研究計画書

研究課題名

パーキンソン病に対するミツバチ産品の効果に関する研究

研究代表者所属：脳神経内科

研究代表者名：遠藤　卓行

2025 年 3 月 21 日

第 1 .4 版

目次

1　研究課題名 6

1.1　研究課題名　パーキンソン病に対するミツバチ産品の効果に関する研究 6

1.2　研究室あるいは所属　脳神経内科 6

1.3　研究領域：神経筋難病 6

2　研究の実施体制 6

2.1　当院研究責任者 6

2.2　院内研究員(氏名、所属機関、職名、連絡先、役割等) 6

2.3　共同研究施設・研究責任者(機関名、研究責任者所属、研究責任者氏名、連絡先、役割等）7

3　研究の目的及び意義 7

3.1　背景 7

3.2　目的 7

3.3　意義 7

3.3.1　学術的・医学的意義 7

3.3.2　社会的・経済的意義 7

3.4　研究の科学的合理性の根拠 7

4　研究の方法及び期間 8

4.1　研究デザイン 8

4.1.1　侵襲の有無 8

4.1.2　介入の有無 8

4.1.3　情報の種類 9

4.1.4　試料（人体から取得された検体等）の種類 9

4.2　遵守すべき諸規則 9

4.3　研究対象者の選定方針（必須項目） 9

4.3.1　適格基準 9

4.3.1.1　選択基準 9

4.3.1.2　選択基準設定の根拠 10

4.3.2　除外基準 10

4.3.2.1　除外基準 10

4.3.3　中止基準 10

4.4　予定研究対象者数およびその設定根拠 11

4.4.1 予定症例数 11
4.4.2 設定根拠 11
4.5 研究期間と方法 11
4.5.1 研究期間 11
4.5.1.1 研究対象者登録期間：臨床研究審査委員会承認後から令和 2 年 1 月 31 日まで 11
4.5.1.2 観察(追跡)期間：10 週間 11
4.5.1.3 総研究期間：約 6 か月 11
4.5.2 試験治療計画 11
4.5.2.1 試験治療 11
4.5.2.2 用法・用量およびスケジュール変更基準 11
4.5.2.3 併用及び支持療法：なし 12
4.5.2.4 併用禁止・制限療法 12
4.5.2.4.1 併用禁止薬剤：なし 12
4.5.2.4.2 併用制限薬剤：なし 12
4.5.2.4.3 併用制限治療：なし 12
4.5.2.5 研究実施後の治療 12
4.5.3 評価（観察・検査）の項目及び方法とスケジュール 12
4.5.3.1 研究対象者の研究参加期間 12
4.5.3.1.1 試験治療期間 12
4.5.3.1.2 観察期間 12
4.5.3.2 観察・検査項目(取得する試料・情報の種類、量) 12
4.5.3.3 観察・検査スケジュール 12
4.5.4 試料・情報の他機関との授受 13
4.5.4.1 検査の外部委託がある場合 13
4.5.4.2 共同研究機関への試料・情報の提供 13
4.5.4.3 共同研究機関から試料・情報を受ける場合 13
4.5.4.4 ゲノムデータを取得する場合 13
4.5.4.5 バイオバンク等へ試料を登録し試料の共同利用を行う場合 13
4.5.4.6 疾患データベース等へデータ登録を行い情報の共同利用を行う場合 13
4.5.4.7 試料・情報の提供に関する記録の作成・保管方法 13
4.5.4.8 海外にある者へ試料・情報を提供する場合の取扱い 14
4.5.5 研究の終了と早期中止 14
4.5.5.1 研究の終了 14
4.5.5.2 研究の早期中止 14
4.5.6 試験薬・試験機器の概要・添付文書情報 14
4.6 評価の項目および方法 14

4.6.1　主要評価項目 14
4.6.1.1　定義：1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量（治療期の評価前 7 日間の平均値―ベースラインの評価前 7 日間の平均値） 14
4.6.1.2　設定根拠：マヌカハニー、プロポリスによる抗菌作用でＳＩＢＯが改善され、レボドパのバイオアベイラビリティが向上することでオフ時間の減少が期待されるため 14
4.6.2　副次評価項目 14
4.6.2.1　定義：1 日あたりの平均オフ時間（各評価前 7 日間の平均値）、ＵＰＤＲＳ　part II 合計スコア、UPDRS part III 合計スコア、ＰＤＱ－３９summary Index 及びドメインスコア 14
4.6.2.2　設定根拠：主要評価項目と同様、レボドパのバイオアベイラビリティ向上によってオン時間のＡＤＬの質が改善する効果も期待されるため 14
4.6.3　観察・検査項目に関する基準の定義 14
4.7　統計解析の方法 15
4.7.1　統計解析責任者：遠藤　卓行 15
4.7.2　統計解析集団 15
4.7.3　解析項目・方法 15
4.7.4　中間解析 15
5　インフォームド・コンセントを受ける手続き等 15
5.1　説明と同意 15
5.2　インフォームド・コンセントまたは同意を得るのに立会い・補助が必要な研究対象者への対応 15
5.2.1　視力障害等の理由により説明文書が読めない場合(立会人が必要な場合) 15
5.2.2　運動機能障害等の理由により筆記が困難な場合(代筆者が必要な場合) 16
5.3　研究計画書の変更 16
5.4　説明事項：説明文書添付 16
5.5　研究対象者等に通知し、または公開すべき事項 16
5.6　同意を受ける時点で特定されなかった研究への試料・情報の利用の手続 16
5.7　研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況における研究の取扱い 16
5.8　同意の撤回等 16
6　代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き等 17
6.1　代諾者を必要とする研究対象者の要件 17
6.2　代諾者等の選定方針 17
6.3　代諾者への説明事項(「説明文書」における説明事項以外) 17
7　インフォームド・アセントを得る場合の手続等 17
7.1　インフォームド・アセントの対象者とアセント文書 17

