

研究実施計画書

認知症栄養補助食品摂取者の全般的機能の経時的検討

研究責任医師：吉田 光宏

目次

1.概要	4
2.適格基準	4
2.1.選択基準	4
2.2.除外基準	4
2.3.選定基準	4
2.4.予定人数	5
3.目標数と研究実施期間	5
4.研究方法	5
4.1.試験のアウトライン	5
4.2.試験食品の概要	5
4.3.試験方法	6
4.4.併用薬および併用療法	6
5.試験スケジュール	6
5.1.観察・検査・調査項目・実施期間	6
5.2.併用療法	7
5.3.有害事象	7
5.4.試験実施スケジュール	7
6.試験の中止基準	7
6.1.研究中止基準	8
7.有害事象の評価と報告	8
7.1.有害事象の定義	8
7.2.重篤な有害事象の定義	8
7.3.有害事象および重篤な有害事象の調査期間、頻度および方法	8
7.4.有害事象および重篤な有害事象の記録	8
7.5.研究終了後の有害事象および重篤な有害事象	8
7.6.重篤な有害事象および予測できない新たな事象が発現した場合	9
8.評価項目	9
8.1 主要評価項目（プライマリーエンドポイント）	9
8.2 副次的評価項目（セカンダリーエンドポイント）	9
9.統計的事項	9
9.1.有効性と安全性の解析	9
9.2.血中/尿中/脳脊髄液中フェルラ酸濃度およびその代謝産物濃度の解析	9
9.3.解析対象被験者の規定	9
10.症例報告書の記入と報告	10
11.倫理的配慮	10
13.1.インフォームド・コンセントのための手続き及び方法	10
13.2.起こりうる危険や不利益などのついて	11
13.3.健康被害が生じた場合の補償・賠償	11
13.4.個人情報の保護の方法	11
12.費用について	11
13.実施計画の変更について	11
14.記録の保存について	11
15.研究成果の帰属と結果の公表	11
16.研究組織	12
17.参考文献	12

1.概要

背景

高齢化社会の到来に伴い、アルツハイマー病 (AD) に代表される認知症の増加は社会的な問題となっている。近年植物性ポリフェノール的一种である Ferulic Acid (フェルラ酸) で試験管内及び AD モデル動物における抗アミロイド効果が証明され、また、フェルガード® (フェルラ酸にガーデンアンゼリカエキスを加えた食品) を用いたオープン試験でアルツハイマー病患者の認知障害進行抑制効果を認めたとの報告がなされ、認知症予防学会で推奨されている。また、神経線維 (軸索) のミエリンの障害が、脱髄疾患や一部の変性疾患で報告されており、これらの再生を促すことで認知機能の改善を図ろうとする栄養補助食品 M ガード® (ヘスペジン、ナリルチン、 α -GPC 含有食品) の投与で、アパシーが改善したとの報告がなされている。アパシーは、認知症で問題となる行動心理症状であり、薬剤への反応性も悪く、栄養補助食品でアパシーを減じることが判明すれば大きな社会的意義があると思われる。申請者はそのことを証明するべく、この度フェルガードとMガードのモニターに参加された患者に対し経過観察を行うものである。

目的

フェルガード®、M ガード®のモニター期間 (6 か月) の服用状況、臨床経過を評価する。

方法

北陸病院もの忘れ外来受診者のうちアパシースケールで 16 点以上の認知症高齢者で、フェルガード®、M ガード®の無料モニターに応募された各 20 名に対して、通常外来診療で行う経過観察 (全般的認知機能、一般採血、検尿など) を行う。

2.適格基準

「選択基準」に該当し、「除外基準」に抵触しない症例で、本研究参加に自発的に文書にて同意した症例とする。

2.1.選択基準

- (1).同意日の年齢が 75 歳以上 90 歳以下の外来患者で性別は問わない。
- (2) 認知症もしくは軽度認知障害と診断されている患者
- (3) やる気スコア 16 点以上の患者
- (4) 本人から文書による同意が得られる患者
- (5) 栄養補助食品投与開始前に本人及び家族の文書同意が得られるもの

