

## 研究課題名

「医師主導型臨床試験 進行したエイズ関連カポジ肉腫に対するパクリタキセルの有用性に関する多施設共同臨床第Ⅱ相試験」

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）国内未承認エイズ治療薬等を用いたHIV感染症治療薬及びHIV感染症至適治療法の開発に係る応用研究（厚生労働省エイズ治療薬研究班）

### 1. 試験の概要

カポジ肉腫は皮膚に紫色や濃い茶色のしみのようにでき、数ミリから数センチメートル大きさで、平らか、わずかに盛り上がり体中どこにでもできます。徐々に他の部位に広がり、口の中にできることも多く、リンパ節や肺・消化管などの内臓にもできます。原因はヘルペスウイルス8型と考えられています。エイズ関連カポジ肉腫には抗ウイルス療法（HIV に対する治療）をまず行いますが、皮膚病変にむくみを伴っていたり胃や肺などの内臓病変を伴っている場合にはリポソーマル・ドキシソルピシン（ドキシル）が標準療法です。しかし、リポソーマル・ドキシソルピシン耐性例がしばしば見受けられます。副作用の点からリポソーマル・ドキシソルピシンによる治療を継続できない場合もあります。

パクリタキセルは日本ではエイズ関連カポジ肉腫に対しては承認されていませんが、海外ではセカンドラインの薬剤として承認されており、反応率56～59%との成績が報告されています。この研究は通常の治療では難治性の症例にパクリタキセルを提供し、日本での治療効果を検証して、保険適応の取得を目指すために行います。

### 2. この試験の目的

進行したエイズ関連カポジ肉腫に対するパクリタキセルの治療効果を評価します。パクリタキセルはエイズ関連カポジ肉腫に対して日本では保険適応がないため、厚生労働省エイズ治療薬研究班の臨床研究として難治性の症例に治療薬を提供し、日本での治療効果を検証することを目的としています。この結果をもとにして、保険適応の取得を目指すことは当該疾患の全ての患者様に平等な治療の機会を提供するために意義があります。

### 3. この試験の方法

この説明書の内容をご理解いただき、試験への参加にご同意いただいた場合、パクリタキセル 100mg/m<sup>2</sup> を3時間かけて点滴する治療を2週毎に繰り返します。病変が完全に消失して4週間経過するか、治療にもかかわらず病変が悪化した場合には治療を終了します。効果判定は皮膚病変に関しては診察、内臓病変についてはCT、上部消化管内視鏡などにより3コース毎に行います。

#### 4. この試験への対象者の参加予定期間

試験への参加は、2011年7月から2018年6月の期間です。

#### 5. この試験に参加される患者さんの予定人数

この試験は、東京医科大学病院及び厚生労働省エイズ治療薬研究班班員の所属する病院で行われ、15名の患者さんの参加を予定しています。

#### 6. この試験への参加は、あなたの自由意思によるものです

この試験への参加は対象者様の自由意思によるものであり、対象者様は、この試験への参加を随時拒否または撤回することができます。また拒否・撤回によって対象者様が不利な扱いを受けたり、この試験に参加しない場合に受けるべき利益を失うことは一切ありません。

#### 7. あなたの健康に被害が生じた場合

本試験により何らかの健康被害が生じた際には、必要な治療を含めた適切な最善の処置を行います。その治療は保険診療により行われますので、治療費の自己負担分に関しては患者さんご自身でご負担いただくこととなります。

#### 8. この試験の結果が公表される場合も、あなたのプライバシーは守られます

症例の特定は任意に割り振られた登録番号により行われます。登録番号からあなたを識別できるのは担当医師（あなたの主治医）のみです。その他の機関には、あなたの個人情報告知が知られることはありません。研究の結果が公表される場合であっても、個人が特定できないよう配慮されている（匿名化といいます）のでプライバシーは保護されます。

#### 9. この試験に関する情報は、随時ご連絡します

この試験への参加の継続について、参加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、速やかに参加者にお伝えいたします。

#### 10. この試験の科学的・倫理的妥当性

この試験は、日本人における進行したエイズ関連力ポジ肉腫に対するパクリタキセルの成績を評価するという点で科学的かつ医学的にも貢献するものです。この研究は「ヘルシンキ宣言」（世界医師会、2008年ソウル改定）、「臨床研究に関する倫理指針」（厚生労働省、2008年改定）等に沿って計画され、東京医科大学医学倫理委員会の審査を受けて

