

J-STARS News Letter NO. 19

Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke

TOPICS

- ▶ 研究者執筆
- ▶ H23年度J-STARS全体会議報告
- ▶ お知らせ

確実な追跡調査を!!

東京女子医科大学医学部神経内科学講座 主任教授 **内山 真一郎**

J-STARSは日本人の脳卒中患者において常用量のスタチンの再発予防効果を検討する全国多施設共同研究による長期間に及ぶ大規模臨床試験であり、日本人の脳卒中患者において、きわめて重要なエビデンスを構築するための介入試験です。高感度CRPや頸動脈エコーといった臨床的に大変興味深い附随研究も行われており、さらに遺伝子解析研究も開始されました。本試験やこれらの附随研究のいずれにおいても成否の鍵を握るのは症例追跡率の高さとイベント発症率の正確さであり、脱落症例を如何に少なく止めるかは試験のクオリティーを評価する指標として学会発表や論文投稿の際に厳しく評価されますので、すべての研究協力者は症例の追跡調査に最大限の努力を傾注していただきたいと存じます。また、イベント発症の見逃しは試験結果に深刻な影響を及ぼしますので、1例も見逃すことなく調査していただくことをイベント評価委員長の立場からも併せてよろしくお願い致します。冠動脈疾患や脂質異常症におけるスタチンの脳卒中予防効果に関しては多くのエビデンスがありますが、LDLコレステロール低下作用から推計される以上の効果があり、pleiotropic effectsの関与が考えられています。脳卒中の再発予防効果については、日本で使用できない高用量のストロングスタチンの海外で行われた1件の臨床試験 (SPARCL) のエビデンスしかありません。私達は、本試験で使用されている常用量のプラバスタチンの軽症～中等症の日本人の高脂血症患者において心血管イベントの一次予防効果を検討した大規模臨床試験 (MEGA Study) の脳卒中サブ解析を行い、プラバスタチンは冠動脈疾患より脳卒中のほうがpleiotropic effectsによる予防効果が大きいことを報告しており (Uchiyama S et al. J Neurol Sci 2009;284:72-76)、J-STARSではどのような結果が示されるか今から楽しみです。



J-STARS研究、10年来の経緯と確実な追加調査を目指して!

医療法人社団三光会誠愛リハビリテーション病院 病院長 **井林 雪郎**

思えば2002年の9月11日(米国911から丁度1年後)に、まだJ-STARSという正式名称やロゴマークすら未定の、医師主導型臨床試験の初回運営委員会に出席させて戴いてから、早くも10年の歳月が経過しました。翌2003年の8月23日には手際良く第1回全体会議が、その3ヵ月後の12月23日にはキックオフ会議が開催され、2004年3月に症例登録開始、2009年2月までの5年間の登録期間中に1,578例が登録され、現在は中間解析後の追跡調査段階に至っています。最終登録症例は2014年2月までの追跡が必須ですので、これから丸2年経った時点でのほぼ100%のフォローアップデータ収集が最も重要といえます。九州地区の代表として当初より臨床試験推進委員の一人を仰せつかり、過去にもNews Letterを執筆する機会など頂戴しておき乍ら、我々の努力不足から毎回最も少ない登録数で本当に関係各位の方々には申し訳なく、懺悔ばかりして参りました次第ですが、今後の追跡成績に関しましては登録症例のデータ完全回収に向け、橋本洋一郎推進委員とともに鋭意努力致す所存です。定期的に各病院の代表の先生方とも連絡を取りながら、微力とはいえ事務局の補佐役を精一杯務めたいと考えております。4年前より、大学関連の回復期リハビリテーション病院に転出致し、慢性期の脳卒中患者さんばかりを診ながらつくづく実感致しますのは、改めて申すまでもないことですが、脳卒中という病気は急性期を乗り切ってから、実は長～く、辛～く、大変な疾病であるということ、そしてリハビリ継続や介護に加えて再発自体の予防が如何に重要かということでもあります。動脈壁の炎症そのものが心血管病や認知障害の重要な因子の一つであり、高感度CRPその他の新規バイオマーカーとスタチン治療に関するエビデンスについても、幾つか報告が散見される時代に入ってきたようですが、欧米に比べると明らかに脳卒中発症頻度が高い本邦においては、日本人が関わる、日本人の手による、日本人のための正にこの「J-STARS研究」のエビデンスが大変待ち遠しく、その結果報告が非常に楽しみです。メインである「スタチンによる脳血管疾患再発予防」に関する効果に加えて、各種サブスタディ、高次脳機能や遺伝子解析等のその他の興味深い成績についても、いよいよ世界に向けて発信される日は遠くないのだと実感しながら、ファイナルコーナーから一気にペースを上げて我が国の一番星を必ずや手中に納められることと信じております。松本昌泰主任研究者ならびにご一門の先生はじめ事務局の多くの皆様に、常日頃のご苦勞を御礼を申し述べますとともに、恒例となった1月開催の会議で毎年再会し今後とも確実な追跡調査のラストパートにご協力戴ける、全国の諸先生方やCRCの皆さんのますますのご活躍とご自愛を心より祈念致します。



