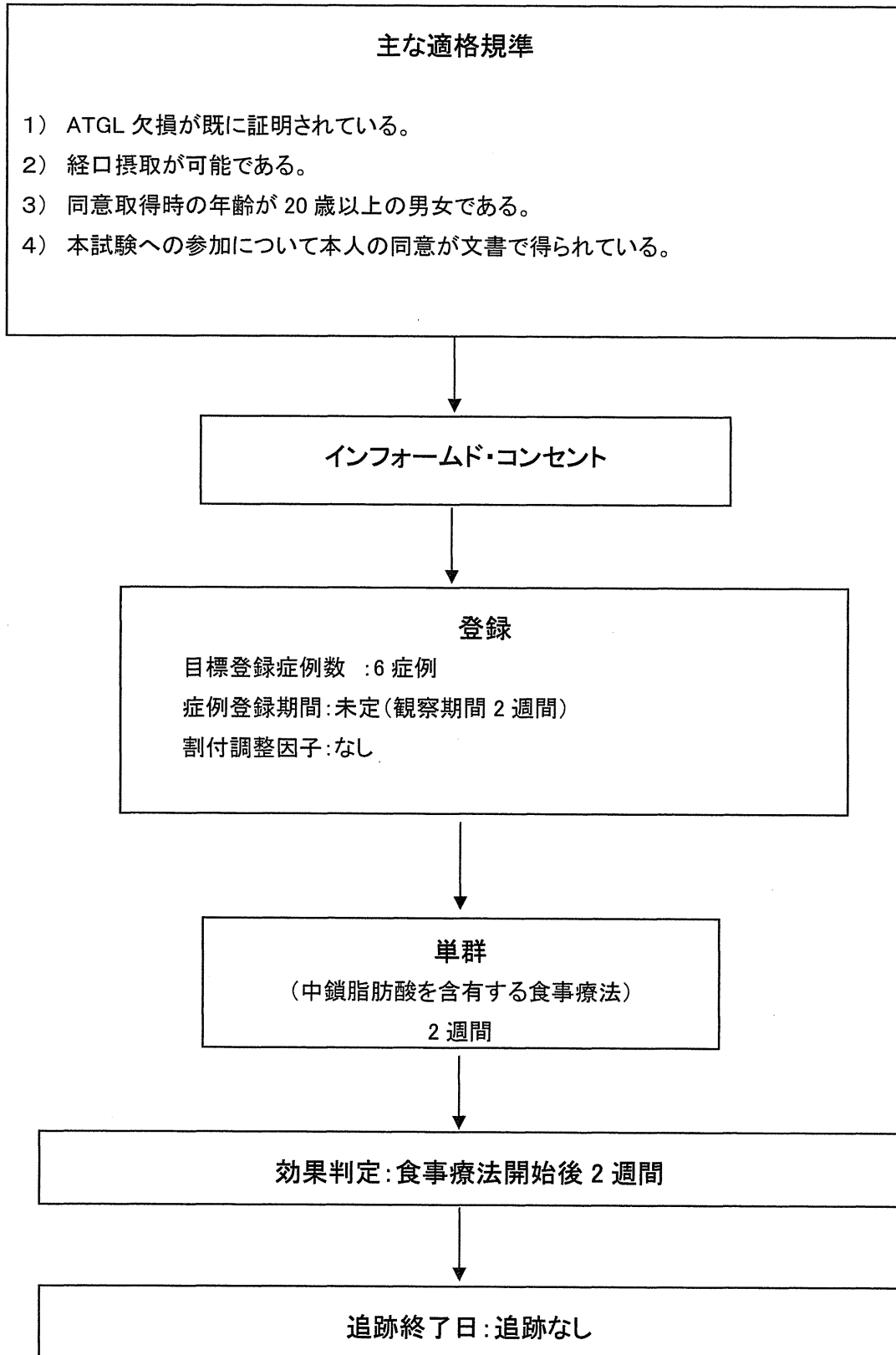


18.3.	健康被害に対する補償	27
19.	試験実施計画書の改訂	28
20.	試験の終了と早期中止	28
20.1.	試験の終了	28
20.2.	試験の早期中止	28
21.	記録の保存	29
22.	試験の公表と成果の帰属	29
22.1.	臨床試験登録	29
22.2.	成果の帰属	29
23.	試験組織	30
24.	文献	33

