

施設に委ねる。その他、研究遂行上必要な経費は、同様に、上記補助金で負担する。なお、この研究による交通費、謝金等の支給は行わない。

(11) 知的所有権に関する事項

本研究から得られるデータおよび知見等の所有、論文および学会で開示する権利は申請者（研究責任者）および共同研究者に帰属する。研究協力者（被験者）には帰属しない。

(12) 倫理的配慮

この研究は、国立循環器病センター倫理委員会で研究計画書の内容及び実施の適否等について、科学的及び倫理的な側面の審議を受け、承認されたうえで実施する。個人情報および個人情報の漏洩による研究対象者の心理的・社会的不利益が生じないように、学会や学術論文発表等の研究成果公表示はもちろん、データ解析段階で、氏名、イニシャル、生年月日、住所、カルテ番号などの個人情報は連結可能匿名化し、個人識別が不可能な状態で解析を行う。

(13) 行政機関個人情報保護法に基づく追記事項

本研究では、必要最小限のデータ項目を収集するために調査票を用いる。データは院内 LAN に接続されていない専用パソコン端末 1 台、調査票 200 枚で保管する。盗難防止ロックが施された専用パソコン端末でアクセス制御および使用者認証を用いてデータを管理する。匿名化は登録時に行い、連結可能匿名化し、個人識別が不可能な状態で解析を行う。照合表は、外部記憶装置に記録し、その媒体は個人情報管理者が金庫内に保管する。撮像した下肢 CT 画像は、各施設で DICOM にて CD に保存する。その際に、氏名、生年月日、カルテ番号などの患者属性（個人情報）はデータから除外し、登録番号のみを記録する。各施設から主任研究者へ、CT 画像と登録番号・検査日のみの情報を CD で送る。主任研究者（または画像解析責任者）は、個人が特定できない CT 画像から下肢の筋肉量を測定する。個人情報の取得に明示された利用目的の変更が合理的な範囲を超えると判断出来る場合には、再同意を取得する。研究にて得られた全てのデータは研究終了後に廃棄する。また、研究協力者から、個人情報を利用してほしくない旨の申し出があった場合には、当該研究協力者の試料および情報を破棄、削除する。

研究組織

研究責任者

国立循環器病センター内科脳血管部門部長

成富博章

分担研究者

財団法人黎明郷弘前脳卒中センター医師

目時典文

秋田脳血管研究センター部長

長田 乾

岩手医科大学神経内科教授

寺山靖夫

富山医科大学神経内科教授

田中耕太郎

埼玉医科大学神経内科教授

棚橋紀夫

済生会中央病院院長

高木 誠

公立陶生病院神経内科第2部長

湯浅浩之

京都第二日赤病院神経内科部長

山本康正

大阪大学神経内科助手

大江洋史

奈良県立医科大学神経内科助手

斉藤こずえ

西宮協立脳神経外科病院神経内科部長

西村裕之

姫路中央病院医長

東 靖人

秋田県立リハビリテーションセンター医師

横山絵理子

財団法人いわてリハビリテーションセンター理事長、センター長

高橋 明

埼玉医科大学リハビリテーション医学教室教授

間嶋 満

富山県高志リハビリテーション病院神経内科部長

井上雄吉

協和会病院リハビリテーション科部長代理

小田忠文

兵庫医科大学リハビリテーション科教授

道免和久

国立循環器病センター内研究協力者

内科脳血管部門医長

森脇 博、長束一行、宮下光太郎

医師

小仲 邦、大村真弘、小林弘和

専門修練医

赤岩靖久、玄 富翰、武信洋平

レジデント

岡崎周平、杉山幸生、大谷乃理子

虎谷直美、弘田伸子

中央事務局

国立循環器病センター内科脳血管部門医長

森脇 博 (PHS 8151)

国立循環器病センター成富部長室秘書

真鍋令子 Tel: 06-6833-5012 内線 2322

Fax: 06-6835-5137

説明文書

「脳梗塞急性期のラジカル消去薬投与が慢性期運動機能
に与える影響に関する研究」

**Muscular Atrophy Restraint with Vigilant Eदारavone
Long-term Use after Stroke
(MARVELOUS)**

説明文書

この文書は、上記研究に関する説明文書です。以下の内容をよくお読みになり、あるいは医師からの説明を聞かれた後に、十分理解・納得された上で、同意するかどうかご自身の意思で判断してください。同意される場合、「同意書」に署名し、日付を記入して担当医師にお渡してください。なお、ご本人に同意能力がない場合は、ご本人に代わって同意をなしえる代諾者の方に、同様のお願いを申し上げます。