2.2.除外基準

下記のいずれかの項目に該当する患者は対象から除外する。

- (1).栄養補助食品をモニター開始前 1 ヶ月以内に服用した患者
- (2).抗認知症薬 (アリセプト、レミニール、リバスタッチ、イクセロンパッチ、メマリー) を栄養補助食品投与開始前 3 ヶ月以内に服用した患者
- (3).重篤な心・肝・腎疾患を有している患者.
- (4).悪性腫瘍の治療中の患者
- (5).アルコール及び薬物乱用の既往歴のある患者
- (6).ポリフェノール類に薬物過敏症の既往のある患者
- (7).薬物及び食物アレルギーの既往のある患者
- (8).他の治験に参加中の患者
- (9).その他、研究責任医師または研究担当医師が不適当と認めた患者

2.3.選定方法

もの忘れ外来に訪れた認知症患者に担当医が研究への参加を呼び掛ける。

2.4. 予定人数

(1).モニターは各栄養補助食品につき 20 名募集されており、総勢 40 名の予定。

3. 目標数と研究実施期間

(1).実薬群：10 例

(2).プラセボ群：10 例

承認日～2023 年 3 月 31 日（症例登録は 2022 年 12 月 31 日まで）

4. 研究方法

本研究は、栄養補助食品モニターに参加することを自主的に希望された患者さんについて、6 か月間の状態を経過観察する観察研究である。

4.1. 試験のアウトライン

本研究は 24 週の投与期間(一次試験)と 24 週の全例フェルラ酸投与期間(二次試験)からなる。合計 9 回の来院時にフェルラ酸、ガーデンアンゼリカエキス混合食品の服用確認、及び採血、脳脊髄液検査、認知機能検査、その他の検査を実施する。来院は同意取得時(スクリーニング時)、0 週(試験開始時)、8 週、16 週、24 週後(一次試験終了時)、32 週、40 週、48 週後(二次試験終了時)を原則とする。スクリーニングの自覚症状の聞き取り及び認知機能検査から試験開始は原則として 2 週間以内とする。

	スクリー ニング	ベース ライン	投与後 0 週	4 週	12 週	24 週
来院	○	○	○	○	○	○
同意取得	○					
選択基準・除外基準	○		○			
併用薬	○		○	○	○	○
患者背景	○					
自覚症状	○		○	○	○	○
有害事象				○	○	○
服薬状況				○	○	○
診察	○		○	○	○	○
血液一般検査	○			○	○	○
頭部 CT	○					
認知機能検査	○				○	○

4.2. 試験食品の概要

4.2.1. 被験食品（フェルガード 100M[®]）

フェルラ酸（米ぬかから抽出したフェルラ酸の含有量(98.0%以上)を規格化したもの）とガーデンアンゼリカエキス（スペイン産セイヨウトウキ(ガーデンアンゼリカ)の根から抽出したエキスを規格化したもの）

- ・ 取扱い上の注意：室温保存
- ・ 試験食品は株式会社グロービアよりモニター参加者へ無償提供される。

4.2.2. 被験食品（Mガード[®]）

ヘスペジン（漢方薬の「陳皮」抽出成分）、ナリルチン（柑橘類「じゃばら」の皮を原料とした天然物）、 α -GPC

(グリセロホスコリン、大豆由来成分)

- ・ 取扱い上の注意：室温保存
- ・ 試験食品は株式会社グロービアよりモニター参加者へ無償提供される。

4.3. 試験方法

4.3.1. 投与群

- (1). フェルガード群 一日 4 粒：20 例
- (2). Mガード群 一日 4 粒：20 例

4.4. 併用薬および併用療法

4.4.1. 併用禁止薬および禁止療法

・ 本研究で処方される以外のフェルラ酸、あるいはポリフェノール類、ガーデンアンゼリカエキス類を含有する栄養補助食品などを併用しない。

4.4.2. 併用可能薬・可能療法

- (1). 研究担当医師により治療に必要と考えられる薬剤で、除外基準(1)に抵触しないもの。
- (2). 研究機関中を通じて併用薬の種類、栄養補助食品などの種類、用法・用量は原則として変更しないこととする。

