

白血球活性化の指標はいくつかあるが、本研究ではこれまでに研究総括者の研究室で方法論的に確立し、ex vivo で薬剤の影響を評価できた脂肪及びヘパリン負荷による白血球活性化を用いることとした⁶⁾。脂肪乳剤に加えヘパリンを併用するにより、リポ蛋白リパーゼを活性化させ、血中遊離脂肪酸の上昇を図ることができる。遊離脂肪酸は糖尿病やインスリン抵抗性で上昇しており、これらは冠動脈疾患に合併することが多く、臨床的な意義も大きい。

用量の設定根拠

痛風発作の予防で用いる用量は 1 日 0.5mg-1.0mg である。コルヒチンはこれまで痛風の予防に 200 年にわたって用いられ、安全性はほぼ確立している。オーストラリアの臨床試験で 1 日 0.5mg の投与で安定冠動脈疾患患者の心血管イベントが減少している⁴⁾ことから、本試験のコルヒチン投与量は 0.5mg とした。

B. 3. 試験薬の使用、併用療法・飲食物・喫煙等の制限

B.3.1. 試験で用いる薬剤と使用方法

B. 3. 1. 1. 被験薬 (コルヒチン)

コルヒチン

| | |
|------|---------------------------|
| 一般名 | 和名：コルヒチン 洋名：Colchicine |
| 商品名 | コルヒチン錠 0.5mg 「タカタ」 |
| 規格・含 | 1 錠中コルヒチン 0.5mg |

| | |
|---------|---------------------|
| 量 | |
| 剤型 | 素錠 |
| 貯法・保存条件 | 遮光・室温保存（光によって変化する。） |
| 製剤の規制区分 | 劇薬、処方せん医薬品 |
| 製造販売元 | 高田製薬株式会社 |

(使用方法)

試験期 (Day1~Day7) にコルヒチン錠 0.5mg 「タカタ」を、1 日 1 回 1 錠、7 日間 朝に水約 150mL とともに服用する。

B. 3. 1. 2. 各種検査の評価のために使用する薬剤

1) 脂肪乳剤

| | |
|---------|---|
| 一般名 | 和名：精製大豆油 洋名：Soybean Oil |
| 商品名 | イントラリピッド [®] 輸液 20% (フレゼニウス カービ ジャパン株式会社) |
| 剤型 | 乳懸性注射薬 |
| 貯法・保存条件 | 室温保存（凍結を避けて暗所に保存） |
| 製剤の規制区分 | 処方せん医薬品 |

(使用方法)

試験期 Day1 (試験薬投与前)、Day7 試験薬投与直後、Day8 (24 時間後)、Day9 (48 時間後) に脂肪乳剤 (イン

トラリピッド*輸液 20%) を 90mL/時間で 2 時間点滴静注する。

2)ヘパリン

| | |
|---------|--|
| 一般名 | 和名：ヘパリンナトリウム (JAN) 洋名：Heparin Sodium (JAN)、heparin sodium (INN) |
| 商品名 | ノボ・ヘパリン注 (持田製薬株式会社) |
| 剤型 | 水性注射剤 |
| 貯法・保存条件 | 遮光、室温保存 |
| 製剤の規制区分 | 生物由来製品、処方せん医薬品 |

(使用方法)

試験期 Day1 (試験薬投与前)、Day7 試験薬投与直後、Day8 (24 時間後)、Day9 (48 時間後) にヘパリン (ノボ・ヘパリン注) を 0.3U/mL/kg で 2 時間点滴静注する。

B.3.2. 併用療法、飲食物・喫煙等

B.3.2.1. 併用禁止薬・併用禁止療法

安全性、薬物動態への影響を考慮し、試験薬投与 7 日間前から事後検査を終了するまでは市販薬、処方薬、漢方、全身作用のある貼付薬などの薬物の使用を禁止する。但し、試験担当医師が必要かつ薬物動態及び中枢作用への影響がないと認めた場合は薬剤の使用を可能とする。薬剤を使用した

場合には、他剤使用の履歴を記録する。

【設定根拠】

コルヒチンは主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。試験薬とその他の薬物との併用により試験薬の薬物動態、薬利作用への影響が否定されないために設定した。

B.3.2.2. 飲食物・喫煙

白血球機能の評価を実施する 10 時間前から水、麦茶を除く飲食物の摂取は禁止とする。その他の飲食物の規定について、以下に示す。

- (1) グレープフルーツを含む飲食物 (グレープフルーツジュースの含有成分である 6',7'-ジヒドロキシベルガモチン、フラノクマリン、バイオフィラボノイドを含む)、セイヨウオトギリソウ含有食品
入院の 7 日間前から試験期終了 (退院) まで禁止する。
- (2) アルコール含有飲料、カフェイン含有飲料 (お茶類、コーヒー等)
入院から試験期終了 (退院) まで禁止する。
- (3) タバコ (喫煙)
入院から試験期終了 (退院) まで禁止する。

【設定根拠】

試験薬の薬物動態、薬理作用への影響が否定できないために設定した。

(避妊について)

