

2017年10月3日

鹿児島大学病院 消化器内科 で

ダクラタスビル+アスナプレビル併用療法を受けた患者さんへ

( 医学系研究に関する情報 )

鹿児島大学病院消化器内科では、以下の臨床研究を実施しております。この研究は、通常の診療で得られた過去の診療記録等をまとめる研究です。このような研究は、文部科学省・厚生労働省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の規定により、研究内容の情報を公開することが必要とされております。この研究について詳しくお知りになりたい時や、研究への参加を希望されない場合は下記の「お問い合わせ先」へご連絡ください。

【研究課題名】

HCV 経口抗ウイルス薬による発癌抑制効果の検証

【研究機関】

鹿児島大学病院 消化器センター 消化器内科

【研究責任者】

鹿児島大学病院 消化器センター 消化器内科  
教授 井戸 章雄

【研究の目的】

肝細胞がんは肝内における炎症や微小環境（サイトカインや成長因子）の変化を背景に発生するといわれています。C型慢性肝炎に対するインターフェロン（IFN）療法は、C型肝炎ウイルス（HCV）駆除による線維化進展抑制、ひいては肝細胞がん防止の効果をもたらしてきました。また、IFNのものには肝細胞がん細胞の増殖抑制効果があるといわれています。C型肝炎ウイルス(HCV)選択的抗ウイルス剤（direct acting antivirals：DAA）

は、ウイルス蛋白質に直接作用し、増殖、複製を阻害する薬剤で、高い抗 HCV 効果を有しており、HCV 排除に伴う抗炎症効果が期待されています。しかし、DAA に IFN と同様の線維化や発がん抑制効果があるかどうかは明らかではありません。さらに、肝細胞がんは乏血性腫瘍（異型結節や高分化型肝細胞がん）から多血性腫瘍に変化することが知られており、その累積多血化率は 12 ヶ月で 14.9%、24 ヶ月で 45.8%と報告されています。

以上の状況から、本臨床研究では DAA が乏血性肝腫瘍の増大や多血化を抑制できるかを明らかにすることを目的としました。本研究の遂行によって、DAA による抗ウイルス治療が発がん抑制や予後改善効果をもたらすのか解明することができると考えられます。

乏血性肝腫瘍を有する genotype1 型の C 型肝炎ウイルス（HCV）感染患者さんにダクラタスビル(DCV)+アスナプレビル(ASV)併用療法を 24 週間行い、そのウイルス学的治療効果と乏血性肝腫瘍の増大や多血化の抑制効果を検討します。

#### 【研究の方法】

ダクラタスビル(ダクルインザ®錠 60mg)、アスナプレビル（スンベプラ®カプセル 100mg）併用療法を受けられた患者様を対象に、そのウイルス学的治療効果と乏血性肝腫瘍の増大や多血化の抑制効果を検討します。

#### 【対象となる患者さん】

##### ＜適格基準＞

乏血性肝腫瘍を有する C 型慢性肝疾患患者さんで、以下の選択基準を満たし、かつ除外基準に抵触しない患者さん。

- ① 年齢が 20 歳以上の患者さん
- ② Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 検査の動脈相で濃染せず、肝細胞造影相において低信号もしくは造影 CT 検査の動脈相で濃染せず、門脈相または平衡相で低吸収の乏血性肝腫瘍（異型結節や高分化型肝細胞がん）を有する患者さん

乏血性肝腫瘍を有する患者さんは以下の1もしくは2を対象とします

1. 2017年10月31日までにダクラタスビル+アスナプレビルを投与する患者さん

2. ダクラタスビル+アスナプレビル投与歴があり、乏血性肝腫瘍を治療前、治療中または治療後に認めた患者さん(2017年10月31日までに乏血性腫瘍を認めた患者さん)

- ③ 他部位に肝細胞がんが存在する場合は、治療1ヶ月後以降に撮影された造影CTもしくはMRI検査で再発なしと確認された患者さん(肝細胞がん治療法は手術、ラジオ波焼灼術、エタノール注入療法、肝動注化学塞栓療法、定位放射線療法とします)
- ④ 非代償性肝硬変ではない患者さん

