

別記様式第 3 号（2018 年 4 月 1 日版）

説 明 書

1. 研究の趣旨

(1) 研究目的、意義と研究参加へのお願い

現在、リウマチ性疾患（関節リウマチなどの病気が含まれるものです）についてステロイドを用いて治療中です。ステロイド治療は骨粗鬆症、骨折リスクをあげることがわかっています。そのため、現在ビスフォスフォネートという、骨粗鬆治療の基本薬にて治療していますが、効果は十分とは言えず、さらなる治療が必要であると考えられます。

現在、ロモソズマブ（商品名イヴェニティ）という新しい骨粗鬆症治療薬が承認、発売されました。この薬は一般の骨粗鬆症については骨形成促進、骨吸収抑制にて強力な骨密度増強作用をもつことがわかっていますが、リウマチ性疾患の治療の中での、骨密度増強作用についてはわかりません。そこで、この研究においてこの薬の作用を確認したいと考え、研究への参加をお願いすることといたしました。

本研究は、名古屋大学臨床研究審査委員会の承認を受け、実施医療機関の管理者（病院長）の許可を受けて実施している研究であり、厚生労働大臣に実施計画を提出しておこないます。

(2) 研究参加の同意表明の任意性と、表明後の同意撤回の自由について

この研究への参加は患者さん自身の自由な意思で参加・不参加を決めていただきます。研究への参加を拒否することは任意であり、参加しなくてもそのためになんら不利益を受けることはありません。また、参加への同意はいつでも撤回でき、いったん同意した後に撤回してもなんら不利益は受けることはありません。ただし、研究結果発表後ではデータを削除することはできないことをご承知ください。

2. 研究計画の説明

研究の名称	リウマチ性疾患患者におけるビスフォスフォネート効果不十分な骨粗鬆症に対するロモソズマブの治療効果に関する研究
実施研究機関名	名古屋大学医学部附属病院 整形外科・リウマチ科
研究代表医師の所属機関名・職名・氏名	名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科診療教授 小嶋俊久
研究責任医師の職名・氏名	名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科診療教授 小嶋俊久

研究分担医師の職名・氏名	名古屋大学医学部附属病院 整形外科・病院講師・高橋伸典 名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発センター 助教 浅井秀司 名古屋大学医学部附属病院 救急部 助教 寺部健哉 名古屋大学医学部附属病院 整形外科 医員 鈴木望人 名古屋大学医学部附属病院 整形外科 医員 横田 裕 名古屋大学大学院医学系研究科 大学院 服部恭典 名古屋大学大学院医学系研究科 大学院 岸本賢治 名古屋大学大学院医学系研究科 大学院 大橋禎史 名古屋大学大学院医学系研究科 大学院 前田真崇 名古屋大学大学院医学系研究科 大学院 紀平大介
共同研究機関名・責任医師の氏名及び職名	大同病院 整形外科 渡部達生 小早川整形リウマチクリニック 小早川知範 半田市立半田病院 リウマチ科 部長 吉岡裕 かとう整形外科 加藤武史 豊田厚生病院 整形外科 部長 金山康秀 JCHO 東京新宿メディカルセンター リウマチ科 部長 矢部 裕一朗 一宮市立市民病院 リウマチ科 部長 花林雅裕 碧南市民病院 整形外科 部長 松原浩之 名古屋第一赤十字病院 リウマチ科 副部長 石川尚人 総合上飯田第一病院 整形外科 部長 良田洋昇 可児とうのう病院 整形外科 部長 幸島寛 東海中央病院 整形外科 部長 篠田昌一 (ただし、共同研究機関や責任者が追加される可能性があります。)
対象とする疾患名	リウマチ性疾患に合併する骨粗鬆症
調査する全ての資料項目 (日常診療から得る情報も含む)	研究のために実施する調査・検査項目： 【関節リウマチ】 試験開始時 年齢、罹病期間、疾患活動性（腫脹関節数、圧痛関節数、医師全般評価、患者全般評価）身体機能評価（HAQ-DI）炎症マーカー（CRP, MMP-3）、RF および抗 CCP 抗体、骨代謝マーカー（TRACP-5b、PINP）抗リウマチ薬（用量、用法）ステロイド（用量）骨密度（大腿骨左右 腰椎）レントゲン（手足正面 両膝立位正面）ビスフォスフォネート製剤 薬剤および治療期間 経過観察時（3 か月ごと） 疾患活動性（腫脹関節数、圧痛関節数、医師全般評価、患者全般評価）炎症マーカー（CRP, MMP-3） 抗リウマチ薬（用量、用法）ステロイド（用量） 経過観察時（1 年、2 年） 身体機能評価（HAQ-DI） 骨代謝マーカー（TRACP-5b、PINP）DEXA 骨密度（大腿骨左右 腰椎）レントゲン（手足正面 両膝立位正面）