妊娠する可能性のある女性パートナーを持つ避妊手術を受けていない被験者は、試験薬開始時から試験薬最終投与 90 日後まで適切な避妊を行うよう被験者に指示をする。

試験薬投与開始から最終投与後 90 日以内に、被験者の女性パートナーが妊娠していることが判明した場合には、被験者のパートナーから承諾を得た上で試験担当医師または試験の相談窓口まで連絡をするよう指導する。被験者の女性パートナーの同意のもとに、出産まで追跡調査する。

B.4. 評価項目

B.4.1. 主要評価項目

白血球機能（マイクロチャンネルフローアナライザーを用いてのマイクロチャンネル通過時の白血球の接着能、変形、通過時間）

B.4.2. 副次評価項目

1. 血漿中及び白血球内(単核球及び多核球) コルヒチン（未変化体）濃度
2. 活性化した白血球から遊離されたサイトカイン、ミエロペロキシダーゼ濃度
3. 白血球炎症性シグナルのタンパク質発現解析
4. 白血球アンジオテンシン II 産生能
5. 血中および白血球内コルヒチン濃度と薬理作用（白血球活性化抑制作用）の関連

B.5. 薬理作用の検討(白血球機能評価)

B.5.1. 白血球機能（マイクロチャンネルフロ

ーアナライザーを用いての通過時の白血球の接着能、変形、通過時間）

1) 検体の採取方法

あらかじめ 5mL シリンジ内にヘパリンナトリウム注射液(1000 単位/mL) 0.15mL入れておき、そのシリンジで21G 翼状針にて静脈より 3mL 採血する。この血液を血液流動性測定器 (BWA-MCFAN Ak-III) にかける試料とする。

2) 検体の採取時期

試験期 1 日目の試験薬投与前（脂肪乳剤・ヘパリン負荷前および終了時）、7 日目の試験薬投与直後（脂肪乳剤・ヘパリン負荷前）及び 7 日目の試験薬投与後 2 時間後（脂肪乳剤・ヘパリン負荷終了時）、24 時間後（脂肪乳剤・ヘパリン負荷前）、26 時間後（脂肪乳剤・ヘパリン負荷終了時）、48 時間後（脂肪乳剤・ヘパリン負荷前）、50 時間後（脂肪乳剤・ヘパリン負荷終了時）に行う。

3) 測定方法

採血後 30 分以内にマイクロチャンネルフローアナライザー(BWA-MCFAN Ak-III)を用いて全血通過時の白血球の接着、変形、通過時間により評価する。白血球通過時のイメージをコンピュータープログラムに取り込み、接着白血球のカウントを行う。

B.5.2. 活性化した白血球から遊離されたサイトカイン、ミエロペロキシダーゼ

濃度測定

1) 検体の採取方法

静脈血 5mL を EDTA-2Na 管にて採取し、5～6 回転倒混和した後、4℃ 3000 rpm で 15 分間遠心分離する。採取後速やかに氷冷し、処理中も氷冷を維持する。得られた血漿検体は、測定まで-20℃以下で凍結保存する。

2) 検体の採取時期

試験期 1 日目の試験薬投与前（脂肪乳剤・ヘパリン負荷前および終了時）、7 日目の試験薬投与直後（脂肪乳剤・ヘパリン負荷前）及び 7 日目の試験薬投与後 2 時間後（脂肪乳剤・ヘパリン負荷終了時）、24 時間後（脂肪乳剤・ヘパリン負荷前）、26 時間後（脂肪乳剤・ヘパリン負荷終了時）、48 時間後（脂肪乳剤・ヘパリン負荷前）、50 時間後（脂肪乳剤・ヘパリン負荷終了時）に行う。

3) 測定方法

ELISA 法で測定する。

B. 5. 3. 白血球炎症性シグナルのタンパク質発現解析

1) 検体の採取方法及び前処理

(単核球)

10mL の血液を抗凝固剤としてクエン酸ナトリウム溶液を入れた 50mL 遠沈管に入れ、全量 30mL となるよう HBSS(-) を加える。2 本の 50 mL 遠沈管に 10 mL の Lymphoprep を入れ、HBSS(-) で希釈

した血液を 15mL ずつ重層し、20℃ 500 g で 30 分間遠心分離する。それぞれの遠沈管から単核球層をパスツールピペットで採取し 50 mL 遠沈管に集め、2% Dextran HBSS(-) sln. を同体積量添加し混ぜ合わせる。室温にて 30 分静置し、20℃ 500 g で 5 分間遠心分離し、上清を取り除く。細胞ペレットを氷中下で 1mL の M199 で懸濁し、1.5mL チューブに 500 μL ずつ分注する。各チューブに冷やした 50% TCA を 100 μL 添加しボルテックスミキサーを用いて軽く攪拌した後、4℃ 12000 rpm で 5 分間遠心分離する。上清を取り除き、得られた細胞ペレットに冷やした HBSS(-) を 600 μL 入れ転倒混和し、4℃ 12000 rpm で 1 分間遠心分離する。上清を取り除き、細胞ペレットを測定まで-20℃以下で凍結保存する。

(多核球)

