

## 目 次

0.	シェーマ	111
1.	目 的	112
2.	背景と根拠	112
3.	試験薬剤	112
4.	適格規準	113
5.	本試験で用いる脳卒中病型の定義と診断規準	114
6.	登録割付	117
7.	治療計画	117
8.	治療中止規準	118
9.	観察・測定項目	119
10.	研究カレンダー	122
11.	エンドポイントの定義	123
12.	統計学的評価	124
13.	研究期間	125
14.	症例登録	125
15.	症例報告	126
16.	被験者の安全を確保するための事項	127
17.	参考文献	129
18.	付随研究	130
19.	研究組織	130
20.	結果の発表と出版	134
21.	試験の終了	134
22.	プロトコルの承認	134
23.	プロトコルの変更	134

### 〔付録〕

重篤な有害事象発生連絡シート、重篤な有害事象に関する報告書

添付文書

患者さんへの説明文書・同意書・同意撤回書

症例登録と報告の書式（見本）

各種評価表〔NIHSS、modified Rankin Scale、Barthel Index、痴呆の診断規準  
（DSM-III-R）、臨床痴呆評価尺度（CDR）、MMSE〕

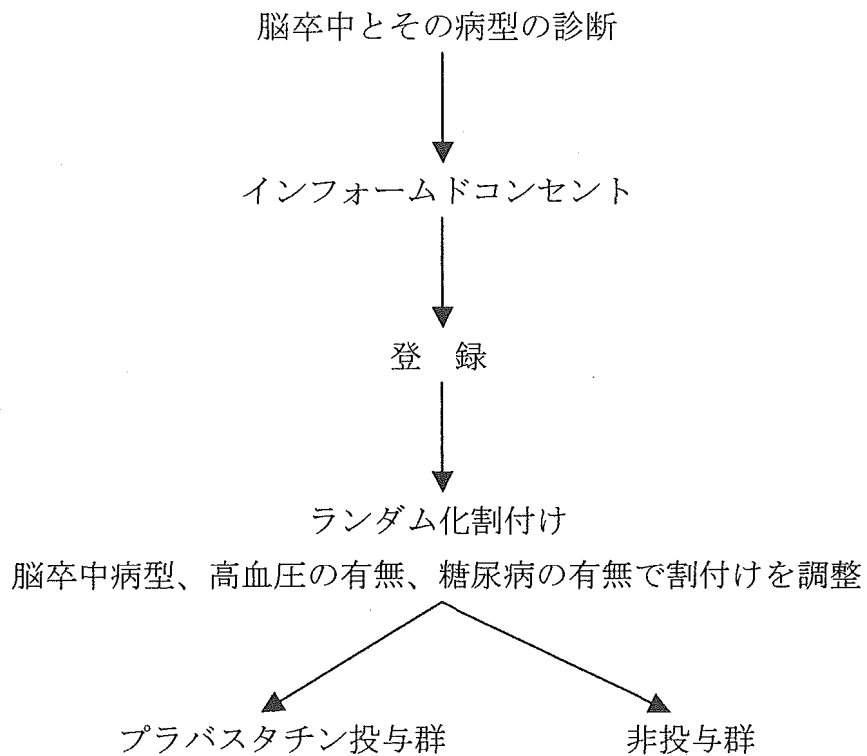
倫理委員会承認の報告書、新規ユーザー登録依頼書

## 0. シェーマ

目標症例数：3000 例

登録期間：3 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：脳卒中再発（TIA を含む）

副次エンドポイント：病型別脳卒中再発、心筋梗塞発症、全血管事故

脳卒中死、全血管死、全死亡、全入院、日常生活自立度

障害度、痴呆の有無と程度、認知機能低下度

## 1. 目的

虚血性脳卒中患者において 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) 還元酵素阻害薬の再発予防効果と安全性を評価し、脳卒中予防における同薬の意義を確立すること。

## 2. 背景と根拠

急速な高齢化が進行しているわが国において、脳卒中は主要な死因であるだけでなく、寝たきりや痴呆を含む要介護の原因疾患の第一位でもある。欧米を中心とする多くの研究により、抗血小板薬や抗凝固薬、降圧薬が虚血性脳卒中の予防に一定の効果を有することが示された<sup>1,2</sup>。しかしながら、その予防効果はとても満足のいくものではなく、新たな予防戦略の確立が望まれる。

