

VRCZ vs ITCZ for fungal prophylaxis in GVHD patients

平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業
「治療関連合併症を減少させて同種造血幹細胞移植後の
生存率の向上を目指す標準的治療法の開発研究」班

造血幹細胞移植後移植片対宿主病(GVHD)発症患者における ボリコナゾール(VRCZ)またはイトラコナゾール(ITCZ)投与時の 深在性真菌症発症予防効果(有効性と安全性)を検討する 多施設共同無作為化非盲検臨床試験実施計画書

研究代表者 福田 隆浩

国立がんセンター中央病院 幹細胞移植科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511(代表)

試験責任者 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

〒330-8503 埼玉県さいたま市大宮区天沼町 1-847

TEL: 048-647-2111(代表)

研究事務局 担当: 栗原 雅明、代表: 大橋 靖雄

NPO 法人日本臨床研究支援ユニット

〒113-0034 東京都文京区湯島1-2-13

西山興業御茶ノ水ビル3F

TEL: 03-5297-6258

2007 年 9 月 21 日 計画書案第1版作成

2007 年 10 月 11 日 計画書案第2版作成

2007 年 10 月 13 日 プロトコール検討会

2008 年 2 月 7 日 計画書最終版確定

2009 年 1 月 22 日 改訂第 1.1 版

VRCZ vs ITCZ for fungal prophylaxis in GVHD patients

目次

0	試験の概要	3
1	目的	6
2	背景と試験実施の根拠	6
3	薬剤情報	13
4	本試験で用いる基準・定義	19
5	適格患者(選択・除外基準)	22
6	登録・割り付け	25
7	治療計画と治療変更基準	25
8	予想される有害反応	29
9	研究実施期間評価項目・臨床検査・評価スケジュール	30
10	データ収集	33
11	有害事象の報告	33
12	エンドポイントと解析対象集団の定義	34
13	統計的事項賠償	36
14	倫理的事項	37
15	モニタリングと監査	39
16	付随研究	39
17	研究組織・研究費	40
18	研究結果の公表	41
19	参考文献	42

0 試験の概要

0.1 試験デザイン



VRCZ vs ITCZ for fungal prophylaxis in GVHD patients

0. 2 目的

造血幹細胞移植(HSCT)後移植片対宿主病(GVHD)の患者において、ボリコナゾール(VRCZ)またはイトラコナゾール(ITCZ)を予防的に投与し、深在性真菌症発症予防に関する有効性と安全性を検討する。

0. 2. 1. 主要評価項目

投与開始後 60 日目における深在性真菌症発症予防成功率。

ただし発症予防の成功は、下記基準を全て満たす場合とする。

- ・ 深在性真菌症の発症を来さないこと（深在性真菌症の診断は EORTC 基準を用い、proven あるいは probable infection を深在性真菌症の発症とする）。
- ・ 生存していること。
- ・ 60 日目まで、規定どおりの抗真菌剤投与が継続されていること。
（治療完遂率80%以上（治療日数48日以上）を継続とみなす）

0. 2. 2 副次的評価項目

- 0. 2. 2. 1 深在性真菌症発症までの日数および無真菌生存時間(Fungal-free survival)
- 0. 2. 2. 2 投与開始 60 日目における総死亡率
- 0. 2. 2. 3 投与開始 60 日目における真菌感染関連死亡率
- 0. 2. 2. 4 投与開始 60 日目におけるブレイクスルー真菌感染発症率
- 0. 2. 2. 5 投与開始 60 日目における GVHD の状態（発症時と比べ改善・不変・悪化）
- 0. 2. 2. 6 投与開始後 60 日以内の有害事象の割合と内容
- 0. 2. 2. 7 投与開始後 60 日以内に抗真菌剤の減量、一時休薬、投与中止した場合、その理由と割合。
- 0. 2. 2. 8 投与開始後 60 日以内に深在性真菌症を発症した場合、発症部位、診断根拠、原因となった真菌および転帰。
- 0. 2. 2. 9 投与開始後 60 日以内に他の抗真菌剤に変薬した場合、その理由（当初投与薬剤の不耐容またはブレイクスルー感染による救援療法）および変薬後の薬剤名。
- 0. 2. 2. 10 カルシニューリン阻害薬の血中濃度

0. 3 対象

同種造血幹細胞移植施行後に、急性 GVHD（Grade II～IV）または慢性 GVHD（プレドニゾロン換算で 0.3 mg /kg/day 以上の副腎皮質ステロイドの投与を要する）を発症した 16 歳以上の患者。登録の時点で活動性の深在性真菌症の存在が否定されていること。ただし登録から遡って1週間以内に試験薬を投与されている患者、および移植後に原疾患の再発および増悪が認められる患者は除く。

0. 4 治療

無作為割り付けののち、深在性真菌症の発症予防を目的として試験薬の投与を 60 日間継続する。有害事象発現時は試験薬を減量して投与を継続することを考慮する。明らかな深在性真菌症

VRCZ vs ITCZ for fungal prophylaxis in GVHD patients

(EORTC 基準で probable 以上)を発症した場合、もしくは試験薬に不耐容で休薬期間の合計が 12 日を超えた場合には試験を中止する。有害事象発現による試験薬休薬時は他剤による予防的な抗真菌剤の投与は行わない。試験薬投与中の胸部 CT および血清診断で所見を認め深在性真菌症の発症が疑われる場合には、1 クールに限り 14 日間を限度として試験薬以外の抗真菌剤の追加投与を可能とする。

0. 5 予定登録数と研究期間

Simon の Randomized Phase II selection design を用いて算定し、片群 33、両群で 66 例の登録を目標とする。登録期間2年、追跡期間2ヶ月。総研究期間2年2ヶ月。

0. 6 問い合わせ先

適格基準、試験薬の減量および中止など臨床的判断を要するもの：

研究代表者または試験責任者

福田 隆浩（国立がんセンター中央病院 幹細胞移植科）

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL:03-3542-2511(代表)

E-mail: tafukuda@ncc.go.jp

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）

〒330-8503 埼玉県さいたま市大宮区天沼町 1-847

TEL:048-647-2111(代表)

E-mail: ycanda-ky@umin.ac.jp

登録手順、記録用紙(CRF)記入など事務的の事項：

研究事務局 担当:栗原 雅明、代表:大橋 靖雄

NPO 法人日本臨床研究支援ユニット

〒113-0034 東京都文京区湯島1-2-13

西山興業御茶ノ水ビル3F

TEL:03-5297-6258

FAX:03-5297-6259

E-mail: kuri@crsu.org

VRCZ vs ITCZ for fungal prophylaxis in GVHD patients

1 目的

造血幹細胞移植(HSCT)後移植片対宿主病(GVHD)の患者において、ボリコナゾール(VRCZ)またはイトラコナゾール(ITCZ)を予防的に投与し、深在性真菌症発症予防に関する有効性と安全性を検討する。

主要評価項目

投与開始後 60 日目における深在性真菌症発症予防成功率。

ただし発症予防の成功は、下記基準を全て満たす場合とする。

- ・ 深在性真菌症の発症を来たさないこと（深在性真菌症の診断は EORTC 基準を用い、proven あるいは probable infection を深在性真菌症の発症とする）。
- ・ 生存していること。
- ・ 60 日目まで、規定どおりの抗真菌剤投与が継続されていること。
（治療完遂率80%以上（治療日数48日以上）を継続とみなす）

2 背景と試験実施の根拠

2. 1 対象疾患

2. 1. 1 造血幹細胞移植(Hematopoietic Stem Cell Trasplantation: HSCT)

造血幹細胞移植は、主に急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、再生不良性貧血などの造血器疾患を対象として、大量の抗がん剤および放射線照射による骨髄破壊的前処置の後、多能性造血幹細胞を輸注して宿主造血能の再構築をはかる治療法である。造血幹細胞の提供者によって、自家移植と同種移植、さらに同種移植は血縁者間と非血縁者間に分類されている。また、幹細胞のソースによって、骨髄移植と末梢血幹細胞移植と臍帯血移植に分類される。また最近では、全身状態の悪い症例や高齢者を対象に、前処置の強度を弱めたいわゆるミニ移植も行われるようになっている(1)。

2. 1. 2 移植片対宿主病(Graft versus host disease: GVHD)

同種移植における免疫反応は宿主がドナー由来の移植片を拒絶する方向と、ドナー由来の移植片が宿主を攻撃する方向に働く可能性がある。固形臓器移植の場合には移植片に含まれるドナー由来免疫担当細胞はわずかであるが、宿主の免疫力は相当に維持されているので宿主が移植片を拒絶することを防ぐ目的で免疫抑制剤が使用される。しかし、HSCT においては造血幹細胞とともに宿主に輸注されるドナーリンパ球や、ドナー由来造血幹細胞から生着後に分化増殖してつくられるリンパ球が宿主を攻撃する一方、宿主の免疫担当細胞は前処置によりほとんど機能を失っている。よって移植片が宿主を攻撃する病態である GVHD がしばしば認められることになる(2)。そのため、同種 HSCT においては主に GVHD の制御を目的として免疫抑制剤が投与される。従来、発症時期によって GVHD の急性、慢性が分類されていたが、現在では臨床徴候や病理組織学的所見により分類される(表1)(3)。

VRCZ vs ITCZ for fungal prophylaxis in GVHD patients

表1 GVHD の分類

分類	亜分類	発症時期*	急性 GVHD 症状	慢性 GVHD 症状
急性 GVHD	古典的 持続型、再燃型、遅発型	100 日以内 100 日以降	あり あり	なし なし
慢性 GVHD	典型的 重複型	規定なし 規定なし	なし あり	あり あり

* 移植後またはドナーリンパ球輸注後の日数。

2. 1. 3 急性 GVHD

古典的急性 GVHD は移植後 100 日以内に発症し、斑丘疹状の皮疹、嘔気、嘔吐、水様下痢、るいそう、イレウス、胆汁うっ滞性肝炎などの典型的な臨床症状を呈する群である。非典型的急性 GVHD は古典的急性 GVHD の病態が 100 日以降も持続する持続型、いったん軽快したものが 100 日後に再燃する再燃型、100 日後に新規に発症する遅発型の3病型を区別する。診断は皮膚、肝、消化管のうち少なくともひとつの臓器障害が存在し、かつ GVHD 類似の他疾患が否定されることによりなされる(4)。臓器障害のステージ(表2)および急性 GVHD の重症度分類(表3)を以下に示す(5)。

表2 急性 GVHD の重症度分類(臓器障害のステージ)

	皮膚	肝	消化管
stage	皮疹(%)	総ビリルビン(mg/dL)	下痢(mL/day)
1	<25	2.0-2.9	500-1000 または持続する嘔気
2	25-50	3.0-5.9	1000-1500
3	>50	6.0-14.9	>1500
4	全身性紅皮症	>15.0	高度の腹痛・出血

表3 急性 GVHD の重症度分類(急性 GVHD のグレード)

	皮膚	肝	消化管
grade	stage	stage	stage
I	1-2	0	0
II	3	1	1
III	-	2-3	2-4
IV	4	4	-

各臓器障害のうち、ひとつでも満たしていればそのグレードを適用する。

2. 1. 4 慢性 GVHD

慢性 GVHD の診断は急性 GVHD では見られない臨床症状を挙げ、そのうち検査所見や臓器病変の検索を行わずとも慢性 GVHD と診断できる特徴的な徴候を diagnostic clinical signs(A 徴候)とし、特徴的ではあるがそれだけでは診断に結びつかない徴候を distinctive manifestation(B 徴候)として、A

VRCZ vs ITCZ for fungal prophylaxis in GVHD patients

徴候がひとつ以上存在する、もしくは病理検査などで裏付けられた少なくともひとつの B 徴候が存在することによってなされる(3, 6)。A 徴候としては臓器別に以下のようなものが挙げられる。皮膚—多形皮膚萎縮、扁平苔癬様皮疹、限局性巣状皮膚表層硬化、強皮症様硬化性病変。口腔—扁平苔癬様変化、板状角化症、硬化性病変による開口制限。生殖器—扁平苔癬様変化、膣瘢痕形成、狭窄。消化器—食道ウェブ、上部食道狭窄。肺—生検により診断された閉塞性細気管支炎。筋、関節—筋膜炎、関節拘縮。

2. 1. 5 造血幹細胞移植にともなう易感染性

HSCT では移植前処置の影響により、移植直後に高度の白血球減少状態をきたす。さらに同種 HSCT では拒絶および GVHD を予防あるいは治療するために免疫抑制剤が投与されて、免疫能低下状態になる。つまり同種 HSCT 施行後の患者は、易感染状態という危機を継続的に経験することになる。このうち移植直後の易感染期は、無菌病室に患者を収容することで感染管理を行うのが主流である。しかし生着して白血球数が回復した後は、一般病棟もしくは外来で免疫抑制剤の投与を継続されるため、患者は種々の日和見感染症を発症しやすくなる。この第2の易感染期の感染管理は主に予防的な抗菌剤・抗真菌剤の投与とウィルス感染症のモニタリングによって行われることになる(7-8)。

2. 2 対象に対する標準的治療

2. 2. 1 造血幹細胞移植に併発する深在性真菌症

造血器疾患に対して HSCT を施行された患者は、本邦の集計でも深在性真菌症のリスクが最も高い集団といえる(9)。従来、同種 HSCT 後の深在性真菌症に対する予防投与としては、ランダム化比較試験による生存率改善のエビデンスから(10)、米国(11)および本邦(12)ともにフルコナゾール(FLCZ)の使用が推奨されてきた。FLCZ 予防投与の確立によりカンジダ感染症は大幅に減少した一方、近年では FLCZ が十分な抗真菌活性を有さないアスペルギルスなどの糸状菌感染症の増加傾向が指摘されている(13-16)。特に、末梢血幹細胞の使用や顆粒球コロニー刺激因子の使用によって移植直後の好中球減少期間が短縮し、真菌感染症は移植後から生着までの期間に主に見られるカンジダ感染症から、生着後主に急性および慢性 GVHD 発症時に好発すると考えられているアスペルギルス症にその主体が移りつつあると考えられている。急性 GVHD 合併患者では強力な免疫抑制薬が用いられるため、GVHD の重症度が高いほど侵襲性アスペルギルス症のリスクが高く、その発症時期は GVHD 発症後 2 ヶ月以内が半数以上を占める(17)。以上より予防的抗真菌剤投与の必要性が増しており、FLCZ の次世代を担うアスペルギルス症をカバーする予防的抗真菌剤投与戦略を構築することが求められている。欧米ではイトラコナゾール(ITCZ)の静注用製剤および液剤が一定の効果を有することが示されており(18,19)、欧州の一部の国では予防投与の適応を取得している。一方ボリコナゾール(VRCZ)は2002年より欧米で使用されている新規アゾール系抗真菌薬であり、従来の薬剤より幅広い抗真菌スペクトルと侵襲性アスペルギルス症に対する従来の標準的な治療法を上回る臨床効果が認められている(20)。

