脳梗塞再発高リスク患者を対象とした
抗血小板薬併用療法の有効性及び安全性の検討

CSPS. com

(Cilostazol Stroke Prevention Study. *Combination*)

臨床研究計画書

研究代表者：国立循環器病研究センター　名誉総長　山口武典

研究計画番号：021-TADD-1300-1
初版　2013年9月15日
改訂1.1版　2013年10月17日

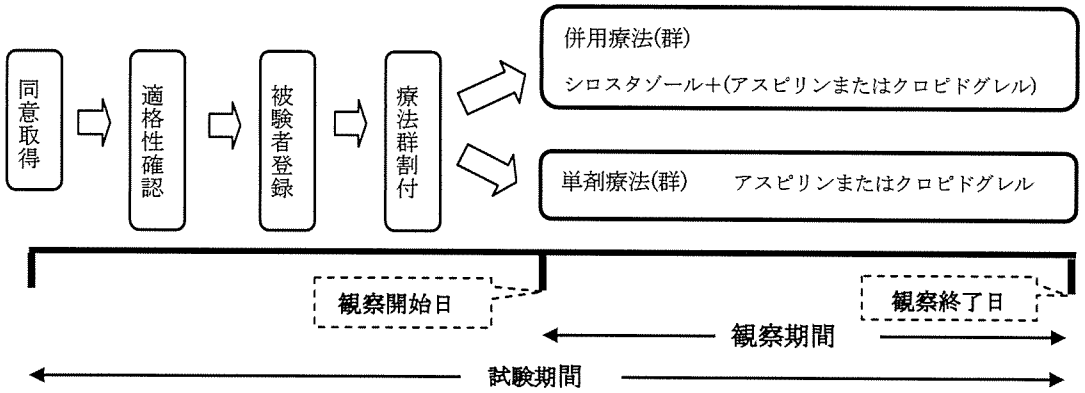
要約

研究課題名	脳梗塞再発高リスク患者を対象とした抗血小板薬併用療法の有効性及び安全性の検討 CSPS.com（Cilostazol Stroke Prevention Study .*Combination*）
目的	非心原性脳梗塞を対象として抗血小板薬（シロスタゾールを除く）の単剤療法とシロスタゾール（プレタールOD錠®）との併用療法の脳梗塞再発抑制効果を安全性とともに比較検討する。
研究デザイン	多施設共同無作為化比較試験
対象疾患	非心原性脳梗塞
選択基準	以下の基準を全て満たす患者を対象とする。 1）非心原性脳梗塞と診断されており、観察開始日に発症後 8 日以降 180 日以内である。 2）頭部 MRI により、責任病巣が同定されている。 3）同意取得時に 20 歳以上 85 歳以下である。 4）同意取得時点で抗血小板療法としてアスピリンまたはクロピドグレルの単剤を服用している。 5）以下の①～③のいずれかに該当する。 ① 頭蓋内主幹動脈に 50%以上の狭窄性病変を有する。 ② 頭蓋外動脈に 50%以上の狭窄性病変を有する。 ③ 以下のリスク因子のうち 2 つ以上を有する。 □ 年齢 65 歳以上 □ 糖尿病 □ 高血圧症 □ 末梢動脈疾患 □ 慢性腎臓病 □ 症候性脳梗塞の既往（但し、登録の契機となった脳梗塞は含まない） □ 虚血性心疾患の既往 □ 喫煙（現喫煙者のみ、禁煙者は除く） 6）観察期間中の外来通院が可能と判断される。 7）本研究への参加について、書面による本人の同意が得られている。

除外基準	以下のいずれかの基準に該当する患者は、対象から除外する。 1)　塞栓源となり得る心疾患を合併している。 2)　抗凝固薬を服用中である。 3)　閉所恐怖症、ペースメーカー装着等の理由により、MR 検査不能である。 4)　研究期間内に、経皮的血管形成術、ステント留置術またはバイパス術等の手術予定がある。 5)　過去 1 年以内に、薬剤溶出性冠動脈ステントを留置した。 6)　症候性非外傷性頭蓋内出血の既往、他の出血性疾患（活動性消化性潰瘍など）、出血性素因または血液凝固異常を有する。 7)　シロスタゾールに対して過敏症の既往を有する。 8)　うっ血性心不全またはコントロール困難な狭心症を合併している。 9)　血小板減少症（血小板数≦10 万/mm^3）を合併している。 10)　重篤な肝機能障害、または重篤な腎機能障害を有する。 11)　妊婦、授乳婦であるか又は妊娠の可能性がある。 12)　治療を要する悪性腫瘍を合併している。 13)　アスピリンを使用する患者で、以下のいずれかに該当する。 ・アスピリンまたはサリチル酸系製剤に対し過敏症の既往を有する。 ・消化性潰瘍を合併している。 ・アスピリン喘息またはその既往を有する。 14)　クロピドグレルを使用する患者で以下に該当する。 ・クロピドグレルに対し過敏症の既往を有する。 15)　他の臨床試験に参加中である。 16)　その他、研究責任/分担医師の判断により、本研究への参加が不適切と考えられる。

評価項目	主要評価項目 ·脳梗塞（症候性*、以下同じ）の再発 ＊脳梗塞発症後 24 時間以上症状が持続する。 副次的評価項目 ·脳卒中（脳梗塞、脳出血、くも膜下出血）の発症 ·脳出血及びくも膜下出血の発症 ·虚血性脳血管障害（脳梗塞、TIA）の発症 ·全死亡 ·脳卒中（脳梗塞、脳出血、くも膜下出血）、心筋梗塞、血管死 ·全血管事故：脳卒中・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、入院を必要とする心不全・狭心症・閉塞性動脈硬化症、血行再建（冠動脈、大動脈、末梢動脈等）） 安全性評価項目 ·有害事象及び副作用 ·重度の出血または生命を脅かす出血（GUSTO 出血基準）
用法・用量 ・投与期間	単剤療法群 下記の薬剤の中から 1 剤投与する。 アスピリン　：81mg　または　100mg/日(1 日 1 回) クロピドグレル　：50mg　または　75mg/日(1 日 1 回) 併用療法群 下記の薬剤の中から 1 剤投与する。 アスピリン　：81 mg　または　100mg/日(1 日 1 回) クロピドグレル　：50 mg　または　75mg/日(1 日 1 回) 同時に、シロスタゾール（プレタールOD錠®）を原則 200 mg /日（1 日 2 回）を維持量として投与する。ただし、100 mg/日から投与を開始できるものとし、その場合は原則として 15 日以内に 200 mg/日へ増量する。
目標症例数	4,000 例
研究実施期間	2013 年 10 月～2017 年 3 月

研究デザイン



観察スケジュール

時期 / 調査項目	(発症日)	登録	観察開始日	1か月後	3か月後	6か月後	12か月後	以降6か月毎	観察終了日(*)
同意取得	←○								
被験者登録		○							
観察状況				○	○	○	○	○	○
被験者背景	←○								
日常生活自立度（mRS）			○	○	○	○	○	○	○
試験薬の投与・服用状況			○	○	○	○	○	○	○
試験薬以外の投与薬剤			○	○	○	○	○	○	○
血圧			○	○	○	○	○	○	○
頭部 MRI	←○								
頭部 MRI（T2*）	←△→								
頭部 MRA	←△→								
頸部動脈画像評価	←△→								
臨床検査（血液）	←○→			⇐	⇐	⇐	⇐	⇐	⇐
臨床検査（尿）	←○→			⇐	⇐	⇐	⇐	⇐	⇐
胸部レントゲン	←○→			⇐	⇐	⇐	⇐	⇐	⇐
心電図	←○→			⇐	⇐	⇐	⇐	⇐	⇐
有害事象			←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→

○　必須項目　　△　任意項目　　⇐⇒　必要時適宜実施

※　観察終了とは、「被験者が中止・終了基準に該当した」または「最終被験者の観察開始日より1年を経過した」場合とする

目次

1. 研究の目的 9

2. 背景と根拠 9

2.1. 脳梗塞の再発予防における抗血小板薬併用療法の現状 9
2.2. 脳梗塞患者へのシロスタゾールとアスピリンの併用療法 9
2.3. 心血管疾患へのシロスタゾールを用いた抗血小板薬併用療法 10

3. 患者の選択 11

3.1. 対象疾患 11
3.2. 選択基準 11
3.3. 除外基準 12

4. 登録・割付け 13

4.1. 登録と割付け結果の取得 13
4.2. 割付け方法 13

5. 治療計画と用量・スケジュール変更基準 13

5.1. プロトコル治療 13
5.2. 用量・投与スケジュール変更基準 14
5.3. 被験者毎の中止・終了基準 14
5.4. 併用治療 14

6. 実施手順 16

6.1. 観察・検査項目および観察スケジュール 16
6.2. **観察日** 16
6.3. 観察・検査・報告項目 17

7. 有害事象 19

7.1. 定義 19
7.2. 有害事象が発現した場合の対応 20
7.3. 有害事象の評価 20
7.4. 有害事象の追跡調査 20
7.5. 予期される副作用 20
7.6. 妊娠が疑われるまたは明らかになった場合の対応 20

8. 有効性評価 21

8.1. 主要評価項目 21
8.2. 副次的評価項目 21

9. 安全性評価 21

10. 目標症例数と研究期間 21

10.1. 目標症例数 21
10.2. 研究期間 21

11. 統計学的考察 22

11.1. 目標症例数の設定根拠 22
11.2. 解析対象集団 22
11.3. 解析項目・方法 22
11.4. 中間検討 23
11.5. 最終解析 23

12. 症例報告書の記入と提出 23

13. データ管理 24

14. 倫理的事項 24

14.1. 遵守すべき諸規則 24
14.2. 被験者の利益・不利益 24
14.3. 倫理審査委員会による審査、付議等 24
14.4. 説明・同意文書の作成と改訂 24
14.5. インフォームド・コンセント 25
14.6. プライバシーの保護と被験者識別 25

