

アトルバスタチン先発医薬品と後発医薬品の有効性と安全性の比較研究
-神奈川県保険医協会 平成27年度学術部研究

試験実施計画書

目次

1)	研究趣旨（目的及び意義）	2
2)	研究の概要.....	2
①	概要.....	2
②	研究対象者の選択基準、除外基準及び、脱落基準.....	2
③	研究対象薬剤	3
④	検査項目とスケジュール	3
⑤	研究期間.....	3
3)	研究方法	4
①	研究デザイン	4
②	研究の実施手続き	4
③	治療の流れ及び、治療を進める上での注意.....	5
④	有害事象.....	5
⑤	分析.....	6
⑥	試料・情報等の保管について.....	6
⑦	研究機関の長への報告.....	6
4)	研究助成及び利益相反	6
①	研究助成.....	6
②	利益相反.....	6
5)	研究倫理	7
①	研究倫理の遵守について	7
②	実施計画書の審査	7
6)	研究成果の発表	7
7)	研究体制	7
①	研究実施施設および研究責任医師	7
②	研究事務局	7
③	研究のモニタリングについて.....	8
8)	研究に関する相談などについて.....	8
9)	検査センターについて	8
10)	参考文献.....	8

2017年7月5日修正版

1) 研究趣旨（目的及び意義）

国の医療費削減政策の下に、後発医薬品への半ば強引な誘導が行われている。国は先発医薬品と後発医薬品は生物学的に同等性があると主張し後発医薬品メーカーに対して臨床試験を義務付けてはいない。後発医薬品も数多くの企業から製造されているが、欧米にあるような、後発医薬品の治療上の同等性を評価するオレンジブックのようなものは、本邦には存在しない。本邦にあるオレンジブック総合版ホームページ <http://www.jp-orangebook.gr.jp> は、後発医薬品の評価の記載は無い。日常診療で患者から後発医薬品についての情報提供や意見を求められることが多々あるが、臨床試験がなされていないため、科学的な根拠に基づく説明が出来ず答えに窮するのが実情である。

神奈川県保険医協会学術部では、中立の立場に立って現在会員が処方している後発品の臨床評価を行うことで、我々が使用しているどの製薬企業の後発医薬品が先発医薬品と同等なのかを明らかにする。今回の研究を通じて今後、本邦での後発医薬品の評価を行う研究が進むことを期待する。

2) 研究の概要

① 概要

協力医療機関を受診した脂質異常症患者を対象に、アトルバスタチンの先発医薬品または後発医薬品のいずれかを投与し、12 週経過時点で先発品服用者は後発品に、後発品服用者は先発品にクロスオーバーする。合わせて 24 週間の服用において、各測定 point(0,4,12,16,24w)における脂質低下作用、並びに有害事象発生頻度を比較する。

② 研究対象者の選択基準、除外基準及び、脱落基準

会員医療機関を受診した下記選択基準を満足し、除外基準について抵触しないものを対象とする。

A) 選択基準

1. 本人の自由意思により研究参加を同意した患者
2. 一次予防の脂質異常症患者で、研究参加時にスタチンを3か月以上服用していない患者
3. 糖尿病患者では、本研究開始前 6 か月以上 HbA1c が 7.0%未満の患者（なお、75 歳以上の高齢者については、「高齢者糖尿病の血糖コントロール目標 2016」に従って、6か月以上目標達成している患者）

B) 除外基準

1. 悪性腫瘍の患者
2. 低栄養状態(血清アルブミン 3.5g/dl 未満)の患者
3. 甲状腺疾患の患者
4. フィブラートを服用している患者

C) 脱落基準

また、研究期間中に以下の事象が発生した場合は脱落とする。

1. アトルバスタチンの用法用量を変更した場合
2. 脂質低下薬(ゼチーアやエパデール等)を開始、または用法容量を変更した場合
3. カルシウム拮抗薬以外の降圧薬を服用した場合
4. 糖尿病治療薬を開始、または変更した場合
5. 服薬順守率が90%未満の場合
6. 研究開始 4 週後の検査をアトルバスタチン開始日を含め前 1 週間以内に行わなかった場合
7. 検査を検査予定日前後 1 週間以内に行わなかった場合
8. その他、研究の継続が適当でないと判断される場合