VRCZ vs ITCZ for fungal prophylaxis in GVHD patients

2. 3 治療計画設定の根拠

2. 3. 1 試験薬

2. 3. 1. 1 ポリコナゾール(VRCZ)

VRCZ はファイザー社で開発されたトリアゾール系抗真菌薬であり、真菌の細胞膜の主要構成脂質であるエルゴステロールの生合成を阻害することにより抗真菌活性を示す(21-22)。本邦では注射剤と錠剤が重症または難治性のアスペルギルス症、カンジダ症、クリプトコックス症、フサリウム症、スケドスポリウム症に対して承認を取得している。VRCZ は経口剤の生物学的利用率はほぼ 100%と非常に高く、注射剤とほぼ同等の血中濃度が得られると考えられる。主な副作用は視覚障害、肝障害、腎障害などがある。

2. 3. 1. 2 イトラコナゾール(ITCZ)

ITCZ はヤンセンファーマ社で開発されたトリアゾール系抗真菌薬であり、真菌のチトクローム P450 に特異的に作用して、エルゴステロールの生合成を阻害することにより抗真菌活性を示す。カプセル剤の吸収に難点があったが、液剤と注射剤の開発により生物学的利用率の改善が図られた(23)。本邦では注射剤と液剤およびカプセル剤が承認されており、剤形により効能・効果が異なる。注射剤はアスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコックス属、ブラストミセス属、ヒストプラスマ属が適応菌種で、真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症にも適応を有する。一方液剤の適応症は口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症となっている。主な副作用は下痢、軟便、悪心、嘔吐などの消化管障害、および肝障害である。

2. 3. 2 海外臨床試験成績

HSCT 施行患者において従来の標準薬であった FLCZ と ITCZ を比較した予防投与の大規模臨床試験が2報ある(18-19)。第1報(18)では深在性真菌症の発症は ITCZ 9%に対して FLCZ 群 25%と、ITCZ 群で有意に少なかったが、ITCZ 群で消化器症状の発現頻度が有意に高かった(24 % vs 9 %)。総死亡率は ITCZ 45%に対して FLCZ 群 42%と差は認められなかったが、真菌関連死亡率は ITCZ 9%に対して FLCZ 群 18%と ITCZ が優れている傾向が認められ、消化器症状を除いては ITCZ の耐容性は問題ないと結論されている。第2報(19)では、消化器症状のため投与中断した患者が ITCZ 群では 36%、FLCZ 群では 16%で ITCZ 群で優位に多かった。このため、治療を開始した患者における深在性真菌症の発症率は ITCZ 13%に対して FLCZ 群 16%と有意差を認めなかった。しかし、治療を継続できた患者のみで比較すると、深在性真菌症発症率は ITCZ 7%に対して FLCZ 群 15%と ITCZ が有意に優れており、消化器系副作用に不耐容の患者以外では ITCZ の深在性真菌症予防効果は優れていた。しかし、消化器症状による耐容性の低さから予防投与には限定的な使用とならざるを得ないと結論されている。このように ITCZ は FLCZ に勝る予防効果があるものの消化器系副作用による耐容性の低さから、予防投与におけるゆるぎない標準薬の地位を占めるには至っていないが、真菌感染症発症の高リスク群に対しては有望な予防薬の一つである。なお欧州における ITCZ の用量は 5 mg/kg/日となっているので、本試験でもこれに準じて用量の設定がなされた。

一方、VRCZ は侵襲性アスペルギルス症に対する標準治療薬として強い臨床効果があり、経口製剤

VRCZ vs ITCZ for fungal prophylaxis in GVHD patients

が注射剤と同等の生物学的利用率を示すことから FLCZ に次ぐ予防投与の標準薬として期待されている。しかし肝障害や視覚に関する有害事象の出現が懸念されており、予防投与における有用性は確立していない。2007 年に発表された学会報告によると、同種造血幹細胞移植後の真菌感染予防として用いた VRCZ と FLCZ のランダム化比較試験の結果が公表された(24)。その結果、生存率や真菌感染無発症生存率は両群で差がなかったものの、アスペルギルス症の発症率は VRCZ 群で低い傾向を認めた。

上述までの試験は、移植前から長期間、抗真菌薬を予防投与するデザインであったが、最近、同種 HSCT 後に GVHD を発症した患者を対象としたランダム化比較試験について報告された(25)。GVHD 発症後より Posaconazole あるいは FLCZ が予防投与され、深在性真菌症の発症は FLCZ 群 9.0%に対して Posaconazole 群が 5.3%と少なく、侵襲性アスペルギルス症の発症は FLCZ 群 7.0%に対して Posaconazole 2.3%と有意に少なかった。しかし Posaconazole は日本では認可されておらず、経口薬しかないため GVHD を合併し消化器症状がある患者では投与が困難な場合がある。以上を踏まえて、HSCT 施行後の GVHD 発症患者を対象とした深在性真菌感染症予防における VRCZ と ITCZ の有効性と安全性を比較検討するために本試験の実施を企画した。

2. 4 試験デザイン

2. 4. 1 エンドポイントの設定根拠

予防的抗真菌剤投与の目的は、深在性真菌症発症のリスクが高い患者を発症させることなく、リスクの高い時期を乗り切ることである。したがって、ある予防投与法を有効と評価するには、患者が深在性真菌症を発症せずに生存していることが必須である。また、忍容性が低いために投与を継続できない場合は安全な予防的投与とはいえない。以上より総合的な有用性を評価するために有効性と安全性の両立を求めた複合エンドポイントを設定した。

2. 4. 2 臨床的仮説と登録数設定根拠

これまでに行われた臨床試験などから、液剤または静注剤を用いた場合 ITCZ の深在性真菌症発症予防効果が他剤と比して優れていることが報告されており、FLCZ に次ぐ標準治療薬として期待されている。しかしながら、耐用出来ない消化器症状の有害事象発生の問題があり、いまだに標準薬として確立されていないのが現状である。一方で、VRCZ は侵襲性アスペルギルス症に対する標準治療薬として用いられているが、深在性真菌症発症予防効果に関しては十分なエビデンスがなく、また肝機能障害などの有害事象が懸念されている。以上のように、日常診療においては今後いずれの薬剤も使用されると考えられ、患者の状態に応じた使い分けがなされると思われる。すなわち、本試験の主目的は、HSCT 施行後に GVHD を発症したハイリスク患者に対して、ITCZ と VRCZ のどちらの薬剤が適切かどうか選択することである。よって本試験では深在性真菌症発症予防効果と、予防投与が継続可能であるという安全性の面から、選択問題の枠組みでいずれかの薬剤を選択(意志決定)するものとする。

本試験の設定における両試験薬剤の予防成功率の根拠となるエビデンスはない。Winston らの試験(18)では ITCZ 予防時の深在性真菌症発症率は 9%、毒性による試験薬中止率が 8.5%であった。

VRCZ vs ITCZ for fungal prophylaxis in GVHD patients

一方、本試験の設定である GVHD 合併時は、深在性真菌症発症率や他の原因による死亡率が更に高くなることが予想される。また同様の設定である Ullmann らの試験(25)では、試験薬毒性による試験薬中止率が 30% 台にもおよび、中でも消化器症状による試験薬中止が多い。本試験では、内服困難な場合に静注剤への変更も可能なことから、一剤の深在性真菌症予防率を 70%、もう一剤の場合を 80%と仮定した。Simon の Randomized Phase II selection design(26)を用いて有効な治療群を正しくする確率を 80%と設定すると、各群 27、両群で 54 例が必要となる。そこで 20%の脱落を見込んで、目標登録症例数を片群 33、両群で 66 例とした。参加予定施設における同種 HSCT 患者数が年間 200 例、登録基準を満たす急性および慢性 GVHD 発症割合が 50%で 100 例、そのうち 3 分の 1 が実際に登録したと仮定すると、登録期間2年、追跡期間2ヶ月。総研究期間2年2ヶ月となる。

2. 5 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

2. 5. 1 予想される利益

本試験で用いる薬剤はいずれも深在性真菌症に対して本邦での製造販売承認が得られているものであるが、本試験では市販品が研究事務局から各参加施設へ無償で提供される。また試験薬により侵襲性アスペルギルス症などの深在性真菌症の発症を抑制することができれば、本試験に参加する患者は通常診療では得られない利益を得る可能性がある。

2. 5. 2 予想される不利益(危険)

2. 5. 2. 1 試験薬と免疫抑制剤の薬物相互作用

本試験で用いる薬剤はいずれも肝チトクローム 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することが予想される。GVHD 患者ではほぼ全例に投与されているカルシニューリン阻害剤(サイクロスポリン、タクロリムス)は CYP3A4 で代謝されるため、試験薬の併用によりこれら薬剤の血中濃度を必要以上に上昇させる可能性がある。試験参加施設は日常的に HSCT を施行しており、前述の薬物相互作用については熟知していると考えられるが、試験実施計画書中で血中濃度測定による投与量調整を行う必要があることを特に注意喚起して危険の最小化を図っている。

2. 5. 2. 2 試験薬が抗真菌活性をもたない真菌によるブレイクスルー感染症の発症

本試験で用いる薬剤はいずれも広い抗真菌スペクトラムを有するが、全ての真菌を網羅しているわけではない。したがって、試験薬が抗真菌活性をもたない真菌によるブレイクスルー感染症を発症する危険がある。試験薬投与中の患者に深在性真菌症発症の徴候があるときには、必要な検査を実施した上で試験薬以外の抗真菌剤の併用を可能とすることで、危険の最小化を図っている。

2. 5. 2. 3 GVHD の症状と試験薬の副作用の重複による有害事象の重篤化

本試験で用いる薬剤はいずれも副作用として肝障害および消化器障害を招来する可能性があるが、肝・消化器障害は GVHD の主要症状のひとつである。したがって、GVHD の症状と試験薬の副作用の重複による肝・消化器障害が重篤化する危険がある。これらの有害事象発現時には、原因の検索および試験薬の減量・中止を含めた対策により危険の最小化を図っている。また有害事象発現時に

VRCZ vs ITCZ for fungal prophylaxis in GVHD patients

は、試験薬の薬物血中濃度測定に基づく投与量調節も可能とする。

2. 6 本試験の意義

近年、新規に開発された抗真菌剤の上市が相次いでおり、薬剤選択の幅が大きく広がっている。これに伴い深在性真菌症の経験的、または標的治療においては個々の薬剤のポジショニングが確立されつつある。しかし本邦においては予防投与に用いられる抗真菌剤の検討を目的とした臨床試験は限られており、侵襲性アスペルギルス症などの深在性真菌症に対してどのように予防に応用するかという視点からの研究はなされていない。血液疾患に対するHSCT後のGVHDは深在性真菌症発症のリスクが最も高い病態であり、本試験は将来の新たな予防的抗真菌剤投与戦略を構築することに寄与するものと考えられる。

2. 7 付随研究

今回の研究に参加する施設の一部を対象に、付随研究としてVRCZまたはITCZの薬物動態の解析を目的とした試験薬の血中濃度測定を検討している。その場合の臨床試験実施計画書は別に定める。血中濃度測定の結果は、付随研究実施と非実施で施設間のバイアスをなくすため、原則として参加施設に知らされることはなく、これによる投与量調節も行われない。したがって付随研究の実施に伴う追加的な利益も不利益も、採血量がわずかに増えることを除いては発生しない。

3 薬剤情報

3.1 ポリコナゾール錠および静注用

3.1.1 薬剤名

- 3.1.1.1 一般名: ポリコナゾール (voriconazole: VRCZ)
- 3.1.1.2 販売名: ブイフェンド
- 3.1.1.3 薬効分類名: 深在性真菌症治療剤
- 3.1.1.4 規制区分: 劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品
- 3.1.1.5 日本標準商品分類番号: 876179
- 3.1.1.6 製造販売元: ファイザー株式会社 (東京都渋谷区代々木3-22-7)

3.1.2 有効成分関する理化学的知見

3.1.2.1 化学名:

(2*R*,3*S*)-2-(2,4-difluorophenyl)-3-(5-fluoropyrimidin-4-yl)-1-(1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol

3.1.2.2 分子式: $C_{16}H_{14}F_3N_5O$

3.1.2.3 分子量: 349.31

3.1.2.4 性状: ポリコナゾールは、白色の結晶性の粉末である。メタノール、アセトニトリル又はジメチルアセトアミドに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

3.1.3 製品特性

- 3.1.3.1 真菌細胞において、膜成分のエルゴステロール生合成を阻害することにより抗真菌作用を示す。また、ポリコナゾールのエルゴステロール生合成阻害作用は真菌に選択的である。
- 3.1.3.2 カンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコックス属、フサリウム属及びスケドスポリウム属に対し *in vitro* で抗真菌活性を示した。
- 3.1.3.3 承認時における国内臨床試験での副作用発現率(臨床検査値異常を含む)は、総症例 100 例中 80 例(80.0%)であった。主な副作用は、羞明(25.0%)、視覚障害(24.0%)、 γ -GTP 増加(11.0%)、悪心(8.0%)、嘔吐(8.0%)、肝機能異常(8.0%)、頭痛(8.0%)、AST(GOT)増加(7.0%)、ALP 増加(7.0%)、ALT(GPT)増加(6.0%)、霧視(5.0%)、肝障害(5.0%)、食欲不振(5.0%)、不眠症(5.0%)等であった。
- 3.1.3.4 肝代謝酵素 CYP2C19、2C9 及び 3A4 で代謝される。また、CYP2C19、2C9 及び 3A4 の阻害作用を有する。

3.1.4 効能・効果

- 3.1.4.1 下記の重症又は難治性真菌感染症

VRCZ vs ITCZ for fungal prophylaxis in GVHD patients

- ・侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症
- ・カンジダ血症、食道カンジダ症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症
- ・クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症
- ・フサリウム症
- ・スケドスポリウム症

3. 1. 5 用法・用量

3. 1. 5. 1 錠剤

通常、成人(体重 40kg 以上)にはポリコナゾールとして初日に 1 回 300mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 150mg 又は 1 回 200mg を 1 日 2 回食間投与する。なお、症状に応じて又は効果不十分の場合には、増量できるが、初日投与量の上限は 1 回 400mg 1 日 2 回、2 日目以降投与量の上限は 1 回 300mg 1 日 2 回までとする。

また、体重 40kg 未満の患者には、ポリコナゾールとして初日は 1 回 150mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 100mg を 1 日 2 回食間投与する。なお、症状に応じて又は効果不十分の場合には 2 日目以降の投与量を 1 回 150mg 1 日 2 回まで増量できる。

