

臨床試験実施計画書

# 造血幹細胞移植後シクロスポリン・タクロリムス 血中濃度に対する抗真菌薬イトラコナゾールの 影響を検討する臨床試験

本研究の実施は GCP・ヘルシンキ宣言・臨床研究倫理指針に準拠する

金沢大学臨床薬物情報学研究室・同附属病院血液内科

2009/05/27 Ver. 1.0

2009/06/10 Ver. 1.1

## 目次

|    |                                |   |
|----|--------------------------------|---|
| 0  | 略語 .....                       | 3 |
| 1  | 背景及び試験実施の意義・必要性 .....          | 3 |
| 2  | 試験の目的.....                     | 3 |
| 3  | 試験の評価項目 .....                  | 3 |
| 4  | 試験計画・試験デザイン.....               | 4 |
| 5  | 試験スケジュール(指定日±2日は許容範囲とする) ..... | 6 |
| 6  | 重篤な有害事象の対応.....                | 6 |
| 7  | インフォームド・コンセントの手順.....          | 6 |
| 8  | 試験の中止基準.....                   | 7 |
| 9  | 被験者の登録方法.....                  | 7 |
| 10 | 試験実施期間 .....                   | 7 |
| 11 | 目標症例数 .....                    | 7 |
| 12 | 有効性及び安全性の評価.....               | 7 |
| 13 | 解析方法.....                      | 7 |
| 14 | 臨床研究審査委員会への報告義務.....           | 7 |
| 15 | 症例報告書(CRF)の取扱 .....            | 8 |
| 16 | 記録の保存.....                     | 8 |
| 17 | 健康被害に対する補償・賠償.....             | 8 |
| 18 | 予測される医療費(被験者の負担) .....         | 8 |
| 19 | 研究資金.....                      | 8 |
| 20 | 試験実施者及び連絡方法.....               | 8 |
| 21 | 参考資料、文献リスト .....               | 8 |

## 0 略語

- 0.1 IFI=侵襲性真菌感染症
- 0.2 HSCT=造血細胞移植
- 0.3 ITCZ=イトコナゾール
- 0.4 CyA=シクロスポリン
- 0.5 TAC=タクロリムス
- 0.6 C/D 比=濃度/用量比
- 0.7 AUC=時間曲線下面積
- 0.8 CRF=症例報告書
- 0.9 PS=全身状態

## 1 背景及び試験実施の意義・必要性

- 1.1 アスペルギルス感染を中心とする**侵襲性真菌感染症 (IFI)**は、免疫不全や臓器移植を背景に発症し、患者の 50-90%が死亡する致死性の高い疾患である<sup>1</sup>。**造血細胞移植(HSCT)**は、移植後早期にカンジダ属による感染症を合併することが多く、ほぼ全例に抗カンジダ活性を有する抗真菌薬が用いられる。HSCT 適応拡大とともに、高齢や臓器障害を有する患者など高リスク例が増加し、カンジダ感染症だけでなく、IFI を発症する HSCT 例が国内外で増加している<sup>2-4</sup>。カンジダ感染症・IFI は、HSCT 成功を阻む最大の要因であり、その対策は喫緊の課題である。
- 1.2 **イトラコナゾール (ITCZ)**は広域スペクトラムを有するトリアゾール系抗真菌薬で、カンジダ属だけでなく、アスペルギルス属など糸状菌にも高い抗真菌活性を発揮する<sup>5</sup>。国内のガイドラインでも、血液疾患領域の真菌感染治療に ITCZ が推奨されている<sup>6</sup>。ITCZ は、経静脈・経口投与の両者が可能という利点もあり、最近では、HSCT 後最も使用頻度の高い抗真菌薬になっている。金沢大学附属病院でも、HSCT 患者の約 40%が ITCZ を使用している。
- 1.3 一方、ITCZ は肝代謝酵素 CYP3A4 との親和性が高いため、CYP3A4 による免疫抑制剤**シクロスポリン (CyA)・タクロリムス (TAC)**の代謝を阻害し、CyA・TAC の血中濃度を上昇させるという問題がある<sup>7,8</sup>。CyA・TAC 血中濃度に影響する抗真菌薬は、ITCZ 以外にも多い。HSCT 患者はほぼ全員が CyA か TAC を投与されるため、ITCZ 使用時は、CyA・TAC との相互作用は避けられない。HSCT 後拒絶反応を防ぐため、CyA・TAC の血中濃度を有効域に維持する必要がある。CyA・TAC に ITCZ を併用する場合、通常 CyA・TAC の減量を考慮する<sup>7-9</sup>が、CyA・TAC を「いつから」「どれくらい」「どのように」用量調整するべきかわかっていない。
- 1.4 本研究は、CyA・TAC と ITCZ を併用する HSCT 患者を対象に、ITCZ 血中濃度が CyA・TAC 血中濃度へ及ぼす影響を前向きに検証する。ITCZ 経口薬も含めた同様の前向き研究は、国内外で実施されていない。本研究の成果により、ITCZ 併用時の CyA・TAC 至適投与量と用量調整法に関する情報が得られると期待される。これにより、免疫抑制療法の有用性が損なわれない重症真菌感染症治療が可能になると考えられる。

