

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員： 北村 惣一郎

技術委員：

先進技術としての適格性

先進医療の名称	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
社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> 当該臨床試験の結果による </div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総評	総合判定： 適・ <input checked="" type="radio"/> 条件付き適 否 コメント： (1) N=150 を3年間でリクルートし、発症率30%以下を示すことを目標にしている。2剤併用の過去の報告では、19%であるから3剤の場合で30%以下でよいのか。有効性をみるにはN=150でも無効の場合はN<100でも結果がわかるのでないか。中間解析による続行可否判定も行ってもらいたい。 (2) 不確実性の高いヒストリカルコントロールが気になります。旧2剤と新3剤のランダムも可能でないのか？

「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（整理番号 B015）」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

九州大学病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

先進医療の名称：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

適応症：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の発生抑制

内容：

（先進性）

全身性エリテマトーデスの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の発生率は25.0～44.4%と高頻度であることが報告されているが、本症に対して臨床的に明確な有効性が証明された発生抑制治療法は世界的にも報告されておらず、標準的抑制治療法は未だ存在しない。近年、動物を用いた基礎実験において、ステロイド投与に続発する骨壊死に対して、クロピドグレル硫酸塩、ピタバスタチンカルシウム、トコフェロール酢酸エステルによる単剤での発生抑制効果が報告されており、また作用の異なる薬剤を併用することによる単剤よりも優れた骨壊死発生抑制効果を示すことが確認されている。そこで本先進医療では、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開始時に、クロピドグレル硫酸塩、ピタバスタチンカルシウム、トコフェロール酢酸エステルの3剤を併用することによって、続発する大腿骨頭壊死症の発生を抑制することを立案した。本先進医療によって、発生抑制治療薬3剤併用による世界初のステロイド性大腿骨頭壊死症の発生抑制治療法開発が期待される。

（概要）

全身性エリテマトーデス患者を対象に、初回ステロイド治療開始と同時に、抗血小板薬（クロピドグレル硫酸塩）、高脂血症治療剤（ピタバスタチンカルシウム）、ビタミンE（トコフェロール酢酸エステル）の3剤を3ヶ月間併用投与することによる大腿骨頭壊死の発生抑制効果を検討する多施設共同単群介入試験である。主要評価項目は治療開始6ヶ月後のMRIによる両股関節の大腿骨頭壊死症発生の有無である。予定組み込み症例は150例。ヒストリカルコントロールを比較対照とし、統計学的有意差をもって大腿骨頭壊

死症発生率が低下した場合、本介入が有効であると判断する。

(効果)

全身性エリテマトーデス患者と診断され初回副腎皮質ホルモン治療を受ける患者において、続発する可能性のあるステロイド性大腿骨頭壊死症の発生抑制治療効果

(先進医療に係る費用)

典型的な症例の場合の総費用は3,903,630円、先進医療に係る費用は49,000円である。先進医療に係る費用については、研究費から支給されるため患者負担は0円である。

申請医療機関	九州大学病院
協力医療機関	慶應義塾大学病院

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

【第1回目審議】

(1)開催日時：平成25年9月12日(木) 16:30~18:00

(第9回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

九州大学病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「継続審議」とし、構成員からの指摘について修正を行い、再度、本会議にて審議することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙1) 第9回先進医療技術審査部会資料1-5、1-6 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙2) 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参照

【第2回目審議】

(1)開催日時：平成26年4月24日(木) 16:00~17:15

(第16回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

九州大学病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」として了承し、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙3) 第16回先進医療技術審査部会資料1-2 参照

(本会議等での指摘事項及び回答)

(別紙4) 先進医療B015に対する第16回先進医療技術審査部会における指摘事項
参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

九州大学病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

第9回先進医療技術審査部会

資料1-5

平成25年9月12日

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B015)

評価委員 主担当：山本
副担当：柴田 副担当：田島 技術委員： ー

先進医療の名称	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
申請医療機関の名称	九州大学病院
医療技術の概要	全身性エリテマトーデス患者に対して、初回ステロイド治療開始と同時に、抗血小板薬（クロピドグレル硫酸塩）、高脂血症治療剤（ピタバスタチンカルシウム）、ビタミンE（トコフェロール酢酸エステル）の3剤を3ヶ月間併用投与し、続発する大腿骨頭壊死症発生の抑制を行う。

