



## 9.2 臨床研究の種類、デザイン

### 9.2.1 臨床研究デザイン

多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験

### 9.2.2 無作為化及び盲検化の方法

- 1) 無作為化は、割付責任者が臨床研究実施医療機関の予見性を排除して実施する。
- 2) 盲検化は外観が識別不能なプラセボと被験薬を組み合わせることにより実施する。

### 9.2.3 盲検性の維持

- 1) 割付表を割付責任者が開鍵時まで保管することによって、割付責任者を除く全ての関係者に対して盲検性を維持する。
- 2) 緊急時の開鍵手続きは、「15.2 臨床研究中の開封手続き」を参照する。

### 9.2.4 開封手順

開鍵の手順については全ての症例報告書のデータが固定された後に割付責任者が手順書に従って実施する。

## 9.3 投与方法及び投与量

### 9.3.1 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。

## 9.4 目標症例数

登録症例数全体として、50例

## 9.5 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12週間投与し、安全性情報のみを収集する。

## 9.6 臨床研究実施期間

平成21年9月から平成22年9月まで

## 10 基礎治療・併用禁止薬・併用薬

### 10.1 基礎治療

#### 10.1.1 分枝鎖アミノ酸(BCAA)

基礎治療として分枝鎖アミノ酸製剤の使用については制限を加えないが、臨床研究期間中は原則として、用法・用量を変更しない。

#### 10.1.2 経口用二糖類製剤等

基礎治療として経口用二糖類製剤（ラクツロース製剤、ラクチトール製剤）、難吸収性抗生剤（硫酸カナマイシン、硫酸ポリミキシン B）の使用は認めるが、臨床研究期間中は原則として、用法・用量を変更しない。

### 10.2 併用禁止薬

臨床研究期間中は以下の薬剤の併用は禁止する。

亜鉛製剤：硫酸亜鉛、ポラプレジンク

### 10.3 併用可能薬

併用禁止薬以外で、合併症の治療のための薬剤の使用は認める。なお、併用した薬剤については、薬剤名、用法・用量、投薬期間（投与開始日、投与終了日）、使用理由を症例報告書に記入する。

## 11 臨床研究への登録及び被験者の指導

### 11.1 臨床研究への登録

本臨床研究に参加すると考えられる被験者候補に対して、同意説明文書を用いて臨床研究内容の説明、臨床研究参加の依頼を行い、文書にて同意を取得し、同意取得した症例リストを作成する。

### 11.2 被験者の指導

臨床研究責任(分担)医師は、被験者に、以下を確認、指導する。

#### 11.2.1 服薬

- 1) 本剤の投与にあたっては飲み忘れ等がないよう、服用方法を十分指導すること。又、服薬調査表に服薬状況を記載し、来院毎に持参し提出するよう指導すること。
- 2) 服薬は1日3回、食前1時間以上又は食後2時間以上あけて服薬するよう指導すること。
- 3) 服用し忘れた場合は、気付いた時点で通常どおりの服薬を続けるよう指示し、服薬しなかった薬剤は必ず次回来院時に持参するよう指導すること。
- 4) 試験薬の飲み忘れ防止のために、来院時ごとに繰り返し服薬遵守の指導を行い、服薬コンプライアンスを高める。

#### 11.2.2 来院日

被験者と次回の来院日時を相談のうえ決定し、12週後まで4週間毎に来院するよう指導すること。また、被験者が投与継続を希望した場合には、24週後まで4週間毎に来院するよう指導すること。

