患者さんへ

「ステロイド性骨粗鬆症を合併する関節リウマチ患者を対象としたsodium risedronateの骨密度に対する影響の検討（プラセボ対照多施設共同二重盲検比較研究）」

についてのご説明

第1.0版
作成日：2015年5月28日
独立行政法人国立病院機構北海道医療センター

はじめに

この冊子は、独立行政法人国立病院機構北海道医療センター　リウマチ科において行われている「ステロイド性骨粗鬆症を合併する関節リウマチ患者を対象としたsodium risedronateの骨密度に対する影響の検討（プラセボ対照多施設共同二重盲検比較研究）」という臨床研究について説明したものです。担当医師からこの研究についての説明をお聞きになり、研究の内容を十分にご理解いただいた上で、あなたの自由意思でこの研究に参加していただけるかどうか、お決めください。ご参加いただける場合は、別紙の「同意文書」にご署名のうえ、担当医師にお渡しください。

1. 臨床研究について

それぞれの病気の診断や治療は、長い期間をかけて進歩・発展してきて現在の方法になっています。また、より効果的で安全な治療を患者さんにお届けするためには、これからも医療の進歩・発展は重要なことです。このような診断や治療の方法の進歩・発展のためには多くの研究が必要ですが、その中には健康な人や患者さんを対象に実施しなければならないものがあります。これを「臨床研究」といいます。臨床研究は患者さんの方々のご理解とご協力によって成り立つものです。

独立行政法人国立病院機構北海道医療センターでは医療の発展に貢献するため、各診療科の医師が積極的に臨床研究に取り組んでいます。これらの研究を実施するにあたっては、患者さんの人権や安全への配慮が最も大切です。独立行政法人国立病院機構北海道医療センターでは「倫理審査委員会」を設置し、診療及び臨床研究を適正に推進するために、医の倫理の在り方についての必要事項を検討するため、研究者から申請された先進医療・研究の実施計画の内容及び計画の実行並びにその成果の公表について審査しています。この臨床研究は、倫理審査委員会の承認を受けて実施するものです。

2. あなたの病気の治療法について

あなたの病気はステロイド性骨粗鬆症で、関節リウマチの治療に用いるステロイドの副作用によって、骨がもろくなり、脊椎や大腿骨などの骨折が起こりやすくなる病気です。ステロイド治療を受けている患者さんの30～50%に骨折が起こると言われており、もろくなった骨に対して治療を行うことが重要となります。

治療薬として、骨密度を増やす薬が用いられます。ステロイド性骨粗鬆症の治療ガイドラインでは、骨の分解を抑える「ビスホスホネート」やカルシウムの吸

収を促す「活性型ビタミンD3」、骨の形成を促す「テリパラチド」などが治療薬とされております。

3. 研究の目的

ビスホスホネートの一種であるリセドロネート（アクトネル®錠）は、ステロイド性骨粗鬆症の治療薬の一つとされておりますが、今のところ、ステロイド性骨粗鬆症に対する有効性を示したデータが外国人のものしかありません。

そこで、日本人のステロイド性骨粗鬆症患者さんにおいて、アクトネル®錠による骨密度への影響を調べるために本研究を行います。

4. 研究で使用する薬剤について

この研究では、次の薬剤を使用します。

リセドロネート（商品名：アクトネル®錠 75mg）

この薬剤の使用方法や副作用などは次項5「研究の方法」で説明してあります。また、この研究では、厚生労働省が定めた保険適応（骨粗鬆症）内で使用します。

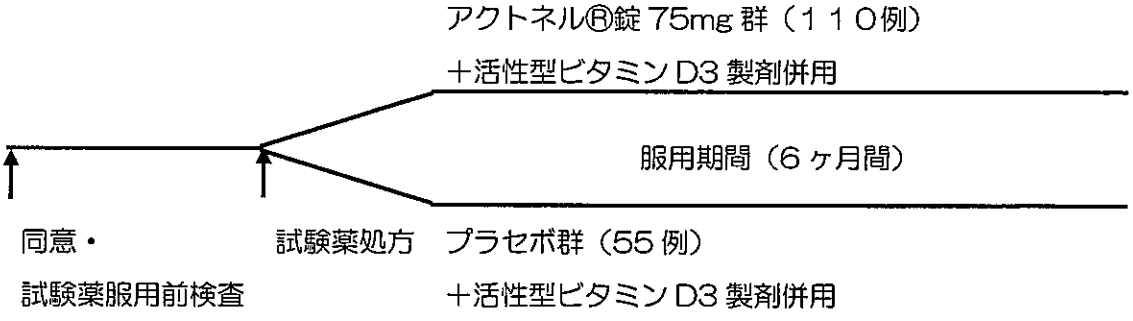
5. 研究の方法

（1）対象となる患者さん

独立行政法人国立病院機構北海道医療センターに通院中の患者さん（２０歳以上）で、以下に該当する方を対象とします。ただし、その他の合併症や治療経過により、担当医師が不適切と判断した患者さんは除きます。

