

いう目的に限り、この臨床試験の実施計画書をご覧ください。臨床試験の実施計画書は一般公開されていないため、担当医師にご相談ください。また、この臨床試験の結果は、ご希望があれば担当医師よりお伝えいたします。

この臨床試験全体の責任者・連絡窓口は以下のとおりです。

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 中央区築地 5-1-1

TEL 03-3542-2511 FAX 03-3542-3815

e-mail yokishi@ncc.go.jp

施設研究責任者

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 中央区築地 5-1-1

TEL 03-3542-2511 FAX 03-3542-3815

e-mail kshimada@ncc.go.jp

研究事務局（臨床試験の実務、連絡窓口）

島田 和明、江崎 稔、奈良 聡

国立がん研究センター中央病院 肝胆膵外科

〒104-0045 中央区築地 5-1-1

TEL 03-3542-2511 FAX 03-3542-3815

E-mail kshimada@ncc.go.jp

E-mail mesaki@ncc.go.jp

E-mail sanara@ncc.go.jp

担当医

担当医名 【 】

担当医連絡先 【 】

15. さいごに

あなたがこの試験について知りたいことや、心配なことがありましたら、遠慮なく担当医師または試験責任医師にご相談下さい。ご希望により本試験計画および試験の方法に関する資料の一部を閲覧することも可能です。

◆ 同 意 書 ◆

国立がん研究センター中央病院 病院長 殿

カルテ番号 _____

患者氏名 _____

臨床研究名

膵切除後消化剤の脂肪肝発生抑制効果に関する無作為比較試験

説明内容

- 病名、病状、手術方法、合併症や予後 (2)
- この試験の背景と目的 (2,3)
- この臨床試験の方法 (4)
- この試験に参加することによる利益と不利益 (5)
- 臨床試験における治療の中止について (6)
- 試験への不参加について (7)
- 臨床試験の期間と臨床試験の中止 (8)
- 健康被害が生じた場合 (9)
- 資金や利益の衝突について (10)
- プライバシーの保護について (11,12,13)
- 本研究に関する問い合わせや疑問 (14)

■上記の臨床試験について、私が患者さんやご家族に説明しました。

説明担当医署名: _____

説明年月日: 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

●上記の臨床試験について、担当医師から説明を受け、よく理解した上で、臨床試験に参加します。

患者本人署名: _____

同意年月日: 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

[原本はカルテや電子カルテに保存し、コピーあるいは Scan したものをご本人にお渡しします]

Appendix C 経過報告書 (Case report form)

C-1. 周術期情報報告書

登録番号

担当医

記載日

術前因子

術前診断名			
体重	kg		
術前減黄の有無	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	
生化学 data	総蛋白 g/dl	アルブミン g/dl	総コレステロール mg/dl
	GOT IU/L	GPT IU/L	総ビリルビン mg/dl
	ALP IU/L	γ -GTP IU/L	尿素窒素 mg/dl
	クレアチニン mg/dl	随時血糖 mg/dl	HbA1c %
血算 data	白血球数 / μ l	赤血球数 $\times 10^4$ / μ l	ヘモグロビン g/dl
	ハマトクリット %	血小板 $\times 10^4$ / μ l	
糖尿病の治療	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> 経口薬のみ	<input type="checkbox"/> インシュリンあり

手術因子

術式	<input type="checkbox"/> PPPD	<input type="checkbox"/> SSPPD	<input type="checkbox"/> PD
門脈合併切除	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし	
SMA 周囲神経叢 郭清	<input type="checkbox"/> 非施行	<input type="checkbox"/> 施行 (半周以下)	<input type="checkbox"/> 施行 (半周を超える)
リンパ節郭清	<input type="checkbox"/> D2	<input type="checkbox"/> D2 未満	
手術時間	時間	分	
出血量	ml		
輸血	<input type="checkbox"/> 濃厚赤血球	<input type="checkbox"/> 新鮮凍結血漿	<input type="checkbox"/> なし
膵性状	<input type="checkbox"/> 正常膵	<input type="checkbox"/> 硬化膵	<input type="checkbox"/> 中間型
膵消化管吻合	<input type="checkbox"/> 膵-空腸吻合	<input type="checkbox"/> 膵-胃吻合	<input type="checkbox"/>
膵管吻合	<input type="checkbox"/> 膵管空腸粘膜吻合	<input type="checkbox"/> Dunking 法	<input type="checkbox"/> 陥入法
膵実質吻合	<input type="checkbox"/> 二列吻合	<input type="checkbox"/> 柿田法	<input type="checkbox"/> その他

膵管ステント	<input type="checkbox"/> 外瘻	<input type="checkbox"/> ロストステント	<input type="checkbox"/> なし
胆管空腸吻合	<input type="checkbox"/> 外瘻	<input type="checkbox"/> ロストステント	<input type="checkbox"/> なし