8　個人情報等の取扱い 17

8.1　匿名化処理、対応表の管理 17
8.2　他機関との試料・情報の授受がある場合の管理体制 17
8.3　ヒトゲノム・遺伝子解析研究における情報管理 17
8.4　研究結果の公表における個人情報管理 17
8.5　本人関与の仕組み 17

9　研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策 18

9.1　負担並びに予想されるリスク 18
9.2　予想される利益 19
9.3　負担、リスク、利益の総合的評価並びに負担及びリスクを最小限にする対策 19
9.4　緊急かつ明白な生命の危険が生じている状況における研究の取扱い 19

10　試料・情報の保管及び廃棄の方法 19

10.1　情報の保管及び廃棄の方法 19
10.2　試料の保管及び廃棄の方法 19
10.3　資料・情報の二次利用について 19

11　研究機関の長への報告内容及び方法 19

11.1　定期報告 19
11.2　終了・中止報告 19
11.3　臨時報告 20

12　研究の資金源及び利益相反に関する状況 20

12.1　研究の資金源 20
12.2　利益相反 20

13　研究に関する情報公開の方法 20

13.1　研究登録 20
13.2　研究結果の公表 20
13.3　成果の帰属 21

14　本研究に関する相談窓口 21

15　研究対象者等の経済的負担又は謝礼とその内容 21

15.1　本研究に参加することで生じる研究対象者の費用負担及びリスク 21
15.2　本研究における研究対象者への謝礼 21

16　重篤な有害事象が発生した際の対応 21

侵襲を伴わない研究であり、該当しない。 21

17　研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容 21

18　研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られた場合の、研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む。）の取扱い 21

19　遺伝情報の開示について 21

20　遺伝カウンセリングについて 22

21　委託業務内容及び委託先の監督方法 22

22　モニタリング及び監査について 22

23　研究組織 22

24　参考文献・資料 22

24.1　参考文献 22

24.2　添付資料 22

1　研究課題名

1.1　研究課題名　パーキンソン病に対するミツバチ産品の効果に関する研究

1.2　研究室あるいは所属　脳神経内科

1.3　研究領域：神経筋難病

2　研究の実施体制

■単独施設研究、

□多施設共同研究　　（研究組織・グループ名：　　）

□当院が研究代表施設

□他施設が研究代表施設

代表施設名：　　研究代表者：

2.1　当院研究責任者

氏名：　遠藤　卓行　　所属：脳神経内科　　職名：医長

2.2　院内研究員(氏名、所属機関、職名、連絡先、役割等)

氏名：　豊岡 圭子　　所属：脳神経内科　　職名：脳神経内科部長

氏名：　松村 剛　　所属：脳神経内科　　職名：臨床研究部長

氏名：　井上 貴美子　　所属：脳神経内科　　職名：リハビリテーション科部長

氏名：　猪山 昭徳　　所属：脳神経内科　　職名：医長

氏名：　齊藤 利雄　　所属：脳神経内科　　職名：小児神経内科部長

氏名：　斎藤 朋子　　所属：脳神経内科　　職名：医師

氏名：　蓮池　裕平　　所属：脳神経内科　　職名：医師

氏名：　山寺 みさき　　所属：脳神経内科　　職名：医師

氏名：　松井 未紗　　所属：脳神経内科　　職名：医師

氏名：　須藤　素弘　　所属：脳神経内科　　職名：医師

氏名：　米延　友希　　所属：脳神経内科　　職名：医師

氏名：　中津　大輔　　所属：脳神経内科　　職名：医師

氏名：　佐古田　三郎　　所属：脳神経内科　　職名：名誉院長

氏名：　山下　里佳　　所属：脳神経内科　　職名：医師

氏名：　矢田　知大　　所属：脳神経内科　　職名：医師

氏名：　古島　朋美　　所属：脳神経内科　　職名：医師

院外研究員(氏名、所属機関、職名、連絡先、役割等)

氏名：　　所属：　　職名：

2.3　共同研究施設・研究責任者(機関名、研究責任者所属、研究責任者氏名、連絡先、役割等)