15. 研究資金及び利益相反 26

16. 研究に関する費用 26

17. 被験者の健康被害への対応と補償 26

17.1. 健康被害への対応 26
17.2. 臨床研究保険への加入 26

18. 研究実施計画書の改訂 26

19. 研究の終了と研究の早期中止 26

19.1. 臨床研究機関での研究の終了 26
19.2. 臨床研究機関での研究の中止、中断 27
19.3. 研究全体の終了 27
19.4. 研究の早期中止 27

20. 研究に関する資料等の保存 27

21. 臨床研究の登録 27

22. 臨床研究報告書の作成、研究成果の公表並びに臨床研究成果の帰属 27

23. 有害事象が発現した場合の対応 28

23.1. 被験者への対応 28
23.2. 重篤な有害事象の報告 28

24. 有害事象の評価 29

24.1. 事象名 29
24.2. 発現日 29
24.3. 重症度 29
24.4. 重篤度 30
24.5. 試験薬との関連性 30
24.6. 試験薬投与に対する処置 30
24.7. 有害事象に対する処置 31
24.8. 転帰 31

25. 有害事象の追跡調査 31

26. 薬物情報 32

26.1. アスピリン 32
26.2. クロピドグレル 32
26.3. シロスタゾール 32

27. 各種委員会 32

27.1. 運営委員会 32
27.2. プロトコル作成委員会 32
27.3. 独立データモニタリング委員会 32
27.4. イベント評価委員会 32
27.5. 統計解析委員会 33

28. 研究組織 33

28.1. 研究依頼者 33
28.2. 研究代表者 33
28.3. 運営委員会 33
28.4. プロトコル作成委員会 33
28.5. 独立データモニタリング委員会 33
28.6. イベント評価委員会 34
28.7. 統計解析委員会 34
28.8. 研究事務局 34
28.9. データセンター 34
28.10. 研究実施施設 34

29. 参考資料 34

29.1. 引用文献 34
29.2. 塞栓源となりうる心疾患 37
29.3. 重篤な肝機能障害・腎機能障害の定義 37
29.4. 既往歴・合併症の定義 37
29.5. 日常生活自立度 38
29.6. GUSTO出血基準 38

1. 研究の目的

非心原性脳梗塞を対象として、抗血小板薬（シロスタゾールを除く）の単剤療法とシロスタゾール（プレタールOD錠®）との併用療法の脳梗塞再発抑制効果を、安全性とともに比較検討する。

2. 背景と根拠

2.1. 脳梗塞の再発予防における抗血小板薬併用療法の現状

現在、非心原性脳梗塞の再発予防にはライフスタイルの改善、危険因子の管理とともに、抗血小板薬の投与が強く推奨されている。しかし、最も多くのエビデンスがあるアスピリンの血管イベント予防効果は、相対リスク減少率で 20～30%に過ぎない。とくに頭蓋内動脈狭窄、頸動脈狭窄、及び糖尿病・高血圧等の危険因子が重複する脳梗塞患者は、現存する抗血小板薬の単剤治療では脳梗塞再発予防効果が不十分である事が報告されている[1-5]。そのため、このような高リスクの脳梗塞/一過性脳虚血発作（TIA）患者への血管イベント予防効果を高める目的で、より強力な抗血小板薬の開発や異なる作用機序の抗血小板薬の併用療法が検討されている。

このうち抗血小板薬の併用療法について、脳梗塞/TIA患者を対象としたアスピリンと徐放性ジピリダモールの併用効果が、ESPS 2（European Stroke Prevention Study）[6]やESPRIT（European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial）[7]で確かめられている。しかしわが国では、JASAP（Japanese Aggrenox (Extended-Release Dipyridamole plus Aspirin) Stroke Prevention versus Aspirin Programme）[8]でこの両剤の併用効果が証明されず、ジピリダモールは脳梗塞再発予防薬として承認されていない。

また脳梗塞/TIA患者を対象としたアスピリンとクロピドグレルの併用効果について、CARESS（Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis）[9]、FASTER（Fast Assessment of Stroke and Transient ischaemic attack to prevent Early Recurrence）[10]、CLAIR (Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis）[11]などの結果から、発症後比較的早期の脳梗塞/TIA患者への併用治療の有効性が示された。最近報告されたCHANCE試験（Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events）[12]においても、同様にアスピリンとクロピドグレルの短期併用の有効性が示された。しかしアスピリンとクロピドグレルを長期間併用すると[13-15]、血管イベントは不変あるいは多少減少するものの、重篤な出血性合併症が増加するため、長期の併用は推奨されない。

2.2. 脳梗塞患者へのシロスタゾールとアスピリンの併用療法

本邦で開発されたシロスタゾールは、脳梗塞患者を対象としたプラセボとの二重盲検比較試験（CSPS, Cilostazol Stroke Prevention Study）[16]において、有意に脳梗塞再発を抑制し、重篤な出血も増加させなかった。同じく、アスピリンとの二重盲検比較試験、CSPS 2（Cilostazol Stroke Prevention Study 2）[17]では、有意に脳卒中（脳梗塞、脳出血、くも膜下出血）を抑制し、重篤な出血を半減させた。

また、脳梗塞に対するアスピリンとシロスタゾールの併用療法については、これまでに３つの小

規模研究で試されているが、何れの研究においてもアスピリン単剤療法に対し、重篤な出血性合併症の有意な増加は認められていない。以下に、３研究の概略を記す。

頭蓋内動脈狭窄を有する患者を対象にアスピリンまたはアスピリンとシロスタゾールの併用療法による狭窄進展抑制効果を検討したTOSS試験（Trial Of Cilostazol in Symptomatic intracranial arterial Stenosis）[18]では、アスピリン単独に比べてアスピリンとシロスタゾールの併用が、狭窄進展の有意な抑制を示した。また併用による脳出血の増加はみられず、アスピリンとシロスタゾール併用の有用性と安全性が示唆された。ただし、この試験の観察期間は６か月と短かった。

またTOSS試験に引き続き実施された頭蓋内動脈狭窄を有する患者を対象にアスピリンとクロピドグレル、またはアスピリンとシロスタゾールの併用療法による狭窄進展抑制効果を検討したTOSS2 試験(Trial Of Cilostazol in Symptomatic intracranial arterial Stenosis）[19] では，狭窄進展の有意な抑制は示されなかったが、重篤な出血はアスピリン＋クロピドグレル併用群での 2.6%に比べて，アスピリン＋シロスタゾール群で 0.9%と少ない傾向であった。

頭蓋内動脈狭窄を有する脳梗塞患者を対象に、アスピリン単独とシロスタゾール併用療法による狭窄進展、脳梗塞再発を２年間追跡したCATHARSIS研究（Cilostazol-Aspirin THerapy Against Recurrent Stroke with Intracranial artery Stenosis）[20]では、背景因子に偏りがあったためか頭蓋内動脈狭窄進展に有意差が見られなかった。しかし、脳梗塞の発症はアスピリン単独群で 4.5%/年に比べてシロスタゾール併用群で 2.5%/年と低い傾向にあり、重篤な出血はアスピリン単独群に比べシロスタゾール併用群で増加する事はなかった。これらの一連の試験結果は、シロスタゾールを用いた併用療法が従来の抗血小板薬併用療法に比べて安全性に優れていることを示した。

2.3. 心血管疾患へのシロスタゾールを用いた抗血小板薬併用療法

脳梗塞以外の心血管疾患について、シロスタゾールと他の抗血小板薬との併用によって出血合併症が増えないことが、海外から報告されている。

末梢動脈疾患患者を対象に抗血小板薬３剤の各併用様式による出血時間への影響を検討したクロスオーバー試験[21]では、アスピリンとクロピドグレルの併用が、各単剤における出血時間に対し有意な延長を示したのに対し、シロスタゾールをアスピリン、クロピドグレルに各々併用した場合において、有意な出血時間の延長を示さなかった。また、アスピリンとクロピドグレル併用にさらにシロスタゾールを追加した場合も同様に出血時間の延長を認めなかった。

末梢動脈疾患を対象とした安全性評価を主目的としたCASTLE（Cilostazol: A Study in Long-term Effects）試験[22] では、1439 例を対象に平均観察期間約 1.5 年にわたって、シロスタゾールとプラセボの効果を比べた。この試験において、プラセボ群、シロスタゾール群の両群において、患者の約 70%がアスピリンを、約 27%がクロピドグレルを併用していたが、重篤な出血性イベントは両群で差を認めなかった。

また冠動脈疾患への薬剤溶出性ステント留置後の再狭窄予防効果と安全性を検討したメタ解析[23] では、アスピリンとクロピドグレル併用療法とさらにシロスタゾールを追加した３剤併用療法との間で、出血性イベント及び重篤な出血性イベントに有意な差を認めなかった。

これらの報告より、シロスタゾールにアスピリンまたはクロピドグレルを併用しても出血性合併

症を増加させないことが示唆される。

以上の臨床成績から、頭蓋内動脈狭窄、頸動脈狭窄または脳梗塞発症リスク因子を２つ以上持つ脳梗塞再発高リスク患者に対して従来の抗血小板薬にシロスタゾールを最低１年間併用して、脳梗塞再発抑制効果を単独群と比較することとした。