## 2 試験の目的

- 2.1 造血細胞移植後シクロスポリンかタクロリムスとイトラコナゾールを併用する患者を対象に、イトラコナゾールがシクロスポリン・タクロリムスの薬物動態に及ぼす影響を調査し、イトラコナゾール投与時のシクロスポリン・タクロリムス至適投与量とその調整基準を検討する。

## 3 試験の評価項目

- 3.1 主要評価項目 (プライマリーエンドポイント)
  - 3.1.1 ITCZ 投与時の血漿中 CyA・TAC 濃度および**濃度/用量 (C/D)比**
- 3.2 副次的評価項目 (セカンダリーエンドポイント)
  - 3.2.1 血漿中 ITCZ 濃度

- 3.2.2 血漿中 ITCZ 濃度と CyA・TAC 濃度および C/D 比の相関関係
- 3.2.3 ITCZ 投与時の CyA・TAC の至適用量
- 3.2.4 HSCT 患者における ITCZ の薬物動態
- 3.2.5 ITCZ の抗真菌効果

#### 4 試験計画・試験デザイン

##### 4.1 試験

###### 4.1.1 非盲検観察試験

##### 4.2 対象患者(適格基準)

###### 4.2.1 次の患者選択基準及び除外基準を満たす患者を対象とする。

- 4.2.1.1 同種 HSCT 後 CyA または TAC 投与が予定されている 18 歳以上の患者
- 4.2.1.2 ITCZ 投与中または投与が予定されている患者
- 4.2.1.3 研究参加の同意が文書で得られている患者

##### 4.3 除外基準(以下のいずれかを満たす)

- 4.3.1 AST または ALT が施設正常値上限の 5 倍以上の患者
- 4.3.2 総ビリルビン値が 2 mg/dL 以上の患者
- 4.3.3 ITCZ の過敏症既往歴のある患者
- 4.3.4 クレアチニンクリアランスが 30 mL/分未満の患者
- 4.3.5 以下の ITCZ 併用禁忌薬を使用中または使用を予定している患者

| 一般名        | 薬効分類           | 商品名      |
|------------|----------------|----------|
| ピモジド       | 統合失調症・自閉症治療剤   | オーラップ    |
| キニジン       | 抗不整脈剤          | 硫酸キニジン   |
| ベプリジル      | 不整脈・狭心症治療剤     | ベプリコール   |
| トリアゾラム     | 睡眠導入剤          | ハルシオン ほか |
| シンバスタチン    | 高脂血症治療剤        | リポバス     |
| アゼルニジピン    | 持続性 Ca 拮抗剤     | カルブロック   |
| ニソルジピン     | 持効性 Ca 拮抗剤     | バイミカード   |
| エルゴタミン     | 片頭痛治療剤         | カフェルゴット  |
| ジヒドロエルゴタミン | 起立性低血圧・血管性頭痛用剤 | ジヒデルゴット  |
| バルデナフィル    | 勃起不全治療剤        | レビトラ     |
| エプレレノン     | 高血圧治療剤         | セララ      |
| プロナンセリン    | 抗精神病薬          | ロナセン     |
| シルデナフィル    | 肺高血圧症治療剤       | レバチオ     |

###### 4.3.6 担当医が、研究参加に不適切と判断した患者

##### 4.4 試験のアウトライン

4.4.1 ITCZ と CyA・TAC の併用開始 1 日目から 29 日目まで、ITCZ と CyA・TAC の血漿中濃度を測定する。ITCZ 開始日が CyA・TAC 開始日に先行する場合、CyA・TAC 開始日前後で ITCZ の時間曲線下面積(AUC)を測定する。CyA・TAC 開始日が ITCZ 開始日に先行する場合、ITCZ 開始日前の CyA・TAC 血漿中濃度も測定する。

##### 4.5 試験薬の概要

###### 4.5.1 イトラコナゾール内用液剤

製品名: イトリゾール内用液1% (20 ml中にイトラコナゾール 200 mg を含有)

###### 4.5.2 イトラコナゾール注射剤

製品名: イトリゾール注1% (1 アンプル (20 ml) 中にイトラコナゾールを 200 mg 含有)

##### 4.6 試験方法

4.6.1 ITCZ と CyA・TAC の併用開始 1 日目から併用 29 日目までの CyA・TAC の血漿中濃度および C/D 比の推移を記録する。また、ITCZ の血漿中濃度推移から 2 変量の相関関係を求

め、ITCZ 併用時の CyA および TAC の至適用量を検証する。CyA・TAC および ITCZ の採血は原則として以下のスケジュールで行う。ITCZ 注射剤は1時間かけて点滴静注する。

#### 4.6.1.1 【CyA の場合】

午前 8 時前 CyA トラフ採血  
 午前 8 時 CyA 投与(注射の場合は3時間かけて点滴)  
 午前 11 時\* CyA ピーク採血および ITCZ トラフ採血  
 午前 11 時\*の採血後 ITCZ 投与

#### 4.6.1.2 【TAC の場合】

午前 8 時前 TAC トラフ採血  
 午前 8 時 TAC 投与(注射の場合は24時間持続点滴)  
 午前 11 時\* ITCZ トラフ採血  
 午前 11 時\*の採血後 ITCZ 投与

\*CyA・TAC 内服の場合午前 10 時

4.6.2 ITCZ 開始日が CyA・TAC 開始日に先行する場合、CyA・TAC 開始前後で、ITCZ の**時間曲線下面積(AUC)**を測定する。AUC は、ITCZ 投与直前及び投与開始 1・2・4・8・12・24 時間後の ITCZ 血漿中濃度を測定することにより算出する。

