

スタディ参加施設では、まず、担当者に技能認定を受けて頂き、国立循環器病センター内のエコー研究事務局から認定書が発行されたら記載されている認定者番号を御確認下さい。認定者番号は検査実施時のビデオに入力して頂く必要がありますので大切に保管していただきたい。頸動脈エコー実施の際には、ビデオ録画が義務付けられているため、規定の方法での実施と、ビデオ録画を行い、年度末にはエコー研究事務局へ録画済みのビデオを送付すること。

〔支援資材や、実施中の支援活動について〕

ご参加頂いている施設にはすでに、プロトコル、説明同意文書、および、各種研究推進資材を責任医師の先生宛にお送りしている。

脂質項目および高感度 CRP を SRL 社へ外注される施設には、資材が、既に、各支店から搬送させて頂いており、使用期限が切れたものは、登録状況に応じて SRL 社から順次、回収・交換とする。施設内で患者様やご家族の方々に本臨床試験の情報を周知するために、被験者募集用のポスターとリーフレット、また、このような試験に積極的に参加している施設であることを示す、追跡期間用のポスターを準備している。

その他、研究支援資材としては、診療の場でご活用頂くためのポケット版プロトコルを、スクリーニングから追跡調査、イベント報告など、各時期に応じて手順をまとめた J-STARS 実施手順書、割付群を示す参加カード、投与群の患者様の服薬状況を確認するための PTP シート回収ケース、また投与群の患者様の服薬率を正確に把握するための服薬手帳を準備しているので、活用していただきたい。

また、謝礼をお支払いできない本臨床試験において患者様への感謝の意を表し、また、患者様の参加意識が薄れないようにするために、感謝状を準備している。患者様から同意を頂きましたら、お渡しいただきたい。

その他、研究の進捗状況や委員の先生方からのお言葉を掲載した J-STARS News Letter やホームページを準備している。ホームページは「一般の方」、「医療関係者」、「研究協力者」の 3 ページで構成されており被験者の公募および試験の広報、また、協力施設の医師らが、研究に関する様々な情報収集や関連書類のダウンロードを行うことが出来る。なお、ログインページ閲覧は、まず UMIN の ID とパスワードを取得してその ID を中央事務局にご連絡頂く必要がある。

そして、一定期間に多数の症例をご登録頂いた先生方は、定期的に表彰させて頂き、表彰状と記念品をお送りしている。

中央事務局では現在、事務局 CRC の施設訪問による院内説明会の実施と、倫理委員会申請書類の作成支援を行っている。希望があれば中央事務局までご連絡頂きたい。しかし、中央事務局の CRC だけでは限界があり、また中央事務局は中立の立場にあるため、施設内の個人情報や、研究関連データに接触することは、望ましくない。開始当初から、多くの先生が方から、CRC の雇用や派遣を希望されていたが、中央事務局にも、限られた人員しかおらず、また、参加施設全てに CRC を派遣することは、経済的に莫大な負担を強いられることとなり、厚生労働科学研究として実施する本臨床研究では不可能であることを先生方にご理解いただけないのが現状であった。しかし、症例登録期間も残り少なくなり、また、症例登録が進まない原因が明確化されてきた今、3000 例に少しでも近づけるためには、一時的にでも CRC を派遣し、先生方の支援や後押しをすることが必要なのではないかと考え、外部 CRC の雇用・派遣を具体化した。その結果、シミック CRC 株式会社と契約を締結し、費用は全額中央事務局負担で、希望のあった施設に近隣支店から CRC を派遣し、被験者のスクリーニングやインフォームド Consent、Web 入力やスケジュール管理など、施設合わせた支援活動を行う。訪問回数は、1 施設あたり 5~10 回を目安にしておりますが、回数や頻度は施設のご希望に応じたいと考えている。すでに数施設で CRC の具体的な導入が開始されているので、派遣のご希望があれば、中央事務局までお知らせ頂きたい。

〔J-STARS において使用する薬品について〕

J-STARS では投与群の患者様にプラバスタチンを投与するが、その際、可能な限り、プラバスタチンの先発品をご使用頂くようお願いしたい。後発品は、先発品に比べて、薬価が安いことや、昨今の医療事情の変動により、いくつかの施設ではすでに後発品が採用されていることや、採用を検討されていることをお聞きしているが、実際に行われているプラバスタチンの後発品に関する品質試験や副作用報告の結果からも、この度の J-STARS の被験者に後発品を投与することは、解析結果に影響を及ぼす可能性があることも懸念されている。これらのことから、本臨床試験の科学的精度を高めるために、先発品のご使用が望ましいと判断している。

〔スクリーニングや症例登録、追跡報告時のポイント〕

まず、本臨床試験で一番のポイントは、心原性脳塞栓症および TIA を除く虚血性脳卒中の患者様で発症が同意日前 1 カ月以上 3 年以内の患者様を捜すことである。

そこで、外来患者で脳梗塞の既往がある方全員を本臨床試験の対象と考えて広めに抽出し、選択基準、除外基準に沿って絞り込んで下さい。そして、そのうち、参加可能と判断される患者様に主治医が、簡単な説明を行い、内諾を得る、また同時に、脳梗塞で入院中の患者様のうち、参加可能と判断される患者様に入院中にインフォームド Consent を行い、内諾を得る。入院中に行った検査は、登録時に 3 カ月以内、CT/MRI に関しては 6 カ月以内の結果であれば登録前検査として代用可能である。このように、外来もしくは入院の患者様のうちから内諾を得られたら、再度、選択基準・除外基準に則って検査結果を御確認頂き、詳細なインフォームド Consent を実施して頂きたい。

本臨床試験は追跡期間が長期にわたるため病状が重度の患者を登録する場合には十分な注意が必要である。比較的軽症で、長期のフォローアップが可能な患者様をスクリーニングして頂きたい。スクリーニング、インフォームドコンセントが終了したら、同意書への署名、感謝状の配付をお願いしたい。

確実な追跡調査の実施のためには研究終了時まで外来通院が可能な患者様を登録頂くことが重要である。転勤、引越し、病状の悪化や余命を左右する疾患、手術予定の有無などを確認していただきたい。本臨床試験の場合、追跡調査時期以外のフォローアップを参加施設以外の先生をお願いすることを禁止してはしないが、開業医の先生らのフォローアップを受ける場合は、投与群のスタチン処方および内服率の確認、非投与群へのスタチン禁止、イベントや重篤有害事象の発生確認等が確実に実施できることを確認して頂きたい。

本研究は、日本人の3大死因のひとつである脳卒中という深刻な疾患から国民を守ることを使命としており、日本人に最も適した、日本人の為の脳卒中再発予防のエビデンス確立を目指している。このような重要な研究であることを患者様にご理解頂き、前向きな検討をお願いすることが重要であると考えているので、ICの際、スタチンやコレステロール値のみに話を絞らず、どちらの群になった場合にも脳梗塞の再発予防に関する定期的なフォローアップは平等に行うことを説明して頂きたい。

追跡調査の起算日は、Webに登録した「登録日」を起算とし、同意取得日ではないので注意して頂きたい。本研究では、エンドポイントの評価項目のうち『イベントについてはランダム割付けされた全症例(intention-to-treat 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。』としている。従って、先生方に御登録頂きました全被験者を、平均5年間継続して追跡調査・報告を行って頂くことが大変重要である。そのため内服の中止や拒否、プロトコル違反への抵触、通院不可能、担当医師の異動等の場合でも可能な限り継続して追跡調査および各種報告を行って頂くようお願いしたい。

〔想定外の問題が生じた場合の対応〕

○イベントや重篤有害事象が発生した場合の報告方法について:重篤な有害事象が発生した場合、まず速報として発生から3日以内に電話もしくはFAXで中央事務局までご連絡いただき、発生から15日以内に重篤な有害事象に関する報告書を主任研究者宛にご提出していただく。そして、その重篤な有害事象が、イベントにあてはまる場合には、発生から比較的速やかに、WebCRFへイベント入力をお願いしたい。今回の全体会議に際して各種委員会を開催し、データセンターでイベント集計を行ったが、重篤な有害事象の報告のうちイベントCRFが未入力の症例、また逆にイベントCRFの入力はされているが重篤な有害事象の報告書が未提出の症例が数多くみられており、今一度手順を確認の上、確実なご報告をお願いしたい。

本臨床試験でいう重篤な有害事象とは、本臨床試験やスタチンとの因果関係の有無に関わらず、①死亡、②死亡につながるおそれ、③治療入院もしくは入院期間の延長、④障害、⑤障害につながるおそれ、⑥その他それに準じて重篤なものおよび⑦後世代への先天性の疾病または異常の7項目をさす。死亡や入院は、理由の如何(いかに)に問わず必ず報告すること。また障害や、障害につながるおそれとは、非常に広い概念になりますので最終的には主治医もしくは担当医の判断ということになるが、例えば、臨床検査値の異常変動を含む薬の副作用の出現、不慮の事故や転倒等による怪我、その他様々な疾病の発症や再発なども含まれる。重篤有害事象の報告の必要性があるかないか不明な場合には、中央事務局までご相談いただきたい。そして、これら重篤有害事象のうち、イベントにあてはまる場合には、Web上でのイベント報告が必要となる。