【研究への協力の任意性と撤回の自由】

この研究への協力の同意はあなたの自由意思で決めてください。強制いたしません。同意しなくてもあなたの不利益になるようなことはありません。また、一旦同意した場合でも、いつでも自由に同意を撤回することができます。その場合でも、担当医師が最善と考える治療が行われ、あなたが治療上の不利益を被ることはありません。また、その場合、一旦記録されたあなたの検査結果などは廃棄され、診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時すでに研究結果が論文などで公表されていた場合や、診療に伴って採取された場合の診療記録などのように、研究結果などを廃棄することができない場合があります。

【研究目的及び内容】

研究目的：

脳梗塞のために一側（右または左）の上下肢の運動を支配する運動神経の働きが障害されると、その上下肢は麻痺して動かなくなります（片麻痺）。脳障害（運動神経障害）の程度が強いほど片麻痺の程度は高度になります。脳障害は、脳梗塞が発症してから比較的短期間のうちに完成するので、これを阻止しようとする治療は早い時期に行う必要があります、長期間経った後ではあまり効果を期待できません。

脳梗塞急性期治療薬の一つであるエダラボンは、脳梗塞部位に生じるフリーラジカルという活性酸素種を消去して脳障害を出来るだけ軽くしようとする薬剤（脳保護薬）です。日本脳卒中学会など五つの学会が作成した「脳卒中治療ガイドライン 2004」では、この薬剤の「お勧め度」は5段階中2番目であるB（是非使うべきであるとは言えないが、使うことを勧める）にランクされています。エダラボンは、脳梗塞発症後24時間以内に使用を開始し、最長14日間投与してよいことになっていますが、用法・用量に関連する使用上の注意には「症状により短期間で投与を終了することも考慮すること」と記載されています。

脳卒中治療ガイドラインでの「お勧め度」がA（是非使うべきである）ではないだけに、この薬剤に対する考え方や使い方は個々の脳卒中診療医によって異なります。それを大別すると以下のような三通りになります。(1)「積極的にエダラボンを使用しない」。その理由の一つは、エダラボンが時に重篤な腎障害や肝障害を起こすことがあります（緊急安全性情報：平成14年）、一方で、効果があまり顕著でないと思われるからです。(2)「エダラボンを使用するが、使用期間を短期間に限る」。その理由は、血流不足によって脳細胞が死ぬ場合、その運命は一般に数時間以内、長くみても数日以内に決まると考えられているからです。脳細胞が活着していると思われる期間だけエダラボンを使用し、その後、早めに投与を中止した方が副作用出現率も

低いであろうという考え方です。(3)「できるだけ最長 14 日間に近い期間使用する」。その理由は、エダラボンの臨床使用認可の決め手になった第Ⅲ相試験において、この薬剤が 14 日間使用されているからです。

長い間手や足を殆ど動かさないでいると正常の人でも手や足の筋肉が萎縮します。これを廃用性筋萎縮といいます。廃用性筋萎縮が起きると筋力は著明に低下し、これを元の筋力にまで回復させるためには長期間のリハビリが必要です。脳梗塞のために片麻痺が起きると、歩けなくなったり、手や足を十分動かすことができなくなるために、麻痺側および非麻痺側の上下肢には否応なしに廃用性筋萎縮が起きてきます。脳梗塞発症後 2 週間ぐらいの間に麻痺側下肢の筋肉量が 10-20%減少したという報告もあります。廃用性筋萎縮がどのようにして起きるのか、その詳しいメカニズムは明らかではありませんが、フリーラジカル毒性が主な原因の一つであると考えられています。フリーラジカル消去薬であるエダラボンは、理屈のうえでは、廃用性筋萎縮を阻止する可能性があります。ただし、廃用性筋萎縮は 3 日や 5 日で起きてくるわけではありませんから、エダラボンが廃用性筋萎縮を阻止するとしても、それはエダラボンを長期間使ってみてはじめて分かることです。この研究は、フリーラジカル消去薬であるエダラボンが脳梗塞後の廃用性筋萎縮を阻止する作用があるか否か、また廃用性筋萎縮阻止作用を通じて慢性期の運動機能回復を助長するか否かを明らかにする目的で行われるものです。