4.6.3 CyA・TAC 開始日が ITCZ 開始日に先行する場合、ITCZ 開始日前の CyA・TAC 血漿中濃度を測定する。

4.6.4 イトラコナゾールの血漿中濃度は、HPLC 法により測定する。

#### 4.7 試験期間

ITCZ と CyA・TAC の併用開始 1 日目から 29 日目までを試験対象期間とする。併用前に ITCZ か CyA・TAC の単独投与期間がある場合、その期間も試験期間とする。試験対象期間中に担当医の判断で試験薬投与中止または他剤への切り替えが行われた場合、試験から脱落とする。その場合、切り替え前日までに得られたデータは組み入れ対象とする。

#### 4.8 用法・用量

ITCZ 内用液剤は、原則 200 mg を1日1回空腹時(11 時)に経口投与する。ITCZ 注射剤は、投与開始 2 日間は 200 mg を1日 2 回(1 回 1 時間、11 時・23 時)、3 日目以降は 200 mg を1日1 回(1 回 1 時間、11 時)点滴静注する。

#### 4.9 併用薬及び併用療法

4.9.2 試験期間中、ITCZ 以外の抗真菌薬や ITCZ の併用禁忌薬(4.3.5 参照)が使用された場合はその時点で試験終了とし、前日までに得られたデータを解析対象として組み入れる。

4.9.3 抗細菌薬、G-CSF、 $\gamma$ -グロブリン、副腎皮質ステロイド(全身投与)などの併用は、担当医の判断で適宜行い、併用薬剤、用法・用量、投与期間は調査票に記録する。

4.9.4 試験薬の併用注意薬剤については試験薬の添付文書を参照すること。

#### 4.10 血中濃度測定スケジュール(指定日±2 日は許容範囲とする)。

シクロスポリン・タクロリムス血中濃度測定は、日常診療の範囲内で行う。

|             | 併用<br>3-7 日前 | 併用<br>1 日目 | 併用<br>8 日目 | 併用<br>15 日目 | 併用<br>22 日目 | 併用<br>29 日目 |
|-------------|--------------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|
| ITCZ 測定ポイント | AUC*         | トラフ値       | AUC*       | トラフ値        | トラフ値        | トラフ値        |

|               |                  |              |              |              |              |              |
|---------------|------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| CyA 測定ポイント    | ピーク値**<br>トラフ値** | ピーク値<br>トラフ値 | ピーク値<br>トラフ値 | ピーク値<br>トラフ値 | ピーク値<br>トラフ値 | ピーク値<br>トラフ値 |
| TAC<br>測定ポイント | トラフ値**           | トラフ値         | トラフ値         | トラフ値         | トラフ値         | トラフ値         |

\* ITCZ 開始日が CyA・TAC 開始日に先行する患者

\*\* CyA・TAC 開始日が ITCZ 開始日に先行する患者

## 5 試験スケジュール(指定日±2日は許容範囲とする)

| 項目                 | 併用<br>3-7 日前 | 併用<br>1 日目 | 併用<br>8 日目 | 併用<br>15 日目 | 併用<br>22 日目 | 併用<br>29 日目 |
|--------------------|--------------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|
| 説明と同意              | ◎            |            |            |             |             |             |
| 試験登録               | ◎            |            |            |             |             |             |
| 服薬状況確認             | ◎            | ◎          | ◎          | ◎           | ◎           | ◎           |
| 血圧・体重・体温・全身状態(PS)  | ◎            | ○          | ○          | ○           | ○           | ◎           |
| 臨床検査               | ◎            | ○          | ○          | ○           |             | ○           |
| β-D グルカン・アスペルギルス抗原 | ○            | ○          | ○          | ○           |             | ◎           |
| 自他覚症状              | ◎            | ○          | ○          | ○           | ○           | ○           |
| 有害事象               |              | ◎          | ◎          | ◎           | ◎           | ◎           |

◎=必須項目

○=必要に応じ行う項目

## 6 重篤な有害事象の対応

重篤な有害事象が生じた場合あるいは予測できない新たな有害事象が生じた場合、担当医は直ちに適切な診断と処置を行う。また、研究責任者は院内の規定にしたがい、病院長・臨床研究審査委員会へ報告を行う。臨床研究審査委員会および血液内科での判断にもとづき、その後の試験継続等について決定する。

## 7 インフォームド・コンセントの手順

18歳以上の同種HSCTの実施が決定した時点で主治医は下記の内容を文書にて十分に患者(20歳未満の場合は患者の家族も含む)に説明し、患者の自由意思による同意を取得する。

- ①臨床研究は治療以外に研究を伴うこと
- ②臨床研究の目的
- ③臨床研究の方法
- ④被験者の臨床研究への参加予定期間
- ⑤臨床研究に参加する予定の被験者数
- ⑥予期される臨床上の利益及び危険性又は不便
- ⑦当該疾患に対する他の治療方法の有無及びその治療方法に関して予測される重要な利益及び危険性
- ⑧臨床研究への参加は被験者の自由意思によるもので、臨床研究への参加を随時拒否・撤回できること。また、これによって被験者が不利な扱いを受けないこと
- ⑨臨床研究の継続について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに被験者に伝えられること
- ⑩臨床研究への参加を中止させる場合の条件又は理由
- ⑪被験者の秘密が保全されることを条件に当院臨床研究審査委員会が原医療記録を閲覧できること
- ⑫臨床研究の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること
- ⑬臨床研究に参加した場合の費用と健康被害を受けた場合の治療及び補償
- ⑭他の薬剤に関する事項

