

## 15. 記録の保存

試験責任医師は、試験の実施等に関わる以下の文書を保管する。保管期間は、研究成果の発表後 5 年を経過した日までとする。

- 申請書類の控え
- 倫理委員会からの通知文書
- 各種申請書・報告書の控え
- 被検者識別コードリスト
- 同意書、被験者の同意に関する記録
- 症例報告書等作成のための基礎データ（検査データ等）

## 16. 研究成果の発表

試験実施期間終了後、データ固定後にすべてのエンドポイントに対する解析を行う。最終解析結果は「最終解析結果」としてまとめ、専門学会および専門雑誌に公表する。試験の早期終了がなされない限り、最終解析結果の報告は試験実施期間終了後に行うこととする。

## 17. 臨床試験登録

本試験は、最初の患者登録までに UMIN 臨床試験登録システム（UMIN Clinical Trials Registry, UMIN-CTR <http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>）に登録し、情報公開する。

## 18. 利益相反（conflict of interest）と研究資金源

本研究に必要となる運営資金は、厚労省科研費から交付された研究費を資金源としており、特定の団体、企業から資金提供、医薬品などの無償提供などは受けておらず、研究組織運営に関する何らの団体との利益相反はない。当研究に参加する研究者の利益相反に関しては、施設の利益相反管理規定に基づき、利益相反委員会に報告承認を得る。研究実施中においても、報告内容に変更が生じた際の随時報告の他、年一回の定期報告を行い、適切な管理に努め、研究結果の公正性と信頼性の確保を図る。

## 19. 試験参加者の費用と健康被害の対応

## 試験参加者の費用

本試験で採用するベリチーム®、ないし、パンクレリパーゼの投与はいずれも保険適応承認が得られ、日常診療の範囲で行われていることから、試験参加中の処置、入院費等を含む診療費はすべて患者の保険および自己負担により支払われる。

## 健康被害の対応

本試験で健康被害が生じた場合は適切な治療を行い、その費用は通常の診療と同様に患者の保険および自己負担により支払われる。万一健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準じ、一般診療と同様に対応する。器械吻合も保険診療で認められた治療方法であり、本試験治療に関する特別な経済的な補償は行わない。担当医師は賠償責任に備え本試験開始前に賠償責任保険に加入する。

## 20. 試験実施計画の遵守, 変更

### 20.1. 試験の終了, 中止, 中断

#### 20.1.1. 試験の終了

すべての施設において、すべての施設において、最終登録症例が退院、もしくは術後1カ月経過した時点をも本試験終了とする。各施設での試験終了時には、試験責任医師は、速やかに試験終了報告書を病院長ならびに研究代表者に終了報告書を提出する。

#### 20.1.2. 試験の中止, 中断

独立データモニタリング委員会は、必要に応じ試験の継続の妥当性を検討する。継続が適切でないと判断した場合には、同委員会は、本研究組織に試験の中止あるいは中断を勧告する。本研究組織が勧告に従い試験の中止を決定した場合には、研究代表者は可及的速やかに中止とその理由、試験中の参加者に対する対応方法を試験責任医師に伝達する。試験責任医師は経緯を倫理審査委員会（または IRB）に報告し、研究代表者と倫理審査委員会（IRB）の指示に従い、試験中の参加者に対して適切な対応をとる。

試験責任医師は、以下の事項に該当する場合は試験実施継続の可否を検討する。

- (1) 試験治療の安全性、有効性に関する重大な情報が得られたとき。
- (2) 被験者のリクルートが困難で予定症例を達成することが到底困難であると判断されたとき。
- (3) 予定症例数または予定する試験実施期間に達する前に、（中間解析等により）試験の目的が達成されたとき。
- (4) 倫理審査委員会（IRB）により、実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき。

試験責任医師は、倫理審査委員会（IRB）により中止の勧告あるいは指示があった場合は試験を中止する。試験の中止または中断を決定した時は、試験責任医師は速やかに病院長（あるいは各試験実施施設の長）にその理由とともに文書で報告する。

## 20.2. 試験実施計画書の遵守

本試験を行う研究者は、参加者の安全と人権を損なわない限りにおいて本試験実施計画書を遵守する。

## 20.3. 試験実施計画書からの逸脱

(1) 担当医師は、研究代表者の事前の合意および倫理審査委員会の事前の審査に基づく病院長の承認を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行ってはならない。

(2) 担当医師は、緊急回避等のやむを得ない理由により、研究代表者との事前の合意および倫理審査委員会の事前の承認を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行うことができる。その際には、担当医師は、逸脱または変更の内容および理由ならびに試験実施計画書等の改訂が必要であればその案を速やかに、研究代表者および倫理審査委員会に提出し、研究代表者、倫理審査委員会および病院長の承認を得るものとする。

(3) 担当医師は、試験実施計画書からの逸脱があった場合は、逸脱事項をその理由とともにすべて記録し、試験責任医師は、各施設で定めた所定の様式により病院長および試験の代表者に報告しなければならない。試験責任医師は、これらの写しを保存しなければならない。