承認され、東京医科大学学長の許可を得ています。

### 11. 予想される臨床上の利益および危険性または不便について

利益：パクリタキセルは日本ではエイズ関連カポジ肉腫に対して治療薬として承認されていないため、本治療を受ける機会がほぼありませんが、この試験では厚生労働省エイズ治療薬研究班の臨床試験としてパクリタキセルが提供されます。リポソーマル・ドキシソルピシンの効果が乏しい場合や、副作用の点からリポソーマル・ドキシソルピシンによる治療を継続できない場合の治療として有用です。

危険性または不便：どのような合併症が現れるかはある程度予測できますが、個人差があり、それぞれの患者さんに現れる合併症を完全に予測することはできません。化学療法により、白血球減少、血小板減少、貧血など、血球成分が減って輸血を必要としたり、白血球を増やす注射を使わなければならなくなったりする場合があります。また、白血球減少時には感染症が発症しやすく、重篤な感染症を起こす場合もあります。その際には適切な抗生物質にて治療を行います。呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、血管浮腫などの過敏症状が現れるのを予防するため、ステロイドや抗アレルギー薬の予防投与を行います。それでも現れた場合には適切な処置を行います。血圧や脈の変化が起こる場合があるので観察しながら治療を行います。関節痛や筋肉痛が現れた場合には鎮痛剤などの適切な処置を行います。発熱、しびれなどが現れることもあります。

### 12. この研究の資金源

厚生労働省エイズ治療薬研究班の研究資金である厚生科学研究費を用いて行われます。

### 13. 参加者に対する金銭の支払いおよび費用の負担

あなたへの謝礼、交通費等の金銭等の支払いも行われません。治療薬パクリタキセルの費用はエイズ治療薬研究班の厚生科学研究費を用いるので、薬剤費については対象の費用の負担はありません。ただし、当該薬剤費以外の通常の診療範囲の費用および本治療に対する安全性確保のための検査と有害事象発生時の治療費用は、対象者が自身の健康保険等通常の方法で負担していただきます。

### 14. 知的財産権の帰属について

この研究によって特許権等の知的財産権が生み出される可能性は無いと考えられます。しかし、研究の進行によって予期せず、知的財産権が生み出された場合には、その帰属先は厚生労働省エイズ治療薬研究班の研究者となります。患者様に知的財産権がもたらされ

る事はありませんので、予めご了承下さい。

### 15. 代諾者による承諾

研究へ参加することの意思表示は、患者様ご本人から所定の文書により得ることとし、代諾者による承諾は予定しません。

### 16. 研究組織とあなたの担当医師

研究班連絡先・患者登録先（院内・全国共通）

研究代表者 福武勝幸

本研究担当者 四本美保子

東京医科大学病院 臨床検査医学科内 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 03-3340-5448

厚生労働省エイズ治療薬研究班			
役割	氏名	所属	職責
研究代表者	福武 勝幸	東京医科大学臨床検査医学講座	主任教授
研究分担者	青木 眞	東京医科大学臨床検査医学講座	客員教授
研究分担者	味澤 篤	東京都立駒込病院 感染症科	部長
研究分担者	岩本 愛吉	東京大学医科学研究所 感染免疫内科	教授
研究分担者	菊池 嘉	国立国際医療研究センター エイズ治療研究開発センター	臨床研究開発部長
研究分担者	篠澤 圭子	東京医科大学 血液凝固異常症遺伝子研究寄附講座	講師
研究分担者	白阪 琢磨	国立病院機構大阪医療センター・臨床研究センター	エイズ先端医療研究部長
研究分担者	藤井 輝久	広島大学医学部附属病院 輸血部	准教授
研究分担者	花房 秀次	荻窪病院 血液科	理事長
研究分担者	三間屋純一	静岡県熱海健康福祉センター 熱海保健所	所長
研究分担者	山元 泰之	東京医科大学臨床検査医学講座	臨床准教授
研究協力者	四本美保子	東京医科大学臨床検査医学講座	助教

あなたの医療施設の研究組織

研究組織			
役割	氏名	所属	職責
院内研究代表者 (研究協力者)			
研究協力者			

あなたの担当医師は下記の通りです。

\_\_\_\_\_ 病院 \_\_\_\_\_ 科 [ 医師 ; \_\_\_\_\_ ]

