

J-STARS News Letter

NO. **16**

Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke

TOPICS

▶ 研究者執筆 ▶ よくある質問Q&A ▶ 特集・SDVにご協力いただいた先生方よりメッセージ ▶ お知らせ

すべての臨床試験にゲノム情報は不可欠：“J-STARS Genomics” launch

広島大学原爆放射線医科学研究所 放射線医療開発研究分野 准教授 檜山 桂子

Evidence Based Medicineの理念のもと、次々と有用な新薬が登場してきました。このEvidenceに、臨床データのみならず、ヒトゲノム情報も不可欠の時代となってきました。そしてそのゲノム情報が得られる時代となりました。最初は機能から関連が推定される遺伝子を解析し、次いで、すべての遺伝子から関連する遺伝子を見出すGWAS (genome wide association study) 研究も可能となりました。臨床試験を行う上で、性・年齢分布が有意に異なる2群で比較できないように、機能に関連するSNP (single nucleotide polymorphism) やCNV (copy number variant) のアリル頻度が有意に異なる2群で薬剤の有効性や毒性を比較することはできません。



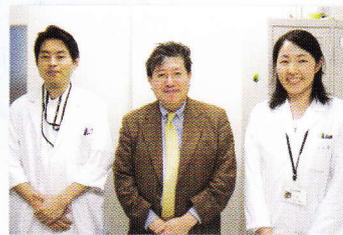
言い換えれば、ポストゲノム時代の今、ゲノム情報の裏づけのない臨床試験結果は十分なEvidence Based Medicineとは言えません。臨床試験の信頼性を裏付けるのみならず、薬剤投与例と非投与例それぞれの中でのcaseとcontrol群間で有意にアリル頻度の異なるSNPやCNVが見つければ、疾患感受性・薬剤感受性の新たなバイオマーカーの確立や、薬剤作用機序の解明を可能にしてくれます。また、新たな効果関連遺伝子の策定により、さらに有望な分子標的が同定できるかもしれません。

そこで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J-STARSにおいても、既に臨床データが集積された症例について、機能から選ばれた137関連遺伝子の143 SNP解析からGWAS解析までを実施すべく、J-STARS Genomicsが開始されました。本薬剤による脳卒中再発抑制に関連した遺伝子多型が同定され、本薬剤のpleiotropic effectの作用機序が解明されれば、脳卒中の発症や再発に対するリスク診断および治療法の確立に大きく寄与することが期待されます。しかし、ヒトゲノム・遺伝子解析研究は両刃の剣で、Evidence Based Medicineには欠かせない重要な情報をもたらしてくれる半面、ゲノムという究極の個人情報を取り扱うリスクを背負っています。多型解析は単一遺伝子疾患解析とは異なりますが、やはり生殖細胞系列の遺伝情報であり、特にGWAS研究における個人情報問題は国際的にも議論されているところです。注目される有意義な臨床研究ほど、この倫理面への配慮が完璧であることが求められます。私は、臨床遺伝専門医・指導医として、このヒトゲノム・遺伝子解析研究の倫理面を担当すべく、J-STARS Genomicsに参画させていただきました。これまで25年間、さまざまな遺伝子解析研究の責任者・担当者・個人情報管理者・遺伝カウンセラー・倫理審査・教育指導、遺伝子診療の主治医・遺伝カウンセラーを担当してきました経験が、少しでもこの研究にお役に立てれば幸いと存じます。今後ともどうぞよろしく願い申し上げます。

SDV実施報告

▶ SDVとは…

SDV (source document verification) とは、原資料を照合し、症例報告書との一致性の確認や、研究の適切な実施及びデータの信頼性を検証することを示します。J-STARS研究では、全データが偽りなく報告され、また、問題点の早期発見・早期修正に努め、データの質、研究の質を保证するために、SDVの実施を行っております。J-STARS研究は、研究結果に影響を与えないよう、モニタリング実施時は、主任研究者、事務局員がカルテを直接確認することはありません。事務局側から被験者情報について質問いたしますので、医師もしくはCRCの方に口頭で答えて頂き、それを事務局側が整合性を確認するという方法で実施いたします。



● 実施施設 (2010年8月31日時点)

