

が「逸脱の可能性のある症例」としてモニタリングレポートに列記され、研究事務局および研究グループの検討を経て以下のいずれかに分類される。

1) 違反

原則として以下の複数項目に該当するプロトコール規定からの逸脱を「違反」とする。

- ・試験のエンドポイントの評価に影響を及ぼす
- ・担当医・施設に原因がある
- ・故意または系統的
- ・危険または逸脱の程度が著しい
- ・臨床的に不適切である

違反は論文公表の際に原則として違反の内容を記載する。

2) 逸脱

1)の違反にも、3)の許容範囲にも該当しない逸脱。特定の逸脱が多く見られた場合には、論文公表の際に記載する。

3) 許容範囲

研究グループ、または研究代表者・研究事務局とデータセンター間で事前にまたは事後的に試験ごとに設けた許容範囲内のプロトコールからの逸脱。原則として以下の項目に該当するプロトコール規定からの逸脱を「許容範囲の逸脱」とする。

- ・試験のエンドポイントの評価に影響を及ぼさない
- ・故意ではない
- ・危険または逸脱の程度が著しくない

16. 特記事項

16.1 患者の費用負担

受診時の血液・生化学検査は通常の診療に伴う検査であることから、健康保険の範囲内で実施する。薬剤血中濃度測定に関しては、厚生労働科学研究費で実施するため、患者の費用負担は発生しない。

16.2 起こりうる利益の衝突

本研究は、厚生労働科学研究費を用いて行われるため、本研究にかかる利益の衝突は無い。

17. 研究組織

研究組織の変更があった場合、研究代表者・研究事務局は全参加施設に変更内容を文書で速やかに通知する。本章の内容変更はプロトコール改正 (amendment) ではなく改訂 (revision) とみなす。効果・安全性評価委員会の改訂審査は不要であるが、各施設研究責任者の承認を要する。

17.1 研究代表者

田邊嘉也 新潟大学医歯学総合病院 感染管理部(第二内科)

17.2 研究事務局

国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター

〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1

17.3 参加施設(施設コード)・研究責任者(予定)

17.4 臨床試験審査運営委員会

本研究実施計画書は参加施設の EC/IRB 審査への提出に先立ち、臨床試験審査運営委員会の審査承認を得たものである。

臨床試験審査運営委員長

岡 慎一 国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター

臨床試験審査運営委員

田邊嘉也 新潟大学医歯学総合病院 感染管理部(第二内科)

立川夏夫 国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター

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

湯永博之 国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター

白阪琢磨 独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター

吉野宗宏 独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター

濱口元洋 独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター

飯田有香 国立国際医療センター 治験管理室

17.5 効果・安全性評価委員会

効果・安全性評価委員会委員長

満屋裕明 熊本大学医学部第2内科

効果・安全性評価委員会委員

木村 哲 東京通信病院

* 岡 慎一 国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター

石塚直樹 国立国際医療センター 地域保健医療研究部

竹田徹朗 新潟大学医歯学総合病院 腎・膠原病内科(第二内科)

白阪琢磨 独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター

濱口元洋 独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター

飯田有香 国立国際医療センター 治験管理室

久保田篤司 国立国際医療センター 薬剤部

川崎敏克 国立国際医療センター 薬剤部

吉野信次 国立国際医療センター 薬剤部

* 田邊嘉也 新潟大学医歯学総合病院 感染管理部(第二内科)

* 立川夏夫 国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター

* の委員は、本試験の企画メンバーであるため審査には直接加わらない。

17.6 データセンター

国立国際医療センター 地域保健医療研究部

国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター(ACC)

データセンター長 石塚直樹 国立国際医療センター 地域保健医療研究部

統計担当 石塚直樹 国立国際医療センター 地域保健医療研究部

データマネージャー 岡 慎一 国立国際医療センター ACC

本田美和子 国立国際医療センター ACC

高野 操 国立国際医療センター ACC

小形幹子 国立国際医療センター ACC

伊藤将子 国立国際医療センター ACC

CRF 作成 伊藤将子 国立国際医療センター ACC

Site visit マネージャー 中野彰子 国立国際医療センター ACC

17.7 プロトコール作成

田邊嘉也 新潟大学医歯学総合病院 感染管理部(第二内科)

立川夏夫 国立国際医療センター ACC

岡 慎一 国立国際医療センター ACC

高野 操 国立国際医療センター ACC

伊藤将子 国立国際医療センター ACC

18. 研究結果の発表

主たる公表論文は最終解析終了後に英文誌に投稿する。プロトコールで規定された最終解析以外は、効果・安全性評価委員会の承認を得た場合を除いて発表は行わない。

ただし、研究代表者または研究事務局は、研究のエンドポイントの解析結果を含まない研究の紹介目的の学会・論文(総説)発表を、データセンター長の了承を経て行うことができる。

原則として、研究結果の主たる公表論文の著者は筆頭を研究代表者とし、以下、研究事務局、データセンターの統計担当(公表のための解析を行った時点での担当者 1 名)、施設研究責任者の順とする。公表論文の投稿規定により、著者数に制限がある場合は、登録数の多い順に施設研究責任者または施設コーディネーターを施設ごとに選び共著者とする。全参加施設および施設研究責任者・コーディネーターは、巻末に研究グループとして記載する。