③ 研究対象薬剤

・リピトール錠 5mg

・アトルバスタチン錠 5mg「TCK」

※別添資料参照

④ 検査項目とスケジュール

検査スケジュール

	試験開始 (検査①)	4W (検査②)	8W	12W (検査③)	16W (検査④)	20W	24W (検査⑤)
総コレステロール	○	○		○	○		○
HDL コレステロール	○	○		○	○		○
中性脂肪	○	○		○	○		○
LDL コレステロール(直接法)	○	○		○	○		○
HbA1c	○			○			○
クレアチニン	○	○		○	○		○
AST	○	○		○	○		○
ALT	○	○		○	○		○
γ -GTP	○	○		○	○		○
CK	○	○		○	○		○
体重	○	○		○	○		○
有害事象の有無とその転機		○	○	○	○	○	○

※検査の時期は検査①に関しては投与開始前 1 週間以内なら可とする。検査②、③、④、⑤については前後 1 週間まで認める。延長の場合は不足分の薬剤を支給する。

検査項目とスケジュールは上記の通り。検査項目のうち LDL コレステロールについては研究費から支払い、その他の項目については対象者の健康保険及び自己負担により支払う。

⑤ 研究期間

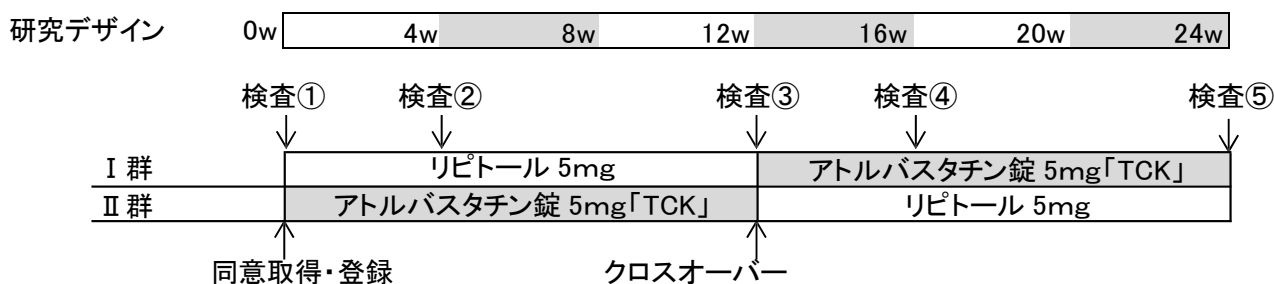
症例登録期間 2015 年 8 月 1 日～2019 年 7 月 31 日

研究期間 2015 年 8 月 1 日～2020 年 1 月 31 日

3) 研究方法

① 研究デザイン

対象患者を次の2群に分類する。第1群は、最初に先発医薬品を1日1回朝・昼・夕・寝る前のいずれかに12週間服用し次に後発医薬品を同じ条件で12週間服用する群。第2群は、その逆の順で、後発医薬品を1日1回朝・昼・夕・寝る前のいずれかに12週間服用し、次に先発医薬品を同じ条件で12週間服用する群とする。群間割り付けは、封筒法を用いる。尚、本研究期間中アトルバスタチンの先発医薬品、後発医薬品の用法用量変更は出来ない。



② 研究の実施手続き

1. 研究内容説明と同意取得

選択基準に合致した対象患者に対し、研究の目的、内容などについて説明文書(「ご協力いただける患者さんへ」)を用いて説明した上で文書にて同意を取得する。

※同意取得

担当医師は研究の実施に先立ち、本研究の被験者として適切と考える患者に対して、説明文書(必要に応じてその他の文書)を用いて研究の内容、不参加または中途での協力辞退についても今後の治療に何ら不利益は生じないことなどを説明し、内容をよく理解したことを確認した上で、本人の自由意思による同意を文書で得る。

