

患者さんへ

「¹⁸F 標識 exendin4 を用いたインスリノーマの
PET イメージングに関する第Ⅱ相臨床試験」
についてのご説明

京都大学医学部附属病院

第2.0版 2022年2月25日

1. はじめに

この冊子は、臨床試験についての説明文書です。文書をよく読んで、臨床試験への参加について同意いただけるかをお考え下さい。この文書でわからないことがありましたら、担当医師にご遠慮なくお尋ねください。

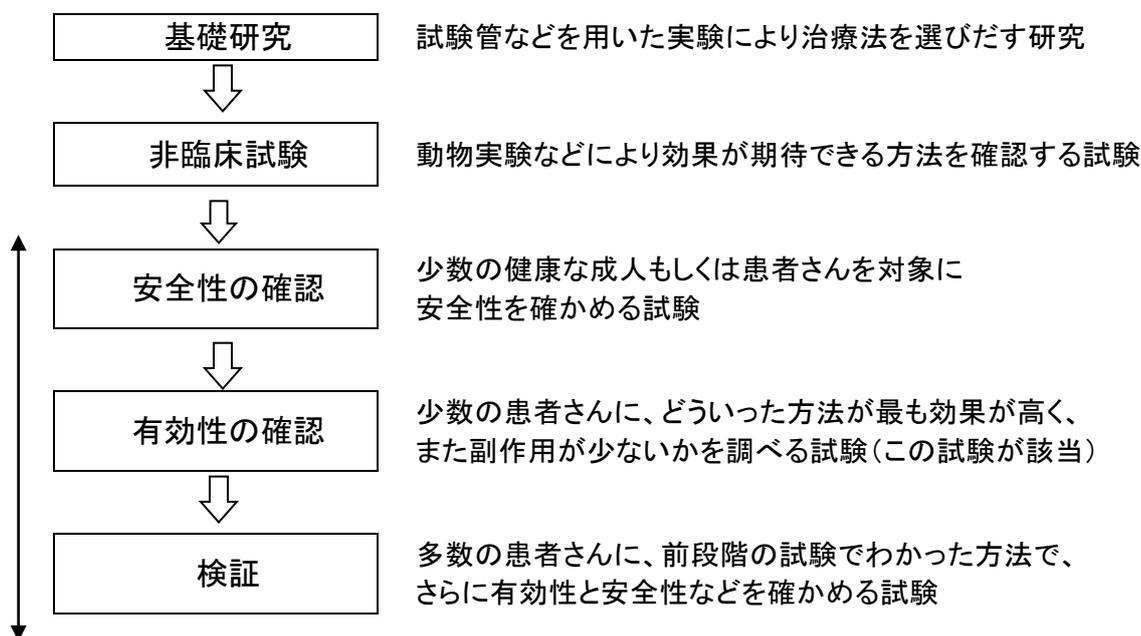
2. 臨床試験とは？

臨床試験とは、患者さんに参加していただいて治療法や検査法の効果や安全性を調べ、よりよい方法を確立する研究のことです。治療法・検査法が本当に人間の病気に有効か、安全かについては、患者さんに実際に使っていただいて調べる必要があり、医学の進歩のために必要不可欠なものです。現在私たちが使用している薬や手術などの治療法も、過去の患者さんのご協力があつて進歩し、確立されてきました。

臨床試験には、目的により大きく 2 つの種類があります。一つは製薬企業や大学などの研究機関が新しい薬の候補薬を作り、その安全性や有効性を確かめ、厚生労働省から「薬」として認めもらうために行う試験（治験）で、もう一つは市販後の薬を使って新たな治療法を開発する試験です。今回の試験は前者にあたる試験であり、過去の臨床試験により少数の健康な成人で安全性を確かめた試験薬を少数の患者さんに用い、その有効性を確認するために行うものです。

臨床試験には、次ページに示すようにいくつかの段階があります。この臨床試験は、日本ではまだ承認されていない薬の有効性を調べる段階で、「臨床研究法」という法律を守って行うことが求められています。

一般的な臨床試験の流れ



3. インスリノーマについて

神経内分泌腫瘍 (Neuroendocrine tumor: NET) は神経内分泌細胞に由来する腫瘍で、膵臓や消化管、肺に生じることが多いことが知られています。膵臓にできる NET の一部はホルモンを過剰に産生し、機能性膵 NET と呼ばれます。機能性膵 NET の約 6 割を占めるインスリノーマではインスリンというホルモンが過剰に産生され、インスリンの血糖低下作用により、冷汗、手のふるえ、動悸、意識消失など様々な症状が出現します。根治のためには外科手術による腫瘍の摘出が必要ですが、そのためには手術前に検査により腫瘍の部位を特定する必要があります。