すべての共著者は投稿前に論文内容をレビューし、発表内容に合意した者のみとする。内容に関して議論にても合意が得られない場合、研究代表者は施設研究責任者の了承の上で、その研究者を共著者に含めないことができる。

学会発表が複数回に及ぶ場合、研究事務局、研究代表者、登録の多い施設の研究責任者または施設コーディネーターの中から、持ち回りで発表を行うことが出来る。発表者は研究代表者が施設研究責任者の了承を得て決定する。ただし、学会発表に際しては発表準備および発表内容について研究事務局が責任を持ち、原則としてデータセンターとの連絡は研究事務局が行う。研究事務局以外の発表者が研究事務局とデータセンター長の了承なく、直接データセンターから集計・解析結果を受け取ることはできない。

19. 参考文献

1. Izzedine H, et al. AIDS 2004: 18(7), 1074-6. (TDF と腎障害)
2. Zimmermann AE, et al. Clinical Infectious Diseases 2006: 42, 283-90. (TDF と腎障害)
3. DHHS, http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/adult/AA_102904.pdf (治療ガイドライン)
4. Mallal, S., et al.: Lancet, 359: 727-732, 2002. (HLA-B*57:01)
5. Rauch A, et al. Clin Infect Dis 43 : 99-102, 2006 (HLA screening)
6. Zucman D, et al. JAIDS 45 : 1-3, 2007. (HLA screening)
7. Honda H, et al. The 4th IAS Conference. 2007, Sydney, Australia. (日本人における ABC の副作用と HLA)
8. Gatanaga H, et al. AIDS Res Hum Retrovirus 22: 744-748, 2006. (TDF B2MG)
9. Gallant JE, et al. 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2005, Washington, D.C., USA (TDF と腎障害)
10. 湯永博之他. 第 17 回日本エイズ学会, 2003 年 (TDF と腎障害)
11. Nelson M, et al. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2006, Denver, Colorado, USA (TDF と腎障害)

Atazanavirによる高ビリルビン血症に対する ウルソデオキシコール酸の効果

分担研究者：

安岡 彰（長崎大学附属病院感染制御教育センター 教授）

1. 研究目的

HAARTの治療において重要かつ使用頻度の高い薬剤である atazanavir は、非常に高い頻度で高ビリルビン血症を合併する。これは病的意義は少ないと考えられているが、外見上問題となる場合があり、患者のQOLを損ねている。我々はウルソ酸を使用することで、atazanavirに伴う高ビリルビン血症が改善した症例を経験した。この経験を元に、「ウルソ酸の併用により atazanavirに伴う高ビリルビン血症は改善するか」ということを目的に臨床研究を開始した。

2. 研究方法

臨床試験については倫理委員会の承認済みプロトコールに基づいて患者の同意のもとでエントリーを行っていく。

（倫理面への配慮）

臨床試験について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に従って実施する。基礎的研究に関しても遺伝子組み換え実験を行う予定はなく、臨床検体を用いる場合でも個人名は特定できないよう十分に配慮する。

3. 研究結果

今年度は初年度としてプロトコールの作成し、臨床試験を開始した（資料2参照）。

4. 考察

日本オリジナルの研究であるが、効果が認められた場合には、世界的に適応可能な方法となる。非常に期待される。

5. 自己評価

1) 達成度について

プロトコール作成を行い、倫理委員会での承認を得て臨床試験が開始できた。非常に良好な進捗状況である。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

日本オリジナルの研究であるが、効果が認められた場合には、世界的に適応可能な方法となる。非常に期待される。

3) 今後の展望について

2年度には予定規模の症例数が登録可能と考える。

6. 結論

ウルソ酸の併用により atazanavirに伴う高ビリルビン血症は改善するか、に関する検討は順調に進行中である。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

予定なし

8. 研究発表（2007年度分）

なし

資料2

厚生労働省科学研究費補助金 エイズ対策研究事業
「HAARTの長期的副作用対策・長期予後に関する研究」班

ウルソデオキシコール酸の
アタザナビルによる高ビリルビン血症改善に関する臨床試験
(ウルソ試験)

研究代表者 安岡 彰
長崎大学医学部・歯学部附属病院感染制御教育センター

研究事務局 立川夏夫
国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター

0 背景

硫酸アタザナビル(レイアタツカプセル[®]、以下アタザナビル)は 1 日 1 回投与が可能な抗 HIV 薬(プロテアーゼ阻害薬)である。高脂血症などの代謝系副作用も少なく、米国 DHHS ガイドラインでの推奨される薬剤の一つとなっている。本剤を服用すると、血中総ビリルビンが上昇することが知られている。これは本剤により肝でのグルクロン酸抱合が抑制されるためである。この上昇自体には危険性はないと考えられており、治療継続してよいことになっている。しかし、患者はこの上昇のためアタザナビル使用を躊躇することも多い。顔貌等が黄色くなると周囲の人々から「顔が黄色いけど大丈夫?」と声を掛けられるためである。

