Ver.2.2. 2024 年 1 月 31 日

研究計画書

「糖化ヘスペリジンの原発性胆汁性胆管炎患者に対する有効性と安全性についての研究」

Benefit of glucosyl Hesperidin in patients with primary biliary cholangitis: a multicenter, open-label, randomized control study

(略称：BIG STEP)

研究代表医師：奈良県立医科大学附属病院 消化器・代謝内科
助教 藤永 幸久

研究事務局：奈良県立医科大学附属病院 消化器・代謝内科
助教 北川 洸
〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840
電話：0744-22-3051（内線 3415）
FAX：0744-24-7122
E-mail：kitagawa@naramed-u.ac.jp

Ver.1.0. (2021.11.24 作成)
Ver.1.1. (2022.2.21 作成)
Ver.2.0. (2022.4.1 作成)
Ver.2.1. (2023.4.1 作成)
Ver.2.2. (2024.1.31 作成)

略語の定義

略語	本来の表記（英語）	日本語
ADL	Activities of Daily Living	日常生活動作
AE	Adverse Event	有害事象
AIH	AutoImmune Hepatitis	自己免疫性肝炎
AILD	AutoImmune Liver Disease	自己免疫性肝疾患
ALD	Alcoholic Liver Disease	アルコール性肝炎
CK	Creatine Kinase	クレアチニンキナーゼ
CPK	Creatine PhosphoKinase	クレアチニンホスフォキナーゼ
CYP2C9	CYtochrome P450 family 2 subfamily C member 9	シトクローム 2C9
ECOG	Eastern cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate	推定糸球体濾過値
GPx	Glutathione Peroxidase	グルタチオンペルオキシダーゼ
ICF	Informed Consent Form	同意説明文書
IL-1β	InterLeukin-1β	インターロイキン-1β
IL-6	InterLeukin-6	インターロイキン-6
JAS	Japanese Agricultural Standards	日本農林規格
jRCT	japan Registry of Clinical Trials	臨床研究実施計画・研究概要公開システム
NASH	Non-Alcoholic SteatoHeaptitis	非アルコール性脂肪性肝炎
NF-κB	Nuclear Factor-κB	核内因子-κB
Nrf2 / Keap1	NF-E2-related factor 2 / Kelch-like ECH-associated protein 1	NF-E2-関連因子 2 ／ ケルヒ様 ECH 関連蛋白 1
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PBC	Primary Biliary Cholangitis	原発性胆汁性胆管炎
PMDA	Pharmaceuticals and Meical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PPAR-γ	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-γ	ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体-γ
PS	Performance Status	パーフォーマンスステータス
SAE	Serious Adverse Event	重篤な有害事象
SOD	SuperOxide Dismutase	スーパーオキシドジスムターゼ
TNFα	Tumor Necrosis Factor α	腫瘍壊死因子 α
UDCA	UrsoDeoxyCholic Acid	ウルソデオキシコール酸
γ-GTP	γ-Glutamyl TransPeptidase	γ−グルタミルトランスペプチダーゼ

目次

1.臨床研究の実施体制に関する事項 1
1.1. 研究代表医師 1
1.2. 実施医療機関及び研究責任医師 1
1.3. 研究分担医師 1
1.4. 研究事務局及び調整管理実務担当者 1
1.5. 統計解析責任者 1
1.6. データセンター並びにデータマネジメント責任者 1
1.7. 割り付け責任者 2
1.8. 研究・開発計画支援担当者 2
1.9. 研究を総括する者 2
1.10. モニタリング責任者 2
1.11. 効果安全性評価委員会委員 2
1.12. 試験薬提供者 2
1.13. 業務委託先 3
2. 臨床研究の背景に関する事項 3
2.1. 背景 3
2.2. 医薬品等の概要 4
3. 臨床研究の目的に関する事項 6
4. 臨床研究の内容に関する事項 6
4.1. 試験のフェーズ 9
4.2. 実施予定被験者数 9
4.3. 研究デザイン 9
5. 臨床研究の対象者の選択及び除外並びに臨床研究の中止に関する基準 10
5.1. 対象者の選択基準 10
5.2. 対象者の除外基準 10
5.3. 対象者の中止基準 11
5.4. 臨床研究の中止規定又は中止基準 12
6. 臨床研究の対象者に対する治療に関する事項 12

6.1. 症例登録の手順 12
6.2. 割付け方法と割付調整因子 12
6.3. プロトコール治療 12
6.4. 用量・スケジュール変更基準 13
6.5. 併用治療・支持療法 13
6.6. 後治療 13
6.7. 観察・検査項目及び報告すべき治療情報 13
6.8. 観察・検査・報告スケジュール 15
7. 有効性の評価に関する事項 15
7.1. 主要エンドポイント 15
7.2. 副次エンドポイント 15
7.3. 探索的エンドポイント 15
8. 安全性の評価に関する事項 16
8.1. 安全性評価指標 16
8.2. 疾病等の評価 16
8.3. 疾病等の報告 17
8.4. 重篤な疾病等(SAE)発生時の対応 17
8.5. 厚生労働大臣等への報告が必要な疾病等と報告 18
9. 統計的な解析に関する事項 19
9.1. 目標症例数の設定根拠 19
9.2. 解析対象集団 19
9.3. 有意水準 19
9.4. データの取扱い手順 19
9.5. 解析項目及び方法ならびに実施時期 19
9.6. 中間解析 20
9.7. 統計解析計画の変更手順 20
10. 原資料等の閲覧に関する事項 21
10.1. 原資料の範囲 21
10.2. 原資料の直接閲覧の保証 21

11. 品質管理及び品質保証に関する事項 21
11.1. モニタリング 21
11.2. 監査 21
11.3. 効果安全性評価委員会 21
12. 倫理的な配慮に関する事項 22
12.1. 遵守すべき諸規則 22
12.2. 個人情報の取扱い 22
12.3. 対象者に生じる利益及び負担並びに予想されるリスクを最小化する対策 22
13. 記録（データを含む。）の取扱い及び保存に関する事項 22
13.1. 資料の取扱い及び保管 22
13.2. 試料等の保存及び他の機関等の試料等の利用等 22
13.3. 症例報告書の様式と提出期限 23
13.4. 症例報告書の記入方法 23
13.5. 症例報告書の送付方法 23
14. 臨床研究の実施に係る金銭の支払及び補償に関する事項 23
14.1. 資金源及び財政所の関係（利益相反に関する事項） 23
14.2. 研究に関する費用 24
14.3. 健康被害に対する補償 24
15. 臨床研究に関する情報の公表に関する事項 25
16. 臨床研究の実施期間 25
17. 臨床研究の対象者に対する説明及びその同意に関する事項 25
17.1. 説明文書・同意書（様式）の作成と改訂 25
17.2. インフォームド・コンセント 25
17.3. 説明及び同意が不要な場合 25
18. その他、臨床研究の適正な実施のために必要な事項 26
18.1. 実施医療機関の管理者への報告内容及び方法 26
18.1.1. 研究者等からの報告 26
18.1.2. 研究責任医師からの報告 26
18.2. 研究計画書の逸脱・変更・改訂 27

18.2.1. 研究計画書の逸脱又は変更 27
18.2.2. 研究計画書の改訂 27
18.3. 相談窓口 27
18.4. 文献 27

1.臨床研究の実施体制に関する事項

1.1. 研究代表医師

奈良県立医科大学附属病院 消化器・代謝内科 助教 藤永 幸久

〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840 電話 0744-22-3051（内線 3415）

1.2. 実施医療機関及び研究責任医師

奈良県立医科大学附属病院 消化器・代謝内科 助教 藤永 幸久

〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840 電話 0744-22-3051（内線 3415）

E-mail: fujinaga@naramed-u.ac.jp

奈良県総合医療センター 消化器内科 部長 守屋 圭

〒630-8581 奈良市七条西町 2 丁目 897-5 電話 0742-46-6001

1.3. 研究分担医師

研究分担医師: 分担者リスト（臨床研究法 書式1）に記載の通り

1.4. 研究事務局及び調整管理実務担当者

研究実務に関するお問い合わせ

奈良県立医科大学 消化器内科医局

奈良県立医科大学附属病院 消化器・代謝内科 助教 北川 洸

〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840

電話 0744-22-3051（内線 3415）

FAX: 0744-24-7122

E-mail: kitagawa@naramed-u.ac.jp

1.5. 統計解析責任者

奈良県立医科大学附属病院 消化器・代謝内科（肝疾患支援センター）准教授 赤羽 たけみ

〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840

電話 0744-22-3051（内線 3415）

FAX: 0744-24-7122

1.6. データセンター並びにデータマネジメント責任者

データセンター:奈良県立医科大学 消化器内科医局

奈良県立医科大学附属病院 消化器・代謝内科 講師 浪崎 正

奈良県立医科大学附属病院 消化器・代謝内科 講師 鍛治 孝祐
〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840 電話 0744-22-3051（内線 3415）
データマネジメント責任者：奈良県立医科大学附属病院 消化器・代謝内科 講師 浪崎 正
〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840
電話 0744-22-3051（内線 3415）
FAX： 0744-24-7122

