

「膵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」へのご協力のお願い

代表者

所属：岡山大学病院 光学医療診療部 職名：講師 氏名：松本 和幸

共同担当者

所属：広島市民病院 内科 職名：部長 氏名：平尾 謙

所属：岡山済生会総合病院 消化器内科 職名：診療部長 氏名：藤井 雅邦

所属：福山市民病院 職名：内視鏡診断・治療センター長 氏名：植木 亨

所属：岡山赤十字病院 胆膵内科 職名：副部長 氏名：秋元 悠

所属：姫路赤十字病院 職名：内視鏡センター長 氏名：高谷 昌宏

所属：津山中央病院 内科 職名：医長 氏名：森本 光作

1. 目的

膵頭十二指腸切除（PD）後の 20～40%に脂肪肝（SLD）が合併する 1, 2 ことが知られている。PD 後 SLD の発生機序は、外分泌機能不全に伴う脂肪吸収障害が誘因で脂肪酸欠乏状態、すなわち飢餓状態となり、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とされているが、その詳細についてはまだ議論の余地がある 3。

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 4,5、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する 5, 6。また、PD 後に SLD 及び栄養失調を合併する例では ADL 低下を来すことが多く、補助化学療法への導入および継続が妨げられる懸念がある 7。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（ $P=0.053$ ）8、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る。

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る。これまではパンクレアチン製剤が主に使用されてきたが、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 9、現在では、PD 後 SLD 発生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る。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する。

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は、NAFLD/NASH ガイドライン 2020 により糖尿病薬や HMG-CoA 還元酵素阻害薬、降圧薬やビタミン E が推奨されているが 10、近年、PPAR α 活性化をタ

ターゲットとした治療薬の効果が期待されている。PPAR α はTGの減少やHDL-Cholの増加に関与する遺伝子の転写に関与し、脂質とリポタンパク質の代謝を調節する¹¹。NASHの組織学的改善は、PPAR α とその標的遺伝子の発現増加と関連しており、PPAR α がNASHの治療標的となる可能性が示唆されている¹²。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に対する国内治験のサブ解析で肝機能改善効果を認めている¹³。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BMIが低値であるほど高いとされており¹⁴、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るが、その効果を検証した報告は存在しない。

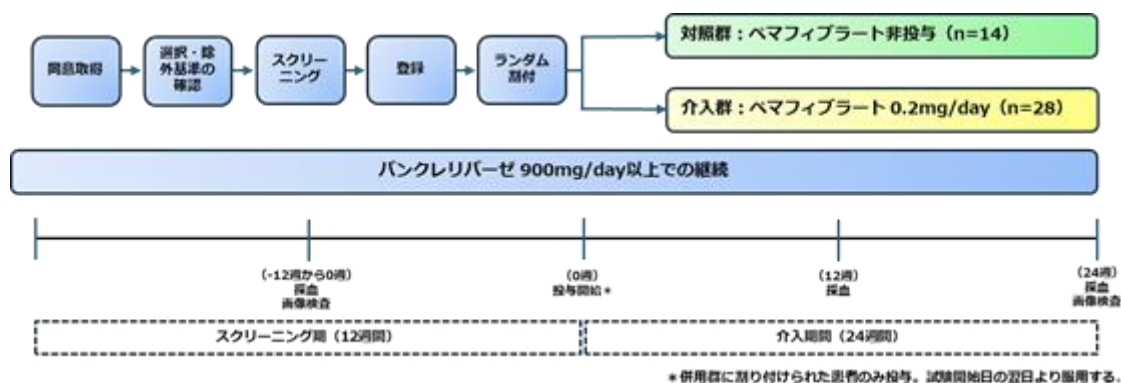
難治性となったPD後SLDにおける治療方法はまだ確立されておらず、本試験でペマフィブラートの有効性を確認する。標準治療である高力価パンクレリパーゼ製剤服用中において発症する難治性PD後SLD患者に対してペマフィブラートを投与することで、肝の脂肪化改善効果を検証する。

2. 対象と方法

研究デザイン：非盲検、2群、無作為化

研究のアウトライン（研究デザイン参照）：PD後1年以上経過しても残存する難治性SLD患者を対象に、研究対象者から文書同意を取得し、選択基準・除外基準に照らし合わせて適格性の確認を行う。スクリーニングの後、適格性を最終的に確認し、登録・割付を行う。ペマフィブラート群（介入群）に割り付けられた対象者に対して、試験薬（ペマフィブラート）投与を開始する。規定の介入の後、各種評価項目について評価を行う。

