

患 者 様 へ

「自己免疫性膵炎患者に対する青黛を用いた治療法の安全性確認試験」

についての説明

作成日 2021/7/28 第1版作成

この説明文書は、本研究の目的と内容を正しく理解していただき、自由な意思にもとづいて、この研究に参加するかどうかを判断していただくためのものです。この説明文書をお読みになり、担当医からの説明を聞かれた後、十分に考えてからこの研究に参加するかどうかを決めて下さい。たとえ参加されなくても、今後の治療に不利益となることはありません。また、不明な点があればどんなことでも気軽に質問して下さい。

1. 研究について

近畿大学病院では最新の治療を患者様に提供するために、病気の特徴を研究し、診断法、治療法の改善に努めています。このような診断や治療の改善の試みを一般に「研究」と言います。近畿大学病院では、自己免疫性膵炎に対する青黛(せいたい)を用いた治療の安全性を調査するための「研究」を行っています。

本研究「自己免疫性膵炎患者に対する青黛を用いた治療法の安全性確認試験」は、近畿大学病院臨床研究審査委員会において科学的合理性・倫理的妥当性に関する審査を受け、病院長による実施の許可を得ており、厚生労働大臣へ実施計画を提出済みです。審査委員会委員の名簿・議事録の要旨および手順書について https://www.med.kindai.ac.jp/rinsyo/specific_clinical_research.html から確認できます。

2. 青黛(せいたい)について

青黛(せいたい)とは、植物から抽出した粉末状の生薬で染料や健康食品として用いられてきました。近年、青黛(せいたい)が潰瘍性大腸炎患者さんの治療に使われ、有効であることが臨床研究によって明らかになっています。当院で実施した基礎研究(動物実験)において、青黛(せいたい)は自己免疫性膵炎に対しても有効であり、炎症を抑制する免疫反応を引き起こすメカニズムを有することも明らかになっています。本研究ではウチダ和漢薬

(東京都荒川区東日暮里 4-3-3)の青黛(せいたい)を原料として、患者さんに服用して頂きやすいように錠剤化したものを治療薬として使用します。

3. 研究の背景、目的、意義

自己免疫性膵炎は膵臓の慢性炎症性疾患であり、自己免疫反応によって引き起こされるという概念が定着しつつあります。しかし、病因については不明な点も多く、本疾患の病態生理の解明と、これに基づいた新しい治療法の開発に世界的に注目が集まっています。ステロイドによる治療が一般的ですが、炎症が落ち着いた場合でも維持療法(少量のステロイド剤を継続して服薬すること)として、長期間のステロイドによる治療が必要となることが多いです。ステロイドの問題点として、効果がみられない場合があることや、効果がみられても徐々に効果が乏しくなり、病状が増悪することがあります。また、免疫抑制効果による感染症などの副作用や高額な医療費などが挙げられます。当院の基礎研究では、青黛(せいたい)が免疫細胞の活性化を通じて、自己免疫性膵炎でみられる膵臓への炎症性細胞の浸潤や線維化を抑制することが分かっています。本研究の目的は、自己免疫性膵炎患者さんに対して青黛(せいたい)錠を投与し、安全性と膵炎症状や生活の質に与える影響を評価することです。最終的には自己免疫性膵炎に対する青黛(せいたい)の治療効果についても明らかにします。本研究ではステロイドの代わりに青黛(せいたい)錠を使用し、ステロイドを使用せずに自己免疫性膵炎の治療を行うことができる可能性があります。本研究では、治療前後において患者さんの血液・便を採取し、これらの検体を用いた解析により、当院の基礎研究で明らかにした青黛(せいたい)の作用メカニズムが、青黛(せいたい)錠が有効であった自己免疫性膵炎の患者さんにおいて再現されているかを検証します。本研究は、自己免疫性膵炎に対する治療薬開発に関わる初期段階の臨床試験であり、「病態生理の解明に基づいた新規治療法の開発」の促進が期待され、医学・生命科学の進歩に寄与する機会になると考えられます。

