

受付番号 010

肩こりの症状を持つ健常人への
NKCP の効果検討
(2 群クロスオーバー二重盲検比較試験)
— 研究実施計画書 —

研究責任者

静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府 薬学研究院 分子病態学講座 教授
同大学 薬食研究推進センター 副センター長

森本 達也

平成 27 年 8 月 28 日作成

平成 27 年 10 月 5 日訂正

I. 試験計画の要約

1. 目的：精製ナットウ菌培養抽出物である健康食品 NKCP 摂取による肩こりへの効果を検討する
2. 対象：肩こりの症状をもつ健常人
3. 試験デザイン：二重盲検クロスオーバー試験（介入試験）
NKCP 250 mg 及びプラセボを毎日、それぞれ 4 週間摂取し、肩こりの指標を解析する
4. 試験方法
 - ① 使用試験食品
精製ナットウ菌培養抽出物である NKCP 250 mg 及びそのプラセボ
 - ② 割付
無作為に NKCP 摂取群、プラセボ群に割り付ける
 - ③ 摂取方法：毎晩、就寝前に NKCP 250 mg 及びプラセボをそれぞれ 4 週間摂取する。
 - ④ 試験期間：12 週間
NKCP 及びプラセボをそれぞれ 4 週間
各試験食品の摂取間には 4 週間のウォッシュアウト期間を設ける。
 - ⑤ 主要評価項目：VAS、患者立脚肩関節評価法、筋硬度計による肩こりの評価
5. 目標症例数：30 例
6. 実施期間：臨床研究倫理委員会承認後～平成 30 年 9 月
7. 試験総括者兼研究責任者：
静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府 薬学研究院 分子病態学講座 教授
同大学 薬食研究推進センター 副センター長

森本達也

II.研究の経緯・目的

厚生労働省発表の平成 25 年国民生活基礎調査によると、世帯員の健康状態で取り上げられる自覚症状の状況では、男性は 1 位腰痛、2 位肩こりに対し、女性は 1 位肩こり、2 位腰痛という順位になっている。このように肩こりは国民に身体的な負担を生じる代表的な症状である。肩こりはストレスと密接に関連するとの報告がある。都市化や日常作業の IT 化、運動不足などのストレスは肩の周りの筋肉の緊張、血流量の減少を引き起こし、肩こりの症状を訴える人を増加させていると考えられる。また、血液の粘度の上昇による末梢の循環不全が肩こりの原因の一つとも言われている。肩こりは仕事の効率低下や QOL の低下を招くため、肩こりを解消することは、国民の健康を考える上で、非常に重要である。

日本で古くから伝わる醤油や味噌といった大豆発酵食品には学術的にも健康への有益性が認められている。その 1 つであるナットウはバランスが取れた栄養価だけでなく、コレステロール低下作用や抗血栓作用、血流改善作用といった有益な作用を有するナットウプロテアーゼが含まれており、国民の健康に寄与する優れた食品である。しかしながら、粘りや臭いで好みが分かれ、常食するのが難しいのが現状である。

大和薬品株式会社はナットウ菌培養物からナットウの有効成分であるナットウプロテアーゼを単離・精製した NKCP (エヌケイシーピー; 精製ナットウ菌培養物) を開発した (資料 1,2)。NKCP にはナットウ菌自体は完全に除去されており、独特の粘りや臭いはない。現在までに NKCP の主な作用として、①抗凝固作用、②血液粘度低下作用、③血栓溶解作用が動物試験およびヒト臨床試験で示されている。^{(1),(2)}そして現在、健康食品として NKCP は市販されている。

以上より、NKCP が血流改善作用を持つことから肩こりにも効果があるのではないかと考えた。そこで、本研究の目的は、肩こりを持つ健常人に対する NKCP の効果を検討することである。NKCP の経口摂取により肩こりの症状を緩和することが出来れば、社会的貢献は極めて大きいと考える

- (1) Omura K, Hitosugi M, Zhu X, Ikeda M, Maeda H, Tokudome S. A newly derived protein from *Bacillus subtilis natto* with both antithrombotic and fibrinolytic effects. *J Pharmacol Sci.* **2005**; 99: 247-251.
- (2) Hitosugi M, Hamada K, Misaka K. Effects of *Bacillus subtilis* var. *natto* products on symptoms caused by blood flow disturbance in female patients with lifestyle diseases. *Int J Gen Med.* **2015**; 8: 41-46.

