



## 一般向け成果発表会

## 脳卒中市民公開講座

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」

# 脳卒中の予防! 再発の予防!

—治療の現場より—

会期:平成17年12月17日[土] PM2:00▶PM5:00 [PM1:45開場]

会場:広島国際会議場 中会議室コスモス [地下2階]

広島市中区中島町1番5号(平和記念公園内)

共催:財団法人 長寿科学振興財団 後援:日本脳卒中協会、中国放送、テレビ新広島



### ● 講演

座長:松本 昌泰 広島大学大学院脳神経内科学教授  
(J-STARS主任研究者)

司会:郡山 達男 広島大学大学院脳神経内科学助教授  
(J-STARS中央事務局)

#### 「脳卒中の基礎知識—内科的側面から—」

大槻 俊輔 広島大学病院脳神経内科講師

#### 「脳卒中の基礎知識—外科的側面から—」

宮本 享 国立循環器病センター脳神経外科部長

#### 「脳卒中のリハビリテーションの意義と方法」

宮井 一郎 ポバース記念病院院長

#### 「脳卒中を予防する食事について」

中村 文子 広島大学病院栄養管理部副部長

市民公開講座終了後、高脂血症治療薬(HMG-CoA還元酵素阻害薬)を用いた脳卒中の再発予防に関する臨床試験のご紹介をさせていただきますので、ご興味のある方は引き続きご参加ください。

郵便番号、住所、受講代表者のお名前(よみがな)、受講人数、電話番号をご記入の上、下記のいずれかにてお申し込みください。

●ハガキでお申し込みの場合  
〒734-8551 広島市南区霞1-2-3  
広島大学大学院脳神経内科学(J-STARS 中央事務局)  
「脳卒中市民公開講座申し込み係」

●メールでお申し込みの場合  
メール:jstars-office@umin.ac.jp 「脳卒中市民公開講座申し込み係」

●FAXでお申し込みの場合  
FAX:082-505-0490 「脳卒中市民公開講座申し込み係」

12月9日までに申し込みください。折り返し受講受付のハガキ(受講証)をお送りします  
\*ご応募された方の個人情報、「脳卒中市民公開講座」の案内以外には使用いたしません

問い合わせ先 J-STARS中央事務局(広島大学大学院脳神経内科学)  
TEL.082-257-5201 月~金 9:00~17:00 電話でのお申し込みはできません

ただ今、受講者募集中!  
定員300名で締め  
切らせていただきます。



【JR広島駅から】  
路線バス(所要時間:約20分)  
●南口(久保町)A-3ホーームより、広島バス24号線吉島営業所または、若島病院行き「平和記念公園前」下車すぐ。  
市内電車(所要時間:約20分)  
●広島港(宇品(うしな))①行「袋町(ふくろまち)」下車、徒歩5分。  
●西広島(己斐(こい))②、江波(えは)⑥、宮島行「平和前」下車、徒歩5分。

平成17年度 J-STARS  
一般向け成果発表会



主催: 広島大学大学院脳神経内科学(第3内科)  
J-STARS中央事務局

J-STARSの紹介 I



J-STARSとは、広島大学病院脳神経内科を  
中心に平成14年度より実施中の臨床試験です

【☆本臨床試験が目指すもの☆】  
高脂血症のお薬としてすでに多くの患者様に使用されて  
いるプラバスタチンが、

- ①脳卒中の再発予防
  - ②心筋梗塞の予防
  - ③認知症(痴呆)の予防
- に役立つかどうかを調べます。

J-STARSの紹介 II



J-STARSとは、広島大学病院脳神経内科を  
中心に平成14年度より実施中の臨床試験です

【☆対象☆】

- ①45歳～80歳以下
- ②1カ月以上3年以内に脳卒中を発症
- ③コレステロール値が180～240mg/dl
- ④参加施設への外来通院が可能な方



【☆方法☆】

(1)スタチンを飲むグループ、(2)スタチン以外の治療を  
受けるグループの2つに分かれて5年間ご参加頂きます

J-STARSの紹介 III

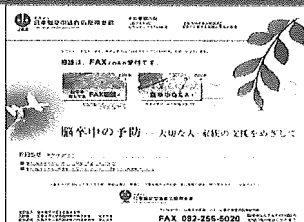


J-STARSとは、広島大学病院脳神経内科を  
中心に平成14年度より実施中の臨床試験です

【お問い合わせは、以下にお願い致します】

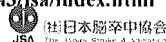
広島大学大学院脳神経内科学(第3内科)  
J-STARS中央事務局  
TEL:082-257-5201、FAX:082-505-0490  
Eメール:jstars-office@umin.ne.jp

社団法人日本脳卒中協会広島県支部  
のホームページを開設しました



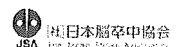
脳卒中なんでも相談のFAX用紙の取り出しや  
今までに寄せられた相談内容を見ることが出来ます

URL: <http://home.hiroshima-u.ac.jp/naika3/jsa/index.html>



脳卒中なんでも相談

- ・日本脳卒中協会広島県支部では  
脳卒中なんでも相談を行っています。
- ・受付日時:365日 24時間
- ・FAX(082-256-5020)に必要事項をご記入の上、  
ご相談下さい
- ・脳卒中の専門医師が電話もしくはFAXでお答えします
- ・通常は1週間程度で回答致しますが、連休や年末年始は遅れる場  
合があります



① J-STARS 脳卒中再発予防

戻る 進む 中止 更新 ホーム 自動入力 プリント メール

アドレス: http://jstars.umin.ne.jp/ 移動

Live Home Page アップルコンピュータ サポート http://www.google.co.jp/ The Apple Store MacTopia Japan MSN

お気に入り 履歴 検索 スクリーンショット ネットワーク

【ジェイ・スターズ】  
**脳卒中の再発予防**  
新しい治療法のエビデンス確立を目指して

J-STARSとは | サイトマップ | お問い合わせ

Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke

**J-STARS** - Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke -  
日本人に最も適した治療で脳卒中の再発を防ぎたい

平成16年度 厚生労働省科学研究費補助金（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のHMGCoA阻害剤の予防効果に関する研究」

**脳卒中予防** クリック  
一般の方  
脳卒中再発防止への取り組みや関連情報をご紹介します

**臨床試験** クリック  
医療関係者の方  
研究概要、会議&講演会情報など医療関係の方向けの情報です

**ログイン**  
研究者ログイン  
研究協力者の方向けのページですIDとパスワードが必要です

[J-STARSとは] [私たちが目指しているものとは] [主任研究者より]

平成16年度 厚生労働省科学研究費補助金（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のHMGCoA阻害剤の予防効果に関する研究」  
広島大学大学院 脳神経内科学 主任研究者：松本昌幸

J-STARS

インターネットゾーン

J-STARSホームページ

**J-STARS** 2005年4月15日発行

## J-STARS News Letter NO. 2

Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke

● 研究者執筆

● 研究進捗状況  
● 多数症例登録医師に対する表彰制度の開始

● 予備調査  
● J-STARS-CとJ-STARS-L  
● 脳卒中データバンク(JSSRS)を活用した臨床研究の可能性

● お知らせ

### J-STARSの意義

岩手医科大学名誉教授 東儀 英夫

J-STARSが発足してから、早くも3年が経過しました。この研究調査の第一の目的は、日本人における虚血性脳疾患における脂質代謝の意義と、スタチン系薬物の脳梗塞予防効果を明らかにすることにあります。脂質代謝と脳・心血管障害との関係は日本人では十分に確立しておらず、脳梗塞に関しては欧米でも十分な根拠が得られておりません。J-STARSはイベントの例型をはじめ、頸動脈超音波検査、高感度CRP、高次脳機能障害などを含む、国際的に見ても極めて密度の高い研究計画を立てています。この研究を通じて、日本人の虚血性脳疾患における脂質代謝の意義が初めて確立されることとなります。

J-STARSの第二の意義は、過去3年間、予算超過上の問題、医師主導型臨床試験に対応する保険制度の未整備など、想定以上に多くの問題があることが明らかになり、それを克服しながら研究を遂行することにあります。

来る第30回日本脳卒中学会総会の合同シンポジウムでは、主任研究者の松本昌泰先生がJ-STARSの経過報告をされます。また医師主導型臨床試験を主題とした演題も予定されています。予算が乏しく、コメディカル・システムが整備されていない日本で、世界に伍しうるmegastudyを遂行することは、個々の医院に大きな負担を求めますが、日本でもmegastudyを遂行する上での問題を整理して将来につなげてゆくことにも、この松本先生の重大な意義があります。幸い、今年に入ってからエントリー数が急速に増えております。更に一層の協力をお願いする次第です。

[1]

