

γ -GTPに対する高吸収クルクミンの効果に関する研究
(二重盲検比較試験)

研 究 実 施 計 画 書

研究責任者

静岡県立総合病院臨床研究センター 心血管臨床薬理研究室
静岡県立大学薬学部分子病態学講座
大学院薬学研究院薬食研究推進センター
森本 達也

第1版 作成日：2014年 7月 18日

第2版 変更日：2014年 8月 11日

第3版 変更日：2015年 8月 28日

I. 概要

(1) 目的

γ -GTP高値に対する高吸収クルクミン（セラクルミン[®]）摂取による効果とその用量依存性を検討する。（二重盲検比較試験）

(2) 対象

下記項目を満たすもの

- ①健康診断結果などで γ -GTP高値を指摘され、研究参加時、 γ -GTP値が基準値上限～200であることが確認された方
- ②文書同意が得られた年齢20歳以上65歳未満の男女

(3) 試験デザイン

プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、用量比較試験

株式会社セラバリュース社が健康食品として販売している高吸収クルクミン（セラクルミン[®]）を2用量あるいはプラセボを12週間摂取する。

(4) 試験方法

①使用試験食品：

高吸収クルクミン（セラクルミン[®]；セラバリュース社）
30mg/カプセル又は90mg/カプセル及びプラセボ

②症例割付：

無作為に i) 60mg/日摂取群、ii) 180mg/日摂取群、iii) プラセボ群に割り付ける。

③投与方法：1日1回、下記の量を内服する

- i) 30mg/カプセル 2カプセル（60mg/日）
- ii) 90mg/カプセル 2カプセル（180mg/日）
- iii) プラセボ 2カプセル

④投与期間：上記投与方法で12週間摂取する。

⑤併用禁止薬等：特になし

⑥目標症例数：上記各群20例（合計60例）

⑦服用期間：12週間（84日間）

⑧試験期間：承認後～2017年3月まで

⑨主要評価項目： γ -GTP

⑩研究責任者：静岡県立総合病院臨床研究センター 心血管臨床薬理研究室

静岡県立大学薬学部分子病態学講座・大学院薬学研究院薬食研究推進センター

森本 達也

II. 研究の背景

クルクミンのバイオアベイラビリティの低さは、臨床応用に際して克服しなければならない大きな課題である。そうした中、株式会社セラバリュースは表面加工を施したクルクミン製剤として、セラクルミン[®]を開発した。セラクルミン[®]経口摂取時の吸収性をラット及びヒトにて検証したところ、いずれも血中のクルクミン濃度はセラクルミンの摂取量に依存して増加し、血中濃度曲線下面積（AUC）は、クルクミン原末に比してラットで30倍以上、ヒトで27倍以上となった^①。

セラクルミン[®]を用いた臨床試験として、 γ -GTPなどの肝機能マーカーがやや高い人を含む成人（n=19）に、生活習慣を大きく変えずに1ヶ月間セラクルミン[®]を朝夕90mgずつ摂取してもらい、肝機能マーカー値の変化を調べたところ、全体の平均で、AST（GOT）が12%（p=0.016）、ALT（GPT）が16%（p=0.041）、 γ -GTPが15%（p=0.010）と優位な減少が認められた。さらに被験者を層別に検討すると、これらのマーカー値がもともと基準値を超えていた群においてセラクルミン[®]による肝機能改善作用が、より明確に示された^②。しかしながら、最適な用量設定試験は行われていない。

そこで、今回、 γ -GTP高値の方に対するセラクルミン[®]の用量依存性について検討する。

III 試験計画

1. 試験の目的

γ -GTP高値の方に対するセラクルミン[®]摂取の効果とその用量依存性について検討する。

2. 対象被験者および適格性の基準

(1) 対象のうち、(2) 選択基準をすべて満たし、かつ(3) 除外基準のいずれにも該当しない場合を適格とする。

(1) 対象被験者

健康診断などで γ -GTP高値を指摘され、本研究の趣旨を理解し、自発的に参加の意思を示すボランティアの方

(2) 選択基準

- ① 同意取得時において年齢が20歳以上65歳未満の方
- ② 本研究への参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、被験者本人の自由意思による文書同意が得られた方
- ③ 研究参加時に静岡県立総合病院で採血、株式会社保険科学研究所静岡営業所、エスアールエルにて γ -GTP値の測定を行い、基準値上限～200(IU/L)であることが確認された方

