

5.2.2 割付後 48 週から 144 週までに行う検査と評価項目

48 週以降は、12 週に 1 回所定の観察と検査を行う。ただし、96 週目、144 週目は必ず受診し、所定の観察と検査を行う。

- 1) 臨床所見： 体温、血圧、脈拍、体重、自覚症状、他覚的身体所見、新たに発現した合併症
- 2) 投与薬剤： 服薬状況、併用薬
- 3) 血液検査項目：
 - ・CD4 リンパ球数
 - ・HIV RNA
 - ・白血球、ヘモグロビン、血小板
 - ・血清 Alb、総ビリルビン、ALT(GPT)、LDH、ALP、BUN、クレアチニン、尿酸、Na、K、Ca、P、TG、LDL、BS、HbA1c
- 4) 尿検査項目：
 - ・尿一般
 - ・尿中 P、尿中 Cr、尿中 β 2-MG
- 5) その他： eGFR の算出

5.2.3 割付後 144 週以降の評価項目

144 週を経過した症例については、平成 23 年 10 月 1 日、平成 24 年 10 月 1 日にプロトコール治療の継続の有無について、一斉調査を行う。

5.3 プロトコール治療の中止(変更)後の検査と評価項目

- 有害事象でプロトコール治療の中止(変更)を行う場合は、可能な限り中止前に採血を行い、血中濃度を測定する。
- プロトコール治療の中止(変更)をした場合、中止(変更)時および中止(変更)後 4 週目まで所定の観察と検査を行い、試験を終了とする。
- 腎機能障害によりプロトコール治療中止(変更)をした症例については、4 週毎に所定の検査と観察を行い、腎機能が正常化するまで継続する。

- 1) 臨床所見： 体温、血圧、脈拍、体重、自覚症状、他覚的身体所見、新たに発現した合併症
- 2) 投与薬剤： 服薬状況、併用薬
- 3) 血液検査項目：
 - ・CD4 リンパ球数
 - ・HIV RNA
 - ・白血球、ヘモグロビン、血小板
 - ・血清 Alb、総ビリルビン、ALT(GPT)、LDH、ALP、BUN、クレアチニン、尿酸、Na、K、Ca、P、TG、LDL、BS、HbA1c
- 4) 尿検査項目：
 - ・尿一般
 - ・尿中 P、尿中 Cr、尿中 β 2-MG
- 5) その他： eGFR の算出

5.4 腎障害が疑われたときの追加検査

腎障害が疑われた時とは、血清クレアチニン値の上昇、血清リンの低下、eGFR60ml/分未満、

尿中 β 2-MGが施設基準値を超えた場合をいう。以下の検査を実施する。

- 血中 cystatinC: 3ヶ月に一回保険適応あり
- %TRP の算出: $\{1 - (\text{尿中 P} \times \text{血清 Cr}) / (\text{血清 P} \times \text{尿中 Cr})\} \times 100$

5.5 薬剤血中濃度測定

血中濃度測定の対象となった参加者は8週目に前回内服後21時間から27時間(24時間 \pm 3時間)の許容範囲の中で血中濃度測定のための採血を実施する。ヘパリン血(5ml)を採取し、検査センターに提出または、マイナス30℃以下で血漿保存しておいてもよい。

5.6 検査スケジュール表

項目		スクリーニング	ベースライン	144週	144週以降	中止時	中止4週後
患者背景(年齢、性別、既往歴、合併症等)		○	○				
投与薬剤				○	○	○	○
服薬状況				○		○	
併用薬			○	○		○	○
臨床所見	身長		○				
	体重・体温・血圧・脈拍	○	○	○		○	○
	自覚症状		○	○		○	○
	他覚的身体所見		○	○		○	○
	新たに発現した合併症(日和見感染、悪性新生物を含む)			○		○	○
臨床検査①	血液学	白血球数、ヘモグロビン、血小板			○		○
	血液生化学	血清 Alb、総ビリルビン、ALT(GPT)、LDH、ALP、BUN、クレアチニン、尿酸、Na、K、Ca、P、TG、LDL、BS、HbA1c	・ALT ・Cr ・P のみ		○		○
	感染症	HBs-Ag		○			
	その他	eGFR の算出		○	○		○
臨床検査②	尿検査	尿一般、P、Cr、尿中 β2-MG			○		○
臨床検査③	免疫学	CD4 リンパ球数			○		○
	ウイルス学	HIV RNA			○		○
	薬物濃度	血中濃度測定(対象となった参加者のみ)			8 週目 ○	(○)	

追加 検査	腎機能	血中 cystatinC、%TRP の算出			(○)		(○)	(○)
----------	-----	-----------------------	--	--	-----	--	-----	-----

6. 薬剤情報

ここでは薬剤情報の主なものを記述している。最新の薬剤添付文書も必ず参照のこと。

(医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/>)