術後

術後合併症 JCOG-CLAVIEN-CTCAE grade (I-V)	Grade ()	合併症詳細		
DGE の有無	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	Grade	A B C
POPF の有無	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	Grade	A B C
下痢悪化（術前と1日4回以上の排便回数増加）	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり		
試験治療開始日	20 年 月 日			
ウルソデオキシコール酸併用	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり ()	mg/day	
退院日	20 年 月 日			

C-2. 中期的経過報告書（観察期間）

登録番号 担当医 記載日

術後経過（観察期間）

試験治療開始後時期	<input type="checkbox"/> 1 か月	<input type="checkbox"/> 4 か月	<input type="checkbox"/> 8 か月	<input type="checkbox"/> 12 か月
病理診断名				
体重	kg			
生化学 data	総蛋白	アルブミン	総コレステロール	
	g/dl		g/dl	mg/dl
	GOT	GPT	総ビリルビン	
	IU/L		IU/L	mg/dl
	ALP	γ-GTP	尿素窒素	
	IU/L		IU/L	mg/dl
	クレアチニン	随時血糖	HbA1c	
	mg/dl		mg/dl	%
血算 data	白血球数	赤血球数	ヘモグロビン	
	/μl		×10 ⁴ /μl	g/dl
	ヘマトクリット	血小板		
	%		×10 ⁴ /μl	
糖尿病の治療	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> 経口薬のみ	<input type="checkbox"/> インシュリンあり	
試験治療薬減量の有無	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	減量開始日	20 年 月 日
			減量後用量 ()	mg/day
			減量理由 ()	
ウルソデオキシコール酸併用	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり ()	mg/day	
下痢（術前と比較し、1 日 4 回以上の排便回数増加）	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり		
化学療法施行中	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	化学療法名 ()	
			開始日	20 年 月 日
		<input type="checkbox"/> 終了		
			終了日	20 年 月 日
腫瘍再発	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	再発確認日	20 年 月 日
転帰	<input type="checkbox"/> 生存	<input type="checkbox"/> 死亡	死亡日	20 年 月 日
			死因 ()	
脂肪肝有無	CT 撮影日	20 年 月 日		
	<input type="checkbox"/> なし		<input type="checkbox"/> あり	

C-3. 中期的経過報告書 (追跡調査期間)

登録番号

担当医

記載日

術後経過 (追跡調査期間)

脂肪肝確認後時期	<input type="checkbox"/> 6 か月	<input type="checkbox"/> 12 か月	
体重	kg		
生化学 data	総蛋白 g/dl GOT IU/L ALP IU/L クレアチニン mg/dl	アルブミン g/dl GPT IU/L γ -GTP IU/L 随時血糖 mg/dl	総コレステロール mg/dl 総ビリルビン mg/dl 尿素窒素 mg/dl HbA1c %
血算 data	白血球数 / μ l ハマトクリット %	赤血球数 $\times 10^4 / \mu$ l 血小板 $\times 10^4 / \mu$ l	ヘモグロビン g/dl
糖尿病の治療	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> 経口薬のみ <input type="checkbox"/> 他剤追加 <input type="checkbox"/> 他剤へ変更	<input type="checkbox"/> インシュリンあり
消化剤種類の変更	<input type="checkbox"/> なし	変更/追加日 20 年 月 日 変更/追加消化剤名 () 変更/追加消化剤用量 () mg/day	
消化剤用量のみの変更	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり 変更日 20 年 月 日 変更後用量 () mg/day	
ウルソデオキシコール酸併用	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり () mg/day	
下痢 (術前と比較し、1 日 4 回以上の排便回数増加)	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	
化学療法施行中	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり 化学療法名 () 開始日 20 年 月 日 <input type="checkbox"/> 終了 終了日 20 年 月 日	
腫瘍再発	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり 再発確認日 20 年 月 日	
転帰	<input type="checkbox"/> 生存	<input type="checkbox"/> 死亡 死亡日 20 年 月 日	

脂肪肝有無	CT撮影日	20	年	月	日	死因 ()
	<input type="checkbox"/> なし					<input type="checkbox"/> あり

Appendix D 試験治療薬添付文書

※ 2009年5月改訂 (第5版, 販売名変更等に基づく改訂)
 ※ 2005年4月改訂

貯法: 気密容器・室温保存
 使用期限: 外箱等に表示 (使用期間3年)

日本標準商品分類番号	872339
------------	--------

消化酵素剤
ベリチーム® 配合顆粒 ①**
 Berizym®

承認番号	22103AMX00815
薬価改定	2009年9月
販売開始	1987年4月
再評価結果	1984年9月

シオノギ製薬

【ベリチームカプセル: 2010年3月31日まで薬価基準の経過措置品目】

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】
 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
 2. ウシ又はブタ蛋白質に対し過敏症の既往歴のある患者