3. 1. 5. 2 注射剤

通常、成人にはポリコナゾールとして初日は 1 回 6mg/kg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 3mg/kg 又は 1 回 4mg/kg を 1 日 2 回点滴静注する。

3. 1. 6 警告・禁忌・原則併用禁忌

3. 1. 6. 1 警告:

3. 1. 6. 1. 1

本剤の使用にあたっては、感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導のもとで、重症又は難治性の真菌感染症患者を対象に行うこと。

3. 1. 6. 1. 2

重篤な肝障害があらわれることがあるので、投与にあたっては、観察を十分に行い、肝機能検査を定期的に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3. 1. 6. 1. 3

羞明、霧視、視覚障害等の症状があらわれることがあるので、本剤投与中には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように十分注意すること。

3. 1. 6. 2 禁忌:

(次の患者には投与しないこと)

3. 1. 6. 2. 1

次の薬剤を投与中の患者: リファンピシン、リファブチン、エファビレンツ、リトナビル、カルバマゼピン、長時間作用型バルビツール酸誘導体、ピモジド、硫酸キニジン、シサプリド、麦角

VRCZ vs ITCZ for fungal prophylaxis in GVHD patients

アルカロイド(エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン)、トリアゾラム

3. 1. 6. 2. 2

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

3. 1. 6. 2. 3

妊婦又は妊娠している可能性のある患者

3. 1. 6. 3 原則禁忌(注射剤のみ)

(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること。但し本試験においてはクレアチニンクリアランス 30mL/min 以下の場合は、投与を中止すること。)

3. 1. 6. 3. 1 重度の腎機能障害のある患者(クレアチニンクリアランス<30mL/min)

重度の腎機能障害者への使用経験は少ない。腎排泄である注射剤の添加物スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウム(SBECN)の蓄積により腎機能障害が悪化するおそれがあるので、経口剤の投与を考慮すること。

3. 2 イトラコナゾール内用液(シロップ剤)および注射剤

3. 2. 1 薬剤名

3. 2. 1. 1 一般名: イトラコナゾール(itraconazole: ITCZ)

3. 2. 1. 2 販売名: イトリゾール

3. 2. 1. 3 薬効分類名:

3. 2. 1. 3. 1 内用液(シロップ剤): 経口抗真菌剤

3. 2. 1. 3. 2 注射剤: 注射用抗真菌剤

3. 2. 1. 4 規制区分:

3. 2. 1. 4. 1 内用液(シロップ剤): 指定医薬品、処方せん医薬品

3. 2. 1. 4. 2 注射剤: 劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品

3. 2. 1. 5 日本標準商品分類番号: 87629

3. 2. 1. 6 製造販売元: ヤンセンファーマ株式会社(東京都千代田区西神田3-5-2)

3. 2. 2 有効成分関する理化学的知見

3. 2. 2. 1 化学名:

(±)-1-*sec*-butyl-4-[*p*-[4-[*p*-[(2*R**,4*S**)-2-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]phenyl]-1-piperazinyl]phenyl]-Δ²-1,2,4-triazolin-5-one

3. 2. 2. 2 分子式: C₃₅H₃₈Cl₂N₈O₄

3. 2. 2. 3 分子量: 705.63

3. 2. 2. 4 性状: 白色の粉末で、においはなく、味はない。ジクロロメタンに溶けやすく、*N,N*-ジメチルホルムアミド又はテトラヒドロフランにやや溶けにくく、アセトン又は2-ブタノンに溶けにくく、メタノール、エタノール(99.5)又は酢酸エチルに極めて溶け

VRCZ vs ITCZ for fungal prophylaxis in GVHD patients

にくく、水、2-プロパノール又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

3. 2. 3 製品特性

3. 2. 3. 1 内用液(シロップ剤)

3. 2. 3. 1. 1 口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症に優れた臨床効果を示した。口腔咽頭カンジダ症における有効率は 91.9%(68/74 例)、食道カンジダ症における有効率(海外データ)は 94.3%(50/53 例)であった。

3. 2. 3. 1. 2 1 日 1 回投与のシロップ剤である。

3. 2. 3. 1. 3 カンジダ属に対し幅広い抗真菌スペクトルを有し、優れた抗真菌活性を示す(*in vitro*)。

3. 2. 3. 1. 4 国内で実施した臨床試験における食道カンジダ症を対象とした臨床試験における副作用(臨床検査値異常変動を含む)は、125 例中 44 例(35.2%)に認められた。その主なものは軟便 14 件(11.2%)、下痢 10 件(8.0%)、悪心 6 件(4.8%)であった。(承認時)

海外で実施した食道カンジダ症患者を対象とした臨床試験における副作用(臨床検査値異常変動を含む)は、62 例中 14 例(22.6%)に認められた。その主なものは、悪心 5 件(8.1%)、下痢 5 件(8.1%)、嘔吐 3 件(4.8%)であった。

なお、重大な副作用として、アナフィラキシー様症状、うっ血性心不全、肺水腫、肝障害、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)、剥脱性皮膚炎が報告されている。

3. 2. 3. 2 注射剤

3. 2. 3. 2. 1 真菌感染症に対して優れた臨床効果を示す。国内第Ⅲ相臨床試験において、静脈内/経口投与による総合臨床効果は 67.7%(21/31 例)であり、アスペルギルス症 57.9%(11/19 例)、カンジダ症 5/7 例、クリプトコックス症 5/5 例において有効性が示された。

3. 2. 3. 2. 2 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症の適応を有している。

3. 2. 3. 2. 3 幅広い抗真菌スペクトラムを有し、アスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコックス属、プラストミセス属、ヒストプラスマ属に対して優れた抗真菌活性を示す。*(in vitro)*

3. 2. 3. 2. 4 優れた組織移行性を示す。(ラット、イヌ)副腎、心、肝、腎、胃、肺などの各組織に優れた移行性を示す。

3. 2. 3. 2. 5 ローディングドーズにより投与開始 2 日後に 0.5 μ g/mL の血中濃度に達し、経口投与切り替え後も維持した。

3. 2. 3. 2. 6 承認時まで国内で実施した臨床試験(注射剤を 2 週間投与し、その後必要に応じカプセル剤を長期継続投与)での安全性評価対象例 51 例(うちカプセル剤継続投与 36 例)中、副作用(臨床検査値異常変動を含む)は 34 例(66.67%)に認められ、主なものは ALT(GPT)増加 6 例(11.76%)、下痢

VRCZ vs ITCZ for fungal prophylaxis in GVHD patients

6 例(11.76%)、低カリウム血症 6 例(11.76%)等であった*。*注射剤投与期間とカプセル剤投与期間を含む

なお、重大な副作用として、アナフィラキシー様症状、うっ血性心不全、肺水腫、肝障害、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)、剥脱性皮膚炎が報告されている。

3. 2. 4 効能・効果

3. 2. 4. 1 内用液(シロップ剤)

カンジダ属による下記感染症

口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症

3. 2. 4. 2 注射剤

3. 2. 4. 2. 1 真菌感染症

[適応菌種]

アスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコックス属、ブラストミセス属、ヒストプラズマ属

[適応症]

真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎、食道カンジダ症、ブラストミセス症、ヒストプラズマ症

3. 2. 4. 2. 2 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症

3. 2. 5 用法・用量

3. 2. 5. 1 内用液(シロップ剤)

通常、成人には 20mL(イトラコナゾールとして 200mg)を 1 日 1 回空腹時に経口投与する。

3. 2. 5. 2 注射剤

通常、成人には投与開始から 2 日間はイトラコナゾールとして 1 日 400mg を 2 回に分けて点滴静注する。3 日目以降は 1 日 1 回 200mg を点滴静注する。

投与に際しては、必ず添付の専用フィルターセットを用いて、1 時間かけて点滴静注する。

3. 2. 6 禁忌(次の患者には投与しないこと)

3. 2. 6. 1 内用液(シロップ剤)

3. 2. 6. 1. 1

ピモジド、キニジン、ベプリジル、トリアゾラム、シンバスタチン、アゼルニジピン、ニソルジピン、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、バルデナフィルを投与中の患者

3. 2. 6. 1. 2

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

3. 2. 6. 1. 3

重篤な肝疾患の現症、既往歴のある患者

3. 2. 6. 1. 4

VRCZ vs ITCZ for fungal prophylaxis in GVHD patients

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

3. 2. 6. 2 注射剤

3. 2. 6. 2. 1

ピモジド、キニジン、ベプリジル、トリアゾラム、シンバスタチン、アゼルニジピン、ニソルジピン、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、バルデナフィルを投与中の患者

3. 2. 6. 2. 2

クレアチニンクリアランスが 30mL/分未満の患者

3. 2. 6. 2. 3

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

3. 2. 6. 2. 4

重篤な肝疾患の現症、既往歴のある患者

3. 2. 6. 2. 5

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

4 本試験で用いる基準・定義

4.1 移植片対宿主病

2. 1. 2、2. 1. 3、および2. 1. 4を参照のこと

4.2 深在性真菌症

European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)による改訂中の暫定診断基準(27)を用いる。

侵襲性真菌症確定例(Proven invasive fungal diseases)

深在性真菌症

糸状菌^{*1}

針吸引や生検標本の病理組織学的検査または細胞病理学的検査^{*2}において菌糸が検出され、関連部位に(鏡検上または画像検査上)^{*3}組織障害を認めるもの

または

本来無菌的である(臨床的または画像的に異常を認める)関連部位(気管支肺胞洗浄[BAL]、頭蓋副鼻腔、尿を除く)から、無菌的手技によって得られたサンプルでの糸状菌培養陽性例

酵母様真菌

粘膜以外の本来無菌部位からの針吸引や生検標本の病理組織学的検査または細胞病理学的検査^{*2}における酵母様細胞の観察(カンジダは偽菌糸や真性菌糸を示すことがある)

または

本来無菌的で臨床的または画像的に真菌感染症の病像所見を示す部位から無菌的手技(留置後 24 時間未満の新規留置ドレーンを含む)によって得られたサンプルの培養で酵母様真菌を検出

真菌血症

糸状菌

糸状菌感染に矛盾しない臨床症状があり血液培養で糸状菌が検出(例: *Fusarium* spp.)^{*4}

酵母様真菌

血液培養からの酵母(例: *Candida*)または酵母様真菌(*Trichosporon*)の検出

侵襲性真菌症推定診断例 (Probable invasive fungal disease)

宿主因子一つ以上+臨床的基準一つ+菌学的基準一つ

侵襲性真菌症可能性例(Possible invasive fungal diseases)^{*5}

宿主因子一つ以上+臨床的基準一つを満たすが菌学的基準なし

*1 可能ならば、培養検体の属または種レベルでの同定を付記する

*2 病理組織学的検査または細胞病理学的検査に供された組織および細胞は Grocott-Gomori

VRCZ vs ITCZ for fungal prophylaxis in GVHD patients

methenamine 銀染色または Periodic Acid Schiff(PAS)染色による菌体の精査が積極的に行われるべきである。検査が可能な施設では、侵襲性真菌感染巣から乾燥していない標本を作製し封入検体を蛍光色素(例:Calcofluor や Blancophor)で染色すべきである

* 3 各菌種の侵襲性真菌症の診断(例:侵襲性アスペルギルス症確定例)には培養と菌種の同定が必要である。そのいずれかが不能な場合は侵襲性糸状菌感染症確定例(proven mold invasive fungal disease)とする

* 4 他の糸状菌も真菌血症を起こしうるが、Fusarium spp.の場合が最も多い。また侵襲性真菌症確定例(proven invasive fungal disease)の診断をつける前に、コンタミネーションを除外すべきである

* 5 侵襲性真菌症以外の原因の除外がなされていることが前提となる

* 6 真菌学的エビデンスがあれば症状は伴わなくてよい

宿主因子

宿主因子はリスクファクターと同義ではなく、それによってどの宿主が侵襲性真菌症に罹患しやすいかを認識できるという特徴である。主として治療中の担癌患者や、同種造血幹細胞移植と臓器移植のレシピエントに適用される。その他にも、ステロイドやT細胞抑制薬の投与患者並びに原発性免疫不全者にも宿主因子として適用可能である

- 1) 真菌症発症時期に関連する遷延性の好中球減少($<500/\mu\text{L}$ が10日以上)
- 2) 同種造血幹細胞移植
- 3) 平均投与量がプレドニゾン換算で 0.3 mg/kg/日 以上に相当するステロイドを3週間以上使用(アレルギー性気管支肺アスペルギルス症[ABPA]の患者を除く)
- 4) 過去90日以内の細胞性免疫抑制薬(シクロスポリン、TNF- α 阻害剤、アレムツズマブ[わが国では治験中]、プリアナログなど)の投与歴
- 5) 先天性重症免疫不全(例:慢性肉芽腫症、重症複合型免疫不全症)

臨床的基準

現在のエピソードと関連した、微生物学的所見のあることが必要で、真菌症以外の原因が除外されなければならない

● 下気道真菌感染症

A) CTにおける以下の“特異的な”画像所見のうち一つが存在

- ・辺縁鮮明な結節状影±halo sign
- ・楔状浸潤影
- ・Air-crescent sign
- ・空洞

B) 新たな非特異的巣状浸潤影の存在+以下のうち一つ以上 * 6

- ・胸膜摩擦音
- ・胸痛
- ・喀血

● 副鼻腔感染症

VRCZ vs ITCZ for fungal prophylaxis in GVHD patients

副鼻腔炎を示す画像所見＋以下のうち一つ以上

- ・急性局所痛(眼への放散痛を含む)
- ・鼻潰瘍、黒色痂皮
- ・副鼻腔から眼窩を含む骨性バリアを越える領域への進展

● 眼内炎

眼科的検査により決定される

● 中枢神経感染症

MRI または CT 所見での巣状病変あるいは髄膜増強像

● 慢性播種性カンジダ症

肝ないし脾内の末梢性の標的小膿瘍(新たな結節充滿性欠損、Bull's eye sign)

真菌学的基準

● 細胞診、直接鏡検、培養

1. 喀痰、BAL 並びに気管擦過検体で糸状菌(例:アスペルギルス、フサリウム、接合菌種、スケドスポリウム)が培養陽性か細胞診または直接鏡検で菌糸体を確認
2. 副鼻腔吸引物:培養で糸状菌が培養陽性か細胞診または直接鏡検で菌糸体を確認
3. 皮膚潰瘍、分泌物を排出している軟部組織病変や、裂溝については鏡検所見と培養陽性の両者が必要

