

造血器腫瘍患者の真菌感染症で、もっとも頻度の高い原因真菌はカンジダ属とアスペルギルス属である。カンジダ属は腸管に定着しやすいが、好中球減少などの免疫抑制と抗癌剤などによる消化管粘膜障害によって血管内に侵入しやすくなり、血流を介して多臓器に播種する。一方、アスペルギルス属は鼻腔や気道に定着し、好中球減少やステロイド投与などの免疫抑制状態において肺に侵襲性病変を形成し、血管内に侵入した後に多臓器に播種する。造血器腫瘍患者に対する抗真菌薬の予防投与として最も広く用いられているのはフルコナゾールである。骨髄移植患者のみを対象とした二つの RCT ではフルコナゾールの予防投与はプラセボと比較して全身性真菌感染症の軽減に有効であった。しかし、フルコナゾールの弱点はアスペルギルス属に対して無効であることと一部の耐性カンジダ属 (*C. Krusei* や *T. glabrata*) の検出が認められることである。イトラコナゾールはアスペルギルス症を含め、より広スペクトラムな抗真菌活性を有している。自治医科大学附属さいたま医療センターでは病院の改修工事が行われているため、侵襲性肺アスペルギルス症の発症が多く、予防としてアスペルギルス属にも有効であり、かつ経口製剤があるイトラコナゾール内用液を用いている。しかし、フルコナゾールと比較すると毒性、特に消化器毒性が強いことや、シクロスポリンなどの薬剤との相互作用が強いことが問題となる。さらに、カプセル剤よりも確実な吸収、有効血中濃度の確保、制酸剤との併用可能が報告されているが、消化管粘膜障害の予想される治療時に、十分な有効血中濃度を確保できるかどうかはまだ明らかとなっていない。以上より、本研究では、化学療法、自家末梢血幹細胞移植、同種造血幹細胞移植の際にイトラコナゾール

内用液 200mg/日を用いて真菌感染症予防を行う症例について、週 1 回イトラコナゾール血中濃度測定を行い、予防に推奨される血中濃度が維持されているかを検討する。さらには、薬物毒性と深在性真菌感染症発症の予防効果を検討することとした。

さらに、一旦発症してしまった深在性真菌症に対する標的治療の検討も必要である。標的治療の第一選択薬であるボリコナゾールは日常診療としての薬物血中濃度測定が可能となっている。しかし、同等の効果が期待できる注射用アムホテリシン B リポソーム製剤 (L-AMB) の血中濃度の評価についてはこれまでほとんど報告がない。従来のアムホテリシン B (AMPH-B) のデオキシコール酸製剤は深在性真菌症治療薬としては最も古い薬剤であるが、現存の抗真菌剤の中で最も幅広い抗真菌スペクトラムと強い抗真菌活性を有している。しかし、AMPH-B は、その投与量依存的な腎毒性が大きな問題であり、これを主要因として使用が制限されることが多かった。そのため、従来の AMPH-B の安全性上の問題点に着目し、有効性を損なうことなく、大幅に副作用の軽減した新規 AMPH-B 製剤が L-AMB である。L-AMB は毒性が低減されてはいるが、それでも腎毒性が問題となることが多い。深在性真菌症が問題となるような血液疾患患者においては、その他の抗菌剤や抗腫瘍薬、免疫抑制薬などが併用されることが多いため、特に毒性が大きな問題となると考えられる。さらに、動物実験では L-AMB の血中濃度と有効性との関連がいわれているが、L-AMB の血中濃度と、L-AMB の有効性や安全性の関係はこれまで検討されていない。そこで、L-AMB の血中濃度を測定し、その有効性・安全性と血中濃度との関連を検討することを目的として、臨床研究を計画した。

B. 研究方法

本研究では通常の造血幹細胞移植診療にTDMを取り入れることを目的としており、特に抗真菌剤について、適切なタイミングで薬物血中濃度測定を行い、臨床所見とあわせて評価を行っていく。本年度は、イトラコナゾール内用液とL-AMBについての検討を計画した。

「化学療法、造血幹細胞移植におけるイトラコナゾール内用液を用いた真菌感染症予防」については、化学療法、自家末梢血幹細胞移植、同種造血幹細胞移植の際にイトラコナゾール内用液 200mg/日を用いて真菌感染症予防を行う症例について、週 1 回イトラコナゾール血中濃度測定を行った。対象は 1 週間以上の好中球減少期間が予想される化学療法、または自家末梢血幹細胞移植、同種造血幹細胞移植を施行される患者で、イトラコナゾール内用液を用いて真菌感染症予防を行う症例である。化学療法では化学療法開始時から、移植では前処置開始前より日常臨床どおりにイトラコナゾール内用液 200mg/日の予防投与を行う。予防内服開始より 3-5 日目後に 1 回目、以降 1 週間毎に、内服終了まで週 1 回、トラフのイトラコナゾール血中濃度測定を行う。予防として推奨される血中濃度である未変化体として 250ng/ml を下回っている場合には、投与量を増量したり、他の薬剤に変更したりすることを検討してもよい。症例の蓄積後、後方視的に血中濃度測定の結果と薬物毒性、予防効果を検討する予定である。倫理委員会の承認を得て、被験者に十分な説明の上の同意を得て行っている。

「注射用アムホテリシン B リポソーム製剤 (L-AMB) の血中濃度と有効性・安全性の検討」については、カンジダ、アスペルギルスその他の深在性真菌感染症に罹患している、または、深在性真菌感染症が疑われる、または、広域抗生剤

不応性の発熱性好中球減少症で、これらに対してアムビゾームを投与している症例に対して、L-AMB のトラフとピークの血中濃度を測定し、その有効性・安全性と血中濃度との関連を検討することを目的として、臨床研究計画を立案した。原則、アムビゾームは 2.5mg/kg/日の 4 時間投与で投与を開始し、投与開始日から 7±3 日目のアムビゾームの投与直後、次回投与直前の 2 回採血を行うこととした。倫理委員会で審査を経て、倫理委員会の承認を得たところであり、今後、被験者に十分な説明の上の同意を得て、血中濃度測定を開始する予定である。臨床研究計画書と同意説明文書を後ろに添付する。