また、本臨床試験でいう「イベント」とは、プロトコルの13ページ、17ページにも記載してあるように、①脳卒中の発症もしくは再発、②心筋梗塞、③その他全血管事故、④死亡、および⑤入院、の5種類をさす。重篤有害事象の報告と同様に、死亡および入院の場合にはその理由に関わらず、WebCRFに入力して頂きたい。また、ここでいう、脳卒中とは、アテローム血栓性脳梗塞やラクナ梗塞だけでなく、心原性脳塞栓症やTIA、脳出血、くも膜下出血等、全ての脳卒中を含む。また、全血管事故とは、脳卒中や心筋梗塞だけでなく、大動脈解離もしくは大動脈破裂、肺塞栓症、心不全、臓器梗塞、四肢梗塞、また、頸動脈内膜剥離術やステント、バイパス術、インターベンション等の施行も本カテゴリーに含まれるので注意が必要である。

○追跡困難になって場合:追跡中の患者様が、無断で通院しなくなったり連絡がとれなくなった、もしくは、同意が撤回された場合には、脱落症例となりますので速やかに中央事務局にご連絡いただきたい。

また、投与群の患者様が、被験者の服薬拒否や副作用、イベント、重篤な有害事象の発生等やむを得ずスタチンの内服が困難となった場合には、スタチンの中断期間が重要となり、スタチンの内服中断が2カ月以内の場合には、可能な時期に内服を再開していただきたい。スタチンの内服中断が2カ月を超えた場合には、治療中止基準に抵触し、スタチンの再開は不可能となるため、Webの服薬率入力の項で、中止事実及び中止理由を入力すること。逆に、非投与群の患者様が、やむを得ずスタチンを開始する場合には、スタチンが使用禁止薬であることを前提とした上で開始して頂き、Web上で、報告をすること。なお、投与群のスタチン中止や、非投与群のスタチン開始のいずれの場合においても、プロトコル違反に抵触するが、引き続き可能な範囲で追跡調査を行って頂くお願いしたい。

○追跡について:本研究の追跡期間中、被験者の各追跡時期の1カ月前になると、症例登録医師に「追跡時期お知らせメール」が自動配信されるが、治験のような厳密な来院を義務づけておらず、患者様の通常の来院時期に合わ

せて可能な範囲での追跡調査を実施していただくことにしている。本研究において測定されたデータは可能な限り評価に用いることを基本的な考え方としているが、評価に用いる、あるいは用いる可能性があるもののうち、頸動脈エコー、高感度 CRP、コレステロール値、脳卒中関連項目など経時的な解析を行う可能性があるものやイベントとの関連を解析する可能性があり、検査時期がある程度限定される必要があるものについては、許容範囲を定めている。2 カ月後検査の許容範囲は、追跡調査時期の前後 30 日、6 カ月後は前後 60 日、1~5 年後は前後 90 日、頸動脈エコーサブスタディにご参加頂いている症例でエコー検査を行う時期は前後 60 日、が目安になる。ただし、これはあくまでも許容範囲であり、やむを得ずこれを逸脱した場合には、本来の追跡時期に最も近い日にちの検査データを入力し、データの欠損を防いでいただきたい。

最後にあらためて、先生方に引き続き積極的な症例登録をお願いしたい。平成 14 年度にスタートしました J-STARS は、様々な難関を乗り越えながら、今年 3 年目を迎え、研究を進めることが出来ている。日々の臨床でお忙しいことは、重々承知しているが、医師主導型臨床試験といった特性をもつ J-STARS はご参加いただいている先生方の前向きなご尽力と、ご参加下さる患者様の誠意で成り立っており、今後ともご協力をお願いしたい。

2. プロトコル委員会報告

プロトコル委員 国立循環器病センター内科脳血管部門部長 峰松一夫

この度、非常に大事な決定をせざるを得ないということになった。当初の計画では、来月末日をもってエントリーが終わり、その段階で 3000 例がエントリーされるということを目指していたが、最近ペースがあがっているということではあるが目標の 1/4 程度である。昨年 11 月 14 日に緊急でプロトコル委員会を開催し、そこで今後のエントリー期間等を検討した。結果はスライドの通りである。予定では 2004 年 3 月からエントリーを開始して 3000 例をエントリーし、その後平均 5 年になる 2010 年 2 月 28 日で症例追跡を完了する。平均追跡期間 5 年というのが当初の計画であったが、主任研究者より登録期間を 1 年延長してはどうかという提案があった。当初の全体計画としまして 2010 年に終わり、1 年以内にパブリケーションという基本戦略があった。この試験の計画の根拠が非投与群の年間再発率が 5%、スタチンの効果で 25% 再発を抑制することにある。また 5 年間の追跡期間だが、これ以上長くなると、試験の質に影響するということと、パワーを計算して 90%、また両群 5% の危険率、また 15% の脱落例を考慮し、計算した結果が 3000 例ということであるので、追跡期間をそのままにしていると、追跡期間は 4 年くらいになってしまい、それは試験の根幹を揺るがすことになりかねないので色々考え、1 年の延長はやむ得ないであろうということになった。ただ 2004 年 3 月に始まったとはいえ、すぐに症例登録がスタートはされていなかったもので、それも含め、1 年間登録期間を延長するので、どうしても平均追跡期間を 5 年に近い形に持っていきたいと思い、最期の追跡終了時点を 8 月 31 日で半年ほど延長とする。解析をできるだけ圧縮して、追跡終了からパブリケーションまでをできるだけ短期間にやってしまうということで、1 年計画を延長するということになった。しかし、ペースから考えて非常に厳しく、さらに一層の症例登録の努力をしていただかないと、本当に研究費をドブに捨てる形にならざるを得ない。おそらく半年後を目途に、もう一度症例エントリー状況等を勘案して、また判断をしないといけないと思うが、これ以上登録期間を延ばすということは問題があるかと考える。以上。

<質疑応答>

Q: 延ばした以上来年 2 月には登録が完了する見込みはあるのか。もし、完成させるためには、あと 1 ヶ月に何例ずつ登録すればいいかというより明確な数字を示した方がいいのではないか。

A: すでに多数ご登録いただいている施設もあるが、まだご登録いただいていない施設に関しては月に 5~7 例ペースである。すでに登録いただいている施設に関しては可能な限りご登録をいただき、より 3000 例に近づくのではないかと考えている。

3. イベント評価委員会報告

イベント評価委員(脳イベント)

東京女子医科大学附属脳神経センター神経内科教授 内山 真一郎

(代読) 中央事務局 郡山達男

脳イベント評価委員会をインターネット上で行った。この時点で 664 例、イベントの発生件数が脳と心合わせて 27 件あり、その中で脳イベント発生件数が 16 件である。脳イベント発生頻度を計算し、概算だが、person-year を計算したところ 350 人・年ということになり、イベント発生頻度は 4.6%/人・年ということになるが、これは先ほど、峰松先生から話があったに、プロトコル作成時に非スタチン群で 5% ということ想定していたかと思うが、それに

匹敵する値であった。イベントの内訳はラクナが7例、アテロームが1例、TIA1例、その他原因が特定できない脳梗塞が2例である。保留が6例だが、この6例は重篤な有害事象の報告はあったが、イベントCRFの報告がないものがある。イベントCRFの報告がなければ、イベントの判定ができないので、イベントCRFの入力をお願いしたい。イベント診断に関しては特に問題はなかったため、イベント評価委員としては、イベントの発生頻度、イベント内容に問題なく、研究の継続に特に問題はないということになった。

次にイベント評価委員からも、イベント発生時にはイベントCRFの入力をお願いしたい。また、イベントが発生した場合、重篤な有害事象に該当する場合は安全性の評価という目的で、重篤な有害事象の報告も必要である、イベントCRFは有効性の評価で必要だが、こちらは安全性の評価のために必要であり、内容は似ているが、目的が違う。また、J-STARSはPROBE方式を採用しているため、最終的なイベント評価はイベント評価委員会がブラインド下で行うということになっている。イベント評価委員会のイベント評価にはイベントCRFのみでは十分でなく、重篤な有害事象報告も参考にして評価するということになる。そのためにも重篤な有害事象の報告は必要となり、ただ、イベントの場合に入院がなく重篤な有害事象に該当しないイベントがあるが、その場合はイベント評価のためにイベントCRFのみでなく、イベント評価報告書があるので、それを提出していただき、それを元にイベント評価委員がイベント評価をするということになる。こういったことに関しては、また改めてデータセンターからも話があるかと思いますが、重篤な有害事象に関するフォームの変更等を中央事務局で詰めたと思うので、改めてご案内させていただきます。以上。

<質疑応答>

Q: イベント発生の内訳でラクナが非常に多いが、もともとの登録症例はラクナとアテロームの比はどれくらいか。

A: 資料のJ-STARSの集計を見ていただくと、割付因子に虚血性脳卒中の病型が2ページにある。それをみると、発生頻度から申し上げると、アテローム血栓性が24.2%、ラクナが63%、その他が12.8%となっている。