● 抗原、細胞壁構成成分、または核酸の検出

4. ガラクトマンナン抗原 ELISA(プラテリア)
 - a) 一回の血漿または血清検体でガラクトマンナン陽性
 - b) 一回の BAL、胸水、脳脊髄液(CSF)検体がガラクトマンナン陽性
5. グルカンアッセイは主にアスペルギルス症およびカンジダ症に適用されるがクリプトコックスや接合菌(*Rhizopus spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Absidia spp.*)では検出されない
一回の血清検体で β -D-グルカン陽性
6. 核酸検出のための PCR

外部による評価がなされた PCR 系が開発されるまで、特定の真菌検査のための血液、組織、気管支肺胞洗浄液(BALF)に対する PCR の陽性結果は侵襲性真菌感染の微生物学的エビデンスとはみなされない

表4 血清診断の陽性基準値

対象となる真菌症	血清学的検査名	陽性基準値
深在性 真菌症全般	ファンギテックGテストMK	20 pg/mL 以上
	β -D-グルカン テストワコー	11 pg/mL 以上
アスペルギルス症	プラテリア アスペルギルス	0.5 ODI 以上

ピペラシン／タゾバクタムを投与した患者において、プラテリア・アスペルギルスの検査が偽陽性を呈することがあるので留意すること

5 適格患者(選択・除外基準)

以下の選択基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない患者の試験への参加を適格とする。

5.1 選択基準

5.1.1 疾患

同種 HSCT(幹細胞ソース、前処置、ドナーの血縁・非血縁、ドナーリンパ球輸注の有無を問わない)施行後に、以下のいずれかに該当する GVHD を発症した患者。

- ・ 急性 GVHD (Grade II～IV)
- ・ 慢性 GVHD(プレドニゾロン換算で 0.3 mg /kg/day 以上の副腎皮質ステロイドの投与を要する)

急性および慢性 GVHD の診断は施設で施行の病理診断に基づいて行うことが望ましいが、臨床的診断も可とする。急性 GVHD のグレーディングは別途2. 1. 2、2. 1. 3、および2. 1. 4に記載の基準に従う。副腎皮質ステロイドのプレドニゾロンへの換算は表4の通りとする。

表5 ステロイド力価表 (28)

一般名	抗炎症作用*	対応量 (mg)
コルチゾン	0.8	25
ヒドロコルチゾン	1	20
プレドニゾロン	4	5
メチルプレドニゾロン	5	4
トリアムシノロン	5	4
パラメタゾン	10	2
デキサメタゾン	25	0.5
ベタメタゾン	25	0.5

*ヒドロコルチゾンを1としたときの各薬剤の強さ

5.1.2 年齢

同意取得の時点で16歳以上。上限は設定しない。

5.1.3 性別

男女いずれでも可。

5.1.4 血液学的検査

好中球数の絶対値が 500/ μ L 以上。

VRCZ vs ITCZ for fungal prophylaxis in GVHD patients

5. 1. 5 深在性真菌症

登録の時点で活動性の深在性真菌症(EORTC 基準で proven または probable)が存在しないこと。登録からさかのぼって7日以内には、胸部CT、ガラクトマンナン抗原検査(プラテリア)・B-Dグルカン検査を必ず施行する。胸部CTで異常所見を認めた場合は、ガラクトマンナン抗原検査(プラテリア)・B-Dグルカン検査が陰性で、発熱やCRPなどで活動性の感染症の存在が否定されていることが必要である。

5. 1. 6 肝機能検査

総ビリルビンが2.5 mg/dL 以下であること。トランスアミナーゼ(ALT)は施設正常上限値の5倍以下であること。

5. 1. 7 腎機能検査

Cockcroft&Gault の式(下記)を用いて血中クレアチニン値(Scr)より求めたクレアチニークリアランスが30 mL/min 以上であること。

男性: $\text{Ccr}(\text{mL}/\text{min}) = (140 - \text{年齢}) \times \text{Wt}(\text{kg}) / 72 \times \text{Scr}$

女性: 男性 Ccr $\times 0.85$

5. 1. 8 呼吸機能検査

特に制限は設けない。

5. 1. 9 消化器系の障害

特に制限は設けない。経口剤の服用が困難な例にあつては、試験薬の剤形は注射剤を選択する。

5. 1. 10 試験参加への同意

本試験への参加については、本人から書面により同意を取得すること。未成年者および視力障害などで文書を読むことが困難な者については本人から口頭で、また代諾者から書面による同意を取得すること。未成年者とは20歳未満で婚姻したことが無い者をいう。

5. 2 除外基準

5. 2. 1 アゾール系抗真菌剤に対して過敏症の既往を有する患者。

5. 2. 2 登録の日から遡って7日以内にいずれかの試験薬を投与されている患者。

但しフルコナゾール、ミカファンギンなど試験薬以外の抗真菌剤を投与されている場合は、本登録日までに投与を中止することが可能であれば除外しない。

5. 2. 3 移植後、原疾患の再発または増悪(progressive disease)と診断された患者。

5. 2. 4 慢性 GVHD の患者でステロイドを早期に中止および減量(3週間以内に0.3mg/kg/day 未満の投与量になる)することが予想される患者。

但し、いったん登録した後はステロイドの中止および減量の制限は設けない。

VRCZ vs ITCZ for fungal prophylaxis in GVHD patients

5. 2. 5 転院、転居などが予定されており、試験開始後60日間の経過観察が困難な患者。

5. 2. 6 試験薬の併用禁忌薬剤を投与している患者。

＜ポリコナゾール禁忌薬＞

リファンピシン、リファブチン、エファビレンツ、リトナビル、カルバマゼピン、
長時間作用型バルビツール酸誘導体、ピモジド、硫酸キニジン、シサプリド、
麦角アルカロイド(エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン)、トリアゾラム

＜イトラコナゾール禁忌薬＞

ピモジド、キニジン、ベプリジル、トリアゾラム、シンバスタチン、アゼルニジピン、
ニソルジピン、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、バルデナフィル

5. 2. 7 妊婦、授乳中の患者および妊娠の可能性のある患者。

5. 2. 8 その他、担当医が試験への参加を不相当と判断した患者。

6 登録・割り付け

6.1 登録の手順

対象患者が適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認し、症例登録票に必要事項をすべて記入の上、症例登録票を研究事務局宛に FAX 送信する。FAX は夜間、休日も受け付けるが、登録の可能性がある症例については事務局または研究代表者・試験責任者へ事前に連絡しておくことが望ましい。

患者登録の連絡先と受付時間

NPO 日本臨床研究支援ユニット、担当: 栗原 雅明

〒113-0034 東京都文京区湯島1-2-13

西山興業御茶ノ水ビル3F

TEL: 03-5297-6258

FAX: 03-5297-6259

E-mail: kuri@crsu.org

受付時間: 月曜～金曜(祝日は除く)、9 時～17 時

患者選択規準に関する問い合わせ先

適格性について臨床的な疑問がある場合は以下のいずれかに問い合わせる。

研究代表者

福田 隆浩 (国立がんセンター中央病院 幹細胞移植科)

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511 (代表)

E-mail: tafukuda@ncc.go.jp

試験責任者

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)

〒330-8503 埼玉県さいたま市大宮区天沼町 1-847

TEL: 048-647-2111 (代表)

E-mail: ycanda-ky@umin.ac.jp

6.2. ランダム割付と割付調整因子

研究事務局にて、施設および急性 GVHD か慢性 GVHD かを層別因子として無作為割付を行う。

7 治療計画と治療変更基準

7.1 プロトコール治療

登録後、研究事務局より以下いずれかの群に割り付けられるので、それにしたがって治療を開始する。プロトコール治療中は、後述の併用療法の基準に該当する場合以外は、試験薬以外の抗真菌薬の投与はできない。また登録後7日以内に治療を開始することを原則とするが、開始できない場合は理由を記録すること。なお試験薬の投与により、カルシニューリン阻害薬（シクロスポリン、タクロリムス）の急激な血中濃度の上昇が起こる可能性がある。これによる有害事象を回避するために、カルシニューリン阻害薬の血中濃度測定に基づく投与量調節を頻回に行って、至適血中濃度を維持するように十分な注意を払うこと。

A 群： ポリコナゾール投与群

B 群： イトラコナゾール投与群

7.1.1 剤型選択の基準

いずれの群においても原則として経口剤による治療を開始する。ただし経口投与が不可能、または静注が適切と判断された患者については注射剤による治療を可能とする。経口薬にて治療開始後に病状の変化により注射剤への切り替えが必要と判断とされた場合は、注射への切り替えも可能である。いずれの場合も切り替えの理由を記録すること。また、注射剤の投与開始後14日以内に経口剤に切り替えるよう努めるが、病状により切り替えが不可能な場合は注射剤の継続を可能とする。この場合、継続の理由を記録すること。経口剤のみで治療が可能な患者については、プロトコール治療の施行について入院、外来の別を問わない。

7.1.2 試験薬の投与方法

A 群または B 群に割り付けられた患者に対し、以下の用量で投与を行う。プロトコール治療の中止、または減量基準に該当しない限り、投与開始日より 60 日間、下記の用量で投与を継続すること。添付文書には血中濃度の速やかな上昇を図るため、初回投与量を増量するローディングドーズが推奨されている。しかし、本試験では登録時に深在性真菌症の存在が否定されていること、およびカルシニューリン阻害薬の急激な濃度上昇を避けるためにローディングドーズは行わない。

A群

ブイフェンド錠	体重40kg以上	1回200mgを1日2回食間投与
	体重40kg未満	1回100mgを1日2回食間投与
ブイフェンド静注用		1回4mg/kgを1日2回点滴静注

B群

イトリゾール内用液	1回2.5mg/kgを1日2回、空腹時投与
イトリゾール静注用	1日1回200 mgを点滴静注

VRCZ vs ITCZ for fungal prophylaxis in GVHD patients

7. 2 プロトコール治療の完了・中止基準

治療開始後60日を経過したときにプロトコール治療は完了し、治療完遂とする。ただし、有害事象によりプロトコール治療を中断した場合も、中断日数の合計が12日以内(完遂率80%以上)であれば治療開始から60日目に治療完遂とみなす。また、以下の中止基準のいずれかに該当する場合は、試験薬の投与を中止する。投与中止の理由は必ず記録すること。試験中止以降の治療には制限を設けないが、試験中止の理由とその後投与した抗真菌剤は記録すること。なお、試験中止に至った場合は速やかには中止連絡票に必要事項を記入して研究事務局宛に送付すること。試験中止日以降の試験薬の供給は行わない。

中止基準

7. 2. 1 EORTC 基準(27)で proven または probable の深在性真菌感染症を発症した場合。
(possible では中止とはしない。7. 4参照。)
7. 2. 2 Cockcroft&Gault の式を用いて求めたクレアチニンクリアランスが 30 mL/分未満で、かつ経口薬の投与が出来ない場合。
7. 2. 3 CTCAE 基準 v3.0 で grade 4 の、非肝臓または非血液系有害事象が発現した場合。
7. 2. 4 その他の有害事象で、7.3 に示すような試験薬の減量を行っても投与継続困難と主治医が判断した場合。
7. 2. 5 併用療法(7. 4参照)を施行ののち、試験薬の単独投与に復帰できない場合。
7. 2. 6 2度目の併用療法(7. 4参照)が必要と判断された場合。
7. 2. 7 試験開始後に患者が適格でないと判明した場合。
7. 2. 8 試験参加への同意撤回。
7. 2. 9 経過観察不能(他院への転院、転居など)。
7. 2. 10 原疾患の再発や生着不全に対して再移植や化学療法を行った場合。
7. 2. 11 その他主治医が試験薬の投与継続を不适当と判断した場合(理由を明記すること)。

7. 3 試験薬減量の基準

以下に示す減量の基準に抵触した場合は試験薬の減量を検討する。減量に際しては、有害事象にともなう薬物血中濃度測定を行うことが望ましい。試験薬の減量は基準に抵触した症例に一律に行うものではなく、有害事象進展の速さ、試験薬投与前の症状・検査値などを考慮して総合的に判断する。

7. 3. 1 肝機能障害による減量

総ビリルビンが 5.0 mg/dL 以上、またはトランスアミナーゼ(ALT)が施設正常上限値の 10 倍以上に達した場合。

7. 3. 2 血液系の有害事象による減量

減量の基準は設けない。

VRCZ vs ITCZ for fungal prophylaxis in GVHD patients

7. 3. 3 非肝臓または非血液系有害事象による減量

CTCAE v3.0 の grade 3 に達した場合、試験薬による有害事象が疑われる時に、減量を考慮する（明らかに GVHD など他の原因に関連していると考えられる場合は減量しなくてもよい）。

表6 有害事象共通用語基準(抜粋)

有害事象	Grade			
	1	2	3	4
かすみ目 (霧視)	症状があるが、機能障害はない	症状があり、機能障害はあるが日常生活に支障はない	症状があり、日常生活に支障あり	活動不能、動作不能
羞明	症状があるが、機能障害はない	症状があり、機能障害はあるが日常生活に支障はない	症状があり、日常生活に支障あり	活動不能、動作不能
悪心	摂食習慣に影響のない食欲低下	顕著な体重減少、脱水または栄養失調をとみなわない経口摂取量の減少	カロリーや経口摂取が不十分	生命を脅かす
嘔吐	24 時間に 1 エピソードの嘔吐	24 時間に 2～5 エピソードの嘔吐	24 時間に 6 エピソード以上の嘔吐	生命を脅かす
下痢	ベースラインと比べて 1 日 4 回以下の排便回数増加	ベースラインと比べて 1 日 4～6 回の排便回数増加	ベースラインと比べて 1 日 7 回以上の排便回数増加、便失禁	生命を脅かす (循環動態の虚脱)
便秘	不規則または間欠的な症状、緩下剤等を不規則に使用	緩下剤または浣腸の定期的使用を要する持続的症状	日常生活に支障をきたす症状、排便を要する頑固な便秘	生命を脅かす (腸閉塞など)
皮疹	関連症状のない斑状/丘状の皮疹または紅斑	かゆみや随伴症状を伴う斑状/丘状の皮疹または紅斑; 体表面積 (BSA) の < 50% を占める限局性の落屑その他の病変	高度または全身性の紅皮症や斑状/丘状/小水泡状の皮疹; BSA の $\geq 50\%$ を占める落屑	全身性の剥脱性/潰瘍性/水疱性皮膚炎

7. 4 併用療法

主治医が試験薬以外の抗真菌薬の追加投与を検討する際には、必ず胸部単純 CT を撮影し、血清真菌感染マーカー (Galactomannan 抗原[プラテリア]および B-D glucan) を測定すること。CT で真菌

