

先進医療B015に対する第9回先進医療技術審査部会における指摘事項

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 2014年2月27日

所属 九州大学病院

氏名 山本卓明

1. 同意説明文書において依然、患者さんにとって難解な表現が見受けられる。これまでの指摘事項を参考に、以下の用語について、平易な説明に改訂すること。
- ・先進医療
 - ・大腿骨頭壊死
 - ・単群介入試験

【回答】

上記3つの用語について、それぞれ平易な説明に改訂致しました。その旨、同意説明文書に追記修正致しました。

2. 複数ある抗血小板薬、スタチン製剤が臨床現場で使用されている。
- a) 先進医療実施届出書に、なぜ上記のうち、（他の薬剤ではなく）クロピドグレルやピタバスタチンを選択したかについて追記すること
 - b) 同意説明文書に、なぜ、血液を固まりにくくする薬、高脂血症を改善する薬剤および抗酸化作用を有する薬剤を使用するかについての説明を追記すること

【回答】

- a) （他の薬剤ではなく）クロピドグレルやピタバスタチンを選択した理由について、先進医療実施届出書（P13）に以下のように追記致しました。

「さらに抗血小板薬のアスピリンにおいて、本症の発生抑制を示す報告はなく、動物実験において抑制効果が認められたクロピドグレルが、過凝固状態の抑制に有用であると考えられる。ピタバスタチンは動物実験において有効性が示された唯一のスタチン製剤であり、内皮機能改善効果に優れ、さらにCYP3A4を介さずに代謝されるため薬剤相互作用が少ないという特徴を有する。」

- b) なぜ、血液を固まりにくくする薬、高脂血症を改善する薬剤および抗酸化作用を有する薬剤を使用するかについて、同意説明文書（P5）に以下のように追記修正致しました。

「最近の動物モデルなどを用いた基礎的な研究により、

- 1) 血液を固まりにくくする薬剤
- 2) 高脂血症を改善する薬剤
- 3) 抗酸化作用を有する薬剤

の3つが骨壊死発生抑制に有効である可能性が報告されています。そのため、今回の臨床試験ではこれらの基礎的研究結果に基づいて、この3剤を治療薬として選択しました。」

3. 改訂された臨床試験実施計画書の記載において、重篤な有害事象と有害事象との区別が不十分であるなど、依然として不備が残存している。修正すること。

【回答】

「重篤な有害事象」と「有害事象」を、それぞれ以下のように明確に定義致しました。その旨、臨床試験実施計画書（P21～22）に追記修正致しました。

「9. 安全性情報の報告内容および報告体制

9.1 報告が必要となる重篤な有害事象の定義

- ・ 死に至るもの
- ・ 生命を脅かすもの
- ・ 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- ・ 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- ・ その他の重大な医学的事象

9.2 重篤な有害事象の報告体制

(1) 実施医療機関および協力医療機関への報告体制

- ・ 本試験に関連する重篤な有害事象が発生した場合、因果関係の有無に関わらず、実施担当医師は重篤な有害事象報告書を記入し、当該事象を知ってから24時間以内に研究事務局にFAXし、所属病院長に通知しなければならない。
- ・ 研究事務局は全ての実施医療機関および協力医療機関の実施責任医師重篤な有害事象発生について、直ちにe-mail等（有害事象について記載し

た word ファイルを添付する) で通達し、さらに Web 上にも掲示する。直ちに独立データモニタリング委員会 (効果・安全性評価委員会) に報告し、委員会の決定に基づき必要な措置を講じる。

・研究事務局は、必要に応じて実施医療機関・協力医療機関間での連絡を補佐する。」

「9.3 上記以外の有害事象について

有害事象とは、医薬品 (試験薬を含む) が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない或いは意図しない徴候 (臨床検査値の異常を含む)、症状又は病気のことであり、当該医薬品との因果関係の有無は問わない。本試験でみられた有害事象のうち、本剤との因果関係を明らかに否定できない症例を副作用とし、有害事象発現率および副作用発現率を評価する。ただし、臨床検査値の異常については、以下の判定基準に基づき有害事象として報告する。

