

西暦 2024 年 04 月 18 日

審査結果通知書

研究責任者

所	属：消化器内科
職	名：教授
氏	名：竹原徹郎 殿

国立大学法人 大阪大学医学部附属病院
観察研究等倫理審査委員会委員長
川崎 良 公印省略

審査依頼のあった件について審査結果を下記のとおり通知します。

記

課 題 名	C型慢性肝疾患に対するインターフェロン・フリー治療の治療効果ならびに安全性についての検討
審 査 事 項	☐研究の実施の可否 ☒研究の継続の可否 ☐重篤な有害事象 ☐安全性情報等 ☒研究に関する変更 ☐不適合等 ☐モニタリング ☐監査

承認番号：16494

研究課題名：C型慢性肝疾患に対するインターフェロン・フリー治療の治療効果ならびに安全性についての検討

研究計画書

新旧対照表

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
研究計画書 研究分担者	古田 訓丸・大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学・助教 西尾 啓・大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学・助教 福岡 誠・大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科・医員 河本 泰治・大阪大学医学部附属病院 消化器内科・医員 平尾 健・大阪大学医学部附属病院 消化器内科・医員 小川 美瑛・大阪大学医学部附属病院 消化器内科・医員 北川 綾香・大阪大学医学部附属病院 消化器内科・医員 澤 宏樹・大阪大学医学部附属病院 消化器内科・医員	齋藤 義修・大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学・助教 甲斐 真知子・大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科・医員 曾 莉莎・大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科・医員	異動のため

	中渡瀬 浩二・大阪大学医学部附属病院 消化器内科・医員 浜辺 友也・大阪大学医学部附属病院 消化器内科・医員 箕浦 悠太郎・大阪大学医学部附属病院 消化器内科・医員 三宅 崇之・大阪大学医学部附属病院 消化器内科・医員 米田 慎司・大阪大学医学部附属病院 消化器内科・医員		
提供元の機関の名称・研究責任者の氏名等	済生会千里病院 増田 栄治 箕面市立病院 森下直紀	済生会千里病院 山良 守 箕面市立病院 中原征則	異動のため

プロトコル

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
	第 12 版 2023 年 4 月 19 日	第 13 版 2024 年 4 月 10 日	版数変更のため
24. 研究組織	済生会千里病院 増田 栄治 箕面市立病院 森下直紀	済生会千里病院 由良 守 箕面市立病院 中原征則	異動のため

患者説明文書

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
------	-----	-----	------

	版数 11 版 2023 年 4 月 19 日	版数 12 版 2024 年 4 月 10 日	版数変更のため
18. 共同研究機関	済生会千里病院 増田栄治 箕面市立病院 森下直紀	済生会千里病院 由良守 箕面市立病院 中原征則	異動のため

同意書

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
	版数 11 版	版数 12 版	版数変更のため

研究計画書

1. 課題名（公開）	C 型慢性肝疾患に対するインターフェロン・フリー治療の治療効果ならびに安全性についての検討
2. 研究の目的及び実施計画の概要	C 型慢性肝疾患の抗ウイルス療法では、従来のインターフェロン治療に加えて、NS3/4 プロテアーゼ阻害剤、NS5A 阻害剤、NS5B 阻害剤、およびリパピリンを組み合わせたインターフェロン・フリー治療が使用可能となった。インターフェロン治療と比して、インターフェロン・フリー治療では、高率なウイルス排除（著効）率が得られているが、それぞれの薬剤について、実際の治療効果ならびに安全性については確立されておらず、著効例、非著効例の臨床的特徴、ウイルス学的特徴についても未だ検討がなされていない。また、既存のインターフェロン・フリー治療で非著効となった症例に対するインターフェロン・フリー再治療の治療効果についても明らかではない。さらに長期的には、インターフェロン・フリー治療による発癌抑制効果や肝疾患進展抑止効果を含めた予後改善効果は明らかでない。したがって、多数例での検討により、インターフェロン・フリー治療の特徴を明らかにする必要がある。本研究では、インターフェロン・フリー治療を行う C 型慢性肝疾患患者を対象とし、治療効果、安全性ならびに治療効果に關与する因子、耐性ウイルス変異出現状況、予後改善効果を明らかにすることを目的として、インターフェロン・フリー治療が施行される患者群の臨床経過を前向きに検討する。
3. 研究責任者（公開） 氏名・所属・職	竹原徹郎・大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学・教授
4. 研究実施予定期間	・実施承認後 ～ 西暦 2026 年 12 月 31 日
5. 研究分担者 氏名・所属・職	巽 智秀・大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学・准教授 鎌田 佳宏・大阪大学大学院医学系研究科 病態超音波医学・教授 足田 隼人・大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学・講師 重川 稔・大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学・助教 小玉 尚宏・大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学・助教 山田 涼子・大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学・助教 吉岡 鉄平・大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学・助教 田畑 優貴・大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学・助教 村井 一裕・大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学・助教 土居 哲・大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学・助教 佐藤 克彦・大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学・助教 白井 久美子・大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学・医員 滋野 聡・大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学・医員 福本 賢二・大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学・医員 工藤 慎之輔・大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学・医員 前阪 和城・大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学・医員 佐藤 悠・大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学・医員 佐々木 陽一・大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学・医員

	小林 千夏・大阪大学医学部附属病院 消化器内科・医員 齋藤 義修・大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学・助教 甲斐 真知子・大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科・医員 曾 莉紗・大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科・医員
6. 研究協力者 氏名・所属・職	岡田理菜・大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学・特任研究員 清水真美・大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学・技術補佐員
7. 研究の実施場所と役割	
☐ 単施設 ※単施設でも、講座外で実施する場合は下記に記載してください	
■多施設共同研究	
代表施設	大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学
研究代表者 氏名・所属・職	竹原徹郎・大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学・教授
事務局	大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学
データセンター	大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学
検体の測定	
解析	大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学
モニタリング	なし
監査	なし
その他	
共同研究機関	実施計画書参照
※効果安全性評価委員会を設置している場合はチェックをいれてください ☐ 効果安全性評価委員会を設置している	
8. 研究の背景	
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、肝硬変や肝臓と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、ペグインターフェロン・リバビリン併用療法が行われてきたが、HCV 遺伝子型 1 型症例においては約半数の症例で、HCV 遺伝子型 2 型症例においても約 1 割の症例で HCV 排除が得られなかった。さらなる治療効果向上を目指して、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) が開発された。HCV 遺伝子型 1 型に対しては、NS3/4A プロテアーゼ阻害 (テラプレビル、シメプレビル、パニプレビル) とペグインターフェロン・リバビリンの 3 剤併用療法が開発された。HCV 排除率は 70-80% と向上したが、過去のインターフェロン治療無効例での著効率は 50-70% 程度であり、また、副作用として重篤な貧血や皮疹、腎障害など問題が残された。NS3/4A プロテアーゼ阻害剤に続いて、NS5A 阻害剤、NS5B 阻害剤が開発され、これらの薬剤を併用して行うインターフェロン・フリー療法によって、高い HCV 排除率に加えてインターフェロンの副作用回避が可能となった。最初に、アスナプレビル・ダクラタスビル療法 (NS3/4A プロテアーゼ阻害剤・NS5A 阻害剤) が使用可能となった。同療法では、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。レジパスビル・ソホスブビル併用療法 (NS5A 阻害剤・NS5B 阻	

