

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、施設研究責任者は研究事務局・研究代表者に報告する。有害事象のグレードに関しては、添付資料の「有害事象表」を用いて判定する。報告に際しては有害事象報告票(CRF-4)を使用する。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。

- ・投与開始後 30 日以内の全ての死亡
- ・予期されないグレード 4 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。

- ・予期されるグレード 4 の有害事象
- ・予期されないグレード 2、グレード 3 の有害事象
 - 「8.2 予期される有害反応」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、グレード 3 相当の有害事象
- ・永続的または顕著な障害
- ・その他重大な医学的事象

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「死亡報告票」(CRF-5)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。

急送報告の 1 次・2 次報告手順は、次のページに記載している。

急送報告の手順

1 次報告: 施設研究責任者は有害事象発生を知ってから、72 時間以内に「有害事象報告票(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)と電話連絡を行う。TEL&FAX: 03-5273-6483

2 次報告: さらに施設研究責任者は「有害事象報告票(急送 2 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)。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。

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

施設研究責任者から報告を受けた研究代表者は、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の緊急連絡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、同時に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の妥当性についての審査を依頼する。その際、施設から送付された「有害事象報告票: CRF-4」に研究代表者としての検討結果や対策(試験の続行・中止の判断を含む)等を含める。また、30 日以内の死亡、31 日以降の死亡のうち治療関連死と判断されるもの、および重篤な有害事象については、個々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 主目的の効果判定

個々の症例における、ウルソデオキシコール酸投与前、ウルソデオキシコール酸投与中、ウルソデオキシコール酸投与終了後の総ビリルビン値を用いて判定を行う。ウルソデオキシコール酸投与中の総ビリルビン値が有意に低下していた場合を「有効」と判定する。その有効の割合が、60%以上であればウルソデオキシコール酸併用がアタザナビルによる高ビリルビン血症に対して「有用性がある」と判定する。

12.2 解析対象集団の定義

12.2.1 全登録例

「6.1 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く集団を「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。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」は全適格例に含める。

12.2.3 治療例、準治療例、脱落例

全登録例のうち、投与されたウルソデオキシコール酸の服薬率が 90%以上の症例を「治療例」とする。50%～90%未満の症例を「準治療例」、50%未満の症例を「脱落例」とする。服薬率の確認は、「16.2 ウルソデオキシコール酸の供給」に記載している、ウルソデオキシコール酸の「回収後の PTP シート」を用いて行う。「準治療例」と「脱落例」を効果判定および安全性の解析から除外するかどうかは、解析時に判断を行う。

12.2.4 本研究への参加に同意後にそれを撤回した症例の扱い

この場合、この症例は、組み入れ症例数には加え(intent-to-treat 解析)、参加期間中の副作用データは、解析対象とする。参加中止後のデータは、記録せず以後の解析には一切用いない。

12.3 エンドポイントの定義

主たるエンドポイントは、ウルソデオキシコール酸投与中の総ビリルビン値の有意な低下。

二次的エンドポイントは、下記に記載する。

- ウルソデオキシコール酸投与による総ビリルビン値の変動
- 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
- 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による CD4 細胞数の推移
- アタザナビル/リトナビルを含む抗 HIV 療法とウルソデオキシコール酸 600mg/日の併用に伴う有害事象の内容と出現の頻度

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

個々の症例における、ウルソデオキシコール酸投与前、ウルソデオキシコール酸投与中、ウルソデオキシコール酸投与終了後の3点の総ビリルビン値を用いて、統計的処理を行う。ウルソデオキシコール酸投与中の総ビリルビン値が有意に低下していた場合を「有効」とする。その有効率の判定が、60%以上であれば「有用性がある」と判定する。

13.2 二次的エンドポイントの解析

ウルソデオキシコール酸投与前、投与中、投与後の下記のデータを適切な方法で統計的処理を行う。

- ウルソデオキシコール酸投与による総ビリルビン値の変動
- 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
- アタザナビル/リトナビルを含む抗 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の内容と出現の頻度