① 関節リウマチおよびステロイド性骨粗鬆症と診断された方
② 経口ステロイドを３カ月以上使用している方

（2）この研究で行う治療方法



この研究ではアクトネル®錠 75mg、またはプラセボ（有効成分が入っていな

い乳糖）の２種類の試験薬のうちいずれかを服用頂きます。月１回、６ヶ月間、原則毎月同じ日（同じ日がない月には、その月の末日）に１錠ずつ服用して頂きます。起床時に 180 mL 以上の水とともに服用し、少なくとも 30 分間は横にならず、飲食や他の薬の服用も避けて下さい。

どちらの試験薬も見た目は全く同じカプセルでプラスチックボトルに入っており、研究を行う医師も研究に参加して頂く患者さんもどちらの試験薬を服用するかわかりません。これを二重盲検法と呼び、試験薬に対する思いこみや偏見を取り除くことを目的としています。アクトネル®錠 75mg を服用する確率は、この研究に参加する全ての患者さんのうち３分の２で、結果は研究終了後に知ることができます。

なお、いずれの試験薬を服用する場合にも、基礎的な治療薬として活性型ビタミン D3 製剤（アルファカルシドール［アルファロール®カプセル、ワンアルファ®錠など］、またはカルシトリオール［ロカルトロール®など］）を一緒に服用いただきます。

また、もともと服用されていた経口ステロイドについては、基本的には研究に同意した際に服用していた用量を試験期間中にも服用いただきます。ただし、あなたの病気の状態などから担当医師が用量を調整する場合がありますので、担当医師の指示にしたがって服用してください。

（３）検査および観察項目

試験薬投与前および投与中には以下の患者さんの観察、診察および検査を実施し、この研究のデータとして活用します。

① 患者さんの背景情報の診察

- 年齢、性別、身長/体重、飲酒/喫煙歴
- 全般的な健康状態
- その他病歴/併用薬など

② 関節リウマチ疾患の評価

圧痛関節数、腫張関節数、赤血球沈降速度（ESR）、患者さんによる全般健康状態を測定します。

③ 骨密度検査

腰椎と大腿骨の骨密度等を測定します。

④ レントゲン検査

腰椎の骨折があるかを調べるため、レントゲン検査を行います。

⑤ 血液検査（TRACP-5b、BAP、及び血液試料の保管）

骨代謝の状況を確認するため、TRACP-5b（骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ：骨の吸収の状況を示す）、BAP（骨型アルカリフォスファターゼ：骨の形成の状況を示す）を測定します。

また、今後骨粗鬆症に関する新たな研究が必要になった場合に備えて、北海道大学病院 臨床研究開発センター 生体試料管理室にて血液試料を本研究終了後5年間保管します。

＊スケジュール表

期間	試験薬服用前	投与３ヵ月目	投与６ヵ月目
同意	○		
背景情報の診察	○		
関節リウマチ疾患の評価	○		○
骨密度検査	○	○	○
レントゲン検査	○		○
血液検査	○		○
試験薬処方	○		
服薬状況の確認		○	○
副作用などの確認		← ○ →	

※来院のずれは±１カ月以内

（4）この治療法で予想される副作用

ビスホスホネート製剤

アクトネル®錠 75mg

アクトネル®錠 75mg の服用によって起きる可能性がある副作用には、これまでの報告から以下の症状があります。

なお、副作用として、初回投与３日以内に発現し７日以内に回復するインフルエンザ様症状を示す「急性期反応」が起こることがあります。急性期反応の症状には、発熱、背部痛、頭痛、嘔吐、悪心、倦怠感、関節痛、筋肉痛、四肢痛、無力症などがあります。