(3) 除外基準

- ① 肝硬変、肝がんが疑われる方
- ② 閉塞性黄疸又は肝内胆汁うっ滞の方
- ③ 抗血小板薬を常用されている方
- ④ 妊婦及び授乳中の方、又は同意日以後半年以内に妊娠を希望されている方
- ⑤ 本試験開始時に他の臨床試験に参加している方
- ⑥ その他、担当医師が不相当と判断した方

3. 被験者の同意

試験担当医師は、本試験の開始に先立ち、対象となる被験者に対して別に定める「同意を得るに際しての説明文書」（添付資料1）を使用して下記内容について十分に説明し、被験者本人の

自由意思による同意を文書（添付資料2）で得る。また、被験者からの質問の機会と試験参加を判断するのに十分な時間を与えるとともに、被験者からの全ての質問に対し被験者が十分理解できるように答える。同意取得日及び同意が文書取得されたことを調査票に記載し、記録を保管する。

4. 研究の方法

(1) 研究の種類・デザイン

プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、用量比較試験

(2) 研究の方法

γ -GTPが基準値上限～200 (IU/L) の確認が取れた被験者を、セラクルミンの低用量(60mg/日)、高用量(180mg/日)、またはプラセボに無作為割付し、12週間に亘って、1日1回、1回2カプセルを摂取して頂く。開始時、摂取4週後、摂取8週後及び摂取12週後に γ -GTPを含む血液生化学検査用と血中クルクミン濃度測定用の血液を約15ml採取し測定を行い、 γ -GTPに対する効果とその用量依存性を検討する。

(3) 併用薬や生活習慣

抗血小板薬を内服されている方は除外する。その他、検体摂取中、併用薬の制限は特になし。ただし、通常的生活習慣を維持していただく。

(4) 症例登録、割付の方法

被験者の各治療群への割付は中央登録方式にて行う。試験割付責任者（京都医療センターに設置された症例割付担当 和田 啓道）は 試験開始前に割付システムを作成し、試験期間中管理する。臨床研究事務局は選択基準を満たし、かつ除外基準のいずれにも抵触しない登録申請患者を あらかじめ作成した割付システムに基づき セラクルミン[®]高用量投与群、セラクルミン[®]低用量投与群とプラセボ投与群に無作為に割付ける。

(5) 被験者の研究参加予定期間

試験食品摂取から12週間

(6) 試験実施場所

採血などは、静岡県立総合病院にて行う。

なお、採血時に担当医師、スタッフによる服薬状況確認及び問診を実施する。

5. 観察および検査項目

①被験者基本情報：年齢、性別、身長、体重、BMI

②血圧測定：血圧、脈拍

③血液生化学検査： γ -GTP、AST(GOT)、ALT(GPT)、総蛋白 (TP)、アルブミン (ALB)、総ビリルビン (T-BIL)、ALP、LDH、CHE、CPK、総コレステロール (T-CHO)、TG、HDL-コレステロール (HDL-CHO)、LDL-コレステロール (LDL-CHO)、尿素窒素 (BUN)、クレアチニン (CRE)、尿酸 (UA)、Na、K、Cl、血清アミラーゼ (S-AMY)、血糖、HbA1c、CRP

④血中動態：血中クルクミン濃度

* 観察および検査スケジュール表

期間	摂取前	摂取期間 1 2 週間		
		4 W	8 W	1 2 W
同意	○			
被験者背景	○			
問診	○	○	○	○
身体所見	○	○	○	○
血圧、脈拍数	○	○	○	○
血液生化学検査	○	○	○	○
クルクミン血中濃度測定	○	○	○	○
摂取状況		○	○	○
有害事象		試験食品摂取後随時		