HMG-CoA 還元酵素阻害薬は、強力な脂質低下作用に加え、動脈硬化抑制作用<sup>3</sup>、抗炎症作用<sup>4</sup>、痴呆予防効果<sup>5</sup>を有する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予防に有用であることが示され、冠動脈疾患患者では脳卒中の相対危険度をも 20～30%低下させることが報告された<sup>6-11</sup>。最近では、心血管危険因子を有する欧米人約 20,000 人を対象に、この種の薬剤が脳卒中発症の相対危険度を 27%減少させることが報告されている<sup>12</sup>。ただし、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、生活習慣が異なる日本人に欧米人のデータがあ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、我々は、HMG-CoA 還元酵素阻害薬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。

## 3. 試験薬剤（添付文書参照）

プラバスタチン

### a. 概要

プラバスタチンはコレステロール生合成系の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を特異的に阻害し、他の生合成段階には影響を与えない。また、プラバスタチンナトリウムは本酵素の基質である HMG-CoA と類似構造を有するため、HMG-CoA に対する作用は拮抗的である。その作用はコレステロール合成の主要臓器である肝臓、小腸に選択的であり、血清コレステロール値を速やかにかつ強力に低下させ、血清脂質を改善させる。水に溶解やすく、無水酢酸またはジエチルエーテルにほとんど溶けない。

#### b. 副作用

総症例 11,224 例中 329 例 (2.93%) に副作用が認められ、その主なものは発疹、下痢、胃不快感等であった。横紋筋融解症、肝障害、黄疸、血小板減少、ミオパシー、末梢神経障害、過敏症を含む重大な副作用の報告がまれにあるが、頻度は不明である。なお、欧米における臨床試験では、本薬による横紋筋融解症の発現は 9895 例中 0 例であった。

#### c. 薬理

添付文書に記載

## 4. 適格規準

### 4-1 選択規準

- 1) 心原性脳塞栓症以外の虚血性脳卒中と診断され、同意日に発症後 1 ヶ月以上 3 年以内であること
- 2) 同意日に年齢が 45 歳以上 80 歳以下であること
- 3) 高脂血症と診断されていること
- 4) 同意日前 30 日以内に HMG-CoA 還元酵素阻害薬を服薬していないこと
- 5) 同意日前 30 日以内に血清コレステロール値が 180mg/dl 以上 240mg/dl 以下であること
- 6) 外来通院が可能と判断されること
- 7) 本試験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) 特殊な原因による脳梗塞患者 (5-6 a.参照)
- 2) 冠動脈疾患を有し、かつ、HMG-CoA 還元酵素阻害薬の投与が必要と考えられる患者
- 3) 出血性素因、血液凝固異常あるいは出血性疾患 (脳出血、クモ膜下出血、活

- 動性消化性潰瘍など)を合併している患者
- 4) 血小板減少症を有する患者 (同意日前3ヶ月以内に血小板数 $\leq 10$ 万/mm<sup>3</sup>)
  - 5) 肝機能障害患者(同意日前3ヶ月以内にAST(GOT)またはALT(GPT)が100 IU/L以上)
  - 6) 腎機能障害を合併している患者 (同意日前3ヶ月以内に血清クレアチニン $\geq 2.0$ mg/dl)
  - 7) 試験期間内に手術予定がある患者
  - 8) 治療を要する悪性腫瘍を有する患者
  - 9) 他の臨床試験に参加している患者
  - 10) 担当医師の判断により、当試験への参入が不適切と考えられる患者

## 5. 本試験で用いる脳卒中病型の定義と診断規準

TOAST 分類<sup>13</sup>の規準に則って脳卒中病型を診断し(表1参照)、診断名にはNINDS 分類<sup>14</sup>の病型を用いる。

### 5-1 アテローム血栓性脳梗塞

主幹脳動脈やその皮質枝における動脈硬化性狭窄(>50%)や閉塞が原因で発症する脳梗塞。臨床症状には皮質障害(失語、無視、運動機能制限など)、或いは、脳幹や小脳の機能障害が含まれる。MRI/CT上、大脳皮質、小脳、脳幹、大脳皮質下に1.5cmを超える梗塞巣があり、かつ、超音波や血管撮影で50%を超える狭窄が頭蓋内外の動脈にあることが必要である。同時に、心塞栓源の存在は否定されていなくてはならない。従って、超音波や血管撮影の所見が正常ないし軽微な場合には本病型を診断してはならない。間欠性跛行や当該血管領域における一過性脳虚血発作(TIA)(5-7参照)の既往、頸動脈雑音、橈骨動脈の拍動消失は本病型の診断を支持する。

### 5-2 心原性脳塞栓症

心腔内に生じた塞栓が原因と考えられる脳梗塞。本病型の診断に際しては、必ず1つ以上の心塞栓源が同定されていなくてはならない。心塞栓源には、左房内血栓、持続性/突発性心房粗細動、陳旧性心筋梗塞、人工弁、静脈系塞栓源を有する心腔内右左シャントなどが含まれる(表2参照)。臨床症状やMRI/CT所見はアテローム血栓性脳梗塞に類似するが、頸動脈や主幹脳動脈に血栓や塞栓の原因となり得る病変があってはならない。心塞栓源を有し、他に脳梗塞の

