

資料

ニューモシスチス肺炎治療における ST 合剤の減量試験 2009 年 2 月 ver2.0

- Hb 量
- 血小板数
- ST 合剤に対する薬物アレルギーの有無
- 妊娠の有無
- 尚、可能であれば尚、痰、咽頭ぬぐい液、気管支洗浄液での PCR による遺伝子診断、または、痰、気管支洗浄液での菌体の証明

5.2 試験期間中の検査と評価項目

5.2.1 ST 合剤開始 7 日目 (Day7)

- (可能であれば) 動脈血液ガス
- 血清 Cr
- 血清 ALT
- 血液電解質
- 好中球数
- Hb 量
- 血小板数

5.2.2 ST 合剤開始 21 日目 (Day21)

- (可能であれば) 動脈血液ガス
- 胸部 X 線写真
- 血清 Cr
- 血清 ALT
- 血液電解質
- 好中球数
- Hb 量
- 血小板数

5.2.3 ST 合剤開始 21 日目より、その後 4~8 週目 (ST 合剤治療開始後 49~77 日目)

- 動脈血液ガスまたは経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂)
- 胸部 X 線写真

5.3 プロトコール治療の中止(変更)後の検査と評価項目

- (可能であれば) 動脈血液ガスまたは経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂)
- 胸部 X 線写真
- 胸部 CT 検査
- 血清 LDH または血液 β -D-glucan 検査
- 血清 Cr
- 血清 ALT
- 好中球数

資料

ニューモシスチス肺炎治療における ST 合剤の減量試験 2009年2月 ver2.0

- Hb 量
- 血小板数

6. 薬剤情報

6.1 ST 合剤(製品としてはバクタミン、ダイフェン、バクタ)

ここには代表してバクタについての添付文書情報を参考資料として添付する。

重要な情報のみ以下に記載する。

6.1.1 成分・含量(1錠中)スルファメキサゾール 400mg トリメトプリム 80mg

6.1.2 警告

血液障害、ショック等の重篤な副作用が起こることがあるので、他剤が無効又は使用できない場合にのみ投与を考慮すること。

6.1.3 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 本剤の成分又はサルファ剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照
- 低出生体重児、新生児〔小児等への投与〕の項参照
- グルコース-6-リン酸脱水素酵素(G-6-PD)欠乏患者〔溶血を起こすおそれがある。〕

注:グルコース-6-リン酸脱水素酵素(G-6-PD)欠乏は日本人では非常に稀である。現在外国人の場合には注意して使用する。この検査は、この酵素の測定は日本では特殊検査施設に外注する必要があり、通常測定されていない。

6.1.3 用法及び用量

〔錠剤〕 通常、成人には1日量4錠を2回に分割し、経口投与する。ただし、年齢、症状に応じて適宜増減する。

〔顆粒〕 通常、成人には1日量4gを2回に分割し、経口投与する。ただし、年齢、症状に応じて適宜増減する。

6.2 試験薬剤

市販されている以下の薬剤を使用する。

バクタ

製品名、販売会社:バクタ顆粒、バクタ錠、塩野義製薬株式会社

試験薬の剤形、成分、含有量

顆粒:1gにスルファメキサゾール 400mg、トリメトプリム 80mg

錠剤:1錠中にスルファメキサゾール 400mg、トリメトプリム 80m

6.3 用法・用量

バクタ顆粒を基本とする。

Trimethoprim(トリメトプリム)換算 12mg/kg/日とし、1日3回に分けて内服(注)。

内服時の食事とは無関係に内服可能。

注)顆粒がなく、錠剤のみの場合には以下の量で内服する。錠剤の場合には1日量は不均等に分割されても良い。

資料

ニューモシスチス肺炎治療における ST 合剤の減量試験 2009年2月 ver2.0

体重	1日量	投与方法(順不同)
33kg	5錠	2錠、1錠、2錠
33.1kg以上、37kg未満	5.5錠	2錠、1.5錠、2錠
37kg以上、40kg以下	6錠	2錠、2錠、2錠
40.1kg以上、44kg未満	6.5錠	2錠、2錠、2.5錠
44kg以上、47kg未満	7錠	2錠、2錠、3錠
47kg以上、50kg以下	7.5錠	2.5錠、2.5錠、2.5錠
50.1kg以上、54kg未満	8錠	2.5錠、2.5錠、3錠
54kg以上、57kg未満	8.5錠	3錠、2.5錠、3錠
57kg以上、60kg以下	9錠	3錠、3錠、3錠
60.1kg以上、64kg未満	9.5錠	3錠、3錠、3.5錠
64kg以上、67kg未満	10錠	3.5錠、3錠、3.5錠
67kg以上、70kg以下	10.5錠	3.5錠、3.5錠、3.5錠
70.1kg以上、74kg未満	11錠	3.5錠、3.5錠、4錠
74kg以上、77kg未満	11.5錠	4錠、3.5錠、4錠
77kg以上、80kg以下	12錠	4錠、4錠、4錠
80.1kg以上、84kg未満	12.5錠	4錠、4錠、4.5錠
84kg以上、87kg未満	13錠	4.5錠、4錠、4.5錠
87kg以上、90kg以下	13.5錠	4.5錠、4.5錠、4.5錠
90.1kg以上、94kg未満	14錠	4.5錠、4.5錠、5錠
94kg以上、97kg未満	14.5錠	5錠、4.5錠、5錠
97kg以上、100kg以下	15錠	5錠、5錠、5錠

