

還元型コエンザイム Q10、アスタキサンチン、シトルリン、
亜鉛からなる合剤を用いた心不全治療に関する研究
第二次試験計画書

初版 2014 年 11 月 12 日作成
第 2 版 2015 年 1 月 31 日作成
第 3 版 2015 年 3 月 30 日作成
第 4 版 2015 年 8 月 31 日作成
実施計画書番号 EAQ10-2014

【試験の背景】

超高齢社会であるわが国では高齢者数の増加及び急性心疾患に対する治療法の進展により心不全患者数が急増している。それに伴い、強心薬、降圧剤、β-ブロッカー等による、いわゆる近代西洋医学に基づく治療を尽くしても病状が改善しない難治性慢性心不全患者の数も増大している。心血管病におけるサプリメントの有効性検証研究会*では従来の標準的な薬物療法とサプリメントを併用することにより、従来の治療法に抵抗性を示す難治性心不全患者の心機能やQOLが改善するかどうかを検証する臨床研究を行っている。当研究会ではサプリメントとしては還元型コエンザイム Q10、アスタキサンチン、シトルリン及び亜鉛からなる合剤を用いているが、その主な理由は下記の知見があることによる。尚、合剤中の各成分の配合量はヒトを用いた研究で有効性が認められている量を参考に設定した。

還元型コエンザイム Q10 は体内で生合成されるコエンザイム Q10 であり、1974 年にうつ血性心不全症に対する補助薬として認可された心筋代謝改善薬(ノイキノン)の薬効成分である酸化型コエンザイム Q10 の類縁物質である。その作用機序としては従来から知られているミトコンドリアにおける ATP 産生賦活作用及び抗酸化作用^{a)}に加え、最近報告された内皮細胞における NO 産生賦活作用^{b)}が挙げられる。酸化型コエンザイム Q10 は体内に吸収される際に還元型コエンザイム Q10 に変換される。ノイキノンの処方量は 30 mg/日であり、効果が弱いことで知られているが、欧米ではそれよりも高用量の酸化型コエンザイム Q10 を用いた臨床研究が数多く行われ、心不全に対する有効性が示唆されている。特に最近、Mortensen らは 300mg/日を慢性心不全患者に 2 年間投与する多施設二重盲検プラセボ比較試験(Q-SYMBIO 試験)で有効であることを報告^{c)}し、注目されている。また、症例報告ではあるが、Langsjoen らは還元型コエンザイム Q10 が酸化型コエンザイム Q10 に対して効果を示さなかった末期心不全患者の心機能及び QOL を顕著に改善することを報告^{d)}している。

アスタキサンチンは鮭、エビ、カニ等に含まれる赤い色素成分であり、一重項酸素(活性酸素の一種で体内では紫外線照射などによって発生する)を除去する強力な抗酸化物質として知られているが、最近、イヌを用いた試験でミトコンドリアにおける酸化障害を軽減することによりミトコンドリア機能を改善することが報告されている^{e)}。また、動物での心臓虚血・再灌流モデルにおける心筋保護作用が報告されている^{f)}。ヒトを用いた研究では 3~40mg/日の摂取量で健常人^{g)}やヘビースモーカー^{h)}における血中過酸化脂質の抑制、サイクリストでの運動能改善ⁱ⁾等が報告されている。

シトルリンはスイカから発見された非蛋白性アミノ酸で、生体内では L-アルギニンから生成される。また、尿素生成の際にオルニチン回路におけるアルギニン生合成の中間体として重要である。シトルリンには内皮細胞での NO 産生を高める作用があり、0.8~1.7g/日の摂取量で狭心症患者^{j)}や心不全患者^{k)}の内皮機能を改善することが報告されている。

一方、亜鉛は多くの酵素に含まれ、遺伝子発現、たんぱく質合成など、細胞の成長と分化に中心的役割を果たしている。最近、急性及び慢性心不全患者では血中亜鉛濃度が有意に低値であることが報告されている^{m)}。