研究方法：

この研究は、脳梗塞と診断され、少なくとも右または左の下肢に中等度以上の運動麻痺があり、発症してからまだ 24 時間経っていない患者さんに参加を御願ひしています。参加を御願ひする基準は他にもありますので詳しくは担当医師にお尋ね下さい。

この研究に参加して頂く場合、エダラボン短期投与療法（3 日間）またはエダラボン長期投与療法（10 日間以上、14 日間まで）のどちらかを受けて頂くこととなります。どちらの治療を受けるかはコンピューターが決定しますので、担当医師やあなたが決めることはできません。なお、それぞれの治療を受ける確率は 2 分の 1 です。

参加して頂くことが決まったら、下の表のようなスケジュールに従って検査を受けて頂きます。あなたの病状によっては、担当医師の判断でその他の治療や検査を受けて頂くこともあります。3 カ月後の検査は、この病院ではなく、原則としてその頃リハビリを行っている病院で行ってもらう予定ですが、リハビリ病院の都合によっては、3 カ月後の検査もこの病院で行うことがあります。その場合は、検査のために、この病院に来て頂きますよう御願ひ申し上げます。

調査・検査・観察項目および実施スケジュール

	投与開始前	投与3日後	1週間後	2週間後	3週間後	3ヵ月後
試験薬投与 (S群)	←————→					
試験薬投与 (L群)	←————→					
併用薬の投与状況	←————→					
臨床症候評価	●		●	●	●	●
日常生活動作評価					●	●
行動機能評価					●	●
脳画像検査			●			
下肢CT検査		●			●	●
下肢周径の計測		●			●	●
臨床検査(血液)	●	●	●	●		
血圧測定値など	●			●		

この研究の意義を明確にするために、またあなたの健康を守るために、研究期間中（研究に参加してから3ヵ月間）に行ってはいけない治療法や投与してはいけない薬剤があります。それらは以下の通りです。

併用禁止薬：ウロキナーゼ製剤、t-PA製剤、開発中の治験薬

併用禁止治療：血管内治療（ステント、局所線溶療法）、外科的治療（バイパス術、頸動脈内膜剥離術など）、低体温療法、高圧酸素療法、その他効果の確立していない試験的治療法

【研究計画書等の開示】

あなたが希望される場合、この研究の研究計画の内容を見ることが出来ます。この研究の研究計画の内容は、インターネットで国立循環器病センターのホームページに開示されます。

【予測される心身への危険性およびその対応】

エダラポンは脳梗塞急性期の治療薬として認可され、最長14日間の投与が許可されている薬剤です。平成13年に市販されてから既に30万人以上の患者さんに用いられておりますが、時に重篤な腎障害や肝障害が起きることがあります。また、その他、血小板減少、顆粒球減少、播種性血管内凝固症候群、急性肺障害、横紋筋融解症などのような重大な副作用が起きることがあります。そのような副作用が生じた場合、担当医師の判断によって薬剤の投与は中止されます。

重篤な腎障害や肝障害の発現は必ずしも投与期間とは並行せず、高度な意識障害のある人、もともと腎障害や肝障害のある人、抗生物質の投与を必要とするような感染症のある人、高齢者等に起こりやすいことが知られています。そこで、この研究では、高度な意識障害のある人、もともと腎障害や肝障害のある人、抗生物質の投与を必要とするような感染症のある人、80歳以上の人には参加を御願ひしないことになっています。

【副作用が発生した場合】

この研究で使用されるエダラボンは既に市販され、脳梗塞急性期の診療において最も高頻度に使われているものです。短期投与、長期投与のいずれになった場合でも、保険で定められた範囲内の量を保険で定められた範囲の期間内で使用することになります。重篤な副作用が発生して認定された場合の「医薬品副作用被害救済制度」があります。

【研究協力者にもたらされる利益及び不利益】

エダラボンは脳梗塞急性期の脳障害を阻止する作用を有することが実験的研究や臨床研究により確認されている薬剤です。発症後24時間以内に入院して中等度以上の運動麻痺のある患者さんでは、この研究への参加の有無にかかわらず使用される頻度が非常に高い薬剤です。この薬剤をどの程度の期間使用するかは、医師の判断によってまちまちであり、数日しか使用されない場合もあれば、14日間フルに使用される場合もあります。したがって、この研究に参加することによって生じる直接的な利益や不利益はなく、短期投与になるか長期投与になるかによって生じる直接的な利益・不利益も殆どありません。強いて言えば、この研究に参加してエダラボン長期投与を受けた場合は、廃用性筋萎縮が起こりにくくなるか軽くなる可能性があり、この点が利益となります。しかし、長期投与を受けた場合は、あなたが負担する医療費がそれだけ高くなる場合があります（治療を受けている施設によって違いがあります）、また副作用が起きる率が多少高くなる可能性があります。これらの点が不利益となります。