- 脳神経センター大田記念病院
- 医療法人社団薫風会横山病院
- 神戸市立医療センター中央市民病院
- 国立循環器病研究センター
- 医療法人共生会松園第二病院
- 九州労災病院
- 医療法人医仁会中村記念病院
- 国立病院機構名古屋医療センター
- 日本医科大学
- 県立広島病院
- 国立病院機構東名古屋病院
- 獨協医科大学
- 金沢医科大学
- 京都第二赤十字病院
- 財団法人操風会岡山旭東病院
- 医療法人社団進和会旭川リハビリテーション病院
- 医療法人翠清会梶川病院
- 香川大学医学部

SDVにご協力いただいた施設の先生方よりメッセージ

国立病院機構名古屋医療センター 神経内科 統括診療部長 **奥田 聡**

■ SDV(source document verification)を経験して

2010年の正月気分も醒めやらぬ1月5日、J-STARS中央事務局から以下のようなメールが届きました。「参加施設123施設の中からランダムに抽出した結果、貴施設が見事その一つとして選ばれました!」何か特製グッズでもいただけるのかな、と思ってよく読みますと、何と東海北陸地区で最初のSDV受審施設に選ばれたとの通知でした。これはえらいことになったという思いと少しワクワクするような気持ちが錯綜する中、2月の土曜日の朝10時に松本主任研究者と事務局CRCの増田さんを当院にお迎えました。

当院の登録症例は20例ですが、そのうちの5例があらかじめ指定され、1例10分程度で、割り付けに用いた情報(血圧値、血液検査結果など)とカルテ内容が相違ないかをチェックします。

事務局の増田さんがテキパキと質問され、私ども主治医がカルテを見ながらしどろもどろに答えるという形式で行われ、緊迫した1時間があっという間に過ぎました。

終了後、皆でお昼を食べながら、松本先生の「研究にかける熱い思い」から「松本サティアンの由来」まで、幅広いお話を拝聴しました。緊張で迎えたSDVでしたが、J-STARS研究の中の楽しい思い出の一つになっています。

本臨床研究の登録も終了し、半分終わったような気になりがちですが、研究成功のためには最後まで脱落なき追跡と確実なデータ収集が必要不可欠です。SDVで全国を回られる事務局の方々のご苦労は大変なものかと思いますが、データの信頼性を高めるだけでなく、やる気パルスを伝えるためにも主任研究者の全国行脚は大いに効果が期待できると思います。



財団法人操風会岡山旭東病院 神経内科 主任医長 柏原 健一

■ SDVを体験して

SDVって一種の監査ですね。報告症例が実態を反映しているかチェックし研究の質を保証する、重要な作業です。とはいえ、受ける側には緊張もの。ISOや病院評価機構の監査には医局代表として毎年駆り出され、閉口しております。そのSDVをとうとう私も体験してしまいました。おいでになったのは、何と松本昌泰教授御自身、そして事務局



担当女性。お迎えしたのは私と院内CRCのうら若き薬剤師嬢。事務局女性の歯切れよい采配と、松本教授の的を射た御質問、そして薬剤師嬢の素早いサポートによりサクサク進行し、無事終了。電子カルテにも、データ検索、確認作業では助けられました。顔を突き合わせての会なればこそ、入力遅れの弁解を聞いていただき、入力上の誤解に気付くこともできました。松本教授のお人柄もあって、有益、充実、かつ楽しい時間となりました。これから受けられる施設の先生方も、恐れることなく有意義な時間を御期待ください。



医療法人共生会松園第二病院 副院長兼神経内科科長 紺野 衆

■ 松園第二病院のSDV体験記

2009年10月28日(水)、当院の会議室でSDVが実施されました。SDVの目的は、カルテなどの原資料と症例報告書の記載内容との一致性を確認し、研究が適切に実施されているか否かを検証することにあります。SDV実施施設に選出された時は、「え?うちの施設が?」と少し驚きました。しかし、同時にPROGRESS研究での尾前照雄先生(日本の治験総括医師、国立循環器病センター名誉総長)の厳しかったSDVを懐かしく思い出しました。