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

原発性中性脂肪蓄積心筋血管症（Adipose triglyceride lipase 欠損症）を対象として、特異的栄養療法の臨床効果と安全性を評価し評価項目の探索を行う。

0.3. 主な適格規準

- 1) ATGL 欠損が既に証明されている。
- 2) 経口摂取が可能である。
- 3) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の男女である。
- 4) 本試験への参加について本人の同意が文書で得られている。

0.4. 目標登録症例数

目標登録症例数： 6 例

0.5. 試験期間

症例登録期間 : XXXX 年 XX 月 XX 日～XXXX 年 XX 月 XX 日
評価日 : 食事療法開始後 2 週間後

0.6. 試験デザイン

試験の相 : 該当なし
試験のデザイン : 単群
対照の種類 : 対照群非設定介入前後比較
ランダム化 : 無
盲検化のレベル : 非盲検

0.7. 評価項目

有効性評価項目 : 食事療法による LCFA 代謝改善効果、および血管内皮機能改善効果
基礎代謝改善効果、
安全性評価項目 : 本治療において発生した全ての重篤な有害事象

0.8. 中間解析

中間解析は実施しない。

0.9. 連絡先

平野 賢一 大阪大学大学院 循環器内科学
〒565-0874 大阪府吹田市古江台 6 丁目 2 番 3 号
TEL:06-6872-8215 FAX:06-6872-8219

1. 目的

中性脂肪蓄積心筋血管症を対象として中鎖脂肪酸 (Medium chain triglyceride) オイルを含む食事療法の臨床効果と安全性を介入前後の比較によって評価し評価項目の探索を行う。

2. 背景と根拠

中性脂肪蓄積心筋血管症 (Triglyceride deposit cardiomyovascularopathy, TGCV) は、2008 年、主任研究者らが我が国の心臓移植待機症例より見出した新規疾患単位であり、心筋細胞、冠状動脈硬化巣に中性脂肪が蓄積する結果、重症心不全、不整脈を来す難病である^{1) 2)}。2009 年より、厚生労働省難治性疾患克服研究事業として、TGCV 研究班が立ち上がり、本症の 1 日も早い克服を目指して、その疾患概念の確立、診断法、治療法の開発が進められている。これまでの研究結果を踏まえ、TGCV 研究班では「原発性 TGCV 診断基準案 (2010 年版)」を作成している (参考資料)。なお、これまでに明らかな TGCV の原因遺伝子は、細胞内中性脂肪分解の必須酵素である Adipose triglyceride lipase (ATGL) である^{3) 4)}。

研究班における情報収集の結果、原発性 TGCV である ATGL 欠損症は、これまで国内外で疑診例を含めて 17 例が把握されている。それによると、男性 9 例、女性 8 例 (国内 9 例^{1), 5-8)}、国外 8 例⁹⁻¹²⁾、診断時の平均年齢は、35 才である。我が国の 9 例中、すでに 5 例は死亡しており、いずれも心不全或いは致死的不整脈が死因である。また、本症では骨格筋ミオパチーを合併する例が多い。軽症例から歩行や立位が困難になる重症例も認められる。

心筋細胞やタイプ I 型線維と呼ばれる骨格筋細胞は、正常状態では長鎖脂肪酸 (long chain fatty acid, LCFA) をエネルギー源として取り込み、ミトコンドリアにおいて β 酸化して得た ATP を利用し、活発な拍動や収縮をする。一方、ATGL 欠損状態では、LCFA をエネルギー源として利用できず、細胞内に中性脂肪 (TG) として、蓄積してしまう。その結果、細胞機能不全から臓器の不全、心不全やミオパチーを来すことが本症の病因と考えられ、患者は若年で死に至る。