4. 研究の方法

本研究は自己免疫性膵炎の患者さんの中で腹痛等の症状があり、治療を受ける必要のある方を対象としています。本研究では、ステロイドによる治療の代わりに青黛(せいたい)錠(1回1錠、1日2回(朝・夕食後)、8週間)を服用していただき、その安全性を評価することを主目的としています。有効性については、青黛(せいたい)錠投与開始2週、8週、24週目時点における腹部症状の有無や血液検査および画像検査などを用いて総合的に判断します。研究実施後は、疾患と患者さんの全身状態から考えられるベストの治療法を、患者さんの同意の上で行います。青黛(せいたい)錠の有効性が認められなかった場合は、標準治療であるステロイドを用いた治療法を検討します。尚、本研究では8週以降の青黛(せいたい)の服用は行わない方針です。もし、8週目時点において緩解が得られており、それ以降に再燃が認められた場合においても標準治療であるステロイドを用いた治療法を検討します。前述の如く、青黛(せいたい)錠投与前後で患者さんの血液・便を採取します。

20cc 程度の血液と少量の便検体を専用の容器に保管し、後日バイオマーカーの検索*を行います。解析結果は、将来の「病態生理の解明に基づいた新規治療法の開発」に役立てます。

本研究の実施期間は、jRCT 公開日から 2025 年 12 月 31 日までの予定です。治療を受けられた患者さんが 10 名に達した時点での評価を実施します。患者さんから得られた臨床情報は本研究に利用されますが、研究の結果を公表する際は患者さんを特定できる情報を含まないようにします。

*バイオマーカー検索

当院の基礎研究において、青黛（せいたい）が免疫細胞に発現する芳香族炭化水素受容体（Aryl hydrocarbon receptor : AhR）を活性化し、細胞から分泌されるタンパク質の一つである IL-22 の産生を促すことにより、膵炎を抑制する方向に導くことが判明しています。本研究では、便検体を用いて AhR の活性化の程度を評価し、血清中の IL-22 濃度を測定します。先行研究の動物実験で取得したマウス疾患モデルデータと患者さんのデータを照合することにより、青黛（せいたい）の作用メカニズムを明らかにします。また、AhR や IL-22 経路が疾患活動性を反映する有用なバイオマーカーとなり得るかを評価します。

5. 研究対象者に生じ得る合併症および不利益について

本研究で用いられる青黛（せいたい）錠に対しては、患者さんの経済的負担はありません。自己免疫性膵炎の患者さんに対して青黛（せいたい）の安全性・有効性を評価した臨床研究はこれまでにありませんが、潰瘍性大腸炎の患者さん 86 名を対象とした臨床研究が既に行われています。この臨床研究においては、青黛（せいたい）の副作用として、軽度の一過性肝障害、頭痛、胃痛・腹痛、嘔気が 5% 以上の患者さんに観察されましたが、重篤な副作用は認めませんでした（表 1）。

一方で、青黛（せいたい）のヒトに対する影響に関する情報として、2016 年 12 月末、厚生労働省より青黛（せいたい）内服による肺動脈性肺高血圧症の発生例が複数報告されたという緊急の注意喚起が発出されました。肺動脈性高血圧症は、肺の動脈の血管が細くなり高血圧を来し様々な症状を来す病気です。肺動脈性肺高血圧症が発生した患者さんでは、2g/日以上青黛（せいたい）を 13 か月に渡る長期間の内服が行われていました。その後に行われた実態調査では、49320 人の潰瘍性大腸炎患者さんのうち、877 人が青黛（せいたい）を用いた治療を受けておられ、そのうち肺動脈性高血圧症が誘発された患者さんが 11 人確認されました。またほとんどの患者さんは青黛（せいたい）の服用を中止することで回復したと報告されています。これまで 2 g/日以下、8 週以下の内服期間での肺動脈性高血圧症の報告例はなく、用法・用量を遵守して使用することが重要であると考えられます。過去に潰瘍性大腸炎に対して青黛（せいたい）を含む治療薬を用いた臨床試験に関する報告が 6 報あり、安全性及び有効性が示されています。但し、本研究で使用する青黛（せいたい）錠は錠剤化されており、またカプセル製剤の剤皮等の点で過去の臨床試験で使用された治療薬と全く同じものではありません。本研