主 な 副作用：下痢（5.0%）、胃不快感（3.1%）、発熱（2.8%）、上腹部痛（2.4%）、胃炎（2.1%）

重大な副作用（頻度不明）：上部消化管障害、肝機能障害・黄疸、顎骨壊死・顎骨骨髄炎、大腿骨転子下および近位大腿骨骨幹部の非定型骨折

その他症状を含めた副作用一覧：

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器	下痢	胃不快感、胃炎、上腹部痛	悪心、嘔吐、便秘、消化不良（胸やけ）、腹部膨満感	口内炎、口渇、食欲不振、軟便、おくび、舌炎、十二指腸炎、鼓腸、味覚異常、歯肉腫脹
過敏症			蕁麻疹（じんましん）	紅斑、瘙痒症（そうようしょう）、発疹、皮膚炎（水疱性を含む）、血管浮腫
肝臓			γ-GTP 増加	AST 増加、ALT 増加、LDH 増加、血中アルカリホスファターゼ増加
眼				眼痛、霧視（むし）、ぶどう膜炎
血液			白血球数減少	貧血、好中球数減少、リンパ球数増加
精神神経系		頭痛		めまい、感覚減退（しびれ）、耳鳴、傾眠
筋・骨格系		筋・骨格痛（関節痛、背部痛、骨痛、筋痛、頸部痛等）		血中カルシウム減少
その他		発熱	倦怠感、BUN 増加、無力症（疲労、脱力等）、浮腫（顔面、四肢等）	尿潜血陽性、尿中 β_2 ミクログロブリン増加、血中アルカリホスファターゼ減少、血中リン減少、ほてり、動悸、脱毛、血圧上昇

活性型ビタミン D3 製剤

アルファカルシドール

アルファカルシドールの服用によって起きる可能性がある重大な副作用には、

これまでの報告から以下の症状があります。

1）急性腎不全（頻度不明）：血清カルシウム上昇を伴った急性腎不全

2）肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸

カルシトリオール

カルシトリオールの服用によって起きる可能性がある副作用には、これまでの報告から以下の症状があります。

1） 高カルシウム血症に基づく症状（0.1%以上または頻度不明）：消化器症状(嘔気、下痢、食欲不振、便秘、嘔吐、胃不快感)、肝臓(AST（GOT）、ALT（GPT）、LDH の上昇)、腎臓(BUN、クレアチニン、血中尿酸の上昇)、掻痒感、関節周囲の石灰化

ビスホスホネート製剤と活性型ビタミン D3 製剤を一緒に服用した際の副作用

ビスホスホネート製剤だけを服用した群と、ビスホスホネート製剤と活性型ビタミン D3 製剤アルファカルシドールとを一緒に服用した群を比較した研究では、副作用の発現率及び副作用による中止率に統計学的な違いは認められず、副作用の程度にも大きな違いはなかったと報告されています。

（5）研究への参加期間

それぞれの患者さんにご参加いただく期間は、試験薬投与前の検査期間に加え、投与期間が 6 ヶ月です。また、この研究のための来院回数は、3～4 回程度です。担当医師が必要と判断した場合には、来院回数が増える可能性もあります。

（6）研究終了後の対応

この研究が終了した後は、この研究で得られた成果も含めて、担当医師は責任をもって最も適切と考える医療を提供いたします。

6. 予想される利益と不利益

（1）予想される利益

この研究に参加する全ての患者さんのうち、アクトネル®錠 75mg を服用する 3 分の 2 の患者さんは、骨密度の増加効果が期待できます。また、研究の成果が得られることでステロイド性骨粗鬆症の治療現場に有益な情報を提供することができ、将来の医療の進歩に貢献できる可能性があります。

（2）予想される不利益

この研究で実施する治療により、「5. 研究の方法（4）この治療法で予想される副作用」に記載した副作用が起きる可能性があります。そのような副作用が発生した場合には、担当医師が適切な処置をいたします。

また、血液検査ならびに血液試料の保管を行うため、1回 17ml、合計 34ml の採血にご協力をお願いします。この量を採血することは、医学的にみてあなたの病気や治療経過に影響を与えないと考えております。

7. 他の治療法について

ステロイド性骨粗鬆症の治療には、この研究で実施する方法（アクトネル錠®の服用）以外にも、他の治療薬（他の種類のビスホスホネート、あるいはテリパラチドなど）による治療があります。あなたが今回、この臨床研究に参加されない場合には、この病院で行っている治療法のうちあなたに最も良いと考えられる治療法により治療を行っていくことになります。例えば、保険診療下にてアクトネル®錠による治療を受けることもできます。

8. お守りいただきたいこと

この研究に参加していただける場合には、次のことをお守りください。

（1）研究への参加について

① 研究に参加されている間は、担当医師の指示にしたがってください。

② 他の診療科・他の病院を受診したい場合や、市販薬を服用したい場合には、必ず事前に担当医師に相談してください。

③ あなたが女性である場合には、研究に参加されている間は妊娠を避けてください。ただし、ピルをはじめとした女性ホルモン製剤は骨粗鬆症に影響する可能性があるため、服用しないでください。

