

患者の皆様へ

「臍頭十二指腸切除後の難治性脂肪肝に対するペマフィブラートの有用
性に関する検討」
についてのご説明

研究責任（または代表）医師

松本 和幸

岡山大学病院 光学医療診療部

住所：〒700-8558 岡山市北区鹿田町 2-5-1

電話番号：086-235-7219

FAX 番号：086-225-5991

はじめに

今回参加をお願いする「臨床研究」は、実際の診療に携わる医師が医学的必要性・重要性に鑑みて、立案・計画して行うものです。臨床研究により新しい治療法を確立することは医師の使命であり、患者さんのご協力により成し遂げることができるものです。本研究は、製薬会社が行う新薬の安全性・有用性を調べ、厚生労働省の承認を得るためのいわゆる「治験」ではありません。

膵頭十二指腸切除（PD）後の 20～40%に脂肪肝（SLD）が合併することが知られています。PD 後 SLD は、手術の影響により、消化吸収障害（脂肪吸収障害）が生じ、飢餓状態（脂肪酸欠乏状態）となることで肝において糖質から脂肪への変換が著明に亢進し、肝への脂肪沈着が亢進することが主たる要因とされています。PD 後 SLD の中には、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）と同様に、組織学的に肝に炎症細胞浸潤を伴う病態への移行が認められることがあり、肝機能が急激に低下し急性肝不全様の病態に至る症例も存在します。また、PD 後に SLD 及び栄養失調を合併する例では日常生活動作低下を来することが多く、補助化学療法の導入および継続が妨げられる懸念があります。そのため PD 後の SLD 患者では累積無再発生存率が不良となる傾向も報告されており、医療技術の進歩に伴い PD 後の予後が改善されつつある現在、PD 後 SLD のコントロールは重大な課題となっています。

現在、PD 後患者においては、SLD 発症予防目的で膵酵素補充療法が行われています。これまではパンクレアチン製剤が主に使用されていましたが、当該薬服用中にも関わらず SLD を発症する患者が散見され、その場合に高力価パンクレリパーゼ製剤へ変更することで約 60%が改善を認めたとの報告があったことから、現在では、PD 後 SLD 発症予防目的にて術後早期に高力価パンクレリパーゼ製剤を開始する施設が増加しています。一方で、高力価パンクレリパーゼ製剤服用中においても、SLD を発症する難治性 SLD が存在し、その治療に難渋することもしばしば経験します。

PD 後 SLD と同様に脂肪肝を呈する非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）/NASH に対する薬物治療として、近年 PPAR α 活性化をターゲットとした治療薬の効果が期待されています。特に選択的 PPAR α モジュレーター（SPPAM α ）であるペマフィブラートは NAFLD に対する国内治験において、偽薬と比較し高い肝機能改善効果を認めています。さらに、NAFLD に対するペマフィブラートの肝機能検査値改善効果は Body Mass Index（BMI）が低値であるほど高いとされており、飢餓状態による肝への脂肪沈着亢進に起因する PD 後 SLD においても良好な治療効果が期待されますが、その効果を検証した報告は存在しません。

難治性となった PD 後 SLD における治療方法はまだ確立されておらず、**本試験では PD 後 1 年以上経過しても残存する難治性 SLD 患者さん**を対象にペマフィブラートを投与することで、肝の脂肪化改善効果を検証することを目的としています。

1. 当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けていることについて

この臨床研究については、臨床研究審査委員会にて承認を得ており、当院の管理者（病院長）が実施の許可をしております。また、厚生労働大臣に実施計画を提出し、「臨床研究法」と関連する法令等を遵守して実施します。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。参加されなくてもあなたが不利益を被ることは一切ありません。

