

- ・試験薬内服 12 週間および服薬終了後 14 週間(計 26 週間)、確実に避妊が出来る患者
- ・20 歳以上
- ・各試験薬は保険適応になっているが、組み合わせについては未認可の薬剤の使用について、文書による同意が得られた患者

3.2 除外基準

- ・HCV genotype が GT1(1a, 1b)もしくは GT2(2a, 2b)の患者(GT1+GT2 は除外されない)
- ・非代償性肝硬変患者
- ・重度の腎機能障害(eGFR<30ml/分/1.73m²)を有する患者
- ・HBs 抗原陽性の患者
- ・治療が必要な活動性のある日和見感染症を合併している患者
- ・試験で使用される薬剤と併用禁忌になっている薬剤を使用している患者
(リファンピシン、リファブチン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、
デキサメサゾン全身投与、セイヨウオトギリソウ含有食品)
- ・その他、担当医師が不相当と判断した患者

4. 症例数と研究期間

4.1 予定症例数

20 名

4.2 研究期間

倫理委員会承認後～2019 年 3 月 31 日

4.3 症例登録期間

倫理委員会承認後～2018 年 3 月 31 日

5. 研究方法

5.1 研究の種類・デザイン

多施設共同研究、介入研究、侵襲有り

研究目的で行なう通常診療を超えない薬物投与による非対照非盲検の治療研究である。

5.2 試験治療方法

ソホスブビル 400mg とダクラタスビル 60mg 1 日 1 回、12 週間内服

用量変更を必要とする場合

- ・ブースターを含むプロテアーゼ阻害薬で HIV 治療をしている患者

ソホスブビル 400mg とダクラタスビル 30mg 1 日 1 回、12 週間内服

- ・リルピビリンを除く非核酸系逆転写酵素阻害剤で HIV 治療している患者
ソホスブビル 400mg とダクラタスビル 90mg 1日1回、12週間内服

5.3 試験実施スケジュール

- ・患者主治医が参加希望用紙を記入し研究代表者に通知する。
- ・新規施設と新規研究者の場合には研究代表者が参加の是非を審査する。
- ・研究代表者は研究 ID を付けて本試験に必要な資料を主治医に発送。
- ・主治医は試験手順を理解し、患者に説明し同意取得。
- ・同意取得後に HCV genotype 検査を LSI メディエンスに提出。
- ・HCV genotype の結果が到着後、主治医は症例登録票、登録時患者背景用紙を作成し、代表者に通知する。
- ・研究代表者は試験登録可否を確認して、適格であれば主治医に薬剤を発送。
- ・治療開始前検査は治療開始 4 週間以内におこなう。
- ・治療開始後、検査スケジュールに沿って観察を開始する。
- ・観察終了後、患者記録を研究代表者に提出する。

5.4 検査スケジュール

原則として試験薬開始前、開始後 2 週、4 週、8 週、12 週、24 週に所定の観察と検査を実施する。

6. 観察項目

6.1 HCV genotype

LSI メディエンスにおいて 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 4, 5a, 6a をダイレクトシーケンスで判定。患者登録時に判定結果を患者背景用紙に記載。治療失敗した場合にも LSI メディエンスで検査する。

6.2 残余検体

LSI メディエンスに提出された残余検体は東京医科大学臨床検査医学分野研究室にて、本研究が終了するまで凍結保存する。研究に関連して更に詳しい情報が必要になった場合には、保存検体を使用して評価を行う。検体は研究 ID によって管理する。本研究以外の目的で使用することはない。新たな研究で使用する場合には、再度、文書で同意を取得する。

6.2 登録時患者背景

年齢、性別、血友病の分類、HCV genotype、HCV-RNA 量、HCV 治療歴、肝硬変の有無、肝がんの有無、HBV 感染の有無 (HBsAg)、アルコール性肝炎の有無、脂肪肝の有無、eGFR、その他合併症、既往歴、特記すべき身体所見、併用薬 (抗 HIV 薬以外)、HIV 感染症の有無、CD4、HIV-RNA 量、日和見感染の有無、抗 HIV 薬

6.3 観察項目(表を参照)

体重、体温、血圧、自覚症状、他覚的身体所見、血算、生化学一般、PT (INR)、HCV-RNA 量、尿一般検査、心電図所見、併用薬、(HIV 合併感染者では HIV-RNA 量、CD4 数、抗 HIV 薬)

項目		登録時	試験薬開始前	開始2週後	開始4週後	開始8週後	(終了時) 開始12週後	(終了時) 開始24週後
患者背景	年齢/性別	○						
	血友病の分類	○						
	HCV 治療歴	○						
	肝硬変の有無	○						
	HBV 感染の有無	○						
	アルコール性肝炎の有無	○						
	脂肪肝の有無	○						
	その他の合併症	○						
	既往歴	○						
評価項目	臨床所見	体重	○	○	○	○	○	○
		体温	○	○	○	○	○	○
		血圧	○	○	○	○	○	○
		自覚症状(皮膚、消化器、呼吸器、精神、神経、筋骨格系)	○	○	○	○	○	○
		他覚的身体所見	○	○	○	○	○	○
	臨床検査	WBC	○	○	○	○	○	○
		RBC	○	○	○	○	○	○
		Hb	○	○	○	○	○	○
		PLT	○	○	○	○	○	○
		Alb	○	○	○	○	○	○
		AST	○	○	○	○	○	○
		ALT	○	○	○	○	○	○
		T-Bil	○	○	○	○	○	○
		γ GTP	○	○	○	○	○	○
		BUN	○	○	○	○	○	○
		Cre	○	○	○	○	○	○
		eGFR	○	○	○	○	○	○
		PT (INR)	○	○	○	○	○	○
		HCV-RNA 量	○	○	○	○	○	○
		HCV-genotype *	○					○*
		CD4(HIV 感染者)	○					○
		HIV-RNA 量(HIV 感染者)	○					○
		尿一般(蛋白、糖、潜血)	○	○	○	○	○	○
心電図	○	○	○	○	○	○		
併用薬	抗 HIV 薬	○	○	○	○	○	○	
	その他併用薬	○	○	○	○	○	○	