害剤)の国内第Ⅲ相臨床試験においては、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、腎機能低下例は適応外であることが問題であった。パリタプレビル・オムビタスビル併用療法(NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤・NS5A阻害剤)の国内第Ⅲ相臨床試験では、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排除率が示された。また、腎機能低下患者に対しても使用可能であった。エルバスビル・グラゾプレビル併用療法(NS5A阻害剤・NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤)の国内第Ⅲ相臨床試験では非肝硬変例、代償性肝硬変例でそれぞれ96.5%、97.1%のHCV排除率が示された。アスナプレビル・ダクラタスビル・ベクラブビル併用療法(NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤・NS5A阻害剤・NS5B阻害剤)の国内第Ⅲ相臨床試験では、非肝硬変例、代償性肝硬変例でそれぞれ95.9%、96.2%のHCV排除率が示された。しかし、高ビリルビン血症などの有害事象により、12例が治療開始後3週までに治療中止となっており、有害事象の発現において注意が必要である。一方、HCV遺伝子型2型に対しては、ソホスブビル・リバビリン併用療法が行われ、国内第Ⅲ相臨床試験では、未治療例では97.6%、既治療例では94.7%のHCV排除率が得られた。さらに、パリタプレビル・オムビタスビル・リバビリン併用療法が、HCV遺伝子型2型に対して適応となり、国内第Ⅲ相臨床試験では、未治療例では93.9%、既治療例では93.8%のHCV排除率が得られた。以上、現時点でさまざまなインターフェロン・フリー治療が使用可能となっているが、インターフェロン・フリー治療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、インターフェロン・フリー治療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。特に、アスナプレビル・ダクラタスビル療法、パリタプレビル・オムビタスビル併用療法において治療前のNS5A領域の変異の有無が治療効果に影響を与えることが明らかとなっている。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。特に、既存のインターフェロン・フリー治療で非著効となった場合には、多剤耐性変異ウイルスが出現している可能性があり、再治療の際には大きな問題となる。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治療では、ウイルス排除が得られた著効例においては、治療後の肝発癌が著明に抑制されることや、肝疾患進展が抑止されることが報告されており、インターフェロン治療の予後改善効果が明らかとなっている。インターフェロン・フリー治療による短期治療効果としての著効率は高く、今後、ほとんどの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治療の予後改善効果が、インターフェロン・フリー治療においても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、インターフェロン・フリー治療の予後改善効果ならびに、著効例における予後の特徴を明らかにすることが課題である。また、肝疾患症例において予後に関連するものとして、肝癌、肝線維化や肝予備能に加えて、最近ではサルコペニアが報告されており、これらの因子が予後改善の指標として有用であると考えられる。

今回、インターフェロン・フリー治療の治療効果に関与する因子、耐性変異ウイルスの解析、予後改善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、インターフェロン・フリー治療が施行される患者群の治療経過、治療効果、長期予後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、同療法後の予後不良症例の特徴を検討する。これにより、長期予後において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長期予後を診断し、治療につなげることが可能となる。

9. 研究計画

※実施計画書（プロトコル）に要約がある場合は、「0. 実施計画書参照」にチェックしてください

1～6 の記載を省略することができます

0. ☐実施計画書（プロトコル）参照（1～6 省略）

1. 目的

C 型慢性肝疾患患者に対するインターフェロン・フリー治療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、予後改善効果を明らかにする。

適応基準：

- 1) 年齢 20 歳以上
- 2) C 型慢性肝炎又は C 型肝硬変(代償性・非代償性)の患者

(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。

除外基準：

- 1) 各薬剤の添付文書に記載されている併用禁忌薬を投与されている者
- 2) 研究責任（分担）医師が不適と認めた者

(設定根拠)

- 1) 各薬剤の禁忌症例を除外する。

2. 対象

大阪大学を含む関連病院において、以上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、インターフェロン・フリー治療が施行される患者を対象とする。

3. 健康人の募集方法 ※複数該当する場合は、複数チェックを入れてください

■①健康人を対象としない

☐②インターネット、ポスター掲示等による公募

☐③その他（具体的に： ）

4. 予定症例数と設定根拠 ※申請システムの入力数と揃えてください

予定症例数：①当院 150 例 ②全体（多施設の場合） 1500 例

予定症例数の設定根拠：

今後、インターフェロン・フリー治療を行う予定の患者が各施設で 150 例と予想し、多施設共同研究での予定症例数 1500 例とした。

5. 方法

治療方法

全例に保険診療内の通常診療であるインターフェロン・フリー治療を行う（割付無し）。

各薬剤の添付文書に定められた用法・用量・投与期間に従う。

薬剤中止基準

添付文書に従い、薬剤中止を行う。

検査項目・調査項目・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、肝臓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) 肝臓の発生状況

治療開始前に画像検査を施行し、肝臓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、肝臓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、Na、TG、T.Chol、LDL-C、FBS、HbA1c、抗核抗体、IgG、BNP）、ウイルス学的検査（HCV-RNA 量、HCV 遺伝子型、HBsAg、HBsAb、HBeAb）、亜鉛、BTR（総分岐鎖アミノ酸／チロシンモル比）、フェリチン、アンモニア、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、M2BPGi）を行う。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（費用は研究費で負担）を測定する。

② 治療開始後

治療開始後 2 日、1 週、2 週から治療終了まで 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）、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、クレアチニン、eGFR、CRP、Na）、ウイルス学的検査（HCV-RNA 量）を行う。

血液生化学的検査（FBS、HbA1c、AFP、PIVKA-II、 γ -GTP、TG、LDL-C）は治療終了時、治療終了 24 週時に行う。

亜鉛、BTR、フェリチン、アンモニア、肝線維化マーカー（ヒアルロン酸、4 型コラーゲン 7S、P-III-P、M2BPGi）は治療終了時、治療終了後 12 週、24 週時に行う。

④ 治療終了後 1 年時、以降 6 ヶ月毎

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、クレアチニン、eGFR、CRP、Na、FBS、HbA1c、AFP、PIVKA-II、 γ -GTP、TG、LDL-C）、ウイルス学的検査（HCV-RNA 量）、亜鉛、BTR、フェリチン、アンモニア、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、M2BPGi）を行う。

肝移植後の症例は、免疫抑制剤の血中濃度（タクロリムス濃度 or シクロスポリン濃度）を治療開始前、開始後 1、2、3、5 日、1、2、4 週以降は 4 週ごと、治療終了時、治療終了後 4、12、48 週に測定する。

HBc 抗体陽性または HBs 抗体陽性の症例は、HBV-DNA を治療開始前、開始 4 週、8 週、治療終了時、治療終了後 12、24 週に、HBV コア関連抗原を治療開始前、治療終了時、治療終了 12、24 週に測定する（B 型肝炎ウイルスに対するワクチン接種歴が明らかである患者を除く）。

II. 画像検査

肝臓画像検査（腹部超音波検査、腹部 CT 検査、腹部 MRI 検査など）を治療開始前、治療終了時、治療終了後 24 週時、治療終了後 6 か月毎に行う。

肝硬変症例では、腹部 CT 施行時に、サルコペニアの評価として、治療開始前、治療終了 1 年ごとの筋肉量を測定する（第 3 腰椎レベルの腸腰筋の長軸×短軸の左右合計（ cm^2/m^2 ））。

腹水の評価をあわせて行う。

治療開始前の画像検査で Spleen index（長径×短径 cm^2 ）を測定する。

必要に応じて上下部消化管内視鏡検査を行い、静脈瘤の評価を行う。

III. 肝硬度・脾硬度検査

可能であれば、非侵襲的な肝線維化画像診断（VTTQ、Fibroscan など）を肝臓・脾臓について治療開始前、治療終了時、治療終了後 6 か月毎に行う。

IV. 肝組織検査

治療開始前に肝生検を施行し、肝活動度および線維化を評価する。余剰肝組織は、二次利用の同意

が得られた場合に保存する。また余剰肝組織を用いて新たな研究を行う必要性が生じた際には、改めて倫理審査委員会の審査の後、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倫理審査委員会の指示に従うものとする。