	【関節リウマチ以外のリウマチ性疾患】 年齢、罹病期間、身体機能評価 (HAQ-DI) 炎症マーカー (CRP)、骨代謝マーカー (TRACP-5b、PINP) 治療薬 (用量、用法) ステロイド (用量) 骨密度 (大腿骨左右 腰椎) レントゲン (両股関節正面、腰椎、胸椎) ビスフォスフォネート製剤使用歴 薬剤および治療期間 経過観察時 (3 か月ごと) 身体機能評価 (HAQ-DI)、炎症マーカー (CRP)、Ca, P, Cre 治療薬 (用量、用法) ステロイド (用量) 経過観察時 (1 年、2 年) 骨代謝マーカー (TRACP-5b、PINP) DEXA 骨密度 (大腿骨 左右 腰椎) レントゲン (両股関節正面、腰椎、胸椎) (ただし、名古屋大学臨床研究審査委員会の許可を得て、調査 資料項目が追加される可能性があります。)
研究期間	実施承認日から 2025 年 3 月 31 日

(1) 研究目的・予測される結果

ビスフォスフォネート使用しても効果が不十分な場合、さらなる治療効果を考える必要があります。ロモソズマブは通常の骨粗鬆症治療において短期的には、既存の治療効果を超える効果が期待できまると考えられますが、現在のところ長期的な効果の検証は乏しく原則 1 年ほどの治療期間と考えられます。一方デノスマブは、長期にわたる骨密度増加作用が期待され、関節リウマチについては、関節破壊抑制効果が示されています。

骨粗鬆症、リウマチ性疾患ともに長期間にわたる効率的に治療継続をする必要があります。どのような順序で薬物を選択するかも重要です。今回、ビスフォスフォネート製剤使用後 1 年間で、ロモソズマブが、デノスマブを超える治療効果があるかどうかを検証し、あわせて関節破壊効果についてデノスマブと比較します。また 2 年間で、デノスマブとロモソズマブそれぞれ 1 年間の治療期間で、その順序により骨粗鬆症、関節破壊に対する治療効果に差があるかどうかを検討します。2 年間で見れば、いずれの治療順序においても、骨密度増加が期待でき、関節破壊抑制効果も期待できます。

(2) 研究への参加をお願いする理由

本研究では、骨折リスクの高いと考えられ、ビスフォスフォネート製剤から変更し、骨粗鬆症に対するさらなる治療が必要であると考えられる患者さんにおける新規薬剤ロモソズマブの効果を検証するためリウマチ性疾患の患者さんで、ビスフォスフォネート製剤による治療にかかわらず低骨密度であり、ステロイド内服している患者さんを対象にすることにしました。

(3) 研究方法

関節リウマチの患者さんは、年齢、身長、体重、関節リウマチの病状（腫れ、痛みの具合）、関節リウマチの治療の状況を考慮しつつコンピュータによりロモソズマブかデノスマブの治療のいずれかに決定します。関節リウマチ以外のリウマチ性疾患の患者さんは、年齢、身長、体重を考慮して、治療のいずれかを決定します。