原因が認められない患者も本病型に含める。複数の血管領域にわたる TIA や脳卒中、ないし、全身塞栓症の既往は本病型の診断を支持する。

### 5-3 ラクナ梗塞

古典的なラクナ症候群（pure motor, pure sensory, sensorimotor, ataxic hemiparesis, dysarthria-clumsy hand）を呈する脳梗塞で、皮質症状を呈してはならない。MRI/CT は正常、または、症状と合致する 1.5cm 未満の病変が脳幹部や大脳皮質下に存在することが条件である。ただし、心塞栓源や同側の頭蓋外動脈に 50%を超える狭窄があってはならない。糖尿病や高血圧の既往は本病型の診断を支持する。

### 5-4 脳出血

頭部 MRI/CT 上、大脳、小脳、脳幹部に血腫やその瘢痕を有し、その病変分布が患者の神経症状と合致することをもって診断する。ただし、塞栓性脳梗塞後にみられる出血性梗塞は本病型に含めない。

### 5-5 クモ膜下出血

突発する頭痛によって発症し、頭部 MRI/CT にてクモ膜下腔に血腫を認めることによって診断する。

### 5-6 その他の原因または分類不能の脳卒中

#### a. 特殊な原因による脳梗塞

椎骨動脈解離、線維筋性異形成、モヤモヤ病といった比較的まれな原因による脳梗塞、カテーテル検査や外科手術中に発症した脳梗塞など

#### b. 原因が特定できない脳梗塞

2つ以上の機序によって説明され得る脳梗塞、十分な検索がされたにも関わらず原因が不明の脳梗塞、十分な検索がされていない脳梗塞

#### c. 脳動静脈奇形に伴う頭蓋内出血

### 5-7 一過性脳虚血発作（TIA）

脳血管の障害に起因すると考えられる局所神経症状が突発し、それが 24 時間以内に消失するもの。臨床症状に基づいて（表 3 参照）、内頸動脈系 TIA または椎骨動脈系 TIA に分類する。ただし、MRI/CT 上の責任病巣の有無は問わない。また、表 4 に記した症状のみをもって TIA と診断してはならない。

表 1. TOAST 分類に準拠した各脳卒中病型の特徴

	AI	CE	LI	OT
臨床症状				
大脳皮質や小脳の機能障害	+	+	-	+/-
ラクナ症候群	-	-	+	+/-
MRI/CT 画像所見				
大脳皮質、小脳、脳幹、大脳皮質下の梗塞 >1.5cm	+	+	-	+/-
大脳皮質下、脳幹の梗塞 <1.5cm	-	-	+/-	+/-
その他の検査				
主幹脳動脈*狭窄(>50%)、または閉塞	+	-	-	-
心塞栓源	-	+	-	-
その他の検査異常	-	-	-	+

AI:アテローム血栓性脳梗塞、CE:心原性脳塞栓症、LI:ラクナ梗塞、OT:その他の脳梗塞

\*主幹脳動脈：内頸動脈または椎骨脳底動脈、前中後大脳動脈主幹部(A1, M1, P1)

表 2. TOAST 分類で示された心塞栓源

高危険度	機械弁、心房細動を伴う僧帽弁狭窄、心房細動 (lone Af 以外)、左心耳血栓、洞不全症候群、心筋梗塞 (4 週以内)、左室血栓、拡張型心筋症、左室壁運動の部分的消失、左房粘液腫、感染性心内膜炎
中危険度	僧帽弁逸脱、僧帽弁輪石灰化、心房細動を伴わない僧帽弁狭窄、左房内乱流 (smoke)、心房中隔瘤、卵円孔開存、心房粗動、lone Af、生体弁、非細菌性血栓性心内膜炎、鬱血性心不全、左室壁運動の部分的低下、心筋梗塞 (4 週以上 6 ヶ月以内)

表 3. TIA の分類 (NINDS 分類)

内頸動脈系	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 運動障害 (一側上下肢と顔面の一方または両者の脱力、麻痺、巧緻運動障害、構音障害)</li> <li>2. 両眼視力が正常例での一眼の全部または部分的視力消失 (一過性黒内障)</li> <li>3. 一側視野の欠損 (同名半盲)</li> <li>4. 感覚障害 (一側上肢、下肢、顔面のいずれかまたはすべての感覚鈍麻またはしびれ)</li> <li>5. 失語 (言語障害)</li> </ol>
椎骨動脈系	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 四肢、顔面の様々な組み合わせの運動障害 (脱力、麻痺、巧緻運動障害)</li> <li>2. 一側または両側性の感覚障害 (感覚脱失、感覚鈍麻、しびれ)</li> <li>3. 一側または両側視野の欠損</li> <li>4. 失調、回転性めまい、平衡障害、複視、嚥下障害、構音障害のいずれか 2 つ以上の組み合わせ</li> </ol>