【実施体制の評価】 評価者：山本

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
申請医療機関、協力医療機関ともに施設・医師の体制に問題はないと考える。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
○評価前の指摘事項 1. ～ 4. について、適切な説明文書の訂正がなされていない。	
1. について	
内容全体の構成を変えなければ臨床試験や先進医療の分かりやすい説明にはならないところ、小手先の部分的な変更に止めているため全く改善されていない。先進医療について独立して説明することが却って意味不明になる原因であれば、全身性エリテマトーデスや大腿骨頭壊死症について説明した後で、「5. 臨床試験の目的」や「6. 臨床試験の方法」と一体化して説明する方法もある。	

2. について

訂正によって、ステロイド治療の量の変化がステロイド薬の使用量の増加を意味することは明らかになったが、ステロイド薬の使用量が大きく増えていないというのがどの時点での比較になるかについては却って意味不明になっている。その点が明らかになるようにした上、3か月経過後の発生が非常にまれであることについて述べているのであれば、それを明記する必要がある。

3. について

説明を求めているのは、何故血液を固まりにくくする薬剤と高脂血症を抑制する薬剤と抗酸化作用を有する薬剤を使用するかについての説明であり、依然として求める説明がなされていない。

4. について

単群介入試験についての説明が分かりやすいものに訂正されておらず、唐突に「偽薬を用いない試験」と言うことによって、却って分かりにくくなっている。

○患者相談の対応は整備されている。

(患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。)

実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)

上記問題点が総て解決されれば適としてよい。

【試験実施計画書等の評価】 評価者：柴田_____

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input checked="" type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input checked="" type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適

コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)

・本試験が、単一施設内の臨床試験ではなく多施設共同臨床試験として実施される

ものであり、かつ、データセンターが関与すること、中央モニタリング方式を採用していること等を踏まえると、臨床試験実施計画書を通して関係者が各々担う役割を読み取れないことは、単なる書類上の不備を通り越して、被験者保護、臨床試験の質・信頼性確保の両面から問題となり得る。加えて、このような問題が残ったまま臨床試験を実施していたとすると、(仮に本医療技術が真に臨床的意義を有するものであった場合に)本医療技術の臨床現場への導入を遅らせることになる。

このような問題が生じてしまうのは、臨床試験実施に係わる方法論の知識やノウハウが個々の研究者に蓄積しにくいものであるためにやむを得ない部分もある。また、申請後の照会・回答のやりとりは限られた時間内でのものであるため、回答に不明確な点が残ってしまったとも考えられる。しかしそれで被験者保護・科学性の担保、迅速な治療開発に問題が生じてしまつては元も子もなく、また、本来であればかかる事項は申請医療機関内で予め解決していただいくべきことでもある。

なお、本申請については、臨床研究を支援する部門が関与する計画になっている一方、照会・回答のやりとりは短期間での作業であったため、別途記す臨床試験実施計画書の改訂を最終的に固定する前に(申請後、既に改訂された部分も含め)、本臨床試験に関与する支援部門による再確認を求めたい。

実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)

- (1) 当初提出された文書では、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、独立モニタリング委員会(安全性評価委員会)について具体的な記載がなかったため、臨床試験実施計画書に追記を求めた。改訂案でも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、不備が残っており、本臨床試験実施前に臨床試験実施計画書等の修正が必要である。
- (2) 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っており、本臨床試験実施前に臨床試験実施計画書等の修正が必要である。
- (3) 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、これは、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)。現行の臨床試験実施計画書で定められた方針は、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。本臨床試験実施前に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の追記が必要である。

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数			予定試験期間	
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）				
1) 有害事象に関する報告および審査体制を見直し、全ての参加医療機関において同様に実施でき、安全性情報が十分に収集、分析できるようにすること。 2) PMDAとの対面助言を踏まえ、解析計画について改訂すること。				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）				
研究デザインが単群試験であることもあり、安全性情報の収集・分析体制と解析対象集団を含めた解析計画は、本試験の有効性・安全性評価において重要な点と考える。上記について改訂した上で再度委員会で審議したい。				

