

# C 型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者を対象とした

## PRI-724 の非盲検・用量検討試験（第 相）の安全性評価

研究分担者 井上和明 昭和大学藤が丘病院 准教授

**研究要旨：** C 型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する PRI-724 の安全性および忍容性を検討する医師主導臨床試験を実施しており治験薬の安全性を安全性評価委員として評価する。

### A. 研究目的

C 型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する PRI-724 の安全性および忍容性を検討する医師主導臨床試験を実施する際の PRI-724 の安全性を評価する。

### B. 研究方法

<安全性判定の基準>

- 1) 有害事象（臨床検査値の異常を含む）を認めない場合：次の被験者への投与を開始する。
- 2) 重篤な有害事象を認めるが、治験薬との因果関係が否定されている場合：治験責任医師は上記の事象の経緯および因果関係を否定した理由を効果安全性評価委員会に報告し、因果関係判定の妥当性に関する同委員会の判断を仰ぎ、記録を作成する。同委員会からの文書による判定結果を得た上で、次の被験者への投与開始を判断する。
- 3) 非重篤な副作用の発現が認められている場合：治験責任医師は副作用の内容、程度、経緯等から次の被験者への投与開始を判断する。
- 4) 重篤な副作用の発現が認められた場合、未知の重篤有害事象が認められた場合、または副作用について Grade 2 以上かつ Grade の2 段階以上の増加を認めた場合：治験責任医師は発現したすべての有害事象の詳細を効果安全性評価委員会に報告した上で、同委

員会の判断を仰ぎ、記録を作成する。同委員会からの文書による判定結果を得た上で、次の被験者への投与開始を判断する。

<有害事象および副作用の定義>

有害事象（Adverse Event；AE）とは、被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとと定義される。必ずしも当該治験薬の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。つまり有害事象とは、治験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状、または疾患のことであり、当該治験薬との因果関係の有無は問わない。また、既存の状態や疾患の増悪も有害事象と考える。

本試験では、下記の事象を有害事象として取り扱う。

- 1) 投与開始前の入院日以降に発現したあらゆる好ましくない医療上の事象。
- 2) 投与開始日以前から発現していた事象で、入院日以降に有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳（CTCAE v4.0）の grade が1 段階以上悪化したもの。
- 3) 上記2 には該当しないが、その事象によって試験が中止され、内科的治療介入が必要な場合または治験責任医師または治験分担医師がそれらを有害事象と判断する場合に

該当する臨床検査値の異常とバイタルサインの変化

なお、本治験において、治験薬が投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとを、治療により発現した有害事象 (Treatment Emerged Adverse Event : TEAE) として取り扱う。上記 1 ~ 3 のうち、投与開始以降に発現した AE をそれぞれ TEAE として取り扱う。

副作用とは、有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できないものをいう。すなわち、別項「プロトコル治療との因果関係」の判定により、「関連なし」以外の有害事象を副作用として取り扱う。

#### <有害事象の調査方法および判定基準>

治験責任医師または治験分担医師は、別項で定めたスケジュールに基づき観察日ごとに、被験者からの自発的報告および問診により有害事象を調査し、症例報告書で報告する。治験責任医師または治験分担医師は、因果関係の有無に係わらず、有害事象が認められた被験者に対して適切な観察、処置、対応を行い、当該有害事象が正常に復したこと、または治験薬投与前の程度に復したことを確認する等、十分に観察および調査を行う (臨床検査値については、施設基準内または投与前に復する等)。器質的な障害 (脳梗塞・心筋梗塞など) で不可逆的な有害事象が認められた場合は、症状が安定または固定するまで観察および調査を行う。

有害事象と判定した場合、下記の調査項目を症例報告書の有害事象欄に記載する。

#### 【調査項目】

- 有害事象名・発現日・転帰日・処置 (治療の有無、治験継続の有無)・転帰・重

篤度分類 (重篤、非重篤・重症度分類・治験薬との因果関係

#### <有害事象の調査期間>

本治験における有害事象の観察および調査期間は、治験薬投与前の入院開始時点から、第 6 サイクル終了後 28 日までとする。ただし、いずれかの投与サイクル期間中に中止した場合には、治験薬投与終了後 28 日までとし、治療後観察期間中に中止した場合には中止時までとする。

#### <有害事象の重症度の評価>

治験責任医師または治験分担医師は、前項で定義された調査期間中に観察された有害事象および副作用の評価を有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 (CTCAE v4.0) を用いて、有害事象の項目を挙げ、Grade 1~5 の段階で grade 判定する。

#### <有害事象の重篤度>

治験責任医師または治験分担医師は、有害事象を以下の基準に従って「重篤な有害事象」および「非重篤な有害事象」に分類する。重篤な有害事象の場合、該当する事象を以下の 1)-7) から選択する。

1. 重篤な有害事象
2. 非重篤な有害事象

#### 重篤な有害事象

- 1) 死亡
- 2) 死亡につながるおそれのあるもの
- 3) 治療のために病院または診療所への入院 または入院期間の延長が必要となるもの
- 4) 障害 (永続的または顕著な障害・機能不全

に陥るもの)

5)障害につながるおそれのあるもの

6)その他、1) ~ 5) に準じて重篤であるもの

7) 後世代における先天性の疾病または異常

(倫理面への配慮)

本臨床試験に関与するすべての者は「世界医師会ヘルシンキ宣言(2008年10月改訂版)及び「臨床研究に関する倫理指針」に従う。

### C. 研究結果

今年度は医師主導臨床治験を開始していないため研究結果はない。

### D. 考察

上記と同様。

### E. 結論

次年度に予定されている PRI-724 の C 型肝炎硬変症例に対する医師主導臨床治験を開始後、安全性委員会を開催し治験薬の安全性を評価する。

### F. 健康危険情報

特になし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Watanabe T, Hatakeyama H, Matsuda-Yasui C, Sato Y, Sudoh M, Takagi A, Hirata Y, Ohtsuki T, Arai M, Inoue K, Harashima H, Kohara M. In vivo therapeutic potential of Dicer-hunting siRNAs targeting infectious hepatitis C virus. *Sci Rep.* 2014 Apr 23;4:4750
- 2) Arai M, Tsukiyama-Kohara K, Takagi A, Tobita Y, Inoue K, Kohara M. Resistance to cyclosporin A derives from mutations in hepatitis C virus nonstructural proteins. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014 May 23;448(1):56-62.

#### 2. 学会発表

なし

### H. 知的所有権の取得状況(予定を含む)

特許取得;なし

実用新案登録;なし

その