しかし、インスリノーマの約 7 割では腫瘍が 2cm 未満と小さく、CT や MRI、超音波などの既存の画像検査でも腫瘍の部位の特定が困難な場合もあります。さらに、腫瘍が転移の有無により治療方針が変わる可能性もありますが、既存の検査では十分な結果が得られないことがあります。このような背景からインスリノーマの部位、転移の有無をより高い精度で調べる診断法が求められています。

4. 使用する試験薬について

この研究で用いる試験薬は、陽電子放出断層撮影(PET)用の診断薬として研究している試験薬であり、まだ承認されていない薬剤です。試験薬のもととなっている「エキセンジン-4 (エキセナタイド、商品名バイエッタ®)」は、既に2型糖尿病の治療薬として用いられているお薬ですが、PET検査用の診断薬として用いるため、エキセンジン-4 にごく微量の放射線を出すフッ素(¹⁸F)という「放射性同位元素」をつけて薬剤としています。

インスリノーマ患者さんの静脈内に注射された試験薬が腫瘍に集まり、PET 検査を行うことで腫瘍の部位が診断できるようになることを期待しています。

これまでの研究で健康な成人 6 名にご協力いただき重大な有害事象もなく、試験薬の安全性は確認されていますが、今回の試験でインスリノーマ患者さんにおける安全性も確認します。

5. 臨床試験の目的

この臨床試験は、インスリノーマの患者さんを対象に試験薬を投与し PET 検査を行うことで、腫瘍の部位を診断することができるかどうかを調べることを目的としています。試験薬の投与後、PET 検査の終了時まで観察し、その安全性を調べます。

6. 臨床試験の方法について

① 臨床試験への参加基準

＜参加できる方＞（以下の条件のすべてに当てはまる方）

- ・20 歳以上の方
- ・臨床的にインスリノーマと診断されている方
- ・本人から文書による同意が得られている方

<参加できない方>（以下の条件のどれか一つにでも当てはまる方）

- ・重度の腎機能障害または肝不全の方
- ・DPP-4 阻害薬または GLP-1 関連製剤を使用中であり、中止できない方
- ・アルコール不耐症の方
- ・妊婦・授乳婦の方
- ・関連機関(京都大学)に所属する方

なお、試験への参加に同意していただいた場合でも、参加できるかどうかは検査や診察の結果から医師が判断することとなりますので、試験に参加していただけない場合があることをご了承下さい。

② 臨床試験の方法

<登録前>

試験に同意いただきましたら、試験に参加していただけるかどうかを確認するための診察と血液検査、画像検査（超音波、CT、MRI、FDG-PET、超音波内視鏡のいずれか）を受けていただきます。事前の診療で必要な検査をすでに受けられている場合には、同意をいただく前の検査の結果の一部を代用させていただくことがあります。

検査や診察の結果、この研究への参加が適していることが確認できれば、この研究への登録が可能となります。

<試験薬投与日>

来院いただき、試験薬を投与します。

インスリノーマにおける有効性と安全性を確かめるため、試験薬を 1 回静脈内に注射した後、PET/CT 検査を実施します。スケジュール表に沿って、試験薬投与前から PET 検査の終了時まで、あらかじめ決められた検査や診察を受けていただくこととなります。なお、試験

薬の投与量は 37MBq(1.0mCi)を目安に必要なに応じて増減します。その際、試験薬に含まれるエキセナタイドの総量が 10 µg(臨床で 1 回に使われる最大量)以下になるようにします。

試験期間終了後も、医師の判断で来院していただくこともあります。また、医師が必要と判断した場合には、患者さんの健康状態に応じて追加の検査や診察を受けていただくこともあります。

<PET/CT 検査について>

試験薬の投与は、中病棟で行います。

- 1) 排尿していただいた後にミネラルウォーターを飲んでいただきます。撮影終了まで以降の飲食は控えていただきます。また、撮影終了まで指定したお部屋で過ごしていただきます。
- 2) 血糖低下の際にブドウ糖液の注射ができるように腕の静脈に点滴を開始します。
- 3) 鮮明な画像を得て正確に部位診断をするために、低線量 CT による撮影(頭頂～大腿部まで)を行った後、試験薬をゆっくりと静脈内に注射します。
- 4) 注射後、検査ベッドに仰向けに寝ていただいた状態で約 80 分をかけて、PET 撮影(頭頂～大腿部まで)を行います。
- 5) その後、再度低線量 CT による撮影を行った後、引き続き、約 20 分をかけて、2 回目の PET 撮影(頭頂～大腿部まで)を行います。この際、PET と CT は同じ機器で撮影可能ですので、撮影のたびに移動していただく必要はありません。撮影終了後、点滴も終了します。