中間解析が終了しました

平成23年9月に中間解析が終了し、平成23年11月開催の独立データモニタリング委員会の審議により「継続」と勧告されました。

中間解析

概要

平均追跡期間:約3.8年 Stroke/TIAの再発:9.5% (->2.7%/年)
心筋梗塞:0.8% (->0.2%/年) 全死亡:3.3% (->0.9%/年)、血管死以外の死亡が90%

目的:

脳血管疾患の再発に対するHMG-CoA還元酵素阻害薬の予防効果を検証するためのランダム化比較試験(J-STARS)の中間における評価を行うため。中間解析結果を独立データモニタリング委員会が審議し、本研究の継続・中止・変更を勧告する。本試験中止の可能性としては、無効中止及び優越性立証済み中止の2通りを考慮する。中間解析は今回限りとする。

解析対象集団:

検査予定日が2011年2月末までの調査時期を対象に、2011年7月末でデータ固定された解析データセット。1589例から不備症例16例を除いた1573例が対象となった。

Primary endpoint:

stroke/TIAの再発までの期間。割り付け調整因子で調整した調整ハザード比で評価。

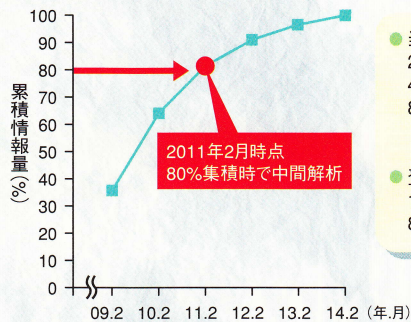
Secondary endpoint:

primary endpointの構成要素(strokeの種類、TIA)、心筋梗塞、全血管事故、脳卒中死、全血管死、全死亡

安全性:

Overall SAE (severe adverse events)、Myopathy、Cancer

情報量の将来推移
全情報量 1,578人×5.5年=8,679人年



●当初のプロトコルでは中間解析を2回行う予定
40%集積時:2009年4月ごろ
80%集積時:2011年2月ごろ

●登録期間が延長したため、中間解析を1回に修正
80%集積時:2011年2月ごろ

平成23年度J-STARS全体会議が開催されました

平成24年1月21日(土) 12:30~16:00 毎日新聞社オーバルホール(大阪市)

●主任研究者挨拶 広島大学大学院脳神経内科学 教授 松本 昌泰



平成14年9月に研究を開始し、今回10回目の全体会議を開催することができました。大変長きに渡り研究を支えて頂き、誠にありがとうございます。昨年、中間解析を終え、研究継続が決定いたしました。現在、J-STARSに関わってくださった方々のお名前、英語表記等の確認を行い、論文として発表する準備を進めているところでございます。スタッフ一同と共に努力して参りたいと思っておりますので、今後ともどうぞよろしくお願い申し上げます。



●独立データモニタリング委員長、臨床試験推進委員長、データセンター副センター長よりご挨拶いただきました



独立データモニタリング委員長
国立循環器病研究センター
名誉総長 山口 武典先生



臨床試験推進委員長
国家公務員共済組合連合会立川病院
病院長 篠原 幸人先生



データセンター副センター長
先端医療振興財団臨床研究情報センター
副センター長 永井 洋士先生

●J-STARS研究実施状況報告 J-STARS中央事務局研究員 増田 知恵



2009年2月末に1578症例の登録をもって登録期間終了。現在は追跡調査期間中であり、平均追跡期間は3.9年。SDV(Source Document Verification:原資料と症例報告書との一致性を確認し、データ信頼性を検証)は18施設実施。今後も実施を継続する予定。研究終了まで確実な追跡調査をお願い致します。

