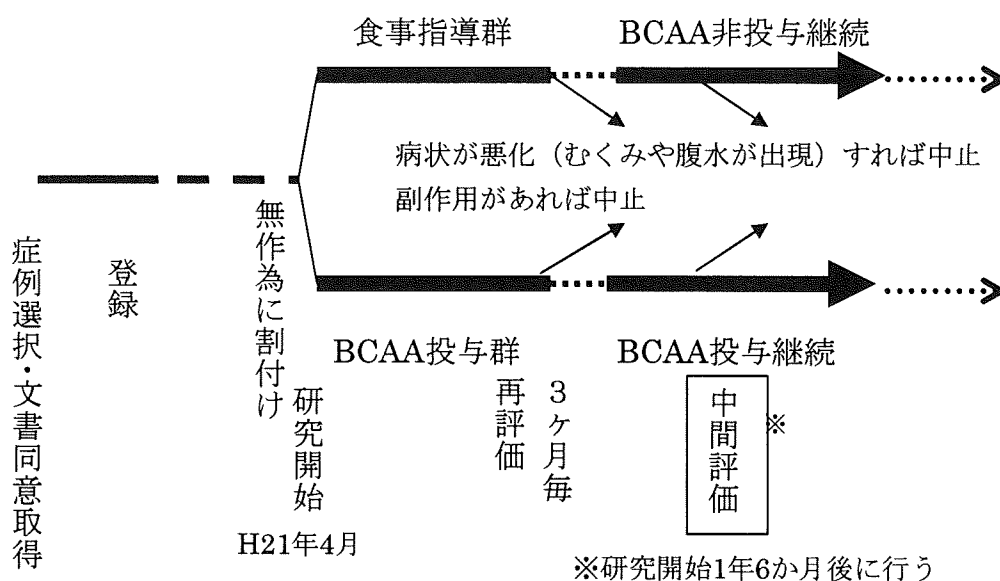


がこの試験の継続が可能であるのかを判断させていただきます。あなたがこの試験への参加を断らない限り、この研究の調査は5年間続きます。この研究では、どちらの治療法がよりよい効果をもたらすかは不明ですが、もし現在の治療法でああなたの症状が悪くなった場合には速やかに試験を中止し、その他の適切な治療法を実施することとなります。

## 臨床研究デザイン



### 4. 期待される効果

食事療法やBCAA 顆粒の内服は肝硬変の進展を抑制し、再発した場合でも肝臓の状態を維持することが期待できます。しかし、BCAA 顆粒製剤が肝がんの再発を抑制するか否かは明らかではありません。

### 5. 予想される副作用

食事療法には副作用はありません。BCAA 顆粒を服用される患者さまでは便秘が悪くなったり、下痢になったり、お腹が張ったりといった不快な症状（副作用）が現れることがあります。副作用についてさらにくわしくお知りになりたい方は担当医にお申出下さい。また、副作用が発現した場合は、担当医は常に状況を的確に把握し、規定に従い、お薬の減量や中止を行います。

### 6. 本研究に参加されない場合の治療法とその内容

医療保険で認められている肝硬変に対する治療法は上記の治療法以外にもいくつかあります。担当の先生から説明を受けて、あなたの希望するそれらの治

療を受けることは可能です。他の治療法を希望される場合は、担当医にご相談ください。

#### 7. 治療にかかる費用

今回の臨床試験で使用する BCAA 顆粒(リーバクト<sup>®</sup>顆粒)は厚生労働省で既に承認され、市販されているものです。したがって、診察や検査を含めて、ふつうの治療と同じように自己負担は生じますが、ほとんどは患者さんが加入されている健康保険で支払われます。このため、試験に参加されたことによる特別な費用の負担増はありません。

#### 8. 健康被害が生じた場合について

もし、試験期間中あるいは終了後にあなたに本薬剤が原因と考えられる副作用などの健康被害が生じた場合には、医師が適切な診察と治療を行います。また、その補償については、医薬品副作用被害救済制度により行われます。

#### 9. 研究から生じる知的財産権について

この研究の結果として特許権などが生じる可能性があります。その権利は研究グループに属し、あなたには属しません。また、その特許権などをもととして経済的利益が生じる可能性があります。あなたはこれについて権利がありません。

