

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
HMG-CoA還元酵素阻害薬の予防効果に関する研究
Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke (J-STARS)

平成17年度 総括・分担研究報告書

1/5

主任研究者 松本昌泰
(広島大学大学院脳神経内科学)

平成18(2006)年3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 HMG-CoA還元酵素阻害薬の予防効果に関する研究

Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke (J-STARS)

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 松本昌泰

(広島大学大学院脳神経内科学)

平成18(2006)年3月

目次

I. 総括研究報告

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	1
松本昌泰	

(資料)

総括研究報告書資料

(資料 1) 平成 17 年度 J-STARS 地区推進会議関連資料	
平成 17 年度第 1 回 J-STARS 会議式次第	25
平成 17 年度 J-STARS 推進会議 (第 2 回 J-STARS 会議)	26
平成 17 年度 J-STARS 東日本推進会議 (第 3 回 J-STARS 会議)	27
(資料 2) 平成 17 年度 J-STARS 全体会議・班会議資料	
平成 17 年度全体会議・班会議式次第	29
平成 17 年度全体会議・班会議議事録	31
(資料 3) 追跡調査資料	
追跡調査の重要性	48
ITT (Intention-to-treat) について	49
(資料 4) 独立データモニタリング委員会	50
(資料 5) J-STARS イベント評価委員会関連資料	
J-STARS イベント評価委員会	53
心イベント評価委員会報告書	55
脳イベント評価委員会報告書	57
(資料 6) プロトコル委員会関連資料	
J-STARS プロトコル会議式次第	58
J-STARS プロトコル会議議事録(一部抜粋)	59
(資料 7) J-STARS 地区推進委員会関連資料	
平成 17 年度 J-STARS 地区推進委員会式次第	63
平成 17 年度 J-STARS 地区推進委員会議事録	64
(資料 8) 市民公開講座関連資料	
平成 17 年度一般向け成果発表会 (脳卒中市民公開講座)	72
式次第、ポスター、スライド資料	73
(資料 9) ホームページ	75
(資料 10) ニュースレター (平成 17 年度発刊分 No.2~No.5)	76
(資料 11) 学会発表 (ポスター)	80
研究組織	83
研究組織の役割	88

平成 17 年度研究協力施設一覧	
J-STARS 本試験	93
高感度 CRP 検査サブスタディ	100
頸動脈エコー検査サブスタディ	104
予備調査 (J-STARS-L)	107
研究実施計画書、被験者用説明同意文書	
J-STARS 本試験資料	
「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」	
試験実施計画書 (付録含む)	109
同意説明文書	152
高感度 CRP 検査サブスタディ資料	
「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 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	161
同意説明文書	173
頸動脈エコー検査サブスタディ資料	
「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 総頸動脈内中膜複合体へ及ぼす効果に関する研究」	
試験実施計画書	189
同意説明文書	203
Web システム操作マニュアル	211
予備調査研究資料	
「虚血性脳血管障害と高脂血症の関係 (J-STARS-C) および虚血性脳血管障 害後の心血管イベントの発症と高脂血症およびスタチン使用の有無等の 関係 (J-STARS-L) についての調査」	
試験実施計画書	223
同意説明文書	231
予備調査データベース Ver.2.0	233

II-1. 分担研究報告

〈分担研究報告書〉

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(J-STARS echo)]:経過報告…………… 241
峰松 一夫 他

〈分担研究報告書〉

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…………… 244
北川 一夫

II-2. 研究報告書

〈研究報告書〉

J-STARSの進捗状況と統計学意義の再確認…………… 247
折笠 秀樹 他

〈研究報告書〉

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-脂質測定値の正確性と経年変化…………… 249
中村 雅一

〈研究報告書〉

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-高感度 CRP 測定値の互換性と経年変化…………… 256
中村 雅一

