

患者申出療養 実施計画等評価表 (番号 005)

評価者 主担当： 成川 衛
副担当： 田島 優子、新谷 歩
技術専門員： 高橋 信一

申出に係る療養の名称	Genotype1 型 C 型肝炎ウイルス感染に伴う非代償性肝硬変患者に対するレジパスビル・ソホスブビル療法
臨床研究中核病院の名称	大阪大学医学部附属病院
実施医療機関の名称	大阪大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>Genotype 1 型の C 型肝炎ウイルスの感染に伴う非代償性肝硬変患者に対しては、保険診療下の対症療法や、肝移植治療という選択肢があるが、抗ウイルス治療薬の国内治験は行われておらず、有効性と安全性が確認されていないため、保険適用となっていない。一方、米国では Genotype 1 型の C 型肝炎ウイルスに伴う非代償性肝硬変患者に対するレジパスビル・ソホスブビル療法はリバビリンとの併用、12 週間投与として認められており、リバビリンが使用できない患者においては適宜減量可能である。</p> <p>本研究は、患者申出療養制度に基づいて抗ウイルス治療であるレジパスビル・ソホスブビル療法（12 週間投与）を受けられる Genotype 1 型の C 型肝炎ウイルスの感染に伴う非代償性肝硬変患者を対象とした前向き介入試験である。</p>

【実施体制等の評価】 評価者： 成川 衛

1. 医療技術の評価	
I 適応症	<input checked="" type="checkbox"/> A. 妥当である。 <input type="checkbox"/> B. その他 (現在のところ非代償性肝硬変に適応を有する抗ウイルス薬はない。)
II 有効性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 従来 of 技術より有効であることが期待される。 <input type="checkbox"/> B. その他 (海外論文において本技術の有効性が示唆されている。米国で承認されている (ただしリバビリンと併用。))

Ⅲ 安全性	<input type="checkbox"/> A. 問題なし。 <input type="checkbox"/> B. その他 (具体的に：)
Ⅳ 技術的成熟度	<input type="checkbox"/> A. 当該分野を専門とし経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 <input type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし数多く経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 <input type="checkbox"/> C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした診療体制をとっていないと行えない。
Ⅴ 社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)	<input type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。 (具体的に：)
Ⅵ 現時点での普及性	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input type="checkbox"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
Ⅶ 将来の保険収載の 必要性	<input type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <p>本技術は、米国ではリバビリンとの併用の効能・効果、用法・用量で承認されており、また、公表論文におけるリバビリン非併用療法のエビデンスは相対的に小さい。 企業は、本剤（ソホスブビル／レジパスビル配合錠）については非代償性肝硬変の適応拡大のための薬事承認申請を行う意思を有していない。</p> </div> <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
2. 「患者申出療養を実施可能とする保険医療機関の考え方」の評価	
Ⅰ 実施責任医師についての考え方	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
Ⅱ 実施医療機関についての考え方	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
Ⅲ その他の考え方	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【実施体制等の評価】 評価者： 高橋 信一

1. 医療技術の評価	
I 適応症	<input type="checkbox"/> A. 妥当である。 <input type="checkbox"/> B. その他 (具体的に：)
II 有効性	<input type="checkbox"/> A. 従来 of 技術より有効であることが期待される。 <input type="checkbox"/> B. その他 (具体的に：)
III 安全性	<input type="checkbox"/> A. 問題なし。 <input type="checkbox"/> B. その他 (具体的に：有害事象発生割合を40%と設定しており、安全性について問題なしとは言えない)
IV 技術的成熟度	<input type="checkbox"/> A. 当該分野を専門とし経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 <input type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし数多く経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 <input type="checkbox"/> C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした診療体制をとっていないと行えない。
V 社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)	<input type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。 (具体的に：)
VI 現時点での普及性	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input type="checkbox"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
VII 将来の保険収載の 必要性	<input type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 10px; margin: 10px 0;"> 有効性 (ウイルス排除率) 安全性 (有害事象発生率) 肝予備能改善効果 肝発癌抑制効果 </div> <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。

2. 「患者申出療養を実施可能とする保険医療機関の考え方」の評価	
I 実施責任医師についての考え方	<input type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
II 実施医療機関についての考え方	<input type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適

Ⅲ その他の考え方	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【倫理的観点からの評価】 評価者： 田島 優子

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 事前の指摘に従い説明文書の修正がなされ、問題点が解消したので、適とした。補償については保険加入し、必要な場合適切に補償金が支払われる。患者相談の対応も整備されている。 （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 新谷 歩

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
8. 患者の適格基準及び登録方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 安全性および、有効性の観点で試験の早期終了が検討され、これを持って「不適→適」	

に変更した。

今回の研究者の回答の趣旨を汲み取ると、

「因果関係の有無を問わず」

- 1) プロトコール治療中の有害事象によりプロトコール治療が中止となる場合
- 2) プロトコール治療中に死亡した場合 (SAE の一部)
- 3) 重篤な有害事象発生時

に効果安全性評価委員会を開催し、因果関係も含めて検討し、勧告を出すと理解できるが、現行のプロトコールでは、実際には「重篤な有害事象が発生したが、プロトコール治療は中止しない」という場合には、効果安全性評価委員会を開催しなくてもよい、という記載になっており、3) については、現在のプロトコール記載のままでは開催しなくてもよいとも読めるので、この辺りの整合性をしっかりととり、効果安全性評価委員会の手順書を適切に検討する必要がある。

実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)

総合評価

適

条件付き適

継続審議

不適

実施条件：(修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。)

現時点では、非代償性肝硬変の患者においてウイルス量が減ることがすなわち、生命予後の改善といった臨床的な有益性の代替指標となるかどうかは不明であり、今回の技術の有効性に係る主要評価項目として、ウイルス量の減少を設定することの是非はあると思われる。一方で、今回の患者申出療養については、対象となる患者について慎重な評価を行いながら、安全性及び有効性を探索することにより今後の研究につながりうるものという観点で評価し、総評として適とした。

コメント欄 (不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。)