13.3 予定登録数

この仮説を証明するための症例数は、有効率を50%と仮定すると、有意水準5%（片側検定）、検出力90%とした場合最低51例必要である。有効率を60%と仮定すると最低23例、有効率を80%と仮定すると最低8例必要である。本試験においては、有効率を60%と仮定し、予定登録数を25例と設定した。

13.4 中間解析と試験の早期中止

13.4.1 中間解析

13例が終了した時点で中間解析を行う。その結果有効率が80%以上の場合においても、以降の試験継続に関しては効果・安全性評価委員会で判定する。原則、中間解析中も登録は中止しない。

13.4.2 「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は、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される。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」または「プロトコール改訂願」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・安全性評価委員長の指示に従う。

13.5 症例数が確保できない場合

本試験は、1年間で25例の症例の登録を予定している。1年を経過した時点で症例数が確保できない場合、効果・安全評価委員会において継続の可否を検討する。

13.6 最終解析

登録期間終了後、データ固定が完了した後に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会に提出する。

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、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機関審査委員会(IRB)または倫理委員会(EC)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. 本研究が臨床試験であること
2. 本臨床試験が厚生労働省科学研究費補助金により実施されること
3. 臨床試験の背景と目的
4. 治療の内容
5. 治療により期待される効果と副作用
6. 受診頻度
7. アタザナピルの血中濃度測定を行うこと
8. 臨床試験参加前の臨床データを利用すること
9. 血中濃度測定とウルソデオキシコール酸供給以外の費用は保険制度に従った自己負担があること
10. 臨床試験中に生じた健康障害は、担当医が加入する賠償保険にて補償を行うこと
11. 臨床試験に参加しない場合でも不利益を受けないこと
12. 臨床試験への参加に同意した後でも随時これを撤回できること
13. 第三者による病歴の直接閲覧の可能性
14. 質問の自由

14.2.2 同意

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の IRB/EC 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、同意を得た日付を記載し、医師、患者各々が署名する。同意文書は1部コピーし、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、第三者が当該施設の職員やデ

データベースへの不正アクセスを介さずに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。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、個人情報保護のため最大限の努力を払う。個人情報保護法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 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 試験参加開始時の承認

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 承認文書原本は各施設で、試験実施計画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」とする。また、プロトコール内容の変更に該当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、または試験の一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の EC または 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、かつ試験の一次エンドポイントにも関連しないプロトコルの変更。効果・安全性評価委員長の承認を要する。施設ECまたはIRBの審査承認については各施設の取り決めに従う。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ルの補足説明である。臨床試験審査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 プロトコル改正・改訂時の施設 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、各施設で、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。

15. モニタリング

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、原則として月1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) 適格性:不適格例・不適格の可能性のある症例・施設
- 3) プロトコール治療中の症例、中止症例、中止理由
- 4) 治療前背景因子
- 5) 重篤な有害事象
- 6) 有害事象・有害反応
- 7) プロトコール逸脱
- 8) その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

15.1.2 有害事象の許容範囲

アタザナビルでは、無症候性の高ビリルビン血症が約半数で報告されている。総ビリルビン値に関しては、施設正常値上限の5倍以上になった場合を除き、自覚症状やALTの上昇がないこと等を確認した上で投与が可能な範囲であれば、重大な有害事象としない(総ビリルビン値については各施設の測定値で判定する)。

15.1.3 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。特に、ウルソデオキシコール酸の投与に関しては、「登録完了票」に記載されている「登録番号」を確認した後に、投与を開始すること。「登録完了票」の送付以前や「登録番号」の未確認時点の内服開始は、プロトコルの逸脱例とみなされる。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ルからの逸脱。事前に設定された許容範囲内の逸脱はモニタリングレポートに掲載しなくてもよい。