1.7. 割り付け責任者

奈良県立医科大学附属病院 臨床研究センター 助教 小津 有輝
〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840 電話 0744-22-3051

1.8. 研究・開発計画支援担当者

奈良県立医科大学附属病院 臨床研究センター 講師 浅田 潔
〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840 電話 0744-22-3051

1.9. 研究を総括する者

奈良県立医科大学附属病院 消化器・代謝内科 教授 吉治 仁志
〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840
電話 0744-22-3051（内線 3415）
FAX： 0744-24-7122

1.10. モニタリング責任者

奈良県立医科大学附属病院 中央臨床検査部 病院教授 山崎 正晴
〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840
電話 0744-22-3051（内線 4230）

1.11. 効果安全性評価委員会委員

奈良県立医科大学附属病院 呼吸器内科 准教授 本津 茂人
奈良県立医科大学附属病院 腎臓内科 講師 鮫島 謙一
奈良県立医科大学附属病院 消化器・総合外科 講師 赤堀 宇広
〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840 電話 0744-22-3051

1.12. 試験薬提供者

株式会社 林原 岡山県岡山市北区下石井 1-1-3

1.13. 業務委託先

依頼先　自然免疫応用技研株式会社

連絡先　和研薬株式会社　阪奈営業所　大阪市住吉区長居 4 丁目 6-30

NAGAI　Compact office　04 号　高島　弘基

06-6699-2500, 080-2478-1362

依頼項目　Nrf2 および HO-1 の血清中における蛋白発現量測定

依頼費用　必要な ELISA キットの本体価格および ELISA 測定実施手技料（10-15 万円/キット）

予定納期　正式依頼申し込み後、約 6 週間

2. 臨床研究の背景に関する事項

2.1. 背景

【研究の学術的背景】

国内には多数の慢性肝疾患患者（慢性肝炎 900 万人、肝硬変患者 40 万人）が存在する。肝硬変を成因別にみると非ウイルス性の割合が増加し（**図 1**）、患者実数でも、自己免疫性肝疾患（AutoImmune Liver Disease：AILD）である自己免疫性肝炎（Autoimmune Hepatitis：AIH）や原発性胆汁性胆管炎(Primary Biliary Cholangitis：PBC)の患者数は、いずれもこの 10 年で 3 倍に増加している**[1]**。この背景には、ウイルス性肝炎に対する治療法が著しく進歩した一方で、AIH や PBC に関する十分な病態解明が依然としてなされておらず、根治的治療も確立されていないことが挙げられる。そのような状況において、C 型慢性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎（Non-Alcoholic SteatoHeaptitis：NASH）、アルコール性肝炎（Alcoholic Liver Disease：ALD）等では、肝細胞における『酸化ストレス』が肝線維化や肝発癌に関与するとの報告が増加し、肝障害をきたす原因に関係なく、広く慢性肝疾患において、その病態形成に『酸化ストレス』の存在が深く関与すると考えられた。さらに、PBC 患者においても、Nrf2／Keap1 経路を介した抗酸化作用を障害するメカニズムの存在が報告された（**図 2**、**[2]**）。

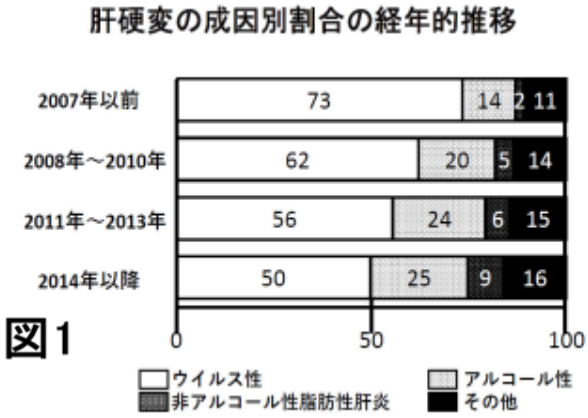


図 1

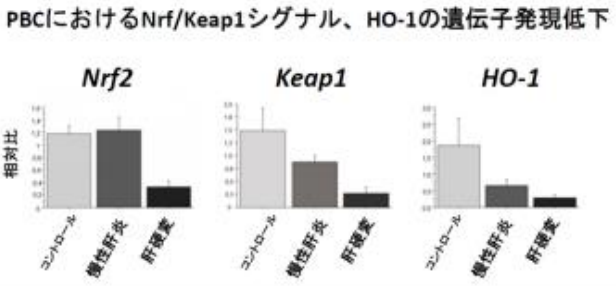


図 2

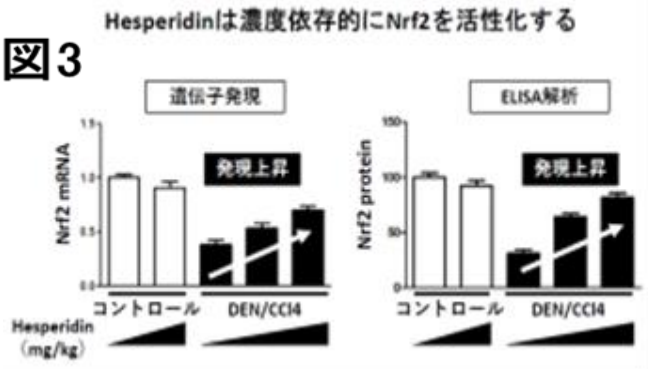
しかし、Nrf2／Keap1 経路の賦活化が PBC の病態を改善するか否かに関しては、その基本治療薬であるウルソデオキシコール酸（Ursodeoxycholic Acid：UDCA）の薬理機序に関する知見（後述）以外に報告はない。

そこで、酸化ストレスを介する糖化 Hesperidin（ヘスペリジン）の PBC 治療薬としての可能性を検討する本研究を発案した。

【本研究に関連する国内・国外の研究動向及び位置づけ】

ウルソデオキシコール酸（UDCA）は、従来から PBC の基本治療薬として世界中で広く用いられ、肝 Nrf2 活性化を促進して酸化ストレスを減弱させることも報告されている**[3]**。しかしながら、その薬効発現には腸肝循環の担保が必要であるため病初期に比べ、胆汁うっ滞が進行した病態では大きく減弱する**[4]**。PBC では酸化ストレスが病期進行の独立予測因子であり**[5]**、抗酸化作用を有するビタミン A、ビタミン C、ビタミン E のレベルも有意に低いという報告**[6]**を鑑みると、効率的で安定した Nrf2 賦活化が PBC の病態改善に繋がることが容易に想起された。

フラボノイド、カロテノイド、ビタミン C、ビタミン E など各種多様な成分が抗酸化剤として知られているが、その中でもポリフェノール類に分類される糖化ヘスペリジンは、高い安定性を示し、後述するようにみかん缶詰の白濁防止剤として経口摂取の安全性が日本農林規格（JAS）で既に認証済であり、実社会においても幅広く使用されている。また、かつてはビタミン P としても知られ、Nrf2 活性化作用を有することが既に明らかにされている**[7]**。本邦では、関節リウマチ患者が糖化ヘスペリジンを 12 週間連日 3000mg 経口摂取した場合に、その血中濃度は用量依存的に増加して関節炎症状も改善がみられたことや観察期間中において有害事象は生じなかったことが報告されている**[8]**。ラットを用いた基礎研究では、経口投与により濃度依存的な肝臓での Nrf2 活性化が確認されており（**図 3**）、慢性関節炎モデルラットでは糖化ヘスペリジン投与により炎症指標が改善したとの報告がある**[9]**。



糖化ヘスペリジン以外にも、ブロッコリースプラウトに含まれる Sulforaphane（スルフォラファン）、スパイスの一種として汎用されている Curcumin（クルクミン）、ビールの苦味成分である Isohumulone（イソフムロン）の他、各種研究用試薬など複数の成分にも Nrf2 活性化作用があるが、生体への長期継続使用を想定した場合、柑橘類に含まれる自然由来の水溶性成分であり、みかん缶詰の白濁防止剤として実社会でもその摂取安全性が日本農林規格（JAS）の認証済である糖化ヘスペリジンは最適な候補であり、本薬が PBC の新規治療薬になれば、数多くの炎症性疾患の患者に大きな福音となることは想像に難くないと考えられる。

2.2. 医薬品等の概要

糖化ヘスペリジンは、抗酸化剤の中でも成分安定性が高く、十分な効果発現が期待できる水溶性ポリフェノールの一種で、みかん缶詰の白濁防止剤として経口摂取の安全性が JAS で認証済である。その代謝は、小腸 α-glucosidase（アルファ グルコシダーゼ）および腸内細菌 β-glucosidase (ベータグルコシダーゼ) によってグルコースと糖化ヘスペリジンに分解されて吸収され、糖化ヘスペリジンは肝臓でグルクロン酸・硫酸抱合を受けて循環血中に移行し、最終的には肝臓で CypP450 2C9 により代謝される**[10]**。ヒトが摂取した場合、血中濃度は用量依存的に増加し、3000mg 摂取時の血中濃度は約 12μM と報告されている**[8]**。ラットを用いた基礎研究では、経口投与により濃度依存的な肝臓での Nrf2 活性化が確認されており（**図 3**）、慢性関節炎モデルラットでは糖化ヘスペリジン投与により炎症指標が改善したとの報告がある**[9]**。