患者申出療養評価会議事務局からの確認事項に対する回答

患者申出療養技術名：Genotype1 型 C 型肝炎ウイルス感染に伴う非代償性肝硬変
患者に対するレジパスビル・ソホスブビル療法

平成 30 年 8 月 15 日

所属・氏名：大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学・阪森亮太郎

1. 治験・拡大治験や先進医療といった他の制度で本技術が実施できない理由について明確にされたい。

【回答】

C 型肝炎ウイルス感染に伴う非代償性肝硬変に対する抗ウイルス治療を目的とした治験は、既に終了したもの以外に無く、また今後予定されている治験もありません。また拡大治験を含め、既に終了した治験（GS-US-342-4019）で用いられた薬剤（Velpatasvir/Sofosbuvir）の提供はできないとの回答をギリアド・サイエンシズ社の治験薬開発担当より頂いております。先進医療については、該当する先行試験がないこと、本試験薬が高額であり（患者申出療養としても 500 万円を超えます）参加希望者を多く見込めないことから、難しいと考えられます。治療希望があるものの治験薬の承認まで治療待機できない患者がいることから、患者申出療養が妥当であると考えております。

以上

患者申出療養評価会議構成員（成川構成員）からの
指摘事項1に対する回答

患者申出療養技術名：Genotype1 型 C 型肝炎ウイルス感染に伴う非代償性肝硬変
患者に対するレジパスビル・ソホスブビル療法

平成 30 年 8 月 9 日

所属・氏名：大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学・阪森亮太郎

実施計画書内の以下の点について検討し、対応してください（患者申出療養
実施届出書についても該当する場合には同様に対応してください）。

1. 患者申出療養実施届出書（様式第 3 号）5. 患者の適格基準及び選定方法に「リ
バビリン併用又は非併用下でのレジパスビル・ソホスブビル療法が施行される患
者を対象とする」とありますが、プロトコルの 6.1 プロトコル治療にはリバビリ
ンの併用について言及がありません。本研究実施計画におけるリバビリンの併用
について明確にしてください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。誤記載になります。「リバビリン併用又は非
併用下での」を当該部分より削除いたしました。

2. 本研究における NS5A 阻害剤等の直接作用型抗ウイルス薬による前治療歴がある
患者の取扱いについて、プロトコルで明確にしてください。

【回答】

本試験は非代償性肝硬変患者を対象としたもので、前治療失敗例に対する
試験的要素を除くため、NS5A 阻害剤等の直接作用型抗ウイルス薬による前
治療歴のある患者は本試験から除外する方針とし、プロトコル 4.2 除外基
準と届出書様式第 3 号の 5. 患者の適格基準及び選定方法に「インターフェ
ロンフリー・直接作用型抗ウイルス薬による前治療不成功例」を、患者説明
文書 5 試験の方法に「インターフェロンフリー・直接作用型抗ウイルス薬
による前治療が不成功であった患者さん」を追記しました。

3. 保険収載までのロードマップに関して、ソホスブビル／ベルパタスビル配合錠が、非代償性肝硬変等を予定効能として、2018年5月にギリアド社から国内承認申請され、現在審査中です。それが然るべき時期に承認された場合であっても、同社は、将来的に、ソホスブビル／レジパスビル配合錠についても、非代償性肝硬変の適応拡大のための薬事承認申請を行う意思を有しているのでしょうか。

【回答】

ギリアド社に確認しましたところ、ソホスブビル／レジパスビル配合錠について、非代償性肝硬変の適応拡大のための薬事承認申請を行う予定はないとのことでした。そのため、現在審査中のソホスブビル／ベルパタスビル配合錠が承認されなかった場合、本試験を患者申出療養から先進医療に組み替えて進めていく予定にしております。またソホスブビル／ベルパタスビル配合錠が承認された場合、海外承認データならびに欧米ガイドラインに本患者申出療養での国内治療経験を加えることで、未承認薬検討会議を経て薬事承認（適応拡大）申請を行う予定にしております。

4. 本試験への参加を希望する医療機関の適格性を大阪大学医学部附属病院の認定臨床研究審査委員会が審査することとされています（プロトコル16.1 本試験への参加手続き）。この審査依頼は当該参加希望医療機関からなされるのでしょうか、それとも調整事務局からですか。このような審査業務は、大阪大学臨床研究審査委員会規程のどの条項で読むことになるのでしょうか。（単なる手続きの確認です）

【回答】

ご指摘ありがとうございます。臨床研究法通り、研究代表医師が代表して認定臨床研究審査委員会に審査を依頼することになりますので、記載を変更と致しました。

5. プロトコル2.2.4 薬剤のコストと患者負担の表2（本試験にかかる費用の概算）において、「薬剤費以外の薬剤投与にかかる必要なコスト：349,820円」がすべて患者負担分となっていますが、これらは保険給付の対象とはならないのでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。薬剤費以外の薬剤投与にかかる必要なコスト:349,820円」がすべて患者負担分ではなく、保険者負担となりますので、プロトコルについても修正と致しました。

以上

患者申出療養評価会議構成員（成川構成員）からの
指摘事項2に対する回答

患者申出療養技術名：Genotype1 型 C 型肝炎ウイルス感染に伴う非代償性肝硬変
患者に対するレジパスビル・ソホスブビル療法

平成 30 年 8 月 13 日

所属・氏名：大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学・阪森亮太郎

実施計画書内の以下の点について検討し、対応してください（患者申出療養
実施届出書についても該当する場合には同様に対応してください）。

1. 本適応症について、米国ではリバビリンとの併用の効能・効果、用法・用量で承認されており、また、提出された公表論文におけるリバビリン非併用療法のエビデンスは相対的に小さいと考えられます。本研究においてリバビリンを併用しないとした背景と妥当性について、有効性、安全性の両面から説明してください。

【回答】

ご指摘の通り、海外での試験において、リバビリン併用により高い著効率が得られていたことから、非代償性肝硬変患者に対しリバビリン併用での DAA 治療が承認されております。

一方、本邦では、リバビリンの添付文書の禁忌事項に「重篤な肝機能障害患者〔肝予備能が低下している可能性があり、重大な副作用が生じることがある。〕」と記載されており（リバビリンの添付文書を添付します）、国内において非代償性肝硬変患者を対象としたリバビリンの使用経験は、国内で行われた Velpatasvir/Sofosbuvir の治験（GS-US-342-4019）以外にはありません。本試験において、国内適応外の Ledipasvir/Sofosbuvir に禁忌薬剤を併用することは、安全性を高めることに反すると考えられます。また海外と異なり日本では高齢患者が多く、リバビリンが使いにくい患者が多い現状があります。また有効性としては、海外の報告においてリバビリン非併用でも 84.6%と高い著効率が得られていることから（Foster GR, et al. J Hepatol. 2016 Jun;64(6):1224-31.）、本試験ではリバビリン併用なしで進めていく方針にしました。