〈研究報告書〉

脳卒中大規模臨床試験(J-STARS)をモデルとした電子的臨床データ収集基盤の構築…………… 262
永井 洋士 他

〈研究報告書〉

医師主導臨床試験「J-STARS」における Web 症例登録・追跡システム…………… 265
松山 琴音 他

<研究報告書>

虚血性脳血管障害後の心血管イベントの発症と高脂血症の関係に関する多施設共同調査(J-STARS-L) 267
野村 栄一 他

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表 281

Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷

書籍 301
雑誌(Ⅰ) 475
雑誌(Ⅱ) 941
雑誌(Ⅲ) 1285

I . 総括研究報告書

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

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卒中の既往のある患者を対象として、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た多施設共同臨床試験（Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke, J-STARS）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またはスタチン非投与群の2群に割付、平均5年間の追跡調査により両群間における脳卒中再発率や、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等について比較検討する。さらに、スタチンの抗炎症効果と頸動脈硬化進展抑制効果とを検討する目的で、J-STARSに付随した高感度CRP検査サブスタディと頸動脈エコー検査サブスタディを実施する。横断的予備調査研究（J-STARS-C）において虚血性脳卒中患者の臨床的特徴について解析し、その結果を参考にJ-STARSプロトコルが完成し、国際標準レベルの研究組織の編成、研究協力施設の選定、データセンターの開設およびWeb登録・報告システムの構築などの効率的で高品質な試験実施体制の整備を完了し、平成16年3月より症例登録を開始した。昨年度は、倫理委員会の承認申請の支援とJ-STARSの症例登録と追跡調査の推進を主目的とした活動を展開したが、平成17年度は、引き続き精力的な症例登録、追跡報告を推進することを目的とした研究協力者を対象とした地区推進会議の開催、被験者募集を目的とした市民公開講座の開催、ホームページの開設、臨床試験登録、学会報告等を通じて研究の推進を行った。その結果、平成17年3月までに、研究協力施設135施設の中で倫理委員会承認施設数は121施設で、760症例の症例登録を完了した。今回、目標症例数3000例達成のため、更なるプロモーションを図ることを目的として、症例登録期間を1年間延長し、平成19年2月末とすることが決定し、今後も追跡調査により確実に症例データを集積していく予定である。また、脳卒中の発症と高脂血症およびスタチンの使用の有無等の関係について調査する縦断的予備調査研究（J-STARS-L）は平成15年9月から症例登録を開始し、平成17年8月までに目標症例登録数600例のうち489例の登録を完了した。その解析結果より、虚血性脳血管障害の既往を有する患者において、次に生じる心血管イベントの多くは脳血管障害であること、また高脂血症がその危険因子となること、さらにスタチン投与による脳血管イベントを中心とするイベントの発症抑制効果が示唆された。

今後も引き続き科学性と倫理性を確保しながらJ-STARS臨床試験を実施し、スタチンによる脳卒中再発予防のエビデンス確立を目指す。本研究の目的が達成されれば、寝たきりや認知症を含む要介護の原因疾患の第一位である脳血管疾患の予後を改善する効果的な医療技術が確立されることとなり、わが国の国民福祉の向上のみならず、医療費の軽減にもつながることが期待される。

分担研究者

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	東京女子医科大学医学部神経内科学 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
寺山靖夫	岩手医科大学医学部神経内科学 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
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

A. 研究目的

急速な高齢化が進行しているわが国において脳血管疾患は主要な死因であるだけでなく、寝たきりや認知症を含む要介護者増大の原因疾患の第一位でもある。

近年、HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）は、強力な脂質低下作用に加え、動脈硬化抑制作用、抗炎症作用、認知症予防効果などの多面的効果（pleiotropic effect）の可能性と、冠動脈疾患予防への有用性が報告されているが、脳卒中の既往のある患者での脳卒中の再発抑制効果は明らかとなっていない。

本研究（Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke, J-STARS）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て多施設共同ランダム化大規模臨床試験を企画・実施し、スタチンの脳卒中再発防止、認知症発症予防、日常生活能力障害の進行予防や、動脈硬化の進展抑制に対する有効性と安全性を評価することを目的とする。

なお、以降は本研究を J-STARS と呼称する。

B. 研究方法

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ヵ月以上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3,000例で、適格症例をプラバスタチン投与群1,500例またはスタチン非投与群1,500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。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らにより編成し、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置した。また、症例登録の

促進と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。症例登録を行う研究協力施設は、全国の脳卒中診療の中核施設に参加を要請した。

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 (図 1)、高脂血症の治療内容など) について調査し、これらの結果を参考にして J-STARS のプロトコルを決定した。

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 (図 2) およびその種類等の情報を得るために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。J-STARS においてはプロトコル及び症例報告書式を完成させ、わが国の大規模臨床試験においては本研究が初めて、インターネットを介してすべての症例登録および追跡報告を実施する Web 症例登録・追跡報告システムを構築し、平成 16 年 3 月より運用を開始し、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。

