

## 患者さんへ

### 「慢性膵炎に対する柴胡桂枝湯を用いた腹痛抑制効果の検討」について

#### はじめに

これからお話しすることは、「慢性膵炎に対する柴胡桂枝湯を用いた腹痛抑制効果の検討」の参加についての説明です。臨床研究には一般の治療とは異なり、試験的な側面があります。研究の担当医師がこの説明文書と同意文書を用いて、この研究の目的、あなたにお願いしたいこと、および参加することで予想される不利益と利益など、この研究について説明します。

この研究は参加に同意していただいた患者さんだけを対象に実施します。この説明文書をお読みいただき、この研究についてわからないことや不安なこと、もっと詳しい説明が必要な場合には、この研究の担当医師にお問い合わせください。

また、今回ご説明する研究は、実際の診療に係わる医師が医学的に必要性・重要性があることを検討した上で立案し計画を立て行われるものです。

厚生労働省から承認を得るために製薬会社などが行う新薬の安全性・有効性を調べる臨床研究（「治験」）ではありません。

研究に参加される方の安全と権利を守るため、獨協医科大学病院臨床研究審査委員会において研究計画書、患者さんへの説明文書および同意文書の内容と研究実施の適否について、倫理的、科学のおよび医学的妥当性について審査をうけ、病院長の許可を受けて実施しております。

- (1) 名称：獨協医科大学病院 臨床研究審査委員会
- (2) 種類：実施医療機関等設置の委員会
- (3) 設置者の名称：獨協医科大学病院 病院長
- (4) 所在地：栃木県下都賀郡壬生町北小林 880

## 1.この研究について

当院では、患者さんに最新の治療を提供できるよう、治療法の有効性や医療技術の向上を目指し、数多くの臨床研究\*を行っております。

今回ご説明いたします「慢性膵炎に対する柴胡桂枝湯を用いた腹痛抑制効果の検討」は、獨協医科大学病院消化器内科単施設で行います。

\* 臨床試験は臨床研究に含まれます。

## 2. この研究の目的と意義

慢性膵炎の日本での発症頻度は年々増加しています。2002年の厚生労働省研究班の慢性膵炎予後調査によると死亡率は一般人口の約2倍、特に膵癌による死亡率は他部位の癌の7.8倍と報告されています。こうした実情から早期診断や治療介入が望まれています。これまで慢性膵炎の進展を抑制する効果が示されているお薬はなく、現実的には断酒・禁煙といった膵刺激を排除しながら高力価の膵酵素補充療法等を行う対症療法的な治療で対処されています。

慢性膵炎においては、膵線維化の進行により膵管狭窄が生じると、膵管内圧・膵組織圧が上昇し膵被膜が進展することや膵周囲の腹膜が刺激されることなどから腹痛が出現するとされます。多くの慢性膵炎の患者さんは腹痛に悩まされます。

「柴胡桂枝湯」は膵炎の心下部緊張疼痛を緩和する効果があるとされていますが、実臨床における効果の報告例はありません。柴胡桂枝湯を内服することにより、膵炎の心下部緊張疼痛緩和が可能となれば、膵線維化の進行抑制、つまり慢性膵炎の進展抑制の糸口を見つけることにつながる可能性があると考えられます。

## 3. この研究への参加について

今回は、あなたの症状が、この研究の参加条件（腹痛を有する慢性膵炎である）に合っているため、研究についてご説明させていただきます。

この研究に参加されるかどうかは、この説明文書をすべて読んでからお決めください。

また、お返事は今すぐでなくてもかまいませんので、この説明文書はお持ち帰りになり、ご家族、ご親戚、ご友人、かかりつけの医師などとも相談のうえ、この研究に参加されるかどうかをお決めください。

この説明文書を最後まで読んでいただき、わからないところは遠慮なく質問してください。あなたの質問に対して十分な説明を受けた後、研究に参加してもよいと思われた場合には、最後のページに日付とご自身の署名をお願いします。このことを「同意する」といいます。

この研究に参加するかどうかは、あなたの自由です。参加をお断りになっても、なんら不利益を受けることはありませんし、この同意文書に署名した後でも、いつでも考えを変えて研究への参加を取りやめる（同意撤回）こともできます。参加を取りやめる際にその

理由を明らかにする必要はありません。同意撤回された場合には、あなたの検査データ等は研究には利用しません。

## 4. あなたの病気・症状について

### 4-1 疾患について

慢性膵炎とは、膵臓に持続性の炎症が起こり、破壊された細胞が線維化し硬くなってしまふことで、膵臓本来の機能が失われてしまう慢性疾患です。膵臓は食べ物を消化吸収するために大切な役割を果たす臓器ですが、慢性的に膵臓に対して炎症が生じると、消化吸収の機能が障害されることとなります。その結果、糖尿病を発症したり、膵臓がんを発症するリスクが高まったりするといわれています。

