

胃切除後の膵外分泌機能不全に対する
リパクレオンの有効性を検討するための研究
HiSCO -11 試験

実施計画書

研究代表者

東広島医療センター 消化器外科 堀田龍一

版数:第 2.0 版

作成日:2022 年 9 月 26 日

0 概要

0.1 目的

本研究は、多施設における治療データを集積し、胃切除後の(二次性)膵外分泌機能不全に対するリパクレオンの有効性を検討することを目的とする。また、リパクレオンが、特に有用となる患者群の探索を行う。

0.2 解析対象症例

【研究対象基準】

以下の規準をすべて満たす症例とする。

1. 胃癌に対し、胃切除術が施行された症例
2. 胃切除後に下痢(脂肪便)、体重減少、鼓腸、腹痛の症状が持続し、二次性膵外分泌機能不全が疑われる症例
3. 二次性膵外分泌機能不全に対し、リパクレオンが投与された症例
4. 本研究のため、検査結果等の臨床データを外部(研究事務局)へ提供することのできる症例

【除外基準】

対象基準 2.の症状が、明らかに膵外分泌機能不全に起因するものではない症例

例) 緩下剤などの効果による下痢 抗がん剤の副作用による下痢であることが明らかである

0.3 予定症例数と研究期間

予定症例数: 規定しない

研究実施期間: 承認日～2024年9月 症例登録期間: 承認日～2021年9月

0.4 問い合わせ先

研究事務局

広島大学大学院 医系科学研究科

周手術期・クリティカルケア開発学/消化器外科

田邊和照

〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3

TEL: 082-257-5222 FAX: 082-257-5224

E-mail: ktanabe2@hiroshima-u.ac.jp

目次

0	概要	2
0.1	目的	2
0.2	解析対象症例	2
0.3	予定症例数と研究期間	2
0.4	問い合わせ先	2
1	研究の背景と目的	5
1.1	研究の背景	5
1.2	当該研究の意義	5
2	対象患者	5
3	研究の方法	6
3.1	研究の種類・デザイン	6
3.2	研究のアウトライン	6
4	観察・検査項目とスケジュール	6
4.1	患者基本情報	6
4.2	リパクレオン治療開始前評価項目	7
4.3	リパクレオン内服後評価項目	7
5	有害事象発生時の取扱い	7
6	研究の終了、中止、中断	7
6.1	研究の終了	7
6.2	研究全体の中止、中断	7
7	目標症例数と研究期間	8
7.1	目標症例数	8
7.2	研究期間	8
8	データの集計	8
8.1	記録用紙の種類と提出期限	8
8.2	記録用紙の送付方法	8
9	倫理的事項	8
9.1	被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮	8
9.1.1	プライバシーの保護	8
9.1.2	プロトコルの遵守	9
9.1.3	施設の臨床研究審査委員会の承認	2
9.2	実施計画書等の変更について	9

<u>10</u>	<u>利益相反(Conflict of Interest)と研究資金源</u>	9
<u>11</u>	<u>試料等の保存及び使用方法並びに保存期間</u>	9
<u>12</u>	<u>研究の進捗状況の報告と結果の公表</u>	10
	<u>12.1</u> <u>研究の進捗状況</u>	10
	<u>12.2</u> <u>結果の公表</u>	10
<u>13</u>	<u>研究組織</u>	10
	<u>13.1</u> <u>研究代表者</u>	10
	<u>13.2</u> <u>研究事務局(連絡先)</u>	10
	<u>13.3</u> <u>共同研究機関</u>	10
<u>14</u>	<u>参考文献</u>	11

1 研究の背景と目的

1.1 研究の背景

胃切除後障害は、体重減少を引き起こし、身体活動の低下につながる[1]。体重減少が強い症例は術後補助化学療法の継続性が有意に劣り[2]、予後が低下するという報告されている[3, 4]。また、PGSAS-35を用いたQOL評価において有意にそのスコアが悪いという報告もある。胃切除後障害の症状の一部は、膵外分泌機能不全が原因となっていると考えられており[5, 6]、膵酵素補充療法の有用性が期待される[7, 8]。そのうちの一つであるリパクレオンは、高力価であるのが特徴で、膵癌術後の膵外分泌機能不全に対しては、頻用されている[9, 10]。実臨床において、栄養指導を行い、ダンピング症候群の予防に努めたり、整腸剤内服を行っていてもかかわらず、下痢(脂肪便)をはじめとした症状が持続し、体重減少に歯止めがかからない症例を経験する。また、下痢や腹痛、鼓腸に悩まされているために、過剰に食事を制限したり、外出を控えたりと、日常生活に影響を及ぼしていることもある。これらの症例に対し、膵外分泌機能不全を疑い、膵酵素補充療法を行うことで、症状の改善を認めることも経験する。しかしながら、これまでの胃切除後の膵外分泌機能不全に対するリパクレオンの有用性に関する報告は、いずれも少数例の報告が多く、十分な Evidence が確立されているとは言えないのが現状である[11, 12]。