昨年に引き続き、本年度は、地区推進会議や全体会議を開催し、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

周知する目的で、中央事務局から各施設へ直接訪問し、研究概要や Web 操作方法の説明を行う、個別施設訪問支援を行った。その結果平成 18 年 3 月までに研究協力施設 135 施設中倫理委員会の承認を得た 121 施設にて順次症例登録および追跡調査を実施している。また、縦断的予備調査研究 (J-STARS-L) の最終追跡調査を実施し、最終解析を行った (図 3)。

〔倫理面への配慮〕

本研究は、「臨床試験に関する倫理指針」に基づいて実施し、各研究協力施設内の倫理委員会においてプロトコルおよび同意説明文書に関して承認を得たのちに症例登録を開始している。被験者に対しては、スタチンにより期待される効果および副作用のリスク、起こりうる危険性には十分に注意を払い適切に対処することを説明し、その内容が理解された上で文書による本人の同意を得ており、倫理面に問題はないと考える。また症例登録期間延長に伴い、各施設において倫理委員会への変更申請手続きを行うよう指示・支援し、変更承認後から研究の再開を促進している。なお、データセンターへのインターネットを介したデータ集積において被験者の情報を施設外に提供する際は、被験者個人を特定する情報は一切公表しないなどの配慮を行う。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について主任研究者へ提言する。

C. 研究結果

1. 予備調査研究

野村、小林研究協力者は、予備調査研究として J-STARS に症例登録が期待される患者群の臨床的特徴の検討を目的とした横断的研究 (J-SATRS Cross sectional study, J-STARS-C) と、J-STARS の解析の参考資料を得ることを目的として脳卒中の発症と高脂血症およびスタチンの使用の有無等の関係について調査する縦断的研究 (J-STARS Longitudinal study, J-STARS-L) を企画・実施した。なお、本予備調査研究は、日本脳卒中協会の脳卒中データバンク部門の協力を得て実施した。

1) 横断的研究 (J-STARS-C)

J-STARS-C では既に、平成 14 年までに脳卒中データバンクに登録された初発の脳梗塞患者のうち虚血性脳卒中患者 1487 例を抽出して、J-STARS に登録が予想される高脂血症を伴った虚血性脳卒中患者の臨床的特徴を明らかにし、J-STARS プロトコルの選択規準策定の参考資料とした。

平成 16 年度は、得られた解析結果を国際学会 (第 11 回アジアオセアニア神経学会) で発表し、平成 17 年度は論文が欧文雑誌 (Internal Medicine 44: 1252-1257, 2005) に掲載された。

2) 縦断的研究 (J-STARS-L)

J-STARS-L は、虚血性脳血管障害後

の総コレステロールの値と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およびその種類、特に脳卒中の再発と高脂血症の既往の有無あるいはスタチンの使用の有無等の関係を統計学的に検討することを目的として、前向き症例登録による追跡調査を行う観察研究である。平成 15 年 9 月 1 日から平成 17 年 8 月 31 日まで 2 年間の症例登録期間を設け、平成 16 年 10 月と平成 17 年 10 月の 2 回、登録患者の追跡期間中の心血管イベントの発生および死亡の有無を、面接、手紙、電話により追跡調査し、平成 17 年 8 月 31 日までに 489 例の症例集積を完了した。

最終解析の結果、集積症例 489 例のうち有効症例 442 例を解析の対象とし、その中で、観察期間中に、41 件の心血管イベントが生じ、そのうち 40 件が脳血管障害であった。高脂血症を有する群は有しない群に比べ、年齢が有意に低く、BMI や総コレステロール値の高値、および高血圧を有する割合が有意に高かった。また、高脂血症を有する群は、有しない群に比べ観察期間中の心血管イベントの発症が有意に多かった。さらに、年齢、性別、前回のイベントから観察開始までの期間、高血圧、糖尿病の既往を調整しても高脂血症を有する群は有しない群に比べ心血管イベントを発症するリスクが 1.47 倍高かった。また、高脂血症を有する群で観察期間中のスタチンの投与の有無について記載のある 131 例では、スタチン投与群で、非投与群に比