注:100.1kg以上も上記と同様に考える。

6.4 併用禁止薬・併用注意薬

6.4.1 併用禁止薬は特になし

6.4.2 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. 薬剤名等:メトトレキサート

臨床症状:メトトレキサートの作用を増強し、汎血球減少等があらわれることがある。

機序は不明。共に葉酸代謝阻害作用を有するためと考えられている。

2. 薬剤名等:スルファドキシシン・ピリメタミン

臨床症状:ピリメタミンとの併用により、巨赤芽球性貧血があらわれることがある。

機序は不明。共に葉酸代謝阻害作用を有するためと考えられている。

3. 薬剤名等:ジアフェニルスルホン

臨床症状:ジアフェニルスルホンとの併用により、血液障害(巨赤芽球性貧血、汎血球減少等)があらわれることがある。

機序は不明。共に葉酸代謝阻害作用を有するためと考えられている。

4. 薬剤名等:スルホニルアミド系及びスルホニルウレア系経口糖尿病用剤(グリクラジド、グリベンクラミド等)

資料

ニューモシスチス肺炎治療における ST 合剤の減量試験 2009年2月 ver2.0

臨床症状:これらの薬剤の血糖降下作用を増強し、低血糖症状があらわれることがある。

機序・危険因子:本剤がこれらの薬剤の肝臓での代謝を抑制するとともに、血漿蛋白に結合したこれらの薬剤と置換し、遊離させるためと考えられている。

5. 薬剤名等:クマリン系抗凝血剤(ワルファリンカリウム)

臨床症状:クマリン系抗凝血剤の作用を増強し、出血があらわれることがある。

機序・危険因子:本剤がこれらの薬剤の肝臓での代謝を抑制するとともに、血漿蛋白に結合したこれらの薬剤と置換し、遊離させるためと考えられている。

6. 薬剤名等:フェニトイン

臨床症状・措置方法:フェニトインの作用を増強することがある。

機序・危険因子:本剤がフェニトインの肝臓での代謝を抑制するためと考えられている。

7. 薬剤名等:シクロスポリン

臨床症状:腎機能障害が増強されることがある。

機序・危険因子:機序は不明。共に腎毒性を有するためと考えられている。

危険因子:特に腎移植後の患者

8. 薬剤名等:ジドブジン

臨床症状:ジドブジンの毒性を増強し、顆粒球減少等があらわれることがある。

機序は不明。

9. 薬剤名等:ラムピジン含有製剤

臨床症状・措置方法:ラムピジンの 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。

機序・危険因子:本剤の成分であるトリメトプリムがこれらの薬剤の尿細管分泌を低下させるためと考えられている。

10. 薬剤名等:ジゴキシン製剤

臨床症状・措置方法:ジゴキシンの血中濃度が上昇することがある。

機序・危険因子:本剤の成分であるトリメトプリムがこれらの薬剤の尿細管分泌を低下させるためと考えられている。

11. 薬剤名等:三環系抗うつ剤等(クロミプラミン塩酸塩、イミプラミン塩酸塩、アミトリプチリン塩酸塩等)

臨床症状・措置方法:三環系抗うつ剤等の効果が減弱することがある。

機序・危険因子:機序は不明

6.5 予想される有害反応・有害事象

バクタの添付文章では以下の記載がある。

● 副作用

承認時における安全性評価対象例 2204 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 208 例(9.44%)に認められた。市販後における安全性評価対象例 69372 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 7340 例(10.58%)に認められた。

● 重大な副作用

次のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

資料

ニューモシスチス肺炎治療におけるST合剤の減量試験 2009年2月 ver2.0

- 再生不良性貧血、溶血性貧血、巨赤芽球性貧血、メトヘモグロビン血症、汎血球減少、無顆粒球症(頻度不明)
- ショック(0.1%未満)、アナフィラキシー様症状(頻度不明)(初期症状:不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗、浮腫等)
- 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)(0.1%未満)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)(頻度不明)
- 急性膵炎(頻度不明)
- 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(頻度不明)(腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。)
- 重度の肝障害(頻度不明)
- 急性腎不全(頻度不明)
- 無菌性髄膜炎、末梢神経炎(頻度不明)
- 間質性肺炎、PIE 症候群(頻度不明)(発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等)
- 低血糖発作(頻度不明)
- 高カリウム血症、低ナトリウム血症(頻度不明):これらの電解質異常があらわれることがある。異常が認められた場合には投与を中止し、電解質補正等の適切な処置を行うこと。
- 横紋筋融解症(頻度不明):筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の特徴とする横紋筋融解症があらわれることがある。これに伴い急激に腎機能が悪化し、急性腎不全等の重篤な症状に至ることがある。

● その他の副作用

種類\頻度	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
血液 ^{注1}	顆粒球減少	血小板減少	
過敏症 ^{注1}	発疹、そう痒感	紅斑、水疱、蕁麻疹	光線過敏症
精神神経系 ^{注1}	頭痛	めまい・ふらふら感、しびれ感、ふるえ、脱力・倦怠感	うとうと状態
肝臓 ^{注2}		黄疸、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP 上昇	
腎臓 ^{注2}		腎障害(BUN の上昇、血尿等)	
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、腹痛、胃不快感、舌炎、口角炎・口内炎	血便 ^{注1} 、便秘、口渇	
その他	発熱・熱感	血圧上昇・下降、動悸、胸内苦悶、発汗、顔面潮紅、浮腫、血色素尿	関節痛、筋(肉)痛、ぶどう膜炎

