

Genotype1 型 C 型慢性肝疾患に対するパリタプレビル・オムビタスビ
ル療法の治療効果ならびに安全性についての検討

大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学

版 数：

第 1 版作成年月日：2015 年 10 月 15 日

第 2 版作成年月日：2020 年 10 月 16 日

第 3 版作成年月日：2021 年 4 月 19 日

第 4 版作成年月日：2023 年 1 月 5 日

第 5 版作成年月日：2025 年 9 月 2 日

目次

1. 背景および研究の意義
2. 研究の目的
3. 評価項目
4. 対象患者
 - 4.1 選択基準
 - 4.2 除外基準
5. 研究デザイン
6. 被験者の登録
7. 用法・用量
8. 併用禁止薬、併用注意薬
9. 観測変数と研究スケジュール
10. 目標症例数
11. 実施予定期間
12. 評価方法
13. 統計解析
 - 13.1 用いられる有意水準
 - 13.2 解析対象集団
 - 13.3 解析方法
14. インフォームド・コンセントの手順
15. 被験者に対する既知および可能性のある危険と利益
16. 有害事象の報告
 - 16.1 重篤な有害事象の報告手順
 - 16.2 研究代表者 / 研究事務局の責務
17. 臨床研究審査委員会への報告義務
18. 健康被害に対する補償
19. 予測される医療費
20. 被験者に対する金銭の支払い、医療費の補助
21. 被験者のプライバシーの保護
22. 記録の保存
23. 研究資金及び利益相反
24. 研究組織
25. 研究に関する情報公開の方法
26. 引用文献
27. 添付資料

1. 背景および研究の意義

日本における C 型慢性肝疾患患者は全人口の 1.5%前後とされ、自然経過において 20～30 年の後、肝硬変や肝癌といった致命的な病態に至ることが知られている。病態の進展を抑止するためには、抗ウイルス療法による HCV 排除によって、慢性肝炎から肝硬変への進展を抑止することが必要である。C 型慢性肝疾患患者への HCV 排除を目指した抗ウイルス治療として、HCV 複製を選択的に阻害する HCV 選択的抗ウイルス剤（direct acting anti-virals: DAAs）が開発され、ペグインターフェロン・リバビリンとの併用もしくは複数の DAAs の併用療法が使用可能である。HCV 遺伝子型 1 型 C 型慢性肝疾患患者に対する DAAs 併用療法では、まず NS3/4A プロテアーゼ阻害剤と NS5A 阻害剤を併用するアスナプレビル・ダクラタスビル療法（24 週間投与）が使用可能となった。同療法の第Ⅲ相試験では、未治療例で 89%、前治療再燃例で 95%、前治療無効例で 80.5%、インターフェロン不耐容例/不適格例で 87.4%の HCV 排除率が示されたが、治療期間が 24 週間であること、副作用として肝機能異常を認めることなどが問題であった。次に、NS5A 阻害剤と NS5B ポリメラーゼ阻害剤を併用するレジパスビル・ソホスブビル併用療法（12 週間投与）が使用可能となり、同療法の第Ⅲ相臨床試験では、未治療例、既治療例ともに全例で HCV 排除が得られ、重篤な副作用も認めなかったが、腎排泄の薬剤であり、腎機能低下患者は適応外であることが問題であった。2015 年 9 月、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤と NS5A 阻害剤を併用するパリタプレビル・オムビタスビル併用療法が一般臨床で使用可能となった。同療法の第Ⅲ相試験では、非肝硬変の未治療例、既治療例でいずれも 96%、代償性肝硬変で 90%の HCV 排除率が示され、重篤な副作用は認めなかった（Kumada H et al. *Hepatology*. 2015 Oct;62(4):1037-46.）。また、肝排泄の薬剤であり、腎機能低下患者に対しても使用可能である。しかし、現時点においては、パリタプレビル・オムビタスビル併用療法非著効例の臨床的特徴、ウイルス学的特徴について、詳細な検討がなされていない。よって、多数例での検討により、パリタプレビル・オムビタスビル併用療法非著効例の特徴を明らかにする必要がある。