【薬効薬理】

薬理作用

1. 消化作用

本剤はアミラーゼ、プロテアーゼ、リパーゼ及びセルラーゼ活性を有する消化酵素剤である。配合消化酵素中、中性~アルカリ性領域に活性 pH域を有する濃厚膵臓性消化酵素は胃での生活を防止する目的から腸溶性顆粒とし、酸性領域に活性 pH域を有する3種類の消化酵素は胃溶性顆粒としている。

表1 消化作用

	有効成分	酵素	作用基質	活性 pH域
腸溶性顆粒	濃厚膵臓性消化酵素	濃厚パンクレアチン (腸方パンクレアチンの4倍品)	でんぷん 蛋白質 脂肪	6.0~8.0 7.5~9.0 7.0~9.0
		アスベルギルス産生消化酵素	ビオチンアスターゼ	でんぷん 蛋白質
胃溶性顆粒	細菌性脂肪分解酵素	リパーゼ AP ₂	脂肪	4.0~7.5
		セルラーゼ AP ₃	繊維素	4.0~5.5

2. 効力を裏付ける試験成績 (in vitro)

表2 酵素消化力試験

酵素消化力試験	pH条件	単位/1g 顆粒
でんぷん糊化力	5.0	1100~2100
	7.0	1200~2200
蛋白消化力	8.0	41000~60000
脂肪消化力	7.0	1600~2100
繊維素消化力	4.5	35.0~35.0

【組成・性状】

1. 組成

販売名	ベリチーム配合顆粒	
成分・含量 (1g中)	腸溶性部分: 濃厚膵臓性消化酵素	312.5mg
	胃溶性部分: アスベルギルス産生消化酵素	75mg
	細菌性脂肪分解酵素	62.5mg
	繊維素分解酵素	37.5mg
添加物	カルメロースカルシウム, 乳糖水和物, 合成ケイ酸アルミニウム, マクロゴール 0000, ヒプロメロース, ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート, クエン酸トリエチル, タルク, サラシミツロウ, 含水二酸化ケイ素, トウモロコシデンプン	

2. 性状

販売名	ベリチーム配合顆粒
性状・外形	淡黄色顆粒及び淡黄白色顆粒の混合物で、味及びにおいは特異である。(顆粒内)

【お知らせ】本剤は動物の膵臓から精製したパンクレアチン及び細菌性消化酵素を用いています。このため原料により、製品間に若干の色調変動が認められることがありますが、品質には変化ありません。

【効能・効果】

消化異常症状の改善

【用法・用量】

通常、成人1回0.4~1gを1日3回食後に経口投与する。
 なお、年齢、症状により適宜増減する。

【使用上の注意】

1. 副作用

再評価結果における安全性評価対象例 77例 (カプセル[®]投与例を含む) において、副作用は認められていない¹⁾。(※ベリチームカプセルは製造中止)

種類・頻度	程度不明
過敏症	配合成分濃厚膵臓性消化酵素 (パンクレアチン) は、くしゃみ、涙液、皮膚発赤等を惹起することがあるので、このような場合には投与を中止すること。

2. 適用上の注意

調剤時: 腸溶性皮膜を破損せぬように注意すること。

【臨床成績】

再評価結果における有効性評価対象例 77例 (カプセル[®]投与例を含む) において、主として¹²⁾¹⁻標識トリオレイン脂肪消化吸収試験を指標として検討し、84.4% (65例) に有用性 (糞中排泄率、血中放射能濃度の減少) が認められた¹⁾。(※ベリチームカプセルは製造中止)

【有効成分に関する理化学的知見】

表3 有効成分の経源及び性状

酵素	経源	性状	溶解性	
			水	エタノール
濃厚パンクレアチン	ブタの膵臓から精製	灰褐色の粉末	大部分溶ける	ほとんど溶けない
ビオチンアスターゼ 1000	Aspergillus 属糸状菌を培養抽出	淡黄色~淡黄褐色の粉末	溶けやすい	ほとんど溶けない
リパーゼ AP ₂	Aspergillus 属糸状菌を培養抽出	淡黄褐色の粉末	溶ける	溶けない
セルラーゼ AP ₃	Aspergillus 属糸状菌を培養抽出	淡黄色~淡黄褐色の粉末	溶ける	溶けない

【包装】**

ベリチーム配合顆粒: アルミ袋 500g,
 アルミ袋 3kg (500g×6)
 SP105g (1g×105包),
 SP1050g (0.5g×2100包),
 SP2.1kg (1g×2100包)

【ベリチームカプセル: 製造中止】

【主要文献】

(文献請求番号)

- 1) 塩野義製薬集計；増田正典ほか：臨床と研究，1968，45(9)，2053
〔196800038〕ほか

【文献請求先】

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号
電話 0120-956-734
FAX 06-6202-1541
<http://www.shionogi.co.jp/med/>