特定臨床研究に用いる医薬品等の概要

医薬品、医療機器、再生医療等製品の別	■医薬品	□医療機器	□再生医療等製品

医薬品医療機器等法における 未承認、適応外、承認内の別			■未承認	□適応外	□承認内
一般名称等	医薬品	一般名称（国内外で未承認の場合は開発コードを記載）	糖化ヘスペリジン		
		販売名（海外製品の場合は国名も記載）	へすぺり美人（スマート生活応援サプリ）		
		承認番号	非該当		
		投与経路、用法・用量及び投与期間	1 日 1 回 500mg あるいは 1000mg を朝食後（あるいは夕食後）に連日経口服用。投与期間は 6 ヶ月間とする。		
	医療機器	類別	非該当		
		一般的名称	非該当		
		承認・認証・届出番号	非該当		
	再生医療等製品	類別	非該当		
		一般的名称	非該当		
		承認番号	非該当		
対象集団（年齢層、性別、疾患等）			原発性胆汁性胆管炎を有する成人患者（性別不問）		
当該医薬品等の有効性及び安全性に関して、非臨床試験、他の臨床研究等から得られている臨床的に重要な所見			本邦では、関節リウマチ患者が糖化ヘスペリジンを 12 週間連日 3000mg 経口摂取した際、観察期間中に有害事象は生じなかった**[8]**。 糖化ヘスペリジンは、みかん缶詰の白濁防止剤として経口摂取の安全性が JAS で認証済であり、安全性に関して特記すべき事項はない。		
当該医薬品等の投与等による利益及び不利益（既知のもの及び可能性のあるもの）			糖化ヘスペリジンの継続投与によって、酸化ストレスが病態の要因である症例で症状改善を得たとする報告がある。その一方で、本剤の投与に直接起因すると考えられた明らかな有害事象の報告はこれまでのところみられていない。		

3. 臨床研究の目的に関する事項

本研究では、糖化ヘスペリジンによる PBC 病態改善効果の有無を明らかにすることを主目的とし、糖化ヘスペリジン追加（500mg/日もしくは 1000mg/日）併用療法の臨床的有効性を前向き介入試験で検討する。本研究の主要評価項目としては、糖化ヘスペリジンによる医学的介入前後における血清 γGTP 値の変化率に設定した。その理由は、PBC に対する UDCA 治療開始後の血清 γGTP 値の減少率が大きい症例では長期生命予後も良好であるという事実が、これまでに複数報告されているからである。

4. 臨床研究の内容に関する事項

特定臨床研究の技術的事項（デザイン）

試験のフェーズ	Phase IIa	
症例登録開始予定日	実施計画公表日	
実施期間	実施計画公表日～2024 年 3 月 31 日	
実施予定被験者数	110 名	
試験の種類	介入研究	
試験デザイン	多施設共同、非盲検、無作為割り付け	
プラセボの有無	□ あり	■ なし
盲検の有無	□ あり	■ なし
無作為化の有無	■ あり	□ なし
保険外併用療養の有無	□ あり	■ なし
臨床研究を実施する国(日本以外)	日本国内に限定	

研究対象者の適格基準	主な選択基準	1） 原発性胆汁性胆管炎（PBC） 2） 同意取得時 20 歳以上 3） Performance Status (ECOG) が 0 または 1 4） 同意取得前 12 週間以内に、ウルソデオキシコール酸（UDCA）あるいはフィブラート製剤の用量変更がない 5） 本試験内容について十分な説明を受け、研究対象者もしくは代諾者から自由意思により文書による同意が得られた患者
	主な除外基準	1） 糖化ヘスペリジンに過敏症を有する患者 2） 糖化ヘスペリジンを含む健康食品等を本研究の参加前から日常的に摂取している患者 3） 悪性腫瘍の治療予定もしくは治療中である患者 4） NYHA 心機能分類 2 以上の患者 5） 日常労作時に呼吸困難を自覚する患者 6） 総ビリルビン値 3.0mg/dl 以上あるいは Child-Pugh 分類 B または C に該当する患者 7） eGFR<30 mL/min/1.73m^2 に該当する患者 8） 妊娠中あるいは妊娠している可能性のある患者 9） 糖化ヘスペリジン投与開始前 3 か月以内に他の臨床試験（治験）に参加した患者 10） 研究責任（分担）医師が研究対象者として不適当と判断した患者
	年齢下限	同意取得時 20 歳
	年齢上限	なし
	性別	制限なし

中止基準	【対象者の中止基準】 1） 研究対象者からの試験参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合 2） 登録後に適格性を満足しないことが判明した場合 3） PBC が完治し、継続投与の必要がなくなった場合 4） PBC の悪化のため、試験薬の投与継続が好ましくないと判断された場合 5） 合併症の悪化により試験の継続が困難な場合 6） 疾病等により試験の継続が困難な場合 7） 妊娠が判明した場合 8） 転居等により研究対象者が来院しない場合 9） 試験全体が中止された場合 10）その他の理由により、医師が試験を中止することが適当と判断した場合 11）偶発的な事故が生じた場合 12）本研究計画書から重大な逸脱があり評価不能と判断される場合 13）試験薬の指定服薬量を遵守していないことが判明した場合 【臨床研究の中止規定又は中止基準】 1） 試験薬の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られた場合 2） 研究対象者のリクルートが困難で予定症例を達成することが困難であると判断された場合 3） 認定臨床研究審査委員会により、研究計画書等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断された場合 4） 認定臨床研究審査委員会が中止の判断をした場合 5） 臨床研究法、施行規則又は本研究計画書に重大な又は継続的な違反が生じた場合	
対象疾患名	原発性胆汁性胆管炎	
介入の有無	■ あり	□ なし

介入の内容	実薬投与（投与量は2種類を設定）
主たる評価項目	糖化ヘスペリジン投与後 24 週間（W）における胆道系酵素値（血清 γGTP 値）の投与前（0W）からの変化率
副次的な評価項目	● 糖化ヘスペリジン投与後（8W、16W）における胆道系酵素値（血清 γGTP 値）の投与前（0W）からの変化率 ● 糖化ヘスペリジン投与後（8W、16W、24W）における肝胆道系酵素値（血清アルカリフォスファターゼ値、トランスアミナーゼ値、総ビリルビン値）の投与前（0W)からの変化率 ● 糖化ヘスペリジン投与後（8W、16W、24W）における Nrf2 とその標的遺伝子（HMOX-1）の蛋白発現レベルの投与前（0W）からの変化率
探索的な評価項目	● 糖化ヘスペリジン投与前後（0W-8W、0W-16W、0W-24W）における炎症性サイトカイン（TNFα、IL-6、IL-1β）の蛋白発現レベルの変化率 ● 糖化ヘスペリジン投与前後（0W-8W、0W-16W、0W-24W）における炎症・免疫関連転写因子 NF-κB の活性化抑制作用を有する PPAR-γ、スーパーオキシドジスムターゼ（SOD）、グルタチオンペルオキシダーゼ（GPx）の蛋白発現レベルの変化率

4.1. 試験のフェーズ

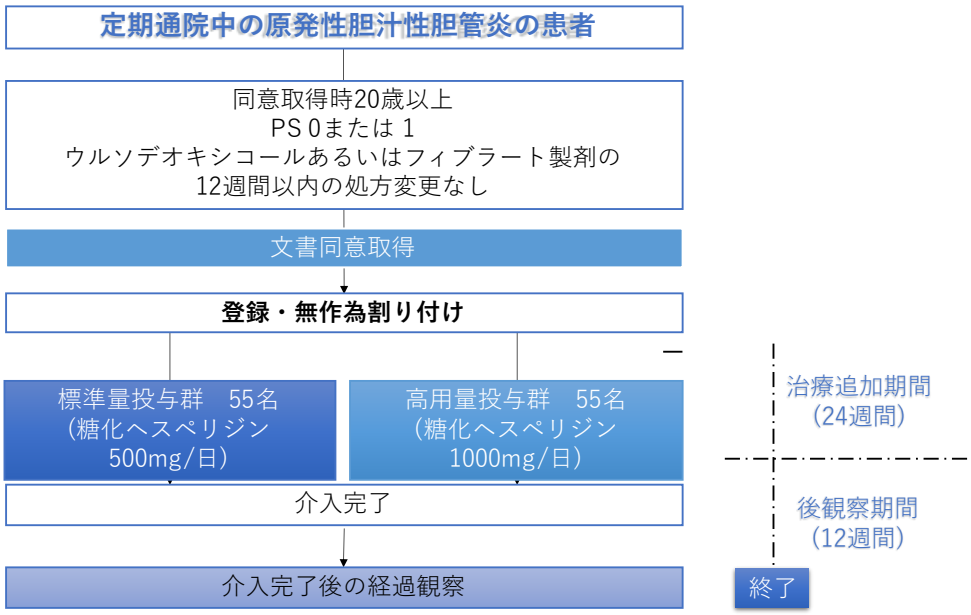
Phase IIa

4.2. 実施予定被験者数

本研究に参加する医療施設に定期通院中である原発性胆汁性胆管炎患者 110 名
（奈良県立医科大学附属病院 80 名、奈良県総合医療センター30 名）

4.3. 研究デザイン

糖化ヘスペリジンの PBC 患者に対する安全性と有効性を評価する第IIa 相、多施設共同、非盲検、無作為割り付け試験



5. 臨床研究の対象者の選択及び除外並びに臨床研究の中止に関する基準

5.1. 対象者の選択基準

1） PBC
2） 同意取得時 20 歳以上
3） Performance Status (ECOG)[*1] が 0 または 1
4） 同意取得前 12 週間以内に、UDCA 製剤あるいはフィブラート製剤の用量変更がない
5） 本臨床研究内容について十分な説明を受け、研究対象者本人もしくは代諾者から自由意志により文書による同意が得られた患者