#### 10. 同意されない場合でも不利益は受けません

この臨床試験への参加はあなたの自由意思であり、たとえ同意されない場合も不利益を受けることはありません。

#### 11. 同意された後でもいつでも途中でやめることができます

この試験への参加に同意された後でも、口頭であれ、文書であれ、あなたの申し出によっていつでもやめることができます。治療が始まってからでもかまいません。その場合には、お薬の使用を中止し、他の治療法がとられることとなります。この場合でもあなたの不利益になることはありません。同意を途中でやめられる場合は、あなたに関わる研究結果は破棄され、診療記録なども、それ以降は研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消されたとき、すでに研究結果が論文などに公表されていた場合には、研究結果を破棄することはできません。

## 12. プライバシーは守られます

この試験を行うにあたっては、あなたの人権が最大限尊重されます。この試験で得られた情報は、医学雑誌や学会発表にて公表の予定で、お薬の使い方についての貴重な資料として使わせていただきます。その際、あなたのカルテや病院記録から得られる名前などの個人情報については記号・番号などで匿名化され、外部からはわからないようにされます。また本試験のすべてのデータは我々から事務局である岩手医科大学 消化器・肝臓内科に送られ、その両方で責任をもって管理されますので、あなたのプライバシーの保護は十分な配慮がなされます。

## 13. 血液の保存検体について

この試験における観察項目は日常診療の範囲内ですが、これに加えて登録時と1年毎に約10mLの採血（岐阜大学、岩手医科大学、兵庫医科大学、山口大学の4施設においては、約20mlの採血と尿5mlの採尿）をさせていただきます。この検体は、日常診療以外で本試験に関連した特別な検査（肥満と関連するサイトカインや蛋白成分、酸化ストレス指標）のために使用を予定しています。その検査に使用するまで、あなたが採血を行った施設で凍結して保存されます。測定が終了したら余剰検体は全て破棄します。

## 14. 臨床研究の予定参加人数について

目標登録症例数：各群100例

15. 臨床研究の代表者および当院での責任者・分担医師

研究責任医師：鈴木一幸

所属・職名：岩手医科大学 消化器・肝臓内科・教授

住所：岩手県盛岡市内丸 19 番 1 号

電話番号：019-651-5111（内線 3210）

分担研究者：西口修平

所属・職名：兵庫医科大学内科学肝・胆・膵科・教授

住所：兵庫県西宮市武庫川町 1 番 1 号

電話番号：0798-45-647

なお、本研究に関し、疑問、苦情などある際には、下記までご連絡ください。

（医学および医療に関する問い合わせ）

当院における研究実施責任者：〇〇内科

教授 \_\_\_\_\_  
(tel \_\_\_\_\_)

当院における研究分担医師： 〇〇内科

准教授 \_\_\_\_\_  
(tel \_\_\_\_\_)

〇〇内科

講師 \_\_\_\_\_  
(tel \_\_\_\_\_)

〇〇内科

助教 \_\_\_\_\_  
(tel \_\_\_\_\_)

〇〇内科

医員 \_\_\_\_\_  
(tel \_\_\_\_\_)

以上です。

# 同意書

研究課題名：『分岐鎖アミノ酸製剤による肝癌治療後の再発抑制効果に関する臨床共同研究』

〇 〇 大学 院長 殿

私は、「分岐鎖アミノ酸製剤による肝癌治療後の再発抑制効果に関する臨床共同研究」について担当医師から説明を受けました。

- 私の病状
- 本試験の目的
- 本試験の方法
- 期待される効果
- 予想される副作用
- その他の治療法と内容
- 治療にかかる費用
- 健康被害が生じた場合について
- 研究から生じる知的財産権
- 同意しない場合でも不利益は受けないこと
- 同意した後でもいつでも途中でやめることができること
- プライバシーは守られること
- 血液の保存検体について

上記の内容を承知した上で本試験に参加することに同意します。

(西暦) 年 月 日

患者本人署名： \_\_\_\_\_

上記患者に対する治療については、私が説明し、同意されたことを確認致しました。

(西暦) 年 月 日

担当医師署名： \_\_\_\_\_ 印

— 同意撤回書 —

○ ○ 大学 院長殿

臨床試験名：『分岐鎖アミノ酸製剤による肝癌治療後の再発抑制効果に関する臨床共同研究』

私は、\_\_\_\_\_年\_\_\_月\_\_\_日に同意いたしました、上記の臨床試験につきまして、試験の継続・参加を辞退いたします。

患者さんの氏名： \_\_\_\_\_

( \_\_\_\_\_年\_\_\_月\_\_\_日 )