平成 13 年度に上述のサプリメント合剤を用いて実施した第一次試験では対象を標準治療で少なくとも 3 ヶ月間、改善を認めなかった左室駆出率 (EF 値) が 40% 以下の慢性心不全患者とし、同合剤を 3 ヶ月間併用した。16 例について終了し、コンプライアンス不良の 1 例を除いた 15 例の解析では①軽度ながら心エコー検査値に改善が認められたこと〔左室拡張末期径 (LVDd) 及び左室収縮期径 (LVDs) の有意な減少、EF の有意な増大〕、②自覚症状及び身体活動で有意な改善 (QOL の改善) が認められたことより、当該サプリメントが難治性心不全患者に対して有効である可能性が示唆された。

以上より、当該サプリメント合剤の心不全患者での有用性を確認するため、より検出力の高いプロトコルでの第二次試験を行うこととした。

*2012 年 12 月発足 (代表: 所沢ハートセンター 院長 桜田 真己)

参考文献

- a) Crane FL, Biochemical Functions of Coenzyme Q1. J Am Coll Nutr. 20: 591-8, 2001
- b) Mugoni V et al, Ubiad1 is an antioxidant enzyme that regulates eNOS activity by CoQ10 synthesis. Cell. 152:504-18, 2013
- c) Mortensen SA et al, The effect of coenzyme Q10 on morbidity and mortality in chronic heart failure. Results from the Q-SYMBIO study. European Journal of Heart Failure (2013) 15 (S1), S20 (accepted by JACC, 2014/6)
- d) Langsjoen A et al, Supplemental ubiquinol in patients with advanced congestive heart failure. Biofactors 32:119-28, 2008
- e) Park JS et al, Astaxanthin modulates age-associated mitochondrial dysfunction in healthy dogs. J Anim Sci. 91:268-75, 2013
- f) Fassett RG et al, Astaxanthin in Cardiovascular Health and Disease. Molecules 17:2030-48, 2012
- g) Karppi J et al, Effects of astaxanthin supplementation on lipid peroxidation. Int J Vitam Nutr Res. 77:3-11, 2007
- h) Kim JH et al, Protective effects of Haematococcus astaxanthin on oxidative stress in healthy smokers. J Med Food. 14:1469-75, 2011
- i) Earnest CP et al, Effect of astaxanthin on cycling time trial performance. Int J Sports Med. 32:882-8, 2011

- j) Morita M et al, Effects of Oral L-Citrulline Supplementation on Lipoprotein Oxidation and Endothelial Dysfunction in Humans with Vasospastic Angina. *Immun Endoc & Metab Agents in Med Chem* 13:214, 2013
- k) Balderas-Munoz K et al, Improvement of ventricular function in systolic heart failure patients with oral L-citrulline supplementation. *Cardiol J.* 19:612-7, 2012.
- l) Orea-Tejeda A et al, The effect of L-arginine and citrulline on endothelial function in patients in heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiol J.* 17:464-70, 2010
- m) Alexanian I et al, Clinical and echocardiographic correlates of serum copper and zinc in acute and chronic heart failure. *Clin Res Cardiol.* 2014 Jun 8. [Epub ahead of print]

