

多施設共同臨床研究 試験実施計画書

治療歴のある HIV-1 感染者における ケモカイン受容体指向性（トロピズム）の検討と マラビロックの有効性と安全性に関する臨床研究

平成20年度 政策創薬総合研究事業
「国内未承認エイズ治療薬等を用いたHIV感染症治療薬及び
HIV感染症至適治療法の開発に係る応用研究」

共同臨床研究代表研究責任者

東京医科大学臨床検査医学講座 主任教授
厚生労働省エイズ治療薬研究班 研究代表者

福武 勝幸

✓ 背景

HAART(highly active antiretroviral therapy)療法の導入により、HIV 感染者の生命予後は著明に改善した。しかし耐性獲得により治療薬の選択肢が限られている患者や、既存の抗 HIV 薬に不耐用のために服薬が困難な患者が、HAART 療法を継続していくためには新しい抗 HIV 薬の出現が待ち望まれている。CCR5 受容体阻害剤マラビロックは 2007 年に欧米で承認を取得し、本邦においても承認申請準備中である。マラビロックは世界で初めて承認された経口投与可能な侵入阻害剤であり、新規作用機序の薬剤として HIV の治療に重要な役割を果たすものと考えられる。本邦におけるマラビロックの上市は 2009 年初頭になるものと考えられるが、残された治療選択肢が無いか限定された患者にとっては遅きに失する恐れがある。これらの患者にはマラビロックを出来る限り早期に、規制当局による承認が下りる前に使用することが望ましい者もいる。このような緊急性の高いメディカルニーズを考慮し、厚生労働省エイズ治療薬研究班は本研究の実施を企画した。本研究は抗 HIV 療法における救援療法対象患者のウィルスのケモカイン受容体指向性（トロピズム）を明らかにするとともに、マラビロックの有効性、安全性、および血中濃度を検討し、あわせて既承認の抗 HIV 薬のみでは治療に難渋する患者を救済することを目的とする。

✓ 目的

本研究は抗 HIV 療法の治療歴があり、耐性獲得または忍容性低下のため既存の抗 HIV 薬では治療が困難な HIV-1 感染者において、以下の諸点を明らかにすることを目的とする。

- 1) HIV のケモカイン受容体指向性（トロピズム）
- 2) 指向性検査により、CCR-5 指向性ウィルスのみで感染していると診断された患者を対象としてマラビロックを投与して有効性、安全性、および血中濃度を評価する。

✓ 対象患者

- ケモカイン受容体指向性検査の選択基準
 - ・ 現在 HAART 療法を施行中、もしくは以前施行していたが何らかの理由で休薬中であり、CCR5 指向性と判明した場合はマラビロックによる治療を開始できる患者
 - ・ 直近の血漿中ウィルス RNA 量が 1,000 コピー/mL 以上であること
- マラビロックによる治療開始の選択基準
 - ・ Trofile アッセイで CCR5 指向性ウィルスのみが検出されていること
 - ・ 以下の a または b のいずれかを満たすこと
 - a) 遺伝子型または表現型検査で既存 3 系統の抗 HIV 薬（核酸系逆転写酵素阻害剤、非核酸系逆転写酵素阻害、プロテアーゼ阻害剤）のうち 2 系統以上に対する耐

性が検出されていること

- b) 少なくとも6ヶ月以上にわたり、以下のうち少なくとも3剤による抗HIV療法の治療歴があること

核酸系逆転写酵素阻害剤

非核酸系逆転写酵素阻害剤

プロテアーゼ阻害剤（低用量リトナビルを除く）

Raltegravir

Enfuvirtide (T-20)

➤ 両者共通の選択基準

- ・ 年齢 16 歳以上 65 歳以下，性別は問わない
- ・ 本研究への参加にあたり，本人より書面で同意が得られていること

➤ 両者共通の除外基準

- ・ 妊婦および妊娠の可能性がある女性。妊娠可能年齢にあっても適切な方法による避妊の継続が可能な場合は除外しない。
- ・ 授乳中の母親
- ・ 未治療または治療開始1ヶ月以内の急性かつ活動性の HIV 関連日和見感染症（疑診を含む）。ただし慢性期にあるものや予防投与中の場合は除外しない。
- ・ 骨髄抑制的な化学療法の併用が必要な悪性腫瘍
- ・ 肝機能障害（AST, ALT のいずれかが正常上限の 5 倍を超える，または総ビリルビンが正常上限の 2.5 倍を超える）
- ・ 肝硬変
- ・ 腎機能障害（血清クレアチニンが正常上限の 3 倍を超える）
- ・ 起立性低血圧（起立直後，あるいは長時間の起立で，立ちくらみ，めまい，動悸，だるさなどが自覚している場合。疑わしい場合は，臥位と起立 10 分後の血圧を測定し，収縮期圧が 20 mmHg 以上低下した場合，または変化幅を問わず収縮期圧絶対値 90 mmHg 以下の場合は除外すること）
- ・ 虚血性心疾患またはその既往歴
- ・ 一過性脳虚血の既往歴
- ・ うっ血性心不全（NYHA 3 または 4 度）
- ・ 貧血（ヘモグロビン値 7.0 g/dL 以下）
- ・ 顆粒球減少症（好中球絶対数 750/mL 以下）
- ・ 血小板減少症（血小板数 50,000/mL 以下）