【費用負担に関すること】

この研究の大部分は健康保険の範囲内で行われます。従って、あなたには通常の保険診療における自己負担分をお支払い頂くこととなります。ただし、下肢CT撮影に関する費用は、厚生労働科学研究費から支出されます。

【知的所有権に関すること】

この研究の結果として特許権等が生じる可能性があります。その権利は国、研究機関、民間企業を含む共同研究機関及び研究遂行者などに属し、あなたには属しません。また、その特許権等に関して経済的利益が生じる可能性があります。あなたはこれらについても権利はありません。

【倫理的配慮】

この研究は、国立循環器病センター倫理委員会で研究計画書の内容及び実施の適否等について、科学的及び倫理的な側面が審議され承認されています。また、研究計画の変更、実施方法の変更が生じる場合には適宜審査を受け、安全性と人権に最大の配慮をいたします。

【個人情報の保護に関すること】

この研究で利用される個人情報は、行政機関個人情報保護法に基づき適正に管理

し、研究に利用させて頂くあなたの個人情報も厳重に管理致します。

学会発表や学術論文発表等の研究成果の公表時はもちろん、データ解析段階でも個人識別が不可能な状態で解析を行います。この研究で得られた全てのデータは、国立循環器病センターで保存され、研究終了後に廃棄されます。

この調査にご協力いただくことで患者様の人権が損なわれたり、治療の上で不利益を受けることはありません。患者様個人は特定されないため、プライバシーは守られます。

この研究はあくまで患者様の自由意思で参加して頂きますが、分からないことや不安がある場合、何か困ったことがある場合は下記にお申し出下さい。

お問い合わせ先：国立循環器病センター

吹田市藤白台5-7-1 代表 TEL(06)6833-5012

内科脳血管部門部長 成富博章 (内線 2322)

平成 年 月 日

(説明者)

所 属

氏 名

(署名または記名・押印)

調査用紙（急性期施設用）

施設番号	
------	--

脳梗塞急性期のラジカル消去薬投与が慢性期運動機能に与える影響に関する研究
Muscular Atrophy Restraint with Vigilant Edaravone Long-term Use after Stroke
(MARVELOUS)

平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金 (長寿科学総合研究)

主任研究者：成富博章

調査用紙
(急性期施設用)

登録番号

--

登録番号を忘れずに御記入下さい。

S 群：エダラボン 3 日間

L 群：エダラボン 10～14 日間

- ・発症 24 時間以内に入院
- ・年齢が 20 歳以上, 80 歳未満
- ・今回の発作で下肢に明らかな運動麻痺を有する (NIHSS の運動項目で 2～4)
- ・発症前 ADL が mRS で 0 または 1
- ・血栓溶解療法を施行していない患者
- ・意識レベルが JCS II-10 以下の患者

以下、下線の部分は該当する情報を記入、括弧内はあてはまるものを○で囲み、
□は該当するものがあればチェックして下さい。

1. 年齢 _____ 歳

2. 性 (男 、 女)

3. 入院時合併症

- 高血圧症、 糖尿病、 高脂血症、 狭心症または心筋梗塞、
 心房細動

4. 発症日時

_____ 年 _____ 月 _____ 日 _____ 時 (0～24時で表現)

発症時間不明な場合

発見時間 _____ 年 _____ 月 _____ 日 _____ 時

5. 入院日時

_____ 年 _____ 月 _____ 日 _____ 時 (0～24時で表現)

6. 入院時 NIHSS スコア _____

7. 入院時の麻痺肢の運動機能

麻痺側 (右、 左)
上肢: NIHSS (0、 1、 2、 3、 4)
下肢: NIHSS (0、 1、 2、 3、 4)

8. 入院時の失語症の有無 (あり、 なし)

半側空間無視の有無 (あり、 なし)

9. 入院後の麻痺肢の運動機能

麻痺側下肢:NIHSS スコア

1週間後 (0、 1、 2、 3、 4)

2週間後 (0、 1、 2、 3、 4)

