

患者さんへの説明文書

平成 年 月 日

1. 研究課題名

C 型慢性肝炎を対象としたシメプレビルの有効性の検証 ー多施設共同研究ー

本研究は、鹿児島大学消化器疾患・生活習慣病学教室(代表世話人・事務局 鹿児島大学消化器疾患・生活習慣病学 井戸章雄 准教授)を中心とした多施設共同研究(九州 C 型肝炎研究会)です。

2. 研究期間 平成 26 年 2 月から平成 29 年 1 月

3. 研究目的

C 型慢性肝炎に対するインターフェロン療法は、平成 4 年から保険認可され、ペグインターフェロン製剤やリバビリン製剤が追加認可されてきました。しかし、日本人に多いセログループ 1 型・高ウイルス量の患者さんでは、ウィルス排除率(持続的ウィルス陰性化)は約 50%でした。平成 23 年にセログループ 1 型の患者さんに対する新薬として、ペグインターフェロンとリバビリン併用療法に追加併用するテラプレビルが認可され、80~90%の高いウィルス排除率が得られるようになりましたが、高度の貧血や皮膚障害、腎障害が高率に起こる問題がありました。

今回、平成 25 年 9 月にセログループ 1 型の治療薬として、ペグインターフェロンとリバビリン併用療法に追加併用するシメプレビルが認可されました。テラプレビルと比較して同等の効果が期待される一方で、副作用発現率が低く、安全に治療を完遂することが期待されています。

以上の状況から、本臨床研究では C 型慢性肝炎患者さんを対象に、鹿児島大学を中心とした多施設共同研究で、新しい治療法である「ペグインターフェロン+リバビリン+シメプレビル併用療法」の有効性と安全性を検討します。本研究では、ペグインターフェロン+リバビリン療法に対する効果および副作用の予測因子である患者さんとウィルスの遺伝子多型解析も行います。これらの遺伝子多型解析は、C 型肝炎治療ガイドライン第 2 版(日本肝臓学会編 平成 25 年 11 月)でも測定を推奨されています。本研究の遂行により、C 型慢性肝炎の新規治療に対して“ウィルスが排除しやすい人・しにくい人”、“副作用が出やすい人・出にくい人”を予測できるようになる可能性があり、これまで以上に患者さん各々の状態に則したオーダーメイド治療の確立につながることを期待されます。

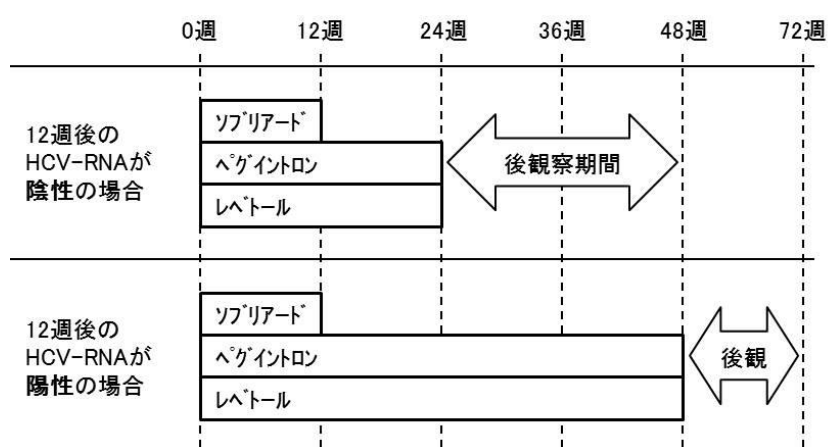
4. 研究方法

この臨床研究に同意をいただきますと、体重に応じてペグインターフェロン α -2b（商品名：ペグイントロン）を週1回皮下注射します。ペグイントロンの治療期間中に併せてリバビリン（商品名：レベトール）を体重とヘモグロビン量に応じて400～1,000 mgを毎日飲んでいただきます。さらにシメプレビル（商品名：ソブリアード）1錠を1日1回飲んでいただきます。

治療期間は、原則24週間ですが、ソブリアードは治療開始から12週間のみ併用します。治療開始12週間後のC型肝炎ウイルスが陰性化せず、24週間までに陰性化が得られた場合にはペグイントロンとレベトールによる治療期間を24週間延長します（計48週間）。治療開始24週後にウイルスの陰性化が得られない場合には治療を終了します。治療期間終了後も、薬剤による治療効果と安全性を確認するため、治療終了後約6ヶ月間経過観察します。