3. 患者の選択

3.1. 対象疾患

非心原性脳梗塞

3.2. 選択基準

以下の基準を全て満たす患者を対象とする。

1) 非心原性脳梗塞と診断されており、観察開始日に発症後 8 日以降 180 日以内である。
2) 頭部 MRI により、責任病巣が同定されている。
3) 同意取得時に 20 歳以上 85 歳以下である。
4) 同意取得時点で抗血小板療法としてアスピリンまたはクロピドグレルの単剤を服用している。
5) 以下の①～③のいずれかに該当する。
   ① 頭蓋内主幹動脈に 50%以上の狭窄性病変を有する（注：A2、M2、P2 まで）。
   ② 頭蓋外動脈※に 50%以上の狭窄性病変を有する。
   ※総頸動脈、内頸動脈、椎骨動脈、腕頭動脈、鎖骨下動脈
   ③ 以下のリスク因子のうち 2 つ以上を有する。
      □ 年齢 65 歳以上
      □ 糖尿病
      □ 高血圧症
      □ 末梢動脈疾患
      □ 慢性腎臓病
      □ 症候性脳梗塞の既往（但し、登録の契機となった脳梗塞は含まない）
      □ 虚血性心疾患の既往
      □ 喫煙（現喫煙者のみ、禁煙者は除く）
6) 観察期間中の外来通院が可能と判断される。
7) 本研究への参加について、書面による本人の同意が得られている。

＜選択基準の設定根拠＞

1) 症状がある程度安定していることが必要と考え発症後 8 日以降とし、発症後の再発率は時間経過とともに漸減することから発症後 180 日以内とした。
2) 脳梗塞の診断を確認するため。
3) 同意責任能力を有することから 20 歳以上とし、観察期間の長さから 85 歳以下とした。
4) 研究デザインより、同意取得時点でアスピリンまたはクロピドグレル単剤を服用している患者が

望ましいと判断した。

5) 脳梗塞再発リスクが高いと判断する基準として①～③を設定した。
   ① WASID trialサブ解析報告を参考に設定した。[2)]
   ② ACSRS studyサブ解析報告を参考に設定した。[3)]
   ③ Fukuoka Stroke Risk Score[4)]及び、CAPRIE trialのサブ解析より導いたStroke Prevention Model[5)]を参考に設定した。
6) 計画された観察及び検査を受けることができるよう設定した。
7) 「臨床研究に関する倫理指針」等に準拠した。

3.3. 除外基準

以下のいずれかの基準に該当する患者は、対象から除外する。

1) 塞栓源となり得る心疾患を合併している。(「29. 参考資料」を参照)
2) 抗凝固薬を服用中である。
3) 閉所恐怖症、ペースメーカー装着等の理由により、MR 検査不能である。
4) 研究期間内に、経皮的血管形成術、ステント留置術またはバイパス術等の手術予定がある。
5) 過去 1 年以内に、薬剤溶出性冠動脈ステントを留置した。
6) 症候性非外傷性頭蓋内出血の既往、他の出血性疾患（活動性消化性潰瘍など)、出血性素因または血液凝固異常を有する。
7) シロスタゾールに対して過敏症の既往を有する。
8) うっ血性心不全またはコントロール困難な狭心症を合併している。
9) 血小板減少症（血小板数≦10 万/mm3）を合併している。
10) 重篤な肝機能障害、または重篤な腎機能障害（「29. 参考資料」を参照）を有する。
11) 妊婦、授乳婦であるかまたは妊娠の可能性がある。
12) 治療を要する悪性腫瘍を合併している。
13) アスピリンを使用する患者で、以下のいずれかに該当する。
   ・ アスピリンまたはサリチル酸系製剤に対し過敏症の既往を有する。
   ・ 消化性潰瘍を合併している。
   ・ アスピリン喘息またはその既往を有する。
14) クロピドグレルを使用する患者で以下に該当する。
   ・ クロピドグレルに対し過敏症の既往を有する。
15) 他の臨床試験に参加中である。
16) その他、研究責任/分担医師の判断により、本研究への参加が不適切と考えられる。

＜除外基準の設定根拠＞

1) 心原性脳塞栓症が登録されるリスクを除外するため。
2) 併用禁止薬と規定されているため。
3) 規定の検査を実施できないため。
4) 規定の手術が評価に強い影響を与えるため。

5) 薬剤溶出性ステント留置後 1 年間は、抗血小板薬 2 剤の投与を行う必要があるため。
6) ～16)　シロスタゾール、アスピリン及びクロピドグレルの使用上の注意を参考に、被験者の安全を確保するため。

4. 登録・割付け

4.1. 登録と割付け結果の取得

研究責任/分担医師は、被験者登録に先立ち、対象患者より文書にて研究参加の同意を取得する。同意取得後、連結可能な被験者識別コード(「14.6 プライバシーの保護と被験者識別」を参照)を付与し、WEB 登録システムを介して被験者登録を行う。登録後、当システムによりプロトコル治療における治療法(療法群)の割付け結果を取得する。詳細については、別途「被験者登録マニュアル」を参照する。

被験者登録に際して、以下の項目を当該システムに入力する。

被験者識別コード
文書同意取得日
性別
生年月日
直近の非心原性脳梗塞（症候性）発症日
適格性情報(選択基準と除外基準の確認)
観察開始予定日

4.2. 割付け方法

被験者の療法群への割付けは、登録センターが行う。割付けには、臨床研究機関を単位としたブロックランダム法（Blocked Randomization）を用いる。

5. 治療計画と用量・スケジュール変更基準

5.1. プロトコル治療

5.1.1. 投与方法、投与量

単剤療法群

下記の薬剤の中から 1 剤投与する。

アスピリン　　：81 mg　または　100 mg /日(1 日 1 回)
クロピドグレル　：50 mg　または　75 mg /日(1 日 1 回)

併用療法群

下記の薬剤の中から 1 剤投与する。

アスピリン　　：81 mg　または　100 mg /日(1 日 1 回)
クロピドグレル　：50 mg　または　75 mg /日(1 日 1 回)

同時に、シロスタゾール（プレタールOD錠®）を原則 200 mg /日（1 日 2 回）を維持量として

投与する。ただし、100 mg/日から投与を開始できるものとし、その場合は原則として 15 日以内に 200 mg/日へ増量する。

以下、シロスタゾール、アスピリン及びクロピドグレルを試験薬とする。

5.1.2. 投与開始時期

シロスタゾールは、観察開始日より投与を開始する。

アスピリンまたはクロピドグレルの種類または用量については、同意取得時以降は変更しない。

5.1.3. 服薬状況の確認

研究責任/分担医師は、服薬状況を問診にて確認し、診療録へ記録を残す。

5.2. 用量・投与スケジュール変更基準

観察期間中、アスピリン、クロピドグレルの用量・投与スケジュールの変更は原則行わない。

シロスタゾールの用量について、200 mg /日を投与して頭痛等が発現する場合は、100 mg /日に減量して投与を継続する。

外科手術等の観血的な処置の際は試験薬を休薬してもよいが、休薬期間は 4 週間を超えてはならない。

5.3. 被験者毎の中止・終了基準

以下の理由で個々の被験者での観察の継続が不可能と判断した場合には、当該被験者の研究を中止し、中止日とその理由を記録する。さらに、中止時点で必要な観察・検査等を行い、有効性と安全性の評価を行う。

1) 被験者からの研究参加の中止の申し出や同意撤回があった場合
2) 重篤な有害事象が発生し、研究の継続が困難な場合
3) イベント(「6.3.3.」を参照)が発生した場合
4) 連続して 4 週間を超えて試験薬が中断された場合
5) その他、研究責任/分担医師が研究の継続が困難と判断した場合

なお、試験薬による治療を中止した場合、本研究の観察も中止する。

5.4. 併用治療

一般的に推奨されているガイドラインに従って高血圧、脂質異常症、糖尿病を含む心血管危険因子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。また、運動療法と食事療法についても制限を設けない。

なお血圧は、頭蓋内出血の発症を増加させないため、収縮期血圧として 130mmHg以下でコントロールされることが望ましい[24,25]。

併用禁止薬

試験薬以外の抗血小板薬および抗凝固薬の併用を禁止する。

抗血小板薬

塩酸サルポグレラート、ジピリダモール、ベラプロストナトリウム、
リマプロストアルファデクス、アルプロスタジル、オザグレルナトリウム、チクロピジン、
アスピリンとクロピドグレルを含有する配合剤

抗凝固薬

ワルファリンカリウム、ダビガトラン、エドキサバン、リバーロキサバン、
アピキサバン、ヘパリン製剤（ただし局所性外用剤は除く）、低分子ヘパリン、
ダナパロイドナトリウム、アルガトロバン、ウリナスタチン、メシル酸ガベキサート、
メシル酸ナファモスタット、乾燥濃縮アンチトロンビンⅢ、
乾燥濃縮人活性化プロテイン C

併用注意薬

下記の薬剤の併用には注意すること。なお、詳細はそれぞれの添付文書を参照する。

A）アスピリン使用例

痛風治療薬、糖尿病用薬、メトトレキサート、リチウム製剤、チアジド系利尿剤、フロセミド、アゾゼミド、ピレタニド、非ステロイド性消炎鎮痛剤、イブプロフェン、オキシカム系消炎鎮痛薬、アルミノプロフェン、ニトログリセリン製剤、テトラサイクリン系抗生物質、ニューキノロン系抗菌薬、副腎皮質ホルモン薬、乳酸ナトリウム、バルプロ酸ナトリウム、フェニトイン、アセタゾラミド、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、β遮断薬

B）クロピドグレル使用例

非ステロイド性消炎鎮痛剤、血栓溶解薬
薬物代謝酵素（CYP2C19）を阻害する薬剤：オメプラゾール等

C）併用療法群のみ

薬物代謝酵素（CYP3A4）を阻害する薬剤：マクロライド系抗生物質、HIV プロテアーゼ阻害薬、アゾール系抗真菌薬、シメチジン、ジルチアゼム等、グレープフルーツジュース
薬物代謝酵素（CYP2C19）を阻害する薬剤：オメプラゾール等