## 12 観察及び評価項目

### 12.1 投与開始前の観察及び検査項目

本臨床研究における投与開始前の観察及び検査項目は下記のとおりとする。

臨床研究責任(分担)医師は以下の項目を調査し、その内容を症例報告書に記入する。

- 1) 来院日
- 2) 被験者本人からの文書同意の取得日
- 3) 被験者背景、選択基準、除外基準による適格性
  - (1) 被験者識別番号、性別、生年月日、身長、体重
  - (2) 入院・外来の別
  - (3) 肝硬変／肝性脳症の診断、発症年月日、肝硬変の原因疾患、Child-Pugh 分類、検査年月日
  - (4) 以下の検査を実施する。但し、同意取得前3ヶ月以内にこれらのデータがカルテ、検査表に記載されている場合は、これらのデータを用いてよい。
    - ・血中アンモニア濃度
    - ・BTR(総分枝鎖アミノ酸/チロシンモル比)
    - ・血清亜鉛濃度
  - (5) 以下のいずれかの検査を実施する。但し、同意取得前3ヶ月以内にこれらのデータがカルテに存在する場合は、これらのデータを用いてよい。
    - ・エコー
    - ・CT
    - ・MRI
  - (6) 合併症の有無(有の場合:疾患名)
  - (7) 既往歴の有無(有の場合:疾患名)
  - (8) 投与開始前1年以内の肝性脳症治療歴の有無
    - ・薬物治療歴(有の場合:薬剤名、用法・用量、投薬期間(投与開始日、投与終了日)、治療効果(有効、無効、不明))
    - ・外科療法の有無(有の場合:実施年月日、内容)
  - (9) 投与開始前2ヶ月以内の併用薬の有無(有の場合:薬剤名、投薬期間(投与開始日、投与終了日)、用法・用量、使用理由)
- 4) 症状・所見

肝症状の重症度は「なし」、「軽度」、「中等度」、「重度」の4段階で評価する。

  - ・肝症状(腫大、腹水、浮腫)
- 5) 有効性指標検査
  - ・血中アンモニア濃度
  - ・BTR(総分枝鎖アミノ酸/チロシンモル比)
  - ・精神神経機能検査(number connection test、digit symbol test)
  - ・昏睡度

昏睡度は「Ⅰ度」、「Ⅱ度」、「Ⅲ度」、「Ⅳ度」、「Ⅴ度」の5段階(犬山シンポジウム分類 1982)で評価する。
- 6) 服薬コンプライアンス指標検査
  - ・尿中亜鉛排泄量(スポット尿、尿中クレアチニン補正)
  - ・尿中亜鉛排泄量(24時間尿)
- 7) 体温、脈拍、血圧
- 8) 一般臨床検査

- ・血液学的検査(WBC、RBC、Hb、Plt、Ht)
- ・血液生化学的検査(総蛋白、アルブミン、AST、ALT、Al-P、 $\gamma$ -GTP、総ビリルビン、リパーゼ、アミラーゼ、総コレステロール、HDL-コレステロール、トリグリセリド、BUN、クレアチニン、Fe、Na、K、Cl)
- ・尿定性検査(蛋白、糖、ウロビリノーゲン)

## 12.2 投与中の観察及び検査項目

### 12.2.1 投与後4、8、12週

- 1) 臨床研究責任(分担)医師は、被験者と次回の来院日時を相談のうえ決定し、投与開始から12週後まで4週毎に来院するよう指導する。また、来院当日は試験薬剤を服用せず来院させる。但し、体内銅の著しい低下とともに貧血あるいは汎血球減少が発現した場合は、2週間以内を目途に適切な頻度で症状に応じ必要な検査・観察を実施する。
- 2) 臨床研究責任(分担)医師は、来院時に投与を中止する場合はその時点で「投与中止時」に従い調査を行う。被験者より中止したい旨の連絡があった場合は来院させ、「投与中止時」に従い調査を行う。
- 3) 臨床研究責任(分担)医師は、各観察時に以下の項目を調査し、その内容を症例報告書に記載する。

- 1) 各観察時の来院日
- 2) 試験薬の服用状況
- 3) 併用薬の使用状況(有の場合:薬剤名、用法・用量、投薬期間(投与開始日、投与終了日、使用理由))
- 4) 画像所見(12週後又は最終来院時)  
以下のいずれかの検査を可能な症例について行う。
  - ・エコー
  - ・CT
  - ・MRI
- 5) 症状・所見  
肝症状の重症度は「なし」、「軽度」、「中等度」、「重度」の4段階で評価する。
  - ・肝症状(腫大、腹水、浮腫)
- 6) 有効性指標検査
  - ・血中アンモニア濃度
  - ・BTR(総分枝鎖アミノ酸/チロシンモル比)
  - ・精神神経機能検査(number connection test、digit symbol test)
  - ・昏睡度
 昏睡度は「I度」、「II度」、「III度」、「IV度」、「V度」の5段階(犬山シンポジウム分類1982)で評価する。
- 7) 服薬コンプライアンス指標検査
  - ・血清亜鉛濃度
  - ・尿中亜鉛排泄量(スポット尿、尿中クレアチニン補正)
  - ・尿中亜鉛排泄量(24時間尿)
- 8) 体温、脈拍、血圧