5mL の血液を抗凝固剤としてクエン酸ナトリウム溶液を入れた 50mL 遠沈管に移し、3, 4 回転倒混和する。この後、Polymorphprep 5mL を入れた 15mL 遠沈管に 5mL 静かに重層し、20℃ 500 g で 30 分間遠心分離する。遠心後、多核球層をパスツールピペットで採取し、50mL 遠沈管に集め、生理食塩水を加え 30～40mL にして 3, 4 回転倒混和し、20℃ 500g で 5 分間遠心分離する。上清を取り除き、細胞ペレットを回収後、細胞ペレットを氷中下で 1mL の M199 で懸濁し、1.5mL チューブに 500 μL ずつ

分注する。各チューブに冷やした 50% TCA を 100 μ L 添加しボルテックスミキサーを用いて軽く攪拌した後、4 $^{\circ}$ C 12000 rpm で5分間遠心分離する。上清を取り除き、得られた細胞ペレットに冷やした HBSS(-)を 600 μ L 入れ転倒混和し、4 $^{\circ}$ C 12000 rpm で1分間遠心分離する。上清を取り除き、細胞ペレットを測定まで-20 $^{\circ}$ C以下で凍結保存する。

2) 検体の採取時期

試験期1日目の試験薬投与前(脂肪乳剤・ヘパリン負荷前および終了時)、7日目の試験薬投与直後(脂肪乳剤・ヘパリン負荷前)及び7日目の試験薬投与後2時間後(脂肪乳剤・ヘパリン負荷終了時)、24時間後(脂肪乳剤・ヘパリン負荷前)、26時間後(脂肪乳剤・ヘパリン負荷終了時)、48時間後(脂肪乳剤・ヘパリン負荷前)、50時間後(脂肪乳剤・ヘパリン負荷終了時)に行う。

3) 測定方法

尿素溶液とサンプルバッファーにより、TCA沈殿後の核血球を可溶化し、ウエスタンブロッティングを行う。抗体を用いて TNF- α や NF κ B などのシグナルの下流分子群の発現や活性を調べる。

B. 5. 4. 白血球アンジオテンシン II 産生能

1) 検体の採取方法及び前処理

15mL の血液を抗凝固剤としてクエン酸ナトリウム溶液を入れた 50mL 遠沈管

に移し、3, 4 回転倒混和する。この後、Polymorphprep 5mL を入れた 15mL 遠沈管 3 本に 5mL ずつ静かに重層し、20 $^{\circ}$ C 500 g で 30 分間遠心する。遠心後、単核球層と多核球層をパスツールピペットで採取し、それぞれを 50mL 遠沈管に集め、生理食塩水を加え 30~40mL にして 3, 4 回転倒混和し、20 $^{\circ}$ C 500g で 5 分間遠心分離する。細胞を回収後、細胞ペレットを全量 0.2mL となるよう生理食塩水で懸濁し、1.5mL チューブに移す。細胞数を計測するため懸濁液を一部使用した後、20 $^{\circ}$ C 500g で 5 分間遠心し、上清を取り除き細胞ペレットを測定まで-20 $^{\circ}$ C以下で凍結保存する。

2) 検体の採取時期

試験期1日目の試験薬投与前(脂肪乳剤・ヘパリン負荷前および終了時)、7日目の試験薬投与直後(脂肪乳剤・ヘパリン負荷前)、7日目の試験薬投与後2時間後(脂肪乳剤・ヘパリン負荷終了時)に行う。

B. 6. コルヒチン濃度測定

血中および白血球コルヒチン濃度は LC/MS-MS 法(LC :Agilent 1290 LC, MS:Agilent 6460 LC-MS, Agilent Technologies, Tokyo, Japan)で琉球大学薬剤部において測定する。

B.7. 統計解析

本試験では中間解析並びにデータモニタリング委員会は計画しない。統計解析方法の詳細は別途、定める解析計画書に示す。

B.7.1. 被験者数の設定

8 例

【設定根拠】

試験薬の薬物動態及び薬理作用を評価するために、8 例が必要であると判断した。なお、本試験は探索的試験であるため統計的根拠による例数設定はしていない。

B.7.2. 解析対象集団

- 人口統計学的データ：試験薬剤の投与を受けた全ての被験者を解析対象とする。
- 薬物動態：試験薬を 1 回以上投与された被験者（試験薬投与例）で、薬物動態が 1 回以上評価された被験者を薬物動態の評価対象とする。
- 薬理作用：試験薬を 1 回以上投与された被験者（試験薬投与例）で、薬力学が 1 回以上評価された被験者を薬力学の評価対象とする。

B.8. 被験者への倫理的配慮

B.8.1. 臨床試験の倫理的実施及びヘルシンキ宣言の遵守

本試験は、「ヘルシンキ宣言（2013 年 フ

ォルタレザ改訂）」に基づく倫理的原則及び「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針（2014 年 12 月 22 日 文部科学省、厚生労働省）」（以下関連通知）に従い、GCP 省令に準拠して実施する。

B.8.2. 治験審査委員会／倫理委員会 (IRB／EC)

本試験実施に先立ち、北里大学病院長は北里大学相模原治験審査委員会または北里大学医学部・病院倫理委員会（以下 IRB／EC）から試験実施に対する文書による承認を得る。IRB／EC の承認内容の変更、継続審査等が必要な場合、審査の結果を文書で得る。

