

平成 21 年 3 月 5 日

厚生労働省科学研究
(肝炎等克服緊急対策研究事業)
「肝発癌抑制を視野に入れた肝硬変の栄養
ガイドラインの作成に関する総合的検討」
(鈴木班)

多施設共同研究
「肝硬変患者における栄養摂取状況と病態
の進展に関する大規模実態調査」
研究計画書

岩手医科大学 消化器・肝臓内科
研究代表者：鈴木 一幸
岩手県盛岡市内丸 19 番 1 号
TEL 019-651-5111 (内線 3210)
FAX 019-626-5186

I. 背景

非代償性肝硬変患者に対して Late Evening Snack (LES) の摂取によって蛋白代謝, エネルギー代謝, 栄養指数が改善されることが報告されている。特に分岐鎖アミノ酸 (BCAA) を多く含んだ肝不全用栄養剤を用いた LES の効果は大きい。また, 肝性脳症や非代償性肝硬変の低栄養状態の改善薬として使用されてきた BCAA 製剤が, 肝疾患の予後に関わる重大な合併症を抑制し, さらに肝発癌を抑制する可能性が報告されている。このことは肝硬変に対する栄養療法が患者の予後延長, QOL の改善の上で重要な要素である可能性を示している。

また最近, 鉄, 亜鉛などの微量栄養素が慢性肝疾患の病態の進展に関与していることが報告されている。C 型慢性肝炎, アルコール性肝障害, 非アルコール性脂肪性肝炎などの慢性肝疾患において肝内鉄過剰蓄積が認められ, 肝細胞内の過剰な不安定自由鉄が酸化ストレスを増強し, 炎症, 線維化, 肝発癌に関与することが明らかとなり, これらの疾患に対して瀉血療法や鉄制限食が効果をあげていることも報告されている。しかし, 慢性肝疾患の終末像である肝硬変症における鉄過剰症の実態は明らかにされていない。また, 亜鉛は肝臓において多くの酵素の補因子の役割を有するだけでなく, 特に亜鉛の抗酸化作用が重要である。亜鉛は肝硬変症においては亜鉛の吸収低下と尿中への排泄の増加により生体内においてその不足傾向が指摘され, 肝線維化などの病態進展との関連が指摘されている。

以上のことから今後, 本邦の肝硬変症に対して総摂取エネルギー量, 三大栄養素 (タンパク, 脂質, 炭水化物) だけではなく鉄, 亜鉛などの微量栄養素のまでおよび栄養療法のガイドライン作成が急務である。

II. 目的

本研究では肝硬変患者の食事摂取状況, 栄養状態の実態を明らかにする。総摂取エネルギー量, 三大栄養素の他に, 特に肝硬変症における鉄過剰症と亜鉛欠乏症の実態を明らかにするため, 肝硬変患者の食事の鉄および亜鉛摂取量を把握し, その後の栄養療法ガイドライン作成のための基礎データを得る。また, 病態の進展との関わりを検討するためにウイルス性慢性肝炎と脂肪肝 (非アルコール性脂肪性肝炎を含む) についても検討を行い, 肝硬変患者との比較検討を行う。

III. 対象

1. 選択基準

研究参加施設消化器内科外来に受診した 20 歳以上の肝硬変患者 (成因は B 型, C 型を中心にアルコール性, 自己免疫性, 非アルコール性脂肪

性肝炎なども含む)、ウイルス性慢性肝炎 (B 型、C 型) と脂肪肝 (非アルコール性脂肪性肝炎) 患者で、本試験の説明を受け、その意義を理解し、文書による同意が得られた患者。

なお、自己免疫性肝硬変には原発性胆汁性肝硬変も含める。

2. 除外基準

- ① 年齢 20 歳未満の患者
- ② ウイルソン病、ヘモクロマトーシスによる肝硬変患者
- ③ 半年以内に肝臓の治療を行った患者
- ④ 半年以内に食道胃静脈瘤の治療を行った患者
- ⑤ 鉄剤投与中の患者
- ⑥ 透析治療を要する腎不全患者
- ⑦ その他、担当医師が本研究の対象患者として不適當であると認めた患者