* 臨床研究審査委員会

この研究を実施することの適否などについては、以下の委員会により臨床研究が倫理的、科学的に妥当であるかどうかを審査されています。

審査委員会の種類	岡山大学臨床研究審査委員会
設置者の名称	岡山大学学長 那須 保友
所在地	岡山県岡山市北区鹿田町二丁目5番1号
認定番号	CRB6180001
認定日	2018 年 3 月 30 日

この臨床研究審査委員会の手順書、委員の名簿、委員会の審議概要などは、ホームページ（URL: <https://www.hsc.okayama-u.ac.jp/ethics/nintei/>）において一般に公開しており、自由に閲覧することができます。

2. 研究の実施体制について

この研究は以下の体制で行います。

【研究代表医師】

所属：岡山大学病院 光学医療診療部 職名：医師 氏名：松本 和幸

【共同研究機関】

共同研究機関の名称：広島市民病院

研究責任医師 所属：内科 職名：医師 氏名：平尾 謙

共同研究機関の名称：岡山済生会総合病院

研究責任医師 所属：消化器内科 職名：医師 氏名：藤井 雅邦

共同研究機関の名称：福山市民病院

研究責任医師 所属：内科 職名：医師 氏名：植木 亨

共同研究機関の名称：岡山赤十字病院

研究責任医師 所属：胆膵内科 職名：医師 氏名：秋元 悠

共同研究機関の名称：姫路赤十字病院

研究責任医師 所属：内科 職名：医師 氏名：高谷 昌宏

共同研究機関の名称：津山中央病院

研究責任医師 所属：内科 職名：医師 氏名：森本 光作

3. この研究の目的、意義

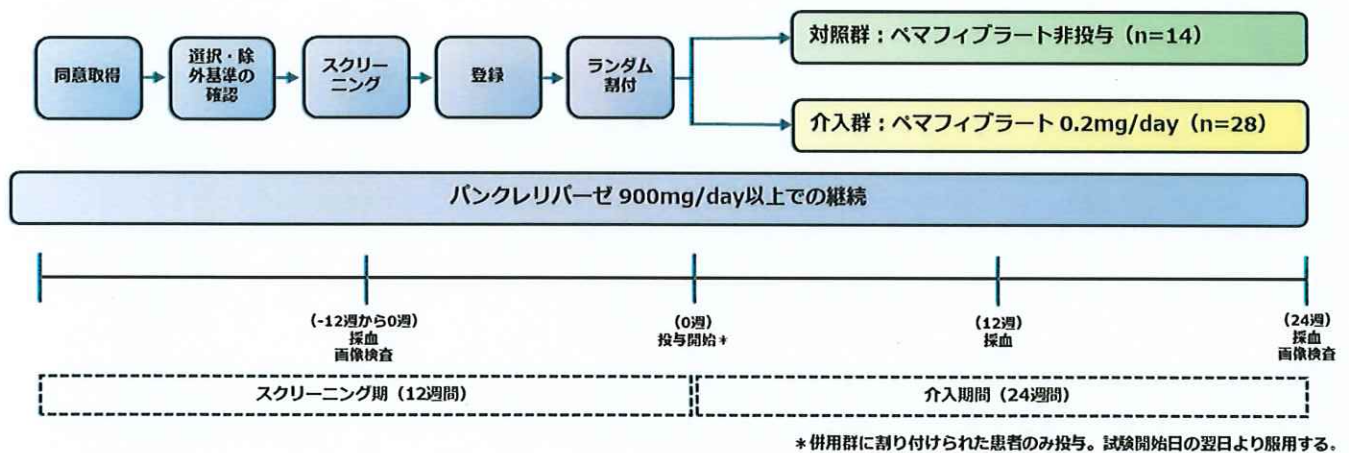
この研究の目的は、難治性 PD 後 SLD 患者さんを対象にペマフィブラートを投与することで、肝の脂肪化改善効果を検証することです。これが明らかになることにより、新たな治療法の開発につながる可能性があります。