### 4-2 対象疾患に対して現在行われている一般的な治療法

慢性膵炎では、比較的強く鈍い痛みが、背中の中左側やみぞおちに現れます。通常の治療ではお薬や内視鏡を用いた症状を和らげる治療のほか、禁酒・断酒などの生活指導も重要になります。

この研究への参加を希望されない場合は、これまで通りの治療を継続することもできますので、あなたにもっとも良いと考えられる治療法を担当医師やかかりつけの医師とご相談ください。

### 4-3 従来の治療法とその問題点

慢性膵炎は膵癌の合併率が高く、早期診断が望まれます。しかしながら、これまでに膵炎の心下部緊張疼痛の緩和に伴い慢性膵炎進展抑制効果が示されている薬剤はなく、現実的には断酒・禁煙といった膵刺激を排除しながら高力価の膵酵素補充療法等を行う対症療法的な治療で対処されていることが問題点として挙げられます。

## 5. この研究で使用する薬剤

### 5-1 薬剤の名称と使用方法

膵炎の心下部緊張疼痛に対し適応がある漢方薬「柴胡桂枝湯」を1回3.75g、1日2回、食前または食間に服用します。

### 5-2 この研究で使用する薬剤が持っている適応症

慢性膵炎の中で、腹痛を自覚し、膵管ステント留置が必要と判断された症例を適応とします。

### 5-3 減量および休薬

「柴胡桂枝湯」によるアレルギーを認めた際は休薬とします。

#### 5-4 この研究による治療法で期待されること、その位置づけなど

「柴胡桂枝湯」の生薬構成は、柴胡、半夏、黄芩、人参、芍薬、桂枝、大棗、生姜、甘草の9味からなります。消化管疾患では胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胆のう炎、胆石、肝機能障害、膵臓炎などの心下部緊張疼痛に対する効能・効果があり、薬剤添付文書に記載されています。

#### 5-5 この研究で使用する薬剤による治療法がどの程度確立しているか、もしくは明らかではないこと

「柴胡桂枝湯」は線維化を抑制するといわれる高い抗酸化力を有することが報告されています。しかし、実臨床における柴胡桂枝湯の慢性膵炎患者に対する腹痛抑制効果は明らかでなく、今までにその報告例はありません。

#### 5-6 併用療法

膵管ステント留置術を併用します。膵管ステント留置の適応は、慢性膵炎のため主膵管または副膵管に結石が存在し、腹痛が持続する場合や膵炎発作を繰り返す有症状例が基本となりますが、無症状であっても膵石に起因する膵液の通過障害が疑われる症例は膵機能改善や温存を目的に治療適応となります。

### 6. この研究の方法 について

#### 6-1 研究デザイン

腹痛を有し、膵管ステント留置が必要と判断された慢性膵炎の患者さんにおいて柴胡桂枝湯内服群と非内服群に無作為割付（どちらの群になるかは、担当医師にも患者さんにもわかりませんし、選ぶことも出来ません。そのようにすることで、結果を公平に判断できるようにします。）を行い検査・治療内容の詳細を解析します。

#### 6-2 参加予定人数

当院：20名

#### 6-3 研究の参加基準

- 1) 腹痛を有する慢性膵炎で、内視鏡的逆行性胆管膵管造影（endoscopic retrograde cholangiopancreatography:ERCP）による膵管ステント留置を必要とする患者さん
- 2) 同意取得時の年齢が20歳以上の患者さん
- 3) 試験への参加について本人の書面による同意が得られた患者さん

ただし、以下に該当する方は本研究への参加を見合わせいただくこととなります。

- 1) 診断時に膵腫瘍性病変を併存している患者さん
- 2) 悪性新生物を併存している患者さん

- 3) 抗酸化力を有するサプリメントや清涼飲料水を常用している患者さん
- 4) その他、研究責任者等が不相当と判断した患者さん

#### 6-4 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代諾者の基準

本研究は、参加される患者さん本人からの同意の取得が原則のため、代諾者は設けておりません。

#### 6-5 この研究で行う検査

この研究では、通常診療において下記の項目を検査いたします。研究としては、経過の確認はいたしますが本研究のために新たに行う検査はございません。

【調査項目】

- 1) Numerical Rating Scale (NRS※) ※NRSは、痛みの程度を示すものです。
- 2) 腓液の腓線維化マーカー (TGF- $\beta$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, COX-2,  $\alpha$ -SMA, MCP-1測定)
- 3) 酸化ストレス測定 (d-ROMsテスト)
- 4) 抗酸化力測定 (BAPテスト)