氏名：　　所属：　　職名：

3　研究の目的及び意義

3.1　背景

「忘れられた臓器」と呼ばれる腸内微生物叢には、100 兆の細菌が住み、全ゲノムには約 300 万の遺伝子があり、ヒトのゲノムの 150 倍以上である。「脳腸軸（brain-gut axis)」として知られる双方向ネットワークの存在は現在世界的に受け入れられており、その調節不全は多くの神経疾患にリンクされている。パーキンソン病においては、小腸内細菌異常増殖症（ＳＩＢＯ）の合併頻度が高いことが報告されており、申請者らはこれまでに、パーキンソン病におけるＳＩＢＯの存在が胆汁酸代謝に影響し脂質の吸収障害、血清中性脂肪の低下を招くことなどを明らかにしてきた。ＳＩＢＯは抗パーキンソン病薬の小腸での吸収にも影響し、症状の日内変動（ウェアリングオフ）が増悪することが報告されており、抗菌薬の投与によってそれが一時的に改善するが、投与から数か月後にはまた再発するという報告がある。抗パーキンソン病薬の効果を十分に引き出すためにはＳＩＢＯの治療が必要であるが、抗生剤の長期使用には耐性菌の問題もあり困難である。そこで申請者らは、日常的に摂取できるハチミツ産品の中で抗菌作用が強いとされるものに注目し、これらを摂取することでパーキンソン症状の日内変動を改善させられるのではないかと考えている。

3.2　目的

パーキンソン病患者に対するハチミツ産品の効果を検証する。ハチミツ産品には抗菌作用があることから、小腸内細菌異常増殖症（ＳＩＢＯ）を改善させることで、抗パーキンソン病薬のバイオアベイラビリティを向上させ、症状の日内変動を改善させることが期待される。

3.3　意義

3.3.1　学術的・医学的意義

パーキンソン病患者に対するハチミツ産品の効果の研究は世界的にも例がなく、探索的研究として大きな意義がある。抗生剤を用いずにＳＩＢＯを改善する方法が確立すれば、パーキンソン病に対して新たな治療アプローチを提案できる。

3.3.2　社会的・経済的意義

ハチミツ産品は日常的に摂取できる食品であり、パーキンソン病やＳＩＢＯに関連した医療費の削減に効果が期待できる。

3.4　研究の科学的合理性の根拠

ハチミツ産品の効果は参考文献３でもまとめられているように、抗菌作用、抗酸化作用があることが確立されてきている。海外では炎症性腸疾患への治療適応など

が検証されているところであり、ＳＩＢＯの改善を目的とした摂取については科学的な合理性がある。

4　研究の方法及び期間

4.1　研究デザイン

介入研究（クロスオーバー試験）

4.1.1 侵襲の有無

☐軽微ではない侵襲をともなう

☐穿刺　☐切開　☐薬物投与　☐放射線照射　☐採血（一般健康診断以上）

☐MRI(造影あり)　☐CT　☐PET

☐通常診療への上乗せ行為（身体及び精神に追加的に生じる傷害や負担が大きい場合）

→内容：☐穿刺　☐切開　☐採血量増加（　　ml 程度×　　回）

☐組織採取　☐その他（　　）

☐心的外傷に触れる質問※1

☐その他（　　）

☐軽微な侵襲をともなう

☐採血（一般健康診断程度）　☐胸部単純 X 線撮影　☐MRI(造影なし)

☐通常診療への上乗せ行為（身体及び精神に追加的に生じる傷害や負担が軽微な場合）

→内容：☐穿刺　☐切開　☐採血量増加（　　ml 程度×　　回）

☐その他（　　）

☐心的外傷に触れる質問※1

☐食経験の十分認められない食品・栄養成分の摂取

☐表面筋電図※2　☐心電図測定※2　超音波画像撮影※2

☐運動負荷（負荷による変化が適切な休息や補水等で短時間に緩解しない場合）

☐その他（　　）

※1: 精神的苦痛等が生じる内容含むことをあらかじめ明示して、匿名で回答又は回答拒否できる等の配慮ある場合は、軽微と判断して良い

※2：長時間に及ぶ行動の制約等なければ侵襲なしと判断して良い

■侵襲をともなわない

※残余検体を用いる場合、自然排泄される尿・便・喀痰、唾液・汗等の分泌物、抜け落ちた毛髪・体毛の採取等、身体又は精神に傷害又は負担が生じない場合）

4.1.2 介入の有無

■介入有り

☐通常の診療を超える医療行為

☐未承認医薬品（体外診断医薬品を含む）　☐未承認医療機器

☐適応外使用医薬品※　☐適応外使用医療機器

☐新規医療技術による医療行為：☐手術、☐検査、☐その他（　　）

※保険承認薬の適応疾患に対する適応外用法・用量使用も含む

■割付あり（シングルアームで特定の治療・予防等を行う場合も含む）

□医薬品　□医療機器　□手術　□放射線　□看護ケア　□指導

■食事療法　□作業療法　□その他（　　）

□研究開始前の治療方法を研究目的で一定継続し、他の治療方法の選択を制約

□その他（　　）

□介入無し

4.1.3 情報の種類

■新たに研究用の情報を取得する

□自施設の既存の情報のみを用いる

□研究計画書作成前に得られた情報のみを使用

□研究計画書作成以降の、研究目的以外で収集された情報も使用

4.1.4 試料（人体から取得された検体等）の種類

□新たに研究用に試料を採取する

□既存の試料のみを用いる

□診療残余試料を用いる（診療目的で採取した血液や尿検体の余り等）

□他の研究の残用資料を用いる（別の研究目的で採取した血液や尿検体の余り等）

■試料は用いない

4.2 遵守すべき諸規則

本研究においては、下記の倫理指針・法律を遵守する

□ 臨床研究法

■ 世界医師会ヘルシンキ宣言

■ 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針

□ ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針

□ 遺伝子治療等臨床研究に関する指針

□ その他の指針等(指針等の名称：　　)