症例の蓄積後、後方視的に血中濃度測定の結果と患者背景、安全性、有効性をあわせて検討する。安全性は、アムビゾーム投与開始前後の肝腎機能の変化、有害事象共通用語規準 (CTCAE) v3.0. を用いて判断した有害事象の発現を、有効性はカンジダ、アスペルギルスその他の深在性真菌感染症に罹患しているまたは疑われる場合には、深在性真菌症による各種所見や画像・検査データの改善を、また、広域抗生剤不応性の発熱性好中球減少症の場合には、解熱と全身炎症所見の改善を用いて評価する。移植成績との関連の検討は、造血細胞移植学会に提出するデータを用いる。

<倫理面への配慮>

「化学療法、造血幹細胞移植におけるイトラコナゾール内用液を用いた真菌感染症予防」、「注射用アムホテリシン B リポソーム製剤 (L-AMB) の血中濃度と有効性・安全性の検討」は、倫理委員会の承認を得て、被験者に十分な説明の上の同意を得て臨床試験として検査を施行している。臨床試験の実施にあたっては、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に従う。

担当医は患者に施設の倫理委員会の承認が得られた同意説明文書を説明の前、または説明するときに患者に渡し、その内容を口頭で詳しく説明する。患者が臨床研究の内容をよく理解したことを確認した上で参加についての意思を確認する。患者が同意した場合、施設で定められた書式の臨床研究の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者氏名、同意を得た日付を記載し、医師、患者各々が署名する。未成年を対象とする場合には、代諾者の自由意思による同意を得るものとする。この場合であっても、被験者の理解力に応じて説明を行い、可能であれば被験者からも同意を得るものとする。測定は研究費を用いて、外注検査に依頼する。

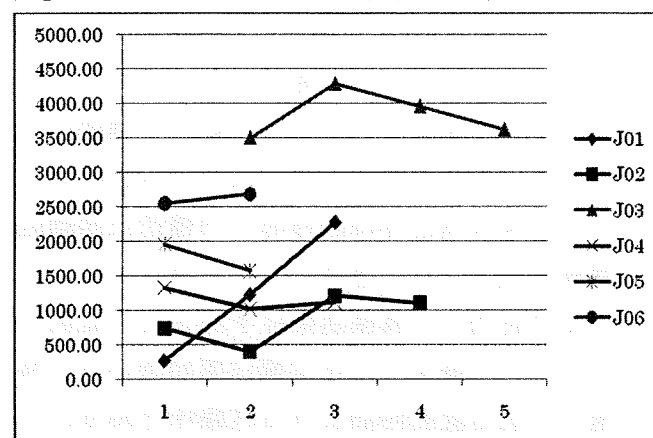
臨床研究の結果を公表する場合には、被験者を特定できないように行う。インフォームド・コンセントで特定された利用目的の達成に必要な範囲を超えて、個人情報を取り扱うことはない。また、臨床試験のためのサンプルを本臨床試験で定めた目的以外に使用することはない。

C. 研究結果、進捗状況

「化学療法、造血幹細胞移植におけるイトラコナゾール内用液を用いた真菌感染症予防」は、主にイトラコナゾール内用液の内服が継続できる自家末梢血幹細胞移植症例を対象として、研究を開始した。これまでに、6症例に対して検討を行い、5例が多発性骨髄腫、1例が非ホジキンリンパ腫の症例であった。嘔気のため経過中に数日間内服困難となった症例は認められたが、ほとんどの症例で継続投与が可能であった。治療関連毒性として、CTCAE grade3の下痢を2症例に、grade2の下痢を3症例に、grade2の嘔気を3症例に認めた（重複あり）。ITCZは、未変化体（ITCZ）と

活性代謝物（OH-ITCZ）が *in vitro* でほぼ同等の抗真菌活性を持つことから、双方の血中濃度を測定した。ITCZ、ITCZ-OHともに、症例毎に血中濃度にばらつきを認めたが、いずれも予防内服2週目の最も粘膜障害が著しいと考えられる時期に多くの症例で血中濃度が低くなる傾向が認められた（図1）。

図1. 「化学療法、造血幹細胞移植におけるイトラコナゾール内用液を用いた真菌感染症予防」におけるITCZ+ITCZ-OH濃度の推移



単位：縦軸（ng/ml）、横軸（week）

全症例で、深在性真菌症の発症は認めていない。しかし、好中球減少症における予防としては、ITCZ 血中濃度は未変化体として250ng/ml または 500ng/ml が、好中球減少症時の侵襲性肺アスペルギルス症の予防では、未変化体+OH体で1ug/ml が推奨されており、血中濃度低下時に、これらの血中濃度に十分でないレベルまで低下している症例があった。今後、症例を蓄積し、更なる検討が必要と考える。

D. 考察

本研究により、同種造血幹細胞移植時の真菌対策、特に予防と標的治療におけるそれぞれの抗真菌剤の使用法の適正化がはかられ

ると考えられる。移植療法で危険の高い感染症のひとつである深在性真菌症をコントロールすることは、治療関連死亡の軽減につながり、移植成績の向上をもたらすと考えられる。

E. 研究発表

1) 国内

1. 論文発表

1. 伊豆津宏二 WHO分類-リンパ腫の診断と臨床 臨床検査 Yearbook 2009 血液検査編 2009;142:54-59
2. 伊豆津宏二 再発・治療抵抗性骨髄腫の治療～患者背景による治療選択～ 血液フロンティア 2009;19(8):63-69

2) 海外

1. 論文発表

1. Nakasone H, Kako S, Endo H, Ito A, Sato M, Terasako K, Okuda S, Tanaka Y, Yamazaki R, Oshima K, Tanihara A, Kida M, Higuchi T, Izutsu K, Nishida J, Urabe A, Usuki K, Kanda Y. Diabetes mellitus is associated with high early-mortality and poor prognosis in patients with autoimmune hemolytic anemia. Hematology. 2009 Dec;14(6):361-5
2. Usuki K, Yokoyama K, Nagamura-Inoue T, Ito A, Kida M, Izutsu K, Urabe A, Tojo A. CD8(+) memory T cells predominate

over naive T cells in therapy-free CML patients with sustained major molecular response. Leuk Res. 2009; Leuk Res. 2009 Sep;33(9):e164-5.