私は、上記の臨床試験の辞退のご意向を、了承いたしました。

医師名 : \_\_\_\_\_

( \_\_\_\_\_年\_\_\_月\_\_\_日 )

肝硬変に伴う高アンモニア血症に対する  
ノベルジンカプセル(酢酸亜鉛水和物製剤)の  
プラセボ対照二重盲検比較試験

医師主導型臨床研究実施計画書

研究責任者:岩手医科大学附属病院 消化器・肝臓内科 鈴木一幸

研究実施計画書番号:OFS-NZ-1

作成日:2009年06月30日

版番号:0.14

## 目 次

1 臨床研究実施計画の概略 .....	5
2 臨床研究スケジュール .....	7
3 臨床研究実施体制 .....	8
3.1 臨床研究機関 .....	8
3.2 臨床研究責任者 .....	8
3.3 臨床研究者 .....	8
3.4 倫理審査委員会 .....	8
3.5 統計解析 .....	8
3.6 品質管理 .....	8
3.7 試験薬提供者 .....	8
3.8 割付責任者 .....	9
4 開発の経緯 .....	9
5 研究の目的 .....	11
6 対象 .....	11
6.1 選択基準 .....	11
6.2 除外基準 .....	11
6.3 中止基準 .....	11
7 被験者への説明及び同意 .....	12
7.1 同意説明文書の作成 .....	12
7.2 臨床研究内容等の説明及び同意取得 .....	13
7.3 新たな情報の入手、同意説明文書の改訂 .....	13
7.4 その他の事項 .....	13
8 試験薬等 .....	14
8.1 名称及び組成 .....	14
8.2 試験薬の包装及び表示 .....	14
8.3 保存条件 .....	14
8.4 試験薬の使用期限 .....	14
8.5 試験薬の割付 .....	14
8.6 試験薬の交付、保管、管理手順 .....	14
9 臨床研究方法 .....	15



9.1 臨床研究スケジュール .....	15
9.2 臨床研究の種類、デザイン .....	16
9.3 投与方法及び投与量 .....	16
9.4 目標症例数 .....	16
9.5 投与期間 .....	16
9.6 臨床研究実施期間 .....	16
<b>10 基礎治療・併用禁止薬・併用薬 .....</b>	<b>17</b>
10.1 基礎治療 .....	17
10.2 併用禁止薬 .....	17
10.3 併用可能薬 .....	17
<b>11 臨床研究への登録及び被験者の指導 .....</b>	<b>18</b>
11.1 臨床研究への登録 .....	18
11.2 被験者の指導 .....	18
<b>12 観察及び評価項目 .....</b>	<b>19</b>
12.1 投与開始前の観察及び検査項目 .....	19
12.2 投与中の観察及び検査項目 .....	20
12.3 投与中止時の観察及び検査項目 .....	22
<b>13 有効性の評価 .....</b>	<b>23</b>
13.1 主要評価項目 .....	23
13.2 副次的評価項目 .....	23
13.3 服薬コンプライアンス .....	23
<b>14 安全性の評価 .....</b>	<b>23</b>
14.1 安全性評価項目 .....	23
14.2 有害事象発現後の追跡調査及び追跡期間 .....	24
14.3 重篤な有害事象の報告 .....	24
14.4 臨床研究中の開封手続き .....	24
<b>15 臨床研究及び個々の被験者の臨床研究中止手順 .....</b>	<b>25</b>
15.1 臨床研究全体の中止と臨床研究の一部中止の手順 .....	25
15.2 個々の被験者の臨床研究中止手順 .....	25
<b>16 臨床研究実施計画の遵守及び改訂 .....</b>	<b>26</b>
16.1 臨床研究実施計画書の遵守及び逸脱 .....	26
16.2 臨床研究実施計画書の改訂 .....	26