IRB／EC は試験実施計画書、説明文書・同意文書、必要に応じ被験者募集に関する資料等を審査する。

B.8.3. 被験者の選定

試験担当医師は被験者の選択・除外基準に基づき、本試験を実施する個々の被験者の選定にあたり、人権保護の観点から、試験の目的に応じ、被験者の健康状態、症状、年齢、性別、同意能力を考慮し、本試験に参加を求める事の適否について慎重に検討する。また、合併症（精神病、重度の痴呆等）の理由により同意の能力を欠くものは、本試験の被験者とししないものとする。なお、本学学生が被験者に含まれる場合は社会的弱者として、特に同意取得時に配慮する。

B.8.4.被験者に対する説明と同意の取得

試験責任医師は説明文書・同意文書を作成し、IRB/EC に提出する。説明文書・同意文書にはGCP省令及び関連通知で要求されている項目を含め、IRB/EC の承認を受ける。

試験責任医師又は試験分担医師は、被験者となるべき者に対して、試験への参加にあたり試験について十分に説明し、承認された説明文書を読む機会を与え、質問するための十分な時間と機会を与える。すべての質問に回答し、被験者となるべき者が試験への参加について十分に理解したと試験責任医師又は試験分担医師が確認できた時点で、被験者となるべき者から試験参加への文書による同意を得る。試験参加への同意には、本試験に関するモニタリング、監査、IRB/EC による調査の際に被験者の医療記録が直接閲覧されることへの同意も含むことを説明する。また、試験期間中のすべての来院や検査への参加を求めていることを明確に説明する。被験者が試験薬の投与を中止した場合でも、最終の来院又は検査までの試験参加を求めることがあることを説明する。同意取得後、試験責任医師又は試験分担医師は同意文書の原本を保管し、その写しを被験者に渡し、同意取得日を症例報告書に記録する。

被験者となるべき者が他の医師の治療を受けている場合には、試験責任医師又は試験分担医師は、被験者となるべき者の同意を得た上で、試験への参加を当該医師に通

知する。

試験実施計画書の変更により被験者の試験参加スケジュールの範囲や内容を変更する場合や、試験参加の継続への被験者の意思に影響を与える可能性のある重要な情報が得られた場合には、当該情報を速やかに被験者に伝え、試験参加の継続について被験者の意思を確認しこれを文書に記録する。また説明文書・同意文書を改訂し IRB/EC での審査・承認を受ける。既に組み入れた被験者がこの改訂による影響を受ける場合、改訂した同意文書・説明文書を用いて再同意を得る。試験実施計画書の変更が承認された後に被験者を新たに組み入れる場合は、改訂した同意文書・説明文書を用いて試験参加の同意を得る。

B.8.5.試験実施計画書の改訂、緊急時の逸脱又は変更

試験実施計画書を変更・改訂する場合には、試験責任医師は IRB/EC の文書による承認を得る。試験責任医師は、被験者の緊急の危険を回避するために必要な場合を除き、IRB/EC の文書での承認を得ることなく試験の実施又は試験実施計画書の変更をしてはならない。緊急時の逸脱又は変更は、それらが被験者の緊急の危険を回避するために必要な場合のみ、IRB/EC の承認を得ることなく行ってもよい。緊急時の逸脱又は変更は、直ちに北里大学病院長及び北里大病院長を経由して IRB/EC に報告する。この場合、試験責任医師は逸脱又は変更の内

容及び理由、並びに試験実施計画書の改訂が適切な場合はその案を、可能な限り早急に北里大学病院長並びに北里大学病院長を経由して IRB/EC に提出してその承認を得ると共に、北里大学病院長の下承を文書により得る。

試験責任医師又は試験分担医師は、試験実施計画書から逸脱した行為をすべて記録する。試験責任医師は、逸脱した行為のうち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試験実施計画書から逸脱したものについては、その理由を記載した文書を作成し、直ちに北里大病院長に提出し、その写しを保存する。

B.8.6.被験者のプライバシーの保護

症例報告書の作成、被験者のデータの取り扱い等については、スクリーニングのみの被験者を含め、被験者のプライバシーの保護に配慮する。すなわち、被験者の氏名やイニシャルは使用せず、被験者識別コードで特定するものとする。本試験結果を公表する場合も同様に、被験者のプライバシーを保護する。

試験責任医師は、カルテ番号、患者氏名、および生年月日と、施設にて設定した患者識別コードの対応表（被験者識別コード表）を作成する。被験者識別コード表は、試験責任医師が原本を保管する。

B.8.7.被験者への謝礼について

本試験に参加した被験者には実施医療機関が定める算定方法により謝金が支払われる。

B.8.8.健康被害発生時の対応

本試験の実施により被験者に健康被害が発生した場合には、試験担当医師は、十分な治療その他の適切な措置を行うと同時にその原因の究明に努める。また、発生した有害事象の治療は、原則として通常の保険診療にて行うものとする。