われわれは、アタザナビル服用中にウルソデオキシコール酸 600mg/日の投与を開始した患者で、明らかな総ビリルビン値の低下を認めた症例を経験した。本剤の高ビリルビン血症を改善できる可能性が示唆され、この問題の解決策となる可能性が考えられた。

0.1 研究仮説

アタザナビル(リトナビル併用)を含んだ抗 HIV 薬服用中の無症候性高ビリルビン血症は、ウルソデオキシコール酸の投与にて改善できる、抗 HIV 治療にも影響がない。

0.2 目的

0.2.1 主目的

アタザナビル(リトナビル併用)を含んだ抗 HIV 療法中に発現する無症候性高ビリルビン血症に対して、ウルソデオキシコール酸を投与して、高ビリルビン血症が有意に低下するかどうか。

0.2.2 副次的目的

- 1) アタザナビル(リトナビル併用)を含んだ抗 HIV 療法中に発現する無症候性高ビリルビン血症が、ウルソデオキシコール酸投与にてどの程度低下するか。
- 2) 抗 HIV 治療への影響の確認
 - ・ウルソデオキシコール酸投与による HIV-RNA 量の推移
 - ・ウルソデオキシコール酸投与前後でのアタザナビル薬剤血中濃度の変化
- 3) アタザナビル(リトナビル併用)を含む抗 HIV 療法とウルソデオキシコール酸 600mg/日の併用投与に伴う有害事象出現の頻度の確認

0.3 対象

- 1) 本臨床試験への参加を任意で同意した症例
- 2) 20 歳以上
- 3) アタザナビル(リトナビル併用)を含む抗 HIV 療法を 12 ヶ月以上継続している症例
- 4) アタザナビル(リトナビル併用)を開始する前の総ビリルビン値が正常範囲内であった症例
- 5) アタザナビル(リトナビル併用)の服用によって総ビリルビン値が 2.0mg/dl 以上になった症例^{※1}
- 6) 登録前の直近(15 週以内)の HIV-RNA 量が検出限界以下で、今後 6 ヶ月以上現在の治療薬が継続できるとみこまれる症例

7) 1日3回のウルソデオキシコール酸を3ヶ月間、確実に服薬できると見込まれる症例

※¹ アタザナビル投与開始から24週以降の検査値のうち、登録前直近3回の平均値

0.4 研究方法

本研究は、アタザナビル(リトナビル併用)を含む抗 HIV 療法による高ビリルビン血症に対する、ウルソデオキシコール酸の有用性、安全性を決定するための、多施設共同、単群、非ランダム化、非盲検、非対照、探索的研究である。

本研究は3つの時期で構成される。ウルソデオキシコール酸投与前の時期(ウルソ投与前)、ウルソデオキシコール酸投与期(ウルソ投与中)、ウルソデオキシコール酸投与中止後の観察期(ウルソ投与終了後)、である。

1) ウルソデオキシコール酸投与前の時期(ウルソ投与前)

参加同意が得られた時点から遡って3回の血液検査値を調査し、総ビリルビン値の平均が2mg/dl以上であることを確認する。ウルソデオキシコール酸を開始する前に、アタザナビルの血中濃度を測定するための採血を実施する。尚、この血中アタザナビル濃度の測定は、内服後6時間以後の症例全員に実施する。

2) ウルソデオキシコール酸の投与と観察(ウルソ投与中)

ウルソデオキシコール酸 600mg/日(分3)を12週間投与する。ウルソデオキシコール酸投与中は4週毎に3回、総ビリルビン値、HIV 治療への影響(CD4細胞数、HIV-RNA量)、有害事象発現の有無等を観察する。ウルソデオキシコール酸内服開始後4週目に、1)で血中アタザナビル濃度測定を実施した患者においては、再度、血中アタザナビル濃度測定のための採血を実施する。

3) ウルソデオキシコール酸投与終了後の観察(ウルソ投与終了後)

ウルソデオキシコール酸投与終了後、4週毎に3回、総ビリルビン値、HIV 治療への影響(CD4細胞数、HIV-RNA量)、有害事象発現の有無等を観察する。

0.5 予定登録数と実施予定期間

予定登録数:25例

(予定組み入れ数は、国際医療センター15例、名古屋医療センター5例、大阪医療センター5例とする)

