

## 臨床研究

### 「ロモソズマブ投与患者における有効性と安全性の検討：症例集積研究」

#### 実施計画書 第 1.0 版

研究責任者：岡山済生会総合病院

所属・職名・氏名：薬剤科・薬剤師・小武 和正

作成日：第 1.0 版 2020 年 8 月 12 日

#### (1) 研究の目的及び意義

ロモソズマブ(イベニティ®)は、骨折の危険性の高い骨粗鬆症に適応を有する薬剤であり、骨形成促進と骨吸収抑制の両作用により、骨密度 (BMD) を増加させ、骨折リスクを低下させる。これまでの骨粗鬆症治療薬は骨形成促進(例：副甲状腺ホルモン製剤)もしくは骨吸収抑制(例：ビスホスホネート製剤、エストロゲン製剤、カルシトニン、デノスマブ)のいずれかの作用しか有しておらず、両作用を有する本薬剤の有効性は高いと推察される。一方、本薬剤を投与した患者では、ビスホスホネート製剤を使用した患者と比較して心血管事象の発生率が高いことが ARCH 試験にて報告されており<sup>1)</sup>、死亡例も報告されている<sup>2)</sup>。このことから、心血管疾患の既往を有する患者への使用は注意が必要であり、添付文書においても重要な基本的注意として「虚血性心疾患又は脳血管障害のリスクが高い患者への投与は、本剤の骨折抑制のベネフィットと心血管系事象の発現リスクを考慮して判断すること。少なくとも、過去 1 年以内の虚血性心疾患又は脳血管障害の既往歴のある患者に対して、本剤の投与は避けること。」といった文言が記載されている。本薬剤は 2019 年 1 月、本邦にて初めて製造販売承認がなされ、当院でも 2019 年 6 月より使用を開始している。しかしながら、十分な臨床成績が集積していない薬剤であるため、有効性および安全性に関する情報は不足している。そこで、本薬剤の症例集積研究を実施することが必要であると考え、臨床研究を立案した。

#### (2) 研究の科学的合理性の根拠

本研究でロモソズマブ使用患者の症例を集積することで、ロモソズマブの有効性・安全性に関する知見を得ることができ、今後のロモソズマブの適正使用に繋がると考えられる。

#### (3) 方法

##### 3-1) 研究デザイン

本研究は当院単独の後ろ向きの観察研究として行う。

### 3-2) 研究対象及び選定方針

以下の選択基準を全て満たし、除外基準にいずれも合致しない患者を研究対象者とする。

<選択基準>

- ①2019年6月1日から2020年7月31日の間に岡山済生会外来センター病院を受診し、ロモソズマブが投与開始となった患者。
- ②ロモソズマブの適応である骨粗鬆症を有する患者

<除外基準>

- ①研究者が研究対象者として不適と判断した患者。
- ②本研究へ不参加の申し出があった患者。

### 3-3) 研究方法

上記の条件にあてはまる患者を研究対象者として登録し、下記の診療情報を診療録より取得する。これらは全てロモソズマブ使用患者で実施される項目であり、追加の検査等を必要としない。

- ① 臨床所見 (年齢、性別、身長、体重、病歴、家族歴)
- ② バイタル (呼吸数、脈拍、血圧、体温)
- ③ 血液所見 (白血球数、赤血球数、血小板数、好中球数、リンパ球数、単球数、AST、ALT、ALP、CHE、 $\gamma$ -GTP、クレアチニンキナーゼ、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、eGFR、Na、K、Ca、Ca (アルブミン補正值)、Cl、P、BNP、トロポニン I)
- ④ その他外注にて測定する検査項目 (1型プロコラーゲン-N-プロペプチド (total P1NP)、酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ (TRACP-5b)、25OHビタミンD、1.25(OH)<sub>2</sub>ビタミンD)
- ⑤ 過去の骨折部位および骨折回数
- ⑥ ロモソズマブ使用前の骨粗鬆症治療薬 (ビタミンD製剤、ビスホスホネート製剤、エストロゲン製剤、カルシトニン、デノスマブ、副甲状腺ホルモン製剤)
- ⑦ ロモソズマブ使用后、継続して投与している骨粗鬆症治療薬 (ビタミンD製剤、ビスホスホネート製剤、エストロゲン製剤、カルシトニン、デノスマブ、副甲状腺ホルモン製剤)
- ⑧ 服用薬剤
- ⑨ ロモソズマブ使用前後の骨密度の変化 (腰骨、大腿骨など)
- ⑩ 骨量検査 (DXA) の検査所見
- ⑪ 画像所見 (胸部レントゲン、CT、MRI)
- ⑫ 心電図所見
- ⑬ 副作用
- ⑭ 予後 (生存、死亡)
- ⑮ ロモソズマブ投与期間と投与期間の薬剤費用の合計

