

先進医療審査の指摘事項（山本構成員）に対する回答

先進医療技術名：全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療に続発する大腿骨頭壊死症発生抑制治療

日付 2013 年 8 月 29 日

所属 九州大学病院

氏名 山本卓明

1. 画像データの中央判定を行う中央判定委員会が、研究計画書の「24. 研究組織」に記載されていませんので、記載してください。

【回答】

中央判定委員会について、臨床試験計画書の該当箇所に記載致しました。

2. 対象となる患者群において、現在のところ大腿骨頭壊死症を効果的に発症抑制する治療が知られていないため、非治療群との比較対照試験が不可能ではない状況と推察します。しかし、今回単群介入試験として過去の報告による発生率との比較を行う試験デザインを選択された根拠が研究計画書内に明確に記載されていません。今回の試験デザイン選択の理由について、本試験終了後の開発ロードマップも踏まえて説明して頂くとともに、研究計画書にもその旨の記載をしてください。

【回答】

貴重なご指摘ありがとうございます。

本試験のデザインは、PMDAにもご相談・了解を頂きました上で、まずPOC studyとして単群介入試験で行うことと致しました。その理由・根拠につきまして、臨床試験計画書に記載させて頂きました。

先進医療審査の指摘事項（田島構成員）に対する回答

先進医療技術名：全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン
治療に続発する大腿骨頭壊死症発生抑制治療

日付 2013年8月27日

所属 九州大学病院

氏名 山本卓明

1. 「臨床試験について」の項目において、先進医療の定義を1)～3)に分けて行っていますが、1)と2)は分かりにくく、3)は先進医療の定義でなく本臨床試験の方法と期間の説明になっているので、本文と用語の定義を整理し直して、この項目全体の構成を分かりやすいものに変更して下さい。

【回答】

先進医療の定義、意義について加筆修正し、「方法及び期間」を別項目に致しました。

2. 「3. 予防する病気（大腿骨頭壊死症）について」の項目末文は、ステロイド治療を開始した後3か月を経過しても発生しない場合はその後の発生も非常に稀であることを説明しようとしていると思われませんが、そのように読み取りにくくなっていますので、読みやすい形に訂正して下さい。

【回答】

記載方法を分かりやすく修正致しました。

3. 「4. 臨床試験の背景、意義」の項目乃至は適宜の項目の中で、抗血小板薬、高脂血症治療剤及びビタミンEを骨壊死発生予防薬として用いる理由を分かりやすく説明して下さい。

【回答】

今回の抑制薬を用いる理由について加筆修正致しました。

4. 「6. 臨床試験の方法」の項目中(2)の、「単群介入試験」を的確に分かりやすく説明して下さい。(7)の具体的な検査スケジュールにある「SLEDAI」を説明して下さい。

【回答】

「単群介入試験」について、簡潔に説明いたしました。
また、「SLEDAI」についても説明を加えました。

5. 「9. 費用について」の項目中、患者自己負担分の出処を「助成金など」と記載せず、厚生労働省の研究に対する助成金以外にもある場合はその総てを明記し、助成金のみ場合は「など」を削除して下さい。

【回答】

患者自己負担分は厚労省の研究助成金のみで支払うため、「など」を削除致しました。

6. 「16. 利益相反について」の項目中薬剤の製造販売会社名③について、製造業者と販売業者を分けて書いて下さい。また、エーザイ株式会社から本臨床試験については研究助成金等の寄附を受けていないことを付記して下さい。

【回答】

製造販売会社名③につきまして、製造業者と販売業者を分けて記載いたしました（サンノーバは製造と販売共に行っております）。また、エーザイ株式会社から本臨床試験については研究助成金等の寄附を受けていないことを明記致しました。

先進医療審査の指摘事項（柴田構成員1）に対する回答

先進医療技術名：全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン
治療に続発する大腿骨頭壊死症発生抑制治療