*HCV-genotype は LSI メディエンスで検査。治療失敗した場合にも検査する。

7. 試験薬投与の中止基準

下記の場合に中止を検討する。

- ・QTcF 500>msec (心電図検査において)
- ・II度/III度房室ブロック(心電図検査において)
- ・肝不全の進行を認めた場合(Child-Pugh B or C)
- ・ALT>ベースラインの5倍もしくは正常上限の10倍以上、総ビリルビンが正常上限2倍以上
- ・INRが正常上限2倍以上
- ・血小板 2.5万/ μ L以下
- ・Grade 4の検査異常を認め、研究で使用した薬剤の関与が否定できない場合は治療薬を中止する
- ・同意撤回の申し出があった場合
- ・試験薬投与を続けることが研究参加者の不利益となると研究者が判断した場合
- ・何らかの理由で試験治療を継続できなくなった場合(例:嚥下困難、転院など)

8. 評価

8.1 有効性の評価:持続的なウイルス学的反応

- ・HCV-RNAの治療後12週の時点で、HCV-RNAが検出感度未満を有効と判定する。
- ・ブレイクスルー*、再燃*もしくはその両者でもないがウイルスを検出した場合をウイルス学的失敗とする。

*ブレイクスルー: 治療中に検出感度未満となったものが検出可能となる、もしくは最低値から $1\log_{10}$ の上昇を認めた場合

*再燃: 治療終了12週間後~24週の間、HCV-RNAが検出感度未満から検出可能となった場合。

8.2 安全性の評価:Grade3以上の有害事象、または治療中断に至った有害事象の出現

9. 薬剤情報

9.1 ソホスブビル (商品名:ソバルディ)

核酸型のNS5Bポリメラーゼ阻害剤である。多くのHCV GTに対して抗ウイルス活性を有しており、*in vitro*の評価では、GT 1a、1b、2a、2b、3a、4a、5a、6aに対する効果を認めている。2015年3月にGT2型C型慢性肝炎・代償性肝硬変に対するソホスブビル/リバビリン併用療法が承認された。また、2015年9月にGT1型C型慢性肝炎・代償性肝硬変に対するソホスブビル/ルディパスビル合剤が承認された。重度の腎機能障害($eGFR < 30\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$)または透析を必要とする腎不全の患者に対しては投与禁忌である。

併用禁忌薬:リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン、セイヨウオトギリソウ

併用注意薬:リファブチン、フェノバルビタール

副作用:日本国内第3相臨床試験において73%の症例で発現した。その84%が軽度(grade 1)であった。最も高頻度の副作用は鼻咽頭炎の29%であり、他には貧血が12%、頭痛が10%、全身倦怠感が

7%、皮膚搔痒が6%であった。Grade 4の副作用はなく、治療薬と関連したGrade 3の副作用は2例あり、1例が貧血、1例が高ビリルビン血症であった。副作用による中止例はなかった。

9.2 ダクラタスビル(商品名:ダクルインザ)

ダクラタスビルはNS5A阻害剤である。

併用禁忌薬:リファンピシン、リファブチン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、デキサメタゾン全身投与、セイヨウオトギリソウ

併用注意薬:アゾール系抗真菌剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、コピシスタット含有剤、クラリスロマイシン、テラプレビル、エファビレンツ、ジゴキシン、ロスバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、シンバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン

副作用:ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法による国内第3相試験では、発現頻度の高かった有害事象は鼻咽頭炎、頭痛であった。検査異常値としてはAST/ALT上昇が見られ、Grade 3/4のALT上昇、AST上昇がそれぞれ7.2% (16例)、5.4% (12例)に出現した。投与中止例は10例(4.5%)であった。

9.3 ソホスビル+ダクラタスビル

ソホスビル+ダクラタスビルによる海外の第3相試験(203例)では、最も多く認められた有害事象は全身倦怠感(34例:17%)、嘔気(26例:13%)、頭痛(23例:11%)であった。有害事象により治療を中断した例は認めなかった。最も多く認められたGrade 3/4の検査異常値はアタザナビル内服患者の総ビリルビンの上昇(8例4%)と、一過性のリパーゼの上昇(7例:3%)であった。

10. 有害事象発現時の対応

有害事象が発現した場合には、必要な診察、検査、処置を保険診療で適切に行う。中止基準に該当する場合、または中止が適当と判断される場合には、試験薬の投与を中止する。

11. 有害事象報告

Grade 3以上の有害事象(グレードは添付資料を参考に判断する)または治療中断に至る有害事象が発現した場合には、直ちに研究代表者へ報告する。また、有害事象報告票を作成し、研究グループで情報を共有する。以下に示す有害事象が発生した場合には、15日以内に「重篤な有害事象または不具合に関する報告書」を作成し、研究代表者に報告する。また、予期しない重篤な有害事象が発生した場合には、有害事象への対応状況・結果を公表し、厚生労働大臣等に報告する。