- 症状を伴う場合
- 追加検査が必要な場合、又は内科的・外科的治療が必要な場合
- 当該異常により試験の中止を判断した場合
- 臨床的に意味のある併用薬又はその他の治療を追加した場合
- 実施責任医師または実施担当医師が有害事象と判断した場合

有害事象については、症例報告書の有害事象発現状況欄に記載し、定められた時期 (各症例の試験薬投与開始 1、3、6 か月後) に研究事務局に提出する。」

4. 臨床試験実施計画書の記載において、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かったため追記を求めたが、「委員会は (略) 複数の医学専門家、臨床薬理学者及び生物統計家等で構成」とされている規定が満たされていないように見受けられること、委員会の公開・非公開の範囲と自ら試験を実施する者が引き受ける委員会事務局業務との線引き等に不明瞭な点が残存している。修正すること。

【回答】

独立モニタリング委員会の委員に医学統計家および医学専門家を加えさせて頂きました。

また、独立モニタリング委員会事務局を設置し、研究事務局業務との線引きを明瞭に致しました。その旨、臨床試験計画書 (P40) に追記致しました。

5. 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」（おおよそ、3ヶ月間服用完遂できた症例）のいずれであるのかが不明確であるため明記するよう求めたところ、「投与完了例」を主とする旨の回答がなされているが、PMDA との対面助言での議論を適切に踏まえていないように見受けられる（PMDA との対面助言記録によると、薬剤投与期間等が不適格であると判断された被験者及び治療介入を完了できなかった被験者を解析対象集団から除外することは適切でないとされている）。現在の記載では PMDA の助言を反映したものと読み取れないので、臨床試験実施計画書等の修正ないしは解析対象集団設定根拠を追記すること。

【回答】

PMDA の助言を反映させて頂き、「試験終了例」を主たる解析集団と致しました。その旨、臨床試験計画書（P32）および先進医療実施届出書（P20）に追記修正致しました。

6. 本申請では照会・回答のやりとりに別途指摘したような要改善点が残っている。臨床試験開始後に問題が生じることをできる限り回避できるよう、（申請後、既に改訂された部分も含め）改めて本臨床試験に関与する支援部門による確認を経て、臨床試験実施計画書の改訂を固定すること。

【回答】

支援部門による助言・確認を経て、照会・回答のやりとりを含めまして、臨床試験実施計画書を全面的に改訂致しました。主な改訂事項は以下の通りです。

① リバロ（ピタバスタチンカルシウム）の投与量を 4 mg（1 日 1 回 2 錠）から 2 mg（1 日 1 回 1 錠）に減量致しました。減量に伴い、被験者一人あたりの費用も変更となりました。