6.1 試験薬剤

市販されている以下の薬剤を使用する。

(1) ラミブジン/硫酸アバカビル製剤

製品名、販売会社: エプジコム錠、グラクソ・スミスクライン株式会社

試験薬の剤形、成分、含有量: 1錠中にラミブジン 300mg、硫酸アバカビル 702mg(アバカビルとして 600mg)を含有する

識別コード: GS FC2

薬価: 3,916.60 円/錠

(2) エムトリシタピン/フマル酸テノホビル ジソプロキシル製剤

製品名、販売会社: ツルバダ錠、鳥居薬品株式会社

試験薬の剤形、成分、含有量: 1錠中にエムトリシタピン 200mg、フマル酸テノホビル ジソプロキシル 300mg(テノホビル ジソプロキシルとして 245mg)を含有する青色のフィルムコート錠

識別コード: GILEAD-701

薬価: 3,834.40 円/錠

(3) アタザナビルカプセル

製品名、販売会社: レイアタツカプセル 150mg、 Bristol・マイヤーズ株式会社

略号: ATV

試験薬の剤形、成分、含有量:

レイアタツカプセル 150mg-1錠中にアタザナビル 150mg を含有する 1号カプセル、キャップは青色、ボディは淡青色

識別コード: BMS150mg(白色)、3624(青色)

薬価: 568.70 円/カプセル

(4) リトナビルカプセル

製品名、販売会社: ノーピアソフトカプセル 100mg、大日本製薬株式会社(輸入元: アボット ジャパン株式会社)

略号: RTV

試験薬の剤形、成分、含有量: 1カプセル中にリトナビル 100mg を含有する白色・長楕円の軟カプセル

識別コード:  DS100

薬価: 125.20 円/カプセル

6.2 用法・用量

1. エブジコム群: エブジコム 1錠+ATV(150mg)2カプセル+RTV(100mg)1カプセル
2. ツルバダ群: ツルバダ 1錠 + ATV(150mg)2カプセル+RTV(100mg)1カプセル

上記内容で1日1回、経口投与する。

6.3 併用禁止薬・併用注意薬

6.3.1. 併用禁止薬

- (1) その他の抗 HIV 薬 (ジドブジン、ジダノシン、ザルシタピン、サニルブジン、エファビレンツ、ネビラピン、デラビルジン、インジナビル、サキナビル、ネルフィナビル、アンブレナビル、ロピナビル/リトナビル配合カプセル、ホスアンブレナビル等)
- (2) 免疫抑制剤 (ステロイドの7日間以内の投与は可とする)
- (3) その他、併用する抗 HIV 薬との併用が禁止されている薬剤

6.3.2. 併用注意薬

試験期間中以下の薬剤は一時的に使用する場合に限り併用可能とする。

(1) エブジコム使用時

① スルファメトキサゾール・トリメプリム合剤

3TC の AUC が 43% 増加し、全身クリアランスが 30%、腎クリアランスが 35% 減少したとの報告がある。

② エタノール

ABC の代謝はエタノールによる影響を受ける。ABC の AUC が約 41% 増加したが、エタノールの代謝は影響を受けなかったとの報告がある。ABC の安全性の観点から、臨床的に重要な相互作用とは考えられていない。

③ その他、併用する抗 HIV 薬との併用に注意が必要な薬剤

(2) ツルバダ使用時

① アシクロビル、バラシクロビル、ガンシクロビル、バルガンシクロビル等

尿細管への能動輸送により排泄される薬剤と併用する場合、排泄経路の競合により、これらの薬剤及びツルバダの有害事象を増強するおそれがある。

② その他、併用する抗 HIV 薬との併用に注意が必要な薬剤

6.4 予想される有害反応・有害事象

6.4.1 ABC(エブジコムに含まれる成分)による過敏症

(1) 発現頻度

海外の臨床試験(24週以上投与された34試験)において、ABC投与症例の約5%に過敏症の発現が認められている。

(2) 発現時期

通常、ABC投与開始6週以内(中央値11日)に発現するが、6週以降の発現例も報告されている。

(3)症状

ABCによる過敏症では、以下の症状が多臓器及び全身に発現する。

- ・皮疹
- ・発熱
- ・胃腸症状(嘔気、嘔吐、下痢、腹痛 等)
- ・疲労感、倦怠感
- ・呼吸器症状(呼吸困難、咽頭痛、咳 等)

(4)対処法

症状が発現した場合は、直ちに担当医に報告させ、ABCによる過敏症が疑われたときはエブジコムの投与を直ちに中止すること。

①ABC含有製剤再投与禁止

ABCによる過敏症が発現した場合には、ABC含有製剤(エブジコム)を再投与しないこと。ABC含有製剤の再投与により数時間以内にさらに重篤な症状が発現し、重篤な血圧低下が発現する可能性及び死に至る可能性がある。しかし、再投与さえ行わなければ、数日以内に症状は後遺症を残すことなく改善する。その後の治療は、治療ガイドラインに沿いABCを含まない最適な治療薬を選択することとする。

②重篤なABC過敏症とHLA

ABCによる重篤な過敏症に関し、HLA-B5701との強い相関が報告されている(参考文献4, 5, 6)。ABC投与中に発疹などがみられた場合、医師の判断にて継続するが、症状が悪化した場合には、ABCの投与を中止して、再投与を行わない。なお、日本人536例を対象にしたHLA検査では、HLA-B5701である人は見つかっていない。また、過敏症状が認められた症例は1.3%であった(参考文献7)。