<スケジュール表>

	同意	登録前	投与前	5,10,30,60 分後	2 時間後	終了時
		外来	外来			
文書同意	○					
問診		○				
身長・体重		○	○			
血圧・脈拍・ 体温		○	○	○	○	○
血糖			○	○	○	
血液検査*		○	○			
CT			○	(○(60 分後))	○	
PET			○(60 分後)		○	

* 血液検査・・・赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球数、白血球分画（好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球）、AST、ALT、LDH、総ビリルビン、アルブミン、アルカリフォスファターゼ、アミラーゼ、血清クレアチニン、BUN、Na、K、Cl、血漿グルコース、血中インスリン、血中Cペプチド、登録時のみ：HbA1c、抗インスリン抗体

7. 臨床試験への参加予定期間と参加予定人数

臨床試験全体の実施期間は JRCT 登録日から 2023 年 3 月 31 日までで、10 名の患者さんに参加していただく予定です。

この試験に参加された場合の各患者さんの予定参加期間は、登録前検査から PET 検査後の観察終了時までです。所要時間は 5-6 時間を予定しています。臨床試験はすべて外来施設で行います。

8. 臨床試験の予期される利益及び不利益

<予期される利益(効果)>

この試験を受けることでインスリノーマの腫瘍の部位、転移の有無についての情報が増え、治療計画を立てる上で有益となる可能性があります。また、直接の利益が得られない場合で

あっても、将来に対する貴重なデータとなります。

< 予期される不利益(副作用など) >

(1) PET/CT 検査

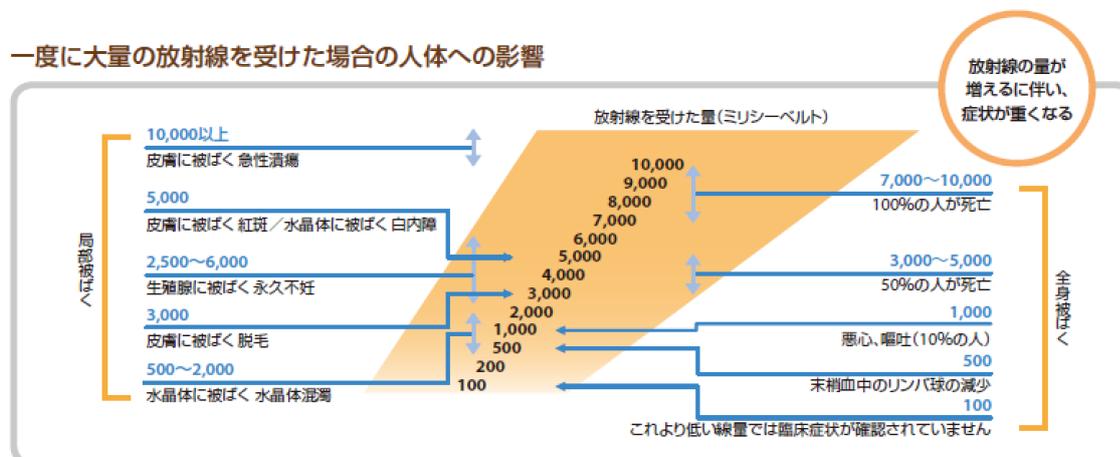
本検査による危険性は、放射線被ばくに関するものと、本試験薬に関するものが考えられます。

・放射線被ばくによるもの:

日常の診療行為で施行されている核医学検査であり、今回の検査のみで、健康状態に影響が及ぶことはないと考えられます。

具体的には、本試験での総被ばく量は 5-10 mSv であり通常の CT 検査と同等です。下の図にあります様に 100mSv 未満では人体への影響は確認されていません。

一度に大量の放射線を受けた場合の人体への影響



出典: (公財)放射線影響協会「放射線の影響がわかる本」

・本試験薬によるもの:

本試験薬は、Exendin4(バイエッタ: 糖尿病治療薬)を基に合成したものであるため、バイエッタでの報告と同様の不利益が生じる可能性が予測されます。バイエッタを使用した臨床試験においては、悪心 39%、低血糖症* 15%、下痢 11%、嘔吐 13%、頭痛 10%、いろいろ感 9%が生じるとされていますが、数時間以内に軽快することが報告されています。また、低血糖症に関しては、予めブドウ糖液の点滴ができるように準備をすることで、重篤な