主任研究者らは、症例由来皮膚線維芽細胞を用いた *in vitro* の実験において、本症由来細胞に、LCFA を添加すると著しい細胞内中性脂肪含量の増加と細胞死を来すのに対して、中鎖脂肪酸 (Medium chain fatty acid, MCFA) を添加すると細胞死を免れ、細胞内中性脂肪含量が低下することを見出した。また、オーストリア グラーツ大学の Zechner 教授から得た ATGL KO マウスに対する MCT 食事療法の効果を検討した³⁾。本マウスは、生後約 11 週齢で心不全死する TGCV のモデル動物である。マウスの通常飼料 (総脂肪 7%) または MCT 飼料 (MCT 5.3%, LCT 1.7%) を離乳直後から与えたところ、MCT 群において無症状時期及び寿命の有意な延長を観察し得た。

そこで、日清オイリオ社製の Medium chain triglyceride (MCT) オイルである日清 MCT オイルを用いた食事療法を開発し 2 症例に対し自主研究を行った。具体的には、1 日脂肪摂取量 45 g 中、15 g を自然食材 (これに含まれる FA は、ほとんど LCFA である) から得る一方、残り 30 g を日清 MCT オイルとして得るものである (以下、高 MCFA/低 LCFA 食)。第 1 例目として、40 才、男性の心臓移植待機症例に対して心臓移植の直前 50 日間、本食事療法を

行ったところ、心筋内 TG 含量の有意な低下、TG 蓄積関連分子の発現が抑制された。第 2 例目は 41 才女性で、骨格筋ミオパチーにて、両上肢挙上困難、歩行困難例であった。本食事療法を約 3 カ月間実施したところ肺活量や握力の増加、下肢筋力の改善、座位姿勢や歩行姿勢の改善が観察された¹³⁾。将来的に心臓移植を必要とするような本疾患に対する食事療法が確立されれば、遺伝子検査による早期発見と食事療法により患者に多大な負担を強いる心臓移植を回避することができる可能性が期待される。これらに基づき、原発性 TGCV (ATGL 欠損症)を対象に、MCT を含む食事療法の有効性と安全性を検討する、食事療法開始前後比較臨床試験を計画した。

(参考資料)

原発性 TGCV 診断基準案 (2010 年版)
1. 診断は、病歴、理学的所見に加え、心筋と冠状動脈を含む血管壁における中性脂肪の蓄積を証明することによってなされる。
2. 中性脂肪の蓄積は、心筋生検標本、心移植術摘出ないし剖検心の病理組織学的解析、生化学的解析、種々の画像診断によってなされる。
3. 遺伝子解析によって、ATGL の欠損を証明しえた場合は、確定診断できる。

注)現時点では、組織中における中性脂肪の蓄積を日常診療で診断することが容易でないため、研究班にて簡易診断法の開発に努めている。

TGCV 研究班作成

3. 食事療法

本試験に用いる食事療法について以下に記載する。詳細については、レジメ（添付資料1）を参照のこと。

3.1. MCT オイル

日清オイリオ社製の Medium chain triglyceride。（脂肪酸組成目安 C8 : C10 = 75 : 25、製品名：日清 MCT オイル）。

3.1.1. 概要

MCT は、カプリル酸（C8）、カプリン酸（C10）とグリセリンから合成された食用油脂である。酸化安定性が高く、凝固点が -5°C 以下と低い。また、低粘度で油性感が少なく脂溶性物質の溶解性が高い。一般に MCT は母乳、牛乳、乳製品の脂肪分には3~5%、ヤシ油、パーム核油などには5~10%程度含まれており、病者用食品や未熟児の栄養補給など医療用途として長年使用されている。

3.1.2. 目標摂取量

1日脂肪摂取量45g中30gを日清 MCT オイルとして食事より摂取する。なお、10g から開始し1週間程度かけて30gまで漸増する。

3.1.3. 貯法（保管方法）

直射日光、高温多湿を避け、冷暗所で保存する。

3.1.4. 体内動態

ヒトに投与した場合、MCT の分解は3時間後に最大となり、10時間後にはほとんどが分解される。

3.1.5. 毒性

「9.3. 予期される有害事象等」参照

3.1.6. 禁忌

特になし

3.1.7. 併用禁忌・併用注意

特になし

4. 診断基準と病期・病型・病態分類

4.1. 診断基準

症例登録後に本試験で使用する評価基準は「12 評価項目の定義」を参照。

4.2. 病期分類

病期分類については、TGCV 研究班で検討されていない。

5. 適格規準

以下の選択規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しない被験者を適格として登録する。

5.1. 選択規準

- 1) ATGL 欠損が既に証明されている。
- 2) 経口摂取が可能である。
- 3) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の男女である。
- 4) 本試験への参加について本人の同意が文書で得られている。

