

資料

8. その他 0.1%未満

全身けん怠感、めまい、白血球減少

8.2.2 アタザナビルの有害事象

ウルソデオキシコール酸の併用によりアタザナビルの有害事象が増えることは予見されない。しかし以下に可能性のある有害事象を示す。

8.2.2.1 アタザナビルの副作用等発現状況の概要(添付文書より)

(承認時まで)

〈未治療の HIV 感染患者での試験〉

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。

〈前治療歴のある HIV 感染患者での試験〉

海外において実施された前治療歴のある HIV 感染患者を対象とした臨床第 III 相試験(AI424-043:n=144、-045:n=229)において、安全性の評価を行った。中等度又は高度な副作用はこれら前治療歴のある患者と治療経験のない患者で同等であった。

8.2.2.2 アタザナビルの重大な副作用

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。

資料

8.2.2.3 その他の副作用

1. 全身症状 3%以上
頭痛(14%)、背部痛(6%)、発熱(5%)、疼痛(3%)、疲労(3%)
2. 全身症状 3%未満
アレルギー反応、血管浮腫、無力症、灼熱感、胸痛、異形成、浮腫、脂肪萎縮(顔面)、全身浮腫、熱過敏、感染、けん怠感、蒼白、末梢性浮腫、光線過敏、多汗
3. 循環器 3%未満
心停止、心ブロック、高血圧、心筋炎、動悸、失神、血管拡張
4. 消化器 3%以上
悪心(16%)、腹痛(10%)、嘔吐(8%)、下痢(8%)、アミラーゼ上昇(14%)、リパーゼ上昇(4%)
5. 消化器 3%未満
食欲不振、アフタ性口内炎、大腸炎、便秘、歯痛、消化不良、腹部膨満、食道潰瘍、食道炎、鼓腸、胃炎、胃腸炎、胃腸障害、食欲亢進、口腔内潰瘍形成、膵炎、消化性潰瘍
6. 肝臓 3%以上
黄疸・黄疸眼(8%)、総ビリルビン上昇(47%)、ALT(GPT)上昇(9%)、AST(GOT)上昇(7%)
7. 肝臓 3%未満
無胆汁症、肝炎、肝腫大、肝脾腫大、肝臓細胞障害、脂肪肝
8. 内分泌 3%未満
男性生殖能低下
9. 血液 3%以上
好中球減少(7%)、ヘモグロビン減少(5%)
10. 血液 3%未満
斑状出血、紫斑
11. 代謝・栄養 3%以上
リポジストロフィー(8%)
12. 代謝・栄養 3%未満
野牛肩、脱水、糖尿病、異脂肪血症、痛風、乳酸アシドーシス、リポハイパートロフィー、肥満、体重減少、体重増加
13. 筋骨格 3%以上
関節痛(4%)
14. 筋骨格 3%未満
骨痛、四肢痛、筋萎縮、筋痛、筋無力症、ミオパシー
15. 精神神経系 3%以上
うつ病(8%)、末梢神経障害(8%)、不眠症(3%)、浮動性めまい(3%)
16. 精神神経系 3%未満
異常な夢、歩行異常、激越、健忘、不安、錯乱、痙攣、リブドー減退、情動不安定、幻覚、敵意、運動過多、感覚鈍麻、反射亢進、神経過敏、精神病、睡眠障害、傾眠、自殺企図、ピクピクした動き

資料

17. 呼吸器 3%以上

咳嗽(5%)

18. 呼吸器 3%未満

呼吸困難、しゃっくり、低酸素症

19. 皮膚 3%以上

発疹(10%)

20. 皮膚 3%未満

脱毛症、蜂巣炎、皮膚糸状菌症、皮膚乾燥、湿疹、爪の障害、そう痒症、脂漏、蕁麻疹、水疱性皮膚炎

21. 感覚器 3%未満

耳炎、味覚倒錯、耳鳴

22. 泌尿器・生殖器 3%未満

尿異常、無月経、結晶尿、女性化乳房、血尿、インポテンス、腎結石、腎不全、腎臓痛、月経障害、乏尿、骨盤痛、多尿、蛋白尿、頻尿、尿路感染

(添付文書終了)

8.2.3 リトナビルの有害事象

ウルソデオキシコール酸の併用によりリトナビルの有害事象が増えることは予見されない。

しかし以下に可能性のある有害事象を示す。尚、添付文書に記載されている副作用・有害事象の頻度はリトナビルが 800mg～1200mg 内服した場合が中心である。アタザナビルと併用する場合のリトナビルは100mg であり、下記に記す頻度より少ない。