本試験の実施にともない、補償が必要となる健康被害が生じた場合に備え、試験担当医師等はあらかじめ賠償保険に加入するものとする。

B. 9. 臨床試験の品質管理、データ収集、データマネジメント、品質保証の手順

B.9.1.データ収集

試験責任医師又は試験分担医師は、試験薬を投与した被験者の症例報告書を速やかに作成し、内容を確認して署名又は記名押印する。試験責任医師は、試験分担医師が症例報告書に記録した内容を点検し、問題がないことを確認した上で署名又は記名押印する。

以下の条件が満たされている場合には、研究協力者が症例報告書の作成に関与して

もよい。

- 1) 研究協力者の作成する範囲が原資料からのデータ転記のみであること。
- 2) 研究協力者が行う又は行った転記箇所が明確で、研究協力者が転記した内容を試験責任医師が点検・確認したことが症例報告書に明記されていること。

試験責任医師は作成した症例報告書を保存する。

なお、症例報告書に記録されている事項のうち、下記に示す項目については症例報告書の記録を原資料とする。

- 1) 併用薬剤の併用理由
- 2) 12誘導心電図検査の判定
- 3) 有害事象の重症度及び重篤性の分類
- 4) 有害事象と試験薬との因果関係の判定
- 5) 有害事象の転帰

B.9.2.モニタリング

本試験では、試験のすべての段階で訪問や電話などによるモニタリングを実施し、本試験が試験実施計画書、GCP 省令に準拠し、関連通知を遵守して実施されていることを確認する。直接閲覧では、それぞれの被験者の原資料と症例報告書に記載されている内容の完全性、正確性及び一貫性を確認する。

B.9.3.監査

本試験では本試験で規定した監査担当者により必要に応じて実施医療機関および検査担当機関などで監査を行う。監査の際には、試験責任医師は求めに応じ被験者のすべての治験関連記録を直接閲覧に供しなければならない。

B.9.4.試験関連記録

試験関連記録とは、原資料、症例報告書及びその他のあらゆる試験管理文書を指す。原資料とは試験実施計画書に従って収集された医療情報、検査結果を含んだ記録で、手書き又はコンピュータからのアウトプットを指す。

B.9.5.試験の終了の報告

試験責任医師は、試験終了後、医療機関の長に試験の終了報告書を提出する。

B.9.6.記録類の保管、廃棄

研究者らは、研究の終了後 5 年間を経過した日または本試験の結果の最終の公表から 3 年を経過した日のいずれか遅い日までの期間、研究に関連する全ての情報を適切に保管する。

上記の保管期間後は、北里大学病院臨床試験センターで保管すべき資料を除き研究に関連する情報は機密文書として処分する。電子ファイルに関しても同様に廃棄する。廃棄の際は、個人情報の取り扱いに注意し、

匿名化される廃棄方法をとる。

B. 9. 7. 試験情報の公開

臨床試験公開情報への登録

本試験は、医学情報 大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) 等の臨床試験情報の公開サイトに登録を行う。

研究成果の公表

本研究の研究成果は、研究に参加した対象者の個人情報 that 特定できない形で、学会または学術誌にて発表される予定である。なお、研究成果の学会発表等公表の際には、実施計画書に記載されている研究者と相談するものとする。

B. 10. 利益相反及び研究費

試験実施者 (研究者) は、北里大学利益相反委員会に「臨床研究等に関わる利益相反」自己申告書を申告し、北里大学利益相反委員会において研究の結果や結果の解釈に影響を及ぼすような利益相反は存在しないこと、並びに本研究の実施が被験者の権利・利益を損ねることはないことが確認された後試験を実施する。

本試験は厚生労働省科学研究費補助金により実施する。

C. 結果および進捗状況

本研究計画書は平成 26 年度末に北里大学 IRB で承認され、4 月中旬より開始予定である。

D. 考察

4 月中旬より開始予定

E. 結論

4 月中旬より開始予定

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G. 1. 論文発表

なし

G. 2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

なし

(添付資料 図と表、研究計画書・説明文書・同意文書)