6.4.2 TDF(ツルバダに含まれる成分)による腎障害

(1)発現頻度

①海外の臨床試験における成績

海外の臨床試験(903試験:未治療のHIV-1感染症患者144週投与)では、TDF投与症例における腎機能異常の発現は、血清クレアチニン増加(2.1mg/dl以上)1%未満、血清リン酸塩減少(2.0mg/dl未満)3%、蛋白尿(30mg/dl以上)18%、糖尿(250mg/dl以上)3%、144週にわたって、ファンコニー症候群や近位尿細管障害の発現はなく、また、TDF関連の腎機能異常による投与中止例はなしという報告がある(参考文献9)。

②Viread EAP(Expanded Access Program)

Viread EAPにおいて報告された重篤な腎の有害事象は、10,343例中56例(0.5%)の頻度であった。

③国内における報告

TDFを使用した36人中、腎障害が認められたのは約3%であった(参考文献10)。

(2)発現時期

海外発売後4年間の副作用自発報告(455,392 patient-years of exposure to tenofovir: 参考文献11)における解析では、重篤な腎の有害事象の発現期間は、中央値282(IQR 443)日であった。ただし、投与後30日以内に発現した症例も報告されている(参考文献7)。

(3)症状

海外発売後4年間の副作用自発報告(参考文献11)における重篤な腎障害としては、腎不全、血清クレアチニン増

加、BUN 増加、ファンコニー症候群、尿細管障害、低リン酸血症などが報告されている。また、近位尿細管機能障害を示す症例で頻度が高くみられた症状は、以下の通りである。

- ・正常血糖性糖尿
- ・軽度の蛋白尿
- ・低リン酸血症
- ・低カリウム血症
- ・アニオンギャップ正常の代謝性アシドーシス

(4)対処法

定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、臨床検査値に異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行う。

6.4.3 ATV の副作用（薬剤添付文書より引用）

(1)発現頻度

海外において実施された治療経験のない HIV 感染患者を対象とした臨床第 II 相試験 (AI424-007、-008: n=279) 及び第 III 相試験 (AI424-034: n=404) において、本剤と他の抗 HIV 薬併用投与群の 3% 以上に報告された中等度又は高度な副作用の主なものは、悪心、頭痛、発疹、腹痛、黄疸等であった。また、グレード 3-4 の臨床検査値異常の主なものは、総ビリルビン上昇、ALT(GPT)上昇、好中球減少等であった。

(2)対処法

次のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

①重度の肝機能障害、肝炎

重度の肝機能障害、肝炎(3%未満)等があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。

②糖尿病、糖尿病の悪化及び高血糖

糖尿病、糖尿病の悪化及び高血糖があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。

③出血傾向

HIV プロテアーゼ阻害薬にて治療中の血友病患者において突発性の出血性関節症をはじめとする出血事象の増加が報告されている。このような症状があらわれた場合には血液凝固因子を投与するなど適切な処置を行うこと。

6.4.4 RTVの副作用（薬剤添付文書より引用）

(1)発現頻度

国内での第II/III相臨床試験及び拡大臨床試験（総症例118例）において認められた主な副作用（5%以上）は以下のとおりである。

副作用等発現状況の概要の表

副作用	件数／総症例数	副作用	件数／総症例数
嘔気	33.9%	肝機能異常	11.9%
下痢	25.4%	食欲不振	11.9%
異常感覚	19.5%	味覚倒錯	7.6%
嘔吐	14.5%	CK(CPK)上昇	5.9%
口周囲感覚異常	12.7%	倦怠感	5.1%

また、血友病患者における出血事象が24.7%（発現症例数／血友病症例数）に認められた。

海外での第II及び第III相臨床試験において認められた副作用のうち頻度の高いものは、消化器障害（悪心、下痢、嘔吐、腹痛等）、口周囲感覚異常、味覚倒錯、無力症、異常感覚、頭痛等であった。

(2)対処法

次のような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

①錯乱、痙攣発作（頻度不明）

錯乱、痙攣発作があらわれることがある。

②脱水（頻度不明）

下痢等に伴い、脱水、電解質異常があらわれることがある。

③高血糖、糖尿病（頻度不明）

高血糖、糖尿病及び糖尿病の悪化があらわれることがある。

④肝炎、肝不全（頻度不明）

肝炎、肝不全があらわれることがある。

⑤過敏症（頻度不明）

アナフィラキシー、皮膚粘膜眼症候群があらわれることがある。

⑥出血傾向（頻度不明）

本剤投与による治療中に、突発性の出血性関節症をはじめとする出血事象の増加が血友病患者で報告されているので、このような症状があらわれた場合には原疾患を考慮して、血液凝固因子を投与するなど適切な処置を行うこと。

7. 治療中止(変更)、完了基準

7.1 プロトコール治療中止基準

総ビリルビン値を除き、臨床検査値のいずれかが、グレード3以上になった場合には、全治療薬を一旦休薬する。総ビリルビン値は7.0 mg/dl以上になった場合に、休薬する。主治医の判断にて、回復後の治療の再開は可能とするが、再びすべての検査値が巻末の有害事象表のグレード3以上になった場合には、治療を中止する。

総ビリルビン値を除き、すべての検査値が巻末の有害事象表のグレード4以上になった場合には、治療を中止する。総ビリルビン値が10.0 mg/dl以上になった場合には、治療を中止する。臨床症状についてはグレード表を用いて判定するが、休薬、中止の判断は主治医に委ねる。