追跡期間 :登録後6ヶ月

登録期間 :2007年10月1日~2008年7月31日

総研究期間:2007年10月1日~2009年3月31日

0.6 問い合わせ先

適格基準、治療変更など臨床的判断を要するもの

研究事務局:立川夏夫

国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター

登録手順・症例報告票記入など

データセンター:高野操、小形幹子、伊藤将子

国立国際医療センター エイズ・治療研究開発センター

重篤な有害事象発生時

研究代表者:安岡 彰

長崎大学医学部・歯学部附属病院感染制御教育センター

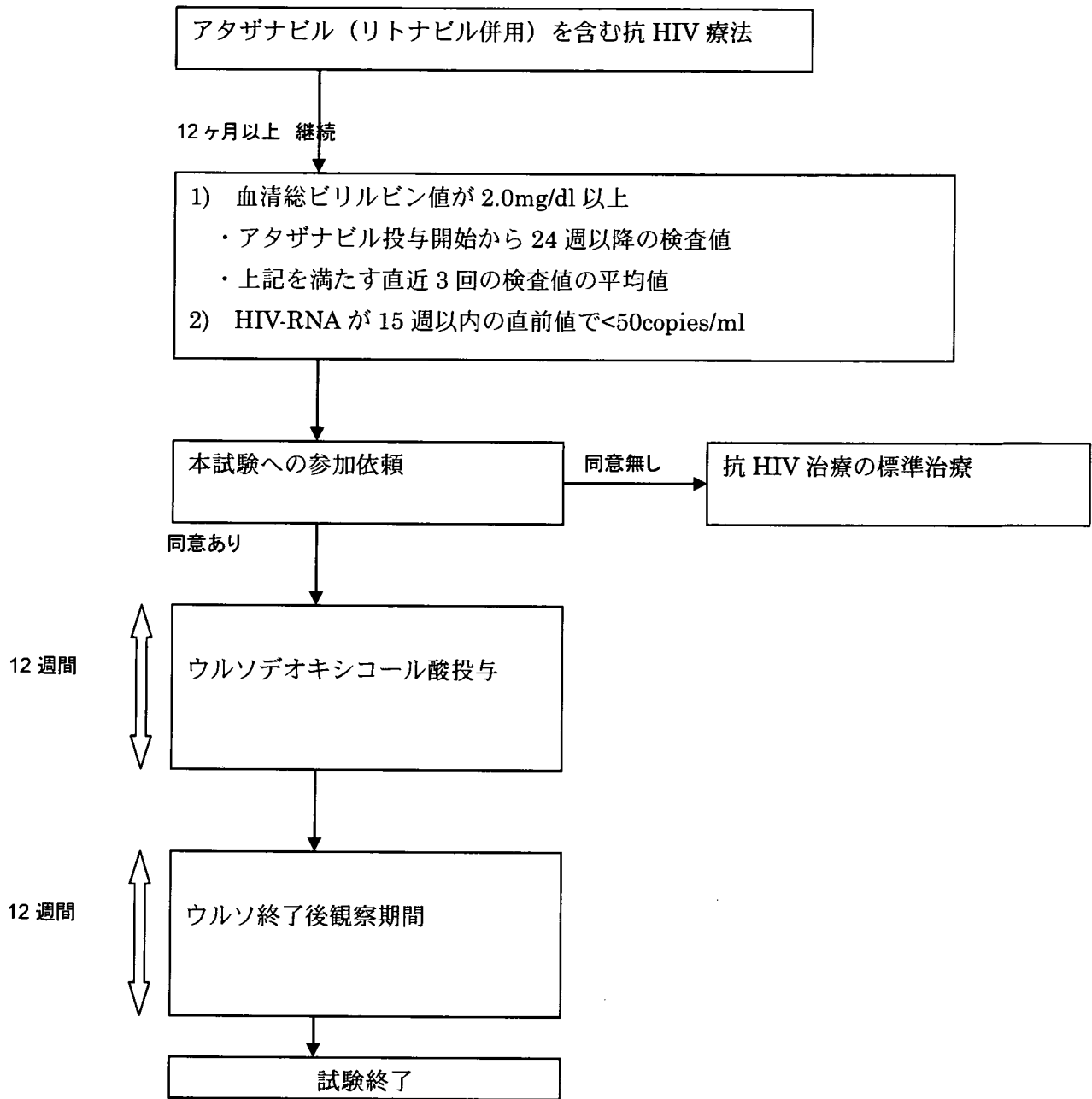
0.7 本研究にかかる費用

本研究は、厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HAART の長期的副作用対策・長期予後に関する研究」の研究費によって遂行されるものである。本研究に関わる費用のうち、通常の診療の範囲を超える部分(本試験で投与されるウルソデオキシコール酸の供給およびアタザナビル薬剤血中濃度測定)については、上記の研究費を充てる。受診時の血液・生化学検査は通常受診に伴う検査であることから、健康保険の範囲内で施行する。

0.8 臨床試験中に健康障害が生じた場合

臨床試験中に健康障害が生じた場合には、本試験のために担当医が加入する賠償保険にて補償を行う。賠償保険の加入費用は、本研究費である、厚生労働省科学研究費補助金より支給する。

0.9 研究の流れ



3. 目的および概要

アタザナビル(リトナビル併用)を含んだ抗 HIV 療法中に発現する無症候性高ビリルビン血症に対して、HIV 感染症が安定している症例にウルソデオキシコール酸を投与して、高ビリルビン血症の改善がみとめられること、およびウルソデオキシコール酸を投与することの安全性とともに、抗 HIV 治療に対する影響の有無を明らかにする。

1.1 研究の主目的

アタザナビル(リトナビル併用)を含んだ抗 HIV 療法中に発現する無症候性高ビリルビン血症に対して、ウルソデオキシコール酸を投与して、高ビリルビン血症が有意に低下するかどうか。