2. 登録、割付

事前に送付された封筒法により割付を行った上で、除外疾患に該当しないかどうかの確認、必要事項を登録用紙(書式①)に記入し、研究事務局にFAXを送信し登録する。

※割付

研究協力医療機関には割付のための封筒を予定症例分送付する。封筒には番号がついており、その順番通りに開封し、「先発薬から投薬開始」または「後発薬から投薬開始」の指示の記載を確認し、被験者に薬剤を投与する。

3. 研究治療及び臨床検査・有害事象の調査 割付により選択された薬剤をスケジュール通りに処方し、本実施計画書に定めた方法で治療を行う。

治療中に計画書に定めた臨床検査及び有害事象の有無について調査を行う。

4. 研究終了

24 週間の研究期間が終わったのち、臨床検査及び有害事象の有無に関する症例票を研究事務局に送付する。

③ 治療の流れ及び、治療を進める上での注意

本研究の対象患者は脂質異常症であり、その治療方法は通常の脂質異常症治療と変わることはない。しかし先発医薬品及び後発医薬品の比較に伴い、治療開始時に封筒法で割付を行う。最初の投薬から 12 週経過後にクロスオーバーをかけ、薬剤を変更する。

服薬に関してはリピトール 5 mg ないしはアトルバスタチン錠 5 mg「TCK」を 1 日 1 回朝・昼・夕・寝る前のいずれかとする。ただし、服用開始時に服用タイミングを決定した場合には約半年間の追跡期間内での用法・容量の変更は不可とする。対象者には前述の服薬ルールを順守しているかを確認するための服薬確認票を記入してもらう。

高血圧合併症例についても症例登録は可能であるが、治療開始後にカルシウム拮抗薬以外の降圧薬を服用した場合は脱落となる。また糖尿病合併症例についても、糖尿病治療薬を開始、または変更した場合は脱落とする。

検査スケジュールについては 2)-④のとおりであるが、検査①(研究開始 4 週後)を投与開始日を含め、その前 1 週間以内に行わなかった場合は脱落となる。またその他検査を検査予定日前後 1 週間以内に行わなかった場合も同様である。

④ 有害事象

1. 有害事象の記録

本研究は、研究期間中において発現した有害事象について検討することを、目的の一つとしている。研究者は研究期間中に発生した、以下に定義する有害事象を来院の度に確認し、すべて記録する。

2. 有害事象の定義

有害事象とは医薬品を投与された患者または被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとを言い、必ずしも当該治験薬の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。すなわち、有害事象とは、治験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候(臨床検査値の異常を含む)、症状または病気のことであり、当該治験薬との因果関係の有無は問わない。

3. 有害事象への対応

有害事象が発生した場合は、研究者は被験者に対して速やかに適切な対応を取るとともに、経過を観察し、転機を確認する。有害事象により健康被害が生じた場合には原則として被験者の健康保険にて治療を行う。

4. 健康被害に関する補償

本研究実施期間中ならびに研究終了後においても本研究に基づく薬害あるいは医療過誤が生じた場合は、本研究の内容が通常の診療範囲内であることから、医薬品副作用被害補償制度および医師賠償

責任保険で対応する。しかし、研究に用いられた薬剤と健康被害との因果関係が否定された場合は救済の対象とはならないことがある。また、平成 26 年 4 月 31 日改定の「臨床研究に関する倫理審査指針」に則り、本研究の実施に伴い健康被害が生じた場合の措置を講じる。

⑤ 分析

1 群、2 群の服用前、服用 4 週間後、12 週後、変更後 4 週後、12 週後の総コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、LDL コレステロール(直接法)、HbA1c、クレアチニン、体重の平均と標準偏差を算出し、2 群間の平均値の差の検定並びに各指標のばらつきに差があるかどうかを検討する。また、先発医薬品及び後発医薬品の有害事象の比較も行う。

有害事象の比較に関連して、分析対象とすべき事象であるかどうかの判定を行う。判定は本研究のワーキングチームが行うが、いずれの薬剤の服用時の発生であったかについてはブラインドで行う。