来院のずれは±1 週間以内とする

6. 試験食品情報

- ・ 高吸収クルクミン製剤（セラクルミン）
クルクミン 10%含有高吸収製剤

配合成分	含量(mg)
クルクミン 10%含有製剤	300.0
コーンスターチ	68.5
微粒二酸化ケイ素	3.2
ステアリン酸カリウム	3.2
Total	374.9

(製剤原料)

原材料	含量(%)
ウコン抽出物	12
ガティガム	3.2
クエン酸	0.27
デキストリン	54.53
マルトース	30.0
Total	100.0

クルクミン 30%含有高吸収製剤

配合成分	含量(mg)
クルクミン 30%含有製剤	300.0
コーンスターチ	69.80
微粒に酸化ケイ素	0.500
Total	370.3

(製剤原料)

原材料	含量(%)
ウコン抽出物	36.0
ガティガム	14.60
クエン酸	0.700
デキストリン	8.700

マルトース	40.00
Total	100.0

・プラセボ製剤（プラセボ／カプセル）

配合成分	含量(mg)
プラセボ原体	300
コーンスターチ	68.5
微粒二酸化ケイ素	3.2
ステアリン酸カルシウム	3.2
Total	374.9

（製剤原料）

原材料	含量(%)
黄色4号	5
ガティガム	3.2
クエン酸	0.27
デキストリン	54.53
マルトース	30
Total	93

但：高吸収クルクミンカプセルとプラセボカプセル中の原材料含量が一致するように配合した。

7. 予想される利益および不利益（副作用）

(1) 予想される利益

被験者に負担軽減金35,000円/人を支払う。それ以外、本研究へ参加することによる被験者に直接の利益は生じない。研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

(2) 予想される不利益（副作用）

本研究で実施する医療行為は、開始時、摂取4週後、摂取8週後、及び摂取12週後に血液検査のために行う静脈採血である。

8. 評価項目（エンドポイント）

(1) 主要評価項目

γ -GTP

(2) 副次的評価項目

- ① 主要評価項目以外の血液生化学検査項目
- ② 血中クルクミン濃度

9. 個々の被験者における中止基準

(1) 研究中止時の対応

研究責任者または研究分担者（以下、研究担当者）は、次に挙げる理由で個々の被験者について研究継続が不可能と判断した場合には、当該被験者についての研究を中止する。その際は、必要に応じて中止の理由を被験者に説明する。

(2) 中止基準

- ① 被験者から研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合

- ② 本研究全体が中止された場合
- ③ その他の理由により、研究責任者が研究の中止が適切と判断した場合

10. 有害事象発生時の取扱い

(1) 有害事象発生時の被験者への対応

試験実施中は、被験者の安全に対して十分な監視体制をとるものとする。本試験実施期間中、有害事象を認めるときは、研究責任者は、直ちに適切な処置を行うとともに、調査票に記載する。また、介入行為を中止した場合や、有害事象に対する治療が必要となった場合には、被験者にその旨を伝える。有害事象と認められた場合、治療費は全額、当方で負担する。

(2) その他の有害事象

その他の有害事象については、研究担当者は適切に調査票に記載する。

11. 研究の変更、中止・中断

(1) 研究の変更

本研究の研究実施計画書や同意説明文書の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ倫理委員会の承認を必要とする。

(2) 研究の中止、中断

研究担当者は、以下の事項に該当する場合は、研究実施継続の可否を検討する。

- ①被験者の組み入れが困難で、予定症例数に達することが極めて困難であると判断されたとき。
- ②予定症例数または予定期間に達する前に、研究の目的が達成されたとき。
- ③倫理委員会により、実施計画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とき。

研究責任者は、倫理委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。また、研究の中止または中断を決定した時は、速やかに院長にその理由とともに文書で報告する。

12. 研究実施期間

倫理委員会承認後～2017年3月31日まで

13. 目標症例数

(1) 目標症例数 60例

- ①低用量群20例：セラクルミン 30mg／カプセル×2カプセル／回×1回／日：60mg／日
- ②高用量群20例：セラクルミン 90mg／カプセル×2カプセル／回×1回／日：180mg／日
- ③プラセボ群20例：プラセボカプセル 2カプセル／回×1回／日