IV. 研究方法

研究期間に外来受診した肝硬変患者、慢性肝炎、脂肪肝患者の臨床データ、生活アンケート、身体計測、食事摂取量調査を行う。食事調査は患者本人記入による 3 日間の食事調査票を基にし、管理栄養士がフードモデルや写真を併用しながらインタビュー形式で摂取量の確認を行い、総エネルギー量、三大栄養素 (タンパク、脂質、炭水化物)、微量栄養素である鉄や亜鉛の摂取量の調査を行う。季節間の変化についても検討を行うため及び患者の栄養摂取状況の改善を確認するために季節毎 (少なくとも冬期と夏期) の栄養指導を行う。

V. 評価項目

- (1) 総摂取エネルギー量、タンパク、脂質 等
- (2) 一日当りの鉄と亜鉛の摂取量 (mg/日)
- (3) 患者背景

カルテ ID 番号等、性別、年齢、調査日 (登録日)、診断、肝疾患の成因、Child-Pugh (Grade, score)、浮腫の有無 (－・＋・2＋)、腹水の有無 (－・＋・2＋) 肝性脳症の既往の有無、食道胃静脈瘤の有無、肝臓合併の既往の有無、栄養指導介入の有無、糖尿病の合併の有無、糖尿病治療内容、BCAA 製剤・肝不全用栄養剤服用の有無、脂質異常症合併の有無、脂質異常症治療薬服用の有無、飲酒量 (0, ≤60g, >60g)、亜鉛製剤服用の有無、利尿剤服用の有無

- (4) 身体計測

身長、体重、BMI、上腕三頭筋部皮下脂肪厚 (TSF)、上腕周囲長 (AC)、

上腕筋囲 (AMC)

(5) 検査項目

末梢血, PT%, PT-INR(可能な場合), 総蛋白, Alb, T.Bil, AST, ALT, ALP, γ -GTP, ChE, BUN, Cr, NH₃, 血清鉄マーカー (血清鉄, TIBC, 血清フェリチン), 血清亜鉛, FPG, PG (随時血糖), IRI, HbA1c, T.Chol, TG, アミノ酸分析 (BTR, BCAA, Tyr), HDL-c, LDL-c, AFP

※ 特殊検査: 非トランスフェリン結合鉄(NTBI), 血清活性型ヘプシジン (血清を-30°Cで凍結保存し, 旭川医科大学内科学講座消化器・血液腫瘍制御内科学分野にて一括測定する。測定費用は研究費で負担する)

(6) 生活・食事・健康食品アンケート

職歴, 飲酒量, 喫煙歴, 鉄製調理具使用の有無, 健康食品など

(7) 身体活動レベル

病態栄養専門師のための病態栄養ガイドブック (改定第2版認定、メディカルレビュー社、2008年、p315) を参照にして低い(I), ふつう(II), 高い(III)の3段階に分類する。

VI. 評価方法

- (1) 栄養摂取状況は栄養指導介入前に患者本人による3日間の食事記録と管理栄養士による患者への聞き取り調査によって行う。総摂取エネルギー量, 摂取蛋白量は ESPEN のガイドラインを考慮して過量群, 適正量群, 不足群を設定する。
- (2) 登録時の各評価項目 (総エネルギー, タンパク, 炭水化物, 脂質, 鉄, 亜鉛の摂取量など) について要約統計量 (平均, 標準偏差, 中央値, パーセンタイル, 分布等) を算出し, 成因別, 肝の重症度 (Child-Pugh 分類) を層とした層別解析を行う。
- (3) 対照群として健常人のデータは厚生労働省が作成した国民健康・栄養調査結果を対照群として比較する。結果検定としては両側 p 値は示すが, 検定の有意水準は定めない。

VII. 目標症例数

500例 (肝硬変患者として)

VIII. 研究期間

調査期間	2009年	倫理委員会承認	～2010年3月31日
研究期間	2009年	倫理委員会承認	～2011年3月31日 (予定)

IX. 参加研究施設

厚生労働省科学研究（肝炎等克服緊急対策研究事業）「肝発癌抑制を視野に入れた肝硬変の栄養ガイドラインの作成に関する総合的研究」（鈴木班）の研究分担者または研究協力者が所属する施設およびその関連施設