4.3 研究対象者の選定方針（必須項目）

4.3.1 適格基準

4.3.1.1 選択基準

以下の基準を全て満たす患者とする。

1) British Brain Bank Clinical Criteria によりパーキンソン病と診断された患者

2) H&Y 分類 2 度～4 度の患者

3) 同意取得時において年齢が 20 歳以上 85 歳未満の患者

4) 同意取得時までにレボドパ配合剤による治療を 6 ヶ月以上継続しており、かつウェアリングオフ現象がみられる患者

5) 観察開始時から一定の用法・用量（1日3回以上）でレボドパ配合剤の投与を受けている患者

6) エンタカポン、オピカポンを併用している場合、観察開始時から一定の用法・用量で投与を受けている患者

7) ドパミンアゴニスト、アマンタジン、抗コリン薬、ドロキシドパ、イストラデフィリンまたはゾニサミドを併用している場合、観察開始時の14日前から一定の用法・用量で投与を受けている患者

8) 本研究への参加について本人から文書により同意が得られた患者

4.3.1.2 選択基準設定の根拠

本研究はパーキンソン病の症状の日内変動（ウェアリングオフ）に対する効果を検証するため、抗パーキンソン病薬の用法・用量を一定に保つ必要があった。

4.3.2 除外基準

4.3.2.1 除外基準

以下のいずれかに該当する患者は本研究に組み入れないこととする。

1)パーキンソン病以外の重篤な身体症状（心・肝・腎機能障害，造血器障害など）を有する患者

2)ウイルス肝炎：HBs 抗原陽性または HCV 抗体陽性

3)妊娠中あるいは妊娠の可能性のある女性

4)試験薬剤に対し過敏症の既往のある患者

5)薬物中毒・アルコール依存症のある患者

6)同意書取得前3ヶ月以内に重篤な精神症状（錯乱，幻覚，妄想，異常行動等）が認められた患者

7)その他，研究責任者、研究分担者が本研究の参加について適切でないと判断した場合

4.3.3 中止基準

以下のいずれかに該当する場合は、研究対象者の試験治療を中止する

・研究対象者（又は代諾者）の同意撤回の申し出があった場合

・試験治療の中止の申し出があった場合

・転居などにより研究対象者が来院しない場合

・研究対象者が死亡した場合

・登録後不適格症例であることが判明した場合

・研究責任者、研究分担者が不適格であると判断した場合

4.4　予定研究対象者数およびその設定根拠

4.4.1 予定症例数

予定症例数は 12 名

（摂取パターン A：4 名、B：4 名、C：4 名）

4.4.2 設定根拠

参加予定施設における既存および、研究期間中に想定される適格症例数を勘案し、目標症例数を 12 例に設定した。本研究は根拠となる先行研究の情報が存在せず、探索的性質の強い研究である。そのため、統計学的な検討による症例数の設定は行わず、実施可能例数に基づき目標症例数を設定した。

4.5　研究期間と方法

4.5.1 研究期間

4.5.1.1 研究対象者登録期間：臨床研究審査委員会承認後から令和 8 年 3 月 31 日まで

4.5.1.2 観察(追跡)期間：12 週間

4.5.1.3 総研究期間：約 6 か月

4.5.1.4 割付手順：摂取順のパターンごとにほぼ均等になるように無作為に割り付ける。 組み入れ後の最初の評価時点で割付を行う。

4.5.2 試験治療計画

4.5.2.1 試験治療

マヌカハニーとプロポリスをそれぞれ 2 週間ずつ摂取する

それぞれの摂取期間の間に偽薬摂取期間を設ける

4.5.2.2 用法・用量およびスケジュール変更基準

摂取パターン A，B，C に分け、以下のスケジュールで②、④、⑥を入れ替えたクロスーバー試験を実施する

① 観察期間 14 日間（評価時に割付を行う）

② （Ⅰ期）偽薬×14 日間　経口摂取

③ ウォッシュアウト　14 日間

④ （Ⅱ期）マヌカハニー600 ㎎/日×14 日間　経口摂取

⑤ ウォッシュアウト　14 日間

⑥ （Ⅲ期）プロポリス 600mg/日×14 日間　経口摂取

4.5.2.3 併用及び支持療法：なし

4.5.2.4 併用禁止・制限療法

4.5.2.4.1 併用禁止薬剤：なし

4.5.2.4.2 併用制限薬剤：なし

4.5.2.4.3 併用制限治療：なし

4.5.2.5 研究実施後の治療

試験治療終了後は、研究責任者の判断により適切な治療に切り替える

4.5.3 評価（観察・検査）の項目及び方法とスケジュール

4.5.3.1 研究対象者の研究参加期間

4.5.3.1.1 試験治療期間

10 週間

4.5.3.1.2 観察期間

2 週間

4.5.3.2 観察・検査項目(取得する試料・情報の種類、量)