9) 一般臨床検査

- ・血液学的検査(WBC、RBC、Hb、Plt、Ht)
- ・血液生化学的検査(総蛋白、アルブミン、AST、ALT、Al-P、 $\gamma$ -GTP、総ビリルビン、リパーゼ、アミラーゼ、総コレステロール、HDL-コレステロール、トリグリセリド、BUN、クレアチニン、Fe、Na、K、Cl)
- ・尿定性検査(蛋白、糖、ウロビリノーゲン)

10) 有害事象・副作用

**12.2.2 投与後16、20、24週**

12週以降は、希望する被験者には実薬を更に12週間投与するが、この期間は、安全性情報のみ(体温、脈拍、血圧、一般臨床検査、有害事象・副作用)を収集することとする。

## 12.3 投与中止時の観察及び検査項目

臨床研究責任(分担)医師は、投薬期間中に投与を中止した場合は、その時点で以下の調査を行う。被験者より中止したい旨の連絡があった場合は、来院するよう指導する。

- 1) 投与中止・脱落の有無（有の場合は、中止・脱落日、理由及び中止後の来院日）
- 2) 試験薬の服用状況
- 3) 併用薬の使用状況
- 4) 画像所見  
以下のいずれかの検査を実施する。
  - ・エコー
  - ・CT
  - ・MRI
- 5) 症状・所見  
肝症状の重症度は「なし」、「軽度」、「中等度」、「重度」の4段階で、昏睡度は「I度」、「II度」、「III度」、「IV度」、「V度」の5段階（犬山シンポジウム分類 1982）で評価する。
  - ・肝症状(腫大、腹水、浮腫)
- 6) 有効性指標検査
  - ・血中アンモニア濃度
  - ・BTR(総分枝鎖アミノ酸/チロシンモル比)
  - ・精神神経機能検査(number connection test、digit symbol test)
  - ・昏睡度昏睡度は「I度」、「II度」、「III度」、「IV度」、「V度」の5段階（犬山シンポジウム分類 1982）で評価する。
- 7) 服薬コンプライアンス指標検査
  - ・血清亜鉛濃度
  - ・尿中亜鉛排泄量（スポット尿、尿中クレアチニン補正）
  - ・尿中亜鉛排泄量（24時間尿）
- 8) 体温、脈拍、血圧
- 9) 一般臨床検査
  - ・血液学的検査(WBC、RBC、Hb、Plt、Ht)
  - ・血液生化学的検査(総蛋白、アルブミン、AST、ALT、Al-P、 $\gamma$ -GTP、総ビリルビン、リパーゼ、アミラーゼ、総コレステロール、HDL-コレステロール、トリグリセリド、BUN、クレアチニン、Fe、Na、K、Cl)
  - ・尿定性検査(蛋白、糖、ウロビリノーゲン)
- 10) 有害事象・副作用



## 13 有効性の評価

### 13.1 主要評価項目

#### 13.1.1 血中アンモニア濃度

主要評価として投与前と最終来院時の血中アンモニア濃度を比較検討する。また、副次的に臨床研究期間(投与開始前、4 週後、8 週後、12 週後)を通じた血中アンモニア濃度の変化を検討する。

### 13.2 副次的評価項目

副次的評価として、以下の項目につき投与前と最終来院時の変化及び臨床研究期間(投与開始前、4 週後、8 週後、12 週後)を通じた変化を比較検討する。

- 1) BTR(総分枝鎖アミノ酸/チロシンモル比)
- 2) 精神神経機能検査(number connection test、digit symbol test)
- 3) 昏睡度

### 13.3 服薬コンプライアンス

- 1) 血清亜鉛濃度
- 2) 尿中亜鉛排泄量(スポット尿、尿中クレアチニン補正)
- 3) 尿中亜鉛排泄量(24 時間尿)