- ⑮臨床研究責任医師の氏名・職名・連絡先
- ⑯被験者が守るべき事項
- ⑰当該臨床研究に関する照会連絡先

## 8 試験の中止基準

- 8.1 被験者の同意撤回があった場合
- 8.2 他の抗真菌薬に変更する場合
- 8.3 AST・ALT が施設の正常値上限 5 倍以上、またはビリルビンが 2 mg/dl 以上になった場合
- 8.4 クレアチニンクリアランスが 30 ml/min 以下、または血清クレアチニン値が 2 mg/dl 以上になった場合
- 8.5 その他の有害事象により担当医が投与継続不能と判断した場合
- 8.6 基礎疾患・合併症の悪化により試験薬の投与が困難になった場合
- 8.7 その他、担当医が試験薬の投与継続を不相当と判断した場合

## 9 被験者の登録方法

担当医が試験責任者または分担者に連絡して登録する。免疫抑制剤の選択は担当医の判断に委ねられる。

## 10 試験実施期間

2009 年 7 月 15 日(または臨床試験審査委員会承認後)－2010 年 7 月 31 日(症例登録期間は 2010 年 6 月 30 日まで)

## 11 目標症例数

CyA 群:17 例 TAC 群:6 例

海外の HSCT 患者を対象とした ITCZ 注射製剤の投与が免疫抑制剤の薬物動態に及ぼす影響を検討した結果<sup>5</sup>から、投与前平均トラフ値は CyA:151.18 ng/mL、TAC:10.37 ng/mL、ITCZ 注射製剤投与後の平均トラフ値 CyA:272.18 ng/mL、TAC:18.97 ng/mL から、本研究の対象患者も同程度の差(Δ)が見られると仮定し、検出したい平均値差を CyA:100 ng/mL、TAC:8.0 ng/mL、有意水準 0.05% で、検出力 80% で両側検定を行うとすると、必要な解析可能症例は CyA:14.3 例 TAC:4.2 例、となる。脱落率 10%として、CyA 群:17 例、TAC 群:6 例を目標症例数とした。

## 12 有効性及び安全性の評価

試験期間中の有効性評価は、β-D グルカン・アスペルギルス抗原など血清マーカーを指標にする。臨床の有効性・安全性に関しては、日常臨床の範囲内で観察し記録する。

## 13 解析方法

ITCZ 投与・非投与時の CyA・TAC の血漿中濃度および C/D 比は Shapiro-Wilk 検定により行う。正規分布であることが証明された場合には、対応のある t 検定を用いて評価し、正規分布が否定された場合においてはノンパラメトリック検定法を用いる。

## 14 臨床研究審査委員会への報告義務

14.1 以下の事象が発生した場合に、担当医は速やかに臨床研究審査委員会に報告を行う。

- 14.1.1 重篤な有害事象が発生した場合
- 14.1.2 プロトコルの変更を行う場合
- 14.1.3 終了若しくは中止する場合
- 14.1.4 実施計画書からの逸脱があった場合

## 15 症例報告書(CRF)の取扱

症例報告書(CRF)は試験計画書に則り作成し、薬物血漿中濃度記録用紙から転記を行う。異常値が疑われる場合においては、保存している臨床検体から再測定を行い、加筆・修正可とする。予定試験期間以内に試験薬の投与が中止された場合においても、前日までのデータを解析対象として組み入れることとする。

## 16 記録の保存

記録の保存は以下の要領にて厳格に行う。

| 保存資料     | 保存責任者 | 保存場所            | 保存期間      |
|----------|-------|-----------------|-----------|
| CRF      | 石山謙   | 金沢大学附属病院無菌治療部医局 | 2015年7月まで |
| 薬物濃度記録用紙 | 菅幸生   | 金沢大学臨床薬物情報学研究室  | 2015年7月まで |
| 臨床検体     | 菅幸生   | 金沢大学臨床薬物情報学研究室  | 2015年7月まで |

## 17 健康被害に対する補償・賠償

通常の診療を受けた際に発生した健康被害や医療事故と全く同じ扱いになり、特別な補償は行わない。賠償責任に至った場合には、病院並びに医師個人が加入している医師賠償責任保険の範囲内にて対応する。試験薬は既に厚生労働省より認可を受けており通常の保険診療にて処方が可能であるため、医薬品機構による救済の対象となり得る。

## 18 予測される医療費(被験者の負担)

被験者の負担は従来の HSCT 時と同様の範囲内であり、試験に参加することで費用の負担が増えることはない。

## 19 研究資金

被験者の医療費以外に発生する本研究の費用はすべて、金沢大学臨床薬物情報学研究室および同附属病院血液内科の研究費から拠出される。

## 20 試験実施者及び連絡方法

### 20.1 試験実施者

#### 20.1.4 試験責任者

20.1.4.1 石山 謙

#### 20.1.5 試験担当者

20.1.5.1 菅幸生 高見昭良 山崎宏人 近藤恭夫 奥村廣和

#### 20.1.6 血中濃度測定

20.1.6.1 菅幸生

#### 20.1.7 試験結果総括

20.1.7.1 菅幸生 石山謙

### 20.2 連絡先(研究事務局)

20.2.4 金沢大学附属病院無菌治療部(電話 076-265-2000 内線 3435)

## 21 参考資料、文献リスト

1. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. Clin Infect Dis. 2001;32:358-366.
2. Kume H, Yamazaki T, Abe M, Tanuma H, Okudaira M, Okayasu I. Increase in aspergillosis and severe mycotic infection in patients with leukemia and MDS: comparison of the data from the Annual of the Pathological Autopsy Cases in Japan in 1989, 1993 and 1997. Pathol Int. 2003;53:744-750.