1.2 研究の副次的目的

- 1) アタザナビル(リトナビル併用)を含んだ抗 HIV 療法中に発現する無症候性高ビリルビン血症が、ウルソデオキシコール酸投与にてどの程度低下するか。
- 2) 抗 HIV 治療への影響の確認
 - ・ ウルソデオキシコール酸投与による HIV-RNA 量の推移
 - ・ ウルソデオキシコール酸投与前後でのアタザナビル薬剤血中濃度の変化
- 3) アタザナビル(リトナビル併用)を含む抗 HIV 療法とウルソデオキシコール酸 600mg/日の併用投与に伴う有害事象出現の頻度の確認

4. 背景と試験計画の根拠

2.1 本試験の背景

硫酸アタザナビル(レイアタツカプセル[®])は1日1回の投与が可能なプロテアーゼ阻害薬で、高脂血症などの代謝系の副作用も少なく、DHHS ガイドラインでの奨励される薬剤のひとつになっている。本剤を服用すると、UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ(UGT)阻害により、血中総ビリルビンが上昇することが知られている。無症候性で有害性はないとされるが、薬剤添付書の「使用上の注意」では、血清総ビリルビン値の正常範囲の上限より5倍を超える上昇が認められた患者での長期的な安全性は確立されていない。また、ビリルビン上昇による黄疸・黄疸眼があらわれ、患者の美容上の観点より、本剤の選択・継続を躊躇する患者も見受けられる。

HIV 感染症では治療開始基準に至った場合、核酸系逆転写酵素阻害剤(NRTI)2剤とプロテアーゼ阻害剤(PI)または非核酸系逆転写酵素阻害剤(NNRTI)から選択したキードラッグを組み合わせる HAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy) が標準治療であるが、ウイルスを抑制して免疫能の回復を図るためには長期にわたる服薬が必要である。服薬継続には患者のアドヒアランスが重要であるが、服薬方法の煩雑性や薬の毒性により服薬が中断され、耐性ウイルスの出現や治療失敗に至るケースも少なくない。

アタザナビルは、1日1回の服薬で治療効果が得られる数少ない抗 HIV 薬であり、服薬アドヒアランス向上と共に患者 QOL の向上も期待されている薬剤である。アタザナビルによる高ビリルビン血症が改善され、アタザナビルを継続使用できることは、HIV 治療にとって重要である。

2.2 高ビリルビン血症への対処の現状

アタザナビルを含んだ抗 HIV 療法による無症候性高ビリルビン血症においては、薬剤を中止する他、回復する方法は現在存在しない。

2.3 治療計画設定の根拠

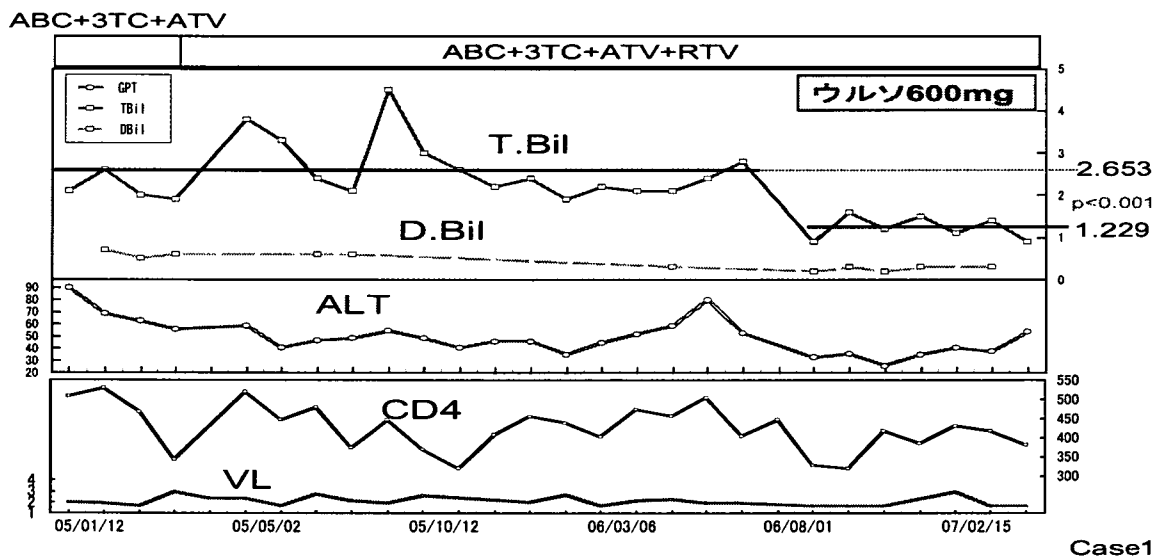
高ビリルビン血症を伴う疾患として、肝炎や肝硬変、肝癌、胆石症などの胆道閉塞疾患がある。これらの疾患に伴う高ビリルビン血症では、原因疾患に対する治療が行われる。しかし、アタザナビルによる無症候性高ビリルビン血症は、アタザナビルを中止によってのみ、ビリルビン値が回復される。