重篤な有害事象

- ・死に至るもの
- ・生命を脅かすもの
- ・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
- ・永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの

- ・子孫に先天異常を来すもの
- ・上記以外の報告で重篤と判断されるもの

12. 対象に対する標準治療と研究の科学的合理性の根拠

現在、日本国内では GT1 と GT2 以外の C 型肝炎に対するインターフェロンフリーの推奨治療薬がない。欧米では、遺伝子型に関係なしに C 型肝炎に対してソホスブビル+ダクラタスビルによる治療の有効性と安全性が報告されている⁴⁾。

13. 試験参加に伴って予想される利益と危険(不利益)

13.1 予想される利益

本試験で用いるダクラタスビルはアスナプレビルとの併用で GT1 の C 型肝炎に対する治療薬として、ソホスブビルはレディパスビルとの併用で GT1 およびリバビリンとの併用で GT2 に対する C 型肝炎に有効な治療薬として保険適用になっている薬剤である。また、それ以外の遺伝子型の C 型肝炎に対しては、新しい組み合わせであるソホスブビル+ダクラタスビルの治療が、海外でその有効性と安全性が明らかになっている。本試験の対象は、過去にインターフェロンが失敗した患者、またはインターフェロンの治療が不適だった患者である。GT1 もしくは G2 以外の遺伝子型による C 型肝炎患者に対して、本試験薬を投与することにより、C 型肝炎が治癒し、肝硬変の進行、肝癌の発生リスクを最小にできる可能性がある。

13.2 予想される危険(不利益)

本試験に参加することにより、試験に参加していない場合と比較して所定の検査および安全性確認のための受診、採血、心電図検査の回数が増える。

また、ソホスブビルとダクラタスビルの併用により、それぞれの副作用以上の予期せぬ有害事象の発現する可能性がある。これらの有害事象が発現した場合には、より頻回な診察と検査を行い、重症化を防ぐための適切な医療を行う。

14. 倫理的事項

14.1 患者の保護

本試験は、ヘルシンキ宣言(2013年10月WMAフォルタレザ総会で修正)に示された倫理規範および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(文部科学省・厚生労働省、平成26年12月22日制定)を遵守して実施するものである。本臨床研究は東京医科大学医学倫理委員会の審査を受け、同学長の許可を得て実施するものとする。

14.2 インフォームド・コンセント

登録に先立って、研究担当医師は、選択基準に合致する患者に対し、倫理委員会で承認が得られた説明同意文書を用いて本試験の概要を説明する。本試験に参加しなくても、診療上何ら不利益を受けないこと、試験参加後いつでも同意の撤回が可能なことを説明する。患者本人が試験参加の意思を示した場合には、文書による同意を得る。説明書と同意書には対象者、説明担当医師

(研究者等)の双方が記名捺印又は署名のうえ日付を記入し、各々1通ずつを保管する。

14.3 代諾者からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き

本試験の対象者は、このままC型肝炎の治療を施さずにいると、確実に肝硬変が進行し、また、肝細胞癌を発症するリスクが非常に高い。そのため、インフォームド・コンセントを与える能力を欠く患者であっても、本試験参加の機会が他の感染者と同様に与えられるべきである。

成年であって、インフォームド・コンセントを与える能力を欠くと客観的に判断される可能性がある患者については、研究に携わらない2名以上により、能力を欠くことを確認し、代諾者からインフォームド・コンセントを受ける。本研究における代諾者は研究対象者の親に限定する。代諾者に対しては、子が研究対象者となる理由とともに、説明同意文書を用いて研究の概要を説明する。代諾者への説明およびインフォームド・コンセントを受けた過程については、診療録に記録を残す。患者本人に対しては、患者が理解できる言葉を用いて平易に説明を実施する。

14.4 個人情報の取り扱い

本試験に携わるすべての研究者は、対象者の個人情報を厳密に守る。本研究に関わるすべての個人情報は、厳しく管理され決して外部にその情報を漏らしてはならない。これらの研究実施に係る生データ類及び同意書等を取り扱う際は、対象者の個人情報、秘密保護に十分配慮する。研究の結果を公表する際は、対象者を特定できる情報を含まないようにする。試験参加者は、試験登録時に研究IDが付与され、以降患者番号と研究IDによる連結可能匿名化によりデータの管理を行う。

15. 研究に係る試料及び情報の保管および廃棄の方法

少なくとも、研究で収集した個人情報・個人データは、研究の終了について倫理委員会に報告した日から5年を経過した日または研究の結果の最終の公表について倫理委員会に報告した日から3年を経過した日のいずれか遅い日まで保管する。廃棄する場合は、印刷資料、電子媒体データなど、いずれの資料も、物理的に内容の読取りが不可能な状態にした後で廃棄する。書き換え可能な電子媒体については、ダミーデータを複数回上書きして元のデータを完全に復元不可能な状態にした後、適切に廃棄する。

16. 研究機関の長への報告内容及び方法

以下に定める事項が発生した場合には、研究代表者を通して倫理委員会および施設機関長に報告する。

- ・重篤な有害事象が発生した場合
- ・研究を終了または中止した場合
- ・研究を中断または再開する場合

17. 研究の資金源と研究者の研究に係る利益相反

本試験は、血友病及びその類縁疾患のHCV感染者もしくはHIV/HCV重複感染者に対する救済の

一環であり、ソホスブビルとダクラタスビルの薬品費用と LSI メディエンスで行う HCV genotype の検査費用に関しては厚生労働省エイズ治療薬研究班(班長 福武勝幸)の研究費(厚生労働科学研究費)によって実施する。従って本試験に係る利益の衝突はない。