注1: 症状(異常)が認められた場合には投与を中止すること。

注2: 症状(異常)が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

尚、HIV/AIDS 患者のニューモシスチス肺炎治療時には、より有害事象の発生頻度が高い。国立国際医療

資料

ニューモシスチス肺炎治療における ST 合剤の減量試験 2009年2月 ver2.0

センターでの retrospective な解析では以下の有害事象が認められていた(2)。

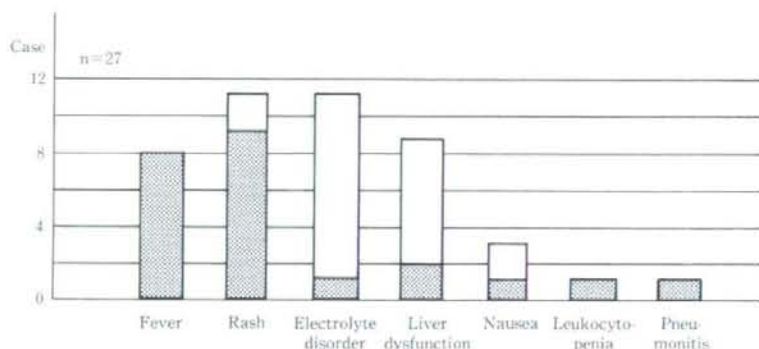


Figure 1. Adverse effects of trimethoprim/sulfamethoxazole (T/S) in 27 HIV-1-infected patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia. Shaded bars indicate an adverse effect by which T/S was ceased. Some cases experienced plural adverse effects.

- 発熱は 8/27 例(29.6%)、このうち中断に至った例は 8 例全例(29.8%)
- 皮疹は 11/27 例(40.7%)、このうち中断に至った例は 9 例(33.3%)
- 電解質異常は 11/27 例(40.7%)、このうち中断に至った例は 1 例(3.7%)
- 肝障害は 9/27 例(33.3%)、このうち中断に至った例は 2 例(7.4%)
- 白血球減少は 1/27 例(3.7%)、このうち中断に至った例は 1 例全例(3.7%)
- 肺臓炎は 1/27 例(3.7%)、このうち中断に至った例は 1 例全例(3.7%)
- 全体での中断率は 18/27 例(66.7%)であった。

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

症状、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、ST 合剤を休薬し、他の治療薬へ変更する。

7.2 プロトコール完了基準

治療期間は 21 日間である。ニューモシスチス肺炎の再燃・再発の有無を検討するため、治療終了後 28 日から 56 日の間に、1 回は診察、検査を施行する。この時点で完了とする。

8. 本試験で用いる診断、検査法、基準・定義

8.1 ニューモシスチス肺炎の診断

ニューモシスチス肺炎の診断は以下の基準による。

以下の 2 点を満たすこと。

- ①特徴的な胸部 X 線写真像と特徴的な胸部 CT 像があること
 - ②LDH 上昇または β -D-glucan の上昇があること
- 尚、痰、咽頭ぬぐい液、気管支洗浄液での PCR による遺伝子診断、または、痰、気管支洗浄液での菌体の証明があれば望ましい。

資料

ニューモシスチス肺炎治療における ST 合剤の減量試験 2009 年 2 月 ver2.0

8.2 SpO₂とは

SpO₂はpercutaneous(経皮的) oxygen saturation または oxygen saturation by pulse oximetryを意味する。経皮的パルスオキシメータで求める酸素飽和度である。

9. 登録

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開始する。

10. 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、横浜市立市民病院倫理委員会へ報告する。また厚生労働省事業「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も適切に行う。

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。

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

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。

- ST 合剤減量試験参加後 30 日以内の全ての死亡(ST 合剤との因果関係の有無は問わない)。
- 予期されないグレード 4 の有害事象(薬剤添付文書に「予期される有害事象」として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)

11.1.2 通常報告義務のある有害事象

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(薬剤添付文書に「予期される有害事象」として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)
- 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

臨床試験中の死亡例は、原因を問わず全例を横浜市立市民病院倫理委員会に報告する。

12. 効果判定とエンドポイントの定義

12.1 効果判定

ニューモシスチス肺炎の治療効果判定は、明文化する場合には、やや難しい。通常の肺炎の治療では、解熱や肺機能の改善とともに胸部 X 線写真像なので総合的に判断されている。ニューモシスチス肺炎では、発熱はかならずしも顕著でない場合も多い。胸部 X 線写真では治療開始後の 1 週目を中心に初期悪化像を示すことも多い。また 21 日間の治療終了時にはほとんどの例で胸部 X 線に異常陰影が残存している。し

資料

ニューモシスチス肺炎治療における ST 合剤の減量試験 2009 年 2 月 ver2.0

かし、その状態で治療は終了し再発予防となる(通常、ST 合剤 1 錠または 1g)。

このためニューモシスチス肺炎の治療に関する代表的研究(前述 1996 年、Annals of Internal Medicine、Safrin S)では以下のことが記載されている(10)。

We used neither persistence of fever (because of its multifactorial nature) nor lack of improvement seen on chest radiograph (because of its typical lag behind clinical improvement and the potential for interobserver variation) to exclusively assess therapeutic failure. Previous studies have shown no correlation between a failure to improve in these measures and overall clinical success.