17 統計解析 .....	27
17.1 統計解析方法 .....	27
17.2 区間推定及び有意水準 .....	28
17.3 欠損及び不適切なデータの取り扱い .....	28
17.4 解析の対象となる被験者の選択 .....	28
18 倫理 .....	29
18.1 臨床研究に関する倫理指針等の遵守 .....	29
18.2 倫理審査委員会による審査 .....	29
18.3 被験者のプライバシーの保護 .....	29
18.4 健康被害補償 .....	29
19 記録の保存 .....	30
19.1 保存する資料及び記録 .....	30
20 公表に関する取り決め .....	30
21 設定根拠 .....	31
21.1 対象 .....	31
21.2 選択基準 .....	31
21.3 除外基準 .....	31
21.4 中止基準 .....	32
21.5 用法・用量 .....	32
21.6 目標症例数 .....	33
21.7 臨床研究期間 .....	33
21.8 併用禁止薬 .....	33
21.9 被験者の指導 .....	33
21.10 観察及び評価項目 .....	34
21.11 有効性の評価 .....	34
21.12 安全性の評価 .....	35
参考文献 .....	36

# 1 臨床研究実施計画の概略

臨床研究の標題	肝硬変に伴う高アンモニア血症に対するノベルジンカプセル(酢酸亜鉛水和物製剤)のプラセボ対照二重盲検比較試験		
計画書番号	OFS-NZ-1		
研究の目的	肝硬変患者を対象に、高アンモニア血症に対するノベルジンカプセル(酢酸亜鉛水和物製剤)投与による安全性及び有効性を血中アンモニア濃度の推移を指標に、プラセボ対照二重盲検法により検討する。		
研究の種類	多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験		
対 象	肝硬変患者(成人)		
選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 高アンモニア血症を有し、被験薬の投薬を受けることに同意した患者</li> <li>2) 昏睡度分類Ⅱ度以下の患者</li> <li>3) 血中アンモニア濃度が2ヶ月の間に2回以上基準値を超えた患者</li> <li>4) 血清亜鉛濃度が65<math>\mu</math>g/dLよりも低下している患者</li> <li>5) 年齢：20歳以上</li> <li>6) 性別：不問</li> <li>7) 入院・外来の別：外来</li> </ol>		
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 昏睡度分類Ⅲ度～Ⅳ度の入院患者</li> <li>2) 劇症肝炎の患者</li> <li>3) 臨床研究期間中に治療を必要とする悪性腫瘍の患者</li> <li>4) 心臓疾患、腎臓疾患、膵臓疾患等により入院加療が必要な患者</li> <li>5) 重篤な血液疾患、脳血管障害等を有する患者</li> <li>6) 亜鉛製剤に対するアレルギー、過敏症の患者</li> <li>7) 臨床研究責任医師又は分担医師(以下、総称して「臨床研究責任(分担)医師」という)が本研究の対象として不適格と判断した患者</li> </ol>		
試験薬名	ノベルジンカプセル 50mg 及びプラセボカプセル		
用法・用量	1回1カプセル(50mg)を1日3回、食前1時間以上又は食後2時間以上あけて経口投与する。		
基礎治療	<p>基礎治療として使用は認めるが、臨床期間中は原則として、用法・用量を変更しない。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 分枝鎖アミノ酸</li> <li>2) 経口用二糖類製剤(ラクツロース、ラクチトール)</li> <li>3) 難吸収性抗生剤(硫酸カナマイシン、硫酸ポリミキシンB)</li> </ol>		
併用禁止薬	<p>臨床研究期間中は以下の薬剤の併用は禁止する。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 亜鉛製剤(硫酸亜鉛、ポラプレジンク)</li> </ol>		
評 価	有効性	主要評価項目	血中アンモニア濃度
		副次的評価項目	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) BTR(総分枝鎖アミノ酸/チロシンモル比)</li> <li>2) 精神神経機能検査(number connection test、digit symbol test)</li> <li>3) 昏睡度</li> </ol>
	服薬コンプライアンス	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 血清亜鉛濃度</li> <li>2) 尿中亜鉛排泄量(スポット尿)</li> <li>3) 尿中亜鉛排泄量(24時間尿)</li> </ol>	
		安全性	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 有害事象及び副作用</li> <li>2) 一般臨床検査(肝機能検査を含む)</li> </ol>
試験薬投与期間	12週間とする。なお救済処置として12週目以降は、希望する被験者には実薬を投与し、安全性情報のみを収集する。		
目標症例数	50例(各群25例)		
研究実施医療機関	岩手医科大学附属病院 他7施設		

臨床研究責任者の 氏名及び連絡先	岩手医科大学附属病院 消化器・肝臓内科教授 鈴木 一幸 〒020-8505 岩手県盛岡市内丸 19 番 1 号 TEL 019-651-5111 FAX 019-652-6664
研究実施期間	平成 21 年 9 月から平成 22 年 9 月まで