✓ 登録の手順

試験への登録を考慮したら，その患者が「ケモカイン受容体指向性検査の選択基準」に該当し，かつ除外基準に該当しないことを確認ののち指向性検査実施患者登録票（指向性検

査実施要領 別紙様式1) に必要事項を記入の上、共同研究代表研究責任者にファックスするとともに、研究班ホームページに記載の方法のうち施設長承諾書、および患者同意書をパレクセルインターナショナル株式会社へ郵送し患者登録を行う。指向性検査の結果、CCR5 指向性ウィルスのみが検出された患者にはエイズ治療薬研究班より薬剤が提供されるので、「マラビロックによる治療開始の選択基準」に該当し、かつ除外基準に該当しないことを確認ののち、研究班ホームページに記載の方法に従って患者登録を完了する。
(研究班ホームページ http://www.ijnet.or.jp/aidsdrugmhlw/text/1aids/c/c_nyushu.htm)

✓ ケモカイン受容体指向性検査の実施方法

直近のウィルス量が 1,000 コピー/mL 以上であることを確認の上で、全血 8mL を EDTA 管に採取する。採血後は速やかに（遅くとも 2 時間以内に）、1,000~1,200g で遠心して血漿 3 mL を分離し、速やかに -20 °C に凍結する。凍結した検体は東京医科大学臨床検査医学講座に送付する。東京医科大学に集められた検体は、米国のモノグラムバイオサイエンス社に一括して送付され検査が行われる。検査結果は約 4 週間後に共同研究代表研究責任者に一括して送付され、各施設の研究責任者には共同研究代表研究責任者から結果が知らされる。なお、検査申し込みと検体送付等の手順は別添の「指向性検査実施要領」を参照のこと。

✓ マラビロックを含む多剤併用療法の実施方法

選択基準に該当し、除外基準に該当しない患者を対象に指向性検査を行う。検査の結果を踏まえて、治療開始の選択基準を満たしている患者を対象に、マラビロックの投与を開始する。投与にあたっては感受性が確認または期待される抗 HIV 薬をマラビロックを含め少なくとも 2 剤以上、可能なら 3 剤以上を投与する併用療法とすること。但し低用量リトナビルは薬剤数にカウントしない。マラビロック錠 (150 mg) の用法・用量は以下の表に記載の通りとし、下記の中止基準に該当しない限り投薬を継続する。なお、副作用の発現には十分な注意を払い、副作用発現時には速やかに必要な処置を行い、健康被害を最小限にとどめるよう努めること。血中濃度測定の結果に基づき、投与量の増減または休薬が必要と共同臨床研究機関の研究責任者が判断した場合には、共同研究代表研究責任者との合議を経て投与量を変更または休薬することが出来る。

➤ マラビロック錠（150 mg）の用法・用量

併用薬	本剤の用量
以下の薬剤を含むCYP3A阻害剤（CYP3A誘導剤の併用を問わない） HIVプロテアーゼ阻害剤 [tipranavir（国内未発売）/リトナビルを除く] デラビルジン ケトコナゾール（経口剤国内未発売）、イトラコナゾール、クラリスロマイシン その他の強力な CYP3A 阻害剤 [nefazodone（国内未発売）、テリスロマイシン等]	150 mg 1 日 2 回 (1 日量 300 mg)
以下の薬剤を含むその他の薬剤 tipranavir /リトナビル、ネビラピン、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤、ラルテグ ラビル, enfuvirtide（国内未発売）等	300 mg 1 日 2 回 (1 日量 600 mg)
以下の薬剤を含むCYP3A誘導剤（強力なCYP3A阻害剤を併用しない場合） エファビレンツ* リファンピシン* カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン	600 mg 1 日 2 回 (1 日量 1200 mg)

*エファビレンツとリファンピシンの併用は、CYP3A4 誘導剤の併用となりマラビロックの著しい濃度低下をきたすので行わないこと。

注1) マラビロック投与中はグレープフルーツおよびグレープフルーツジュースを摂取しないこと。

注2) マラビロック投与中はセイヨウオトギリソウを含む健康食品を摂取しないこと。

- 腎機能障害(CLCr <80 mL/min)があり、強力な CYP3A4 阻害剤を投与している患者では、腎機能の低下に応じて、次の投与間隔を目安に投与すること。クレアチニンクリアランスは Cockcroft の計算式で算出されたものを使用する。

$$CCr = [140 - \text{age}] \times [\text{body weight (kg)}] / [\text{Serum Cr (mg/dL)}]$$

（但し女性の場合は以上の式で算出されたものに 0.85 を乗ずる）

併用薬	クレアチニン クリアランス (CLCr)	本剤の投与間隔
強力な CYP3A4 阻害剤を併用しない時又は tipranavir/リトナビル併用時	50 ~ 80 mL/min	投与間隔の調節は必要ない
	30 ~ <50 mL/min	
	<30 mL/min	
ロピナビル/リトナビル、ダルナビル/リトナビル、アタザナビル/リトナビル、ケトコナゾール等の強力なCYP3A4阻害剤の併用時	50 ~ 80 mL/min	24 時間毎
	30 ~ <50 mL/min	
	<30 mL/min	
サキナビル/リトナビル併用時	50 ~ 80 mL/min	24 時間毎
	30 ~ <50 mL/min	48 時間毎
	<30 mL/min	72 時間毎

➤ 中止基準

以下のいずれかに該当する場合にはマラビロックの投与を中止して、他の最も望ましいと思われる抗 HIV 薬に変更すること。治療失敗基準に抵触したために投与中止を考慮する際には、中止する前に出来る限り指向性（トロピズム）を再度確認すること。