Ⅲ. 試験計画

1. 対象被験者および適格性の基準

本試験は健常成人ボランティアをポスターなどにて募集し、対象とする。対象のうち、(1)選択基準をすべて満たし、かつ(2)除外基準のいずれにも該当しない場合を適格とする。

(1) 選択基準

- ① 年齢：試験日の年齢が 20 歳以上 80 歳未満の者
- ② 性別：性別は問わない
- ③ 肩こりの症状を持つ者
- ④ 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

(2) 除外項目

- ① 基礎疾患を有する方（薬物治療中である方）
- ② 妊婦および授乳中の方
- ③ 認知症を患っている方
- ④ 試験担当医師が試験参加に影響ありと判断する医薬品・食品・サプリメントを常用している方
- 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、試験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、被験者の候補となる者に対して別に定める「説明文書」を使用して本試験の内容について十分説明し、対象者本人の自由意思による同意を文書で得る。また、対象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、対象者からのすべての質問に対し十分理解できるように答える。

4. 研究方法

(1) 研究の種類・デザイン

2 群クロスオーバー二重盲検比較試験（介入試験）

(2) 研究のアウトライン

本試験はクロスオーバー二重盲検比較試験で行う。肩こりの症状を持つ健常者を公募し、同意説明を行い、文書同意を得られた方に対し、各群 15 例ずつ A 群と B 群の 2 群に、ランダム化無作為割り付けを行う。4 週間、1 日 1 回就寝前に試験食品を摂取して頂く。次の試験食品の摂取との間には 4 週間のウォッシュアウト期間を設ける。その後、もう 1 方の試験食品を 4 週間摂取して頂く。どの群がどの試験食品を摂取しているかは盲目化されており、本臨床試験実施機関とは独立した第三者である試験割付責任者以外は分からないようにする。被験者摂取開始前、4 週間後、8 週間後、12 週間後に肩こりの評価を行う。

(3) 試験食品

本試験においては、既に健康食品として市販されている精製ナットウ菌培養物である NKCP 及びそのプラセボを用いる。試験食品に含まれる成分は下記に示す。

試験食品の成分

試験食品	NKCP 含有量 (表示値)	原材料表示
① NKCP	125 mg/1 錠	精製ナットウ菌培養物 (デキストリン、精製ナットウ菌培養濃縮物)、難消化性デキストリン、微結晶セルロース、シヨ糖脂肪酸エステル、二酸化ケイ素、シェラック
② プラセボ	—	デキストリン、難消化性デキストリン、微結晶セルロース、シヨ糖脂肪酸エステル、二酸化ケイ素、シェラック

- ・ NKCP は精製ナットウ培養物のことを指す。NKCP はナットウ菌を培養し、精製・濃縮した原末をデキストリンで希釈したものである。
- ・ プラセボは精製ナットウ培養物をデキストリンに置き換えたものである。

(4) 摂取量および摂取方法

二重盲検試験のため、NKCP 及びプラセボの打錠品は外見上で判断できない形状で提供する。全被験者に上記試験食品を、就寝前に各々1日2錠、4週間摂取して頂く。NKCP の摂取量は1日 250 mg となる。

5. 併用薬や生活習慣

健常人を対象としているため、併用薬については想定していない。ただし、試験期間中に新たに薬を処方された場合は、その理由、薬剤名、用法・用量、摂取期間を詳細に生活日誌に記入する。生活習慣に関しては摂取前の習慣を維持して頂く。試験期間中は新たな健康食品やサプリメントの摂取は控えて頂く。