8.2.3.1 リトナビルの副作用等発現状況の概要(添付文書より)

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	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。(「その他の副作用」の項参照)

資料

8.2.3.2 リトナビルの重大な副作用

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。

8.2.3.3 リトナビルのその他の副作用

次の症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。()内は海外での第Ⅱ及び第Ⅲ相臨床試験において、本剤の投与により2%以上の患者(1,033例中)に認められた副作用の発現率をあらわす。

1. 消化器(2%以上): 悪心(47.5%)、下痢(44.9%)、嘔吐(23.6%)、腹痛(11.6%)、消化不良(9.4%)、食欲不振(8.9%)、鼓腸(4.3%)、口渇(2.9%)、げっぷ(2.2%)、潰瘍性口内炎(2.0%)

2. 消化器(2%未満): 便秘、食道炎、嚥下障害、肺炎

3. 消化器(頻度不明): アミラーゼ上昇

4. 精神神経系(2%以上): 異常感覚(21.5%)、頭痛(15.5%)、めまい(9.3%)、傾眠(5.1%)、不眠(4.3%)、不安(2.7%)

5. 精神神経系(2%未満): 神経過敏、倦怠感、抑うつ、思考異常、末梢神経障害、異夢、失神、振戦、性欲減退、インポテンス

6. 感覚器(2%以上): 口周囲感覚異常(26.6%)、味覚倒錯(11.4%)、知覚過敏(5.1%)

7. 感覚器(2%未満): ぶどう膜炎、視力異常、眼痛、嗅覚錯誤、耳鳴

8. 感覚器(頻度不明): 網膜炎

9. 全身症状(2%以上): 無力症(22.3%)、発熱(4.8%)、疼痛(4.7%)、多汗(3.4%)、体重減少

10. 全身症状(2%未満): 悪寒、胸痛、背部痛、インフルエンザ様症候群

全身症状(頻度不明): 体脂肪の再分布／蓄積(胸部、体幹部の脂肪増加、末梢部の脂肪減少、野牛肩)

11. 肝臓(2%以上): 肝機能検査異常(2.8%)

資料

12. 肝臓(頻度不明):胆汁うっ滞性黄疸
13. 呼吸器(2%以上):咽頭炎(9.8%)、咳(2.0%)
14. 呼吸器(2%未満):呼吸困難
15. 過敏症(2%以上):発疹(7.6%)、そう痒(3.8%)
16. 過敏症(2%未満):アレルギー反応
17. 循環器(2%以上):血管拡張(8.8%)
18. 循環器(2%未満):末梢血管障害、末梢性浮腫、心悸亢進、頻脈、低血圧
19. 代謝・栄養(2%以上):高脂血症(4.5%)
20. 代謝・栄養(2%未満):高コレステロール血症
21. 代謝・栄養(頻度不明):血中尿酸上昇、トリグリセライド上昇
22. 筋骨格(2%以上):筋肉痛(2.8%)
23. 筋骨格(2%未満):関節痛、関節症、筋力低下、筋痠直
24. 筋骨格(頻度不明):CK(CPK)上昇
25. 皮膚(2%以上):斑状丘疹性皮疹(2.8%)
26. 皮膚(2%未満):皮膚乾燥、ざ瘡
27. 血液(2%未満):白血球減少、貧血、リンパ節症、血小板減少
28. 血液(頻度不明):好中球減少、好酸球増加
29. 腎臓(2%未満):排尿障害、腎不全
30. 腎臓(頻度不明):BUN 上昇、クレアチニン上昇、腎機能障害
(添付文書終了)

資料

9. 評価項目・臨床検査スケジュール

9.1 登録前評価項目

- アタザナビル/リトナビルを含む抗 HIV 療法の継続期間
- HIV-RNA 量(15 週以内の直前値)
- アタザナビル投与開始前の総ビリルビン値
- アタザナビル投与開始後の総ビリルビン値(投与開始後 24 週以降の検査値のうち、試験登録前直近 3 回の値)

9.2 試験期間中の検査スケジュールと評価項目

ウルソデオキシコール酸投与中は原則 4 週間毎に所定の診察と検査を行う。ただし、ウルソデオキシコール酸の投与開始後 4 週目には、アタザナビルの薬物血中濃度を測定するための採血を実施する。中止後は原則 4 週毎に 3 回所定の診察と検査を行う。体重、体温、自覚症状に関する問診、有害事象に関する観察、ウルソデオキシコール酸等の服薬状況の確認の診察は毎回行う。

