

第20回 先進医療会議における指摘事項

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：平成26年7月22日

所属：九州大学整形外科

氏名：山本卓明

1. 一定数を行った後に中間解析を行って、試験続行の可否を判定してもらいたい。

・ 中間解析の目的として、早期有効中止ではなく、早期無効中止を判断するためのものであることを明記すること

・ 早期無効中止を判断するための条件を定め、明記すること（そのまま被験者の登録を継続しても、最終的に有効であるとの結論を得ることが困難であると判断する条件を定めること）。

・ この条件の決め方にはいくつか方法があり得るため、試験設定に合うよう定めて構わない。例としては、「50例の評価を行った時点で有効と判断される症例数が〇例未満であった場合には、最終的に有効と判断される確率が〇%以下となるため、無効中止と判断する」といった条件などが考えられる。

なお、あくまで有効性が期待できない試験治療に被験者が登録され続けることを避けるための中間解析を求めるものであり、その趣旨を踏まえた設定・条件とすること。

【回答】

貴重な御指摘ありがとうございます。

医学統計家の先生ともご相談させて頂き、「早期無効中止」を判断するため、50症例の観察が終了した時点で中間解析を行い、試験続行の可否を独立データモニタリング委員会において評価することと致しました。その旨、関連書類に追記致しました。

具体的には、Pocockの方法で臨界値を特定した結果、中間解析時の必要例数は48.87と推定されました。整数制約と、また多少の余裕を考慮し、中間解析時の例数を50とさせて頂きました。患者50人中で大腿骨頭壊死の発生を抑制でき

た症例数が 37 例以下のとき、すなわち 13 例以上に大腿骨頭壊死が発生した場合には無効中止と判定致します。

2. 患者説明書 p. 5 「3. 臨床試験の背景・意義」に記載されている以下について、修正が必要ではないか。

* 国内で行われた臨床研究の例として以下の報告があります。

全身性エリテマトーデスの患者さんにおいて、骨壊死発生の抑制薬を何も使用しなかった患者さんでは、29 例中10 例（34%）に大腿骨頭壊死が発生したのに対し、ワルファリン（血液を固まりにくくする薬剤）を服用した患者さんでは、31 例中8 例（26%）まで骨壊死発生が抑制されました。さらに、ワルファリンとスタチン（高脂血症を改善する薬剤）の2 剤を合わせて服用すると、31 例中6 例（19%）まで骨壊死発生が抑制されています。このワルファリンの効き具合は個体差が大きく、同一個人でも変化することがあるため、定期的に血液検査を行い、お薬の量を必要に応じて調節する必要があり、煩雑です。また、大腿骨頭壊死を抑制するにはワルファリンよりもプラビックスの方が優れる可能性があることからこのお薬を飲んで頂くこととしました**。

** 大腿骨頭壊死は動脈系阻血と考えられています。この動脈系阻血に対しては抗血小板薬であるプラビックスの方が静脈系に作用する抗凝固薬であるワルファリンよりも有効性が高いと考えられています。

ワルファリンを用いた臨床研究において、「抑制された」との書きぶりであるが、有意差がなかったのではないか。また、有意差が出なかったために、使用薬剤をワルファリンからプラビックスに変更したという理屈であるはずなのに、下線部の「煩雑」が理由で、ワルファリンからプラビックスに変更したように読み取れる文章となっている。患者さんにとってわかりやすい正確な文章となるよう改めること。

【回答】

御指摘ありがとうございます。

該当箇所を以下のように修正致しました。

全身性エリテマトーデスの患者さんにおいて、骨壊死発生の抑制薬を何も使用しなかった患者さんでは、29 例中 10 例（34%）に大腿骨頭壊死が発生したのに対し、ワルファリン（血液を固まりにくくする薬剤）を服用した患者さんでは、31 例中 8 例（26%）まで骨壊死発生が抑制される傾向にありました。さらに、ワルファリンとスタチン（高脂血症を改善する薬剤）の 2 剤を合わせて服用すると、31 例中 6 例（19%）まで骨壊死発生が抑制される傾向にありましたが、有意差は認めておりません。加えて、このワルファリンの効き具合は個体差が大きく、同一個人でも変化することがあるため、定期的に血液検査を行い、お薬の量を必要に応じて調節する必要があり、煩雑です。そこで、大腿骨頭壊死を抑制するにはワルファリンよりもプラビックスの方が優れる可能性があること

からこのお薬を飲んで頂くこととしました。