18. 研究に関する情報公開

本試験の実施に先立ち、厚生労働省エイズ治療薬研究班のホームページに載せる。

19. 研究参加者の費用負担、謝礼

本試験で投与されるソホスブビルおよびダクラタスビルは厚生労働省エイズ治療薬研究班から支給する。HCV-genotype は LSI メディエンスで検査し、検査費用は厚生労働省エイズ治療薬研究班が負担する。その他の臨床検査および通常診療は対象者本人の保険診療としておこなう。研究参加者に対する謝礼の支払いはない。

20. 本試験によって生じた健康被害に対する補償の有無

本試験で生じた健康被害に対する補償はない。賠償については、賠償責任保険に加入している医師を研究協力医師とし、当該保険によって対応する。上記で救済されるか否かに関わらず、通常の保険診療の範囲で適切な処置を行う。

21. モニタリングと監査

試験が安全にかつ研究実施計画書に従って実施されているかを確認する目的で、原則として、患者登録から 1 か月の時点で、症例ごとに全例モニタリングを実施する。また、試験薬投与終了時に全例モニタリングを実施する。モニタリングは原資料の直接閲覧によって実施する。研究代表者は研究協力者の中からモニターを指名する。モニターは、モニタリング実施後速やかにモニタリング報告書を作成し、研究代表者に報告する。重大な違反、逸脱があった場合には、研究代表者は倫理委員会へ報告する。研究代表者は必要に応じて担当者を指名して監査を行う。

21.1 モニタリングの項目

- 1) 文書による同意取得と説明同意文書の保管
- 2) 患者選択基準の適格性
- 3) 有害事象発生の有無と報告状況
- 4) 研究実施計画書逸脱の有無
- 5) その他、試験の進捗や安全性に関する問題の有無
- 6) 症例報告書記入データと原資料との照合
- 7) 試験関連保管文書および患者ファイルの保管状況

22. 研究組織

22.1 実施医療機関

東京医科大学病院 臨床検査医学分野 主任教授

厚生労働省エイズ治療薬研究班 班長

福武勝幸

〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1

TEL 03-3342-6111 内線 5086

FAX 03-3340-5448

22.2 研究代表者と分担研究者

学内	研究代表者 (統括責任者)	福武 勝幸	臨床検査医学分野 血液凝固異常症遺伝子研究寄附講座	主任教授
学内	分担研究者	天野 景裕	臨床検査医学分野 血液凝固異常症遺伝子研究寄附講座	教授
		山元 泰之	臨床検査医学分野	臨床准教授
		鈴木 隆史	臨床検査医学分野	准教授
		萩原 剛	臨床検査医学分野	講師
		四本 美保子	臨床検査医学分野	講師
		村松 崇	臨床検査医学分野	助教
		備後 真登	臨床検査医学分野	助教
		近澤 悠志	臨床検査医学分野	助教
		一木 昭人	臨床検査医学分野	臨床研究医
		上久保 淑子	臨床検査医学分野	後期研修医
		大谷 眞智子	臨床検査医学分野	後期研修医
学外	分担研究者	四柳 宏	東京大学医学部感染症内科	科長/准教授
		藤井 輝久	広島大学病院輸血部	部長/准教授

*多施設共同研究のため、新規研究施設と研究者は途中で追加される。その場合には速やかに計画書の変更を届け出る。

22.3 問い合わせ窓口

東京医科大学臨床検査医学分野

萩原 剛

〒160-0023

東京都新宿区西新宿 6-7-1

TEL:03-3342-6111 内線 5086

FAX:3340-5448

第1版（作成日：平成27年11月30日）

第2版（作成日：平成28年2月23日）

対象者様へ

臨床研究に参加していただくにあたっての説明文書

あなたの担当医師から本臨床研究について説明がありますが、わからないことや心配なことがありましたら遠慮なくおたずね下さい。

研究代表者

東京医科大学臨床検査医学分野

主任教授 福武 勝幸

研究課題

血友病およびその類縁疾患に合併した HCV 感染者もしくは HIV/HCV 重複感染者に対する
ソホスブビル+ダクラタスビルの有効性・安全性を検証する試験

1. 研究の背景と目的

血友病およびその類縁疾患患者さんの多くはウイルス不活化処理が施されていなかった時代の血液製剤で C 型肝炎を合併しました。C 型肝炎は、肝臓の炎症が長期間持続することにより、肝硬変へと進展し、さらに肝癌を発症する場合があります。C 型肝炎治療はこれまでインターフェロンを中心としたものでしたが、副作用の為に治療できない場合や治療ができていても治癒率が 50%程度であったため、いまだ治癒できていない患者さんが多くいらっしゃいます。近年、C 型肝炎の治療薬の進歩によって、インターフェロンを使用しない直接作用抗 HCV 薬 (DAA) が開発され、高い有効性と安全性が示されています。しかし、日本での DAA の保険適応は、現在 C 型肝炎ウイルス (HCV) の遺伝子型が 1 型か 2 型だけです。HCV の遺伝子型は 1 から 6 まであり、血友病患者の多くは 1 型や 2 型だけでなく他の遺伝子型や混合型のため、保険適応がない状況にあります。海外の報告によると、153 人の HIV/HCV 重複感染者を対象に、HCV の遺伝子型を限定せずに C 型肝炎に対して、ソホスブビル (SOF) とダクラタスビル (DCV) の 12 週間併用内服による治療研究が行われました。その結果 97%で治療後 12 週ウイルス持続陰性 (SVR12) が得られました。ソホスブビルとダクラタスビルは各々 C 型肝炎の治療薬として日本国内で認可されている薬ですが、2 剤を組み合わせた治療は、保険適応となっておりません。血友病およびその類縁疾患の HCV 感染者は C 型肝炎の感染から長期間経過し、多くの方が肝硬変へと進展しており、少しでも早期に HCV を体内から排除する必要があります。本研究では、現在の DAA 治療の適応に合致しない遺伝子型の C 型肝炎ウイルスに感染している血友病患者さんを対象にソホスブビルとダクラタスビルの組み合わせによる治療を行い、その有効性と安全性を確認することを目的として実施いたします。尚、本研究は東京医科大学倫理委員会の承認によって実施される研究です。