また、DAAs は、強い抗ウイルス活性を有する一方、単独治療では薬剤に対する耐性変異ウイルスが出現する。HCV キャリアのなかで、HCV は様々な変異を有した異なるクローンの集合体（quasispecies）から構成されているが、個々の症例におけるクローンの違いや頻度が、DAA 治療における治療反応性に大きな影響を及ぼす可能性がある。また、薬剤耐性変異ウイルスは、DAA 治療により発現する場合と、DAA 治療で野生株が排除されることにより治療前から潜在した variant が選択的に増殖する場合がある。いずれにしても、DAA 治療においては、薬剤に対する耐性変異ウイルスの評価が不可欠である。

従来のインターフェロン単独治療では HCV 排除率が約 50%、ペグインターフェロン・リバビリン併用療法では HCV 排除率が約 80%であり、HCV 排除が得られた症例においては、治療後の肝発癌が著明に抑制されることが明らかにされている。DAAs 併用療法による短期治療効果としての HCV 排除率は高く、殆どの HCV 遺伝子型 1 型 C 型肝炎患者の HCV

排除が可能となると予想される。しかし、従来のインターフェロン単独治療や、ペグインターフェロン・リバビリン併用療法の発癌抑制効果が同様に認められるか否かは明らかでない。よって、多数例での検討により、DAAs 併用療法の発癌抑制効果ならびに、HCV 排除例における発癌例の特徴を明らかにすることが課題である。

今回、パリタプレビル・オムビタスビル療法の治療効果に関与する因子、耐性変異ウイルスの解析、肝発癌抑制効果を明らかにすることを目的として、大阪大学を含む関連施設において、パリタプレビル・オムビタスビル療法が施行される患者群の治療経過、治療効果、発癌状況などを前向きに検討する。また同療法における治療効果関連因子を検討する。これにより、個々の症例に最適な治療法の選択が可能となる。また、同療法後の肝発癌症例の特徴を検討する。これにより、発癌高危険群に対しては、厳重なサーベイランスにより早期の段階で肝発癌を診断し、治療につなげることが可能となる。

2. 研究の目的

HCV 遺伝子型 1 型の C 型慢性肝疾患患者に対するパリタプレビル・オムビタスビル療法の治療効果に関与する因子、ならびに耐性ウイルス変異出現状況、肝発癌抑制効果を明らかにする。

3. 評価項目

1) 主要評価項目

- ・ ウイルス学的著効率（治療終了後 24 週時 HCV-RNA 陰性）
- ・ ウイルス学的著効に寄与する因子
- ・ 耐性変異ウイルスの解析
- ・ 累積肝発癌率
- ・ 肝発癌に関与する因子

2) 副次評価項目

安全性：有害事象および副作用の発現数とその割合を算出する

4. 対象患者

以下の適応基準を満たし、除外基準に抵触しない C 型慢性肝疾患患者で、パリタプレビル・オムビタスビル療法が施行される患者を対象とする。

4.1 選択基準

- 1) 年齢 20 歳以上
- 2) セログループ 1（ジェノタイプ 1）の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変の患者
- 3) 研究責任（分担）医師がパリタプレビル・オムビタスビル治療に適格と認めた者

(設定根拠)

- 1) 臨床研究への参加は被験者本人が自由意思により決定することが望ましく、20 歳以上の成人を対象とした。

4.2 除外基準

- 1) アゼルニジピン、トリアゾラム、ミダゾラム、プロナンセリン、ピモジド、エルゴタミン酒石酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、エルゴメトリンマレイン酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、シルデナフィルクエン酸塩（レバチオ）、タダラフィル（アドシルカ）、リバーロキサバン、バルデナフィル塩酸塩水和物、リオシグアト、シンバスタチン、アトルバスタチンカルシウム水和物、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、リファンピシン、エファビレンツ、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品、エチニルエストラジオール含有製剤を投与中の患者
- 2) 研究責任（分担）医師が不適と認めた者

(設定根拠)

- 1) パリタプレビル・オムビタスビル配合錠の投与禁忌症例を除外する。

5. 研究デザイン

デザイン名： 多施設共同、オープンラベル

本研究の参加に文書による同意が得られた患者を対象に、保険診療内の通常診療であるパリタプレビル・オムビタスビル療法を行う。

【本研究のアウトライン】

パリタプレビル・オムビタスビル・リトナビル配合錠（150mg/25mg/100mg fixed-dose combination 1 日 1 回朝）を計 12 週間投与する（用量、用法は、7. 用量・用法に記載）。