以上

患者申出療養評価会議構成員（田島構成員）からの
指摘事項に対する回答

患者申出療養技術名：Genotype1 型 C 型肝炎ウイルス感染に伴う非代償性肝硬変
患者に対するレジパスビル・ソホスブビル療法

平成 30 年 8 月 9 日

所属・氏名：大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学・阪森亮太郎

実施計画書内の以下の点について検討し、対応してください（患者申出療養
実施届出書についても該当する場合には同様に対応してください）。

1. 試験参加条件として、「年齢 20 歳以上」も患者説明文書に書き加えて下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。患者説明文書の 5. 試験の方法-1)に「・年齢
が 20 歳以上の患者さん」を追記しました。

2. 患者説明文書における患者さんの負担する費用の記載内容について

①「自由診療に比べて経済的な負担は減らず、経済的な面での利益があるとは言え
ません。」（9 頁下から 11 乃至 10 行目）との説明を受けると、費用は同等と理解
されますが、内容を詳しく見れば、患者申出療養では臨床試験の実施にかかる費用
が嵩むため、むしろ自由診療の方が安いように見受けられます。

② 15 頁に費用の内訳を説明した表がありますが、

ア) 保険給付分とされている薬剤費は 0 円（即ちこの薬剤は使用しない）にも拘
わらず、薬剤投与にかかる必要な費用が 349,820 円にも及ぶこととされ
ており、しかもこの分は患者負担でなく保険者負担分の筈のところ、括弧書き
で「(患者負担分 349,820 円)」と記載されている

イ) 「臨床試験の実施にかかる費用 472,866 円（患者負担分 472,866
円）」との記載と、14 頁下から 5 行目にある「それらの費用の一部は参加
される患者さんで分担して負担することとなります。」の説明が整合していな
い（費用の一部は患者さん以外の者が負担するのか、患者さんで分担して負担
するのに何故全額一人の患者さんが負担する説明になっているのか）

といった問題があります。

これらの問題点が解消されるよう、より正確で分かり易い説明に変えて下さい。

特に自由診療の方が安くなるとすれば、その点の説明は明確である必要があります。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。患者負担分349,820円については、保険者負担分ですので、患者負担分ではございませんでしたので修正および表についても患者負担分のみ記載とさせていただきます。患者負担分の金額については、試験薬の費用、臨床試験の実施にかかる費用、試験薬以外の薬剤投与にかかる費用（3割）になります。

また、臨床試験の実施にかかる費用472,866円（患者負担分472,866円）」との記載と、14頁下から5行目にある「それらの費用の一部は参加される患者さんで分担して負担することとなります。」の不整合については、一部ではなく、費用を参加される患者さん（10名）で分担して負担となりますので、「一部」の文言は削除とさせていただきます。

さらに費用の比較については以下の通りになります。

患者申出療養：

①試験薬の費用

4,405,464円/1クール

②臨床試験の実施にかかる費用

472,866円

①+②合計：4,878,330円 \div 4,878,000円（千円未満四捨五入）

③試験薬以外の薬剤投与にかかる費用

156,280円/1クール

①+②+③患者さん負担分の合計：5,034,280円/1クール

自由診療：

保険点数分：49,487点=494,870円

→ $494870 \times 1.08 = 534,460$ 円

薬剤費： $4,405,464 \times 1.08 = 4,757,901$ 円

食事療養費：11230円

合計：5,264,001円

このように費用はほぼ同等ですが、患者申出療養の方がやや安いと計算しております。ただ病状に応じて費用は前後することが起こりうるため、上記のような比較は省いております。

3. 説明文書16頁のお問い合わせ先・相談窓口の項の中に、倫理審査委員会の名称に関する記載がありますが、被験者相談窓口が委員会の中にあるということでしょうか。この書き方ではそう理解することになりますが、そうでないとすれば、この項目に倫理審査委員会の名称を記載するべきではなく、それは別の関連箇所に記載して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご理解のとおり、委員会においての被験者用の窓口になります。窓口についてですが、臨床研究法規則第46条第17号関係、施行通知2.(52)より、「当該特定臨床研究に係る審査意見業務を行った認定臨床研究審査委員会の名称並びに当該委員会の苦情および問合せを受け付けるための窓口の連絡先を含むこと」との記載から、委員会の窓口としております。

以上

患者申出療養評価会議構成員（新谷構成員）からの
指摘事項1に対する回答

患者申出療養技術名：Genotype1 型 C 型肝炎ウイルス感染に伴う非代償性肝硬変
患者に対するレジパスビル・ソホスブビル療法

平成 30 年 8 月 13 日

所属・氏名：大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学・阪森亮太郎

実施計画書内の以下の点について検討し、対応してください（患者申出療養
実施届出書についても該当する場合には同様に対応してください）。

1. 「8. 患者の適格基準及び登録方法」に関し、本試験における選択・除外基準について「並行して行われている国内治験（GS-US-342-4019）の除外基準に準拠する（様式第1号）」とある。従って当該試験における主要評価項目として設定した安全性評価項目（重篤な有害事象の発生割合）の基準値 40%は、先行研究（Foster GR, et al. J Hepatol. 2016 Jan 29. 等）および当該治験と本試験での適格基準および薬理作用等の違いを考慮し設定されたものと推察されるが、その妥当性については、いくつかの研究にて明らかにされた数値を示しているものの、それらより 40%を算出するまでの経緯も曖昧であり数値的根拠に乏しく、適格基準の設定について疑問が残る。特にアミオダロンの併用を禁止していないが、探索的に安全性を検討する試験であれば可能な限り既知リスクを回避しないことが肝要と考えるが、これを許容するが故に比較的高い 40%の設定値としたのであれば、このようなリスクについては回避し、より安全性を高めた上で行うことも必要ではないか。安全性の検討を行う試験として第Ⅲ相試験と同様の基準とすることが適切であるか、また 40%の目標値設定根拠についてより詳細な説明を求める。

【回答】

主要評価項目として設定した重篤な有害事象発生割合の定義については「本試験薬に起因する」とし、明確にし、プロトコール 2. 4. 3、12. 1. 1、13. 4 に修正を加えております。