当時、岩手医科大学医学部長であった東儀英夫教授から医学部長室をお借りして、その教授を横に見ながら、尾前先生の質問に迅速に答えるべく、カルテをあわただしくめくった緊張のSDVでした。ある症例の血液データが紛失していた時には、臨床検査室まで走り、データを再発行してもらったこともありました。しかし、毎年、小さなカバン1つでお伴も連れずに水戸黄門のように全国を歩かれている治験責任者の姿は、本当に頭が下がる思いでした。「尾前先生のためにも、エビデンスのほとんどない日本のためにも、PROGRESS研究を成功させなければ」と強く思ったものです。

さて、J-STARSのSDVは、主任研究者の松本昌泰教授と増田知恵CRCと私が向き合う形で座り、質問事項に回答するという方法で進行しました。対象症例は、登録22例中の5症例で、1症例あたり23項目のチェックがありました。当施設で用意した資料は、J-STARS参加当初から当院をサポートしていただいている2名のCRCがSDV実施2ヶ月前から準備したカルテ(外来・入院)、レントゲン、MRI、心電図、症例報告書です。椎野弥生子CRCと瀬川光子CRCが、その資料の中から回答をすばやく捜しだしてくれたために、SDV実施時間は約30分ほどであったという間に終了しました。しかし、修正箇所が必要な項目が1つ見つかったために、報告書のロック解除後に修正するよう指示をいただきました。

今回のSDVで実感したのは、松本教授を含めた中央事務局スタッフの症例追跡への強い思いと外部CRCの頼もしさであったと思います。



SDVでの質問事例

被験者が転院した

- 研究中止とはなりません
- 転院先から可能な限り情報を得て追跡調査の継続を行って下さい
- 全ての情報が得られない場合でも、最低限「生存確認」は行って下さい

入力間違いに気付き、データ修正を行いたい

- データを修正し、正しいものへ更新して下さい
- すでにデータロックがかかっている場合には、事務局までご連絡下さい
- 事務局からデータセンターへ連絡し、解除致します

追跡調査を再開するため、すでに提出していた中止報告を取り下げたい

- 事務局に取り下げをご連絡下さい
- 登録番号のみのご連絡で結構です
- 事務局に連絡後、追跡調査を再開して下さい

エンドポイントが発生した

- 研究中止とはなりません
- 有害事象報告を行って下さい
- イベント報告を行って下さい
- 引き続き追跡調査を継続して下さい

脂質項目、高感度CRP※の外注依頼を忘れた

- 許容範囲内に被験者来院がある場合には、採血を行い、外注依頼を行って下さい
- 許容範囲内に被験者来院はないが、院内の採血データがある場合には、院内データをWebCRFに入力し、「非標準」の項目にチェックを入れて下さい
※サブスタディ参加施設対象

外注検査は行ったが、データを紛失した

- 事務局まで「登録番号」「追跡調査時期」「採血日」をお知らせ下さい
- 事務局からSRL社へ連絡し、施設へ再送するよう連絡させて頂きます

お知らせ

平成22年度J-STARS全体会議を開催致します。

- 【日時】……平成23年1月29日(土) / 12:30~16:30
 【場所】……大阪 毎日新聞オーバルホール(平成21年度と同じ場所)
 【対象者】……J-STARS運営委員、責任医師、実務担当医師、症例登録医師、院内CRC、外部CRC

2010年9月に出席確認票を送付させて頂きました。
 ご多忙の中、大変恐縮ですが、各施設より1名以上のご参加をよろしくお願い致します。

平成22年度後期エコービデオ回収は11月末が締め切りです。

10月中旬より新しいVHSもしくはDVDを各施設に送付いたします。
 新しいVHS(DVD)が届きましたら録画済みのVHS(DVD)を中央事務局宛にお送りください。
 施行症例がない場合も必ず中央事務局までご連絡をお願いいたします。

J-STARS研究担当者変更の場合にはご連絡をお願い致します。

※責任医師、実務担当医師の先生方が異動される場合には、必ずご異動前に後任者の決定と引き継ぎを行い、変更届けを御提出下さい。
 変更の際には、氏名(ふりがな)、御所属、御役職、電子メールアドレス、(可能であれば卒業大学と卒業年度)、UMIN IDをお知らせ下さい。
 また、施設名や電話番号が変更になった場合にも合わせてお知らせ下さい。

【変更届け 送付先】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

- 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