VRCZ vs ITCZ for fungal prophylaxis in GVHD patients

感染症を疑う所見があり、かつ追加投与を要すると判断された場合には14日間を限度にアムホテリシン B 製剤またはミカファンギンを試験薬と併用することを可能とする。なお、以下のいずれかに該当する場合は、予防投与失敗と判断して試験を中止する。

- 7. 4. 1 併用療法の施行中に深在性真菌症(probable 以上)と診断された場合。
- 7. 4. 2 14日を経ても併用療法を中止して試験薬単独投与に復帰できないと判断された場合。この判断の根拠として再度胸部単純 CT 撮影を実施することが望ましい。
- 7. 4. 3 併用療法の施行後に試験薬単独投与に復帰したのち、再度併用療法が必要と判断された場合。

8 予想される有害反応

8. 1 有害事象/有害反応の評価

試験薬投与開始後の有害反応の評価には NCI-CTC version 3.0 を用い、症例報告書に grade とその grade の発現日を記載する。症例報告書に記入した grade はカルテにも必ず記録を残すこと。

8. 2 予想される有害反応

本試験で用いる試験薬別の予想される有害反応については「3. 薬剤情報」参照。

9 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

9.1 登録前検査・評価項目

登録前7日以内に下記の検査を実施すること。

- 9.1.1 全身状態: Performance status (Karnovsky)
- 9.1.2 末梢血: 白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板
- 9.1.3 血液生化学: 総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、GOT、GPT、BUN、クレアチニン、LDH、ナトリウム、カリウム、CRP
- 9.1.4 真菌感染マーカー: Galactomannan (プラテリア)、B-D glucan
(B-D glucan はファンギテック MK または WAKO いずれも可だが、同一患者では試験期間を通じて、同一の試験法を施行すること。また、施行した試験法を記録すること。)
- 9.1.5 カルシニューリン阻害剤の血中濃度
- 9.1.6 胸部 CT

登録前7日以内に下記を評価すること。

- 9.1.7 GVHD の診断(急性・慢性の別)、急性 GVHD のステージ、慢性 GVHD ではステロイド投与量

9.2 プロトコール治療中の評価項目

9.2.1 安全性評価項目

入院患者では週1回の評価を行う。慢性 GVHD の外来患者については2週に1回以上の評価を行う。

- 9.2.1.1 全身状態: Performance status (Karnovsky)
- 9.2.1.2 末梢血: 白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板
- 9.2.1.3 血液生化学: 総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、GOT、GPT、BUN、クレアチニン、LDH、ナトリウム、カリウム、CRP
- 9.2.1.4 カルシニューリン阻害剤の血中濃度
- 9.2.1.5 自他覚症状:
 - 全身症状: 疲労、発熱、
 - 皮膚・粘膜症状: 皮疹、口内炎、角化症、粘膜炎
 - 胃腸: 食欲不振、便秘、下痢、悪心、嘔吐
 - 視覚異常: 霧視、羞明、視力低下
- 9.2.1.6 CTCAE v3.0 にて grade 3 以上の有害事象
- 9.2.1.7 GVHD の診断(急性・慢性の別)、急性 GVHD のステージ、慢性 GVHD ではステロイド投与量

9.2.2 真菌感染症関連の評価項目

VRCZ vs ITCZ for fungal prophylaxis in GVHD patients

9. 2. 2. 1 真菌感染症血清マーカー:

Galactomannan(プラテリア)は2週間に1回の施行を必須とする。B-D glucan も可能であれば2週間に1回の施行が望ましい。(B-D glucan はファンギテック MK または WAKO いずれも可能だが、同一患者では試験期間を通じて、同一の試験法を施行すること。また、施行した試験法を記録すること。) また、真菌感染が疑われたときには随時検査を施行すること。

9. 2. 2. 2 胸部 CT

深在性真菌症を疑う臨床症状があり、かつ真菌感染症血清マーカーが陽性となった場合には速やかに検査を実施する。

9. 2. 2. 3 肺以外の臓器への真菌感染が疑われる場合は、対象臓器に応じた検査を胸部 CT に準じて施行すること。

9. 3 プロトコル治療終了時の評価項目

プロトコル治療終了時に下記の検査を実施すること。

9. 3. 1 全身状態: Performance status (Karnovsky)

9. 3. 2 末梢血: 白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板

9. 3. 3 血液生化学: 総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、GOT、GPT、BUN、クレアチニン、LDH、ナトリウム、カリウム、CRP

9. 3. 4 真菌感染症血清マーカー: Galactomannan(プラテリア)、B-D glucan

(B-D glucan はファンギテック MK または WAKO いずれも可だが、同一患者では試験期間を通じて、同一の試験法を施行すること。また、施行した試験法を記録すること。)

9. 3. 5 カルシニューリン阻害剤の血中濃度

9. 3. 6 胸部 CT

血清マーカーが陽性である場合には必ず施行するが、陰性の場合は任意とする。

9. 3. 7 GVHD の診断(急性・慢性の別)、急性 GVHD のステージ、慢性 GVHD ではステロイド投与量

VRCZ vs ITCZ for fungal prophylaxis in GVHD patients

9. 4 スタディカレンダー

	登録前	7日	14日	21日	28日	35日	42日	49日	56日	終了時
PS	◎	○	◎	○	◎	○	◎	○	◎	◎
血算	◎	○	◎	○	◎	○	◎	○	◎	◎
生化学	◎	○	◎	○	◎	○	◎	○	◎	◎
真菌血清 マーカー	◎	○	◎	○	◎	○	◎	○	◎	◎
免疫抑制剤 血中濃度	◎	○	◎	○	◎	○	◎	○	◎	◎
胸部 CT	◎	○	○	○	○	○	○	○	○	◎
その他検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
自覚症状	◎	○	◎	○	◎	○	◎	○	◎	◎
他覚症状	◎	○	◎	○	◎	○	◎	○	◎	◎
GVHD (急性・慢性)	◎									◎
急性 GVHD ステージ	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
慢性 GVHD ステロイド 投与量	◎	○	◎	○	◎	○	◎	○	◎	◎
試験薬剤型	◎	○	◎	○	◎	○	◎	○	◎	◎
試験薬 投与量	◎	○	◎	○	◎	○	◎	○	◎	◎

◎: 必須項目 ○: 必要に応じて実施する項目

※1 日数は登録後ではなく、投与開始後の日数とする。

※2 実際に検査を施行する日は、定期評価日(入院患者では7日おき、外来患者では14日おき)の前後3日までのずれは許容範囲とする。また、終了時の検査は56日目の検査結果をもってあてを可能とする。

10 データ収集

10.1 記録用紙の種類と提出期限

- 1) 症例登録票（登録前に FAX 送信後）
- 2) 症例報告書
 - ー プロトコル治療完了の場合は、治療終了日から 14 日以内
 - ー 中止・脱落の場合は中止連絡日から 14 日以内
(中止連絡票は中止決定から 3 日以内に送付すること)

10.2 記録用紙の送付方法

症例登録票を除き、すべての CRF は郵送にてデータセンターに送付する。登録時の症例登録票および登録確認通知のみ、迅速性が要求されるため例外的に FAX 送信とする。

11 有害事象の報告

プロトコル治療中に観察された有害事象につき、緊急報告と通常報告の扱いを以下のように定める。なお、これとは別に各施設の医療機関の長への報告、厚生労働省事業「医薬品等安全性情報報告制度」による医療機関から厚生労働省医薬局への自発報告や、薬事法に基づく「企業報告制度」による医療機関から企業への自発報告は、それぞれの医療機関の規定に従って、各施設研究責任者の責任において適切に行うこと。

11.1 有害事象の緊急報告

以下のいずれかに該当する有害事象が発生した場合、施設責任者は発生後 72 時間以内に研究事務局に「有害事象発生緊急報告書」を FAX して報告する。研究事務局は速やかに研究代表者および試験責任者に連絡し、試験継続の妥当性について決定の上で各施設に報告する。

緊急報告の対象となる有害事象

- 11.1.1 プロトコル治療施行中の死亡。ただし治療関連死の疑いのある死亡が該当し、明らかな原疾患による死亡は該当しない。
- 11.1.2 grade 4 に該当する血液系以外の有害事象で、かつ予期せぬものであった場合

11.2 有害事象の通常報告

CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版(29)を用いて grade 3 以上の有害事象を症例報告書に記載の上、報告すること。

12 エンドポイントと解析対象集団の定義

12.1 主要評価項目

投与開始後 60 日目における深在性真菌症発症予防成功率。

ただし発症予防の成功は、下記基準を全て満たす場合とする。

- ・ 深在性真菌症の発症を来たさないこと（深在性真菌症の診断は EORTC 基準を用い、proven あるいは probable infection を深在性真菌症の発症とする）。
- ・ 生存していること。
- ・ 60 日目まで、規定どおりの抗真菌剤投与が継続されていること。
（治療完遂率80%以上（治療日数48日以上）を継続とみなす）

12.2 副次的評価項目

- 12.2.1 深在性真菌症発症までの日数および無真菌生存時間(Fungal-free survival)
- 12.2.2 投与開始 60 日目における総死亡率
- 12.2.3 投与開始 60 日目における真菌感染関連死亡率
- 12.2.4 投与開始 60 日目におけるブレイクスルー真菌感染発症率
- 12.2.5 投与開始 60 日目における GVHD の状態(発症時と比べ改善・不変・悪化)
- 12.2.6 投与開始後 60 日以内の有害事象の割合と内容
- 12.2.7 投与開始後 60 日以内に抗真菌剤の減量、一時休薬、投与中止した場合、その理由と割合。
- 12.2.8 投与開始後 60 日以内に深在性真菌症を発症した場合、発症部位、診断、原因となった真菌および転帰。
- 12.2.9 投与開始後 60 日以内に他の抗真菌剤に変薬した場合、その理由(当初投与薬剤の不耐容またはブレイクスルー感染による救援療法)および変薬後の薬剤名。
- 12.2.10 カルシニューリン阻害薬の血中濃度

12.3 エンドポイントの定義

12.3.1 治療完遂率

治療完遂率(%) = 試験薬投与日数/60 X 100

1日2回投与すべきところを1回しか投与できなかった場合、および有害事象による減量のため規定の1日投与量に満たない場合も試験薬が投与されている限り、その日は投与日数として算定する。

12.3.2 深在性真菌症発症までの日数

試験薬投与開始日を起算日とし、EORTC 基準で probable 以上の深在性真菌症と診断された日までの期間。血清診断と画像診断の双方により診断を確定するが、いずれかの試験が施行された日のうち早いほうの日をもって診断日とする。

VRCZ vs ITCZ for fungal prophylaxis in GVHD patients

12. 3. 3 無真菌生存時間 (Fungal-free survival)

試験薬投与開始日を起算日とし、EORTC 基準で probable 以上の深在性真菌症と診断された日、もしくはあらゆる原因による死亡日のうちいずれか早いほうまでの期間。血清診断と画像診断の双方により診断を確定するが、いずれかの試験が施行された日のうち早いほうの日をもって診断日とする。

12. 3. 4 総死亡率

総死亡率(%) = 投与開始後 60 日までに死亡した数/全適格例数 X 100

12. 3. 5 真菌感染関連死亡率

真菌感染関連死亡率(%)

= 投与開始後 60 日までに真菌感染症に関連して死亡した数/全適格例数 X 100

死亡と真菌感染症の関連は有効性・安全性評価委員会により判定する。

12. 3. 6 ブレイクスルー真菌感染発症率

ブレイクスルー真菌感染発症率 (%)

= 投与開始後 60 日までのブレイクスルー真菌感染症発症数/全適格例数 X 100

試験薬投与中(追加療法施行の有無を問わない)に EORTC 基準で probable 以上の深在性真菌症と診断されたものをブレイクスルー真菌感染症として扱う。

12. 4 解析対象集団の定義

12. 4. 1 全登録例

「6. 1 登録の手順」に従って登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全登録例」とする。

12. 4. 2 全適格例

研究代表者または試験責任者により適格性について疑義があるとされた症例については、有効性・安全性評価委員会により、適格・不適格の判定を行う。全登録例から不適格例を除いた集団を「全適格例」とする。

12. 4. 3 全治療例

全登録例のうち、プロトコル治療の一部または全部が施行された全患者を「全治療例」とする。プロトコル治療がまったく施行されなかった「治療非施行例」の決定は有効性・安全性評価委員会により行われる。

13 統計的事項

本試験の主目的は、HSCT 施行後に GVHD を発症したハイリスク患者に対して、ITCZ と VRCZ のどちらの薬剤が適切かどうか選択することである。本試験の設定における両試験薬剤の予防成功率の根拠となるエビデンスはない。ITCZ は消化器症状の有害事象が、一方、VRCZ は肝障害の有害事象が多いことが予想される。よって本試験では、深在性真菌症発症予防効果と、予防投与が継続可能であるという安全性の面から、選択問題の枠組みでいずれかの薬剤を選択(意志決定)するものとする。2.4.2 に記載した仮説により一剤の深在性真菌症予防率を 70%、もう一剤の場合を 80%と仮定した。

Simon の Randomized Phase II selection design(26)を用いて有効な治療群を正しくする確率を 80%と設定すると、各群 27、両群で 54 例が必要となる。そこで目標登録症例数を片群 33、両群で 66 例とした。登録期間2年、追跡期間2ヶ月。総研究期間2年2ヶ月。

14 倫理的事項

14.1 患者の保護

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言に従って本試験を実施する。

14.2 インフォームドコンセント

14.2.1 患者への説明

登録に先立って、担当医は患者本人に施設の IRB 承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

- 1) HSCT 後 GVHD および、深在性真菌症について推測される予後に関する説明
- 2) 臨床試験 (Clinical trial) と一般診療 (Clinical practice) との違い
- 3) 本試験のデザインおよび根拠 (rationale: 意義、登録数、必要性、目的など)
- 4) プロトコル治療の内容
薬品名、投与法、投与量、プロトコル治療全体の期間など
- 5) プロトコル治療により期待される効果
深在性真菌症の発症予防効果など
- 6) 予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について
合併症、後遺症、治療関連死を含む予期される有害事象の程度と頻度、及びそれらが生じた際の対処法について
- 7) 費用負担と補償
治療にかかる費用は健康保険でまかなわれるが、試験薬60日分については研究事務局から無償で支給されること、その他の診療に係る費用は通常の保険診療の扱いとなり、患者に対する謝金、協力金、交通費などいかなる金銭の支払いも行われないこと。健康被害が生じた場合の特別な補償は準備されておらず、一般診療に準じて病院ならびに医師個人が加入している医師賠償責任保険にて対応すること。試験薬の製造販売会社からの補償はなされないこと。
- 8) 試験に参加することで患者に予想される利益と可能性のある不利益
試験に参加することによって享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益。
- 9) 同意拒否と同意撤回
試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の同意の撤回も自由であり、それにより診療上の不利益を受けないこと
- 10) 人権保護
氏名や個人情報等は守秘されるための最大限の努力が払われること。
- 11) 質問の自由
担当医の連絡先のみでなく、施設の研究責任者、試験の研究代表者 (または研究事務局) の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できることを説明する。