べ有意に心血管イベントの発症が少なかった。

以上より、虚血性脳血管障害発症後に生じる次の心血管イベントの大半は脳血管障害であり、高脂血症はその危険因子である可能性があること、また、高脂血症がある群に対するスタチン投与は、虚血性脳血管障害発症後に生じる脳卒中を中心とする次の心血管イベントを抑制する可能性があることが示された（詳細は J-STARS-L の研究報告書を参照）。

2. J-STARS 研究

1) 症例登録推進

平成 17 年度は昨年度に引き続き、症例登録の推進、また確実な追跡調査の実施を最大の課題として、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、症例登録が伸び悩んでいた施設を中心として個別に中央事務局からアプローチをして、希望施設に対しては、中央事務局からの個別訪問を実施し、各施設の状況に応じて支援を行った。

前年度に引き続いた推進活動の結果、平成 18 年 3 月までに、倫理委員会の承認施設数は 121 施設（研究協力施設 135 施設の約 90%）で、760 症例の症例登録を完了し、追跡調査を実施中である（図 4）。

① J-STARS 地区推進会議の開催

平成 16 年度に全国 6 ブロック計 7 カ所で開催した地区推進会議により参加医師らの意識が向上し、症例登録推進につながったことから、本年

度は、さらに症例登録推進が必要な 3 地区（北海道・東北、関東・甲信越、九州・沖縄）にしぼり、3 回の地区推進会議を行った。会議には研究協力医師だけでなく臨床試験コーディネーター（CRC）の参加もあり、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、また、施設間の情報交換会を行った。（表 1、資料 1）

② J-STATS 全体会議・班会議の開催

平成 18 年 1 月に、平成 17 年度全体会議（班会議）を開催した。全体会議開催に際し、プロトコル委員会、イベント評価委員会、独立データモニタリング委員会を各々開催し、プロトコルの見直しや安全性の評価などを行った。会議では改めて症例登録手順や、研究実施上の注意事項等の周知を行うとともに、症例登録への協力を要請した。また、症例登録期間の 1 年間延長および追跡期間の半年間延長が正式に発表された。全体会議では、更なる症例登録推進に対する積極的な意見交換を行うことができ、研究協力者の意識が更に高まり、会議前後から、今まで症例登録が進んでいなかった施設も含めて症例登録数が増加した（図 5、資料 2）。

③ 参加施設個別訪問支援

今年度より、中央事務局から症例登録が伸び悩んでいた参加施設を中心に直接訪問し、本試験の概要および Web 操作等の説明を行い、各施設の現状や問題点等の状況把握に努め

た。平成 17 年度は 28 施設に訪問した。その結果、多くの訪問施設において訪問後から新規登録が行われた。今後も各施設の状況を把握しながら引き続き、訪問支援を実施していく予定である。

2) 追跡調査推進

臨床試験を実施するにあたり、確実な追跡調査を実施し正確なデータを確実に集積することは非常に重要なことであり、そうして得られたデータを解析することにより、有効性と安全性について有意義な検討をすべきである。

本研究は医師主導の臨床試験であり企業主導の治験と比して各施設内の臨床試験コーディネーター (Clinical Research Coordinator, CRC) の協力を得られる施設は少ないため、担当医師が確実に追跡調査を実施・継続できるよう支援するために下記のようなシステムを整備した。

① 追跡調査時期通知メール

担当医師が被験者の追跡スケジュールを把握し確実に追跡調査を実施できるように、データセンターにおいて、症例登録された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連絡するメールを自動配信している。

この結果、本研究のように追跡調査期間が 5 年間の長期にわたり、かつ、追跡調査時期の間隔が長い臨床試験の場合も、担当医師からの追跡

報告漏れを防ぐことができると同時にプロトコルの研究カレンダーに則った適切な時期に追跡調査を実施することができ、今後も確実な追跡データの集積を期待できる。

② 施設内モニタリング

本研究では、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 システムに追跡報告内容を入力した後の施設内モニタリングの実施をプロトコルで規定している。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 3 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 するという作業である。

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が可能となっている。

③ 追跡調査の重要性

本研究のプロトコルにおいては、『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けされた全症例 (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あってよい。

従って、統計解析責任者の折笠研究協力者の協力のもと、本研究においても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の重要性を研究協力者に周知した。