## 3 臨床研究実施体制

### 3.1 臨床研究機関

岩手医科大学附属病院、旭川医科大学病院、盛岡市立病院、獨協医科大学越谷病院、岐阜大学医学部附属病院、大阪府立成人病センター、兵庫医科大学病院、山口大学医学部附属病院、東北大学医学部附属病院、愛媛大学医学部附属病院、久留米大学医学部附属病院

### 3.2 臨床研究責任者

本臨床研究に関する業務の総括的な指揮・監督を行い、本臨床研究の円滑な実施についての全責任を負う。

岩手医科大学附属病院

消化器・肝臓内科教授 鈴木 一幸

〒020-8505 岩手県盛岡市内丸19番1号

TEL 019-651-5111 FAX 019-652-6664

### 3.3 臨床研究者

岩手医科大学附属病院 消化器・肝臓内科教授 鈴木一幸、旭川医科大学病院 消化器内科教授 高後 裕、盛岡市立病院 病院長 加藤章信、獨協医科大学越谷病院 消化器内科准教授 鈴木壱知、岐阜大学医学部附属病院 消化器内科教授 森脇久隆、大阪府立成人病センター 肝胆膵内科部長 片山 和宏、兵庫医科大学病院 肝・胆・膵科教授 西口修平、山口大学医学部附属病院 消化器内科教授 坂井田 功、東北大学医学部附属病院 上野義之、愛媛大学医学部附属病院 徳本良雄、久留米大学医学部附属病院 川口 巧

### 3.4 倫理審査委員会

岩手医科大学倫理審査委員会

臨床研究参画機関倫理審査委員会

### 3.5 統計解析

臨床研究責任者は、本臨床研究実施計画書に記載された解析方法に従って、解析・集計を行う。また、解析方法を変更する場合には、その記録を残す。

### 3.6 品質管理

臨床研究責任医師は、本臨床研究が適切に行われ、データが正確に記録され、解析されていることを自己点検する。

### 3.7 試験薬提供者

臨床研究責任者は、ノーベルファーマ株式会社より、試験薬ノベルジンカプセル 50mg 及びプラセボカプセルの提供を受ける。

### 3.8 割付責任者

手順書に従って、以下の業務を行う。

- 1) 試験薬の識別不能性の確認
- 2) 割付表及びエマージェンシー・キーの作成・保管
- 3) 試験薬の盲検化の実施
- 4) 臨床研究実施機関への交付薬剤の指定
- 5) 開封手続き

割付責任者：大阪府立成人病センター 医療情報部 松永 隆

## 4 開発の経緯

ノベルジンカプセルは、酢酸亜鉛水和物を含有する経口剤である。本剤はウィルソン病 (Wilson's Disease) 治療薬として米国 (1997 年) 及び欧州 (2004 年) において承認・販売されている。本邦においては 2008 年 1 月に承認され、4 月に薬価収載された。

慢性肝疾患は、肝硬変症へとその病態が進展するに伴い、肝実質容積の減少や血管系の短絡などにより、肝予備能が減少していく。このときに見られる各種代謝系の異常のうち、窒素代謝系の異常は肝硬変に伴う合併症 (肝性脳症、腹水など) や栄養状態の悪化、生命予後の悪化などに関与しており、重要な意味を持つ。

アミノ酸代謝の結果、または腸管内に分泌された尿素が腸内細菌によって分解され再吸収されることで、生体内にアンモニアが生じる。このアンモニアは主として肝臓で処理されるが、そのほか、筋肉、腎臓、脳でも代謝される。肝臓に流入したアンモニアの大部分はまず尿素回路で処理され、血中に残存した少量のアンモニアはグルタミン合成酵素で処理される。また、オルニチンとカルバミルリン酸からシトルリンを合成するオルニチントランスカルバミラーゼとグルタミン酸合成酵素は、その活性には亜鉛を必要とするため、亜鉛欠乏の状態では活性が低下する<sup>1)</sup>。

必須微量元素である亜鉛は、生体内に広く分布し、成長や免疫機能をはじめ多くの生体機能に関与しているが、慢性肝疾患、特に肝硬変で欠乏する傾向があり、種々の代謝異常の一因となっている可能性が示唆されてきた<sup>2)-4)</sup>。

肝硬変における低亜鉛血症は、①食事性亜鉛摂取の低下、②小腸からの亜鉛の吸収低下、③亜鉛結合蛋白質の低下、④肝貯蔵亜鉛の低下、⑤亜鉛の尿中排泄増加、などの諸因子が複合的に関与しているものと考えられる。