研究対象者の組み入れ時において、診療録から下記の情報を収集する。

・研究対象者背景：年齢（生年月)、性別、身長・体重、血圧

・研究対象者の同意：同意者、同意取得年月日

・発病年齢、罹患期間、重症度

・原疾患の治療歴：現在までに使用した治療薬の名称及びその中止理由

・合併症：(同意取得時に罹患中の疾患）有・無、疾患名

・既往歴：(同意取得時までに治癒した疾患)

・現在の併用薬：薬剤名、一日投与量、投与経路、投与理由、投与期間など)

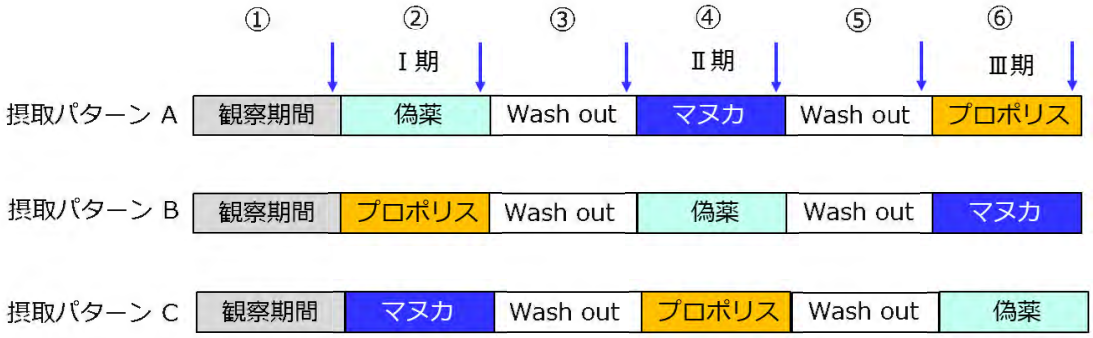
・評価項目：症状日誌（自己記入式)、ＰＤＱ－３９（自己記入式ＡＤＬスコア)、神経症候評価（UPDRS＝Unified Parkinson Disease Rating Scale part I～IV)

《研究介入の実施後》

上記の評価項目を２週間ごとに評価する。

なお、研究担当医師による研究対象者の安全性確認（バイタルサインの確認、有害事象の聴取）は通常診療における経過観察に準じて研究期間中を通して行なう。

4.5.3.3 観察・検査スケジュール



研究期間：観察2週間，偽薬2週間，Wash out2週間，マヌカ2週間， Wash out2週間，プロポリス2週間
評価：上記，矢印の時期に評価を実施する．最初の評価時点で摂取パターンの割付を行う

4.5.4 試料・情報の他機関との授受

□他施設との試料・情報の提供・受け取りは行わない

■他施設に試料・情報を提供する

□他施設から試料・情報の提供を受ける

□個人識別符号に該当するゲノムデータを取得する

□バイオバンク等への試料登録を行う（試料の共同利用）

□疾患データベース等へのデータ登録を行う（情報の共同利用）

4.5.4.1 検査の外部委託がある場合

4.5.4.2 共同研究機関への試料・情報の提供

提供先機関名；株式会社 CLINICAL STUDY SUPPORT

提供先責任者：磯村 達也

提供する資料・情報の項目：患者の臨床評価項目のうち、統計解析が必要な項目

4.5.4.3 共同研究機関から試料・情報を受ける場合

4.5.4.4 ゲノムデータを取得する場合

4.5.4.5 バイオバンク等へ試料を登録し試料の共同利用を行う場合

4.5.4.6 疾患データベース等へデータ登録を行い情報の共同利用を行う場合

4.5.4.7 試料・情報の提供に関する記録の作成・保管方法

□提供元で「研究計画書」と「同意文書」を提供先で「研究計画書」を保管

□「他の研究期間への既存試料・情報の提供に関する記録」を付与

■提供元・提供先で契約書類を作成

提供先機関名；株式会社 CLINICAL STUDY SUPPORT

提供先責任者：磯村 達也

提供する資料・情報の項目：患者の臨床評価項目のうち、統計解

析が必要な項目

□その他（　　）

記録保管期間：□提供後 3 年間、□研究終了報告から 5 年間

4.5.4.8 海外にある者へ試料・情報を提供する場合の取扱い

4.5.5 研究の終了と早期中止

4.5.5.1 研究の終了

予定症例数に達した場合に研究を終了する

4.5.5.2 研究の早期中止

以下の場合に研究を早期中止する。

・ 症例登録の遅れ、研究計画書逸脱の頻発等の理由により、研究の完遂が困難と判断された場合

4.5.6 試験薬・試験機器の概要・添付文書情報

試験に使用するマヌカハニー、プロポリス、偽薬の各成分については、別添 1 の「臨床用サプリメント」に記載された通りである。外観は同じソフトカプセルの形状で A～D のアルミパックに 2 週間分ずつ包装されたものを使用する。A：マヌカハニー、B：偽薬、C：プロポリス、D：偽薬となっており、２週間ごとに 1 パックずつお渡しする。