日付 2013年8月23日

所属 九州大学病院

氏名 山本卓明

1. 臨床試験実施計画書 [「臨床試験計画書」(第 2.1 版、2013/7/29)] p16:「予防薬投与(3剤併用療法)群に割り付けられた患者5名について、治療開始から3ヶ月までの安全性情報を安全性情報レポートしてまとめ、研究事務局、データセンター、および共同研究施設とは別に設置する独立モニタリング委員会(安全性評価委員会)の審査・承認を受ける」とされている。一方、同 p12 には「試験終了時にデータセンターより、登録患者用の症例報告書(略)および画像データ用 CD-ROM が送付される」とある。そのため、現規定では「治療開始から3ヶ月までの安全性情報を安全性情報レポート」をまとめうるのは、5例目登録の6ヶ月経過後になる(投与が中止された症例でも6ヶ月後のMRIが必須であり[実施計画書 p19]、CRF提出前にこの結果の記入が必要になる手順と見受けられる)。また、安全性上の問題が生じた場合、それを別途報告する手立てが臨床試験計画書内には記されていない。
- ① 臨床研究に関する倫理指針ならびに先進医療に関わる通知等で求められる安全性情報の報告規準・報告体制について臨床試験実施計画書に追記すること。
 - ② CRF提出手順に関して現行の規定のままで意図する形として初期の5例に対する対応が可能となっているのか否か、確認すること(必要に応じて「症例登録及び症例報告書・画像データ提出・中止報告についての手順」(第2.0版、2013/5/22)他、関連書類をあわせて改訂すること)。
 - ③ 現規定は研究者側の紛失を避けられるというメリットがある一方、以下のデメリットがある。
 - ・ 前述の通り、5例目まで安全性評価に(本来必要でないはずの)時間を要す
 - ・ 6ヶ月にわたって発生する検査値のデータ、診察の記録等を、遡及してCRFに記載する必要が生じるため、正確性の担保が難しくなり、仮に検査漏れが生じたときにそれに気がつくまでに時間を要する

- ・中央モニタリング方式を採用している本試験の場合、ある研究者が手順や CRF への記載事項を誤解していた場合等それが解消できるのが CRF 提出後になること、また、ある研究者の CRF 記載内容に基づき判明した問題点（単に CRF の形式上の問題点に留まらず、被験者に生じた安全性上の問題、臨床試験実施計画で定められたプロトコール治療や検査方法の規定上の問題等）を全研究者にフィードバックするタイミングが遅れること

CRF 回収方法、データ管理方法を見直す余地がないか、検討すること。
現規定のままとする場合、デメリットを回避する方法について説明すること。

- ④ 独立モニタリング委員会（安全性評価委員会）のメンバー、責務について臨床試験実施計画書に記すこと。

本試験はランダム化試験ではなく、登録された被験者は単一のプロトコール治療を受けることになるので「予防薬投与（3 剤併用療法）群に割り付けられた患者 5 名」は記載ミスではないか。改訂すること。

【回答】

- ① について)

安全性情報の報告規準・報告体制について臨床試験実施計画書に追記致しました。

- ② について)

御指摘の通り現行の規定のままでは、初期の 5 例に対する対応に時間を要する状況です。CRF に関する手順を改訂し、関連書類の該当箇所を修正いたしました。

- ③ について)

御指摘頂きました現規定のデメリットを改訂致しました。加えて、全ての関連文書の該当箇所を加筆修正致しました。

- ④ について)

独立モニタリング委員会（安全性評価委員会）のメンバー、責務について臨床試験実施計画書に加筆致しました。

「予防薬投与（3 剤併用療法）群に割り付けられた患者 5 名」を「予防薬投与を受けた患者 5 名」に変更し、関連書類の該当箇所に加筆修正致しました。

2. 主たる解析方法の欄に、解析対象集団（臨床試験実施計画書p26 12. 1）①で定められている「試験終了例」が主たる解析集団か？）、有意水準を明確にするよう追記する必要がある。また、ロードマップの記載との整合性が取れるよう本試験の目的並びに結果の解釈について追記することを検討されたい（ロードマップからは、本試験は検証試験ではなく、次相の第Ⅲ相に進むか否かの判断を行うこと、あるいは第Ⅲ相の計画に必要な情報を得ることが主たる目的であるとも読みとれる。その場合は、単純に仮説が検証できるか否かのみで結論が導かれるわけではないであろうと拝察する。もしそうであれば、どのように本試験結果を解釈するのか、その方針を明確にしておく必要がある）。