5.2. 対象者の除外基準

1） 糖化ヘスペリジンに過敏症を有する患者
2） 糖化ヘスペリジンを含む健康食品等を本研究の参加前から日常的に摂取している患者
3） 悪性腫瘍の治療予定もしくは治療中である患者
4） NYHA 心機能分類[*2]2 以上の患者
5） 日常的な労作時に呼吸困難を自覚する患者
6） 総ビリルビン値 3.0mg/dl 以上あるいは Child-Pugh 分類[*3]B または C に該当する患者
7） eGFR<30 mL/min/1.73m^2 に該当する患者
8） 妊娠中あるいは妊娠している可能性のある患者
9） 糖化ヘスペリジン投与開始前 3 か月以内に他の臨床試験（治験）に参加した患者

10） 研究責任医師又は研究分担医師が研究対象者として不適当と判断した患者

*1Performance Status (ECOG)：米国の腫瘍学団体による全身状態の指標。以下の 0～4 で示される。0（全く問題なく活動できる。発症前と同じ日常生活が制限なく行える。1（肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。）2（歩行可能で、自分の身の回りのことはすべて可能だが、作業はできない。）3（限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。）4（全く動けない。身の回りのことは全くできない。）

*2NYHA 心機能分類：ニューヨーク心臓協会が定めた心不全の症状の程度の分類。以下のⅠ～Ⅳで示される。Ⅰ度（心疾患はあるが身体活動に制限はない。）Ⅱ（軽度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。）Ⅲ（高度な身体活動の制限がある。安静時には無症状。）Ⅳ（心疾患のため、いかなる身体活動も制限される。）

*3Child-Pugh 分類：肝臓の障害度による分類。以下の表の各項目のポイントを加算してその合計点でグレード A（軽度）：5～６点、グレード B（中程度）：7～９点、グレード C（高度）：10～１５点に分類する。

	1 点	2 点	3 点
脳症	ない	軽度	時々昏睡
腹水	ない	少量	中定量
血清ビリルビン値（mg/dL）	2.0 未満	2.0～3.0	3.0 超
血清アルブミン値（g/dL）	3.5 超	2.8～3.5	2.8 未満
プロトロンビン活性値（%）	70 超	40～70	40 未満

5.3. 対象者の中止基準

研究責任(分担)医師は、以下の理由で試験の継続が不可能と判断した場合には、試験薬の投与を中止する。中止の日付、理由、経過をカルテならびに症例報告書（CRF）に記載するとともに、中止・脱落時点で必要な検査を行い、有効性・安全性の評価を行う。

疾病等の発生により中止した場合には、可能な限り原状に回復するまでフォローアップする。

1） 研究対象者からの試験参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
2） 登録後に適格性を満足しないことが判明した場合
3） PBC が完治し、継続投与の必要がなくなった場合
4） PBC の悪化のため、試験薬の投与継続が好ましくないと判断された場合
5） 合併症の悪化により試験の継続が困難な場合
6） 疾病等により試験の継続が困難な場合
7） 妊娠が判明した場合
8） 転居等により研究対象者が来院しない場合
9） 試験全体が中止された場合
10） その他の理由により、医師が試験を中止することが適当と判断した場合
11） 偶発的な事故が生じた場合
12） 本研究計画書から重大な逸脱があり評価不能と判断される場合
13） 試験薬の指定服薬量を遵守していないことが判明した場合

5.4. 臨床研究の中止規定又は中止基準

研究責任医師は、以下の事項に該当する場合は試験実施継続の可否を検討する。

1) 試験薬の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られた場合
2) 研究対象者のリクルートが困難で予定症例を達成することが困難であると判断された場合
3) 認定臨床研究審査委員会により、研究計画書等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断された場合
4) 認定臨床研究審査委員会が中止の判断をした場合
5) 臨床研究法、施行規則又は本研究計画書に重大な又は継続的な違反が生じた場合

6. 臨床研究の対象者に対する治療に関する事項

6.1. 症例登録の手順

① 研究責任（分担）医師は治療前検査から登録の可能性について検討し、登録予定となりえるかを判断する。
② 研究責任（分担）医師は適格性を確認し、文書による同意を取得する。
③ 治療群を決定する（詳細については 6.2.に記載）
④ 研究責任（分担）医師は症例登録を行う。
⑤ 同意撤回、中止、脱落等が生じたときには速やかにデータセンターに報告する。

6.2. 割付け方法と割付調整因子

治療群については、割り付け責任者が以下に定めるランダム化の方法を用いて事前に作成した割り付け結果に基づき、標準量投与群（500mg/日）もしくは高用量投与群（1000mg/日）のいずれかを決定する。
ランダム割り付けの実施に関しては、割付調整因子として登録症例の性別および症例登録施設を考慮した層別置換ブロック法を用いて行う。予見可能性を軽減させるため、ランダム割り付けの詳細な手順は参加施設の研究者には知らせないこととする。

6.3. プロトコール治療

本研究に参加同意された定期外来通院中の PBC 患者を対象にして、糖化ヘスペリジン 500 mg あるいは 1000 mg を 24 週間連日で、朝食後（夕食後でも可）に経口投与する。割り付け確認が済んだ時点で、患者へ投与期間中の糖化ヘスペリジンを配布し、治療介入を開始する。服薬完了後、研究対象者の身体的安全性を確認するために 3 ヶ月間の経過観察を実施する。前観察期間から後観察期間までの間（中止の際は中止時まで）に 6.8.のスケジュールのとおり、血液約 30ml（内訳は通常診療分 15ml と本研究使用分 15ml）を採取する。なお、本研究への参加期間中においては、PBC の基本治療である UDCA 製剤の投与量に関しては一切の変更・中止を行うことなく、あくまで現行の基本治療に糖化ヘスペリジンを上乗せ投与するだけであり、食事・運動療法なども新規に実施することはない。
なお、薬剤の管理について、研究代表医師は試験薬を入手時、製造年月日、製造番号等の製造に関する記録と入手した数量及び年月日の記録を作成する。試験薬を処分した際にはその記録を残す。共同研究施設へは、研究代表医師から各施設の研究責任医師に試験薬を配送し、配送した試験薬の製造番号

に関する記録、数量及び年月日を記録する。各施設において、担当医師から患者に糖化ヘスペリジンを渡す際、受診時に必ず同薬を持参するように説明し、診察時に担当医師が服薬及び残薬錠数を確認する。

[用法・用量の設定根拠]

糖化ヘスペリジンは、日本農林規格においてその経口摂取の安全性が実証済みの機能表示性食品である。本剤の投与量設定に関しては、本邦の関節リウマチ患者を対象に糖化ヘスペリジン 3000 mg を 1 日量として 12 週間連日にわたり経口投与させた臨床試験の成績が報告されているが、問題となる有害事象報告が見られていない。糖化ヘスペリジン 500mg を本研究と同じ 24 週間、成人男性に服用させた臨床研究においても明らかな脂質改善効果とその継続服用の安全性を確認した報告がある（J Nutr Sci Vitaminol., 51;460-70, 2005）。さらに、成人男女 22 名に本剤 2500 mg を 4 週間服用させた 2018 年の臨床研究結果（別添の糖化ヘスペリジン服用安全性試験報告書を参照）においても、臨床検査値異常の出現を含め因果関係のある身体的有害事象は確認されておらず、継続服用の安全性が確認されている。これらの報告を踏まえ、糖化ヘスペリジンが肝臓で代謝される成分であり、その経口摂取の安全性をより慎重に鑑みて、本研究の 1 日最大経口摂取量を 1000 mg に設定した。

[投与期間の設定根拠]

糖化ヘスペリジンの投与期間に関しては、本研究の対象疾患が慢性肝疾患であることから、これまでの種々の既報を顧みても、各種薬剤等による介入開始後 8-12 週の時点ではその有意な病態改善を同定しにくい可能性がある。そのため、本研究における介入期間を 24 週間に設定した。