3. Lee SY, Kumano K, Nakazaki K, Sanada M, Matsumoto A, Yamamoto G, Nannya Y, Ritsuro S, Ota S, Izutsu K, Sakata-Yanagimoto M, Hangaishi A, Yagita H, Fukayama M, Seto M, Kurokawa M, Ogawa S, Chiba S. Gain-of-function mutations and copy number increases of Notch2 in diffuse large B-cell lymphoma. Cancer Sci 2009;100:920-6
4. Araki F, Mimura T, Fukuoka S, Tsuji H, Izutsu K, Yamamoto H, Takazawa Y, Kojima T. Primary orbital lymphomatoid granulomatosis. Br J Ophthalmol. 2009;93:554-68.
5. Nagai S, Izutsu K, Watanabe T, Kurokawa K. Simultaneous appearance of methotrexate-associated lymphoproliferative disorder and tuberculous meningitis demonstrating the definitive role of immunosuppression. Ann Hematol 2009; 88:589-90

F. 知的財産権の出願・登録状況 該当なし

臨床研究計画書

課題名	化学療法、造血幹細胞移植におけるイトラコナゾール内用液を用いた真菌感染症予防				
研究責任者 (申請者)	所属	血液科		職名	助教
	氏名	金子久美	e-mail address		
			kumioshima-tky@umin.ac.jp		

1 被験者の選定方針

1 週間以上の好中球減少期間が予想される化学療法、または自家末梢血幹細胞移植、同種造血幹細胞移植を施行される患者で、イトラコナゾール内用液を用いて真菌感染症予防を行う症例。
年齢・性別は問わない。ただし、成人を対象とする。

2 目標症例数

30 例

3 臨床研究の意義、目的、方法及び期間

(1) 意義

急性白血病を中心とした造血器悪性腫瘍の治療成績は、近年の化学療法・造血幹細胞移植療法の進歩により向上したが、依然として予後不良の転帰をとることが多い。死因の多くは敗血症や肺炎などの感染症であり、その予防と治療は重要な課題である。中でも真菌感染症はひとたび発症すると予後不良の転帰をたどることが多い重篤な感染症であり、予防が重要となる。ある程度以上の強度の化学療法、造血幹細胞移植後には、フルコナゾールの予防投与により深在性真菌症の発症が減少することが示されている。しかし、フルコナゾールはアスペルギルスに対する効果が期待できないため、侵襲性アスペルギルス症の発症リスクが高い状況、すなわち、好中球減少期間が3週間以上継続することが予測される患者、既往を有する患者、工事現場の近隣での治療などにおいては、アスペルギルスに対応した予防薬の投与が必要となる。自治医科大学附属さいたま医療センターでは、断続的に病院内外の改修工事が行われているため、侵襲性アスペルギルス症の発症のリスクが高い。

イトラコナゾールは、抗アスペルギルス活性が高く、カンジダ・ノンアルビカンズにも効果が高いことから、英国およびドイツにおいては菌種に関係なく好中球減少時の予防投与の適応を有し、エビデンスも多い。しかし、従来国内で唯一使用可能であったカプセル剤での効果は確実な吸収・有効血中濃度の確保の点から疑問視されていた。2006年に国内でもイトラコナゾール内用液の使用が可能となり、カプセル剤よりも確実な吸収、有効血中濃度の確保、制酸剤との併用可能などの利点から、有効性が評価されつつある。しかし、フルコナゾールとイトラコナゾールの予防投与を比較した無作為比較試験においては、イトラコナゾールにおいて消化器毒性の頻度が高いことが報告されており、耐用性が問題となる。また、日本国内で標準的に使用されるイトラコナゾール投与量は200mg/日であり、海外で標準的に使用されている400mg/日よりも少ないため、消化器毒性の頻度は押さえられる可能性がある一方、消化管粘膜障害の予想される治療時に、十分な有効血中濃度を確保できるかが問題となる。

また、イトラコナゾールは肝チトクローム P450 3A4 (CYP3A4) と親和性を有するため、CYP3A4 で代謝される薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。他の薬剤と

の相互作用はすべての薬剤との組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤による治療中に新たに本剤を併用したり、本剤による治療中に新たに他の薬剤を併用したりする場合には、注意が必要である。特に、化学療法や移植の際には様々な薬剤を併用する可能性があるため、血中濃度に影響が出る可能性がある。

以上より本研究では、化学療法、自家末梢血幹細胞移植、同種造血幹細胞移植の際にイトラコナゾール内用液 200mg/日を用いて真菌感染症予防を行う症例について、週 1 回イトラコナゾール血中濃度測定を行い、予防に推奨される血中濃度が維持されているかを検討する。さらには、薬物毒性と深在性真菌感染症発症の予防効果を検討する。また、イトラコナゾールの血中濃度に影響を及ぼす薬剤を併用した際には、その薬剤の血中濃度を検討し、薬物相互作用についても検討する。

(2) 目的

化学療法、自家末梢血幹細胞移植、同種造血幹細胞移植の際にイトラコナゾール内用液 200mg/日を用いて真菌感染症予防を行う症例について、週 1 回イトラコナゾール血中濃度測定を行い、予防に推奨される血中濃度が維持されているかを確認するとともに、薬物毒性や深在性真菌感染症の予防効果との関連性を検討する。さらに、イトラコナゾールの血中濃度に影響を及ぼす薬剤を併用した際には、薬物相互作用についても検討する。

(3) 方法

化学療法では化学療法開始時から、移植では前処置開始前より日常臨床どおりにイトラコナゾール内用液 200mg/日の予防投与を行う。予防内服開始より 3-5 日目後に 1 回目、以降 1 週間毎に、内服終了まで週 1 回、トラフのイトラコナゾール血中濃度測定を行う。予防として推奨される血中濃度である未変化体として 250ng/ml を下回っている場合には、投与量を増量したり、他の薬剤に変更したりすることを検討してもよい。症例の蓄積後、後方視的に血中濃度測定の結果と薬物毒性、予防効果を検討する。さらに、イトラコナゾールの血中濃度に影響を及ぼす薬剤を併用した際には、血中濃度の推移から薬物相互作用についても検討する。残った血液検体を凍結保存し、他の薬物相互作用の可能性のある薬剤の血中濃度測定のために用いることがある。

(4) 期間

許可されてから平成 23 年 3 月 31 日まで

4 臨床研究に参加することにより被験者に対して期待される利益及び起こりうる危険並びに必然的に起こる不快な点、臨床研究終了後の対応

(1) 被験者にとって期待される利益

イトラコナゾール血中濃度測定の結果、予防として推奨される血中濃度である未変化体として 250ng/ml を下回っていた場合には、投与量を増量したり、他の薬剤に変更したりして予防効果を高めることが検討可能になる。しかし、採血結果の返却までには一定の時間がかかるため、結果の反映が遅れることもある。