【回答】

主たる解析集団は「投与完了例」です。

PMDAにて頂きました対面助言におきまして、

「途中で投与を中止した試験終了例も解析対象としないと、バイアスがかかるのではないか」

との指摘がありましたため、「試験終了例」の解析も行うことと致しました。また、有意水準について明記し、ロードマップの記載との整合性がとれるよう、本試験の目的並びに結果の解釈について、臨床試験実施計画書の該当箇所に追記致しました。

3. 臨床試験実施計画書 p17：「予防試験薬の投与が望ましいと考えられる症例には、薬事法上の適応がある場合に（略）投与を継続することができる。その場合は、実際の投与期間について症例報告書に記載する。」との点について。

- ①ここでいう予防試験薬は適応外使用であるので、「薬事法上の適応がある場合」という条件が何を指すのか不明確である。記載を修正されたい。
- ②そもそも、試験治療の有効性や安全性を確認するために本試験を実施している段階にあって、投与完了後に「予防試験薬の投与が望ましいと考えられる症例」としてどのような状況を想定しているのか明らかにされたい。もしもプロトコル治療の用法・用量設定根拠が曖昧なためにこのような規定にしているのであれば、複数用法・用量にランダム化する等というデザインを採用するという方針もありえろと考えるが如何か。

【回答】

①、②に関して)

「薬事法上の適応がある場合」とは、試験投与完了後に、原疾患およびステロ

イド治療により発生した、「虚血性脳血管障害後の再発抑制（プラビックスの適応症）、高コレステロール血症（リバロの適応症）、ビタミンE 欠乏症・末梢循環障害および過酸化脂質の増加防止（ユベラの適応症）等、各薬剤における本来の適応を認めた場合」という意図で記載しておりました。分かりにくい記載で大変申し訳ございませんでした。関連書類の該当箇所に加筆修正致しました。

4. 臨床試験実施計画書 p32 にデータの保管期間が定められているが、これを定めるのであれば期間の起点を明らかにする必要がある（患者さん用の説明書も必要に応じて改訂すること）。

【回答】

Web登録システムに患者を登録した時点から10年間と定義致します。その旨、関連書類の該当箇所に加筆致しました。

5. 検査スケジュール等が把握しづらいため、例えば患者さん向けの説明文書 p9の表のようなものを、臨床試験実施計画書にも含める方が良い（単施設で少数の医師のみで行う臨床試験であればまだしも、多施設共同臨床試験でありかつ医師以外の関係者の支援を前提とした試験の場合、臨床試験実施計画書の記載が不明瞭であると、各施設の担当医への問い合わせや各施設から研究代表者への問い合わせ等が増える、測定しなければならない情報・記録しなければならない情報の取りこぼしが増える、など限られたリソースの中で一定の質を担保した臨床試験を行うことが著しく困難となる）。

【回答】

患者さん向けの説明文書同様、検査スケジュール表を臨床試験実施計画書の該当箇所に追記致しました。

先進医療審査の指摘事項（柴田構成員2）に対する回答

先進医療技術名：全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療に続発する大腿骨頭壊死症発生抑制治療

日付 2013 年 9 月 3 日

所属 九州大学病院

氏名 山本卓明

1. 事前の照会にて、臨床研究に関する倫理指針ならびに先進医療に関わる通知等で求められる安全性情報の報告規準・報告体制、および具体的な記載が無かった独立モニタリング委員会（安全性評価委員会）について臨床試験実施計画書に追記を求めたが、改訂案では報告規準が明示されていない・報告体制について具体的な記載がなされていない、独立モニタリング委員会がどのような手順で行動を起こすのか、等、問題が解消されていない。主な問題点を記すので、具体的な記載を行うこと。

(1) 報告が必要となる規準が明示されていない。

臨床試験実施計画書の改訂案では、重篤な有害事象及び不具合等が発生した場合に、研究責任者は直ちに病院長に通知する旨記されている。一方、臨床試験実施計画書改訂案では、各医療機関から研究責任者に対する報告範囲が「有害事象」となっており、CRFに記載して報告すべきものとの線引きがされていない。もしこれを文脈上、重篤な有害事象及び不具合と読むべきであるのならば、有害事象報告様式で有害事象の分類が「死亡」と「予期されない有害事象」となっていることと整合性がとれない（これでは予期される重篤な有害事象や不具合はこの様式による報告対象とならないとも解釈し得る）。