製造販売元*

塩野義製薬株式会社

〒 541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

W312P/04

2012年8月改訂(第4版、投薬期間制限に関する記載削除による改訂)
 *2011年8月改訂
 貯法: 室温保存
 使用期限: 製造後3年(最終使用年月をラベル、外箱に表示)

日本標準薬品分類番号
572331

腸消化酵素補充剤
 処方せん医薬品[®] **リパクレオン[®]** 顆粒300mg分包
 処方せん医薬品[®] **リパクレオン[®]** カプセル150mg
 (パンクレリパーゼ製剤)

	顆粒	カプセル
承認番号	Z2300ANX00549000	Z2300ANX00550000
産種収載	2011年7月	
販売開始	2011年8月	
国際薬名	1980年4月	

注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

登録商標

Lipacreon[®]

禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) プロテイン血症に対し過敏症の既往歴のある患者

<用法・用量に関連する使用上の注意>

用法・用量の調整に際しては、患者の年齢、体重、食事量、食事内容、食事回数等を考慮すること。〔重要な基本的注意〕及び〔臨床成績 2. 膵臓膵線維症〕の項参照

組成・性状

1. 組成

販売名	成分・分量	添加物	活性値 (FIP単位)
リパクレオン 顆粒 300mg分包	1包中: パンクレリパーゼを300mg含有	マクロゴール、ヒプロメロース、フタル酸エステル、ジメチルポリシロキサン(内服用)、セタノール、クエン酸トリエチル	1包中 リパーゼ: 20,000~32,000 アミラーゼ: 17,000~30,000 プロテアーゼ: 1,120~1,980
リパクレオン カプセル 150mg	1カプセル中: パンクレリパーゼを150mg含有	(カプセル本体: 酸化チタン、三酸化鉄、黄色三酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム、ゼラチン)	1カプセル中 リパーゼ: 10,000~16,000 アミラーゼ: 8,500~15,000 プロテアーゼ: 560~990

使用上の注意

1. 重要な基本的注意

海外において、高用量のパンクレアチン製剤を服用している膵臓膵線維症の患者で、回盲部及び大腸の狭窄(線維化性結腸疾患)が報告されているので、観察を十分に行い、異常な腹部症状又は腹部症状の変化があった場合には、適切な処置を行うこと。特に膵臓膵線維症による膵外分泌機能不全患者に対し、1日体重1kg当たりパンクレリパーゼとして150mg(1/2包又は1カプセル)を超えた用量を投与する場合は注意すること。

2. 副作用

非代償期の慢性膵炎又は膵切除を原疾患とする膵外分泌機能不全患者:

国内の臨床試験における安全性評価対象例149例中64例(43.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が報告された。主な副作用は、便秘7例(4.7%)、下痢7例(4.7%)、発熱6例(4.0%)、腹部膨満5例(3.4%)、高血糖5例(3.4%)であった。

膵臓膵線維症を原疾患とする膵外分泌機能不全患者:

国内の臨床試験における安全性評価対象例5例中3例(60.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が報告され、その内訳は、肛門潰瘍1例(20.0%)、下痢1例(20.0%)、胃腸炎1例(20.0%)、変形腫1例(20.0%)、CK(CPK)上昇1例(20.0%)、γ-GTP上昇1例(20.0%)、腎機能障害1例(20.0%)であった。また、海外の臨床試験における安全性評価対象例129例中55例(42.6%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が報告された。主な副作用は頭痛12例(9.3%)、鼓腸8例(6.2%)、腹痛7例(5.4%)であった。

その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1~5%未満	頻度不明
過敏症	そう痒感	発疹、蕁麻疹
血液	白血球数増加	
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇、LDH上昇、ALP上昇、肝機能異常	
消化器	悪心、嘔吐、腹部膨満、鼓腸、下痢、便秘、食欲不振、腹痛	
臨床検査	BUN上昇、血中カリウム増加、血中コレステロール減少、血中トリグリセリド増加、血中ブドウ糖増加、尿中ブドウ糖陽性、血中アミラーゼ増加	
その他	倦怠感、高血糖、低血糖、糖尿痛、体重減少、背部痛、発熱、鼻咽頭炎、高血圧	

効能・効果

膵外分泌機能不全における膵消化酵素の補充

<効能・効果に関連する使用上の注意>

非代償期の慢性膵炎、膵切除、膵臓膵線維症等を原疾患とする膵外分泌機能不全により、脂肪便等の症状を呈する患者に投与すること。

用法・用量

通常、パンクレリパーゼとして1回600mgを1日3回、食直後に経口投与する。

なお、患者の状態に応じて、適宜増減する。

3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

4. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

5. 過量投与¹⁾

海外において、極めて高用量のパンクレアチン製剤で、高尿酸血症及び高尿酸血症を生じることが報告されている(本剤を含む膵消化酵素製剤はプリン体を含有している)。

6. 適用上の注意

- (1) 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指示すること〔PTPシートの誤依により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕
- (2) 服用時：本剤は砕いたり、嚥んだりしないこと、腸溶コーティングの保護が破壊され、口腔粘膜を刺激したり、酵素活性が失われたりする。〕また、本剤が口内に残らないよう注意すること。