- ・ 治療失敗（血漿中ウイルス量が以下の a～c のいずれかに該当する場合）
 - a) 治療開始時のウイルス量が 5,000 コピー/mL 以上であった症例では治療開始 4 週目以降に行われた採血で、治療開始前の 3 倍以上に増加している場合
 - b) 治療開始時のウイルス量が 5,000 コピー/mL 未満であった症例では治療開始 4 週目以降に行われた採血で、ウイルス量の絶対値が 15,000 コピー/mL 以上に増加している場合
 - c) 血漿中ウイルス量が 400 コピー/mL 以下に達したことがありながら、4 週間の間隔をおいた 2 度の測定で 5,000 コピー/mL 以上に達した場合
- ・ マラビロックとの因果関係が否定できず服薬継続が困難な有害事象または臨床検査値異常の出現した場合。
- ・ 妊娠が判明した場合
- ・ 治療担当医師が、マラビロックを中止することが望ましいと判断した場合
- ・ 患者がこの臨床試験からの離脱を希望した場合
- ・ 服薬コンプライアンス不良でマラビロックの有効性と安全性を評価することが困難と判断された場合。

✓ マラビロックの薬物動態解析の実施方法

マラビロックの投与を開始された患者について、服薬開始 7 日目以降の任意の日を血中濃度測定日（以下測定日と称する）に設定する。測定日は併用薬も含めて朝の服薬をしない状態で来院し、まずトラフ濃度測定用の採血を受ける。その直後に服薬して時刻を記録するが、服薬は出来る限り医師の面前で行うことが望ましい。服薬 2～4 時間後の任意の時刻に再度最高血中濃度測定用の採血を行い、採血時刻を記録する。採血量はいずれも 4 mL、ヘパリン管を用いる。血漿 1～2mL を分離し速やかに-20℃で凍結して、国立病院機構名古屋医療センター薬剤部に送付する。検査結果は名古屋医療センターより共同研究代表研究責任者に随時送付され、各施設の研究責任者には共同研究代表研究責任者から結果が知らされる。なお、濃度測定申し込みと検体送付等の手順は別添の「血中濃度測定実施要領」を参照のこと。なお、試験期間中の有害事象発生に対して行う臨時の血中濃度測定は原則として随時受け付けるが、検体の送付等については共同研究代表研究責任者に連絡の上で指示に従うこと。

✓ 試験期間

試験の開始は、ケモカイン受容体指向性（トロピズム）の検査の採血を行う日とする。治療期間は、マラビロックの服薬を開始してから 24 週間とする。治療期間に検査の結果が判明し、治療を開始するまでの 4～8 週程度を加えた期間が全体の試験期間となる。ただし、ケモカイン受容体指向性（トロピズム）の検査結果が、CCR5 指向性のウイルスのみに感染しているといえない場合は、その結果をご報告した時点で終了とする。また、なんらかの理由で服薬を中止した場合は、中止した時点で試験は終了とする。マラビロックが本邦で承認を取得して上市され、医療用医薬品として入手可能になった時点で研究班からのマラビロックの供給は停止するが、中止基準に該当しない限り 24 週目まで通常の保険診療の範囲内で投与を続行する。試験終了後の治療方針については主治医の総合的な臨床判断により決定するが、マラビロックの効果が確認された患者様は試験期間の終了後もマラビロックの内服を継続することができる。

✓ 目標症例数

指向性検査 10 例

マラビロック投与 5 例

✓ 評価項目

- 1) マラビロック投与前のウイルス指向性
- 2) 血漿中ウイルス量（4 週ごと）
- 3) CD4 陽性リンパ球数（4 週ごと）
- 4) 併用されている抗 HIV 薬
- 5) 有害事象
- 6) 治療失敗によりマラビロックを中止する場合、その時点でのウイルス指向性
- 7) 定常状態（服薬開始 7 日目以降）におけるトラフおよび最高血中濃度、およびこれに基づく薬物動態パラメータの解析

有効性と安全性に関する情報はエイズ治療薬研究班で定められた治療成績の報告方法にしたがって報告すること。（http://www.ijnet.or.jp/aidsdrugmhlw/text/1aids/c/c_nyushu.htm）
ただし、指向性検査および血中濃度測定の結果は検査施設から研究班にも報告されるので、各施設から研究班への報告は不要である。

✓ 重篤な有害事象への対応

重篤な有害事象が発現した際には、担当医師は速やかに共同研究代表研究責任者に連絡し

て研究継続の可否について討議すること。重篤な有害事象とは、以下のいずれかに該当する場合をいう。

- ・ 死亡に至ったもの
- ・ 生命を脅かすもの
- ・ 入院加療を要するか、入院例にあつては入院延長を要するもの
- ・ 永続的な機能障害または就労不能に至ったもの
- ・ 先天異常または奇形を生じた場合
- ・ 以上に列記した状態を避けるために、内科的または外科的な治療を要したものの

✓ 臨床研究関連事項

➤ 遵守事項

本臨床研究はヘルシンキ宣言に示された倫理規範および「臨床研究に関する倫理指針（平成 15 年厚生労働省告示第 255 号）」を遵守して実施するものである。

(1) 倫理審査委員会の承認

本研究は共同研究代表研究責任者の所属施設である東京医科大学において倫理審査を受け承認されているが、共同研究施設における研究の実施にあたっては、各施設の規定により本臨床研究の倫理性・科学性について事前に倫理審査委員会の審査を受けて承認を取得し、臨床研究機関の責任者（院長等）の許可を受けることを原則とする。