●各種委員会報告【独立データモニタリング委員会報告】 医療法人協和会千里中央病院 病院長 成富 博章先生



平成23年度J-STARS独立データモニタリング委員会(中間解析による試験継続の審議)
日時:2011年11月28日 場所:ラフォーレ新大阪(大阪) 審議内容:有効性エンドポイントに関する中間解析結果⇒継続を提言する
平成23年度J-STARS定期独立データモニタリング委員会(安全性の評価)⇒安全性の状況等から研究の継続実施は可能と判断する

【イベント評価委員会(心イベント)報告】



財団法人田附興風会医学研究所
北野病院 副院長 野原 隆司先生(事務局代読)

イベント発生内容に問題はなく、
このまま研究の継続実施は可能と判断する

【イベント評価委員会(脳イベント)報告】



長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
脳神経外科教授 永田 泉先生

イベント発生内容に問題はなく、
このまま研究の継続実施は可能と判断する

● 地区推進委員の先生方より、各地区の現状や今後の目標などご報告いただきました



中川原 謙二先生 (北海道東北) 北川 泰久先生 (関東甲信越) 山本 纈子先生 (東海北陸) 富本 秀和先生 (東海北陸) 峰松 一夫先生 (近畿) 山本 康正先生 (近畿) 永廣 信治先生 (中四国) 小林 祥泰先生 (中四国) 江草 玄士先生 (中四国) 橋本 洋一郎先生 (九州) 井林 雪郎先生 (九州)

● 高感度CRP検査研究(サブスタディ)進行状況報告

大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学 准教授 北川 一夫先生



1056例の症例が高感度CRP研究に登録され、9割以上の症例が6ヶ月後の調査報告終了、8割の症例が2年後の調査報告を終了した。データ欠損値の問い合わせ、現在追跡中の症例の確実なフォローアップが、本研究の遂行のために必要である。

● 頸動脈超音波検査研究(サブスタディ)進行状況報告

国立循環器病研究センター 脳血管部門 部長 豊田 一則先生



登録症例855例のうち、68例(8%)の登録時データが未回収。各施設ごとのエコー実施件数一覧を配布。同意取得症例数とエコー実施症例数に差が生じている施設については、今後エコー事務局、中央事務局より確認を行う予定。ビデオ未録画症例に関して、静止画の回収を開始。確実なフォローアップを。

● 脂質・高感度CRP検査標準化制度管理報告

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 雅一先生



脂質と高感度CRP共に、SRLにおける標準化・制度管理は、順調に進展中。SRLからの報告値は整数値であり、小数点が付いていることはない。hs-CRPの単位はng/mL。通常のCRP (mg/dL)とは単位が違うので注意が必要。異常低値、異常高値の場合はSRLに問い合わせを。

● 高次脳機能検査実施状況

東北大学大学院医学系研究科 高次脳機能障害学 教授 森 悦朗先生



認知症の発症率は2年で約2.3%(1.2%/年)であり、健常者における発症率と同程度で低すぎるのではないかと。認知症の検出力を上げる必要がある。欠測データも多く、全症例の25%に何らかの不備がある。明らかなデータ矛盾症例には、事務局より各施設にフィードバックを行っているため再度確認をお願いしたい。

● 中間解析実施報告(統計解析責任者)

富山大学バイオ統計学・臨床疫学 教授 折笠 秀樹先生



中間解析計画書を平成23年7月に作成し、平成23年9月に先端医療振興財団にて実施した。中間解析の実施は今回限りとする。その後の独立データモニタリング委員会にて、本試験は「継続」と勧告されたため、予定通り、2014年2月をもって完了となる。本研究は、登録時期に関わらず、全登録患者が等しく5.5年追跡するデザイン。昨年夏の段階で追跡平均年数は3.8年。死亡、中止例を考慮し、最終的には平均追跡年数は4.5年程度になると考えられる。

● データセンターよりご報告

先端医療振興財団臨床研究情報センター 柏木 直子様



イベントまたは重篤な有害事象が発生しても追跡調査は必要。イベントと重篤な有害事象の両者に該当する場合は、両報告書の入力、提出が必要。2012年1月時点での適格症例1578例の平均追跡期間は3.922年(1571症例/1578症例)。脳卒中の再発件数は201件。脳卒中の再発率は0.033(201件/6161.4追跡人年)。

● 第1回遺伝子解析作業終了報告

大阪大学大学院医学系研究科先端科学イノベーションセンター 教授 山崎 義光先生



2011年度480検体を、疾患感受性、薬剤感受性等について解析を完了した。Illumina法では、8SNPの解析が不能であったが、その他の遺伝子多型に関しては非常にcall rateが高く、シングルだけではなくペアの解析にも十分耐えられるものと考えられる。Illumina法で解析不能SNPに関しては、20種類選択し、全検体バッチ解析を実施した。2012年度は、解析不能であった8SNPについて検討し、バッチ法も拡充していきたいと考えている。