6. 被験者登録及び割付方法

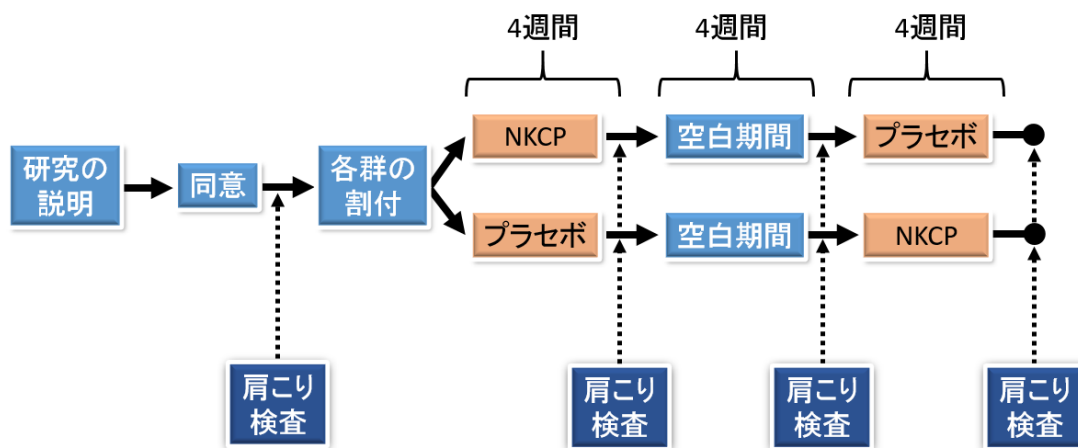
被験者の各治療群への割付は中央登録方式にて行う。試験割付責任者（京都医療センター展開医療研究部 室長 和田啓道）は 試験開始前に割付システムを作成し、試験期間中管理する。臨床研究事務局は選択基準を満たし、かつ除外基準のいずれにも抵触しない登録申請被験者をあらかじめ作成した割付システムに基づき A 群、B 群に無作為に割付ける。

7. 試験実施場所

静岡県立大学、SBS 健康増進センター、聖隷健康サポートセンターShizuoka

8. 調査期間

調査期間は、対象者が登録、試験食品の摂取を開始してから 12 週間とし、下記のスケジュールで行う。尚、本試験はクロスオーバー試験のため、上記の試験食品の服用には 4 週間の間をとることとする。



9. 観察・検査項目よび時期

服用開始前、4 週間後、8 週間後、12 週間後に評価を行う。

(1) 評価項目 (エンドポイント)

主要評価項目

- ① 肩こり・肩の痛みに対する VAS・アンケート調査 (資料 3 参照)
- ② 患者立脚肩関節評価法 (Shoulder 36 Ver.1.3) (資料 4 参照)

これは日本整形外科学会・日本肩関節学会が出している標準化された肩関節の評価法である。本評価法には名前・年齢を記載する欄があり、匿名化前提のものではない。また、許可なく変更しての使用を禁じている (コピーのみ利用可能)。そのため、予め、名前・年齢の欄を黒く塗りつぶし、被験者管理番号を記載したものを用意、それを被験者に渡すことで、匿名化を行う。

- ③ 筋硬度 (資料 5 参照)

生体組織硬度計を用いて肩こりの評価を行う。本検査は肩こりや肩痛を評価する手法として用いる。^(3,4) 座位の状態で第七頸椎から肩の先端を結んだ線の中心の位置に測定器を合わせ、3 度測定し、その平均値を算出する。

副次的評価項目

血圧、脈拍

両足のふくらはぎ、甲、指の付け根の周径 (資料 6 参照)

肩周辺部血流量検査

・サーモグラフィー検査

肩甲骨周辺部の体表面温度をサーモグラフィーで計測する。この手法は肩関節の痛みや機能障害の評価に用いる。^(5,6) 本検査では、サーモグラフィー撮影室(室温 22±2°C)と同じ温度に設定した待合室にて 20 分間待機して頂いた後、両肩を含む肩甲骨周辺部の体表面の最高温度、最低温度、平均温度を解析する。

・レーザードップラー血流検査

本検査による肩甲骨周辺部の血流量の測定は肩関節機能障害の評価に用いる^(7,8)。被験者が机にうつ伏せになった状態で第七頸椎から肩の先端を結んだ線を中心の位置に測定器を合わせ、測定する。

・近赤外分光法検査

深部組織循環動態検査に用いられ、ヘモグロビンの酸素飽和度を測定する。^(9,10) 被験者が机にうつ伏せになった状態で第七頸椎から肩の先端を結んだ線を中心の位置に測定器を合わせ、測定する。

疲労検査

・疲労感 VAS 検査

(資料 7 参照)

・唾液中アミラーゼ検査、HHV-6・HHV-7 定量検査

唾液サンプルは市販の唾液試料採取用器具を用いて行う。唾液アミラーゼ検査は市販のキットを用いて測定する。唾液中 HHV-6・HHV-7 定量検査は既に確立した方法で行う。^(11,12)