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ると考えるが如何か。

【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。

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は読み取れないので、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られません。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。

第16回先進医療技術審査部会

資料1-2

平成26年4月24日

先進医療B 実施計画等 再評価表 (番号 B015)

評価委員 主担当：山本
副担当：柴田 副担当：田島 技術委員：—

先進医療の名称	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
申請医療機関の名称	九州大学病院
医療技術の概要	全身性エリテマトーデス患者に対して、初回ステロイド治療開始と同時に、抗血小板薬（クロピドグレル硫酸塩）、高脂血症治療剤（ピタバスタチンカルシウム）、ビタミンE（トコフェロール酢酸エステル）の3剤を3ヶ月間併用投与し、続発する大腿骨頭壊死症発生リスク減少をねらう治療法。

【実施体制の評価】 評価者：山本

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 申請医療機関、協力医療機関ともに施設・医師の体制に問題はないと考える。（前回と同様）		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） ・説明文書中、前回指摘した事項について所要の修正がなされたことにより、問題は解消されている。 ・補償については補償責任保険により対応することとなっている。 ・患者相談の対応も整備されている。 （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【試験実施計画書等の評価】 評価者：柴田

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 指摘した事項は適切に修正・変更された。 ・ 今般、申請医療機関の支援部門の助言・確認を得て臨床試験実施計画書の改訂がなされている。臨床試験開始前にこのように問題点が見いだされ事前の対応がなされるのは望ましいことで有り、仮に今後更なる変更が必要となるような状況になった場合にも同様に対応されることが重要と考える。 		
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p>		

【1～16の総評】

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	150例		予定試験期間	承認日～平成28年3月31日
<p>実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。） 特になし</p>				
<p>コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。） 初回審議において指摘された事項は適切に修正・変更されている。</p>				

先進医療B015に対する第16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：平成26年5月8日

所属：九州大学整形外科

氏名：山本卓明

1. 同意説明文書P5に以下の記載がある。

「複数の薬を併せて使用すると、骨壊死の抑制効果が高まるという報告があり、・・・」

もう少し具体的に記載すること。

【回答】

より具体的かつ明確になるよう、患者説明書を改定させて頂きました。

(P5. 3. 臨床試験の背景・意義 11行目から)

また、これまでの患者さんに対する臨床試験において、一つの薬あるいは複数の薬を併せて使用することにより、骨壊死発生の抑制効果が高まるという報告が複数あり*・・・

* 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。

なお、今回、血液が固まりにくくする薬剤として、上記のワルファリンではなく、プラビックスを採用した理由は以下です。

- ・骨壊死は、動脈性阻血と考えられており、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ワルファリンよりも有効性が高いと考えられる。

- ・ワルファリンは、凝固線溶系のコントロールが比較的困難であり、場合によっては点滴でのコントロールが必要となること。

- ・プラビックスは内服での投与であり、外来通院の患者さんの負担になりにくい。

- ・基礎実験において、プラビックスの骨壊死発生抑制に対する有効性・安全性が実証されていること。

- ・抗血小板薬として、2005年9月時点で、欧米をはじめ世界106カ国で承認されており、米国、イギリス、ドイツなどで第一選択薬として位置付けられていること。

なお、上記理由のうち、代表的な2点について同意説明文に記載いたしました。

その他の理由につきましては、医学的・専門的内容が多いと考え、患者説明書には含めておりません。

本薬剤の選択に加え、全ての薬剤の選択に際しましては、今回の参加予定施設（計7施設）の全内科責任医師の同意を得て決定しております。また、試験開始時には本理由を全施設で再度共有し、患者さんから質問があった際には適切に対応致します。

SLE患者のステロイド性骨壊死発生抑制治療

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の発生を抑制する

実施責任医師:九州大学病院 整形外科 教授 岩本幸英

目的: 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開始時に、抑制薬剤を併用投与することで、続発するステロイド性大腿骨頭壊死症の発生を抑制する。