--

10. 診断

(ラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症、その他の脳梗塞)
 その他の脳梗塞:分類不能を含む

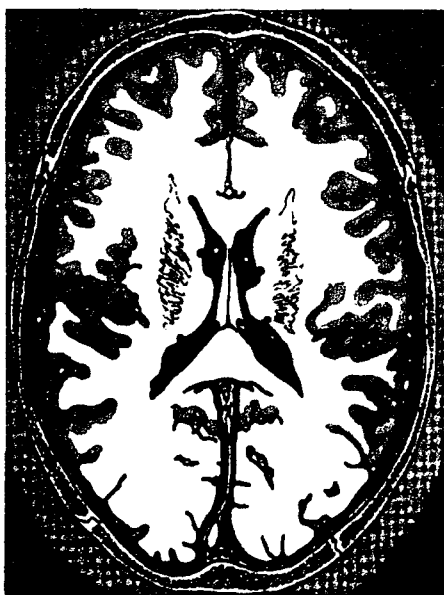
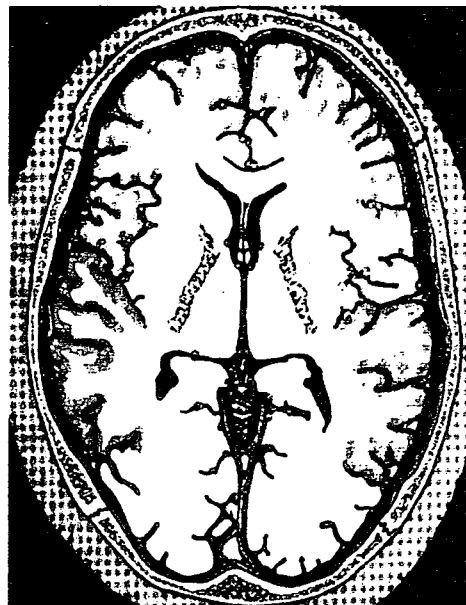
11. 臨床検査結果

		投与前 月 日	3日後 月 日	1週間後 月 日	2週間後 月 日
血圧 (mmHg)		/	不要	不要	/
血液学的検査	白血球数 /mm ³				
	赤血球数 10 ⁴ /mm ³				
	ヘモグロビン g/dL				
	ヘマトクリット %				
	血小板数 10 ⁴ /mm ³				
血液生化学的検査	総ビリルビン mg/dL				
	クレアチニン mg/dL				
	尿素窒素 mg/dL				
	血糖 mg/dL				
	Na mEq/L				
	K mEq/L				
	Cl mEq/L				
	AST (GOT) IU/L				
	ALT (GPT) IU/L				
	γ GPT IU/L				
	Al-P IU/L				
	CK IU/L				
尿検査	蛋白				
	糖				
	ウロビリノーゲン				

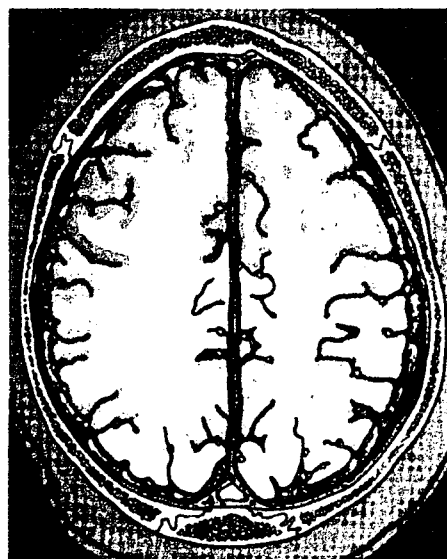
12. 脳画像所見（今回の責任病巣が最も明瞭な時期のもの）

CTまたはMRI（DWI、それ以外）（ 月 日）

具体的病巣をスケッチして下さい



右



左

13. リハビリテーション開始時期

ベッド上リハビリ開始時期 （ 入院日、 3日以内、 7日以内、 8日以後 ）

立位リハビリ開始時期 （ 入院日、 3日以内、 7日以内、 8日以後 ）

--

14. エダラボン投与期間

投与開始時期	_____月_____日
投与最終時期	_____月_____日
合計投与期間	_____日間

L群でエダラボン投与期間が10日未満の場合はその理由を具体的に記載。

--

15. 併用薬剤(入院後14日間以内に使用されたもののみ)

