定に関する費用は研究費から支出され、あなたのご負担はありません。

11. 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。

12. 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。

13. 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。

14. 質問や問題が生じた場合にはどこに連絡すればよいですか？

この研究についてお聞きになりたいことや、説明を受けたいことがある場合は、遠慮なく下記の担当医または研究の中央事務局までご連絡下さい。

病院名 : _____

診療科 : _____

担当医 : _____

電話番号 : _____

中央事務局：広島大学医学部・歯学部附属病院脳神経内科 郡山達男

〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3

電話 082-257-5201、FAX 082-505-0490

同意書（担当医用）

病院 病院長殿

私は「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」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（患者様用）

病院 病院長殿

私は「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」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「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」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)

The logo for J-STARS features a stylized, bold letter 'J' on the left, followed by the word 'STARS' in a bold, italicized, sans-serif font. A horizontal line is positioned beneath the 'STARS' text.

頸動脈エコー検査サブスタディ

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
総頸動脈内中膜複合体厚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.....	127
1.	目的.....	128
2.	背景.....	128
3.	試験薬剤.....	128
4.	適格規準.....	128
5.	登録割付.....	129
6.	観察項目・時期・方法.....	129
7.	エンドポイントの定義.....	130
8.	統計学的評価.....	130
9.	研究期間.....	131
10.	症例データの報告.....	131
11.	被験者の安全性を確保するための事項.....	132
12.	参考文献.....	132
13.	研究組織.....	133
14.	結果の発表と出版.....	136
15.	研究の終了.....	136
16.	プロトコルの承認.....	136
17.	プロトコルの変更.....	137

付録 1. 参加施設と検査担当者の選定

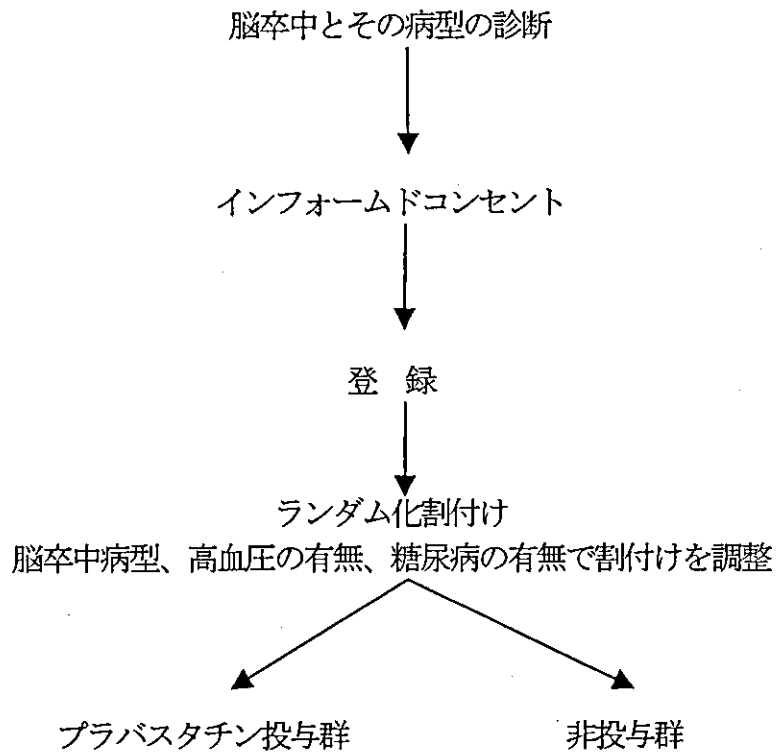
付録 2. 頸動脈エコー検査画像の解析

0. シェーマ

目標症例数：800 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：総頸動脈内中膜複合体厚

副次エンドポイント：プラークスコア、プラーク数、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) 還元酵素阻害薬の総頸動脈内中膜複合体厚へ及ぼす効果を明らかにすること