治療計画: 初回ステロイド治療開始と同時に抑制薬3剤を3か月間併用投与する。

- 抗血小板薬(クロピドグレル硫酸塩:プラビックス®)
- 高脂血症治療剤(ピタバスタチンカルシウム:リバロ®)
- ビタミンE(トコフェロール酢酸エステル:ユベラ®)

主要評価項目: 治療開始6ヶ月後の大腿骨頭壊死症の発生の有無(MRI)

副次評価項目: 治療の安全性
大腿骨頭壊死症発生の危険因子

予定試験期間: 3年間(承認時より)

予定症例数: 150例

参加募集施設: 埼玉医科大学総合医療センター
新潟大学医歯学総合病院
慶應義塾大学病院
佐賀大学医学部附属病院
産業医科大学病院
順天堂大学医学部附属順天堂医院
九州大学病院

大腿骨頭



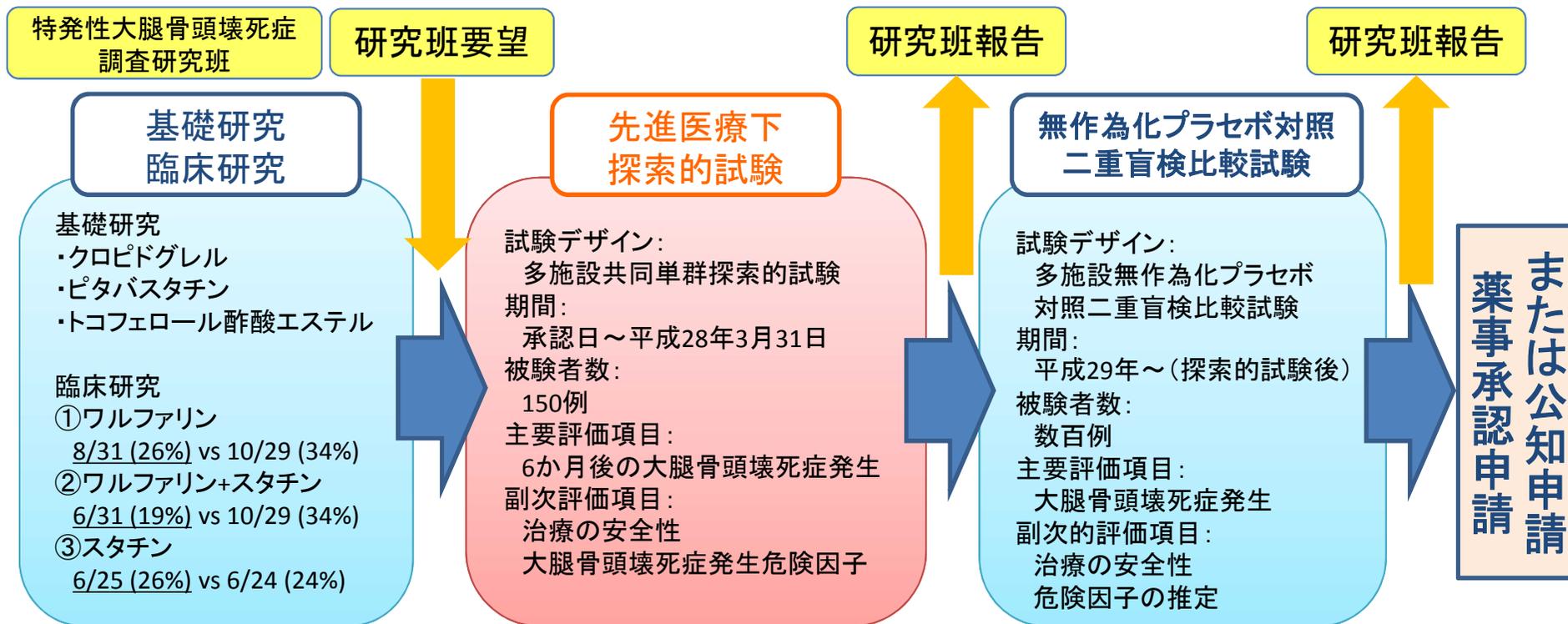
骨壊死発生例
(MRI)

