

B. 2. 3. 介入の内容

コルヒチン0.5mg（高田製薬）またはプラセボ（プラセボ用カプセルを両者に使用）をそれぞれ1週間投与する。順序はランダム化する。最低2週間の間隔を空ける。

用量設定の根拠

痛風発作の予防で用いる用量は

0.5mg-1.0mgであるが、その最低用量ではこれまで痛風の予防に200年にわたって用いられ、安全性もほぼ確立している。より低用量で有効である可能性はあるが、まず0.5mgでの有効性を証明する。またオーストラリアの臨床試験では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。(Midorf SM, et al JACC 2013)

B. 2. 4. 併用薬

本試験期間（4週間）および前後2週間は試験薬以外の薬剤の用量変更、新規薬剤の開始、薬剤の中止は原則として行わない。しかしあくまで患者の利益を優先し、診療

上必要でこれらを実施した場合、症例報告書に記載する。

患者除外基準に記載した併用禁止薬は使用しない。

B. 3. 試験の中止

B. 3. 1. 基準 次のいずれかに該当する場合

- 患者本人の自由意思による申出（辞退）がある場合（同意撤回）
- 患者が来院しなくなったなど、研究開始後に患者の都合で規定の観察・検査および研究対象薬服用継続が不可能であることが判明した場合
- 有害事象の発現または合併症の悪化などにより研究対象薬服用が継続できなくなった場合
- 冠動脈疾患の悪化や合併症（高血圧等）の悪化で研究続行が困難と判断された場合
- 研究開始後に選択基準に合致しないことや除外基準に抵触していることが判明した場合
- 研究計画書に対する重大な違反が明らかになった場合
- 投与期間中に研究対象薬が一度も服薬されていない場合
- 研究責任（分担）医師が研究の中止を必要と判断した場合

本研究は基本的にPer Protocol解析を実施するため試験治療の中止は試験の中止を意味する。

B. 3. 2. 中止または脱落した患者の扱い

主治医（研究分担医師）は中止した患者について、安全確認のために必要な検査があれば追加して実施する。さらに、その時点までの報告事項と中止または脱落の理由を調査票に入力する。可能な限り追跡調査を行い、患者の安全を確保する。

B.4. 評価項目

B. 4. 1. 主要評価項目

FMDで測定した血管内皮機能

割り付け治療を知らされていない技師が測定し、東京医大で中央解析

コルヒチンおよびプラセボ投与終了後に測定（計2回）

東京医大において集中測定

B. 4. 2. 副次的評価項目

白血球数（分画を含む）（各分担施設からSRLにサンプルを送付）

投与終了時の白血球および血中のコルヒチン濃度（プラセボ投与時も測定）（各分担施設から琉球大学医学部附属病院薬剤部にサンプルを送付）

血中サイトカイン、ミエルペロキシダーゼ濃度、酸化ストレスマーカー（各分担施設からSRLにサンプルを送付）

白血球の炎症性シグナルに関連するタンパクの発現（各分担施設から琉球大学大学院医学研究科 臨床薬理学 松下明子にサンプルを送付）

B. 4. 3. FMDによる血管内皮機能の測定と解析

FMDの測定はFMD多施設共同研究FMDJのFMD測定に関するガイドブック（添付資料2）に沿って実施される。

B. 4. 3. 1. 測定条件

- 測定時間：午前中
- 空腹で来院し、通常の薬剤は検査後に服用、コルヒチンまたはプラセボは検査1時間前に服用する。
- タバコは起床時より中止し、純水のみ摂取可とする
- 来院後1時間の安静の後以上経過してから実施（15分は待合室での安静）
- 測定機器は原則、施設内で研究期間中は同一機種で実施する。
- 室温は原則23-26度とする。