2. 本研究の対象者

HCV 感染もしくは HIV/HCV 重複感染を合併した血友病患者さんで、HCV 遺伝子型が 1 型もしくは 2 型の単独以外の患者さんを対象とします。HIV 合併の場合はコントロールが良好な患者さんを対象とし、慢性 B 型肝炎を合併している方、肝硬変が進行した状態の方、腎不全の方はこの研究に参加することが出来ません。予定人数は 20 人です。

3. 期間

研究期間	倫理委員会承認後～2019 年 3 月 31 日
症例登録期間	倫理委員会承認後～2018 年 3 月 31 日

4. 本研究で実施するC型肝炎の治療

ソホスブビル 400mg(ソバルディ®1錠)+ダクラタスビル 60mg(ダクルインザ®1錠)
を1日1回 12週間内服

*内服している抗HIV薬によりダクラタスビルの容量が変更になる場合があります。

5. 経過観察のための通院と検査

原則として試験薬開始前、開始後2週、4週、8週、12週、24週に受診して頂きます。各受診日には問診と診察、血液検査、尿検査、心電図検査を行います。患者さんの状態により受診回数がより頻回になる可能性があります。

6. この研究で使用するお薬の内服中に起こるかもしれない有害事象（好ましくない事象）

海外の報告によると、ソホスブビル+ダクラタスビルの組み合わせでC型肝炎を治療した患者さんに最も多く認められた有害事象は、全身倦怠感（17%）、嘔気（13%）、頭痛（11%）でした。有害事象により治療を中断した患者さんはいませんでした。注意を要する検査値異常は、アタザナビル内服患者に発現した総ビリルビンの上昇（4%）と、一過性のリパーゼの上昇（3%）でした。

ソホスブビルとダクラタスビルの併用により、体調の変化を感じたり、治療を要するような予期せぬ有害事象が発現する可能性があります。有害事象が発現した場合には、より頻回な診察と検査を行い、重症化を防ぐための適切な医療を行います。

7. 研究参加に伴って守っていただくこと

この研究で内服するダクラタスビル（ダクルインザ®）は、動物実験で胎児への影響が報告されています。そのため、治療薬内服中の12週間と内服終了後14週間、計26週間は、確実に避妊をして頂くことをお願いしています。治療薬内服終了後も精液中に薬剤の成分が含まれるからです。

確実に避妊する方法としてお勧めしているのは、性交時にコンドームと併用し、女性のセックスパートナーに低用量ピルを内服していただくことです。その他の方法としては禁欲を守ることです。コンドームのみの使用は、確実な避妊が得られないため、お勧めしません。

8. 研究に参加しない場合の治療法

現在、遺伝子型1型もしくは2型を除き、C型肝炎に推奨されている経口薬のみによる治療法は保険適応になっておりません。これまで通り、肝炎の状態や肝硬変の進行を注意深く経過観察し、肝癌の発生を早期発見できるよう努めます。

9. 研究参加に伴って生じる負担、予測されるリスクと利益

本研究に参加することにより、これまでと比較してC型肝炎治療のための受診回数と検査が増えます。また、避妊を確実に実行して頂く必要がありますので、治療薬内服開始後約6ヶ月以

上の間、お子さんを望むことは出来ません。薬の副作用が出現したり、予期せぬ有害事象が出現する可能性もあります。

一方利益として、本研究で使用するお薬を内服することによって、C 型肝炎が治癒し、肝硬変の進行、肝癌の発生リスクを最小にできる可能性がある。

10. 健康被害が生じた場合

健康被害が発生した場合には、必要な医療を保険診療で適切に実施します。

ただし、本研究の参加によって生じた健康被害に対する補償はありません。医師の過失が認められた場合には賠償責任保険より賠償いたします。

11. 参加者の費用負担

本研究は、血友病およびその類縁疾患における HCV 感染者もしくは HIV/HCV 重複感染者に対する救済の一環であり、C 型肝炎の治療薬として投与されるソホスブビルとダクラタスビルのお薬代と C 型肝炎遺伝型検査の費用は厚生労働省エイズ治療薬研究班より支払われます。その他は通常の保険診療として支払っていただきます。

12. プライバシーの保護について

本研究では、患者さんの名前や、住所など個人を特定できる情報を収集することはありません。また、最終的な研究結果は、学術雑誌や学会で公表しますが、あなたのお名前や個人を特定できる情報を使用することはありません。ただし、この研究が安全かつ研究実施計画書に従って実施されていることを確認する目的で、研究代表者から指名された医療従事者や東京医科大学の倫理委員会があなたの診療録や検査データ、研究で収集された情報を閲覧することがあります。研究で知り得た情報を外部に漏らすことは一切ありません。