イベント評価委員(心イベント) 大阪警察病院循環器科心臓センター部長 平山篤志

1月15日に心イベントについて検討を行った。この時点で664例の登録があり、全イベントが27件うち、心イベントとして報告されているのが6件であった。内訳は、1例が心筋梗塞、後2例が冠インターベンションを必要とした不安定狭心症ということで、おそらくこれは確かであろうということであった。ただし、心不全1例に関してはおそらく心不全であるが心筋梗塞の関与がないか確かめるとのことと、もう1例は確かに心不全というイベントは書かれているが、有害事象の報告が全く記載されてなかったために、本当に心不全かどうかという決定が出来ないために保留となっている。もう1例有害事象として報告はされているが、発作性心室性不整脈というのがあり、これについては入院もされておらず、イベントとしてもプロトコルに記載されていないので、心イベントとして当たらないだろうということですが、詳細をご報告していただくと言うことでもう一度問い合わせることになっている。そういうことで心筋梗塞が1例、これがちょうど0.3%/人・年にあたり、5件の心イベントがあったとしても1.4%/人・年ということで、この対象であれば許容範囲であろうということで、討議上イベント発生に問題はなく、研究の実施には問題ないと判断している。また付け加えて、その辺りで討議を行った結果、脳疾患を扱ってられる先生はどうしても心イベントに関しては、おそらく循環器の先生にコンサルトされることが多いということで、入院の原因となった心事故の判断は可能な限り循環器医のコンサルトを行っていただきたいということと、循環器医であれば当然心電図、レントゲンをとられると思うので、後で問い合わせがしやすい。それから、心事故の診断またはその根拠が不明な場合、いわゆる有害事象で判断しにくいものは中央事務局から問い合わせを行う。その際、どんな症状で入院したのかの客観的証拠として心電図やレントゲン、エコーやBNPがあるのかどうか、その後どういう治療がなされて軽快もしくは亡くなられたかということを書いていただければ、よりはっきりするのではないかとということで、イベント評価委員会からお願いさせていただきたい。

4. 独立データモニタリング委員会報告

独立データモニタリング委員会 足利赤十字病院院長 福内靖男

この委員会は山口委員長を中心として7名の委員からなっており、インターネットで委員会を開催した。先ほど報告があったように、心・脳両方で27件のイベントがあり、有害事象としては37件の報告があった。現在の症例登録数664例と有害事象の内訳を見て、独立データモニタリング委員会としては安全性から研究実施は可能であると判断し、主任研究者に提言した。以上。

5. J-STARS 症例登録について(地区推進委員より)

(東海・北陸地区) 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院院長 山本紘子

東海・北陸地区は現在 61 例のエントリーしている。名古屋第二赤十字病院、東名古屋病院の方でエントリーを多くしていただいているということであるが、元気を出して頑張っていきたいと思う。幸いに祖父江先生(名古屋大学)にも推進委員に加わっていただいたので、協力して進めていきたい。

(東海・北陸地区) 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学教授 祖父江 元(代理 伊藤瑞規)

先ほど山本先生からもあったように東海・北陸地区は 61 例とやや少な目の登録数で祖父江の方も気にかけているのだが、先ほどのお話で登録期間の延長や外部 CRC 導入の話を知ったので、その辺りを祖父江とも相談し、関連病院の先生方とも相談して出来る限り症例登録を進めていける形にしたいと思う。

(近畿地区) 京都第二赤十字病院神経内科部長 山本康正

我々は一応 30 例でエントリーしており、後は外来でフォローしている。入院中の患者さんを入院中に目星をつけておいて、外来に引き続き来られるときに入れるというパターンが大体 1 ヶ月くらいたって調度よいタイミングで入れると思う。外来でいきなり見つけるのはちょっと無理があることが多いので、入院患者さんを外来に引っ張って、それもある程度キャラクターを選んでおかないと、1 例は待ち時間が長いといって帰ってしまい、二度と来ないという方もいらっしまったので、協力的な方を選ぶというのも大切である。また平凡なことですが、我々も小林先生がされているデータバンクで、平凡な症例を積み重ねますと、それなりの方向性が出来、いろんなものが見えてくるという経験をしているが、この J-STARS でも同じことが言え、皆さんが意識を共有され症例が蓄積すればよいなと思う。

(九州地区) 国際医療福祉大学大学院臨床試験研究分野教授 佐々木 淳

九州の症例を見たら 30 例と非常に少なく、私共の経験からいくと、症例の伸びが大体止まっている感じなので、症例登録期間も後一年あるので新しい施設を増やすというのも一つ考えていいのではないかと。また(参加施設一覧)を見ていると全部病院ですが、もともとこういう試験は長期に見るものなので、今までの経験から開業医の先生の方が適していると思う。だから、すこし開業医とか地元で専門にされている先生に入っていた方が試験の成功のためにはいいのではないかと。私共も昨年開業医を主にした 100 施設ほどの施設を使って、4 つの試験をしているのが、もしよかったらそういう施設にも声をかけようかと。

6. 質疑応答

Q: 先ほどの説明のときになるべくデータに歪みが生じる可能性があるのでジェネリックをなるべく使わないようにという話があったが、根拠はあるのか。あまりそれをいうと、先発品が入っていないジェネリックを使うことに国立病院はなっていますが。

A: ある班会議の時に既に報告をさせていただいたが、ジェネリックに関しては特許期間が切れると、各企業から短期的にいわゆるゾロ品を出し、販売するが、うまくいかなければすぐに撤退する。その際に品質管理上のデータというのが必ずしも十分でないというのが現状である。大手がやっているのであればまだ信用は出来るが、少し不安定な企業が参入してきたジェネリックを同列には論じられないところがあり、同時に薬剤の性質として考えたときに望ましくないという報告はある。

Q: 一応厚生労働省が認可しているわけだが、ジェネリックのどの点が望ましくないのか。

A: プラバスタチンに関しては徐々に論文は出始めているが、厚生労働省が認可の時点では全て先発品と同じだけの色々な試験をして認められているわけではなく、含有量とか安定性のデータは必ずしも十分でない。あるところで、プラバスタチンのジェネリックの含有量とか安定性を調べてみたところ、一部のジェネリックで含有量が多く、安定性が短いという報告があった。おそらく安定性が悪いために含有量を増やしているのではないかとと思われる。通常の臨床で使う場合には問題ないが、臨床試験のときにその点で有効性や安全性で問題が起こったら困るというのがある。

Q: 一般臨床でも有効性や安全性に問題があったら困るわけだから、それなら、問題がある薬をリストアップして提示すべきである。今盛んに厚生労働省としてはジェネリックを推奨しているのに、全てのジェネリックをだめだというジェネリック業界から突き上げられるのではないかと。

A: 厚生労働省が薦めているジェネリックの考え方は経費の問題も当然あり、その辺りも含めトータルな面でそれを薦

めるのがというのは各々の病院でも討議されており、その中でかなり後発品に変えている場合もある。しかし、重視すべき点はその企業が信頼できるか、どの程度の情報提供が継続的に可能かを判断の上で使用しないと、現在のジェネリックの状況に関しては、信頼できない企業も参画は可能ということになってしまう。プラバスタチンに関しても同じで、それについては各研究者に出来るだけリアルタイムに情報を提供させていただきたい。

コメント:私共の大学の基本はジェネリックを使わないということになっている。というのも、製造した時点では厚生労働省の認可は通っているが、どのような品質管理がなされているかは、わからない。その辺りでも非常に難しい問題があり、社員教育も含め、会社の大きさによって問題があるのではないか。その辺りの教育問題が非常に大きいのではないか。

コメント: EAST Study がまさに同じ目にあって、ジェネリックを認めるということで今やっている。症例エントリーが悪い、また倫理委員会を通らない一つの理由にジェネリックを認めていないということにあると思う。できれば、今の参加施設にアンケートをとって、その問題をどう処理されているか聞いてみてはどうか。循環器病センターでは、公式にはジェネリックだが、院外処方であれば選択できるということで、今 J-STARS に参加されている方は、お願いしてメバロチンを使っている状況である。あとは患者さんが薬局に行き、交渉でどれを選ぶかという形でやっている。もしメバロチンでデータが出ても一般臨床に戻したときにそれが意味があるのかという問題にまで発展するので、ぜひこの問題は深刻に受け止め、症例登録数を 3000 例に持つていくための一つの条件になるのではないかとと思うので、検討していただきたい。

松本ジェネリックの問題もこの J-STARS が始まって途中で出てきた問題ではある。このクリニカルトライアルを進める上で保険整備の問題であるとか様々な問題が浮上し、CRC についても、日本のクリニカルトライアルでは雇えば非常に高額であるなど、事情がある。実際、国立病院機構の臨床試験を推奨するところでは CRC についても、費用はかかるが全面的に協力いただくようになっている。ジェネリックに関しては今言っていたことは非常に重要だ。ただ倫理委員会を通らない施設についてはそのことより、病院側であまり製薬会社が付いていない臨床試験だと、利益が少ないということで認められていないという施設もある。他の臨床試験 (CSPS) に重複して参加している施設もあり、そちらが終わってから J-STARS というような、各々の施設の事情があるかと思うが、臨床的な科学性を高める上での価値は J-STARS は非常に大切な試験であり、そういう意味では参加いただいている先生方一人ひとりにどう incentive があるかということについては脳卒中学会の理事長からも専門医の認定のクレジットという形をとっている。若い先生にも功績として残るようにやっていきたいと思うのでよろしくお願ひしたい。

<コーヒーブレイク>

III. 議題・審議事項

1. 脂質・高感度 CRP 検査標準化実施状況

脂質・高感度 CRP 検査標準化担当委員

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 中村雅一

(標準化の目標)