## 20.4. 試験実施計画書の変更

試験実施計画書の変更並びに説明文書・同意書の変更あるいは改訂を行う場合は予め各施設の倫理審査委員会の承認を必要とする。また、承認を得るために本実施要項の変更を求められた場合、試験責任医師は、研究代表者との合意の上、当該施設での試験実施計画書を変更することができる。

### 20.4.1. 試験実施計画書の変更の区分

各施設の倫理審査委員会の承認後の試験実施計画書の変更を改正・改訂の2種類に分けて取り扱う。定義と取り扱いは下記の通り。

#### (1) 改正 (Amendment)

試験の参加者の危険 (risk) を増大させる可能性のある、または試験の主要評価項目に関連する試験実施計画書の部分的変更。

独立データモニタリング委員会および倫理審査委員会の審査承認を要する。承認を受けた場合は、カバーページに独立データモニタリング委員会の承認日を記載する。

#### (2) 改訂 (Revision)

試験の参加者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の主要評価項目にも関連しない試験実施計画書の変更。

独立データモニタリング委員会の審査は不要だが、研究代表者の承認と独立データモニ

タリング委員会への報告を要する。倫理審査委員会の審査承認については各施設の取り決めに従う。承認を受けた場合は、カバーページに研究代表者の承認日を記載する。

#### 20.4.2. 試験実施計画書の改正／改訂時の施設倫理委員会承認

試験中に独立データモニタリング委員会の承認を得て本試験実施計画書または参加者への説明文書・同意書の改正がなされた場合は、改正された試験実施計画書および説明文書が倫理審査委員会（IRB）で承認されなければならない。内容変更が改正ではなく改訂の場合に、倫理審査委員会の審査承認を要するか否かは各施設の取り決めに従う。改正に対する倫理審査委員会承認が得られた場合、各施設の試験責任医師は倫理審査委員会承認文書のコピーをデータセンターへ送付する。倫理審査委員会承認文書原本は各施設が保管、コピーはデータセンターが保管する。

## 21. 研究組織

### 21.1. 本試験の主たる研究班

平成 26 年度厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
外科手術手技の客観的評価と科学的根拠に基づいた標準治療開発のための多施設共同  
第三相無作為化試験の確立（26271001）研究班 主任研究者：島田和明

### 21.2. 研究代表者、事務局、データセンター

#### 研究代表者

##### 岸 庸二

国立がん研究センター中央病院 肝胆膵外科  
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1  
Tel: 03-3542-2511（内線 7108）  
Fax: 03-3542-3815  
e-mail: yokishi@ncc.go.jp

#### 研究事務局

島田 和明  
国立がん研究センター中央病院 肝胆膵外科  
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1  
Tel: 03-3542-2511（内線 7051）  
Fax: 03-3542-3815  
e-mail: kshimada@ncc.go.jp

#### データセンター

山中竹春

横浜市立大学大学院医学研究科 臨床統計学

〒236-0004 横浜市金沢区福浦 3-9

Tel: 045-787-2572

Fax: 045-350-3363

e-mail: yamanaka@yokohama-cu.ac.jp

### 21.3. 予定参加施設、研究協力者、プロトコール作成メンバー（順不同、敬称略）

#### 本試験参加施設と研究協力者

班主任	国立がん研究センター中央病院	科長	島田和明（施設研究責任者）
班長協力者	国立がん研究センター中央病院	医長	江崎 稔
班長協力者	国立がん研究センター中央病院	医員	奈良 聡
班長協力者	国立がん研究センター中央病院	医員	岸 庸二
分担研究者	国立がん研究センター東病院	科長	小西 大（施設研究責任者）
班長協力者	国立がん研究センター東病院	医長	高橋 進一郎
班長協力者	国立がん研究センター東病院	医長	後藤田 直人
分担研究者	愛知医科大学消化器外科	教授	佐野 力（施設研究責任者）
分担研究者	がん研究会付属有明病院	部長	齋浦 明夫（施設研究責任者）
班長協力者	がん研究会付属有明病院	医長	高橋 祐
班長協力者	がん研究会付属有明病院	副医長	井上 陽介
班長協力者	がん研究会付属有明病院	副医長	石沢 武彰
分担研究者	静岡がんセンター	部長	上坂 克彦（施設研究責任者）
班長協力者	静岡がんセンター	医長	杉浦 禎一
班長協力者	静岡がんセンター	副医長	山本 有佑
分担研究者	虎の門病院	部長	橋本 雅司（施設研究責任者）