6.4. 用量・スケジュール変更基準

本研究で用いる糖化ヘスペリジンは、既存の基本的治療薬である UDCA 製剤（300-900mg/日）への上乗せ効果を期待する位置づけにある。そのため、何らかの事情により対象患者が糖化ヘスペリジンを設定用量で継続服用を実施できなかった場合には、用量調整や投与スケジュールの変更を行うことなくそのまま同剤の投与を中止する。

6.5. 併用治療・支持療法

併用禁止薬剤：なし

併用制限薬剤：ウルソデオキシコール酸およびフィブラート製剤に関しては、糖化ヘスペリジンの投与期間中およびそれらの投与前 12 週間において、投与量の変更や中止は行わないものとする。

併用注意薬剤：なし

6.6. 後治療

該当しない

6.7. 観察・検査項目及び報告すべき治療情報

- Day0 を、同意書取得後における糖化ヘスペリジン投与開始日とする。
- 投与前 4 週（W）から Day0 の「スクリーニング期」には、日常診療による患者背景情報及び自他覚症状の確認により、以下の適格性判定に必要な観察・検査項目について確認する。
  - 患者背景情報項目（年齢、性別、病期、病型、UDCA 服用量、及び日常診療による血液検査所見（血清 γGTP 値、血清アルカリフォスファターゼ値、血清トランスアミナーゼ値、血清総ビリルビン値））

- 自他覚症状の確認（スクリーニング期には臨床的生活活動度 PS を含む）

- Day0 の「投与開始時」における、ベースライン値を得るための観察・検査項目は、スクリーニング期または同意取得時に血液検査を実施している場合には省略可とする。
- 投与後 8W 及び投与後 16W の「投与期間中」における、安全性・有効性評価のために必要な観察・検査する項目は、以下のとおりとする。
  - 一般的な内科診察による自他覚症状の確認
  - 服薬状況の確認
  - 有害事象の確認
  - 血液検査（末梢血及び生化学検査（血清 γGTP 値、血清アルカリフォスファターゼ値、血清トランスアミナーゼ値、血清総ビリルビン値等））
  - 保存血による Nrf2 とその標的遺伝子（HMOX-1）の蛋白発現レベルの測定
- 投与後 24W 及び 36W の「投与終了時及び後観察期間」における、安全性・有効性評価のために必要な観察・検査する項目は、以下のとおりとする。
  - 一般的な内科診察による自他覚症状の確認
  - 服薬状況の確認（後観察期間には実施しない）
  - 有害事象の確認
  - 血液検査（末梢血及び生化学検査（血清 γGTP 値、血清アルカリフォスファターゼ値、血清トランスアミナーゼ値、血清総ビリルビン値等））
  - 保存血による Nrf2 とその標的遺伝子（HMOX-1）の蛋白発現レベルの測定

なお、保存用血清を用いて 7.3.探索的エンドポイントの評価を検討する。

6.8. 観察・検査・報告スケジュール

項目	スクリーニング期	同意取得	投与開始時	投与期間中		投与終了時	後観察期間	中止時
時期	投与前4W~Day0	投与前 4W~Day0	Day0	投与後8W ±2W	同16W ±2W	同24W ±2W	同36W ±4W	
Visit		Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	
割り付け		○						
患者背景の確認	○	○						
試験薬投与			←———	———	———	———→		
服薬状況の確認			○	○	○	○		
自他覚症状の確認	○	○	○	○	○	○	○	○
有害事象の確認			○	○	○	○	○	○
血液検査								
血液学検査			○＊	○	○	○	○	△
血液生化学検査			○＊	○	○	○	○	△
保存用血清採取			○＊	○	○	○	○	△

＊：スクリーニング期または同意取得時に血液検査を実施している場合には省略可
△：患者同意が得られない場合においては省略可。

7. 有効性の評価に関する事項

7.1. 主要エンドポイント

糖化ヘスペリジン投与後 24W における胆道系酵素値（血清 γGTP 値）の投与前（0W）からの変化率

7.2. 副次エンドポイント

- 糖化ヘスペリジン投与後（8W、16W）における胆道系酵素値（血清 γGTP 値）の投与前（0W）からの変化率
- 糖化ヘスペリジン投与後（8W、16W、24W）における肝胆道系酵素値（血清アルカリフォスファターゼ値、トランスアミナーゼ値、総ビリルビン値）の投与前（0W)からの変化率
- 糖化ヘスペリジン投与後（8W、16W、24W）における Nrf2 とその標的遺伝子（HMOX-1）の蛋白発現レベルの投与前（0W）からの変化率

7.3. 探索的エンドポイント

- 糖化ヘスペリジン投与前後（0W-8W、0W-16W、0W-24W）における炎症性サイトカイン（TNFα、IL-6、IL-1β）の蛋白発現レベルの変化率
- 糖化ヘスペリジン投与前後（0W-8W、0W-16W、0W-24W）における炎症・免疫関連転写因子 NF-κB の活性化抑制作用を有する PPAR-γ、スーパーオキシドジスムターゼ（SOD）、グルタチオンペルオキシダーゼ（GPx）の蛋白発現レベルの変化率

8. 安全性の評価に関する事項

8.1. 安全性評価指標

有害事象(AE)とは、実施された研究との因果関係の有無を問わず、対象者に生じたすべての好ましくないまたは意図しない傷病もしくはその徴候(臨床検査値の異常値を含む)をいう。疾病とは、有害事象のうち実施された研究との因果関係が否定できないものをいう。

糖化ヘスペリジンの投与期間中において、定期診察時には通常の血液検査を行い、血液毒性や臓器障害が生じていないことを確認すると共に、一般診察で身体面に異常所見がないことを確認した上で、それらの事実を診療録に遅滞なく記載する。また、安全性の評価項目として以下を設定する。

- 本研究観察期間中における糖化ヘスペリジン投与対象者の有害事象発現割合

8.2. 疾病等の評価

本研究責任(分担)医師はすべての有害事象（AE） に対し、以下の項目（重篤性、重症度、対象薬との関連性、持続期間、措置、転帰）を評価する。

重篤性：重篤な有害事象（SAE） とは、AE のうち以下に該当するものを指す。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの（すなわち、その AE の発現により被験者が直ちに死の危険にさらされると治験担当医師が判断するもの）
- 入院又は入院期間の延長が必要となるもの（入院とは、滞在期間にかかわらず被験者が施設内で管理下に置かれている状態をいう）
- 永続的又は顕著な障害／機能不全に陥るもの（被験者の日常生活機能が相当阻害されるもの）
- 先天異常・先天的欠損を来すもの
- 医学的に重要な事象に該当するもの

重症度：本研究責任医師および同分担医師は、AE 及び SAE に対し、必ず重症度を評価する。

軽度

- 無症候又は軽度の症状：臨床所見又は診断所見のみ
- 介入不要
- 日常生活動作（ADL）にほとんどあるいは全く影響しない
- 介入／治療を必要としない、あるいはほとんど必要としない

中等度

- 中等度の不快感を来す症状
- 局所的あるいは非侵襲的な介入が適用される
- ある程度の ADL への影響はあるが、日常的な社会活動及び機能活動は行うことができる。
- 投薬を要する場合がある

重度（非重篤あるいは重篤な場合がある）

- 重度の不快感／疼痛を来す症状

- 内科的／外科的な処置／介入を要する症状
- ADL に影響を及ぼし、日常的な社会活動及び機能的活動ができない（欠勤及び／又は床上安静等）
- 投薬を要する

糖化ヘスペリジンとの関連性：本研究責任(分担)医師は、発現した AE 及び SAE と対象薬との因果関係を「関連なし」（疑いなし）又は「関連あり」（疑いあり）と判定する。

持続期間：本研究責任(分担)医師は、AE 及び SAE の発現日と消失日を記載する。

措置：本研究責任(分担)医師は、該当する場合、AE 及び SAE の発現による対象薬に対する措置（投与中止、休薬等）、及び当該事象に対して行われた併用・追加治療の有無を報告する。

転帰：本研究責任(分担)医師は、AE 及び SAE の転帰を報告する。

8.3. 疾病等の報告

糖化ヘスペリジンによるアレルギー症状等の発症頻度は不明とされており、これまでのところ報告はない。本研究中に万が一生じた場合は、症状発生後にそれらが消失して日常生活が問題なく送れるようになるまで観察を継続する。

PBC の基本治療薬であるウルソデオキシコール酸およびフィブラート製剤の副作用に相当する以下に示すような疾病等を知った際は、それぞれに定める期間内に実施医療機関の管理者に報告した上で、 認定臨床研究審査委員会に報告する。