1.2 当該研究の意義

膵外分泌機能不全による消化吸収不良を改善し、胃癌術後の体重減少やサルコペニアなどの身体活動性の低下を抑制することができれば、QOLの改善に寄与でき、さらに術後補助化学療法の忍容性を上げることで、ひいては、胃癌の治療成績向上につながると考えられる。本研究により、胃切除後の(二次性)膵外分泌機能不全に対するリパクレオンの有効性に関する新たな知見を発信でき、さらには実臨床へのフィードバックが期待できる。

2 対象患者

以下の規準をすべて満たす症例とする。

1. 胃癌に対し、胃切除術が施行された症例
2. 胃切除後に下痢(脂肪便)、体重減少、鼓腸、腹痛の症状が持続し、(二次性)膵外分泌機能不全が疑われる症例
3. 二次性膵外分泌機能不全に対し、リパクレオンが投与された症例
4. 本研究のため、検査結果等の臨床データを外部(研究事務局)へ提供することのできる症例

膵外分泌機能不全の症状

下痢(脂肪便)、体重減少、鼓腸、腹痛

【除外基準】

対象基準 2.の症状が明らかなに膵外分泌機能不全に起因するものではない症例

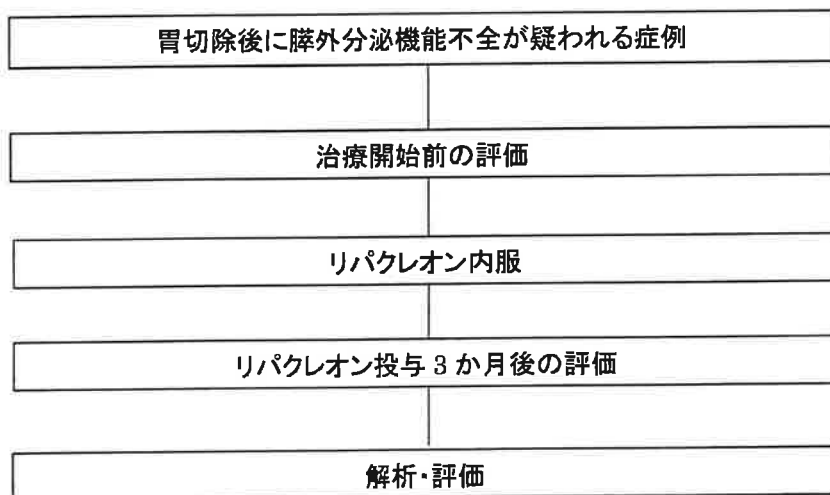
例) 緩下剤などの効果による下痢 抗がん剤の副作用による下痢であることが明らかである

3 研究の方法

3.1 研究の種類・デザイン

介入を伴わない前向き研究(前向き観察研究)

3.2 研究のアウトライン



4 観察・検査項目とスケジュール

以下の項目の調査を行う

4.1 患者基本情報

年齢、性別、手術日、術式、再建方法、身長、体重、BMI、術後合併症の有無、pStage、

術後補助化学療法の有無とそのレジメ

治療開始時の併用薬

4.2 リパクレオン治療開始前評価項目

- ・ 自覚症状に関する項目：体重、排便回数、下痢の回数
- ・ 血液検査項目：
WBC(分類)、Hb、Plt、TP、T.Bil、AST/ALT、 γ -GTP、ALP、ChE、TP、Alb、T.Chol、
TG、LDH、BUN/Cr、ミネラル、Pre-Alb
- ・ QOL の評価：PGSAS-37 質問票を用いる

4.3 リパクレオン内服後評価項目

- ・ 自覚症状に関する項目：体重、排便回数、下痢の回数
- ・ 血液検査項目：
WBC(分類)、Hb、Plt、TP、T.Bil、AST/ALT、 γ -GTP、ALP、ChE、TP、Alb、T.Chol、
TG、LDH、BUN/Cr、ミネラル、Pre-Alb
- ・ QOL の評価：PGSAS-37 質問票を用いる