\* 臨床研究終了後に測定する。

## 14 安全性の評価

### 14.1 安全性評価項目

#### 14.1.1 有害事象及び副作用

試験薬投与開始後、服薬終了時まで認められた有害事象を症例報告書に記載する。試験薬との因果関係を、1. 関連あり、2. 関連なし、3. 不明の3段階で評価する。有害事象のうち、因果関係が否定できない有害事象を副作用とする。

#### 14.1.2 一般臨床検査

以下に示す項目について、投与開始前、投与4、8、12 週後(又は投与中止時)及び16、20、24 週後(投与継続を希望した場合)に検査を実施する。異常変動と評価した場合は、有害事象として追跡調査し、症例報告書に記載する。

血液学的検査	WBC、RBC、Hb、Plt、Ht
血液生化学的検査	総蛋白、アルブミン、AST、ALT、Al-P、 $\gamma$ -GTP、総ビリルビン、リパーゼ、アミラーゼ、総コレステロール、HDL-コレステロール、トリグリセリド、BUN、クレアチニン、Fe、Na、K、 <sup>24</sup> Cl
尿検査	蛋白、糖、ウロビリノーゲン

## 14.2 有害事象発現後の追跡調査及び追跡期間

- 1) 臨床研究責任(分担)医師は、有害事象が服薬終了時までには消失しなかった場合は、有害事象の消失あるいは発現前の状態に復するまで必要な追跡調査を実施し、以下の項目について記録する。
  - ・追跡調査年月日
  - ・内容(項目)
  - ・処置の有無(1. なし 2. あり 有の場合:治療内容又は薬剤名)
  - ・転帰(1. 消失 2. 回復 3. 消失せず 4. その他)
  - ・消失又は発現前の状態に復するまでの追跡調査が実施できなかった場合の理由
- 2) 有害事象が消失又は発現前の状態に復さない場合は、投与終了後 8 週までを目処に追跡調査を実施する。それ以降の追跡調査継続要否の判断は、臨床研究責任医師が決定する。

## 14.3 重篤な有害事象の報告

### 14.3.1 重篤な有害事象の定義

臨床研究(投薬)期間中に認められた有害事象のうち、以下の有害事象を重篤な有害事象とする。

- 1) 死亡
- 2) 死亡につながるおそれのある症例
- 3) 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例
- 4) 障害
- 5) 障害につながるおそれのある症例
- 6) 1)から 5)までに掲げる症例に準じて重篤である症例
- 7) 後世代における先天性の疾病又は異常

### 14.3.2 臨床研究責任(分担)医師

臨床研究責任(分担)医師は、重篤な有害事象が発現した場合は、当該被験者に対し試験薬投与の中止、有害事象の治療等必要な処置を講ずるとともに、以下の手順に従う。

- 1) 臨床研究責任医師は、ただちに当該試験薬提供者に重篤な有害事象の発現を連絡する。
- 2) 当該試験薬提供者に連絡してから 7 日以内のできるだけ早い時期に「重篤な有害事象に関する報告書」(別紙 2)を作成して、当該試験薬提供者及び所属する当該臨床研究実施医療機関の長に提出し、写しを保管する。
- 3) さらに詳細なデータの収集に努め、新たな情報が得られた場合は、当該試験薬提供者及び所属する当該臨床研究実施医療機関の長に報告する。

## 14.4 臨床研究中の開封手続き

臨床研究責任医師は、有害事象の発現によりエマージェンシー・キーを開封する必要があると判断した場合、当該被験者の詳細を速やかに臨床研究責任者に報告するとともに、エマー