J-STARS News Letter NO. 2

### 研究進捗状況

2005年4月13日現在

#### 症例登録上位施設

【施設名】	【症例登録数】
1 国立循環器病センター	24例
2 ビハーク花の葉病院	22例
3 聖マリアンナ医科大学	19例
4 旭川リハビリテーション病院	14例
大阪労務	
5 中国労災病院	12例
京都第二赤十字病院	
6 京福医療センター	
おさか府神経外科病院	11例
7 松山市民病院	10例

#### 症例登録と倫理委員会承認状況【地区別】

【地区】	【倫理委員会承認中】	【症例登録数】
1 中国・四国	83.9%	99例
2 近畿	87.5%	85例
3 関東・甲信越	77.4%	49例
4 東海・北陸	77.8%	20例
5 北海道・東北	75.0%	19例
6 九州	63.2%	11例

(全体:76.6%)

#### 研究協力施設数

134施設

#### 倫理委員会承認施設数

103施設

#### サブスタディ参加施設数

高感度CRP 80施設  
頸動脈エコー 62施設

#### 頸動脈エコー認定施設数

59施設

#### 頸動脈エコー認定者数

149名

#### 多数症例登録医師に対する表彰制度の開始

多数症例登録を頂いた先生方に表彰制度を開始します。  
第1回表彰 2005年4月(2004年3月~2005年3月の症例登録実績)

以降は、3ヶ月ごとの症例登録実績にもつき、多数症例を登録された医師に対し表彰を行います。表彰者はホームページの研究者ログインページにて公開を行うとともに、賞状および記念品の贈呈により発表させていただきます。

脳卒中治療における新たなエビデンス確立のために、更なる症例登録へのご協力をお願い致します。  
J-STARS主任研究者 松本 昌泰

[2]

J-STARS News Letter NO. 2

### 予備調査

#### J-STARS-CとJ-STARS-L

広島大学病院脳神経内科 助手 野村 崇一

我々はJ-STARSを始めるにあたり、以下のような疑問に対する知見が得られればプロトコル作成のために役立つと考えた。

- 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、さらに虚血性心疾患の既往のある割合はどのようであるか、そしてこれらは高血圧症の有無により異なるのか?
- 虚血性脳血管障害の既往のある患者の脳卒中を含む心血管イベント発生率は年間の程度であるか、そしてこれらは高血圧症の有無により異なるのか?

我が国においてこれらの疑問に答えられる過去のデータは非常に少ないことから、我々はJ-STARSの前に予備調査を計画した。まず、J-STARS-Cに関しては脳卒中データバンクに既に蓄積されたデータの解析を行った(横断的研究、J-STARS-Cross-sectional、J-STARS-C)。更に続いて、脳卒中データバンクに登録された虚血性脳血管障害の症例を前向きに追跡することから(JSTARS-Longitudinal、J-STARS-L)、脳卒中データバンクの参加施設が協力施設を募集し、脳卒中症例とリンク可能な専用のソフト(statin trial system)を新たに作成し、データを登録した。第1回追跡調査では302例の解析可能な症例が集積された。

#### J-STARS-Lの第1回追跡調査結果(2004年10月1日現在)

302例中15例に心血管イベントが発生し、そのうち14例が虚血性脳卒中、1例が狭心症であった。高血圧症ありの群で、有意に脳卒中データバンク登録時のBMI(Body Mass Index)、総コレステロール、中性脂肪が高で、高血圧、糖尿病を有する割合も高かった。一方、年齢、性別の割合、虚血性心疾患を有する割合は有意な差は認めなかった。心血管イベントの発生率は、高血圧症なしの群に比べ、ありの群で有意に発生率が高かった(右図)、イベントは脳卒中中に起こってもその傾向を認めた。この傾向は虚血性脳血管障害を除くと顕著であった。

[3]

J-STARS News Letter NO. 2

### お知らせ

ホームページの研究者ログインサイトを公開しました。  
URL: <http://jstars.umin.ne.jp>

#### 研究者ログインサイト

UMIN IDおよびパスワードが必要です。  
UMIN IDを取得していない研究協力者の方は <http://www.umin.ac.jp/registration/> よりご登録ください。

#### 脳卒中への感謝状

J-STARSに参加していない患者様にも、本研究への参加に対する感謝の意を込めて感謝状を作成しました。後日、中央事務局より発送致しますので、本研究に登録された患者様全員に、できる限り早い時期に感謝状をお送り頂けますようお願い致します。

#### J-STARS組織手帳

フラッシュカードと群の患者様に携帯いただくための患者手帳を作成しました。患者様が追跡調査時に必要な個人情報や検査結果を記録するためにPTPシートと併せて、ご活用ください。

#### 発行: J-STARS中央事務局

「脳血管疾患の再発に対する高血圧治療薬HMG-CoA還元酵素阻害剤の予防効果に関する研究: J-STARS」主任研究者: 松本昌泰 (広島大学大学院脳神経内科学 教授) 中央事務局: 島田進彦 (広島大学大学院脳神経内科学 助教) 広島大学大学院脳神経内科学 平734-8551 広島市南区豊1-2-3 TEL.082-257-5201 FAX.082-505-0490 E-mail: jstars-office@umin.ac.jp

[4]

J-STARS News Letter No.3  
Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke

**日本発のエビデンスを**

国立循環器病センター 名誉院長 山口 武典

脳卒中治療ガイドラインの作成で、脳梗塞の再発予防を担う重要な薬として注目されてきたのがスタチンです。一歩引くとRecommendation grade) Aと認定されるような強固なエビデンスが獲得されているからです。もう一つ脳卒中のガイドラインを引くと、日本の文献が引用されていることが多くあります。

現在日本で脳卒中に使用されている様々な治療薬の中で、脳梗塞の予防に使用していない比較的少量のスタチン薬品について注目されているのは、これは数多くの患者さんに提供されているからです。知覚過敏の副作用があります。やがて患者さんの負担も増える。脳梗塞の予防に使用されている薬品の中には、副作用の少ない「Country drug」で日本の薬理学会を認められたものがあります。

日本で脳卒中の再発予防に使用されているスタチン薬品は、日本で行われた臨床試験の結果を基にしています。しかし、日本人に対する有効性は、西洋人のデータとは異なる可能性があります。日本で行われた臨床試験の結果を基に、日本人に適用することの是非が明らかになるまで、臨床試験を通じて、日本人の薬理学会の承認を得るまで、十分なエビデンスが必要です。

一歩引くとJ-STARSの臨床試験が完了し、日本人、日本人、日本人のための臨床試験の結果が発表されることを願っています。

平成17年度厚生労働省科学研究費補助金に J-STARSが脳梗塞再発予防に  
本年1月、平塚17年度厚生労働省科学研究費補助金の通知が送られ、厚生労働省に申請した研究費が承認されました。脳梗塞再発予防にJ-STARSが脳梗塞再発予防に、研究費が承認されました。脳梗塞再発予防にJ-STARSが脳梗塞再発予防に、研究費が承認されました。

J-STARS News Letter No.3  
研究進捗状況

2003年7月26日現在

**症例登録上位施設**

1 国立循環器病センター	30例
2 東京大学医学部	25例
3 京都府立医科大学	18例
4 中国医科薬科大学	17例
5 大阪府立医科大学	15例
6 昭和大学	14例
7 大阪大学医学部	13例

**予備調査(J-STARS-I)症例登録ベスト8**

1 新潟県立医療センター	70例
2 新潟県立中央病院	62例
3 新潟県立中央病院	58例
4 新潟県立中央病院	55例
5 新潟県立中央病院	50例
6 新潟県立中央病院	48例
7 新潟県立中央病院	45例
8 新潟県立中央病院	42例

**J-STARS進捗状況**

先行調査(先行調査) 86%  
予備調査(予備調査) 91%  
症例登録(症例登録) 73%  
症例登録(症例登録) 73%

**症例登録数の推移**

2003年7月26日現在

症例登録数 124例  
サブスタディ(サブスタディ) 81例  
予備調査(予備調査) 53例  
症例登録(症例登録) 59例  
先行調査(先行調査) 170例

J-STARS News Letter No.3

**第1回症例登録**  
平成17年度厚生労働省科学研究費補助金  
国立循環器病センター  
京都府立医科大学  
中国医科薬科大学  
大阪府立医科大学  
昭和大学  
大阪大学医学部

**第2回症例登録**  
平成17年度厚生労働省科学研究費補助金  
京都府立医科大学  
中国医科薬科大学  
大阪府立医科大学  
昭和大学  
大阪大学医学部

**J-STARSエントリーの工夫**

脳卒中の再発予防にスタチン薬品を使用する際の注意点を、患者さんご自身が理解できるように工夫しています。脳卒中の再発予防にスタチン薬品を使用する際の注意点を、患者さんご自身が理解できるように工夫しています。