薬事承認申請までのロードマップ

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

試験薬：クロピドグレル硫酸塩（プラビックス）
ピタバスタチンカルシウム（リバロ）
トコフェロール酢酸エステル（ユベラ）

適応疾患：全身性エリテマトーデス
 期待効能：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



申請医療機関：九州大学病院
 協力医療機関：埼玉医科大学総合医療センター
 新潟大学医歯学総合病院
 慶應義塾大学病院
 佐賀大学医学部付属病院
 産業医科大学病院
 順天堂大学医学部付属順天堂医院

薬事申請または公知申請に至らなければ
 新しい試験デザインでの先進医療下試験
 を検討

**【別添 1】「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」の期待される適応症、効能及び効果
(申請書類より抜粋)**

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：

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

効能・効果：

効果は、全身性エリテマトーデスで初回副腎皮質ホルモン治療を受ける患者において、続発する可能性のあるステロイド性大腿骨頭壊死症に対する 3 剤併用（クロピドグレル硫酸塩、ピタバスタチンカルシウム、トコフェロール酢酸エステル）による発生抑制効果である。

これまで、ステロイド治療に続発する大腿骨頭壊死症に対する標準的な発生抑制治療法は開発されていない。大腿骨頭壊死症とは、大腿骨頭が阻血性壊死に陥り、圧潰を来たすことで股関節機能が失われ、歩行困難となる難治性疾患である。大腿骨頭壊死症の明確な発生要因は未だ明らかではないが、副腎皮質ホルモン治療に続発して高頻度に発生することが報告されている（文献 10, 11）。全身性エリテマトーデス（以下 SLE）は、全身性炎症性病変を特徴とする自己免疫疾患であり、副腎皮質ホルモン剤の投与が必要不可欠である。SLE 患者では、他の自己免疫性疾患と比較しても特に副腎皮質ホルモン剤に続発する大腿骨頭壊死症の発生率が高く、初回副腎皮質ホルモン治療後 25.0~44.4% の患者に大腿骨頭壊死症が発生すると報告されており（文献 1-4）、SLE 患者の診療において本症の発生抑制治療を達成することは解決すべき喫緊の課題である。しかし、本症に対して臨床的に明確な有効性が証明された抑制治療法は世界的にも報告されておらず、標準的発生抑制治療法と呼べるものが未だ存在しないのが現状である。

近年、動物を用いた基礎実験において、ステロイド投与に続発する骨壊死に対して、クロピドグレル硫酸塩、ピタバスタチンカルシウム、トコフェロール酢酸エステルによる単独での発生抑制効果が報告されている（文献 5-8）。その機序としては、ステロイド投与により誘発される過凝固状態、脂質代謝異常、酸化ストレスをそれぞれの薬剤が抑制したと考えられている。また同動物モデルにおいて、作用の異なる薬剤 2 剤を併用することによって単剤よりも優れた骨壊死発生抑制効果が認められることが確認されている（文献 9）。これは、ステロイドにより引き起こされる病態は単一ではなく、数多くの病態が複雑に関与しており、単剤に比べ 2 剤併用の方が、より多くの異常病態の制御が可能になったためと考えられる。一方、ヒトに対する臨床試験においては、アトルバスタチンカルシウム単剤、ワルファリンカリウム単剤、ワルファリンカリウムとスタチン製剤（アトルバスタチンカルシウムもしくはシンバスタチン）の 2 剤併用による大腿骨頭壊死症の発生抑制効果が検証され、単剤投与による試験では、残念ながら有意差が得られるまでは至らなかった（文献 1, 3）。しかしながら、2 剤を併用した長澤らの報告によると、これらの発生抑制薬投与をおこなわなかった 29 患者の大腿骨頭壊死症は 10 患

者（34%）であったのに対して、ワルファリンとスタチンの2剤を併用した31患者では6例（19%）の発生率であり、発生抑制効果が発揮されている傾向は認められたものの（対コントロール群比：P=0.18）、有意な差を示すには至っておらず、ワルファリン単独の効果は限定的であった（文献2）。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。