ものは予防できると考えていますが、まれに重症低血糖症になる可能性もあります(とくに投与後 30 分までは特に注意が必要)ので、手の震え、動悸、冷や汗などを感じた場合には担当医にご相談ください。また、その他に、試験薬成分に対するアレルギー反応や、注射部位の腫れや痛み、肝障害などが起こる可能性がありますので、気になる症状がみられた場合には、最善の治療を行いますので、担当医師にご相談ください。

* 低血糖症とは血糖値 70mg/dL 未満に低下し、手の震え、動悸、冷汗などの症状が出現することをいいます。

(2) 診察について

診察では、直接的に身体に影響を及ぼす要素や、苦痛を伴う処置などはありません。

9. インスリノーマに対する他の検査法

現在、インスリノーマの腫瘍部位の診断のために、一般的に行われている検査には超音波、CT、MRI、超音波内視鏡、SASI テスト、オクトレオスキャン[®]があります。しかしながら、これらの検査は腫瘍を検出する精度が低い、体の負担が大きいなどの問題点があります。

これらの既存の検査と臨床試験を併用することは可能であり、この臨床試験を受けることで既存の検査を受ける機会を失うことはありません。

10. 臨床試験への参加について

臨床試験の説明を担当医師から聞いた上で、参加するかどうかを自由な意思で決めてください。また、参加を辞退することもできますし、同意文書に署名された後いつでも参加をとりやめることもできます。その場合にも不利益を受けることはなく、これまで通り、最善の治療をおこないます。臨床試験の参加を取りやめた場合でも、患者さんの健康状態を確認するために必要な検査を受けていただくことをお勧めします。また、試験の参加を途中で取りやめる場合も、同意をいただいた後の検査などの結果を使用させていただいております。それらを使用してほ

しくない場合は、その旨をお申し出下さい。

また、臨床試験の実施中に、患者さんの臨床試験継続の意思決定に関わるような新しい情報が得られたときには、すみやかにお知らせするとともに、臨床試験に継続して参加いただけるかどうかを確認させていただきます。

11. 臨床試験の中止について

次のような場合、患者さんに臨床試験継続の意思があったとしても、担当医師の判断で臨床試験への参加を途中で中止させていただくことがあります。その場合も、担当医師が最善の治療をおこないます。

- ・ 臨床試験の参加できる条件にあわないことがわかった時
- ・ 好ましくない症状などが発現し、試験を中止すべきと担当医師が判断した時
- ・ 試験薬の投与を規定投与量で行うことができない時
- ・ この試験全体が中止になった時

12. プライバシーの保護について

臨床試験の結果は、医学雑誌などに発表されることがありますが、その際に患者さんのお名前や住所などの個人情報明らかになることはありません。また、医療関係者は患者さんの秘密を守ることを法律により義務付けられていますし、当院のきまりに基づき個人情報保護法に沿って皆様の情報を取り扱いますので、プライバシーが外部に漏れることもありません。

臨床試験の内容を確認するために、臨床試験の関係者*がカルテなどを確認することがありますが、すべての関係者には守秘義務があり、患者さんのプライバシーは保護されます。同意文書に署名いただくことで、関係者がカルテ等の内容を確認することについても御承諾いただいたものとしてお取り扱いさせていただきます。

症例報告書などのデータは、少なくとも当該研究の論文等の発表後 10 年間保管します。保存期間を過ぎたデータ等については、匿名のまま廃棄します。

*試験の関係者：病院職員、研究者、試験が問題なく行われているかを確認する人(モニタリング担当者、監査担当者)、認定臨床研究審査委員会や厚生労働省の担当者など

13. 臨床試験の審査と試験資料の閲覧について

京都大学医学部附属病院で行われる全ての臨床研究法で定義された臨床研究は、研究に参加される患者さんの権利と安全を守るために、認定臨床研究審査委員会で承認され、その意見をもとに病院長の許可を受けています。

またこの臨床研究は、厚生労働省へ計画書を提出し実施します。

1) 認定臨床研究審査委員会の名称：京都大学臨床研究審査委員会

2) 当該審査に関する問合せ受付窓口：

京都大学医学部附属病院 倫理支援部

平日(月-金) 9:00-17:00 TEL:075-753-4680 FAX:075-753-4642

E-mail: ethcom@kuhp.kyoto-u.ac.jp

患者さんの希望により、他に参加していただいている患者さんの個人情報や試験の独創性の確保に支障がない範囲で、試験の計画や研究方法に関する資料を入手又は閲覧することができますので、希望の際には担当医師にお申し出ください。