ジェンシー・キーの開封を行うことができる。

なお、臨床研究責任医師は、開封が必要となった理由を記録に残すとともに、開封を行った旨を臨床研究責任者に速やかに報告する。

## 15 臨床研究及び個々の被験者の臨床研究中止手順

### 15.1 臨床研究全体の中止と臨床研究の一部中止の手順

- 1) 臨床研究責任者は、本試験薬が被験者に対し、不利益を与えることが危惧される情報を得た場合は、臨床研究責任医師と協議のうえ、臨床研究の一部又は全体の中止を検討する。
- 2) 臨床研究責任者は、臨床研究の一部又は全体の中止を決定した場合は、臨床研究に関与するすべての臨床研究責任医師、臨床研究実施医療機関の長に中止の旨とその理由の詳細を速やかに文書にて報告する。
- 3) 臨床研究実施医療機関の長は、臨床研究責任者より臨床研究の一部又は全体の中止の報告を受けた場合は、臨床研究責任医師と倫理審査委員会に対し、速やかに文書で通知し、詳細に説明する。
- 4) 臨床研究責任（分担）医師は、臨床研究が中止された場合は、被験者に速やかにその旨を通知し適切な医療の提供及びその他必要な措置を講じる。

### 15.2 個々の被験者の臨床研究中止手順

- 1) 臨床研究責任（分担）医師は、同意取得後、臨床研究期間中に下表の「中止基準」に該当する事象が起きた場合は、以下の手順に従うとともに臨床研究実施医療機関の長へ速やかに連絡する。
- 2) 臨床研究責任（分担）医師は、投薬期間中であれば、ただちに投与を中止し、投与中止時の観察と検査を実施する。有害事象の発現により臨床研究を中止した場合は追跡調査を行う。また、中止日（中止を判断した日及び最終投与日）と中止理由、必要に応じて中止に対するコメントを症例報告書に記載する。
- 3) 臨床研究責任（分担）医師等は、被験者が来院せずに中止した場合は、電話等にて可能な限り被験者の健在を確認する。また、来院しなくなった理由を調査し、中止確認日及び中止日（中止を判断した日及び可能であれば最終投与日）とともに症例報告書に記載する。
- 4) 臨床研究責任（分担）医師が安全性上の理由から、投与中止時又は追跡調査時の観察及び検査を実施することが望ましくないと判断した場合は、症例報告書にその理由を記載する。

#### 中止基準

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"><li>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</li><li>2) 原疾患、合併症の悪化、有害事象又は副作用発現のため、臨床研究の継続が困難と判断された場合</li><li>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</li></ol> |
|---|

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

## 16 臨床研究実施計画の遵守及び改訂

### 16.1 臨床研究実施計画書の遵守及び逸脱

- 1) 本臨床研究は、臨床研究実施計画書を遵守して実施する。
- 2) 臨床研究責任(分担)医師は、倫理審査委員会の事前の承認なしに、臨床研究実施計画書からの逸脱、変更を行ってはならない。  
ただし、被験者の緊急の危険を回避する等、医療上やむを得ない場合(緊急逸脱)は、この限りではない。
- 3) 臨床研究責任(分担)医師は、臨床研究実施計画書から逸脱した行為を行った場合は、すべてこれを記録し、保管する。

### 16.2 臨床研究実施計画書の改訂

- 1) 臨床研究責任者は、次の事例に該当するとき、臨床研究実施計画書を改訂しなければならない。
  - ・試験薬の品質、有効性及び安全性に関する事項、その他臨床研究を適正に行うために重要な情報を知ったとき
  - ・医療上やむを得ない事情のために、臨床研究実施計画書の変更を行うとき
  - ・臨床研究実施医療機関の倫理審査委員会の意見に基づく臨床研究実施医療機関の長の修正指示があったとき
- 2) 臨床研究責任者は、確定した改訂内容を速やかに各臨床研究責任医師に文書にて通知する。
- 3) 臨床研究責任医師は、改訂された臨床研究実施計画書に基づいて当該臨床研究を実施することの倫理的、科学的妥当性について十分検討する。
- 4) 臨床研究責任医師は臨床研究実施医療機関の長に通知する。

## 17 統計解析

解析項目の主な内容を本項に規定するものとする。なお、解析方法を変更する必要がある場合には、その内容を記録する。

### 17.1 統計解析方法

#### 17.1.1 患者背景

被験者の背景因子について、カテゴリ項目に関しては頻度分布(例数、%)、連続量に関しては基本統計量(平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値)を求める。