表 4. TIA に特徴的でない、または、TIA とは考えにくい症状

TIA に特徴的でない症状	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 椎骨脳底動脈系の症状を伴わない意識障害</li> <li>・ 身体 of 各所に遷延性にマーチする症状</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 強直性間代性痙攣</li> <li>・ 閃輝性暗点</li> </ul>
TIA とは考えにくい症状	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 感覚障害のマーチ</li> <li>・ 浮動性めまいのみ</li> <li>・ 構音障害のみ</li> <li>・ 尿便失禁</li> <li>・ 片頭痛に伴う局所神経症状</li> <li>・ 健忘のみ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 回転性めまいのみ</li> <li>・ 嚥下障害のみ</li> <li>・ 複視のみ</li> <li>・ 意識レベルの変化を伴う視力障害</li> <li>・ 錯乱のみ</li> <li>・ 脱力発作のみ</li> </ul>

## 6. 登録割付

Web 経由で患者を登録し、プラバスタチン投与群または非投与群のいずれかに患者を割付ける (1:1)。ただし、脳卒中病型 (アテローム血栓性脳梗塞 vs. それ以外)、高血圧の有無、糖尿病の有無で層別し、施設内でもバランスを調整する。

本割付では、高血圧を治療の有無に関わらず、過去 2 回 (登録前 3 ヶ月以内) のいずれの診察時にも収縮期血圧 150mmHg または拡張期血圧 90mmHg 以上と定義する。糖尿病については、過去 3 ヶ月以内の空腹時血糖  $\geq 126\text{mg/dl}$  または随時血糖  $\geq 200\text{mg/dl}$ 、75gOGTT で 2 時間後の血糖値  $\geq 200\text{mg/dl}$ 、血糖降下薬投与中、過去に医療機関で糖尿病と診断された、これらのいずれかを満たすものと定義する。

## 7. 治療計画

### 7-1 被験薬投与方法

プラバスタチン投与群では同薬 10mg/日を 1 日 1 回、連日経口投与する。ただし、登録割付け後 1 ヶ月以内に投与を開始し、研究終了または死亡時まで投与を継続する。

### 7-2 増量・併用規定

経過中にコレステロール値が継続して 240mg/dl を超える場合には、更なる



非薬物療法（食事療法、運動療法）を推奨する。担当医師の判断でやむを得ない場合にのみ、プラバスタチン投与群においてはその増量または他薬の併用を、非投与群においては他薬の投与を可とする。

### 7-3 使用禁止・注意薬

#### a. 使用禁止薬

プラバスタチン投与群：プラバスタチン以外の HMG-CoA 還元酵素阻害薬

プラバスタチン非投与群：全ての HMG-CoA 還元酵素阻害薬

#### b. 使用注意薬（プラバスタチン投与群）

フィbrate系薬剤、プロブコール、ニコチン酸製剤（ニセリトロール等）、陰イオン交換樹脂（コレステラミン、コレステミド等）、アゾール系抗真菌薬剤（イトラコナゾール、ミコナゾール等）、免疫抑制薬（シクロスポリン等）、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、HIV プロテアーゼ阻害薬（リトナビル、メシル酸ネルフィナビル等）、ジゴキシン、経口避妊薬（ノルエチンドロン-エチニルエストラジオール等）

### 7-4 服薬状況の確認

プラバスタチン投与群の患者については、診察時にその服薬状況を確認し、「10. 研究カレンダー」に指定された報告時に Web 症例報告書に記載する。

### 7-5 高血圧と糖尿病のコントロール

個々の患者の病態に応じて高血圧と糖尿病のコントロールを行うこととし、使用薬剤の種類は問わない。

## 8. 治療中止規準

### 1) 患者の拒否、または同意の撤回

（以下、プラバスタチン投与群）

### 2) プラバスタチンが原因と考えられる重度の副作用発現（表5参照）

### 3) コレステロール値の急激な低下により、プラバスタチンに対する hyper-responder\*であることが強く疑われた場合

4) 外科手術や侵襲的治療・検査、その他の理由によって2ヶ月を越えてプラバスタチンが中断された場合

5) その他、担当医師がプラバスタチン継続困難と判断した場合

注) プラバスタチン中止後も「10. 研究カレンダー」どおりの追跡調査とイベント報告が必要である。

\*HMG-CoA還元酵素阻害薬の投与で低下するコレステロール値は通常20-25%であるのに対し、40-50%程度低下する例(hyper-responder)が1%強に認められる。このような例では背後に悪性腫瘍や栄養障害が高率に存在するため、十分な検索が必要である。Hyper-responderであることが強く疑われた場合には、有害事象に準じて主任研究者に報告し、プラバスタチンの継続ないし中止の判断を仰ぐこととする。