V. 理学所見

①腹水、肝性脳症の有無を評価する。

②握力を測定する。

VI. 心電図

治療開始日、治療終了時、治療終了 12 週時に心電図検査を行う。

可能であれば、治療中は 2 週毎に心電図検査を行う。

	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	2 週ごと	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		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
アルブミン、PT		●						●	●	●	●	●
T.Bil、AST、ALT		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
D.Bil、クレアチニン、eGFR、CRP、Na		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
HCV-RNA		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
FBS、HbA1c γ GTP、TG、LDL-C		●						●			●	●
T.Chol、抗核抗体、IgG		●										
亜鉛、BTR、フェリチン、アンモニア		●						●		●	●	●
ヒアルロン酸、4 型コラーゲン 7S、P-III-P、M2BPGI		●						●		●	●	●
AFP、PIVKA-II		●						●			●	●
HBs-Ag、HBs-Ab、HBc-Ab		●										
IL28B 遺伝子多型		△										
HCV core 領域変異、ISDR 変異	○											
肝組織検査	●											

画像検査	●							●			●	●
筋肉量測定(肝硬変症例)	○											○(1年毎)
消化管内視鏡検査	○	○(必要に応じて行う)										
肝硬度・脾硬度測定	○							○			○	○
理学所見①腹水、肝性脳症	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
理学所見②握力	●							●			●	●
血清保存		●	●	●	●	●		●	●	●	●	●
有害事象			●	●	●	●	●	●	●	●	●	
投与薬投与状況			●	●	●	●	●	●	●	●	●	
心電図**		●			○	○	○	●		●		

●：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

**：ソホスブビルが含まれる治療法では、心電図を測定する

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。

- 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
- 先天異常を来すもの
- 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

治療開始前に通常の検査とは別に 20mL 程度の採血を行う。以降は、治療開始後 2 日、1 週、2 週、4 週、治療終了時、治療終了後 4 週、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、耐性変異ウイルスの検査を行う（費用は研究費で負担）。耐性変異ウイルス検査を行わなかった血清や、耐性変異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。

評価方法

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
- ・ 肝線維化および肝予備能の変化の解析
- ・ 生命予後の解析

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
サルコペニアの状態（握力・筋肉量）の変化の解析

3) 統計解析

① 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。

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、添付文書に定められた通りに治療を開始し、インターフェロン・フリー治療の一部が施行された集団とする。

③ 解析方法

I. 患者背景

各項目について各群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。

II. 有効性

① 主要項目に対する解析

- ・ 治療効果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。
- ・ 生存率を Kaplan-Meier 法を用いて算出する。
- ・ インターフェロン・フリー治療後の肝発癌率を、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。

6. プラセボ又は非治療群を対象とする場合の倫理性

■①対象としない（プラセボ、非治療群の設定なし）

□②対象とする ※ありの場合、以下の空欄にその場合の倫理性を記載してください

10. 医薬品・機器情報等

※未承認医薬品、医療機器などを使用する場合は、当該医薬品、医療機器の概要（安全性に関するデータを含む）を申請システムに添付してください

※既承認医薬品、医療機器を使用する場合は、添付文書を申請システムに添付してください

※添付文書の用法用量と異なる場合は、適応外にチェックをつけてください

使用する医薬品 又は医療機器名	製造・販売会社名	研究対象における承認状況
ジメンシー配合錠	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社	■適応内 □適応外 □国内未承認 □海外未承認
ヴィキラックス配合錠	アッヴィ合同会社	■適応内 □適応外 □国内未承認 □海外未承認
レベトールカプセル	MSD 株式会社	■適応内 □適応外 □国内未承認 □海外未承認
マヴィレット配合錠	アッヴィ合同会社	■適応内 □適応外 □国内未承認 □海外未承認
ハーボニー配合錠	ギリアド・サイエン	■適応内 □適応外 □国内未承認 □海外未承認

	シズ株式会社	
エプクルーサ配合錠	ギリアド・サイエンス株式会社	■適応内 □適応外 □国内未承認 □海外未承認
コベガス錠	中外製薬	■適応内 □適応外 □国内未承認 □海外未承認
ソバルディ錠	ギリアド・サイエンス株式会社	■適応内 □適応外 □国内未承認 □海外未承認
エレルサ錠	MSD 株式会社	■適応内 □適応外 □国内未承認 □海外未承認
グラジナ錠	MSD 株式会社	■適応内 □適応外 □国内未承認 □海外未承認
11. 研究対象者の安全に関する事項		
1. 重篤な有害事象の定義と報告方法 □①該当なし ■②プロトコール参照 □③当院の重篤な有害事象の手順書参照 ※手順書を申請システムに添付すること (http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/hp-crc/person_concerned/pdf/clinical_list/sae_flow.pdf 参照) □④その他 ※④の場合、以下の空欄に具体的に記載してください 2. 研究対象者に生じる負担、予測されるリスク及び負担とリスクを最小化する対策 □①該当なし ■②あり ※ありの場合、以下の空欄に問題とその対策を具体的に記載してください 有害事象を認めた場合は、直ちに適切な処置を保険診療内で行うとともに診療録ならびに症例報告書に記載する。使用する薬剤は全て市販薬であり、副作用に関する詳細は添付文書を参照のこと。		
12. モニタリング・監査の実施体制・手順（侵襲（軽微な侵襲を除く）を伴う介入研究の場合）		
1. モニタリングについて ■①実施しない（理由： ） □②プロトコール参照 □③その他 ※③の場合、以下の空欄に具体的に記載してください 2. 監査について ■①実施しない □②プロトコール参照 □③その他 ※③の場合、以下の空欄に具体的に記載してください		
13. 研究機関の長（病院長）への報告内容及び方法		
研究の変更申請、実施状況報告、逸脱報告、安全性報告、終了報告等について記載してください ■①当院の手順書に従い、自主臨床研究電子申請システムを用いて申請・報告を行う □②その他		
14. 個人情報の保護		
1. 匿名化の方法 ■①「連結可能匿名化」を行い、個人情報を保護する （研究対象者のデータや検体から氏名等の個人情報を削り、代わりに各施設で新しく符号又は番号を		

つけて匿名化を行う。研究対象者との符号（番号）を結びつける対応表は外部に漏れないように厳重に各施設で管理する）

（対応表の管理方法）

■1) ネットワークから切り離されたコンピューターを使用して記録された外部記憶媒体（USB など）、あるいは筆記等による紙媒体を、鍵をかけて厳重に保管する

□2) その他（具体的に： _____）

□②「連結不可能匿名化」を行い、個人情報保護する

（研究対象者のデータや検体から氏名等の個人情報を削り、代わりに新しく符号又は番号をつけて匿名化を行う研究対象者との符号（番号）を結びつける対応表は作成しない）

□③匿名化せず個人情報を利用する

（理由： _____）

（管理方法： _____）

□④その他（具体的に： _____）

2. 郵送・FAX 等にて情報又は試料を提供する際の対策について

□①該当なし又は対策不要

■②マスキングを行う

（具体的に：登録票・症例報告書、試料には登録番号のみを記載する。氏名・生年月日・施設 ID などの個人情報をマスキングする）

□③その他（具体的に： _____）

15. 個人情報管理者 ※当院・医学部の研究責任・分担者から選択してください

氏名	疋田隼人	所属・職	大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学・講師
----	------	------	------------------------