原則として以下の項目に該当するプロトコ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

15.2 施設訪問モニタリング

研究の科学性・倫理的な質の向上を目的に、試験終了時に全施設で施設訪問モニタリング (on site monitoring)を実施する。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。施設訪問モニタリングは、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 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
- ・ プロトコル逸脱の有無
- ・ 患者ファイルの保管状況

16. 特記事項

16.1 患者の費用負担

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(ブリストル・マイヤーズ株式会社)の薬剤血中濃度)については、厚生労働省科学研究費「HAART の長期的副作用対策・長期予後に関する研究」の研究費を充てる。受診時の血液・生化学検査は通常の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。

16.2 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。

16.3 ウルソデオキシコール酸の供給と管理方法

ウルソデオキシコール酸の購入費は、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」の研究費において充てられる。

ウルソデオキシコール酸は研究事務局から以下の状態で各施設へ供給される。

- ・ウルソデオキシコール酸 28 日分が 1 箱にセットされ、1 人の参加者に対して 3 箱分が研究事務局より供給される。
- ・事務局より各施設に供給される際に、薬剤の入った箱には予め「本試験名」「薬剤名」が記載されたシールが貼られ、封がされている。各施設では、本試験登録後、事務局より受け取った参加者コードを箱に記載する。
- ・4 週間毎の受診時に担当医が参加者に 1 箱ずつ手渡す。
- ・4 週間後の受診時には、薬剤が入っていた箱と一緒に PTP シートを必ず回収する。この手順を 3 回繰り返して、参加者にウルソデオキシコール酸を供給する。研究事務局は試験終了時に行われる施設モニタリングの際に、薬剤の入っていた箱と、残薬を回収する。

16.4 起こりうる利益の衝突

主任研究者においてはアタザナビル(ブリストル・マイヤーズ株式会社)、リトナビル(大日本製薬株式会社)、ウルソデオキシコール酸(三菱ウェルファーマ株式会社)からの研究費受託はなく、本試験の計画・実施・報告において、試験の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような「利害の衝突」は存在しない。また試験の実施が被験者の権利・利益を損ねることはないことを確認する。

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

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

17.2 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

17.3 参加施設(施設コード)・研究責任者

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

*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

*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

潟永博之 国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター

石塚直樹 国立国際医療センター 地域保健医療研究部

*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。

17.5 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 血液内科・膠原病内科・感染免疫診療部

効果・安全性評価委員会委員

木村 哲 東京逓信病院

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

白阪琢磨	国立病院機構大阪医療センター HIV/AIDS 先端医療センター
濱口元洋	国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター
奥村直哉	国立病院機構名古屋医療センター 薬剤部
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
鳴河宗聡	富山大学附属病院 感染症治療部
吉野宗宏	国立病院機構大阪医療センター 薬剤科
吉野信次	国立国際医療センター 薬剤部
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
*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
*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 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
	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
	小形幹子	国立国際医療センター ACC
CRF 作成	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

17.7 プロトコール作成

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
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
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
高野 操	国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター
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

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の結果は、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)発表は、臨床試験審査運営委員会およびデータセンター長の了承を経ることができる。

原則として、研究結果の主たる公表論文の著者は研究代表者を筆頭とし、以下、研究事務局と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)、とする。それ以外は、論文の投稿規定に従って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、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できる。発表者は研究代表者が臨床試験審査運営委員会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. DHHS, http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/adult/AA_102904.pdf (治療ガイドライン)
2. Fedorowski T, et al. Metabolism of ursodeoxycholic acid in man. *Gastroenterology*. 1977 Nov;73(5):1131-7.
3. 戸田安士 他: 基礎と臨床,10,103(1976)
4. 宮地一馬 他: 臨床と研究,53,1395(1976)
5. 芦沢真六 他: 医学のあゆみ,101,922(1977)
6. 戸田剛太郎 他: 肝胆膵,37,443(1998)
7. Sanne I, et al. Results of a phase 2 clinical trial at 48 weeks (A1424-007): a dose-ranging, safety, and efficacy comparative trial of atazanavir at three doses in combination with didanosine and stavudine in antiretroviral-naive subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003 Jan 1;32(1):18-29.
8. Wood R, et al. Long-term efficacy and safety of atazanavir with stavudine and lamivudine in patients previously treated with nelfinavir or atazanavir. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004 Jun 1;36(2):684-92.
9. Kempf DJ, et al. Practical preclinical model for assessing the potential for unconjugated hyperbilirubinemia produced by human immunodeficiency virus protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Feb;50(2):762-4.
10. Rodriguez Novoa S, et al. Plasma levels of atazanavir and the risk of hyperbilirubinemia are predicted by the 3435C→T polymorphism at the multidrug resistance gene 1. *Clin Infect Dis*. 2006 Jan 15;42(2):291-5. Epub 2005 Dec 8.