われわれは、アタザナビルを含めた抗HIV療法で、HIV感染症が安定している状態にある患者にウルソデオキシコール酸の投与を開始し、明らかな血清ビリルビン値の低下を認めた症例を経験した。このことから本剤がアタザナビルによる無症候性高ビリルビン血症を改善できる可能性が示唆され、解決策のひとつとなると考えた。

実際の治療現場において慢性C型肝炎を合併し、HIV感染症に対してアタザナビル(リトナビル併用)が使用された症例の経過を図1に示す。この症例は慢性肝炎に伴う肝酵素上昇が認められていた。更にアタザナビル(リトナビル併用)による高ビリルビン血症が存在していた。この症例に対して慢性肝炎の治療としてウルソデオキシコール酸(図1ウルソに相当)が処方された。このウルソデオキシコール酸開始後に高ビリルビン血症の改善が認められた。以後同様の経過を数例経験した。

以上の経験より、今回の臨床研究が計画されることとなった。

図1



2.4 試験デザイン

2.4.1 試験デザイン

本試験は、アタザナビル(リトナビル併用)(ノーピアソフトカプセル[®]、以下リトナビル)を含んだ抗 HIV 療法による無症候性高ビリルビン血症例におけるウルソデオキシコール酸の有効性、安全性ならびに抗 HIV 治療への影響を明らかにするための、多施設共同、単群、非ランダム化、非盲検、非対照、探索的研究である。尚、HIV 治療のガイドラインに従いアタザナビルはリトナビルを併用する。

2.4.2 対象

- 1) 本臨床試験への参加を任意で同意した症例
- 2) 20 歳以上
- 3) アタザナビル(リトナビル併用)を含む抗 HIV 療法を 12 ヶ月以上継続している症例
- 4) アタザナビル(リトナビル併用)を開始する前の総ビリルビン値が正常範囲内であった症例
- 5) アタザナビル(リトナビル併用)の服用によって総ビリルビン値が 2.0mg/dl 以上になった症例^{※1}
- 6) 登録前の直近(15 週以内)の HIV-RNA 量が検出限界以下で、今後 6 ヶ月以上現在の治療薬が継続できるとみこまれる症例
- 7) 1 日 3 回のウルソデオキシコール酸を 12 週間、確実に服薬できると見込まれる症例

※1 アタザナビル投与開始から 24 週以降の検査値のうち、登録前直近 3 回の平均値

2.4.3 治療計画

1) ウルソデオキシコール酸投与前の時期(ウルソ投与前)

参加同意が得られた時点から遡って 3 回の血液検査値を調査し、総ビリルビン値の平均が 2mg/dl 以上であることを確認する。ウルソデオキシコール酸を開始する前に、アタザナビルの血中濃度を測定するための採血を実施する。この時、アタザナビル内服後の時間を記録する。尚、この血中アタザナビル濃度を測定は、内服後 6 時間以後の症例全員に実施する。

2) ウルソデオキシコール酸の投与と観察(ウルソ投与中)

本試験登録後 6 週以内に、ウルソデオキシコール酸 600mg/日(分 3)を開始し、12 週間投与する。ウルソデオキシコール酸投与中は 4 週毎に 3 回、総ビリルビン値、HIV 治療への影響(CD4 細胞数、HIV-RNA 量)、有害事象発現の有無等を観察する。ウルソデオキシコール酸内服開始後 4 週目に、1)で血中アタザナビル濃度測定を実施した患者においては、再度、血中アタザナビル濃度測定のための採血を実施する。採血のタイミングはウルソデオキシコール酸を内服していない状態で採血した条件と等しくして採血する。この時、極端に日常生活のリズムに変化なく、食生活にも極端な変化なく、併用薬剤にも変更なく、最終アタザナビル内服後からの時間がほぼ等しい(±2 時間)条件で採血する。

3)ウルソデオキシコール酸投与終了後の観察(ウルソ投与終了後)

ウルソデオキシコール酸投与終了後、4週毎に3回、総ビリルビン値、HIV治療への影響(CD4細胞数、HIV-RNA量)、有害事象発現の有無等を観察する。

2.5 試験参加に伴って予想される利益と危険(不利益)の要約

本試験に用いられるウルソデオキシコール酸(ウルソ[®]、以下ウルソデオキシコール酸)は、慢性肝炎の改善、胆石の利胆、慢性腸疾患による消化不良などに対して広く用いられ、安全性が確立された薬剤である。主な副作用は、下痢 176件(2.71%)、掻痒 25件(0.38%)、腹痛 24件(0.37%)、悪心 23件(0.35%)、発疹 21件(0.32%)、便秘 20件(0.31%)、AST上昇 8件(0.12%)、ALT上昇 8件(0.12%)などで、重大な副作用としては間質性肺炎があげられているが、その頻度は不明である。