#### 17.1.2 有効性の評価

##### 17.1.2.1 主要評価項目の解析

血中アンモニア濃度について、投与前と最終来院時の血中アンモニア濃度並びにその差の基本統計量と平均値の95%信頼区間を求め、1標本t検定でその差の有意性を確認し、最終時点の変化について検討する。また、各観察時点ごとの基本統計量と平均値の95%信頼区間を求め、グラフによりその推移を検討する。また、観察時点を反復効果とした混合効果モデルを用いて時点の効果を推定するとともに、その変動幅を臨床的観点から検討し、血中アンモニア濃度の悪化の有無を検討する。

##### 17.1.2.2 副次的評価項目の解析

連続量に関しては、観察値の投与前と最終来院時並びにその差の基本統計量と平均値の95%信頼区間を求め、1標本t検定でその差の有意性を確認し、最終時点の変化について検討する。また、各観察時点ごとの基本統計量と平均値の95%信頼区間を求め、グラフによりその推移を検討する。また、観察時点を反復効果とした混合効果モデルを用いて時点の効果を推定する。

カテゴリカル項目に関しては、各観察時点ごとの頻度分布を求める。

順序カテゴリ項目に関しては、連続量に準じた解析を実施する。

2値カテゴリ項目に関しては、評価変数を応答変数、時点を目的変数とした一般化線型モデルにて時点の効果を推定するとともに、投与前値と最終来院時値の頻度集計を行い、Fisherの正確検定を実施する。

評価項目を以下に示す。

- 1) BTR(総分枝鎖アミノ酸/チロシンモル比)
- 2) 精神神経機能検査(number connection test、digit symbol test)
- 3) 昏睡度

#### 17.1.3 安全性の評価

##### 17.1.3.1 有害事象及び副作用

症例報告書に記載された有害事象名は、『MedDRA』を基にした慣用語に読み替えて、これを基に集計する。有害事象及び副作用の発現例数、件数、発現率を求める。

### 17.1.3.2 一般臨床検査

一般臨床検査については、投与開始時並びに各観察期別の要約統計量を示す。また、投与開始時からの差について、同様に要約統計量及び差の平均値の両側 95%信頼区間を示す。また、尿検査については、投与開始時と各観察期のクロス集計を行う。

### 17.1.4 部分集団の解析

主要評価項目及び副次的評価項目において、臨床的に重要と考えられる肝予備能、併用薬、血中アンモニア濃度により、部分集団の検討を行う。なお、部分集団の分類基準については、被験者背景の分布を考慮して決定する。

### 17.1.5 探索的なデータ解析及び部分集団に関する解析

主要評価項目(血中アンモニア濃度)の変動に影響を与える因子を探索するために、血中アンモニア濃度を応答変数とし、時点を固定効果、観察時点を反復効果とした混合効果モデルに、背景因子等を共変量に組み込み、その効果を検討する。

## 17.2 区間推定及び有意水準

区間推定の信頼係数( $1-\alpha$ : $\alpha$ は第1種の過誤)は0.95とする。各評価項目に関する検定の有意水準は両側5%とし、検討評価の参考として行うものとする。

## 17.3 欠損及び不適切なデータの取り扱い

欠損データ及び評価・観察時期のずれ等の不適切なデータの取り扱いに関しては統計解析計画書に記載する。

## 17.4 解析の対象となる被験者の選択

### 17.4.1 有効性解析対象例

試験薬の投与された症例から、以下の症例を除いた解析対象集団を最大の解析対象集団(Full Analysis Set: FAS)とする。

- ・ 重大な不適格症例(対象外疾患、同意取得が適切に行われなかった症例)
- ・ 試験薬未投与症例
- ・ 試験薬投与開始後の情報が得られていない症例

また、FASから以下の症例を除いた解析対象集団をPPS(Per Protocol Set: PPS)とする。

- ・ 選択基準からの逸脱症例
- ・ 除外基準に抵触する症例
- ・ 試験薬の投与が4週間未満の症例
- ・ 有効性(主要評価項目)のデータが全く得られなかった症例

なお、本臨床研究の主たる解析対象集団はPPSとするが、主要評価項目である血中アンモニア濃度の前後差については、FASによる解析を併せて行うこととする。

### 17.4.2 安全性解析対象例

試験薬の投与されたすべての症例を統計解析の対象とする。

## 18 倫理

### 18.1 臨床研究に関する倫理指針等の遵守

本臨床研究は、世界医師会ヘルシンキ宣言(2008年)及び厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」(2008年)等の関連指針、本臨床研究実施計画書を遵守して実施する。