また、治療中は定期的に検査を行ない、減量または中止の必要性について判断します。好中球数、血小板数、ヘモグロビン量の減少がみられた場合には、規定に従って用量を調節します。

〔治療スケジュール〕



☆HCV-RAN：血中のC型肝炎ウイルス

本研究で評価する項目は以下のとおりです。

《有効性に関するもの》

＜ 主要な評価項目 ＞

- 治療終了24週間後のウイルス陰性化率（ウイルス排除率）

＜ 副次的な評価項目 ＞

- 治療早期のウイルス学的効果（治療開始4週間後、12週間後）
- 治療終了時のウイルス陰性化
- 肝機能の正常化率（ALT正常化率）

- 背景（ウイルス因子、宿主因子*、治療因子）別のウイルス排除率
- * 宿主因子として IL28B, ITPA 遺伝子の遺伝子多型を解析（後に詳しく記載）
- ウィルス排除に寄与する因子の検討
- 肝線維化改善効果の検討

《安全性に関するもの》

- 治療中の有害事象、臨床検査値（好中球・血小板・Hb 値の推移）
- 治療が継続できた割合、薬を減量したり、中止した割合および中止理由

また、血液検査は、投与開始後 1 週間は週 2 回以上、以後、12 週間までは毎週、その後は 4 週間に 1 回以上の頻度で行います。

〔検査スケジュール〕

	投与前	投与期間（週）										終了後（週）		
		直前	～4	8	12	16	20	24	(36)	(48)	終了時	4	12	24
同意、背景調査	○													
血液学的検査	○	○	投与開始後 1 週間は週 2 回以上、以後、12 週間までは毎週、その後は 4 週間に 1 回以上								○	○		○
血液生化学	○	○	4 週毎								○	○		○
糖・脂質代謝	○	○			△			△	(△)	(△)	○			○
ウイルス・セロク [®] ループ [®] (genotype)	○													
ウイルス量 (TaqMan-PCR)	○	○	●	○	○	△	△	○	(△)	(○)	○	○		○
遺伝子多型 解析		◎ 同意を取った段階で測定する。												
ウイルスの アミノ酸変異	◎													
ソブリアード耐性 ウイルスの解析	☆				☆						☆			☆
腫瘍マーカー	○										○			○
画像検査※	○							○		(○)	○			○
有害事象		随時												

○：必須 ◎：鹿児島大学消化器疾患・生活習慣病教室の研究費で測定します。

●：1 日後（任意）、3 日後（任意）、1 週後（必須）、2 週後（必須）、4 週後（必須）
の各地点で、測定します。

△：任意で測定します。

※：画像検査については、エコー、CT、MRI 等により確認を行ないます。

☆：耐性株が出現した場合に、治療前、SMV 投与終了時、治療終了（中止時）、終了 24 週後の各ポイントで保存血清を用いて解析します。

・遺伝子多型解析について

C 型慢性肝炎のウィルス・ゲノタイプ 1b 型において、ペグインターフェロン＋リバビリンの治療に関し、その効果予測に患者さんの IL28B 遺伝子の多型 (SNPs: Single Nucleotide Polymorphism) が、副作用としての貧血に患者さんの ITPA 遺伝子の SNPs が関連することが報告されています。同様に、ウィルスのインターフェロン感受性に関するアミノ酸変異 [Core70, Interferon sensitivity-determining region (ISDR)] も効果予測に関連することが報告されています。本研究においてもシメプレビル併用治療の効果と関連する可能性が考えられ、鹿児島大学で遺伝子解析を行い、解析終了後に匿名化を確認の後、直ちに生体試料は廃棄いたします。

なお、研究目的の採血は、◎を付記した遺伝子多型解析 (IL28B、ITPA)、ウィルスのアミノ酸変異 (Core70、ISDR)、☆を付記したソブリアード耐性株の解析 (耐性株出現時のみ保存血清で実施) で、採血量は計 20ml 程度です。これらの項目に関する血液は、採取後、匿名化ののち鹿児島大学消化器疾患・生活習慣病学教室に送付され、解析されます。

5. 研究への参加の任意性とその同意の撤回

この研究に参加するかどうかは、あなたの自由意思によってのみ決定されます。この研究に参加されない場合でも、今後あなたが何らかの不利益を受けることは一切ありません。また同意された後でも同意を撤回されるのはあなたの自由です。たとえ途中で同意を撤回されても、以後あなたが何らかの不利益を受けることは一切ありません。