4. この研究の方法、期間

4-1) 方法

当院で PD 後 1 年以上経過しても残存する難治性 SLD と診断されている患者さんのうち、本研究への参加に同意いただける方を対象とします。その他にもいくつか参加いただくための条件があります。詳しくは、後述の「5. 研究対象者として選定された理由」をご確認ください。

<研究の流れ>



(前観察期間 [スクリーニング期間])

研究参加に同意いただいた方には、まずスクリーニングといって、臨床情報（年齢、病名など）や、過去に行った画像・採血検査などの情報の確認を行い、研究への正式な参加に必要な条件をすべて満たしているかどうかの確認をいたします。

（登録、内服期間）

上記の確認ができ次第、参加登録をさせていただきます。その際、**すでに服用しているパンクレリパーゼに加えて**ペマフィブラートの投与を行う「介入群」あるいは、そのままの治療を継続する「対照群」のいずれかに割り振られます。どちらの群になるかは 1（対照群）：2（介入群）の確率で決まりますが、どの患者さんがどちらの群になるかは研究担当医師にもわかりませんし、選ぶことはできません。事前の使用経験より、ペマフィブラートによる肝の脂肪化改善効果が得られる可能性が高いと判断し、多くの患者さんが介入群としてペマフィブラートの内服を受けられるよう不均等な割付としています。介入群に振り分けられた方は、医師が指定する日から、連続で約 24 週間ペマフィブラートを内服していただきます。服用の方法の詳細は、後ほどの説明をご参照ください。対照群に振り分けられた方はペマフィブラートの投与を行わず**経過をみます、すでに服用しているパンクレリパーゼのみを継続します。**

内服を開始した後に重い副作用が出た場合は、医師の判断により、休薬したり、中止したりする場合があります。

試験薬の有効性を正しく評価するために、研究期間中、**以下の治療薬の変更・用量変更が生じた場合、その使用状況の確認を行います。**

●膵消化酵素補充剤

- ・パンクレリパーゼ、膵臓性消化酵素配合剤

また、以下の併用禁止薬を並行して内服することや、使用することは禁止されています。内服や使用をされた場合、研究への参加が難しくなることがありますので、詳しくは研究担当医師にお尋ねください。

●併用禁止薬

- ・シクロスポリン（サンディミュン、ネオーラル）、リファンピシン（リファジン）、クロピドグレル硫酸塩、クラリスロマイシン、HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル等）、フ

- b：血液検査として血算、生化学を測定します。これらは研究の安全性・有効性を確認するために行います。
- c：画像検査として CT を行います。これは、肝臓に沈着する脂肪の状態や肝臓の硬さを確認するために行います。
- d：同意取得前 3 ヶ月以内の結果を用いることもできます。
- e：取得可能な方のみ行います。

4-2) 予定参加期間

この研究は、厚生労働省が設置している公開データベース（通称「jRCT」*）公表日から 2027 年 12 月 31 日まで行われます。

それぞれの患者さんにご参加いただく期間は、スクリーニング期間 12 週間、研究期間 24 週間の計 36 週間となります。

*jRCT とは、臨床研究等公開システム（Japan Registry of Clinical Trials）のことであり、この研究の情報を登録し、公表しています。

<https://jrct.niph.go.jp/search>

4-3) 試験薬の種類

今回の研究で使用する試験薬は、以下のものを使用します。

- ・ペマフィブラート（パルモディア®XR 錠） 0.2 mg

ペマフィブラートは高脂血症で承認されている薬剤であり、本研究においては適応外使用となります。

4-4) 試験薬の服薬方法

この研究に参加いただきますと、以下のいずれかのグループに分かれていただきます。

- ・介入群：ペマフィブラート 0.2 mg/日
- ・対照群：追加服薬なし

介入群では、24 週間の服用を続けていただきます。

最初に服用する試験薬は、試験薬をお渡しした日の翌日から服用して下さい。

服薬状況の確認は試験開始 12 週及び 24 週後の外来受診時に問診による残薬確認にて行います。過量服薬や服薬忘れなどによりペマフィブラートの服薬遵守率が 80%未満であった場合は逸脱として扱います。