1. 【試験の目的】

「還元型コエンザイム Q10」、「アスタキサンチン」、「シトルリン」、「亜鉛」による合剤の難治性心不全患者での症状および QOL 改善効果を検討する。

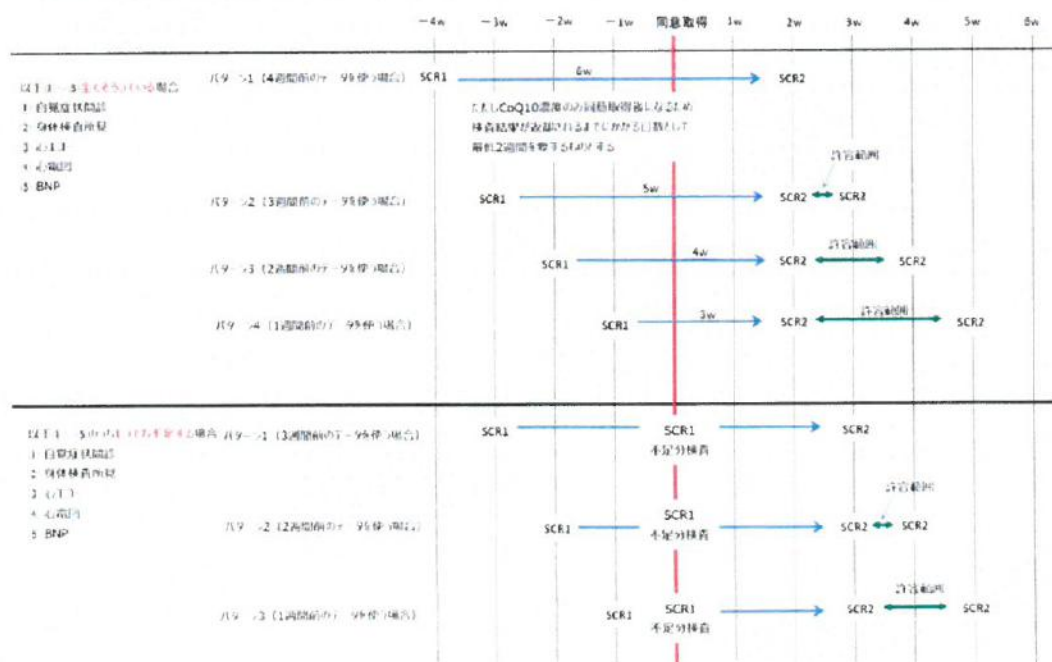
2. 【対象者】

慢性心不全患者のうち、下記の選択基準を満たし、かつ除外基準に該当しないものを対象とする。

1) スクリーニング

- ・ 通院患者対象: 慢性心不全 (DCM、OMI を含む) の患者で「担当医師が実施している標準的な治療」で 3 ヶ月以上症状が安定 (変化がない) 外来患者を対象に、問診 (自他覚症状)、心エコー検査 (LVEF)、心電図および血中 BNP 濃度測定を 3 週間から 6 週間の間隔を置いて 2 回測定し、安定した患者を選択する。また、上記 1 回目の血中 BNP 濃度測定時に血中コエンザイム Q10 濃度を測定し、低値を示す患者を選択する。
- ・ 入院患者対象: 急性心不全又は慢性心不全の急性増悪で入院し、標準的な治療で症状が安定して退院が間近になった患者 (DCM、OMI を含む) を対象に、問診 (自他覚症状)、心エコー検査 (LVEF)、心電図および血中 BNP 濃度測定を 3 週間から 6 週間の間隔を置いて 2 回測定し、安定した患者を選択する。また、上記 1 回目の血中 BNP 濃度測定時に血中コエンザイム Q10 濃度を測定し、低値を示す患者を選択する。

ただし以下の条件を満たす場合に限り、被験者の負担軽減のために自院の診療録に記載 (または記録) されている同意取得前のデータをスクリーニング 1 回目のデータとすることを許容する。



2) 選択基準

スクリーニングで選択された慢性心不全 (DCM、OMI を含む) の通院患者で以下の条件を満たすもの

- (1) LVEF が 40% 未満
- (2) BNP が 200 pg/mL を超えている
- (3) 血漿中コエンザイム Q10 濃度が 950 ng/mL 未満
- (4) 20 歳以上
- (5) 本試験の目的・内容について十分理解したうえで、参加に関して同意が文書で得られる患者

参照: 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知の「抗心不全薬の臨床評価方法に関するガイドライン」