- 横紋筋融解症、ミオパチー（頻度不明）：筋肉痛、脱力感、CPK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。また、筋炎を含むミオパチーがあらわれることがあるので、広範な筋肉痛、脱力感や著明な CK(CPK)の上昇があらわれた場合には投与を中止する。
- 肝機能障害（頻度不明）：肝炎、黄疸等の肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。
- 過敏症状（頻度不明）：ループス様症候群、血管炎、血管浮腫、アナフィラキシー反応等の過敏症状があらわれることがあるので、このような場合は投与を中止する。
- 間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、長期投与であっても、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う。

8.4. 重篤な疾病等(SAE)発生時の対応

1) 研究責任(分担)医師は、重篤な疾病等が発生した場合、適切な処置を行う。研究分担医師は、試験薬との因果関係を問わず、直ちに研究責任医師に報告する。
2) 研究責任医師は、当該重篤な疾病等について、直ちに実施医療機関の管理者に報告するとともに、研究代表医師に通知する。また、必要に応じて効果安全性評価委員会に報告する。

3) 研究責任医師は、疾病等、試験薬との因果関係が否定できない疾病等について、直ちに実施医療機関の管理者に報告するとともに、研究代表医師に通知する。また、必要に応じて効果安全性評価委員会に報告する。

＜緊急時の連絡先＞
研究代表医師: 藤永 幸久
奈良県立医科大学附属病院 消化器・代謝内科
電話 0744-22-3051（内線 3415） FAX: 0744-24-7122

＜休日・夜間＞
奈良県立医科大学附属病院 消化器・代謝内科当直医師
電話 0744-22-3051（内線 3415） FAX: 0744-24-7122

8.5. 厚生労働大臣等への報告が必要な疾病等と報告

研究責任医師は、特定臨床研究の実施について、次に掲げる事項を知ったときは、それぞれに定める期間内に厚生労働大臣に報告することが義務付けられている。

未承認医薬品等または適応外医薬品等を用いる臨床研究の場合

疾病等	予測できないもの	予測できるもの
ア 死亡	7 日	15 日
イ 死亡につながるおそれのある疾病等	7 日	15 日
ウ 治療のために医療機関への入院又は入院期間の延長が必要とされる疾病等	15 日	定期報告
エ 障害	15 日	定期報告
オ 障害につながるおそれのある疾病等	15 日	定期報告
カ ウからオまで並びに死亡及び死亡につながるおそれのある疾病等に準じて重篤である疾病等	15 日	定期報告
キ 後世代における先天性の疾病又は異常	15 日	定期報告
ク その他の疾病等	定期報告	定期報告

(1) 認定臨床研究審査委員会への報告
厚生労働省のホームページ内、jRCT 上の入力画面にて報告書を作成する。作成した書類は奈良県立医科大学臨床研究審査会事務局に提出する。
・医薬品の疾病等報告書（統一書式 8）

(2) 厚生労働大臣（医薬品医療機器総合機構；PMDA）への疾病等報告
厚生労働省のホームページ内、jRCT 上の入力画面にて報告書を作成する。PMDA 安全第一部情報管理課（trk-shippeitouhokoku@pmda.go.jp）にメールを送信する。

・疾病等報告書（医薬品）（別紙様式 2-1）

9. 統計的な解析に関する事項

9.1. 目標症例数の設定根拠

本研究の対象疾患であるPBCは希少疾患のため、研究参加施設全体での参加者は110人程度と予想され、脱落を考慮すると 100 人と見積もられる。このとき、治療群間（標準量投与群と高用量投与群）における投与開始時(0w)から投与終了時(24w)までのγ-GTP 変化率の群間差を 5%、その標準偏差を 7.5%と仮定すると、有意水準(両側)5%で検出力 90%の精度を得ることができる。

9.2. 解析対象集団

プロトコール治療が行われたすべての症例を安全性解析対象集団：Safety Set (以下：SS）とする。

安全性解析対象集団のうち、登録後に不適格が判明した症例やプロトコール治療後のいずれの時点にも有効性に関わるデータがない症例を除いた集団を最大の解析対象集団：Full Analysis Set (以下：FAS）とする。また FAS のうち、重大なプロトコール逸脱のない集団をプロトコール遵守集団：Per Protocol Set (以下：PPS）とする。

主要エンドポイント及び副次エンドポイントの解析は、Full Analysis Set (FAS)を解析対象集団として実施する。

9.3. 有意水準

主解析では、両側有意水準 $\alpha = 0.05$ に設定する。

9.4. データの取扱い手順

欠落データを補完する場合には、検査実施日の前後 1 ヶ月間（介入前の 1 ヶ月間および介入完了以降の 1 ヶ月間）に採取された検査結果を代用可能とする。

9.5. 解析項目及び方法ならびに実施時期

A) 背景（ベースライン）情報の集計

研究対象者の背景（ベースライン）情報について、以下の通り集計を行う。

- 名義変数および順序変数については、カテゴリーの頻度および割合を算出する。
- 連続変数は、要約統計量（例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値）を算出する。

B) 主要エンドポイント

群ごとの「糖化ヘスペリジン投与後 24W における胆道系酵素値（血清 γGTP 値）の投与前（0W）からの変化率」の平均について、対応のないt検定を用いて群間比較を行う。また、群間差の点推定値と95%信頼区間を算出する。

- 変化率は、$\frac{\text{血清 γGTP 値}(24W) - \text{血清 γGTP 値}(0W)}{\text{血清 γGTP 値}(0W)}$ として算出する。

C) 副次エンドポイント

以下の各項目について、群ごとの平均値を対応のないt検定を用いて群間比較を行う。また、群間差の点推定値と 95%信頼区間を算出する。

- 変化率は、$\frac{各評価項目(0W以外の各評価時点) - 各評価項目(0W)}{各評価項目(0W)}$ として算出する。

  1. 糖化ヘスペリジン投与後（8W、16W）における胆道系酵素値（血清 γGTP 値）の投与前（0W）からの変化率
  2. 糖化ヘスペリジン投与後（8W、16W、24W）における肝胆道系酵素値（血清アルカリフォスファターゼ値、トランスアミナーゼ値、総ビリルビン値）の投与前（0W）からの変化率
  3. 糖化ヘスペリジン投与後（8W、16W、24W）における Nrf2 とその標的遺伝子（HMOX-1）の蛋白発現レベルの投与前（0W）からの変化率

D) 探索的エンドポイント

以下の各項目について、群ごとの平均値を対応のないt検定を用いて群間比較を行う。また、群間差の点推定値と 95%信頼区間を算出する。

- 変化率は、$\frac{各評価項目(0W以外の各評価時点) - 各評価項目(0W)}{各評価項目(0W)}$ として算出する。

  1. 糖化ヘスペリジン投与前後（0W-8W、0W-16W、0W-24W）における炎症性サイトカイン（TNFα、IL-6、IL-1β）の蛋白発現レベルの変化率
  2. 糖化ヘスペリジン投与前後（0W-8W、0W-16W、0W-24W）における炎症・免疫関連転写因子 NF-κB の活性化抑制作用を有する PPAR-γ、スーパーオキシドジスムターゼ（SOD）、グルタチオンペルオキシダーゼ（GPx）の蛋白発現レベルの変化率

E) その他の解析項目

- 服薬状況（アドヒアランス）について、研究対象者ごとに割合を求め、その平均を算出する。具体的には糖化ヘスペリジンの服薬期間中における各 Visit 毎に、前回投薬分の摂取率が、1） 70%以上、2）30%以上かつ 70%未満、3）30%未満のいずれに該当するかを記録する。

F) 安全性の解析

本研究観察期間中における糖化ヘスペリジン投与対象者の有害事象発現割合について、以下を求める。

- 有害事象の一覧
- 各有害事象の発生頻度

全ての解析は、全ての評価項目に係るデータの収集を行うための期間が終了して、データ固定後に解析を行う。

9.6. 中間解析

本研究では、中間解析を実施しない。

9.7. 統計解析計画の変更手順

当初の統計解析計画からの重大な変更（主要エンドポイントに対する解析方法の変更など）がある場合は、研究計画書を改訂し、臨床研究の総括報告書においても変更箇所、変更理由等を説明する。

10. 原資料等の閲覧に関する事項

10.1. 原資料の範囲

当該臨床研究における原資料とは、診療録(電子カルテ、看護記録、ワークシート等)、各種検査データ、投薬記録とする。

10.2. 原資料の直接閲覧の保証

研究責任医師は、研究計画書又は別の合意文書中に、研究責任医師及び実施医療機関が、臨床研究に関連するモニタリング、監査並びに認定臨床研究審査委員会及び規制当局の調査の際に、原資料等の全ての臨床研究関連記録を直接閲覧に供する。

11. 品質管理及び品質保証に関する事項

11.1. モニタリング

当該臨床研究が安全に、かつプロトコール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、研究代表医師が決めた時期にモニタリングを実施する。モニタリングは各参加施設における試験の実施に直接関わらない者が担当することとし、別途定める手順書に沿って実施する。ただし、重篤な疾病等及び脱落等、研究継続に関して重要な案件が発生した場合には、直接閲覧を行う。

研究責任医師は、「モニタリング手順書」に基づく品質管理及び品質保証のシステムを履行することによって、臨床研究の実施、データの作成、記録及び報告が適正に行われることを保証する。