14.2.2 同意

試験についての説明を行い、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加

VRCZ vs ITCZ for fungal prophylaxis in GVHD patients

について依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、付表の同意書または施設で定められた書式の本試験の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付を記載し、医師、患者各々が署名する。同意文書は 2 部コピーし、1 部は患者本人に手渡し、1 部は研究事務局に送付する。原本はカルテに保管する。

14. 3 プライバシーの保護と患者識別

登録患者の氏名は参加施設からデータセンターへ知らされることはない。

登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号、患者イニシャル、生年月日、カルテ番号を用いて行われる。患者名など、第三者が当該施設の職員やデータベースへの不正アクセスを介さずに直接患者を識別できる情報がデータベースに登録されることはない。本試験に関わる全ての関係者は個人情報保護のため最大限の努力を払う。施設、データセンター、研究事務局間の患者データのやりとりは、紙、電子媒体のいかににかかわらず、患者登録を除き、郵送あるいは直接手渡しすることを原則とする。

14. 4 プロトコールの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

14. 5 施設の倫理審査委員会(機関審査委員会)の承認

14. 5. 1 試験参加開始時の承認

本試験への参加に際しては、本研究実施計画書および患者への説明文書が各施設の倫理審査委員会または IRB (機関審査委員会: Institutional Review Board) で承認されなければならない。

IRB 承認が得られた場合、IRB 承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。

14. 6 プロトコールの内容変更について

14. 6. 1 プロトコールの内容変更の区分

プロトコール内容変更の際には、変更内容の実行(activation)に先だって「プロトコール改訂申請」を効果・安全性評価委員会に提出し承認を得なければならない。

臨床試験審査委員会承認後のプロトコール内容の変更を改正・改訂の 2 種類に分けて取り扱うが、改正・改訂の区別は効果・安全性評価委員会が行うため、研究者の委員会申請はすべて「改訂申請」でよい。また、プロトコール内容の変更に該当しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。定義と取り扱いとは下記のとおり。

1) 改正 (Amendment)

試験に参加する患者の危険(risk)を増大させる可能性のある、または試験の primary endpoint に関連するプロトコールの部分的変更。研究代表者の承認、効果・安全性評価委員会および各施設 IRB の審査承認を要する。

カバーページに効果・安全性評価委員の承認日を記載する。

VRCZ vs ITCZ for fungal prophylaxis in GVHD patients

2) 改訂 (Revision)

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の primary endpoint にも関連しないプロトコールの変更。

研究代表者と効果・安全性評価委員の承認を要する。

各施設の倫理審査委員会 の審査承認については各施設の取り決めに従う。

カバーページに研究代表者の承認日を記載する。

3) メモランダム/覚え書き (Memorandum)

プロトコール内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らしたり、特に注意を喚起する等の目的で、研究代表者/研究事務局から試験の関係者に配布するプロトコールの補足説明。書式は問わない。

申請不要。研究代表者の承認と効果・安全性評価委員会への報告を要する。

カバーページへの記載不要。

14. 6. 2 プロトコール改正/改訂時の施設倫理審査委員会承認

試験中に効果・安全性評価委員会の承認を得て本研究実施計画書または患者への説明文書の改正がなされた場合は、改正された研究実施計画書および説明文書が各施設の倫理審査委員会で承認されなければならない。

内容変更が改正ではなく改訂の場合に、各施設の倫理審査委員会の審査承認を要するか否かは各施設の取り決めに従う。

15 モニタリングと監査

データレビュー委員会による症例報告書レビューの結果、データの信頼性に相当の疑いが生じた場合は、施設に出向いて診療録を確認することがある。

16 付随研究

今回の研究に参加する患者を対象に、付随研究として試験薬の薬物動態に関する解析を検討している。その臨床試験実施計画書は別に定める。

17 研究組織・研究費

17.1 研究代表者

福田 隆浩

国立がんセンター中央病院 幹細胞移植科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL:03-3542-2511(代表)

17.2 試験責任者

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

〒330-8503 埼玉県さいたま市大宮区天沼町 1-847

TEL:048-647-2111(代表)

17.3 データレビュー委員会・効果安全性委員会

吉田 稔 (帝京大学医学部附属溝口病院・第4内科)

高田 徹 (福岡大学病院 腫瘍・血液・感染症内科学)

17.4 研究事務局・データセンター

NPO 法人日本臨床研究支援ユニット

〒113-0034 東京都文京区湯島1-2-13

西山興業御茶ノ水ビル3F

TEL:03-5297-6258

17.5 臨床試験統計家

山口拓洋(東京大学医学部附属病院・臨床試験データ管理学)

17.6 参加施設

30 施設程度

17.7 研究費

「平成19年度厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業 治療関連合併症を減少させて同種造血幹細胞移植後の生存率の向上を目指す標準的治療法の開発研究」研究経費の一部を研究資金として使用する。

18 研究結果の公表

主たる公表論文は最終解析終了後に英文誌に投稿する。原則として、研究結果の主たる公表論文の著者は筆頭著者を試験責任者とし、登録の多い施設の研究責任者、統計担当者、データレビュー委員、研究代表者を共著者とする。すべての共著者は投稿前に論文内容を review し、発表内容に合意した者のみとする。内容に関して議論しても合意が得られない場合、研究代表者は試験責任者の了承の上で、その研究者を共著者に含めないことができる。学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、登録の多い施設の研究責任者、試験責任者、研究代表者の中から、持ち回りで発表を行うこととする。発表者は研究代表者が試験責任者の了承を得て決定する。

19 参考文献

- 1) 坂巻 壽 わが国における造血幹細胞移植の動向 血液・腫瘍科 54(3): 257-65, 2007
- 2) 神田善伸 急性 GVHD 予防法の現状と問題点 医学のあゆみ 222(3):159-63, 2007
- 3) Filipovich, AH. et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. Biol Blood Marrow Transplant. 11(12):945-56, 2005.
- 4) 日本造血細胞移植ガイドライン委員会 GVHD 作業部会、造血細胞移植ガイドライン, 1999.
- 5) Przepiorka D. et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. Bone Marrow Transplant. 15(6):825-8, 1995.
- 6) Shulman, HM. et al. Histopathologic diagnosis of chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: II. Pathology Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant. 12(1):31-47, 2006.
- 7) 山下卓也ほか 移植後 GVHD 日本臨床 56 増刊:611-28, 2007.
- 8) 岩崎博道ほか コンプロマイズドホストの感染制御 血液・腫瘍科 54(3): 301-08, 2007
- 9) 久米光 ほか 白血病(MDS を含む)剖検例における内臓真菌症の疫学—日本病理剖検輯報 (1990, 1994, 1998, 2002 年版)の解析— 真菌誌 47 : 15-23, 2006.
- 10) Marr K A, et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. Blood. 96: 2055-2061, 2000.
- 11) CDC. Guideline for preventing opportunistic infection among hematopoietic stem cell transplantation recipients. MMWR Recomm Rep 49(1) 1-22, 2000.
- 12) 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 東京 医歯薬出版, 2003.
- 13) Marr K A, et al. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: change in epidemiology and risk factors. Blood. 100: 4358-4366, 2002.
- 14) Marr K A, et al. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis. 34: 90-917, 2002.
- 15) Grow W, et al. Late onset of invasive aspergillus infection in bone marrow transplant patients at a university hospital. Bone Marrow Transplant. 29: 15-19, 2002.
- 16) Juntunen E, et al. Incidence and risk factors for invasive fungal infections in allogeneic BMT recipients. Bone Marrow Transplant. 19: 801-808, 1997.
- 17) Fukuda T, et al. Risks and outcomes of invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants after nonmyeloablative conditioning. Blood. 102: 827-33, 2003.
- 18) Winston D J, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients. A multicenter, randomized trial. Annals of Internal Medicine. 2003; 138: 705-713
- 19) Marr K A, Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving

VRCZ vs ITCZ for fungal prophylaxis in GVHD patients

- allogeneic stem cell transplants. *Blood* 2004; 103: 1527–1533
- 20) Herbrecht, R. et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *Engl J Med.* 347(6):408–15, 2002.
- 21) Espinel-Ingroff A. In vitro activity of the new triazole voriconazole (UK-109,496) against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and common and emerging yeast pathogens. *J Clin Microbiol* 36: 198–202, 1998.
- 22) Donnelly J P, et al. Voriconazole—a new therapeutic agent with an extended spectrum of antifungal activity. *Clin Microbiol Infect.* 10: Suppl. 1, 107–17, 2004.
- 23) Willems, L. et al. Itraconazole oral solution and intravenous formulations: a review of pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Clin Pharm Ther.* 26(3):159–69, 2001.
- 24) Wingard, JR. et. al. Results of a randomized double-blind trial of fluconazole vs. voriconazole for prevention of invasive fungal infections in 600 allogeneic blood and marrow transplant patients. The American Society of Hematology 49th annual meeting abstract 163
- 25) Ullmann AJ, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 25: 335–47, 2007.
- 26) Simon R, et al. Randomized phase II clinical trials. *Cancer Treat Rep* 69: 1375–1381, 1985
- 27) EORTC/BAMSG Consensus Revised definitions draft VI, Dec 18 2005
www.aspergillus.org.uk/secure/diagnosis/ReviseddefinitionsVI2.pdf
- 28) Haynes, RC Ed. *グッドマン・ギルマン薬理書*（藤原元始ほか監訳）1766–94, 東京 廣川書店, 2004
- 29) 有害事象共通用語基準 v3.0 日本語版 JCOG 版 2004.7.1
www.jcog.jp/SHIRYOU/CTCAEv3japaneseJCOG.pdf

「造血幹細胞移植後移植片対宿主病（GVHD）発症患者における
ポリコナゾール（VRCZ）またはイトラコナゾール（ITCZ）投与時の
深在性真菌症発症予防効果（有効性と安全性）を検討する
多施設共同無作為化非盲検臨床試験(多施設共同医師主導臨床試験)」

患者さんへの説明文書および同意書

1. この説明文書について

この説明文書は、「造血幹細胞移植療法を行った後に移植片対宿主病（GVHD）を発症した患者さんを対象として、ポリコナゾール（VRCZ）またはイトラコナゾール（ITCZ）という二種類の真菌（カビの一種）に対する治療薬の予防効果や安全性を調べる臨床試験」について説明したものです。担当医師による説明を補い、患者さんに試験の内容を理解していただくためにご用意しました。お読みになって、わからないことや疑問点などがありましたら、担当医師に遠慮なくおたずねください。

本試験で予防投与されるポリコナゾールまたはイトラコナゾールは研究班より無償支給されますので、通常の造血幹細胞移植と比較して、あなたの特別の費用負担はありません。

なお、この試験は厚生労働科学研究費補助金に指定されたがん研究事業（班長：国立がんセンター中央病院・医長 福田隆浩）として、神田善伸（自治医科大学さいたま医療センター血液科・教授）が試験責任者となって実施されるものです。

2. 臨床試験について

当院では、よりよい医療を提供するとともに、新しい治療法や予防法などを開発する研究も行っています。ひとつの治療法が本当に有効で、安全であるかどうかを確かめるためには最終的には実地に患者さんを治療した上で科学的に判断しないと結論が出ません。このために患者さんに良いと思われる治療を試験的に行ったり、データを集めたりします。このことを一般的に「臨床試験」と呼びます。

こちらの方が良い、と結論が出ているものに関しては、治療を行う上で参考とし、

それに則って治療を進めていきますが、医学の世界ではまだどちらが良いかはっきりしないことも数多く残っています。それをあなたの治療を進めると同時に解明していきたいと考えています。したがって、本臨床試験には研究的な面が含まれています。

3. 造血幹細胞移植療法と真菌感染症について

造血幹細胞移植は急性白血病などの血液細胞の悪性腫瘍に対する治癒を目指した治療法の一つで、他人の造血幹細胞を移植する治療法です。超大量の抗がん剤や全身への放射線療法で血液の細胞（白血球や血小板など）を著しく減少させるため、細菌（バイ菌）や真菌などによる感染症にかかりやすい状態になります。また移植後にドナーのリンパ球が患者さんの体そのものを異物と認識して攻撃する移植片対宿主病 (graft-versus-host disease: GVHD) を合併した状態では、ステロイドホルモンなどによる治療が行われ免疫力が著しく低下します。このため、感染症による移植治療に関連した死亡（命に関わる合併症）の危険性が高くなります。

細菌（ばい菌）の感染症に対しては、抗生剤の進歩で多くの細菌感染症をコントロールすることが出来るようになりました。造血幹細胞移植後の真菌の感染症に対する予防として、多くの施設ではフルコナゾールというお薬を用いられることが多くなりました。しかし近年は、フルコナゾールが効かないアスペルギルスという真菌による感染症が増加しています。アスペルギルス感染症に関しては、診断がつきにくいことも多く、特に GVHD を合併した患者さんでは、いったん発症すると重症となり命に関わる場合もあります。

そこで本試験では、アスペルギルスという真菌の感染症にかかりやすい GVHD を合併した患者さんに対して、アスペルギルスに対しても効果があるボリコナゾールまたはイトラコナゾールというお薬が予防的に投与されます。

4. 本試験で使用する抗真菌剤について

本試験ではアスペルギルスに対しても効果があるボリコナゾールまたはイトラコナゾールというお薬のどちらかがあなたに投与されます。どちらも真菌症治療薬としては、その有効性と安全性が確認され、既に国内で使用されていますが、予防投与として使用する使い方は保険適応が通っていません。

1) ポリコナゾールについて

ポリコナゾールというお薬は、カンジダ属及びアスペルギルス属を含めた幅広い効果（抗真菌作用）があるお薬です。特にアスペルギルスによる感染症に対して、従来の標準治療薬であったアムホテリシンよりも更に強力な抗真菌作用があることがわかっています。服用するタイプの錠剤と注射剤がありますので、あなたの状態に応じてどちらかが選択され投与されることとなります。

2) イトラコナゾールについて

イトラコナゾールというお薬は、2008年2月現在、米国・英国・ドイツをはじめ世界 57 カ国で承認され、広く臨床にて使用されているお薬です。カンジダ属及びアスペルギルス属と言った代表的な真菌のみならず、トリコスポロン属や接合菌症の一部の原因真菌など比較的稀な真菌にも幅広く効果（抗真菌作用）を発揮するお薬です。服用するタイプの内用液と注射剤がありますので、あなたの状態に応じてどちらかが選択され投与されることとなります。