図 2.1. 試験デザインの概要

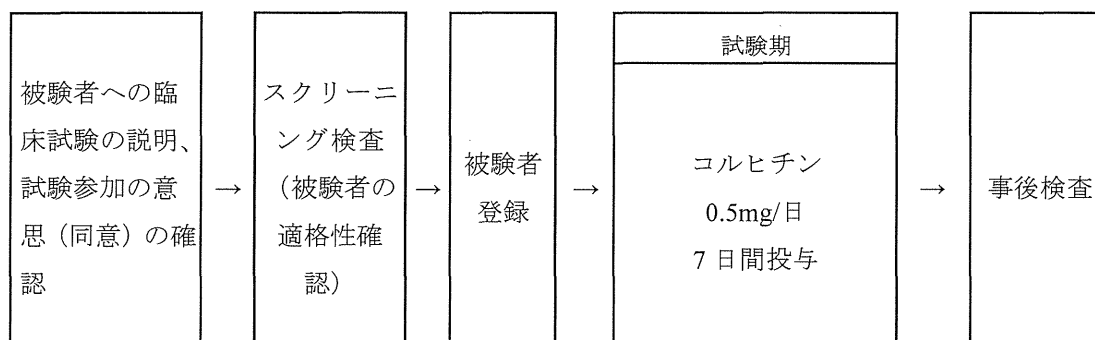


図 2.1. 試験デザインの概要

試験実施計画書番号：

版数：2.0 版（2015 年 3 月 26 日）

臨床試験実施計画書

コルヒチン 0.5mg 1 日 1 回 7 日間反復投与時の健康成人男子における血漿中・白血球内コルヒチン濃度、白血球活性化抑制効果の探索的検討

研究総括者

植田 真一郎

琉球大学大学院医学研究科 臨床薬理学

〒903-0215 沖縄県西原町字上原 207 番地

TEL 098-895-1195

臨床試験実施責任者

熊谷 雄治

北里大学病院臨床試験センター

〒252-0375 神奈川県相模原市南区北里 1-15-1

TEL 042-778-9965

試験識別番号

DRC-KUH-01

版数

2.0 版

作成日

2015 年 3 月 26 日

改訂履歴

| 日付 | 版番号 |
|-----------------|---------------------|
| 2015 年 2 月 23 日 | 1.0 版 (IRB 申請) |
| 2015 年 3 月 16 日 | 1.1 版 (IRB 申請_一部修正) |
| | |
| | |

試験実施計画書番号： 版数：2.0 版（2015 年 3 月 26 日）

臨床試験実施計画書の要約

目的

本研究は、痛風患者に古くから用いられているコルヒチンの、糖尿病合併冠動脈疾患患者における心血管イベント抑制薬としての開発にむけた橋渡し研究である。アウトカム（心血管イベント）を評価する医師主導型治験(phase III)に向けて、用量設定のためにバイオマーカーを用いた Phase II に相当する研究が必要である。

本研究では健康成人男子を対象に、コルヒチン 0.5mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの血漿中・白血球内コルヒチン濃度と薬理作用（白血球活性化抑制効果）を探索的に検討することを目的とする。

評価項目

主要評価項目

白血球機能（マイクロチャンネルフローアナライザーを用いてのマイクロチャンネル通過時の白血球の接着能、変形、通過時間）

副次評価項目

1. 血漿中及び白血球内（単核球及び多核球）コルヒチン（未変化体）濃度
2. 活性化した白血球から遊離されたサイトカイン、ミエロペロキシダーゼ濃度
3. 白血球炎症性シグナルのタンパク質発現解析
4. 白血球アンジオテンシン II 産生能
5. 血漿中および白血球内コルヒチン濃度と薬理作用（白血球活性化抑制作用）の関連

対象被験者

日本人健康成人男子

試験薬

| | |
|------------|-------------------------------|
| 名称 (概要) | コルヒチン錠 0.5mg 「タカタ」 |
| 含量及び剤形 | 1 錠中コルヒチン 0.5mg を含有する青色の円形の素錠 |
| 貯法 | 遮光・室温保存（光によって変化する。） |
| 包装 | PTP 包装 |

試験デザイン及び試験薬の投与方法

本試験は、単施設、非盲検試験である。

本試験ではスクリーニング検査を行い、被験者としての適格性が確認された被験者 8 名を対象とする。

8 名の被験者は、試験期にはコルヒチン 0.5mg を 1 日 1 回朝に 7 日間投与する。

試験薬投与開始前、試験薬投与 7 日目の投与直後、2 時間後、24 時間後、26 時間後、48 時間後、50 時間後に白血球機能の評価（接着能、マイクロチャンネルの通過時間、血中のサイトカイン、ミ

試験実施計画書番号： 版数：2.0版（2015年3月26日）

エロペロキシダーゼ濃度など）及び血中及び白血球内コルヒチン濃度の測定を行う⁵⁾。なお、2時間後、26時間後及び50時間後の白血球機能は、脂肪乳剤（90mL/hr.、使用製剤：イントラリピッド[®]輸液 20%）及びヘパリン（0.3U/kg/min、使用製剤：ノボ・ヘパリン注[®]）を負荷投与（2時間点滴静注）し、白血球を活性化、血管内皮細胞の障害を惹起したのちに実施する⁶⁾。