5.2. 除外規準

- 1) 糖尿病性ケトアシドーシスである。
- 2) 末期の悪性腫瘍患者である。
- 3) 妊婦又は授乳中の女性である。
- 4) 本試験参加中の避妊に同意しない。
(評価の際に放射性同位元素を使用するため：BMIPP、FDG)
- 5) MCT オイルに対してアレルギーがある。

6. 説明と同意

試験責任医師又は試験分担医師は、被験者が本試験に参加するかどうかを意思決定するために、説明文書を用いて十分説明し、本試験への参加について自由意思による同意を被験者本人から文書として得る。

文書による同意を得る際には、説明を行った試験責任医師又は試験分担医師は、被験者が説明文書の内容を十分理解した上で同意しているかを確認する。試験責任医師又は試験分担医師は、同意書に説明日を記入し、記名捺印又は署名する。被験者は説明文書の内容を十分理解した上で同意し、同意書に同意日及び記名捺印又は署名する。

試験責任医師又は試験分担医師は、記名捺印又は署名した同意書の写しを説明文書と共に被験者に交付し、同意書原本は当該医療機関で保管する。

本試験への参加継続の意思決定に係る事項があった場合、試験責任医師又は試験分担医師は説明文書を改訂し、試験参加中の被験者に対して改訂後の説明文書を用いて再度説明し、本試験参加の継続について自由意思による同意を本人から文書として得る。

試験参加中の被験者が同意の撤回を申し出た場合、その旨をカルテに記載する。作成が可能な場合は、「同意撤回書」を作成する。被験者は、同意撤回日及び記名捺印又は署名し、試験責任医師又は試験分担医師は確認日及び記名捺印又は署名する。試験責任医師又は試験分担医師は、記名捺印又は署名した同意撤回書の写しを被験者に交付し、同意撤回書原本は当該医療機関で保管する。

7. 試験参加の手続きと症例登録・割付

7.1. 試験参加の手続き

主任研究者は、当該試験を実施するに前に、所属施設の倫理審査委員会に申請し承認を得る。

7.1.1. データセンターへの試験参加登録

施設登録及び症例登録は、データセンターにおける中央登録制とする。施設登録及び症例登録は以下の手順で行なう。

7.2. 症例登録

- (1) 担当医師は、被験者から文書による同意を取得後、適格性を判断するために必要な検査を実施する。なお、同意取得以前に実施した検査のうち使用可能な検査データがある場合には、被験者の了承のうえ、使用する。
- (2) 担当医師は、「付録1 症例登録票」に必要事項を記入のうえデータセンターへFAXする。
- (3) データセンターより適格判定後に返信された症例登録確認書の内容を確認し、適格と判定された場合、プロトコル治療を開始する。なお、主任研究者は、送付した「付録1 症例登録票」及び受領した「症例登録確認書」等をカルテと共に保管・管理を行う。
- (4) プロトコル治療開始後、症例報告書にデータを記入する。記入方法に関して質問がある場合は、データセンターに問い合わせる。
- (5) 主任研究者は、登録票と症例登録確認書を必ずカルテ等に保管する。
- (6) 「付録2 匿名化番号対照表」を作成し、症例の取り違えがないようにするとともに、研究責任者は、匿名化番号対照表の保管・管理を行う。
- (7) 症例報告書（記入用紙）は、登録後に、症例毎の基本情報を付与して印刷されたものがデータセンターより郵送される。担当医師は、データセンターより郵送された症例報告書に記入する。症例報告書の記入と提出に関しては、「症例報告書の記入と提出」を参照する。