- ・ パブリケーションをする場合に、使われるデータの測定値がどれくらい正確か。
- ・ 国際的に通用している、判定基準がどの程度充足しているのか。
- ・ 欧米等の試験成績とどれくらい互換性があるのかどうか。

(脂質の判断基準)

正確性・・ CDC (米国の国立研究機関) が持っている基準分析法によるトレーサビリティが取れるかどうか

判定基準・・ (American National Cholesterol Education Program: NCEP) が規定しているコレステロール値が目標値の±3%以内、HDL、LDL が 5%、この範囲に入るかどうか。

互換性・・ CDC や私共のネットワーク標準化プログラムによる認証が取れたのかにより互換性を判断している。

(脂質標準化の現状)

現在 135 施設中 133 施設は東京都八王子市にある SRL 社の一つの分析装置に発送し、そこで分析されている。自施設測定施設が名古屋と福岡に 1 箇所ずつあり、SRL の現在は昨年班会議では -0.1%、名古屋は昨年が -0.8% だったが、現在標準化が中断しており、再標準化をお願いしている。HDL コレステロールについても、いずれも判定

基準は満たしている。

(高感度 CRP 判断基準)

高感度 CRP の基準分析法は現在存在しない。測定方法は血漿蛋白国際標準品 (CRM470) の目標値があり、その測定値は基準分析法で測定したものではなく、欧米の信頼性の高いとされる複数の分析室が測定したものである。そのトレーサビリティがとれるかが、正確性の判断のよりどころとなっている。

判定基準・正確性とか精密度に分けて、国際的なものは存在していない。正確度については国内の研究班同士で、決めていかざる得ない状況である。慶応大学の津島班、松本班、が同じクライテリアを使うということで合意値±10%以内に設定することにした。現在はそれに加えて万波班という小児の動脈硬化を研究している研究班も入っている。精密度については AHA/CDC が変動係数で 10%以下ということを決めているのみである。互換性については国内 3 研究班での互換性があるかどうかには留まっている。

結果として、本班では 80 施設が SRL に委託、1 施設のみ自施設測定を希望されたが、標準化がまだ確認されていない。津島班および松本班で共同で実施したので、そのプロトコルを私共で作り、現在 SRL 目標値から見て若干低めに測っている。まだ今年の測定結果は出ていないが、ほぼ再現性はよいと、正確度は合意値からみてやや低めに測っているが、これで十分使えると判断している。

以上のことをまとめると、98%の施設が脂質、高感度 CRP とともに SRL、もしくは自施設にて正確な測定値の報告を受けていると推定している。以上。

2. サブスタディ報告

1) 頸動脈超音波検査研究(サブスタディ)進行状況

国立循環器病センター内科脳血管部門 部長 峰松一夫 (豊田一則)

J-STARS エコーでは今回の登録患者さんの総頸動脈内中膜複合体厚に及ぼす影響を明らかにするためにやっている。総頸動脈分岐部からさかのぼって 2cm のところを中心に観察し、遠位壁の mean IMT と max IMT、それからこの 2cm にこだわらず、全観察領域の max IMT、プラークスコア、プラーク数、これを計測することを観察項目としている。このエコースタディをする上で、ある程度のテクニックを持った方がくださるという保証を得るために技量認定を行っている。今月現在で 61 施設 180 名の方が認定を受け、認定書を発行している。各施設で測定した記録をビデオにして事務局に送付していただいているが、ある施設から CD で記録して届けてもよいかという問い合わせをいただいた。処理は可能だが、原則ビデオでの記録をお願いしたい。先ほど申したいいくつかの測定項目があり、当方で測定するに当たっていくつかをお願いしたい。測定方法は何度かアナウンスでお伝えしているが、ニアウォール、ファーウォールともにきれいに映していただいて、またプラークスコアやプラーク数を計測するために、厚さが 1mm 以上あるときには、長軸で映した後に短軸で、同部位に達したら 5 秒とめるというアナウンスに従って計測方法をお願いしたい。データ解析をして、私たちが非常に困るのが、患者さんの登録番号が全く表示されていないテープがかなりの数あり、一緒についているラベルの順に確認はしているが、ミスの原因になるので、ラベルとは別にビデオにも患者さんの登録番号と施行者の認定番号を入力していただきたい。逆に患者の名前が付いているのをそのまま送ってこられる施設も結構あるが、これも避けていただきたいです。患者さんの登録番号さえあれば、十分計測可能である。

記録時のお願いを実例を用いて説明すると、総頸動脈移行部が必ずビデオ画面に入るようにし、そこからさかのぼって 2cm のところを計測して。良くない記録をお見せと、ファーウォールはまずまず見えるのですが、ニアウォールが評価しづらい状況がある。望ましい記録は、ファーウォール、ニアウォールともにきれいに映り、総頸動脈分岐部もきれいに映るといり方をお願いしたい。1mm 以上の厚さのプラークがあるところは長軸でそれを確認した後、短軸で映すこととなりますが、このプラークがあるところで 5 秒間とめるということにしていただければ、計測しやすい。

最後に現在の登録状況について、先週の時点で私共のところへ送ってくださったデータは初回登録が 25 施設から 204 件 2 年目の経過観察については年度末までということでもまだ集計ができていない。登録していただいた施設は症例数が多い順にスライドの通りである。目標の 800 例から考えるとまだ 1/4 で今年度末にまた集まってくると思うが、登録をお願いしたい。また解析状況は、私共は今のところ各患者のスタチン投与の有無等患者背景を全く知らない状況で解析しているので、全例あわせてのデータだが、主たる評価項目である mean IMT は右が 0.81mm、左が 0.81mm、max IMT これは全て分岐部からさかのぼって 2cm のところでの評価だが、右が 1.09mm、左が 1.04mm となっている。以上。

2) 高感度 CRP 検査研究(サブスタディ)進行状況

大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科学 講師 北川一夫

高感度 CRP の測定は血清・脂質等の測定と同時に提出していただいた試料なので、倫理委員会用には書類が要りますが、エコーに比べると特に特殊なことはしていない。今回の主な対象が、アテローム血栓性とラクナ梗塞だが、最近の高感度 CRP の話題提供を少しさせていただく。

アテローム血栓性のアテロームプラークについては、高感度 CRP は全身の炎症マーカーの一つと考えられている、アテローム硬化は炎症機転が非常に絡むというので、高感度 CRP が取り上げられている。アテローム血栓性脳梗塞のベースとなるアテローム硬化に対しては、炎症マーカーの関与というのが心筋梗塞同様推定されている。そして、炎症マーカーも多数あるが、特にこの高感度 CRP というのが、比較的蛋白自身が安定で圧制系が安定しているということで、現在多くの臨床疫学研究で用いられている。高感度 CRP が頸動脈の動脈硬化の進展に関与する予測因子であるということや、あるいは最近私共が報告しましたような、頭蓋内の無症候性の大血管の狭窄病変に対しても CRP の規定因子の一つとして IL-6 という同じような炎症マーカーがあり、その濃度が高い方が無症候性の中大脳動脈狭窄が多いということも示してきている。また、CRP は炎症マーカーの一つで CRP が単なるマーカーではなく、直接アテロームプラークの中で発現している、あるいはその中で色々なケモカイン、サイトカインを分泌したり、プロテアーゼを産出するということがこうした炎症マーカーの制御がアテローム硬化病変の抑制の点からは非常に大事と考えられる。もう一つアテロームプラークについては不安定プラークという概念が非常に重要になっており、動脈硬化のプラークのエコー輝度が低いほど不安定であるといわれているが、こういった中にも IL-6 濃度が高い方が不安定プラークの可能性が高いということが示されている。そうしたことから、おそらくアテローム血栓性脳梗塞のアテロームプラークには炎症起点がかなり関与しており、この J-STARS の症例登録状況をみても、かなりラクナ梗塞が多いということは、おそらく多くの先生方はアテローム脳梗塞に対して、かなりコレステロールや炎症機転を考慮し、スタチンを既に投与されているケースがかなり多いのではないかとすることを裏付ける一つの要素かと思う。

一方ラクナ梗塞についてはまだ炎症マーカーの機転がはっきりしていないが、最近これを支持する論文がいくつか出てきています。例えばこの Brain、2003 年度の報告ではラクナ梗塞がある方はない方に比べて、血管内皮障害のマーカーである ICAM-1 や TM が高いことが示されている。また、細動脈病変の最も頻度の高いものであると考えられる無症候性脳梗塞と炎症マーカーの推移について調べると、やはり高感度 CRP や IL-6 濃度が高くなるほど、無症候性脳梗塞の頻度が高いことを示してきている。最近ロツテルダム研究でも細動脈病変に対する血清高感度 CRP 濃度の独立した予測因子ということも報告されているので、細動脈病変へも炎症機転すなわちラクナ梗塞へも炎症機転がかなり強く関与するのだということがいくつかの報告から出てきている。