3. Kume H, Yamazaki T, Abe M, Tanuma H, Okudaira M, Okayasu I. [Epidemiology of visceral mycoses in patients with leukemia and MDS – Analysis of the data in annual of pathological autopsy cases in Japan in 1989, 1993, 1997 and 2001]. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi*. 2006;47:15–24.
4. Neofytos D, Horn D, Anaissie E, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis*. 2009;48:265–273.
5. Wingard JR, Leather H. A new era of antifungal therapy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2004;10:73–90.
6. 深在性真菌症のガイドライン作成委員会. 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007: 協和企画; 2007.
7. Leather H, Boyette RM, Tian L, Wingard JR. Pharmacokinetic evaluation of the drug interaction between intravenous itraconazole and intravenous tacrolimus or intravenous cyclosporin A in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12:325–334.
8. Timmers GJ, Kessels LW, Wilhelm AJ, et al. Effects of cyclosporine a on single-dose pharmacokinetics of intravenous itraconazole in patients with hematologic malignancies. *Ther Drug Monit*. 2008;30:301–305.
9. Mori T, Aisa Y, Kato J, Nakamura Y, Ikeda Y, Okamoto S. Drug interaction between oral solution itraconazole and calcineurin inhibitors in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: an association with bioavailability of oral solution itraconazole. *Int J Hematol*. 2009.

金沢大学附属病院

造血幹細胞移植後シクロスポリン・タクロリムス血中濃度に対する  
抗真菌薬イトラコナゾールの影響を検討する臨床試験

---

## 説明文書

第 1.1 版  
2009/06/10

今から、あなたにこの臨床試験の内容について説明させていただきます。この説明文書は、私たちの説明をおぎない、あなたの理解を深めるためのものですのでよく読まれて、試験に参加いただけるかどうかご検討ください。なお、この試験に参加されるかどうかはあなたの自由です。試験に参加した後でも、いつでも自由にやめることができます。もし断ったとしても、あなたのこれからの治療に差し支えることは全くありません。この試験に参加されるかどうかを決めていただくためには、あなたに試験の内容についてできるだけ多く知っていただくことが必要です。説明の中でわかりにくい言葉や疑問、質問がありましたらどんなことでも遠慮なくお尋ねください。

## 臨床試験とは？

病院で患者様が今受けている治療は、現時点で最も良いと科学的に評価されている治療法が中心になっています。

それでは、どうしたら、最も優れた治療法がわかるのでしょうか？ 新しい治療法（手術法、新薬など）が、これまでの治療より優れているかどうかはどうしたらわかるのでしょうか？

そのことを確かめるために行なうのが、「**臨床試験**」です。

「**臨床試験**」とは、試験計画にしたがって患者さんが治療を受け、医師はその治療法が患者さんにどのような効果をもたらすかを検討します。また、臨床試験では患者さんの身に及ぶ危険性も考えられるため、どのような試験についても患者さんを危険性から守るための様々な工夫がされています。

この臨床試験は参加された方の安全や人権を守るために、国が定めた基準に従って行われます。また、当院の臨床研究審査委員会では審査を受け、既に承認されています。なお、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/>

## 内容

|    |                             |    |
|----|-----------------------------|----|
| 1  | 造血幹細胞移植について .....           | 4  |
| 2  | 今回の臨床試験について .....           | 4  |
| 3  | 試験の方法について .....             | 4  |
| 4  | 予想される効果(効き目)と副作用について .....  | 6  |
| 5  | 健康被害が生じた場合の補償について .....     | 7  |
| 6  | 本試験終了後の治療について .....         | 8  |
| 7  | 試験参加に伴う費用負担について .....       | 8  |
| 8  | 記録の閲覧について .....             | 8  |
| 9  | あなたのプライバシー保護について .....      | 8  |
| 10 | 試験への参加の自由と同意撤回の自由について ..... | 8  |
| 11 | 試験中止となる場合の条件又は理由 .....      | 9  |
| 12 | あなたに守っていただきたいことについて .....   | 9  |
| 13 | この試験にかかわる資金について .....       | 9  |
| 14 | 臨床試験に関する窓口 .....            | 9  |
|    | 同意文書 .....                  | 11 |

## 1 造血幹細胞移植について

同種造血幹細胞移植は、再生不良性貧血などの難治性造血障害、急性白血病などの血液細胞の悪性腫瘍に対する根治を目指した治療法の一つです。これは前処置として、抗腫瘍剤、全身への放射線療法で病的な血液細胞や、免疫担当細胞を減少させた後に、他人から採取した造血幹細胞を移植し生着させることで、抗腫瘍効果を得つつ血液細胞の機能を回復させる治療法です。

