

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と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。				