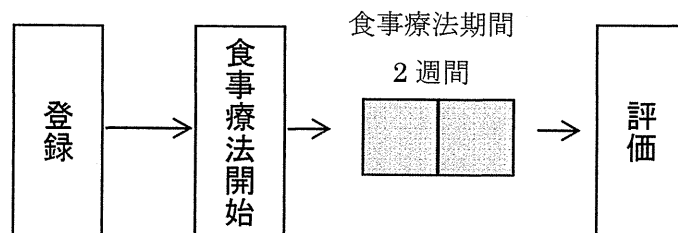
8. 治療計画

8.1. プロトコル治療

プロトコル治療は、食事療法開始から2週間後までとし、原則入院のもと行う。
1日3回、朝、昼、夜の食事の全てを、MCT オイルを使用した食事に置換する。

8.1.1. 試験治療

以下のレジメを入院で行う。



食事療法スケジュール

8.2. 用量・スケジュール変更規準

8.2.1. 延期に関する規定

特になし

8.2.2. 減量に関する規定

特になし

8.2.3. スキップに関する規定

特になし

8.3. 治療の中止

8.3.1. プロトコル治療の中止規準

下記事項が認められた場合には、プロトコル治療を中止し、中止日、中止理由及び最終生存確認日を症例報告書（中止時）に記載する。

- ・ 被験者が治療中止を申し出た場合。（有害事象によるもの）
- ・ 被験者が治療中止を申し出た場合。（有害事象以外）
- ・ 有害事象により試験責任医師又は試験分担医師が治療継続不能と判断した場合
- ・ プロトコル治療中の死亡
- ・ プロトコル治療開始後、適格規準を満たしていないことが判明した場合
- ・ 転院等の理由により当該被験者の追跡が継続できない場合
- ・ 当該被験者が同意を撤回した場合
- ・ その他、試験責任医師又は試験分担医師が治療継続不能と判断した場合

8.3.2. 治療中止被験者の取り扱い

プロトコル治療を中止した被験者については、以下に該当する被験者を除き追跡調査を行う。調査のスケジュールについては、「10.3. 観察・検査・報告スケジュール」を参照する。転院等で試験実施計画書に規定する観察ができない場合でも可能な限り転院先からの転帰情報を入手し、入手方法と入手年月日をカルテ等医療記録に記載する。

- ・ 当該被験者が死亡した場合
- ・ 当該被験者が中止後の追跡の実施に関して同意を撤回した場合
- ・ プロトコル治療開始後、不適格であると判明した場合
- ・ その他の理由により追跡が困難な場合

8.4. 併用治療・支持療法

8.4.1. 併用治療

特になし

8.4.2. 支持療法

特になし

8.5. 後治療

プロトコル治療中止後又はプロトコル治療終了後の治療は制限しない。

9. 有害事象の評価・報告

9.1. 有害事象の定義

有害事象（AE: Adverse Event）とは、プロトコル治療を受け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であり、必ずしもプロトコル治療との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。すなわち、有害事象とは、プロトコル治療を受けた際に起こる、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は病気のことであり、プロトコル治療との因果関係の有無は問わない。

重篤な有害事象（SAE: Serious Adverse Event）とは、有害事象のうち、以下のものをいう。

1. 死亡
2. 死亡につながるおそれのあるもの
3. 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの
4. 障害
5. 障害につながるおそれのあるもの
6. その他、1~5に準じて重篤であるもの
7. 後世代における先天性の疾病又は異常

9.2. 有害事象の評価と報告

プロトコル治療中に発現した有害事象は、定めたスケジュールに基づき評価する。症例報告書には、各有害事象の最大重症度を記入する。

9.3. 予期される有害事象等

本試験において予期される有害事象は以下のとおりである。

- (ア) 下痢
- (イ) 高ケトン体血症（糖尿病の場合）

9.4. 有害事象の緊急報告とその後の対応

9.4.1. 報告義務のある有害事象

報告義務のある有害事象は、「9.1. 有害事象の定義」で規定した「重篤な有害事象」のうち、プロトコル治療中に発現したものとする。

9.4.2. 報告手順

各実施医療機関の試験責任医師又は試験分担医師は、一次報告（24時間以内）、二次報告（7日以内）、詳細調査報告、最終報告を行う。手順の詳細については、「添付資料2 重篤な有害事象発現時の報告・対応マニュアル」参照。