● 遺伝子解析担当委員よりご挨拶

九州大学大学院医学研究院 病態機能内科学 教授 北園 孝成先生



多くの施設の先生方に、この遺伝子研究にご協力頂き、予定の60%程度のサンプルをすでに集めて頂いたことに感謝申し上げます。残りのサンプルについても、イベントの発生など出てくるので、できるだけ早い時期に収集して頂きたい。ゲノム解析の技術の進歩は目覚ましく、精度の高さ、解析スピードも上がっており、Genomics研究の解析結果に期待ができる。J-STARS本体研究のデータと合わせることで、Genomics研究の精度も上がるので、今後も確実なフォローを行って頂きたい。

● 遺伝子研究進行上の注意点と連絡事項

J-STARS中央事務局 研究員 橋田 寿美



2010年9月から開始したJ-STARS遺伝子解析研究は、J-STARS研究参加の123施設中、67施設が参加の予定であり、すでに、53施設で症例登録が開始され、600例を超える症例が登録済み。現時点で、匿名化や検体の搬送に問題は生じておらず、順調に進行中。

次回、平成24年度J-STARS全体会議

平成25年1月26日(土)

午後12時30分から開催予定!!



お知らせ

● J-STARS Genomicsご協力をお願い

J-STARS Genomics (J-STARS遺伝子解析研究)は2010年9月から開始し、約2年で600例を超える症例が登録されました。

ご協力ありがとうございます。今後ともどうぞよろしくお願いいたします。

【進捗状況:2012年3月31日現在】-----

症例登録総数:691例 ※目標症例登録数1,000例

参加施設数:67施設 (J-STARS参加施設 123施設中)

倫理委員会承認済み施設:59施設、症例登録開始施設:53施設

(うち、25施設はすでに、施設内全例の登録が終了)

症例登録期間は、2014年2月末日(本試験の追跡調査終了)ですが、被験者の死亡や、追跡中止等により、登録数に影響がでないよう、早目のご協力をお願いいたします。

※参加施設は随時、募集中です。参加をご検討頂ける場合はJ-STARS中央事務局までご連絡下さい。

● International Stroke Conference 2012 February 1-3 New Orleans, LAにて研究成果を発表しました

INTERNATIONAL
STROKE CONFERENCE 2012



● 次回、頸動脈超音波検査研究(サブスタディ)記録用VHS/DVD回収締め切りは4月末です

4月上旬より、エコー参加施設に新しいVHSもしくはDVDをお送りする予定です。新しいVHS/DVDが届きましたら録画済みのVHS/DVDを中央事務局までお送りください。お送り頂く際には、エコー管理シートに記入漏れがないかご確認ください。エコー施行症例がない場合にも必ず中央事務局までご連絡ください。

〔VHS/DVD 送付先・連絡先〕

広島大学大学院脳神経内科学 J-STARS中央事務局
〒734-8551 広島県広島市南区霞1-2-3 TEL.082-257-5201
E-mail: jstars-office@umin.ac.jp

● Web入力データ 再確認のお願い

現在、ミスや不備を疑わせるデータをピックアップし、該当施設の先生方、CRCの皆様にご連絡をさせて頂いております。

メールが届いた際には、今一度、データのご確認、修正をお願いいたします。

すでに、データがロックされている場合がありますので、その際には、修正内容をメールにて中央事務局までご連絡下さい。

高感度CRP値:50未満、8,000以上の値を入力されている場合、事務局より確認の連絡をさせていただきます。

異常高値の場合にはその原因(感染症、悪性腫瘍等)を報告して下さい。

高次脳機能検査:CDR \geq 1は認知症「有」。MMSEが前回検査時より5点以上下がった場合は認知症発症(進行)の可能性が高い。

全ての検査を正確に実施し、前回の結果と比較しながら入力して下さい。

● 第29回 日本神経治療学会総会に J-STARS研究紹介用ブースを設置させていただきました



● 重篤な有害事象の報告・イベント報告を 確実に行って下さい。

● 追跡調査の結果は、可能な限り速やかに Web入力を行って下さい。

発行: J-STARS 中央事務局

「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」

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: 山脇健盛 (広島大学大学院脳神経内科学 准教授)

広島大学大学院脳神経内科学

〒734-8551 広島市南区霞1-2-3 TEL.082-257-5201 FAX.082-505-0490

E-mail: jstars-office@umin.ac.jp