16. 情報（診療情報・症例報告書・実験ノート等）の利用と保管

1. 情報の利用について

1) 情報の分類 ※複数該当する場合は、複数チェックを入れてください

■通常の医療において、取得された・あるいは取得される予定の診療情報（既存情報）

□他の研究で、取得された・あるいは取得される予定の情報（既存情報）

■研究開始後に本研究の為に、新たに診療・検査等で収集される情報（新規情報）

2) 情報の提供について（共同研究の場合）

①他施設に（□提供する ■提供しない）

※提供する場合、提供先をチェックし、複数該当する場合は、複数チェックを入れてください

□当院・医学部以外の大阪大学内（免疫学フロンティア研究センター、蛋白質研究所、微生物病研究所等）

□他施設（大阪大学内を除く共同研究機関）

□企業（具体的に： _____）

□その他（具体的に： _____）

②他施設から（☒提供を受ける ☐提供を受けない）

2. 研究終了後の診療情報より得た情報（症例報告書、対応表等）の保管について

☒①論文等の発表から10年

☐②研究終了報告日から5年又は研究結果の最終公表日から3年又は論文等の発表から10年のいずれか遅い日まで保管する

☐③その他（具体的に：_____）

3. 情報の2次利用について

☐①2次利用しない

☒②2次利用する可能性がある（具体的に：新規臨床研究が立案された場合）

☐③他施設へ提供する可能性がある（提供先：_____）

17. 試料（検体）の利用と保管

1. 試料の利用について

1) 試料の種類 ※血液の場合は1回量と回数を記載してください

（血液 10ml・9回、治療開始から以後6か月ごとに10mlずつ余分検体を保管する。治療開始時のみ20mL採血し保管する。治療無効症例では余分検体10ml×4回程度の採血を行う）

2) 試料の分類 ※複数該当する場合は、複数チェックを入れてください

☐①過去に採取された試料を利用する

☐包括同意あり（承認番号：_____）※同意を得た説明文書・同意文書を添付してください

☐その他（詳細：_____）※同意を得た説明文書・同意文書を添付してください

☒②研究開始後に採取する試料を利用する

※複数該当する場合は、複数チェックを入れ、空欄に具体的な試料名を記載してください

☐残余検体（診断・治療等に必要な検査等のために採取される試料のうち、残余（医療廃棄物として処分されるもの）を使用する）

☒余分検体（試料の採取は、研究対象者の診断・治療に必要な検査等を実施する際に、研究に使用する量を増量して行う）

☐研究検体（試料の採取は、本研究を実施するためだけに行う）

3) 試料の提供について

①他施設に（☐提供する ☒提供しない）

※提供する場合、提供先をチェックし、複数該当する場合は、複数チェックを入れてください

☐当院・医学部以外の大阪大学内（免疫学フロンティア研究センター、蛋白質研究所、微生物病研究所等）

☐他施設（大阪大学内を除く共同研究機関）

☐検査機関

☐企業（具体的に：_____）

☐ その他（具体的に： ）

②他施設から提供を（☒受ける ☐受けない）

2. 研究終了後の試料の保管について

☒ ①論文等の発表から5年

☐ ②研究終了後廃棄する（理由： ）

☐ ③その他（具体的に： ）

3. 研究終了後の試料の2次利用について

☐ ①2次利用しない

☒ ②2次利用する可能性がある（具体的に：新規臨床研究が立案された場合）

☐ ③他施設へ提供する可能性がある（提供先： ）

18. インフォームド・コンセントの手続き（インフォームド・コンセントの有無）

※複数該当する場合は、複数チェックを入れ、空欄にその対象を記載してください

☒ 1) 研究対象者本人から、インフォームド・コンセントを得て研究を行う

☒ ①文書にて説明し、文書にて同意

☐ ②口頭にて説明し、口頭にて同意を得て、説明方法・内容・同意の記録をカルテ等に残す

☐ ③その他（具体的に： ）

☐ 2) 代諾者等から、インフォームド・コンセントを得て研究を行う（19.20.記入）

☐ ①文書にて説明し、文書にて同意

☐ ②口頭にて説明し、口頭にて同意を得て、説明方法・内容・同意の記録をカルテ等に残す

☐ ③その他（具体的に： ）

☐ 3) インフォームド・コンセントを省略して研究を行う（21.へ）

☐ 4) 他の研究機関から既存試料・情報を受けて研究を行う（22.へ）

19. 代諾者等からインフォームド・コンセントを得る場合

1. 代諾者等の選定方針（代諾者等は成人に限る）

※代諾者等として選定可能な者については、以下①～③より選択してください

※死亡した研究対象者の代諾者は、以下①を選定してください

☐ ①配偶者、父母、兄弟姉妹、子・孫、祖父母、同居の親族又はそれらに準ずると考えられる者

☐ ②研究対象者が未成年者である場合、親権者又は未成年後見人

☐ ③研究対象者の代理人（代理権を付与された任意後見人を含む）

2. 代諾者等が必要な者の研究参加が必要不可欠な理由を記載してください

20. 未成年等、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者に対する手続き

1. インフォームド・コンセント及びアセントの手続き

※複数該当する場合は、複数チェックを入れてください

※研究実施中に、中学校等の課程を修了あるいは16歳に達し判断能力を有すると判断された場合や、研究実施中に傷病等でインフォームド・コンセントを与える能力を欠くに至った場合等も、それぞれ適切な対応が必要であることに注意すること

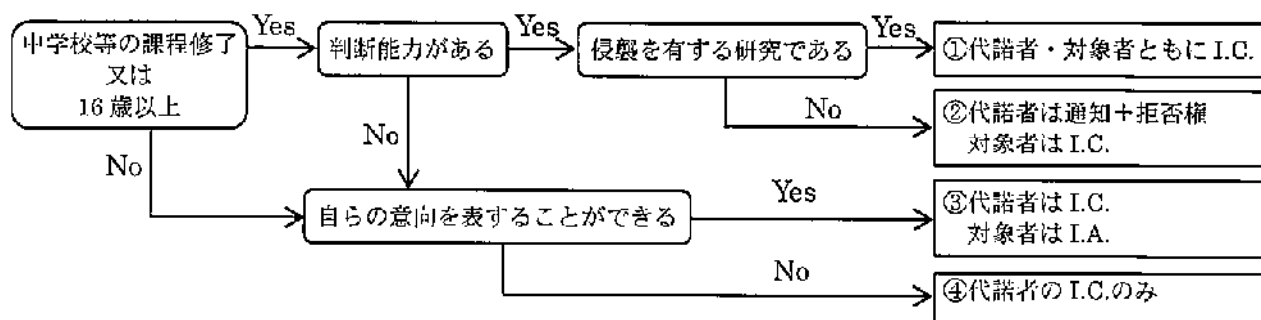
☐①代諾者及び研究対象者のインフォームド・コンセント

☐②研究対象者のインフォームド・コンセント及び代諾者に通知し拒否権を与える

(代諾者へ拒否権を与える方法：)

☐③代諾者のインフォームド・コンセントと研究対象者のインフォームド・アセント (20.2 へ)

☐④代諾者のインフォームド・コンセントのみ



I.C.: インフォームド・コンセント/I.A.: インフォームド・アセント

2. インフォームド・アセントの説明方法について (20.1 にて③にチェックがある場合のみ記載)

※複数該当する場合は、複数チェックを入れてください

☐①文書にて説明し、文書にて賛意を表するか、口頭にて確認し記録を残す

→年齢等に応じたアセント文書作成し (小学校低学年用、高学年～中学生用等) 添付してください

☐②口頭にて説明し、文書にて賛意を表するか、口頭にて確認し記録を残す

☐③その他 (具体的に：)