統計解析

被験者数の設定

目標症例：8例

【設定根拠】試験薬の薬物動態及び薬理作用を評価をするために、8例が必要であると判断した。なお、本試験は探索的試験であるため統計的根拠による例数設定はしていない。

試験実施計画書番号： 版数 2.0 版（2015 年 3 月 26 日）

| | | |
|---------|------------------------|----|
| 1 | 緒言 | 87 |
| 1.1 | 背景 | 87 |
| 2 | 試験の目的及び評価項目 | 87 |
| 2.1 | 目的 | 87 |
| 2.2 | 評価項目 | 87 |
| 2.2.1 | 主要評価項目 | 87 |
| 2.2.2 | 副次評価項目 | 87 |
| 3 | 試験計画の概要 | 88 |
| 3.1 | 試験デザイン | 88 |
| 図 3.1-1 | 試験デザインの概要 | 88 |
| 3.2 | 設定根拠 | 89 |
| 3.2.1 | デザインの設定根拠 | 89 |
| 3.2.2 | コルヒチンの用量設定の根拠 | 90 |
| 4 | 被験者の選定 | 90 |
| 4.1 | 選択基準 | 90 |
| 4.2 | 除外基準 | 91 |
| 5 | 試験薬の使用、併用療法・飲食物・喫煙等の制限 | 91 |
| 5.1 | 試験で用いる薬剤と使用方法 | 91 |
| 5.1.1 | 被験薬（コルヒチン） | 91 |
| 5.1.2 | 各種検査の評価のために使用する薬剤 | 92 |
| 5.2 | 併用療法、飲食物・喫煙等 | 93 |
| 5.2.1 | 併用禁止薬・併用禁止療法 | 93 |
| 5.2.2 | 飲食物・喫煙 | 93 |
| 5.2.3 | その他 | 93 |
| 6 | 試験の実施手順 | 94 |
| 6.1 | 試験のスケジュール | 94 |
| 6.2 | スクリーニング検査 | 96 |
| 6.3 | 試験終了時又は中止時 | 96 |
| 6.4 | 試験終了基準 | 97 |
| 6.5 | 中止基準 | 97 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 7 | 調査・検査及び評価方法 | 97 |
| 7.1 | 脂肪乳剤／ヘパリン静注による遊離脂肪酸負荷（白血球活性化）の方法 | 97 |
| 7.2 | 安全性の評価方法 | 98 |
| 7.3 | コルヒチンの薬物動態の検討 | 98 |
| 7.3.1 | 血漿中及び白血球（単核球、多核球）内コルヒチン濃度測定 | 98 |
| 7.4 | 薬理作用の検討（白血球機能評価） | 99 |
| 7.4.1 | 白血球機能（マイクロチャンネルフローアナライザーを用いての通過時の白血球の接着能、変形、通過時間） | 99 |
| 7.4.2 | 活性化した白血球から遊離されたサイトカイン、ミエロペロキシダーゼ濃度測定 | 99 |
| 7.4.3 | 白血球炎症性シグナルのタンパク質発現解析 | 100 |
| 7.4.4 | 白血球アンジオテンシン II 産生能 | 101 |
| 7.4.5 | 採血量及び採血回数 | 102 |
| 8 | 有害事象の報告 | 103 |
| 8.1 | 予想される有害事象 | 103 |
| 8.2 | 有害事象 | 105 |
| 8.2.1 | 有害事象の定義 | 105 |
| 8.2.2 | 有害事象の収集期間 | 105 |
| 8.2.3 | 有害事象等の報告 | 105 |
| 8.3 | 重篤な有害事象 | 106 |
| 8.3.1 | 重篤な有害事象の定義 | 106 |
| 8.3.2 | 重篤な有害事象の収集及び報告 | 106 |
| 8.4 | 有害事象の評価 | 106 |
| 8.4.1 | 有害事象名の記載 | 106 |
| 8.4.2 | 有害事象の程度 | 107 |
| 8.4.3 | 有害事象の因果関係 | 107 |
| 8.4.4 | 有害事象の転帰 | 107 |
| 9 | 統計解析 | 108 |
| 9.1 | 被験者数の設定 | 108 |
| 9.2 | 解析対象集団 | 108 |
| 10 | 被験者への倫理的配慮 | 109 |
| 10.1 | 臨床試験の倫理的実施及びヘルシンキ宣言の遵守 | 109 |
| 10.2 | 治験審査委員会／倫理委員会（IRB／EC） | 109 |

試験実施計画書番号： 版数 2.0 版（2015 年 3 月 26 日）

| | | |
|-----------|--|------------|
| 10.3 | 被験者の選定..... | 109 |
| 10.4 | 被験者に対する説明と同意の取得..... | 109 |
| 10.5 | 試験実施計画書の改訂、緊急時の逸脱又は変更..... | 110 |
| 10.6 | 被験者のプライバシーの保護..... | 110 |
| 10.7 | 被験者への謝礼について..... | 111 |
| 10.8 | 健康被害発生時の対応..... | 111 |
| 11 | 臨床試験の品質管理、データ収集、データマネジメント、品質保証の手順 | 111 |
| 11.1 | データ収集..... | 111 |
| 11.2 | モニタリング..... | 111 |
| 11.3 | 監査..... | 112 |
| 11.4 | 試験関連記録..... | 112 |
| 11.5 | 試験の終了の報告..... | 112 |
| 11.6 | 記録類の保管、廃棄..... | 112 |
| 12 | 試験情報の公開 | 112 |
| 12.1 | 臨床試験公開情報への登録..... | 112 |
| 12.2 | 研究成果の公表..... | 112 |
| 13 | 利益相反及び研究費 | 113 |
| 14 | 参考文献..... | 114 |
| 15 | Appendix | 115 |

1 緒言

1.1 背景

糖尿病合併冠動脈疾患の予後は悪く、われわれのコホート研究では 3.5 年間で死亡、脳卒中、心筋梗塞が 15%に発生した。しかし血圧や脂質、血糖の積極的な管理は予後に影響せず、この段階では従来と異なる介入が必要である¹⁾。慢性炎症は動脈硬化の「主犯」とみなされながら効果的な介入が同定されていない。