3) 除外基準

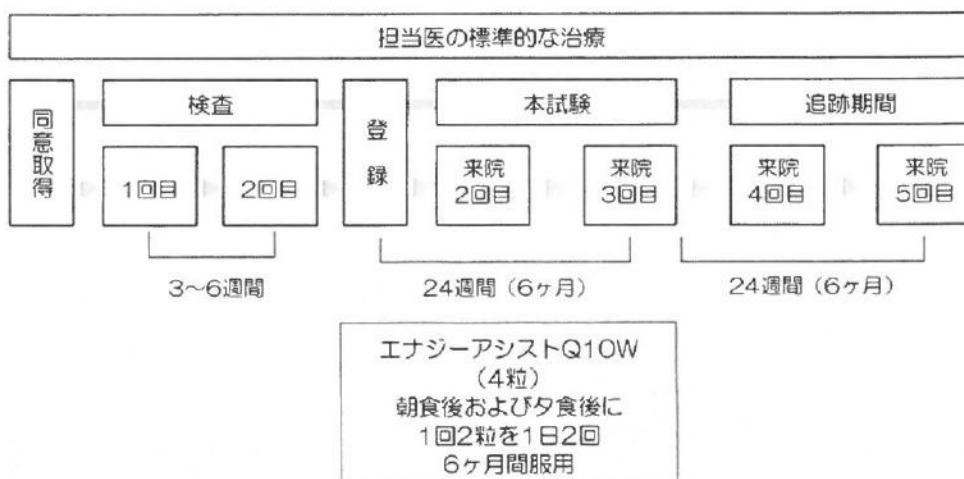
上記対象患者のうち、以下は除外の対象とする。

- (1) 未完治悪性腫瘍患者、重症感染症患者、胸部 X 線で肺疾患 (COPD を含む) を疑われる患者、透析中の患者その他主治医が不適当と認めた患者については除外の対象とする。
- (2) 直近 2 ヶ月以内にコエンザイム Q10、アスタキサンチン、シトルリンを含む製剤又はサプリメントを服用している患者

3. 【試験の方法】

1) 試験の種類・デザイン: オープンラベル試験

2) 試験のアウトライン



3) 試験食品剤型・含有量、包装、貯法

剤型:ソフトカプセル製剤

カプセル:植物性(カラギーナン)ソフトカプセル、6 オパールカプセル

内容物:4カプセル中に有効成分として還元型コエンザイム Q10 200mg、アスタキサンチン(ヘマトコッカス由来)12mg、シトルリン 400mg、亜鉛 3mg を含有、その他に大豆由来レシチン、オリーブ油、ミツロウを基材として含有

包装:120 カプセル/プラスチック瓶

貯法:室温保存

4. 【併用薬に関する規定】

・併用薬:カルシウム拮抗薬、有機硝酸エステル β 受容体遮断薬、ACE 阻害薬、利尿剤、スタチンの単剤又は複数薬剤の併用。用法・用量は被験者個別の病態により試験責任医師の判断に任せる。

・併用禁止薬:なし

5. 【試験食品の管理・交付手順】

被験物質は食品であることから、担当医師が摂取方法を説明し来院ごとに直接被験者に交付する。被験者が摂取した量は被験者自ら被験者日誌に毎日記載させる。なお、余った試験食品を観察期間終了後に被験者が無断で摂取しないよう余った試験食品は被験者から回収を行う。

6. 【観察・検査項目】

1) 心エコー検査

- ① LVEF
- ② LVDd, LVDs, 心筋の厚さ(心室中隔、後壁)左心房径
- ③ E/A
- ④ E/E'
- ⑤ Tei Index
- ⑥ DT (deceleration time)

※心エコー検査データはすべて保存し、の第三者機関による客観的評価に供する。

第三者機関である株式会社キック 日本カーディオコアは試験受託機関の株式会社ベル・メディカルソリューションズの再委託先として試験受託機関の監督下におき、両者で定めた手順書により業務を行う。

2) MIBG 心筋シンチグラフィ検査または MRI(実施可能な施設のみ)による EF

3) 心電図

- 4) 内皮機能(FMD)(実施可能な施設のみ)
- 5) 胸部レントゲン(CTR)
- 6) 自覚症状
- 7) 身体・検査所見
- 8) 身体活動能力: “ペースメーカー等植え込み者”の身体障害認定における日常生活活動判定に関する厚生労働省社会・援護局障害保健福祉部企画課平成 26 年 1 月 28 日事務連絡により提示された質問票より抜粋した 10 項目(一部改編)
- 9) QOL:6 分間歩行
- 10) QOL:EQ-5D 日本語版
- 11) 自他覚症状(有害事象)
- 12) 血漿中 BNP
- 13) 血漿中コエンザイム Q10(総 CoQ10)

※血漿中コエンザイム Q10 濃度は外部検査機関の株式会社ビー・エム・エルで測定される。株式会社ビー・エム・エルは試験受託機関の株式会社ベル・メディカルソリューションズの再委託先として試験受託機関の監督下におき、両者で定めた手順書により業務を行う。