これらの基礎的、臨床的研究を背景に、本先進医療においては、SLE患者における初回副腎皮質ホルモン治療開始時に、動物モデルにおいて骨壊死発生抑制効果が確認されているクロピドグレル硫酸塩、ピタバスタチンカルシウム、トコフェロール酢酸エステルを併用することによって、続発する大腿骨頭壊死症の発生を抑制する効果が期待されている。

**【別添2】「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」の被験者の適格基準及び選定方法
(申請書類より抜粋)**

5. 被験者の適格基準及び選定方法

適格基準：

以下の項目に全て該当するものを対象とする。

- (1) アメリカリウマチ学会の診断基準に基づいて、SLE と診断されている。
下記項目のうち4項目以上を満たす場合、SLE と診断する。
 - ① 顔面紅斑
 - ② 円板状皮疹
 - ③ 光線過敏症
 - ④ 口腔内潰瘍（無痛性で口腔あるいは鼻咽腔に出現）
 - ⑤ 関節炎（2関節以上で非破壊性）
 - ⑥ 漿膜炎（胸膜炎あるいは心膜炎）
 - ⑦ 腎病変（0.5g/日以上持続的蛋白尿か細胞性円柱の出現）
 - ⑧ 神経学的病変（痙攣発作あるいは精神障害）
 - ⑨ 血液学的異常（溶血性貧血又は4,000/mm³以下の白血球減少又は1,500/mm³以下のリンパ球減少又は10万/mm³以下の血小板減少）
 - ⑩ 免疫学的異常（抗2本鎖DNA抗体陽性、抗Sm抗体陽性又は抗リン脂質抗体陽性（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）
 - ⑪ 抗核抗体陽性
- (2) SLE に対して、プレドニゾン換算0.5mg/kg/day以上の副腎皮質ホルモン治療を必要とする患者。
- (3) 試験薬投与開始時に入院が可能である患者。
- (4) 同意取得時の年齢が20歳以上である患者。
- (5) 本試験参加への被験者本人の同意が事前に文書で得られている患者。
- (6) 登録前14日以内の最新の検査値が、以下のすべてを満たす患者。
血小板数が70,000/ μ L以上
AST、ALTが100IU/L以下
クレアチンクリアランスが50ml/min以上

除外基準：

以下の項目で該当する場合は対象から除外する。

- (1) 副腎皮質ホルモンの全身投与歴がある患者。
- (2) 大腿骨頭壊死症の既往及び罹患している患者。
- (3) 活動性の出血性病変が認められる患者。
- (4) 活動性の感染症に罹患している患者。
- (5) 試験薬が投与禁忌である患者。

- (6) 試験薬に対する過敏症の既往歴がある患者。
- (7) 妊婦、授乳中または妊娠している可能性がある患者。
- (8) 以下の副腎皮質ホルモンもしくは試験薬の併用禁忌薬剤を使用している患者。
 - ① クロピドグレル硫酸塩以外の他の抗血小板薬
 - ② 抗凝固薬
 - ③ フィブラート系薬剤
 - ④ シクロスポリン
- (9) MRI 撮影が禁忌である患者
- (10) 実施責任医師または実施担当医師が本研究の対象として不相当と判断した患者

※本試験薬3剤全てもしくはいずれかを試験開始直前まで、または過去に内服していた患者であっても試験に参加することができる。またピタバスタチンの併用禁忌薬剤であるシクロスポリン以外の免疫抑制剤は併用可能とする。

※※本試験薬（ピタバスタチンカルシウム）以外のスタチン製剤を使用している患者は、試験薬投与開始前日までに内服を中止すれば、試験に参加することができる。

選定方法：

申請医療機関及び各協力医療機関において、適格基準を満たし除外基準にあてはまらない候補患者に対して、試験実施医師から対象患者に対し、別添説明文書に基づいて下記事項を事前に十分説明し、患者の自由意志による同意を別添同意文書で取得する。