表5. プラバスタチンが原因と考えられる重度の副作用

	定 義
横紋筋融解症 ミオパシー	① CK(CPK)が施設基準上限の3倍を越えて上昇し、かつ担当医師がその上昇を異常変動と判断した場合 ② 担当医師の判断に関わらず、CK(CPK)が施設基準上限の3倍以上かつ筋肉痛、脱力感等の症状を認めた場合
肝機能障害	① AST(GOT)またはALT(GPT)が100 IU/lまたは施設基準上限の2.5倍を越えて上昇し、かつ担当医師がその上昇を異常変動と判断した場合 ② $\gamma$ GTP が150 IU/lまたは施設基準上限の4倍を越えて上昇し、かつ担当医師がその上昇を異常変動と判断した場合 ③ アルカリフォスファターゼが施設基準上限の2.5倍を越えて上昇し、かつ担当医師がその上昇を異常変動と判断した場合 ④ 総ビリルビンが3.0mg/dlを越えて上昇し、かつ担当医師がその上昇を異常変動と判断した場合
血小板減少	血小板数が75,000/mm <sup>3</sup> 未満となった場合
過敏症	血管神経浮腫、アナフィラキシー反応、薬疹、ループス様症候群、血管炎等の過敏症状を認めた場合
皮膚・皮膚付属器 障害	多形紅斑、Stevens-Johnson症候群、中毒性表皮壊死等の水疱性発疹を認めた場合

## 9. 観察・測定項目

9-1 登録時(登録前3ヶ月以内に評価している場合にはそれをもって代用可。

ただし、脳卒中の症状が安定している場合に限り、頭部 MRI/CT は 6 ヶ月以内の評価も代用可とする。)

a. 割付けに必要な項目

脳卒中病型、高血圧と糖尿病の有無（「6. 登録・割付」参照）

b. 患者基本情報

年齢、性別、身長、体重

冠動脈疾患既往の有無：医療機関にて狭心症または心筋梗塞と診断されたもの

喫煙習慣：非喫煙者、喫煙中止者、喫煙者

Brinkman index：喫煙本数×年数

c. 併用薬

高脂血症改善薬（フィブラート系薬剤、プロブコール、ニコチン酸製剤、陰イオン交換樹脂、その他）、降圧薬（Ca拮抗薬、ACE-I、ARB、 $\beta$ 遮断薬、降圧利尿薬、その他）、糖尿病治療薬（SU剤、インスリン抵抗性改善薬、 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬、インスリン、その他）、抗血小板薬（アスピリン、チクロピジン、シロスタゾール、サルポグレラート、ジピリダモール、クロピドグレル）

d. 末梢血及び生化学・血清学的検査（空腹時）

Hct、WBC、Plt、AST (GOT)、ALT (GPT)、T.Bil、Alb、Na、K、Crn、T.Chol、TG、HDL-C、LDL-C、CK(CPK)、FBS、高感度 CRP（付随研究）

ただし、施設間誤差をなくすため、T.Chol、TG、HDL-C、LDL-C および高感度 CRP については SRL 社へ測定を依頼する。それができない施設では、自施設で測定するか、BML 社または MBC 社に依頼する。ただし、自施設で測定する場合には、当該施設で各測定項目の標準化を行う。なお、症例の適格性を判定するための T.Chol 値については測定施設を問わない。

e. 一般検査

血圧・脈拍、心電図（心房粗/細動、Q波等の異常の有無）、胸部 XP（心拡大等の異常の有無）、尿検査（尿蛋白の有無）

f. 脳卒中関連項目

頭部 MRI または CT：撮影日、責任病巣の有無とその大きさ（小(<1.5cm)、大(脳葉の半分以上)、中(小と大の中間))、主な部位(皮質枝、穿通枝、その両者)、

主な血管領域 (ACA、MCA、PCA、VB 系)

脳卒中重症度 : NIH Stroke Scale (NIHSS) (付録参照)

日常生活自立度 : modified Rankin Scale (mRS) (付録参照)

障害度 : Barthel index (BI) (付録参照)

痴呆の有無 : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders III-R (DSM-III-R) によって判定 (付録参照)

痴呆の程度 : Clinical Dementia Rating (CDR) (付録参照)

認知機能低下度 : Mini-mental-state examination (MMSE) (付録参照)

g. その他

頸動脈雑音の有無 (診察時に聴診によって判定)、頸動脈エコー (付随研究)