(2) 被験者に対して起こりうる危険

採血時の穿刺に伴う疼痛や出血、穿刺後の紫斑、採血時の緊張による気分不快など。しかし、通常の診療行為で必要な採血時に同時に行うので、採血量 3-5ml 増えるのみで、追加で穿刺が行われることはない。

(3) 被験者に対して必然的に起こる不快な点

参加しない場合に比べ採血量が増える点。

(4) 被験者に対する臨床研究終了後の対応

特になし。

5 臨床研究に係る個人情報の保護の方法（被験者を特定できる場合の取り扱いを含む）

被験者のプライバシーの保護については十分配慮し、検体提出時には連続番号を用いて匿名化を行い、対象患者の個人情報が十分守られるように万全の配慮を行なう。イトラコナゾール血中濃度測定は院外（明治薬科大学薬剤情報解析学教室）で行われるため、施設名と当該連続番号のみで処理を行う。院外において論文や講演として研究成績を公表する場合には、いかなる場合も個人の特定が出来ない形で報告する。なお本試験で提出された検体について、余った検体は凍結保存し、イトラコナゾールの血中濃度に影響を及ぼす薬剤を併用した際に薬物相互作用の可能性のある薬剤の血中濃度測定のために用いることがある。

6 共同研究機関の名称、共同研究者の所属、職名、氏名

特になし。

7 研究者等の所属、職名、氏名

総合医学第1講座	教授	神田 善伸	
総合医学第1講座	助教	金子 久美	
総合医学第1講座	助教	賀古 真一	
総合医学第1講座	助教	奥田 慎也	
総合医学第1講座	臨床助教	木村 俊一	
総合医学第1講座	臨床助教	寺迫 桐子	
総合医学第1講座	臨床助教	佐藤 美樹	

8 インフォームド・コンセントのための手続き

研究担当医師は被験者が研究に参加する前に被験者に対して説明文書を用いて十分に説明し、研究に参加しなかった場合にもいかなる不利益を蒙ることのないことを十分理解していただいたうえで、研究への参加について自由意思による同意を同意文書により得る。被験者からインフォームド・コンセントを受けることが困難な場合は対象としていない。

9 インフォームド・コンセントを受けるための説明事項及び同意文書

別紙の通り

10 研究に係る資金源、起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり

(1) 資金源

本試験では、患者の費用負担は通常の診療範囲内であり、試験に参加することで被験者の費用負担が増えることはない。なお本試験における血中濃度測定に関わる費用は、厚生労働科学研究費補助金再生医療等研究事業「薬物治療モニタリングによる造血幹細胞移植成績の向上に関する研究」班（主任研究者 金子久美）及び自治医科大学附属さいたま医療センター血液科の研究費から支払われる。

(2) 起こりうる利害の衝突

該当しない。

(3) 研究者等の関連組織との関わり

該当しない。

11 臨床研究に伴う補償の有無(臨床研究に伴う補償がある場合にあっては、補償内容を
含む。)

本試験の参加中に健康被害が生じた場合には、患者の健康保険を用いて治療を行う。ただし
担当医は賠償責任に備え、賠償責任保険に加入する。

12 研究結果の公表

本研究で得られた結果は、厚生労働省班会議、造血細胞移植学または感染症学に関する学
会で発表し、造血細胞移植学および感染症学領域の専門学術誌で論文として公表する予定であ
る。いずれの場合においても公表する結果は統計的な処理を行ったものだけとし、被験者の個
人情報は一切公表しない。

臨床研究（研究題目:化学療法、造血幹細胞移植におけるイトラコナゾール内用液を用いた真菌感染症予防）への参加のお願いとご説明

この説明文書は、「化学療法、造血幹細胞移植におけるイトラコナゾール内用液を用いた真菌感染症予防」が必要とされる背景や目的、実際に行われる試験の方法について書かれています。この文書は、この試験に御協力いただけるかどうかをご自身で判断する材料の一つにさせていただくために作成されたものです。

今回お願いする臨床試験は“自主臨床試験”と呼ばれるもので、実際の診療に携わる医師が、立案・計画して行うものです。臨床試験により新しい治療法を確立することは、私たち医師の使命であり、今後の医療の発展に必要なことですが、これは患者様の御協力なしに成し遂げることはできません。なお、この臨床試験は、製薬会社などが新薬の安全性・有用性を調べて厚生労働省の承認を得るために行う臨床試験、いわゆる治験ではありません。

この説明を十分理解し、研究に参加しても良いと考えられた場合には、「研究参加同意書」の口のなかに説明を受け理解した項目にご自分でチェックの上、署名または記名・押印をして下さるようお願いいたします。

1 研究の意義と目的

急性白血病を中心とした血液の悪性腫瘍（がん）の治療成績は、近年の化学療法・造血幹細胞移植療法の進歩により向上していますが、依然として多くの合併症に悩まされています。その原因の多くは敗血症（血液中に細菌が侵入して重症化すること）や肺炎などの感染症であり、感染症の予防と治療は、血液の悪性腫瘍の治療において重要な問題です。特に、真菌（カビ）の感染症はひとたび発症すると命にかかわる可能性も高い重篤な感染症であり、予防が重要になります。ある程度以上の強度の化学療法、造血幹細胞移植を行う時には、抗真菌薬の予防投与を行い、それにより真菌感染症の発症が減少することが知られています。

イトラコナゾール(商品名：イトリゾール)は効果の高い抗真菌薬であり、高い予防効果が期待できます。しかし、吐き気や下痢などの消化器(胃腸)の副作用の頻度が高いことが報告されています。また、日本国内で一般的に使用される量は、海外で使用される量より少なく、予防効果が十分であるかどうかははっきりしていません。さらに、イトラコナゾール内用液は以前から用いられていたカプセル剤よりも確実な吸収が期待できるとされておりますが、消化管の粘膜が障害されるような治療を行った時に、確実な吸収と十分な有効血中濃度を確保できるかどうかは明らかではありません。

また、イトラコナゾールが肝臓で分解される際に用いられる酵素はさまざまな薬剤に影響するため(薬物相互作用)、他の薬剤による治療中に新たにイトラコナゾールを併用したり、イトラコナゾールによる治療中に新たに他の薬剤を併用したりする場合には、血中濃度に影響が出る可能性があります。

この研究では、イトラコナゾールで真菌感染症の予防を行っている場合に、予防に推奨される血中濃度が維持されているかを確認するとともに、薬剤の副作用や真菌感染症の予防効果との関連性を検討することを目的としています。さらに、イトラコナゾールの血中濃度に影響を及ぼす薬剤を併用した際の薬物相互作用についても検討することを予定してい