6. 被験者の登録

本研究では被験者の登録は中央登録方式にて行う。被験者の登録は以下の手順に従う。同意が得られた被験者について、エントリー基準に合致していることを確認後、登録用紙に必要事項を記入し、登録センターへ被験者を登録する。被験者登録の完了をもって、治療を開始する。

登録センター： 大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学

〒565-0871 吹田市山田丘 2-2

FAX : 06-6879-3629、TEL : 06-6879-3621

7. 用法・用量

パリタプレビル・オムビタスビル療法は、添付文書に定められた用法・用量に従う。
薬剤の中止基準については、添付文書に従うものとする。

パリタプレビル・オムビタスビル合剤

パリタプレビル・オムビタスビル・リトナビル配合錠（150mg/25mg/100mg fixed-dose combination）を1日1回経口投与し、投与期間は12週間とする。

・ウイルス学的中止基準：

連続して2回 HCV-RNA が検出されなかった後、HCV-RNA が検出された場合
HCV RNA 量が最低値より $1\log_{10}$ 以上増加した場合
投与開始後8週以降に HCV-RNA が検出された場合

8. 併用禁止薬、併用注意薬

併用禁忌：

アゼルニジピン、トリアゾラム、ミダゾラム、ブロナンセリン、ピモジド、エルゴタミン酒石酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、エルゴメトリンマレイン酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、シルデナフィルクエン酸塩（レバチオ）、タダラフィル（アドシルカ）、リバーロキサバン、バルデナフィル塩酸塩水和物、リオシグアト、シンバスタチン、アトルバスタチンカルシウム水和物、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、リファンピシン、エファビレンツ、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品、エチニルエストラジオール含有製剤併用注意：

Ca 拮抗剤（アゼルニジピンを除く）、フロセミド、シルデナフィルクエン酸、タダラフィル、エレトリプラン臭化水素酸塩、ロスバスタチンカルシウム、プラバスタチンナトリウム、ピタバスタチンカルシウム、フルバスタチンナトリウム、オメプラゾール、アルプラゾラム、ジアゼパム、クロラゼパム酸二カリウム、クエチアピンフマル酸塩、アミオダロン塩酸塩、ベプリジル塩酸塩水和物、キニジン硫酸塩水和物、プロパフェノン塩酸塩、ジゴキシン、フルチカゾンプロピオン酸エステル、サルメテロールキシナホ酸塩、アゾール系抗真菌薬（ケトコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール）、シクロスポリン、タクロリムス水和物、ダルナビルエタノール付加物、ダルナビルエタノール付加物／リトナビル、アタザナビル硫酸塩、アタザナビル硫酸塩／リトナビル、リトナビル含有製品、リルピビルリン塩酸塩、リファブチン

9. 観測変数と研究スケジュール

1) 患者背景

生年月日、性別、身長、体重、既往歴、合併症、輸血歴、飲酒歴、抗ウイルス療法の既

往、前治療効果、肝癌治療歴の有無を治療開始前に調査する。

2) 投与薬の投与状況

各薬剤の処方日、用量、服薬状況について治療開始から終了まで追跡する。

3) 有害事象の発生状況

有害事象の発生状況について治療開始から終了まで追跡する。

4) 肝癌の発生状況

治療開始前に画像検査を施行し、肝癌の有無について診断する。

治療開始後 3～6 か月毎に画像検査を施行し、肝癌の有無について診断する。

5) 臨床検査

I. 血液検査

① 治療開始日（治療開始前）

末梢血血液検査（白血球、白血球分画、赤血球、ヘモグロビン、血小板）、止血能検査（PT）、血液生化学的検査（アルブミン、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、 γ -GTP、AFP、PIVKA-II、クレアチニン、eGFR、CRP、TG、T.Chol、LDL-C、FBS、HbA1c、抗核抗体、IgG）、ウイルス学的検査（HCV-RNA 量、HBs-Ag、HBc-Ab）、肝線維化マーカー検査（ヒアルロン酸、4 型コラーゲン 7S、P-III-P）を行う。HCV NS5A 領域 L31/Y93 変異を測定する。可能であれば、IL28B 遺伝子多型（ヒトゲノム研究：C 型慢性肝炎患者に対する抗ウイルス療法における宿主遺伝子多型の関与の研究に参加している施設で測定）、HCV core 領域、ISDR 領域の変異、肝線維化マーカー M2BPGi を測定する（費用は研究費で負担）。