6. 実施手順

6.1. 観察・検査項目および観察スケジュール

以下の観察スケジュール表に基づき被験者の観察を行う。なお、各観察日は観察開始日を基点とする。

調査項目＼時期	(発症日)	登録	観察開始日	1か月後	3か月後	6か月後	12か月後	以降6か月毎	観察終了日(*)
同意取得	←―	○							
被験者登録		○							
観察状況				○	○	○	○	○	○
被験者背景	←―	○							
日常生活自立度（mRS）			○	○	○	○	○	○	○
試験薬の投与・服用状況			○	○	○	○	○	○	○
試験薬以外の投与薬剤			○	○	○	○	○	○	○
血圧			○	○	○	○	○	○	○
頭部 MRI	←―	○							
頭部 MRI（T2*）	←―	△	―→						
頭部 MRA	←―	△	―→						
頭部動脈画像評価	←―	△	―→						
臨床検査（血液）	←―	○	―→	←┈	┈	┈	┈	┈	┈→
臨床検査（尿）	←―	○	―→	←┈	┈	┈	┈	┈	┈→
胸部レントゲン	←―	○	―→	←┈	┈	┈	┈	┈	┈→
心電図	←―	○	―→	←┈	┈	┈	┈	┈	┈→
有害事象			←―	―	―	―	―	―	―→

○　必須項目　　△　任意項目　　←┈→　必要時適宜実施

※　観察終了とは、「被験者が中止・終了基準に該当した」または「最終被験者の観察開始日より 1 年を経過した」場合とする

6.2. 観察日

6.2.1. 観察開始日

割付け結果に基づき、登録された被験者の観察を開始する日とし、登録日より 30 日以内とする。

単剤療法群の観察開始日は、「6.3.1. 観察開始日」の検査等を完了した日とする。

6.2.2. 1 か月後、3 か月後、6 か月後、12 か月後

観察開始日を基点とし、1 か月後、3 か月後、6 か月後、12 か月後(規定日)に被験者の観察を行う。

6.2.3. 12 か月後以降

6 か月毎に被験者の観察を行う。

6.2.4. 各観察日のずれの許容範囲

各観察日のずれの許容範囲は以下の通りとする。

1 か月後	規定日より±2 週
3 か月後	規定日より±4 週
6 か月後	規定日より±8 週
12 か月後　及び　以降 6 か月毎	規定日より±8 週

6.2.5. 観察の終了

本研究の最後の症例の観察開始日から 1 年後に、登録されたすべての被験者の観察を終了する。

6.3. 観察・検査・報告項目

6.3.1. 観察開始日

被験者背景を含む下記項目を観察する。

各検査データは、発症日から観察開始日までの間に測定されたものを採用する。

- 観察開始日
- 年齢・性別
- 身長　(cm)
- 体重　(kg)
- 非心原性脳梗塞発症日（直近のもの）
- 既往歴及び合併症

  冠動脈疾患　：　無、有
  末梢動脈疾患　：　無、有
  高血圧症　：　無、有
  糖尿病　：　無、有
  脂質異常症　：　無、有
  慢性腎臓病　：　無、有
  症候性脳梗塞の既往：　無、有　(但し、登録の契機となった脳梗塞は含まない)
- 喫煙習慣　：　無（非喫煙者または過去喫煙者）、有（1 本/日以上の現喫煙者）
- 日常生活自立度 Modified Rankin Scale (mRS)　(「29.5 日常生活自立度」参照)
- 試験薬の投与状況

  薬剤名/処方開始日/用法・用量
- 試験薬以外の投与薬剤
- 血圧
- 頭部 MRI（必須）

  撮影日（発症日より登録日まで）
  臨床病型：　ラクナ・アテローム血栓性・その他
  責任病巣部位：　テント上・テント下・両方

- 頭部 MRI　T2*（任意）
  撮影日（発症日より観察開始日まで）
  Microbleeds　：　無、有
- 頭部 MRA（任意）
  撮影日（発症日より観察開始日まで）
  頭蓋内主幹動脈*　50%以上の狭窄性病変：　無、有　（＊A2、M2、P2 まで）
- 頸部動脈画像評価（任意）
  検査方法：　CTA・MRA・超音波・DSA
  撮影日（発症日より観察開始日まで）
  頭蓋外動脈※　50%以上の狭窄性病変：　無、有
  ※総頸動脈、内頸動脈、椎骨動脈、腕頭動脈、鎖骨下動脈
- 臨床検査
  血液学的検査　：白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数
  血液生化学的検査：AST、ALT、TC、TG、HDL-C、クレアチニン、空腹時血糖、尿酸、HbA1c※　※糖尿病合併の場合のみ
  尿検査：糖、蛋白、潜血
- 胸部レントゲン　正常／異常
- 心電図　正常／異常

6.3.2. 1 か月後以降の各観察日

観察スケジュールに従い、以下の項目を観察または評価する。

- 観察状況　：　観察中、観察不能
- 観察日（観察不能の場合、最終確認日）
- イベント発生の有無
  「有」の場合、「6.3.3　イベント」の項を参照する。
- 有害事象及び重篤な有害事象の有無
  「有」の場合、「23. 有害事象が発現した場合の対応」「24. 有害事象の評価」の項を参照する。
- 日常生活自立度（mRS）
- 試験薬の投与・服薬状況
  服薬割合：7 割以上、7 割未満
  休薬（連続 4 週間未満の中断）：無、有（休薬期間）
  中止（連続 4 週間以上の中断）：無、有（中止日、中止理由）
- 試験薬以外の投与薬剤
- 血圧

6.3.3. イベント

以下のイベントが発生した場合、下記情報を報告する。

なお、重篤な有害事象にあたる場合は、併せて「23. 有害事象が発現した場合の対応」「24. 有害事象の評価」を参照し必要事項を報告する。

イベントの発生等により被験者が他の医療機関に搬送された場合は、被験者あるいはその家族等の協力を得て、当該医療機関から下記情報を入手し、その情報を診療録等に記載し、根拠資料とする。

【死亡】
　死亡日　死亡理由　死亡理由の判定根拠
【脳梗塞】
　発症日
　臨床病型：　ラクナ・アテローム血栓性・その他
　責任病巣部位：　テント上・テント下・両方
【脳出血】
　発症日
【くも膜下出血】
　発症日
【一過性脳虚血発作（TIA）】
　発症日
【心筋梗塞】
　発症日
【その他の血管事故※】
　発生日　　内容

※ 大動脈解離または破裂、肺塞栓症、入院を必要とする心不全・狭心症・閉塞性動脈硬化症、血行再建（冠動脈、大動脈、末梢動脈等）の施行

7. 有害事象

7.1. 定義

7.1.1. 有害事象

試験薬が投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごと。必ずしも当該試験薬の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。

つまり有害事象とは、試験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値等の異常を含む）、症状、または病気のことであり、当該試験薬との因果関係の有無は問わない。

なお、同意取得時からに観察開始日までに存在した疾患、症状、または徴候が観察期間に悪化した場合は、新たな有害事象として取扱う。

7.1.2. 重篤な有害事象

重篤な有害事象とは、有害事象のうち、次の 1)～6)に該当するもの。

1) 死に至るもの
2) 生命を脅かすもの

「生命を脅かす」とは、その事象が起こった際に被験者が死の危険にさらされていたという意味であり、その事象がもっと重症なものであったなら死に至っていたかもしれないという仮定的な意味ではない。

3) 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの
4) 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
5) 先天異常を来すもの
6) その他の状況、すなわち即座に生命を脅かしたり死や入院には至らなくとも、被験者を危機にさらしたり、上記 1) ～5) のような結果に至らぬように処置を必要とするような重大な事象。この例としては、救急室などで集中治療を必要とする気管支痙攣、入院には至らないものの血液障害または痙攣を来した場合、薬物依存症または薬物乱用などが挙げられる。

［重篤な有害事象に該当する際の「治療のため入院」の説明］

「治療のため入院」とは、有害事象の治療のために、被験者が医療機関に通常一晩以上入院する場合をいう。これには、有害事象の治療のために入院したが特に処置を行っていない場合（安静治療）も含まれる。一方、観察開始前の状態から悪化していない原疾患または合併症に対する検査や処置などのための入院、有害事象の治療を目的としない社会的または便宜的入院、観察開始前より予定していた治療または検査を実施するための入院は、「治療のため入院」には該当しない。

7.2. 有害事象が発現した場合の対応

「23. 有害事象が発現した場合の対応」を参照する。

7.3. 有害事象の評価

「24. 有害事象の評価」を参照する。

7.4. 有害事象の追跡調査

「25. 有害事象の追跡調査」を参照する。

7.5. 予期される副作用

試験薬の予期される副作用及び使用上の注意については、各々の添付文書を参照する。

7.6. 妊娠が疑われるまたは明らかになった場合の対応

本研究においては、妊娠の可能性がある患者を対象から除外している。

しかしながら、研究責任/分担医師は、観察期間中に妊娠を疑う場合には妊娠検査を実施する。検査結果が陽性の場合には、当該被験者の研究を中止するとともに、併用療法群の場合は大塚製薬

株式会社に報告する。研究を中止する場合は、規定された中止時検査を、妊娠に影響がない範囲で行う。さらに、分娩または妊娠終了まで追跡調査し、併用療法群の場合はその結果を大塚製薬株式会社に報告する。

8. 有効性評価

8.1. 主要評価項目

次の項目を主要評価項目とする。

- 脳梗塞（症候性*、以下同じ）の再発

＊脳梗塞発症後 24 時間以上症状が持続する。

8.2. 副次的評価項目

次の項目を副次的評価項目とする。

- 脳卒中（脳梗塞、脳出血、くも膜下出血）の発症
- 脳出血及びくも膜下出血の発症
- 虚血性脳血管障害（脳梗塞、TIA）の発症
- 全死亡
- 脳卒中（脳梗塞、脳出血、くも膜下出血）及び心筋梗塞の発症、血管死
- 全血管事故の発生：脳卒中・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、入院を必要とする心不全・狭心症・閉塞性動脈硬化症、血行再建（冠動脈、大動脈、末梢動脈等）の施行）