5. 試験スケジュール

5.1. 観察・検査・調査項目・実施期間

5.1.1. 被験者背景（スクリーニング時）

研究開始前の被験者背景を記録する。

観察項目：患者略名、性別、生年月日、身長、体重、BMI、バイタルサイン(血圧・脈拍・体温)、入院・外来の別、罹病期間、アルツハイマー病の家族歴の有無、患者の嗜好(喫煙、飲酒など)、既往歴(高脂血症、高血圧、糖尿病、脳卒中、不眠症、うつ病、パーキンソン病、頭部外傷、甲状腺疾患などの有無、治療歴)、薬物療法、薬剤の長期使用(処方薬および植物製剤や健康食品を含む市販されている医薬品)、薬剤に対するアレルギーまたは特異反応の既往を含む。

5.1.2. 来院日

来院はスクリーニング時(3回)、0週、+4週、+12週、+24週を原則とする。来院のずれの許容範囲はそれぞれ週の来院日の±7日とする。認知機能のスクリーニング時から投与開始(0週)までは2週間以内とする。もし来院日が研究スケジュールと合致しない場合はできる限りスケジュールに近い来院日を設定しその理由を診療録に記録する。

5.1.3. フェルラ酸、ガーデンアンゼリカエキス混合食品摂取状況

フェルラ酸、ガーデンアンゼリカ混合食品は試験開始前(0週)に4週分を患者、家族に手渡しする。+12週、+24週、+36週に次回来院時までの分の追加で患者、家族に手渡しする。来院時毎回問診を行い、フェルラ酸、ガーデンアンゼリカエキス混合食品の服用状況を確認する。

5.1.4. 認知機能検査

スクリーニング時(試験開始前2週間以内)、12週、24週の来院時にやる気スコア、MMSE、HDS-R、ADAS、NPI、IADLの項目について主治医または臨床心理士が評価を行う。CDRはスクリーニング時(投与開始前2週間以内)、投与開始後24週、48週の来院時に主治医または臨床心理士が評価を行う。

5.1.5. 胸部レントゲン、心電図検査

スクリーニング時、および24週の来院時に胸部レントゲンおよび12誘導心電図検査を行う。

5.1.6.血液・尿検査（一般臨床検査）

・一般臨床検査（スクリーニング時、12週、24週）

研究の血液学的検査、血液生化学的検査を保険診療の範囲内にて測定する。検査結果については臨床意義のある異常変動か否かの判定とその理由および栄養補助食品との因果関係の判定とその理由を記載する。

測定項目：

①血液学的検査：白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数

②血液生化学的検査：総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、Na、K、Ca、クレアチニン、尿酸、LDL コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセルド、血糖

③尿検査：糖、蛋白、潜血

5.2.併用療法

研究開始前より研究終了時まで被験者が受けたフェルラ酸、ガーデンアンゼリカエキス混合食品以外の治療を記録する。

観察項目：併用された治療・薬剤・栄養補助食品。併用時期、併用理由

5.3.有害事象

試験実施期間中はすべての有害事象（自覚症状や検査値異常など）について内容・発現時期・消失時期・程度・処置・転帰・重篤性評価を記録し、栄養補助食品との関連性をカルテ、症例報告書（CRF）に記載する。必要に応じて追跡調査を行う。

5.4.試験実施スケジュール

	スクリーニング	ベースライン	投与後 0 週	+4	+12	+24
内服量			4 カプセル			
来院	○	○	○		○	○
同意取得	○					
選択基準・除外基準	○					
併用薬	○		○		○	○
患者背景	○					
自覚症状	○		○	○	○	○
有害事象				○	○	○
食事状況				○	○	○
身長・体重	○		○		○	○
バイタルサイン	○		○	○	○	○
診察	○		○	○	○	○
血液一般検査	○				○	○
胸部レントゲン・心電図	○					
MMSE	○				○	○
HDS-R	○				○	○
CDR、IADL	○					○
ADAS、NPI		○				○
やる気スコア		○			○	○