21. インフォームド・コンセントを省略して研究を行う場合の措置

※該当するすべての項目を■としてください (複数選択した場合は、空欄にその対象を記載してください)

☐1) 研究開始前に以下の情報を、原則、研究対象者のいる診療科のホームページ上で公開し、研究対象者が参加することを拒否できるようにする

①研究概要 (対象・目的・方法)、②研究の開示、③個人情報の扱い、④研究機関名、⑤研究責任者名、⑥相談窓口⑦研究対象者に研究への参加を拒否する権利を与える方法

(HP URL：)

☐2) 情報を公開しない (理由：)

☐3) その他 (具体的に：)

22. 他の研究機関から既存試料・情報を受けて研究を行う場合

※他の研究機関のインフォームド・コンセントの方法について該当するすべての項目を■としてください

※匿名化されていない既存試料・情報の提供を受ける場合は、当院でも 21.1) の対応をとってください

☐1) 他の研究機関にて、研究対象者本人からインフォームド・コンセントを得る

☐2) 他の研究機関にて、研究開始前に以下の情報をホームページ上で公開し、研究対象者が参加することを拒否できるようにする

①研究概要（対象・目的・方法）、②研究の開示、③個人情報の扱い、④研究機関名、⑤研究責任者名、⑥相談窓口⑦研究対象者に研究への参加を拒否する権利を与える方法

☐3) 法令の規定により提供をうけるので該当しない

☐4) その他（具体的に： ）

23. 説明文書に記載したインフォームド・コンセントの内容

※説明文書への記載事項を■としてください

- 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旨
- ②研究機関の名称及び研究責任者の氏名（共同研究機関の名称及び研究責任者の氏名を含む）
- ③研究の目的及び意義
- 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旨
- ⑧研究が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって研究対象者等が不利益な取扱いを受けない旨
- ⑨研究に関する情報公開の方法
- ⑩研究対象者等の求めに応じて、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
- ⑪個人情報等の取扱い（匿名化する場合にはその方法を含む）
- ⑫試料・情報の保管及び廃棄の方法
- ⑬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
- ⑭研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応
- ⑮研究対象者等への経済的負担又は謝礼について
- ⑯他の治療方法等に関する事項※1
- ☐⑰研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応※1
- ☐⑱研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む）の取扱い
- ☐⑲研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容※2
- ⑳研究対象者から取得された試料・情報について、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
- ☐㉑モニタリングに従事する者及び監査に従事する者並びに倫理審査委員会が、当該研究対象者に関する試料・情報を閲覧する旨※3

※1 通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合は記載すること

※² 侵襲を伴う研究の場合は記載すること

※³ 侵襲（軽微な侵襲を除く）を伴う研究であって介入を行う研究の場合は記載すること

24. 研究によって生じた健康被害に対する補償について（侵襲（軽微な侵襲を除く）を伴う研究の場合）

- ①補償なし
□②臨床研究保険に加入
□③健康人の入院以上の医療費を補償（補償の取扱要領に基づく）
□④その他（具体的に： ）

25. 研究に伴う費用について

※ありの場合は括弧内に具体的な内容を記載してください

1. 研究費等でまかなう検査、医薬品、医療機器等 □なし ■あり（薬剤耐性ウイルス、IL28B 遺伝子多型、HCV core 領域の変異、ISDR 領域の変異）
2. 研究対象者への謝金提供 ■なし □あり（ ）

26. 本研究の資金源等、利益相反に関する状況

1. 資金源
□①なし
■②公的機関からの資金（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）
□③運営費交付金
□④奨学寄附金
■⑤共同研究費・受託研究費
□⑥その他（具体的に： ）
2. 資金以外の提供
■①なし
□②無償提供（ ）
□③労務提供（ ）
□④その他（具体的に： ）

別途、利益相反自己申告書（教室用・個人収入用）を臨床研究利益相反審査委員会へ提出してください

27. 研究結果の公表

- ①研究成果は、研究対象者を特定できないようにした上で、学会や学術雑誌等で公表する
□②公表しない（理由： ）
□③その他（具体的に： ）

28. 研究対象者への対応

1. 研究結果により得られた最善の医療の提供について
※未承認医薬品・医療機器、適応外使用等の継続使用等について
■①該当なし
□②研究結果により得られた最善の医療（予防、診断、治療）の提供が可能（現時点の予定で可）
□③研究結果により得られた最善の医療（予防、診断、治療）の提供が困難
（理由： ）
2. 研究対象者の健康、子孫に受け継がれる遺伝的特徴等の重要な知見が得られる場合の結果の取扱
※がんや遺伝病への罹患等生命に重大な影響をおよぼすおそれのある情報等について
■①該当なし

☐ ②開示しない（理由： ） ☐ ③原則として、開示する（方法： ）			
29. 当院における研究対象者の相談窓口 ※当院・医学部の研究責任・分担者から選択してください			
氏名	疋田隼人	所属・職	大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学・講師
内線(PHS)	3621 (2058)	E-Mail	hikita@gh.med.osaka-u.ac.jp
30. 本研究課題についての他機関等による審査状況（多施設共同研究の場合）			
1. 他機関等による審査状況 ☐ ①代表施設を含む他施設で承認済み ※代表施設の審査結果通知書等を添付 ☒ ②当院承認後、各施設で審査予定 ☐ ③他施設の審査を当院で行う（当院が代表施設の場合のみ可能）※別途他施設審査依頼が必要 ☐ ④その他（具体的に： ） 2. 国外の他機関等と共同で研究を実施する場合の審査状況 ☐ ①当該機関にて承認済み ☐ ②当該機関にて審査予定 ☐ ③その他（具体的に： ）			
31. その他参考となる事項（ある場合に記入）			

5月30日以降の対応として、承認されている様式2（研究計画書）の個人情報の保護 匿名化の方法を以下のように修正します。

■1) 匿名化されている。

方法：研究対象者のデータや検体から氏名等の特定の個人を識別することができることとなる記述等を削り、代わりに新しく符号又は番号をつけて匿名化を行う研究対象者との符号（番号）を結びつける対応表を作成し、個人情報管理者は外部の漏れないように厳重に保管する。

□2) 匿名化されている（特定の個人が識別することができないものに限る。）

方法：研究対象者のデータや検体から氏名等の特定の個人を識別することができることとなる記述等を削り、代わりに新しく符号又は番号をつけて匿名化を行う研究対象者との符号（番号）を結びつける対応表を当院及び大阪大学内で保有していない。（大阪大学以外で対応表を保有しているが大阪大学では保有していない）

□3) 匿名化されている（特定の個人を識別することができないものがあって、対応表が作成されていないものに限る）

方法：研究対象者のデータや検体から氏名等の特定の個人を識別することができることとなる記述等を削り、代わりに新しく符号又は番号をつけて匿名化を行う研究対象者との符号（番号）を結びつける対応表は作成しない。（この研究において、全ての施設、対応表を作成していない）

□4) その他 (具体的に:)

個人情報等の安全管理措置

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。

他の研究機関から試料・情報を受けて実施する場合、5月30日以降の対応を以下に追記します。

1. 提供元の機関の名称・研究責任者の氏名等

他施設の名称 (大阪大学内を除く共同研究機関)	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	筒井秀作	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：本研究を実施する過程で取得された余分検体
市立東大阪医療センター	名和啓敏		
大手前病院	土井喜宣		
住友病院	山田晃		
市立西宮中央病院	小川弘之		
国立病院機構大阪医療センター	阪森亮太郎		
大阪警察病院	飯島英樹		
NTT 西日本大阪病院(2019年3月閉院)	金子晃		
関西労災病院	萩原秀紀		
JCHO 大阪病院	金子晃		
八尾市立病院	福井弘幸		
市立吹田市民病院	内藤雅文		
市立芦屋病院	竹田晃		
済生会千里病院	山良守		
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		
近畿中央病院	柄川悟志		