(2) 症例数の設定根拠

先行研究において、 γ G T P 高値の方（基準値上限以上）6名に 朝夕1日2回、セラクルミン 30mg／カプセルを1回3カプセル（1日180mg）を6ヶ月間服用したところ、平均値は25.167低下し、前値の標準偏差は34.572、後値の標準偏差は22.507、前値と後値の相関係数は0.384であった。 α 値を5%、検出力を80%とすると、必要なサンプルサイズは16となる。20%が脱落すると仮定して目標症例数は各群20例とした。

14. 統計解析

本試験では、高吸収クルクミン（セラクルミン[®]）低用量群、高用量群、プラセボ群、それぞれの群内において、主要評価項目（ γ -GTP）及び副次評価項目（その他採血項目）について試験食品摂取前後の変化について、対応のあるt検定にて解析する。さらに、高吸収クルクミン（セラクルミン[®]）による γ -GTPに対する用量依存的効果を検討するため、摂取前後の評価項目について、低用量群、高用量群、プラセボ群での3群比較を、繰り返しのある二元配置分散分析によって行う。検定を行う際のアルファレベルは両側5%、信頼区間は両側95%信頼区間を用いる。

15. 被験者の人権に対する配慮および個人情報の保護の方法

本研究のすべての担当者は、「ヘルシンキ宣言（2013年10月修正）」および「臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日改正、以下臨床研究倫理指針）」を遵守して実施する。

研究実施に係る試料等を取扱う際は、被験者の個人情報とは無関係の番号を付して管理し、被験者の秘密保護に十分配慮する。試料等を研究事務局等の関連機関に送付する場合はこの番号を使用し、被験者の個人情報が外部に漏れないよう十分配慮する。また、研究の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにする。研究の目的以外に、研究で得られた被験者の試料等を使用しない。

16. 同意取得方法

研究担当者は、審査委員会で承認の得られた同意説明文書を被験者に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、被験者の自由意思による同意を文書で取得する。

17. 被験者の健康被害への対応と補償

本研究は被験者への健康被害は発生しないと考えているが、万が一、被験者に健康被害が発生した場合、担当医師は適切な処置を講じる。本研究を行うにあたって、研究代表者は臨床研究補償保険に加入する。また担当医師は各医師の費用で勤務医師賠償責任保険に加入し、採血などの医療行為に関する過失は勤務医師賠償責任保険で担保する。副作用に対する治療は静岡県立総合病院にて行う。

18. 被験者の費用負担

本研究は静岡県立大学、株式会社セラバリュース及び株式会社杏林製薬の共同研究費で賄うため、被験者の費用負担はない。

19. 記録の保存と研究結果の公表

研究責任者は、研究等の実施に係わる重要な文書（申請書類の控え、学長からの通知文書、各種申請書・報告書の控、被験者識別コードリスト、同意書、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録等）を、研究の中止または終了後5年が経過した日までの間保存し、その後は個人情報に注意して廃棄する。

本研究の成果を関連学会等において発表することにより公表する場合は、被験者が特定されないよう個人情報の保護に十分配慮する。

20. 研究資金および利益相反

本研究は、研究代表者が所属する静岡県立大学、株式会社セラバリュース及び株式会社杏林製薬の3者で共同研究契約を締結し、その共同研究費で実施する。また、本研究の研究担当者は、利益相反審査委員会に必要事項を申告し、その審査と承認を得るものとする。

なお、試験食品及びプラセボの提供及び血中クルクミン濃度の測定、臨床研究補償保険の支払いは株式会社セラバリュースが、その他外部検査及び試験付帯経費については株式会社杏林製薬（ヘルスケア事業部）及び株式会社セラバリュースが共同で負担する。