6.試験の中止基準

6.1 研究中止基準

研究期間中に下記の事例が発生した場合は投与を中止する。

- (1).重篤な有害事象の発現
- (2).過度の血液、尿一般検査値の変動
- (3).同意の撤回
- (4).著しい来院不規則および来院せず
- (5).その他研究責任医師による中止の判断

7.有害事象の評価と報告

7.1.有害事象の定義

有害事象とは、患者もしくは栄養補助食品が摂取された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとをいい、栄養補助食品との因果関係は問わないものである。

注意：被験者の予測される以上の重度の状態である場合をのぞき、以下の疾患に関連する事象は評価項目として記録し、有害事象とはみなさない。

- ・認知症（認知機能、精神症状）の悪化

7.2.重篤な有害事象の定義

重篤な有害症状とは、試験錠剤が摂取された（摂取された量にかかわらず）際に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとのうち、以下のものをいう。

- a).死亡
- b).死亡につながるおそれのある症例
- c).入院または入院期間の延長が必要なもの

研究開始時から悪化していない既存の状態に対する処置のための入院は、有害事象とはみなさない。

- d).障害／機能不全に陥る症例

7.3.有害事象および重篤な有害事象の調査期間、頻度および方法

研究期間中の各来院時には、担当医師または指名された者が被験者に有害事象に関する質問を行う。被験者の原資料には、同意文書に署名がなされた時から研究終了まで、有害事象および重篤な有害事象が記録される。

各来院時には、被験者に問題を自発的に報告する機会を与えてから、担当医師が以下の標準的な質問をおこなう、有害事象に関する調査をおこなう。

- 1.「前回の来院以降、なにか医学的な問題はなかったか？」
- 2.「前回の来院以降、本研究で服用している薬剤以外に新たな薬剤を服用しなかったか？」

7.4.有害事象および重篤な有害事象の記録

担当医師は、有害事象／重篤な有害事象発現時に、当該事象に関連するすべての記録（例：病院での経過記録、臨床検査記録、診断報告書）を評価する責任を負う。担当医師は有害事象／重篤な有害事象に関する情報を症例報告書に記録する。担当医師は、徴候、症状／ほかの臨床上的情報に基づいて、その事象の診断名を特定するよう努める。この場合、個々の徴候／症状ではなく、診断名を有害事象／重篤な有害事象として記録する。

7.5.研究終了後の有害事象および重篤な有害事象

研究終了後の有害事象／重篤な有害事象とは、本研究の実施計画書「7.3.有害事象および重篤な有害事象の調査期間、頻度および方法」に定義された有害事象／重篤な有害事象の調査期間外に発現する事象の事である。担当医師は、研究終了後、被験者から有害事象または重篤な有害事象を積極的に収集する義務を負わない。ただし、被験者の研究終了後、死亡を含む重篤な有害事象を知り、試験食品と合理的な関連があるとみなされた場合は、

担当医師はただちにこれを研究事務局に報告する。

7.6.重篤な有害事象および予測できない新たな事象が発現した場合

試験責任医師または分担医師は適切な処置を行うとともに病院長・臨床研究審査委員会に速やかに報告する。

8.評価項目

8.1.主要評価項目（プライマリーエンドポイント）

主要評価項目として以下を含む安全性および忍容性を評価する。

- ・有害事象発現頻度：投与終了後までの有害事象発現頻度を集計する。
- ・身体所見、神経学的所見、バイタルサイン、臨床検査および認知機能検査（やる気スコア、MMSE、HDS-R、）
- ・フェルガード 100M、M ガード、24 週間経口摂取の完遂率を算定する。