臨床成績

1. 慢性肝炎、膵切除

第Ⅲ相二重盲検比較試験(7日間投与)において、パンクレリパーゼ投与前後の脂肪吸収率の差は、パンクレリパーゼ1,800mg/日群で27.4±19.6%、プラセボ群で8.5±27.5%と脂肪吸収率の改善が認められた。また、長期投与試験(900~3,600mg/日)において、パンクレリパーゼを最大52週間にわたり投与した時にBML、血清総蛋白、アルブミン、プレアルブミン、総コレステロール、トランスフェリン、レチノール結合蛋白の各栄養評価項目は改善・維持される傾向が認められた。

脂肪吸収率の推移(%)

投与群	例数	投与前	投与後	差
プラセボ群	30例	50.2±20.7	58.7±22.7	8.5±27.5
1,800mg/日群	32例	50.8±16.0	78.2±14.7	27.4±19.6

平均値±標準偏差

2. 膵嚢胞線維症

膵嚢胞線維症による膵外分泌機能不全の患者5例(6~16歳)に対して、患者の体重(体重の中央値24.1kg:15.0~45.5kg)から計算したパンクレリパーゼ約640~1,730mg/日(リパーゼ活性:2,500FIP単位/kg/日)を開始用量として1週間投与し、3週間まで1週間毎に投与量を増量し、各患者の至適用量(60~139mg/kg)である900~3,600mg/日を48週間投与した結果、いずれの症例も脂肪吸収率の改善が認められた。

薬効薬理

消化吸収改善作用²⁾

膵管を結紮した膵外分泌機能不全ミニブタ及び膵管を結紮しなかったミニブタに、高脂肪食300g(1回給餌あたり脂肪75g、蛋白質36.2g及びデンプン92.7g;飼料分析に基づく値)を1日2回与え、脂肪、蛋白質及びデンプンの消化吸収に及ぼす本剤の混餌投与による効果について検討した。糞便検体から算出された各栄養素の消化吸収率は、下表のとおりであり、本剤により、脂肪及び蛋白質の消化吸収率の用量依存的な増加が認められたが、デンプンの消化吸収率に対する影響は認められなかった。

ミニブタの糞便検体から算出された各栄養素の消化吸収率(%)

	膵管結紮 ^{a)}				膵管非結紮 ^{b)}
	本剤 ^{c)} 0g	本剤 ^{d)} 0.53g	本剤 ^{e)} 2.12g	本剤 ^{f)} 6.35g	本剤 0g
脂肪	22.15 ±5.28	55.67 ±5.17	66.64 ±6.83	74.10 ±5.98	91.38 ±2.88
蛋白質	43.72 ±8.38	57.00 ±3.73	67.15 ±4.82	78.90 ±3.65	87.28 ±2.42
デンプン	98.64 ±0.90	99.69 ±0.13	99.69 ±0.09	99.80 ±0.12	99.72 ±0.06

平均値±標準偏差

^{a)}n=6, ^{b)}n=3, ^{c)}n=5 (混餌を拒絶した1例を除外)

^{d)}1回の混餌あたりリパーゼ25,043FIP単位、プロテアーゼ1,581FIP単位及びアミラーゼ24,450FIP単位

^{e)}1回の混餌あたりリパーゼ100,172FIP単位、プロテアーゼ6,324FIP単位及びアミラーゼ97,800FIP単位

^{f)}1回の混餌あたりリパーゼ300,044FIP単位、プロテアーゼ18,942FIP単位及びアミラーゼ292,938FIP単位

有効成分に関する理化学的見解

一般名：パンクレリパーゼ

Pancrelipase(JAN)

性状：淡褐色の粉末で、わずかに特異なおいがあがる。組成の一部は水にほとんど溶けない。

包装

リパクレオン顆粒300mg分包：

120包、600包

リパクレオンカプセル150mg：

PTP：120カプセル(12カプセル×10)

600カプセル(12カプセル×50)

主要文献

- 1) Stapleton FB, et al.: The New England Journal of Medicine, 295: 246, 1976
- 2) Niessen KH, et al.: Journal of Pediatric Gastroenterology Nutrition, 1(3): 349, 1982
- 3) 薬理試験報告書「ミニブタ膵外分泌機能不全モデルにおける高脂肪食摂取時の消化吸収に対するSA-001的作用」(社内資料)