7. 【観察・検査・スケジュール】

	スクリーニング (検査)		同日	本試験			フォローアップ (追跡期間)	
	1回目	2回目 3～6 週間		Visit 1 開始時	Visit 2 8～16 週間	Visit 3 22～26 週間	Visit 4 32～40 週間	Visit 5 46～50 週間
試験食品摂取				←	→	→	←	→
心エコー検査	◎	◎	→ *	◎	◎	◎	○	◎
心電図	◎	◎	→ *	◎	◎	◎	◎	◎
心筋シンチグラフィまたはMRI			○			○		○
血漿中BNP測定	◎	◎	→ *	◎	◎	◎	◎	◎
血漿中コエンザイムQ10濃度測定	◎		→ **	◎	◎	◎	◎	◎
自覚症状(問診)	◎	◎	→ *	◎	◎	◎	◎	◎
身体・検査所見	◎	◎	→ *	◎	◎	◎	◎	◎
身体活動能力(問診)			◎	◎	◎	◎	◎	◎
QOL(EQ-5D)自己記入式			◎	◎	◎	◎	◎	◎
有害事象の確認(自他覚症状)			◎	◎	◎	◎	◎	◎
血圧・脈拍・体重			◎	◎	◎	◎	◎	◎
6分間歩行(QOL)			◎	◎	◎	◎	◎	◎
血管内皮機能(FMD)			○	○	○	○	○	○
胸部レントゲン(CTR)			◎	◎	◎	◎	◎	◎

← 試験食品摂取期間

← 摂取を希望した被験者のみ試験食品を無償提供する。
ただし試験担当医師より試験食品の効果に関する説明は行わないものとし、被験者の自由意思により摂取する。

◎: 必須 ○: 実施可能な施設のみ実施

→*: スクリーニング2回目のデータを用いる →**: スクリーニング1回目のデータを用いる

8. 【主要評価項目 (エンドポイント)】

- ・ BNP
- ・ QOL(6分間歩行、EQ-5D)
- ・ 心エコーによるLVEF

9. 【症例数と研究期間】

1) 目標登録症例数と設定根拠

目標登録症例数: 50例

根拠: 上記エンドポイントを用いた、「還元型コエンザイムQ10」、「アスタキサンチン」、「シトルリン」、「亜鉛」からなる合剤[エナジーアシスト Q10W(仮称)]の臨床研究がこれまでに

ないため根拠はない。

2) 試験実施期間

2015 年 4 月 1 日より 2017 年 3 月 31 日まで(症例登録は 2016 年 3 月 31 日まで)

10. 【統計学的事項】

1) 解析対象集団

最大解析対象集団のうち、投与スケジュール、観察・検査スケジュールなどにおいて試験実施計画書の規定から重大な逸脱がない集団

2) 解析項目・方法

① 主要評価項目の解析

BNP、6 分間歩行、LVEF については開始後の各検査時期における開始時からの変化量を算出し、一標本 t 検定により開始時からの改善を検定する。同様に EQ-5D スコアの変化量をウイルコクソンの一標本検定 (Wilcoxon's signed rank test) により開始時からの改善を検定する。

② その他の連続変数の解析

開始後の各検査時期における開始時からの変化量を算出し、一標本 t 検定により開始時からの改善を検定する。

③ その他の非連続変数の解析

身体活動能力については開始後の各検査時期における開始時からの Mets 値の変化量をウイルコクソンの一標本検定により開始時からの改善を検定する。自覚症状、身体・検査所見については以下のように配点して集計し、開始後の各検査時期における開始時からの変化量を算出してウイルコクソンの一標本検定により開始時からの改善を検定する。

自覚症状: なし(3)、軽度(2)、中等度(1)、重度(0)

少ない(3)、普通(2)、やや多い(1)、多い(0)

身体・検査所見: なし(3)、軽度(2)、中等度(1)、重度(0)

3) フォローアップ期間中の層別解析について

最終来院日まで検査が完了した被験者のうちフォローアップ期間中に試験食品の摂取をしなかった被験者数が 6 名または試験完了者の 10% のいずれか少ない方の人数に達した場合、試験食品摂取群と試験食品の非摂取群で層別解析を実施する。