8.2 副次的評価項目（セカンダリーエンドポイント）

副次的評価項目として認知機能検査（CDR、ADAS、IADL、NPI）を行い摂取前との検査結果の変動から、以下の段階で改善度評価をおこなう。

1:著明改善、2:改善、3:不変、4:軽度悪化、5:悪化、6:判定不能

9.統計的事項

9.1.有効性と安全性の解析

9.1.1.主要評価項目

9.1.1.1.忍容性

フェルガード 100M、M ガードの経口摂取の忍容性であり、完遂率 80%を目標とする。本登録された被験者数を分母とし、研究終了時に内服を継続していた被験者の数を分子とする。

9.1.1.2.有害事象

有害事象は有害事象共通用語基準をもちいてコード化する。事象の頻度、被験者の頻度、および各有害事象を報告した被験者の割合は全有害事象および錠剤に関連する有害事象について個別に摂取群毎にまとめる。少なくとも 1 件の有害事象、少なくとも 1 件のフェルガード 100M、M ガードに関連する有害事象、少なくとも 1 件の重篤な有害事象、および少なくとも 1 件の脱落を引き起こす有害事象を報告した被験者の割合を摂取群毎に算出する。Fisher の直接確率法を用いて、この一連の各有害事象についての摂取群間の比較をおこなう。

9.1.1.3.血液学的検査および生化学的検査

統計解析の際、無作為に割り付けた摂取を開始する直前の臨床検査値をベースライン値として使用する。ベースラインと最終臨床検査評価の臨床検査値の差を臨床検査毎に算出し、摂取群毎にまとめる。

9.1.2.副次的評価項目

副次的評価項目として認知機能検査（CDR、ADAS、IADL、NPI）を行い、その摂取前との検査結果の変動から、以下の段階で改善度評価をおこなう。

1:著明改善、2:改善、3:不変、4:軽度悪化、5:悪化、6:判定不能、摂取群毎に Wilcoxon の順位和検定を用いて比較する。

9.2.解析対象被験者の規定

有効性および安全性の統計解析に使用する主要な被験者集団は、試験錠剤群に無作為に割り付けられ、試験錠剤を少なくとも1回服用した被験者から構成されるFAS(full analysis set)集団とする。PPS集団(per protocol set)集団はFAS集団から重大な研究計画実施計画書違反があった患者を除いた被験者から構成される。重大な研究実施計画書違反には、選択除外基準からの逸脱、累積摂取遵守率<75%、間違った試験錠剤の服用が含まれる。FAS集団の被験者の20%以上が重大な研究実施計画書違反をひとつまたは複数経験していた場合には、PPS集団を用いて主要な有効性の解析をおこなう。

10.症例報告書の記入と報告

下記の事項を記載する。

1.作成・修正・追記の方法

- ・黒色のボールペンで記入する。
- ・症例報告書の記入内容を変更または修正する場合には×または二重線にて修正する。変更または修正（追記、削除も含む）箇所には年月日を記入し研究責任医師（分担医師）が捺印または署名する。
- ・観察・検査項目に規定する項目の観察・検査項目結果は診療録に記載すること。本研究で定める症例報告書にそれらの結果を転記すること。

2.中止もしくは逸脱被験者の取り扱い

- ・中止もしくは逸脱被験者においても可能な限り追跡調査を行い症例報告書に記載する。

11.倫理的配慮

本研究の実施にあたってはGCP、ヘルシンキ宣言、臨床研究に関する倫理指針に準拠する。

11.1.インフォームド・コンセントのための手続き及び方法

被験者には検査前に研究計画を説明し、インフォームド・コンセントを得て、別紙の説明書および同意書に署名してもらう。認知症などにより被験者本人の理解が困難と判断される場合、あるいは障害によって署名が不可能とされる時は、代諾者の同意も取得する。代諾者は原則として配偶者または血縁者とし、同意書に続柄を明記する。