17. いつでも相談窓口にご相談下さい。

この研究に関してお問い合わせ等がありましたら、いつでも下記相談窓口にご相談下さい。

東京医科大学病院 臨床検査医学科 医局

電話番号 03-3342-6111 (病院代表) 内線 5086

説明医師

所属： \_\_\_\_\_ 病院 \_\_\_\_\_ 科

氏名： \_\_\_\_\_ 印

説明年月日：平成 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

# — 同意書 —

患者様控え

\_\_\_\_\_ 病院 病院長 殿

試験の課題名：

「進行したエイズ関連カポジ肉腫に対するパクリタキセルの有用性に関する  
多施設共同臨床研究」

私は、研究責任者または研究者より以下の内容について本説明文書に基づき十分な説明を受け、十分に理解しました。また、私の質問に対して十分な答えを得ました。

そこで私は、被験者として臨床研究に参加することを私の自発的意思によって同意いたします。また、その証として以下に署名し、説明文書と同意書の控えを受け取ります。

- 1. 試験の概要
- 2. 研究の目的
- 3. 研究の方法
- 4. この試験への対象者の方の参加予定期間
- 5. この試験に参加される対象者の方の予定人数
- 6. この試験への参加は、対象者の方の自由意志によるものです。
- 7. 対象者の方の健康に被害が生じた場合
- 8. この試験の結果が公表される場合も、対象者のプライバシーは守られます
- 9. この試験に関する情報は、随時ご連絡します
- 10. この試験の科学的・倫理的妥当性
- 11. 予期される臨床上の利益および危険性または不便について
- 12. この研究の資金源
- 13. 参加者に対する金銭の支払いおよび費用の負担
- 14. 知的財産権の帰属について
- 15. 代諾者による承諾
- 16. 研究組織と対象者の方の担当医師
- 17. いつでも相談窓口にご相談ください。

署名した説明文書および同意書の控えを受け取りました。

平成 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

被験者署名 \_\_\_\_\_

住所 \_\_\_\_\_

研究責任者または研究者(担当医師)

本試験参加者にこの臨床研究について十分に説明し同意を確認しました。また、説明文書と同意書の控えを手渡しました。

(説明者署名または記名・押印)

平成 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日 研究責任者／研究者 \_\_\_\_\_ 印

# — 同意書 —

病院控

\_\_\_\_\_  
病院 病院長 殿

試験の課題名：

「進行したエイズ関連カポジ肉腫に対するパクリタキセルの有用性に関する  
多施設共同臨床研究」

私は、研究責任者または研究者より以下の内容について本説明文書に基づき十分な説明を受け、十分に理解しました。また、私の質問に対して十分な答えを得ました。

そこで私は、被験者として臨床研究に参加することを私の自発的意思によって同意いたします。また、その証として以下に署名し、説明文書と同意書の控えを受け取ります。

- 1. 試験の概要
- 2. この研究の目的
- 3. この研究の方法
- 4. この試験への対象者の参加予定期間
- 5. この試験に参加される対象者の方の予定人数
- 6. この試験への参加は、対象者の方の自由意志によるものです。
- 7. あなたの健康に被害が生じた場合
- 8. この試験の結果が公表される場合も、あなたプライバシーは守られます
- 9. この試験に関する情報は、随時ご連絡します
- 10. この試験の科学的・倫理的妥当性
- 11. 予期される臨床上の利益および危険性または不便について
- 12. この研究の資金源
- 13. 参加者に対する金銭の支払いおよび費用の負担
- 14. 知的財産権の帰属について
- 15. 代諾者による承諾
- 16. 研究組織とあなたの担当医師
- 17. いつでも相談窓口にご相談ください。

署名した説明文書および同意書の控えを受け取りました。

平成 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

被験者署名 \_\_\_\_\_

住所 \_\_\_\_\_

研究責任者または研究者(担当医師)

本試験参加者にこの臨床研究について十分に説明し同意を確認しました。また、説明文書と同意書の控えを手渡しました。

(説明者署名または記名・押印)

平成 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日 \_\_\_\_\_ 研究責任者／研究者 \_\_\_\_\_ 印