X. 倫理的配慮

本研究は、「世界医師会ヘルシンキ宣言（2004年）」と「疫学調査に関する倫理指針（平成19年度）」に基づいて計画・実施し、説明文書を用いた十分なインフォームドコンセントのもと、参加患者本人の自由意思による同意を文書で得る。患者の診療情報は、分析する前に住所、氏名、生年月日など個人を特定できる情報を削除し、代わりに新しく符号を付ける連結可能匿名化することによって、個人情報漏洩防止をはかる。個人識別情報の管理・保管は、各共同研究施設の研究責任者が保管する。

また、本研究の遂行にあたっては共同研究施設の倫理審査委員会の承認を得るものとする。

XI. プロトコールの改訂

プロトコールの改訂が必要となった場合には、改訂内容に関わらず、全ての改訂内容とその理由を倫理審査委員会に報告し、改訂内容が重大と判断される場合には倫理審査委員会の再審査および承認を得るものとする。

プロトコールの改訂があった場合には、被験者への説明文書を改訂する。

XII. 研究成果の帰属と結果の公表

本研究で得られた研究成果の帰属は研究班（研究代表者 鈴木一幸）とする。結果の公表にあたっては、研究班で協議して筆頭著者を決定し、論文として発表する。

事務局

岩手医科大学 消化器・肝臓内科

岩手県盛岡市内丸19番1号

TEL 019-651-5111（内線3210）

FAX 019-626-5186

平成 21 年 3 月 5 日

厚生労働省科学研究

(肝炎等克服緊急対策研究事業)

**「肝発癌抑制を視野に入れた肝硬変の栄養ガイド
ラインの作成に関する総合的検討」
(鈴木班)**

多施設共同研究

**「肝硬変患者における栄養摂取状況と病態の進展
に関する大規模実態調査」**

患者さまへの説明文書

肝硬変症の患者さまへ

はじめに

太りすぎ、偏った食事、多量の飲酒を長期にわたって続けると肝臓に負担がかかります。一般に肝硬変の肝臓では栄養分の貯えが十分でないため、栄養バランスが乱れやすくなっています。したがって栄養状態を良くすることは肝硬変の治療の基本と言えます。また、近年、慢性肝臓病において、総カロリーや三大栄養素だけでなく、微量栄養素の重要性も注目されてきています。慢性肝臓病において肝臓内に鉄が貯まり過ぎることによって、さらに肝障害が悪化することがわかってきました。しかし、あなたのような肝硬変症の患者さまにおいては鉄が過剰になっているかは明らかになっておりません。また、逆に肝硬変症では亜鉛が不足することによって肝障害が進展する可能性も示唆されていますが、これも十分に解明はされていません。

この研究の目的

本研究では肝硬変症の食事摂取状況、栄養状態の実態を明らかにするのが目的です。特に肝硬変症における鉄過剰症と亜鉛欠乏症の実態を明らかにするため、肝硬変の患者様の食事の鉄および亜鉛摂取量を把握し、その後の肝硬変症の栄養療法のガイドライン作成のための基礎データを得ることを目的としております。

この研究（調査）の方法

あなたの身体計測と普段の食事内容の調査を行います。食事調査は3日間、あなたご自身に記入していただいた調査票を基に、管理栄養士が総カロリー、タンパク質、炭水化物、脂質、鉄、亜鉛の摂取量を調査します。また、保存血液を頂く場合は通常診療の採血の時に10cc程多く採血させていただきます。採血に伴う身体の危険性はありません。血液検査を用いて肝硬変の原因、程度、栄養状態、体内鉄分の程度を調べます。

ご協力いただけない場合であっても不利益はありません

あなたにこの研究「肝硬変患者における栄養摂取状況と病態の進展に関する大規模実態調査」にご協力いただきたいと思っております。あなたのご病気はこの調査研究の参加基準に合っていることからご参加いただけるかどうかをお伺いいたします。この研究に参加するかどうかは、あなたの自由意思で決めて下さい。たとえ同意いただけない場合であっても、あなたに対して最善の診療を施します。あなたが不利益を受けることは決してありません。