#### その他の島田班研究協力者

分担研究者 東京大学肝胆膵人工臓器移植外科 講師 阪本良弘

分担研究者 東京医科歯科大学肝胆膵総合外科学 助教 伴 大輔

### 21.4. 効果安全性委員会

研究代表者や分担研究者とは独立したデータモニタリング委員会を設置する。

委員長 兵庫医科大学上部消化管外科学 教授 笹子 三津留

委員 防衛医科大学校 外科学講座 教授 山本 順司

委員 JR東京総合病院 消化器外科 部長 三木 健司

## 22. 参考文献

1. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology*. 1998;114(4):842-5.
2. Bennett LL. What causes fatty liver after pancreatectomy--an unresolved and forgotten controversy. The 1936-1954 years of controversy. *Perspectives in biology and medicine*. 1983;26(4):595-612.
3. Nomura R, Ishizaki Y, Suzuki K, Kawasaki S. Development of hepatic steatosis after pancreatoduodenectomy. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;189(6):1484-8.
4. Kato H, Isaji S, Azumi Y, Kishiwada M, Hamada T, Mizuno S, et al. Development of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) after pancreaticoduodenectomy: proposal of a postoperative NAFLD scoring system. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2010;17(3):296-304.
5. Tanaka N, Horiuchi A, Yokoyama T, Kaneko G, Horigome N, Yamaura T, et al. Clinical characteristics of de novo nonalcoholic fatty liver disease following pancreaticoduodenectomy. *J Gastroenterol*. 2011;46(6):758-68.
6. Song SC, Choi SH, Choi DW, Heo JS, Kim WS, Kim MJ. Potential risk factors for nonalcoholic steatohepatitis related to pancreatic secretions following pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol*. 2011;17(32):3716-23.
7. Okamura Y, Sugimoto H, Yamada S, Fujii T, Nomoto S, Takeda S, et al. Risk factors for hepatic steatosis after pancreatectomy: a retrospective observational cohort study of the importance of nutritional management. *Pancreas*. 2012;41(7):1067-72.
8. Nagai M, Sho M, Satoi S, Toyokawa H, Akahori T, Yanagimoto H, et al. Effects of pancrelipase on nonalcoholic fatty liver disease after pancreaticoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013.
9. Yu HH, Shan YS, Lin PW. Effect of pancreaticoduodenectomy on the course of hepatic steatosis. *World J Surg*. 2010;34(9):2122-7.
10. Kanda M, Fujii T, Kodera Y, Nagai S, Takeda S, Nakao A. Nutritional predictors of postoperative outcome in pancreatic cancer. *Br J Surg*.

2011;98(2):268-74.

11. Kato K, Isaji S, Kawarada Y, Hibasami H, Nakashima K. Effect of zinc administration on pancreatic regeneration after 80% pancreatectomy. *Pancreas*. 1997;14(2):158-65.

12. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, Gossard A, Gores GJ, Ludwig J, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology*. 1996;23(6):1464-7.

13. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology*. 2004;39(3):770-8.

14. 忠橋 恭. 膵切除後脂肪肝の診断と治療. *膵臓学*. 2012;89(3):407-11.

15. Whitcomb DC, Lehman GA, Vasileva G, Malecka-Panas E, Gubergrits N, Shen Y, et al. Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: A double-blind randomized trial. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(10):2276-86.

16. Gubergrits N, Malecka-Panas E, Lehman GA, Vasileva G, Shen Y, Sander-Struckmeier S, et al. A 6-month, open-label clinical trial of pancrelipase delayed-release capsules (Creon) in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(10):1152-61.

17. Kishi Y, Shimada K, Nara S, Esaki M, Hiraoka N, Kosuge T. Administration of pancrelipase as effective treatment for hepatic steatosis after pancreatectomy. *Pancreas*. 2015;in press.

18. Halloran CM, Cox TF, Chauhan S, Raraty MG, Sutton R, Neoptolemos JP, et al. Partial pancreatic resection for pancreatic malignancy is associated with sustained pancreatic exocrine failure and reduced quality of life: a prospective study. *Pancreatology*. 2011;11(6):535-45.

19. Park JW, Jang JY, Kim EJ, Kang MJ, Kwon W, Chang YR, et al. Effects of pancreatectomy on nutritional state, pancreatic function and quality of life. *Br J Surg*. 2013;100(8):1064-70.

20. Speicher JE, Traverso LW. Pancreatic exocrine function is preserved after distal pancreatectomy. *J Gastrointest Surg*. 2010;14(6):1006-11.

21. Bohte AE, van Werven JR, Bipat S, Stoker J. The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2011;21(1):87-97.