ニューモシスチス肺炎治療での減量治療法の検討

分担研究者：

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 医療情報室長）

1. 研究目的

HAART時代においてもニューモシスチス肺炎は最も頻度の高い重要な日和見感染症である。治療の第1選択はST合剤（sulfamethoxazole/trimethoprim）であるが、治療中断率は約70%に上り、その原因は副作用である。「ST合剤の治療量を減量することでST合剤に伴う副作用が低下するか」ということが研究目的である。

2. 研究方法

臨床試験であり倫理委員会の承認が必要である。Trimethoprim換算で本来のガイドライン15mg/kg/日から10mg/kg/日を試みることにした。

（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ルの作成が目標であった。しかし減量に関しては、多施設との協議の結果、多施設での了解を得るにはまだevidenceが乏しいとの判断となった。Trimethoprim換算で本来のガイドライン15mg/kg/日から12mg/kg/日の段階を経て、10mg/kg/日を試みる2段階方式とすることとした。初年度でプロトコルを確定した。2年度中にphaseIIとして12mg/kg/日の量で10症例をpilot studyとして開始する。3年度には10mg/kg/日を試みる。

4. 考察

治療中断が多いため、多くの医療者が各人の方法でmodifyしていることが判明した。当研究のようなしっかりとした臨床研究の形での方法の必要性が確認された。

5. 自己評価

1) 達成度について

倫理委員会提出前であり、やや遅れている。次年度にはこの遅れを取り戻す予定である。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

世界中で高い治療中断率が存在するにもかかわらず、改善は試みられていない。世界的にも非常に重要な研究である。

3) 今後の展望について

ニューモシスチスに関して、ST合剤耐性も考慮して研究してゆく。

6. 結論

ST合剤の高い治療中断率に関する臨床研究が開始可能となった。

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

AIDS 悪性リンパ腫の自己末梢血幹細胞移植を併用した salvage 療法の検討

分担研究者：

萩原将太郎（国立国際医療センター血液内科 医長）

研究要旨

HAART 時代における日和見合併症の一つである AIDS 関連悪性リンパ腫の克服を目指した治療法を開発する。従来極めて予後不良とされてきた初回治療不応あるいは再発性 AIDS 悪性リンパ腫に対して強力な化学療法を前処置とした自己末梢血幹細胞移植を実施し予後の改善をめざして治療プロトコルを開発、臨床試験を開始した。

1. 研究目的

AIDS 関連リンパ腫は、HAART 時代における日和見合併症の中で重要かつ難治性の疾患である。特に初回治療不応あるいは再発性の AIDS 関連リンパ腫は極めて予後不良であり、治療方法の確立が喫緊の課題である。我々は過去 2 例の自己末梢血幹細胞移植を用いた難治性再発性 AIDS 関連リンパ腫に対する治療を試み、1 年以上の長期寛解を経験している。初回治療抵抗性および再発性 AIDS 関連リンパ腫に対するサルベージ療法の有効性安全性を検討する。