いつでもこの研究への協力を撤回できます

この研究への参加に同意いただいた後であっても、あなたが望む場合はいつでも同意を撤回することができます。たとえ同意を撤回されても、あなたに対して最善の診療を施します。あなたが不利益を受けることは決してありません。

同意を撤回された場合には、調査結果からあなたの情報や検査結果は削除されます。但し、すでに研究結果が論文などで公表されている場合には、その結果を廃棄できない場合がありますのでご了承下さい。

あなたのプライバシーおよび人権は守られます

今回の研究で得られた調査結果は、学会や医学論文に発表される予定です。さらに日本人の肝硬変症に対する栄養療法ガイドライン作成のための貴重な資料として使用されます。その際、あなたのカルテや病院記録から得られる名前などの個人情報については記号・番号などで匿名化され、外部からはわからないようにします。また本試験のすべてのデータは事務局である岩手医科大学消化器・肝臓内科で責任をもって管理され、どのような場合でも、あなたの名前や個人的な秘密、あなたの個人を特定し得る情報が公表されることは一切ありません。あなたにご協力いただいて作成された調査結果は、本研究に対してのみ使用させて頂き、その他の研究や個人情報につながる遺伝子（DNA）の解析などに使用することは一切ありません。この研究は、あなたの人権の保護を第一に考えて進められます。なにか質問や説明を求めたいことがあれば、いつでも遠慮なく申し出て下さい。

かかる医療費

今回の実態調査で行われる診療内容は厚生労働省で承認されている通常の保険診療範囲内のものです。したがって、本調査で行われた診察、検査を含めたすべての診療は通常診療と同じで、一部自己負担は生じますが、あなたが加入されている健康保険でカバーされます。調査に参加されたことによる特別な費用の負担増はありません。

なお、この研究を行うことの妥当性については本院の医師などにより十分に検討がなされ、本院倫理委員会の承認が得られています。

この病院における連絡先

以下に、この研究に関する当病院における連絡先を記載します。

研究事務局責任医師

氏名： ， 所属・職名： ， 連絡先：

担当医師（責任医師以外の場合）

氏名： ， 所属・職名： ， 連絡先：

ご不明な点がございましたら、ご遠慮なく研究事務局責任医師または担当医師にお問い合わせ下さい。

同 意 書

病院長 殿

課題名：

肝硬変患者における栄養摂取状況と病態の進展に関する大規模実態調査

私は標記の研究につき、説明文書を受け取り、本研究の「目的および方法」、「同意しなくても不利益のないこと」、「いつでも同意を撤回できること」、「プライバシーおよび人権が守られること」、「特別な費用の負担増がないこと」等について担当医師より十分に説明を受け、理解しましたので、自由意思により本研究に参加することに同意します。

同意年月日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

患者氏名： _____ 印

説明医師氏名： _____ 印

本記録は必ずカルテとともに保管し、必要に応じて提出できるようにすること。

同 意 撤 回 書

病院長 殿

課題名：

肝硬変患者における栄養摂取状況と病態の進展に関する大規模実態調査

私は標記の研究につき、自由意思により本研究に参加することに同意しましたが、それを撤回します。

同意撤回年月日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

氏名： _____ 印

受諾医師氏名： _____ 印

本記録は必ずカルテとともに保管し、必要に応じて提出できるようにすること。

FAX 0166-68-2469

『肝硬変患者における栄養摂取状況と病態の進展に関する大規模実態調査』

症例登録票

記入年月日	200	年	月	日
-------	-----	---	---	---

施設名	科名	医師名
-----	----	-----

患者背景

患者名(イニシヤル)	性別	年齢	患者コード(カルテNo.等)	身長	体重
性名	<input type="checkbox"/> 男	歳		cm	kg
	<input type="checkbox"/> 女				
<input type="checkbox"/> 慢性肝炎 <input type="checkbox"/> 肝硬変	成因 (複数記載可)	肝炎ウイルス <input type="checkbox"/> HBV <input type="checkbox"/> HCV <input type="checkbox"/> その他	<input type="checkbox"/> アルコール性	<input type="checkbox"/> 原発性胆汁性肝硬変	<input type="checkbox"/> その他 ()