5. 本試験の目的

本試験では、造血幹細胞移植を受けられる患者さんの急性または慢性 GVHD を合併した時に、ポリコナゾールあるいはイトラコナゾールが予防投与されます。本試験の目的は、二つの薬剤のうち、どちらが効果的に真菌感染症を予防できるかを確認するとともに、二つの薬剤の安全性についても確認することです。

6. 本試験の方法

1) この試験に参加できる患者さん、参加できない患者さん

●この試験に参加できる患者さん

- ① 16歳以上の方で造血幹細胞移植を受けられた患者さん
- ② 急性 GVHD（グレード2～4）または慢性 GVHD（プレドニンというお薬をある一定量以上必要な方）を合併した患者さん

●この試験に参加できない患者さん

- ① この試験を開始する前に既に真菌に感染していると診断された患者さん
- ③ 腎臓または肝臓に高度の障害がある患者さん
- ④ 試験薬または試験薬と同じ種類の薬に対して過敏症の経験のある患者さん
- ⑤ 試験薬と併用してはいけない薬を投与中の患者さん
- ⑥ 妊娠、授乳中または妊娠している可能性のある患者さん
- ⑦ その他、担当医師が試験参加にふさわしくないと判断した患者さん

2) この試験の流れ

本試験についての説明は、あなたが造血幹細胞移植を受ける前、または移植を受けた後に GVHD を発症した際に行います。急性または慢性の GVHD を発症された患者さんで、本試験に参加することにご同意いただけましたら、今のお体の状態が本試験に適しているどうかを調べさせていただきます。ただし、これらの検査結果によっては、投与される薬剤の効果や患者さんの安全性を考慮して、試験に参加できない場合もありますので、その際はご了承ください。担当医より研究事務局へ本試験への参加を登録されると、ポリコナゾールまたはイトラコナゾールのうちのいずれかに無作為に（サイコロを振るように、意図的に手を加えることなく）割り付けられます。

3) 予防治療の方法

本試験では、以下のいずれかの薬剤が予防的に 60 日間投与されます。原則としてポリコナゾール錠またはイトラコナゾール内用液を内服していただきますが、服用できない場合は注射剤へ切り替えて投与されます。

1) ポリコナゾールについて

ポリコナゾール錠は、40kg 以上の患者さんでは 1 回 200mg を 1 日 2 回、40kg 未満の患者さんでは 1 回 100mg を 1 日 2 回、食間に服用していただきます。どうしても服用できない場合は、体重あたり 4mg の注射剤を 1 日 2 回点滴で投与します。

2) イトラコナゾールで予防される患者さん

イトラコナゾール内用液は、患者さんの体重あたり 1 回 2.5mg を 1 日 2 回空腹時に服用していただきます。どうしても服用できない場合は、200mg の注射剤を 1 日 1 回点滴で投与します。

4) 検査の予定

本試験では予防薬の有効性や安全性を確認するために、以下のようなスケジュールで検査を行います。用語や言葉の意味など不明な点があれば、詳しく説明いたしますので、お申し出ください。

	登録前	7日	14日	21日	28日	35日	42日	49日	56日	終了時
全身状態	◎	○	◎	○	◎	○	◎	○	◎	◎
血算	◎	○	◎	○	◎	○	◎	○	◎	◎
生化学	◎	○	◎	○	◎	○	◎	○	◎	◎
真菌血清 マーカー	◎	○	◎	○	◎	○	◎	○	◎	◎
免疫抑制剤 血中濃度	◎	○	◎	○	◎	○	◎	○	◎	◎
胸部 CT	◎	○	○	○	○	○	○	○	○	◎
自覚症状	◎	○	◎	○	◎	○	◎	○	◎	◎
他覚症状	◎	○	◎	○	◎	○	◎	○	◎	◎
GVHD (急性・慢性)	◎									◎
急性 GVHD ステージ	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
慢性 GVHD ステロイド 投与量	◎	○	◎	○	◎	○	◎	○	◎	◎
試験薬 投与量	◎	○	◎	○	◎	○	◎	○	◎	◎

◎: 必須項目 ○: 必要に応じて実施する項目

5) この試験の参加予定人数と参加予定期間

この試験は複数の施設で行われます。全ての施設をあわせて各治療法ごとに 33 人、計 66 人の患者さんに参加いただく予定です。この試験への参加予定期間は、予防薬を投与開始してから 60 日までの 2 ヶ月間になります。

7. 本試験への参加によってあなたが受ける利益

本試験に参加しない場合でも、真菌感染症を発症したときには抗真菌剤により治療され

ます。本試験に参加することによって、特にアスペルギルスなどの真菌感染症を防ぐ確率が高くなることを期待しています。本試験で投与される抗真菌剤は、研究班より支給されます。

8. 予測される不利益および副作用について

本試験での参加による不利益として、一般診療で行われる治療比べ、検査回数が増加する可能性があります。あなたに投与される抗真菌剤には、下記のような副作用が知られていますが、すべての患者さんにすべての副作用があらわれるというわけではありません。また下記の副作用に加えて、ポリコナゾールまたはイトラコナゾールが投与されることにより、薬物代謝の相互作用により血中濃度が高くなったシクロスポリンやタクロリムスなどの免疫抑制薬の副作用が出てくる可能性もあります。ここにあげた以外の予測外の副作用があらわれる可能性もあり、また副作用によっては重篤で生命を脅かす場合があることも否定できません。

1) ポリコナゾール

主な副作用は肝障害や羞明、霧視、視覚障害等の症状です。本剤投与中には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように十分注意してください。承認時における国内臨床試験での副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は、総症例 100 例中 80 例（80.0%）であった。主な副作用は、羞明（25.0%）、視覚障害（24.0%）、 γ -GTP 増加（11.0%）、悪心（8.0%）、嘔吐（8.0%）、肝機能異常（8.0%）、頭痛（8.0%）、AST（GOT）増加（7.0%）、ALP 増加（7.0%）、ALT（GPT）増加（6.0%）、霧視（5.0%）、肝障害（5.0%）、食欲不振（5.0%）、不眠症（5.0%）等でした。重篤な肝障害があらわれることがあるので、投与にあたっては、観察を十分に行い、肝機能検査を定期的に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行います。

薬剤添付文書に記載がある副作用は以下の通りです。ただし、報告されている副作用はほかにもあります。副作用の最新情報をお知りになりたいときは、担当医へおたずね下さい。試験期間、試験を続けるお気持ちにかかわる新しい情報があれば、すぐにお知らせします。そのような場合、試験を続けるお気持ちにかわりがないか、あらためて確認させていただきます。

承認時における国内臨床試験での副作用発現率(臨床検査値異常を含む)は、総症例100例中80例(80.0%)であった。主な副作用は、羞明(25.0%)、視覚障害(24.0%)、 γ -GTP増加(11.0%)、悪心(8.0%)、嘔吐(8.0%)、肝機能異常(8.0%)、頭痛(8.0%)、AST(GOT)増加(7.0%)、ALP増加(7.0%)、ALT(GPT)増加(6.0%)、霧視(5.0%)、肝障害(5.0%)、食欲不振(5.0%)、不眠症(5.0%)等であった。

1. 重大な副作用

1). アナフィラキシー様反応(頻度不明):アナフィラキシー様反応が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

2). 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)(頻度不明)、多形紅斑(頻度不明):皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症、多形紅斑等が現れることがあるので、皮疹等の症状が現れた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

3). 肝障害(5.0%):重篤な肝障害(肝炎、黄疸、肝不全、肝性昏睡等)が現れることがあり、死亡例も報告されているので、投与にあたっては、観察を十分に行い、必要に応じて肝機能検査を定期的(月に1~2回)に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

4). 心電図QT延長(頻度不明)、心室頻拍(1.0%)、心室細動(頻度不明)、不整脈(頻度不明)、完全房室ブロック(頻度不明):心電図QT延長、心室頻拍(Torsades de Pointesを含む)、心室細動、不整脈、完全房室ブロック、心室性二段脈、心室性期外収縮、頻脈等が現れることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

5). 心不全(3.0%):心不全が現れることがあるので、心機能に関する異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

6). 腎障害(1.0%):重篤な腎障害(急性腎不全、腎炎、腎細管壊死等)が現れることがあるので、定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

7). 呼吸窮迫症候群(頻度不明):呼吸窮迫症候群が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

8). ギラン・バレー症候群(頻度不明):ギラン・バレー症候群が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

9). 血液障害(2.0%):骨髄抑制、汎血球減少、再生不良性貧血、無顆粒球症、播種性血管内凝固等の重篤な血液障害が現れることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

10). 偽膜性大腸炎(頻度不明):偽膜性大腸炎等の重篤な大腸炎が現れることがあるので、腹痛、下痢が現れた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

11). 痙攣(頻度不明):痙攣等の神経障害が現れることがあるので、このような症状が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行う。

12). 横紋筋融解症(頻度不明):筋肉痛、脱力感、CK上昇(CPK上昇)、血中ミオグロビン上昇及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行う。

2. その他の副作用:次のような副作用が認められた場合は、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行う。

1). 血液及びリンパ系障害:(1~5%未満)白血球減少症、血小板減少症、(頻度不明)貧血、リンパ節症。

2). 心臓障害:(1~5%未満)動悸、心嚢液貯留、(頻度不明)肺水腫、脚ブロック。

3). 耳・迷路障害:(1~5%未満)聴覚過敏、耳鳴、回転性眩暈。

4). 内分泌障害:(1~5%未満)ADH不適分泌、(頻度不明)副腎皮質機能不全、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症。

5). 眼障害:(5%以上)羞明、霧視、視覚障害、(1~5%未満)眼異常感、眼調節障害、色覚異常、複視、眼瞼浮腫、流涙増加、縮瞳、視神経乳頭浮腫、光視症、網膜滲出物、網膜出血、網膜毛細血管瘤、網膜裂孔、網膜血管炎、黄視症、(頻度不明)眼瞼炎、視神経炎、強膜炎、角膜混濁、視神経萎縮。

6). 胃腸障害:(5%以上)悪心、嘔吐、(1~5%未満)腹部膨満、口唇ひび割れ、便秘、下痢、消化不良、胃潰瘍、痔核、イレウス、口

唇乾燥、口唇粘膜脱落、口唇炎、逆流性食道炎、口内炎、(頻度不明)腹痛、胃腸炎、十二指腸炎、歯肉炎、舌炎、腭炎、舌浮腫、腹膜炎。

7). 全身障害及び投与局所様態:(1~5%未満)無力症、胸痛、胸部圧迫感、異常感、倦怠感、末梢性浮腫、発熱、口渇、(頻度不明)悪寒、注射部位反応/注射部位炎症、インフルエンザ症候群。

8). 肝胆道系障害:(頻度不明)胆嚢炎、胆石症、肝腫大。

9). 感染症及び寄生虫症:(頻度不明)副鼻腔炎。

10). 代謝及び栄養障害:(5%以上)食欲不振、(1~5%未満)高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症、(頻度不明)低血糖症、高コレステロール血症。

11). 筋骨格及び結合組織障害:(1~5%未満)背部痛、四肢痛、(頻度不明)関節炎。

12). 神経系障害:(5%以上)頭痛、(1~5%未満)認知不能症、健忘、浮動性眩暈、味覚異常、感覚減退、意識レベル低下、傾眠、会話障害、振戦、視野欠損、(頻度不明)錯感覚、失調、脳浮腫、筋緊張亢進、眼振、失神、注視痙攣、錐体外路症候群。

13). 精神障害:(5%以上)不眠症、(1~5%未満)錯乱状態、幻覚、幻聴、幻視、(頻度不明)鬱病、不安、激越。

14). 腎及び尿路障害:(頻度不明)血尿、アルブミン尿。

15). 呼吸器、気管支及び縦隔障害:(1~5%未満)咯血。

16). 皮膚及び皮下組織障害:(1~5%未満)皮膚乾燥、湿疹、紅斑、結節性紅斑、発疹、毛髪変色、光線過敏性反応、多汗、皮膚そう痒症、丘疹、皮膚落屑、(頻度不明)顔面浮腫、斑状丘疹状皮疹、脱毛症、剥脱性皮膚炎、紫斑、固定薬疹、乾癬、蕁麻疹、血管浮腫、皮膚エリテマトーデス。

17). 血管障害:(1~5%未満)潮紅、(頻度不明)低血圧、血栓性静脈炎、静脈炎、リンパ管炎。

18). 臨床検査:(5%以上)ALT増加(GPT増加)、AST増加(GOT増加)、ALP増加、γ-GTP増加、(1~5%未満)血中ビリルビン増加、血中カルシウム増加、血中クレアチニン増加、LDH増加、血中カリウム減少、血中カリウム増加、血圧低下、血圧上昇、フィブリンダイマー増加、血清FDP増加、膵アミラーゼ増加、好酸球増加、血小板数減少、(頻度不明)BUN増加。

2) イトラコナゾール

主な副作用は軟便、下痢、悪心などの消化器症状です。承認時まで国内で実施した臨床試験(注射剤を2週間投与し、その後必要に応じカプセル剤を長期継続投与)での安全性評価対象例51例(うちカプセル剤継続投与36例)中、副作用(臨床検査値異常変動を含む)は34例(66.67%)に認められ、主なものはALT(GPT)増加6例(11.76%)、下痢6例(11.76%)、低カリウム血症6例(11.76%)等でした。

なお、重大な副作用として、アナフィラキシー様症状、うっ血性心不全、肺水腫、肝障害、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)、剥脱性皮膚炎が報告されています。

薬剤添付文書に記載がある副作用は以下の通りです。ただし、報告されている副作用はほかにもあります。副作用の最新情報をお知りになりたいときは、担当医へおたずね下さい。試験期間、試験を続けるお気持ちにかかわる新しい情報があれば、すぐにお知らせします。そのような場合、試験を続けるお気持ちにかわりがないか、あらためて確認させて

いただきます。

国内で実施した臨床試験における副作用(臨床検査値異常変動を含む)は、125例中44例(35.2%)に認められた。その主なものは軟便14件(11.2%)、下痢10件(8.0%)、悪心6件(4.8%)であった。

1. 重大な副作用

1). アナフィラキシー様症状(頻度不明): アナフィラキシー様症状が現れることがあるので、観察を十分に行い、チアノーゼ、冷汗、血圧低下、呼吸困難、胸内苦悶等が現れた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

2). 鬱血性心不全、肺水腫(頻度不明): 鬱血性心不全、肺水腫が現れることがあるので、観察を十分に行い、下肢浮腫、呼吸困難等の症状に注意し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行う。