このことにより、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。（資料3）

3) 臨床試験登録の実施

本臨床試験の質の保証と生医学雑誌への投稿のための統一規定（医学雑誌編集者国際委員会：International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE の基準）を満たすことを証明するために、臨床試験の公的国際サイトで米国国立衛生研究所（NIH）の支援を受け米国国立医学図書館が運営す

る ClinicalTrials.gov と国内的には大学病院医療情報ネットワーク臨床試験登録システム（University hospital Medical Information Network-Clinical Trials Registry, UMIN-CTR）とへ臨床試験登録を完了した。

① Clinical Trials. gov

国際的には、NIH の支援を受けている臨床試験データベースである Clinical Trials. gov への登録を検討し、平成17年9月13日に J-STARS 本試験の登録を完了した

（掲載 URL

<http://www.clinicaltrials.gov/>）。

② UMIN-CTR

UMIN-CTR は平成17年7月よりシステムの稼働を開始し、ICMJE の基準を満たすサイトとして正式に認められている。UMIN-CTR は原則として、稼働後に症例登録を開始する臨床試験を対象としているが、すでに実施中の臨床試験についても登録が可能であることが確認できたため、平成17年9月13日に J-STARS 本試験、高感度CRPサブスタディおよび頸動脈エコーサブスタディの登録を完了した（掲載 URL <http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>）。

ClinicalTrials.gov および UMIN-CTR への登録完了により、生医学雑誌への論文のアクセプトが可能になると同時に、本研究が ICMJE の条件を満たす臨床試験であることを証明するとともに、J-STARS の広報にも繋がると考えられる。

4) 臨床試験実施支援資材

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、研究協力者の多くから、多忙を極める外来診療中に本研究の実施の時間を十分に確保することが出来ない現状があることから、本研究の実施が遅れているとの意見を多く受けた。

そこで、各研究協力施設における本研究の実施支援として、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のため下記のような資料を作成し、支援を実施した。

① ポスター・プロトコル改定

平成18年1月の全体会議にて、症例登録期間の1年間延長、追跡期間の半年間延長が正式に決定した。それに伴い、ポスター・プロトコル内容が一部変更され、ポスターの変更およびプロトコル改定を行った。

② 重篤な有害事象発生時の対応

本研究は、医薬品使用を伴う臨床試験であるため、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ている。

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。ま

た、重篤な有害事象に関する報告書の提出を徹底するために、中央事務局より、中央事務局から各担当医師に対しメールもしくは電話にて随時督促をおこなった。その結果、平成18年3月までに発生した重篤な有害事象53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18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。

③ 参加患者への感謝状

本研究の意義を理解し同意の上参加した患者には、本研究および今後の脳卒中診療に貢献して頂いた感謝の意を込めて、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、参加患者へ手渡ししている。

④ 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。

⑤多数症例登録医師の表彰

本試験の症例登録に際し、多数症例登録を頂いた研究協力医師上位者に対し、定期的に表彰を行い、賞状および記念品を贈呈している。今年度は3回の表彰が実施され、延べ34名の研究協力医師に対し表彰を行った。

5) 各種委員会の開催

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について主任研究者へ提言する。今年度は全体会議に先立ち各種委員会が開催された。また、今年度の登録期間延長に関してプロトコル委員会が開催された。さらに、各施設の医師らの意識を高める方法として、各地区の施設間の協力や励まし、委員間の情報交換により、さらなる症例登録の推進が期待できると考え、地区推進委員会を開催した。

①独立データモニタリング委員会

平成18年1月にインターネット上

で開催された。報告されたイベントおよび重篤有害事象について検討し、その結果、安全性に問題ないと判断され、本臨床研究の継続実施は可能であると主任研究者に提言された。同時にプロトコル違反症例について本委員会に諮問され「プロトコル違反症例であり、不適格症例と分類されるが、intention-to-treat (ITT) 解析の原則から全症例の追跡を行うことが定められているため、引き続き追跡調査を実施すること、また、違反内容が安全性に問題を来す事象ではないことからスタチン群に関しては治療の継続も行うこと」という最終決定を得た。(資料4)