- (3) Uchida S, Tsuda Y, Kimura T, Yamaoka K, Nitta K, Sugano H. Assessing Perceived Shoulder Stiffness Using Hardness Meters. *Jpn J Psychosom Med.* **2011**; 51: 1120-1132.
- (4) Tsuda Y, Uchida S, Kuramoto I, Sugano H, Nitta K. An Examination for Measuring the Softness of Human Shoulders. *J Intl Soc Life Info Sci.* **2005**; 23: 332-336.
- (5) Kanai S, Taniguchi N, Okano H. Effect of magnetotherapeutic device on pain associated with neck and shoulder stiffness. *Altern Ther Health Med.* **2011**; 17:44-48.
- (6) Park JY, Hyun JK, Seo JB. The effectiveness of digital infrared thermographic imaging in patients with shoulder impingement syndrome. *J Shoulder Elbow Surg.* **2007**; 16: 548-554.
- (7) Bornmyr S, Svensson H, Lilja B, et al. Skin temperature changes and changes in skin blood flow monitored with laser Doppler flowmetry and imaging: A methodological study in normal humans. *Clin Physiol* **1997**; 17: 71-81.
- (8) Tsukahara H, Koikeda T, Arai T, Hayashi H, Ohno S, Suzuki N. Supplementation Effect of Astaxanthin on Blood Flow and Shoulder Stiffness -A Preliminary Pilot Study-:—A Preliminary Pilot Study—. *Jpn J Compl Alternative Med.* **2008**; 5: 49-56.
- (9) Matsumoto H, Takenami E, Iwasaki-Kurashige K, Osada T, Katsumura T, Hamaoka T. Effects of blackcurrant anthocyanin intake on peripheral muscle circulation during typing work in humans. *Eur J Appl Physiol.* **2005**; 94: 36-45.

- (10) Ferguson SA, Allread WG, Le P, Rose J, Marras WS. Shoulder muscle fatigue during repetitive tasks as measured by electromyography and near-infrared spectroscopy. *Hum Factors*. 2013; 55: 1077-1087.
- (11) Caserta MT, Hall CB, Schnabel K, Lofthus G, McDermott MP. Human herpesvirus (HHV)-6 and HHV-7 infections in pregnant women. *J Infect Dis*. 2007; 196: 1296-1303.
- (12) Ohashi M, Yoshikawa T, Ihira M, Suzuki K, Suga S, Tada S, Udagawa Y, Sakui H, Iida K, Saito Y, Nisiyama Y, Asano Y. Reactivation of human herpesvirus 6 and 7 in pregnant women. *J Med Virol*. 2002; 67: 354-358.

項目	登録時	4週間後	8週間後	12週間後	参考資料
		NKCPもしくは プラセボ摂取後	空白期間	プラセボもしくは NKCPX 摂取後	
同意書の取得	●				資料 8
被験者背景の確認	●				資料 9
問診	●	●	●	●	資料 10
身体所見	●	●	●	●	資料 10
アンケート調査	●	●	●	●	資料 10
生活日誌 (摂取状況)	●	●	●	●	資料 11
VAS 調査	●	●	●	●	資料 3
患者立脚肩関節 評価	●	●	●	●	資料 4
筋硬度計検査	●	●	●	●	資料 5

10. 目標症例数および試験期間

10.1. 目標症例数

本臨床試験では精製ナットウ培養物を含んだ NKCP による肩こりに対する効果の検討を行う試験である。クロスオーバー試験のため、目標症例数を 30 名に設定した。

10.2. 試験期間

試験期間：承認後～2018 年 9 月

2018 年 9 月までに目標数に達した場合は打ち切り、2018 年 9 月においても登録数 30 未満の場合は、静岡県立大学・SBS 健康増進センター・聖隷健康サポートセンターの臨床研究倫理委員会に申請の上、登録期間を継続するか否かを決定する。

11. 統計解析

本試験ではNKCP 摂取による肩こりの症状に対する効果について、主要評価項目及び副次評価項目の変化について統計解析を行う。試験終了後、研究責任者の承認の元、割付と試験データの開示し、研究事務局と独立した国立病院機構 京都医療センター臨床研究センター糖尿病研究部の山陰一が統計解析を行う。

12. 予想される利益及び不利益

(1) 予想される利益

本研究へ参加することで被験者は肩こりが改善する可能性がある。また、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）