② 治療開始後

治療開始後 2 日、1 週、2 週から 12 週まで 2 週毎に末梢血血液検査（白血球、白血球分画、赤血球、ヘモグロビン、血小板）、血液生化学的検査（総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、eGFR、CRP）およびウイルス学的検査（HCV-RNA）を行う。

③ 治療終了時、治療終了後 4 週、12 週、24 週時

末梢血血液検査（白血球、白血球分画、赤血球、ヘモグロビン、血小板）、血液生化学的検査（総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、AFP、PIVKA-II、クレアチニン、eGFR、CRP）、ウイルス学的検査（HCV-RNA 量）を行う。止血能検査（PT）、血液生化学的検査（アルブミン、FBS、HbA1c、AFP、PIVKA-II）、肝線維化マーカー検査（ヒアルロン酸、4 型コラーゲン 7S、P-III-P）は治療終了時、治療終了 24 週時に行う。 γ -GTP、TG、LDL-C は治療終了 24 週時に行う。

④ 治療終了後 1 年時、以降 6 ヲ月毎

	治療開始前	治療開始日	治療開始後								治療終了後			
			2 日	1 週	2 週	4 週	6 週	8 週	10 週	12 週 ・ 終了時	4 週 時	12 週 時	24 週 時	1 年時 以降 6 ヶ月毎

患者背景		●												
白血球、白血球分画、赤血球、 ヘモグロビン、血小板		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
PT		●								●			●	●
T.Bil、AST、ALT		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
D.Bil、クレアチニン、eGFR、CRP		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
HCV-RNA		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
アルブミン、FBS、HbA1c		●								●			●	●
γ GTP、TG、LDL-C		●											●	○
T.Cho、抗核抗体、IgG		●												
ヒアルロン酸、4 型コラーゲン 7S、P-Ⅲ-P		●								●			●	●
M2BPGi		○								○			○	○
AFP、PIVKA-Ⅱ		●								●			●	●
HBs-Ag、HBc-Ab		●												
IL28B 遺伝子多型		△												
HCV NS5A 領域変異	●													
HCV core 領域変異、ISDR 変異	○													
肝組織検査 *	●													
肝癌画像検査	●									●			●	●
肝硬度測定	○									○			○	○
血清保存		●	●	●	●	●				●	●	●	●	●
有害事象			●	●	●	●	●	●	●	●				
投与薬投与状況			●	●	●	●	●	●	●	●				

●：必須

○：可能であれば測定

△：ヒトゲノム研究（C 型慢性肝炎患者に対する抗ウイルス療法における宿主遺伝子多型の関与の研究）に参加して頂ける方で測定

*：肝生検の可否については主治医の判断に任せ、未施行例も本研究に参加可能とする

6) 有害事象

①有害事象の定義

有害事象とは、自主臨床研究の開始後に研究対象者に生じたあらゆる好ましくない若しくは意図しない徴候（臨床検査値の異常変動も含む）、症状、または病気のことであり、必ずしも当該研究との因果関係の有無は問わない。自主臨床研究実施中に既存の疾患、症状、徴候（併存症などを指し、原病は含まない）が増悪した場合も含む。

②重篤な有害事象の定義

重篤な有害事象とは、有害事象のうち以下のものを言う。

- a. 死に至るもの
- b. 生命を脅かすもの
- c. 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの
- d. 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- e. 先天異常を来すもの
- f. その他、研究責任者又は研究分担者により、医学的に重大な為、重篤な有害事象と判断されたもの

7) 血清保存

治療開始前、ならびに治療開始後 2 日、1 週、2 週、4 週、12 週、治療終了時、治療終了後 12 週、24 週時、1 年時、以降 6 か月毎に通常の検査とは別に 10ml 程度の採血を行う。治療無効症例では、HCV-RNA 再上昇時ならびに治療終了後 24 週、48 週、72 週、96 週時に、通常の検査とは別に 10ml 程度の採血を行う。その血清を保存のうえ、パリタプレビルやオムビタスビル耐性変異ウイルスの検査を行う（費用は研究費で負担）。耐性ウイルス検査を行わなかった血清や、耐性ウイルス検査後の残血清は、二次利用の同意が得られた場合に保存する。また保存血清を用いて新たな研究を行う必要性が生じた際には、改めて本大学医学部附属病院における倫理審査委員会の審査の後、当病院長の承諾許可を得た上で研究に供する。患者の再同意の必要性については当倫理審査委員会の指示に従うものとする。保存血清は大阪大学消化器内科で保存する。