4-5) 予定参加人数について

この研究は難治性 PD 後 SLD 患者さんを対象として、全 7 施設で計 42 名の方に参加いただく共同研究です。

4-6) 研究への参加を中止させていただく場合について

次のような場合、あなたが研究に同意された場合でも研究を中止させていただくことがあります。また、中止する場合は、その理由およびそれまでのデータの活用方法などを研究担当医師からご説明いたします。

なお、中止した後もあなたと相談しながら最善の治療を行います。中止した場合でも、その後のあなたの体調については必要な限り継続して観察を行います。

- ① あなたから研究参加の辞退の申出や同意の撤回があった場合
- ② 何らかの理由で、この研究全体が中止となった場合
- ③ この研究を始めた後に、参加継続に影響を及ぼすと考えられる副作用等が発生した場合
- ④ その他、研究担当医師が研究の中止が適当であると判断した場合
- ⑤ 本研究に使用するパルモディア[®]錠の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られた場合
- ⑥ 研究に参加いただける方が少なく、予定している研究の実施が到底困難と判断された場合

- ⑦ 予定患者数や予定期間に達する前に、研究の目的が達成された場合
- ⑧ 認定臨床研究審査委員会により、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。

4-7) 研究に参加された場合に守っていただきたいこと

現在、あなたが他の病院に通院されている場合は、その病院と病名、使用しているお薬をお知らせ下さい。また、薬局等で購入して使用しているお薬がある場合もお知らせ下さい。これらは、研究を安全に行うために大切なことです。また、あなたが他の病院に通院されている場合は、この研究に参加していることをその病院にお知らせすることがありますので、ご了承下さい。

4-8) 新しい情報を入手した場合

研究期間中に、あなたの安全性や研究への参加の意思に影響を与えるような新たな情報が得られた場合には、速やかにお伝えします。続けてこの研究に参加されるかどうかは、あなたの自由意思でお決めください。

5. 研究対象者として選定された理由

この研究に参加される患者さんは、下記の基準に沿った方が選定されます。

5-1) 選択基準（研究にご参加可能な方の主な条件）

- ① 年齢が 18 歳以上の方

PD 後にパンクレリパーゼを 900mg/day 以上で 12 週以上服用中の方

- ② PD 後 1 年以上経過した方
- ③ 非造影 CT における肝臓の CT 値 < 40HU の脂肪肝を認める方
- ④ 本研究の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者さん本人の自由

意思による文書同意が得られた方

5-2) 除外基準 (研究にはご参加できない方の主な条件)

- ① 活動性のウイルス性肝炎、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性胆管炎、薬物性肝障害など他の肝疾患の合併を有する方
- ② 飲酒量：エタノール換算で 30 g/day 以上 (男性)、20 g/day 以上 (女性) の方
- ③ 併用禁止薬 (「4-1」方法) を参照) を内服中の方
- ④ ペマフィブラートに対し過敏症の既往歴のある方
- ⑤ Child-Pugh 分類 B 又は C の肝硬変の方
- ⑥ 胆道結石や胆道閉塞のある方
- ⑦ 同意取得 12 週間以内にフィブラート系薬剤または SPPARM α による治療歴がある方
- ⑧ 妊婦又は妊娠している可能性のある女性
- ⑨ その他、研究責任 (代表) 医師、研究分担医師が研究対象者として不適当と判断した方

これらの基準に適合している患者さんに、今回研究への参加をお願いしております。

6. この研究に参加することにより生じる負担、予測されるリスクおよび利益

(1) 予想される利益

この研究に参加することによる利益として、介入群に振り分けられた場合、ペマフィブラートの効果によって脂肪肝の改善や肝酵素が低下する可能性があります。非投与群に割付られた場合は、直接的な利益はありません。この研究は将来の医学の発展のために行われるものであることを、ご理解下さい。