今年の一つの話題提供として PROGRESS 研究の解析から脳卒中再発の予測因子として高感度 CRP が大事ではないかということが 2005 年 10 月の Stroke に掲載された。Stroke は脳卒中、TIA を既往する患者さんを前向きフォローしたが、そのうち虚血性脳梗塞 472 例、出血性脳卒中 83 例、それと対照例を見てみると、ベースラインの高感度 CRP が高いほど、脳梗塞の再発を起こしやすいということ、また一方出血に関してはほとんど高感度 CRP が関与していない。例数が少し少ないという事もあるが、脳梗塞、特にここでは large artery と small vessel 両方に対して、ラクナ梗塞に対しても高感度 CRP の濃度が独立して寄与しているということをこの報告では示している。同じことが炎症マーカーあるいは血栓の指標である fibrinogen についても言われている。これも同じ研究からの報告だが、fibrinogen 濃度がベースラインで高いほど脳卒中の再発が多かった、一方出血に対してはほとんど差がなかったということで、脳梗塞に関しては炎症機転の関与があるのではないかと示されている。ここで使われているプラバスタチンは、それは例えば高感度 CRP 濃度を約 15% 低下させる、約 3 ヶ月後ということで見ているが、抗炎症効果を示しているということが PRINCE 研究で示されている。

それで、本研究の高感度 CRP 検査研究では目標症例数 1000 例で、登録時の高感度 CRP 濃度を測定し、それをベースラインとする。それを投与群、非投与群と割り付けて検討するという事になっている。現在、本試験全体で 670 例ほどの中で高感度 CRP は 518 例が登録され、半年を経過したのが 330 例である。2 ヶ月後には治療介入群でも大体プラトーに達する、すなわちプラバスタチン投与群で若干低下しても、この段階ではほぼプラトーに達する地点である。一つは高感度 CRP の測定というものが脳梗塞の患者さんの再発のリスク評価に有用であるかということと、本研究からプラバスタチンが脳梗塞の既往のあるわが国の患者さんに対しても抗炎症効果を有するのかが非常に明らか

になるものと期待している。以上。

<質疑応答>

なし

5. 症例登録・追跡時の留意事項及び J-STARS データセンターからの連絡事項

先端医療振興財団臨床研究情報センター 松山琴音

データセンターからのお知らせ、ならびにベースラインデータの集計の紹介をさせていただきます。

(データ入力システム)

トップページよりログインをし、メニューより選択して、上の 2 つが実際にデータを入力する画面となる。登録時は登録割付を選択し、必要事項を入力すると、確認表、登録票を印刷することが出来、表紙のみをデータセンターに FAX して返していただきたい。追跡の際も同様で、一覧から患者様を選択し、データ回収のスケジュールに沿ってデータ入力画面から入力する。こちらは 4~5 ウィンドウに分かれているので、必ず全てのテーブルに記載をするようお願いしたい。それから、データ確定を押すと、データセンターでの集計の対象となるので、データがそろった際には確定ボタンを必ず押していただくよう宜しくお願いしたい。

(システム追加変更点)

高感度 CRP のデータ単位が mg/dl から ng/ml になっている。また症例追跡のアラートメール、登録の御礼メールは自動配信になるが、各追跡調査表の回収予定の 1 ヶ月前に医師毎に配信している。現在研究も半ばだが、担当医の先生の異動がかなり増えている。今月より、担当医の先生が変更になった場合、システム上で担当医変更が可能となるよう現在準備しており、それに従って追跡のアラートメールの配信先が変更される。必ず、担当医の変更が生じた場合、データセンターにご連絡いただきたい。現在使われているメールアドレスの変更がある場合も同様にご連絡を頂かないと、メールの配信がされないので留意いただきたい。またイベント CRF 変更があり、イベント有にすると新しい CRF がオープンするが、こちらはイベントごとに登録をしていただくような変更を予定している。今、中央事務局とデータセンター、またイベント評価委員の先生方からもご採択いただいた後の載せかえということになる。

(システム利用上の注意点)

必ずユーザー登録をお済ませいただきたい。評価表のデータは CDR に関しては自動入力のみで、万が一データの入力が出来ないということがあれば、必ず OS の種類、バージョン、ブラウザの種類、バージョンをお伝えいただきたい。脂質・高感度 CRP といった外注データはデータ返却まで 2 週間程度かかるが、そこまではデータ保存にしておいていただきたい。Machintosh についても OS9、Internet explorer version 5 以降は入力可能。また windows98 を使っておられる施設があるかと思うが、データセンターでの動作検証が不可能で不具合の発生報告があるので、出来るだけ最新の OS をお使いいただきたい。それから日付入力の不整合が起こっている場合で、チェックボタンが現れない場合があるというも確認しているので、必ず日付入力データについてはご留意いただくようお願いしたい。

(現在の症例登録報告状況)

症例登録時対象数は 1 月 15 日時点で 663 ということになり、非常に高い回収率になっている。ただ追跡調査については遅延が目立ち回収率が低いということになっている。すでにベースラインのところでは回収率が 68.5% で、およそ 30% の症例についてはデータ入力がされていない状況である。これでは集計も出来ないの、必ず各来院時に入力を徹底していただきたい。

(施設内モニタリング)

入力データをプリントアウトし、入力医師とは別の医師が確認し表紙に署名した上で、データセンターに FAX 頂くようお願いしたい。さらに先ほど申し上げたように担当医師の途中変更が出来るようになり、必ず担当医変更の場合は新規担当医のユーザー登録と、J-STARS データ入力システム上での変更をお願いしたい。

(今後のシステム変更予定)

・イベント CRF の入力方法について

現在まで報告時点ごとに報告が実施されていたが、イベントデータの重複と入れ忘れが頻発し、またシステム上の問題になるが、1 つの CRF で複数回の同一イベントが発生した場合データが取れないという問題があったので、イベントごとにシステムに入力する方法に変更予定である。

・重篤な有害事象報告について

現在まで FAX と電話、郵送で行っていたが、オンラインに接続しなくてもよい、同等の入力フォームを現在準備中で、導入予定は 2 月以降の予定になっており、入力フォームは PDF のフォーマットになり、J-STARS のデータ入力システムからダウンロードが可能になる。

(連絡事項)

J-STARS umin のサイトはデータセンターのサイトとは異なるので注意していただきたい。最後になるが、データ入力システムについてご不明な点があれば、システム仕様のヒント集をご覧ください、お願いしたい。

(重篤な有害事象報告書について)

現在のフォームと全く同じ形になっており、Acrobat Reader で保存機能が可能である。こちらに必要事項を入力する。例えば有害事象の発現の原因が基礎疾患、処置が投薬の減量、試験薬との因果関係が関連無し、重篤と判断した理由が障害の場合、チェックボックスに入力していただくとお書き、あるいは名前をつけて保存することによって重篤な有害事象のデータを送信することが出来る。全部入力が終わると、メール送信というボタンを押し、すると、入力箇所が不足している場合には赤いデータになるが、こちらは再入力が必要な項目になるので、こちらに記入してそのうえでメール送信を押すと、メールが J-STARS 中央事務局宛に送信されるというシステムである。現在まだ仮確定の状況になり、最終的に検証し 2 月からの導入を予定している。

(J-STARS ベースラインデータ)

・集計概要

登録数:2006 年 1 月 13 日 17 時時点 665 例 平均追跡期間:0.469 年

脳卒中再発件数 10 件 脳卒中再発率 0.049 (4.9%)

・基本データ

スライドの通りだが、全データについては中央値となっている。若干男性が多い。

・ 脳卒中発症から同意日までの期日

こちらは登録時に書いていただく項目であるが、発症してから同意をいただくまでの期間というのがかなり初期の症例が多いが、長期経っている症例もあり二極化している。

・ 割付因子

虚血性脳卒中の病型としてアテローム、ラクナ、の割合が高血圧、糖尿病の割合もスライドの通り。

・ 既往症と喫煙習慣

圧倒的に冠動脈疾患のない患者の方が多く入っている。

・ 併用薬

高脂血症改善薬なしをと書かれている症例が多く、表は有と答えた方の内訳となっている。全数に対する割合なので非常に低くなっている。降圧薬については有と答えられている症例が 60% 近く内訳はスライドの通り。

・ 脳卒中関連項目～頭部 MRI&CT～

責任病巣有が 95% 近く、大きさのカテゴリーがスライドの通り、主な部位が尖通枝 74%、主な血管領域として、MCA と VB 系が多くなっている。

・ 脳卒中関連項目～各種評価表～

NIHSS、Modified Ranking Scale の結果より非常に軽症な患者さんが多くなっているのが特徴である。

・ 頸動脈雑音、血圧、心電図

スライドの通り。

・ 血液検査

総コレステロール値として若干 200 を超えたぐらいの患者さんが多い。

・ 高感度 CRP

現在欠損がある、中央値として 700.5ng/dl となる。

以上です。

<質疑応答>

なし

6.研究協力施設代表者のご挨拶

(詳細は省略)

IV. 予備調査報告

広島大学大学院脳神経内科学 野村栄一

J-STARS では2つの予備調査を実施している。これはJ-STARS 開始の際のプロトコルを決定するために検討を行った際、例えば虚血性脳卒中患者で入院された患者さんの中で冠動脈疾患の既往を持つ患者さんが日本人ではどれくらいいるのか、コレステロール値がどれくらいか、あるいは入院時つまり脳卒中発症時に既にスタチンを服用している割合はどれくらいかといった疑問が出て、それに答えるようなデータが本邦ではあまりないということで、J-STARS の傘の元、島根大学病院院長の小林祥泰先生を予備調査委員長として、予備調査委員会を組織し、2つの予備調査を行っている。