サンプルサイズについては先行研究が無いため決定できない。探索的研究となるため、クロスオーバー法を用いる。さしあたっては統計解析を実施するに足る症例数を確保するため、解析可能症例数を 40 例とし、脱落率を 40%と見込んで 68 症例を目標症例数とする。

⑥ 試料・情報等の保管について

個人情報を含む資料は鍵のかかる保管庫で管理する。研究終了後、コンピュータ上のデータは個人情報を含まないデータを保存し、個人情報を含むその他の資料はシュレッダーにより細断後、廃棄する。

⑦ 研究機関の長への報告

研究者・研究責任者は以下の項目に記載する状況のあった場合には、研究実施医療機関の長及び、神奈川県保険医協会理事長にその旨報告する。なお、保険医協会理事長に報告する際には様式●にて、神奈川県保険医協会学術部の担当事務局に送付する。

- ・ 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合
- ・ 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合
- ・ 研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況
- ・ 研究を終了(中止の場合を含む。以下同じ。)したとき

4) 研究助成及び利益相反

① 研究助成

本研究は神奈川県保険医協会の研究費において実施する。またその他の研究費の助成を受ける予定はない。

② 利益相反

この研究はいずれの団体とも利益関係のない神奈川県保険医協会学術部の主導する研究であり、利益

相反は生じないと考える。参加医療機関の個別の利益相反状態については倫理審査委員会に置いて管理する。

5) 研究倫理

① 研究倫理の遵守について

本研究はヘルシンキ宣言及び、2015年に改定された「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則って実施する。

② 実施計画書の審査

本研究は日常臨床に導入された薬剤を用いる無作為化、前向き、オープン試験である。対象の患者は脂質異常症であり、その治療方法は通常の脂質異常症治療と変わることはない。しかし、患者の登録に際して無作為化が行われるため、本研究についての説明後、患者から「同意書」をとる。同意書は2通作成し、1通は患者が保管し、1通は担当医師が保管する。本研究について登録以後は適応のある患者に対してリピート錠 5mg あるいはアトルバスタチン錠 5mg「TCK」用いる研究であり服用12週経過後にクロスオーバーさせる。その処方量は添付文書に記載されている容量の範囲内であり、患者に不利益をもたらすことは予見されないが、倫理面と科学性について倫理審査委員会の審査を受ける。

なお、その際の倫理審査を神奈川県保険医協会倫理審査委員会が行う。

6) 研究成果の発表

個人の特定がされない形で関連の医学会及び医学雑誌等に発表する。

7) 研究体制

① 研究実施施設および研究責任医師

統括責任医師

日横クリニック 鈴木 悦朗

研究分担医師

章平クリニック 湯浅 章平

やまもとクリニック 山本 晴章

くらた内科クリニック 倉田 文秋

HECサイエンスクリニック 調 進一郎

権太坂クリニック 徳山 隆之

相鉄ビル内科医院 森 壽生

② 研究事務局

神奈川県保険医協会 学術部

横浜市神奈川区鶴屋町 2-23-2 TS プラザビルディング 2 階

TEL:045-313-2111 / FAX:045-313-2113

③ 研究のモニタリングについて

本研究は神奈川県保険医協会の会員医療機関において行う。各医療機関のモニタリングについては、必要に応じて研究事務局の協会学術部が行う。

8) 研究に関する相談などについて

神奈川県保険医協会 学術部

横浜市神奈川区鶴屋町 2-23-2 TS プラザビルディング 2 階

TEL:045-313-2111 / FAX:045-313-2113

9) 検査センターについて

参加医療機関がそれぞれ契約している検査センターに依頼する。

10) 参考文献

(1) 島本ら: 新規 HMG-CoA 還元酵素阻害薬 CI-981(アトルバスタチン)の長期投与による臨床効果
Prog.Med. 19:2123-2160,1999

(2) APPROVED DRUG PRODUCTS WITH THERAPEUTIC EQUIVALENCE EVALUATIONS 34th EDITION
2014