9. 安全性評価

次の項目を安全性評価項目とする。

- 有害事象及び副作用の発現
- 重度の出血または生命を脅かす出血（GUSTO 出血基準）の発現

10. 目標症例数と研究期間

10.1. 目標症例数

4,000 例　（各群 2,000 例）

10.2. 研究期間

被験者登録期間は、目標症例数の登録が完了するまでとし、その予定は下記の如くとする。

被験者登録期間：2013 年 10 月～2016 年 3 月

最終被験者の観察開始日の 1 年後までを研究実施期間とし、その予定は下記の如くとする。

研究実施期間　：2013 年 10 月～2017 年 3 月

11. 統計学的考察

11.1. 目標症例数の設定根拠

EVEREST試験[26] のデータ、及びJASAP試験[8] におけるアスピリン単独投与群のデータを参考に、単剤療法群における年間再発率を 4%と仮定した。また、シロスタゾールを追加する併用療法群では相対的な再発リスクが 30%低下する（すなわち併用療法群における年間再発率を 2.8%）と仮定した。主解析であるlog-rank test において、仮定した各群の再発率、2.5 年間の登録期間及び最大 3.5 年間の観察期間、α=0.05、検出力 80%の条件で、Lakatosらの方法[27] に準じて必要症例数を算出すると、1 群 1,688 例となった。さらに、研究期間中における年間脱落率を 5%と想定することで、1 群 2,000 例、全体で 4,000 例を目標症例数と設定した。

11.2. 解析対象集団

有効性及び安全性の解析に用いる Intent to treat（ITT）解析対象集団は、ランダム割付けされた全ての被験者と定義した。登録された被験者数、ランダム割付けされた被験者数、1 年間観察された被験者数、2 年間観察された被験者数などを算出し、CONSORT 声明に従い被験者フローチャートを作成する。

11.3. 解析項目・方法

ITT 解析対象集団において、被験者の患者背景につき人口統計学的特性等を、群ごとに算出する。連続変数は平均（標準偏差）あるいは中央値（四分位範囲）を、カテゴリー変数についてはカテゴリーごとに人数（パーセンテージ）を示す。また、被験者ごとに観察期間を求め、その平均値及び中央値を算出する。また、変数の特性に応じ、適切な検定手法を用いて群間の偏りを検討する。

主要評価項目である脳梗塞の再発については、Kaplan-Meier plots を群ごとに描き、log-rank test で群間比較を行う。また、Cox proportional hazards model を適用し、併用療法群の単剤療法群に対するハザード比及びその 95%信頼区間を算出する。その際、粗ハザード比及び調整ハザード比（年齢・性別・脳梗塞臨床病型（アテローム型・ラクナ型）・mRS で調整）を算出する。

また、年間再発率を person-year method と Kaplan-Meier method を用いて算出する。その 95%信頼区間は、approximate Poisson method と Greenwood method で算出する。

サブグループ解析としては、年齢・性別・抗血小板薬（アスピリン・クロピドグレル）・脳梗塞臨床病型(アテローム型・ラクナ型)・頭蓋外動脈における 50%以上の狭窄病変の有無・mRS・各既往歴及び合併症（高血圧症・糖尿病・脂質異常症・冠動脈心疾患・末梢動脈疾患・慢性腎臓病・脳梗塞）の有無・現喫煙の有無・Body mass index などについて実施する。なお、連続変数については中央値で 2 分する。その際、Cox proportional hazards model に比較群・予測因子・交互作用を含めたモデルで検討する。予測因子による層ごとに併用療法群の単剤療法群に対するハザード比を算出する。また、交互作用項に関し、均一性の検定を実施する。なお、全ての統計的検定において、有意水準は両側 5%とする。

詳細は、統計解析委員会とデータセンターが検討の上作成する統計解析計画書に記載する。

11.4. 中間検討

11.4.1. 中間検討方法

本研究は、観察期間が長期に及ぶことから、被験者の安全性を確保するために中間検討を行う。

安全性評価項目（重篤な有害事象、及び出血事象）に関する中間検討を年に 1 回の頻度で行う。また別途、安全性及び有効性評価項目に関する中間検討を途中 1 回だけ実施する。

安全性及び有効性評価項目に関する中間検討は、50%の情報が集まった時点（すなわち 4,000 人年収集時であり、具体的には 2.5 年間の登録期間終了時前後になる）で実施し、主要評価項目に関する中止基準としては、Haybittle-Peto ad-hoc method[28,29]を採用する。一方、安全性評価項目に関する中止基準は特に設けないが、発現率を勘案の上、独立データモニタリング委員会が研究の中止・継続について検討し、その結果を研究責任者に提言する。

安全性及び有効性評価項目に関する中間検討の実施時期については、本研究において計画されている登録期間、観察期間、中止脱落を考慮した。本研究の登録期間が 2.5 年間、最終登録被験者の観察開始日より 1 年後に観察終了の計画であるため、最初に登録された被験者の観察期間は約 3.5 年、最後に登録された被験者の観察期間は 1 年になる。均等に被験者が登録されると仮定すると、平均観察期間は 2.25 年になり、総人年は 9,000 人年（=4,000 人×2.25 年）になる。しかしながら、中止脱落の生じる可能性があることから、平均観察期間はほぼ 2 年と想定し、総人年を 8,000 人年（=4,000 人×2 年）と見込んだ。従って、有効性評価項目を含む中間検討の実施時期を、8,000 人年の 1/2 である 4,000 人年の情報が収集される時期とした。

11.4.2. 中間解析

1 年ごとに実施する安全性評価項目（重篤な有害事象、及び出血事象）に関する中間検討のため、中間解析として全体での各事象の集計を行う。また、別途実施する安全性及び有効性評価項目に関する中間検討のための中間解析については、データ固定までをデータセンターが行い、独立モニタリング委員会にて、群ごとに集計し群間比較を行う。詳細は、最初に実施される中間解析のためのデータ固定前までに、統計解析委員会、独立モニタリング委員会、およびデータセンターが検討の上作成する中間解析計画書に記載する。

11.5. 最終解析

最終解析は、全データを固定した後にデータセンターが統計解析計画書に準じて実施し、結果を最終解析報告書としてまとめ、研究代表者及び各委員会委員に提出する。なお、統計解析計画書は、統計解析委員会とデータセンターが検討の上、全データの固定前に作成する。

12. 症例報告書の記入と提出

研究責任/分担医師は、観察スケジュールに基づき被験者の観察を行った後、症例報告を行う。

本研究の症例報告は、EDC（Electronic Data Capturing）システムを利用し、専用の WEB サイトよりインターネットを介して行う。

詳細については、別途「症例報告マニュアル」に定める。

13. データ管理

EDC システムを介し収集されたデータは、本研究のデータセンターにて保存・管理される。
管理方法は、本システムの運用手順に則り定められる。

14. 倫理的事項

14.1. 遵守すべき諸規則

本研究に関与するすべての者は「世界医師会ヘルシンキ宣言」(2008 年 10 月修正)、「臨床研究に関する倫理指針」(平成 20 年 7 月 31 日全部改正) 及び薬事法等の関連する法律、指針等に従う。また、本研究実施計画書を遵守する。

14.2. 被験者の利益・不利益

本研究は通常診療下で行う研究であり、伴う検査も通常診療の域を超えない。

抗血小板薬の単剤療法では予防効果が不十分と考えられる脳梗塞再発高リスク患者に対し、シロスタゾールを併用することにより、長期に再発リスクを軽減する可能性がある。従って、この点において被験者は、従来にない新しい治療法を受けられる機会を得るという利益が考えられる。また、研究期間中においては一定間隔での被験者観察が組まれており、被験者は定期的な治療及び診断が受けられる。

一方、シロスタゾールと他抗血小板薬の併用療法に関しては、「2.背景と根拠」にて記述したように、アスピリンとシロスタゾールの併用に関しては、脳梗塞において出血合併症の増加が認められていない。またクロピドグレルとシロスタゾールの併用に関して、海外の心臓血管疾患における研究では出血性合併症を増加させていない。脳梗塞に関しても、同様な安全性が期待できるが、現在までに詳細な報告はない。

14.3. 倫理審査委員会による審査、付議等

臨床研究機関の長は、「臨床研究に関する倫理指針」に従い、当該臨床研究機関の長が設置した倫理審査委員会又は他の倫理審査委員会に、本臨床研究計画が当該指針に適合しているか否かその他臨床研究の適正な実施に関し必要な事項等についてあらかじめ審査を行わせ、又は必要な事項について付議しなければならない。

14.4. 説明・同意文書の作成と改訂

研究責任医師は、被験者から本研究への参加の同意を得るために用いる説明文書・同意文書を作成し、必要な場合はこれを改訂する。また、作成あるいは改訂にあたっては、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則及び臨床研究に関する倫理指針を遵守する。

説明文書には、「臨床研究に関する倫理指針」の「被験者又は代諾者に対する説明事項」に従い、下記の項目を含む。

1) 臨床試験の説明
2) 対象疾患と一般的治療法
3) 研究の目的

4) 試験薬の説明
5) 研究方法
6) 被験者の予想される利益と不利益
7) 研究に参加しない場合の治療方法
8) 研究参加にあたっての注意事項
9) 研究実施予定期間及び予定被験者数
10) 研究参加及びその撤回について
11) 研究中止と中止時の対応
12) 研究に係わる情報の提供
13) 個人情報の保護
14) 資料等の保存及び使用方法並びに保存期間
15) 健康被害発生時の対応及びその補償
16) 利益相反及び被験者の費用負担
17) 研究問い合わせ及び担当医師、連絡先