必要事項を記入し、研究事務局(旭川医科大学)までFAX送信下さい。
FAX番号 「0166-68-2469」

肝硬変患者個人調査票（記載日：___月___日）

ご氏名：_____, 生年月日：_____年___月___日

年齢：_____歳, 身長：_____センチ, 体重：_____キログラム,

質問1： 現在または以前のお仕事は：_____

質問2： 飲酒について、1～4に○をつけてください。

1. 飲まない
2. 飲む機会があったときだけ飲酒する
3. 以前はよく飲酒していた
4. 現在も飲酒している

3または4に○をつけた方は内容もお答えください。

主なアルコールの種類：_____

1回に飲む量：_____

飲酒の頻度： ① 毎日, ② 週に_____回

質問3： 喫煙について,

1. しない
2. する 1日___本

質問4： 鉄製調理具について

1. 使用しない
2. 使用している

質問5： 現在,服用している健康食品をお書きください(例:ウコン).

※ ご回答ありがとうございました。次回受診時にご持参ください。

氏名()

年齢()歳

性別(男性・女)

起床()時

朝食()時

就寝()時

昼食()時

夕食()時

	月 日		備考
	料理名	材料名	
朝 食			
昼 食			
夕 食			
間 食			

食事記録用紙の記入について

1. できるだけ栄養指導を受ける日の直前の3日間の食事の記録をお願いいたします。会食や旅行に行かれるなどで普段の食事と大きく変わるような場合には、その前の食事を記録してください。
2. まとめて記入しようとするとうれることがありますので、食べ終わったらすぐに記入するようにしてください。
3. 食事内容は「料理名」だけではなく「材料名」も必ず記入してください。「食べた量」は分かる範囲で結構です。重量（重さ）で記入できない場合は、使用した食器の大きさを記入してください。
4. 食事以外のおやつや飲み物（コーヒーなど）や果物なども、忘れずに記入してください。
5. 記入が難しい場合は、栄養指導のときに栄養士に聞かれて何を食べたかを説明できるように自分なりにメモしておいてください。

記入例

料理名	材料名	食べた量	備考
ご飯		茶わん1杯	
みそ汁	豆腐	おわん1杯	
	ねぎ		
	みそ		
生卵	卵	M サイズ1個	
お浸し	ほうれん草	小鉢1杯	
	かつお節		
	しょう油		
コーヒー	ミルク、砂糖入り	カップ1杯	

肝発癌を視野に入れた肝硬変の栄養療法ガイドライン作成を目指した総合的研究
 栄養摂取状況調査データフォーマット入力 of 注意

患者背景

施設	例) 岩手医大, 獨協医大
イニシャル	
指導日	例) 2009/1/1
年齢	
性別	M, F に統一
診断	例) CH, LC
Child-Pugh	例) Grade A, Grade B
Child-Pugh (点)	スコアを記入
原因	例) HBV, HCV
腹水	例) -, +, 2+
浮腫	例) -, +, 2+
脳症既往	例) -, +
食道静脈瘤	例) 無・有・不明
HCC合併	例) 無・有・不明
HCC合併治療(半年以内)	例) TAE, PEIT, RFA, Ope
DM合併の有無	例) 無・有・不明
DM治療	例) 食事, 経口剤, インスリン
DM治療内容	例) 具体的に: インスリン, ベイスン等
BCAA治療	例) 無, 有
BCAA種類	例) リーバクト3P, リーバクト2P+アミルバンEN1P等
亜鉛製剤	例) 無, プロマック, 硫酸亜鉛等
過去栄養指導	例) 無, 有

栄養摂取状況

摂取エネルギー量等	栄養士が使用する栄養計算ソフトはエクセル栄養君が多いようですので計算可能な三大栄養素だけでなく脂肪酸等もお願いいたします。もし計算ができない場合は空欄で結構です。
AC, TSF	間違いはないと思いますが非優位側手をお願いいたします
* エネルギー摂取量, タンパク, 脂質, 炭水化物, 鉄, 亜鉛は必須, その他は可能な限り	