9-2 追跡時 (「10. 研究カレンダー」にそって以下の項目を評価する。)

a. 服薬状況

被験薬 (プラバスタチン投与群) : 毎日、2/3 以上、半分以下、1 割以下、中止 (2 ヶ月を越える中断)

注) 毎回の診察時に錠剤シート (PTP シート) を回収して確認し、カルテに記載する。

併用薬 : 9-1 c. に記した薬剤の服用有無

b. 有効性評価項目

脳卒中再発 (TIA を含む)、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、日常生活自立度、障害度、痴呆の有無と程度、認知機能低下度 (「11. エンドポイントの定義」参照) ただし、脳卒中再発のうち TIA についてはその持続時間を報告する。

c. 安全性評価項目

末梢血及び生化学・血清学的検査、血圧・脈拍、胸部 XP、心電図、尿検査  
頭部 MRI /CT

d. その他

高感度 CRP (付随研究)、頸動脈雑音の有無、頸動脈エコー (付随研究)

## 10. 研究カレンダー

診療に必要なその他の検査については担当医師の判断で行うこと。

調査項目	登録時	2週後	2月後	6月後	1年後	2年後	3年後	4, 5年後*	研究終了時	イベント発生時
脳卒中病型と診断根拠	○									○
患者背景	○									
服薬状況		☆	○	○	○	○	○	○	○	
イベント (11-1 a, 11-2 b. ~g.) の有無		☆	○	○	○	○	○	○	○	○
血液検査、血圧・脈拍	○	☆	○	○	○	○	○	○	○	
頭部 MRI /CT	○					○			○	○
NIHSS	○									○
mRS, BI, DSM-III-R, CDR, MMSE	○					○			○	
胸部 XP, 心電図	○				○	○	○	○	○	
尿検査	○					○			○	
頸動脈雑音	○					○			○	
高感度 CRP (付随研究)	○		○	○		○			○	
頸動脈エコー (付随研究)	○				○	○	○	○	○	

☆：プラバスタチン投与群においては、被験者の安全性を確保するため投与開始2週間後に血液検査と問診を実施すること。

ただし、Web症例報告書への記載は必要無い。

\*：4年または5年後と研究終了時（2010年8月31日）の間隔が6ヶ月に満たない症例においては報告の必要は無い。

## 1 1. エンドポイントの定義

### 1 1-1 主要エンドポイント

#### a. 脳卒中再発 (TIA を含む)

いずれかの脳卒中病型 (5-1~5-6) または TIA (5-7) の新規発症をもって脳卒中再発とする。ただし、治療によって短時間に症状が消失した例については5-1~5-6のいずれかに分類する。

### 1 1-2 副次エンドポイント

#### a. 各脳卒中病型の発症

5-1~5-7に記したそれぞれの脳卒中病型の新規発症

#### b. 心筋梗塞

- 1) 新たな異常 Q 波の出現
  - 2) 定型的または非定型的な胸部症状を有し、虚血性心電図変化があり、かつ心筋逸脱酵素の上昇 (施設基準の 2 倍以上 CK(CPK)または CK-MB(CPK-MB)上昇) を伴うもの
  - 3) 定型的胸部症状および心筋逸脱酵素の上昇を伴うもの
  - 4) 確実な剖検所見 (組織学的な新鮮梗塞または最近生じた冠動脈閉塞所見)
- 1)~4)のいずれかをもって心筋梗塞と診断する。ただし、臨床的に心筋炎、心膜炎と診断されたものは除外する

#### c. 全血管事故

脳卒中再発、心筋梗塞、その他の血管事故 (大動脈解離または破裂、肺塞栓症、心不全、臓器または四肢梗塞など) を合わせたものとする。頸動脈内膜剥離術やステント術、EC-IC バイパス術、冠動脈バイパス術またはインターベンションなどの施行も本カテゴリーに含める。

#### d. 脳卒中死

脳卒中再発が原因と考えられる死亡

#### e. 全血管死

試験期間中に発生したあらゆる血管事故による死亡

f. 全死亡

試験期間中に発生したあらゆる原因による死亡

g. 全入院

試験期間中に発生したあらゆる原因による入院

h. 日常生活自立度、障害度、痴呆の有無・程度、認知機能低下度

それぞれ、mRS、BI、DSM-III-R、CDR、MMSEにて評価する（付録参照）

## 1 2 . 統計学的評価

### 1 2 - 1 解析対象集団の定義

イベント（1 1 - 1 a、1 1 - 2 a.~g.）についてはランダム割付けされた全症例（intention-to-treat 集団）を主たる解析対象集団とし、全症例を研究終了時または死亡まで追跡する。ただし、安全性の評価は1回以上服薬した症例に限定する。日常生活自立度、障害度、痴呆の有無・程度、認知機能低下度については評価可能な症例に限定して評価する。なお、必要に応じてLOCF(last observation carried forward)によるデータ補完を考慮する。