本試験の除外基準は第Ⅲ相試験を参考にし、プロトコール 4. 2 に示されるように多くの除外基準項目を設定しており、安全性を高めるように努めています。しかしながら、本試験参加希望者には治験に参加できなかった患者が含まれるため、より実臨床に即した基準にしています。そのため、本試験の対象者は治験対象者とは異なり、治験で除外されるような既往歴（癌の治療歴など）や併存疾患を有する可能性があります。また、非代償性肝硬変

患者の1年累積生存率は、Child-Pugh Bでは80%、Child-Pugh Cでは45%であり（日本消化器病学会 肝硬変診療ガイドライン 2015 改訂第2版）、予後不良と考えられています。肝硬変患者では、肝不全とともに、難治性腹水、肝腎症候群、肝性脳症、静脈瘤出血、特発性細菌性腹膜炎などの合併症が予後不良因子であり、死亡に至らなくともそれら合併症の治療に難渋することが多く、本試験薬を投与しない場合の重篤な有害事象の発生割合は50%を上回ると考えております。そのため、本試験薬に起因する重篤な有害事象発生割合が40%であったとしても本試験薬の意義はあると考え設定しました。

ご指摘のアミオダロンは心室細動・心室性頻拍、心不全（低心機能）又は肥大型心筋症に伴う心房細動に用いられますが、除外基準1)-e)の「スクリーニング前1年以内における不安定な心疾患又は重要な心疾患イベント」や2)の「スクリーニング時の心電図検査結果で臨床的に重要な異常が認められる」に抵触することから、アミオダロン併用は回避され则认为しており、またプロトコル2.5.2に記載のように「併用は可能な限り避ける」方針です。

2. 「10. 有効性及び安全性の評価方法」に関し、安全性評価項目（主要評価項目）について、予定症例数（症例数設計）も含めて記載内容は誤りではないか。研究計画内に記載される予定症例数の根拠として、「仮に10例の登録がなされた時に重篤な有害事象が1例に発生した場合の正確な片側の95%信頼区間の上限値は39%である」という趣旨の記載である。ただし、当該試験については研究計画書内の記載から、これまでの臨床試験と比して高い重篤な有害事象の発生を予測しており、重篤な有害事象に至らないにしても被験者の脱落等が推察される。その場合、研究中止により1例抜け落ちた場合の信頼区間の上限値は42.9%、2例抜け落ちた場合は47%と、試験開始前より研究目的が達成されないことが既に危惧される。患者申出療養制度の趣旨も踏まえつつ、現実的な研究計画とする必要があるが、この点についての見解が不明である。加えて、当該試験における安全性の評価基準は、「(10人の登録及び治療実施時において)重篤な有害事象は1例以下」である。従って、重篤な有害事象を呈する症例が2例の段階で安全性に関しては研究目的が達成されずプロトコル治療の妥当性については検証が必要である。一方で試験全体の中止要件は「有害事象または死亡によるプロトコル治療の中止が3例」としており、研究目的の達成如何に関わらず研究そのものは継続可能である。患者の希望を発端とする患者申出療養であったとしても、主目的が達成されないことが明らかな状況での研究継続を許可については科学的・倫理的に疑問であり、研究目的と整合性のとれた試験中止基準を設けることを十分に検討し回答すること。また有効性に関する主要評価項目についても同様に10例の組入れを前提にデザイン構築し

ており早期に研究仮説が否定される自体も考慮されるが、その場合の試験中止（特に新規の被験者の組入れ）についても考慮されていないことから同様に検討した上で回答を求める。なお当該有効性の臨床仮説「ウイルス排除率が50%を下回らない」について、正確な片側95%の信頼区間の下限値は56%ではなく、49%ではないか。本仮説を設定する際に用いた統計学的手法について詳細を記載すること。また通常用いられる両側95%の信頼区間でなく、あえて片側を用いる妥当性について記載すること。

【回答】

正確な片側95%信頼区間の下限値をClopper-Pearson法を用いて再度計算したところ、ご指摘の通り、56%ではなく49%ですので、そのようにプロトコル2.4.3、13.4、届出書7-2の2か所修正しております。

また、当該有効性の臨床仮説「ウイルス排除率が50%を下回らない」について、50%の設定は曖昧であったと考えております。本試験薬以外の方法ではウイルス排除が得られる可能性が0%である患者を対象としており、10例の登録のうち1例でも得られれば、治療の有効性が示されると考えられますことから、臨床仮説を「ウイルス排除率が10%を下回らない」に変更いたします。プロトコル2.4.3、13.4において4か所修正しております。

本試験は探索的な位置付けですので、研究途中で主目的が達成されないとの理由での試験終了の議論はできるだけ避け、試験を継続できるように、片側95%信頼区間を用いることとしました。本試験薬に起因する重篤な有害事象に至らずに脱落または中止した症例については、プロトコル治療を開始していれば分母から除外することはありませんが、脱落・中止の理由等を考慮して取り扱いを決定致します。

今回の指摘を受け、安全性・有効性共に、定義を明確にしたことにより、早期に研究仮説が否定される可能性は低いと考えております。

3. 「10. 有効性及び安全性の評価方法」に関し、研究計画書 p. 30- 解析手法について「正確な信頼区間」との記載が散見されるが、正確な手法としては具体的にどの手法か（Clopper Pearson や Wilson の手法等）詳細な記載を求める。また、有効性の副次評価項目の解析についてグラフや一覧で比較するとの記載であるが、信頼区間等は計算されないものとの理解でよいか。また例数が10例であることを鑑み、特に主要評価項目は必ずしも頻度は大きくない。サブグループ解析を行うことの妥当性について疑問が残る。上記の他、当該研究計画書内に統計解析手法の詳細が記載されているとは言い難い。別途統計解析計画書をデータ固定前に作成する必要があると考える。

【回答】

「正確な信頼区間」の算出には Clopper-Pearson 法を用いておりますことから、それぞれプロトコール 8 か所と届出書 7-2 の 2 か所に「Clopper-Pearson 法を用いた」を追記しております。有効性の副次評価項目の解析について信頼区間等は計算する予定はございません。また「サブグループ解析」の表現は適切ではありませんでしたので、記載を変更しております。