1) J-STARS-C(横断的調査研究)論文化の報告

虚血性脳血管障害の既往のある患者の年齢分布、高血圧あるいは糖尿病の有病率、虚血性心疾患の既往のある割合、脳卒中の臨床病型の内訳、それらは高脂血症の有無により異なるのかを、主に既に登録されている脳卒中データバンクのデータを使って、横断的に解析することを目的とした。

昨年 Internal Medicine の方に報告させていただいたので参照しながらお聞きいただきたい。J-STARS-C は脳卒中データバンクに1999年から2002年までに登録された7149人の患者のうち、初発アテローム血栓性、あるいはラクナ梗塞で、退院時の転記がmodified ranking 1~3の外来通院可能な患者1487人を抽出し、その臨床背景を検討した。1487人の年齢の分布は40台から80歳の間にスライドに示すような分布になっており、その患者像の高脂血症の割合というのは年齢が若いほど高く、年齢が進むほど高脂血症の既往を持つ患者は統計学的有意に減っていくという結果でした。これについては世代間で食生活が違い、若い世代ではコレステロールが高脂血症の有病率が上がっていくのか、若い世代で高脂血症の割合が高くてその方が冠動脈疾患等で心事故が起こり、結果的に高齢者で高脂血症の割合が下がってくるのか、というところはこのデータからは不明である。

次に対象患者を高脂血症の有無で訳、両者の臨床的特徴を比較したところ、スライドの通りで、ある群はない群に比べ、年齢が65.3歳と有意に若く高血圧有病率が70.9%と有意に高く、糖尿病有病率も42.2%と有意に高くなっている。また高脂血症、高血圧、糖尿病の全てを有する群も全体の31.7%に言われ、これがいわゆるメタボリック・シンдрームと呼ばれるような群もここにたくさん含まれるのではないかと考えられた。また、プロトコル策定時も問題になった、虚血性心疾患を有する割合で画、高脂血症無し群で9.4%、有群で10.5%となり両者の間には統計学的有意差は認められなかった。また欧米で20~30%という報告があるが、日本ではかなり低いのではないかと考えられた。これは同じく高脂血症の有無の2群で最初の脳卒中入院時の重症度比べたものであるが、JSS や NIHSS で、高脂血症有群がやや軽症であるという結果となっている。次に高脂血症有の467人の患者さんで入院時に脂質代謝に関してどういう治療を受けていたかという結果だが、52.7%は無治療で入院して始めて見つかったという場合であらうと思う。投薬を受けていた割合は38.1%ということ、あまり高脂血症の治療がされていない状態であったといえると思う。

先ほども述べたように、高脂血症を有する患者で、高血圧・糖尿病も合併している割合は31.7%ということで、非常に高い割合で認められるようである。

J-STARS-C において、アテローム血栓性、あるいはラクナ梗塞で高脂血症を有する患者の臨床的特徴というのは、発症年齢が若く他の生活習慣病を有する割合が高いということがわかった。ただ、虚血性心疾患については、両者の高脂血症の有無では有意差が認められなかったというのが結論になる。また、J-STARS に登録が期待される患者群をJ-STARS-C から予測したところ、グループAが45~80歳で高脂血症を有し、退院時mRs0~3、また最もJ-STARS に登録されるであろうと予測されるmRs0~2で発症時には高脂血症の治療を受けていなかった方をグループCとし、これが最も予想される対象像に近いと思われるが、この予想では年齢62.5歳、男性63.6%、高血圧70%、糖尿病45.9%、虚血性心疾患の割合が6.6%、また病型として、アテロームが38%、逆に言えば60%くらいがラクナ梗塞ではないかというふうに、予想した。今回の中間データと比較しても冠動脈疾患が約6%でほぼ同じである。冠動脈疾患を避けて登録が行われているのではないかという意見もあったが、もともとそんなに冠動脈疾患を合併していないのではないかと考えられる。ただ先ほど聞いて今回最も意外だったのが高血圧の合併率が中間データと全く違い、有群39.8%、無し群60.2%で、あまりにも意外で、高血圧を有しない人が非常にたくさん登録されているという印象を受けたが、J-STARS-C ではそういう結果であった。

<質疑応答>

松本: 高血圧は割付因子なので、今回はリスクを分散する意味で血圧値で分けています。だから通常の高血圧の有無で分けているわけではありませんので、先ほど示されたパーセントになっていると思います。それから、アテローム血栓性とラクナ梗塞の分類についても TOAST 分類を今回は使用していますので、厳密に言えば、JSSRS の脳卒中データバンクのアテローム血栓性とラクナ梗塞の割合と異なってくることは当然予測されます。

Q: 論文には Atherothrombotic or Lacunar と書いてあるが、アテローム性血栓症とラクナ梗塞の比較はなされていないのか。

A: 今回はその比較はしていない。

Q: ということは Atherothrombotic および Lacunar という意味で、つまり、Cardioembolic が除かれているということか。

A: そうです。

Q: Hyperlipidemia の分析だから、むしろ Atherothrombotic と Lacunar での比較が出ているかと思ったが、まだ、そこは出していないのか。

A: J-STARS にエントリーされる症例を J-STARS のエントリー基準等を決めるための基礎になって研究である。アテローム血栓性およびラクナ梗塞を選ぶことは元から決まっていた。

松山: 補足なのですが、今回松本先生がおっしゃいました高血圧の有無というのは、その時点の血圧のデータで判断してるので、無しの割合の患者さんが多かったが、返ってきたベースラインの値を見ると、併用薬で降圧薬を服用している割合というのは 59.4% の症例で認められている。

松本: J-STARS-C というのは本研究の J-STARS のエントリー基準を定めたり、色々な状況を見るために行った研究です。ただ脳卒中データバンクのデータを全面的に小林祥泰教授のご協力で作らせていただいています。

2) J-STARS-L (縦断的調査研究) 進捗状況と第 2 回追跡調査の報告

(目的)

J-STARS を開始するにあたって、虚血性脳卒中の既往を有する日本人の脂質代謝を中心とした臨床的特徴を知る必要が生じた。そこで、虚血性脳卒中発症時の総コレステロールの値、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等について高脂血症の有無別に検討する目的で、多施設共同の前向き調査である J-STARS-L が行われた。

(対象および方法)

日本脳卒中協会の脳卒中データバンク部門に参加している 19 施設から最終追跡調査後に 449 例の一過性脳卒中および虚血性脳卒中患者のデータが集積された。これらについて、その臨床背景やプライマリーエンドポイントである心血管イベントの発症等について高脂血症の有無別に検討した。スライドに示すような 19 施設にご協力を頂いた。

(J-STARS-L の選択基準)

1) J-STARS-L への症例登録期間中に脳卒中データバンクに新規に登録する予定の虚血性脳血管障害例のうち

- a) 脳卒中データバンクへの登録時(入院時)に脂質に関する血液検査(総コレステロール, 中性脂肪, HDL コレステロール)が施行可能である。
 - b) 脳卒中の既往がある場合はその病型を明らかにできる。
 - c) 高脂血症がある場合はその治療内容を明らかにできる。
 - d) 登録時の身長, 体重を明らかにできる。
- の項目を全て満たすもの。

2) 2003 年 9 月 1 日より前に既に脳卒中データバンクに登録されている虚血性脳血管障害例のうち

- a) 脳卒中データバンクへの登録時(入院時)に脂質に関する血液検査(総コレステロール, 中性脂肪, HDL コレステロール)が施行されていてその結果を入力できる。
 - b) 脳卒中の既往がある場合はその病型を明らかにできる。
 - c) 高脂血症がある場合はその治療内容を明らかにできる。
 - d) 登録時の身長, 体重を明らかにできる。
- の項目を全て満たすもの。

<結果>

(登録患者の臨床背景)

症例数 449 例、年齢平均 67.6 歳、男性の割合 64.8%、BMI 平均 23.6、高脂血症有病率 42.8%、高血圧 65.3%、糖尿病 30.5%、心房細動 14.6%、虚血性心疾患の既往 9.3% (J-STARS-C とほぼ同じ割合)、総コレステロール値平均 206.3mg/dl、既にスタチンが投与されていた割合 8.7%、

(登録時臨床病型)

TIA 3.6%、アテローム血栓性 35.9%、心原性 14.0%、ラクナ梗塞 40.1%、その他 6.5%

(観察期間中の発生イベントとその種類)

観察期間平均 478.3 日

死亡 11 例、全心血管イベントの発症数 41 例、脳卒中再発数 40 例 (うち 1 例のみ狭心症)

(再発の内訳)

TIA 9 例 (元の病型; アテローム血栓性 3 例、心原性 2 例、ラクナ 1 例)

アテローム血栓性 12 例 (元の病型; アテローム血栓性 8 例、ラクナ 2 例、その他 3 例)

心原性 6 例 (元の病型; 心原性 5 例、その他 1 例)

ラクナ 10 例 (元の病型; アテローム 1 例、ラクナ 9 例)

その他 1 例 (元の病型; ラクナ)、脳出血 2 例 (元の病型; アテローム 2 例)

(死亡の内訳)

肺炎 2 例、悪性腫瘍 2 例、腎不全 1 例、不明 2 例、脳卒中 4 例 (アテローム 3 例、心原性 1 例)