**発行日誌**

J-STARS-Iは8月31日まで症例登録を終了します  
本誌に先駆けて平成15年9月開始いたしました予備調査(J-STARS-I)は、予定の予定通り、平成17年8月まで完了し症例登録を終了しました。この結果を基に先行調査を行い、症例登録を終了しました。平成17年8月まで完了し症例登録を終了しました。この結果を基に先行調査を行い、症例登録を終了しました。

J-STARS News Letter No.3

**J-STARSの意義および治験調査の意義**

脳梗塞/脳出血再発予防薬として期待されているスタチン薬品は、脳卒中の再発予防に有効であることが知られています。しかし、日本人の脳卒中の再発予防に有効であることが知られています。しかし、日本人の脳卒中の再発予防に有効であることが知られています。

**治験調査の意義**

脳卒中の再発予防にスタチン薬品を使用する際の注意点を、患者さんご自身が理解できるように工夫しています。脳卒中の再発予防にスタチン薬品を使用する際の注意点を、患者さんご自身が理解できるように工夫しています。

**J-STARS中央事務局**

J-STARS News Letter No.3

**症例報告・情報について**

**1 症例報告の受付状況**

症例報告の種類	受付状況
症例報告(症例報告)	402
症例報告(症例報告)	377
症例報告(症例報告)	241
症例報告(症例報告)	182
症例報告(症例報告)	62
症例報告(症例報告)	42
症例報告(症例報告)	3

**2 症例報告の時期**

症例報告は症例報告(症例報告)2月、6月、1年(1年)を完了し、Webシステムへの入力および症例報告のFAXによる症例報告を行います。症例報告の時期は以下の通りです。

**登録時検査に関するQ&A**

症例報告に際しては、検査結果の報告を待つ必要があります。検査結果の報告を待つ必要があります。検査結果の報告を待つ必要があります。

J-STARS News Letter No.3

**お知らせ**

脳卒中の再発予防にスタチン薬品を使用する際の注意点を、患者さんご自身が理解できるように工夫しています。脳卒中の再発予防にスタチン薬品を使用する際の注意点を、患者さんご自身が理解できるように工夫しています。

**発行日誌**

J-STARS-Iは8月31日まで症例登録を終了しました。この結果を基に先行調査を行い、症例登録を終了しました。平成17年8月まで完了し症例登録を終了しました。この結果を基に先行調査を行い、症例登録を終了しました。



J-STARS News Letter NO. 4 Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke

研究者執筆 研究進捗状況 特集 お知らせ

何故か少ない脳卒中再発に対するスタチンの効果のエビデンス - J-STARSに期待するもの -

東海大学医学部付属東京病院 脳卒中・神経センター長 篠原 幸人

臨床試験推進委員長と仰せ付かっている篠原です。研究班員の方々に何時もうるさい事を申し上げておりましたが、これも何とかトライアルを成功させたいとの気持ちの表れとご寛容下さい。



血清コレステロールと脳卒中発症に関する研究は沢山ありますが、血清脂質と脳梗塞再発の関係を明確に示したエビデンスは皆無かと思えます。1900年代後半から心疾患既往者ないしは血管障害の既往のない症例におけるスタチンの脳卒中発症予防に関する研究は活発に行われていますが、脳卒中、特に脳梗塞再発予防におけるスタチンの効果に関しては、TIA再発予防の研究や、PROSPER、CARDSなどの一部を除いては、また脳梗塞の再発予防効果をprimary endpointにおいた試みはこのJ-STARSと現在進行中のSPARCLがあるのみと思えます。

脳卒中大国と認めざるを得ない日本こそ、本研究を行うのに最もふさわしい場であり、本研究の遂行は日本の脳卒中研究者に課された宿願の一つであると思えます。私は今回のprimary endpointの結果のみならず、その後のsubanalysisにより、病型別の効果の差や、病巣への進展予防の可能性ある抗血小板薬との併用の有無による予防効果の相違などにも大変興味を持っており、是非多数の症例をエントリーさせていただきsubanalysisをも容易に行える状態を作り上げ、再発におびえる患者さん達に役立つデータが生まれる事を心から念じています。

日本脳卒中学会にも専門医制度を導入されましたが、単に症例・研究報告の文献数や学会出席回数のみならず、このような重要な試験に参加する事もレジスタの対象になるべきだと常日頃より私は考えており、また昨年公開しましたガイドラインで十分なエビデンスがない事を指摘した他の治療項目に比し、今後学会主導型の治療の導入も考えておりますので、また皆様方の協力を宜しくお願いします。

平成14年度にスタートし、平成15年3月に症例登録を開始しました本臨床試験J-STARSも、来年2月末日をもって予定の症例登録期間を終了致します。目標症例登録数3000例に1例でも近づけるためにも、さらなるお力添えをどうぞよろしくお願い致します。主任研究者 松本 昌泰、中央事務局一同

[1]

J-STARS News Letter

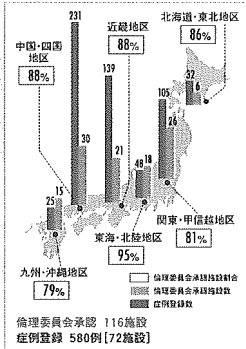
研究進捗状況

2005年10月28日現在

症例登録上位施設

Table listing top facilities for case registration, including National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (32 cases) and Maruichi University (31 cases).

J-STARS進捗状況



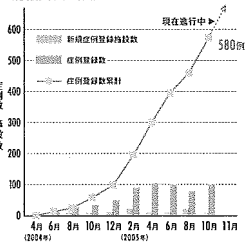
Summary statistics: 135協力施設, 81施設 高強度CER, 63施設 頸動脈エコー.

第3回表彰

(2005年7月~9月多数症例登録賞)

Table of award winners for the 3rd round, listing hospitals like Tokyo Hospital and their respective case counts.

症例登録数の推移



Summary statistics: 60施設 頸動脈エコー認定施設, 178名 頸動脈エコー認定者数.

[2]

J-STARS News Letter

特集

J-STARSの統計学的意義の再確認

富山大学 統計・情報科学 折笠 秀樹

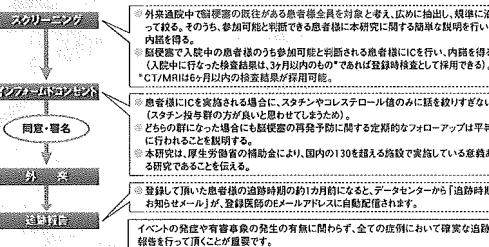
J-STARSは統計的に大変意義の高い臨床試験です。市販後調査とは全く違うものです。

- 1) RCTという臨床研究の水準ではトップの研究手法を採用している点
2) 3000例という大規模臨床研究であり、その結果の信頼性(精度)が高い点
3) 平均で5年間の追跡を計画しており、長期観察による情報量が多い点

という3つの意義がありますが、以下のことを留意しないと成功できません。まず、目標の3000例達成するのが一問一答です。次は、途中で脱落を越えたいです。来院しなくなっても脱落ではなく、患者様と連絡がつかなくなったら脱落です。脱落中止・再開は起こってもよいが、転帰だけは毎年調査してください。服薬状況調査も大切です。

症例登録のポイント

本研究J-STARS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、日本人に最も適切な、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ます。



エンドポイント、イベントが発生した場合 各追跡時期のWebCRFでイベント報告 重要な有害事象が発生した場合 ①「直轄有害事象発生連絡シート(通報)」発生後3日以内に中央事務局へ(電話、FAXでも可) ②「直轄有害事象に関する報告書」発生後15日以内に主任研究者へ(署名、捺印、郵送で) ③ イベントにあてはまる場合には、各追跡時期WebCRFでイベント報告

[3]

J-STARS News Letter

お知らせ

●平成17年度J-STARS東日本推進会議を開催しました。

【対象】→ 東日本地区責任医師、業務推進医師、研究協力医師、CRC
【出席者】→ 39名
【内容】→ 研究の進捗状況報告、東日本の地区推進委員の先生方への御挨拶、試験者スクリーニングと追跡報告のポイントの説明、特別講演:京都第二赤十字病院本庄正先生「厚達投薬の内幕」



●平成17年度J-STARS推進会議・全体会議を開催致します。

(詳細は11月中旬にご案内をお送りさせていただきます)
日時:平成18年1月21日(土)12:30~17:00
場所:大阪ワトロードセンタービルディング2F WTCホール

●J-STARSではCRCの派遣につきまして準備が整いました。

この度の派遣CRCは民間企業へ委託致しますが、詳しくはお送りしたメールを御確認ください。事務局へお問い合わせ下さい。
【CRCの主な業務内容】
(1)スクリーニングの補助、(2)インフォームドコンセントの補助、(3)登録受付の補助、(4)登録時検査の補助、(5)追跡調査時検査の補助、(6)Webシステム操作の補助など

●J-STARSの臨床試験登録が完了しました!!