#### 6-6 同意取得前のデータを使用する場合

本同意書を用いて同意の取得が得られた場合は使用し、同意が得られなかった場合は使用いたしません。

#### 6-7 情報の保管及び廃棄の方法

この研究で取得した情報は研究終了から5年間、獨協医科大学病院 消化器内科の鍵のかかる場所に保管し、研究終了後には紙面でのデータはシュレッダーで適切に破棄します。電子データについては、インターネットに接続していないパソコンで保管し、研究終了から5年間保存ののちに、紙面でのデータはシュレッダーで破棄、コンピューター上のデータは専用のアプリケーションにて消去します。

#### 6-8 将来の研究の可能性

あなたから取得された試料や情報を、同意を受ける時点では特定されない将来の研究に用いること、又は他の研究機関に提供する可能性があります。なお、あなたの試料や情報を将来用いる場合には、新たな研究計画書を作成し、どのような目的でどのような内容を用いるのかについて、個別のご説明又は院内掲示等によりお知らせいたします。

## 7. 研究のスケジュールについて

### 1) 研究期間

研究全体：実施許可日かつ公開データベース登録完了日～2025年3月31日

(登録期間：実施許可日～2024年3月31日)

## 2) 研究のスケジュール

### 【研究スケジュール】

	来院	参加登録時	初回 ERCP 施行時	初回 ERCP 施行 12 週後
項目	本研究の説明	●		
	同意文書の受取り	●		
	患者背景問診	●		
	血液学的検査		●	●
	生化学検査		●	●
	尿生化学検査		●	●
	膵外分泌機能試験 (BT-PABA)		●	●
	NRS	●	●	●
	d-ROMs 測定		●	●
	BAP 測定		●	●
	ERCP 検査		●	●
	膵液中の膵線維化 マーカー測定		●	●
	ERCP 画像所見		●	●
	腹部 CT, MRCP, EUS 画像所見	●	必要に応じて施行	必要に応じて施行

## 8. この研究で予想される利益、不利益及び副作用について

### 8-1 予想される利益・不利益について

この研究に参加することにより得られる直接利益は特にはないかもしれませんが、研究を行うことでこの治療法の有用な情報が得られれば、将来的に多くの患者さんの手助けになる可能性があります。

### 8-2 予想される副作用について

この研究で使用される「柴胡桂枝湯」で以下のような副作用が出ることがあります。

- ・眠くなる
- ・のどがかかわく
- ・身体がかゆくなる
- ・身体にブツブツが出る
- ・動悸がする
- ・めまいがする
- ・お腹が痛くなる
- ・下痢をする

これら主に考えられる副作用の他に報告された副作用もあります。そのような情報もお知りになりたい場合は担当医師より説明いたします。

しかし、上述の副作用は他のお薬でも起こりうるものであり、本研究に特異的な副作用とは言えません。また、この研究実施計画書で規定された観察・検査以外にも、必要に応じて適切な観察・検査を行い、あなたの状態を把握するとともに、有害事象発生時には速やかに適切な処置を行い、安全性の確保を図ります。併用薬についても必要があれば適切に使用し、あなたが治療上の不利益を被らないように配慮します。

### **8-3 研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見について**

研究の実施に伴い、研究あなたの子孫に受け継がれるような遺伝的重要な知見が得られる可能性はありません。

## **9. 健康被害の補償について**

この研究は、これまでの報告に基づいて科学的に計画され慎重に行われます。あなたがこの研究に参加して研究期間中または研究終了後に副作用などの健康被害が生じた場合は、ただちに研究の担当医師にご相談ください。担当の医師が適切な診察と治療を行います。

また、この研究は、既に使われているお薬をその適応内で使用して行いますので、そのお薬による健康被害の治療も通常の診療と同じく患者さんの健康保険を用いて行います。副作用によって、健康被害が生じた場合には「医薬品副作用被害救済制度」による医療費等の給付を請求できる場合があります。

## **10. 研究終了後の治療について**

従来と同様に定期的に血液検査やCT検査、MRI検査、内視鏡検査を施行していきます。

## **11. この研究に参加することでかかる費用について**

この研究の治療で用いるお薬は、厚生労働省の認可を受けたものです。そのため、健康保険の適応範囲内で診療が行われ、使われる医療機器は参加される方の健康保険が適用されることとなります。

## **12. この研究への参加は、あなたの自由意思によるものです**

この研究に参加するかどうかは、あなたの自由意思によります。この研究に参加されない場合でも、あなたには何の不利益もありません。研究に参加しないとより良い治療をしてもらえないのではないかと、気まずくなるのではないかと不安に思うかもしれませんが、