10. 目標症例数

予定症例数：（多施設） 2000 例

予定症例数の設定根拠：

パリタプレビル・オムビタスビル療法を行う予定の患者が各施設で 50 例と予想し、多施設共同研究での予定症例数 2000 例とした。

11. 実施予定期間

2030 年 12 月 31 日までを予定。

12. 評価方法

「2. 研究の目的」の項に記載した内容を検討するため、「3. 評価項目」の項に記載した主要評価項目、副次評価項目を検討する。

13. 統計解析

13.1 用いられる有意水準

有効性および安全性：両側検定を用い、有意水準は 0.05 とする。

13.2 解析対象集団

有効性の主たる解析対象集団は Full Analysis Set (FAS)とする。FAS とは本研究に登録され、投与群を割り付けられた集団と定義する。副次的に Per Protocol Set (PPS)での解析も行う。PPS は、研究計画書の規定において選択・除外基準、併用禁止薬違反など重大な違反があった症例を FAS から除いた集団と定義する。

安全性の解析対象集団は、プロトコール通りに治療を開始し、パリタプレビル・オムビタスビル療法の一部が施行された集団とする。

13.3 解析方法

1) 患者背景

各項目について投与群ごとの頻度分布および要約統計量（平均、標準偏差、最小値、最大値、中央値）を算出し、比較可能性を検討する。検定はデータの特性に依じて、student-t 検定、Mann-Whitney U 検定、Chi-square 検定、Fisher 検定、Mantel-Haenszel 検定、ANOVA、Logistic 回帰解析などを用いる。

2) 有効性

① 主要項目に対する解析

著効に寄与する因子について、背景因子、薬剤投与量などを共変量として、Mann-Whitney U 検定、Chi-square 検定、Fisher 検定、Mantel-Haenszel 検定、ANOVA、Logistic 回帰解析を用いて検討する。

累積発癌率を Kaplan-Meier 法を用いて算出する。

肝発癌に関与する因子について、背景因子、治療効果などを共変量として、Log-rank 検定、Cox 回帰解析などを用いて検討する。

パリタプレビル・オムビタスビル療法後の肝発癌率を、既に得られているペグインターフェロン/リバビリン併用療法後の肝発癌率（ペグインターフェロン・リバビリン併用療法後の

予後についての検討（受付番号：16016）と、propensity score を用いて比較検討する。

耐性変異ウイルスは、direct sequence 法ならびに ultra-deep sequence 法を用いて解析する。

② 副次項目に対する解析

各群での有害事象および副作用の発現数とその割合を算出する。

③ サブグループ解析

人口統計学的変数および患者特性において投与群間で偏りが認められた項目、および評価に影響を及ぼすと考えられる項目について、主要評価項目に対するサブグループ解析を行う。

14. インフォームド・コンセントの手順

研究責任者は、被験者から研究の同意を得るために用いる同意文書およびその他の説明文書を作成し、必要な場合にはこれを改訂するものとする。作成または改訂された当該文書は、あらかじめ倫理審査委員会の承認に基づく病院長の決定が得られていなければならない。

研究責任者または研究分担者は、被験者の登録に先立ち、対象となる被験者本人に下記項目の内容について定める同意説明文書を手渡し、十分に説明し、被験者が内容をよく理解したことを確認した上で、本研究への参加について被験者本人の自由意思による同意を文書にて得ることとする。

- ① 研究の名称及び当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けていること
- ② 研究機関の名称及び研究責任者の氏名
- ③ 研究の目的、意義
- ④ 研究の方法（研究対象者から取得された試料・情報の利用目的を含む）及び研究期間
- ⑤ 研究対象者として選定された理由
- ⑥ 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益
- ⑦ 研究への参加は任意であること、研究への参加に同意しないことによって何ら不利益を受けないこと
- ⑧ 研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できること
- ⑨ 同意を撤回しても何ら不利益を受けないこと
- ⑩ 研究に関する情報公開の方法
- ⑪ 研究対象者等の求めに応じて、他の研究対象者等の個人情報等の保護及び当該研究の独創性の確保に支障がない範囲内で研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨並びにその入手又は閲覧の方法
- ⑫ 個人情報等の取扱い