6. 予想される利益、危険性及び不利益

1 型高ウイルスの C 型慢性肝炎の患者さんを対象とした、ペグインターフェロン＋リバビル＋シメプレビル併用療法併用療法の国内第Ⅲ相臨床試験 (SMV12 週間併用、24-48 週間治

療)では、IFN 初回治療群で 88.6%、前治療再燃例・無効例においてもそれぞれ 89.8%、50.9% の高いウイルス排除率が得られました。今回の臨床研究においても、同等の効果が期待できます。

今回の治療は、通常の保険診療内の治療です。血球減少や発熱、皮疹、倦怠感などの副作用は一定の確率で出現し得ますので、治療薬剤による副作用が疑われた場合は、治療薬剤の減量、あるいは中止を行い、それぞれの病態に対して適切に対応します。採血に関しては日常の一般診療で行われている血液生化学的検査の際の採血と同様で、危険性は極めて少ないと考えられますが、万一健康被害が生じた場合には状況に応じて適切に対応します。

また、本研究に参加したことが原因で健康被害が生じた場合の補償は、通常の診療を受けた際に発生した健康被害と同じく医薬品副作用被害救済制度を適用します。後遺症を伴う重篤な副作用に対しては、医薬品副作用救済制度による救済給付申請の対象となります。

*副作用又は被験者に及ぼす不利益及びその対処法等：

ペグインターフェロン＋リバビリン＋シメプレビル併用療法 3 剤併用での国内臨床試験において、認められた主な副作用とその頻度を示します。

【主な副作用】

1) 白血球減少	(63.4%)	6) 発疹	(46.3%)
2) 発熱	(61.0%)	7) 頭痛	(43.9%)
3) 貧血	(56.9%)	8) 倦怠感	(42.3%)
4) 好中球減少	(56.1%)	9) 脱毛	(35.8%)
5) 血小板減少	(48.8%)		

その他、研究期間中であっても、この治療が適切でないと判断した場合は、研究を中止し、患者さんと相談し適切な治療に切り換えます。

もし、治療期間中に異常を感じられた場合には、どんなことでも結構ですから、医師や看護師、薬剤師にお伝え下さい。健康被害が生じた場合は、すぐに適切な治療を開始いたします。なお、本研究を実施する総ての医師は、医師賠償責任保険に加入しています。

7. 個人情報の保護

あなたの個人情報は、分析する前にカルテや試料の整理簿から、住所、氏名、生年月日を削り、代わりに新しく符号をつけ、あなたとこの符号を結びつける対応表は本学個人識別情報管理者の管理の下で研究実施責任者が被験者番号を付して連結可能匿名化し、その番号

と実名の対応表とともに本学第3内科学研究室の鍵のかかる保管庫に保管して、あなたの個人情報の漏洩を防止します。なお、解析結果についてあなたに説明する場合など、個々の情報を特定の個人に結びつけなければならない場合には、本学個人識別情報管理者の管理の下でこの符号を元の氏名に戻す作業を行い、結果をあなたにお知らせすることが可能になります。また、この研究終了後、あなたからいただいた生体試料は、匿名化を確認の後直ちに廃棄いたします。研究終了後、実名との対応表は本学第3内科学研究室で破棄されます。生体試料および各種データは、鹿児島大学消化器疾患・生活習慣病学教室で匿名化の後、破棄されたことを確認します。また同意を撤回された際も、その時点までに得られた生体試料および個人情報は、同様の方法で廃棄します。

8. 研究成果の公表

この研究によって得られた成果を学会や論文などに発表する場合には、あなたを特定できる氏名、住所などの個人情報は一切使用しません。

9. 研究結果の開示

研究結果をあなたが望まれる場合には、あなたに直接説明いたします。

10. 知的財産権について

本研究では、特許権など知的財産権が生ずる可能性はありますが、その権利はあなたには帰属しません。

11. 費用について

この研究は保険診療の範囲内で行われます。従って、通常の保険診療における自己負担分をお支払い頂くことになります。また、研究参加による謝礼や交通費などの支給はありません。

12. 利益相反について

本研究は、通常の診療行為のなかで行われ利害関係については産業医科大学利益相反委員会の承認を得ており、公平性が保たれています。

説明者：産業医科大学医学部第3内科学講座 職名 氏名 印
電話番号 093-603-1611
研究実施責任者：産業医科大学医学部第3内科学講座 教授 原 田 大 印