亜鉛欠乏状態にあることの多い肝性脳症時には、尿素サイクルの亜鉛酵素であるオルニチントランスカルバミラーゼの活性が低下するためにアンモニアが上昇するが、硫酸亜鉛を投与すると、この酵素活性が回復して尿素サイクルが賦活されるために脳症の改善することも報告されている<sup>5)</sup>。

亜鉛と窒素代謝の関連に関しては、1984 年 Reding らが、肝硬変患者に亜鉛を補充すると肝性脳症が軽快することを報告して以来注目されており、その後も肝硬変に対する亜鉛投与によって肝性脳症やアンモニア濃度、アミノ酸代謝に対する影響が検討されて

いる。

Reding ら<sup>6)</sup>は、肝性脳症(ステージ I)を有する肝硬変患者 22 例を対象とした酢酸亜鉛製剤とプラセボによる二重盲検比較試験の成績を報告している。酢酸亜鉛 600mg/日(亜鉛として 178.7mg/日)7 日間投与群はプラセボ投与群に比し、定量的精神神経機能検査の 1 つである trailmaking test の有意な改善が認められ、BUN 及び血中亜鉛濃度も有意に増加した。Marchesini ら<sup>7)</sup>は、軽度又は潜伏性脳症を有する進行性肝硬変患者 8 例を対象に、硫酸亜鉛 600mg/日(亜鉛として 136.4mg/日)を 3 ヶ月間投与し、精神神経機能検査(NCT、CRTs)、機能的肝窒素クリアランス(FHNC)、尿素窒素生成率、血中尿素、アンモニア及びアミノ酸について検討した。その結果、亜鉛はアミノ酸とアンモニアから尿素を精製する速度を速めると報告している。

一方、Riggio ら<sup>8)</sup>は、肝硬変患者 15 例を対象に、二重盲検交叉法により硫酸亜鉛 600mg/日(亜鉛として 136.4mg/日)10 日間投与の有効性について検討したが、number connection test、脳波、血中アンモニア濃度の有意な改善は認められなかったと報告している。その理由として、10 日間の投与では十分な血清亜鉛値が得られなかったことから、投与期間や用量の問題も考えられると考察している。

本邦においては、吉田ら<sup>9)</sup>が肝硬変患者 4 例あるいは肝性脳症既往のある非代償性肝硬変 3 例に硫酸亜鉛 300mg/日(亜鉛として 68.2mg/日)を 3 日～7 日間投与し、血中アンモニア濃度の低下と血清亜鉛濃度の増加を認めている。片山ら<sup>10)</sup>は、肝硬変患者 11 例に硫酸亜鉛 150mg～600mg/日(亜鉛として 34.1mg～136.4mg/日)を 10 日間投与し、血中アンモニア濃度の有意な低下を認めた。さらに Hayashi ら<sup>11)</sup>は、肝硬変患者 40 例を対象に、BCAA 単独群と硫酸亜鉛+BCAA 併用群のランダム化非盲検試験により比較した。硫酸亜鉛の投与量は 600mg/日(亜鉛として 136.4mg/日)、投与期間は 5～6 ヶ月であった。その結果、投与前後の変化量の群間比較で、血中アンモニア濃度及びフィッシャー比の有意な改善が認められた。

以上より、肝硬変における高アンモニア血症に対し、従来 of 肝臓外でのアンモニア処理を促進する治療(ラクツロース等の合成二糖類及び分枝鎖アミノ酸)に加え、肝臓の低下したアンモニア処理能を改善させる亜鉛補充療法の併用は、効果を相加させる有効な治療であることが示唆される。

安全性に関しては、亜鉛製剤の主な副作用は胃腸障害であり、この副作用は塩の種類に依存している。酢酸塩は硫酸塩に比し胃腸障害が少ない<sup>12)</sup>。また、亜鉛製剤投与開始時にまれに肝機能の悪化が報告されている<sup>13)</sup>他、血清リパーゼ及びアミラーゼの上昇が認められているが、重篤なものは報告されていない<sup>14)</sup>。

以上のように、肝性脳症を含む高アンモニア血症を有する肝硬変患者に対する亜鉛製剤投与による臨床成績が数多く報告されているが、本邦においては使用経験が少なく、二重盲検法による臨床的エビデンスもない。そこで、肝硬変患者を対象に、高アンモニア血症に対するノベルジンカプセル(酢酸亜鉛水和物製剤)投与のプラセボ対照二重盲検法による臨床研究を計画した。