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内資料につきまして下記にご請求下さい。

エーザイ株式会社 お客様ホットライン

フリーダイヤル 0120-419-497



製造販売元

アボット ジャパン株式会社

東京都港区三田3-5-27

販売元



エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4-6-10

Appendix E 有害事象報告書

FAX 送付先 研究事務局 国立がん研究センター中央病院 島田和明 行

FAX: 03-3815-5411

有害事象報告書

急送 (発生 72 時間以内) 一般

研究代表者/研究事務局への報告	20 年 月 日
施設名	担当医名
FAX	TEL
記入者名	患者登録番号

以下 Grade は、CTCAE v4.0 に従う。

①有害事象の分類 (有害事象発生日: 20 年 月 日)

死亡: 最終試験治療施行日より

30 日以内 31 日以降

生命を脅かすもの (Grade 4 の合併症) 予期しないもの 予期されるもの

予期しない grade 2 または grade 3 の合併症

永久的または顕著な障害

その他重大な医学的事象

②有害事象の内容と器械吻合あるいは手縫い吻合との因果関係

有害事象の内容	Grade	試験治療薬	因果関係の程度*	転帰

程度は 1. あり 2. 多分あり 3. 多分なし 4. なし

有害事象の概要

報告書受領日 20 年 月 日

効果安全性委員会への審査依頼日 20 年 月 日

参加施設への報告日 20 年 月 日

研究代表者署名 _____

Appendix F 有害事象詳細報告書

有害事象詳細報告書<急送/通常報告>

- ▶ 有害事象報告書も必ず提出すること。
- ▶ 規制当局あるいは医療機関（臨床研究機関）の長等への報告義務のある有害事象である。

研究代表者、事務局への報告日： 年 月 日

1. プロトコールおよび患者に関する情報

登録番号： _____ 割付群： _____

性別： 男 女 有害事象発生時年齢： _____ 歳

身長： _____ cm 体重： _____ Kg

原疾患： _____

施設名： _____

連絡先 _____

TEL/FAX: _____

担当医・記入者名： _____

2. プロトコール治療および有害事象の状況

- ▶ 以下の項目を含み、経過がわかるように経時的に記載する。報告内容に合わせて記載順を変更しても差し支えない。
- ▶ 検査結果、診断報告書等のコピーを添付する場合は、患者の個人情報には必ずマスキングすること。
- ▶ 医療機関の固有名称の記載を避け、「当院」「近医」等を用いて記述すること。

【プロトコール治療開始日】

【治療の内容および経過】

【有害事象の状況】

発現日、有害事象の内容、有害事象に対する臨床的対応（支持療法）、関連する検査結果（検査日を含む）プロトコール治療の中止等に関する情報（継続、休止、再開、中止、完了など、日付を含む）

転帰、転帰日 死亡の場合、死因、剖検所見、その他の死後の所見

3. 有害事象に関連すると考えられる情報

【併存症】

併存症の他、有害事象発生時期に行われたその他の併用療法（薬物療法、放射線治療、手術、輸血、麻酔など）

【既往歴】

【過去の副作用歴】

【その他】(飲酒、喫煙、アレルギー、妊娠の有無など)

4. 施設研究責任者/担当医の見解

【有害事象とプロトコール治療との因果関係の有無】

【最も関連の疑われる医薬品、医療機器、治療法】

【その他の意見】

5. 研究代表者、事務局以外の機関への報告の要否

➤ 以下の規制に基づく報告の要否をチェックする。報告が必要な場合は、各医療機関の規定に従って施設の責任において適切に行う。

【医薬品・医療機器安全性情報(薬事法第77条の4の2に基づく報告

<http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html>】

報告要 [厚生労働省医薬食品局安全対策課宛]

報告不要 (対象外)

【先進医療による副作用等】

報告要 [地方社会保険事務局/厚生労働省保険局医療課宛]

報告不要 (対象

外)

【高度医療による副作用等】

報告要 [地方厚生(支)局/厚生労働省医政局研究開発振興課宛]

報告不要 (対象

外)

膵頭十二指腸切除術における術前胆道ドレナージ法の手術部位感染予防効果に関する
無作為化群間比較試験

Impact of Internal vs. external biliary drainage before
pancreaticoduodenectomy on surgical site infection: a multicenter
randomized controlled trial

Japan HBP-Surgical Trial Group (日本肝胆膵外科臨床研究グループ)