# — 同意書 —

患者様控え

厚生労働省エイズ治療薬研究班  
研究代表者 福武 勝幸 殿

試験の課題名：

「進行したエイズ関連カポジ肉腫に対するパクリタキセルの有用性に関する  
多施設共同臨床研究」

私は、研究責任者または研究者より以下の内容について本説明文書に基づき十分な説明を受け、十分に理解しました。また、私の質問に対して十分な答えを得ました。

そこで私は、被験者として臨床研究に参加することを私の自発的意思によって同意いたします。また、その証として以下に署名し、説明文書と同意書の控えを受け取ります。

- 1. 試験の概要
- 2. 研究の目的
- 3. 研究の方法
- 4. この試験への対象者の方の参加予定期間
- 5. この試験に参加される対象者の方の予定人数
- 6. この試験への参加は、対象者の方の自由意志によるものです。
- 7. 対象者の方の健康に被害が生じた場合
- 8. この試験の結果が公表される場合も、対象者のプライバシーは守られます
- 9. この試験に関する情報は、随時ご連絡します
- 10. この試験の科学的・倫理的妥当性
- 11. 予期される臨床上の利益および危険性または不便について
- 12. この研究の資金源
- 13. 参加者に対する金銭の支払いおよび費用の負担
- 14. 知的財産権の帰属について
- 15. 代諾者による承諾
- 16. 研究組織と対象者の方の担当医師
- 17. いつでも相談窓口にご相談ください。

署名した説明文書および同意書の控えを受け取りました。

平成 年 月 日

被験者署名

住所

研究責任者または研究者(担当医師)

本試験参加者にこの臨床研究について十分に説明し同意を確認しました。また、説明文書と同意書の控えを手渡しました。

(説明者署名または記名・押印)

平成 年 月 日 研究責任者／研究者 印



# — 同意書 —

研究班保存

厚生労働省エイズ治療薬研究班

研究代表者 福武 勝幸 殿

試験の課題名：

「進行したエイズ関連カポジ肉腫に対するパクリタキセルの有用性に関する  
多施設共同臨床研究」

私は、研究責任者または研究者より以下の内容について本説明文書に基づき十分な説明を受け、十分に理解しました。また、私の質問に対して十分な答えを得ました。

そこで私は、被験者として臨床研究に参加することを私の自発的意思によって同意いたします。また、その証として以下に署名し、説明文書と同意書の控えを受け取ります。

- 1. 試験の概要
- 2. この研究の目的
- 3. この研究の方法
- 4. この試験への対象者の参加予定期間
- 5. この試験に参加される対象者の方の予定人数
- 6. この試験への参加は、対象者の方の自由意志によるものです。
- 7. あなたの健康に被害が生じた場合
- 8. この試験の結果が公表される場合も、あなたプライバシーは守られます
- 9. この試験に関する情報は、随時ご連絡します
- 10. この試験の科学的・倫理的妥当性
- 11. 予期される臨床上の利益および危険性または不便について
- 12. この研究の資金源
- 13. 参加者に対する金銭の支払いおよび費用の負担
- 14. 知的財産権の帰属について
- 15. 代諾者による承諾
- 16. 研究組織とあなたの担当医師
- 17. いつでも相談窓口にご相談ください。

署名した説明文書および同意書の控えを受け取りました。

平成 年 月 日

被験者署名 \_\_\_\_\_

住所 \_\_\_\_\_

研究責任者または研究者(担当医師)

本試験参加者にこの臨床研究について十分に説明し同意を確認しました。また、説明文書と同意書の控えを手渡しました。

(説明者署名または記名・押印)

平成 年 月 日 研究責任者／研究者 \_\_\_\_\_ 印

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

実施計画書 第2版

研究代表者

福武勝幸

東京医科大学臨床検査医学分野 主任教授

厚生労働省エイズ治療薬研究班 班長

〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1

TEL 03-3342-6111

第1版 作成日 2015年11月30日

第2版 作成日 2016年2月23日

## 目 次

1. 研究背景と意義	4
2. 研究の目的	4
3. 対象者	4
3.1 適格基準	4
3.2 除外基準	5
4. 症例数と研究期間	5
4.1 予定症例数	5
4.2 研究期間	5
4.3 症例登録期間	5
5. 研究方法	5
5.1 研究の種類・デザイン	5
5.2 試験治療方法	5
5.3 試験実施スケジュール	6
5.4 検査スケジュール	6
6. 観察項目	6
6.1 HCV genotype	6
6.2 残余検体の保存	6
6.3 登録時患者背景	6
6.4 観察項目	7
7. 試験薬投与の中止基準	8
8. 評価	8
8.1 有効性の評価	8
8.2 安全性の評価	8
9. 薬剤情報	8
9.1 ソホスブビル（商品名：ソバルディ）	8
9.2 ダクラタスビル（商品名：ダクルインザ）	9
9.3 ソホスブビル+ダクラタスビル	9
10. 有害事象発現時の対応	9
11. 有害事象報告	9
12. 対象に対する標準治療と研究の科学的合理性の根拠	10
13. 試験参加に伴って予想される利益と危険（不利益）	10
13.1 予想される利益	10
13.2 予想される危険（不利益）	10
14. 倫理的事項	10
14.1 患者の保護	10
14.2 インフォームド・コンセント	10
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	11