## 5 研究の目的

肝硬変患者を対象に高アンモニア血症に対するノベルジンカプセル(酢酸亜鉛水和物製剤)投与による安全性及び有効性を血中アンモニア濃度の推移を指標に、プラセボ対照二重盲検法により検討する。

## 6 対象

肝硬変患者

### 6.1 選択基準

- 1) 高アンモニア血症を有し、試験薬の投薬を受けることに同意した患者
- 2) 昏睡度分類Ⅱ度以下の患者
- 3) 血中アンモニア濃度が2ヶ月の間に2回以上基準値を超えた患者
- 4) 血清亜鉛濃度が65 $\mu$ g/dLよりも低下している患者
- 5) 年齢：20歳以上
- 6) 性別：不問
- 7) 入院・外来の別：外来

### 6.2 除外基準

- 1) 昏睡度分類Ⅲ度～Ⅳ度の入院患者
- 2) 劇症肝炎の患者
- 3) 臨床研究期間中に治療を必要とする悪性腫瘍の患者
- 4) 心臓疾患、腎臓疾患、膵臓疾患等により入院加療が必要な患者
- 5) 重篤な血液疾患、脳血管障害等を有する患者
- 6) 亜鉛製剤に対するアレルギー、過敏症の患者
- 7) 臨床研究責任医師又は分担医師(以下、総称して「臨床研究責任(分担)医師」という)が本研究の対象として不適格と判断した患者

### 6.3 中止基準

投与開始後に以下の1)から6)に相当して投与を中止する場合は、この時点で投与中止時の観察及び検査を実施し、有効性及び安全性の評価を行う。

- 1) 被験者からの中止の申し出又は同意の撤回があった場合
- 2) 原疾患、合併症の悪化、有害事象又は副作用発現のため、研究の継続が困難と判断された場合
- 3) 被験者の選択基準(6.1)に該当しないこと、あるいは除外基準(6.2)に抵触することが判明した場合
- 4) 貧血、汎血球減少、減量を必要とするその他の有害事象が発現し、減量又は休薬後も回復しない場合

5) その他、臨床研究責任(分担)医師が臨床研究継続を不相当と判断した場合  
なお、有害事象又は副作用の発現で臨床研究を中止した場合、臨床研究責任(分担)医師は適切な処置を実施すると共に、症状が正常に回復する又は症状の回復が見込まれないと判断できるまで追跡調査する。

## 7 被験者への説明及び同意

本臨床研究の実施に先立ち、臨床研究責任医師は臨床研究内容等の説明及び同意の取得を行う。

### 7.1 同意説明文書の作成

本臨床研究の実施に先立ち、臨床研究責任医師は臨床研究協力者と協力し、以下 1) から 19) の内容が記述された同意説明文書を作成し、臨床研究実施医療機関の長に提出して倫理審査委員会の承認を得る。(倫理審査委員会の規定等に基づくものに修正予定)

- 1) 当該臨床研究への参加は任意であること
- 2) 当該臨床研究への参加に同意しないことをもって不利益な対応を受けないこと
- 3) 被験者は、自らが与えたインフォームド・コンセントについて、いつでも不利益を受けることなく撤回することができること
- 4) 被験者として選定された理由
- 5) 当該臨床研究の意義、目的、方法及び期間
- 6) 研究者等の氏名及び職名
- 7) 予測される当該臨床研究の結果、当該臨床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心身に対する不快な状態、当該臨床研究終了後の対応
- 8) 被験者の希望により、他の被験者の個人情報保護や当該臨床研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、当該臨床研究計画及び当該臨床研究の方法に関する資料を入手又は閲覧することができること
- 9) 個人情報の取扱い、提供先の機関名、提供先における利用目的が妥当であること等について倫理審査委員会で審査した上で、当該臨床研究の結果を他の機関へ提供する可能性があること
- 10) 当該臨床研究の成果により特許権等が生み出される可能性があること及び特許権等が生み出された場合のその権利等の帰属先
- 11) 被験者を特定できないように対処した上で、当該臨床研究の成果が公表される可能性があること
- 12) 当該臨床研究に係る資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり
- 13) 試料等の保存及び使用方法並びに保存期間
- 14) 当該臨床研究に関する問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先等に関する情報
- 15) 第1の3(1)①に規定する研究(介入を伴う研究であって、医薬品又は医療機器を用