4.6 評価の項目および方法

各食品摂取（偽薬、マヌカハニー、プロポリス）について、当該食品摂取を開始する直前の評価をベースラインとする。

4.6.1 主要評価項目

4.6.1.1 定義：1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量（治療期の評価前 7 日間の平均値―ベースラインの評価前 7 日間の平均値）

4.6.1.2 設定根拠：マヌカハニー、プロポリスによる抗菌作用でＳＩＢＯが改善され、レボドパのバイオアベイラビリティが向上することでオフ時間の減少が期待されるため

4.6.2 副次評価項目

4.6.2.1 定義：1 日あたりの平均オフ時間（各評価前 7 日間の平均値）、ＵＰＤＲＳ　part II 合計スコア、UPDRS part III 合計スコア、ＰＤＱ－３９ summary Index 及びドメインスコア

4.6.2.2 設定根拠：主要評価項目と同様、レボドパのバイオアベイラビリティ向上によってオン時間のＡＤＬの質が改善する効果も期待されるため

4.6.3 観察・検査項目に関する基準の定義

UPDRS、ＰＤＱ－３９については資料を添付

4.7　統計解析の方法

4.7.1 統計解析責任者：遠藤　卓行

4.7.2 統計解析集団

統計解析集団は、試験治療や併用療法など研究計画書の規定に対して、適格・除外基準違反、併用禁止薬・併用禁止療法違反があった症例を全登録症例から除いた集団とする。

4.7.3 解析項目・方法

本研究では主要評価項目および副次評価項目について、プロポリスとマヌカハニーの効果を偽薬と比較して評価する。

研究参加者の患者特性を評価するため、ベースラインにおける観察・検査項目を要約する。分類変数については例数及び割合、連続変数については要約統計量（平均値、標準偏差、中央値）を算出する。

偽薬に対するプロポリスとマヌカハニーの効果を検討するため、主要評価項目、副次評価項目について、各摂取群のベースラインからの変化量を要約する。時期効果による影響を考慮するため、同様の解析を時期（Ⅰ期、Ⅱ期、Ⅲ期）で層別して実施する。また評価項目ごとにベースラインからの変化量を目的変数とし、時期と摂取群を固定効果として被験者を変量効果とした線形混合モデルを当てはめて偽薬とプロポリスの差、偽薬とマヌカハニー群の差および95%信頼区間を推定する。

4.7.4 中間解析

実施しない

5　インフォームド・コンセントを受ける手続き等

5.1　説明と同意

添付の説明文書を用いて研究担当者が患者本人に説明し、同意書に署名をもらう。

5.2　インフォームド・コンセントまたは同意を得るのに立会い・補助が必要な研究対象者への対応

5.2.1 視力障害等の理由により説明文書が読めない場合(立会人が必要な場合)

研究対象者に同意能力はあるが、視力障害等の理由により説明文書が読めない場合は、公正な立会人の立ち会いが、インフォームド・コンセントの過程に立ち会い、研究対象者本人に同意説明文書および研究対象者に提供された全ての文書を読み上げる。(公正な立会人とは研究の実施から独立し研究関係者から不当な影響を受けない人であって、インフォームド・コンセントの過程に

立ち会い、同意説明文書および研究対象者に提供された全ての文書を読む者。研究責任者、研究分担者、研究協力者は立会人としては適当ではない。）公正な立会人は、同意文書に、自らと研究対象者との関係、立会日、立会人が必要な背景を記載し、署名する。

5.2.2 運動機能障害等の理由により筆記が困難な場合(代筆者が必要な場合)

研究対象者に同意能力はあり、研究責任者または研究分担者が研究対象者本人の研究への参加について意思を確認できているが、麻痺等の理由により筆記が困難な場合は、代筆者を立てて研究対象者本人から同意を取得する。代筆者は、同意文書に、研究対象者名、自らと研究対象者との関係、代筆日、代筆者が必要な背景を記載し、署名する。

5.3 研究計画書の変更

倫理審査承認後に研究計画に変更があった場合は、速やかに研究計画書及び説明文書（情報公開文書)、同意文書等を変更し、臨床研究審査委員会に提出する。研究計画を変更した場合、変更の内容が軽微なもので、臨床研究審査委員会が不要と認め、院長が許可する場合を除いて、前項に基づく説明と同意を改めて実施する。

5.4 説明事項：説明文書添付

5.5 研究対象者等に通知し、または公開すべき事項

該当せず

5.6 同意を受ける時点で特定されなかった研究への試料・情報の利用の手続

該当せず

5.7 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況における研究の取扱い

該当せず

5.8 同意の撤回等

研究対象者から同意の撤回が文書によりなされた場合は、研究対象者が試験治療中の場合は、試験中止が患者の生命・健康に重大な影響を及ぼすと懸念される場合を除き、試験治療を中止し最善と考えられる通常診療を実施する。研究対象者が、中止後の観察に同意した場合は、研究計画書通りの観察を継続するが、拒否した場合は監察も中止する。研究対象者が同意撤回までに取得した試料・情報の本研究における利活用に同意した場合は、同意撤回までの試料・情報を利活用するが、拒否した場合は取得済みの試料・情報も廃棄する。共同研究機関にも同意撤回を通知し、試料・情報の廃棄を依頼する。これらの処置終了後に、研究担当者は研究対象者に実施した対応について文書で報告する。

