課題名：東アジアにおけるC型非肝硬変症例におけるSVR後肝癌予測モデルの検討

研究実施計画書

2026年4月4日作成　第1版

0　概要

項目	内容
目的	インターフェロン・フリー治療によりウイルスが排除された C 型非肝硬変症例における肝癌予測モデルの有用性を検討する
対象	直接作用型抗ウイルス薬により、ウイルスが排除された C 型非肝硬変患者
予定参加者数	約 5,000 人（日本）
研究概要	本研究は、日本、韓国、台湾の多施設コホートを用いた国際共同後ろ向き観察研究である。直接作用型抗ウイルス薬により SVR を達成した C 型非肝硬変患者を対象に、各国が自国コホートを用いて SVR 後肝癌予測モデルを構築し、他の 2 か国のコホートで外部検証を行う。日本では大阪大学を代表機関とし、既存情報を用いて東京大学と共同で解析を行う。海外施設との間で患者レベルの臨床情報の授受は行わず、予測モデルのみを共有する。東アジアにおける SVR 後非肝硬変症例の肝癌リスク層別化に有用な予測モデルの確立を目的とする。
実施予定期間	研究機関の長の許可日～　　2031 年 3 月 31 日

1　研究の実施体制

研究代表者

大阪大学大学院医学系研究科　消化器内科学　小玉尚宏

共同研究機関及び研究責任者

東京大学医学系研究科消化器内科　建石良介

国立健康危機管理研究機構　国立国際医療研究所　肝炎・免疫研究センター　考藤達哉

関西労災病院　竹原徹郎

Department of Gastroenterology, Liver Center, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Republic of Korea. Won-Mook Choi

Department of gastroenterology and hepatology, Chang Gung Memorial Hospital, Linkou branch, Taiwan. Rachel Wen-Juei Jeng, Yen-Chun Liu

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan. Hsin-Ju Tsai

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University College of Medicine, Bucheon 14584, Republic of Korea.
Jeong-Ju Yoo

研究事務局
大阪大学大学院医学系研究科　消化器内科学
事務局責任者：田畑優貴

解析責任者
大阪大学大学院医学系研究科　消化器内科学　田畑優貴

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　田畑優貴

2　研究の目的及び意義

DAA 治療によりウイルス排除（sustained virologic response: SVR）が得られた C 型非肝硬変症例において、日本、韓国、台湾がそれぞれのコホートを用いて SVR 後肝癌予測モデルを作成し、お互いのコホートで有用性を検証する。

3　背景（研究の科学的合理性の根拠）

直接作用型抗ウイルス薬（direct-acting antiviral: DAA）によりほぼ全てのC型肝炎症例において、SVRの達成が可能となった。しかし、SVR達成後も肝癌の発症リスクは依然として残存しており、年率1%程度の肝癌の発生が認められ、特に肝線維化はSVR後肝癌の重要なリスク因子である（1-2)。現在の各国のガイドラインでは、肝硬変患者においては、SVR後も肝癌のリスクが高く、定期的な肝癌サーベイランスの重要性が明記されているものの、非肝硬変のSVR患者に対する肝癌サーベイランス戦略について明確な推奨が示されていない（3-4)。これまでに、C型非肝硬変患者を対象とした、SVR後肝癌予測モデルに関する既報がいくつか報告されている（5-6）が、いずれもサンプルサイズの小ささ、追跡期間の短さ、大規模な他施設コホートにおける外部検証の欠如といった重大な限界がある。
この増加する非肝硬変SVR患者集団において、肝癌リスクを層別化し、適切なサーベイランス方針を導くための、予測モデルの構築が求められている。

4　研究の方法

4.1 研究デザイン

多施設共同後ろ向き観察研究

4.2 対象（研究対象者の選定方針）

以下のいずれかに該当する患者

A.　大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学において、「Genotype1型C型慢性肝疾患に対するダクラタスビル・アスナプレビル療法の治療効果ならびに安全性についての検討」、「Genotype2型C型慢性肝疾患に対するソホスブビル・リバビリン療法の治療効果ならびに安全性についての検討」、「Genotype1型C型慢性肝疾患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」、「Genotype1型C型慢性肝疾患に対するパリタプレビル・オムビタスビル療法の治療効果ならびに安全性についての検討」、「Genotype1型C型慢性肝疾患に対するエルバスビル・グラゾプレビル併用療法の治療効果ならびに安全性についての検討」あるいは「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」に同意を頂き、かつ情報の二次利用に同意頂いた2014年9月以降に抗ウイルス治療を開始しSVRを達成したC型非肝硬変患者。