患者さんへ

C 型慢性肝疾患に対するインターフェロン・フリー治療の治療効果 ならびに安全性についての検討

この文書は、あなたに今回の臨床研究の内容を説明するためのものです。よくお読みになり、担当医師からの説明を聞かれた後、十分に理解、納得された上で研究に参加するかどうかご自分の意思で判断してください。

研究の参加に同意していただける場合には同意書に署名をし、日付を記入して担当医師にお渡しください。

代表研究機関 大阪大学消化器内科

共同研究機関 市立芦屋病院内科

版 数：第 12 版

作成年月日：2024 年 4 月 10 日

1. はじめに

この文書は、大阪大学消化器内科の関連病院と共同で行う多施設共同研究「C型慢性肝疾患に対するインターフェロン・フリー治療の治療効果ならびに安全性についての検討」という臨床研究について説明したものです。患者さんの協力を得てお薬の効果や治療法について調査・研究することを『臨床研究』といいます。現在使われているお薬も、こうした臨床研究を経て、治療法が確立されています。

* 当院における臨床研究の実施にあたっては、臨床研究を審査する大阪大学医学部附属病院倫理審査委員会において、臨床研究計画書やこの説明文書などの研究の内容、個人情報取り扱い、研究結果の提供先とその利用目的などの倫理性・科学性が検討され、承認されております。

本研究も、大阪大学医学部附属病院倫理審査委員会において承認され、大阪大学医学部附属病院病院長の許可を受けて実施しております。

2. C型肝炎治療の現況について

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ます。病態の進展を抑止するためには、抗ウイルス療法によるC型肝炎ウイルス（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す。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、ペグインターフェロン・リバビリン併用療法が行われてきましたが、HCV遺伝子型1型^{注1)}症例においては約半数のかたで、HCV遺伝子型2型の症例においては約1割のかたで、HCV排除が得られませんでした。治療効果向上を目指して、HCV選択的抗ウイルス剤の開発が進み、NS3プロテアーゼ阻害剤・ペグインターフェロン・リバビリン併用療法が使用可能となりましたが、前治療再燃^{注2)}例の約1割、前治療無効^{注3)}例の約5割にHCV排除が得られませんでした。その後、インターフェロンを用いない抗ウイルス治療として、NS3プロテアーゼ阻害剤・NS5A阻害剤・NS5Bポリメラーゼ阻害剤を組み合わせた併用療法が広く用いられています。これらはインターフェロン・フリー治療と呼ばれています。しかし、治療前にNS5A阻害剤に効きにくいHCVが存在する例では、十分に抗ウイルス効果が得られないこともあり、治療効果に問題が残されました。また薬剤によっては、重度の心機能障害や腎機能障害には使用できない問題があります。

注釈1) HCV遺伝子型：HCVにはウイルスの型として6つの型に分類されます。日本人では、1型が約7割、2型が約3割を占めています。

注釈2) 再燃：抗ウイルス治療中はウイルスが陰性化し、終了後にウイルスが

再陽性化すること

注釈3) 無効：抗ウイルス治療中に一度もウイルスが陰性化しないこと

3. 研究の目的

C型慢性肝炎に対するインターフェロン・フリー治療は、従来のインターフェロン治療と比べて、HCV排除率が高く、副作用も少ないことが検証されており、今後、C型慢性肝炎患者さんに対して最初に選択される治療法と考えます。しかしその一方、インターフェロン・フリー治療でHCV排除が得られなかった患者さんの特徴についてはよく分かっていません。今後、多数例での検討により、インターフェロン・フリー治療でHCV排除が得られなかった患者さんの特徴を明らかにする必要があります。特に、インターフェロン・フリー治療でHCVが排除されなかった患者さんでは、薬が効きにくいウイルス（耐性変異ウイルス）が出現している可能性があります。そこで、インターフェロン・フリー治療でHCV排除が得られなかった患者さんにおいて、治療前から薬剤耐性変異ウイルスが存在していたのか、または、治療により発現したのかということを確認する必要があります。

従来のインターフェロン治療では、HCV排除が得られた患者さんにおいては、治療後の肝発癌が抑制されたり、治療後の肝疾患の悪化が抑制されることが分かっており、長期予後が改善することが明らかになっています。しかし、インターフェロン・フリー治療でも、同じように長期予後が改善されるかどうかは分かっていません。従いまして、インターフェロン・フリー治療でHCV排除が得られた患者さんにおいても、定期的に肝発癌や肝機能について経過観察していかなければなりません。そして、今後、多数例での検討により、インターフェロン・フリー治療の長期予後改善効果ならびに、HCV排除が得られた患者さんにおける発癌の特徴を明らかにする必要があります。また、最近では、肝疾患を有する患者さんにおける長期予後とサルコペニア（筋肉量減少による身体機能の低下）が関連することが報告されています。HCV排除によりサルコペニアが改善し、予後の改善につながることが予測されるため、サルコペニアの状態についても経過観察を行う必要があります。

今回、私たちは、インターフェロン・フリー治療の治療効果に関与する因子、ならびに耐性ウイルス変異の出現状況、長期予後改善効果を明らかにしたいと考えています。大阪大学を含む関連施設において、インターフェロン・フリー治療が施行される患者さんの治療経過、治療効果、発癌状況、肝機能、サルコペニアの状態などを将来に向かって追跡調査し、治療効果や肝発癌に関係する患者さんの特徴（性差があるかなど）を明らかにします。この研究は令和8年12月末までを予定し、約1000人の患者さんにご参加いただく予定です。

す。

4. 研究の方法

(1) 研究に参加いただける方

以下の基準を満たしている患者さんがこの研究に参加することが可能です。

<参加基準>

- 1) 年齢 20 歳以上
- 2) C 型慢性肝炎又は C 型肝硬変の方
- 3) インターフェロン・フリー治療法が受けられる方

<除外基準>

- 1) それぞれの薬剤の添付文書にある併用禁忌薬剤を投与中の方
- 2) 研究責任（分担）医師が不適と認めた方

なお、この研究にご参加いただいた後、以下の様なことがあった場合は研究への参加を中止することがあります。その場合でもあなたにとって適切な治療を行いますのでご安心ください。

- ① あなたから参加の取りやめの申し出があった場合
- ② あなたに好ましくない副作用があらわれ、研究を継続することが困難であると担当医が判断した場合
- ③ あなたの症状が悪化するなど研究を継続することが困難であると担当医が判断した場合
- ④ 薬の効果や副作用情報が新たに得られ、この研究を中止する必要があると担当医が判断した場合
- ⑤ この研究が中止されることになった場合

(2) 治療法について

インターフェロン・フリー治療を行います。

(3) 研究のスケジュール

この研究にご参加いただく患者さんには、保険診療内の通常診療であるインターフェロン・フリー治療を、それぞれの薬剤の添付文書に沿って行います。

副作用の発現により投与の継続が困難な場合には、薬剤投与を中止します。

(4) 実施する検査について

スケジュールに沿って、血液・尿検査などの検査を行います。これは安全に治療が行えているかを確認するとともに、治療の効果を確認するためのものであり、この臨床研究だからという特別な検査ではありませんし、また、余分な項目の検査をすることはありません。C型肝炎に対して一般的に行われる範囲内で行います。