14. 臨床試験の費用について

診療費は保険診療となり、自己負担分をお支払いいただきます。ただし、臨床試験期間中の費用のうち、試験薬の投与当日に行う試験薬の合成や PET/CT 撮像、点滴、血液検査や血糖測定に必要な費用は、原則として京都大学医学部附属病院で負担致します。試験薬の合成がうまくいかず、検査中止となることがあります。このような場合に交通費や宿泊費は補償できま

せん。

15. 健康被害が発生した場合

この研究は、これまでの研究に基づいて科学的に計画され慎重に行われますが、健康被害が生じた場合は、京都大学医学部附属病院において速やかに適切な医療を提供します。その際の医療費はご自身の健康保険を適用し、自己負担分をお支払いいただくこととなります。もしこの研究が原因で重大な健康被害が生じた場合には、補償が受けられます。ただし、事実と違う報告をしたり、あなた自身の重大な過失または故意によりその被害が発生した場合は、補償金が減額されたり受けられないことがあります。

ご不明な点がございましたら、「20.お問い合わせ先」の〈相談窓口〉までご相談ください。

16. 守っていただきたいこと

研究参加中は次の点を守っていただくようお願いいたします。

- 1) 研究参加中はスケジュール通りの来院をお願いします。ご都合が悪くなった場合は日程を調整しますので、なるべく早めにお知らせください。
- 2) スケジュールに規定されている診察や検査は、安全性や有効性を正しく評価するうえで重要です。担当医師の指示通りに、診察や検査にご協力ください。
- 3) 新たに薬を使い始める場合（かぜぐすりなど市販医薬品にも今回の試験薬と一緒に使うことが禁止されている薬があります）、服用中の薬を変更する場合、他の病院を受診される場合は、事前に担当医師にご相談ください。
- 4) 当院以外の病院に通院されている方は、この研究に参加されることをその病院にお知らせする必要がありますので、担当医師にお伝えください。

上記の内容を守っていただけない場合は、担当医師から研究の中止をお願いすることがあります。

17. 臨床試験終了後の結果の取り扱い

今回の臨床試験の結果は、試験終了後(中止の場合は、中止後)も一定の期間当院に保管されます。臨床試験の結果によって生まれる特許などの知的財産に関する権利は、京都大学のものとなります。

18. 臨床試験に関する研究組織

この試験は京都大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌・栄養内科が主体となって行います。

・実施医療機関: 京都大学医学部附属病院

<研究責任医師>

京都大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌・栄養内科 稲垣 暢也

電話 075-751-3560

<研究分担医師>

京都大学医学部附属病院 放射線診断科 中本 裕士

京都大学医学部附属病院 放射線診断科 佐賀 恒夫

京都大学大学院医学研究科 高度医用画像学講座 三宅 可奈江

京都大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科学 村上 隆亮

京都大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科学 許林 櫻華

京都大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科学 大谷 大輔

京都大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科学 榭 健太郎

19. 研究資金・利益相反

本試験は、運営交付金により実施されます。資金提供者の研究の企画、運営、解析、論文執筆への関与はありません。

また、利益相反については「京都大学利益相反ポリシー」「京都大学利益相反マネジメント規程」に従い、「京都大学臨床研究利益相反審査委員会」において適切に審査しています。

20. 臨床試験情報の公開

この臨床試験の内容は、臨床研究実施計画・研究概要公開システム(jRCT)に記録され、公開されています。また、この臨床試験の結果もこのシステムにおいて公表されます。掲載場所は以下の通りです。

<https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs051200156>

尚、結果が公表される場合においても、患者さんの個人情報を守られます。

21. 試料・情報の二次利用、他研究機関に提供する可能性

本研究で収集した試料・情報は、同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いる可能性があります。他の研究への二次利用および他研究機関へ提供する際は、新たな研究計画について倫理審査委員会で承認された後に行います。また、ホームページ上で、研究の目的を含む研究実施の情報を公開し、研究対象者が拒否できる機会を保障します。

試料・情報管理責任者： 糖尿病・内分泌・栄養内科学 教授 稲垣暢也

22. お問い合わせ先

この臨床試験について、心配なことや、わからないこと、何か異常を感じられた時は、いつでもご遠慮なく担当医師、もしくは相談窓口にご相談ください。

<研究事務局>

京都大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌・栄養内科

京都大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科学

TEL: 075-751-3560

E-mail: diabetes@kuhp.kyoto-u.ac.jp

藤本 裕之 京都大学 環境安全保健機構 放射性同位元素総合センター

村上 隆亮 京都大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科学

<相談窓口>

京都大学医学部附属病院 臨床研究相談窓口

電話 075-751-4748

e-mail: ctsodan@kuhp.kyoto-u.ac.jp