J-STARSの広がり、生医学雑誌への論文のアフターアップが可能になること、本研究がICMJEの条件を満たす臨床試験であることを目的として9月3日にJ-STARS本試験および2つのサブスタディの臨床試験登録を完了しております。
\* UMIN臨床試験登録システム (UMIN-CTR)
ICMJE (生医学雑誌への投稿のための統一規定)の条件を満たす URL: http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm
国際的にはNIIHの支援を受けている URL: http://www.clinicaltrials.gov/

●予備調査 (J-STARS-L) の第2回追跡報告をお取り致します。

多くの先生方に多大なるご協力を頂きましたJ-STARS-Lが8月末に症例登録期間を終了し、10月1日から第2回追跡調査を開始しております。締め切りが11月30日までとなっておりますので、ご参加頂きました先生は必ず、ご報告をお取り致します。
予備調査委員 小林 祥泰 野村 栄一

発行: J-STARS中央事務局

平成17年度厚生労働省科学研究費補助金(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強度降脂薬HMG-CoA還元酵素阻害薬の予防効果に関する研究: J-STARS」
主任研究者: 松本昌泰 (広島大学大学院脳神経内科学 教授)
中央事務局: 郡山道男 (広島大学大学院脳神経内科学 助教)
広島大学大学院脳神経内科学
〒734-8551 広島市南区西1-2-3 TEL.082-257-5201 FAX.082-505-0490
E-mail:jstars-office@umin.ac.jp

[4]

**J-STARS** 2006年1月31日現在

## J-STARS News Letter NO. 5

Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke

---

**TOPICS**

▶ 研究者執筆 ▶ 研究進捗状況 ▶ 特集 ▶ お知らせ

\*プロトコルの重要性:仕掛け人からのメッセージ

### EBM推進におけるJ-STARSの役割

足利赤十字病院 院長 福内 靖男



ガイドラインについては種々の議論がなされている。とくに、乏しいエビデンスでは有用なガイドラインは作れないという反省である。過去のガイドラインは専門家の主観的・直感的意見によるもの(Black Box法)と専門家集団の同意に基づくもの(同意形成法)であった。最近臨床的エビデンスに基づくべきであるとされ、さらにエビデンスのレベル(質)が重視されている。本邦におけるEBMの本格的導入は1997年の厚生省(当時)の検討会の意見に端を発し、1999年にEBM推進の一方策として診療ガイドラインの策定と報告された。そこで、厚生省は優先順位をつけて主要50疾患を挙げ、これらの治療ガイドライン研究班を順次立ち上げて策定することとした。1999年度に高血圧症と5疾患、2000年に私が班長を務めた脳梗塞を含む7疾患の研究班が立ち上げられた。しかし、この目標は計画半ばで足踏みもしている。その最大の理由は各種治療の有効性に関するレベルの高いエビデンスの不足、とくに日本人におけるエビデンスの欠如である。そこで、ガイドライン策定よりもエビデンスの蓄積が先決であることが認識され、また厚労省も官製ではなく医師あるいは学会主導の臨床試験を補助する方向にシフトした。この流れに沿って発足したのがJ-STARSであると理解している。

5学会合同で発表した脳卒中治療ガイドライン2004では「脳卒中の再発予防に高血圧症のコントロールが推奨されるが、再発予防に有効か否かには未だ十分な科学的根拠はない」とされており、厚生省連で策定した脳梗塞治療ガイドラインにおける推奨文の約半数は「行うことは考慮してもよいが、十分な科学的根拠はない」とせざるを得なかった。

医師主導の治療に必要なインフラの整備は種々の面で未だ不十分である。このような状況下で進行しているJ-STARS班のご努力に敬意を表するとともに、一日も早い試験の完了と科学的根拠によるガイドラインの充実を願っている。

試験実施期間が2007年2月28日までに延長となりました。

研究協力者の先生におかれましては、より一層のご協力をお願い致します。



[1]

**J-STARS News Letter** 2006年1月26日現在

### 研究進捗状況

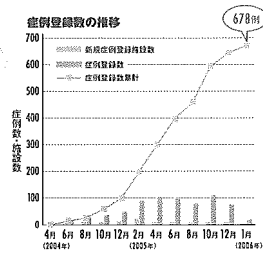
**目標症例数30症例達成施設**

施設名	症例登録数
横山病院	34例
国立循環器病センター	32例
松山市民病院	32例
聖マリアンナ医科大学	30例
京都第二赤十字病院	30例

**J-STARS症例登録上位施設**

施設名	症例登録数
1 医療法人微風会ビハラ花の里病院	27例
2 中国労災病院	25例
3 岡山旭東病院	23例
4 おおき脳神経外科病院	18例
5 中村記念病院	18例
国立病院機構香川県医療センター	17例
大塚大学医学部研究科	16例
脳神経センター大田記念病院	16例
洛和会青羽病院	16例

**症例登録数の推移**

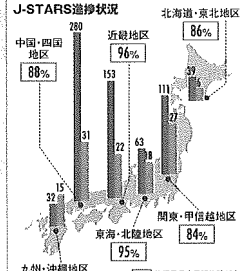


678例

**研究協力施設数** 135施設

**補助員エコー認定者数** 180名

**J-STARS進捗状況**



中国・四国地区 80%  
近畿地区 96%  
九州・沖縄地区 79%  
北海道・東北地区 86%  
関東・甲信越地区 84%  
東京・北陸地区 95%

倫理委員会承認 119施設  
症例登録 678例(84施設)

**臨床データ蓄積率化の手順**

- SRL外注システムでの採血
- 採血資料入力 (採血内容、採血者の氏名、年齢、性別、医師の氏名、採血日、カルテ番号)
- SRL外注
- SRLより採血データ送付
- Webにてデータ入力

1) 調査項目選択  
2) 生化学検査選択  
3) T.Chol, HDL-C, LDL-C値入力  
※検査項目はSRLより提供された項目に限り入力可能

※正確な追跡調査・報告をお願いします。  
※SRL外注システムのない施設・期限(約10ヶ月)の切れている施設は中央事務局までご連絡ください。


[2]

**J-STARS News Letter**

### 特集

#### プロトコルの重要性:仕掛け人からのメッセージ

国立循環器病センター内科脳血管部門 部長 藤松 一夫



J-STARS研究スタートから4年、症例登録開始から5年が過ぎようとしています。この間の経緯は平成16年度最終研究報告書に詳しいもの、研究仕掛け人については書かれていません。当初は、「抗血小板薬に匹敵するスタチンの脳梗塞再発予防効果」が疑問になり始めたことで、国内でも検討が必要と考えられていました。「採血は早くても数年後」との気持ちで筆者が提案した「スタンと脳卒中再発予防」に関する投稿を厚生労働省ホームページ上に見つけた時は大変驚きました。思いもよらず、チームは家庭医のもの、総人数で1~2割増、広島大学に本数増に電話を入れ、「重要性を理解できて、採血に必要な人と研究費に必要なり行動力を持ちました先生だけ、自分も全面的に協力するから、ぜひ主任研究者として充実に欲しい」と口説き落としました。

当初の横田千島医師の援助でプロトコル原案(初版)を作成したのはその年の10月。症例登録基盤となる長期再発率は従前の原著論文データを用いた(Cerebrovasc Dis 2004)。以後6回の改訂を経て、プロトコルが完成したのは翌年の12月でした。研究計画の良し悪しで全てが決まるわけではないものの、研究の質、意欲を左右する最も重要な要素に違いはありません。立案の原動力には立派な設計図の存在が前提です。あとは、十分な採血資金と採血の人工工を確保、さらに手続も工事も停止できません。

最近症例登録数も上がっていますが、本年2月まで3,000例という当初目標の達成は絶望的な状況です。倫理委員会審議に長期間を要した施設も多く、他の治験との競合など無理なためも多々あります。2005年11月4日のプロトコル委員会での議論の末に、登録期間の1年延長と追跡期間の半年延長が決定されました(症例追跡完了は2010年9月31日)。今、「日本の脳卒中臨床研究に後はない」と思いを込めています。

**重篤な有害事象発見!!**

① ② ③ を行った後  
④ WebCRF入力

3日以内 FAX or TEL  
① 主任研究者に報告

15日以内  
② 主任研究者と  
監査医の  
長に原稿を郵送

**イベント報告**

1. TIAを含む全ての脳卒中の発症・再発  
2. 心筋梗塞  
3. 全血算数値  
4. 全死亡  
5. 全入院

① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭ ⑮ ⑯ ⑰ ⑱ ⑲ ⑳ ㉑ ㉒ ㉓ ㉔ ㉕ ㉖ ㉗ ㉘ ㉙ ㉚ ㉛ ㉜ ㉝ ㉞ ㉟ ㊱ ㊲ ㊳ ㊴ ㊵ ㊶ ㊷ ㊸ ㊹ ㊺