- ⑬ 試料・情報の保管及び廃棄の方法
- ⑭ 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況
- ⑮ 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応
- ⑯ 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容
- ⑰ 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容

15. 被験者に対する既知および可能性のある危険と利益

- 1) 国内臨床試験¹⁾
 - [1] 未治療又は前治療（インターフェロン製剤単独療法又はリバビリンとの併用療法）のあるHCV遺伝子型1b型のC型慢性肝炎患者又はC型代償性肝硬変患者を対象とした、パリタプレビル・オムビタスビル12週間併用療法の国内第3相臨床試験では、未治療の慢性肝炎患者で94%（131/139）、代償性肝硬変患者で100%（9/9）、既治療の慢性肝炎患者で96%（96%）、代償性肝硬変患者で88%（29/33）において投与終了12週後にHCV RNAが定量限界未満であった（SVR12達成）。
 - [2] パリタプレビル・オムビタスビル療法の国内臨床試験において、363例中105例（28.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、末梢性浮腫（15例、4.1%）、頭痛（12例、3.3%）、悪心（10例、2.8%）であった。

16. 有害事象の報告

有害事象を認めたときは、直ちに適切な処置、治療を行うとともに、カルテに記録し、症例報告書により報告を行う。

重篤な有害事象を認めたときは、適切な処置、治療を行うとともに、直ちに「重篤な有害事象に関する報告書」に所定事項を記入し、病院長に報告する。

16.1 重篤な有害事象の報告手順

1) 一次報告

各施設の研究責任者は、重篤な有害事象の発生を知った時点から速やかに研究代表者(研究事務局)、病院長および関連部門に口頭または電話で報告し、その時点までに把握できている情報を記載して、直接または FAX または電子メールで提出する。

2) 二次報告

各施設の研究責任者は重篤な有害事象の発生を知った時点から速やかに「重篤な有害事象に関する報告書」を作成し、研究代表者(研究事務局)、病院長および関連部門に提出す

る。

16.2 研究代表者 / 研究事務局の責務

登録停止と緊急通知必要性の判断

研究代表者は、重篤な有害事象が報告された場合、各施設の研究責任者へ重篤な有害事象の発生を速やかに報告する。また、研究代表者は有害事象に対する見解と対応の妥当性について効果・安全評価委員に諮り、今後の対応（研究の継続、中止、中断、変更など）に対する勧告に従う。研究代表者はその勧告内容について速やかに各施設の施設責任者に連絡し、周知徹底する。

17. 研究機関の長への報告義務

- 1) 実施計画書の変更を行う場合
- 2) 被験者の安全ならびに人権保護のためやむを得ず実施計画書からの逸脱があった場合
- 3) 重篤な有害事象が発生した場合
- 4) 新たな安全性に関する情報を入手した場合
- 5) 年 1 回の実施報告書
- 6) 臨床研究の終了もしくは中止する場合

18. 健康被害に対する補償

重篤な副作用が発現した場合には、研究責任（分担）医師は必要に応じ、厚生労働省に副作用報告を行い、医薬品副作用被害救済制度に申請するなどの適切な対応を取る。その他の副作用を含む有害事象に対する治療は保険診療で行う。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。

19. 予測される医療費

本研究は通常の保険診療下で実施し、特殊な検査も発生しないため、研究に参加することで被験者の新たな負担は生じない。

薬剤耐性変異ウイルス、IL28B 遺伝子多型、HCV core 領域の変異、ISDR 領域の変異、M2BPGi の測定は研究費で賄う。

20. 被験者に対する金銭の支払い、医療費の補助

被験者に対する金銭の支払い、医療費の補助はない。

21. 被験者のプライバシーの保護

研究で得られた情報はインターネットに接続しない媒体で保管する。データを保存した媒体と PC を接続する場合は、セキュリティ対策ソフトを装備し最新の状態を保持する。外部研究