4. 安全性評価指標として、「プロトコール治療の完遂率」を重要な指標とするべきと考える。

【回答】

プロトコール治療完了とプロトコール治療中止については、プロトコール 6.2 に記載しており、それらから「プロトコール治療の完遂率」を求めます。「プロトコール治療の完遂率」についてはプロトコール 12.1.2 と 13.6.1 に追記しております。

5. 「11. モニタリング体制及び実施方法」について、別途手順書の記載となっておりその詳細については確認できない。当該手順書について提出すること。

【回答】

モニタリングの実施に関する手順書を添付いたします。

以上

患者申出療養評価会議構成員（新谷構成員）からの
指摘事項2に対する回答

患者申出療養技術名：Genotype1 型 C 型肝炎ウイルス感染に伴う非代償性肝硬変
患者に対するレジパスビル・ソホスブビル療法

平成 30 年 8 月 15 日

所属・氏名：大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学・阪森亮太郎

実施計画書内の以下の点について検討し、対応してください（患者申出療養
実施届出書についても該当する場合には同様に対応してください）。

1. 「重篤な有害事象が2例発現した時点での試験中止の必要性」について、検討が不十分である。10名のうち仮に2名に重篤な有害事象が2例発現した場合、片側95%の信頼区間の上限値が51%となることから(40%を超えるので)、更に8例集積しなくとも安全性にかかる主要評価項目(重篤な有害事象の発生割合)が達成されない状況であると考えるが、その時点での試験継続判断の要否について検討を求める(分母に含めるか否かという議論ではない)。当該指摘が誤りである場合は、そのように回答すること。

【回答】

指摘事項5-2にも関係しますが、安全性評価を重視するため、プロトコール6.2.3臨床試験全体の中止規定に「プロトコール治療中の有害事象あるいは死亡によりプロトコール治療中止に至る症例が発生した時点で、その都度効果・安全性評価委員会を開催し、臨床試験全体の中止を審議する。」を追記しました。これにより、重篤な有害事象が1例発生した時点で試験継続の判断を検討することになります。

2. 重篤な有害事象の定義を「本試験薬に起因する重篤な有害事象」と修正されたが、安全性評価基準である「40%」の根拠について、計画書内にも記載があるように先行研究の「因果関係を問わない重篤な有害事象」を基に算出されたものと推察する。
(尚、算出根拠については、研究計画(プロトコール)13.4予定登録数・登録期間・追跡期間においては「投与中止に至った有害事象15.1%(Manns M, et al. Lancet Infect Dis, 2016)」を根拠としたとされているが、様式第3号患者申出療養の実施計画(4.予測される安全性情報)には「治療に関連しない重篤な有害事象(26%)

(Foster GR, et al. J Hepatol. 2016;64(6):1224-31.)」の記載があるので、研究計画 13.4 においても、算出根拠となった研究は Manns ではなく Foster に修正が必要でないか。)

研究者による有害事象の定義変更により、本試験における重篤な有害事象の発生頻度は減るものと予測されるが、そのような状況においても、なお 40%と比較的高い基準を許容するとした理由および妥当性が定かでない(説明のある併存疾患や悪性腫瘍の現病歴及び既往歴等で、本試験薬に起因する重篤な有害事象は起こりうるのか)。なお、治療を行わない患者でも高頻度で重篤な有害事象相当の事象が起こる対象であるという理由であっても、それをもって高確率で発生する重篤な有害事象を許容してよいということではない。治療が有効であった場合にもたらされる恩恵を比較考量して、十分意義があることは支持するが、これは「40%」と設定する根拠にはならないと考える。可能な限り患者の希望に沿った治療が提供されるように引き続き検討して頂くとともに、被験者への説明も含めてどの程度のリスクを見積もっており、どの程度の危険性までは許容範囲であるかという点について、計画書・説明文書に記載することを求める。

【回答】

安全性に関する臨床的仮説としての発生頻度を設定しない方針とします。既報において「投与中止に至った有害事象は 15.1 %」と報告されていますことから、患者条件が異なるためそのまま当てはめることは難しいですが、プロトコール 2.4.3 の冒頭を「本試験の安全性としては、本試験の対象に対して本試験薬に起因する重篤な有害事象発生割合は 15 %程度であることが予想されるが、本試験は探索的検討であり、また重篤な有害事象発生割合は明確ではないため、臨床的仮説を設定せず、安全性について症例ごとに慎重に注視していく。」と修正し、安全性は以下のように症例ごとに慎重に注視していきます。指摘事項 5-1 の回答と重複しますが、「本試験薬に起因する重篤な有害事象」が 1 例でも発生した場合は、その都度臨床試験全体の中止を効果・安全性評価委員会で検討することとします。また「どの程度の危険性までは許容範囲であるか」について、許容できる危険性はないと考えており、本試験の安全性を重視するため、割合ではなく 1 例でも発生すれば、上記の通り中止を検討しますので、許容範囲についての記載は割愛します。

それに関連しプロトコール 2.4.3、プロトコール 13.4、ならびに様式第 1 号届出書 7-2 予定試験期間及び予定症例数の設定根拠、を修正しました。

3. 有効性に関し、「ウイルス排除率が50%を下回らない(閾値50%)」との研究仮説を「本試験薬以外の方法ではウイルス排除が得られる可能性が0%である患者を対象としており、10例の登録のうち1例でも得られれば、治療の有効性が示されると考えられることから10症例中1例でも認めた場合は有効性を示した(閾値10%)」と変更されているが、並行する国内治験等の前相でも同様の評価基準であったか記載が必要。その場合は仮に当該指標を有効性の指標とする場合に10症例を確保する必要性はあるのか。安全性の評価と同様に、本試験で評価指標としたSVR達成は10症例集積する前に、仮に4例でSVRが達成した場合には片側95%CIとした場合には信頼区間の下限値が15%となり10%を上回るため、更に6例の症例を集積しなくとも仮説の証明が可能となり、その時点で早期の試験中止も検討する必要があると考えられる。その点についても回答すること。「指摘事項に関する回答3」に「早期に研究仮説が否定される可能性は低い」と記載があり、そのように計画を修正されているが、指摘の意図としては「一定の根拠をもって適切な安全性・有効性の評価項目・基準を設定し、被験者に対する無用な負担を強いることのないよう、試験中止や再検討を設けるルールを設定すること」を求めたものである。その点から再検討をお願いしたい(臨的に妥当と考えられる数値を数合わせ的に変更することを求めたものではない)。