2. 研究方法

難治性再発性 HIV 関連悪性リンパ腫に対して、改良 ESHAP アリツキシマブによるサルベージ療法を行い、部分寛解以上の治療効果が得られた症例で、MEAM 療法を前処置とした自己末梢血幹細胞移植を行う。Primary endpoint は 2 年生存率。Secondary endpoints は移植後 100 日目の生存率、各治療段階での寛解率、毒性の評価、採取率、生着率、CD4 の数、HIV ウイルス量。

3. 倫理面での配慮

本試験は、ヘルシンキ宣言の精神に基づき、薬事法第 14 条第 3 項及び第 80 条の 2 に規定する基準、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）」、臨床試験に関する倫理指針（2003 年 7 月 30 日、厚生労働省第 255 号）、並びに当該試験実施計画書を遵守して実施する。実施にあたっては施設の規約に基づいて倫理委員会での承認を得た上で実施する。適格例に対して、以下の同意を得る方法に記した方法で懇切丁寧に御説明し、患者本人と、患者が未成年者の場合は加えて親権者の御理解も得たうえで文書による試験参加の同意を得る。

4. 研究結果

2007 年 4 月から 12 月まで 1 名の患者が登録し臨床試験を実施した。初回治療不応例であり、リツキサン併用 ESHAP 療法を施行した。3 コース目の ESHAP 後、病勢増悪のためプロトコルから離脱している。参考であるが、同レジメンをもちいた非登録患者 1 名あり、R-ESHAP3 コース後に放射線療法を実施、その後に MEAM を前処置とした放射線療法を実施し完全寛解を維持している。

これまでの知見より、初回反応不良および再発例の場合、症例登録時に既に全身状態が悪く PS 3 以上であることも多いこと、また R-ESHAP 療法での反応性は良好であるものの再燃しやすく移植に至る前に進行してしまうことも多いことが判明した。そのため、一部プロトコルの変更を余儀なくされた。別紙に示すようにプロトコルの修正を行い国立国際医療センター倫理委員会の承認を得た（資料 3）。

5. 考察

臨床試験登録が開始したばかりでもあり、未だに十分な解析をおこなえる患者数の登録が得られていないが、しかし、登録外症例および過去の症例から R-ESHAP および MEAM 療法による自己末梢血幹細胞移植療法は有用なサルベージ療法と考えられる。今後、さらに登録患者数を増やして検討を進める必要がある。

6. 結論

AIDS 関連悪性リンパ腫の患者数は HAART 導入後も減少せず、実数はむしろ増加傾向にあることから、本研究の遂行による難治性再発性 AIDS 関連悪性リンパ腫に対する治療法の確立が必要である。少数例ながら自己末梢血幹細胞移植を用いたサルベージ療法による生存例を経験しつつある。今後、症例数をさらに増やし、より安全かつ有効な治療法を開発する必要がある。

7. 健康危険情報

該当なし

8. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

9. 研究発表

分担研究者：萩原将太郎

口頭発表

1. 萩原将太郎 AIDS 関連リンパ腫の克服へ向けての取り組み、第21回日本エイズ学会、2007年、広島

資料 3

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

Salvage chemotherapy followed by
AutoSCT for relapsed HIV associated lymphoma
(ASCT101)