## 2 今回の臨床試験について

あなたに移植された造血幹細胞は、免疫機能を発揮しあなたの体に対して拒絶反応をおこします。そのことにより、移植された造血幹細胞が生着できなくなってしまうので、移植を行う前日から免疫抑制剤（シクロスポリンまたはタクロリムス）を投与します。また、造血幹細胞移植の前処置終了後は感染から身体を守る白血球がほとんどゼロになるために、細菌、真菌（カビ）、ウイルスなどによる感染症がおりやすく、それに対する対策がとても重要です。特に真菌感染症は、診断・治療に苦慮することが多く、真菌感染症をいかに管理するかが造血幹細胞移植を成功させる上で大変重要となります。しかし、真菌感染症に最もよく用いられるアゾール系抗真菌薬は、シクロスポリンやタクロリムスの血中濃度を変動させてしまうことが知られています。

今回の臨床試験は、真菌感染症の治療薬であるイトラコナゾールを投与されている場合に、シクロスポリンまたはタクロリムスの血中濃度にどの程度影響を与え、どうすればうまく調整することができるかを確かめるものです。

## 3 試験の方法について

### 1) 試験の対象

2009年7月から2010年6月までの間に造血幹細胞移植を予定され、本試験参加への同意をいただいた18歳以上の患者さん23名を対象とします。

### 2) 試験スケジュール

#### (1) 観察項目

下記の通り、日常診療の範囲内で診察や検査を実施します。これらは予定より2日間前後することがあります。

| 項目              | 併用<br>3-7 日前 | 併用<br>1 日目 | 併用<br>8 日目 | 併用<br>15 日目 | 併用<br>22 日目 | 併用<br>29 日目 |
|-----------------|--------------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|
| 説明と同意           | ◎            |            |            |             |             |             |
| 試験登録            | ◎            |            |            |             |             |             |
| 服薬状況確認          | ◎            | ◎          | ◎          | ◎           | ◎           | ◎           |
| 血圧・体重・体温・全身状態評価 | ◎            | ○          | ○          | ○           | ○           | ◎           |
| 臨床検査            | ◎            | ○          | ○          | ○           |             | ○           |

|          |   |   |   |   |   |   |
|----------|---|---|---|---|---|---|
| 真菌関連血液検査 | ○ | ○ | ○ | ○ |   | ◎ |
| 自他覚症状評価  | ◎ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 副作用の評価   |   | ◎ | ◎ | ◎ | ◎ | ◎ |

◎=必須項目

○=必要に応じ行う項目

(2) 血中濃度測定

シクロスポリンまたはタクロリムスの血中濃度・イトラコナゾールの血中濃度を、以下のスケジュールで測定します。シクロスポリン・タクロリムスに関して、本臨床試験のために測定回数を増やすことはありません。日常診療の範囲内で行います。

【血中濃度測定スケジュール】（予定より 2 日間前後することがあります。）

| 項目                           | 併用<br>3-7 日前 | 併用<br>1 日目 | 併用<br>8 日目 | 併用<br>15 日目 | 併用<br>22 日目 | 併用<br>29 日目 |
|------------------------------|--------------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|
| 必要な採血量*                      | 4-5 mL***    | 4-5 mL     | 4-5 mL***  | 4-5 mL      | 4-5 mL      | 4-5 mL      |
| シクロスポリン・<br>タクロリムス<br>血中濃度測定 | ○**          | ○          | ○          | ○           | ○           | ○           |
| イトラコナゾール<br>血中濃度測定           | ○***         | ○          | ○***       | ○           | ○           | ○           |

① \* 採血量について

シクロスポリン・タクロリムスの血中濃度測定には各々 1 回 1 mL の採血が必要です。

イトラコナゾール血中濃度測定には 1 回約 3 mL の採血が必要です。

シクロスポリンは原則 1 日 2 回血中濃度測定が必要なため、1 日 2 回採血します。

シクロスポリン注射薬の場合は 8 時前と 11 時、内服薬の場合は 8 時前と 10 時に採血します。2 回目の採血では、イトラコナゾール血中濃度測定用採血も一緒に行います。1 日の採血量は約 5 mL です。

タクロリムス血中濃度測定用の採血は 1 日 1 回 8 時前に行います。11 時(タクロリムス経口薬使用中の場合は 10 時)にイトラコナゾール血中濃度測定用の採血を行います。1 日の採血量は約 4 mL です。

② \*\* 併用日目のシクロスポリン・タクロリムス血中濃度測定について

シクロスポリンまたはタクロリムスが併用日前に開始されていない場合は、行いません。

③ \*\*\*イトラコナゾールの連続測定について

イトラコナゾール開始日が、シクロスポリン・タクロリムス開始日より前の場合、併用前と併用 8 日目に、イトラコナゾールの血中濃度を続けて 7 回(イトラコナゾール投与直前と投与開始 1・2・4・8・12・24 時間後)測定させていただくことがあります。その場合、1 日の採血量は 22-23 mL です。

(3) 試験で使用させていただいた検体について

今回の試験で使用させていただいた検体は、イトラコナゾール、シクロスポリンまたはタクロリムスの血中濃度を測定後、異常値が疑われる場合の再測定のために、試験期間終了後 90 日間は金沢大学附属病院薬剤部にて凍結保存させていただき、それ以後すべて廃棄します。この試験以外の目的で使用されることはありません。