11.1.1.説明書

下記項目を同意説明文中に記載し、臨床研究の概要がつかめるものとする。

- ①. 臨床研究は治療以外に研究がともなうこと。
- ②. 臨床研究の目的。
- ③. 臨床研究の方法。
- ④. 被験者の臨床研究への参加予定期間。
- ⑤. 臨床研究に参加する予定の被験者数。
- ⑥. 予期される臨床上の利益および危険性または不便。
- ⑦. 当該疾患に対する他の治療方法の有無およびその治療方法に関して予期される重要な利益および危険性。
- ⑧. 臨床研究への参加は被験者の自由意思によるもので、臨床研究への参加を随時拒否、撤回できること。また、これによって被験者が不利な扱いを受けないこと。
- ⑨. 臨床研究への参加を中止させる場合の条件または理由。
- ⑩. 臨床研究の結果が公表される場合であっても被験者の秘密は保全されること。
- ⑪. 臨床研究に参加した場合の費用と健康被害を受けた場合の治療および補償。
- ⑫. 他の薬剤に関する事項。
- ⑬. 臨床研究責任医師の氏名・職名・連絡先。
- ⑭. 被験者が守るべき事項。
- ⑮. 当該臨床研究に関する照会連絡先。(16. 研究組織参照)

11.1.2.同意書

説明書の内容を理解し、神経疾患に関する臨床研究に参加することについての同意の有無を確認できるものとする。必ず文書にて取得する。

11.2. 起こりうる危険や不利益などのついて

フェルガード 100M、M ガードの作用により、非常に過敏な体質の場合若干興奮を強める可能性がある。また消化器症状を呈する場合もあり、その場合担当医師と相談し状況によっては服用を中止する。

11.3. 健康被害が生じた場合の補償・賠償

・本研究に起因して、症例に何らかの健康被害が発生した場合は、医療機関は治療その他必要な措置を講ずるものとし、治療に要した医療費の内健康保険等から給付を除く症例の自己負担額は各症例が負担する。

11.4. 個人情報の保護の方法

11.4.1. 資料等の保存方法

個人情報や検査で得られたデータは、個人情報分担管理者のもと連結可能匿名化しパスワードが必要な USB メモリに入れてパスワードは個人情報管理者のみが知っている。文書等は施錠できる研究室の金庫に保管し、その鍵は個人情報管理者が管理する。学会などで研究結果を公表する際には個人が特定できないように配慮し匿名性を守る。

個人情報分担管理者：小竹泰子（北陸病院神経内科医長）

11.4.2. 研究終了後の資料等の取り扱い

研究上用いた個人情報（電子媒体によるものを含む）等は、以後研究に支障のないものについては裁断等の復元不可能な方法により適切に処理する。

12. 費用について

この試験に対する、特定の企業からの資金提供はない。北陸病院臨床研究部の研究費あるいは本研究のために確保する研究費を用いて実施する。

試験食品（フェルガード 100M、M ガード）については株式会社グロービアより無償提供をうける。

13. 実施計画の変更について

研究中に本実施計画を変更する場合は、医学倫理委員会に申告、承認を得たのちに計画を変更する。

14. 記録の保存について

①保存すべき資料は診療録、症例報告書（CRF）である。

②保存期間および保存場所、保存責任者

保存期間は 5 年間、保存場所は北陸病院臨床研究部、保存責任者は研究責任医師とする。

15. 研究成果の帰属と結果の公表

研究成果から生じる知的財産権は独立行政法人国立病院機構 北陸病院に帰属する。解析を行い学会発表および学術雑誌に掲載する。ただし、個人の特定が可能となるような属性については秘匿措置を講ずる。

16.研究組織

研究責任者および分担者

研究責任者

独立行政法人国立病院機構 北陸病院 副院長 吉田光宏
〒939-1893 富山県南砺市信末 5963、TEL 0763-62-1340

17.参考文献

- 1). 中村重信ら、他.: Ferulic acid と garden angelica 根抽出物製剤 ANM176TM がアルツハイマー病患者の認知機能に及ぼす影響. Geriat Med. 46:1511-1519, 2008.
- 2). Ono K, et al.: Ferulic acid destabilizes performed b-amyloid fibril in vitro. Biochem Biophys Res Commun. 336:444-449, 2005.
- 3). Graf E: Antioxidant potential of ferulic acid. Free Rad Biol Med. 13:435-448, 1992.