究においては1g/日、8週間の内服期間であり、安全性を担保した用法・用量設定となっています。肺動脈性肺高血圧症は肺動脈の血圧が異常に上昇する疾患であり、初期の段階では無症状であり、進行すると息切れなどの症状が出現します。本研究では、治療開始前と治療開始8週目時点で心電図・胸部レントゲン・心エコー検査を行い、早期発見・早期治療に努めます。

表1 副作用及びその頻度

合併症の種類	頻度
一過性肝障害	10～20%
頭痛	5～10%
胃痛・腹痛	5～10%
嘔気	5～10%
肺動脈性肺高血圧症	約1%

自己免疫性膵炎の多くは緩やかに発症・進行していき、稀ではありますが自然に治ることもあります。また、標準治療であるステロイド治療を行うことでほとんど場合、緩解に至ります。一方で、本研究で使用する青黛(せいたい)錠の自己免疫性膵炎に対する効果はこれまで臨床研究がなく不明です。本研究では初回治療においてステロイド治療を行わないため、緩解が得られなかったり、症状が増悪したりする等の不利益が生じる可能性があります。病状の悪化や緩解(病状が落ち着くこと)が得られなかった際は、速やかに標準治療であるステロイド治療に切り替えることで、初回治療としてステロイド治療を受けられないことによる病状悪化のリスクを最小限に致します。

6. 他の治療法に関する内容について

自己免疫性膵炎に対してこれまでに行われている治療法であるステロイドには、糖尿病、脂質代謝異常症、高血圧、消化管潰瘍、骨粗しょう症、免疫力低下による易感染、中心性肥満、満月様顔貌、大腿骨頭壊死、白内障、緑内障、皮膚委縮、にきび、多毛、不眠、ミオパチー、精神症状、多血症、無月経、性欲低下、頭髪脱毛などの副作用があります。ほとんどの患者さんはステロイドを投与することにより緩解状態となりますが、その後も長期間のステロイドによる治療継続が必要となります。

7. 研究への参加とその撤回について

本研究に参加されるかどうかはあなたご自身の自由意思によります。これを拒否されてもそのことにより不利益を受けることはありません。また同意後治療の開始の有無に関わらずいつでも撤回できます。どちらの場合もその時の病状により専門医として責任をもって最善の治療に当たります。

8. 研究に関する情報提供について

本研究に関して、参加によりあなたの意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合にはすみやかにお伝えします。患者さんの希望により、他の患者さんの個人情報保護や当該研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、当該研究計画および当該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。本研究の概要、進捗状況、主な結果は jRCT (<https://jrct.niph.go.jp/>) で公開されます。jRCT は、医療機関等で実施される臨床研究について、「臨床研究法」の規定に基づき、厚生労働大臣に対して、実施計画の提出などの届出手続を行うためのシステムです。また、同法に規定する臨床研究実施基準に基づき、世界保健機関（WHO）が公表を求める事項や研究過程の透明性確保及び国民の臨床研究への参加の選択に資する情報について公開しています。

9. プライバシーの保護について

検査結果やカルテに含まれる情報を本研究に使用する際には、患者さんのお名前の代わりに研究用の番号を付けて取り扱います。患者さんと研究用の番号を結びつける対応表のファイルにはパスワードを設定し、近畿大学医学部消化器内科内のインターネットに接続できないパソコンに保存します。このパソコンが設置されている部屋は、同分野職員によって入室が管理されており、第三者が立ち入ることはできません。また、研究成果の発表や、それを元に特許等の申請をする場合がありますが、その際も患者さんが特定できる情報を使用することはありません。