そのようなことはありません。研究に参加されない場合は、担当医師と相談して他の治療を行うこととなります。

また、治療が始まった後でも、副作用が辛かったり、効果に対して不安だったり何らかの理由で治療が続けられなくなった場合には、いつでもやめることができます。その際は、担当医師にご相談ください。研究への参加を途中でやめられた場合も、適切な治療を受けることができますので、患者さんに不利益が生じることはありません。

### 13. この研究に関する情報は随時ご連絡します

この研究についてお聞きになりたいことがあれば、研究の担当医師に遠慮なくおたずねください。研究が開始されると、新しい色々な情報が得られることになり、こうした情報によってあなたがこの研究に参加することを取りやめると判断することもできます。そのような新しい情報が得られた場合にはすぐにその内容をあなたにお伝えして、このままこの研究への参加を続けるかどうか、もう一度あなたの自由な意思で決めていただきます。

また、患者さんからの求めに応じて、他の研究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することができます。

### 14. この研究を中止させていただくことについて

あなたがこの研究への参加を取りやめる希望以外に、以下に示した1)～6)に該当した場合は、この研究の途中であっても中止していただくことがあります。その場合はすぐに中止の理由を説明し、あなたにとって最善の治療を行います。

- 1) あなたが来院しなくなった場合
- 2) 本研究全体が中止された場合
- 3) 有害事象の発現によって、研究責任者等が研究の継続を困難と判断した場合
- 4) 研究計画書からの重大な逸脱が判明した場合
- 5) その他の理由により、研究を中止する必要があると判断した場合
- 6) 病院長、臨床研究審査委員会のいずれかが研究の中止が必要と判断した場合

### 15. この研究に参加された場合、研究中や研究終了後にあなたのカルテなどが調査されることについて

あなたの人権と個人情報、医療情報の秘密が守られながら、この研究がきちんと行われているかどうかを確認することがあります。そのような場合に、研究や臨床研究審査委員会などの関係者があなたのカルテを見ることがありますが、あなたのカルテなどから得られたデータから、あなたが特定されることはありません。また、関係者には現在の法律に従って守秘義務が課せられていますのであなたのお名前やプライバシーに関わる情報は守られます。

あなたがこの研究参加の同意文書に署名することによって、あなたの個人情報と医療情報を以下に記載したように使用することに同意していただいたこととなります。

- ・ 研究が適切に行われていることを確認するために、臨床研究審査委員会の委員、当院の担当者が病院にあるあなたのカルテなどの個人情報および医療情報を見ること。
- ・ あなたのお名前やご住所などの個人を特定する情報は院内の関係者のみが使用すること。
- ・ 研究で得たあなたの情報は、研究対象者番号（Do-123など）を用いて取り扱われ、あなたのお名前やご住所などは含まれません。
- ・ あなたのお名前と研究対象者番号とを結びつける一覧表は研究責任者が保有し、病院の外に持ち出されることはありません。

## 16. この研究結果が公表される場合でも、あなたの身元が明らかになる事はありません

この研究の結果は、学術目的として研究会や学会の報告、学術雑誌等で論文として公表することがありますが、これらの報告の際は、この研究固有の番号をつけて管理（匿名化）しますので、あなたを特定する個人情報が外部に漏れることはありません。

また、この研究で得られたデータにつきましては、獨協医科大学消化器内科に5年間保管し、他の研究へ利用することはありません。この研究の情報公開は対象者本人より情報公開の提示があった場合は全面的に開示します。

## 17. 知的財産権の帰属について

この研究の結果として、知的財産権が生じる可能性があります、その権利は獨協医科大学病院 消化器内科に帰属します。

## 18. この研究の資金と利益相反 \*について

この研究は、獨協医科大学消化器内科の研究費によって行われます。また、この研究にご参加いただくことであなたの権利や利益を損ねることはありません。

\*利益相反とは、外部との経済的な利益関係によって、研究の実施に必要なとされる公正かつ適正な判断が損なわれる、または損なわれるのではないかと第三者から懸念される行為のことです。

## 19. いつでもご相談ください

この研究の内容やあなたの権利について知りたいこと、ご心配なことがありましたらいつでもご遠慮なく担当医師にご連絡ください。

連絡先：獨協医科大学病院 消化器内科

電話番号：0282-86-1111（平日9：00～16：00）

担当医師：山宮 知

## 20. 研究の実施体制について

この研究は以下の者が実施しております。

実施医療機関：獨協医科大学病院 消化器内科

研究責任者：入澤 篤志（主任教授）

研究分担者：山宮 知

嘉島 賢

金澤美真理

久野木康仁

田中 孝尚

金森 瑛

永島 一憲

水口 貴仁

井澤 直哉

瀧本 洋一

山部 茜子

有阪 高洋

星 恒輝

富永 圭一