9.4.3. 対応手順

主任研究者及び試験事務局は、一次報告後の対応、二次報告後の対応、効果安全性評価委員会による評価・提言、対策の決定、最終報告後の対応を行う。手順の詳細については、「添付資料 2 重篤な有害事象発現時の報告・対応マニュアル」参照。

緊急時の連絡先

主任研究者 平野 賢一 大阪大学大学院 内科学講座 循環器内科学

TEL : 06-6872-8215 FAX : 06-6872-8219

10. 観察・検査・報告項目とスケジュール

10.1. 被験者の試験期間

各被験者における治療開始日から最終治療日までを「治療期間」とする。

10.2. 観察・検査項目及び報告すべき情報

10.2.1. 登録時

- 被験者背景（直近に行われた検査データを採用する）

項目	詳細
生年月日	yyyy/mm/dd
性別	男・女
身体所見	身長 (cm) , 体重 (kg)
既往歴	
合併症	拡張型心筋症, 肥大型心筋症, 糖尿病, 高血圧, 高脂血症など
併用薬	
原疾患発症年月（診断日）	yyyy/mm/dd
心電図	
胸部X線	心胸郭比(CTR)、肺鬱血の有無
心臓超音波	LVEF

- 検査

項目	詳細
NYHA 分類	
心筋シンチ（PET : BMIPP）	washout rate (登録2か月前までのデータの採用する)
FDG-PET	褐色脂肪組織量（登録2か月前までのデータの採用する）
臨床検査	血液検査：RBC, WBC, Ht, PLT, Hb, AST, ALT, Al-P, Alb, TG, T-Chol, LDL-Chol, HDL-Chol, BNP, CK, BUN, Cr, 空腹時血糖
尿検査	

10.2.2. 治療開始時

- 検査

項目	詳細
間接熱量測定	呼吸商 (RQ) , 燃焼脂肪率
血管内皮機能	血流量
臨床検査	血液検査：血清 MCFA, 血清 LCFA、血清フラグリン

サーモグラフィー	四肢末梢温度測定
末梢血検査	末梢血中の多核白血球の空胞化率（塗抹標本、Flow Cytometry）
中鎖脂肪酸摂取開始日	

10.2.3. 試験終了時（プロトコル治療開始 2 週間後）／中止時

・ 検査

項目	詳細
心筋シンチ（PET：BMIPP）	washout rate
FDG-PET	褐色脂肪組織量
間接熱量測定	呼吸商（RQ），燃焼脂肪率
血管内皮機能	血流量
臨床検査	血液検査：RBC, WBC, Ht, PLT, Hb, AST, ALT, Al-P, Alb, TG, T-Chol, LDL-Chol, HDL-Chol, BNP, CK, BUN, Cr, 血清 MCFA, 血清 LCFA、空腹時血糖、血清フラグリン
サーモグラフィー	四肢末梢温度測定
末梢血検査	末梢血中の多核白血球の空胞化率（塗抹標本、Flow Cytometry）

・ 中鎖脂肪酸摂取状況

項目	詳細
食事記録	食事時刻、食事量（目測：％）

・ 有害事象

項目	詳細
有害事象	事象名，発現日，重篤度，重症度，因果関係，転帰，転帰確認日

・ 中止時：中止時には以下についても確認する。

項目	詳細
中止日	yyyy/mm/dd
中止理由	

10.3. 観察・検査・報告スケジュール

	登録時	試験開始時	試験終了時	中止時
--	-----	-------	-------	-----

			(開始 2 週間後)	
被験者背景	○			
心筋シンチ(PET:BMIPP)	○		○	○
FDG-PET	○		○	○
間接熱量測定		○	○	○
血管内皮機能		○	○	○
臨床検査	○	○*	○	○
サーモグラフィー		○	○	○
末梢血検査		○	○	○
尿検査	○			
腎生検	○**			
中鎖脂肪酸摂取状況			↔	○
有害事象			↔	○
中止時				○