試験に参加することで、通常の抗HIV療法よりも服薬の回数および錠数が増加し、また本剤による上記の消化器症状が発現する可能性がある。

一方、本剤の服用により総ビリルビン値の低下が期待され、顔面や眼球結膜の黄疸が低減することが期待される。

2.6 本試験の意義

本試験におけるアタザナビルによる無症候性高ビリルビン血症へのウルソデオキシコール酸の有用性、安全性、抗HIV治療への影響が明らかになれば、アタザナビルの継続投与の可能なケースが増えると予想される。使用できる薬剤に限界がある抗HIV療法において、この試験は大きな意義を持つものと考えられる。

2.7 付随研究と他の臨床試験への参加

2.7.1 付随研究

本臨床試験に付随する他の研究計画はない。

2.7.2 他の臨床試験への参加

本試験期間中、本試験の参加者は他の臨床試験には参加しないこととする。

3. 患者選択基準

以下の適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

3.1 適格基準

- 1) 本臨床試験への参加を任意で同意した症例
- 2) 20 歳以上
- 3) アタザナビル(リトナビル併用)を含む抗 HIV 療法を 12 ヶ月以上継続している症例
- 4) アタザナビル(リトナビル併用)を開始する前の総ビリルビン値が正常範囲内であった症例
- 5) アタザナビル(リトナビル併用)の服用によって総ビリルビン値が 2.0mg/dl 以上になった症例^{※1}
- 6) 登録前の直近(15 週以内)の HIV-RNA 量が検出限界以下で、今後 6 ヶ月以上現在の治療薬が継続できるとみこまれる症例
- 7) 1 日 3 回のウルソデオキシコール酸を 12 週間、確実に服薬できると見込まれる症例

※1 アタザナビル投与開始から 24 週以降の検査値のうち、登録前直近 3 回の平均値

3.2 除外基準

- 1) パフォーマンススコアが 70%未満である症例
- 2) AST、ALT が正常上限の 2.5 倍以上である症例
- 3) クレアチニンが 1.5mg/dl 以上である症例
- 4) 劇症肝炎、慢性活動性肝炎、肝硬変の症例
- 5) 完全胆道閉塞がある症例
- 6) 胆管に胆石がある症例
- 7) 重篤な腎疾患がある症例
- 8) 消化性潰瘍がある症例
- 9) HIV 感染症以外の重篤な疾患の合併がある症例
- 10) 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性がある女性

4. 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>)

4.1 試験薬剤

本試験では、アタザナビル/リトナビルを含む抗 HIV 薬を内服している症例に対し、デオキシコール酸(ウルソ[®])、リトナビル(ノービアソフトカプセル[®])を使用する。

(1)ウルソデオキシコール酸

製品名:ウルソ[®]錠 100mg

販売会社:三菱ウェルファーマ株式会社

略号:UDCA

成分、含有量、剤形:1錠中にウルソデオキシコール酸 100mg 含有する白色・素錠

識別コード:㊞ 235

薬価:14.30 円/錠(1日量で 85.8 円に相当する。)

(2)硫酸アタザナビル

製品名:レイアタツ[®]カプセル 150mg

販売会社:ブリストル・マイヤーズ株式会社

略号:ATV

成分、含有量、剤形:1カプセル中、アタザナビル 150mg を含有する 1号カプセル

識別コード:①BMS150mg(白色字)、3624(青色字)

薬価:568.70 円/カプセル

(3)リトナビルカプセル

製品名:ノービア[®]ソフトカプセル 100mg

販売会社: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

成分、含有量、剤形: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

4.2 用法・用量

ウルソデオキシコール酸(ウルソ[®])は 1 日 600mg、硫酸アタザナビル(レイアタツツカプセル[®])は 1 日 300mg、リトナビル(ノービアソフトカプセル[®])は 1 日 100mg とする。

ウルソデオキシコール酸の投与量に関しては記述すべきことがある。本来ウルソデオキシコール酸には「慢性肝疾患における肝機能の改善」という保険適応がある。本研究も「アタザナビルに伴う慢性肝疾患(即ち高ビリルビン血症)における肝機能の改善」と位置づけることは可能である。しかしこの際の 1 日使用量は 150mg である。数例の経験からは 1 日 150mg では高ビリルビン血症の改善は弱いのもであった。1 日使用量は 600mg に増量後に高ビリルビン血症の強い改善が認められている。このため今回の臨床研究において、ウルソデオキシコール酸の 1 日使用量は 600mg(分 3)とする。尚、ウルソデオキシコール酸の 1 日使用量 600mg が保険として認められている疾患は「外殻石灰化を認めないコレステロール系胆石の溶解」と「原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善」と「C 型慢性肝疾患における肝機能の改善」である。尚、ウルソ錠 100mg の価格は 14.3 円であり 1 日量で 85.8 円に相当する。

4.3 併用禁忌薬・併用注意薬

4.3.1 併用禁忌薬

4.3.1.1.

ウルソデオキシコール酸(ウルソ[®])の併用禁忌薬はない(添付文書より)。

4.3.1.2.