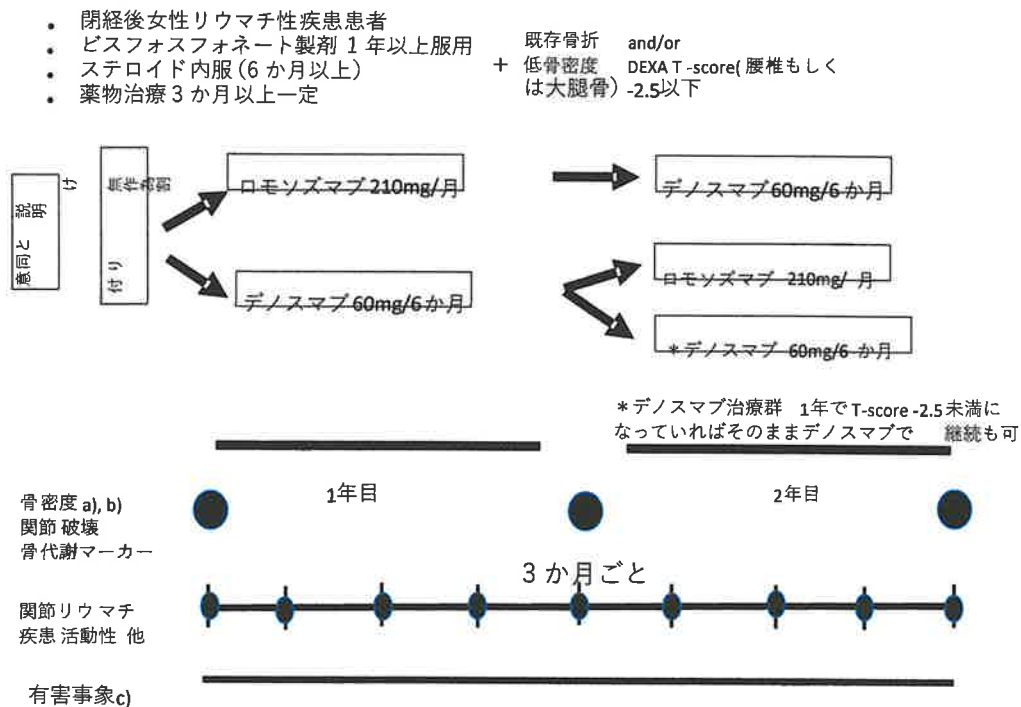
ロモソズマブ（月一回皮下注射）、デノスマブ（半年に一回皮下注射）の治療をそれぞれ 1 年間継続します。現在のところ、ロモソズマブは原則 1 年の治療期間とされていますので、治療効果も程度にかかわらず、1 年後ロモソズマブで治療した患者さんはデノスマブに治療変更し、1 年間継続します。デノスマブにより治療を受けた患者さんは 1 年後基準 T-score -2.5 を超えなかった場合はロモソズマブに変更します。基準(T-score -2.5)を超えていればデノスマブによる治療を継続するか、ロモソズマブの治療に変更するかを担当医師と相談して決定します。

これらの骨粗鬆症治療で治療効果を得るためには、骨代謝にとって重要なビタミンであるビタミン D を必要量投与されていることが重要です。したがって本研究ではビタミン D も併せて投与して行います。

骨密度は標準的な評価として日常診療上行われている DEXA 法を用いて、腰椎、大腿骨の評価を行います。関節リウマチ患者さんの場合、関節破壊については手足レントゲンと膝関節についてレントゲン撮影を行い評価します。その他、リウマチ診療上行っている疾患活動性の評価として関節の腫れ、痛み、日常生活動作の障害程度（HAQ-DI という質問紙を用います）、炎症反応（CRP、MMP-3）骨代謝マーカーを収集します。

これらの収集するデータは日常診療においても使われるものです。氏名、病院 ID などの個人を特定できるものは用いず、研究用の ID を用いて匿名化し収集します。個人情報の保護について十分配慮を行います。

本研究の大まかな流れを以下の図に示します。



本研究で得られたデータを将来別の研究に用いる可能性があります。その場合には、改めて倫理審査の承認を得て行います。

(4) 研究終了後における研究対象者への対応

デノスマブ、ロモソズマブいずれにおいても治療を中止すると、増加した骨密度は低下してしまうことがわかっていますので、研究終了後も、本研究の 2 年間の治療経過を踏まえ、なんらかの治療を継続する必要があります。通常の診療の通り、患者さんと相談しながら治療を継続します。

(5) 実施計画などをさらに知りたいとき

希望があれば、差し支えない範囲で研究計画の内容を見ることができます。

3. 研究の実施により予期される利益及び不利益（起こり得る危険・不快な状態）

本研究に用いる治療薬はともに皮下注射であるため、投与に伴う疼痛がありますが、現状の治療を上回る骨密度増加効果が期待できます。

ロモソズマブは長期の安全性情報が乏しく、また、心血管の疾患（脳卒中、狭心症、心筋梗塞など）のリスクが高まる可能性があります。これらの疾患の既往がある場合には本研究に参加することはできません。

いずれの治療においても、低カルシウム血症、歯科治療に伴う顎骨壊死、大腿骨の非定型骨折など注意すべき有害事象の報告があります。

ロモソズマブは月一回投与になるため、一月ごとの通院が必要になります。また投与回数が多いため投与時の疼痛も多いことになります。

1 年目だけで見るとロモソズマブの治療費(3 割負担はデノスマブの治療より高額になります。2 年間で見れば、双方に変更するので変わらないことになります。

また、通院回数、投与(注射)回数においても 2 年で見れば双方変わりません。デノスマブで開始し、治療効果があり、2 年目もデノスマブ治療を継続する場合には、通院回数、投与(注射)回数は少なく、治療費は、最も安くなることになります。

他の治療薬として 2 年間の使用期間副甲状腺ホルモン製剤(テリパラチド; テリボン®、フォルテオ®)がありますが、毎日、もしくは週一回の皮下投与(自己注射)で、やや投与が煩雑です。こちらの治療を選択したい場合も遠慮なく申し出てください。