④ 投与３ヶ月目、投与６ヶ月目の来院時には、試験薬を処方した際にお渡ししたプラスチックボトルをお持ちください（未服用の試験薬は入れたままお持ちください）。

（2）試験薬の服用について

① 試験薬は月 1 回起床時に、最初の飲食の前にコップ 1 杯（約 180mL）程度の水とともに服用します。

② 服用後少なくとも 30 分間は横にならず、水以外の飲料（カルシウム、

マグネシウムなどの含有量が特に高いミネラルウォーターを含む）や食物、他の薬をとらないでください。また、決して寝る前や寝たままで飲まないでください。

③ 口や喉を刺激する可能性があるので、カプセルを開けずに服用してください。口に入れた後も、かんだり、なめたりせずに服用してください。

④ 飲み忘れた場合は、翌日起床後、最初の飲食前に１回分を飲んでください。

⑤ 月１回服用する薬なので、その後は原則として毎月同じ日（同じ日がない月には、その月の末日）に１回分を飲んでください。絶対に２回分を一度に飲んではいけません

9. 研究実施予定期間と参加予定者数

（1）実施予定期間

この研究は、平成２６年１０月から平成２８年４月まで行われます。

（2）参加予定者数

この研究では、全体で１６５名、当院では３名の患者さんの参加を予定しております。

10. 研究への参加とその撤回について

あなたがこの研究に参加されるかどうかは、あなたご自身の自由な意思でお決めください。たとえ参加に同意されない場合でも、あなたは一切不利益を受けませんし、これからの治療に影響することもありません。また、あなたが研究の参加に同意した場合であっても、いつでも研究への参加をとりやめることができます。

11. 研究への参加を中止する場合について

あなたがこの研究へ参加されても、次の場合には参加を中止していただくこととなります。あなたの意思に反して中止せざるをえない場合もありますが、あらかじめご了承ください。中止する場合には、その理由およびそれまでのデータの活用方法などを担当医師からご説明いたします。また、中止後も担当医師が誠意をもってあなたの治療にあたりますので、ご安心ください。

① あなたが研究への参加の中止を希望された場合

② あなたが経口ステロイドの服用を中止した場合

③ あなたが妊娠した場合
④ あなたの病気の状態や治療経過などから、担当医師が研究を中止したほうがよいと判断した場合
⑤ この臨床研究全体が中止となった場合
⑥ その他、担当医師が中止したほうがよいと判断した場合

12. この研究に関する情報の提供について

この研究の実施中に、あなたの安全性や研究への参加の意思に影響を与えるような新たな情報が得られた場合には、すみやかにお伝えします。

あなた個人の検査データについては、通常の診療と同様に、結果がわかり次第お知らせいたします。

また、この研究に関して、研究計画や関係する資料をお知りになりたい場合は、他の患者さんの個人情報や研究全体の支障となる事項以外はお知らせすることができます。研究全体の成果につきましては、ご希望があればお知らせいたします。いずれの場合にも担当医師にお申し出ください。

13. 個人情報の取扱いについて

この研究にご参加いただいた場合、この研究に関してあなたから提供されたデータや血液は、個人を特定できない形式に記号化された番号により研究事務局や検査会社などの関連施設へ提出・管理されます。そのため、あなたの個人情報が外部に漏れることは一切ありません。

また、この研究が正しく行われているかどうかを確認するために、倫理審査委員会や研究代表者から指名された担当者などが、あなたのカルテや研究の記録などを見ることがあります。このような場合でも、これらの関係者には、記録内容を外部に漏らさないことが法律などで義務付けられているため、あなたの個人情報は守られます。

加えて、この研究から得られた結果が、学会や医学雑誌などで公表されることがあります。このような場合にも、あなたのお名前など個人情報に関することが外部に漏れることは一切ありません。この研究で得られたデータは、他の目的で使用されることはありません。

なお、この研究で得られたデータおよび保管される血液試料は、研究終了５年後にはすべて廃棄いたします。その際にも、個人情報が外部に漏れないよう十分に配慮いたします。

14. 健康被害が発生した場合の対応と補償について

この臨床研究は、科学的に計画され慎重に行われますが、この研究への参加中にいつもと違う症状または身体の不調がありましたら、すぐに担当医師にお知らせください。ただちに適切な処置および治療を行います。その際、検査や治療などが必要となった場合の費用は、通常の診療と同様に、あなたにお支払いいただくこととなります。