即ち、発熱や胸部 X 線写真像では判定が難しいことが記載されている。そのため Safrin らは肺機能検査(酸素化)や人工呼吸への移行の有無で有効性を判定している。

治療効果に関しては、当研究もこの報告を参考に治療効果ありを以下と定義する。

21.1.1 ST 合剤開始 7 日目

- 治療開始時より使用されている酸素量が低下している、または、A-aDO₂ が治療開始時より 20mmHg 以上増加していない
- 人工呼吸器が使用されていない

21.1.2 ST 合剤開始 21 日目

- 酸素非投与時に SPO₂ が 90%以上または PaO₂ が 70mmHg 以上

21.1.3 ST 合剤治療開始後 49~77 日目

- 酸素非投与時に SPO₂ が 90%以上または PaO₂ が 70mmHg 以上

21.1.4 ST 合剤による有害事象と中断率

これは臨床研究登録後より ST 合剤治療開始後 49~77 日目までフォローされる

12.3 エンドポイントの定義

主たるエンドポイントは、ST 合剤治療開始後 49~77 日目の治療成功率と有害事象の発生率や治療中断率である。

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

本研究はパイロット研究のため、統計処理では Teruya(2)らの報告を比較対象として考える。想定としては、治療効果は 100%で、ST 合剤関連の有害事象による中断例が 3 例以内である場合を「期待される結果」と考える。その場合には多施設共同試験に進む。

13.2 予定登録数

年間のニューモシスチス肺炎の頻度から考え、まず 10 例を想定する。

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、症例登録数が 5 例を完了した時点で行う。

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

資料

ニューモシスチス肺炎治療におけるST合剤の減量試験 2009年2月 ver2.0

横浜市立市民病院倫理委員会に提出し、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、横浜市立市民病院倫理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、研究代表者は横浜市立市民病院倫理委員会に「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。横浜市立市民病院倫理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。

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を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

説明同意文書には以下の内容が記載され、この内容について説明する。

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

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) 患者さんの個人情報(プライバシー)と安全を守るために

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、倫理委員会で承認された本試験の同意書を用い、

資料

ニューモシスチス肺炎治療における ST 合剤の減量試験 2009年2月 ver2.0

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

説明同意文書は患者プライバシーとして漏れることのないよう保存する。

14.4 プロトコルの遵守

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 倫理審査委員会の承認

本研究開始に際しては、本研究実施計画書および患者への説明同意文書が横浜市立市民病院の倫理委員会で承認されなければならない。

14.6 プロトコルの内容変更について

14.6.1 プロトコルの内容変更の区分

プロトコルの内容変更の際には、変更内容の実行(activation)にさきだって「プロトコル改訂申請」を倫理審査委員会に提出し、承認を得なければならない。

15. 特記事項

15.1 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。

15.2 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。

16. 研究組織

研究代表者 ●●●● (■■■■■■■■■■病院 感染症内科)

研究者 ▲▲▲▲ (■■■■■■■■■■病院 感染症内科)

×××× (■■■■■■■■■■病院 感染症内科)

17. 研究結果の発表

主たる公表論文は最終解析終了後に医学雑誌に投稿する。

19. 参考文献

1. Benson CA, et al. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents:

資料

ニューモシスチス肺炎治療におけるST合剤の減量試験 2009年2月 ver2.0

- recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* 2004 Dec 17;53(RR-15):1-112. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2005 Apr 1;54(12):311.
2. Teruya K, Yasuoka A, Yamaguchi M, Yasuoka C, Yamamoto Y, Genka I, Tachikawa N, Kikuchi Y, Oka S. Complications during clinical courses of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Intern Med* 2001 Mar;40(3):221-6.
 3. Nelson MR et al. Treatment with corticosteroids - a risk factor for the development of clinical cytomegalovirus disease in AIDS. *AIDS* 7(3): 375-378, 1993.
 4. Keating J et al. Double blind controlled trial of corticosteroid therapy in mild *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) in AIDS patients. Fourth European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection, Milan, abstract O29, 1994.
 5. Klein N et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients: results of a large prospective randomised treatment trial. *AIDS* 6(3): 301-305, 1992.
 6. Montgomery AB et al. Pentamidine aerosol versus trimethoprim-sulfamethoxazole for acute *Pneumocystis carinii* in acquired immune deficiency syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 151: 1068-1074, 1995.
 7. Hughes W. A new drug (566C80) for the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Annals of Internal Medicine* 116(11): 953-954, 1992.
 8. Buhl L, Settnes OP, Andersen PL. Antibodies to *Pneumocystis carinii* in Danish blood donors and AIDS patients with and without *Pneumocystis carinii* pneumonia. *APMIS.* 1993 Sep;101(9):707-10.
 9. Saah AJ et al. Predictors for failure of *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis. *Journal of the American Medical Association* 273: 1197-1202, 1995.
 10. Safrin S, et al. Comparison of three regimens for treatment of mild to moderate *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. A double-blind, randomized, trial of oral trimethoprim-sulfamethoxazole, dapsone-trimethoprim, and clindamycin-primaquine. ACTG 108 Study Group. *Ann Intern Med.* 1996 May 1;124(9):792-802.