### 1 2 - 2 目標症例数の設定

プラバスタチン非投与群における脳卒中（TIA含む）再発率を年間5%<sup>15</sup>、プラバスタチンによる再発抑制効果を25%、登録期間2年、平均追跡期間を5年として、検出力90%で両側5%の有意差を見込むには合計1,290例必要である。ここで、追跡不能となる症例が14%あると想定し、1群1,500例、合計3,000例（プラバスタチン投与群1500例：非投与群1500例）が必要と算出した。

### 1 2 - 3 統計解析

まず、ランダムに割付けられた対象について追跡状況をフローチャートにより示す。患者背景としての評価項目は「9. 評価項目」に記したとおりである。イベント（1 1 - 1 a、1 1 - 2 a.~g.）については、Kaplan-Meier法を用いて累積イベント発生率を推定する。また、累積イベント発生率曲線の差については、層別ログランク検定を用いて検討する。その際、割付け時に用いた層化要因を用いる。相対危険率（ハザード比）と95%信頼区間の推定

には Cox 比例ハザードモデルを用いる。その際、割付け時の層化要因で調整したモデルを採用する。また、リスク低下率は  $(1 - \text{ハザード比}) \times 100\%$  として推定する。なお、2 回以上イベントが発生した場合には、Person-year 法を用いて Incidence rate ratio と 95%信頼区間を推定する。途中中止及び重篤な有害事象に関する発現率の比較には、 $\chi^2$  検定を用いる。1 1 - 2 h. の mRS、BI に関しては、その中央値の群間差を Wilcoxon rank-sum test で検定する。MMSE については、5 点以上の低下を「認知機能低下」と定義し、その割合について  $\chi^2$  検定により群間比較する。痴呆については、登録時に痴呆と診断されなかった患者を対象としてその発生率と CDR 点数の群間比較を行う。サブグループ解析については、高血圧の有無、糖尿病の有無、抗血小板薬使用の有無、脂質 (T.Chol、HDL-C、LDL-C、TG) 初期値、血圧値 (収縮期及び拡張期) 初期値を考えている。脂質及び血圧値のサブグループ解析は初期値で 5 群に分け、脳卒中再発リスクに関する傾向性検定を実施する。すべての解析は SAS ソフトウェアを用い、統計学的有意水準は両側 5% と設定する。

#### 1 2 - 4 中間評価

中間における効果と安全性については、試験開始後毎年開かれる独立データモニタリング委員会で検討する。委員会では毎回、試験の継続の妥当性について検討し、その結果を主任研究者へ伝える。また、必要に応じてプロトコル変更を指示する。なお、最終登録日から約 1 年後 (40% の情報集積時)、約 3 年後 (80% の情報集積時) の 2 回中間解析を実施する。その際の有意水準については、Peto-Haybittle の 3SD 法を用いる。

### 1 3. 研究期間

登録期間 2004 年 3 月 1 日～2007 年 2 月 28 日

追跡期間 2004 年 3 月 1 日～2010 年 8 月 31 日

### 1 4. 症例登録

症例登録は、下記のデータセンターが管理する Web サイトからインターネットを介して各担当医師が行う。



#### <登録手順>

- a. 倫理委員会の承認が得られた後、各施設の試験責任医師は「倫理委員会承認の報告書」（付録参照）を用い、データセンターに施設の登録を行う。ただし、独自の倫理委員会を持たない施設は所定の書式を用いて広島大学へ審査を依頼する。
- b. データセンターにて施設登録が完了後、各担当医師は「新規ユーザー登録依頼書」（付録参照）を用いてデータセンターにユーザーの登録を行う。
- c. データセンターはユーザー登録を完了後、J-STARS データ入力システムの利用に必要なログインIDとパスワードを発行し、各担当医師に郵送する。
- d. 担当医師は指定されたURLにアクセスしてWebサイト上で症例の登録を行い、治療または経過観察を開始する。なお、Webサイト上で要求された情報を入力すれば、ただちに症例の適否と割付け結果が得られる。
- e. 登録・割付けが完了後、担当医師はJ-STARS データ入力システム上のボタンを用いて症例登録票を印刷し、他の医師に内容の確認を依頼する。
- f. 確認を依頼された医師は、カルテと照合のうえ、内容に誤りが無ければ症例登録票の表紙に署名を付す。
- g. 担当医師は、署名済み症例登録票の表紙をデータセンターにFAXし、表紙を含めた原本をカルテ内へ保存する。
- h. データセンターは登録内容を確認し、問題がある場合にはe-mail、FAX、電話の順で担当医師に問い合わせ、それを解決する。