ます。

2 研究への参加をお願いする理由

この研究はイトラコナゾールによる真菌感染症予防についての研究ですので、化学療法、自家末梢血幹細胞移植、同種造血幹細胞移植の際にイトラコナゾール内用液 200mg/日による真菌感染症予防を行っている方に、参加をお願いしています。

3 研究への参加は任意であり、参加の同意をしなくても不利益を受けないこと

この研究に参加するかどうかは任意です。あなたの自由意思で決めてください。参加に同意されなくても、不利益を受けるようなことは一切ありません。当院では同じように最善の医療を提供いたします。

4 研究への参加に同意した後でも、いつでも不利益を受けることなく同意を撤回できること

いったん参加に同意された場合でも、不利益を受けることなく、いつでも同意を撤回し、参加をやめることができます。また、提供いただいた血液試料や診療記録もそれ以降はこの研究のために用いられることはありません。ただし、同意を撤回したとき既に研究結果が論文などで公表されていた場合には血液試料等や結果を破棄できないことがあります。

5 研究の方法

1. 化学療法では化学療法開始時から、移植では前処置開始前から、通常の診療と同じようにイトラコナゾール内用液 200mg/日を予防的に内服していただきます。
2. 予防内服開始より 3-5 日目に 1 回目、以降 1 週間毎に、内服終了まで週 1 回、イトラコナゾール内服前のイトラコナゾール血中濃度測定を行います。
3. 血中濃度の測定は、明治薬科大学薬剤情報解析学教室で行います。
4. 採血の結果、予防として推奨される血中濃度である未変化体として 250ng/ml を下回っている場合には、投与量を増量したり、他の薬剤に変更したりすることがあります。
5. イトラコナゾールの血中濃度に影響を及ぼす薬剤を併用した際には、イトラコナゾール血中濃度を測定後の残った血液検体を凍結保存し、薬物相互作用の可能性のある薬剤の血中濃度測定のために用いることがあります。

6 研究の期間

この研究の期間は、平成 年 月 日から平成 23 年 3 月 31 日までです。

7 研究者の所属、職名及び氏名

この研究を行う研究者は、次のとおりです。

自治医科大学附属さいたま医療センター血液科	教授	神田善伸
自治医科大学附属さいたま医療センター血液科	助教	金子久美
自治医科大学附属さいたま医療センター血液科	助教	賀古真一
自治医科大学附属さいたま医療センター血液科	助教	奥田慎也
自治医科大学附属さいたま医療センター血液科	臨床助教	木村俊一
自治医科大学附属さいたま医療センター血液科	臨床助教	寺迫桐子
自治医科大学附属さいたま医療センター血液科	臨床助教	佐藤美樹

8 予想される研究の結果、研究に参加することにより期待される利益及び起こりうる危険並びに必然的に伴う不快な点、研究終了後の対応

(1) 予想される研究の結果

- ・ イトラコナゾール 200mg/日の内服により、化学療法、造血幹細胞移植時に、十分な血中濃度維持し、深在性真菌感染症を予防することができるという結果を予想しています。

(2) 研究に参加することにより期待される利益及び起こりうる危険並びに必然的に伴う不快な点

- ・ 利益：イトラコナゾール血中濃度測定の結果、予防として推奨される血中濃度である未変化体として 250ng/ml を下回っていた場合には、投与量を増量したり、他の薬剤に変更したりして予防効果を高めることが検討可能になります。ただし、明治薬科大学でまとめて血中濃度測定を行うため、測定結果の返却が遅れる可能性があり、薬剤の調節を速やかに行うことができない可能性があります。
- ・ 不快な点：通常の診療行為に必要な採血時に同時に行うので、穿刺の回数が増えることはありませんが、採血量が一回当たり 3-5ml 増えます。

(3) 研究終了後の対応

- ・ 患者さんから提供していただいた血液は、匿名化されたまま、厳重に保管され、この研究のために使用させていただきます。
- ・ 検査結果は、患者さんが希望する場合や予防効果が不十分であると考えられた場合に、担当医から患者さんにお知らせします。
- ・ もし、患者さんにご承諾いただけるなら、将来の研究のための貴重な試料として、匿名化されたまま、研究終了後も保管させていただきます。将来、新しい研究にこの試料を用いる場合には、倫理審査委員会の承認を得たうえで、研究に使わせていただきます。
- ・ なお、血液を廃棄する場合には、匿名化されたまま、適切に廃棄されます。

9 研究計画の閲覧

希望があれば、個人情報の保護に差し障りのない範囲内で、この研究計画の資料を閲覧または入手することができますので、お申し出ください。

10 個人情報の保護

この研究は自治医科大学附属さいたま医療センター臨床研究倫理審査委員会で承認されています。あなたから提供された試料や診療情報から住所、名前等が削られ、代わりに新しい符号をつける匿名化を行います。あなたとこの符号とを結びつける対応表は、研究責任者が厳重に管理します。これを連結可能匿名化といいます。こうすることによって、試料等の解析を行なう研究者等には、誰の試料等を解析しているのか分かりません。

検体は、自治医科大学から明治薬科大学薬剤情報解析学教室に搬送され、イトラコナゾール血中濃度の測定が行われます。明治薬科大学には、『匿名化』された最小限の情報のみが伝えられ、測定者には採血された血液検体(試料)が誰のものか分かりません。

研究の成果は、学会や論文などで公に発表されることがあります。この場合でも、患者さんの氏名などが分からないよう『匿名化』は維持されます。

11 知的財産権の帰属

この研究の結果として特許権等の知的財産権が生じる予定はありません。

12 研究結果の公表

この研究の結果はこの研究に関連する学会で報告し、関連する分野の学術雑誌に論文として公表する予定です。また、データベース上で公表することもあります。いずれの場合も公表する結果は統計的な処理を行ったものだけとし、あなたの個人の情報は一切公表しません。

13 研究の資金源

この研究は、厚生労働科学研究費補助金再生医療等研究事業「薬物治療モニタリングによる造血幹細胞移植成績の向上に関する研究」班（主任研究者 金子久美）及び自治医科大学附属さいたま医療センター血液科の研究費を用いて実施します。

14 研究に伴う補償

この研究の参加中に薬剤の副作用などの健康被害が生じた場合には、患者さんの健康保険を用いて最善の治療を行います。

15 研究に関する問い合わせ先、苦情の窓口

この研究に関するお問い合わせは、下記の研究責任者までご連絡ください。苦情がある場合は、自治医科大学附属さいたま医療センター総務課学務係（電話 048-647-2111・内線 2341）で受け付けます。