6　代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き等

6.1　代諾者を必要とする研究対象者の要件

該当せず

6.2　代諾者等の選定方針

該当せず

6.3　代諾者への説明事項(「説明文書」における説明事項以外)

該当せず

7　インフォームド・アセントを得る場合の手続等

7.1　インフォームド・アセントの対象者とアセント文書

該当せず

8　個人情報等の取扱い

研究に携わる者は、個人情報の取扱いに関して、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の規定のほか、「個人情報保護法」等を遵守する。

8.1　匿名化処理、対応表の管理

□匿名化処理は行わない

■臨床研究支援・治験管理室で実施（「臨床研究支援・治験管理室における臨床研究対象者の匿名化処理・対応表管理マニュアル」に基づいて実施）

□研究責任者が実施

□個人情報管理者が実施（ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針該当の場合）

□その他（　　）

8.2　他機関との試料・情報の授受がある場合の管理体制

本研究では、「臨床研究支援・治験管理室における臨床研究対象者の匿名化処理・対応表管理マニュアル」に基づく、匿名化処理と対応表管理を行う。他機関との試料・情報のやりとりにおいては、研究用個人識別番号を用いて行う。

8.3　ヒトゲノム・遺伝子解析研究における情報管理

該当せず

8.4　研究結果の公表における個人情報管理

本研究の結果を学会発表や論文等で公表する場合は、研究対象者個人を容易に特定できる情報を含めないこととする。

8.5　本人関与の仕組み

8.5.1 保有する個人情報等の開示等

研究対象者又はその代理人が、研究によって得られたデータのうち個人を識別できるものについて開示を求めた場合には、請求者に対し遅滞なく該当する個人情報を開示する。ただし、開示を求められたデータが、研究対象者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合、研究機関の研究業務の適正な実施に著しい支障を及ぼすおそれがある場合、法令に違反することとなる場合には、その全部又は一部を開示しないことがある。また、法令の規定により、保有する個人情報の開示について定めがある場合には、当該法令の規定によるものとする。

8.5.2 苦情処理の対応

8.5.2.1 個人情報の訂正等

研究対象者本人等から、保有する個人情報のうちその本人を識別することができるものについて、その内容が事実でないという理由によって、当該内容の訂正、追加又は削除を求められた場合には、当該内容の訂正等に関して法令の規定により特別な手続が定められている場合を除き、利用目的の達成に必要な範囲内において、遅滞なく必要な調査を行い、その結果に基づき、当該内容の訂正等を行う。

8.5.2.2 個人情報の利用停止等

院長は、本人等から、該当する個人情報の利用の停止又は消去（以下「利用停止等」という。）を求められた場合であって、その求めが適正と認められるときは、当該個人情報の利用停止等を命じる。ただし、当該個人情報の利用停止等を行うことが困難な場合であって、当該本人の権利利益を保護するため必要なこれに代わるべき措置をとるときは、この限りでない。

8.5.2.3 個人情報提供の停止等

院長は、本人等から、当該試料・情報の他の研究機関への提供の停止を求められた場合であって、その求めが適正と認められるときは、遅滞なく、当該試料・情報の他の研究機関への提供を停止する。ただし、当該試料・情報の他の研究機関への提供を停止することが困難な場合であって、当該本人の権利利益を保護するため必要なこれに代わるべき措置をとるときは、この限りでない。

9　研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

9.1　負担並びに予想されるリスク

本研究に参加することにより、それ以前よりも受診回数が増加する場合があるが、投

薬調整目的に2週間ごとに来院することは通常の保険診療の範囲内であるため、患者の新たな負担は生じない。

9.2　予想される利益

本研究に参加することにより、自身の疾患の状態について詳しく知ることができる。また、本研究に用いる試験治療は市販されている食品であるため、効果が認められれば自己にて継続することが可能である。

9.3　負担、リスク、利益の総合的評価並びに負担及びリスクを最小限にする対策

本研究で行われる評価は、通常の保険診療として行われるものであり、日常診療と比べ、負担、リスクは増加しない。

9.4　緊急かつ明白な生命の危険が生じている状況における研究の取扱い

該当せず

10　試料・情報の保管及び廃棄の方法

10.1　情報の保管及び廃棄の方法

本研究で取得したデータは、「臨床研究支援・治験管理室における臨床研究対象者の匿名化処理・対応表管理マニュアル」に基づいて付与した研究用個人識別番号を用いて記録し、データ単体では個人を容易に特定できないようにする。データの保存は電子的に行うが、ファイルには暗号を掛け、暗号は研究責任者及び解析担当者が責任を持って管理する。データの保存期間は研究終了報告後5年間とする。保存期間を過ぎたデータは電子的に廃棄する。