### 18.2 倫理審査委員会による審査

臨床研究実施に先立ち、臨床研究実施医療機関の倫理審査委員会は、臨床研究実施計画書、同意・説明文書、症例登録票、その他倫理審査委員会が必要とする資料を入手し、倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から、臨床研究の実施及び継続等について審査を行い、その意見を臨床研究実施医療機関の長に文書で通知する。

### 18.3 被験者のプライバシーの保護

臨床研究責任(分担)医師は、被験者の機密保持について十分配慮する。症例報告書に被験者識別番号のみを記入することとし、他の文書・資材(検査伝票、試験薬の包装等)に被験者の氏名が表示されている場合は、当該文書・資材からその氏名を抹消する。

また、学術目的等のため臨床研究結果を公表する場合にも、被験者のプライバシー保護に配慮する。臨床研究責任医師、分担医師及び協力者は、臨床研究に関して職務上知り得た個人の情報を第三者に漏洩してはならない。退職後についても同様とする。

### 18.4 健康被害補償

臨床研究責任医師は、臨床研究に関連して被験者に生じた健康被害の治療に要する費用その他の損失補填の履行を確保するために保険その他の措置を講じる。

## **19 記録の保存**

### **19.1 保存する資料及び記録**

保存すべき文書は、「臨床研究に関する倫理指針」及び臨床研究実施医療機関の内部規定に定めたものとする。

## **20 公表に関する取り決め**

臨床研究全体の公表については、臨床研究責任者が調整の上、決定する。各臨床研究実施医療機関毎の公表については、臨床研究責任者の了解の上とする。



## 21 設定根拠

### 21.1 対象

肝硬変症

#### 【設定根拠】

肝硬変症の患者は、病態の進展に伴い、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。窒素代謝系異常の結果、高アンモニア血症を呈し、その原因の1つとして亜鉛欠乏症が示唆されている。そこで、肝硬変患者における高アンモニア血症に対する亜鉛投与の影響を調べるため、肝硬変症を対象とした。

### 21.2 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

#### 【設定根拠】

- 1) 同意は文書による同意とした。
- 2) 昏睡度Ⅲ度以上は傾眠傾向となり、外来での治療が困難となり、入院での集学的治療が必要となることから、外来治療が可能なⅡ度以下を対象とした。
- 3) 高アンモニア血症に対する本剤投与の影響を検討するため、上昇した症例での検討が必要であることから設定した。
- 4) 亜鉛欠乏が本疾患における高アンモニア血症の発症に関与していると考えられることから、血清亜鉛濃度が低下した症例での検討が必要であることから設定した。
- 5) 成人の肝硬変患者を対象とすることから設定した。
- 6) 本疾患の特性上制限を設ける必要性がないと考えられ、不問とした。
- 7) 入院患者と外来患者では治療法が異なるため、同一には評価できないことから、倫理面を考慮し、外来患者とした。

### 21.3 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が本臨床研究の対象として不適格と判断した患者

#### 【設定根拠】

- 1) 入院が必要な患者は、点滴などの治療が必要であり、亜鉛の効果のみを検討するには適していないため除外した。
- 2)～5)及び7)は倫理的側面より臨床研究の対象として適切でないことから除外した。
- 6) 試験薬である酢酸亜鉛水和物製剤(ノベルジンカプセル)の添付文書にて「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は禁忌」とされていることから除外した。

### 21.4 中止基準

投与開始後に以下の 1)から 4)に相当して投与を中止する場合は、その時点で臨床検査、バイタルサイン及び診察を実施して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、臨床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まで追跡調査する。なお、試験薬との因果関係が否定できない場合は、可能なかぎり追跡調査を実施する。

#### 【設定根拠】

- 1)～3)、5)は一般的な中止基準として設定した。4)は被験者の安全性を確保するために設定した。

### 21.5 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。

#### 【設定根拠】

過去の複数の臨床試験<sup>6),7),11)</sup>において、亜鉛として136.4mg/日(分3)～178.7mg/日(分

3)の用法・用量により有効性が示唆されていることから、ノベルジンカプセルのウィルソン病における承認用法・用量である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と設定した。