B.　東京大学医学系研究科消化器内科において、2014年9月以降にインターフェロン・フリー治療を開始しSVRを達成したC型非肝硬変患者。

除外基準

・肝硬変症例（肝硬変の診断は血液検査、線維化マーカー、肝硬度等から臨床的に判断された症例と定義する）
・SVR達成前に肝癌を発症した症例
・他の肝疾患を合併した症例

予定症例数及びその設定根拠

5,000例（日本）

大阪大学あるいは東京大学において、SVRを達成したC型非肝硬変患者約5,000例の臨床情報が既に収集され登録されている。

4.3 観察・調査項目

「Genotype1型C型慢性肝疾患に対するダクラタスビル・アスナプレビル療法の治療効果ならびに安全性についての検討」、「Genotype2型C型慢性肝疾患に対するソホスブビル・リバビリン療法の治療効果ならびに安全性についての検討」、「Genotype1型C型慢性肝

疾患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」、「Genotype1型C型慢性肝疾患に対するパリタプレビル・オムビタスビル療法の治療効果ならびに安全性についての検討」、「Genotype1型C型慢性肝疾患に対するエルバスビル・グラゾプレビル併用療法の治療効果ならびに安全性についての検討」あるいは「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」において、大阪大学に約4,000例の臨床情報が、東京大学に約1,000例の臨床情報が、各施設で個人情報が加工され登録されている。東京大学で個人情報が加工された番号を用いて、登録症例の臨床情報について大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学に提供する。海外への臨床情報の授受は行わない。

4.4 評価項目

本研究の評価項目は以下とする。
主要評価項目：観察期間中の肝癌発生率および肝癌リスク因子
本研究に登録された全症例を対象として、肝癌発生率をカプランマイヤー法等にて推定する。また、Cox比例ハザードモデル等を用いて肝癌に関連する因子を探索する。
肝癌予測モデルを作成し、その有用性を他の2か国のコホートを用いて検証する。他の2か国へは、予測モデルのみを提供し、臨床情報の授受は行わない。
また、他の2か国で作成した予測モデルを、本邦のコホートを用いて検証する。

5　研究期間

研究機関の長の許可日　～　　2031年3月31日

6　インフォームド・コンセントを受ける手続等

本研究は既存情報のみを用いた研究のため、研究の実施について、以下の情報を、研究対象者等に公開して、研究対象者等が参加することを拒否できるようにする。情報の公開は実施施設のホームページにて行う。

① 試料・情報の利用目的及び利用方法（他の機関へ提供される場合はその方法を含む。）
② 利用し、又は提供する情報の項目
③ 利用又は提供を開始する予定日
④ 試料・情報の提供を行う機関の名称及びその長の氏名
⑤ 提供する情報の取得の方法
⑥ 提供する情報を用いる研究に係る研究責任者（多機関共同研究にあっては、研究代表者）の氏名及び当該者が所属する研究機関の名称
⑦ 利用する者の範囲
⑧ 情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称

⑨ 研究対象者等の求めに応じて、研究対象者が識別される試料・情報の利用又は他の研究機関への提供を停止する旨
⑩ ⑨の研究対象者等の求めを受け付ける方法

7　代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続

該当しないため記載省略

8　個人情報等の取扱い（加工する場合にはその方法、仮名加工情報又は匿名加工情報を作成する場合にはその旨を含む。）

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加工する。研究対象者とこの符号（番号）を結びつける表を自機関で作成し、個人情報管理者は外部に漏れないように厳重に保管する。受渡しは、特定の個人を識別することができない状態で取り扱う。
本研究においては、日本国内共同研究機関間でのみ情報提供が行われる。
東京大学で個人情報が加工された番号を用いて、登録症例の臨床情報を大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学に提供する。

安全管理措置
物理的安全管理（データ管理PCは研究室内の保管庫にて鍵をかけて保管、記録媒体の持ち出し禁止等、盗難等・漏えい等の防止、個人データの削除及び機器、電子媒体等の廃棄）、技術的安全管理（データ管理PCへのアクセス制御、外部からの不正アクセス等の防止に対して不正ソフトウェア対策）、組織的安全管理（個人情報の取扱の制限と権限を研究責任者と研究分担者に限定する）、人的安全管理（定期的に教育を受ける）を行う。

9　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、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