②イベント評価委員会

(i) 脳イベント評価委員会

イベントの中でも特に頻度の高い脳イベントの確認と評価および発生状況や発生率、安全性評価の結果に基づくプロトコル改訂の必要性および試験継続の妥当性について検討する目的で脳イベント評価委員会は平成18年1月13日にインターネット上で開催された。平成18年1月までに発生した16件の脳イベントについて検討した結果、プロトコル作成時点で推定した非スタチン群の脳卒中(TIA)の発生率5%/年に匹敵する値であることといずれのイベントも疾患の自然経過として納得できるもので、本プロトコルが悪影響を及ぼした可能性は低いと考えられ、研究継続可能と判断した。

(ii) 心イベント評価委員会

従来の研究組織ではイベント評価委員は脳の専門家が多く、心血管領域の専門家は1名のみであったため、心イベント評価を行うために心臓の専門家2名を新たにイベント評価委員に加え、心イベントの確認と評価および心血管イベントに対する診断基準が必ずしも明確ではない点があったため、専門家らの意見を得ることを目的に平成17年度J-STARS全体会議・班会議開催に際しての定期開催として平成18年1月15日心イベント評価委員会を開催した。平成18年1月までに報告された心イベントは6例あり、うち2例は心電図等の検査所見の提出を求め、再検討を行うこととした。その他、心不全の診断には可能な限り、循環器内科医の確認を得ること、狭心症をイベントとして含めることが検討された。(資料5)

③プロトコル委員会

プロトコル策定から3年経過し、研究の実施・継続についてプロトコルの見直しを行うことを目的として2005年11月14日にプロトコル委員会(大阪)が開催された。そこでさらなる研究の活発化を目的とした症例登録期間の1年間延長、追跡期間の半年間延長が決定した。また、Web CRFの変更やイベント報告の問題点、未入力データの督促などについてもデータセンター担当者らと交え、検討が行われた。(資料6)

④地区推進委員会

各施設の医師らの意識を高める方法として、各地区の施設間の協力や励まし、委員同士の情報交換により、さらなる症例登録の推進が期待できると考え、2006年3月19日に地区推進委員会を開催した。地区推進委員会では、中央事務局から、地区別の進捗状況を報告すると同時に、各地区を代表する地区推進委員から今後の推進策や意気込み、改善すべき点等、精力的な情報交換を行った。その後、各地区での推進委員の呼びかけにより、新たな協力施設の参入と、特にそれまで症例登録が行われていなかった施設で症例数増加が著明となった。(資料7)

6) 脂質検査標準化の実施

欧米の先進諸国では、心・血管疾患等を対象とした疫学研究や臨床試験を実施する場合、脂質検査の測定値を標準化することは、研究の前提条件として慣例化されており、脂質検査値は米国疾病対策予防センター(CDC, Centers for Disease Control and Prevention)と日本を含めた8カ国の国際的なネットワーク(CRMLN, Cholesterol Reference Method Laboratory Network)による国際的脂質標準化プロトコルにより標準化が実施されている。

本研究においても、測定結果の正確性と再現性を確保し、各施設における臨床試験の実施条件を統一するために、上記の国際的脂質標準化プロトコルにより脂質検査の標準化を実施している。

昨年度までに実施した臨床検査測定に関するアンケートの結果、研究協力施設において取引の最も多かった外部検査施設の SRL 社において集中測定の実施を決定し、SRL 社の標準化を完了し、プロトコル上 SRL 社への外注測定を可能にしている。本年度は、大阪府立健康科学センターの中村研究協力者の協力のもと、自施設で脂質検査を測定する 2 施設において CDC/CRMLN による国際標準化プログラムに従って標準化を実施した。SRL 社での集中測定 129 施設と自施設での測定 2 施設の全研究協力施設 131 施設において標準化を完了している。

7) 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してくれ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きている。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、ポスター・リーフレットの活用はもとより、市民公開講座の開催、ホームページの開設、News Letter を発行した。

① 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、本研究 (J-STARS) の意義の

広報や被験者募集の案内を目的として、広島地区で脳卒中市民公開講座 (一般向け成果発表会) を開催した。

平成 17 年 12 月 17 日に開催した脳卒中市民公開講座では、日本脳卒中協会の後援を受けて「脳卒中の発症と再発予防についてー脳卒中を知って防ぐために」をテーマに脳神経内科医、脳外科医、リハビリテーション医、栄養士等がそれぞれの知見から脳卒中再発予防についての講演を行った。

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、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地区推進委員の支援のもと、市民公開講座の開催を検討する。(資料 8)