13. 研究で収集した試料及びデータの保管と廃棄の方法

研究で得られたデータは、研究代表者の管理のもと適切に保管します。廃棄する場合には、印刷資料、電子媒体データなど、いずれの資料も物理的に読み取りが不可能な状態にした後で廃棄します。研究に関連して採血した残余検体を東京医科大学臨床検査医学分野研究室にて研究が終了するまで凍結保存いたします。研究に関連して更に詳しい情報が必要になった場合には、保存検体を使用して評価を行います。検体は研究 ID によって管理し、本研究以外の目的で使用することはありません。

14. 本研究への参加について

本研究に参加するかどうかは、あなたの自由な意思にお任せします。参加しない場合でも、不利な扱いを受けることはありません。また、一旦同意した後、いつでも研究への参加を取りやめることができます。その場合、あなたのデータは適切に削除されます。ただし、参加を取りやめた時点で、既にデータの一部が研究結果として公表され、完全にデータを削除出来ない場合は、研究データとあなた個人を結びつける情報を廃棄します。

15. 研究代表者

福武 勝幸
 東京医科大学臨床検査医学分野
 厚生労働省エイズ治療薬研究班
 〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1
 TEL : 03-3342-6111 内線 5086
 FAX : 3340-5448

16. 研究組織

学内	研究代表者 (統括責任者)	福武 勝幸	臨床検査医学分野 血液凝固異常症遺伝子研究寄附講座	主任教授
学内	分担研究者	天野 景裕 山元 泰之 鈴木 隆史 萩原 剛 四本 美保子 村松 崇 備後 真登 近澤 悠志 一木 昭人 上久保 淑子 大谷 眞智子	臨床検査医学分野 血液凝固異常症遺伝子研究寄附講座 臨床検査医学分野 臨床検査医学分野 臨床検査医学分野 臨床検査医学分野 臨床検査医学分野 臨床検査医学分野 臨床検査医学分野 臨床検査医学分野 臨床検査医学分野 臨床検査医学分野	教授 臨床准教授 准教授 講師 講師 助教 助教 助教 臨床研究医 後期研修医 後期研修医
学外	分担研究者	四柳 宏 藤井 輝久	東京大学医学部感染症内科 広島大学病院輸血部	科長/准教授 部長/准教授

17. 問い合わせ窓口

この研究に関して質問したいこと、疑問に思ったこと、相談したいことがありましたら、遠慮なく下記にご連絡下さい。

萩原 剛
 東京医科大学臨床検査医学分野
 〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1
 TEL : 03-3342-6111 内線 5086
 FAX : 3340-5448

説明医師氏名： _____ 印 (署名もしくは記名捺印)

説明年月日：平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日

同意書

(患者控え)

東京医科大学病院 病院長 殿

私は、「血友病およびその類縁疾患に合併した HCV 感染者もしくは HIV/HCV 重複感染者に対するソホスビル+ダクラタスピルの有効性・安全性を検証する試験」に関して、別紙説明書により以下の内容について十分説明を受け、理解しましたので、自らの意思により本研究に参加することに同意いたします。

- 研究の背景と目的
- 本研究の対象者
- 研究期間
- 本研究で実施する C 型肝炎の治療
- 経過観察のための通院と検査、保存用血液の採取
- この研究で使用するお薬の内服中に起こるかもしれない有害事象（好ましくない事象）
- 研究参加に伴って守っていただくこと
- 研究に参加しない場合の治療法
- 研究参加に伴って生じる負担、予測されるリスクと利益
- 健康被害が生じた場合
- 参加者の費用負担
- プライバシーの保護について
- 研究で収集した試料及びデータの保管と廃棄の方法
- 本研究への参加について
- 研究代表者
- 研究機関
- 問い合わせ窓口

【本人署名欄】

同意日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

氏名（自筆署名）： _____

代諾者（必要時）： _____ 続柄 _____

【説明者署名欄】

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

説明者（医師）： _____

同意書

(医療施設控え)

東京医科大学病院 病院長 殿

私は、「血友病およびその類縁疾患に合併した HCV 感染者もしくは HIV/HCV 重複感染者に対するソホスビル+ダクラタスピルの有効性・安全性を検証する試験」に関して、別紙説明書により以下の内容について十分説明を受け、理解しましたので、自らの意思により本研究に参加することに同意いたします。

- 研究の背景と目的
- 本研究の対象者
- 研究期間
- 本研究で実施する C 型肝炎の治療
- 経過観察のための通院と検査、保存用血液の採取
- この研究で使用するお薬の内服中に起こるかもしれない有害事象（好ましくない事象）
- 研究参加に伴って守っていただくこと
- 研究に参加しない場合の治療法
- 研究参加に伴って生じる負担、予測されるリスクと利益
- 健康被害が生じた場合
- 参加者の費用負担
- プライバシーの保護について
- 研究で収集した試料及びデータの保管と廃棄の方法
- 本研究への参加について
- 研究代表者
- 研究機関
- 問い合わせ窓口

【本人署名欄】

同意日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

氏名（自筆署名）： _____

代諾者（必要時）： _____ 続柄 _____

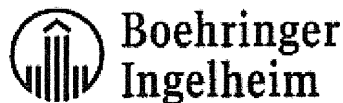
【説明者署名欄】

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

説明者（医師）： _____

ATTENTION PHARMACIST: Detach "Patient's Instructions for Use" from package insert and dispense with product. Dispense the capsules in the unit of use container.