(2) 予想される不利益

この研究に参加されますと、以下のような不利益がある可能性があります。この研究を担当する医師は、あなたの健康状態を常を確認し、あなたへの負担が最小限となるよう心がけて研究を行います。

- ・試験薬が投与される場合、後述の『（3）予想される副作用/合併症』に示すような事が起こる可能性があります。

この研究に参加された場合、検査回数が増えることはありませんが、通常の診療として実施させていただく各種検査の際にも、体調に十分配慮して実施いたします。服薬状況の確認は試験開始 12 週及び 24 週後の外来受診時に問診による残薬確認にて行います。

また、一般診療の治療に比べ、来院回数、病院の滞在時間が増える可能性もあります。

（3）予想される副作用/合併症

この研究で使われるお薬であるペマフィブラートは、これまでの研究から以下の副作用が起きることが報告されています。

① あなたの健康に大きな影響を及ぼす副作用

1) 横紋筋融解症（頻度不明）

薬の影響で筋肉が壊れてしまう状態を指します。筋肉痛や脱力が発現することもあります。これらの症状が発現した場合には、速やかに研究担当医師に連絡してください。検査結果によっては速やかな対応が必要な可能性もあります。

② その他の副作用

以下に示すような、その他の副作用が報告されています。

- ・肝臓：ALT 上昇（0.5%以上）、胆石症、肝機能異常、AST 上昇（頻度不明）
- ・筋肉：CK 上昇、筋肉痛（0.5%以上、血中ミオグロビン増加（頻度不明）
- ・皮膚：発疹（0.5%以上）、そう痒（頻度不明）
- ・その他：糖尿病（悪化を含む）（0.1～0.5%未満）、グリコヘモグロビン増加、低比重リポ蛋白増加、血中尿酸増加（頻度不明）

その他にも、知られていない副作用が起きる可能性もあります。

研究期間中、副作用などの症状が現れていないか注意深く観察していきます。あなたに副作用が現れた場合は適切な治療を行いますので、いつもと違うと感じる事がありましたらすぐに研究担当医師へお伝えください。

7. 研究への参加自由と同意撤回について

この研究への参加は、あなたの自由意思によるものです。この研究についてご理解いただき、あなたの自由意思で研究に参加していただける場合は、別紙「臨床研究同意書」に署名をお願いします。一度同意された場合でも、いつでも撤回することができます。その場合は担当の医師に口頭で伝え、別紙「同意撤回書」に署名して下さい。同意撤回された場合は、介入群においてはペマフィブラートの内服を直ちに中止し、両群ともに逸脱として扱い、研究のために得られた情報はすべて再現不可能な形で廃棄します。なお、同意されなかったり、同意を撤回されたりしても、それによって診療上不利になることは一切ありません。

8. 研究に関する情報公開の方法

研究の実施に先立ち、jRCT のデータベースに事前登録をし、研究終了後は結果を公表いたします。また、研究結果は医学の論文や学会などで発表される予定です。

9. 研究計画書および研究の方法に関する資料の入手または閲覧について

この研究に関して、研究計画や関係する資料をお知りになりたい場合は、他の患者さんの個人情報や研究全体に支障となる事項以外はお知らせすることができます。ご希望がございましたら研究担当医師にお申し出ください。

10. 個人情報の取扱い

カルテから抽出した情報等の管理は研究独自のコード番号等で行い、あなたの名前などの情報が第三者にはわからないように十分配慮して加工いたします。

この研究で得られた結果は、医学雑誌や学会などで公表しますが、あなたの名前などの情報は一切わからないようにしますので、プライバシーは守られます。

また、この研究で得られた情報を将来の研究のために使用する場合は、新たに倫理委員会の判断を仰ぎます。この場合も、あなたのプライバシーが守られるように十分配慮いたします。