(2) 被験者の同意

研究者等は本臨床研究の実施にあたり、同意説明文書を用いて被験者となる本人（被験者が未成年者にあつては代諾者）に臨床研究の目的・方法等以下の事項について、事前に十分な説明を行う。被験者となる者が内容をよく理解したことを確認した上で、自由な意志に基づく本臨床研究への参加について同意を書面で取得する。同意書には被験者となる者（被験者が未成年者にあつては代諾者）、同意説明医師（研究者等）の双方が記名捺印又は署名のうえ日付を記入し、各々1通ずつを保管する。

- ① 臨床研究の目的、方法及び期間
- ② 臨床研究への参加は任意であること。
- ③ 臨床研究への参加に同意しない場合であっても不利な扱いは受けないこと。
- ④ 臨床研究への参加に同意した場合でも任意にこれを撤回できること、また、同意を撤回しても不利な扱いを受けないこと。
- ⑤ 研究に関連する健康被害が発生した場合に受けることのできる治療および補償
- ⑥ 個人情報の取り扱いに関して、匿名化の配慮をした上で、臨床研究の成果が公表される可能性があること。
- ⑦ 被験者の希望により、臨床研究実施計画および臨床研究の方法についての資料を

入手または閲覧することができること。

- ⑧ 予期される臨床上の利益、不利益及び不便
- ⑨ 臨床研究に関わる資金源
- ⑩ 研究者等の氏名及び職名、臨床研究に関する問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先

(3) 研究者等の責務

- ① 臨床研究を終了するまでの間、危険の予測や安全性の確保に必要な情報について把握し、臨床研究の安全性を十分に確保すること。また、把握した臨床研究に関する国内外の発表情報について、臨床研究機関の長に報告することが望ましい。
- ② 被験者の希望があった場合、臨床研究実施計画および臨床研究の方法に関する資料の提供あるいは閲覧を許可する。
- ③ 研究責任者は、臨床研究機関の長に対し、重篤な有害事象やその他の臨床研究の適正性及び信頼性を確保するための調査に必要な情報を報告する。
- ④ 研究責任者は他の臨床研究機関の研究責任者に対し、臨床研究に起因する重篤な有害事象を速やかに報告する。
- ⑤ 研究責任者は臨床研究を中止、又は終了した場合には、その旨を臨床研究機関の長に報告する。

➤ 臨床研究参加による被験者の利益及び危険性など

(1) 被験者の利益

本臨床研究においては、通常の診療では用いられることの無い診断（ケモカイン受容体指向性検査）および治療の手段（マラビロックの投与）が使われる。したがって被験者には海外では既承認だが国内未承認の新薬による治療を受けられる臨床上の利益がある。また検査および薬剤は無償で患者に提供されるため、経済的な利益もある。さらに血中濃度測定も行われるので、その結果に基づく安全性の確保も期待できる。

(2) 被験者の不利益、不便、危険性など

日本人では使用経験の無い国内未承認の薬剤を使用して治療するため、予期せぬ副作用が発現する危険性がある。また、副作用が生じた場合も医薬品医療機器総合機構による副作用救済制度の対象とならないことは、被験者にとって不利益となる。ケモカイン受容体指向性検査には8 mL程度、薬物血中濃度測定（2回分）で計8 mL程度の採血が必要であるが、採血量は少なく、静脈採血の侵襲も軽微なので被験者への影響は限定的である。

➤ 被験者の個人情報の保護

研究者等は、本臨床研究を実施するにあたり、被験者の個人情報保護のために、被験者の

氏名、住所、電話番号などは収集しない。調査票に記入する場合には、被験者の氏名を用いず、登録番号で特定し、成績等の公表に際しては、被験者を特定できないように配慮する。なお匿名化は以下の手順で行われる。

各施設には固有の施設コードが割り当てられている（別添1参照）。各施設の研究責任者は、施設コードに患者ごとに任意の3桁の番号を付して、患者固有の登録番号を得る（登録番号=施設コード+患者ごとの任意の番号）。登録番号と患者の対照表は各施設の研究責任者が作成して、作成した本人のみが参照できるよう、厳重に管理・保管する。指向性検査の検体の識別、結果の報告ならびにその他、患者を特定する必要があるときは、登録番号と患者の対照表を用いる。

➤ 補償の有無

本臨床研究においては、本邦未承認の薬剤を使用するため、未知の有害事象等による健康被害発生可能性がある。健康被害の発生時には、担当医師による適切な医療を速やかに提供する。マラビロックの製造販売会社およびその日本法人からの補償は行われない。

➤ 臨床研究終了後の対応

(1) 被験者への対応

本臨床研究終了後においても、本臨床研究の結果により得られた情報をもとに、研究者は被験者に最善の医療を提供する。

(2) その他

研究責任者は本臨床研究を中止、又は終了した場合には、その旨を臨床研究機関の長に報告する。

➤ 臨床研究に係る資金源など

(1) 薬品類

本臨床研究に必要な薬剤（マラビロック）は、厚生労働科学研究費より負担し、被験者の負担は発生しない。そのほかの併用薬剤は通常の保険診療による。

(2) 検査費用など

本臨床研究により生じる検査費用（ケモカイン受容体指向性検査および血中濃度測定の使用）は、厚生労働科学研究費平成20年度政策創薬総合研究事業「国内未承認エイズ治療薬等を用いたHIV感染症治療薬及びHIV感染症至適治療法の開発に係る応用研究」より負担し、被験者の負担は発生しない。そのほかの臨床検査については通常の保険診療による。

(3) そのほかの費用

そのほかの本研究に必要な研究資金は厚生労働科学研究費平成20年度政策創薬総合研究事業「国内未承認エイズ治療薬等を用いたHIV感染症治療薬及びHIV感染症至適治療法の開発に係る応用研究」より負担し、製薬企業等からの資金は用いない。