10. 試料・記録の保管、破棄について

臨床情報等の記録の保管場所は、近畿大学医学部消化器内科です。他の研究者などが見られない方法でメディア内に保管し、施錠などの安全策を講じた上で保管します。データが保管されたパソコンが設置されている部屋は、同分野職員によって入室が管理されており、第三者が立ち入ることはできません。統計解析施行時には、患者登録番号を用い、保管期間は研究結果公表後5年とします。患者さんより同意の撤回の申し出があった場合は、直ちに廃棄します。紙ベースの記録はシュレッダーで破棄します。しかし、既に研究結果が公表されている場合は、解析結果の破棄は行えませんが、ご了承ください。本研究では研究用に取得した情報が、別の研究に用いられることや、他の研究機関に提供されることはありません。

血液・便検体等の試料は、試料解析研究により使い切られるまで近畿大学医学部消化器内科研究室にて保管される予定であり、保管期間の期限は定めません。保管期間経過後、廃棄する場合は、匿名化したのち廃棄する。

11. 利益相反について

近畿大学医学部では、より優れた医療を社会に提供するために積極的に研究を推進しています。そのための資金は、公的資金以外に企業や財団からの寄付や契約でまかなわれる

こともあります。現代社会では医学研究の発展にとって、企業との連携は必要不可欠なものとなっており、国や大学も健全な産学連携を推奨しています。

一方で、産学連携を進めた場合、研究が企業の利益のためになされるのではないかと、研究についての説明が公正に行われたいのではないかとといった疑問が生じることがあります。このような状態を「利益相反」—患者さんの利益と研究者や企業の利益が相反（衝突）している状態—と呼びます。患者さんの利益が最優先されるべきであることは当然のことですが、研究においてはその判断がきわめて難しくなっています。

そのような問題に対応して、ヘルシンキ宣言は、「臨床研究においては、被験予定者に対して、資金源や起こりうる利害の衝突（利益相反）について十分な説明がなされなければならない」と定めています。本研究のための資金は武田科学振興財団から受けた研究助成金です。この研究の利害関係については、近畿大学医学部利益相反マネジメント委員会の承認を得ています。

12. 費用について

治療薬の青黛(せいたい)錠に対しては、患者さんの経済的負担はありません。それ以外の自己免疫性膵炎の診療にかかる費用は、現行の医療保険制度に従い、治療費は保険を使用した場合の一般診療での対処に準じて行われます。但し、心エコー検査については研究扱いとして施行するため、患者さんの負担はありません。本研究は臨床研究保険に加入しており、本研究への参加に起因する一定水準を超える健康被害(死亡または重度障害)に対して補償を行います。「重大な健康被害(障害1級、2級、死亡)に対する補償責任に備え、当研究は臨床研究保険に加入しています。

13. 研究を中止する場合について

患者さんが当研究への参加中止を希望した場合、研究の中止規定に相当した場合（研究全体が中止された場合や登録後に適格性を満たさないことが判明した場合等）は研究を中止します。中止後も、担当医師が誠意をもって対応します。

14. モニタリングについて

本研究が安全に、かつ実施計画書に従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、年2回モニタリング担当者による確認が行われます。また、登録3例目に達した時点でモニタリングが行われます。モニタリング担当者は患者調査票の記入データに基づいて、治療の状況や重篤な副作用が起きていないかなどを確認し、研究責任医師、研究分担医師は、モニタリング担当者によって指摘された問題点を情報共有し、その改善に努めます。

15. 研究を担当する医師および相談窓口

本研究のことで何かわからないことや心配なことがありましたら、いつでも、ここに記

載されている医師または相談窓口にお尋ねください。

近畿大学病院 消化器内科・医学部講師・鎌田研(研究責任医師)

近畿大学病院 消化器内科・医学部講師・竹中完

相談窓口：近畿大学病院 消化器内科・医学部講師・鎌田研(研究責任医師)

〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2

近畿大学病院 消化器内科

電話：072-366-0221(内線番号：3525)