4 予想される効果(効き目)と副作用について

1) 効果について

- (1) イトラコナゾールとシクロスポリンまたはタクロリムスを併用することにより、シクロスポリンまたはタクロリムスの血中濃度が上昇し、より少ない投与量で生着に必要とされる免疫抑制効果が得られる可能性があります。また、イトラコナゾールは移植後の真菌感染症で最も問題になる、アスペルギルス感染症に対しても効果が認められていますので、造血幹細胞移植後の合併症としておこる感染症をより高い確率で管理できることが期待できます。
- (2) ※試験期間中は、採血した検体で真菌関連検査(β-Dグルカンテスト及びアスペルギルス抗原テスト)を行い、真菌感染の有無を確認します。

2) 副作用について

- (1) シクロスポリンまたはタクロリムスの血中濃度が上昇することにより、両剤の副作用が現れやすくなることが予想されます。ただし当院では、以前より移植後のこれらの免疫抑制剤の血中濃度を院内で頻回に測定しており、本試験でも採血検査の結果によって迅速に適切な血中濃度に調整いたしますので、危険を回避することが可能です。また、併用することにより体内動態の変動を来す可能性が考えられるその他の薬剤については、併用禁忌薬として試験計画書に明記し、使用を中止していただくか、この試験の対象から除外させていただきます。
- (2) 造血幹細胞移植時におけるシクロスポリンの主な副作用は 発売後の調査において 218 例中、腎障害が 54 件 (24.8%)、多毛が 47 件 (21.6%)、高血圧が 9 件 (4.1%)、手足のふるえが 9 件 (4.1%) に認められています。重大な副作用としてはショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明)、腎障害(5%)

- (3) 造血幹細胞移植時におけるタクロリムスの主な副作用は発売後の調査において 190 例中、おう吐 31 件 (16.3%)、頭痛 22 件 (11.6%)、手足のふるえ 18 件 (9.5%)、ほてり 18 件 (9.5%)、胸痛 11 件 (5.8%)、腹部膨満感 8 件 (4.2%) に認められています。重大な副作用としては、ショック (0.1%未満)、急性腎不全 (0.1-5%未満)、ネフローゼ症候群 (0.1%未満)、心筋障害 (心機能低下など)、心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留 (各 0.1-5%未満)、中枢神経系障害 (意識障害、錯乱、言語障害など) (0.1-5%未満)、脳血管障害 (0.1-5%未満)、血栓性微小血管障害 (血管が障害されたり、血が固まりやすくなる) (0.1-5%未満)、汎血球減少症、血小板減少性紫斑病 (各 0.1-5%未満)、イレウス (0.1-5%未満)、皮膚粘膜眼症候群 (頻度不明)、呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群 (各 0.1-5%未満)、感染症 (15%以上)、リンパ腫等の悪性腫瘍 (0.1-5%未満)、膵炎 (0.1-5%未満)、糖尿病及び糖尿病の悪化 (0.1-5%未満)、高血糖 (15%以上) が報告されています。
- (4) 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。

## 5. 健康被害が生じた場合の補償について

この試験は、これまでの研究・試験結果に基づいて科学的に計画され、慎重に行われます。また、使用される薬剤は、造血幹細胞移植後の管理に標準的に用いられる薬剤です。本臨床試験実施により移植後管理がより適切に行うことができるようになり、移植の成功率が向上するなどの効果が期待できると考えています。

この臨床試験に副作用が出現する可能性があることは前にも述べました。副作用の予防と発見には細心の注意を払う努力をいたしますが、副作用の出現を 100% 予防することは不可能です。副作用に対する治療を早期に開始できるよう、少しでも異常な症状が現れたときはすぐにお知らせ下さい。

今回の試験は、保険で認められている薬剤と投与量で行われます。したがって、適正な使用において発生した副作用 (入院を必要とする程度、障害、死亡) は、「医薬品医療機器総合機構」に補償の申請ができます。

補償の申請はご自身で行う事になります。詳しくは「医薬品副作用被害救済制度」



のホームページをご参照いただくか、「医薬品医療機器総合機構」にお問い合わせください。

ホームページ：<http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai.html>

TEL：0120-149-931（9時～17時30分）祝日、年末年始を除く

また、対象除外医薬品一覧については、  
<http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai/help/taisyou.html>をご参照ください。

## 6. 本試験終了後の治療について

本試験は通常の造血幹細胞移植時、またはその合併症治療に用いられる薬剤が使用されており、かつ現在あなたが受けることができる最善の医療です。よって今回の試験期間が終了した後でも、処方される薬剤は原則継続されます。ただし、試験終了後に副作用などにより、薬剤の変更が望ましいと担当医が判断した場合においては変更されることがあります。

## 7. 試験参加に伴う費用負担について

今回の試験に参加いただくことにより、通常診療を超える費用負担はありません。使用する薬剤は、投与量も含め保険診療で認められているものです。シクロスポリン・タクロリムス・イトラコナゾールの血中濃度測定はすべて金沢大学内で行われます。シクロスポリン・タクロリムスの血中濃度測定は、保険診療で認められる範囲内で行われます。イトラコナゾールの血中濃度測定は保険診療上認められていませんので、これにかかわる費用は、金沢大学臨床薬物情報学研究室・同附属病院血液内科の研究費で負担します。