難治性再発性 HIV 関連悪性リンパ腫に対するサルベージ療法と
HAART 併用自己末梢血幹細胞移植に関する Phase II 試験

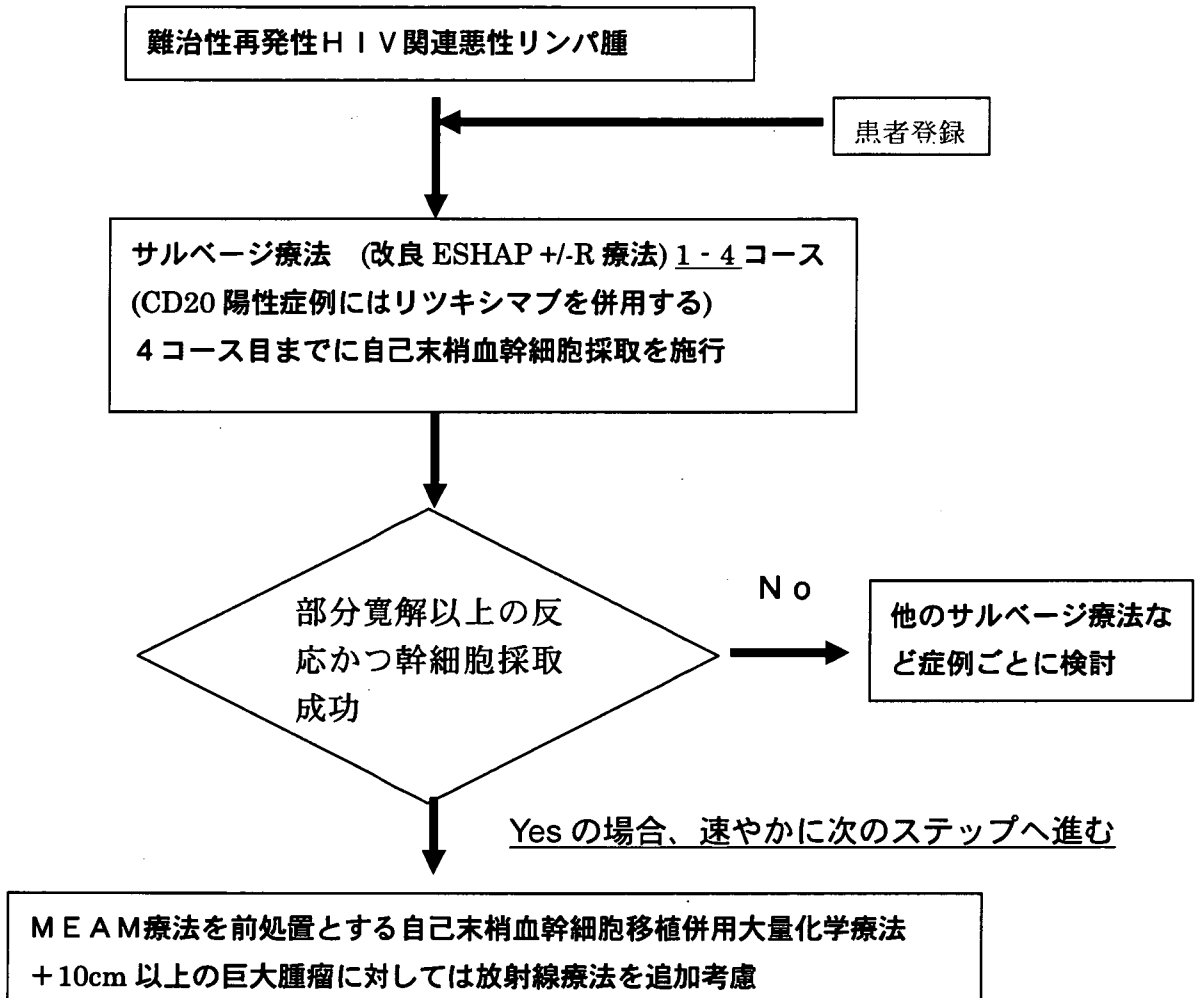
研究実施計画書

研究代表者 萩原将太郎
国立国際医療センター 血液内科

研究事務局 田沼順子
国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

難治性再発性 HIV 関連悪性リンパ腫に対して、改良 ESHAP ± リツキシマブによるサルベージ療法を行い、部分寛解以上の治療効果が得られた症例で自己末梢血幹細胞移植を行う。従来きわめて予後不良とされてきた本疾患に対して長期予後の改善を期待できる。本研究では、この改良 ESHAP ± リツキシマブと引き続いて行う自己末梢血幹細胞移植療法の有効性と安全性について評価を行う。

Primary endpoint は 2 年生存率。

Secondary endpoints は移植後 100 日目の生存率、各治療段階での寛解率、毒性の評価、採取率、生着率、CD4 の数、HIV ウイルス量

0.3. 対象

以下を全て満たすもの