Aptivus®
(tipranavir)
Capsules, 250 mg



Prescribing Information

WARNING

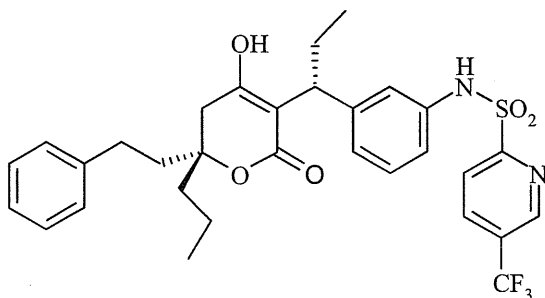
APTIVUS CO-ADMINISTERED WITH 200 MG RITONAVIR HAS BEEN ASSOCIATED WITH REPORTS OF CLINICAL HEPATITIS AND HEPATIC DECOMPENSATION INCLUDING SOME FATALITIES. EXTRA VIGILANCE IS WARRANTED IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B OR HEPATITIS C CO-INFECTION, AS THESE PATIENTS HAVE AN INCREASED RISK OF HEPATOTOXICITY. (SEE WARNINGS)

DESCRIPTION

APTIVUS® (tipranavir) is the brand name for tipranavir (TPV), a non-peptidic protease inhibitor (PI) of HIV belonging to the class of 4-hydroxy-5,6-dihydro-2-pyrone sulfonamides.

APTIVUS soft gelatin capsules are for oral administration. Each capsule contains 250 mg tipranavir. The major inactive ingredients in the capsule are dehydrated alcohol (7% w/w or 0.1 g per capsule), polyoxyl 35 castor oil, propylene glycol, mono/diglycerides of caprylic/capric acid and gelatin.

The chemical name of tipranavir is 2-Pyridinesulfonamide, N-[3-[(1R)-1-[(6R)-5,6-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-6-(2-phenylethyl)-6-propyl-2H-pyran-3-yl]propyl]phenyl]-5-(trifluoromethyl). It has a molecular formula of $C_{31}H_{33}F_3N_2O_5S$ and a molecular weight of 602.7. Tipranavir has the following structural formula and is a single stereoisomer with the 1R, 6R configuration.



Tipranavir is a white to off-white to slightly yellow solid. It is freely soluble in dehydrated alcohol and propylene glycol, and insoluble in aqueous buffer at pH 7.5.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Microbiology

Mechanism of Action

Tipranavir (TPV) is a non-peptidic HIV-1 protease inhibitor that inhibits the virus-specific processing of the viral Gag and Gag-Pol polyproteins in HIV-1 infected cells, thus preventing formation of mature virions.

Antiviral Activity

Tipranavir inhibits the replication of laboratory strains of HIV-1 and clinical isolates in acute models of T-cell infection, with 50% effective concentrations (EC_{50}) ranging from 0.03 to 0.07 μ M (18-42 ng/mL). Tipranavir demonstrates antiviral activity *in vitro* against a broad panel of HIV-1 group M non-clade B isolates (A, C, D, F, G, H, CRF01 AE, CRF02 AG, CRF12 BF). Group O and HIV-2 isolates have reduced susceptibility *in vitro* to tipranavir with EC_{50} values ranging from 0.164 -1 μ M and 0.233-0.522 μ M, respectively. Protein binding studies have shown that the antiviral activity of tipranavir decreases on average 3.75-fold in conditions where human serum is present. When used with other antiretroviral agents *in vitro*, the combination of tipranavir was additive to antagonistic with other protease inhibitors (amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, and saquinavir) and generally additive with the NNRTIs (delavirdine, efavirenz, and nevirapine) and the NRTIs (abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovir, and zidovudine). Tipranavir was synergistic with the HIV fusion inhibitor enfuvirtide. There was no antagonism of the *in vitro* combinations of tipranavir with either adefovir or ribavirin, used in the treatment of viral hepatitis.

Resistance

In vitro: HIV-1 isolates with a decreased susceptibility to tipranavir have been selected *in vitro* and obtained from patients treated with APTIVUS/ritonavir (TPV/ritonavir). HIV-1 isolates that were 87-fold resistant to tipranavir were selected *in vitro* by 9 months and contained 10 protease mutations that developed in the following order: L33F, I84V, K45I, I13V, V32I, V82L, M36I, A71V, L10F, and I54V/T. Changes in the Gag polyprotein CA/P2 cleavage site were also observed following drug selection. Experiments with site-directed mutants of HIV-1 showed that the presence of 6 mutations in the protease coding sequence (I13V, V32I, L33F, K45I, V82L, I84V) conferred > 10-fold reduced susceptibility to tipranavir. Recombinant viruses showing \geq 3-fold reduced susceptibility to tipranavir were growth impaired.

Clinical Studies of Treatment-Experienced Patients: In Phase 3 studies 1182.12 and 1182.48, multiple protease inhibitor-resistant HIV-1 isolates from 59 highly treatment-experienced patients who received APTIVUS/ritonavir and experienced virologic rebound developed amino acid substitutions that were associated with resistance to tipranavir. The most common amino acid substitutions that developed on 500/200mg APTIVUS/ritonavir in greater than 20% of APTIVUS/ritonavir virologic failure isolates were L33V/I/F, V82T, and I84V. Other substitutions that developed in 10 to 20% of APTIVUS/ritonavir virologic failure isolates included L10V/I/S, I13V, E35D/G/N, I47V, K55R, V82L, and L89V/M. Tipranavir resistance was detected at virologic rebound after an average of

38 weeks of APTIVUS/ritonavir treatment with a median 14-fold decrease in tipranavir susceptibility. The resistance profile in treatment-naïve subjects has not been characterized.