資料

ST スタディ Ver.2 2009年2月

ヘルシンキ宣言

ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則

翻訳：日本医師会

- 1964年6月、フィンランド、ヘルシンキの第18回WMA総会で採択
- 1975年10月、東京の第29回WMA総会で修正
- 1983年10月、イタリア、ベニスの第35回WMA総会で修正
- 1989年9月、香港、九龍の第41回WMA総会で修正
- 1996年10月、南アフリカ共和国、サマーセットウエストの第48回WMA総会で修正
- 2000年10月、英国、エジンバラの第52回WMA総会で修正

A. 序言

1. 世界医師会は、ヒトを対象とする医学研究に関わる医師、その他の関係者に対する指針を示す倫理的原則として、ヘルシンキ宣言を発展させてきた。
ヒトを対象とする医学研究には、個人を特定できるヒト由来の材料及び個人を特定できるデータの研究を含む。
2. 人類の健康を向上させ、守ることは、医師の責務である。医師の知識と良心は、この責務達成のために捧げられる。
3. 世界医師会のジュネーブ宣言は、「私の患者の健康を私の第一の関心事とする」ことを医師に義務づけ、また医の倫理の国際綱領は、「医師は患者の身体的及び精神的な状態を弱める影響をもつ可能性のある医療に際しては、患者の利益のためにのみ行動すべきである」と宣言している。
4. 医学の進歩は、最終的にはヒトを対象とする試験に一部依存せざるを得ない研究に基づく。
5. ヒトを対象とする医学研究においては、被験者の権利に対する配慮が科学的及び社会的利益よりも優先されなければならない。
6. ヒトを対象とする医学研究の第一の目的は、予防、診断及び治療方法の改善並びに疾病原因及び病理の理解の向上にある。最善であると証明された予防、診断及び治療方法であっても、その有効性、効果、利用し易さ及び質に関する研究を通じて、絶えず再検証されなければならない。
7. 現在行われている医療や医学研究においては、ほとんどの予防、診断及び治療方法に危険及び負担が伴う。
8. 医学研究は、すべての人間に対する尊敬を深め、その健康及び権利を擁護する倫理基準に従わなければならない。
弱い立場にあり、特別な保護を必要とする研究対象集団もある。
経済的及び医学的に不利な立場の人々が有する特別なニーズを認識する必要がある。
また、自ら同意することができないまたは拒否することができない人々、強制下で同意を求められるおそれのある人々、研究からは個人的利益を得られない人々及びその研究が自分のケアと結びついている人々に対しても、特別な注意が必要である。
9. 研究者は、適用される国際的規制はもとより、ヒトを対象とする研究に関する自国の倫理、法及び規制上の要請も知らなければならない。いかなる自国の倫理、法及び規制上の要請も、この宣言が示す被験者に対する保護を弱め、無視することが許されてはならない。

B. すべての医学研究のための基本原則

10. 被験者の生命、健康、プライバシー及び尊厳を守ることは、医学研究に関わる医師の責務である。
11. ヒトを対象とする医学研究は、一般的に受け入れられた科学的原則に従い、科学的文献の十分な知識、他の関連した情報源及び十分な実験並びに適切な場合には動物実験に基づかなければならない。
12. 環境に影響を及ぼすおそれのある研究を実施する際の取扱いには十分な配慮が必要であり、また研究に使用される動物の生活環境も配慮されなければならない。
13. すべてのヒトを対象とする実験手続の計画及び作業内容は、実験計画書の中に明示されなければならない。
この計画書は、考察、論評、助言及び適切な場合には承認を得るために、特別に指名された倫理審査委員会に提出されなければならない。
この委員会は、研究者、スポンサー及びそれ以外の不適当な影響を及ぼすすべてのものから独立であることを要する。
この独立した委員会は、研究が行われる国の法律及び規制に適合していなければならない。
委員会は進行中の実験をモニターする権利を有する。研究者は委員会に対し、モニターの情報、特にすべての重要な有害事象について情報を報告する義務がある。
研究者は、資金提供、スポンサー、研究関連組織との関わり、その他起こり得る利害の衝突及び被験者に対する報奨についても、審査のために委員会に報告しなければならない。
14. 研究計画書は、必ず倫理的配慮に関する言明を含み、またこの宣言が言明する諸原則に従っていることを明示しなければならない。
15. ヒトを対象とする医学研究は、科学的な資格のある人によって、臨床的に有能な医療担当者の監督下においてのみ行われなければならない。
被験者に対する責任は、常に医学的に資格のある人に所在し、被験者が同意を与えた場合でも、決してその被験者にはない。
16. ヒトを対象とするすべての医学研究プロジェクトは、被験者または第三者に対する予想し得る危険及び負担を、予見可能な利益と比較する注意深い評価が事前に行われていなければならない。
このことは医学研究における健康ボランティアの参加を排除しない。
すべての研究計画は一般に公開されなければならない。