本研究は既存情報の収集、利用のみの観察研究であり、患者の負担となる医療行為はない。

10　試料・情報（研究に用いられる情報に係る資料を含む。）の保管及び廃棄の方法

10.1 試料・情報の保管及び廃棄の方法

（情報）
情報は、論文等の発表から１０年保管し、適切に廃棄する。

（試料）
本研究では試料を取り扱わないため記載省略。

10.2 試料･情報の授受に関する記録の作成･保管

10.2.1「試料･情報の提供に関する記録」を作成する方法
必要事項が記載された「研究計画書」を提供記録とする

10.2.2「試料･情報の提供に関する記録」を保管する方法
提供元の機関においては、当該試料・情報の提供をした日から３年を経過した日までの期間、提供先の機関においては、当該研究の終了について報告された日から５年を経過した日までの期間保管する。
提供先の機関において、当該研究の終了について報告された日から５年を経過した日までの期間保管し、提供元の機関の記録作成・保管の義務を代行する。

11 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
将来の研究のため、二次利用する可能性がある。内容としては、肝関連イベント、生命予後等の予測因子の検討などが想定される。その場合は改めて倫理審査委員会で承認を受けた上で使用する。

12 研究機関の長への報告内容及び方法
研究者等は当該研究機関のルールに則り、以下の報告を行う。
・本研究の進捗状況
・研究計画書からの逸脱
・研究計画書の変更
・研究終了の報告

13 研究の資金源等
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で行われる。当該研究の計画・実施・報告において、研究の結果およびその解釈に影響を及ぼすような“起こりうる利害の衝突”は存在しない。また、研究の実施が被検者の権利・利益を損ねることがないことを確認する。利益相反については、各実施施設の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た後、審査結果に基づき利益相反を適正に管理して行う。

14 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

研究機関の研究責任者、研究者が本研究に関わる利益相反に関して申告が必要な場合、当該研究者が所属する研究機関が設けた規程等に基づき、利益相反の管理を行う。

15 研究に関する情報公開の方法

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。

本研究の概要は、国立大学附属病院長会議が設置している公開データベース（UMIN-CTR）に、本研究の実施に先立って登録され、公開される。また、研究の進捗を適宜更新し、研究の終了についても遅延なく報告する。

16 研究により得られた結果等の取扱い

本人の希望に応じて、口頭、文書にて説明する。

17 研究対象者等及びその関係者が研究に係る相談を行うことができる体制及び相談 窓口（遺伝カウンセリングを含む。）

研究対象者等及びその関係者から相談等があった場合は、原則、当該研究対象者の医療機関の研究者等が対応する。対応に苦慮することがある場合には、研究代表者に相談し、措置を講じる。

18 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容

該当しないため記載省略

19 侵襲を伴う研究の場合には、重篤な有害事象が発生した際の対応

該当しないため記載省略

20 侵襲を伴う研究の場合には、当該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

該当しないため記載省略

21 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

該当しないため記載省略

22 研究に関する業務の一部を委託する場合の業務内容及び委託先の監督方法

該当しないため記載省略

23 モニタリング及び監査を実施する場合には、その実施体制及び実施手順

モニタリング

該当しないため記載省略

監査

該当しないため記載省略

24 研究計画書の承認（多機関共同研究の場合）

日本に関しては、大阪大学医学部附属病院の倫理審査委員会で一括審査を行い、承認を得る。海外に関しては、各国の状況に合わせて倫理審査を行う。

25 参考文献

1. Tahata Y, et al. Prediction model for hepatocellular carcinoma occurrence in patients with hepatitis C in the era of direct-acting anti-virals. Aliment Pharmacol Ther. 2021;54: 1340–1349.
2. Asahina Y, Drafting Committee for Hepatitis Management Guidelines, the Japan Society of Hepatology. JSH guidelines for the management of hepatitis C virus infection, 2019 update; protective effect of antiviral therapy against hepatocarcinogenesis. Hepatol Res. 2020;50:775–790.
3. Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M, et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2023; 78: 1922-1965.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2018 Jul;69(1):182-236.
5. Tahata Y, et al. Risk of hepatocellular carcinoma after sustained virologic response in hepatitis C virus patients without advanced liver fibrosis. Hepatol Res 2022 Oct;52(10):824-832.
6. Lin H, et al. AI-Safe-C score: Assessing liver-related event risks in patients without cirrhosis after successful direct-acting antiviral treatment. J Hepatol 2025 Mar;82(3):456-463.