研究責任者：

自治医科大学附属さいたま医療センター血液科 助教 金子久美

住所：埼玉県さいたま市大宮区天沼町 1-847、電話番号：048-647-2111

研究参加同意書

自治医科大学附属さいたま医療センター長 殿

私は、「化学療法、造血幹細胞移植におけるイトラコナゾール内用液を用いた真菌感染症予防」研究について、研究者_____から、説明文書を用いて次の事項について説明を受けました。

(説明を受け理解した項目の□の中にご自分でチェックの印をつけてください。)

- 研究の意義と目的
- 研究への参加をお願いする理由
- 研究への参加は任意であり、参加の同意をしなくても不利益を受けないこと
- 研究への参加に同意した後でも、いつでも不利益を受けることなく同意を撤回できること
- 研究の方法
- 研究の期間
- 研究者の所属、職名及び氏名
- 予想される研究の結果、研究に参加することにより期待される利益及び起こりうる危険並びに必然的に伴う不快な点、研究終了後の対応
- 研究計画の閲覧
- 個人情報の保護
- 知的財産権の帰属
- 研究結果の公表
- 研究の資金源
- 研究に伴う補償
- 研究に関する問い合わせ先、苦情の窓口

以上の説明を十分に理解したので、被験者として研究に参加することに同意致します。凍結保存した試料の取り扱いについて、下記の1又は2のどちらかを選択し、番号を丸で囲んでください。

- 1 本研究の終了時には速やかに破棄してください。
- 2 長期間保存され、将来新たに計画・実施される医学研究に使用されることに同意します。

_____年____月____日

本人住所 _____
氏名 _____

(氏名は自署、または記名・押印)

代諾者住所 _____
氏名 _____ (本人との関係 _____)

(氏名は自署、または記名・押印)

平成 22 年 2 月 24 日

臨床研究計画書

課題名	注射用アムホテリシン B リポソーム製剤 (L-AMB) の血中濃度と有効性・安全性の検討				
研究責任者 (申請者)	所属	血液科		職名	助教
	氏名	大島久美	e-mail address	担当者氏名	e-mail address
			kumioshima-tky@umin.ac.jp	大島久美	kumioshima-tky@umin.ac.jp

1 被験者の選定方針

カンジダ、アスペルギルスその他の深在性真菌感染症に罹患している、または、深在性真菌感染症が疑われる、または、広域抗生剤不応性の発熱性好中球減少症で、これらに対してアムビゾームを投与している症例。

年齢・性別は問わない。ただし、成人を対象とする。

【除外基準】

- 1) L-AMB の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2) 責任医師又は分担医師が不相当と判断した患者
- 3) 試験期間中に急激に症状が悪化した患者
- 4) 白血球輸注中の患者
- 5) 重篤な肝障害 (T.Bil>5mg/dl)、腎障害 (クレアチニンクリアランス<10ml/min) を有する患者。クレアチニンクリアランスは、Cockcroft の推定式を用いた結果でも問題ない。

2 目標症例数

20 例

3 臨床研究の意義、目的、方法及び期間

(1) 研究の意義

深在性真菌症は免疫力が著しく低下した患者でしばしば問題となる感染症である。医療技術は進歩しているが今なお患者数は増加の一途をたどっている。アムホテリシン B (AMPH-B) のデオキシコール酸製剤である(商品名)ファンギゾン(商品名)ファンギゾンは深在性真菌症治療薬としては最も古い薬剤であるが、現存の抗真菌剤の中で最も幅広い抗真菌スペクトラムと強い抗真菌活性を有している。しかし、AMPH-B は、その投与量依存的な腎毒性が大きな問題であり、これを主要因として使用が制限されることが多かった。そのため、従来 AMPH-B の安全性上の問題点に着目し、有効性を損なうことなく、大幅な副作用の軽減を達成した新規 AMPH-B 製剤 (商品名) アムビゾーム (L-AMB) が開発された。

L-AMB は、AMPH-B 分子をリポソームの脂質二重膜中に組み込ませる事で動物細胞に対する傷害性が AMPH-B と比べて著しく低減できた製剤である。L-AMB は正常な組織においては、血管外への透過が制限されるため、高い血中濃度が維持され、腎臓を含む各臓器・組織への分布が著しく低減し安全性改善に大きく関与していると考えられている。一方、感染部位では炎症や感染による組織破壊により血管透過性が亢進しているため、L-AMB は血流中から感染病巣への移行が可能となり、十分な作用濃度を確保し起炎菌に対する抗真菌活性を発揮する事ができる。AMPH-B の薬効レベルはマウスでの検討で Cmax/MIC に関連することが示されていることから、より高い血中濃度を維持できるアムビゾームの薬物動態学

的特性は、ヒトにおいても生体内における抗真菌活性の発現に有利に働いている可能性がある。

L-AMB は毒性が低減されてはいるが、それでも腎毒性が問題となることが多い。深在性真菌症が問題となるような血液疾患患者においては、その他の抗菌剤や抗腫瘍薬、免疫抑制薬などが併用されることが多いため、特に毒性は大きな問題となると考えられる。さらに、これまで、L-AMB の血中濃度が検討された報告はほとんどなく、上述のように有効性との関連がいられているが、L-AMB の血中濃度と、L-AMB の有効性や安全性の関係は検討されていない。そこで、L-AMB の血中濃度を測定し、安全性および有効性との関係について検討する事により、有用な治療域が判断でき、投与量の調整が可能になるのではないかと考えた。

(2) 目的

注射用アムホテリシン B リポソーム製剤 (L-AMB) の血中濃度を測定し、その有効性・安全性と血中濃度との関連を検討する。

(3) 方法

原則、アムビゾームは 2.5mg/kg/日の 4 時間投与で投与を開始し、投与開始日から 7±3 日目のアムビゾームの投与直後、次回投与直前の 2 回採血を行う。

ただし、アムビゾームの投与量を最も近いバイアルサイズに丸めることは許容する。

【採血及び処理方法】

- ① 患者血液を約 2 mL 採取する。
- ② 室温で約 30 分放置する。
- ③ 低速遠心分離 (普通の検査室にあるもの) 実施する。
- ④ 上清 (いわゆる血清) 0.3 mL 以上を分取後、-20 °C 以下で凍結保存する。