10.2　試料の保管及び廃棄の方法

該当せず

10.3　資料・情報の二次利用について

本研究で研究対象者から取得された試料・情報のうち、あらかじめ文書で同意を得られたものについては、将来別の研究に二次利用する目的で保管期間終了後も保管する。試料・情報を二次利用する場合は、新たに該当する倫理審査委員会の審査を経て承認を得る。

11　研究機関の長への報告内容及び方法

11.1　定期報告

研究開始後、年1回「臨床研究実施報告書」を用いて研究の実施状況を報告する。

11.2　終了・中止報告

研究を終了し、研究結果の最終公表を行った場合には「臨床研究終了（中止・中断）」報告書を提出する。何らかの理由により研究が中止・中断となった際も「臨床研究終了（中止・中断）」報告書により、中止・中断となった理由とともに報告する。

11.3　臨時報告

以下の場合に文書にて実施医療機関の院長に随時報告する。

- 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性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であって研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合
- 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
- 研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況（年に 1 回）

12　研究の資金源及び利益相反に関する状況

12.1　研究の資金源

研究にかかる費用は、下記により実施する。

□公的資金

□NHO-EBM 研究　　□NHO ネットワーク研究　　□NHO その他

□精神・神経疾患研究開発費　　□開発費その他（　　）

□日本医療研究開発機構研究費（AMED）

□厚生労働科学研究費　　■文部科学研究費「ダウンサイジング食を用いたパーキンソン病新規食事療法の確立（課題番号 17K00911）」

□その他（　　）

□受託研究費　　当院への研究費配分：□有り　□無し

□寄附金　寄付企業・者名：（　　）

□自己調達

□その他（　　）本ただし、保険診療の範囲内の診療行為については保険診療により実施する。

12.2　利益相反

■無し　定期報告　■済み　□未報告（別紙報告）

□有り（別紙報告）

13　研究に関する情報公開の方法

13.1　研究登録

倫理審査委員会承認後、研究開始までに研究代表者は本研究の概要（研究の名称、目的、方法、実施体制、研究対象者の選定方針等）を大学病院医療情報ネットワーク研究センターの臨床試験登録システム（UMIN-CTR）に登録し、研究計画書の変更及び研究の進捗に応じて適宜更新する。また、研究を終了したときは、遅滞なく、当該研究の結果を登録する。

13.2　研究結果の公表

本研究の結果は学会発表及び論文掲載で公表する予定である。また、結果の最終の公

表後に、実施医療機関の院長にその旨を報告する。

13.3 成果の帰属

本研究の成果については、本研究の研究代表者及び研究責任者、その他研究分担者・協力者等、国立病院機構に帰属する。

14 本研究に関する相談窓口

研究対象者やその関係者からの相談窓口は、研究代表者、各実施医療機関の研究責任者とし、連絡先を説明文書に記載する。

15 研究対象者等の経済的負担又は謝礼とその内容

15.1 本研究に参加することで生じる研究対象者の費用負担及びリスク

本研究はすべて保険診療の範囲内で行われ、医療費の自己負担分が発生する場合については研究対象者が負担をする。研究に参加することで日常診療に比べ、費用が増加することはない。

15.2 本研究における研究対象者への謝礼

本研究に参加することによる研究対象者への謝礼はない。

16 重篤な有害事象が発生した際の対応

侵襲を伴わない研究であり、該当しない。

17 研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容

本研究は侵襲性伴わない研究であるため補償保険には加入していないが、本研究の実施により研究対象者に対して健康被害が生じた場合は、各実施医療機関において責任を持って治療を行う。健康被害の治療に要する費用は、研究対象者の健康保険を用いる。

18 研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られた場合の、研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む。）の取扱い

該当せず

19 遺伝情報の開示について

該当せず

20 遺伝カウンセリングについて

該当せず

21 委託業務内容及び委託先の監督方法

統計解析業務については、一部を株式会社 CLINICAL STUDY SUPPORT に業務委託する。本研究では、「臨床研究支援・治験管理室における臨床研究対象者の匿名化処理・対応表管理マニュアル」に基づく、匿名化処理と対応表管理を行う。業務委託機関との試料・情報のやりとりにおいては、研究用個人識別番号を用いて行う。

22 モニタリング及び監査について

該当せず

23 研究組織

該当せず

24 参考文献・資料

24.1 参考文献

1. The role of small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. Fasano A et al., Mov Disord. 2013 Aug;28(9):1241-9. doi: 10.1002/mds.25522.
2. Bile acid abnormality induced by intestinal dysbiosis might explain lipid metabolism in Parkinson's disease. Hasuike Y, Endo T et al., Med Hypotheses. 2020 Jan;134:109436. doi: 10.1016/j.mehy.2019.109436.
3. Antibacterial activity of Manuka honey and its components: An overview. Johnston M, et al., AIMS Microbiol. 2018 Nov 27;4(4):655-664. doi: 10.3934/microbiol.2018.4.655.

24.2 添付資料

臨床研究審査委員会審査申請書
臨床研究計画書チェックシート
説明文書・同意文書
説明文書チェックシート
同意撤回文書
ＵＰＤＲＳ項目
ＰＤＱ－３９項目
パーキンソン病症状日誌資料
臨床用サプリメント資料

文献１，３