脳卒中以外による死亡 7 例を除く、442 例を解析対象とした。

(高脂血症の有無別の臨床背景の比較)

年齢、BMI、スタチン服用、高血圧有病率、総コレステロール値、中性脂肪値において高脂血症有群が無し群に比較し、有意に高かった。また、既往の脳卒中病型に大きな差は見られなかった。

(高脂血症の有無別の経過中の発症イベント)

全心血管イベント、脳イベント共に、高脂血症有り群が無し群よりも有意に多かった。脳卒中病型で見ると、高脂血症無し群でやや心原性が多い傾向が見られた。また有り群ではラクナ梗塞が多いという傾向が認められた。

(高脂血症の有無別にみた心血管イベントの発症の比較)

高脂血症有り群において、観察期間中のイベント発症率が有意に高かった。

(高血圧の有無別にみた心血管イベントの発症の比較)

2 群間に有意差は認められなかった。

(糖尿病の有無別にみた心血管イベントの発症の比較)

糖尿病有り群において、イベント発症率が高い傾向は見られたが、有意差はなかった。

(心房細動の有無別にみた心血管イベントの発症の比較)

2 群間に有意差は認められなかった。

(虚血性心疾患の有無別にみた心血管イベントの発症の比較)

有り群で高い傾向は見られたが、有意差はなかった。

(Cox 比例ハザードモデル)

高脂血症の有無のみで有意な差が見られ、ハザード比 1.547 で、約 1.5 倍程度イベントの発症が高まるという結果を得た。ただし、発症から登録までの期間が延びるほど、ハザード比は落ちる傾向にあり、急性期からどんどん離れて登録するほど、イベントの発症率は落ちる傾向があった。また糖尿病も p 値が 0.0906 でハザード比 1.3245 で、ややイベントを増加させる傾向が見られた。

(スタチン投与の有無別にみた心血管イベントの発症の比較)

対象症例 442 例中、経過観察中のスタチン投与の有無の情報を記入していただいた 273 例をスタチン投与群、非投与群の 2 群に分け、検討を行った。有り群 70 例、無し群 203 例であった。2 群間に有意差は認められなかったが、スタチン有り群の発症率が低い傾向にあるようであった。

(まとめ)

J-STARS-L の結果から、一過性脳虚血発作あるいは虚血性脳卒中後に最初におこる心血管イベントは、

1. 大部分が虚血性脳卒中あるいは一過性脳虚血発作である,
2. 高脂血症は、他の危険因子を調整しても有意なイベント発症の危険因子となる可能性が示唆された。

<質疑応答>

Q:高脂血症が高血圧や糖尿病よりもより強い危険因子であるというデータが今示されたが、先ほども説明があったが、このスタディにエントリーするときの血圧値であって、それに対する治療の有無は無視した値になるのか。それとも高血圧はあるクライテリア以上あるいは以下であっても、抗高血圧薬を服用中の患者は高血圧有りに分類されているのか。

A:基本的に脳卒中データバンクの方式に乗っ取っており、高血圧は血圧値で 140/90 を超えているか、あるいは降圧薬を既に飲んでいるかのどちらかを満たす症例になる。

Q:糖尿病もそうか。

A:抗糖尿病薬を服用中もしくは空腹時血糖値 126mg/dl 以上の基準をみたすものである。

Q:確かにこのスタディにとってはこのデータは大変良いだが、今までの常識から考えると高血圧や糖尿病が有意な因子として出てこないというのは非常に unusual な結果あるが、このことはどう説明されるか。

A:データ解析中も非常に意外な結果だと思いながら解析を行った。一つ説明可能であるとするれば、血圧管理というのは特に脳卒中後であれば注意して行われているはずである。そして、高脂血症に関して言えば発症時にスタチンがでていた割合は 10%以下で経過期間中の情報を求めても 70 例ほどしかはっきりとスタチンを投与しているという答えは返ってきていない糖尿病に関して管理が甘いというペーパーは良く見るが、高脂血症についても同様にかなり管理が甘い可能性がある。

Q:治療群の方がかえって再発率が高いとか血管障害発症率が高いというデータはたくさんある。しかし、これは糖尿病を治療するとよいというデータかもしれないし、あとこれは抗血小板薬の使用の有無で Cox ハザードモデルを補正はされているか

A:残念ながらこの研究は基本的にはイベントの有無を追跡するので、期間中の治療についてのデータは記入する欄はあるが、全体の 60%くらいの記入はあったので、今後検討したい。

松本:非常に大事なご質問ありがとうございます。實際上これは JSSRS という脳卒中データバンクに参画していただいている施設でのデータであること、高血圧が JSSRS のデータでも 7 割に高血圧があることになっている。そうなるとその中で降圧薬治療の入っている人もいる。JSSRS のデータでは脳卒中全体で 1 万 7 千例のうち未治療での高血圧というのは一般のデータよりも少ない。そういうことも含め、フォローアップになると PROGRESS のデータ等も知っている集団でのフォローアップであるから、逆に言うと我々の目的である、高脂血症や糖尿病といった代謝要因についてはまだまだコントロールが甘いということを証明した研究になるかもしれない。非常に興味深いデータで JSSRS のデータをお借りしたものになるが、フォローアップで現状を示しているという解釈をしている。

Q:登録されたものの 9 割は大体消息がわかっていると考えていいのですか。

A:昨年 10 月 1 日時点でのイベントの有無報告となっています。

コメント:フォローアップの期間だが、JSSRS だと、急性期があってそこからのフォローアップである。再発作は急性期に近い時期に罹患する傾向が JET ではあったが、それが J-STARS 本試験で見ているものとは違う可能性がある。J-STARS の場合 1 ヶ月以上 3 年未満の症例なので、おそらく入院中の患者をみるのと 3 年経った患者さんをみるのでは違ってくる可能性がある。入院中の患者を入れるというのは基準にはあっていたとしても、それが増えてくると少しバイアスになる気がする。イベントの発症率というのはおそらく 3 年経った人というのよりも高いと思うので、その辺に注意がいるのではないか。

松本:実際ご指摘の点は、国立循環器病センターのデータにも示されている。どの時点までをエントリーにするか、あるいはスタチンの治療についても現在ではなくも膜下出血後のスパズも抑制効果があるといった色々なデータが出ており、急性期の投与あるいは亜急性期の投与も当然考えられるが、現実的にはそれほど大きな差がなかったのでこういうエントリー基準にさせていただいたという経緯である。

コメント:血圧の有無についてだが、コントロールステータスは入っていない。我々は L に何例か参加しているが、印象としてスタチンを入れているケースというのは、割ときめ細かくフォローされている傾向があるのではないか。コレステロールが高いほどイベントが起こる一方で、スタチンが入っている方がイベントが少ないというのはきめ細かく

コントロールされている可能性があるのではないか。

松本:それはわからないが、先生が感じられていることというのはある程度共通項で、各施設でもあるかもしれない。そこも含めどういう要因等で解析できるかということも見ながら、今あるデータに限界はあるが、配慮しながら対応を考えた。貴重なご意見ありがとうございます。

Q:今の再発のデータで普通のとは少し違うなと思ったが、脳出血のケースが2例あるが、アテローム性血栓症の患者さんに発症していて普通ラクナの患者さんに脳出血で再発するケースが多いというのが今までの日本のケースだったが、この2例に何か特徴はあるか。

A:まだそこまでは解析できていない。一番意外だった点はアテロームの方が脳出血を起こしている点と、ラクナの人のほとんどが高脂血症ありの人ということが意外であったがまだその理由については考察に至っていない。

松本:出来てきたばかりのデータのため、十分な解析が出来ていないことをご了承いただきたいと、いずれにしても、元の背景となる抗血小板薬がどの程度飲まれているのか等、細かいことはこの J-STARS-L でもわかりきらない部分があり、今後また、本日のご質問も加味しつつ解析を行いたい。

V. 総合討論

コメント:症例登録数の伸びが悪すぎるように思う。松本先生は incentive を言うことが、私の経験ではあとは、研究者のモチベーションと punishment が逆に必要ではないか。ただ、これは voluntary のグループなので、punishment がありえるはずはないが、心の punishment はあると思う。だから、2年間に0の五十数施設に対して本当は何らかの punishment があってもよいのではないか。2年間何も入らないというのは何らかの事情があるはずなので、もう一度建て直しを考えていただきたい。

VI. 推進委員長のご挨拶

東海大学医学部附属東京病院脳卒中・神経センター長教授 篠原幸人

このスタディは非常に興味があるスタディでこの結果が出たら私共のためにもなる。実際今日お話があったように高感度 CRP や脂質の標準化というアイデアもとても良いが、そこと、実際のところちょっとギャップがあるのではないかと。ぜひその辺を、実務担当者の方々にはお願いしたいと思うと同時に、中央事務局には、地区推進委員をうまく利用していただきたい。ぜひ、症例を飛躍的に増やすために、何をどうすればよいかをもう一度早急に考える必要があるであろうと。ぜひこのスタディを成功させたいと私も思っている。今日はどうもありがとうございます。