22. Kodama Y, Ng CS, Wu TT, Ayers GD, Curley SA, Abdalla EK, et al. Comparison of CT methods for determining the fat content of the liver. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188(5):1307-12.
23. Fujii T, Kanda M, Kodera Y, Nagai S, Sahin TT, Hayashi M, et al. Preservation of the pyloric ring has little value in surgery for pancreatic head cancer: a comparative study comparing three surgical procedures. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(1):176-83.
24. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5(6):649-55.
25. 柳川 聖, 丹三 明, 佐藤 隆, 佐藤 敏, 坂本 政博, 三宅 昌, et al. 膵臓癌の根治的切除とリンパ管の確保. *膵臓学.* 1999;42(5):385-404.
26. 日本膵臓学会. 膵臓癌の診療ガイドライン 2013. 東京: 権威社; 2013.
27. Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y, Yamamoto J, Nakao A, Egawa S, et al. A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *Br J Cancer.* 2009;101(6):908-15.
28. Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ, Bihl F, Cerny A, Cereda JM, et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(12):1537-43.
29. Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G, Arnold JC, Rossle M, Cordes HJ, et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology.* 2010;52(2):472-9.
30. Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F, Mathurin P, Wartelle-Bladou C, Renou C, et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2011;54(5):1011-9.
31. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery.* 2005;138(1):8-13.
32. Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS).



Surgery. 2007;142(5):761-8.

## Appendix

- A. 症例登録票
- B. 患者説明同意書
- C. 経過報告書 (Case report form)
- D. 試験治療薬添付文書
- E. 有害事象報告書
- F. 有害事象詳細報告書

資料 2

Appendix A 症例登録票

太枠の中を全て記入し、右のFAX 番号へ送信して下さい。FAX: 03-3542-3815

肝胆膵外科 (PHS) 行

施設名			
性別	<input type="checkbox"/> 男性 <input type="checkbox"/> 女性	身長	cm 体重 kg
年齢	歳	生年月日	19 年 月 日
手術日	20 年 月 日		
適格規準			
膵頭十二指腸切除術後 2 か月以内である	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ		
白血球数 ( $\geq 3,000 /\text{mm}^3$ , $< 12,000 /\text{mm}^3$ )	mm <sup>3</sup>		
血小板数 ( $\geq 50,000 /\text{mm}^3$ )	mm <sup>3</sup>		
ヘモグロビン ( $\geq 8.0 \text{ g/dl}$ )	g/dl		
血清総ビリルビン値 ( $\leq 2.0 \text{ mg/dl}$ )	mg/dl		
血清クレアチニン値 ( $\leq 1.5 \text{ mg/dl}$ )	mg/dl		
患者本人から文書による同意が得られている。	同意取得 20 年 月 日		
除外規準			
術前 CT で脂肪肝を有している。	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ		
膵全摘後である。	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ		
肉眼的癌遺残手術 (R2) 後である。	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ		
消化吸収障害を伴う消化管疾患 (炎症性腸疾患、短腸症候群、難治性消化管潰瘍、狭窄症状を伴う食道がん、胃がん、大腸がん) を有している。	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ		
食道切除後、もしくは、胃全摘術後である。	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ		
精神病または精神症状を合併している。	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ		
(女性のみ) 妊娠中または妊娠の可能性がある。	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ		
割付調整因子			
術前 CT または術中 US による最大主膵管径	_____ . _____ mm		

データセンター記入欄

適格性  適格  不適格

登録日 20 年 月 日

割付結果  A 群 (ベリチーム®群)  B 群 (パングレリパーゼ群)

登録番号 担当者

## Appendix B 患者説明同意書

## ◆◆◆ 説 明 文 書 ◆◆◆

## 膵切除後消化剤の脂肪肝発生抑制効果 無作為比較試験

## 1. はじめに

病気の診断や治療法の開発には、多くの研究が必要です。新しい治療方法の有効性を検討する際、従来の治療方法とどちらが有効であるか不明の場合、患者さんにご協力いただきながら有効性を評価する研究を「臨床試験」といいます。臨床試験は、皆様のご協力、ご理解があって成り立つものであり、現在ある診断、治療法も、これまで研究に参加して下さった多くの方々のご協力の結果によるものです。

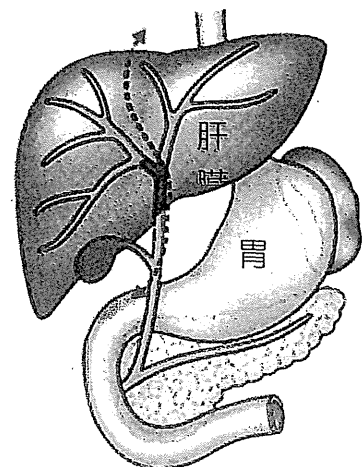
この説明書は、膵頭十二指腸切除術後に後遺症として発症する脂肪肝を、消化剤内服によって、脂肪肝発生を抑制できるかを調べることを目的とする多施設共同臨床試験「膵切除後消化剤の脂肪肝発生抑制効果 無作為比較試験」について説明するものです。内容と意義、研究に伴う利益や不利益について、担当医の説明を補い、この試験の内容を理解し、臨床試験に参加するかどうかを考えていただくために用意しました。この試験に参加するか否かは、患者さんの任意であり、強制するものではありません。試験に参加しないからといって、患者さんに不利益をもたらすことはありません。必ず担当医から説明を聞き、試験にする疑問点については遠慮なく担当医にお尋ね下さい。