片側95%信頼区間を用いることについて「本試験は探索的な位置付けであるため、研究途中で主目的が達成されないとの理由での試験終了の議論はできるだけ避け、試験を継続できるよう、片側95%信頼区間を用いることとした。」との回答であるが、患者申出療養は有効性・安全性が確立していない医療技術を扱うというその性質から、必要最低限を超える患者に実施してよいものかどうか慎重な議論が必要であり、探索的試験であるからといって研究終了の議論をさげ、また片側の信頼区間でよいという理由にはならないと考えるため、上記①でも述べた無益性による研究中止の議論と共に両側95%信頼区間で再計算する必要があると考える

【回答】

「並行する国内治験等の前相でも同様の評価基準」について、国内治験GS-US-342-4019における有効性解析ではSVR12(治療終了12週後でのウイルス陰性化)を評価項目とし、治験対象者を「自然経過での陰性化率の1%と比較する」とし、1%の根拠としては「このような被験者に対して現在利用可能な治療選択肢はなく、無治療で自然治癒に至ることは稀であるため、この自然経過での陰性化率1%は、治療効果についての統計検定で仮定したものである」と記載されております。臨床的経験から自然経過での陰性化率が1%を超える印象はありませんが、それを参考に1例でもウイルス排除が得られることを有効性の評価基準とし、10%を閾値としました。

ご指摘の通り、4例でSVRが得られれば、仮説の証明が可能となり、その

時点で試験中止を検討する時期であると考えます。プロトコール 6.2.3 の臨床試験全体の中止規定に、「本試験で評価指標とした SVR 達成は 10 症例集積する前に、仮に 4 例で SVR が達成した場合には両側 95%信頼区間とした場合には信頼区間の下限値が 12%となり 10%を上回るため、更に 6 例の症例を集積しなくとも仮説の証明が可能となり、その時点で早期の試験中止の可否を効果・安全性評価委員会で検討する。」を追記しました。

95%信頼区間についてはご指摘の通り、両側 95%信頼区間で再計算の上、プロトコールを修正しております。

4. その他、「規準」「基準」の混在と、逸脱に関する事項について改行不備 (③抜け) などが見られるため、必要に応じて修正すること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。CTCAE の「有害事象共通用語規準」以外すべて「基準」に修正しました。また 15.1.3 の「逸脱 (臨床的に妥当)」に改行を加えました。

以上

患者申出療養の内容 (概要)

<p>申出に係る療養の名称: Genotype1 型 C 型肝炎ウイルス感染に伴う非代償性肝硬変患者に対するレジパスビル・ソホスブビル療法</p>
<p>適応症: Genotype1 型 C 型肝炎ウイルス感染に伴う非代償性肝硬変</p>
<p>内容:</p> <p>(概要)</p> <p>Genotype 1 型の C 型肝炎ウイルスの感染に伴う非代償性肝硬変患者に対しては、保険診療下の対症療法や、肝移植治療という選択肢があるが、抗ウイルス治療薬の国内治験は行われておらず、有効性と安全性が確認されていないため、保険適用となっていない。本研究は、患者申出療養制度に基づいて抗ウイルス治療であるレジパスビル・ソホスブビル療法を受けられる Genotype 1 型の C 型肝炎ウイルスの感染に伴う非代償性肝硬変患者を対象とした前向き介入試験である。</p> <p>(効果)</p> <p>Genotype 1 の非代償性肝硬変に対してレジパスビル (90mg) /ソホスブビル (400mg) 12 週間投与を検討したコホートにおいて、リバビリンを併用した群で 91%、非併用群で 85% の SVR が得られており、治療群は非治療群に比べて有意に MELD score の改善を認めていたことから (Foster GR, et al. J Hepatol. 2016 Jan 29.)、本試験治療により C 型非代償性肝硬変患者から C 型肝炎ウイルスの消失が得られれば、従来の対症療法では期待できなかった肝予備能の改善が得られる可能性があり、予後の延長が期待できる。</p> <p>(患者申出療養に係る費用)</p> <p>本医薬品に係る総費用は 5,384,100 円である。そのうち、患者申出療養に係る費用は 4,878,000 円である。</p>

患者申出療養の実施計画

1. 申出に係る療養の名称

Genotype1 型 C 型肝炎ウイルス感染に伴う非代償性肝硬変患者に対するレジパスビル・ソホスブビル療法

2-1. 使用する医薬品、医療機器又は再生医療等製品について

①使用する医療機器（未承認又は適応外のものから記載すること。）

医療機器名	製造販売業者名及び連絡先	型式	医薬品医療機器法承認又は認証番号 (16桁)	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応 (注1)	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当 (注2)

②使用する医療材料（ディスプレイ）及び医薬品

(未承認又は適応外のものから記載すること。)

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認又は認証番号 (16桁)	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応 (注1)	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当 (注2)
ハーボニー配合錠	キリアット・サイエンズ社		22700AMX00691000	セログループ 1 (ジェノタイプ 1) の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善	適応外

③使用する再生医療等製品（未承認又は適応外のものから記載すること。）

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認又は認証番号 (16桁)	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応 (注1)	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当 (注2)

④医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の適応外使用に該当する場合の医薬品医療機器法承認一部変更申請状況

医療機器名又は品目名	医薬品医療機器法承認一部変更申請状況
ハーボニー配合錠	

⑤医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の未承認又は適応外使用に該当する場合の使用方法等

1日1回1錠（レジパスビルとして90mg及びソホスブビルとして400mg）を12週間経口投与する。

⑥未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

<input checked="" type="checkbox"/>	当該医薬品・医療機器・再生医療等製品について、薬事承認の申請時及び取得時において、申請企業から情報提供がなされることとなっている。
-------------------------------------	---

注1) 医薬品医療機器法承認又は認証上の使用目的、効能及び効果を記入すること。

注2) 医薬品医療機器法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、医薬品医療機器法で承認された適応の範囲内の使用の場合は「適応内」と記載すること。

2-2. 海外での承認に関する情報

米国での薬事承認の状況

2016年2月より Genotype 1 型の C 型肝炎ウイルスによる非代償性肝硬変（Child-Pugh B or C）の患者に対して、ハーボニーの12週間療法は承認されている。