血液生化学検査項目

Fe, TIBC, Ferritin	空腹時でお願いいたします
TG, IRI	空腹時でお願いいたします
BTR	BCAA製剤服用患者は服用前でお願いいたします BCAA, Tyrもわかる場合には記入してください
Lym(リンパ球)	%表記で統一してください
PT	%で結構ですが, PT-INRがわかる場合には記入してください
FPG, PG(随時)	FPGの場合は可能な限りIRIの測定をお願いします

肝硬変の栄養治療の研究班ですが、肝硬変だけでなく慢性肝炎の症例もお願いいたします
 ALP, コリンエステラーゼ値は施設間で基準値がかなり違うことがありますので、データ送付の際に初回だけ基準値をお教えてください。
 旭川医科大学のアンケートは生化学検査の後にありますが肝硬変だけでなく慢性肝炎についてもよろしくお願いいたします。

肝硬変に伴う高アンモニア血症に対する
ノベルジンカプセル(酢酸亜鉛水和物製剤)の
プラセボ対照二重盲検比較試験

医師主導型臨床研究実施計画書

研究責任者:岩手医科大学附属病院 消化器・肝臓内科 鈴木一幸

研究実施計画書番号:OFS-NZ-1

作成日:2010年10月7日

版番号:1.02

目 次

1 臨床研究実施計画の概略	5
2 臨床研究スケジュール	7
3 臨床研究実施体制	8
3.1 臨床研究機関	8
3.2 臨床研究責任者	8
3.3 臨床研究者	8
3.4 倫理審査委員会	8
3.5 統計解析	8
3.6 品質管理	8
3.7 試験薬提供者	8
3.8 割付責任者	9
4 開発の経緯	9
5 研究の目的	11
6 対象	11
6.1 選択基準	11
6.2 除外基準	11
6.3 中止基準	11
7 被験者への説明及び同意	12
7.1 同意説明文書の作成	12
7.2 臨床研究内容等の説明及び同意取得	13
7.3 新たな情報の入手、同意説明文書の改訂	13
7.4 その他の事項	13
8 試験薬等	14
8.1 名称及び組成	14
8.2 試験薬の包装及び表示	14
8.3 保存条件	14
8.4 試験薬の使用期限	14
8.5 試験薬の割付	14
8.6 試験薬の交付、保管、管理手順	14
9 臨床研究方法	15

9.1 臨床研究スケジュール.....	15
9.2 臨床研究の種類、デザイン.....	16
9.3 投与方法及び投与量.....	16
9.4 目標症例数.....	16
9.5 投与期間.....	16
9.6 臨床研究実施期間.....	16
10 基礎治療・併用禁止薬・併用薬.....	17
10.1 基礎治療.....	17
10.2 併用禁止薬.....	17
10.3 併用可能薬.....	17
11 臨床研究への登録及び被験者の指導.....	18
11.1 臨床研究への登録.....	18
11.2 被験者の指導.....	18
12 観察及び評価項目.....	19
12.1 投与開始前の観察及び検査項目.....	19
12.2 投与中の観察及び検査項目.....	20
12.3 投与中止時の観察及び検査項目.....	22
13 有効性の評価.....	23
13.1 主要評価項目.....	23
13.2 副次的評価項目.....	23
13.3 服薬コンプライアンス.....	23
14 安全性の評価.....	23
14.1 安全性評価項目.....	23
14.2 有害事象発現後の追跡調査及び追跡期間.....	24
14.3 重篤な有害事象の報告.....	24
14.4 臨床研究中の開封手続き.....	24
15 臨床研究及び個々の被験者の臨床研究中止手順.....	25
15.1 臨床研究全体の中止と臨床研究の一部中止の手順.....	25
15.2 個々の被験者の臨床研究中止手順.....	25
16 臨床研究実施計画の遵守及び改訂.....	26
16.1 臨床研究実施計画書の遵守及び逸脱.....	26
16.2 臨床研究実施計画書の改訂.....	26