2. 背景

超音波によって描出される、頸動脈の血管内腔と高エコー輝度を示す血管外膜に挟まれた低エコー領域は、病理所見との対比から内膜と中膜を合わせた部分に相当することが明らかにされ¹、内中膜複合体と呼ばれる。その厚さである内中膜複合体厚 (intima-media complex thickness, IMT) は動脈硬化の指標となることや、心血管事故の危険性を反映することが報告されている²。一方、HMG-CoA 還元酵素阻害薬の投与による LDL コレステロール値の低減が、IMT の退縮と関連したという欧米からの報告が散見されるが^{3,7}、本邦からの報告は限られている⁸。

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討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 IMT 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

4-1 選択規準

- 1) J-STARS の選択規準を満たすこと
- 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

4-2 除外規準

- 1) J-STARS の除外規準に該当する患者
- 2) 頸部腫瘍や斜頸等で頸動脈エコー検査の施行が困難な患者
- 3) 頸動脈内膜剝離術後または頸部への放射線照射後の患者

5. 登録割付

J-STARS プロトコルに記載のとおりである。

6. 観察項目、時期、方法

6-1 観察項目

総頸動脈球部移行部から心臓側へ2cmの区間における総頸動脈遠位壁のmean IMT (右、左、左右の平均)、同部位におけるプラークを含めたmaxIMT、総頸動脈の全観察領域におけるプラークを含めたmaxIMT (右、左、左右の平均)、プラークスコア、プラーク数

6-2 観察時期

J-STARS への登録時、1年後、2年後、3年後、4年後*、5年後*、研究終了時

*4年または5年後と研究終了時 (2010年2月28日) の間隔が6ヵ月に満たない症例においては観察と報告の必要は無い。

6-3 観察方法

頸動脈エコーは、国立循環器病センター内に設置するエコー研究事務局から本研究に資する技量を有しているとの認定を受けた者が行う (付録1参照)。

被験者を臥位または座位の姿勢とし、前斜位アプローチで左側総頸動脈球部移行部を含め、総頸動脈遠位部の長軸像を描出する。その際、総頸動脈遠位壁におけるIMTが鮮明に描出されるように注意する。次に、左総頸動脈の観察可能な範囲を、心臓側から球部移行部まで短軸像でスキャンしながら観察する。プラーク (1.1mm以上のIMT) が見つかった際には、プラーク毎にプラーク部位の短軸像とプラークを最もよく描出できる長軸像を追加して記録する。なお、前斜位アプローチが困難な症例では側方や後斜位アプローチも可とする。同様の観察を右側総頸動脈で行う。

検査は全て、動画として (S-) VHS ビデオテープに記録する。動画記録時には J-STARS 登録番号、被験者識別番号、測定時期、検査側、およびアプローチ方法を画像上に明示する。ただし、各施設独自の患者番号を加えて付してもよい。なお、観察項目の計測は、エコー研究事務局で専任の担当者が行うため(付録2参照)、各施設での計測は必要ない。

7. エンドポイントの定義

7-1 主要エンドポイント

総頸動脈内中膜複合体厚

7-2 副次エンドポイント

プラークスコア、プラーク数

脳卒中再発 (J-STARS プロトコル参照)

8. 統計学的評価

8-1 目標症例数の設定

本付随研究の参加施設においては、患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。CAIUS 研究⁶及びLIPID 研究⁷のデータをもとに、プラバスタチン投与群では3~5年間でmaxIMTが0.013~0.014mm減少し、非投与群では0.031~0.048mm増加することが予想される。これらのデータをもとに、研究終了時における2群間のmaxIMTの差を0.04mm、そのSDを0.17mmと想定すると、1群336例が必要(検出力を86%)と計算される。更に、最終報告時におけるIMT測定値の欠損が15%あると想定し、1群400例、全体で800例を本研究の目標症例数とした。