### 3-4) 中止基準及び中止時の対応

該当しない

### 3-5) 評価

主要評価項目

- ①有効性：DXA を用いたロモソズマブ使用患者の骨密度の変化
- ②安全性：ロモソズマブ使用患者の転帰(生存、死亡)および副作用

副次的評価項目

ロモソズマブ使用患者の検査値・バイタルの変化、疼痛の変化、併用薬剤、薬剤費用

### (4) 研究対象となる治療等

本研究で観察対象とするロモソズマブの情報は以下の通りである。

薬品名：ロモソズマブ(イベニティ®)皮下注 105mg シリンジ

効果及び効能：骨折の危険性の高い骨粗鬆症

投与量：通常、成人にはロモソズマブ（遺伝子組換え）として 210mg を 1 ヶ月に 1 回、12 ヶ月皮下投与する。

予想される副作用：骨粗鬆症患者を対象とした主要なプラセボ対照国際共同第 III 相試験（20070337 試験及び 20110174 試験）で本剤の投与を受けた 3744 例中 615 例（16.4%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、関節痛（1.9%）、注射部位疼痛（1.3%）、注射部位紅斑（1.1%）、鼻咽頭炎（1.0%）であった。（承認時）

重大な副作用

低カルシウム血症（頻度不明）、顎骨壊死・顎骨骨髓炎（頻度不明）、大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折（頻度不明）

製造販売元：アムジェン株式会社

製造販売承認日：2019 年 1 月 8 日

特徴：ロモソズマブ(イベニティ®)は、スクレロスチンに結合してこれを阻害するヒト化抗スクレロスチンモノクローナル抗体であり、骨形成を促進し、また骨吸収を抑制することにより、海綿骨及び皮質骨の骨量が急速に増加し、骨の構造及び強度が向上することで骨折リスクを低下させると考えられている。

### (5) 予定症例数及び根拠

約 25 例

調査期間である 2019 年 6 月 1 日から 2020 年 7 月 31 日の期間で、対象となる患者が 25 例ほどであるため。

## (6)研究期間

岡山済生会総合病院 倫理審査委員会承認日 ～ 2021年12月31日

## (7)インフォームド・コンセントを受ける手続き

本研究は、後ろ向きに過去の症例を調査するため全ての対象者に直接同意を得ることが困難である。よって、委員会にて承認の得られた実施計画書を当院ホームページ上 ([http://www.okayamasaiseikai.or.jp/examination/clinical\\_research/](http://www.okayamasaiseikai.or.jp/examination/clinical_research/)) に掲載し情報公開を行い、広く研究についての情報を周知する。倫理審査委員会承認日から2021年9月30日の間に研究対象者本人あるいはその代理人（配偶者、父母、兄弟姉妹、子、孫、祖父母、親族等）から本研究の対象となることを希望しない旨の申し出があった場合は、直ちに当該研究対象者の試料等及び診療情報を解析対象から除外し、本研究に使用しないこととする。

## (8)代諾者からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き

該当しない

## (9)インフォームド・アセントを得る手続き

該当しない

## (10)データの集計方法、解析方法

解析ソフト EZR を用いて、評価項目をもとに収集情報の中央値の算出、比較、図示、相関係数の算出を行う。2群間の値の比較にはt検定を用いる。

## (11)研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに負担とリスクを最小化する対策

### 11-1)負担及びリスク

研究対象者の既存の診療情報を用いる研究であり、新たな試料及び情報の取得に伴う身体的不利益は生じない。そのため、本研究に起因する健康被害の発生はない。また、経済的・時間的負担も発生しない。