## 15. 症例報告

症例報告は、前述のデータセンターが管理するWebサイトからインターネットを介して行う。

### 15-1 定期報告

「10. 研究カレンダー」にそって、症例の報告に必要な事項を指定されたURLからデータセンターに送る。

## 15-2 イベント報告

試験期間中に11-1、11-2 a~g に記したイベントが発生した際には、データセンターに報告する。データセンターは報告内容をチェックし、問題が無ければ主任研究者に報告する。

### <報告手順>

- a. 担当医師は指定された URL にアクセスし、J-STARS データ入力システムから症例の報告を行う。
- b. 入力終了後、担当医師は同システム上のボタンを用いて症例報告票を印刷し、他の医師に内容の確認を依頼する。
- c. 確認を依頼された医師は、カルテと照合のうえ、内容に誤りが無ければ症例報告票の表紙に署名を付す。
- d. 担当医師は、署名済み症例報告票の表紙をデータセンターに FAX し、表紙を含めた原本をカルテ内へ保存する。
- e. データセンターは内容を確認し、問題がある場合には e-mail、FAX、電話の順で担当医師に問い合わせ、それを解決する。

## 16. 被験者の安全性を確保するための事項

### 16-1 緊急時の処置

担当医師は、試験期間中に有害事象が認められた場合には適切に対応する。また、試験期間中及び終了後 30 日以内に起こった、下記に示す重篤な有害事象が認められたときは、被験薬との因果関係の有無に関わらず 3 日以内に主任研究者に電話または FAX にて連絡する。その後、担当医師は、詳細な文章（「重篤な有害事象に関する報告書」）にて、所属する医療機関の長と主任研究者に 15 日以内に報告する。主任研究者は独立データモニタリング委員会に報告し、そこで対策を検討した上で全参加施設の医療機関の長と担当医師へ連絡する。

- ① 死亡
- ② 死亡につながるおそれのあるもの
- ③ 治療のために入院または入院期間の延長が必要となるもの
- ④ 障害
- ⑤ 障害につながるおそれのあるもの
- ⑥ その他、①～⑤に準じて重篤であるもの
- ⑦ 後世代における先天性の疾病または異常

## 1 6 - 2 緊急時の連絡先

主任研究者

松本昌泰 広島大学大学院脳神経内科学

電話 082-257-5200、FAX 082-505-0490

中央事務局

郡山達男 広島大学大学院脳神経内科学

電話 082-257-5201、FAX 082-505-0490

夜間・休日連絡先

広島大学病院脳神経内科（当直医）

電話 082-257-5963（内線 2003）

## 1 6 - 3 新たな情報の提供

主任研究者が被験薬の安全性等に関する重要な情報を新たに得た場合、速やかに担当医師、医療機関の長、関係の倫理委員会に文書で報告し、必要な措置を講ずる。

## 1 7 . 参 考 文 献

1. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMI*. 2002;324:71-86.
2. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA*. 2003;289:2534-44.
3. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Hart H, Scott J, Simes J, White H. Effects of lowering average of below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis: results of the LIPID Atherosclerosis Substudy. LIPID Trial Research Group. *Circulation*. 1998;97:1784-90.
4. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA*. 2001;286:64-70.
5. Vaughan CJ. Prevention of stroke and dementia with statins: Effects beyond lipid lowering. *Am J Cardiol*. 2003;91:23B-29B.
6. Pedersen TR, Kjekshus J, Pyorala K, Olsson AG, Cook TJ, Musliner TA, Tobert JA, Haghfelt T. Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Am J Cardiol*. 1998;81:333-5.
7. Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, Rouleau JL, Pfeffer MA, Bernstein V, Cuddy TE, Moye LA, Piller LB, Rutherford J, Simpson LM, Braunwald E. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. The Care Investigators. *Circulation*. 1999;99:216-23.
8. White HD, Simes RJ, Anderson NE, Hankey GJ, Watson JD, Hunt D, Colquhoun DM, Glasziou P, MacMahon S, Kirby AC, West MJ, Tonkin AM. Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med*. 2000;343:317-26.
9. Pearson TA. Primary and secondary prevention of coronary artery disease: trials of lipid lowering with statins. *Am J Cardiol*. 1998;82:28S-30S.
10. Hankey GJ, Warlow CP. Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet*. 1999;354:1457-63.
11. Di Mascio R, Marchioli R, Tognoni G. Cholesterol reduction and stroke occurrence: an overview of randomized clinical trials. *Cerebrovasc Dis*. 2000;10:85-92.
12. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in