なお、報告様式やCRFを見なければ報告すべき事象か否かの線引きができないような規定のしかたは実務上の混乱を招くため、臨床試験実施計画書本体に明示することが重要である。

(2) 報告体制について、先進医療に関わる通知で求められる報告に関する記載がなされていない。また、臨床研究に関する倫理指針で求められている事項についても、本試験が単施設の臨床試験ではなく、多施設の臨床試験であることによって生じる問題（医療機関の長が複数存在すること）について、どのように対応するのかが明確にされていない。

(3) 独立モニタリング委員会（安全性評価委員会）の果たすべき役割が明確

にされていない。

まず、この人選で独立であるのか否かは議論になり得る。仮に研究に直接関与していないことを持って独立であると見なすのであれば、「臨床研究の継続の適否、有害事象等の評価又は計画の変更について審議する」との責務をどのようにして果たすのかが不明確になる。これらの責務を果たすための情報をどのように入手するかが特定されていないためである。現在の臨床試験実施計画書改訂案によると、この独立モニタリング委員会に提供される情報は、①試験薬投与（3剤併用療法）を受けた患者5名に関する安全性情報レポート、及び、②有害事象報告書によって研究事務局に報告されたもの、の2点であると解釈するが、もしそうであるならば、責務の項は、これらによって判断を下す旨の記載となるはずである。

以下、一般論として付記する。臨床試験実施計画書は研究代表者の備忘録ではなく、ローカルユーザー（各施設の医師・CRC等）、セントラルユーザー（データセンター・独立モニタリング委員会等）、試験に直接関与しない者（各施設の研究倫理審査委員会等）といった、異なる役割を担う者が読む文書である。倫理性・科学性を担保しつつ限られたリソースの中で効率的に治療開発を進めるためには、試験に関与する者がそれぞれの役割を臨床試験実施計画書から具体的に読み取れるよう作成することが必要である。

【回答】

大変貴重なご指摘ありがとうございました。

- 1) 報告が必要となる規準（内容）について、該当箇所に明記致しました。
- 2) 報告体制について、1) 試験実施施設および共同臨床研究機関、2) 地方厚生（支）局長および厚生労働大臣への報告、に分け、先進医療に関わる通知に則り、加筆修正致しました。また、施設間での連絡体制につきましても加筆を致しました。
- 3) 独立モニタリング委員会の果たすべき役割について、加筆修正致しました。

2. 本試験では主たる解析対象集団が「試験終了例」と「投与完了例」のいずれであるのかが不明確である。事前照会に対する回答では「投与完了例」を主とする旨の回答がなされているが、（事前照会において追記が必要であるとの指摘をしたにもかかわらず）臨床試験実施計画書改訂案には追記がされていない。

まず、主たる解析対象集団をいずれにするのかは、臨床試験実施計画書上に追記すべきである。

次に、本試験が「第三相試験（無作為化プラセボ対象二重盲検比較試験）の計画に必要な情報を得ることを主たる目的」とするのであれば、試験終了例ではなく、投与完了例を主たる解析対象集団にする理由を明示する必要がある（治療開始時には判断できない「投与完了するか否か」という情報で解析対象集団を規定して得られた情報（投与完了例の情報）が、第三相試験の計画に必要な理由が明確でないため）。なお、この点については PMDA との対面助言においても議論されており、PMDA からの助言が適切に活用されていないものと懸念される。念のために申し添えるが、対面助言記録での「試験を終了した者」と臨床試験実施計画書上の「試験終了例」の定義は（表現は似ているが）異なっている。

【回答】

主たる解析集団を「投与完了例」とすることを、臨床試験実施計画書に明記致しました。また、第三相試験の計画に必要な情報を得るために、「投与完了例」における情報が必要な理由についても、追記致しました。

本試験内容は、PMDA からの対面助言の際に頂きました助言を確実に反映させて頂いております。また、ご指摘のように対面助言記録の際の用語の定義が異なっておりますが（当時の PMDA：「試験を終了した者」は現在の「投与完了例」に該当致します）、それを反映させた内容にしております。