➤ 共同臨床研究の組織

エイズ治療薬研究班の研究代表者を共同研究代表研究責任者とし、別添1の通り構成する。

➤ 研究成果の公表

共同研究代表研究責任者は研究成果をまとめ、学会あるいは医学雑誌などにおいて公表する。

➤ 共同研究代表研究責任者

東京医科大学 臨床検査医学講座主任教授

厚生労働省 エイズ治療薬研究班研究代表者

福武 勝幸

〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1

Tel 03-3342-6111 (内線 5086)

Fax 03-3340-5448

別添 1 共同臨床研究の組織 (順不同, 敬称略)

共同臨床研究 代表臨床研究機関:

東京医科大学病院 (施設コード:A)

共同研究代表研究責任者: 臨床検査医学講座 主任教授 福武勝幸

分担研究者: 臨床検査医学講座 講師 山元泰之

分担研究者: 血液凝固異常症遺伝子研究寄附講座 講師 篠沢圭子

分担研究者: 臨床検査医学講座 兼任講師 青木眞

〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 Tel 03-3342-6111(内線 5085)

共同臨床研究機関

国立国際医療センター戸山病院 (施設コード:B)

研究責任者: エイズ治療・研究開発センター 臨床研究開発部長 菊池 嘉

〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1 Tel 03-3202-7181(内線 2008)

東京逋信病院 (施設コード:C)

研究責任者: 院長 木村 哲

〒102-8798 東京都千代田区富士見町 2-14-23 Tel 03-5214-7000

独立行政法人 国立病院機構 大阪医療センター (施設コード:D)

研究責任者: HIV/AIDS 先端医療開発センター長 白阪琢磨

〒540-0006 大阪市中央区法円坂 2-1-14 Tel 06-6942-1331(内線 3327)

東京都立駒込病院 (施設コード:E)

研究責任者: 感染症科 部長 味澤 篤

〒113-0021 東京都文京区本駒込 3-18-22 Tel 03-3823-2101

広島大学付属病院 (施設コード:F)

研究責任者: エイズ医療対策室 室長 高田 昇

〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3 Tel 082-257-5555

荻窪病院 (施設コード:G)

研究責任者: 血液科 花房秀次

〒167-0035 東京都杉並区今川 3-1-24 Tel 03-3399-1101

静岡県立こども病院（施設コード:H）

研究責任者： 副院長 兼 安全管理室長 三間屋純一

〒420-8660 静岡市葵区漆山 860 Tel 054-247-6251

東京大学医科学研究所附属病院(施設コード:I)