資料

ST スタディ Ver.2 2009年2月

17. 医師は、内在する危険が十分に評価され、しかもその危険を適切に管理できることが確信できない場合には、ヒトを対象とする医学研究に従事することを控えるべきである。
医師は、利益よりも潜在する危険が高いと判断される場合、または有効かつ利益のある結果の決定的証拠が得られた場合には、すべての実験を中止しなければならない。
18. ヒトを対象とする医学研究は、その目的の重要性が研究に伴う被験者の危険と負担にまさる場合にのみ行われるべきである。これは、被験者が健康なボランティアである場合は特に重要である。
19. 医学研究は、研究が行われる対象集団が、その研究の結果から利益を得られる相当な可能性がある場合にのみ正当とされる。
20. 被験者はボランティアであり、かつ十分説明を受けた上でその研究プロジェクトに参加するものであることを要する。
21. 被験者の完全無欠性を守る権利は常に尊重されることを要する。
被験者のプライバシー、患者情報の機密性に対する注意及び被験者の身体的、精神的完全無欠性及びその人格に関する研究の影響を最小限に留めるために、あらゆる予防手段が講じられなければならない。
22. ヒトを対象とする研究はすべて、それぞれの被験者に対して、目的、方法、資金源、起こり得る利害の衝突、研究者の関連組織との関わり、研究に参加することにより期待される利益及び起こり得る危険並びに必然的に伴う不快な状態について十分な説明がなされなければならない。
対象者はいつでも報復なしに、この研究への参加を取りやめ、または参加の同意を撤回する権利を有することを知らされなければならない。
対象者がこの情報を理解したことを確認した上で、医師は対象者の自由意志によるインフォームド・コンセントを、望ましくは文書で得なければならない。
文書による同意を得ることができない場合には、その同意は正式な文書に記録され、証人によって証明されることを要する。
23. 医師は、研究プロジェクトに関してインフォームド・コンセントを得る場合には、被験者が医師に依存した関係にあるか否か、または強制的下に同意するおそれがあるか否かについて、特に注意を払わなければならない。
もしそのようなことがある場合には、インフォームド・コンセントは、よく内容を知り、その研究に従事しておらず、かつそうした関係からまったく独立した医師によって取得されなければならない。
24. 法的無能力者、身体的若しくは精神的に同意ができない者、または法的に無能力な未成年者を研究対象とするときには、研究者は適用法の下で法的な資格のある代理人からインフォームド・コンセントを取得することを要する。
これらのグループは、研究がグループ全体の健康を増進させるのに必要であり、かつこの研究が法的な能力者では代替して行うことが不可能である場合に限って、研究対象に含まれることができる。
25. 未成年者のように法的無能力であるとみられる被験者が、研究参加についての決定に賛意を表することができる場合には、研究者は、法的な資格のある代理人からの同意のほかさらに未成年者の賛意を得ることを要する。
26. 代理人の同意または事前の同意を含めて、同意を得ることができない個人被験者を対象とした研究は、インフォームド・コンセントの取得を妨げる身体的／精神的状況がその対象集団の必然的な特徴であるとすれば、その場合に限って行わなければならない。
実験計画書の中には、審査委員会の検討と承認を得るために、インフォームド・コンセントを与えることができない状態にある被験者を対象とする明確な理由が述べられていなければならない。その計画書には、本人あるいは法的な資格のある代理人から、引き続き研究に参加する同意を得るだけ早く得ることが明示されていなければならない。
27. 著者及び発行者は倫理的な義務を負っている。
研究結果の刊行に際し、研究者は結果の正確さを保つよう義務づけられている。
ネガティブな結果もポジティブな結果と同様に、刊行または他の方法で公表利用されなければならない。
この刊行物中には、資金提供の財源、関連組織との関わり及び可能性のあるすべての利害関係の衝突が明示されていなければならない。
この宣言が策定した原則に沿わない実験報告書は、公開のために受理されてはならない。

C. メディカル・ケアと結びついた医学研究のための追加原則

28. 医師が医学研究をメディカル・ケアと結びつけることができるのは、その研究が予防、診断または治療上価値があり得るとして正当であるとされる範囲に限られる。
医学研究がメディカル・ケアと結びつく場合には、被験者である患者を守るためにさらなる基準が適用される。
29. 新しい方法の利益、危険、負担及び有効性は、現在最善とされている予防、診断及び治療方法と比較考量されなければならない。
ただし、証明された予防、診断及び治療方法が存在しない場合の研究において、プラシーボまたは治療しないことを選択を排除するものではない。
30. 研究終了後、研究に参加したすべての患者は、その研究によって最善と証明された予防、診断及び治療方法を利用できることが保障されなければならない。
31. 医師はケアのどの部分が研究に関連しているかを患者に十分説明しなければならない。
患者の研究参加の拒否が、患者と医師の関係を断じて妨げるべきではない。
32. 患者治療の際に、証明された予防、診断及び治療方法が存在しないときまたは効果がないときまたは生命を救い、健康を回復し、あるいは苦痛を緩和する望みがあると判断した場合には、それらの方法を利用する自由があるというべきである。
可能であれば、これらの方法は、その安全性と有効性を評価するために計画された研究の対象とされるべきである。
すべての例において、新しい情報は記録され、また適切な場合には、刊行されなければならない。この宣言の他の関連するガイドラインは、この項においても遵守されなければならない。

有害事象ガイドライン

有害事象ガイドラインは、臨床試験参加者が経験した有害事象の程度を臨床医が判定するために用いられるものである。判定を標準化するために、すべての有害事象の程度は有害事象一覧表に沿って定められる。参加者が経験した有害事象が、有害事象一覧表に明記されていない場合には、以下の重症度分類を用いて判定する。

- グレード1: 一過性もしくは軽微な不快感; 活動の制限を伴わず、薬物使用や治療を必要としない
グレード2: 活動性の中等度の障害; 介助を必要とするが、薬物使用や治療を必要としない、もしくはごく軽度必要とする。
グレード3: 活動性の明らかな障害; ある程度の介助を必要とし、薬物使用や治療を必要とする。入院治療もあり得る。
グレード4: 活動性の著明な障害; 必ず介助を必要とし、十分な薬物使用や治療を必要とする。入院治療もあり得る。