目次

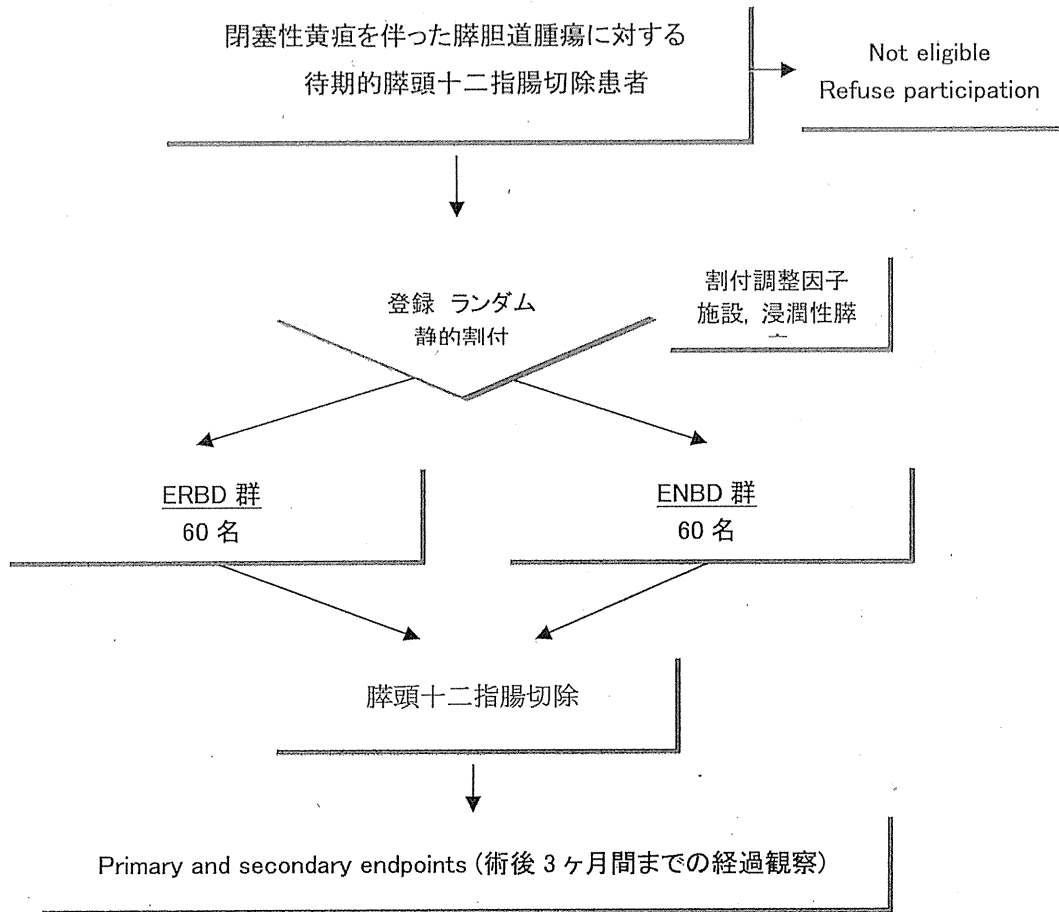
0	概要	3
1	目的	6
2	背景	エラー! ブックマークが定義されていません。
3	本試験で用いる基準・定義	7
4	対象	13
5	登録・割付	13
6	試験計画	15
7	観察, 検査, 評価	19
8	有害事象の評価と報告	エラー! ブックマークが定義されていません。
9	データ収集	24
10	統計学的事項	25
11	倫理	27
12	品質管理・品質保証	28
13	記録の保存	29
14	研究成果の発表	29
15	臨床試験登録	29
16	利益相反 (conflict of interest) と研究資金源	29
17	試験参加者の費用と健康被害の対応	30
18	付随研究	30
19	試験実施計画の遵守, 変更	30
20	研究組織	32
21	試験実施施設	34
22	参考文献	エラー! ブックマークが定義されていません。

付記：説明書、承諾書

概要

試験計画

膵頭十二指腸切除術における術前胆道ドレナージ法の手術部位感染予防効果に関する無作為化群間比較試験



目的

標準治療である胆道内瘻ドレナージ群に対し、試験治療群である胆道外瘻ドレナージ群が手術部位感染の発生について優性であることを検証する。

評価項目

- (1) Primary Endpoint：手術部位感染（organ/space SSI）の発生割合
- (2) Secondary Endpoints：切開部感染（incisional SSI）、膵液瘻（ISGPF 基準 grade B/C）の発生割合、手術時間、出血量、ドレーン留置期間、術後合併症（術後 3 ヶ月まで経過観察）、術後在院日数、重篤な有害事象発生率