## 2. この試験の背景

## ■膵切除後脂肪肝

膵臓は胃の背側にある、長さ約 15cm ほどの臓器（図 1）です。主な働きは、大きく分けて以下の二つがあります。

1. アミラーゼ、リパーゼ、トリプシンなどを代表とする、タンパク質、脂肪を分解する消化酵素を含む膵液を小腸（十二指腸）に分泌する。
2. 血糖値をコントロールするインシュリン、グルカゴンなどのホルモンを分泌する。



膵臓を切除する手術は、大きく分けて、膵頭十二指腸切除術と、膵体尾部切除術の二通りあり、腫瘍の場所によって、術式が決まります。膵臓は再生しないため、切除後は、小さくなった残りの膵臓で、機能を賄っていく 図 1

必要があります。上記手術により、通常、残膵サイズは、元の半分程度になります。多くの場合、正常な膵臓が半分程度残れば、日常生活に支障をきたすことはありませんが、もともとの膵臓の機能が低下している場合、例えば膵腫瘍による膵管の圧排により、膵液分泌が阻害されている場合や、大量飲酒などが原因で、膵炎を合併し、膵液分泌能が低下していることが知られています。

膵液の分泌が減ると、タンパク質、脂肪の消化不良を起こしやすく、消化不良便、下痢などをきたしやすくなります。これが慢性的に続くと、栄養の消化吸収障害から、栄養不良状態に至り、その結果、機序は明らかではないのですが、肝臓が脂肪肝になるということが知られています。

当院の過去のデータでは、膵体尾部切除後に脂肪肝を発症した頻度が3%であったのに対し、膵頭十二指腸切除後に脂肪肝を発症した頻度が約15%でした。そのうち、慢性膵炎を合併しやすい、膵頭部癌の患者さんに限ると、約20%の頻度でした。術式による頻度の違いは、膵頭十二指腸切除が適応となる場合、膵頭部に存在する腫瘍によって、膵管の上流側が拡張し、膵炎状態となった膵臓が残るのが

通常であるのに対し、膵体尾部切除では、膵管拡張の無い、正常な膵臓が残ることが影響していると考えられます (図 2)。

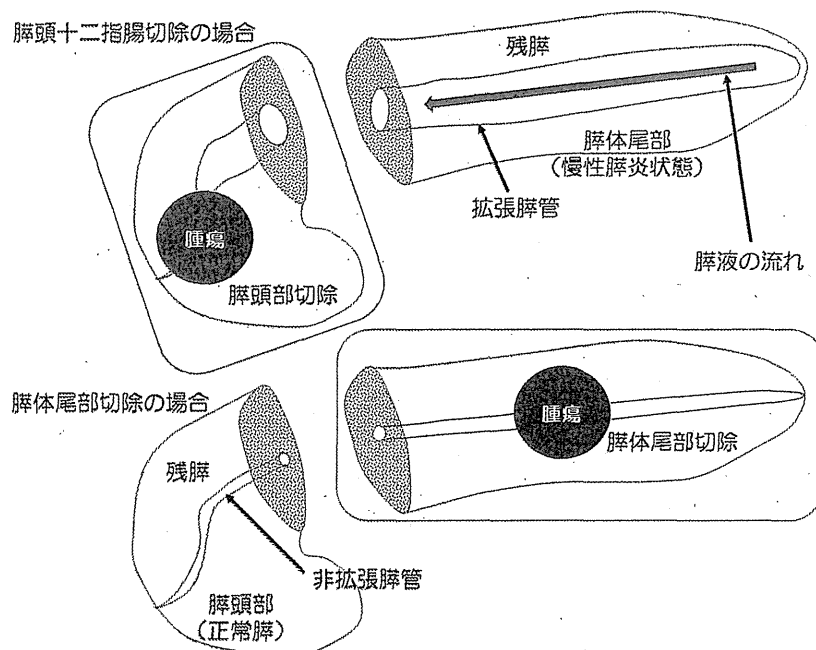


図 2

一方、脂肪肝を発症した患者さんに対し、消化剤の内服を継続して行うことで、脂肪肝の改善を得られることも知られています。当科の検証では、半年から1年の継続で多くの場合改善が得られましたが、消化剤の種類によってその効果に差があることもわかりました。従来から使用されている複合消化剤（ベリチーム®、エクセラゼ®など）と消化の力価が高いとされる新しい消化剤（パンクレリパーゼ、商品名リパクレオン®）とで比較した場合、半年後、1年間内服後の脂肪肝改善率は、前者でそれぞれ34%、51%、後者で59%、92%という結果でした。

図3に、術後脂肪肝がパンクレリパーゼ投与後に改善した患者さんのCTを示します。脂肪肝の評価は、後述しますが、CT検査により判定します。脂肪肝になると、肝臓のCT値が低く（黒く）なります。