重篤な有害事象に  
関する報告書

1. 死亡  
2. 死亡につながるおそれ  
3. 治療入院・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1~5に準じて重篤なもの  
7. 後世代における先天性の疾病または異常

① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭ ⑮ ⑯ ⑰ ⑱ ⑲ ⑳ ㉑ ㉒ ㉓ ㉔ ㉕ ㉖ ㉗ ㉘ ㉙ ㉚ ㉛ ㉜ ㉝ ㉞ ㉟ ㊱ ㊲ ㊳ ㊴ ㊵ ㊶ ㊷ ㊸ ㊹ ㊺

[3]

**J-STARS News Letter**

### お知らせ

● J-STARSプロトコル会議  
平成17年11月14日/大阪  
【対 象】 プロトコル委員  
【出席者】 7名

● 一般向け成果発表会を開催しました。  
平成17年12月17日/広島国際会議場  
【対 象】 一般市民、医療関係者  
【出席者】 106名

● イベント評価委員会  
平成18年1月13日/メールにて開催  
【対 象】 イベント評価委員(随時イベント)  
【出席者】 5名

● イベント評価委員会  
平成18年1月15日/大阪  
【対 象】 イベント評価委員(随時イベント)  
【出席者】 9名

● 平成17年度J-STARS全体会議  
平成18年1月21日/大阪  
【対 象】 運営委員、責任医師、実施担当医師、研究協力医師、CRC  
【出席者】 92名

● 外部CRCの選定を実施しています!  
さらなる症例登録にむけて以下の内容で外部CRCの選定を実施しています。  
【対 象】 J-STARS参加施設(施設/5~10施設)  
【内 容】 スクリーニング、インフォームドコンセント補助、登録・追跡報告のWeb入力、試験者のスケジュール管理、有害事象報告等事務作業

※本件に関するお問い合わせは、J-STARS中央事務局までご連絡をお願いします。

**発行: J-STARS中央事務局**

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血圧治療薬HMG-CoA還元酵素阻害薬の予防効果に関する研究: J-STARS」  
主任研究者: 松本昌泰(広島大学大学院脳神経内科学 教授)  
中央事務局: 郡山道男(広島大学大学院脳神経内科学 助教授)  
広島大学大学院脳神経内科学  
〒734-8551 広島市南区段1-2-3 TEL.082-257-5201 FAX.082-505-0490  
E-mail: jstars-office@umin.ac.jp

[4]

# Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke (J-STARS)

## Official trial title: Secondary prevention of HMIG-CoA reductase inhibitor against stroke



Masayasu Matsumoto, Tatsuo Kobriyama, Ejichi Nomura, Toshiho Ohtsuki,  
Yoji Nagai,  
Kazuo Minematsu,  
Hideki Origasa,  
for the J-STARS collaborators

Hiroshima University, Hiroshima,  
Translational Research Informatics Center, Kobe,  
National Cardiovascular Center, Osaka,  
Toyama University, Toyama, Japan



### RATIONALE

- Inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A(HMG-CoA) reductase can decrease serum cholesterol concentration, stop progressive atherosclerosis and inflammatory conditions, enough to decrease the incidence of not only heart attack but also stroke in the patient with ischemic heart disease [1,2].
- Statin demonstrated primary prevention against stroke in the hyperlipemic patients, however, never showed secondary prevention of stroke [3].
- The present study hypothesizes if pravastatin prevents recurrent stroke in the ischemic stroke patients with safety.

### References:

- White HD, et al. Pravastatin therapy and the risk of stroke. *New Eng J Med* 343:317-326, 2000.
- Pfeim JF, et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. *Circulation* 99: 216-223, 1999.
- Sever PS, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLL): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 361: 1149-1158, 2003.

### PRAVASTATIN

- Selective and competitive inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A(HMG-CoA) reductase, that can decrease biosynthesis of cholesterol in the liver and small intestine.

### DESIGN

- A multi-center, prospective, randomized, open labeled, blinded-endpoint, active controlled study.

### POPULATIONS STUDIED

- Any patients age 45-80 years old with ischemic stroke after 1 month to 3 years from onset.
- Diagnosed as hyperlipidemia with the total cholesterol concentration of 180-250mg/dl under no prescription of statin in the recent 30 days.
- Exclusion criteria includes, (1) Cardogenic embolism and ischemic stroke of other determined or undetermined cause according to the TOAST criteria, (2) other cerebrovascular diseases, (3) acute stroke, (4) Hemorrhagic disorders, (5) Liver or renal disorders, (6) Cancer, (6) scheduled operation.
- Above enrolled criteria were determined by a preliminary study called J-STARS-C (J-STARS-C cross-sectional) [4].

### SAMPLE SIZE

- 3000 patients planned in multi-center.

### INTERVENTION

- Patients will be randomized into either group receiving pravastatin 10mg/day or control group without any statins

### SUBSTUDY-1: J-STARS echo

- Title: Effect of pravastatin upon carotid intima-media complex thickness (IMT) in the post-stroke patients with hyperlipidemia during the J-STARS.
- Rationale: Carotid ultrasound can reveal the IMT, enough to be a marker of atherosclerosis as well as a risk factor of any vascular event.
- Intervention: This substudy of J-STARS will observe the temporal profile of the common carotid IMT prospectively in the patients with prescription of pravastatin and the control, with consequence of recurrent stroke.
- Primary outcomes: mean and maximum IMT
- Secondary outcomes: (1) plaque score, (2) plaque number, (3) recurrent stroke

### TRIAL STATUS

- J-STARS started from March 2004.
- 709 patients have been recruited from 86 centers to date.
- Enrollment is expected until the end of February 2007.

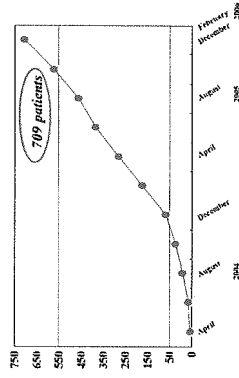


Figure Recruitment graph

### SUBSTUDY-2: J-STARS hsCRP

- Title: Effect of pravastatin on serum high sensitive CRP (hsCRP) in the post-stroke patients with hyperlipidemia during the prospective study of J-STARS.
- Rationale: Serum hsCRP is an independent marker of cardiovascular events on the other coronary risk factors. Pravastatin may get enough anti-inflammatory effects beyond cholesterol lowering to reduce cardiovascular events
- Intervention: This substudy examined if pravastatin can decrease serum hsCRP of the J-STARS-recruited patients in parallel with a decrease in stroke recurrence.
- Primary outcomes: serum high sensitive CRP
- Secondary outcomes: recurrent stroke

### OUTCOME MEASURES

- Primary endpoints: any cerebrovascular events, including TIA
- Secondary endpoints: (1) events of ischemic stroke or hemorrhagic stroke, (2) any cardiovascular events, (3) myocardial infarction, (4) any cerebrovascular and cardiovascular events, (5) death of stroke, (6) death of cardiovascular events, (7) death of all causes, (8) admission to the hospital, (9) activity of daily living by modified Rankin score and Barthel index, (10) dementia and cognitive impairment.

### STATISTICAL ANALYSIS

- The Kaplan-Meier survival method, log-rank test and Cox proportional hazard model are to be applied
- An independent Data and Safety Monitoring Board performs interim analyses

### SPONSERS

- The Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare

### CONTACTS

#### Principal Investigator:

- MASAYASU MATSUMOTO, MD, PhD, Professor and Chairman, Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical Sciences
- e-mail: jstars-office@umin.ac.jp
- Website: <http://jstars.umin.ac.jp> (Japanese)

### REFERENCE

- Nomura E, Kobriyama T, Matsumoto M, Kobayashi S and Japan Standard Stroke Registry Study (JSSRS) Group. Clinical characteristics of first-ever atherothrombotic infarction or lacunar infarction with hyperlipidemia (J-STARS-C): an analysis of data from the stroke data bank of Japan. *Internal Medicine* 44:1252-1257, 2005.