なお途中で休薬があった場合でもその後、同一レジメンを継続しているときには研究の継続と判断する。

7.1.1 エブジコム使用時におけるABCによる過敏症が疑われた場合の中止基準

ABCによる過敏症では、以下の症状が約5%の頻度で多臓器及び全身に発現する。皮疹、発熱、胃腸症状(嘔気、嘔吐、下痢、腹痛等)、疲労感、倦怠感、呼吸器症状(呼吸困難、咽頭痛、咳等)。このような症状が出現した際には、直ちに担当医に報告させ、ABCによる過敏症が疑われたときはエブジコムの投与を直ちに中止する。更に、ABCによる過敏症が発現した場合には、ABC含有製剤の再投与により数時間以内にさらに重篤な症状が発現し、重篤な血圧低下が発現する可能性及び死に至る可能性があるため決してエブジコムを再投与しない。

7.1.2 ツルバタ使用時のTDFによる腎障害が疑われた場合の中止基準

(1) TDFによる腎障害を疑う状態

TDFによる腎障害として血清クレアチニン値増加、血清リン値減少、蛋白尿、糖尿およびさらに重篤な症状としてファンコニー症候群がみられることがある。血清クレアチニン値増加、血清リン値減少、Cockcroft-Gault式を用いたeGFRが60ml/分未満、尿中β2-MG値の上昇(施設基準値を超える状態)のいずれかが認められた場合には、腎障害の可能性を疑い、血清cystatinCの測定ならびに%TRPの算出を行う。

(2) TDFによる腎障害の可能性を考えて、ツルバタを中止する基準

eGFRが50ml/分未満に至った症例では14日間の間隔を置いて腎機能を再評価する。2回連続でeGFRが50ml/分未満が確認された場合、TDFによる腎障害の可能性を考えて、ツルバタの投与を中止する。

血清リン値がグレード3(1.0-1.4mg/dl)の低下を示した場合、TDFによる腎障害の可能性を考えて、全治療薬を一旦休薬する。リン酸補給を行い、グレード1(2.0-2.4mg/dl~施設基準値下限)以下に戻るまで週1回フォローする。リン酸補給の継続は、主治医の判断による。休薬やリン酸補給を行っても、グレード3(1.0-1.4mg/dl)以上の血清リン値低下が続くなら、ツルバタは再投与すべきでない。

7.2 プロトコール完了基準

中間解析で試験継続の決定がなされた場合、144週まで試験を継続する。144週を経過した症例については、研究期間中の毎年10月1日にプロトコール治療の継続の有無を一斉調査する。

本試験参加者が本試験参加施設内で転院し、転院先の施設で本試験の再同意が得られた場合は、継続症例として扱う。

8 本試験で用いる検査法・基準・定義

8.1 CD4 リンパ球数

HIV 患者の CD4 リンパ球数はフローサイトメトリー法にて測定。測定場所は、それぞれの施設および検査センターなどの場所を問わない。

8.2 HIV RNA

HIV RNA は高感度 PCR 法を用い、50 copies/ml 未満のウィルスコントロールを目標とする。測定場所は、それぞれの施設および検査センターなどの場所を問わない。

8.3 その他の血液検査

測定場所は、それぞれの施設および検査センターなどの場所を問わない。

HIV 感染者は疾患の骨髄への影響から汎血球減少を来すことが多く、また抗 HIV 治療薬を開始した場合、肝機能・脂質が著明な変化を来すことがあり、いわゆる一般検査正常値をカットオフとすることは困難である。しかし一般的にグレード3以上の副作用がみられた場合は治療薬を休業することを原則とする。

8.4 血中濃度

ツルバダに含まれるテノホビルのトラフ血中濃度測定は同意が得られた連続 10 例、アタザナビルのトラフ血中濃度は同意が得られた各群連続 10 例を対象に行う。トラフの定義は前回内服後、21 時間～27 時間(24 時間 \pm 3 時間)までの間とする。割付日より 8 週目に採血し、測定は厚生労働科学研究研究班(杉浦班:薬剤耐性 HIV の動向把握のための調査体制確立およびその対策に関する研究)を通じて外部の検査センターに委託する。

8.5 抗 HIV 療法初回治療患者

短期間であっても、前投与があってはならない。

8.6 受診間隔

割付日を Day1 とし、HIV RNA が 50copies/ml 未満となるまでは、原則として 4 週毎に受診する。

HIV RNA が 50copies/ml 未満となった後は 4 週～12 週毎に受診する。本試験の 4 週目とは前後 2 週間を含む 4 週間を 4 週目と定義する。

8.7 48 週、96 週、144 週の定義

48 週とは、前後 2 週間を含む 4 週間を 48 週目と定義する。96 週および 144 週とは前後 6 週間を含む 12 週間を 96 週目、144 週目と定義する。

9. 登録と無作為割付

9.1 登録の手順

施設では登録に先立ち、対象患者が適格基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、症例報告

票(CRF-1)に必要な事項すべて記入のうえ、データセンターに送付する(FAX 可)。データセンターは、症例登録票(CRF-1)により患者基本情報(施設コード・参加者コード)と選択基準を確認し、割付と登録を行う。データセンターは施設に「割付結果票/血中濃度測定対象に関する通知」と「外来受診スケジュール」を送付(FAX 可)する。施設側は、参加者の登録番号と割付結果および血中濃度測定対象者か否かを確認して手続きを完了する。