有害事象が有害事象一覧に明記されていない場合には、臨床医の判断が重症度判断の要となる。

報告義務のある有害事象

- ① ST 開始後 30 日以内のすべての死亡と予期されないグレード 4 の有害事象
急送 1 次報告: 24 時間以内に事務局へ報告(症例報告票 4 有害事象報告(急送 1 次))
急送 2 次報告: 急送 1 次報告後 15 日以内に報告(症例報告票 4 有害事象報告(急送 2 次))
死亡の場合は症例報告票 5・死亡報告も 15 日以内に事務局へ提出
- ② 予期されるグレード 4 の有害事象と予期されないグレード 2 または 3 の有害事象
永続的または顕著な障害
重大な医学的事象
通常報告: 有害事象確認後 15 日以内に事務局へ報告(症例報告票 4 有害事象報告(通常報告))
- ③ すべての死亡
死亡を知ってから 15 日以内に事務局へ報告(症例報告票 5 死亡報告)

パラメータ	グレード1 軽度	グレード2 中等度	グレード3 重症	グレード4 致死性
血液学的検査				
ヘモグロビン	8.0 — 9.4 g/dl	7.0 — 7.9 g/dl	6.5 — 6.9 g/dl	6.5 g/dl 未満
白血球減少	2,000—2,500 /mm ³	1,500—1,999 /mm ³	1,000—1,499 /mm ³	1,000 /mm ³ 以下
好中球数	1000 — 1500 /mm ³	750 — 999 /mm ³	500 — 749 /mm ³	500 /mm ³ 未満
血小板	75,000 — 99,000 /mm ³	50,000 — 74,999 /mm ³	20,000 — 49,999 /mm ³	20,000 /mm ³ 未満
PT	正常上限の 1 — 1.25 倍	正常上限の 1.26 — 1.5 倍	正常上限の 1.51 — 3.0 倍	正常上限の 3.0 倍以上
PTT	正常上限の 1 — 1.66 倍	正常上限の 1.67 — 2.33 倍	正常上限の 2.34 — 3.0 倍	正常上限の 3.0 倍以上
メトヘモグロビン	5 — 10 %	10.1 — 15.0 %	15.1 — 20.0 %	20%以上
生化学検査				
低ナトリウム	130 — 135 meq/L	123 — 129 meq/L	116 — 122 meq/L	116 meq/L 未満
高ナトリウム	146 — 150 meq/L	151 — 157 meq/L	158 — 165 meq/L	165 meq/L 以上
低カリウム	3.0 — 3.4 meq/L	2.5 — 2.9 meq/L	2.0 — 2.4 meq/L	2.0 meq/L 未満
高カリウム	5.6 — 6.0 meq/L	6.1 — 6.5 meq/L	6.6 — 7.0 meq/L	7.0 meq/L 以上
低リン	2.0 — 2.4 mg/dl または 0.63 — 0.70 mmol/L	1.5 — 1.9 mg/dl または 0.46 — 0.62 mmol/L	1.0 — 1.4 mg/dl または 0.32 — 0.45 mmol/L	1.0 mg/dl 未満または 0.32 mmol/L 未満
低カルシウム	7.8 — 8.4 mg/dl	7.0 — 7.7 mg/dl	6.1 — 6.9 mg/dl	6.1 mg/dl 未満
高カルシウム	10.6 — 11.5 mg/dl	11.6 — 12.5 mg/dl	12.6 — 13.5 mg/dl	13.5 mg/dl 以上
(カルシウムに関してはアルブミン補正を行った上で判断する)				

STスタディ Ver.2 2009年2月

パラメータ	グレード1 軽度	グレード2 中等度	グレード3 重症	グレード4 致死性
生化学検査				
低マグネシウム	1.2 — 1.4 meq/L	0.9 — 1.1 meq/L	0.6 — 0.8 meq/L	0.6 meq/L 未満
高ビリルビン	正常上限の 1.0 – 1.5 倍	正常上限の 1.51 – 2.5 倍	正常上限の 2.51 – 5 倍	正常上限の 5 倍以上
低血糖	55 — 64 mg/dl	40 — 54 mg/dl	30 — 39 mg/dl	30 mg/dl 未満
高血糖	116 — 160 mg/dl	161 — 250 mg/dl	251 — 500 mg/dl	500 mg/dl 以上
中性脂肪	該当なし	400 — 750 mg/dl	751 — 1200 mg/dl	1201 mg/dl 以上
クレアチニン	正常上限の 1.0 — 1.5 倍	正常上限の 1.51 — 3 倍	正常上限の 3.1 — 6.0 倍	正常上限の 6 倍以上
高尿酸	7.5 — 10.0 mg/dl	10.1 — 12.0 mg/dl	12.1 — 15.0 mg/dl	15.1 mg/dl 以上
肝機能				
A S T	正常上限の 1.25 — 2.5 倍	正常上限の 2.5 — 5.0 倍	正常上限の 5.0 — 10 倍	正常上限の 10 倍以上
A L T	正常上限の 1.25 — 2.5 倍	正常上限の 2.5 — 5.0 倍	正常上限の 5.0 — 10 倍	正常上限の 10 倍以上
γG T P	正常上限の 1.25 — 2.5 倍	正常上限の 2.5 — 5.0 倍	正常上限の 5.0 — 10 倍	正常上限の 10 倍以上
A L P	正常上限の 1.25 — 2.5 倍	正常上限の 2.5 — 5.0 倍	正常上限の 5.0 — 10 倍	正常上限の 10 倍以上