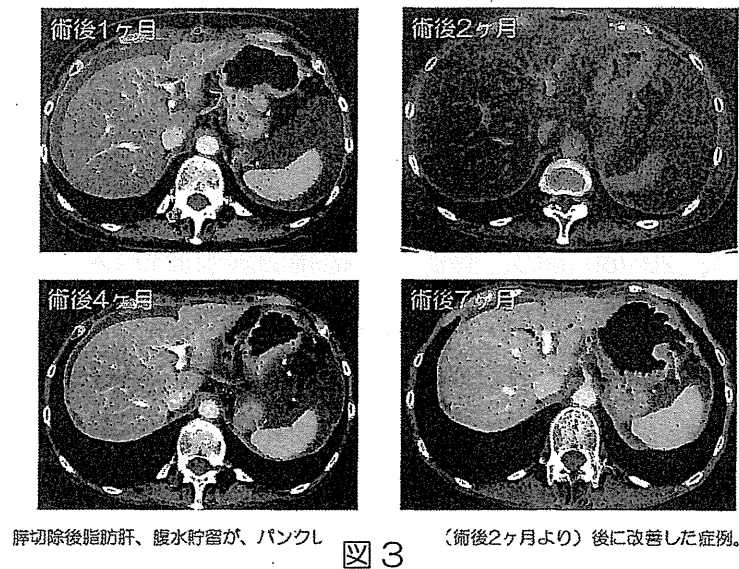


図 3

#### ■ 術後脂肪肝の転帰

脂肪肝が即、致命的となることはありません。しかし、膵切除後脂肪肝は、膵臓の消化機能低下が主な原因で、栄養不良状態の一兆候であることから、下痢、倦怠感、浮腫みなどの障害を同時に伴っていることがしばしば経験されます。こうした状況下で適切な治療、すなわち消化剤内服による、消化酵素の補充を行わないと、栄養不良が進んでしまう可能性があるほか、肝臓については、脂肪性肝炎から肝硬変に至る可能性があります。

### 3. この試験の目的

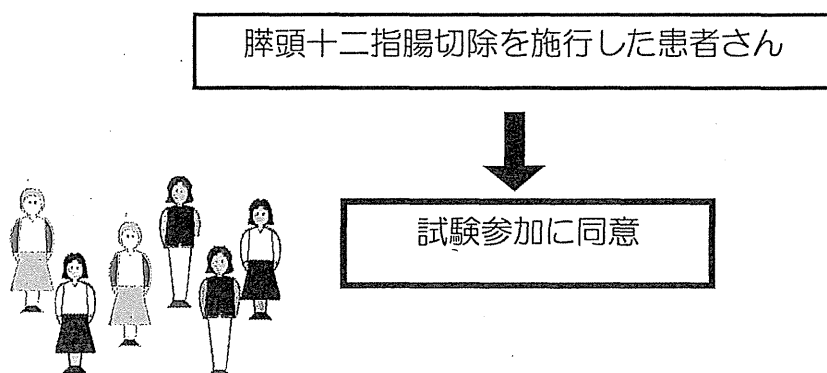
過去のデータから、消化剤投与により、膵切除後脂肪肝を改善すること、さらに従来の消化剤と比較して、パンクレリパーゼがより効率的であることが示唆されています。ただし、あらかじめ消化剤投与をすることで、有効に脂肪肝

を予防することができるか、さらにその予防効果が消化剤の種類によって異なるかはわかっていません。従来の消化剤と比較してパンクレリパーゼの内服によって、膵切除後脂肪肝発生の頻度を減らすことができるかを検証するのがこの試験の目的です。膵体尾部切除後の脂肪肝の頻度は低いため、膵頭十二指腸切除後の患者さんを対象とします。本試験の試験期間は平成 27 年 4 月から平成 30 年 3 月を予定しており、幽門輪温存膵頭十二指腸切除を行う患者さん 280 名に参加していただく予定です。本試験は多施設共同試験であり、参加施設は愛知医科大学、がん研究会付属有明病院、静岡県立がんセンター、虎の門病院、国立がん研究センター東病院、国立がん研究センター中央病院です。

#### 4. この臨床試験の方法

この試験は無作為化比較試験という方法で行われます。術前 CT で脂肪肝を認めない、20~80 歳の、膵頭十二指腸切除術施行した患者さんに試験の意味を説明して、同意をいただける場合に、データセンターに登録後、参加していただきます。同意をいただいた場合でも、登録前の血液検査等により、医学的な理由で試験参加が適切でないと判断されることもあります。

内服する消化剤は、従来からの複合消化剤（ベリチーム®）か、新しい消化剤であるパンクレリパーゼ（リパクレオン®）のいずれかになります。どちらを内服していただくかは、登録後にデータセンターによって無作為に決定されます。どちらの方法もほぼ 50% の確率で選択されるように設定されています（図 4）。このように、誰の意志も入れずに治療法を決定し、その結果を比較する方法を「無作為化比較試験」といい、世界中の臨床試験や医学研究で使われている方法です。この方法によって、担当医師の治療法に対する先入観が入らずに、より客観的に治療法の優劣を見極めることができます。