患者登録の連絡先と受付時間

データセンター: 国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター

FAX: 03-5273-6483

土日・祝日の場合は、登録後の事務局からの連絡は翌稼働日となる。

患者選択基準に関する問い合わせ先

菊池 嘉

国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター

9.2 登録に際しての注意事項

登録の際には、症例登録票(CRF-1)を必ずデータセンターに送付する(FAX 可)。

- ・ 無作為割付を得ずに抗 HIV 治療を開始した症例の登録は受け付けない。
- ・ 症例登録票(CRF-1)の記載が不十分な時は、すべて満たされるまで登録を受け付けない。
- ・ 登録されると、「割付結果票/血中濃度測定対象に関する通知」と「外来受診スケジュール表」がデータセンターから施設コーディネーターまたは担当医へ送付されるので患者ファイルに保管する。
- ・ 一度登録された患者が、登録を取消される(データベースからの抹消)ことはない。重複登録の場合には、いかなる場合にも初回の登録情報(登録番号)を採用する。
- ・ 誤登録・重複登録が判明した際には、速やかにデータセンターへ連絡する。

9.3 無作為割付

登録にあたって治療群はデータセンターでランダムに割り付けられる。ランダム割付に際しては、施設で大きな偏りが生じないように、施設ごとに各群 1:1 の割付を行う。ランダム割付方法の詳細な手順は参加施設の研究者に知らせない。

10. データ収集

10.1 記録用紙の種類と提出期限

(1) 本試験で用いる症例報告票 (Case Report Form: CRF) と提出期限は以下の通り定める。

症例登録票	CRF-1	参加同意取得より 4 週以内
臨床経過報告票	CRF-2	受診後 4 週以内
中止 (変更) 報告票	CRF-3	薬剤の中止決定後 15 日以内
フォローアップ報告票	CRF-3A	受診後 4 週以内
有害事象報告票	CRF-4	急送 1 次は 24 時間以内、急送 2 次と通常報告は 15 日以内
死亡報告票	CRF-5	死亡確認後 15 日以内
144 週以降の一斉調査報告票	CRF-6	30 日以内

各症例報告票は、試験開始前に研究事務局から各施設に予定登録人数分配布される。

(2) フォローアップ報告票

プロトコル治療を中止した場合は、中止後 4 週目のフォローアップ報告票を提出し、試験を終了する。ただし、腎機能障害により、プロトコル治療を中止した症例については、腎機能が正常化するまでフォローアップ報告票を 4 週毎に提出する。予め配布されるフォローアップ報告票は中止後 4 週目までのため、中止後 8 週目以降のフォローアップ報告票は、症例が発生した時点でデータセンターより追加用紙を送付する。

10.2 症例報告票の送付方法

患者登録票を含む、すべての CRF はデータセンターへ送付する (FAX 可)。

データセンター： 国立国際医療センター ACC

11. 有害事象の報告

「重篤な有害事象」または「予期されない有害事象」が生じた場合、有害事象報告票(CRF-4)を使用し、データセンターへ報告する。データセンターは研究代表者、研究事務局、効果・安全性委員会に対し、有害事象発生の第 1 報を速やかに行う。有害事象のグレードに関しては、巻末のグレード表を用いて判定する。また、各施設の医療機関の長への報告、厚生労働省事業「医薬品等安全性情報報告制度」による医療機関から厚生労働省医薬局への自発報告は、それぞれの医療機関の規則に従って、各施設研究責任者の責任において適切に行う。

11.1 報告義務のある有害事象

11.1.1 急送報告義務のある有害事象(CRF-4)

以下のいずれかに該当する有害事象は急送報告の対象となる。

1) 抗 HIV 治療薬開始後 30 日以内の全ての死亡(抗 HIV 治療薬との因果関係の有無は問わない)

2) 予期されないグレード 4 の有害事象

「8.2 予期される有害事象」と薬剤添付文書のいずれにも記載されていないグレード 4 相当の有害事象

11.1.2 通常報告義務のある有害事象(CRF-4)

以下のいずれかに該当する有害事象は通常報告の対象となる。

1) 予期されるグレード 4 の有害事象

ただし、総ビリルビン値は、正常上限の 7 倍以上の症例とする

2) 予期されないグレード 2、グレード 3 の有害事象

「8.2 予期される有害事象」と薬剤添付文書のいずれにも記載されていないグレード 2-3 相当の有害事象

3) 永続的または顕著な障害

4) その他重大な医学的事象 (エイズ発症など)

11.1.3 死亡の場合(CRF-5)

臨床試験中の死亡例は、原因を問わず全例「死亡症例報告票」を用い報告する(急送報告分も含む)。

11.2 施設研究責任者の報告義務と報告手順

11.2.1 急送報告

急送報告の対象となる有害事象が発生した場合、担当医は速やかに施設研究責任者に伝える。施設研究責任者に連絡が取れない場合は、施設コーディネーターまたは担当医は施設研究責任者の責務を代行しなければならない。