広島大学大学院脳神経科学 柳山道男、横田寿典、野村崇一、大橋俊輔、松本昌彦  
 先端医療振興財団臨床研究情報センター 永井洋志、堀島賢典  
 国立循環器病センター内科脳血管部門 横田千晶、嵯峨一夫  
 J-STARSプロトコル委員会 内山真一郎、井林龍郎、折登秀樹



虚血性脳卒中患者においてHMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)の脳卒中再発予防効果を検証し、日本人における新しいエビデンスを確立することを目的として研究者主導の大規模臨床試験(Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke, J-STARS)を企画した。

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、認知症予防効果を持つことが報告されており、心血管疾患の予防におけるその潜在的有用性が注目されている。実際、過去の臨床試験では本薬が冠動脈疾患の発症や再発の抑制に有用であることが示され、また、欧米で実施された臨床試験において、冠動脈疾患患者では脳卒中の相対危険度も20~30%低下させることが報告された。

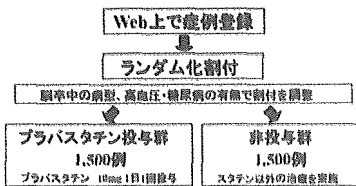
しかし、既に脳卒中を発症した患者における同薬の再発予防効果は明らかでなく、冠動脈疾患や脳卒中の発症率および生活習慣が異なる日本人に欧米人のデータが当てはまるか否かは不明である。また、これまでの研究では発症した脳卒中病型も明らかにされていない。

これらの背景をふまえ、われわれはスタチンの脳卒中再発予防における有効性と安全性を検証するためのランダム化比較試験を企画した。

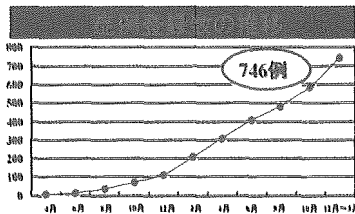
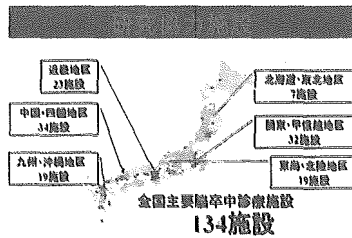
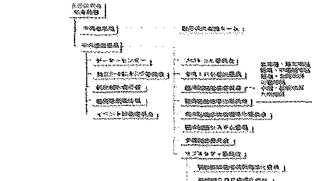
- 研究者主導型の多施設共同大規模臨床試験
- 無作為化非盲検比較試験
  - FRONTIER (前向き、無作為、オープン、エンドポイントプライマリ)デザイン
- 比較対照の設定
  - プラバスタチン服用群(10mg)
  - スタチン非服用群
- 目標症例数: 3,000例

- 発症後1ヶ月-3年の心原性脳高検症を除く虚血性脳卒中患者
- 高脂血症と診断されている
- 総コレステロール値が180-240mg/dl
- 年齢が45-80歳

これらの選択基準は横断的予備調査研究(J-STARS-Cross-sectional, J-STARS-C)1)によって規定された。



- 症例登録期間: 3年間
- 症例追跡期間: 5年間(平均)



- 測定値の正確性、判断基準の充足性、国際的な互換性を目的
- 脂質検査の標準化
  - SRIに検査費経: 13施設、自動読測定: 2施設
  - 国際的な標準化プログラム(CDC/CRI/NIH)によるF-Chol, HDL-C, total LDL-C, Cholの標準化
- 高感度CRP検査の標準化
  - SRIに検査費経: 80施設、自動読測定: 1施設
  - J-STARSプロトコルによる高感度CRPの標準化標準化実施結果: 参加施設の98.6%の自動読測定が、脂質・高感度CRPとともに、SRIもしくは自動読測定値を受けて実施されている。

検査項目	検査方法	標準化	実施率
SRI	13施設	98.6%	98.6%
F-Chol	13施設	98.6%	98.6%
HDL-C	13施設	98.6%	98.6%
total LDL-C	13施設	98.6%	98.6%
Chol	13施設	98.6%	98.6%
高感度CRP	80施設	98.6%	98.6%

- 主要エンドポイント
  - 脳卒中再発 (TIA含む)
- 副次エンドポイント
  - 各脳卒中病型の新規発症
  - 心筋梗塞、心血管事故
  - 脳卒中死、心血管死、全死亡、金入院
  - 脳卒中関連項目
    - 日常生活自立度: modified Rankin Scale (mRS)
    - 日常生活機能障害度: Barthel Index (BI)
    - 認知症の有無: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV-R (DSM-IV-R)
    - 認知症の程度: Clinical Dementia Rating (CDR)
    - 認知機能低下度: MMSE

- 高感度CRP検査研究
  - 虚血性脳血管障害患者において、スタチンが 高感度CRP濃度へ及ぼす影響を調べる

症例登録数: 577例(目標症例数: 1300例)  
 参加施設: 79施設

- 頸動脈エコー検査研究
  - 虚血性脳血管障害患者において、スタチンが 総頸動脈内中膜厚へ及ぼす影響を調べる

症例登録数: 465例(目標症例数: 800例)  
 参加施設: 62施設

- 頸動脈エコー検査の標準化
  - 超音波検査装置: 7.5MHz以上、VHS<sup>2</sup> 4種程度
  - 検査担当者: 年齢50歳以上検査を実施し、1名1名認定
  - 検査担当者の技量認定
    - エコー測定(11項目)をビデオテープに録画
    - エコー読取時期に適合
    - 認定書の発行

- スタチンの 脳卒中再発予防のみではなく、認知症発症予防、日常生活能力障害の進行予防、頸動脈エコー検査で示される動脈硬化の進展抑制や高感度CRP検査で測定される炎症反応の抑制効果を明らかにすることを企画した。

- 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およびイベント評価委員会を独立して設置した。
- 生物統計専門家による科学的根拠に基づいた目標症例数の設定や統計解析手法の決定を行った。
- 症例登録・報告はすべて Webを用いるシステムを構築した。
- 測定値の正確性、判断基準の充足性、国際的な互換性を目的として脂質検査と高感度CRP検査の標準化を実施した。
- 頸動脈エコー検査の技量認定を行い、頸動脈エコー検査の標準化を実施した。

- このように、質の高いエビデンスを確立するための国際標準レベルの効率的で高品質の臨床試験の実施体制を構築し、症例登録・追跡調査を順調に実施できている意義は大きいと考える。
- 本研究を完成させることにより日本人における根拠に基づいた脳卒中再発予防の効果的な治療法が確立されることが期待される。

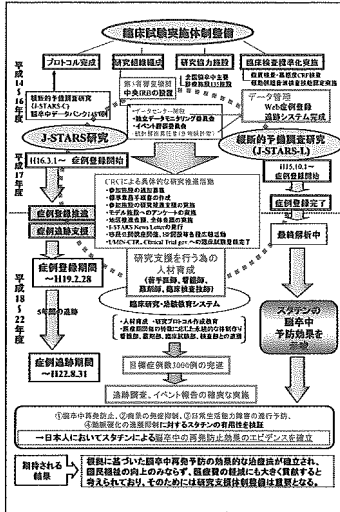
1) Nomura E, Kubhryama T, Matsumoto M, Kobayashi S and Japan Standard Stroke Registry Study (JSRRS) Group: Clinical characteristics of first-ever atherothrombotic infarction or lacunar infarction with hyperlipidemia (J-STARS-C): an analysis of data from the stroke data bank of Japan. Internal Medicine 44:1262-1267, 2005.

- 寄託研究員: 松本昌彦
- プロトコル委員: 堀島賢典, 永井洋志, 嵯峨一夫, 16か4名
- 独立データモニタリング委員: 山田誠典委員, 横田千晶委員, 16か4名
- イベント評価委員: 内山真一郎委員, 野々木隆樹委員, 16か4名
- 統計解析委員: 折登秀樹
- 倫理委員: 井川一夫委員, 16か4名
- 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
- 頸動脈エコー検査標準化実施委員: 井川一夫, 横田千晶, 16か4名
- 頸動脈エコー検査標準化実施委員: 井川一夫, 横田千晶, 16か4名
- 予備調査委員会: 小杉博之, 16か4名
- 頸動脈エコー検査標準化実施委員: 山崎博之委員, 16か4名
- 高感度CRP検査標準化実施委員: 中村裕一, 16か4名
- 研究費交付: 寄託: 柳山 道男, 嵯峨 一夫, 山崎 博之, 伊藤 寛, 基谷川 康弘, 16か4名(目標症例数の3割程度達成した施設の実績等を重視し)

引き続き積極的な症例登録と測定値の正確な取得を期待します。結果の開示から新薬と換薬を管理したいことをお祈りします。

# 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大規模臨床試験の実施体制整備

広島大学大学院 脳神経内科学  
 橋田 寿美、郡山 達男、児玉 仁美、住田 裕美、野村 栄一、山下 拓史、大槻 俊輔、松本 昌泰  
 臨床研究情報センター  
 永井 洋士、松山 琴音