硫酸アタザナビル(レイアタツツカプセル[®])の併用禁忌薬は以下である(添付文書より)。

①薬剤名等:リファンピシン(アプテシン, リファジン, リマクタン等)

臨床症状・措置方法:本剤の血中濃度が低下し, 本剤の効果が減弱するおそれがある。

機序・危険因子:リファンピシンがチトクローム P450(CYP3A4)を誘導することによる。

②薬剤名等:塩酸イリノテカン

臨床症状・措置方法:塩酸イリノテカンの副作用を増強することがある。

機序・危険因子:本剤の UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ(UGT)阻害によりイリノテカンの代謝が抑制されるおそれがある。

③薬剤名等:ミダゾラム(ドルミカム)、トリアゾラム(ハルシオン等)

臨床症状・措置方法:これらの薬剤の代謝が抑制され, 重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象(持続的又は過度の鎮静, 呼吸抑制等)が起こる可能性がある。

機序・危険因子:チトクローム P450(CYP3A4)に対する競合による。

④薬剤名等:塩酸ペプリジル(ペプリコール)

臨床症状・措置方法:重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。

機序・危険因子:チトクローム P450(CYP3A4)に対する競合による。

⑤薬剤名等：酒石酸エルゴタミン(カフェルゴット等)、メシル酸ジヒドロエルゴタミン(ジヒデルゴット等)、マレイン酸エルゴメトリン(エルゴメトリン F)、マレイン酸メチルエルゴメトリン(メテルギン等)

臨床症状・措置方法：これらの薬剤の代謝が抑制され、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象(末梢血管収縮、四肢の虚血等)を特徴とする急性の毒性作用が起こる可能性がある。

機序・危険因子：チトクローム P450(CYP3A4)に対する競合による。

⑥薬剤名等：シサプリド(アセナリン等)、ピモジド(オーラップ)

臨床症状・措置方法：これらの薬剤の代謝が抑制され、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象(不整脈等)が起こる可能性がある。

機序・危険因子：チトクローム P450(CYP3A4)に対する競合による。

⑦薬剤名等：シンバスタチン(リポバス等)

臨床症状・措置方法：シンバスタチンの代謝が抑制され、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象(横紋筋融解症を含むミオパシー等)が起こる可能性がある。

機序・危険因子：チトクローム P450(CYP3A4)に対する競合による。

⑧薬剤名等：インジナビル

臨床症状・措置方法：本剤とインジナビルともに非抱合型高ビリルビン血症が関連している。現在、この併用に関する試験は行われていないので、インジナビルとの併用は推奨されない。

機序・危険因子：チトクローム P450(CYP3A4)に対する競合による。

⑨薬剤名等：プロトンポンプ阻害剤、オメプラゾール等

臨床症状・措置方法：本剤とこれら薬剤の併用により、血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。

機序・危険因子：本剤の溶解性が pH に依存することから、胃酸分泌抑制により本剤の吸収が抑制されるおそれがある。

4.3.1.3

リトナビル(ノーピアソフトカプセル®)の併用禁忌薬は以下である(添付文書より)。

①薬剤名等：硫酸キニジン(硫酸キニジン)

臨床症状・措置方法：不整脈、血液障害、痙攣等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。

機序・危険因子：本剤のチトクローム P450 に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの薬剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。

②薬剤名等：塩酸ベプリジル (ベプリコール等)

臨床症状・措置方法：不整脈、血液障害、痙攣等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性があるので併用しないこと。

機序・危険因子：本剤のチトクローム P450 に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの薬剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。

③薬剤名等:酢酸フレカイニド (タンボコール)

臨床症状・措置方法:不整脈、血液障害、痙攣等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性があるので併用しないこと。

機序・危険因子:本剤のチトクローム P450 に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの薬剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。

④薬剤名等:塩酸プロパフェノン (プロノン)

臨床症状・措置方法:不整脈、血液障害、痙攣等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性があるので併用しないこと。

機序・危険因子:本剤のチトクローム P450 に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの薬剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。

⑤薬剤名等:塩酸アミオダロン (アンカロン)

臨床症状・措置方法:不整脈、血液障害、痙攣等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性があるので併用しないこと。

機序・危険因子:本剤のチトクローム P450 に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの薬剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。

⑥薬剤名等:ピモジド (オーラップ)

臨床症状・措置方法:不整脈、血液障害、痙攣等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性があるので併用しないこと。

機序・危険因子:本剤のチトクローム P450 に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの薬剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。

⑦薬剤名等:ピロキシカム (フェルデン等)

臨床症状・措置方法:不整脈、血液障害、痙攣等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性があるので併用しないこと。

機序・危険因子:本剤のチトクローム P450 に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの薬剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。

⑧薬剤名等:アンピロキシカム (フルカム)

臨床症状・措置方法:不整脈、血液障害、痙攣等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性があるので併用しないこと。

機序・危険因子:本剤のチトクローム P450 に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの薬剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。

⑨薬剤名等:酒石酸エルゴタミン (カフェルゴット等)

臨床症状・措置方法:不整脈、血液障害、痙攣等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性があるので併用しないこと。

機序・危険因子:本剤のチトクローム P450 に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの薬剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。

⑩薬剤名等:メシル酸ジヒドロエルゴタミン (ジヒデルゴット等)

臨床症状・措置方法:不整脈、血液障害、痙攣等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性があるので併用しないこと。