11. 【中止基準】

- 1) 試験担当医は、何らかの理由で試験継続が、不可能と判断した場合には、試験食品の投与を中止し、中止・脱落の日付・時期、中止・脱落の理由、経過をカルテならびに症例報告書に明記するとともに、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。

2) 中止・脱落基準

- ① 検査結果の信頼性を損なう行為が顕著に見られる場合
- ② 合併症の増悪により試験の継続が困難な場合
- ③ 有害事象により試験の継続が困難な場合
- ④ 被験者の都合により試験の続行や来院が困難となった場合（長期の出張、来院忘れ、不慮の事故、試験食品と明らかな因果関係のない病気入院など）
- ⑤ 妊娠が判明した場合
- ⑥ 試験全体が中止された場合
- ⑦ その他、中止・脱落扱いすることが適当と考えられる明らかな理由がある場合

- 3) 中止・脱落例については、中止・脱落の理由をカルテおよび症例報告書に記載するとともに適切な処置を施すものとする。

試験食品投薬開始後に参加者から同意の撤回があった場合は、その原因(例えば、試験食品の効果不発揮、有害事象、転居などの偶発的事象など)をできるだけ明らかにし、有効性・安全性評価の対象となる症例としての採否の参考となるように記録を行う。

12. 【有害事象の取り扱い】

1) 有害事象発生時の被験者への対応

試験責任医師または試験分担医師は、有害事象を認めたときは、本実施計画書の以下ならびに医療機関の定める手順書に従い直ちに適切な処置を行うとともに、カルテならびに症例報告書に齟齬なく記載する。また、試験食品の投与を中止した場合や、有害事象に対する治療が必要となった場合には、被験者にその旨を連絡し、試験の継続の意思確認を行う。

2) 有害事象の収集・記録

有害事象が発現した場合は、必要に応じて適切な処置を行うとともに、その症状・所見の内容(診断名)、重症度(軽度、中等度、重度)、試験食品との関連性(関連性あり、可能性あり、否定できない、関連なし)および転帰についてカルテあるいは症例報告書に記載する。

3) 重篤な有害事象の報告

① 重篤な有害事象の定義(薬事法施行規則第 283 条に準じて定義する)

- ・ 死亡または死亡に繋がるおそれ
- ・ 入院または入院期間の延長
- ・ 障害または障害に繋がるおそれ

- ・ 後世代における先天性の疾患または異常

② 報告の対象となる有害事象

試験期間中の全ての重篤な有害事象、および試験終了(中止)後に試験食品との関連性が疑われる有害事象

③ 報告

試験責任医師は、重篤な有害事象の発生を認めたときは、速やかに病院長に報告する。

4) 予想される有害事象

- ・ これまで実施されている還元型コエンザイム Q10(~900mg/日)、アスタキサンチン(~30mg/日)、シトルリン(~3.4g/日)の各単剤での臨床研究及びエナジーアシスト Q10W(仮称)での臨床研究において問題となる有害作用は認められていない。
- ・ エナジーアシスト Q10W(仮称)を用いた臨床研究や還元型コエンザイム Q10 を摂取した一般消費者からの情報で発疹、発赤等の皮膚症状がまれに生じることが報告されており、本研究においてもその可能性がある。
- ・ 酸化型コエンザイム Q10 を用いた臨床研究では用量相関のない、軽度で一時的な吐き気、むかつきが報告されているが、使用製剤がソフトカプセルであること、プラセボ群でも同様の事象が観察されていることより、製剤中の油脂による影響と考えられている。
- ・ 2 型糖尿病患者での還元型コエンザイム Q10 と血糖降下薬との併用によりグリコアルブミン及び HbA1c の低下が認められていることから、血糖降下薬との併用により血糖値が下がる可能性がある。
- ・ 高血圧患者での還元型コエンザイム Q10 と降圧薬との併用により収縮期及び拡張期の 血圧低下が認められていることより、降圧薬との併用により血圧が低下する可能性がある。