この研究は、他の施設との共同研究です。したがって、研究に参加された方の情報は研究代表機関である岡山大学病院に提供されますが、研究に参加された方の名前などの情報は記載せず、プライバシーに十分配慮して送付します。

11. 試料・情報の保管及び廃棄の方法

研究で得られた情報は、本研究のために使用され、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、各施設で鍵のかかる場所において保管させていただきます。その後シュレッダーにかけたり、ファイルを削除し、完全に廃棄します。

12. 研究資金及び利益相反について

この研究は、岡山大学病院消化器内科の研究費で実施します。

なお、研究者はあらかじめ利益相反（外部との利益関係により、研究に従事する者としても社会的責任と、外部との関係によって得る利益とが衝突・相反するため、研究者として必要な「公正な姿勢」が損なわれる、または損なわれるのではないかと第三者から疑われること）について、臨床研究審査委員会に申告し、その管理に問題がないことを確認しています。また、研究の経過を定期的に臨床研究審査委員会へ報告を行うことにより、この研究の利害関係についての公平性を保ちます。

1 3. 経済的負担、謝礼について

この研究で使用するペマフィブラートの費用は、研究費から支出されます。その他の診療行為に関しては通常診療と同等の医療行為であり、研究に参加することであなたの負担が増えることはありません。

また、研究に参加していただいても、謝礼や交通費などの支給がないことをご了承ください。

1 4. この研究に参加しない場合の、他の治療方法

最新の NAFLD/NASH 診療ガイドライン（治療のてびき）に沿って、従来の治療の中から病状に応じ最適なものを選択して行います。詳細については担当医にお訊ねください。

1 5. 研究終了後の対応

この研究が終了した後は、この研究で得られた成果も含めて、研究担当医師は責任をもって最も適切と考える医療を提供いたします。

1 6. 研究実施に伴う重要な知見が得られる場合に関する取扱い

研究の実施に伴い、①あなたの健康に関する重要な知見、または②その他の重要な知見が得られた場合は、あなたにお伝えすることがあります。

1 7. 健康被害に対する補償について

この臨床研究は、科学的に計画され慎重に行われますが、この研究への参加中あるいは終了後に、患者さんに使用した試験薬によると思われる副作用などの健康被害が生じた場合には、ただちに適切な処置および治療を行います。この場合の治療も、通常の診療と同様にあなたの健康保険を用いて行います。なお、今回の研究の実施にあたり、臨床研究保

険に加入しており、万が一、予想できない重篤な健康被害が生じた場合で、本研究との因果関係が明らかとなった場合には、損害の程度に応じ補償金及び医療費・医療手当が給付されます。詳しくは、別紙「臨床研究に伴う健康被害に対する補償の概要について」をご覧ください。

18. 試料・情報の二次利用、他の研究機関への提供について

研究で得られた情報は、原則として本研究のために使用され、研究の終了について報告された日から5年間、ただちに個人を識別できない状態にした上で保管させていただきます。将来、新たな研究が計画され、今回の研究で得られた情報を医学研究に用いる場合には、改めて研究計画書を提出し、倫理委員会の承認を受け、あなたの同意を得るか、または、情報公開（<http://www.hsc.okayama-u.ac.jp/ethics/koukai/>）により研究対象者となることを拒否できる機会を設けます。

19. モニタリング、監査について

あなたの人権が守られながら、きちんとこの研究が行われているかを確認するために、この臨床研究の関係者（臨床研究審査委員会、当院の職員、規制当局の担当者、その他研究責任医師が指名した者など）があなたのカルテなどの医療記録を見ることがあります。これをモニタリングあるいは監査といいます。しかし、あなたのプライバシーにかかわる情報（住所・氏名・電話番号など）が外部に漏れる心配はありません。また、報告書などでその情報があなたであると特定されることはありません。本研究では監査は実施しませんが、モニタリングを実施させていただきます。