14.4 個人情報取り扱い	11
15. 研究に係る試料及び情報の保管および廃棄の方法	11
16. 研究機関の長への報告内容及び方法	11
17. 研究の資金源と研究者の研究に係る利益相反	11
18. 研究に関する情報公開	12
19. 研究参加者の費用負担、謝礼	12
20. 本試験によって生じた健康被害に対する補償の有無	12
21. モニタリングと監査	12
21.1 モニタリングの項目	12
22. 研究組織	13
22.1 実施医療機関	13
22.2 研究代表者と分担研究者	13
22.3 問い合わせ窓口	13

## 資料

- 患者記録
  - 試験フローチャート
  - 参加申込み
  - 症例登録票
  - 登録時患者背景
  - 治療開始前
  - 開始2週後
  - 開始4週後
  - 開始8週後
  - 開始12週後
  - 開始24週後
  - 投薬記録
  - 中止報告
  - 有害事象報告
  - 死亡報告
- DIVISION OF AIDS TABLE FOR GRADING THE SEVERITY OF ADULT AND PEDIATRIC ADVERSE EVENTS
- ソバルディ添付文書
- ダクルインザ添付文書
- モニタリング実施手順書
- 参考文献

## 1. 研究の背景と意義

血友病およびその類縁疾患患者の多くは、ウイルス不活化処理が施されていない時代の血液製剤で C 型肝炎を合併した。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ため、血友病患者の死因の多くを占めて大きな問題となっている。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あったが、副作用の為に治療できないケースや治療ができて治癒率が 50%程度であったため、いまだ治癒できていない患者が多い。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る。2014 年に Genotype 1b (GT1b) の C 型肝炎に対してダクラタスビル (DCV) + アスナプレビルによる IFN を含まない抗 HCV 療法が可能となり、2015 年にはソホスビル (SOF) + リバビリンにより Genotype 2 (GT2a, 2b) の C 型肝炎に対して、また SOF/レディパスビルの合剤 (ハーボニー) は Genotype 1 (GT1a, 1b) の C 型肝炎に対して承認された。しかし、HCV の Genotype は 1 から 6 まであり、血友病患者の多くは GT1 や GT2 だけでなく他のタイプやタイプの混合のため、DAA の保険適応にならない状況である。海外の報告によると、153 人の HIV/HCV 重複感染者を対象に、HCV に対して遺伝子型を限定せずに、SOF と DCV の 12 週間併用内服による治療研究が行われた。その結果 97% で治療後 12 週ウイルス持続陰性 (SVR12) が得られた。SOF と DCV 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剤だが、2 剤を組み合わせた治療は保険適応となっていない。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る。本研究では、現在の DAA 治療の保険適応に合致しない遺伝子型の HCV に感染している血友病患者およびその類縁疾患を対象に SOF と DCV 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する。この研究結果は、今後の日本の血友病およびその類縁疾患患者の HCV 感染および HIV/HCV 重複感染に対する治療にとっての重要な参考資料となる。

## 2. 研究の目的

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 重複感染者で、GT1 (1a, 1b) もしくは GT2 (2a, 2b) 以外の HCV genotype に感染している患者に対して、直接作用抗 HCV 薬ソホスビル+ダクラタスビルを用いて治療し、その有効性、安全性を評価する。

## 3. 対象者

本計画による治療を必要とする患者のいる施設並びに研究者は参加でき、その場合には研究代表者は審査し、参加を許可する。

以下の適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を対象とする。

### 3.1 適格基準

- ・血友病およびその類縁疾患で HCV 感染者もしくは HIV/HCV 重複感染者
- ・過去にインターフェロンによる治療を失敗した症例または不適応だった患者
- ・登録時に HCV-RNA 陽性
- ・HIV 重複感染の場合には、登録時点で 8 週以上 HIV-RNA が 50 copies/mL 未満、CD4 陽性 T リンパ球が 100/ $\mu$ L 以上を維持している患者

- ・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/1.73m<sup>2</sup>)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、担当医師が不適当と判断した患者

## 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

- ・リルピビル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12週後) 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/ $\mu$ 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週後~24週の間に、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/レディパスビル合剤が承認された。重度の腎機能障害(eGFR <30mL/分/1.73m<sup>2</sup>)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、コビスタット含有剤、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 ソホスブビル+ダクラタスビル

ソホスブビル+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<sup>4)</sup>。

## 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であることを説明する。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