1 次報告: 施設研究責任者は有害事象発生を知ってから、24 時間以内に「有害事象症例報告票(急送一次): CRF-4」に所定事項を記入し、データセンターへ送付(FAX 可)する。同時に有害事象発生の報告を下記担当者へ電話連絡を行う。速やかに情報を伝えることを優先させるため、報告書には未確定で記入できない箇所があっても構わない。

2 次報告: さらに施設研究責任者は「有害事象症例報告票(急送二次): CRF-4」に所定事項を記入し、有害事象発

生を知ってから15日以内にデータセンターへ送付する(FAX可)。

11.2.2 通常報告

施設研究責任者は「有害事象報告票(通常報告):CRF-4」に所定事項を記入し、有害事象の発生を知ってから15日以内にデータセンターへ送付する(FAX可)。

11.2.3 死亡報告

施設研究責任者は「死亡報告票:CRF-5」に所定事項を記入し、死亡確認後15日以内にデータセンターへ送付する(FAX可)。剖検がなされた場合は、剖検報告書を添付する。

11.3 研究代表者・研究事務局の責務

11.3.1 登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断

データセンターから報告を受けた研究代表者と研究事務局は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度などを判断し、必要に応じて登録の一時停止や、参加施設へ周知事項を緊急連絡するなどの対策を講ずる。

11.3.2 効果・安全性評価委員会への報告

研究代表者は、施設から急送報告または通常報告された有害事象が「11.1.報告義務のある有害事象」に該当すると判断した場合、有害事象の発生を知りえてから15日以内に効果・安全性評価委員会(委員会事務局宛)に文書で報告し、審査を受ける。報告文書には、当該有害事象に対する研究代表者の見解と有害事象に対する対応(試験の続行・中止の判断を含む)について記載する。また11.1.1)の30日以内の死亡、11.1.2)の31日以降の死亡のうち治療関連死と判断されるもの、および11.1.2) 予期される重篤な有害事象については、この患者の経過のみならず、出現頻度が予期された範囲内か否かについての考察を含める。

11.4 効果・安全性評価委員会での検討

効果・安全性評価委員会は、報告内容を審査・検討し、登録継続の可否やプロトコール改訂の要否を含む今後の対応について、研究代表者および研究事務局に文書で勧告する。

12. 効果判定とエンドポイントの定義

12.1 効果判定

患者登録後 48 週目までのウイルス学的有効性にて判定する。

ウイルス量が、50 copies/ml 未満を有効と判定する。有効率は、ITT 解析とする。

12.2 解析対象集団の定義

最終解析における有効性のエンドポイントの解析には、「全適格例」を用い、安全性(有害事象)の解析には「全治療例」を用いる。

12.2.1 全登録例

「9.1 登録の手順」に従って登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全登録例」とする。

12.2.2 全適格例

全登録例から、効果・安全性評価委員会での検討によって決定された「不適格例」を除く集団を「全適格例」とする。

ITT 解析では、この全適格例を症例数の分母とする。担当医・施設コーディネーター・施設研究責任者のみの判断による「不適格例」の決定は行わない。ただし、最終解析レポート提出以前の学会発表の際の解析においては、データセンターが研究事務局の了解の上で、「不適格例」を決定できる。

12.3 エンドポイントの定義

主たるエンドポイントは、患者登録後 48 週までの ITT 解析によるウイルス学的効果判定をサロゲートマーカーとして行い、予後をエンドポイントとはしない。

2 次的なエンドポイントとして 48 週までの CD4 値および安全性、48 週以降 144 週までの CD4 値、および安全性を持ってエンドポイントとする。

13. 統計的事項

13.1 主たるエンドポイントの解析と判断基準

本研究の作業研究仮説は、「初回治療に関しては、エブジコム+ATV/RTV 併用療法のウイルス学的効果は、現在の治療ガイドラインの第一選択薬の組み合わせであるツルバダ+ATV/RTV 併用療法と比較して 48 週までの期間については劣っていない。」ということを実証する、非劣性試験である。

したがって、主たるエンドポイントは、2 群間のウイルス学的有効性(それぞれの時点において HIV RNA が 50 copies/ml 未満になった患者の累積%)を 48 週間にわたり ITT 解析にて比較検討する。

13.2 予定登録数

この仮説を実証するための症例数は、有意水準 5%(片側検定)で、ツルバダ+ATV/RTV 併用療法の 48 週目のウイルス学的有効率が 90%と仮定し、エブジコム+ATV/RTV 併用療法のウイルス学的効果も同等で非劣性許容限界 10%(ウイルス学的効果が 80%以下であることを否定できる)では、検出力 80%としたとき、一群 112 例必要である。解析対象とならない逸脱例を各群最大 8 例として、一群 120 例とする。組み入れ期間は、最初の施設で倫理委員会の承認が得られ試験が開始されてから 2 年 6 ヶ月とする。

本試験に参加する施設の 1 年間の新規治療開始症例数は、約 600 例と推定される。したがって、この試験の組み入れ条件に合う患者の 20%から同意を得ることが出来れば達成可能である。