研究責任者： 東京大学医科学研究所 感染免疫内科 教授 岩本 愛吉

〒108-8639 東京都港区白金台 4-6-1 Tel 03-3443-8111

熊本大学医学部附属病院（施設コード:J）

研究責任者： エイズ学研究センター病態制御分野 教授 松下修三

〒860-8556 熊本市本荘 1-1-1 Tel 096-373-6536

共同臨床研究機関（薬物血中濃度測定担当施設）

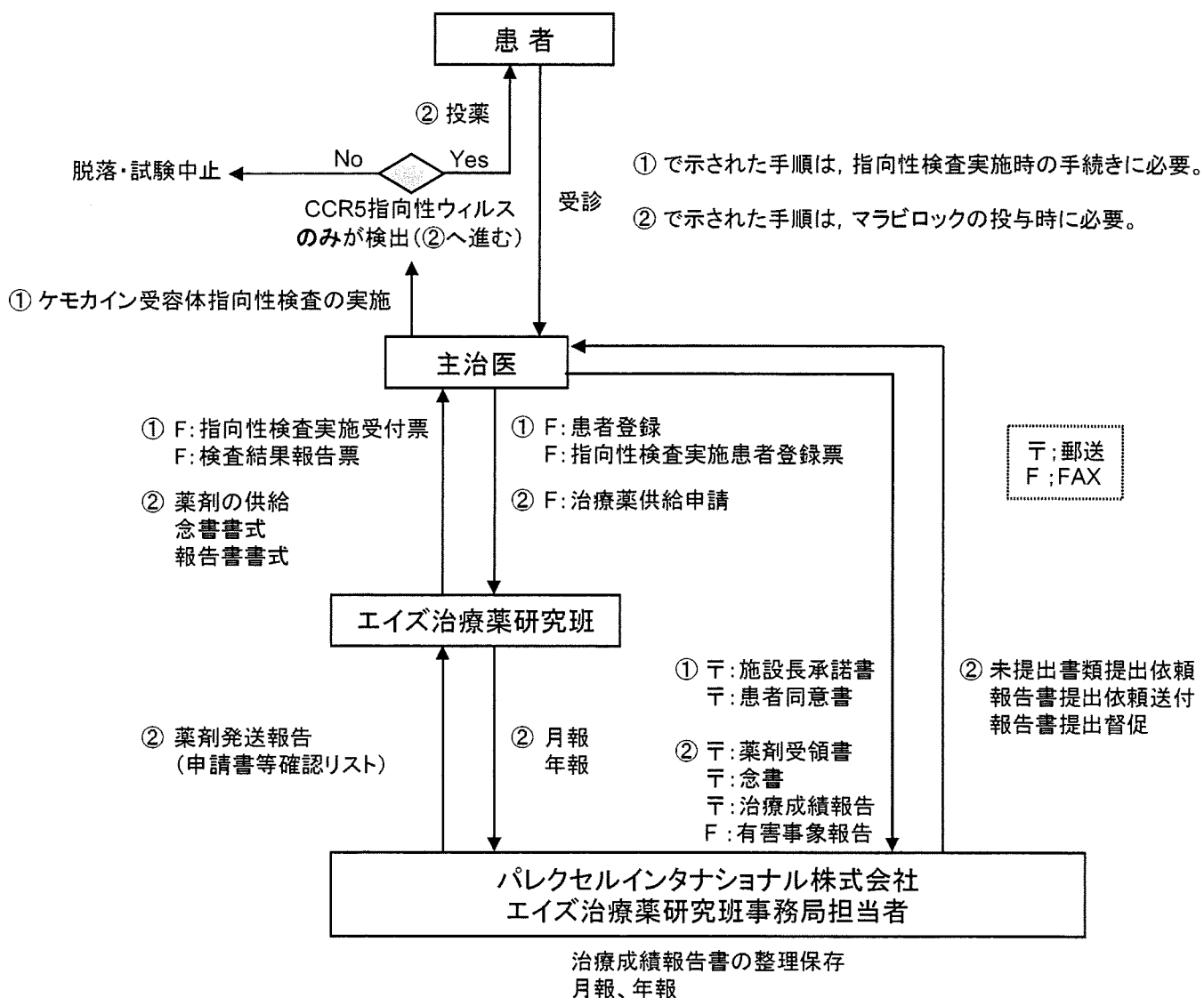
独立行政法人 国立病院機構 名古屋医療センター

研究責任者： 臨床研究センター 客員研究員 金田次弘

分担研究者： 薬剤科 試験検査室 高橋昌明

〒460-0001 名古屋市中区三の丸 4-1-1 Tel 052-951-1111(内線 3280)

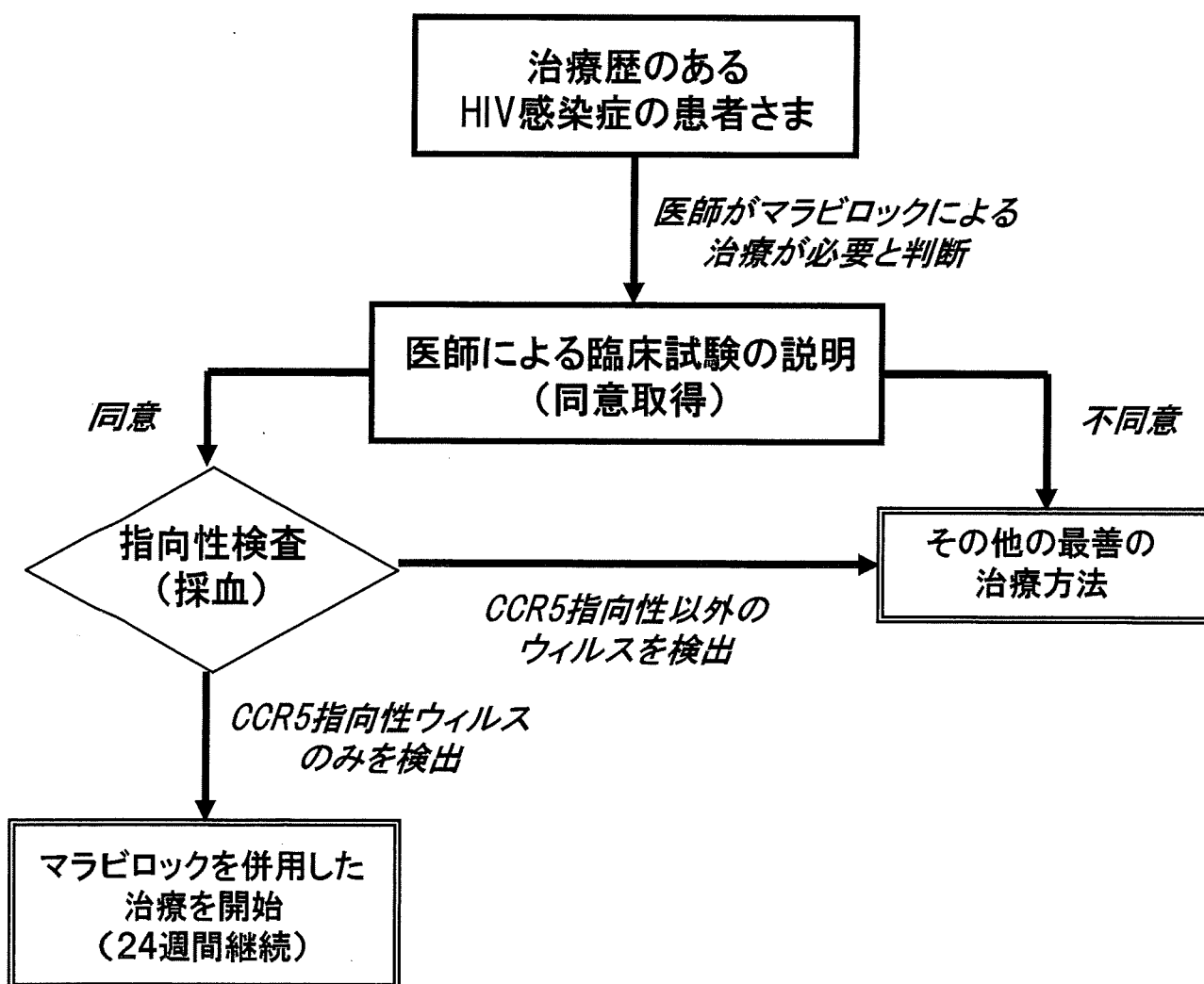
治療歴のあるHIV-1感染者における ケモカイン受容体指向性（トロピズム）の検討と マラビロックの有効性と安全性に関する臨床研究 フローチャート（研究実施計画書補足資料）