機関とのデータの送受信は高度なセキュリティ環境を整備できる場合のみ行う。PC には盗難防止用のロックを施し、ログインパスワードを設定する。パスワードは定期的に更新する。データを外部記憶媒体に保存する場合は盗難や情報漏洩の防止に向けた施策（施錠や暗号化など）を行う。紙、電子媒体等によるデータの一部持ち出しは研究計画書に記載した範囲内で行う。ただし、持ち出しデータは不要になり次第、直ちに消去する。解析に用いた PC を研究室外に持ち出す場合は、PC 内のデータは消去する。定期的に個人情報保護の遵守についてアナウンスを行う。研究の結果を公表する際は被験者を特定できる情報を含めないようにする。

22. 記録の保存

1) 保存すべき資料

被験者の診療録、症例報告書

2) 期間および保存場所

被験者の診療録は院内規定に則り管理、保存する。症例報告書は論文等の発表から 10 年までを保存期間とし、消化器内科学教室にて適切に管理する。

23. 研究資金及び利益相反

当該研究は国立研究開発法人日本医療研究開発機構委託研究開発費で行われる。当該研究の計画・実施・報告において、研究の結果およびその解釈に影響を及ぼすような“起こりうる利害の衝突”は存在しない。また、研究の実施が被検者の権利・利益を損ねることがないことを確認する。利益相反については、別紙の利益相反自己申告書に申告するとともに、患者説明文にも記載し、本研究に参加することで研究対象者の権利・利益が損なわれることはないことを確認する。

24. 研究組織

1) 代表組織

疋田隼人：大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学 講師

〒565-0871 吹田市山田丘 2-2

FAX : 06-6879-3629

TEL : 06-6879-3621

2) 研究代表者

疋田隼人：大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学 講師

〒565-0871 吹田市山田丘 2-2

FAX : 06-6879-3629

TEL : 06-6879-3621

3) 研究事務局

巽 智秀：大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学

〒565-0871 吹田市山田丘 2-2

FAX： 06-6879-3629

TEL： 06-6879-3621

4) 登録センター

田畑 優貴：大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学

〒565-0871 吹田市山田丘 2-2

FAX： 06-6879-3629

TEL： 06-6879-3621

5) 検体の測定

田畑 優貴：大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学

〒565-0871 吹田市山田丘 2-2

FAX： 06-6879-3629

TEL： 06-6879-3621

6) 解析

田畑 優貴：大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学

〒565-0871 吹田市山田丘 2-2

FAX： 06-6879-3629

TEL： 06-6879-3621

7) 分担施設(情報の提供を受ける施設)

他施設の名称 (<u>大阪大学内を除く共同研究機関</u>)	研究責任者の氏名	提供受ける試料・情報の項目	取得の経緯
市立伊丹病院	今中和穂	診療記録・検査データ・血液	診療記録・検査データ：それぞれの機関において診療の過程で取得された情報 血液：研究を実施する過程で得
市立東大阪医療センター	名和誉敏		
大手前病院	土井喜宣		
住友病院	山田晃		
西宮市立中央病院	小川弘之		
国立病院機構大阪医療センター	阪森亮太郎		
大阪けいさつ病院	宮崎昌典		

関西労災病院	山口真二郎		られた余分検体
JCHO 大阪病院	巽信之		
八尾市立病院	榊原充		
市立吹田市民病院	吉田雄一		
大阪府済生会千里病院	由良守		
兵庫県立西宮病院	飯尾禎元		
国立病院機構大阪南医療センター	中西文彦		
国立病院機構南和歌山医療センター	山本佳司		
市立豊中病院	西田勉		
大阪国際がんセンター	大川和良		
箕面市立病院	中原征則		
大阪労災病院	法水淳		
大阪急性期・総合医療センター	薬師神崇行		
市立池田病院	石田永		
市立貝塚病院	垣田成庸		
公立学校共済組合近畿中央病院	柄川悟志		
笹生病院	西内明子		

25. 研究に関する情報公開の方法

当該研究は、国立大学附属病院長会議（UMIN）へ登録し情報公開する。

26. 引用文献

Kumada H, Chayama K, Rodrigues L Jr, Suzuki F, Ikeda K, Toyoda H, Sato K, Karino Y, Matsuzaki Y, Kioka K, Setze C, Pilot-Matias T, Patwardhan M, Vilchez RA, Burroughs M, Redman R. Randomized phase 3 trial of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for hepatitis C virus genotype 1b-infected Japanese patients with or without cirrhosis. Hepatology. 2015 Oct;62(4):1037-46.

27. 添付資料

- 1) パリタプレビル・オムビタスビル添付文書