8-2 統計解析

総頸動脈球部移行部から心臓側へ2cmの区間における総頸動脈遠位壁のmean IMT (右、左、左右の平均)、同部位におけるプラークを含めたmaxIMT (右、左、左右の平均)、総頸動脈全観察領域におけるプラークを含めたmaxIMT (右、左、左右の平均)、これらの9つのパラメータを主要な評価項目とする。さらに、副次的な評価項目としてプラーク数とプラークスコアを取り上げる。これらの項目に関して Repeated measures ANOVA

解析を実施する。その際、説明変数は割付群（プラバスタチン投与群 vs. 非投与群）とする。登録時から3～5年追跡時における最終値への変化量に関しては、Wilcoxon rank-sum test で検討する。また探索的に、登録時から各時点への変化量についても Wilcoxon rank-sum test を実施する。さらに、登録時IMTによる5群を設け、登録時IMT値による脳卒中再発率の傾向分析をCox 比例ハザードモデルで実施する。サブグループ解析としては、年齢、血圧値（収縮期、拡張期）、総コレステロール値、LDL 値、クレアチニン値、脳梗塞病型、喫煙状況、性別、糖尿病などを考えている。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。ただし、中間解析は行わない。

9. 研究期間

J-STARS に同じ

10. 症例データの報告

各年度の初めに、予定症例数に応じて必要な本数のビデオテープが下記のエコー研究事務局から各施設へ送られる。研究担当医師または検査担当者は、「6-3 観察方法」に規定された方法で頸動脈エコー検査を実施し、その所見を録画したビデオテープを当該年度末（3月31日）までにエコー研究事務局へ郵送または宅配便にて返送する（料金着払いとしてもよい）。その際、J-STARS データ入力システム上に表示される「登録番号」、「被験者識別番号」、「イニシャル」をビデオテープのラベル上に明示する。ただし、割付け群（プラバスタチン投与群 vs. 非投与群）の別をラベル上に記してはならない。なお、ビデオテープ容量が許す限り、1本のテープに複数症例分のデータを記録してもよい。

エコー研究事務局

国立循環器病センター 内科脳血管部門 峰松一夫

〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1

E-mail kminemat@hsc.nvc.go.jp TEL 06-6833-5012 FAX 06-6835-5267

エコー研究事務局の評価担当者は、専用のソフトウェアを用いて「6-1 観察項目」に規定された項目を評価する。評価担当者は、全症例分のデータを1つのエクセルファイルとして

CD-R に保存し、研究終了時より 3 ヶ月を期限として、受取人指定郵便にて臨床研究情報センター（「16. 研究組織」参照）へ送付する。エクセルファイルに収納するデータは順に以下のとおりである。

登録番号、被験者識別番号、年度ごと（登録時、1 年後、2 年後、3 年後、4 年後、5 年後、研究終了時）の、総頸動脈球部移行部から心臓側へ 2cm の区間における総頸動脈遠位壁の mean IMT（右、左、左右の平均）、同部位におけるプラークを含めた maxIMT（右、左、左右の平均）、総頸動脈全観察領域におけるプラークを含めた maxIMT（右、左、左右の平均）、プラーク数、プラークスコア

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、これに参加することによる J-STARS 治療内容の変更はない。また、本研究で実施する頸動脈超音波検査は非侵襲的であり、被験者への危険性はない。よって、本研究自体に伴う危険性はない。

1 2. 参考文献

1. Pignoli, P et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399-1406
2. O'Leary DH, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999; 340:14-22
3. Crouse JR, et al: Pravastatin, lipids, and atherosclerosis in the carotid arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol* 1995; 75: 155-159
4. Probstfield JL, et al.: Results of the primary outcome measure and clinical events from the asymptomatic carotid artery progression study. *Am J Cardiol* 1995; 76: 47C-53C
5. Salonen R, et al. Kupo atherosclerosis prevention study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* 1995; 92: 1758-1764
6. Mercuri M, et al. Pravastatin reduces carotid intima-media thickness progression in an asymptomatic hypercholesterolemic Mediterranean population: The carotid atherosclerosis Italian ultrasound study. *Am J Med* 1996; 101: 627-634