コルヒチンはチューブリンに結合し微小管の形成を妨げる。白血球に集積し、接着、脱顆粒、サイトカイン生成を抑制する。これらは動脈硬化進展に関与し、コルヒチンによる抑制が進展抑制に働く可能性がある。またコレステロール結晶や遊離脂肪酸による NLRP3 インフラマソーム複合体形成など、炎症を介した動脈硬化進展において自然免疫機構活性化の関与が示唆されている。ここにも微小管形成は関与し、コルヒチンが抑制する²⁾。

これまでの観察研究³⁾や小規模の臨床試験⁴⁾ではコルヒチンによる心筋梗塞リスクの低下が報告されており、抗動脈硬化薬として適応拡大を目的とした臨床試験を実施する十分な科学的根拠がある。

2 試験の目的及び評価項目

2.1 目的

本研究は、痛風患者に古くから用いられているコルヒチンの、糖尿病合併冠動脈疾患患者における心血管イベント抑制薬としての開発にむけた橋渡し研究である。アウトカム（心血管イベント）を評価する医師主導型治験(phase III)に向けて、用量設定のためにバイオマーカーを用いた Phase II に相当する研究が必要である。

本研究では健康成人男子を対象に、コルヒチン 0.5mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの血漿中・白血球内コルヒチン濃度と薬理作用（白血球活性化抑制効果）を探索的に検討することを目的とする。

2.2 評価項目

2.2.1 主要評価項目

白血球機能（マイクロチャネルフローアナライザーを用いてのマイクロチャネル通過時の白血球の接着能、変形、通過時間）

2.2.2 副次評価項目

1. 血漿中及び白血球内（単核球及び多核球）コルヒチン（未変化体）濃度
2. 活性化した白血球から遊離されたサイトカイン、ミエロペロキシダーゼ濃度
3. 白血球炎症性シグナルのタンパク質発現解析
4. 白血球アンジオテンシン II 産生能
5. 血中および白血球内コルヒチン濃度と薬理作用（白血球活性化抑制作用）の関連

3 試験計画の概要

3.1 試験デザイン

本試験は、単施設、非盲検試験である。試験デザインの概要を図 3.1-1 に、各期のスケジュールの概要を表 3.1-1 に示す。

本試験ではスクリーニング検査を行い、被験者としての適格性が確認された被験者 8 名を対象とする。8 名の被験者は、試験期にコルヒチン 0.5mg を 1 日 1 回朝に 7 日間投与する。コルヒチン投与開始前、コルヒチン投与 7 日目の投与直後、2 時間後、24 時間後、26 時間後、48 時間後、50 時間後に血中及び白血球内コルヒチン濃度及び白血球機能の評価（接着能、マイクロチャネルの通過時間、血中のサイトカイン、ミエロペロキシダーゼ濃度など）、活性化した白血球から遊離されたサイトカイン、ミエロペロキシダーゼ濃度、白血球炎症性シグナルのタンパク質発現解析、白血球アンジオテンシン II 産生能の測定を行う（表 3.1.1）。なお、投与 7 日目の投与終了時、24 時間後、48 時間後には脂肪乳剤（90mL/hr.、使用製剤：イントラリピッド[®]輸液 20%）及びヘパリン（0.3U/kg/min、使用製剤：ノボ・ヘパリン注[®]）を負荷投与（2 時間点滴静注）し、白血球を活性化、血管内皮細胞の障害を惹起したのちの白血球機能、活性化した白血球から遊離されたサイトカイン、ミエロペロキシダーゼ濃度、白血球炎症性シグナルのタンパク質発現解析を実施する。

試験薬の最終投与終了後の約 2 週間後に事後検査を実施し、最終的な安全性の確認を行う。また、妊娠する可能性のある女性パートナーを持つ避妊手術を受けていない被験者は、試験薬開始時から試験薬最終投与 90 日後まで適切な避妊を行う。

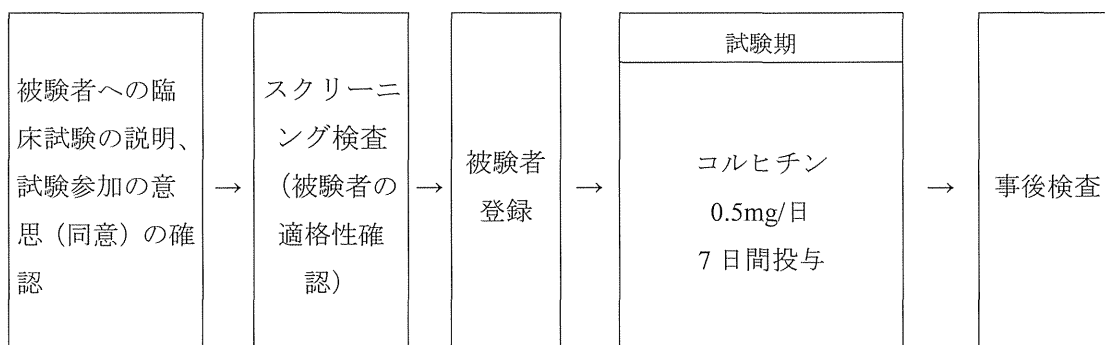


図 3.1-1 試験デザインの概要