1. 臨床試験について
2. あなたの病気（全身性エリテマトーデス）について
3. 抑制する病気（大腿骨頭壊死症）について
4. 臨床試験の背景、意義
5. 臨床試験の目的
6. 臨床試験の方法
7. この試験で予想される効果と、起こるかもしれない不利益について
8. その他の治療法について
9. 費用について
10. 健康被害が発生した場合について
11. 臨床試験への参加とその撤回について
12. 臨床試験を中止する場合について
13. 臨床試験に関する情報提供について
14. 個人情報の保護について
15. 研究事務局およびデータセンター
16. 利益相反について
17. 研究資金について
18. データの二次利用について
19. 特許権等について

20. 臨床試験を担当する医師及び連絡先

21. 共同研究施設

22. 倫理審査委員会

23. その他の特記事項

同意が得られた患者をデータセンターに患者登録した上で、本試験を開始する。

**【別添3】「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」の有効性及び安全性の評価
(申請書類より抜粋)**

7-1. 有効性及び安全性の評価

1) Primary endpoint

治療開始6ヶ月後までの両股関節MRIにおける大腿骨頭壊死症の発生割合。

大腿骨頭壊死症発生の有無については、画像データによる中央判定結果を最終判定とする。

方法：中央判定委員による中央判定委員会で決定する。試験開始後、画像データが30症例分蓄積される毎に、委員会を開催する。判定委員は、研究事務局、データセンター以外に所属し、なおかつ試験担当医師ではない本症の画像診断に専門的な知識と経験を有する医師を研究事務局で任命する。判定委員は、試験担当医師が判定に用いたすべての画像データを用いて、大腿骨頭壊死症発生の有無の再判定を行う。なお、中央判定の結果をもって施設側で症例報告書記入データの変更を行わないこととする。

2) Secondary endpoint

①治療の安全性（有害事象および副作用発現率）

治療の安全性（有害事象）は、合併症などが出現して試験薬投与を中止した症例も含め、試験薬を1度でも投与した全症例について評価する（6か月時点でのMRI撮影の有無は問わない）。

方法：データセンターにおいて、送付された症例報告書を用いて有害事象を集積する。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。

②大腿骨頭壊死症発生の危険因子の相関

大腿骨頭壊死症発生の危険因子を推定する。

方法：以下の危険因子を評価する。

- ・ 患者背景（喫煙歴、アルコール歴、飲酒期間、飲酒の頻度、1日平均飲酒量、ステロイドパルス治療の有無、副腎皮質ホルモン最大1日投与量、副腎皮質ホルモン平均1日投与量）

※副腎皮質ホルモンについては、投与開始から6ヶ月間までで評価する

- ・ 臨床所見（試験薬投与開始前、試験薬投与開始1か月後、3か月後、6か月後もしくは試験中止時のSELENA-SLEDAI SCOREの総点数および項目の有無）、
- ・ 臨床検査値（試験薬投与開始前、試験薬投与開始2週間後、1か月後、2か月後、3か月後、6か月後もしくは試験中止時の白血球数、ヘモグロビン量、血小板数、AST、

様式第3号 (つづき)

ALT、BUN、Cr、LDH、CK、CRP、総コレステロール、TG、C3、C4、CH50、Ca、P、PT-INR、APTT)

抗核抗体、抗2本鎖DNA抗体、抗Sm抗体、抗リン脂質抗体の有無（試験薬投与開始前に1回測定）

※大腿骨頭以外に発生した骨壊死については、症例報告書に記載し、データとして集積する。

**【別添4】「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」の予定の試験期間及び症例数
(申請書類より抜粋)**

7-3. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：3年間

予定症例数：150例（登録症例として）

うち、既に実績のある症例数：なし

なお、本試験は以下1) -4) の流れで実施することとする。

1) 以下の2 医療機関で患者登録を開始する。

九州大学病院

慶応大学病院

2) 九州大学病院および慶応大学病院において、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（治療開始から3か月まで）を独立データモニタリング委員会（効果・安全性評価委員会）に提出し、試験継続および実施施設追加について審査を受ける。この間、九州大学病院、慶応大学病院での患者登録は中断しない。