欧州での薬事承認の状況

欧州では C 型慢性肝炎に対して承認されている。

医療技術の概要書

Genotype1型C型肝炎ウイルス感染に伴う非代償性肝硬変患者に対するレジパスビル・ソホスブビル療法の治療効果ならびに安全性についての検討

対象症例

- Genotype1型C型肝炎ウイルス感染に伴う非代償性肝硬変患者 (Child-Pugh BあるいはC)
- 20歳以上
- eGFR \geq 30mL/分/1.73m²



レジパスビル・ソホスブビル療法

- レジパスビル・ソホスブビル配合錠 (90mg/400mg) 1日1回 計12週間 経口投与
- * 保険適応外 1クール 4,405,464円
- 患者負担分の合計5,384,100円/1クール

検査および観察スケジュール

	同意	治療開始前	登録	試験薬投与期間 (12週間)												後観察期間				中止時
Day		-28~0	-30~0	1	3	8	15	29	43	57	71	85	113	169	253	337及び337以降6ヶ月毎				
week				0	0	1	2	4	6	8	10	12	16	24	36	48、48~				
許容範囲 (日)				± 0	± 0	± 2	± 3	± 7	± 14	± 14										
同意	●																			
登録		●																		
試験薬投与				1日1回経口投与12週間																
患者背景	●																			
診察	●		●																	
身体所見				●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		●			
血液検査等	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●			
心電図	●			●		○	●		●		●		●		●		●			
遺伝子多型等	△																			
肝組織検査 (肝生検)	○																			
肝硬度測定 (肝線維化画像診断)	○											○	○	○	○	○	○			
肝癌の発生状況 (肝癌画像検査)	●											●	●	●	●	●	●			
肝予備能改善効果の測定	●											●	●	●	●	●	●			
血清保存				●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●			
有害事象				有害事象発生期間																
投与薬投与状況				投与薬投与状況																
採血量 (mL)		約 28		約43	約25	約25	約25	約30	約15	約20	約15	約43	約32	約43	約40	約40	約43			

- 追跡期間 3年
- 主要評価項目
 - 重篤な有害事象発生割合 (安全性)
 - 治療終了時のC型肝炎ウイルス排除率 (有効性)
- 副次的評価項目
 - 有害事象発生割合、早期死亡割合
 - 治療関連死亡発生割合 (安全性)
 - 肝予備能改善効果、肝発癌抑制効果 (有効性)

今後のプラン 保険収載までのロードマップ

臨床研究（患者申出療養）

- 試験名：Genotype1型C型肝炎ウイルス感染に伴う非代償性肝硬変患者に対するレジパスビル・ソホスブビル療法の治療効果ならびに安全性についての検討
- デザイン：単群介入研究
- 追跡期間：3年
- 主要評価項目：安全性、ウイルス排除率

レジパスビル ソホスブビル

治験（GS-US-342-4019）

非代償期C型肝炎患者を対象として、リバビリン併用又は非併用下でのソホスブビル／velpatasvirの12週間投与時の有効性及び安全性を検討する第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、非盲検試験

ベルパタスビル ソホスブビル ± リバビリン

非承認

承認

患者申出療養による「国内治療経験」

海外承認データ

欧米ガイドライン

未承認薬検討会議

薬事承認（適応拡大）申請

先進医療・企業/医師主導治験

- 試験名：Genotype1型C型肝炎ウイルス感染に伴う非代償性肝硬変患者に対するレジパスビル・ソホスブビル療法の治療効果ならびに安全性についての検討
- デザイン：単群介入研究
- 主要評価項目：安全性、ウイルス排除率
肝予備能改善効果、肝発癌抑制効果

【別添1】「Genotype1 型 C 型肝炎ウイルス感染に伴う非代償性肝硬変患者に対するレジパスビル・ソホスブビル療法」の実施医療機関等（意見書より抜粋）

1. 臨床研究中核病院

- ・大阪大学医学部附属病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・なし

【別添2】「Genotype1 型 C 型肝炎ウイルス感染に伴う非代償性肝硬変患者に対するレジパスビル・ソホスブビル療法」の期待される適応症、効能及び効果（意見書より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：C 型非代償性肝硬変

効能・効果：ウイルス血症と肝機能の改善

genotype 1 の非代償性肝硬変に対してレジパスビル（90mg）／ソホスブビル（400mg）12 週間投与を検討したコホートにおいて、リバビリンを併用した群で 91%、非併用群で 85% の SVR が得られており、治療群は非治療群に比べて有意に MELD score の改善を認めていた（Foster GR, et al. J Hepatol. 2016 Jan 29.）。

【別添3】「Genotype1 型 C 型肝炎ウイルス感染に伴う非代償性肝硬変患者に対するレジパスビル・ソホスブビル療法」の被験者の適格基準及び選定方法（意見書より抜粋）

5. 患者の適格基準及び選定方法

大阪大学において、患者申出療養制度に基づき、以下の適応基準を満たし、除外基準に抵触しない C 型非代償性肝硬変の患者で、レジパスビル・ソホスブビル療法が施行される患者を対象とする。

適応基準：

- 1) 年齢 20 歳以上
- 2) セログループ 1（ジェノタイプ 1）の C 型非代償性肝硬変の患者
- 3) 研究責任（分担）医師がレジパスビル・ソホスブビル治療に適格と認めた者

（設定根拠）

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：

以下の除外基準のいずれかに該当する患者は除外する。

- 1) 現在以下のいずれかに該当するか、過去に以下のいずれかに該当する：
 - a) 臨床的に重要な疾患、又は臨床的に重要となる可能性がある疾患（HCV 以外、又は下記のものを除く進行した肝疾患に伴う併存疾患以外）について現在評価中であるか、もしくは被験者の治療、評価、又は試験実施計画書の順守の妨げとなる可能性があるその他すべての主要な疾患
 - b) 試験薬の吸収を阻害する可能性がある胃腸障害又は消化器系の術後状態
 - c) 採血及び／又は瀉血のための静脈アクセスが困難である
 - d) 重要な肺疾患
 - e) スクリーニング前 1 年以内における不安定な心疾患又は重要な心疾患イベント
 - f) スクリーニング前 2 年以内に精神疾患の結果として、精神科への入院、自殺企図、および／又は一定期間機能障害に陥ったことがある。
 - g) 重要な薬物アレルギー（アナフィラキシーや肝毒性など）
 - h) 肝肺症候群
 - i) 肝心症候群
- 2) スクリーニング時の心電図検査結果で臨床的に重要な異常が認められる。
- 3) 妊婦又は授乳婦、あるいは妊娠した女性のパートナーがいる男性
- 4) 試験薬投与期間中、ならびに最終投与後 30 日が経過するまでの期間中に妊娠を希望している女性、あるいは、その期間中に妊娠を希望している女性のパートナーがいる男性
- 5) スクリーニング時の活動性の特発性細菌性腹膜炎
- 6) 胆汁うっ滞性線維性肝炎（fibrosing cholestatic hepatitis）を示唆する兆候
- 7) スクリーニング期間中に生命を脅かす重篤な有害事象が発現
- 8) スクリーニング前 6 か月以内の活動性静脈瘤出血
- 9) スクリーニング時の以下の臨床検査パラメータにいずれかに該当する被験者：
 - a) ヘモグロビン（Hb）が 10g/dL 未満である

