

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11月から平成23年10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、東北大学病院、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、愛媛大学医学部附属病院、久留米大学病院

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、東北大学病院 消化器内科准教授 上野義之、獨協医科大学越谷病院 消化器内科准教授 鈴木尅知、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、愛媛大学医学部附属病院 光学医療診療部助教 徳本良雄、久留米大学病院 消化器病センター 消化器疾患情報講座講師 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¹⁾。

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²⁾⁻⁴⁾。

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⁵⁾。

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⁶⁾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⁷⁾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)、機能的肝室素クリアランス(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⁸⁾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⁹⁾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¹⁰⁾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¹¹⁾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¹²⁾。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¹³⁾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¹⁴⁾。

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 μ 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。

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11月から平成23年10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、 γ -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、 γ -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、 γ -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(投与前開始前、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(投与前開始前、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

試験薬投与前開始後、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、投与前開始前、投与前4、8、12週後(又は投与前中止時)及び16、20、24週後(投与前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、 γ -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">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 |
|---|