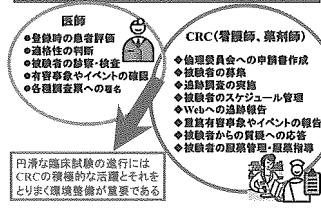


## 大規模臨床試験の問題点と現状

- 臨床研究に対する国の予算の充実
  - 市販後臨床試験への規制緩和
  - CRCの育成・定着化
  - 国、大学による臨床試験施設の設定
  - 国民へのEBMの普及
- 日本における大規模臨床試験のあり方—国際共同研究PROGRESSより抄録

本臨床試験における実施状況  
 > 資金・・・厚生労働科学研究費補助金にて実施  
 > CRC、臨床試験施設・・・本臨床試験のためのCRCを養成し、研究支援を行うと同時に、院内の臨床試験部にも協力を依頼  
 > 市民への周知・・・ホームページ、リーフレット、ポスター

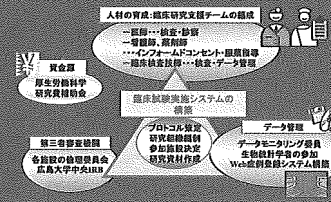
## 研究進行におけるCRCの役割



## 研究目的

虚血性脳卒中患者において、HMG-CoA還元酵素阻害薬の再発予防効果と安全性を検証し、脳卒中予防における同薬の意義を確立することを目的とした研究者主導の大規模臨床試験(J-STARS)の実施体制を整備する

## 方法



## 研究支援チームの編成

- 研究支援チームの編成
  - 若手医師、医師2名
  - 臨床研究協力者：看護師1名、薬剤師1名
  - その他、臨床検査技師1名
- 研究支援チーム会議
  - 定期的に開催し、臨床試験の支援および推進のための実施計画を検討し、資料を作成した。
  - 会議の開催回数
    - 平均2回/月

## 研究支援チームによる支援内容(1)

- ### 臨床試験実施システムの整備
- 独自の周到かつ綿密なプロトコルの策定
  - 生物統計家、データモニタリング委員、イベント評価委員などが独立した研究組織の編成
  - 標準業務手順書の作成(独立データモニタリング委員会、イベント評価委員会)
  - 参加施設の選定
    - 目標は120施設で現在135施設が参加
    - 中央臨床試験審査委員会(IRB)システムの構築

本臨床試験(J-STARS)の実施体制を整備する目的で、医師に加えて看護師、薬剤師から構成される研究支援チームを編成した。同時に、採血や各種臨床検査の実施には臨床検査技師との連携も図った。

## 研究支援チームによる支援内容(2)

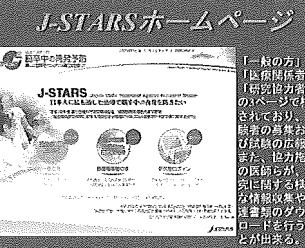
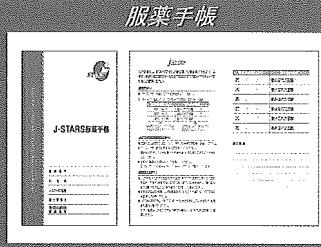
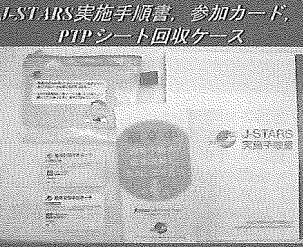
- ### 研究支援資料の作成・配布
- ポケット版プロトコル概用
  - J-STARS実施手順書、臨床試験参加カード、PIPシート回収ケース
  - 服薬手帳
  - Webシステム操作マニュアル
  - 被験者への感謝状
  - ポスター、リーフレット

## 研究支援チームによる支援内容(3)

- ### 研究広報活動の企画・実施
- 脳卒中市民公開講座
    - (平成16年度1回、平成17年度2回)
  - J-STARS地区推進会議
    - (平成16年度1回、平成17年度1回)
  - J-STARS全体会議・研究会
    - (平成16年度1回、平成17年度1回)
  - ホームページの開設
    - URL: <http://jstars.hiroshima-u.ac.jp/>
  - J-STARS News Letterの発行(年4回)

## 研究支援チームによる支援内容(4)

- ### 検査値の標準化実施支援
- 脂質(LDL-C, HDL-C, TG, ApoB, ApoA)の標準化
    - 国際的な標準化プログラム(CDC/CELI)に準じて実施
    - SHUに検査委託(13施設)・自施設測定(2施設)
  - 高尿酸血症検査の標準化
    - J-STARS独自のプロトコルに則って実施
    - SHUに検査委託(10施設)・自施設測定(5施設)
  - 頸動脈エコー検査の標準化
    - 超音波検査装置が5MHz以上、VMS-74採用施設
    - 検査担当者年間10回以上検査を実施している者



## 研究の意義と期待される結果

- 臨床研究支援チームを育成し、研究者主導の多施設共同大規模臨床試験の実施体制を確立できたことの意味は大きいと思われる。
- 本実施体制の円滑な運用により、根拠に基づく脳卒中再発予防法の確立促進と医療費の軽減への貢献が期待される。



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)*

研究組織

(H18. 3. 31 現在)

## 主任研究者

松本昌泰 広島大学大学院脳神経内科学 教授

## 共同研究者

北 徹 京都大学大学院医学研究科 副学長・理事  
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講座 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神経内科 副院長  
北川一夫 大阪大学大学院医学系研究科内科学 講師

## 研究協力者

米澤久司 岩手医科大学医学部神経内科学講座 講師  
古川 裕 京都大学大学院医学研究科循環器内科学 助手  
堤由紀子 東京女子医科大学医学部神経内科学 講師  
横田千晶 国立循環器病センター内科脳血管部門 医長  
山本晴子 国立循環器病センター臨床研究開発部 臨床試験室長  
北園孝成 九州大学大学院医学研究院病態機能内科学 講師  
後藤 淳 東京都済生会中央病院神経内科 医長  
寶學英隆 大阪大学大学院医学系研究科内科学 助手

## 中央事務局

広島大学大学院脳神経内科学

〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3

電話 082-257-5201、FAX 082-505-0490

郡山達男 広島大学大学院脳神経内科学 助教授

大槻俊輔 広島大学病院脳神経内科 講師

山下拓史 県立広島病院神経内科 医長

野村栄一 広島大学大学院脳神経内科学 助手

橋田寿美 広島大学大学院脳神経内科学 研究員

## 中央 IRB 担当委員

木平健治 広島大学病院薬剤部 教授

池田博昭 広島大学病院臨床試験部 臨床試験支援室長

川上由育 広島大学病院臨床試験部 助手  
三宅勝志 広島国際大学薬学部薬学科医療薬学 助教授

#### プロトコル委員

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 副研究事業統括  
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内科脳血管部門 医長  
内山真一郎 東京女子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

#### 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 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

#### イベント評価委員

\* 委員長 内山真一郎 東京女子医科大学医学部神経内科学 教授  
\*\* 副委員長 野々木宏 国立循環器病センター心臓内科 部長  
\* 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 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経外科 教授  
\* 委員 棚橋紀夫 埼玉医科大学神経内科 教授  
\*\* 委員 野原隆司 財団法人田附興風会医学研究所北野病院循環器内科  
副院長・内科統括部長  
\*\* 委員 平山篤志 大阪警察病院循環器科 心臓センター部長  
\* 委員 奥田 聡 国立病院機構名古屋医療センター神経内科 部長

\*：脳イベント評価委員， \*\*：心イベント評価委員

#### 統計解析責任者

折笠秀樹 富山大学統計・情報科学 教授

倫理監査責任者

甲斐克則 早稲田大学大学院法務研究科 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 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

推進委員

委員長

篠原幸人 国家公務員共済組合連合会立川病院 院長

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 医療法人医仁会中村記念病院脳神経外科 部長

寶金清博 札幌医科大学医学部脳神経外科 教授

鈴木明文 秋田県立脳血管研究センター脳卒中診療部

副病院長・脳神経外科学研究部長

長田 乾 秋田県立脳血管研究センター脳卒中診療部 神経内科学研究部長

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

北川泰久 東海大学医学部付属八王子病院神経内科 教授・病院長

棚橋紀夫 埼玉医科大学神経内科 教授

鈴木則宏 慶應義塾大学医学部神経内科 教授

東海・北陸地区

祖父江元 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学 教授

山本纈子 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院 院長

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 富山大学附属病院脳神経外科 教授

近畿地区

吉峰俊樹 大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学・脳卒中センター 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



山本康正 京都第二赤十字病院脳神経内科 部長  
柏木厚典 滋賀医科大学内科学講座（内分泌代謝内科） 教授  
福山秀直 京都大学大学院医学研究科附属高次脳機能総合研究センター教授

#### 中国・四国地区

小林祥泰 島根大学医学部附属病院 病院長  
永廣信治 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部脳神経外科 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・沖縄地区

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 国立病院機構九州医療センター脳血管内科 統括診療部長  
佐々木淳 国際医療福祉大学大学院臨床試験研究分野 教授  
橋本洋一郎 熊本市立熊本市市民病院神経内科 部長