5) その他の有害事象

試験期間中に認められた有害事象については、全てカルテあるいは症例報告書に記載する。

13. 【倫理的事項】

1) 遵守すべき諸規則

本試験は、ヘルシンキ宣言に基づいた倫理原則を遵守し、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成 26 年 12 月 22 日厚生労働省/文部科学省発効)」に従って実施する。

担当医師は、本プロトコルを遵守してプロトコル治療を実施する。被験者の緊急の危険を回避するため、その他医療上やむを得ない理由によりプロトコルから逸脱あるいは変更をした場合は、その理由をカルテおよび症例報告書に記載する。

また、その内容が本試験の継続に重大となる場合は、研究代表者および安全性評価委員会が試験中止、試験計画の変更などを検討する(17. 試験実施計画書の変更)。

2) 個人情報の保護

症例登録票および症例報告書などを提出する際には、識別コードまたは登録番号を用い、当該実施施設外の者が被験者を特定できる情報は記載しない。試験の実施に関する原データ類および被験者の同意書等の直接閲覧、並びに研究成果の公表においては、被験者患者のプライバシー保護に十分配慮する。本試験で得られた個人情報は、第三者へ漏洩しない。全登録被験者のデータ管理は株式会社ベル・メディカルソリューションズが一括して行う(詳細は別紙 1)。

14. 【説明と同意】

担当医師は、患者が試験に参加する前に、施設の倫理委員会で承認された同意・説明文書を用いて以下の事項を十分に説明する。患者が内容を十分理解したことを確認した後、参加の同意を文書により取得する。実施医療機関は、被験者からの問い合わせ窓口を設置し、同意取得時に被験者に知らせる。

なお、患者が文書同意の能力を欠く等により、本人からの同意を得ることが困難な場合には、代諾者からの同意を得ることとするが、この場合、同意に関する記録とともに代諾者と患者との関係を示す記録を残す。また、患者が本試験参加中に同意可能な状態に回復した場合、担当医師はあらためて患者に同意説明を行い、患者本人から文書により同意を取得する。

- ① 試験の目的
- ② 試験の方法
- ③ 試験実施期間と参加予定期間
- ④ 試験に参加する予定の被験者数
- ⑤ 予想される効果および有害事象
- ⑥ 試験に関連する健康被害が発生した場合に、被験者が受けることができる補償および治療
- ⑦ 被験者の費用負担
- ⑧ 当該臨床試験を実施するにあたっては、倫理委員会で臨床研究審査を行い、承認を受けていること。
- ⑨ 試験への参加は、自由意思によるものであり、被験者は試験への参加を拒否または撤回できること。また、拒否・撤回によって患者が不利な扱いを受けないこと。
- ⑩ 被験者および代諾者の希望により、試験の実施計画書を閲覧できること。また、試験への継続について被験者および代諾者の意思に影響を与える可能性がある情報が得られた場合には、速やかに伝えられること。
- ⑪ 試験を途中で中止した場合でも、適切な治療が継続されること。また、中止までの結果やその後の経過については調査されること。
- ⑫ 試験協力者、倫理委員会あるいはこれらの依頼を受けた第三者が原診療記録を閲覧する可能性があること。その際も患者の秘密は保全されること。
- ⑬ 試験の成果が公表される場合、被験者の個人情報は公開されないこと。
- ⑭ 被験者が守るべき事項
- ⑮ 臨床試験の責任医師の氏名・役職・連絡先および被験者が連絡をとる医療機関の連絡先

⑯ 臨床試験に対する資金源がある場合、その関わり

15. 【被験者の費用負担】

試験食品はユアヘルスケア株式会社から無償提供され、被験者の費用負担は健康保険による観察・検査、使用薬剤等にかかる費用以外には発生しない。尚、フォローアップ期間中被験者が試験食品の摂取を希望する場合もユアヘルスケアから無償提供される。

16. 【健康被害に対する補償】

本試験は、サプリメントとして長年の実績のある素材を用いた試験である。そのため、この治療が原因で健康被害が生じた場合については、本試験の担当医師が責任をもって治療にあたるが、その治療費は通常の保険診療による支払いとなる。健康被害に対する金銭的な補償が必要な場合は本試験を対象として加入する賠償責任保険により支払う(保険会社:東京海上日動火災保険株式会社;賠償保険の概要は別紙2)。