アスピリン	(あり, なし)
グリセオール	(あり, なし)
低分子デキストラン	(あり, なし)
オザグレル	(あり, なし)
アルガトロバン	(あり, なし)
ヘパリン	(あり, なし)
ビタミンC	(あり, なし)
ビタミンE	(あり, なし)

16. 入院後の脳卒中再発: (なし, あり)

再発ありの場合の脳卒中病型 : (脳梗塞、脳出血、くも膜下出血、その他)

17. 下肢CT検査:

- 1) 第1回(入院後4日以内) _____月_____日
- 2) 第2回(入院14~21日後) _____月_____日 (2週以内退院例を除く)
- 3) CTの機種 _____社製 _____
- 4) 撮像条件
 - a. スキャン方式 (コンベンショナル、ヘリカル、その他)
 - b. スライス厚 _____mm
 - c. スキャン時間 _____秒
 - d. 管電圧 _____kV, _____mA

--

18. 下肢周径計測

両下肢を伸展した状態で計測

1) 第1回計測(入院後4日以内) _____ 月 _____ 日

1a) 麻痺肢

大腿周径(膝蓋骨上縁より上方5cm、10cm、15cmの3カ所)

上方5cm _____ cm

上方10cm _____ cm

上方15cm _____ cm

下腿最大周径 _____ cm

1b) 健側肢

大腿周径(膝蓋骨上縁より上方5cm、10cm、15cmの3カ所)

上方5cm _____ cm

上方10cm _____ cm

上方15cm _____ cm

下腿最大周径 _____ cm

2) 第2回計測(入院15~21日後) _____ 月 _____ 日

2a) 麻痺肢

大腿周径(膝蓋骨上縁より上方5cm、10cm、15cmの3カ所)

上方5cm _____ cm

上方10cm _____ cm

上方15cm _____ cm

下腿最大周径 _____ cm

2b) 健側肢

大腿周径(膝蓋骨上縁より上方5cm、10cm、15cmの3カ所)

上方5cm _____ cm

上方10cm _____ cm

上方15cm _____ cm

下腿最大周径 _____ cm

19. 入院3週間後(21±3日後)の機能

____月 ____日

1) modified Rankin Scale _____

2) NIHSS _____

3) Barthel Index _____

4) Brunnstrom Recovery Stage _____

麻痺側下肢 _____

5) 麻痺肢の運動障害度

麻痺側 (右、左)

上肢: NIHSS (0、1、2、3、4)

下肢: NIHSS (0、1、2、3、4)

20. リハビリテーションの期間

実質的なリハビリ日数 _____ 日間

21. 急性期施設退院日時

____年 ____月 ____日

22. 退院時状況

(独歩、杖歩行、車椅子、寝たきり、死亡、その他)

23. 退院先

自宅、 分担研究者のリハビリ施設、 分担研究者以外のリハビリ施設、
 リハビリをしない病院、 老健施設、 院内転科(_____ 科)、
 その他(_____)

--

分担研究者以外の施設に転院または自宅に退院した場合(急性期施設外来で評価)

24. 発症3カ月後(90±14日後)の機能

_____月 _____日

1) modified Rankin Scale

2) NIHSS

3) Barthel Index

4) Brunnstrom Recovery Stage 麻痺側下肢

5) Maximum Walking Speed (10m 歩行の速度)

6) 麻痺肢の運動障害度

麻痺側 (右、 左)

上肢: NIHSS (0、 1、 2、 3、 4)

下肢: NIHSS (0、 1、 2、 3、 4)

25. 発症3カ月後までのリハビリの経過

順調

合併症のため一時中断 中断期間: _____月 _____日から _____月 _____日

合併症: (肺炎、 心疾患、 骨折、 その他 _____)

施行せず(リハビリ不要だった)

26. リハビリテーションの期間(実質的なリハビリ日数) _____日間

27. 下肢CT検査(発症3カ月後) 撮影日時 _____月 _____日

28. 下肢周径計測(発症3カ月後) 計測日時 _____月 _____日

両下肢を伸展した状態で計測

a) 麻痺肢

大腿周径(膝蓋骨上縁より上方5cm、10cm、15cmの3カ所)

上方5cm _____cm

上方10cm _____cm

上方15cm _____cm

下腿最大周径 _____cm

b) 健側肢

大腿周径(膝蓋骨上縁より上方 5cm、10cm、15cm の3カ所)

上方 5cm _____ cm

上方 10cm _____ cm

上方 15cm _____ cm

下腿最大周径 _____ cm