本研究で実施する肩こりの評価は非侵襲な方法で、医療行為ではなく、被験者に対する負担や危険性はほとんどない。研究の経緯・目的でも記載したとおり、過去ヒト臨床試験においてNKCPを250～1,250 mg 摂取で行われている。本試験ではNKCP 250 mg を1日1回摂取で行う。

13. 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、次にあ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研究を中止する。その際には、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当と判断した場合

14. 有害事象発生時の取り扱い

(1) 有害事象発生時の被験者への対応

本試験実施中は、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、有害事象を認めたときは、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。

15. 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、あらかじめ研究倫理委員会の承認を必要とする。

(2) 研究の中止、判断

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、研究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、速やかに理事長にその理由とともに文書で報告する。

16. 研究倫理

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「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成27年3月31日一部改訂、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。

17. 同意の取得方法

研究担当者は、研究倫理委員会で承認の得られた同意説明文書を被験者に手渡し、文書及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。また、被験者は自らの自由意思により同意を撤回することが出来る。

18. 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・報告書の控え、患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。発表の可否および内容は、研究代表者が決定する。

19. 金銭の支払い

19.1. 健康被害補償

本試験で使用される試験食品は、すでに市販された健康食品であり、被験者への健康被害は発生しないと考えているが、本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、万が一、有害事象を認めたときは、試験担当医師は適切な処置を講じる。治療が必要な場合の費用は全額当方で負担する。

19.2. 検査、交通費等の費用に関する金銭の支払い

この試験で行われる検査項目、NKCP などについて被験者負担はないものとする。被験者に対する交通費等の費用に関する金銭の支払いはないが、試験食品の摂取、肩こりの評価終了後、対象者に研究協力金（謝金）20,000 円を支払う。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は、(受けた検査の回数)×5,000 円を支払う。本研究全体が中止された場合、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は、20,000 円を支払う。

20. 研究資金および利益相反

本研究は、研究責任者が所属する静岡県立大学の研究費（大和薬品株式会社、アリメント工業株式会社との共同研究費）で実施する。また、本研究の研究担当者は、「静岡県立大学における臨床研究に係る利益相反マネジメント内規」の規定にしたがって、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、試験食品およびプラセボは、大和薬品株式会社、アリメント工業株式会社より提供されたものを使用する。

21. 研究実施体制

21.1. 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）

21.2. 研究監督者（研究代表者と共に本試験の運営に責任を持ち、試験が円滑に推進する様、監督を行う。）

長谷川 浩二（京都医療センター 展開医療研究部 部長）

21.3. 研究参加予定医師

森本 達也（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）
佐橋 徹（SBS 健診センター 副所長）

21.4. 顧問（必要に応じ、研究代表者に助言を行う。）

藤田 正俊（宇治病院 院長）
腰山 武（静岡県経済産業部 商工業局 新産業集積課）
中川 泰彰（京都医療センター 整形外科）

21.5. 試験割付責任者

和田 啓道（京都医療センター 展開医療研究部）

21.6. 統計解析責任者

山陰 一（京都医療センター 糖尿病研究部）

21.7. 研究分担者（研究代表者と協力して本試験を実施する）

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 分子病態学講座 事務員）
宮崎 雄輔（静岡県立大学大学院 薬学研究院 博士課程1年）
船本 雅文（静岡県立大学大学院 薬学研究院 博士前期課程2年）
依光 奈津美（静岡県立大学薬学部 分子病態学講座 5年）
天野 七菜（静岡県立大学薬学部 分子病態学講座 5年）
清水 果奈（静岡県立大学薬学部 分子病態学講座 4年）
鈴木 杏奈（静岡県立大学薬学部 分子病態学講座 4年）
齋藤 アユミ（静岡県立大学薬学部 分子病態学講座 4年）

21.8. 共同研究者（本試験実施の際、サポートを行う）

鈴木 美香（聖隷健康サポートセンター 所長）
栗原 尚人（聖隷健康サポートセンター）
若野 倫義（聖隷健康サポートセンター）
猪狩 直樹（大和薬品株式会社 研究開発部 部長）
小笠原 智彦（アリメント工業株式会社 開発課 課長）

21.9. 効果・安全評価委員会

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情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、研究倫理委員会に諮問する。

22. 問い合わせ先

静岡県立大学 薬学部 分子病態学講座 教授

同大学大学院 薬学研究院 薬食研究推進センター 副センター長

森本 達也

Te1: 054-264-5763 Fax: 054-264-5744

Mail: morimoto@u-shizuoka-ken.ac.jp