17. 【試験実施計画書の改変更】

研究代表者は必要に応じて、試験実施計画書(プロトコル)を変更する。変更内容の重大性にかかわらず、変更したプロトコル及びその改訂履歴(改訂内容とその理由)を文書で作成し、所属する施設の長及び各参加施設の試験責任医師に報告する。変更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を含め、変更事項はすべて速やかにデータセンター(株式会社ベル・メディカルソリューションズ)に連絡する。

1) 重大な変更(改正)の場合

研究倫理委員会へ審議を依頼し、承認を得る。重大性の判断基準として、試験の科学性に関係することと被験者のリスクを増大させることを考慮する必要がある。例としては、適格基準、治療計画、評価項目、予期される有害事象等に関係する変更が挙げられる。

2) 重大でない変更(改訂)の場合

計画にかかわった主たる研究者の承認と倫理委員会への報告を必要とする。審査承認については、各施設の取り決めに従う。本試験に参加する被験者の危険を増大させる可能性がなく、かつ本試験の主要評価項目にも関連しないプロトコルの変更を指す。

18. 【記録の保存】

研究代表者は、本試験に関する文書および記録(倫理委員会の記録、同意文書、症例報告書など)を研究代表者の責任において研究終了から5年間、施錠可能なロッカーに保管し厳重に管理する。

19. 【試験に関する登録および結果の公表に関する取り決め】

研究代表者は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」第 9 条に基づき大学病院医療情報ネットワーク研究センター、国立大学付属病院長会議、一般社団法人日本医薬情報センター又は公益社団法人日本医師会が設置している公開データベースに、本試験の概要を遅延なく登録する。本臨床試験の終了後、速やかに論文発表または学会での発表などを行う。

20. 【モニタリング】

本試験の実施にあたり研究の信頼性の確保のためモニタリングを実施する。モニタリングに従事するものは研究代表者が指名する。モニタリングに従事するものは、当該モニタリングの結果を研究代表者に報告する。モニタリングに従事するものは、その業務上知りえた情報を正当な理由なく漏らしてはならない。その業務に従事しなくなった後も同様とする。研究代表者はモニタリングに協力するとともに、当該実施に必要な措置を講ずる。

21. 【利益相反】

本試験実施に関する資金についてユアヘルスケアより以下の提供が行われるが、試験データや解析に直接関与することは一切ない。

1) 試験食品の提供

1 被験者につき 6 カ月分、フォローアップ期間中に摂取を希望された被験者についてはさらに 6 カ月分を被験者に提供する

2) 業務委託費用

株式会社ベル・メディカルソリューションズにモニタリング、データ管理、統計解析、心エコー画像解析および血漿中コエンザイム Q10 濃度の測定にかかる業務受託費を提供する。

22. 【研究代表者】

所沢ハートセンター 院長 桜田 真己

実施計画書の作成, 試験の総括を担当

23. 【実施施設及び試験責任医師】(順不同)

- 1) 所沢ハートセンター 院長 桜田 真己
- 2) 三重ハートセンター 院長 西川 英郎
- 3) 草津ハートセンター 院長 許 永勝
- 4) 豊橋ハートセンター 院長 鈴木 孝彦、 副院長 松原 徹夫
- 5) 京都桂病院 心臓血管センター 所長 中村 茂
- 6) 帝京大学医学部附属病院 循環器内科 教授 上妻 謙
- 7) 上尾中央総合病院 心臓血管センター特任副院長・循環器内科科長 一色高明

24. 【安全評価委員及び顧問アドバイザーの設置】

1) 安全評価委員

岩手医科大学附属病院 循環器内科 教授 森野 禎浩

2) 顧問アドバイザー

虎の門病院顧問 山口 徹

25. 【試験計画書作成者】

所沢ハートセンター 院長 桜田 真己

26. 【モニタリング、統計解析、データ管理等委託先】

株式会社ベル・メディカルソリューションズ

- 1) モニタリング責任者: 畑中 究(連絡先: 03-5953-9016)
- 2) 統計解析責任者: 工藤 孝英(連絡先: 06-6948-0355)
- 3) データ管理責任者: 畑中 究(連絡先: 03-5953-9016)