パラメータ	グレード1 軽度	グレード2 中等度	グレード3 重症	グレード4 致死性
膵機能				
アミラーゼ	正常上限の 1.0 — 1.5 倍	正常上限の 1.5 — 2.0 倍	正常上限の 2.0 — 5.0 倍	正常上限の 5.0 倍以上
膵アミラーゼ	正常上限の 1.0 — 1.5 倍	正常上限の 1.5 — 2.0 倍	正常上限の 2.0 — 5.0 倍	正常上限の 5.0 倍以上
リパーゼ	正常上限の 1.0 — 1.5 倍	正常上限の 1.5 — 2.0 倍	正常上限の 2.0 — 5.0 倍	正常上限の 5.0 倍以上
循環器				
不整脈	該当なし	無症状または治療を必要としない 一過性の不整脈	繰り返すまたは持続性の 治療を要する不整脈	入院・薬物治療を要する 不整脈
高血圧	一過性の 20mmHg 以上 治療を必要としない	慢性で 20mmHg 以上 治療を要する	急性の高血圧。外来または 入院治療を要する	入院治療を要する 高血圧
低血圧	一過性の起立性低血圧。 治療を必要としない	経口水分補給で軽減する 低血圧症状	点滴水分補給を要するが 入院を必要としない低血圧	入院治療を要する 低血圧
心膜炎	ごくわずかの心とう液貯留	症状を伴わない 中等度の心とう液貯留	症状を伴う心とう液貯留 胸痛、心電図変化あり。	タンポナーデ。 心とう穿刺・手術を要する
出血	該当なし	中等度の症状を呈する。 治療を必要としない	多量の出血または 1—2 単位の輸血を要する	非常に多量の出血 2 単位以上の輸血を要する

パラメータ	グレード1 軽度	グレード2 中等度	グレード3 重症	グレード4 致死性
消化器				
嘔気	軽度または一過性の嘔吐 経口摂取可能	中等度の嘔気または 3日以内の経口摂取量低下	重症の嘔気または 3日以上の経口摂取不能	入院治療を要する
嘔吐	軽度か一過性（2—3回/日） または持続1週間以内	中等度か1日4—5回 または1週間以上持続する症状	24時間以内に食物を全て嘔吐 または起立性低血圧、または 点滴治療を要する	ショック または入院を要する
下痢	軽度か3—4回/日 または持続1週間以内	中等度か1日5—7回 または1週間以上持続	粘血便または起立性低血圧を伴う。 1日に7回以上の下痢、 または点滴治療を有する	ショックまたは 入院を要する
口腔内不快感 または痛み	軽度の不快感だが、 嚥下に問題なし	嚥下困難だが、 経口摂取は可能	固形物嚥下不能	液体嚥下不能 点滴治療を要する
便秘	軽度	中等度	重度	イレウス

ST スタディ Ver.2 2009 年 2 月

パラメータ	グレード1 軽度	グレード2 中等度	グレード3 重症	グレード4 致死性
呼吸器				
咳	一過性 治療を必要としない	吸入で症状改善	コントロール困難な咳 全身治療を必要とする	該当なし
気管支スパズム	一過性 FEV1 またはピークフロー が<70% — 80%	気管支拡張薬で症状軽快 FEV1 またはピークフロー が<50% — 70%	気管支拡張症無効 FEV1 またはピークフロー が<25% — 50%	チアノーゼ FEV1 またはピークフロー が<25% 挿管を要する
呼吸困難	労作時呼吸困難	日常生活で呼吸困難	安静時呼吸困難	酸素吸入を要する
神経				
小脳症状	コーディネーション軽度障害 または dysdiadochokinesia	振戦または dysmetria または 構音障害または眼振	運動性失調	意識障害
精神症状	該当なし	該当なし	治療を要する mood 障害	入院を要する精神症状
麻痺	自覚を伴う筋力低下 他覚的所見なし。	中程度の他覚症状 機能低下は伴わない	重度の他覚症状 機能低下を伴う	麻痺

ST スタディ Ver.2 2009年2月

パラメータ	グレード1 軽度	グレード2 中等度	グレード3 重症	グレード4 致死性
神経				
しびれ	軽度 治療を要しない	中等度 72時間以上持続し、 対症療法を必要とする	重度または 麻薬による治療を要し、 改善を認める	麻薬治療によっても 症状の改善が認められない
神経運動機能	腱反射の低下または 腱反射や筋肉の慢性的な 異常所見	以前確認されていた 1 腱反射の消失	以前確認されていた 2-3 の腱反射の消失	以前確認されていた腱反射が 4 つ以上消失
感覚機能異常	感覚の低下または 固定した慢性感覚異常	1 デルマトームの 新規の感覚異常	2 - 3 デルマトームの 新規の感覚異常	4 デルマトーム以上の 新規の感覚異常
尿所見				
蛋白尿スポット	1+	2 - 3+	4+	ネフローゼ症候群
24時間蓄尿	200mg - 1g/日の蛋白尿 または 3g/l 以下	1g - 2g/日の蛋白尿 または 3 - 10 g/l 以上	2 - 3.5g/日の蛋白尿 または 10g/l 以上	ネフローゼ症候群 または 3.5g/日以上
肉眼的血尿	顕微鏡的血尿のみ	肉眼的血尿 凝血塊を含まない	肉眼的血尿 凝血塊を含む	尿閉または 輸血を要する