② ホームページ

本研究の研究目的・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、研究実施手順、注意事項の説明、症例登録進捗状況の報告の掲載を行い、プロトコルや研究実施支援資材等のダウンロードページも設けた。本年度は随時ホームページの更新を行い、常に本臨床試験の最新の情報が提供されるよう努めた。また、新しく本試験の施設別進捗状況の公開、また登録期間延長に伴う倫理再申請時必要書類等をホームページからのダウンロードも可能とした。(資料9)

③ 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、研究協力者の研究協力意識を高めることを目的として、紙面により本研究の関連情報を提供する J-STARS News Letter の刊行を昨年度から開始し、今年度も引き続き定期的に発行し、No.2 から No. 5 まで発行し、No. 6 を現在作成中である。

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や本試験の進捗状況等について掲載している。(資料10)

④ 学会発表

本研究のプロトコルや、臨床試験実施支援体制整備は脳卒中再発予防における医師主導の臨床試験においてわが国初の大規模臨床試験の実施のために周到に企画されたものである。そこで、本研究を開始してから現時点までの状況の報告を行うために平成17年度は各種学会で発表を行った。

発表内容は、米国で開催された International Stroke Conference 2006 および第31回日本脳卒中学会総会において研究の要となる研究プロトコルの詳細や特徴を主としたもの、第31回日本脳卒中学会総会において大規模臨床試験の実施支援体制整備を主としたもの、第6回日本医療情報学会秋期学術大会および第31回日本脳卒中学会総会において我が国初のインターネットを介した Web 症例登録・報告システムの確立に関するもの、など研究全般にわたって各分野にて発表された。詳細は、G.研究発表の項および添付資料を参照されたい。(資料11)

8) 研究協力施設選定

J-STARS 研究は、今年度も全体の症例登録の目標達成を目的として新規施設の募集を行い、新たに4施設が加わり、参加施設数は135施設となった。

平成 18 年 3 月現在の研究協力施設数は、J-STARS 研究 135 施設、高感度 CRP 検査サブスタディ 80 施設、頸動脈エコー検査サブスタディ 62 施設、J-STARS-L 研究 32 施設である。

9) 研究実施体制の整備

① データセンター運営

本研究の症例登録・割付、追跡報告は、わが国の大規模臨床試験では初めて全てインターネットを介して実施する。平成 15 年度までに、福島・永井研究協力者は先端医療振興財団臨床研究情報センター内に J-STARS データセンターを開設し、本邦初の Web 症例登録・報告システムを完成させ、平成 16 年 3 月 1 日より Web 登録・報告システムの運用を開始した。

本年度は、Web 症例登録・報告システムを活用し、前述したように追跡調査時期通知メールの配信、施設内モニタリングの徹底、追跡報告が遅延した担当医師への注意喚起を徹底し、順調に症例データを集積している。

② 独立データモニタリング委員会標準業務手順書

脳卒中や心血管系イベントといった重大な事象をエンドポイントとする長期的かつ大規模な臨床試験においては、独立データモニタリング委員会の設置が不可欠とされており、本研究においても研究組織内に臨床家と生物統計家からなる独立データモニタリング委員会を

設置している。

独立データモニタリング委員会では、第三者的立場からプロトコルの科学性・倫理的妥当性について検討し、研究進捗状況、安全性評価の観点からプロトコル改訂の必要性や研究継続可否について検討し、主任研究者へ提言する。平成 16 年度は、前年度より症例登録を開始したことから独立データモニタリング委員会の審議項目や審議手順について定めた標準業務手順書を作成した。今年度は標準業務手順書に従い、独立データモニタリング委員会を開催し、安全性評価の結果試験継続は問題ないという主任研究者への提言を得た。

③ 倫理委員会への変更申請手続き

また、さらなる研究の活発化と症例登録数の増加を目的とした症例登録期間の延長に伴い、各施設において倫理委員会への変更申請手続きを必要としたため、全ての研究協力施設に対して、倫理委員会への変更申請手続きを行うよう周知した。変更申請に関しては、必要書類の作成支援を行うと同時に、スムーズかつ手間の少ない方法での作業を行うために、J-STARS ホームページの研究者ログインページにて、倫理委員会変更申請手続きに関する書類をダウンロードできるよう整備・周知した。その結果、多くの施設で、スムーズな変更申請手続きを完了し、研究実施の継続が承認され、症例登録の継続が可能となった。