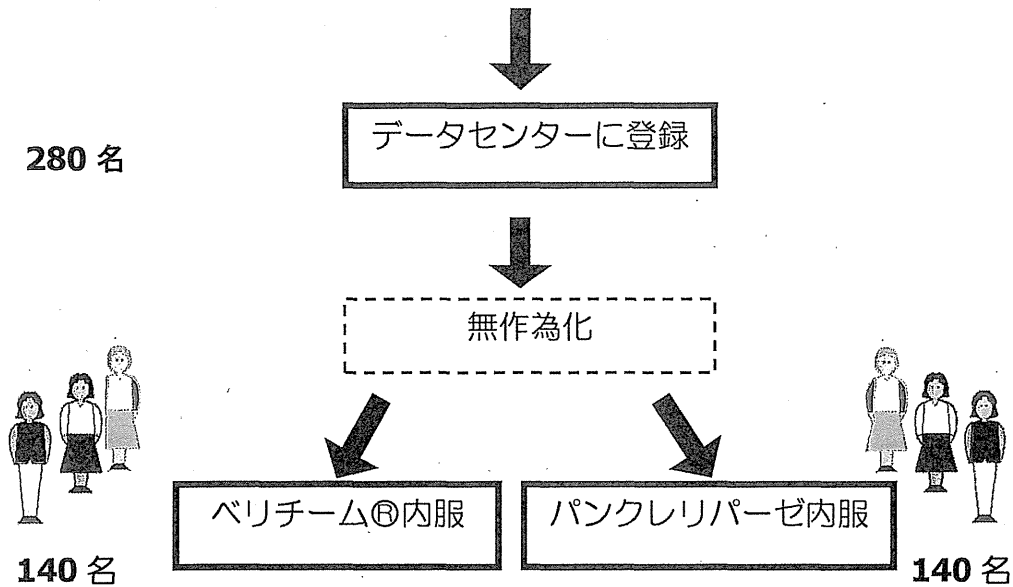


図 4. 試験のながれ

#### ■ 試験期間

2年間で合計280人の方に試験参加いただく計画としています。登録、無作為化の後、ベリチーム®ないしパンクレリパーゼの内服を1年間継続していただき、期間中の脂肪肝発生の有無を、下記スケジュールに従った検査で評価します。脂肪肝発症確認時、あるいは、脂肪肝発生なく1年間内服治療を継続した段階で、試験治療期間は終了となります。試験治療終了後の治療（消化剤の継続、中止、変更など）はその時点での患者さんの要望、担当医の判断で決めていただくこととなります。脂肪肝発生を認めた場合には、その後の治療による経過を評価するため、脂肪肝発生後1年間を追跡調査期間としています。したがって、各患者さんにおいての試験期間は、追跡調査期間を含めて最長2年間となります。試験全体では、280名の患者さん登録に2年を要する見込みですので、2015年4月から2019年3月までの4年間の試験を予定しています。

#### ■ 試験治療の内容

試験治療期間の1年間、ベリチーム®もしくはパンクレリパーゼ（リパクレオン®）の内服を継続していただきます。用量用法は、ベリチーム（粉薬）は1



回 2 g を毎食後、リパクレオン（カプセルまたは粉薬）は、1 回 600mg を毎食後となります。従来から常用されているお薬を含め、他の内服薬を中止させていただく必要はありません。

#### ■ 試験期間中の検査の内容とスケジュール

脂肪肝発生の評価は CT 検査にて行います。通常、術後の経過観察としての CT 検査は造影剤を使用しますが、脂肪肝の評価は造影剤を使用しない CT を用いるため、造影剤アレルギーがある方でも施行可能です。また、栄養状態や糖尿病の状態を評価するために総コレステロール値、アルブミン値、血糖値、HbA1c を含む血液検査も定期的に施行していただくこととなります。検査のスケジュールは下記の通りです。

これらの検査内容、検査を行う頻度は、通常の術後の経過観察で行う場合と比べてほぼ同様です。

			試験期間（追跡調査期間を含む）				
			手術前	登録時	登録後 2 年間		
					1 か月	観察期間（最長 1 年まで）	追跡調査期間
許容範囲			1 ヶ月以内	14 日以内	±1 週間	±1 ヶ月	
診察, 問診			○	○	○	4 ヶ月毎	6 ヶ月毎
身長			○	○	-	-	-
体重			○	○	○	4 ヶ月毎	6 ヶ月毎
血液検査	栄養	総蛋白, アルブミン, 総コレステロール	○	○	○	4 ヶ月毎	6 ヶ月毎
	肝機能	AST, ALT, 総ビリルビン, ALP, $\gamma$ -GTP					

	腎機能	UN, Cre	○	○	○	4 ヶ月 毎	6 ヶ月 毎
	糖尿病	随時血糖, HbA <sub>1c</sub>					
	血算	白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板数					
画像検査	肝単純 CT		○*	○	-	4 ヶ月 毎	6 ヶ月 毎