- b) 血小板値が 50,000/mm³ 未満である
- c) 好中球が 1,000/mm³ 未満である
- d) ALT、AST 又はアルカリホスファターゼ値が正常上限 (ULN) の 10 倍超である
- e) ナトリウムが 125mEq/L 未満である
- f) 総ビリルビンが 10mg/dL 超である
- g) eGFR が 30mL/分/1.73m² 未満である、または透析を必要とする

1 0) Day 1 前 2 か月以内に 400mL 超を献血又は失血した。

1 1) 以下の併用禁止薬を使用している

カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシン、セイヨウオトギリソウ (セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品

1 2) ハーボニー配合錠、あるいは代謝物又は製剤中の添加剤に対する過敏症の既往歴

1 3) インターフェロンフリー・直接作用型抗ウイルス薬による前治療不成功例

1 4) その他、研究責任 (分担) 医師が対象として不相当と判断した者

(設定根拠)

非代償性肝硬変を除くレジパスビル・ソホスブビル配合錠の投与禁忌症例を除外する。

また並行して行われている国内治験 (GS-US-342-4019) の除外基準に準拠する。

【別添4】「Genotype1 型 C 型肝炎ウイルス感染に伴う非代償性肝硬変患者に対するレジパスビル・ソホスブビル療法」の有効性及び安全性の評価（意見書より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

主要評価項目

重篤な有害事象発生割合(安全性)

治療終了時(投与開始 12 週後)の C 型肝炎ウイルス排除率(SVR12) (有効性)

副次評価項目

有害事象発生割合、早期死亡割合、治療関連死亡発生割合(TRD 発生割合) (安全性)

肝予備能改善効果、肝発癌抑制効果、その他(有効性)

1) 肝癌の発生状況

治療開始前に画像検査を施行し、肝癌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、肝癌の有無について診断する。

2) 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、TG、T. Cho、LDL-C、FBS、HbA1c、抗核抗体、IgG、BNP)、ウイルス学的検査(HCV-RNA 量、HBs-Ag、HBs-Ab、HBc-Ab)、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 12 週まで 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。

治療開始後 4、8、12 週に止血能検査(PT)、BNP 測定を行う。

治療開始後 2、4、12 週に肝線維化マーカー検査(4 型コラーゲン 7S、P-III-P、M2BPGi)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)、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)、ウイルス学的検査(HCV-RNA 量は)を行う。

止血能検査(PT)、血液生化学的検査(アルブミン、FBS、HbA1c、AFP、PIVKA-II)は治療終了時、治療終了 24 週時に行う。

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。

治療終了時、治療終了後 12 週時に BNP 測定を行う。

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、AST、ALT、FBS、HbA1c、AFP、PIVKA-II）、ウイルス学的検査（HCV-RNA 量）、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、8、12 週、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. 心電図

治療開始日、治療開始後 2 日、4、8、12 週、治療終了時、治療終了後 12 週時に心電図検査を行う。可能であれば、治療開始後 2 週にも心電図検査を行う。

III. 肝硬度検査

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 か月毎に行う。

【別添5】「Genotype1 型 C 型肝炎ウイルス感染に伴う非代償性肝硬変患者に対するレジパスビル・ソホスブビル療法」の治療計画（意見書より抜粋）

6. 治療計画

全例にレジパスビル・ソホスブビル療法を行う（割付無し）。

添付文書に定められた用法・用量に従う。

レジパスビル・ソホスブビル配合錠（90mg/400mg fixed-dose combination 1日1回朝）を計12週間投与する。

・ウイルス学的中止基準：

連続して2回 HCV-RNA が検出されなかった後、HCV-RNA が検出された場合

HCV RNA 量が最低値より $1\log_{10}$ 以上増加した場合

投与開始後8週以降に HCV-RNA が検出された場合

【別添6】「Genotype1 型 C 型肝炎ウイルス感染に伴う非代償性肝硬変患者に対するレジパスビル・ソホスブビル療法」の患者申出療養を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（意見書より抜粋）

患者申出療養を実施可能とする保険医療機関の考え方

申出に係る療養の名称及び適応症： Genotype1 型 C 型肝炎ウイルス感染に伴う非代償性肝硬変患者に対するレジパスビル・ソホスブビル療法	
I. 実施責任医師の考え方	
診療科	<input type="checkbox"/> 要（ 消化器内科 ）・不要
資格	<input type="checkbox"/> 要（ 肝臓専門医 ）・不要
当該診療科の経験年数	要（ ）年以上・ <input type="checkbox"/> 不要
当該医療技術の経験年数	<input type="checkbox"/> 要（ 2 ）年以上・不要
当該医療技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（ ）例以上・ <input type="checkbox"/> 不要 [それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・不要]
その他	
II. 医療機関の考え方	
診療科	<input type="checkbox"/> 要（ 消化器内科あるいは肝臓内科 ）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：肝臓専門医が1名以上常勤していること
他診療科の医師数 注2)	要・ <input type="checkbox"/> 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	要（ ）・ <input type="checkbox"/> 不要
規模	要（病床数 床以上、 対1看護以上）・ <input type="checkbox"/> 不要
その他（例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要、倫理審査委員会の開催頻度 等）	臨床研究中核病院（平成29年4月1日現在 計8都府県・11病院）もしくは肝疾患診療連携拠点病院（平成29年4月1日現在 計47都道府県・70拠点病院）
III. その他の考え方	
頻回の実績報告	要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・ <input type="checkbox"/> 不要
その他	

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄に記載すること。

注2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。