有害事象が出た場合等、追加で血中濃度測定を行う際の採血は上記の限りでなく、投与量や投与方法の変更、採血の回数は設定しない。

症例の蓄積後、後方視的に血中濃度測定の結果と患者背景、安全性、有効性をあわせて検討する。安全性は、アムビゾーム投与開始前後の肝腎機能の変化、有害事象共通用語規準 (CTCAE) v3.0.を用いて判断した有害事象の発現を、有効性はカンジダ、アスペルギルスその他の深在性真菌感染症に罹患しているまたは疑われる場合には、深在性真菌症による各種所見や画像・検査データの改善を、また、広域抗生剤不応性の発熱性好中球減少症の場合には、解熱と全身炎症所見の改善を用いて評価した。

(4) 期間

平成 24 年 3 月 31 日まで

4 臨床研究に参加することにより被験者に対して期待される利益及び起こりうる危険並びに必然的に起こる不快な点、臨床研究終了後の対応

(1) 被験者にとって期待される利益

血中濃度を測定する事で、特に腎障害が発現した場合など、投与量の調節が可能になり、安全に L-AMB を使用する事が出来る可能性がある。しかし、採血結果の返却までには一定の時間がかかるため、結果の反映が遅れることもある。

(2) 被験者に対して起こりうる危険

採血時の穿刺に伴う疼痛や出血、穿刺後の紫斑、採血時の緊張による気分不快など。しかし、投与前の採血は通常の診療行為で必要な採血時に同時に行うことになるので、採血量が 2ml 増えるのみであるが、投与後の採血においては追加で穿刺が行われることになる。

(3) 被験者に対して必然的に起こる不快な点
参加しない場合に比べ採血回数、採血量が増える点。

(4) 被験者に対する臨床研究終了後の対応
なし

5 臨床研究に係る個人情報の保護の方法（被験者を特定できる場合の取り扱いを含む）

被験者のプライバシーの保護については十分配慮し、検体提出時には連続番号を用いて匿名化を行い、対象患者の個人情報が十分守られるように万全の配慮を行なう。L-AMB 血中濃度測定は院外（昭和大学医学部 臨床感染症学講座）で行われるため、施設名と当該連続番号のみで処理を行う。院外において論文や講演として研究成績を公表する場合には、いかなる場合も個人の特定が出来ない形で報告する。

6 共同研究機関の名称、共同研究者の所属、職名、氏名

昭和大学医学部 臨床感染症学講座 教授：二木 芳人先生、准教授：吉田 耕一郎先生

7 研究者等の所属、職名、氏名

総合医学第1講座	教授	神田 善伸	
	助教	大島 久美 奥田 慎也 賀古 真一 木村 俊一 山崎 理絵	
	臨床助教	佐藤 美樹 寺迫 桐子	

8 インフォームド・コンセントのための手続き

研究担当医師は被験者が研究に参加する前に被験者に対して説明書を用いて十分に説明し、研究に参加しなかった場合にもいかなる不利益を蒙ることのないことを十分理解していただいたうえで、研究への参加について自由意思による同意を同意文書により得る。被験者からインフォームド・コンセントを受けることが困難な場合は対象としていない。

9 インフォームド・コンセントを受けるための説明事項及び同意文書

別紙のとおり

10 研究に係る資金源、起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり

(1) 資金源

本試験では、患者の費用負担は通常の診療範囲内であり、試験に参加することで被験者の費用負担が増えることはない。なお本試験における血中濃度測定に関わる費用は、厚生労働科学研究費補助金再生医療等研究事業「薬物治療モニタリングによる造血幹細胞移植成績の向上に関する研究」班（研究代表者 大島（金子）久美）及び自治医科大学附属さいたま医療センター血液科

研究費から支払われる。

(2) 起こりうる利害の衝突

該当しない。

(3) 研究者等の関連組織との関わり

該当しない。

11 臨床研究に伴う補償の有無(臨床研究に伴う補償がある場合にあつては、補償内容を
含む。)

本試験の参加中に健康被害が生じた場合には、患者の健康保険を用いて治療を行う。ただし担当医は賠償責任に備え、賠償責任保険に加入する。

12 研究結果の公表

本研究で得られた結果は、厚生労働省班会議、造血細胞移植学または感染症学に関係する学会で発表し、造血細胞移植学および感染症学領域の専門学術誌で論文として公表する予定である。いずれの場合においても公表する結果は統計的な処理を行ったものだけとし、被験者の個人情報は一切公表しない。

臨床研究（注射用アムホテリシン B リポソーム製剤（L-AMB）の血中濃度と有効性・安全性の検討）の説明と参加のお願い

この説明文書は、「注射用アムホテリシン B リポソーム製剤（L-AMB）の血中濃度と有効性・安全性の検討」が必要とされる背景や目的、実際に行われる試験の方法について書かれています。この文書は、この試験に御協力いただけるかどうかをご自身で判断する材料の一つにさせていただくために作成されたものです。

今回お願いする臨床試験は“自主臨床試験”と呼ばれるもので、実際の診療に携わる医師が、立案・計画して行うものです。臨床試験により新しい治療法を確立することは、私たち医師の使命であり、今後の医療の発展に必要なことですが、これは患者様の御協力なしに成し遂げることはできません。なお、この臨床試験は、製薬会社などが新薬の安全性・有用性を調べて厚生労働省の承認を得るために行う臨床試験、いわゆる治験ではありません。

この説明を十分理解し、研究に参加しても良いと考えられた場合には、「研究参加同意書」の口のなかに説明を受け理解した項目にご自分でチェックの上、署名または記名・押印をして下さるようお願いいたします。

1 研究の意義と目的

真菌感染症は抵抗力が著しく低下した患者様でしばしば問題となる感染症です。医療技術は進歩していますが患者数は増え続けているのが現状です。

アムホテリシン B（AMPH-B）のデオキシコール酸製剤である（商品名）ファンギゾン[®]は真菌症治療薬としては一番古い薬剤ですが、現在発売されている抗真菌剤の中で最も強力な薬剤のひとつです。しかし、この薬剤は副作用が多く、特に腎臓の障害が強く出てしまうことが問題でした。そのため、AMPH-B の効果を損なうことなく、副作用の軽くした新しい AMPH-B 製剤（商品名）アムビゾーム（L-AMB）が開発されました。L-AMB は従来の AMPH-B と比べて正常な組織においては血管の外側へ出ていきにくいために高い血中濃度が保たれ、腎臓などへの影響を低下させますが、反対に感染を起こしている所では炎症や感染によって組織が破壊されるために、L-AMB は血管の中から感染したところへの移っていきやすく、十分な効果を発揮する事ができると考えられています。