I. 血液検査

1) 治療開始日（治療開始前）

- ①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）
- ②止血能検査（PT）
- ③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、Na、CRP、中性脂肪、総コレステロール、LDLコレステロール、血糖値、ヘモグロビンA1c、抗核抗体、IgG、BNP、亜鉛、BTR（総分岐鎖アミノ酸／チロシンモル比）、フェリチン、アンモニア）
- ④C型肝炎ウイルス検査（HCV-RNA、HCV遺伝子型）
- ⑤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、M2BPGI）を行います。
- ⑥B型肝炎ウイルス検査（HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体）を行います。
- ⑦HCV core領域、ISDR領域の変異を測定することもあります。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の参加に同意頂ければ、IL28B遺伝子多型^{※4)}を測定します。

注釈4）遺伝子多型：遺伝子を構成しているDNAの配列の個体差で、病的影響を与えず、人口の1%以上の頻度で存在する遺伝子の変異のことをいいます。

IL28B遺伝子多型は、インターフェロンへの反応性に関係しています。

2) 治療開始後

治療開始後2日、1週、2週以降は治療終了まで2週毎に①末梢血血液検査（ヘモグロビン濃度、白血球数、好中球数及び血小板数）および③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）、④C型肝炎ウイルス検査（HCV-RNA）を行います。

3) 治療終了時、治療終了後 4 週、12 週、24 週時

①末梢血血液検査（白血球、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン、血小板数）

②止血能検査（PT）

③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、クレアチニン、eGFR、CRP、Na、 γ GTP、中性脂肪、LDL コレステロール）を行います。

④C 型肝炎ウイルス検査（HCV-RNA 量）を行います。

治療終了時、治療終了後 24 週時に、③血液生化学的検査（血糖値、ヘモグロビン A1c、AFP、PIVKA-II）を行います。

治療終了時、治療終了後 12 週、24 週時に③血液生化学的検査（亜鉛、BTR、フェリチン、アンモニア）⑤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、M2BPGi）を行います。

4) 治療終了後 1 年時、その後 6 か月ごと

①末梢血血液検査（白血球、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン、血小板数）

②止血能検査（PT）

③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、クレアチニン、eGFR、CRP、Na、 γ GTP、中性脂肪、LDL コレステロール、AFP、PIVKA-II、亜鉛、BTR、フェリチン、アンモニア）

④C 型肝炎ウイルス検査（HCV-RNA 量）

⑤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、M2BPGi）を行います。

肝移植後の患者さんは、免疫抑制剤の血中濃度（タクロリムス濃度 or シクロスポリン濃度）を治療開始前、開始後 1、2、3、5 日、1、2、4 週以降は 4 週ごと、治療終了時、治療終了後 4、12、48 週に測定します。

HBc 抗体陽性または HBs 抗体陽性の患者さんは、HBV-DNA を治療開始前、開始 4 週、8 週、治療終了時、治療終了後 12、24 週に、HBV コア関連抗原を治療開始前、治療終了時、治療終了 12、24 週に測定します（B 型肝炎ウイルスに対するワクチン接種歴が明らかである患者さんを除きます）。

II. 画像検査

治療開始前に画像検査を施行し、肝臓があるかないかを調べます。

治療開始前の画像検査では、脾臓の大きさ（spleen index）を測定します。治療開始後 3～6 か月毎に画像検査を行っていきます。

肝硬変の方では、サルコペニアの状態について評価を行うため、腹部 CT 検査の画像から、治療開始前、治療終了 1 年毎の筋肉量（腰椎周囲）を測定します。

画像検査では、腹水が出現していないか調べます。

必要に応じて消化管内視鏡検査を行い、静脈瘤が出現していないか調べます。

可能であれば、非侵襲的な肝線維化画像診断（VTTQ、Fibroscan など）を用いた肝臓・脾臓の硬度測定を、治療開始前、治療開始 12 週後、治療終了時、治療終了後 6 か月毎に行います。

III. 肝組織検査

治療開始前に肝生検を行います（残余検体は、二次利用についてご同意頂ける場合は保存させて頂きます）。肝生検は入院の上、行います。肝組織検査については、肝生検は本研究参加の絶対条件ではなく、肝生検を行わなかった患者さんも本研究に参加することは可能です。肝生検を行った患者さんにおいてはその結果をデータとして用います。

IV. 保存血清

治療開始日、ならびに治療開始後 2 日、1 週、2 週、4 週、治療終了時、治療終了後 4 週、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 程度の採血を行います。治療開始時のみ、20ml 程度の採血を行います。また、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 程度の採血を行います。その血清を保存のうえ、耐性変異ウイルスの検査を行います。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、二次利用についてご同意頂ける場合は保存させて頂きます。

V. 理学所見

①腹水や肝性脳症が出現していないか、診察により適宜確認させて頂きます。

②治療開始時、治療終了時、治療終了後 24 週時、1 年時、以降 6 か月毎に握力を測定します。

VI. 心電図

治療開始日、治療終了時、治療終了 12 週時に心電図検査を行います。

必要に応じて、治療中は 2 週毎に心電図検査を行います。

＜スケジュール表＞

	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	2 週 ご と	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		●										
採血①末梢血血液検査		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
採血②止血機能検査		●						●	●	●	●	●
採血③生化学的検査(アルブミン)		●						●	●	●	●	●
採血③生化学的検査 (総ビリルビン、AST・ALT)		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
採血③生化学的検査 (直接ビリルビン、クレアチニン、eGFR、CRP、Na)		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
採血④C型肝炎ウイルス検査		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
採血③生化学的検査 (FBS、HbA1c、 γ GTP、TG、LDL-C)		●						●			●	●
採血③生化学的検査 (T.Chol、抗核抗体、IgG)		●										
採血③生化学的検査(亜鉛、BTR、フェリチン、アンモニア)		●						●		●	●	●
採血⑤肝線維化マーカー(ヒアルロン酸、4 型コラーゲン 7S、P-III-P、M2BPGi)		●						●		●	●	●
採血③生化学的検査 (AFP、PIVKA-II)		●						●			●	●
採血⑥B型肝炎ウイルス検査		●										
採血③生化学的検査(BNP)		●				●		●		●		
採血⑦IL28B 遺伝子多型		△										
採血⑦HCV core 領域変異、ISDR 変異	○											

肝組織検査	●											
画像検査	●						●			●	●	
筋肉量測定(肝硬変症例)	○											○(1 年毎)
消化管内視鏡検査	○	○(必要に応じて行う)										
肝硬度・脾硬度測定	○						○			○	○	
理学所見①腹水、肝性脳症	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
理学所見②握力	●						●			●	●	
血清保存		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
有害事象			●	●	●	●	●	●	●	●	●	
投与薬投与状況			●	●	●	●	●	●	●	●	●	
心電図**		●			○	○	○	●		●		

●：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

*：肝生検を行わなかった患者さんもこの研究にご参加頂けます

**：ソホスブビルが含まれる治療法の場合は、心電図を測定

（5）研究中に制限される薬・治療

併用禁忌薬・併用注意薬：

薬剤の添付文書に記載されていますが、各薬剤によって内容が異なるので、主治医に確認してから内服してください。

（6）実施予定期間

この研究は、病院長許可後から2026年12月31日まで行われます。

5. 研究により期待される結果及び起こりうる危険性・不便

<期待される結果>

この研究によって、インターフェロン・フリー治療における治療効果、安全性が検討され、十分な治療効果予測が確立できる可能性がありますし、長期予後改善効果も明らかになります。

＜起こりうる危険性・不便＞

この研究は観察研究であるため、本研究自体があなたの診療内容に影響を与えることはなく、通常診療で行われる治療を受けていただきます。しかし、参加いただいた場合は、通常診療の血液検査に保存血清用の採血を追加して血液検査を行うため、保存血清を含む採血では総採血量が多くなります。