3). 肝障害: 黄疸、総蛋白増加、総コレステロール増加、血清ビリルビン増加、LAP増加、LDH増加、Al-P増加(頻度不明)、AST増加(GOT増加)、ALT増加(GPT増加)、 γ -GTP増加(1%未満)等が現れることがあるので、食欲不振、嘔気、嘔吐、倦怠感、腹痛、褐色尿等の症状に注意し、定期的に肝機能検査を行うことが望ましいが、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行う。

4). 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、剥脱性皮膚炎(頻度不明): 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、剥脱性皮膚炎(紅皮症)が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行う。

2. その他の副作用

1). 過敏症: (頻度不明)血管浮腫。

2). 循環器: (1%未満)狭心症発作、徐脈、心電図異常、(頻度不明)心室性期外収縮、房室ブロック、動悸、血管障害。

3). 消化器: (1%以上)下痢、軟便、悪心、嘔吐、消化不良、(1%未満)腹部不快感、腹部膨満、腹痛、口腔内痛、歯周炎、食欲不振、(頻度不明)便秘、味覚異常、おくび、舌炎、口内炎、腹部痛・腰背部痛、胃炎、上腹部痛、胃十二指腸潰瘍。

4). 呼吸器: (1%未満)咽喉頭疼痛、(頻度不明)呼吸困難。

5). 皮膚: (1%以上)発疹、(1%未満)蕁麻疹、(頻度不明)脱毛、皮膚そう痒、光線過敏性反応、多形紅斑、白血球破碎性血管炎、紅斑性発疹、紅斑、湿疹、皮膚乾燥、皮膚腫脹。

6). 精神神経系: (1%未満)頭痛、(頻度不明)末梢神経障害、眩暈、錯感覚、感覚鈍麻、倦怠感、肩こり、不眠、眠気、不安、傾眠、発声障害。

7). 生殖器: (頻度不明)月経異常、勃起不全。

8). 血液: (頻度不明)白血球減少症、血小板減少症、好酸球增多、貧血、白血球增多。

9). その他: (1%以上)浮腫、(1%未満)潮紅、血中リン増加、(頻度不明)低カリウム血症、血清病、高トリグリセリド血症、視覚障害(霧視、複視を含む)、筋痛、関節痛、頻尿、尿失禁、耳鳴、BUN上昇、尿蛋白陽性及び尿糖陽性、発熱、ほてり、血清尿酸上昇、血清カリウム上昇、胸痛、尿異常、血尿、悪寒、異常感、末梢性浮腫、無力症、筋硬直、腫脹、自傷、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、血中コレステロール減少、血中ナトリウム減少、CRP増加、血圧上昇、体重増加、尿円柱、尿量減少。

<食道カンジダ症を対象とした海外臨床試験>

海外で実施した食道カンジダ症患者を対象とした臨床試験における副作用(臨床検査値異常変動を含む)は、62例中14例(22.6%)に認められた。その主なものは、悪心5件(8.1%)、下痢5件(8.1%)、嘔吐3件(4.8%)であった[食道カンジダ症を対象とした海外臨床試験の副作用]

1. 消化器(食道カンジダ症の場合): (5%以上)下痢、悪心、(5%未満)嘔吐、腹痛、食道炎。

2. 皮膚(食道カンジダ症の場合): (5%未満)発疹、多汗症、皮膚そう痒、皮膚障害。

3. 精神神経系(食道カンジダ症の場合): (5%未満)頭痛、末梢神経障害、失神、鬱病。

4. 血液(食道カンジダ症の場合): (5%未満)貧血、白血球減少症、血小板減少症。

5. その他(食道カンジダ症の場合): (5%未満)発熱、脱水、低カリウム血症、無力症。

9. 副作用が起こったときの治療について

薬剤の副作用は、個人差が大きく、どのような人にどんな副作用が出るかは人それぞれで、治療開始前に完全に予測することはできません。副作用が出たときは、薬剤の投与を一旦中止したり、あるいは症状をやわらげる治療を行う場合もあります。

具体的には、下痢や吐気などの消化器症状があらわれた場合には、吐気止めや下痢止めなどの薬で対処し、改善しない場合には点滴投与へ切り替えます。眩しさや霧がかかったような目の見え方の異常がみられた場合は、日常生活に支障がないかどうか慎重に経過をみながら、改善しない場合には薬剤の投与を中止します。また肝臓の機能に異常がみられ、決められた基準よりも悪化する場合は、薬剤の減量あるいは投与を中止します。

体調がいつもと違うと感じられた場合には、適切な治療を行いますので担当医師にご連絡ください。

10. 自由意思による試験への参加といつでも同意の撤回ができること

本試験に参加するかどうかは、あなたに決めていただくことであり、強制ではありません。本試験に参加されない場合でも、そのことにより不利益を被ることはありません。担当医師はあなたと病状に合った最適の治療をご相談します。

また、本試験に参加いただいたあとであっても、理由に関係なく、続けたくなくなった場合や続行が困難な場合にはいつでもやめることができますので、担当医師にご相談ください。試験を中止した場合も、その後は担当医師が責任をもって最適の治療をご相談しますので、不利益を被ることはありません。

11. 本試験に参加しない場合の治療

本試験に参加しない場合であっても、ポリコナゾールやイトラコナゾールをはじめとする各種抗真菌剤は必要に応じて投与されます。いずれも真菌症治療薬として、国内で既に使用されている内服薬や注射剤です。

12. 試験参加後の中止について

本試験の実施中に副作用が発現したり、また何らかに理由で担当医師が中止が必要と判断した場合には、試験を中止することがあります。また、理由に関係なくあなたの同意撤回により試験を中止することができます。

なお、途中で試験を中止した場合でも、そこまでの記録は今後の患者さんに役立つ貴重な資料となりますので、使用させていただきますようお願いします。

1 3. 補償と治療について

今回の試験で発生した副作用は適切に治療します。試験治療により起こった副作用の治療費（患者さんの負担分）は請求しません。細心の注意を払いながら試験を行うとはいえ、試験薬の副作用などで健康被害が生じることもありえます。そこで、当院はあらかじめ補償制度を用意しています。これは、本試験参加により生じた健康被害（死亡や後遺障害）の補償を受けられる制度です。詳細は、「臨床研究に係る補償制度の概要」をご参照ください。

1 4. 新しい重要な情報が得られた場合

あなたが本試験に参加されている間に、試験の内容に何か変更が生じた場合や、あなたが本試験を続けられるかどうかの意思に影響する副作用などに関する新しい情報が得られた場合には、すみやかにお知らせいたします。その場合、本試験を続けるかどうかについて、再度あなたの意思を確認させていただきます。また、あなたや御家族の希望により、他の被験者への個人情報保護などに支障がない範囲で、当該試験の詳しい資料を入手または閲覧することができます。

1 5. 試験の実施および施設における審査について

この試験は厚生労働科学研究費補助金に指定されたがん研究事業（班長：国立がんセンター中央病院・医長 福田隆浩）として、神田善伸（自治医科大学さいたま医療センター血液科・教授）が試験責任者となって実施されるものです。全国の施設で計 66 人の患者さんにご参加いただく予定です。本試験の予定期間は 2008 年 4 月 から 2010 年 6 月 です。

本試験は、試験の妥当性や方法について多くの専門医によって十分検討されており、当院での臨床研究審査委員会により、本試験が科学的、倫理的に問題ないかどうかについて審査を受け、承認を受けております。臨床研究審査委員会の手順書、委員名簿および会議の記録（臨床試験名、審議結果など）の概要については下記のホームページでご覧になれます。臨床試験に参加いただいている皆様の情報（お名前、ご住所、生年月日、電話番号

など)については、公表いたしません。ホームページをご覧になれない方で内容をお知りになりたい方、またホームページをご覧になり、さらに詳しい内容をお知りになりたい方は、ご遠慮なく「臨床試験管理センター」(電話：076-265-2049：平日 9 時から 17 時まで)までお申し出ください。金沢大学附属病院「臨床試験管理センター」ホームページアドレス：<http://web.hosp.kanazawa-u.ac.jp/bu/yaku/crc/>

薬剤を提供するファイザー(株)およびヤンセン(株)と研究代表者との利害関係は一切ありません。本研究では「参加される患者さんが不当な不利益を被らないこと」を第一に考え、客観性や公平性を損なうという印象を社会へ与えることがないように管理を行う予定です。

16. プライバシーの保護について

本試験から得られた結果(同意を撤回されるなど、途中で試験を中止した場合には、その時までの結果)は、後日研究論文や学会発表および厚生労働省への報告書などに使用されますが、あなたの名前は記号や番号などに置き換えますので、検査の内容や結果があなたのものだと思われる形で外部に公表されることは一切ありません。またあなたの住所、氏名、電話番号などの個人情報が研究データとして使用されることも一切ありません。

なお、この研究では、この研究が適正かつ安全に実施され、患者さんの人権が守られており、かつ検査や診断の結果が正しく報告されていることを確認する目的で、他の医療機関や研究機関の研究者(医師など)が、あなたのカルテや検査記録を、来院し直接チェックする調査を行うことがあります。この場合もあなたの個人的情報は厳重に守られ、外部に漏れることはありません。

あなたがこの同意書に署名されることにより、本試験に関わる成績を閲覧されることについて、あなたの了解を得たことになります。

17. 試験参加中の医療費について

移植に関わる経費は通常の造血幹細胞移植と同様で保険適応となります。また、本試験で使用される抗真菌剤は無償で提供されますので、通常の造血幹細胞移植と比較して追加の費用負担はありません。

なお、試験に参加することに対する謝金などの支払いはありません。

18. 本試験に参加されている間のお願い

本試験に参加される場合は、次のことを守ってください。

- 担当医師の指示にしたがって、定期的に来院してください。ご都合が悪くなった場合には、なるべく早めにご連絡をお願いします。日程調整をいたします。
- 他の病院や他の診療科にかかる場合はお知らせください。また、その旨を担当医師にもお知らせください。
- 試験中に他の薬を使用する場合は、前もってご相談ください。現在使用している薬（市販薬を含む）がある場合や、試験参加後に新しく薬を使用する場合には、前もって担当医師にご相談ください。薬には相互作用といって、一緒に使うと効果がなくなったり、反対に効果が強くなったりして、お身体に悪い影響を及ぼすことがあるからです。＊1
- いつもと体調が違ったりと感じられた場合は、いつでも担当医師までご連絡ください。
- 試験参加中は避妊してください。試験薬ボリコナゾールおよびイトラコナゾールは胎児への安全性が確認されていないので、試験参加中は避妊が必要となります。また、現在妊娠中の方、授乳中の方は本試験に参加できません。
- 住所や電話など連絡先が変更になる場合は、必ず担当医師までお知らせください。

19. 担当医師の連絡先および病院の相談窓口

この試験についてわからないことがある場合や、さらに説明が欲しい場合、薬の使用中に何か問題が生じた場合や何か心配なことがあったりする場合は、いつでも遠慮なく、下記にお尋ね下さい。

<研究責任医師>

血液内科・輸血部	役職 准教授	名前 高見昭良
----------	--------	---------

<研究担当医師>

血液内科	職名 講師(副科長)	氏名 奥村廣和
血液内科	職名 助教	氏名 山崎宏人
血液内科	職名 助教	氏名 近藤恭夫
血液内科	職名 助教	氏名 石山謙

<連絡先>

金沢大学附属病院	電話番号 076-265-2000(代表)
----------	-----------------------

試験参加同意書

患者さん用

金沢大学附属病院 病院長 殿

* 患者名 _____

* カルテ番号 _____

* 必要時記載、必須としない

【試験名】 造血幹細胞移植後移植片対宿主病（GVHD）発症患者における ポリコナゾール（VRCZ）またはイトラコナゾール（ITCZ）投与時の 深在性真菌症発症予防効果（有効性と安全性）を検討する 多施設共同無作為化非盲検臨床試験（多施設共同医師主導臨床試験）

私は、上記試験について、説明文書を受け取った上で以下の説明を受け、よく理解しましたので、試験に参加します。

◇この説明文書について

◇造血幹細胞移植法と真菌感染症について

◇本試験に使用する抗真菌剤について

◇本試験の目的

◇本試験の方法

◇本試験への参加によって受ける利益

◇予測される不利益および副作用について

◇副作用が起こったときの治療について

◇自由意思による試験への参加と

いつでも同意の撤回ができること

◇本試験に参加しない場合の治療

◇参加後の中止について

◇補償と治療について

◇新しい重要な情報が得られた場合

◇試験の実施および施設における審査について

◇プライバシーの保護について

◇試験参加中の医療費について

◇本試験に参加されている間のお願い

◇担当医師の連絡先および病院の相談窓口

患者さんご自身でご記入ください

同意日： _____ 年 月 日

氏名： _____

20 歳未満の場合代諾者もご記入ください

同意日： _____ 年 月 日

氏名： _____

医師説明日： _____ 年 月 日

説明医師名： _____

補助説明者（必要な場合のみ）

説明日： _____ 年 月 日

説明者名： _____

同意確認日： _____ 年 月 日

試験参加同意書

金沢大学附属病院 病院長 殿

診療録保存用

* 患者名 _____

* カルテ番号 _____

* 必要時記載、必須としない

**【試験名】 造血幹細胞移植後移植片対宿主病（GVHD）発症患者における
ポリコナゾール（VRCZ）またはイトラコナゾール（ITCZ）投与時の
深在性真菌症発症予防効果（有効性と安全性）を検討する
多施設共同無作為化非盲検臨床試験（多施設共同医師主導臨床試験）**

私は、上記試験について、説明文書を受け取った上で以下の説明を受け、よく理解しましたので、試験に参加します。

- | | |
|---------------------|-----------------------|
| ◇この説明文書について | ◇本試験に参加しない場合の治療 |
| ◇造血幹細胞移植法と真菌感染症について | ◇参加後の中止について |
| ◇本試験に使用する抗真菌剤について | ◇補償と治療について |
| ◇本試験の目的 | ◇新しい重要な情報が得られた場合 |
| ◇本試験の方法 | ◇試験の実施および施設における審査について |
| ◇本試験への参加によって受ける利益 | ◇プライバシーの保護について |
| ◇予測される不利益および副作用について | ◇試験参加中の医療費について |
| ◇副作用が起こったときの治療について | ◇本試験に参加されている間のお願い |
| ◇自由意思による試験への参加と | ◇担当医師の連絡先および病院の相談窓口 |

いつでも同意の撤回ができること

患者さんご自身でご記入ください

同意日： _____ 年 月 日

氏名： _____

20 歳未満の場合代諾者もご記入ください

同意日： _____ 年 月 日

氏名： _____

医師説明日： _____ 年 月 日

説明医師名： _____

補助説明者（必要な場合のみ）

説明日： _____ 年 月 日

説明者名： _____

同意確認日： _____ 年 月 日