対象

(1) 選択基準

指定がない限り、検査および所見は登録前 30 日以内の結果を用いる

- 1) 閉塞性黄疸を伴った非悪性（炎症性、良性）、悪性の膵頭部領域腫瘍に対し術前胆道ドレナージ後に膵頭十二指腸切除術を行う症例
- 2) 術後 3 ヶ月以上の生存が見込まれる患者
- 3) 当該施設で術前胆道ドレナージ（内瘻、外瘻）および膵頭十二指腸切除術が安全に施行可能と判断した患者
- 4) 全身状態（ECOG performance status）が 0～2 である患者
- 5) 以下に示す主要臓器（骨髄、肝、腎）機能が十分保持されている患者
 - ① 白血球数：2000/mm³ 以上、 \leq 10,000/mm³ 以下
 - ② 血小板数：50,000/mm³ 以上
 - ③ ヘモグロビン：8.0g/dL 以上
 - ④ 血清総ビリルビン値：2.0mg/dL 以下
 - ⑤ プロトロンビン時間（活性値）：50%以上
 - ⑥ 血清クレアチニン値：1.5mg/dL 以下
 - ⑦ BUN：35mg/dL 以下
- 6) 登録日の年齢が 20 歳以上、80 歳未満の患者
- 7) 本試験参加について患者本人から同意書による同意が得られている患者

(2) 除外基準

- 1) 悪性疾患で放射線、化学療法、免疫療法を登録前に施行されている患者
- 2) 術前に閉塞性黄疸を認めない患者
- 3) 間質性肺炎、肺線維症、重篤な循環器疾患を有し、当該施設の麻酔科医が全身麻酔が危険と判断され ICU 入室を見込まれる患者
- 4) 精神病または精神症状を合併しており、本臨床試験の実施が困難と判断される患者
- 5) 妊娠中または妊娠の可能性がある患者
- 6) その他、担当医師が登録には不相当と判断した患者

資料 3

原案 Version 0.0 2014/12/20

試験治療

胆道内瘻ドレナージ群：内視鏡下にプラスチックステントを用い胆道ドレナージを行う。

胆道外瘻ドレナージ群：内視鏡下に胆道ドレナージを行う。

目標被験者数と試験実施予定期間

目標被験者数：120 名（各群 60 名）

登録期間：最初の患者登録から 2 年間，2015 年 4 月 1 日～2017 年 3 月 31 日（2 年）

試験実施期間：最初の患者登録～最終の患者登録から 3 カ月後まで，2015 年 4 月～2017 年 6 月（2 年 3 カ月）

ただし、必要に応じて期間を短縮または延長する。

問い合わせ先

適格基準等，臨床的判断を要するもの：研究事務局／研究代表者

登録手順，報告書入力等：研究事務局，データセンター

有害事象報告：安全性評価委員会

1 目的

標準治療である胆道内瘻ドレナージ群に対し、試験治療群である胆道外瘻ドレナージ群が SSI の発生率を有意に減少させることを検証する。

研究仮説

膵頭部領域腫瘍に伴う閉塞性黄疸の減黄術には胆道内瘻ドレナージ術（ERBD）と胆道外瘻ドレナージ術（ENBD）がある。ENBD は ERBD に比し、胆汁感染の頻度が少なくそれに伴い膵頭十二指腸切除後の SSI の発生率が少なくなる。

2 背景

膵頭部領域癌による閉塞性黄疸に対する術前減黄術の意義については議論の余地がある。欧米では、胆道ドレナージ術は術後合併症を増加させることより行われていないのが一般的であることが多い^{1,2}。しかし、日本においては手術までの待機時間が長いことより、閉塞性黄疸に伴う肝機能障害を防ぐ目的で術前に胆道ドレナージ術が行われることが一般的である³。

閉塞性黄疸に対する胆道ドレナージ術には大きく胆道内瘻ドレナージ術と胆道外瘻ドレナージ術がある。また、外瘻術には経皮経肝胆道ドレナージ術（PTBD）と内視鏡的経鼻胆道ドレナージ術（ENBD）があり、どの方法で行うかは施設、術者毎に慣れた方法で行われているのが現状である。しかし、最近では PTBD は胆汁の腹腔内への漏出から腹膜播種へとなる可能性があることから^{4,5}、避けられる傾向にある。よって、近年では膵頭部領域癌による閉塞性黄疸では内視鏡下の胆道ドレナージ術が主流となっている。内視鏡下胆道ドレナージ術では内瘻ドレナージ術としての内視鏡的逆行性胆道ドレナージ術（ERBD）と ENBD がある。従来は、患者の整容性・胆汁の腸管への還元等を考慮し ERBD が行われることが多かった。

膵頭十二指腸切除は高頻度に SSI を合併する⁶。また、この SSI の発生の原因の一つに胆汁感染が挙げられる⁷。さらに、この胆汁感染は胆道ドレナージ法に大きく関係していることも知られている⁷。術前の胆管炎が術後感染性合併症と関連があるとの報告もある³。ERBD では腸液の胆管への逆流による胆管炎の合併頻度が高いことは臨床を行う上でよく経験することである。ここで、腸管の胆管への逆流を防ぐことができ、チューブの詰まりに対しては洗浄ができる ENBD も選択されるようになってきた。しかし、胆道ドレナージ法と膵頭十二指腸切除後の SSI の発生を前向きに検討した報告は未だない。