- ・ 安全性、忍容性の評価に関する情報：
服薬遵守率
リパクレオン内服に関連する有害事象の発生状況とグレード

5 有害事象発生時の取扱い

本研究は介入を伴わない前向き観察研究であるが、有害事象が認められた際、研究責任(分担)医師は、直ちに適切な処置を行うとともに、カルテならびに症例報告書に記載する。また、有害事象に関する治療が必要となった場合には、被験者にその旨を伝える。

6 研究の終了、中止、中断

6.1 研究の終了

各施設での研究の終了時には、研究責任医師は速やかに研究終了報告書を病院長と研究代表者に提出する。

6.2 研究全体の中止、中断

研究代表者は、以下の事項に該当する場合は研究実施継続の可否を検討する。

1. 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

2. 倫理審査委員会から実施計画等の変更の指示があり、これを受け入れることが困難と判断されたとき倫理審査委員会により、中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。

研究の中止又は中断を決定したときは、速やかに病院長にその理由とともに文書で報告する。

7 目標症例数と研究期間

7.1 目標症例数

観察研究であり期間内の症例を登録するため規定しない

7.2 研究期間

研究実施期間:承認日～2024年9月

症例登録期間:承認日～2021年9月

追跡終了日:最終症例登録の3か月後(2021年12月)

8 データの集計

8.1 記録用紙の種類と提出期限

本研究で用いる症例報告書と提出期限は以下の通りとする。

症例報告書:経過観察終了後

8.2 記録用紙の送付方法

すべてのCRF(症例報告書、調査票等)は原則的にオンラインで行う。

フレッツ・あずけーるに連結可能匿名化したデータを Upload する

9 倫理的事項

9.1 被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮

9.1.1 プライバシーの保護

研究担当医師は、症例報告書の作成、取り扱い等および本研究の結果が公表される場合において、患者のプライバシー保護に十分配慮する。

9.1.2 プロトコールの遵守

本研究に参加する医師は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて、本研究実施計画書を遵守する。

9.1.3 施設の臨床研究審査委員会の承認

本研究実施計画書が倫理的、科学のおよび医学的妥当性の観点から施設の倫理審査委員会で審査・承認された後に医療機関の長の承認を得て、本研究を実施する。

9.2 実施計画書等の変更について

- 1) 実施計画書や研究説明文書の変更(改訂)を行う場合は予め各医療機関の倫理審査委員会の承認を必要とする。
- 2) 各医療機関に固有の変更:各医療機関で研究実施計画書の変更を求められた場合は、研究責任医師は、研究代表者との協議の上、変更が必要と判断されれば修正し代表機関での倫理委員会申請承認を行い、各医療機関に通知する。

10 利益相反(Conflict of Interest)と研究資金源

本研究の計画・実施・報告において、研究の結果及び結果の解釈に影響を及ぼすような利益相反(Conflict of Interest)は存在せず、研究の実施が被験者の権利や利益を損ねることはない。本研究は外部からの資金提供を受けず、特定非営利活動法人 広島臨床腫瘍外科研究グループの研究資金を用い、当該研究グループで実施しており、本研究で利害関係が想定される企業・団体からの経済的な利益やその他の関連する利益は受けていない。本研究により起こりうる知的財産権は本研究グループ等に帰属する。

11 試料等の保存及び使用方法並びに保存期間

研究責任医師は、研究等の実施に関わる必須文書(病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、CRF等の控え、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類又は記録など)は連結可能匿名化して施錠可能な引き出しで厳重に保管し、研究発表後2年後に廃棄する。

被験者識別コードリストは、解析者に渡らないよう各施設で上記文書保管と同様に厳重に保管する。

保管終了後は匿名化した状態で細断破棄する。また、解析したデータなどの情報はコンピューター上から確実に消去する。

12 研究の進捗状況の報告と結果の公表

12.1 研究の進捗状況

研究の進捗状況を1年に1回、倫理審査委員会に報告する。

12.2 結果の公表

研究成果は、国内・海外の学会および論文にて公表する。なお、研究概要やその途中経過等を学会にて報告する事は可とする。

13 研究組織

13.1 研究代表者

東広島医療センター 消化器外科
堀田龍一

13.2 研究事務局(連絡先)