班長連絡先 東京医科大学病院 臨床検査医学科 主任教授 福武 勝幸
〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1
TEL03-3342-6111 (内線5086) FAX 03-3340-5448

事務局連絡先 パレクセル・インターナショナル株式会社
エイズ治療薬研究班事務局担当者
〒104-0033 東京都中央区新川1-17-21 茅場町ファーストビル6F
TEL: 03-3537-5902 FAX: 03-3552-0452

治療歴のあるHIV-1感染者における
ケモカイン受容体指向性（トロピズム）の検討と
マラビロックの有効性と安全性に関する臨床研究
患者様・ご家族様のためのフローチャート



患者様・ご家族様へ

臨床研究に参加していただくにあたって

ケモカイン受容体指向性（トロピズム）の検討と マラビロックの有効性と安全性に関する臨床研究

あなたの担当の医師から本臨床試験について説明がありますが、わからないことや心配なことがありましたら遠慮なくおたずね下さい。

平成20年度 政策創薬総合研究事業

共同臨床研究代表研究責任者

東京医科大学臨床検査医学講座 主任教授

福武 勝幸

1. 試験の概要

この試験は薬剤耐性ウイルスの出現や副作用のために、国内で承認されている抗 HIV 薬のみで治療を行うことが難しい HIV 感染症の患者様を対象に、国内未承認の新しい作用機序をもつ CCR5 阻害薬マラビロックを投与して有効性、安全性、および血中濃度を検討する臨床試験です。治療を始める前に、マラビロックの効果が期待できるかどうかを調べるためにあなたに感染しているウイルスの指向性（トロピズム）を検査します。そのため 8 mL 程度の採血が必要で、結果が出るまでに 1 ヶ月程度かかります。検査の結果、あなたに感染している HIV が CCR5 指向性のみであると判明した場合に、臨床試験に参加してマラビロックによる治療を行うことが出来ます。また治療開始後 1 週間以上経過してから、血液中のマラビロックの濃度を測定します。この日は 4mL 程度の採血を 2 度行います。なお海外で行われた検討では、抗 HIV 薬による治療経験のある方のうち、約 50% で CCR5 指向性ウイルスのみが検出されることが分かっています。

2. この試験の目的

抗 HIV 療法を以前に受けたことがあり、他の抗 HIV 薬のみでは治療を行うことが難しい HIV 感染症の患者様を対象に、日本で CCR5 阻害薬マラビロックの有効性、安全性、および血中濃度を検討することを目的としています。

3. この試験の方法

マラビロックの投与前に 8mL 程度採血して指向性（トロピズム）を検査します。CCR5 指向性のウイルスのみに感染していると判明した方を対象に、他の抗 HIV 薬と併用しながらマラビロックを投与します。およそ 4 週間に 1 度の採血で、血中ウイルス量と CD4 リンパ球数を評価します。その他に副作用と思われる症状が無いか、また検査値の異常が無いかも確認していきます。また治療を開始してから 1 週間以降に血中濃度測定のための採血日があります。その日には薬を飲まない状態で来院いただき、採血を行ってから薬を飲みます。そのさらに 2～4 時間後に採血を行います。また、マラビロックの血中濃度が良い状態に保たれているか確認するために随時血中濃度を測定することで、副作用を抑えるように努めます。効果を期待すると同時に、副作用の心配を少なくするために医師に指示された服用方法を必ず守ってください。

4. この試験への患者様の参加予定期間

試験の開始は、マラビロックの投与を開始したときになります。試験期間は、マラビロックの服薬を開始してから 24 週間となります。ただし、なんらかの理由で服薬を中止した方では、中止した時点で試験は終了になります。

5. この試験に参加される患者様の予定人数

本研究は東京医科大学病院をはじめ厚生労働省エイズ治療薬研究班班員の属する全国の病院で行われ、指向性検査を受ける方は 10 名、マラビロックの投与を受ける方は 5 名程度を予定しています。

6. この試験への参加は、患者様の自由意思によるものです

本臨床研究の参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者またはその代諾者は、被験者の研究への参加を随時拒否または撤回することができます。また拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、治療に参加しない場合に受けるべき利益を失うことは一切ありません。

7. あなたの健康に被害が生じた場合

この薬（マラビロック）が原因で健康被害が生じた時には、東京医科大学病院にて責任をもって治療に当たります。また、必要な場合は医師賠償責任保険の範囲で補償が行われます。この薬（マラビロック）は国内では未承認薬のため、製造販売会社および、医薬品医療機器総合機構の副作用救済制度による補償は行われません。

8. この試験の結果が公表される場合も、あなたのプライバシーは守られます

検体の識別や症例の特定は任意に割り振られた登録番号により行われます。登録番号からあなたを識別できるのは担当医師（あなたの主治医）のみです。指向性検査を行う検査機関やその他の機関には、あなたの個人情報が知らされることはありません。研究の結果が公表される場合であっても、治療を受けたのがどこの誰かはわからないよう配慮される（匿名化といいます）のでプライバシーは保護されます。

9. この試験に関する情報は、随時ご連絡します

本臨床研究への参加の継続について被験者またはその代諾者（ご家族の方など）の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに被験者またはその代諾者にご報告いたします。