VII. 今後の予定

中央事務局 広島大学大学院脳神経内科学助教授 郡山達男

2月6日に厚生労働省に対して今年度の成果発表会を行う予定である。そこで、本日の班会議・全体会議の成果を発表させていただきたい。J-STARS は平成14年からまず3年間の厚生労働科研の補助を受けて始まり、今年度は新規更新ということで、何とかできた。ただ1年間の更新ということで、厚生労働省からは、今年1年のパフォーマンスをみて、来年以降の補助を決めるということであった。今年1年間のパフォーマンスを2月6日に発表させていただく。また、2月16日に International Stroke Conference がアメリカにて開催されるので、そこで、ongoing clinical trial に J-STARS が採択されたので、発表させていただきたい。また今年の3月20日の脳卒中学会では、主任研究者、中央事務局あるいはデータセンターから J-STARS の演題を頂いているので、発表予定である。

また最後になるが本試験で症例登録数が600例を超えたというパフォーマンスを示したこと、また MEGA study で有望な結果が出たということがあり、外部 CRC を雇用するための研究費を若干獲得することが出来た。それで、ぜひ3000例の目標達成のためにまた中央事務局からもご連絡するが、外部 CRC を活用していただきたいと思う。また、国立病院機構に関しては、医師主導の臨床試験に対して CRC を雇用するというのは大変難しいと聞いていたので、本部の治験推進センターの方に相談したところ、J-STARS に関しては医師主導の臨床試験であるが、院内 CRC を使っても良いという許可が出た。中央事務局から若干ではあるが、研究費を払い、原則内部 CRC、それがどうしても使えない場合は外部 CRC ということで国立病院機構でも許可が得られたので、ぜひ活用していただき3000例の症例数を達成していただければと思う。

本日は長時間にわたり、誠にありがとうございました。

追跡調査の重要性

本研究のプロトコル (p14 統計学的解析) においては、エンドポイントの評価項目のうち『イベントについてはランダム割付けされた全症例 (intention-to-treat 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。』としております。従いまして、登録頂いた全ての患者様について、平均 5 年間継続して追跡調査・報告を行って頂くことが大変重要です。

本研究実施中に起こりうる事例を以下に記載致します。

本研究で使用する ITT(intention-to-treat)の考え方については別添をご参照下さい。

以下のような場合は、その後も継続して追跡調査および報告〔定期報告 (Web) ,イベント報告 (Web) ,重篤有害事象報告 (主任研究者宛に報告書の提出) 〕を行って下さい。

-
- 事例 1** プラバスタチン群の患者様が、何らかの理由でプラバスタチンの服薬を中止
→中止後もできるだけ全ての評価項目の実施および追跡調査・報告を行って下さい。特にイベント報告は必須です。
- 事例 2** 患者様が研究の途中でプラバスタチン服薬・検査全てを拒否あるいは実施できない状況 (来院は可能)
→プラバスタチン服薬・検査等は中止のまま通常診療を行い、追跡報告のみ行って下さい。
- 事例 3** プロトコル違反に抵触 (例: 非投与群におけるスタチン投与、投与群におけるプラバスタチン以外のスタチン投与)
→その後も評価項目の実施および追跡調査・報告を行って下さい。
- 事例 4** 患者様の転院により通院が不可能 (理由: 引っ越し等)
→連絡をとる方法 (電話・手紙・電子メール等) がある限りは「追跡中」とし、得られる情報について追跡報告を行って下さい。
- 事例 5** 医師の異動により継続診療が不可能
→まず、中央事務局にご連絡下さい。また、後任の医師に十分な引き継ぎを行い、継続して追跡調査・報告をお願い致します。
-

* プラバスタチン投与群、非投与群、両群とも、上記のような事例があっても、平均 5 年間の追跡調査を行って頂くこととなります。

ITT(Intention-to-treat)について

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、ということを主張する原則。

Intention-to-treat の原則は、ランダム化が行われた全被験者(最大の解析対象集団)を主要な解析に含めるべきであると主張するものであり、ランダム化が行われた全被験者を完全に追跡することを必要とする。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つてよい。

Intention-to-treat の原則に従って解析するという事は、治療そのものの比較というよりは、そのマイナスの治療効果も含めて「治療方針」を比較しているものである。対象者が最初は無作為(ランダム)に割付けた治療方針に従わなかった場合は何らかの理由があるためであり、その理由は割付けた治療方針による影響を否定できない。例えば、ランダム化後に起こる治験実施計画書違反は、特にそれらの発生が試験治療の割付と関連しているときに、データ及び結論に影響するおそれがある。このような考え方に基づくと、ランダム化後に違反があった被験者のデータを解析に含めることが適切となる。また、試験治療を一度以上受けた後で治療を中止し、その後のデータがない被験者及び中止ではないが追跡不能となった被験者の扱いに関連して特別の問題が起きる。なぜなら、これらの被験者を最大の解析対象集団に含めないことにより、この方法が大きく損なわれるおそれがあるからである。このような観点から、被験者が追跡不能となった時点の評価、又は追跡不能となった後に治験実施計画書に従って行われた評価も重要となる。

参考:「臨床試験のための統計的原則」について

(厚生省医薬安全局審査管理課長 医薬審第 1047 号 平成 10 年 11 月 30 日)

治験ナビ (<http://www.chikennavi.net/word/intention-to-treat.htm>)

独立データモニタリング委員会

日時：平成18年1月13日

場所：インターネット上にて開催

参加者：

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	財団法人住友病院 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	手良向聡	京都大学医学部附属病院探索医療センター検証部 助手

審議事項

- 1) 本研究の進捗状況
- 2) 脳血管・心血管イベント、臨床検査値変動を含む安全性情報
- 3) ~~有効性エンドポイントに関する中間解析結果~~
- 4) 本研究以外から得られた関連情報（論文、学会発表）
- 5) 重篤な有害事象報告の詳細
- 6) その他、主任研究者が必要とする事項
- 7) 研究計画の修正の必要性（登録期間または追跡期間の変更、適格規準の変更、目標症例数の再設定、プロトコル治療計画の変更など）：登録期間の延長
- 8) 研究の中断または早期中止の必要性

配布資料

- 資料1 研究進捗状況
- 資料2 安全性情報（イベント発生件数、特徴的な臨床検査値変動の有無）
- 資料3 重篤な有害事象一覧
- 資料4
- 資料5

論文・学会発表等の関連情報提供、 検討事項があれば、その資料

以上

【開催案内文書】 電子メール

J-STARS 独立データモニタリング委員各位

J-STARS に関しましては平素よりお世話になります。

さて、この度1月21日に開催致します平成 17 年度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: J-STARS」の全体会議におきまして、独立データモニタリング委員会より本臨床試験の安全性などをご検討の上、研究継続可否について主任研究者にご提言頂きたく存じます。

また、先日11月14日に開催致しましたプロトコル委員会で症例登録期間の延長が決定されました。

つきましては、安全性に関する情報およびプロトコル会議での決定事項をご連絡させていただきますので、独立データモニタリング委員の各先生には研究継続可否のご判断を下して頂きますようお願い申し上げます。

独立データモニタリング委員会開催に関しましては、会議の場を設けさせて頂くことが道理ではございますが、スケジュールの都合上、昨年同様、ネット上での開催とさせていただきますことをご了承下さい。

記

★安全性情報<2006.1.12 現在>

★症例登録:663例 <2006.1.12 現在>

★データセンターへのイベント報告:24件うち1例重複 <2006.1.10 現在>

★主任研究者への重篤な有害事象報告:34件 <2006.1.12 現在>

★プロトコル委員会での決定事項

登録期間:2004年3月1日~2006年2月28日まで→2007年2月28日まで

(1年延長)

追跡期間:2004年3月1日~2010年2月28日まで→2010年7月31日まで

(6カ月延長)

なお、このような症例登録期間延長を行うことで、平均追跡期間が短縮することによる検出力の低下が懸念されましたが、追跡期間を6ヶ月延長することにより、平均追跡期間が現行通りの約5年になりますので、統計解析責任者の折笠秀樹先生より目標登録数は現行通り、3,000例で問題ないと判断されております。

詳細は各添付ファイルをご参照下さい。

添付書類

☆研究進捗状況

☆イベント報告一覧

☆副作用グレード

☆重篤な有害事象報告一覧

☆独立データモニタリング委員会SOP

必要であれば、各イベント発症例における臨床検査値の変動等のデータもご提供させていただきますのでその際には中央事務局までお知らせ下さい。

なお、各先生からのお返事を頂きましたら決定事項を、全体会議にて、独立データモニタリング委員会副委員長 福内靖男先生より研究継続の可否についてご報告を頂く予定です。お忙しい中申し訳ございませんが、1月16日(月曜日)までに本メール返信にて研究継続可否のお返事を頂きたく存じます。

何卒ご高配のほど宜しくお願い申し上げます。

.'°★。.*'°☆。.'☆。.*°★.*'°★。.*'°☆。.'☆。.*'°★。.*'°☆。.'☆。★

国立大学法人広島大学大学院脳神経内科学

主任研究者 松本昌泰

J-STARS 中央事務局 郡山達男 (代 橋田寿美)

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 HMGCoA 阻害薬の予防効果に関する研究」

Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke:J-STARS

jstars-office@umin.ac.jp <<mailto:jstars-office@umin.ac.jp>>

TEL 082-257-5201

FAX 082-505-0490

.'°★。.*'°☆。.'☆。.*°★.*'°★。.*'°☆。.'☆。.*°★.*'°★。.*'°☆。.'☆。.*°★