14.5. インフォームド・コンセント

研究責任/分担医師は、被験者が研究に参加する前に、説明文書を用いて十分説明し、研究への参加について自由意思による同意を本人から文書として得る。文書による同意を得る際には、説明を行った研究責任/分担医師、ならびに被験者が説明文書の内容を十分理解した上で、同意説明文書に各自日付を記入し、記名捺印または署名をする。なお、研究責任/分担医師は、記名捺印または署名した同意文書の写しを説明文書とともに被験者に交付し、同意文書の原本は当該臨床研究機関にて保管する。

患者本人が同意の能力を欠くと判断される場合は、本研究の被験者とはしない。ただし、何からの理由により自署による署名ができない場合に限り、拇印等の代替手段により、本人が特定できる方法を用いた文書同意を得ることで、研究へ参加することができる。

説明文書に重大な改訂があった場合、研究責任/分担医師は研究参加中の被験者に対して改訂後の説明文書を用いて再度説明し、研究参加の継続について自由意思による同意を本人から文書として得る。

14.6. プライバシーの保護と被験者識別

本研究に携わる関係者は個人情報保護法に基づき、被験者の個人情報を厳格に保護する。

研究責任/分担医師は、被験者の登録及び EDC システムを介した症例報告等の際に、被験者の識別のために連結可能な被験者識別コードを付す。被験者を特定できる情報（氏名・イニシャル・住所・電話番号等）は記載しない。研究責任/分担医師は、被験者のカルテ番号等の個人情報と被験者識別コードとを結びつける対応表（被験者識別コードのリスト）を作成し、臨床研究機関にて保管する。被験者識別コードは「医療機関コード(3 桁)―通し番号(3 桁)」とし、医療機関コードはデータセンターより各臨床研究機関へ割り当てられる。データセンターが臨床研究機関へデータ等について照会する際の被験者の特定には、被験者識別コードを用いる。

15. 研究資金及び利益相反

本研究は、公益財団法人循環器病研究振興財団と大塚製薬株式会社との研究に関する委受託契約のもと実施する。公益財団法人循環器病研究振興財団及び大塚製薬株式会社は、本研究の研究者等が、当該研究者等の所属する団体、本成果の公表の機会を提供する学会、または出版社等の定める研究資金透明化または利益相反報告に関するルールに従い、本研究の資金を大塚製薬株式会社が負担していることを公表する。

16. 研究に関する費用

本研究では、全て保険診療の範囲内で実施される。保険適応外の薬剤投与及び検査は行わない。また、被験者の通院回数、検査実施頻度も通常の診療と同程度であり、臨床研究参加による被験者の負担増加はない。

17. 被験者の健康被害への対応と補償

17.1. 健康被害への対応

本研究での検査及びプロトコル治療の内容は、通常の診療の範囲内である。従って、被験者に健康被害が発生した場合、研究責任/分担医師は、十分な治療その他の適切な措置を行い、その費用は原則として通常の保険診療下で行う。また、重篤な健康被害が発生した場合には医薬品副作用救済制度による補償の手続きを、被験者に説明する。

17.2. 臨床研究保険への加入

本研究における賠償責任及び補償責任に備え、大塚製薬株式会社は、本研究組織全体として臨床研究保険に加入する。

18. 研究実施計画書の改訂

研究代表者は研究開始後に研究実施計画書の改訂が必要となった場合には、プロトコル作成委員の承認を得て、研究実施計画書の改訂を行う。改訂内容が重大と判断される場合には、改訂前に研究代表者の所属する臨床研究機関の倫理審査委員会の審査を受けなくてはならない。

改訂後、研究代表者は改訂後の研究実施計画書または改訂内容を研究責任医師、各委員会委員及びデータセンターに送付する。なお、各臨床研究機関での再審査手続きについては、各倫理審査委員会の規定に従う。各臨床研究機関の研究責任医師は、研究実施計画書の改訂内容に応じて被験者への説明文書を改訂する。

19. 研究の終了と研究の早期中止

19.1. 臨床研究機関での研究の終了

各臨床研究機関での臨床研究の終了時には、研究責任医師は、速やかに研究終了報告書を臨床研究機関の長に提出する。また、研究責任医師は研究代表者に研究終了報告書の写を提出する。

19.2. 臨床研究機関での研究の中止、中断

1) 研究責任医師は、以下の事項に該当する場合は研究継続の可否を検討する。
   ①　試験薬の品質、安全性、有効性に関する重大な情報を得た場合
   ②　研究の継続を困難と判断した場合
2) 研究責任医師は、以下の事項に該当する場合は研究を中止または中断する。
   ① 倫理審査委員会より、中止または中断の勧告あるいは指示があった場合
   ② 倫理審査委員会よりの臨床研究計画書等の変更指示を受け入れることが困難と判断した場合
3) 研究の中止または中断を決定した時は、速やかに研究代表者に、その理由とともに文書で報告する。
4) 研究の中止または中断を決定した場合には、研究責任医師は全被験者へその旨を通知し、被験者に対する適切な治療及び事後処理を行う。

19.3. 研究全体の終了

各臨床研究機関の全ての症例報告書の確定をもって、研究の終了とする。データセンターから全症例報告書の確定の連絡を受けた研究代表者は、研究が終了したことを各臨床研究機関の研究責任医師、及び各委員会委員に報告する。報告を受けた研究責任医師は、当該臨床研究機関の長および関連部門にその旨を文書で報告する。

19.4. 研究の早期中止

研究代表者は独立データモニタリング委員会からの研究の早期中止の提言を受けた場合、それらの決定を行う。提言に従わない場合は、研究代表者はその理由を独立データモニタリング委員会に報告し、協議する。

研究代表者が研究の早期中止の決定を行った場合には、その理由および以後の対応を直ちに各研究責任医師、各委員会委員、及びデータセンターに連絡する。連絡を受けた研究責任医師は、被験者に早期中止およびその理由を伝え、代わり得る適切な治療を行う。加えて、各臨床研究機関の長および関連部門に本研究の早期中止およびその理由を文書で報告する。

20. 研究に関する資料等の保存

研究責任医師は、臨床研究の実施に係わる文書（各種申請書･報告書の控、臨床研究機関の長からの通知文書、被験者識別コードリスト、同意書、症例報告の控、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録等）を、本研究の中止または終了後 5 年が経過した日まで保存し、その後は個人情報に注意して廃棄する。

21. 臨床研究の登録

本研究は、開始前に UMIN-CTR　及び ClinicalTrials.Gov に臨床研究の登録を行う。

22. 臨床研究報告書の作成、研究成果の公表並びに臨床研究成果の帰属

研究代表者及び運営委員会は、最終解析報告書の内容を総括し、臨床研究全体の結論、問題点、結果の解釈と考察、今後の指針等を主として臨床的観点からまとめた「臨床研究報告書」を作成す

る。

本研究の結果を論文として報告する。著者等は、研究代表者と運営委員会が協議して決定する。

本研究により得られたデータ、ならびに本研究から生じた特許権または実用新案権ならびにこれらを受ける権利の対象となる発明または考案（以下「知的財産」という）は、大塚製薬株式会社に帰属する。

23. 有害事象が発現した場合の対応

23.1. 被験者への対応

研究責任/分担医師は、被験者の研究参加中及びその後を通じ、研究に関連した臨床上問題となるすべての有害事象に対して、十分な医療措置を行う。また、有害事象に対する治療が必要となった場合には、被験者にその旨を伝える。

23.2. 重篤な有害事象の報告

23.2.1. 緊急報告が必要な重篤な有害事象

下記に該当する重篤な有害事象については、緊急報告を行う。

① 観察期間中に発現したすべての重篤な有害事象で、試験薬との関連性を問わない。

② 有害事象の追跡調査を行った場合、追跡調査実施中（「25.有害事象の追跡調査」参照）に発現した試験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象、または追跡調査実施中に「重篤」に該当するようになった事象で、試験薬との関連性が否定できないと判断されたもの。

③ 研究期間終了後に発現した重篤な有害事象で、被験者が研究責任/分担医師に報告し、研究責任/分担医師によって試験薬との関連性が否定できないと判断されたもの。

23.2.2. 緊急報告の手順

下記手順で報告を行う。

① 研究責任/分担医師は、前項に該当する有害事象が発現した場合、発現を知り得たら速やかに本研究用の EDC システム（症例報告書）に必要な情報を入力する。係る情報は、当該システムを介して研究依頼者及び大塚製薬株式会社に報告される。

② その後、研究責任/分担医師は、試験薬投与開始後に発現した重篤な有害事象に関し、知り得た時点から速やかに臨床研究機関の長に臨床研究機関の書式を用いて、詳細報告書を提出する。また、本研究用の EDC システムにこれらの情報を入力する。係る情報は、当該システムを介して研究依頼者及び大塚製薬株式会社に報告される。

③ 研究責任/分担医師は、報告した重篤な有害事象について、研究依頼者、臨床研究機関の長、倫理審査委員会及び大塚製薬株式会社から更に追加の情報（剖検報告書、末期の医療記録及びその他必要とされる情報）の提供を求められた場合にはそれに応じる。

23.2.3. 緊急報告後の追加情報の報告

上記緊急報告の後に、重篤な有害事象の経過、検査結果及び処置等の新たな詳細情報が得られた場合は、それらを EDC システム（症例報告書）に入力する。

23.2.4. 予期しない重篤な有害事象の取扱い

予期しない重篤な有害事象とは、試験薬の副作用と判定されたもののうち、それぞれの添付文書等に記載されていないもの、または記載されていてもその性質や重症度が記載内容と一致しないものを言う。これらの事象については次の如く取り扱う。

1) シロスタゾールによる予期しない重篤な有害事象(副作用)について

大塚製薬株式会社は、「23.2.2.緊急報告の手順」により報告された重篤な有害事象の内、予期しない重篤な有害事象(副作用)に該当する事象を厚生労働大臣またはその委託を受けた者に報告する。