13.3 中間解析と試験の早期中止

13.3.1 中間解析

中間解析は、臨床試験開始後 2 年目に行う。中間解析時の効果判定は効果・安全性評価委員会が行い、試験の継続、中止を決定する。

複数回の解析(1 回の中間解析および最終解析)に伴う第 1 種の過誤を制御し、試験全体の第 1 種の過誤を片側 5%に保つため、主要評価項目の解析では Lan&DeMets の α 消費関数を用いて多重性を調整する。 α 消費関数には O'Brien&Fleming タイプを用いる。

13.3.2 「重篤な有害事象」または「予期されない有害事象」が生じた場合

有害事象のレポートがデータセンターより効果・安全性評価委員会に提出され、試験継続の可否および結果公表の可否について審査を受ける。

重篤な有害事象のレポートの審査により、効果・安全性評価委員会より試験の全部または一部について中止または変更の勧告がなされた場合、研究代表者は勧告内容を検討し、試験の中止または一部変更を行うか否かを決定する。試験を中止または試験の一部変更を行う場合には、研究代表者は効果・安全性評価委員会に「試験中止許可願い」または「プロトコル改訂願い」を文書で提出する。効果・安全性評価委員会の承認を経て研究代表者は試験を中止または試験の一部を変更することができる。研究代表者は効果・安全性評価委員会の勧告内容に異議申し立てができるが、効果・安全性評価委員会との間で意見の調整ができなかった場合、最終的には効果・安全性評価委員長からの指示に従う。

13.3.3 症例数が確保できない場合

1年目に組み入れ症例数が60例に満たない場合、症例数が確保できない可能性を考慮し以後の登録を中止する。登録例については、144週まで経過観察を行い、安全性情報を収集する。

13.3.4 プロトコル逸脱例が20%を越えた場合

抗HIV薬は、副作用の発現頻度が高くガイドラインで推奨される治療薬についても通常20%程度の脱落例が見られる。しかし、これに加え、本臨床試験のプロトコル逸脱例が20%を越える場合には、本臨床試験の解析が困難になるばかりでなく、臨床試験の質そのものにも関連する。したがって、モニタリングにて240例中48例のプロトコル逸脱例が確認された時点で効果・安全性評価委員会に諮り、試験の中止を考慮する。(逸脱については、後述)

13.4 二次的エンドポイントの解析

13.4.1 安全性の2次的エンドポイントの解析

48週目および144週目の2次的エンドポイントのうち、安全性のエンドポイントは有害事象出現率、検査値異常の出現率を2群間で比較し判定する。

13.4.2 有効性の2次的エンドポイントの解析

48週目および144週目の2次的エンドポイントのうち、免疫学的有効性のエンドポイントは、CD4増加数でみる。ベースラインからのCD4の増加数を2群間で比較する。

13.5 最終解析

最終登録者が144週の観察期間経過後、データ固定を行い、すべてのエンドポイントに対する解析を行う。

最終解析結果はデータセンターが「最終解析レポート」としてまとめ、研究事務局、研究代表者、臨床試験審査運営委員長に提出する。

研究代表者・研究事務局は最終解析レポートの内容を総括し、試験全体の結論、問題点、結果の解釈と考察、今後の方針などを主として臨床的観点からまとめた「総括報告書」を作成し、各施設研究責任者の承認を得て、臨床試験審査運営委員会に提出する。臨床試験審査運営委員会の総括報告書承認をもって「試験終了」とする。

14. 倫理的事項

14.1 患者の保護

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言および厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針 <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html> に従って本試験を実施する。

14.2 インフォームドコンセント

14.2.1 患者への説明

登録に先立って、担当医は患者本人に施設の倫理委員会(EC)または機関審査委員会(IRB)で承認が得られた説明同意文書(添付の説明同意文書または施設で改変を加えた説明同意文書)を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

1)はじめに

- ・臨床試験として実施されること
 - ・同意拒否と同意撤回の自由
 - ・個人情報の保護と病歴の閲覧
 - ・結果の公表
- 2) 試験の背景および根拠
 - 3) 試験の目的
 - 4) 試験のデザインおよび参加予定人数
 - 5) 試験に参加する場合の薬の飲み方
 - 6) 経過観察のための通院
 - 7) 費用負担
 - 8) 試験の予定参加期間
 - 9) 予想される有害事象
 - 10) 試験に参加しない場合の治療法
 - 11) 試験中に健康被害が生じた場合
 - 12) 試験に関する情報を随時提供すること
 - 13) 試験を中止する場合
 - 14) 患者さんの安全を守るために
 - 15) 質問の自由

14.2.2 文書による同意の取得と説明同意文書の保管

試験についての説明を行った後に、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、添付の同意書または施設で改変を加え、施設の EC/IRB で承認された本試験の同意書を用い、説明をした医師名と日付、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付を、医師、患者各々が署名する。説明同意文書は、1部コピーしたものを患者本人に手渡し、原本は CRF と共に本臨床試験の患者ファイルに保管する。