### 5. この試験に参加することによる利益と不利益

膵頭十二指腸切除術後の脂肪肝は、どちらの消化剤内服をされても発生する可能性があります。どちらの消化剤も、保険治療の適応となる薬剤であり、また試験期間中の検査も保険診療の範囲内で行います。両剤ともに消化酵素が主成分の薬であり、過敏症、アレルギーを認める可能性はありますが、報告レベルでの重篤な副作用は稀で、検査データ（肝機能など）の異常、便秘、下痢、腹部膨満感などの腹部症状が5%未満でありとされています。この試験に参加していただくことで予想される患者さんへの直接的な利益や不利益はありません。しかし、試験を通して膵頭十二指腸切除術後の脂肪肝の消化剤内服による予防効果が明らかになれば、医学・医療に貢献していただいたこととなります。

### 6. 臨床試験における治療の中止について

治療継続困難な副作用が生じたとき以外にも、登録時の無作為化で決められた治療法（消化剤の選択）が状況にそぐわないと担当医が判断した場合は、いつでも試験治療を中止することができます。その際には担当医の判断によって最適な治療を施します。試験治療が中止されても、術後の経過観察を含む治療は引き続き行います。その他緊急の場合の処置や治療についても、最善の方法で対処いたします。

### 7. 試験への不参加について

この試験に参加しないことで、患者さんに不利益は及びません。試験に参加しない場合の消化剤内服（予防内服をする、しない、する場合の薬剤の選択）

については、各担当医の判断に委ねることになります。試験に参加しても担当医の判断によってこれを中止することがあります。試験に参加すると一旦同意したあとでも、いつでも撤回することが可能です。撤回したことで、患者さんは何ら不利益をこうむることはありません。

この試験に参加しない場合は、各担当医の判断で、消化剤内服を行います。

## 8. 臨床試験の期間と臨床試験の中止

試験の期間は 2015 年 4 月から 2019 年 3 月までです。あなたにこの臨床試験に参加していただく期間は、この試験に同意を頂いて消化剤内服を開始してから、最長 2 年間です。ただし、あなたやご家族のご希望により、いつでも試験への参加を中止することができます。

## 9. 健康被害が生じた場合

この臨床試験の参加中になんらかの健康被害をあなたが受けた場合には、適切な処置を行います。その際の医療費は通常の保険医療の範囲内で健康保険を用いて行います。病院や医療メーカーからの金銭的な補償はありません。

## 10. 資金や利益の衝突について

本試験は厚生労働省の科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）に基づいた、「外科手術手技の客観的評価と科学的根拠に基づいた標準治療開発のための多施設共同第三相無作為化試験の確立」（島田班）の一部です。特定の企業や個人と共有するような利害関係はありません。本試験結果を特許申請することはありません。

この臨床試験に参加している期間中の、治療に必要な費用はあなたの加入している医療保険（国民健康保険）から支払われ、通常同様の自己負担分となります。

## 11. プライバシーの保護について

この試験はヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針に基づいた倫理原則を守り、患者さんの権利を侵害しないような配慮のもとに実施されます。この臨床試験にご参加いただいた場合、あなたの個人情報（カルテ番号、生年

月日) と、診察の結果から得られる診療情報などのプライバシーに関する情報を利用させていただきます。個人情報についてはこれを厳守し、個人を特定できる情報を公開することはありません。個人が特定できないように対処した上で、本試験の結果が将来的に公表されることがありますが、私たちは、これらの情報が外部に流出したり目的外に利用されたりしないよう適切に保護しますし、これらの情報だけでは、かかりつけの病院のコンピューターや管理表などを見ない限り個人を特定することはできませんので、ご安心ください。個人の情報は登録番号を用いてやり取りし、FAX を用いて病院間では情報を移動させ、試験実施施設外のデータセンターで保管します。施設間では、個人と特定できない形でデータを共有します。

最終的な臨床試験の結果は学術雑誌や学会で公表される予定です。この際にあなたのお名前や個人を特定できるような情報が使われることはありません。

## 12. 試料の取り扱いについて

上記スケジュールで行う血液検査、CT 検査は、当センターを初めて受診されるすべての方に対してご説明している研究協力についてのお願い（包括同意）の範囲内のものです。

## 13. 研究結果の公表について

この臨床試験から得られた結果は、医学関係の学会や医学雑誌などで公表いたします。発表に際し、あなたのお名前など個人を特定できる情報を使用することはありません。

## 14. 本研究に関する問い合わせや疑問

本研究に関する問い合わせ、苦情等については担当医に遠慮なくお伝え下さい。担当医師や聞きにくいことや、この臨床試験の責任者に直接お尋ねになりたいことがある場合は、下記の「研究事務局」までお問い合わせください。なお、あなたからのご要望があれば、あなたとあなたのご家族がお読みになると