Cross-resistance

Cross-resistance among protease inhibitors has been observed. Tipranavir had < 4-fold decreased susceptibility against 90% (94/105) of HIV-1 isolates resistant to amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, or saquinavir. Tipranavir-resistant viruses which emerged *in vitro* had decreased susceptibility to the protease inhibitors amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir and ritonavir but remained sensitive to saquinavir.

Baseline Genotype and Virologic Outcome Analyses

Genotypic and/or phenotypic analysis of baseline virus may aid in determining tipranavir susceptibility before initiation of APTIVUS/ritonavir therapy. Several analyses were conducted to evaluate the impact of specific mutations and mutational patterns on virologic outcome. Both the type and number of baseline protease inhibitor mutations as well as use of additional active agents (e.g., enfuvirtide) affected APTIVUS/ritonavir response rates in Phase 3 studies 1182.12 and 1182.48 through Week 24 of treatment.

Regression analyses of baseline and/or on-treatment HIV-1 genotypes from 860 highly treatment-experienced patients in Phase 2 and 3 studies demonstrated that mutations at 16 amino acid codons in the HIV protease coding sequence were associated with reduced virologic responses at 24 weeks and/or reduced tipranavir susceptibility: L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, Q58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D or I84V.

Analyses were also conducted to assess virologic outcome by the number of primary protease inhibitor mutations present at baseline. Response rates were reduced if five or more protease inhibitor-associated mutations were present at baseline and subjects did not receive concomitant enfuvirtide with APTIVUS/ritonavir. See Table 1.

Table 1 Phase 3 Studies 1182.12 and 1182.48: Proportion of Responders (confirmed $\geq 1 \log_{10}$ decrease at Week 24) by Number of Baseline Primary Protease Inhibitor (PI) Mutations

Number of Baseline Primary PI Mutations ^a	APTIVUS/ritonavir N = 513		Comparator PI/ritonavir N = 502	
	No Enfuvirtide	+ Enfuvirtide	No Enfuvirtide	+ Enfuvirtide
Overall	40% (147/368)	64% (93/145)	19% (75/390)	30% (34/112)
1 - 2	68% (26/38)	75% (3/4)	41% (17/41)	100% (2/2)
3 - 4	44% (78/176)	64% (39/61)	23% (39/170)	40% (21/52)
5+	28% (43/151)	64% (51/80)	11% (19/178)	19% (11/57)

^a Primary PI mutations include any amino acid change at positions 30, 32, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 82, 84, 88 and 90

The median change from baseline in HIV-1 RNA at weeks 2, 4, 8, 16 and 24 was evaluated by the number of baseline primary protease inhibitor mutations (1-4 or ≥ 5) in subjects who received APTIVUS/ritonavir with or without enfuvirtide. The following observations were made:

- Approximately 1.5 \log_{10} decrease in HIV-1 RNA at early time points (Week 2) regardless of the number of baseline primary protease inhibitor mutations (1-4 or 5+).
- Subjects with 5 or more primary protease inhibitor mutations in their HIV-1 at baseline who received APTIVUS/ritonavir without enfuvirtide (n=204) began to lose their antiviral response after Week 4.
- Early HIV-1 RNA decreases (1.5–2 \log_{10}) were sustained through Week 24 in subjects with 5 or more primary protease inhibitor mutations at baseline who received enfuvirtide with APTIVUS/ritonavir (n=88).

Conclusions regarding the relevance of particular mutations or mutational patterns are subject to change pending additional data.

Baseline Phenotype and Virologic Outcome Analyses

APTIVUS/ritonavir response rates were also assessed by baseline tipranavir phenotype. Relationships between baseline phenotypic susceptibility to tipranavir, mutations at protease amino acid codons 33, 82, 84 and 90, tipranavir resistance-associated mutations, and response to APTIVUS/ritonavir therapy at Week 24 are summarized in Table 2. These baseline phenotype groups are not meant to represent clinical susceptibility breakpoints for APTIVUS/ritonavir because the data are based on the select 1182.12 and 1182.48 patient population. The data are provided to give clinicians information on the likelihood of virologic success based on pre-treatment susceptibility to APTIVUS/ritonavir in highly protease inhibitor-experienced patients.

Table 2 Response by Baseline Tipranavir Phenotype in the 1182.12 and 1182.48 Trials

Baseline Tipranavir Phenotype (Fold Change) ^a	Proportion of Responders ^b with No Enfuvirtide Use	Proportion of Responders ^b with ENF Use	# of Baseline Protease Mutations at 33, 82, 84, 90	# of Baseline Tipranavir Resistance-Associated Mutations ^c	Tipranavir Susceptibility
0-3	45% (74/163)	77% (46/60)	0-2	0-4	Susceptible
> 3-10	21% (10/47)	43% (12/28)	3	5-7	Decreased Susceptibility
> 10	0% (0/8)	57% (4/7)	4	8+	Resistant

^aChange in tipranavir IC₅₀ value from wild-type reference

^bConfirmed $\geq 1 \log_{10}$ decrease at Week 24

^cNumber of amino acid substitutions in HIV protease among L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, Q58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D or I84V