9.2.1 ウルソデオキシコール酸投与前の検査項目

- アタザナビルの薬物血中濃度(ATV 内服後 6 時間以後の症例全員に実施)
- CBC、総ビリルビン、ALT、CD4 細胞数、HIV-RNA 量

9.2.2 ウルソデオキシコール酸投与中の検査項目

- アタザナビルの薬物血中濃度(投与前に測定した症例を対象に、投与開始後4週目に実施)
- CBC、総ビリルビン、ALT、CD4 細胞数、HIV-RNA 量

9.2.3 ウルソデオキシコール酸投与終了後の検査項目

- CBC、総ビリルビン、ALT、CD4 細胞数、HIV-RNA 量

9.2.4 臨床検査スケジュール表

項目	ウルソ投与前	ウルソ投与中	ウルソ投与後	
患者背景(年齢、性別、既往歴等)	○			
投与薬剤、服薬状況	○(ARVのみ)	○	○(ARVのみ)	
臨床所見	体重・体温	○	○	○
	自覚症状	○	○	○
	他覚的身体所見	○	○	○
	合併症	○	○	○
血液検査	CBC	○	○	○
	AST、血清クレアチニン	○		
	ALT、総ビリルビン	○	○	○
	CD4 数、HIV-RNA 量	○	○	○
	ATV 血中濃度 ^{※1}	○ ^{※1}	○ ^{※2}	

※1: ATV 血中濃度測定は、内服後 6 時間以後の症例全員を対象とする

※2: 投与中(ウルソ投与開始後 4 週目)の ATV 血中濃度測定対象者は※1の対象者と同じとする

資料

採血にあたっては、※1 とほぼ同じ条件設定(±2 時間、併用薬剤の変更無し等)とする

10. データ収集

10.1 記録用紙の種類と提出期限

本試験で用いる症例報告票(Case Report Form: CRF)と提出期限は、以下の様に定める。

症例登録票	CRF-1	参加同意取得より 1 週以内
経過報告票	CRF-2	受診後 4 週以内
中止報告票	CRF-3	試験への参加中止を決定後 4 週以内
有害事象報告票	CRF-4	急送 1 次は 72 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

各症例報告票は、試験開始前にプロトコールとともに研究事務局から各施設に予定登録人数分配布される。

10.2 症例報告票(CRF)の基準

本試験を中止された場合には、いかなる理由においても「中止報告票(CRF-3)」をデータセンターに送付する(FAX 可)。

10.3 症例報告票(CRF)の送付方法

すべての症例報告票(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 エイズ治療・研究開発センター

FAX: 03-5273-6483

資料

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。

資料

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。

資料

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、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

資料

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・安全性評価委員長の指示に従う。

資料

13.5 症例数が確保できない場合

本試験は25例の症例の登録を予定している。2009年3月31日までに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。

資料

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. アタザナビ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

資料

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たうえで、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)にききだって「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

資料

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。

資料

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。

資料

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

資料

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(プリストル・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(プリストル・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。

資料

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

〒852-8501 長崎市坂本 1-7-10

TEL:095-849-7330

FAX:095-849-7766

E-mail: yasuoka-kkr@umin.ac.jp

17.2 研究事務局

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

〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1

TEL:03-5273-5193

FAX:03-5273-5193

E-mail: oka@imcj.hosp.go.jp

17.3 参加施設(施設コード)・研究責任者

コード	参加施設	研究責任者
NAU	長崎大学医学部・歯学部附属病院	安岡 彰
ACC	国立国際医療センター	岡 慎一
ONH	独立行政法人国立病院機構大阪医療センター	白阪 琢磨
NGM	独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター	濱口 元洋
TYU	富山大学附属病院 感染症治療部	鳴河 宗聡
YCH	横浜州市市民病院 感染症部	立川 夏夫

ただし、参加施設は今後追加されることがありうる。

資料

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 横浜市立市民病院 感染症部

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

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

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 熊本大学医学部附属病院 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

白阪琢磨 国立病院機構大阪医療センター HIV/AIDS 先端医療開発センター

濱口元洋 国立病院機構名古屋医療センター 統括診療部、エイズ・感染症診療部

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

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

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

三上二郎 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 横浜市立市民病院 感染症部

*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。