20. 知的財産権の帰属について

この研究から知的財産権などが生じる可能性はありません。

21. 研究対象者等からの相談への対応について

この研究について知りたいことや、ご心配なことがありましたら、遠慮なく研究担当医師にご相談下さい。

＜問い合わせ先＞

姫路赤十字病院 内科

氏名：髙谷 昌宏 髙田 斎文

電話：079-294-2251

ファックス：079-296-4050

岡山大学病院 消化器内科

氏名（職名）：松本 和幸

住所：〒700-8558 岡山市北区鹿田町 2-5-1

電話番号：086-235-7219 （平日 8 時 30 分～17 時 00 分）

臨床研究同意書

病院長 殿
研究責任 (代表) 医師 殿

私 (患者) は貴院における「臍頭十二指腸切除後の難治性脂肪肝に対するペマフィブラートの有用性に関する検討」の臨床研究に協力するにあたり、下記について十分に説明を受け、納得した上で臨床研究に参加することを同意します。

記

- 臨床研究の名称及び当該研究の実施について、実施医療機関の管理者の承認を受けている旨及び厚生労働大臣に実施計画の提出を行っている旨
- 実施医療機関の名称及び研究責任者の氏名及び職名 (他の実施医療機関と共同して研究を実施する場合には、代表責任者の氏名及び職名並びに共同実施医療機関の名称及び共同実施医療機関の研究責任者の氏名及び職名を含む)
- 臨床研究の対象者として選定された理由
- 当該臨床研究の実施により予期される効果及び危険
- 臨床研究の参加を拒否することは任意であること
- 同意の撤回に関する事項
- 臨床研究の参加を拒否すること又は同意を撤回することにより不利益な取扱いを受けないこと
- 臨床研究に関する情報公開の方法
- 臨床研究の対象者又はその代諾者の求めに応じて、他の臨床研究の対象者等の個人情報等の保護及び当該研究の独創性の確保に支障がない範囲内で研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨並びにその入手又は閲覧の方法
- 当該臨床研究の対象者の個人情報の保護に関する事項
- 試料・情報の保管及び廃棄の方法
- 臨床研究に用いる医薬品等の製造販売をし、又はしようとする医薬品の製造販売業者及びその特殊関係者の当該臨床研究に対する関与に関する状況
- 苦情及び問い合わせへの対応に関する体制
- 当該臨床研究の実施に係る費用に関する事項
- 他の治療法の有無、内容、他の治療法により予期される効果及び危険との比較
- 当該臨床研究の実施による健康被害に対する補償及び医療の提供に関する事項
- 当該臨床研究の適否等について審査を行う臨床研究審査委員会における審査事項その他当該臨床研究に係る臨床研究審査委員会に関する事項
- その他臨床研究の実施に関し必要な事項

説明日：西暦____年____月____日

説明者 (研究責任医師又は研究分担医師名)：____科 署名：_____

【本人 (研究対象者)】

同意年月日：西暦____年____月____日 署名：_____

* 研究責任医師 (分担医師) は記載漏れのないことを確認した後、説明日、説明者欄を記入し、一部を研究者が原本として保管し、複写を同意説明文書と共に同意者に交付する。

臨床研究同意撤回書

病院長 殿
研究責任（代表）医師 殿

私（患者）は貴院における「臍頭十二指腸切除後の難治性脂肪肝に対するペマフィブラートの有用性に関する検討」の臨床研究への参加に同意し、「臨床研究同意書」に署名しましたが、その同意を撤回することを研究担当医師に伝え、ここに同意撤回書を提出します。

同意撤回書受領者（研究責任医師又は研究分担医師名）：_____科
署名：_____

【本人】

同意撤回年月日：西暦____年____月____日

署名：_____

* 研究責任医師（研究分担医師）は記載漏れのないことを確認した後、説明日、説明者欄を記入し、一部を研究者が原本として保管し、複写を同意撤回者に交付する。