2) シロスタゾール以外の薬剤による予期しない重篤な有害事象(副作用)について

各臨床研究機関の長は、「薬事法七十七条四の二」及び「臨床研究に関する倫理指針」に準じて厚生労働大臣またはその委託を受けた者に報告する。

23.2.5. 共同で本研究を実施する他の臨床研究機関への重篤な有害事象の報告

「臨床研究に関する倫理指針」に規定される研究責任医師による重篤な有害事象の他の研究責任医師への報告に代えて、大塚製薬株式会社は「23.2.2.緊急報告の手順」により報告された重篤な有害事象の情報を集積し、データセンターを介して定期的に独立データモニタリング委員及び全研究責任医師に報告する。

なお、当該報告に際してはバイアスを避けるため、療法群等の情報は含めない。

24. 有害事象の評価

研究責任/分担医師は、以下の項目について有害事象を評価する。

24.1. 事象名

有害事象の名称については、誘因となる疾患名が特定される場合は、個々の症状ではなく、その診断名を用いる。

24.2. 発現日

有害事象が発現した日または発現が確認された日とする。同意取得時から観察開始日までに存在した疾患、症状、または兆候が観察期間に悪化した場合は、「悪化した日」を「有害事象の発現日」とする。

24.3. 重症度

有害事象の重症度は、以下を参考に、3 段階に分類する。

1. 軽度　：不快感を覚えるが、日常生活に支障ない
2. 中等度：日常生活に制限、または影響がある程度に不快である
3. 高度　：仕事や日常生活を行うことができない

24.4. 重篤度

有害事象の重篤度は、「7.1.2 重篤な有害事象」の定義に従い、次のいずれかに分類する。

1. 重篤
2. 非重篤

24.5. 試験薬との関連性

有害事象と試験薬との関連性を次の 2 分類で判定する。

1. 関連性は否定できない
4. 関連性は否定できる

なお、試験薬または併用薬によると判断した場合は、その被疑薬を特定する。

［試験薬との関連性を判断するための参考］

＜1. 関連性は否定できない＞

以下のような理由から、有害事象発現の合理的な可能性が考えられる場合

a　添付文書の記載内容から推測される場合

b　試験薬投与と事象発現に時間的な関連性が疑われる場合

例：試験薬投与開始の数日後に認められた、「アレルギー性皮膚炎」の発現

c　試験薬投与中止または減量と事象の転帰との関係から疑われる場合

例：試験薬投与中止による、「悪心」の速やかな回復

d　その他、医学的にみて、試験薬の関与を否定できないと考えられる場合

＜4. 関連性は否定できる＞

以下のような理由から、有害事象発現の合理的な可能性が考え難い場合

a　原疾患、合併症、または既往歴から推測される場合

b　年齢、性別などから推測される場合

c　試験薬投与と事象発現に、時間的な関連性は考え難い場合

例：試験薬投与終了後相当な時間が経過してから発現した有害事象

d　試験薬投与と事象の経過から、関連性は考え難い場合

例：試験薬の投与を継続しながら、無処置で回復した有害事象（ただし、継続投与により慣れが生じたと判断される場合を除く）

e　併用薬の影響と考えられる場合

f　偶発的な事象（事故、偶発症など）と考えられる場合

例：交通事故に巻き込まれたことによる、「大腿骨骨折」の発現

g　その他、医学的にみて、試験薬の関与は否定できると考えられる場合

24.6. 試験薬投与に対する処置

有害事象発現後の試験薬に対する処置を選択する。

1. 休薬

2. 投与中止
3. 減量
4. 増量
5. 変更なし
99. 不明

24.7. 有害事象に対する処置

発現した有害事象に対して実施した治療（薬物治療または薬物治療以外の処置）の有無、治療の内容を記録する。

24.8. 転帰

有害事象の転帰を次の 6 分類の中から 1 つ選択する。

死亡の場合には死亡日を、軽快（回復途上）、未回復及び不明の場合には確認日を記録する。

1. 回復
2. 軽快（回復途上）
3. 回復したが後遺症あり
4. 未回復
5. 致命的な結果
99. 不明（何らかの理由で追跡調査ができなかった場合など）

25. 有害事象の追跡調査

以下に示す手順に従い、有害事象の追跡調査を行う。

なお、「回復」とは、発現した有害事象ではもとの状態に復すること、同意取得時から観察開始日までに存在した疾患、症状、または徴候が観察期間中に悪化した場合の有害事象では、観察開始日の状態に復することをいう。

1) 観察終了日または中止日に有害事象が回復していない場合、研究責任/分担医師は該当する被験者に研究終了後の追跡調査の趣旨を説明し協力を依頼し、4 週間後（以内）に追跡調査を行う(その実施日を追跡調査日とする)。
2) 追跡調査日に有害事象が回復していない場合、試験薬との関連性が否定できない有害事象については、その追跡調査日以降もその有害事象が回復または安定するまで可能な場合調査を継続する。試験薬との関連性が否定できる有害事象の調査については、追跡調査日で終了する。
3) 観察終了日または中止日から追跡調査日までの間に試験薬との関連性が否定できない新たな重篤な有害事象が認められた場合、及び観察終了日または中止日に回復していない試験薬との関連性が否定できない有害事象が「重篤な有害事象」に該当するようになった場合は、追跡調査日以降もその有害事象が回復または安定するまで調査を行う。
4) 観察終了日または中止日以降、あるいは追跡調査日以降に試験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象を把握した場合は、本研究の調査対象外とする。従って、EDC システムを介さず「薬事法施行規則 253 条」に従う報告を行う。

26. 薬物情報

各試験薬の概要を下記に示した。詳細は、各薬剤の添付文書を参照する。

26.1. アスピリン

アスピリンは、シクロオキシゲナーゼ 1（COX-1）を阻害することにより、トロンボキサン A2（TXA2）の合成を阻害し、血小板凝集抑制作用を示す。血小板における COX-1 阻害作用は、血小板が本酵素を再合成できないため、不可逆的である。一方、血管組織では COX-1 の再合成が行われるため、プロスタサイクリン（PGI2）合成阻害作用は可逆的で比較的速やかに回復する。なお、代謝物であるサリチル酸は COX-1 を阻害せず、血小板凝集抑制作用を有しない。

26.2. クロピドグレル

クロピドグレル硫酸塩の活性代謝物が、不可逆的に血小板の ADP 受容体サブタイプ P2Y12 に作用し、ADP の結合を阻害することにより、血小板の活性に基づく血小板凝集を抑制する。

26.3. シロスタゾール

シロスタゾールは、c-AMP の分解酵素のホスホジエステラーゼ-3（PDE3）活性を特異的に阻害し、血小板凝集を抑制することで抗血栓作用を示す。また、血管拡張作用を有し、脳梗塞患者の脳血流を増加させること、慢性動脈閉塞症患者の下肢血流量を増加させることが報告されている。

27. 各種委員会

下記の役割を担う委員会を設置する。各委員会の構成員は「28. 研究組織」に規定する。

27.1. 運営委員会

研究代表者の諮問を受け本研究の運営全般についての協議を行うとともに、本研究の促進を行う。

27.2. プロトコル作成委員会

研究代表者の諮問あるいは独立データモニタリング委員会の提言を受け、本研究計画書の改訂等を行う。

27.3. 独立データモニタリング委員会

研究進捗状況、重篤な有害事象、イベント発現率、中間解析結果等を勘案し、研究の中止・継続あるいは本研究計画書の改訂等を提言する。独立モニタリング委員会は 1 年ごとに、全体での被験者登録状況や安全性情報などを基に中間検討を実施する。また、別途中間時点で 1 回、安全性および有効性評価項目について群間比較を施した中間解析の結果を基に中間検討を実施する。

27.4. イベント評価委員会

イベント（主要評価項目及び副次的評価項目）が発生した被験者の係るデータについて、その妥

当性を評価する。

27.5. 統計解析委員会

本研究計画書における割付け方法や統計学的考察（目標症例数設定及びその根拠、解析方法など）について提案、監修を行う。また、最初の中間検討の開催前までに独立データモニタリング委員会及びデータセンターと協力し、中間解析計画書を作成する。さらに、データ固定前までにデータセンターと協力し、統計解析計画書を作成する。その他、統計に係わる資料についての監修を行う。

28. 研究組織

28.1. 研究依頼者

山口　武典　　公益財団法人　循環器病研究振興財団　理事長

28.2. 研究代表者

山口　武典　　国立循環器病研究センター　名誉総長

28.3. 運営委員会

（五十音順）

内山　真一郎	東京女子医科大学　神経内科学　主任教授　（委員長）
岡田　靖	国立病院機構九州医療センター　臨床研究センター長
木村　和美	川崎医科大学　脳卒中医学　教授
坂井　信幸	神戸市立医療センター中央市民病院　脳神経外科部長
田中　耕太郎	富山大学　神経内科　教授
豊田　一則	国立循環器病研究センター　脳血管内科部長
星野　晴彦	東京都済生会中央病院　神経内科部長・脳卒中センター長

28.4. プロトコル作成委員会

（五十音順）

木村　和美	川崎医科大学　脳卒中医学　教授
豊田　一則	国立循環器病研究センター　脳血管内科部長　（委員長）
星野　晴彦	東京都済生会中央病院　神経内科部長・脳卒中センター長

28.5. 独立データモニタリング委員会

（五十音順）

磯村　達也	株式会社クリニカルスタディサポート　代表取締役
後藤　信哉	東海大学医学部　内科学系　教授
成冨　博章	協和会　千里中央病院　院長　（委員長）

28.6. イベント評価委員会

（五十音順）

寺山　靖夫　　岩手医科大学　神経内科　教授
冨永　悌二　　東北大学　神経外科学　教授
冨本　秀和　　三重大学　神経内科　教授
宝金　清博　　北海道大学　脳神経外科　教授
松本　昌泰　　広島大学　脳神経内科　教授
峰松　一夫　　国立循環器病研究センター病院　副院長（委員長）
安田　聡　　国立循環器病研究センター　心臓血管内科部門長