3) 独立データモニタリング委員会（効果・安全性評価委員会）の審査・承認後、九州大学病院、慶応大学病院以外の施設について、倫理審査委員会承認を取得後順次、追加協力医療機関として先進医療Bに係る申請手続きを行う。

4) 追加協力医療機関からの患者登録は、厚生労働大臣による告示をもって開始する。

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

整理番号 2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例 (病名ごとに記載すること)

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

SLE 患者における初回副腎皮質ホルモン治療後のステロイド性大腿骨頭壊死症の発生率は 25.0-44.4%と報告されている (文献 1-4)。そこで少なくとも本試験における大腿骨頭壊死症発生率が 30%以上ではないことを検証することとし、過去の報告における 2 剤併用投与の発生率である 19% (文献 2) を期待発生率と仮定すると、危険率 0.05、検出力 0.8 における必要症例数は 94 例と算出される。一方大腿骨頭壊死症発生率を 25%、期待発生率 19%と仮定した場合、危険率 0.2、検出力 0.8 における必要症例数は 135 例と算出される。したがって途中脱落例が 10%程度認められると仮定し、150 例を目標症例数とする。

申請医療機関及び協力医療機関 6 施設において、適格基準を満たし除外基準にあてはまらず同意が得られる候補症例は、年間約 60 症例程度になると見込まれるため、予定試験期間を 3 年間と設定する。

【別添5】「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く大腸骨頭壊死症発生抑制治療」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

1. 入院加療の際に、試験担当医師は、対象患者又は試験について十分に説明した上で同意文書を取得する。
2. 各施設において試験担当医師は、対象患者が選択基準に適合し、除外基準に当てはまらないことを確認する。
3. 「SLE Study Web 登録システム」(<https://dc.med.kyushu-u.ac.jp/SLE/>) に患者を登録する。
4. 副腎皮質ホルモン治療（プレドニゾン換算 0.5mg/kg/day 以上）を開始する。
5. 同時あるいは開始直前にクロピドグレル硫酸塩、ピタバスタチンカルシウム、トコフェロール酢酸エステル の 3 剤の投与を開始する。
 - ・ クロピドグレル硫酸塩は投与開始日に 300mg を 1 日 1 回経口投与し、その後、維持量として 1 日 1 回 75mg を経口投与する。
 - ・ ピタバスタチンカルシウム 2mg を 1 日 1 回経口投与する。
 - ・ トコフェロール酢酸エステル 100mg を 1 日 3 回経口投与する。投与期間は 3 ヶ月間とする。投与が中止された場合には、その旨症例報告書（CRF）に記入する。
6. 原則として試験薬投与開始前（投与開始前 28 日以内）に股関節 MRI を撮影し、大腸骨頭壊死症が認められないことを確認する。既に片側あるいは両側に大腸骨頭壊死症の所見が認められる症例は本試験の対象に該当しないため被験者として登録しない。
ただちに副腎皮質ホルモン治療の開始が必要な場合など、試験薬投与開始前の MRI 撮影が困難な場合は、問診、必要に応じ X 線撮影を行い、大腸骨頭壊死症の疑いがないことを確認のうえ、試験薬投与開始後 1 週間以内に MRI 撮影を行う。片側あるいは両側に大腸骨頭壊死症の所見が認められた場合は、その時点で試験を中止し、試験中止時の検査を行う。試験中止報告書に記入し、データセンターに FAX する。
7. 治療開始前および治療開始 2 週間後、1 か月後、2 か月後、3 か月後、6 か月後および試験中止時に採血を行い、9. 経過観察および臨床検査 4) 臨床検査項目に記載した項目について検査を行う。また治療開始前および治療開始 1 か月後、3 か月後、6 か月後および試験中止時には、9. 経過観察および臨床検査 1) 臨床所見評価として SELENA-SLEDAI SCORE を評価する。投与が中止された症例においても同様の評価を行う。上記項目について症例報告書（CRF）に記入し、治療開始 1、3、6 か月後あるいは試験中止時点でデータセンターに郵送する。