## 8. 記録の閲覧について

あなたの希望により、他の患者さまの個人情報保護などに差し障りのない範囲内で、この試験の計画や方法についての資料を見ることができます。

## 9. あなたのプライバシー保護について

この試験で得られた結果は学会や医学雑誌等に発表されることがあります。このような場合、あなたの個人情報などプライバシーに関するものが公表されることは一切ありません。

また、この試験が適正に行われているかどうかを確認するために、臨床研究審査委員会の関係者が、あなたの診療に関する記録（他科分や試験参加以前の期間も含みます）を閲覧することがあります。このような場合でも、これらの関係者には守秘義務が課せられていますので、あなたのプライバシーにかかわる情報は守られます。

## 10. 試験への参加の自由と同意撤回の自由について

この試験に参加するかどうかについては、よくお考えいただき、あなた自身の自由な意思でお決めください。また、試験に参加することに同意された後、もしくは試験が始まった後でもいつでも同意を取り下げることができます。もし、お断りになって

も、あなたのこれからの治療に差し支えることは一切ありません。

#### 11. 試験中止となる場合の条件又は理由

- 1) あなたが試験の中止を希望した場合あるいは同意の撤回をした場合
- 2) 担当医師が試験の継続が不相当であると判断した場合
- 3) イトラコナゾールから他の抗真菌薬に変更する場合
- 4) 肝機能検査値の異常（AST・ALTが施設の正常値上限 5 倍以上、ビリルビンが 2mg/dl 以上）が認められた場合
- 5) 腎機能検査値の異常（クレアチニンクリアランスが 30ml/min以下または、血清クレアチニン値が 2mg/dl 以上）が認められた場合
- 6) 基礎疾患・合併症の悪化により試験薬の投与が困難になった場合

#### 12. あなたに守っていただきたいことについて

この試験に参加していただける場合は、次のことをお守りください。

- 1) 試験に参加している間は、私たちの指示に従い、必ず診察、検査、投薬等を受けてください。
- 2) 他の薬との組み合わせで薬の作用が強まったり弱まったりすることがありますので、普段服用している薬や、他の病院から出された薬がある場合には、参加される前に必ず私たちに伝えてください。

#### 13. この試験にかかわる資金について

この試験は、企業や外部団体からの資金提供により行われるものではなく、当院薬剤部および血液内科の研究費にて実施します。したがって、この試験の実施や報告の際に、金銭的利益やそれ以外の個人的な利益は一切発生しません。

#### 14. 臨床試験に関する窓口

この臨床試験ならびに治療の内容について、わからない言葉や、疑問、質問、更に詳細な情報を知りたいなどの希望がありましたら、遠慮なくいつでもお尋ねください。試験が始まった後でも、わからないことや心配なことがありましたら、いつでも遠慮なく私たちにご連絡ください。

金沢大学附属病院 血液内科

試験責任医師： 石山 謙 職名：助教

あなたの担当医師： \_\_\_\_\_

電話：076-265-2000（代表）

以上、この臨床試験の内容について十分ご理解いただいたうえで、ご参加いただける場合は、最終ページの同意文書に同意年月日の記載と署名をしてご提出ください。

ご署名いただきました同意文書は、あなたと病院がそれぞれ保管することになります。  
この説明文書と同意文書（患者さん控え）を大切に保管しておいてください。

## 同意文書

金沢大学附属病院  
診療科：血液内科  
責任医師名：石山 謙 殿

私は、「造血幹細胞移植患者における免疫抑制剤（シクロスポリン、タクロリムス）血中濃度に対する抗真菌薬イトラコナゾールの影響を検討する臨床試験」の臨床試験に参加するにあたり、説明文書を受け取り、以下の内容について説明を受けました。本試験の内容（目的と方法など）を十分に理解しましたので、今回の試験に参加することについて私の自由意思にもとづいて同意いたします。説明文書と同意書の写しを受け取りました。

- 目的と方法
- 他の治療方法
- 試験に参加することによって得られると予想される利益と不利益
- いつでも自分の意思により中止できること、中止後も必要かつ可能な治療行為が行われ、病院および試験担当医師からなんら不利益を受けないこと
- 個人のプライバシーが守られること
- 健康被害時の補償に関すること
- 今回の試験についての相談・問い合わせ窓口
- 試験において守らなければならないこと

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： \_\_\_\_\_

## 同意文書

金沢大学附属病院

診療科：血液内科

責任医師名：石山 謙 殿

私は、「造血幹細胞移植患者における免疫抑制剤（シクロスポリン、タクロリムス）血中濃度に対する抗真菌薬イトラコナゾールの影響を検討する臨床試験」の臨床試験に参加するにあたり、説明文書を受け取り、以下の内容について説明を受けました。本試験の内容（目的と方法など）を十分に理解しましたので、今回の試験に参加することについて私の自由意思にもとづいて同意いたします。説明文書と同意書の写しを受け取りました。

- 目的と方法
- 他の治療方法
- 試験に参加することによって得られると予想される利益と不利益
- いつでも自分の意思により中止できること、中止後も必要かつ可能な治療行為が行われ、病院および試験担当医師からなんら不利益を受けないこと
- 個人のプライバシーが守られること
- 健康被害時の補償に関すること
- 今回の試験についての相談・問い合わせ窓口
- 試験において守らなければならないこと

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： \_\_\_\_\_