また、この研究では厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針に従って、一定水準を超える健康被害（死亡または重度障害）に対して補償を行います。詳しくは別紙の「臨床研究に伴う健康被害に対する補償について」をご覧ください。

15. 費用負担、研究資金などについて

この研究に関する経費は、エーザイ株式会社から研究費の提供を受けております。試験薬もエーザイ株式会社から提供されますので、試験薬の費用に関して、あなたの負担はありません。また、投与３ヶ月目の骨密度検査につきましては、エーザイ株式会社が負担します。

研究に際して通院回数や一部の検査が増えることになります。そのため負担軽減費として、骨密度検査を行う来院につき、１回7,０００円をお支払いいたします（3回の検査を要しますので、最大合計21,000円となります）。

なお、この研究の当院研究責任者は、当院の利益相反審査を受けており、関連する企業や団体などと研究の信頼性を損ねるような利害関係を有していないことが確認されております。

16. 知的財産権の帰属について

この研究から成果が得られ、知的財産権などが生じる可能性がありますが、その権利は研究代表者ならびにエーザイ株式会社に帰属されます。

17. 研究組織

この臨床研究は、当院を含めて数施設で行われます。研究全体の代表者および事務局は以下の通りです。

【研究代表者】

北海道大学 大学院医学研究科内科学講座

免疫・代謝内科学分野

教授　渥美達也

【調整事務局】

北海道大学病院 臨床研究開発センター

【血液試料保管】

北海道大学病院 臨床研究開発センター 生体試料管理室

【生化学的骨代謝マーカー検査会社】

株式会社 LSI メディエンス

【参加施設】

北海道大学病院他、数施設

18. 研究担当者と連絡先（相談窓口）

この研究について、何か聞きたいことやわからないこと、心配なことがありましたら、以下の研究担当者におたずねください。

【研究担当者】

氏名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿ 所属：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

【当院の研究責任者】

リウマチ科医長　市川　健司

【連絡先】

独立行政法人国立病院機構北海道医療センター　リウマチ科Ⅰ

住　所：札幌市西区山の手５条７丁目１番１号

電　話：０１１－６１１－８１１１（代表）

本院保存用、（写）患者さん用

同　意　文　書

独立行政法人国立病院機構北海道医療センター　病院長　殿

臨床研究課題名：「ステロイド性骨粗鬆症を合併する関節リウマチ患者を対象とした sodium risedronate の骨密度に対する影響の検討（プラセボ対照多施設共同二重盲検比較研究）」

1. 臨床研究について
2. あなたの病気の治療法について
3. 研究の目的
4. 研究で使用する薬剤について
5. 研究の方法
6. 予想される利益と不利益
7. 他の治療法について
8. お守りいただきたいこと
9. 研究実施予定期間と参加予定者数
10. 研究への参加とその撤回について
11. 研究への参加を中止する場合について
12. この研究に関する情報の提供について
13. 個人情報の取扱いについて
14. 健康被害が発生した場合の対応と補償について
15. 費用負担、研究資金などについて
16. 知的財産権の帰属について
17. 研究組織
18. 研究担当者と連絡先

【患者さんの署名欄】

私はこの研究に参加するにあたり、以上の内容について十分な説明を受けました。研究の内容を理解いたしましたので、この研究に参加することについて同意します。また、説明文書「患者さんへ」と本同意文書の写しを受け取ります。

同意日：平成　　年　　月　　日　　患者さん氏名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿（自署）

血液試料を保管し、本研究終了後５年間の骨粗鬆症に関する研究へ使用することに

□　同意します

□　同意しません

【担当医師の署名欄】

私は、上記の患者さんに本研究について十分に説明した上で同意を得ました。

説明日：平成　　年　　月　　日　　担当医師氏名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿（自署）

金融機関	銀　行 信用金庫 農　協	支　店	店
預金種別	普　通　・　当　座	口座番号	
口座名義	フリガナ		

本院保存用、（写）患者さん用

同　意　撤　回　書

独立行政法人国立病院機構北海道医療センター　病院長　殿

臨床研究課題名：「ステロイド性骨粗鬆症を合併する関節リウマチ患者を対象としたsodium risedronateの骨密度に対する影響の検討（プラセボ対照多施設共同二重盲検比較研究）」

【患者さんの署名欄】

私は、上記臨床研究について担当医師より説明を受け、この研究に参加することについて同意をいたしましたが、これを撤回します。

同意撤回日：平成　　年　　月　　日

患者さん氏名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿（自署）

【担当医師の署名欄】

私は、上記の患者さんが、同意を撤回されたことを確認しました。

確認日：平成　　年　　月　　日

担当医師氏名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿（自署）