いた予防、診断又は治療方法に関するもの) にあつては、当該臨床研究に伴い被験者に生じた健康被害の補償のための保険等必要な措置  
なお、同意説明文書は、被験者の氏名並びに同意日の記入欄の他に、被験者に説明した臨床研究責任(分担)医師の氏名並びに説明日の記入欄を設ける。

## 7.2 臨床研究内容等の説明及び同意取得

### 7.2.1 臨床研究内容等の説明

臨床研究責任(分担)医師は、当該臨床研究実施医療機関において臨床研究の実施が許可された後、被験者の候補となる者が臨床研究に参加する前に、被験者の候補となる者(本人)(以下、「被験者候補」という)に対して同意説明文書を用いて臨床研究内容等を説明する。

### 7.2.2 同意説明文書の交付

臨床研究責任(分担)医師は、説明終了後同意説明文書に署名し、説明日を記入した上で、同意説明文書を被験者候補に手渡す。臨床研究責任(分担)医師は、同意を得る前に被験者候補が質問する機会と、臨床研究に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与える。その際、すべての質問に対して被験者候補が満足するように回答する。

### 7.2.3 同意書の入手

臨床研究責任(分担)医師は、臨床研究に必要な検査・観察の実施前に、被験者候補の署名及び同意日の記入された同意書を入手し、その写しを被験者に手渡す。

## 7.3 新たな情報の入手、同意説明文書の改訂

臨床研究責任医師は、臨床研究参加の継続について被験者の意思に影響を及ぼすと考えられる新たな情報が得られた場合は、当該情報に基づき同意説明文書を改訂し、臨床研究実施医療機関の倫理審査委員会の承認を得る。

また、臨床研究責任(分担)医師は、当該情報を速やかに被験者に伝え、臨床研究に参加するか否かについて被験者の意思を再度確認するとともに、改訂した同意説明文書の内容を説明し、改訂した同意説明文書を用いて臨床研究内容等を説明する。

## 7.4 その他の事項

臨床研究責任(分担)医師は、被験者候補の同意を取得するにあたり、以下の事項を遵守する。

- 1) 臨床研究への参加又は参加継続に関し、被験者候補に強制や不当な影響を及ぼしてはならない。
- 2) 同意説明文書及び口頭で提供される情報には、被験者候補に権利を放棄させるかそれを疑わせる語句、又は臨床研究責任(分担)医師、臨床研究協力者、臨床研究実施医療機関の法的責任を免除するかそれを疑わせる語句が含まれていてはならない。
- 3) 同意説明文書及び口頭で提供される情報には、被験者候補が理解可能で、可能なかぎり非専門的な言葉を用いる。

4) 理由を問わず口頭による同意取得のみでは臨床研究を開始しない。

## 8 試験薬等

### 8.1 名称及び組成

ノベルジン®カプセル 50mg

1カプセル中に酢酸亜鉛水和物を 167.84mg (亜鉛として 50mg) を含有する硬カプセル剤  
ノベルジン®カプセルプラセボ

1カプセル中に酢酸亜鉛水和物を含有しない硬カプセル剤

### 8.2 試験薬の包装及び表示

#### 8.2.1 包装

100カプセル入りポリエチレン瓶

#### 8.2.2 表示

試験薬ラベルには臨床研究用であること、保管方法、使用期限、臨床研究責任者氏名及び連絡先を表示する。

### 8.3 保存条件

室温

### 8.4 試験薬の使用期限

試験薬の使用期限は下記のとおりである。

50mgカプセル (ロット番号: NP020951) 2012年3月

プラセボカプセル (ロット番号: NP020951) 2012年3月

### 8.5 試験薬の割付

割付責任者は「割付手順書」に準じて1組を6例として医療機関をブロックとした置換ブロック法により割付を行う。この際、被験薬及び比較薬をランダムに割付けるための試験薬割付記号一覧表を作成する。

### 8.6 試験薬の交付、保管、管理手順

- 1) 臨床研究責任医師 (又は試験薬管理者) は、「試験薬取り扱い手順書」に従って試験薬を保管、管理し、臨床研究実施医療機関での出庫、被験者ごとの使用状況に関して試験薬管理表を作成する。
- 2) 試験薬は臨床研究終了後まで適切に保管、管理する。