以下の基準のどれか一つでもあてはまる方は、この臨床研究に参加することができませんので、ご了承下さい。

<除外基準>

- ① 妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳中の婦人
- ② その他の部位にコントロールされていない肝細胞がん認める患者さん
- ③ 非代償性肝硬変の患者さん(代償性肝硬変は適応)
- ④ 門脈や静脈、胆管などに腫瘍塞栓を認める患者さん
- ⑤ Gd-EOB-DTPA 造影MRI検査が施行できない患者さん(ペースメーカー装着、腎不全、MRI非対応体内金属など)
- ⑥ コントロール困難な心疾患(心筋梗塞、心不全、不整脈等)のある患者さん
- ⑦ DAA群では併用禁止薬を投与中の患者さん: アゾール系抗真菌剤(経口又は注射剤)、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、シルチアゼム、ベラパミル塩酸塩、コビシスタットを含有する製剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、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、モダフィニル、非ヌクレ

オシド系逆転写酵素阻害剤（リルピピリン塩酸塩を除く）、ボセンタン水和物、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品、シクロスポリン、フレカイニド、プロパフェノン

⑧ 担当医師が本研究の対象者として不適当であると認めた患者さん

#### 【試料や診療録（カルテ）から利用する情報】

本研究で評価する項目は以下のとおりです。

##### ＜主要評価項目＞

- ・ 乏血性肝細胞がんの多血化の有無、サイズの変化

##### ＜副次的評価項目＞

- ・ 全生存率
- ・ 臨床検査値の推移
- ・ 背景因子（ウイルス側因子（ウイルス量、薬剤耐性変異）、宿主因子（年齢、性別、body mass index、IL28b SNP）、腫瘍因子（腫瘍径、AFP、PIVKA-II）
- ・ 肝線維化の改善の程度
- ・ ウイルス消失時期
- ・ 持続的ウイルス陰性化率（SVR）
  - \* 同意が得られれば、宿主因子として IL28B の遺伝子多型を解析します
- ・ 治療開始前、ウイルス再燃時における薬剤耐性変異の有無やその割合
- ・ 有害事象、臨床検査値（好中球・血小板・Hb 値の推移）
- ・ 投与継続率、中止率、中止理由

#### 【個人情報の取り扱いについて】

研究で使用する診療情報は、患者さんの氏名や住所など、患者さんを直接特定できる個人情報を削除します。また、研究成果は学会や学術雑誌などで発表することがありますが、その際も患者さんを特定できる情報は使用しません。

#### 【研究の資金源等、関係機関との関係について】

本研究のデータ解析に関する費用は、鹿児島大学病院消化器内科の研究費（使途特定寄附金）並びにブリストル・マイヤーズ株式会社から資金提供を受けて実施します。その他、診療・検査に係る費用は、保険診療の範囲でご負担いただきますが、血液検査データの欠損があったときは、保存血清を用いて研究費で測定します。

この研究は、ブリストル・マイヤーズ株式会社から資金提供を受けていますが、企業の利益を優先させて意図的に治療方針を変えたり、企業に都合の良い成績となるように導いたりすることはありません。そのため、実施にあたっては、事前に倫理審査委員会（利益相反委員会）へ申告して審査を受けており、利害関係について公平性を保つように管理されています。また、学会発表や論文公表に際しても、資金に関して公表し、透明化を図ることとしています。

#### 【参加を希望しない患者さんへ】

この研究に参加を希望されない場合は、下記問い合わせ先までご連絡ください。あなたに関するデータを削除します。ただし、学術発表などすでに公開された後のデータなど、患者さんまたはご家族からの撤回の内容に従った措置を講じることが困難となる場合があります。

#### 【問い合わせ先】

〒890-8520

鹿児島市桜ヶ丘 8 丁目 35 番地 1 号

鹿児島大学病院 消化器センター 消化器内科

助教 馬渡 誠一

電話 099-275-5326 FAX 099-264-3504