#### 臨床試験システム委員

小林祥泰 島根大学医学部附属病院 病院長

#### 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  
目黒謙一 東北大学大学院医学系研究科高齢者高次脳医学 教授

#### 脂質検査標準化担当委員

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

#### 予備調査委員

委員長 小林祥泰 島根大学医学部附属病院 病院長  
委員 峰松一夫 国立循環器病センター内科脳血管部門 部長  
委員 棚橋紀夫 埼玉医科大学神経内科 教授  
委員 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  
委員 入江克実 国立病院機構 嬉野医療センター神経内科 医長  
委員 野村栄一 広島大学大学院脳神経内科学 助手

#### 高感度 CRP 検査標準化担当委員（サブスタディ）

委員長 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  
委員 北川一夫 大阪大学大学院医学系研究科内科学 講師

頸動脈超音波検査標準化担当委員（サブスタディ）

- 委員長 山崎義光 大阪大学大学院医学系研究科内分泌・代謝内科学 助教授  
委員 長束一行 国立循環器病センター脳卒中集中治療室 医長  
委員 万波俊文 香川大学医学部衛生・公衆衛生学 助教授  
委員 矢坂正弘 国立病院機構九州医療センター脳血管内科 医長  
委員 豊田一則 国立循環器病センター内科脳血管部門 医長

# 研究組織の役割

## 主任研究者

主任研究者は、臨床試験の運営と結果に責任を持ち、臨床試験を円滑に推進するために以下の業務を行う。

- 臨床試験を実施するために各種の委員会の設置と運営
- 研究協力施設の選定
- 試験実施計画書等各種書類、資料の作成及び改訂に関する決定
- 試験実施計画書の内容の細目について多施設間で一貫性を維持するための調整
- 試験中に生じた試験実施計画書の解釈上の疑義の調整
- 本研究全体に関する重要な情報（安全性及び有効性）の入手及び各種委員会への報告
- 集積されたデータの確認
- 定期的な会議の開催（キックオフ会議、運営会議等）
- 試験の継続または中止、終了の最終決定と試験終了の周知
- 緊急時の対応
- 臨床試験の総括

## 中央事務局

中央事務局は、研究の趣意や進捗状況に関しての広報活動および本研究全体の調整的役割を担い、研究の事務的処理を行う。主任研究者および研究協力者らの要請に基づき、以下の業務を行う。

- 試験実施計画書、同意説明文書、その他資料、マニュアル等の作成と各施設への配布
- 試験の進捗状況の広報
- 各委員会、会議の管理・運営（開催日程の調整、準備、資料作成）
- 研究参加施設、J-STARS データセンターとの間の情報交換、調整
- 各研究参加施設における研究実施・推進の支援や助言
- メーリングリストの管理・運営
- ホームページの管理・運営
- 補助金および助成金の経理事務

## プロトコル委員

プロトコル委員は、本研究のプロトコル案、説明同意文書案等を策定し、バイアスの検証等を定期的に行い、プロトコルの不備や変更・改訂の必要性を検討する。試験実施計画書や説明同意文書等に変更や改訂の必要性が生じた場合は、迅速な改訂を行い、中央事務局の協力のもと、各参加協力施設に周知する。

## 独立データモニタリング委員

独立データモニタリング委員は、第三者的立場から、プロトコルの科学的・倫理的妥当性について検討すると同時に、最終的な解析に必要な情報の整合性を評価し各施設の登録症例取り扱いを決定する。さらに、試験が適切に実施されているかどうかをモニタリングし、定期的評価を行い、必要な改善策等を主任研究者に勧告すると共に試験の継続、変更及び中止又は中断を提言する。中間評価によって安全性・有効性の観点から試験の継続が倫理的に問題であると判断された場合には、試験の中止・勧告またはプロトコルの改訂を主任研究者に勧告する。

## イベント評価委員

盲検化されたデータをもとにイベントの評価を行い、各施設でイベントが発生した場合、その施設への対応を的確に行う。必要な場合には、安全性に関してプロトコルの改訂、試験の継続・中止・中断を提言するとともに、他の参加施設への周知を行う。

## 統計解析責任者

統計解析責任者は、生物統計学の専門家として、本試験の統計解析に責任を持ち、プロトコルの統計学的評価に関する助言や、解析手法や症例の取り扱いに関して、データセンターにおける統計解析の指導を行う。

## 倫理監査責任者

倫理監査責任者は、本臨床試験の倫理的側面に責任を持つ。試験プロトコルの策定および同意文書の作成にあたって専門的立場から倫理的側面において助言・指導を行う。症例登録開始後、定期的に参加協力施設の状況把握を行うことによりプロトコルの遵守、参加患者様への倫理的配慮の実態を把握する。重要なプロトコル違反や倫理的問題等が明らかになった施設に対しては迅速な対応を行い、場合によっては研究施設からの除外を勧告する。

## データセンター

データセンターは、各参加協力施設における倫理申請承認後の施設登録および Web サイトのユーザー登録のシステムを整備し、主任研究者の指示の下、試験の進捗管理、症例の登録・割付業務、症例報告データの収集・管理、症例登録・報告に関わる問い合わせへの対応、Web サイトのセキュリティ管理、データベース固定および中間解析、最終解析の役割を担う。

## 地区推進委員

地区推進委員は、全国を 6 ブロックに分けて設置された地区推進委員会において、各地区における J-STARS 参加協力施設の中心となって症例登録状況の把握、症例登録の促進と症例追跡の推進活動を行い、J-STARS の目標症例数の達成を支援する。中央事務局の支援のもと、各地区内において、定期的に担当医師および臨床試験コーディネーター（CRC）、その他各地区における関連病院の医療従事者らを招集して地区推進会議を開催し、参加協力施設に積極的な研究参加と症例登録を呼びかける。同時に各施設での進捗状況を把握し、問題点の解決に努める。また、脳血管障害患者やその家族の方々を集めて市民公開講座などを開催し、市民への脳血管疾患や高脂血症に関する情報提供や J-STARS への積極的な参加、本研究の意義等について周知する。

## 臨床試験システム委員

臨床試験システム委員は、スタチン大規模臨床試験実行システムの構築を目的として、リアルタイムに登録情報が管理でき、参加施設に臨床試験の意義を認識させ、継続意欲を持たせることを目標に、独自のサーバーを設置してデータベース機能を持たせた Web サイト上に症例登録・報告のためのホームページの作成を立案・検討し、データセンター開設を支援する。

- 1) 参加施設における症例登録および追跡調査入力の省力化、参加施設での登録データの随時確認可能なデータベースシステム
- 2) 初期登録の適否判断、メールでの連絡や催促を行う自動化システム
- 3) 登録状況一覧システム（登録施設でも自分の登録した症例はすべて確認可。ネット上では施設名や ID を暗号化）
- 4) 登録状況周知システム（ホームページに自動集計し掲載およびメール配信）
- 5) 質問・意見・トラブル等双方向連絡システム、事務局情報掲示板
- 6) 追跡状況、エンドポイント到達例情報把握システム
- 7) 登録内容を印刷する機能

- 8) 登録後、確認ボタンのみでデータ固定し、改ざんを防止するシステム。その後間違いに気づいた場合の誤入力訂正システム（書き換え記録保存）
- 9) パスワード、通信の暗号化を含めたセキュリティの確保
- 10) 上記のメンテナンス体制の確保

## 高次脳機能検査標準化担当委員

本臨床試験では、HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）に痴呆の抑制効果があるか否かを判定するために、本試験の被験者の高次脳機能検査を定期的に行う。高次脳機能検査標準化担当委員は、その判定に適切な高次脳機能検査とその手技を検討し、各施設間における評価の差を最小限にとどめるために検査の標準化を行う。

## 脂質検査標準化担当委員

脂質検査標準化担当委員は、本臨床研究において重要測定項目である脂質（T-Chol、HDL-C、LDL-C）検査値の正確性と再現性の確保のために、参加協力施設における脂質検査の標準化の必要性を周知し、その実施を推進する役割を担う。国際脂質標準化ネットワークに参加する基準分析室である大阪府立健康科学センターの協力のもと、国際脂質標準化プログラムを適用して総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロールの測定精度の標準化を実施する。

## 中央 IRB 担当委員

中央 IRB 担当委員は、共同研究者および主任研究者らの要請に基づき、倫理審査機構が設置されていない施設での試験実施を審議するため、その審議を広島大学病院受託臨床研究審査委員会（広島大学病院 IRB）に依頼する中央臨床試験審査委員会（中央 IRB）システムを構築し、関連書類の管理、中央 IRB 審議手続き、中央 IRB 申請施設との連絡業務の役割を担う。