2 1. 研究実施体制

本研究は以下の体制で実施する。

(1) **研究代表者(プロトコル案(試験計画書)、調査票、同意文書等を作成し、試験の運営および管理において中心的役割を果たす。)**

森本 達也 (静岡県立総合病院 臨床研究センター 心血管臨床薬理研究室 室長
静岡県立大学薬学部 分子病態学講座 教授
静岡県立大学大学院薬学研究院 薬食研究推進センター 副センター長
国立病院機構京都医療センター展開医療研究部 客員室長)

(2) **研究データマネージメント監督者(研究代表者と共に本試験の運営に責任を持ち、試験が円滑に、かつ公平・中立的に推進される様、監督を行う。)**

長谷川 浩二 (国立病院機構京都医療センター 展開医療研究部長)

(3) **研究参加予定医師**

森本 達也 (静岡県立総合病院 臨床研究センター 心血管臨床薬理研究室 室長)
森本 恵理子 (静岡県立総合病院 麻酔科 医長)
佐橋 徹 (SBS 静岡健康増進センター 副所長)
鈴木 美香 (聖隷健康サポートセンターShizuoka 所長)

(4) **研究協力者**

刀坂 泰史 (静岡県立大学薬学部 分子病態学講座 講師)
砂川 陽一 (静岡県立大学薬学部 分子病態学講座 助教)
岡村 信子 (静岡県立大学薬学部 分子病態学講座 研究員)
望月 博子 (静岡県立大学薬学部 分子病態 研究補助員)
宮崎 雄輔 (静岡県立大学薬学部 分子病態学講座)
船本 雅文 (静岡県立大学薬学部 分子病態学講座)
依光 菜津美 (静岡県立大学薬学部 分子病態学講座)
天野 七菜 (静岡県立大学薬学部 分子病態学講座)
清水 果奈 (静岡県立大学薬学部 分子病態学講座)
鈴木 杏奈 (静岡県立大学薬学部 分子病態学講座)
齊藤 アユミ (静岡県立大学薬学部 分子病態学講座)

(5) **試験統計解析**

症例割付及び統計解析監督

和田 啓道 (国立病院機構京都医療センター 先端医療技術開発研究室長)

(6) **データセンター**

調査表の回収・管理及び統計解析実務

山陰 一 (京都医療センター 糖尿病研究部)

(7) **血液学検査・血液生化学検査実施機関**

株式会社保健科学研究所 静岡営業所

〒422-8021 静岡県静岡市駿河区小鹿 2-39-15

054-281-5011

株式会社エスアールエル 第四営業部 静岡
〒420-0803 静岡市葵区千代田 1-1-39
TEL : 054-247-7855

(8) 共同研究者

和田 啓道 (京都医療センター 展開医療研究部 室長)
橋本 正 (株式会社セラバリュース 社長)
今泉 厚 (株式会社セラバリュース 副社長 CSO)
松井 崇人 (株式会社セラバリュース サイエンスグループ 臨床研究担当主任)
二井 康夫 (杏林製薬株 ヘルスケア事業本部 事業本部長)
佐橋 徹 (SBS 静岡健康増進センター副所長)
鈴木 美香 (聖隷健康サポートセンターShizuoka)

(9) 効果・安全性評価委員会

委員長: 山田 静雄 (静岡県立大学大学院薬学研究院薬食研究推進センター センター長)
試験組織から独立した委員会組織として、最終解析を実施するまでの間に重篤な有害事象等の安全性面からの評価および中間解析を行い、その結果に基づき、科学的・倫理的見地から試験の継続・中止について研究代表者に勧告を行う。委員長は必要に従い 倫理委員会に諮問する。

2 2. 問い合わせ先

静岡県立大学薬学部 分子病態学講座
静岡県立大学大学院薬学研究院 薬食研究推進センター
森本 達也
〒静岡県静岡市駿河区谷田 52-1
電話 054-264-5763
FAX : 054-264-5744
Email : morimoto@u-shizuoka-ken.ac.jp

2 3. 参考資料・文献リスト

- ① Sasaki H. et al : Biol Pharm Bull, 34(5) : 660-665, 2011
- ② 大塚喜彦ほか : 日本未病システム学会雑誌, 16(2) : 331-333, 2010