28.7. 統計解析委員会

折笠　秀樹　　富山大学大学院医学薬学研究部　教授（委員長）
熊谷　直子　　高知大学医学部附属病院　次世代医療創造センター　助教

28.8. 研究事務局

公益財団法人　循環器病研究振興財団 CSPS.com 研究事務局
〒532-0003 大阪府大阪市淀川区宮原 3-4-30 ニッセイ新大阪ビル 11 階
イーピーエス株式会社　臨床研究推進センター内
TEL　0120-05-3125　　FAX　06-4807-3025
e-mail　prj-csps.cont.com@eps.co.jp

28.9. データセンター

イーピーエス株式会社　第一 DM センター内
〒532-0003 大阪府大阪市淀川区宮原 3-4-30 ニッセイ新大阪ビル 11 階
TEL　0120-80-0226　　FAX　06-4807-1117
e-mail　prj-csps-com-etr@e-trial.co.jp

28.10. 研究実施施設

別添とする。

29. 参考資料

29.1. 引用文献

1) Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1305-16.
2) Scott EK, Marc IC, Michael JL, et al. Predictors of Ischemic Stroke in the Territory of a Symptomatic Intracranial Arterial Stenosis. *Circulation* 2006; 113: 555-63.
3) Andrew NN, Stavros KK, Efthyvoulos K, et al. Asymptomatic internal carotid artery stenosis and cerebrovascular risk stratification. *J Vasc Surg* 2010; 52: 1486-96.

4) Kamouchi M, Kumagai N, Okada Y, Origasa H, Yamaguchi T, Kitazono T. Risk score for predicting recurrence in patients with ischemic stroke: the Fukuoka stroke risk score for Japanese. *Cerebrovasc Dis* 2012; 34: 351-7.
5) Diener HC, Ringleb PA, Savi P. Clopidogrel for the secondary prevention of stroke. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 755-64.
6) Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143: 1-13.
7) The ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1665-73.
8) Uchiyama S, Ikeda Y, Urano Y, Horie Y, Yamaguchi T. The Japanese aggrenox (extended-release dipyridamole plus aspirin) stroke prevention versus aspirin programme (JASAP) study: a randomized, double-blind, controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 2011; 31: 601-13.
9) Markus HS, Droste DW, Kaps M, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation* 2005; 111: 2233-40.
10) FASTER Investigators. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol* 2007; 6: 961-9.
11) Wong KS, Chen C, Fu J, et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 489-97.
12) Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013; 369: 11-9.
13) Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 331-7.
14) Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706-17.
15) The SPS 3 Investigators. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med* 2012; 367: 817-25.
16) Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, et al. Cilostazol stroke prevention study: a placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis*

2000; 9: 147-57.

17) Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, et al. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 959-68.

18) Kwon SU, Cho YJ, Koo JS, et al. Cilostazol prevents the progression of the symptomatic intracranial arterial stenosis: the multicenter double-blind placebo-controlled trial of cilostazol in symptomatic intracranial arterial stenosis. *Stroke* 2005; 36: 782-6.

19) Kwon SU, Hong KS, Kang DW, et al. Efficacy and safety of combination antiplatelet therapies in patients with symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis. *Stroke* 2011; 42: 2883-90.

20) Uchiyama S et al. Final Results of Cilostazol-Aspirin THerapy Against Recurrent Stroke with Intracranial artery Stenosis (CATHARSIS). *38th International Stroke Conference*, Honolulu, USA, Feb.6-8, 2013.

21) Wilhite DB, Comerota AJ, Schmieder FA, Throm RC, Gaughan JP, Rao AK. Managing PAD with multiple platelet inhibitors: the effect of combination therapy on bleeding time. *J Vasc Surg* 2003; 38: 710-3.

22) Hiatt WR, Money SR, Brass EP. Long-term safety of cilostazol in patients with peripheral artery disease: the CASTLE study (Cilostazol: A Study in Long-term Effects). *J Vasc Surg* 2008; 47: 330-6.

23) Sakurai R, Koo BK, Kaneda H, Bonneau HN, Nagai R. Cilostazol added to aspirin and clopidogrel reduces revascularization without increases in major adverse events in patients with drug-eluting stents: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2013; 167: 2250-8.

24) Toyoda K, Yasaka M, Uchiyama S, et al. Blood pressure levels and bleeding events during antithrombotic therapy: the Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study. *Stroke* 2010; 41: 1440-4.

25) The SPS3 Study Group. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet* 2013; 382: 507-15.

26) Suzuki N, Sato M, Houkin K, et al.: One-year atherothrombotic vascular events rates in outpatients with recent non-cardioembolic ischemic stroke: the EVEREST (Effective Vascular Event REduction after STroke) registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012; 21: 245-53.

27) Lakatos E, Lan KK. A comparison of sample size methods for the logrank statistic. *Stat Med* 1992; 11: 179-91.

28) Haybittle JL. Repeated assessment of results in clinical trials of cancer treatment. *Br J Radiol* 1971; 44: 793-7.

29) Peto R, Pike MC, Armitage P, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. I. Introduction and design. *Br J Cancer*

1976; 34: 585-612.

29.2. 塞栓源となりうる心疾患

TOAST（The trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment）分類における高リスク塞栓源は下記の如くである。

人工弁、心房細動を伴う僧帽弁狭窄症、心房細動（孤立性を除く）、左房血栓、洞不全症候群、心筋梗塞（4 週未満）、左室血栓、拡張型心筋症、左室壁運動消失、左房粘液腫、感染性心内膜炎

29.3. 重篤な肝機能障害・腎機能障害の定義

下記の如く定義する。

① 重篤な肝機能障害　：　AST 及び ALT 値がともに施設基準値上限の 2.5 倍以上、または肝硬変あるいは活動性肝炎を合併したもの

② 重篤な腎機能障害　：　血清クレアチニン値が施設基準値上限の 3 倍以上のもの

29.4. 既往歴・合併症の定義

下記の如く定義する。

① 冠動脈疾患　：　医療機関にて狭心症または心筋梗塞と診断されたもの

② 末梢動脈疾患　：　症候性末梢動脈疾患の合併、または ABI 値が 0.9 未満のもの

③ 高血圧症　：　過去 3 ヶ月以内のいずれか診察時に収縮期血圧 140mmHg 以上、拡張期血圧 90mmHg 以上、または、高血圧症治療を目的として降圧薬投与中のもの

④ 糖尿病　：　下記のいずれかを満たすもの

- 空腹時血糖値が 126mg/dl 以上のもの
- 随時血糖値が 200mg/dl 以上のもの
- 75g 経口ブドウ糖負荷試験 2 時間値が 200mg/dl 以上のもの
- HbA1c(NGSP)が 6.5%以上のもの
- 血糖降下薬を投与中のもの
- 以前に医療機関で糖尿病と診断されたもの

⑤ 脂質異常症　：　下記のいずれかを満たすもの

- LDL コレステロール値が 140mg/dl 以上のもの
- HDL コレステロール値が 40mg/dl 未満のもの
- トリグリセリドが 150mg/dl 以上のもの
- 脂質異常症治療薬を投与中のもの

⑥ 慢性腎臓病　：　下記のいずれかが 3 か月以上持続しているもの

- 尿検査、画像・病理診断や身体所見などにおいて、腎障害を示唆する所見が明らかであるもの（特に蛋白尿）
- 推定糸球体濾過量（eGFR）が 60 mL/min/1.73m^{2}未満のもの

29.5. 日常生活自立度

日本版Modified Rankin Scale (脳卒中治療ガイドライン2009)に従い、下記の7段階に評価する。

0. まったく症候がない
1. 症候はあっても明らかな障害はない：日常の勤めや活動は行える
2. 軽度の障害：発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える
3. 中等度の障害：何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える
4. 中等度から重度の障害：歩行や身体的要求には介助が必要である
5. 重度の障害：寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする
6. 死亡

29.6. GUSTO出血基準

(GUSTO：Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries Trial)

下記の如くである。

・重度の出血または生命を脅かす出血
　：出血合併症が頭蓋内に発生した場合，または治療を要する著明な血行動態の悪化に至った場合
・中等度の出血　：輸血が必要な場合
・小出血　：輸血不要の場合，あるいは血行動態の悪化に至らない場合

平成 28 年 2 月 22 日

研究責任／分担医師　各位

CSPS.com 研究代表者
国立循環器病研究センター名誉総長
山口　武典

「脳梗塞再発高リスク患者を対象とした抗血小板薬併用療法の有効性及び安全性の検討」
CSPS.com 『研究期間延長』のご連絡

謹啓

早春の候、先生におかれましては益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

先生には、臨床研究「脳梗塞再発高リスク患者を対象とした抗血小板薬併用療法の有効性及び安全性の検討（CSPS.com）」へご参加いただき、心から感謝しております。

さて、本研究の進捗状況ですが、目標症例数 4,000 例に対し、**現在わずかに 1,000 例弱**という状況です。したがって、症例登録期間は平成 28 年 3 月までとしておりましたが、**1 年間延長して平成 29 年 3 月までとし、研究実施期間も 1 年延長することに決定**しました。

なお、臨床研究計画書では、研究期間を「予定」として記していますので、今回の研究期間の延長による計画書の改訂は行いません。

本研究の目標症例数 4,000 例に一刻も早く到達させ、日本発のエビデンスを世界に発信したいと考えております。契約いただいた目標症例数を早期に完遂していただきますよう、何卒よろしくお願い申し上げます。

敬白

2016. 6. 3 11:16 P. 2