（研究デザイン）



研究対象者の研究参加予定期間：36週（スクリーニング期：12週間、介入期間：24週間）

介入する医薬品の概要とその介入内容：下記

<概要>

一般名 ペマフィブラート徐放錠

商品名／製造販売業者 パルモディア®XR 錠 0.2mg（興和株式会社）

剤形・性状・含量 淡黄色、円形のフィルムコーティング錠（徐放錠）

1錠中 ペマフィブラート 0.20mg

薬効分類 高脂血症治療剤

効能・効果 高脂血症（家族性を含む）

用法・用量 通常、成人にはペマフィブラートとして1回0.2mgを1日1回経口投与する。

ただし、トリグリセライド高値の程度により、1回0.4mgを1日1回まで増量できる。

保管条件 貯法：室温

<介入内容>

介入群に対して、ペマフィブラートを1日0.2mg経口投与する。これを24週間連続して投与する。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う。なお、いずれの群も食事・運動療法は継続する。

・休薬/減量基準：

CTCAE* 最新版を参照し、Grade 3以上の副作用が生じた場合は投与を中止する。

また、研究責任（代表）医師または研究分担医師が必要と判断した場合は、休薬、減量、中止する。 * Common Terminology Criteria for Adverse Event

<試験薬の管理方法>

本研究で用いるペマフィブラートの管理手順は以下のとおりである。

①ペマフィブラートの納入

研究責任（代表）医師は、興和株式会社にペマフィブラートの納入を依頼する。

研究責任（代表）医師は、ペマフィブラート初回納入時まで、当該実施医療機関のペマフィブラートの使用状況及び出納を管理するための試験薬管理表を作成する。

当該実施医療機関の試験薬管理担当者は、納入されたペマフィブラートの数量、状態を確認し、問題がなければ必要項目を試験薬管理表に記載し、以降のペマフィブラートの出納を管理する。

②ペマフィブラートの保管、管理

研究責任（代表）医師は、ペマフィブラートは薬剤部の保管庫にて適切に保管、管理される。

③ペマフィブラートの出庫

当該実施医療機関の試験薬管理担当者は、処方依頼に基づき、ペマフィブラートを出庫する。その際、試験薬管理表に必要事項を記載する。

④ペマフィブラートの取扱い

研究責任（代表）医師及び研究分担医師は、使用したペマフィブラートの使用日、使用数量、返却数量及び研究対象者識別コードを記録し、適切に廃棄する。

⑤研究終了後のペマフィブラートの管理

研究終了後、研究責任（代表）医師は、未使用及び使用済ペマフィブラートの数量と試験薬

管理表に記載の使用数量との整合性を確認する。

研究責任（代表）医師は、ペマフィブラートの数量に矛盾が生じた場合は、その理由について調査し、試験薬管理表に記録する。ペマフィブラートの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、過量服薬や服薬忘れなどにより服薬遵守率が 80%未満であった場合は逸脱として扱い EDC に記録する。

研究責任（代表）医師は、ペマフィブラートの出納が確認できた後に、ペマフィブラートを廃棄する。研究責任（代表）医師は、ペマフィブラート廃棄の記録を試験薬管理表とともに適切に保存する。

3. 研究期間

上記記載の医療機関

臨床研究審査委員会承認後公表日から 2027 年 12 月 31 日

4. 調査票等

研究資料にはカルテから以下の情報を抽出し使用させていただきます。あなたの個人情報は削除後匿名化し、個人情報などが漏洩しないようにプライバシーの保護には最新の注意を払います。

- ・年齢、性別、家族歴、既往歴、嗜好、診察初見など
- ・検査データ、画像データ、手術記録、病理記録など
- ・治療内容、有害事象など

5. 情報の保護

調査により得られたデータを取り扱う際は、被検者の秘密保護に十分配慮し、特定の個人を識別することができないようにします。

個人情報は完全に秘匿されておりますのでご安心下さい。もし患者様自身やご家族の情報が研究に使用されることについてご了承頂けない場合には研究対象としませんので下記までご連絡下さい。

津山中央病院 病院長 岡 岳文

連絡先：電話 0868-21-8111（担当：内科 森本 光作）