広島大学大学院 医系科学研究科
周手術期・クリティカルケア開発学/消化器外科
田邊和照

TEL:082-257-5222 FAX:082-257-5224
E-mail: ktanabe2@hiroshima-u.ac.jp

13.3 共同研究機関

広島市立安佐市民病院
広島県厚生農業協同組合連合会 尾道総合病院
独立行政法人 国立病院機構 呉医療センター・中国がんセンター
県立広島病院
独立行政法人 労働者健康福祉機構 中国労災病院
独立行政法人国立病院機構 東広島医療センター

国家公務員共済組合連合会 広島記念病院
広島県厚生農業協同組合連合会 JA 広島総合病院
広島大学病院、
JR 広島病院
広島県厚生農業協同組合連合会 吉田総合病院
市立三次中央病院

14 参考文献

1. 胃外科・術後障害研究会. 胃切除後障害診療ハンドブック. 南江堂. 2015.
2. Aoyama T, Yoshikawa T, Shirai J, Hayashi T, Yamada T, Tsuchida K, et al. Body weight loss after surgery is an independent risk factor for continuation of S-1 adjuvant chemotherapy for gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(6):2000-6. Epub 2012/12/18. doi: 10.1245/s10434-012-2776-6. PubMed PMID: 23242818.
3. Aoyama T, Sato T, Maezawa Y, Kano K, Hayashi T, Yamada T, et al. Postoperative weight loss leads to poor survival through poor S-1 efficacy in patients with stage II/III gastric cancer. *Int J Clin Oncol*. 2017;22(3):476-83. Epub 2017/02/09. doi: 10.1007/s10147-017-1089-y. PubMed PMID: 28176023.
4. Kubo H, Komatsu S, Ichikawa D, Kawaguchi T, Kosuga T, Okamoto K, et al. Impact of Body Weight Loss on Recurrence After Curative Gastrectomy for Gastric Cancer. *Anticancer Res*. 2016;36(2):807-13. Epub 2016/02/07. PubMed PMID: 26851044.
5. Dominguez-Munoz JE. Pancreatic enzyme replacement therapy: exocrine pancreatic insufficiency after gastrointestinal surgery. *HPB (Oxford)*. 2009;11 Suppl 3:3-6. Epub 2010/05/25. doi: 10.1111/j.1477-2574.2009.00132.x. PubMed PMID: 20495625; PubMed Central PMCID: PMC2798169.
6. Friess H, Bohm J, Muller MW, Glasbrenner B, Riepl RL, Malfertheiner P, et al. Maldigestion after total gastrectomy is associated with pancreatic insufficiency. *Am J Gastroenterol*. 1996;91(2):341-7. Epub 1996/02/01. PubMed PMID: 8607504.
7. Chaudhary A, Dominguez-Munoz JE, Laver P, Lerch MM. Pancreatic Exocrine Insufficiency as a Complication of Gastrointestinal

- Surgery and the Impact of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy. *Dig Dis.* 2020;38(1):53-68. Epub 2019/08/20. doi: 10.1159/000501675. PubMed PMID: 31422398; PubMed Central PMCID: PMC6979421.
8. Antonini F, Crippa S, Falconi M, Macarri G, Pezzilli R. Pancreatic enzyme replacement therapy after gastric resection: An update. *Dig Liver Dis.* 2018;50(1):1-5. Epub 2017/11/25. doi: 10.1016/j.dld.2017.10.025. PubMed PMID: 29170072.
 9. Safdi M, Bekal PK, Martin S, Saeed ZA, Burton F, Toskes PP. The effects of oral pancreatic enzymes (Creon 10 capsule) on steatorrhea: a multicenter, placebo-controlled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis. *Pancreas.* 2006;33(2):156-62. Epub 2006/07/27. doi: 10.1097/01.mpa.0000226884.32957.5e. PubMed PMID: 16868481.
 10. Whitcomb DC, Lehman GA, Vasileva G, Malecka-Panas E, Gubergits 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. Epub 2010/05/27. doi: 10.1038/ajg.2010.201. PubMed PMID: 20502447.
 11. Catarci M, Berlanda M, Grassi GB, Masedu F, Guadagni S. Pancreatic enzyme supplementation after gastrectomy for gastric cancer: a randomized controlled trial. *Gastric Cancer.* 2018;21(3):542-51. Epub 2017/08/15. doi: 10.1007/s10120-017-0757-y. PubMed PMID: 28804801; PubMed Central PMCID: PMC696500.
 12. 古川陽菜, 比企直樹, 本多通孝, 真司 峯. 胃癌術後の栄養障害に対するパンクレリパーゼの使用経験. *日本静脈経腸栄養学会雑誌.* 2015.