11.2. 監査

本研究において監査は実施しない。ただし、モニタリングにおいて重大な関連法規違反や実施計画書からの逸脱が認められた場合には、監査を実施することを検討する。

11.3. 効果安全性評価委員会

効果安全性評価委員会は、当該臨床研究期間中に得られた安全性情報に基づき、当該臨床研究の継続、変更又は中止等について、研究責任医師に提言することを目的として設置する。効果安全性評価委員会は、下記に該当する評価事項が得られた場合、当該臨床研究の研究責任医師が認定臨床審査研究委員会へ依頼した審議内容に応じて開催されるものとする。

- 研究計画書の重大な変更
- 重篤な疾病等の発現
- モニタリング等で重大な問題が認められた
- その他、研究責任医師が効果安全性評価委員会による審議が必要と判断した

研究責任医師は、効果安全性評価委員会での評価結果について、認定臨床研究審査委員会の意見を聴いた上で、実施医療機関の管理者及び厚生労働大臣に報告する。

12. 倫理的な配慮に関する事項

12.1. 遵守すべき諸規則

当該臨床研究に携わるすべての者は、人を対象とする全ての医学研究が準拠すべき「世界医師会ヘルシンキ宣言」、「臨床研究法」の内容を熟読し理解した上で遵守し、研究を施行する。

12.2. 個人情報の取扱い

当該臨床研究に関わる関係者は、研究対象者の個人情報保護について、適用される法令、条例を遵守する。また関係者は、研究対象者の個人情報及びプライバシー保護に最大限の努力を払い、本研究を行う上で知り得た個人情報を正当な理由なく漏らしてはいけない。関係者がその職を退いた後も同様とする。

データは匿名加工（対応表あり）して管理する。対応表は各施設の個人情報管理者が（インターネット未接続の PC で） 管理する。各施設の個人情報管理者として、奈良県立医科大学附属病院は、奈良県立医科大学附属病院 消化器・代謝内科 助教 西村 典久を、奈良県総合医療センターは、賀屋大介を置く。

12.3. 対象者に生じる利益及び負担並びに予想されるリスクを最小化する対策

本研究に参加することで予想される利益としては、抗酸化作用を有する糖化ヘスペリジンを 6 ヶ月間継続的に服用することにより、肝胆道系酵素値の鎮静化が得られ、少なくとも一過性にさらなる病態の改善が認められる可能性がある。逆に不利益として予め予想される事象はないものと思われる。なお、本研究への参加に際して、謝金の支払いなどはない。

13. 記録（データを含む。）の取扱い及び保存に関する事項

13.1. 資料の取扱い及び保管

研究責任医師は、試験等の実施に係わる文書（申請書類の控え、病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控、研究対象者識別コードリスト、同意書、症例報告書等の控、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）を保存し、研究発表 5 年後に匿名加工したまま廃棄する。

なお、本研究において従となる参加施設（奈良県総合医療センター）から主となる医療機関の奈良県立医科大学附属病院消化器・代謝内科に必要な診療情報を提供する場合には、対象患者の個人情報が漏洩する可能性を回避するために、個別の対応表を作成した上で、匿名加工してそれらの診療情報および血液検体を提供する。また、その対応表は各施設の個人情報管理者（12.2.参照）の厳重な管理の下で保存されるものとする。

13.2. 試料等の保存及び他の機関等の試料等の利用等

本研究において従となる参加施設（奈良県総合医療センター）から主となる医療機関（奈良県立医科大学附属病院消化器・代謝内科）に試料ならびに必要な診療情報を提供する場合には、対象患者の個人情報が漏洩する可能性を回避するために、個別の対応表を作成した上で、匿名加工してそれらの診療情報および血液検体を提供する。また、その対応表は各参加施設の個人情報管理者（12.2 参照）の厳重な管理の下で保存されるものとする。本研究で得られた研究対象者の試料・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る。その場合には、別途研究対象者に説明した上で実施する。

13.3. 症例報告書の様式と提出期限

本研究では症例報告書を記録用紙として用いて行う。各 visit 終了後速やかに記載し、データセンターへ提出もしくは送付する。

13.4. 症例報告書の記入方法

症例報告書の記載の記入及び訂正は研究責任（分担）医師等が行う。研究責任（分担）医師等は、被験者の各観察・検査が終了後、速やかに症例報告書を作成する。データセンターからの問い合わせについては、クエリー覧表を作成し、問い合わせ及び回答の管理を行う。

＜症例報告書の作成に関する留意事項＞

1. 黒又は青のボールペン（ゲルインキボールペン不可）を用い、症例報告書の形式通りに記載する。
2. 本臨床研究では紙ベース症例報告書を用いて、本臨床研究に必要なデータを収集する。症例報告書を作成する者は、必要なデータを速やかに症例報告書に記載し、個々の研究対象者の情報が正しく記録されていることを確認する。
3. 症例報告書の指定箇所に作成日を署名する。研究責任（分担）医師は、本臨床研究に登録された全ての研究対象者を対象として、研究終了まで、各研究対象者の研究の進捗にあわせて随時症例報告書 に記録する。
4. 記載データには、研究対象者が特定されるような情報を含まないこととする。
5. 研究者等は、症例報告書内容と原資料（診療録、生データ等）の整合を確認する。
6. 症例報告書と原資料に矛盾がある場合、その理由を説明する記録を作成する。
7. 研究責任（分担）医師は、作成された症例報告書についてその内容を点検し、確認した上で記名・押印又は署名を行い、データセンターへ提出する。

＜症例報告書を修正する場合の手順＞

データセンターに提出した症例報告書の修正が必要になった場合は、クエリー覧表にて修正の管理を行い、症例報告書と同様に扱うものとする。

1. データセンターから発行されたクエリー覧表にて症例報告書の修正箇所を確認する。
2. 修正の必要性を認めた場合、クエリー覧表に回答を記載し、確認日の記載及び署名を行う。
3. 修正を終えたクエリー覧表をデータセンターに提出する。

13.5. 症例報告書の送付方法

CRF は FAX、郵送またはメールにてデータセンターに送付する。

14. 臨床研究の実施に係る金銭の支払及び補償に関する事項

14.1. 資金源及び財政所の関係（利益相反に関する事項）

本研究では、【奨学寄附金、運営費交付金】を使用する。利益相反の管理については、研究責任（代表）医師が臨床研究法における臨床研究の利益相反管理ガイダンス（2018 年 3 月 2 日厚生労働省医政局研究開発振

興課長通知およびガイダンス様式 ver3.1.）に従い、利益相反管理基準及び利益相反管理計画を認定臨床研究審査委員会に提出し承認を得ている。

（1）特定臨床研究に用いる医薬品等の医薬品等製造販売業者等からの研究資金等の提供等

特定臨床研究に用いる医薬品等の製造販売をし、又はしようとする医薬品等製造販売業者等の名称	株式会社　林原	
研究資金等の提供の有無	□ あり	■ なし
研究資金等の提供組織名称	非該当	
Source of Monetary Support/ Secondary Sponsor	非該当	
Secondary Sponsorの該当性	□ 該 当	■ 非 該 当
研究資金等の提供に係る契約締結の有無	□ あり	■ なし
契約締結日	非該当	
物品提供の有無	■　あり	□ なし
物品提供の内容	へすぺり美人（スマート生活応援サプリ）	
役務提供の有無	□ あり	■ なし
役務提供の内容		

（2）特定臨床研究に用いる医薬品等の医薬品等製造販売業者等以外からの研究資金等の提供

研究資金等の提供の有無	■ あり	□ なし
研究資金等の提供組織名称	公立大学法人　奈良県立医科大学	
Source of Monetary Support	Nara Medical University	
Secondary Sponsorの該当性	□ 該 当	■ 非 該 当

14.2. 研究に関する費用

本研究における試験薬へスペリジンに関しては本研究グループが負担する。それ以外の保険診療分に関しては研究対象者の健康保険を用いて行う。なお、本研究参加に伴う謝金等の支払いはない。

14.3. 健康被害に対する補償

当該臨床研究に関連して研究対象者に生じた健康被害に対する補償措置として、補償保険に加入する。賠償責任に備え、研究責任医師は賠償責任保険に加入する。

15. 臨床研究に関する情報の公表に関する事項

本研究は開始前に、厚生労働省が整備するデータベース（jRCT）に登録を行う。本研究の成果は、研究グループに帰属するものとする。研究代表医師、研究責任医師、及び統計解析責任者が協議して著者を選出し、学会又は論文で報告する。

本研究の協力者に対し、本研究の結果の開示を希望された場合には、結果を報告する。対象は研究協力者本人で、発表した論文の要約を文書（あるいは口頭）で説明する。

総括報告書などの研究結果を株式会社　林原　へ内容に従い報告する。

16. 臨床研究の実施期間

症例登録期間	実施計画の公表日から 2022 年 12 月 31 日まで
試験治療期間	実施計画の公表日から 2023 年 6 月 30 日まで （症例毎の介入期間 6 か月）
追跡期間	実施計画の公表日から 2023 年 9 月 30 日まで （最終症例の治療終了から 3 ヶ月）
総研究期間	実施計画の公表日から 2024 年 3 月 31 日まで