### 11-2)利益

研究対象者に直接の利益は生じないが、研究成果により将来、医療の進歩に貢献できる。なお、研究対象者への謝金の提供は行わない。

#### **(12)有害事象への対応、補償の有無**

本研究は日常診療を行った研究対象者からの情報を利用するものである。また、情報の採取に侵襲性を有していない。従って本研究に伴う研究対象者への有害事象は発生しないと考えられるため、対応策及び補償は準備しない。

#### **(13)研究対象者に対する研究終了（観察期間終了）後の対応**

該当しない

#### **(14)個人情報の取り扱い**

研究者は「ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守する。また、研究対象者のプライバシーおよび個人情報の保護に十分配慮する。研究で得られたデータは本研究の目的以外には使用しない。診療情報の取得、解析の際には、患者氏名、生年月日、カルテ番号、住所、電話番号は消去し、代替する症例番号を割り当て連結可能匿名化してどの研究対象者か直ちに判別できないよう加工した状態で行う。症例番号と氏名・カルテ ID を連結する対応表ファイルにはパスワードを設定し漏洩しないように研究責任者の責任の下、厳重に管理する。

#### **(15)記録の保管**

本研究により得られた情報は、研究の中止あるいは終了後 5 年を経過した日、または研究結果が最終公表された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日まで保管する。保管については、研究責任者の責任の下、薬剤科のパスワードをかけたパソコン及びファイル等にて適切に行う。保管期間終了後は復元できない形でデータの削除を行う。電子情報は完全に削除し、紙資料はシュレッダー等にて裁断し廃棄する。また、本研究の実施に関わる文書（申請書控え、結果通知書、同意書、研究ノート等）についても上記と同様に保管し、保管期間終了後は復元できない形で破棄する。

#### **(16)研究の資金源、利益相反**

本研究にて発生する経費はない。また、報告すべき企業等との利益相反の問題はない。また、別途提出する研究責任者の利益相反状況申告書により院長及び倫理審査委員会の承認を受けることで研究実施についての公平性を保つ。

#### **(17)研究情報、結果の公開**

研究対象者より希望があった場合には他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲で、この研究の計画及び方法に関する資料を提供する。研究終了後には学会、論文投稿にて結果の公表を行う予定である。なお、その際にも研究対象者を特定できる情報は公開しない。この研究における個人情報の開示は、研究対象者が希望した場合にのみ行う。

**(18) 研究実施に伴う重要な知見が得られる場合に関する研究結果の取扱い**

該当しない

**(19) 委託業務内容及び委託先**

該当しない

**(20) 本研究で得られた試料・情報を将来の研究に用いる可能性**

本研究で得られた情報を別研究にて利用することが有益であると研究責任者が判断した場合は、研究情報を二次利用する可能性がある。その際には改めて研究計画書を作成し、倫理審査委員会の承認を受ける。

**(21) モニタリング及び監査の実施体制及び実施手順**

本研究ではモニタリング、監査は実施しない。

**(22) 研究の変更、実施状況報告、中止、終了**

変更時：本研究の計画書や説明文書の変更を行う際は、あらかじめ院長及び倫理審査委員会に申請を行い、承認を得る。

終了時：研究の終了時には院長及び倫理審査委員会に報告書を提出する。

中止時：予定症例数の確保が困難な際と判断した際、院長又は倫理審査委員会より中止の指示があった際には、研究責任者は研究の中止、中断を検討する。中止、中断を決定した際には院長及び倫理審査委員会に報告書を提出する。

実施状況報告：1年ごとに実施状況報告を院長及び倫理審査委員会に提出し、継続審査をうける。

**(23) 他機関への試料・情報の提供、又は授受**

該当しない

**(24) 公的データベースへの登録**

介入研究ではないため登録しない。

**(25) 研究実施体制**

実施場所：岡山済生会外来センター病院 薬剤科

責任者：岡山済生会総合病院・岡山済生会外来センター病院 薬剤科 小武 和正

## (26)相談等への対応

以下にて、研究対象者及びその関係者からの相談を受け付ける。

岡山済生会総合病院

〒700-8511 岡山市北区国体町 2 番 25 号

岡山済生会外来センター病院

〒700-0013 岡山市北区伊福町 1 丁目 17 番 18 号

薬剤科 小武 和正 tel : (大代表) (086)-252-2211

## (27)参考資料

1 : Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, Maddox J, Fan M, Meisner PD, Grauer A. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*, 377:1417-1427 (2017).

2 : ロモソズマブ審査報告書