## 21.6 目標症例数

50例(各群25例)

### 【設定根拠】

Hayashiらのデータ<sup>11)</sup>を元に、血中アンモニア濃度の施設基準値 $65\mu\text{g/dL}$ を超える患者に合致する症例で算出した設定症例数は20例(1群10例、2群計20例)であった(対照群の前後差28.7、被験群の前後差-25.3、前後差の共通の標準偏差25.0)。しかしながら、根拠とした検査値は対照群3例、被験群6例と少数例によるものであったため、より保守的な成績を想定して「血中アンモニア濃度が $55\mu\text{g/dL}$ を超える患者」15例(対照群6例、被験群9例)で算出した値を用いることとした。その結果、計算された症例数は合計32例(1群16例)となり、これにPPSから除外されるであろう症例数を加え各群25例、合計50例と設定した。  
\*例数設計の前提:対照群の前後差16.3、被験群の前後差-15.6、前後差の共通の標準偏差31.0、有意水準0.05、検出力0.8

## 21.7 臨床研究期間

試験薬投与期間:12週間

### 【設定根拠】

過去の複数の臨床試験<sup>7),11)</sup>において、12週間投与により有効性が示唆されていることから、12週間と設定した。

## 21.8 併用禁止薬

亜鉛製剤:硫酸亜鉛、ポラプレジンク

### 【設定根拠】

本疾患に対し亜鉛製剤が使用されるケースがあり、本剤の薬効評価に影響を及ぼすと考えられることから、亜鉛含有製剤の併用は禁止とした。

## 21.9 被験者の指導

### 1) 服薬

- 1)本剤の投与にあたっては飲み忘れ等がないよう、服用方法を十分指導すること。
- 2)服薬は1日3回、食前1時間以上又は食後2時間以上あけて服薬するよう指導すること。
- 3)服用し忘れた場合は、気付いた時点で通常どおりの服薬を続けるよう指示し、服薬しなかった薬剤は必ず次回来院時に持参するように指導すること。
- 4)試験薬の飲み忘れ防止のために、来院時ごとに繰り返し服薬遵守の指導を行い、

服薬コンプライアンスを高める。

2) 来院日

被験者と次回の来院日時を相談のうえ決定し、投与開始から4、8、12週後まで4週毎に来院するよう指導すること。

**【設定根拠】**

- 1) 一般的指導事項として設定した。
- 2) 一般的指導事項として設定した。

## 21.10 観察及び評価項目

- 1) 血液学的検査及び血液生化学的検査
- 2) 尿定量検査（亜鉛、クレアチニン）

**【設定根拠】**

1) 血液学的検査のうち Ht 並びに血液生化学的検査のうちリパーゼ、アミラーゼ、総コレステロール、HDL-コレステロール及び Fe は、動物及びヒトを対象とした試験で亜鉛塩が影響を及ぼすことが知られている項目であることから設定した。

その他の血液学的検査項目及び血液生化学的検査は通常実施する検査項目であることから設定した。

2) 本臨床研究では薬剤投与前後でスポット尿を検体として、尿中亜鉛排泄量を測定する。スポット尿中亜鉛排泄量は、尿中亜鉛濃度より、尿中クレアチニン量で補正する必要があることから設定した。

## 21.11 有効性の評価

- 1) 主要評価項目：血中アンモニア濃度
- 2) 副次的評価項目：①BTR(総分枝鎖アミノ酸/チロシンモル比)  
②精神神経機能検査(number connection test、digit symbol test)  
③昏睡度

**【設定根拠】**

1) 主要評価項目

血中アンモニアは肝性脳症の原因物質でもあり、また窒素代謝がうまく行われているかどうかの指標でもあるため、肝硬変患者の QOL 及び肝臓の機能を評価する上で重要であることから主要評価項目として設定した<sup>15), 16)</sup>。

2) 副次的評価項目

①BTR は、肝疾患の予後の判定に役立つこと、BTR と Fischer 比が相関することから、検査がより簡便な BTR が窒素代謝改善の指標として有用なことから、副次的評価項目として設定