（臨床試験実施計画書「18. 患者負担について」P37）

② 臨床試験実施計画書「25. 研究組織」の詳細は、「研究組織一覧（別紙）」記載致しました。

（臨床試験実施計画書「25. 研究組織」P39）

③ 臨床試験実施計画書「7. 試験方法（具体的な検査スケジュール（表））」につきましては、検査スケジュール等、より詳細に記載致しました。

（臨床試験実施計画書「7. 試験方法」P17）

- ④ 被験者の選択基準、除外基準について、明快になるよう整理致しました。
(臨床試験実施計画書「1. 研究の概要」P5、「4. 対象」P10, 11)
- ⑤ 臨床検査項目「①抗核抗体、②抗2本鎖DNA抗体、③抗Sm抗体、④抗リン脂質抗体(抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグラント、梅毒反応偽陽性のいずれか)」の測定時期を、試験薬開始前に変更致しました。
(臨床試験実施計画書「10. 経過観察および臨床検査」P27)
- ⑥ 臨床検査項目「クレアチニンクリアランスの測定」について、Cockcroft-Gault式に準じて測定するように致しました。
(臨床試験実施計画書「10. 経過観察および臨床検査」P27)
- ⑦ 臨床検査項目に「妊娠検査(閉経前の女性患者のみ)」を追加致しました。
(臨床試験実施計画書「10. 経過観察および臨床検査」P27)
- ⑧ 試験中止となった場合、「試験中止報告書」をデータセンターにFAXするよう変更致しました。
(臨床試験実施計画書「7. 試験方法」P16)
- ⑨ モニタリングの詳細については、データモニタリング手順書に記載することと致しました。
(臨床試験実施計画書「15. モニタリングについて」P34)
- ⑩ 独立データモニタリング委員会の詳細を、「独立データモニタリング委員会手順書」に記載致しました。
(臨床試験実施計画書「26. 独立データモニタリング委員会」P40)
- ⑪ 中央判定委員会の委員を試験実施関係者から独立したメンバーに変更致しました。また中央判定委員会事務局を設置し、研究事務局業務との線引きを明確に致しました。
(臨床試験実施計画書「27. 中央判定委員会」P42)
- ⑫ 中央判定委員会の詳細は、「中央判定委員会手順書」に記載致しました。
(臨床試験実施計画書「27. 中央判定委員会」P42)

- ⑬ データの保管について
登録時としていたものを、試験終了時点から 10 年間保存する、と変更致しました。
(臨床試験実施計画書「23. データの保管と二次利用について」P39)
- ⑭ 試験の中止について
「被験者の試験中止」に加え、「試験全体の中止」についても記載致しました。
(臨床試験実施計画書「8. 投与の完了・中止および試験の終了・中止」P19)
- ⑮ 被験者本人に「服薬日誌」を記載して頂き、服薬状況を確認できるように致しました。
(臨床試験実施計画書「8. 投与の完了・中止および試験の終了・中止」P19)
- ⑯ 服薬不遵守の定義について
服薬不遵守の定義が曖昧であったため、以下のように改訂致しました。
「1 日のうち朝・昼・夕それぞれを 1 回の内服（1 日合計 3 回の内服）とし、試験薬 3 剤のうち 1 剤でも内服忘れ等があった場合には 1 回の服薬不遵守とし、80%以上の服薬率を達成するために、30 日間に 19 回以上の服薬不遵守があった場合投与を中止する」、と致しました。また試験薬投与開始後 15 日間以内に 10 回以上の服薬不遵守を認めた症例は試験中止例と、定義致しました。
(臨床試験実施計画書「8. 投与の完了・中止および試験の終了・中止」P19)

上記①～⑯の改訂事項を、関連書類の該当箇所に反映致しました。

7. 同意取得向上のため、同意説明文書に諸外国に症例等があれば解り易く記述してはどうか

【回答】

全身性エリテマトーデスにおいて、大腿骨頭壊死症発生を抑制できる治療法は世界的にまだ全く確立されておりません。その旨、同意説明文書（P4）に追記させて頂きました。

先進医療審査の指摘事項（田島構成員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予防

日付：平成26年4月1日

所属：九州大学整形外科

氏名：山本卓明

1. 説明文書9項（13ページ本文9及び10行目）に、「この臨床試験が始まって最初に参加していただいた150人の方に対しては、この5万円の自己負担分を厚生労働省の研究に対する助成金から費用を支払います。」と記載されていますが、本臨床試験の参加予定者数は150人とされているため、全員が自己負担分無しになると考えられるところ、このような記載をした理由は何処にあるのでしょうか？150人を超えて参加する被検者がいるということでしょうか？

【回答】

貴重なご指摘ありがとうございます。

「参加していただいた150人の方に対して自己負担が発生しない」と敢えて明記したのは、本臨床試験に関しては、予定された150人の被検者は皆様等しく自己負担が生じず、本臨床試験に参加することで、新たな経済的負担は生じないことを、文書でもご理解頂くために記載致しました。なお、150人を超えて参加する被検者は、本試験では想定しておりません。

先進医療審査の指摘事項（田島構成員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予防

日付：平成26年4月3日

所属：九州大学整形外科

氏名：山本卓明

1. 先進医療審査の指摘事項（田島構成員1）に対する回答を踏まえて、適切に修正すること。

【回答】

わかり難い記載をして、申し訳ございませんでした。
明確になるよう、説明書を改定させて頂きました。