17 統計解析	27
17.1 統計解析方法.....	27
17.2 区間推定及び有意水準.....	28
17.3 欠損及び不適切なデータの取り扱い.....	28
17.4 解析の対象となる被験者の選択.....	28
18 倫理	29
18.1 臨床研究に関する倫理指針等の遵守.....	29
18.2 倫理審査委員会による審査.....	29
18.3 被験者のプライバシーの保護.....	29
18.4 健康被害補償.....	29
19 記録の保存	30
19.1 保存する資料及び記録.....	30
20 公表に関する取り決め	30
21 設定根拠	31
21.1 対象.....	31
21.2 選択基準.....	31
21.3 除外基準.....	31
21.4 中止基準.....	32
21.5 用法・用量.....	32
21.6 目標症例数.....	33
21.7 臨床研究期間.....	33
21.8 併用禁止薬.....	33
21.9 被験者の指導.....	33
21.10 観察及び評価項目.....	34
21.11 有効性の評価.....	34
21.12 安全性の評価.....	35
参考文献	36

1 臨床研究実施計画の概略

臨床研究の標題	肝硬変に伴う高アンモニア血症に対するノベルジンカプセル(酢酸亜鉛水和物製剤)のプラセボ対照二重盲検比較試験		
計画書番号	OFS-NZ-1		
研究の目的	肝硬変患者を対象に、高アンモニア血症に対するノベルジンカプセル(酢酸亜鉛水和物製剤)投与による安全性及び有効性を血中アンモニア濃度の推移を指標に、プラセボ対照二重盲検法により検討する。		
研究の種類	多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験		
対 象	肝硬変患者(成人)		
選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 高アンモニア血症を有し、被験薬の投薬を受けることに同意した患者 2) 昏睡度分類Ⅱ度以下の患者 3) 血中アンモニア濃度が2ヶ月の間に2回以上基準値を超えた患者 4) 血清亜鉛濃度が65μg/dLよりも低下している患者 5) 年齢：20歳以上 6) 性別：不問 7) 入院・外来の別：外来 		
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 昏睡度分類Ⅲ度～Ⅳ度の入院患者 2) 劇症肝炎の患者 3) 臨床研究期間中に治療を必要とする悪性腫瘍の患者 4) 心臓疾患、腎臓疾患、膵臓疾患等により入院加療が必要な患者 5) 重篤な血液疾患、脳血管障害等を有する患者 6) 亜鉛製剤に対するアレルギー、過敏症の患者 7) 臨床研究責任医師又は分担医師(以下、総称して「臨床研究責任(分担)医師」という)が本研究の対象として不適格と判断した患者 		
試験薬名	ノベルジンカプセル 50mg 及びプラセボカプセル		
用法・用量	1回1カプセル(50mg)を1日3回、食前1時間以上又は食後2時間以上あけて経口投与する。		
基礎治療	<p>基礎治療として使用は認めるが、臨床期間中は原則として、用法・用量を変更しない。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 分枝鎖アミノ酸 2) 経口用二糖類製剤(ラクツロース、ラクチトール) 3) 難吸収性抗生剤(硫酸カナマイシン、硫酸ポリミキシンB) 		
併用禁止薬	臨床研究期間中は以下の薬剤の併用は禁止する。 1) 亜鉛製剤(硫酸亜鉛、ポラプレジンク)		
評 価	有効性	主要評価項目	血中アンモニア濃度
		副次的評価項目	<ol style="list-style-type: none"> 1) BTR (総分枝鎖アミノ酸/チロシンモル比) 2) 精神神経機能検査(number connection test、digit symbol test) 3) 昏睡度
	服薬コンプライアンス	<ol style="list-style-type: none"> 1) 血清亜鉛濃度 2) 尿中亜鉛排泄量 (スポット尿) 3) 尿中亜鉛排泄量 (24時間尿) 	
	安全性	<ol style="list-style-type: none"> 1) 有害事象及び副作用 2) 一般臨床検査 (肝機能検査を含む) 	
試験薬投与期間	12週間とする。なお救済処置として12週目以降は、希望する被験者には実薬を投与し、安全性情報のみを収集する。		
目標症例数	50例 (各群25例)		
研究実施医療機関	岩手医科大学附属病院 他10施設		