本研究は日常診療の範囲で行われ、謝礼、手当はありません。

4. 研究に参加しなかった場合の対応

本研究に参加しなくても治療において不利益を被ることはなく、研究課題に用いる治療およびその他の治療を受けることができます。またいつでも参加をやめることも可能で、これにより治療において不利益を被ることはありません。

5. 個人情報の保護

個人は個人とかかわりのない本研究用の認識番号にて匿名化されます(病院の ID 番号も用いません)。本研究のデータは臨床研究支援センター内のサーバーに保存されます。また、結果の公表は個人を特定できる内容の発表にはなりません。

6. 研究情報の開示

研究対象者及び家族の希望があれば、研究計画及び研究方法についての研究登録サイトにて閲覧することができます jRCT, (<https://jcrb.niph.go.jp/>)。また、本研究に収集するデータについて、レントゲン計測値以外は、日常診療での評価を用いていますので、診察時に適宜お話をすることができます。レントゲン検査の結果そのものは、診察時に説明することができます。

7. 研究情報の公開方法、また研究結果の公表

研究の成果は、研究対象者本人やその家族の氏名などが明らかにならないようにしたう

えで、学会や学術雑誌及びデータベース上で公に発表されます。また、本研究は厚労省のホームページ jRCT (<https://jcrb.niph.go.jp/>) へ登録し、行います。

8. 研究から生ずる知的財産権について

本研究により、特許等の知的財産権が生じた場合は、研究者と研究機関がその知的財産権を持つことをご了承ください。

9. 研究に利用した試料、情報の保管・廃棄方法について

試料・情報は、研究結果の追跡を可能にするため 10 年間は保管します。収集データは匿名化され、電子媒体として外付けハードディスク内に保存され、整形外科医局内の施錠したキャビネット内に保管します。研究対象者の同意を得たデータについては、期間を定めずに試料・情報を保管します。他の研究に利用する場合は、新たに名古屋大学倫理委員会の審査、承認を得て行います。

10. 研究用の検査・治療の費用について

本研究で行われる治療は、実際の診療、治療の適応の範囲で行われます。したがって、治療費用（検査費用を含む）は通常の治療と同様に負担していただきます。参加することによる謝金はありません。

11. 有害事象・健康被害発生時の対応等

有害事象とは、本研究との因果関係の有無に関わらず研究実施中に発生した好ましくない又は意図しない傷病若しくはその徴候（臨床検査値の異常を含む。）をいい、このうち、本研究が原因で発生したと推定される有害事象を健康被害といいます。本研究は日常診療の範囲内で行われる治療として行いますので、有害事象に対して、通常の診療と同様に最善の医療措置を実施します。

12. モニタリング・監査

本研究では研究についてモニタリングを実施します。この際には、第三者が診療記録を含め、すべての研究関連記録を直接閲覧します。モニタリングを担当する第三者には守秘義務があり、情報が漏洩することはありません。

13. 研究資金・利益相反（利益相反基準に係る事項）

本研究は名古屋大学病院の先端医療開発経費から補助を受けて行います。

また、研究代表者はアステラス製薬、中外製薬から別の臨床研究について資金提供を受けており、名古屋大学整形外科はアステラス製薬、第一三共、中外製薬より、奨学寄付金および研究助成を受けております。また、講演料など個人的収入も得ておりますが、これらは適切に報告され、管理されています。本研究の研究計画、データ収集および解析にそれぞれの企業が関わることは一切ありません。本試験への参加は患者さんの同意に基づき行われ、これらの影響を受けることはありません。本研究に参加しない場合も、診療上不利を受けることは一切ありません。

1 4. 同意取得時には特定できない研究

今後、別の研究で得られた、他の骨粗鬆治療薬、および異なる治療順序と本研究の得られたデータとを比較する研究に用いることがあり得ます。また、その他、現時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性、又は他の研究機関に提供する可能性があります。将来、試料・情報を別の医学研究に用いる場合には、想定される内容をあらためてその研究について名古屋大学臨床研究審査委員会に申請し、承認を受けたうえで実施します。

1 5. 研究結果を他の機関へ提供する可能性について

個人情報の取扱い、提供先の機関名、提供先における利用目的が妥当であること等について名古屋大学臨床研究審査委員会で審査した上で、本研究の結果を他の機関へ提供する可能性があります。

1 6. 問い合わせ・苦情の受付先

○問い合わせ先

説明担当医師

所属職名氏名： (電話 052-741- 2111(代表)、ファックス 052-744- 2260)

診療担当医師

所属職名氏名： (電話 052-741- 2111(代表)、ファックス 052-744- 2260)

※ 研究内容やそれに伴う疑問や不安に関しては、上記の医師にご相談ください。

○苦情の受付先

名古屋大学医学部経営企画課：(052-744-2479)

年 月 日

説明医師署名 _____