*：血清 MCFA、血清 LCFA、血清フラグリンの測定

**：検尿定性 3 + 異常の場合に実施

10.4. 観察・検査・報告項目に関連する基準の定義

10.4.1. 心電図

非特異的 ST、T 変化、左心室肥大所見などを認める。

上室性、心室性期外収縮はじめ多彩な不整脈を伴い、心室頻拍、心室細動など重症不整脈などがある。

10.4.2. 胸部 X 線

心胸郭比(CTR)、肺鬱血の有無を確認する。

10.4.3. 心臓超音波

病初期では求心性肥大所見を呈する例もあるが、進行例では拡張型心筋症様の両心腔の拡張や壁運動低下を示す。

10.4.4. 腎生検

検尿で異常が認められた場合に実施する。ATGL 欠損マウスにおいて、近位尿細管の特にヘンレ周囲の間質で空胞異常が認められる。

10.4.5. ニューヨーク心臓協会(New York Heart Association: NYHA) の心不全分類

NYHA の心不全分類に関しては、以下の定義に基づき判断する。

NYHA クラス	定義	活動制限
I	日常の身体活動では過度の疲労, 呼吸困難, 動悸や狭心痛を来さない	なし
II	日常の身体活動で疲労, 呼吸困難, 動悸, または狭心痛を来す	軽度
III	安静時は無症状; 日常程度以下の身体活動で疲労, 呼吸困難, 動悸, または狭心痛を来す	中等度
IV	安静時に症状あり; どのような身体活動でも症状が増強する	重度

(メルクマニュアル 18 版より抜粋)

10.4.6. 心筋シンチ (PET:BMIPP)

進行例では、LCFA の放射線アナログである BMIPP の心筋への取り込みが増加し、その washout rate が低下する。

10.4.7. FDG-PET

褐色脂肪組織では、グルコースの放射性アナログである FDG が集積しやすい。ATGL 欠損マウスでは、背部や大動脈周囲の褐色脂肪組織が白色脂肪組織化することが確認されている。

10.4.8. 間接熱量測定

間接熱量計で呼吸商 (QR) を測定する。食事療法前後で、脂肪燃焼率 (Fat oxidation) を算出、測定する。

10.4.9. 血管内皮機能

Endo-PAT2000 (イスラエル、Itamar 社) を用い測定する。原発性 TGCV、ATGL 欠損マウスでは血管内皮機能障害の存在が示唆されている。

10.4.10. 血清中の MCFA、LCFA 濃度測定

Gas-Chromatography(GC)、LC-MS を用いて測定し、血清中の MCFA および LCFA の測定を行う。食事療法が、厳格に行われているかどうかのマーカーとなる。血清として 500 μ L を回収し、 -20°C で保存し北海道大学大学院保健科学研究院 病態解析学講座にて、測定を行う。

10.4.11. 血清中のフラグリン測定

ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay)法により、血清中のフラグリンを独立行政法人医薬基盤研究所にて測定する。

10.4.12. サーモグラフィー

四肢の冷感の改善、顔面の紅潮が認められる。サーモグラフィーによる測定方法であるが、24℃の室温中に、両手は被覆せず全身を 20 分間静置して、負荷前的手指温度としてサーモグラフィーで測定する。その後、4℃の氷水に両手を手関節まで 10 秒間浸し、冷水負荷。負荷直後から 5 分ごと負荷後 20 分までの手指温度変化をサーモグラフィーで測定する。都立駒込病院時代の猪熊らによって、冷水負荷前後のサーモグラフィーにてレイノー症状が評価され、手指の末梢血流障害に対する、プロスタサイクリン製剤の効果が報告されている。

10.4.13. 末梢血検査

塗抹標本にて、多核白血球、単球に空胞変性 (Jordans' anamaly) を認める。この空胞は、オイルレッド O 染色などの脂肪染色で陽性となる。また、血液分析装置 (シスメックス) を用いた Flow Cytometry 法により、WBC/RBC スキャッタグラムを得ることで検出できる。

10.5. 検体の取り扱いについて

検体の取り扱いについては、「検体取り扱いマニュアル」を作成し、それに従うこととする。