なお、治療中に予期せぬ副作用が発生した場合は、担当医師の診断に基づき十分な手当てを受けていただくことができます。もし症状に変化が認められたときには、担当医師にご相談ください。

6. 他の治療法の有無

今回の治療は、担当医があなたの病状に必要であると判断して行う治療です。他の治療法を希望される場合は、担当医にご相談ください。

また、途中で中止された場合の治療については担当医師と相談していただき、あなたの症状や全身状態に合わせて適切な治療を行いますのでご安心ください。

7. 健康被害が発生した場合の対処と補償の有無

この研究は、これまでの試験・試験結果に基づいて科学的に計画され、患者さんの安全を最優先に慎重に行います。また、使用するお薬は、既に厚生労働省から認可を受け発売され、治療に用いられているものです。

もし、この研究期間中に健康被害が生じた場合、補償はありませんが、医師が最善を尽くして適切な処置と治療を行います。費用は通常の診療と同様に健康保険による患者さんの自己負担となります。

8. 費用負担に関すること

この研究は、通常の診療の範囲内で行われますので、使用される薬剤、検査は参加される方の健康保険制度が適応されることになり、通常の診療の費用と変わりありません。耐性ウイルス変異、IL28B 遺伝子多型については、研究費を用いますので患者さんにご負担頂くことはありません。

9. 参加の自由

この研究への参加は、あなたの自由な意思で決めてください。たとえお断りになっても今後の治療において不利益を受けることはありません。またこの研究への参加に同意した後にいつでも同意を撤回することができ、不利益はありません。同意の撤回を希望される場合は、遠慮なく担当医師にお伝えください。

10. 個人情報の保護

この研究で得られた情報を取りまとめるために、当院以外の機関にあなたの情報を提供します。その際には、あなたを特定できる情報は記載しません。取りまとめられた情報を医学雑誌などに発表する場合も、個人が特定できないように配慮されます。また、この研究が適切に行われているかを確認するために関係者がカルテなどを見ることがありますが、その場合もプライバシーは守られます。

11. 研究に関する資料の開示

この研究について、さらに詳しい内容を知りたい場合は、他の患者さんの個人情報保護やこの研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、研究計画、方法（および結果）についての資料を見ることができます。17. 研究に関する問い合わせ先にあります研究担当医師までご連絡ください。

12. 情報の提供について

今回、同意を頂いた後に、学会等で新たに安全性や有効性に関する情報を入手した場合、この「臨床研究」を継続するかしないかの検討を十分に行います。その後すみやかに検討結果を含めて最新の情報をあなたに提供致します。新たに得られた情報によって参加継続を取り止めたい場合はお知らせ下さい。あなたはいつでも研究参加を取り止めることができます。

13. 知的財産権

この研究の結果より、知的財産権が生じることがありますが、その権利は研究を行う機関や研究者に属します。

14. 資金源及び関連組織との関わり

本研究は、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及びC型肝炎治療薬を製造販売するギリアド・サイエンシズ社からの受託研究費を使用して実施されます。

研究を行うときにその研究を行う組織あるいは個人（以下「研究者」という。）が特定の企業から研究費・資金などの提供を受けていると、その企業に有利となるように研究者が研究結果を改ざんあるいは解釈したり、また都合の悪い研究結果を無視するのではないかという疑いが生じます。（こうした状態を「利益相反」といいます。）

この研究における利益相反は、大阪大学大学院医学系研究科・医学部臨床研究利益相反審査委員会による審査を受け、承認を得ています。我々はその審査

結果に基づき、利益相反を適正に管理して研究を行います。

15. 資料・試料の利用と保存

この研究では、すでに収集された診療情報（検査結果のデータ・画像等）を既存資料として利用し、研究開始後に診療・検査等で収集する診療情報を新規資料として利用します。収集したデータは個人情報を厳重に管理（匿名化など）した上で論文等の発表から10年のいずれか遅い日まで保存します。

この研究で得られた血液・肝組織は、研究終了後、消化器内科で保管され、他の研究（当院および当院以外で行われる研究）に利用する可能性があります（治療効果や副作用などについて、新規のマーカーが同定された際に測定することなどが想定されます）。別の研究のために保管し、使用することについてご協力頂くかどうかは全く自由です。参加されなくても本研究には参加できますし、今後の診療に何ら不利益になることはありません。また、一度ご同意いただいた場合でも、後になって撤回することも可能です。ご協力いただける場合は、同意書の「本研究で得られた試料（血液、組織等）を別の研究等のために使用することについて」の項の「同意します」にチェックをいれてください。別の研究のための利用をお断りになる場合は、「同意しません」にチェックをいれてください。本研究の結果が医学雑誌等に発表されてから5年間をめぐに適切に保管された後、当院の規定に従って廃棄します。

また、情報も試料と同様に別の研究に利用する可能性があります。情報の利用についても、ご協力いただける場合は、同意書の「本研究で得られた情報を別の研究等のために使用することについて」の項の「同意します」にチェックをいれてください。別の研究のための利用をお断りになる場合は、「同意しません」にチェックをいれてください。本研究の結果が医学雑誌等に発表されてから10年間をめぐに適切に保管された後、復元できないような形で廃棄します。

16. 患者さんに守っていただきたいこと

- 1) 現在使用している他のお薬や別に受けている治療がある場合には、必ずその治療の内容を担当医師にお伝えいただき、それらの治療を続けるかどうか担当医師と相談してください。
- 2) 他の医療機関を受診したり、新たにお薬が追加になったり、変更になった場合は、必ず薬の種類や量、使用した期間を担当の医師にご連絡ください。
- 3) 新たに他のお薬（市販薬を含む）を使用する際には、事前に担当医師に相談してください。

- 4) 研究の終了、または中止の時まで担当医師の指示に従ってください。
- 5) 何らかの都合で、受診を中止または中断する場合、担当医師にその旨をお伝えください。
- 6) 研究期間中、体に何らかの異常を感じた時は、すぐに直接担当医師あるいは責任医師にご連絡ください。

17. 研究に関する問い合わせ先

この研究に参加いただくことはあくまでも自発的なことですので、あなたの意思を大切にしてください。わからないことや不安な点などあればいつでも担当医師に申し出てください。

この研究に関する研究責任医師の名前と連絡先は次のとおりです。

大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学

研究責任医師： 教授 竹原 徹郎

研究担当医師： 講師 疋田 隼人

連絡先（TEL）： 06-6879-3621

18. 共同研究機関（研究担当者）

国立病院機構大阪医療センター（阪森亮太郎）、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）、大阪労災病院（平松直樹）、関西労災病院（萩原秀紀）、大阪警察病院（飯島英樹）、地域医療機能推進機構大阪病院（金子晃）、大阪国際がんセンター（大川和良）、大阪急性期・総合医療センター（薬師神崇行）、公立学校共済組合近畿中央病院（柄川悟志）、国家公務員共済組合連合会大手前病院（土井喜宣）、兵庫県立西宮病院（飯尾禎元）、箕面市立病院（中原征則）、市立池田病院（尾下正秀）、市立伊丹病院（筒井秀作）、市立豊中病院（西田勉）、市立吹田市民病院（吉田雄一）、西宮市立中央病院（小川弘之）、八尾市立病院（福井弘幸）、市立東大阪医療センター（名和誉敏）、市立貝塚病院（垣田成庸）、住友病院（山田晃）、NTT 西日本大阪病院（2019年3月閉院）（金子晃）、大阪府済生会千里病院（由良守）、笹生病院（西内明子）

19. 研究に関する情報公開の方法

この研究は、国立大学附属病院長会議（UMIN）へ登録し、情報を公開します。