17. 臨床研究の対象者に対する説明及びその同意に関する事項

17.1. 説明文書・同意書（様式）の作成と改訂

説明文書及び同意書は研究責任医師が作成し、認定臨床研究審査委員会の承認を得た後に使用する。改訂する場合は再度認定臨床研究審査委員会に申請し、承認を得た後に使用する。

17.2. インフォームド・コンセント

本研究責任(分担)医師は、研究対象者に対して本研究に関連した観察・検査を開始する前に、研究対象者本人から文書による同意を取得しなければならない。また研究対象者を本試験に登録する前に同意を取得したことを診療録に記録しなければならない。研究対象者と同意説明者の署名と日付が記載された ICF (Informed Consent Format) の原本は担当医師が保存し、その写しは研究対象者に渡される。さらに、実施計画書が改訂され、その内容が研究対象者の同意の意思に影響を及ぼす可能性がある場合には、ICF を改訂しなければならない。本試験に参加中の患者に対しては、改訂された ICF を用いて、再度同意を取得する。再度同意を取得した際の研究対象者と同意説明者の署名と日付が記載された ICF の原本は担当医師が保存し、その写しは研究対象者に渡される。

インフォームド・アセント

選択基準および除外基準から、本項目には該当しない。

17.3. 説明及び同意が不要な場合

該当しない

18. その他、臨床研究の適正な実施のために必要な事項

18.1. 実施医療機関の管理者への報告内容及び方法

18.1.1. 研究者等からの報告

研究者等は以下の場合、実施医療機関の管理者に報告をする。

- 研究に関連する情報の漏えい等、研究対象者等の人権を尊重する観点又は研究の実施上の観点から重大な懸念が生じた場合
- 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合

18.1.2. 研究責任医師からの報告

研究責任医師は以下の場合、実施医療機関の管理者に報告をする。

- 認定臨床研究審査委員会の意見を聴いた後に、審査委員会への提出書類、その他実施医療機関の管理者が求める書類を提出して、当該特定臨床研究の実施の可否について、当該管理者の承認を受けなければならない。多施設共同研究を実施する場合、研究代表医師が認定臨床研究審査委員会に書類の提出を行った後、研究代表医師及び研究責任医師それぞれが実施医療機関の管理者の承認を受けなければならない。
- 実施計画を提出したときは、速やかに、実施医療機関の管理者に報告しなければならない。多施設共同研究を実施する場合、研究代表者はその旨を他の研究責任医師に情報提供しなければならない。この場合において、当該他の研究責任医師は、速やかに、当該情報提供の内容を実施医療機関の管理者に報告しなければならない。
- 臨床研究がこの省令又は研究計画書に適合していない状態（以下「不適合」）であると知ったときは、速やかに、実施医療機関の管理者に報告しなければならない。不適合であって、特に重大なものが判明した場合においては、速やかに認定臨床研究審査委員会の意見を聴くこと。
- 認定臨床研究審査委員会から意見を述べられた場合には、速やかに、その内容について実施医療機関の管理者に報告を行わなければならない。多施設共同研究を実施する場合、研究代表医師から情報提供を受けた他の研究責任医師は、 速やかに当該情報提供の内容を実施医療機関の管理者に報告しなければならない。
- 特定臨床研究の実施について、疾病等及び不具合の発生を知ったときは、それぞれに定める期間内に実施医療機関の管理者に報告した上で、認定臨床研究審査委員会に報告しなければならない。なお、多施設共同研究を実施する場合、疾病等報告は研究代表医師が行う。研究責任医師は、疾病等の発生を知ったときは、これを実施医療機関の管理者に報告した上で、研究代表医師に通知しなければならず、また、研究代表医師はその旨を速やかに他の研究責任医師に情報提供しなければならない。この場合において、当該他の研究責任医師は、速やかに当該情報提供の内容を実施医療機関の管理者に報告しなければならない。
- 特定臨床研究の実施状況について、原則として1年ごとに、認定臨床研究審査委員会に報告しなければならない。多施設共同研究を実施する場合、定期報告は、研究代表医師が行い、速やかに他の研究責任医師に情報提供しなければならない。この場合において、当該他の研究責任医師は、速やかに当該情報提供の内容を実施医療機関の管理者に報告しなければならない。

- 主要評価項目報告書及び総括報告書を作成したときは、遅滞なく、実施医療機関の管理者に提出するとともに、それらの概要を公表しなければならない。さらに、概要を公表したときは、速やかに、実施医療機関の管理者に報告しなければならない。多施設共同研究を実施する場合、研究代表者はその旨を他の研究責任医師に情報提供しなければならない。この場合において、当該他の研究責任医師は、速やかに、当該情報提供の内容を実施医療機関の管理者に報告しなければならない。

18.2. 研究計画書の逸脱・変更・改訂

18.2.1. 研究計画書の逸脱又は変更

原則として、研究計画書からの逸脱又は変更は許されないため、該当症例に関する一切のデータは解析対象から除外して取り扱う。

18.2.2. 研究計画書の改訂

研究計画書改訂の必要が生じた場合には、全ての改訂内容とその理由を認定臨床研究審査委員会に報告し、再審査及び承認を受ける。その後、研究責任医師はそれに応じて研究対象者への説明文書を改訂する。改訂内容が症例登録票又は症例報告書の様式に影響する場合、研究責任医師はデータマネジメント責任者に症例登録票又は症例報告書の様式の改訂を依頼する。

18.3. 相談窓口

研究対象者等及びその関係者からの臨床研究に関する苦情及び問合せに対する相談窓口として、研究事務局が対応する。

研究事務局
〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840
調整管理実務担当者: 奈良県立医科大学附属病院 消化器・代謝内科 助教 北川 洸
電話 0744-22-3051（内線 3415） FAX: 0744-24-7122

18.4. 文献

01. Increase trend in the prevalence and male-to-female ratio of primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, and primary sclerosing cholangitis in Japan. Tanaka A, Mori M, Matsumoto K, Ohira H, Tazuma S, Takikawa H. Hepatol Res. 2019;49:881-9.

02. Protection against oxidative stress mediated by the Nrf2/Keap1 axis is impaired in Primary Biliary Cholangitis. Wasik U, Milkiewicz M, Podhorodecka AK, Milkiewicz P. Sci Rep. 2017;7:44769.

03. Enhanced hepatic Nrf2 activation after ursodeoxycholic acid treatment in patients with primary biliary cirrhosis. Kawata K, Kobayashi Y, Souda K, Kawamura K, Sumiyoshi S, Takahashi Y, Noritake H, Watanabe S, Suehiro T, Nakamura H. Antioxid Redox Signal. 2010;13:259-68.

04. Long-term ursodeoxycholate improves circulating redox changes in primary biliary cirrhotic patients. Grattagliano I, Palmieri VO, Portincasa P, Minerva F, Palasciano G. Clin Biochem. 2011;44:1400-4.

05. Oxidative stress and steatosis are cofactors of liver injury in primary biliary cirrhosis. Sorrentino P, Terracciano L, D'Angelo S, Ferbo U, Bracigliano A, Tarantino L, Perrella A, Perrella O, Chiara GD, Panico L, Stefano ND, Lepore M, Vecchione R. J Gastroenterol. 2010;45:1053-62.

06. Primary biliary cirrhosis is associated with oxidative stress and endothelial dysfunction but not increased cardiovascular risk. Cash WJ, McCance DR, Young IS, McEneny J, Cadden IS, McDougall NI, Callender ME. Hepatol Res. 2010;40:1098-106.

07. Hesperidin protects against chemically induced hepatocarcinogenesis via modulation of Nrf2/ARE/HO-1, PPARγ and TGF-β1/Smad3 signaling, and amelioration of oxidative stress and inflammation. Mahmoud AM, Mohammed HM, Khadrawy SM, Galaly SR. Chem Biol Interact. 2017;277:146-158.

08. Effects of alpha-glucosyl Hesperidin, a bioactive food material, on collagen-induced arthritis in mice and rheumatoid arthritis in humans. Kometani T, Fukuda T, Kakuma T, Kawaguchi K, Tamura W, Kumazawa Y, Nagata K. Immunopharmacol Immunotoxicol. 2008;30:117-34.

09. Protective Effects of Simvastatin and Hesperidin against Complete Freund's Adjuvant-Induced Rheumatoid Arthritis in Rats. Ahmed YM, Messiha BAS, Abo-Saif AA. Pharmacology. 2015;96:217-25.

10. Flavonoids diosmetin and hesperetin are potent inhibitors of cytochrome P450 2C9-mediated drug metabolism in vitro. Quintieri L, Bortolozzo S, Stragliotto S, Moro S, Pavanetto M, Nassi A, Palatini P, Floreani M. Drug Metab Pharmacokinet. 2010;25:466-76.