L-AMB はこのように腎障害が従来の AMPH-B と比較すると少なくなっていますが、それでも使用中に腎毒性が問題となることが多く認められます。そこで、本研究では、注射用アムホテリシン B リポソーム製剤（L-AMB）の血中濃度を測定し、その治療効果（有効性）や腎障害などの副作用の発現（安全性）との関連を検討することにより、より有効で安全な投与方法を探究することを目的としています。

2 研究への参加をお願いする理由

この研究は、1で述べたように注射用アムホテリシン B リポソーム製剤（L-AMB）の血中濃度を測定する事で有効性・安全性の検討し、より安全に患者様に使用できるようにする為の研究であり、L-AMB を投与している方に参加をお願いしています。

3 研究への参加は任意であり、参加の同意をしなくても不利益を受けないこと

この研究に参加するかどうかは任意です。あなたの自由意思で決めてください。参加に同意されなくても、不利益を受けるようなことは一切ありません。当院では同じように最善の医療を提供いたします。

4 研究への参加に同意した後でも、いつでも不利益を受けることなく同意を撤回できること

いったん参加に同意された場合でも、不利益を受けることなく、いつでも同意を撤回し参加をやめることができます。また、提供いただいた血液や診療記録もそれ以降はこの研究のために用いられることはありません。ただし、同意を撤回したとき既に研究結果が論文などで公表されていた場合には試料等や結果を破棄できないことがあります。

5 研究の方法

原則的には、注射用アムホテリシン B リポソーム製剤 (L-AMB) の投与を開始した約 1 週間 (7±3 日) 後に、L-AMB 投与直後、次回投与直前の 2 回採血を行います。血液は 1 回あたり 2 ml 程度を採取させていただきます。

しかし、副作用を認めた場合等、血中濃度測定が必要と考えられる場合は、再度同様に L-AMB の投与直後、次回投与直前の 2 回採血をさせていただきます。

6 研究の期間

この研究の期間は、平成 年 月 日から平成 24 年 3 月 31 日までです。

7 研究者の所属、職名及び氏名

この研究を行う研究者は、次のとおりです。

自治医科大学附属さいたま医療センター血液科	教授	神田善伸
自治医科大学附属さいたま医療センター血液科	助教	大島久美
自治医科大学附属さいたま医療センター血液科	助教	賀古真一
自治医科大学附属さいたま医療センター血液科	助教	奥田慎也
自治医科大学附属さいたま医療センター血液科	助教	木村俊一
自治医科大学附属さいたま医療センター血液科	助教	山崎理絵
自治医科大学附属さいたま医療センター血液科	臨床助教	寺迫桐子
自治医科大学附属さいたま医療センター血液科	臨床助教	佐藤美樹

8 予想される研究の結果、研究に参加することにより期待される利益及び起こりうる危険並びに必然的に伴う不快な点、研究終了後の対応

(1) 予想される研究の結果

L-AMB の血中濃度を測定する事で、血中濃度の高い場合には腎障害の可能性や、低い場合には効果が不十分である可能性を予測し、安全に、かつ十分な効果を発揮しながら L-AMB を使用する事が出来るようになることを予想しています。

(2) 研究に参加することにより期待される利益及び起こりうる危険並びに必然的に伴う不快な点

・利益：L-AMB 血中濃度測定の結果、血中濃度が著しく低い場合には、投与量を増量したり、他の薬剤に変更したりして治療効果を高めることが検討可能になります。また、血中濃度が著しく高い場合や副作用を認めた場合には、投与量を減量したり、他の薬剤に変更したりして副作用を回避することが検討可能になります。ただし、昭和大学でまとめて血中濃度測定を行うため、測定結果の返却が遅れる可能性があり、薬剤の調節を速やかに行うことができない可能性があります。

・不快な点：L-AMB 投与後の採血のための穿刺の回数が 1 回増え、約 2ml の採血をさせて

いただきます。投与前の採血は可能な限り通常の診療行為に必要な採血時に同時に行って、穿刺の回数が増えることがないようにしますが、採血量が一回当たり約2ml 増えます。

・血液採取は原則2回ですが、有害事象などが出た場合などには追加で採血する可能性があるため上限の回数は設定しません。

(3) 研究終了後の対応

患者さんから提供していただいた血液は、匿名化されたまま、厳重に保管され、この研究のために使用させていただきます。

検査結果は、患者さんが希望する場合や投与量の調節が必要であると考えられた場合に、担当医から患者さんにお知らせします。

なお、血液を廃棄する場合には、匿名化されたまま、適切に廃棄されます。

9 研究計画の閲覧

希望があれば、個人情報の保護に差し障りのない範囲内で、この研究計画の資料を閲覧または入手することができますので、お申し出ください。

10 個人情報の保護

この研究は自治医科大学附属さいたま医療センター臨床研究倫理審査委員会で承認されています。あなたから提供された試料や診療情報から住所、名前等が削られ、代わりに新しい番号をつける匿名化を行います。あなたとこの番号とを結びつける対応表は、研究責任者が厳重に管理します。これを連結可能匿名化といいます。こうすることによって、試料等の解析を行なう研究者等には、誰の試料等を解析しているのか分かりません。

検体は、自治医科大学から昭和大学医学部 臨床感染症学講座に搬送され、アムビゾーム血中濃度の測定が行われます。昭和大学には、『匿名化』された最小限の情報のみが伝えられ、測定者には採血された血液検体（試料）が誰のものか分かりません。

研究の成果は、学会や論文などで公に発表されることがあります。この場合でも、患者さんの氏名などが分からないよう『匿名化』は維持されます。

11 知的財産権の帰属

この研究の結果として特許権等の知的財産権が生じる予定はありません。

12 研究結果の公表

この研究の結果はこの研究に関連する学会で報告し、関連する分野の学術雑誌に論文として公表する予定です。また、データベース上で公表することもあります。いずれの場合も公表する結果は統計的な処理を行ったものだけとし、あなたの個人の情報は一切公表しません。

13 研究の資金源

この研究は、厚生労働科学研究費補助金再生医療等研究事業「薬物治療モニタリングによる造血幹細胞移植成績の向上に関する研究」班（主任研究者 大島久美）及び、自治医科大学附属さいたま医療センターの血液科研究費を用いて実施します。

14 研究に伴う補償

この研究の参加中に薬剤の副作用などの健康被害が生じた場合には、患者さんの健康保険を用いて最善の治療を行います。