14.3 プライバシーの保護と患者識別

登録患者の氏名は参加施設からデータセンターへ知らされることはない。登録患者の同定や照会は、基本的に登録時に発行される登録番号とカルテ番号を用いて行われる。患者名など直接患者を識別できる情報が、データセンターのデータベースに登録されることはない。カルテ番号を用いている以上、個人情報漏洩の危険は常に存在するが、逆にカルテ番号を用いない場合、患者の同定が完全に施設側の個人情報管理に依存することになる。追跡が長期にわたる HIV の多施設共同臨床試験において、施設の事情により患者の同定が不可能となる危険は無視できない。以上より、本臨床試験では最小限の識別情報としてカルテ番号を用いるが、すべての研究者はこうしたリスクを踏まえたうえで、個人情報保護のため最大限の努力を払う。施設の規定によりカルテ番号を使用できない施設においては、施設固有の番号を付すことを可とする。ただし、この場合、その施設の責任のもと患者識別を行うこととする。

14.4 プロトコールの遵守

本試験に参加する研究者は患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

14.5 試験参加施設の倫理審査委員会(EC)または機関審査委員会(IRB)の承認

14.5.1 施設 EC または IRB の承認

本試験への参加に際しては、本研究実施計画書および患者への説明同意文書が各施設の EC または IRB で承認されなければならない。施設 EC/IRB の承認が得られた場合、EC/IRB 承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。EC/IRB 承認文書原本は試験実施計画書と共に本臨床試験施設ファイルに保管し、コピーは研究事務局が保管する。

14.5.2 EC または IRB 承認の年次更新

本研究実施計画書および患者への説明同意文書の EC または IRB の審査承認の年次更新の有無は、各参加施設の規定に従う。EC/IRB の年次更新承認書の提出は求めない。

14.6 プロトコールの内容変更について

14.6.1 プロトコールの内容変更の区分

プロトコールの内容変更の際には、変更内容の実行(activation)にさきだって「プロトコール改訂申請」を効果・安全性評価委員会に提出し、承認を得なければならない。臨床試験審査運営委員会承認後のプロトコール内容の変更を改正・改訂の2種類に分けて取り扱うが、改正・改訂の区別は効果・安全性評価委員長が行うため、研究者の委員会申請はすべて「改訂申請」でよい。また、プロトコール内容の変更に関連しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。定義と取り扱いは下記の通り。

1) 改正 (amendment)

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性のある、または試験の1次エンドポイントに関連するプロトコールの部分的変更。効果・安全性評価委員会および各施設 IRB の審査承認を要する。カバーページに効果・安全性評価委員会の承認日を記載する。

2) 改訂 (revision)

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の1次エンドポイントにも関連しないプロトコールの変更。効果・安全性評価委員長の承認を要する。施設 EC/IRB の審査承認については研究事務局の取り決めに従う。カバーページに承認日を記載する。

3) メモランダム

プロトコール内容の変更ではなく、文面の解釈上のばらつきを減らしたり、特に注意を喚起するなどの目的で、研究代表者・研究事務局から試験の関係者に配布するプロトコールの補足説明である。臨床試験運営委員会申請不要であるが、効果・安全性評価委員会への報告を要する。カバーページへの記載不要。

14.6.2 プロトコール改正時の施設 EC/IRB 承認

試験中に効果・安全性評価委員会の承認を得て本研究実施計画書または患者への説明同意文書の改正がなされた場合は、改正された研究実施計画書および説明同意文書が各施設の EC または IRB で承認されなければならない。改正に対する EC/IRB 承認が得られた場合、EC/IRB 承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。EC/IRB 承

認文書原本は本臨床試験施設ファイルに保管し、コピーを研究事務局が保管する。

15. モニタリングと監査

15.1 定期モニタリング

試験が安全に、かつプロトコールにしたがって実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、原則として年 4 回定期モニタリングを行う。このモニタリングは、データセンターに収集される記録用紙(CRF)の記入データに基づいて行われる中央モニタリング(central monitoring)である。データセンターが作成する定期モニタリングレポートは、研究事務局、研究代表者、効果安全性評価委員会に提出される。

15.1.1 モニタリングの項目

- 1) 登録数
- 2) プロトコール治療中の症例、中止症例、中止理由
- 3) 重篤な有害事象
- 4) 有害事象・有害反応
- 5) プロトコール逸脱
- 6) その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

15.2 施設訪問監査

研究の科学性・倫理的な質の向上を目的で、年 1 回施設訪問モニタリング(on site monitoring)を行う。モニタリングは年に任意の 10 施設以上において、データセンターに収集される症例報告票(CRF)の記入データと原資料との照合を行う。試験終了までに全施設を訪問する事とする。任意の 10 施設における施設訪問モニタリングにて、許容範囲を超えたプロトコールの逸脱例が 2 例以上見つかる施設が 3 施設以上で見られた場合、当該年度は施設モニタリングを全施設に拡大する。施設モニタリングは、データセンターのスタッフが行う。

15.2.1 施設訪問モニタリング項目

- ・ 施設 EC/IRB 承認文書の確認
- ・ 患者説明同意文書の確認
- ・ 症例報告用紙記入データとカルテとの照合(原資料の直接閲覧)
- ・ 有害事象発生の有無と報告状況
- ・ プロトコール逸脱の有無
- ・ 患者ファイルの保管状況

15.3 プロトコール逸脱・違反

薬剤投与および臨床検査がプロトコールの規定に従って行われなかったものをプロトコール逸脱とする。モニタリングに際しては、原則としてあらかじめデータセンターと研究代表者・研究事務局間で取り決めた一定の許容範囲を超える逸脱