10. この試験の科学的・倫理的妥当性

マラビロックは抗 HIV 療法を以前に受けたことがあり、CCR5 指向性の HIV のみに感染した患者様の治療薬として、欧米各国では既に医薬品として承認されています。したがって、海外では医学的な妥当性が認められた治療法といえます。日本では、まだ医薬品として承認されていませんが、出来る限り早期にマラビロックを含む抗 HIV 療法を開始したほうが望ましい患者様もいます。そのような治療選択肢が限られた患者様のみを試験の対象としているため、人道的な観点から倫理的に妥当であるといえます。

また、この研究はヘルシンキ宣言の趣旨に沿って計画されたものであり、東京医科大学医学倫理委員会審査を経て、学長の承認を得ています。

11. 予想される臨床上の利益および危険性または不便について

海外で承認された新薬による治療を無償で受けられることは、臨床的および経済的利益があると考えられます。その反面、マラビロックは日本人で使用された経験の無い薬なので、予期せぬ副作用が起こる危険性があります。その危険を少なくするため、マラビロックの血中濃度測定を行います。副作用が起きた場合にも、速やかに診断して必要な処置を行うとともに、状況によりマラビロックの投与を中止することで副作用に伴う危険性を出来るだけ小さくする配慮がされています。海外の臨床試験で、マラビロックを使用した群で対象群よりも多く認められた副作用（頻度：3件以上/100人・年）としては、発疹、不眠症、便秘、腹痛、消化不良、味覚の変化、咳がありました。

また、マラビロックはCCR5指向性のウィルスのみで感染している患者様で有効性が期待できます。したがって指向性検査を受けていただいても、CCR5指向性ウィルス以外のHIVによる感染が判明した場合はマラビロックを投与することは出来ず、ご不便をおかけする可能性があります。1で述べたように、海外の臨床試験では治療経験のあるHIV感染者のうち約50%がCCR5指向性でした。

12. この研究の資金源

この研究に必要な指向性（トロピズム）検査の費用、血中濃度測定の費用、およびマラビロックの購入費用は平成20年度 政策創薬総合研究事業「国内未承認エイズ治療薬等を用いたHIV感染症治療薬及びHIV感染症至適治療法の開発に係る応用研究」厚生労働

省エイズ治療薬研究班（研究代表者：東京医科大学臨床検査医学講座 主任教授 福武勝幸）の研究費でまかなわれます。

13. 参加者に対する金銭の支払いおよび費用の負担

本臨床研究へ参加いただく場合、被験者ならびに代諾者（ご家族の方など）への金銭の支払（謝礼）はございません。また12に述べたようにこの研究のための指向性検査、血中濃度測定、およびマラビロックの購入費用は公的な研究費から支出されるので、患者様に費用を負担いただくことはありません。ただし、それ以外の薬剤や検査の費用は通常の診療と同様の扱いになります。

14. 知的財産権の帰属について

この研究によって特許権等の知的財産権が生み出される可能性は無いと考えられます。しかし、研究の進行によって予期せず、知的財産権が生み出された場合には、その帰属先は東京医科大学病院となります。患者様に知的財産権がもたらされる事はありませんので、予めご了承下さい。

15. 代諾者による承諾

研究へ参加することの意思表示は、患者様ご本人から得ることを原則とします。しかし、状況によっては代諾者の承諾をもって患者様の意思表示に代えさせていただくことがあります。

16. 研究組織とあなたの担当医師

この研究は、厚生労働省エイズ治療薬研究班の班研究として複数の医療施設を対象に行われます。あなたの受診医療機関での研究班メンバーは下記の通りです。

研究組織

共同臨床研究 代表臨床研究機関：

東京医科大学病院

共同研究代表研究責任者： 臨床検査医学講座 主任教授 福武勝幸

共同臨床研究機関

国立国際医療センター戸山病院

研究責任者：エイズ治療・研究開発センター 臨床研究開発部長 菊池 嘉

東京通信病院

研究責任者：院長 木村 哲

独立行政法人 国立病院機構 大阪医療センター

研究責任者：HIV/AIDS 先端医療開発センター長 白阪琢磨

東京都立駒込病院

研究責任者：感染症科 部長 味澤 篤

広島大学付属病院

研究責任者：エイズ医療対策室 室長 高田 昇

荻窪病院

研究責任者： 血液科 花房秀次

静岡県立こども病院

研究責任者： 副院長 兼 安全管理室長 三間屋純一

東京大学医科学研究所附属病院

研究責任者： 東京大学医科学研究所 感染免疫内科 教授 岩本 愛吉

熊本大学医学部附属病院

研究責任者： エイズ学研究センター病態制御分野 教授 松下修三
共同臨床研究機関 (薬物血中濃度測定担当施設)
独立行政法人 国立病院機構 名古屋医療センター
研究責任者： 臨床研究センター 客員研究員 金田次弘
分担研究者： 薬剤科 試験検査室 高橋昌明

東京医科大学病院研究組織

研究代表者：	臨床検査医学講座	主任教授	福武	勝幸
分担研究者：	臨床検査医学講座	講師	山元	泰之
	臨床検査医学講座	講師	天野	景裕
	臨床検査医学講座	助教	大瀧	学
	臨床検査医学講座	講師	香川	和彦
	臨床検査医学講座	講師	鈴木	隆史
	臨床検査医学講座	医員	清田	育男
	臨床検査医学講座	助教	藤田	進
	臨床検査医学講座	助教	四本	美保子

あなたの担当医師

担当医師氏名 _____

17. いつでも相談窓口にご相談下さい。

この研究に関してお問い合わせ等がありましたら、いつでも下記相談窓口にご相談下さい。

東京医科大学病院 臨床検査医学科
電話番号 03-3342-6111 (病院代表)

説明医師氏名： _____ 印

説明年月日：平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日