B. 4. 3. 2. 測定方法

- 測定は右腕で行う。安静仰臥位で右腕は体幹と同じ高さで、体幹より70-90度の角度をもって離れた位置とする。
- 測定動脈は上腕動脈とし、肘より3-15cm中枢側で測定する（なるべく湾曲がなく、画面に対して水平に動脈が走行する位置を選択する）。
- カフは前腕に装着する（カフの一部が肘関節にかかるようにする）。
- 血管径の決定を行う。
- 加圧は収縮期血圧+50mmHg 加圧時間は5分間とする。
- カフ解放後、最低3分間記録する。解放後15秒以内の血管径を測定

7. 可能であればNMD測定。ニトロペン1/4錠 (0.75mg) の舌下服用 (錠剤が溶けない場合は水を含んでもらう) 舌下後 8 分間記録 (可能なら10 分間)

B. 4. 4. コルヒチン血中および白血球内濃度の測定

採血はFMDによる血管内皮機能測定前に実施する。全血は血漿および単核球、多核球に分離し、保存する。

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)で琉球大学医学部附属病院薬剤部の機器を用いて測定する。

B. 4. 5. 白血球活性化のバイオマーカー測定

血中のサイトカイン、ミエロペロキシダーゼ、白血球の炎症性シグナルに関わるタンパクの発現を評価する。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°C 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°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

ELISA 法で測定する。

B. 4. 6. 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°C 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°C 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

ックスマ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 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。

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 NFκB などのシグナルの下流分子群の発現や活性を調べる。

B. 4. 7. . 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。

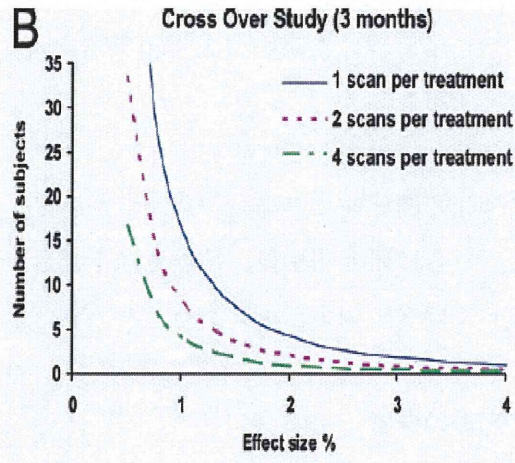
B. 5. 統計解析

B.5.1. 被験者数の設定

30 例

絶対値で FMD が 1 % 改善すると仮定すると検出力 80%, 有意水準 5% で 30 名の被験者が必要である。(Donald et al JACC 2008;51:1959-64)

クの発現 10ml



B. 6. 被験者の保護について

B. 6. 1. コルヒチンの安全性

コルヒチンは200年前から痛風に用いられており、その安全性はよく認識されている。本研究では承認された最低用量の7日間の複数回投与であり、重篤な副作用が生じる可能性は極めて低いと言える。本研究と同様の安定冠動脈疾患患者を対象としたMidorfらの研究では心血管イベント以外の重篤な有害事象は報告されておらず、ほとんどが下痢である。

B. 6. 2. 採血量

本研究における採血量は一回あたり 30ml, 計 60ml である。
投与終了時の白血球および血中のコルヒチン濃度 (プラセボ投与時も測定) 15ml
血中サイトカイン、ミエルペロキシダーゼ濃度、酸化ストレスマーカー 5ml
白血球の炎症性シグナルに関連するタンパ

B. 6. 3. 有害事象発生時の取扱い

B. 6. 2. 1. 有害事象発生時の患者への対応

研究責任 (分担) 医師は、有害事象を認めるときは、直ちに適切な処置を行うとともに、診療録ならびに調査票に齟齬なく記載、入力する。また、研究対象薬の投与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、患者にその旨を伝える。

B. 6. 2. 2. 重篤な有害事象の発生時の患者への対応と報告

重篤な有害事象の定義

重篤な有害事象の定義を以下のようにする。

- 1) 死亡
 - 2) 死亡につながる恐れのあるもの
 - 3) 治療のために入院または入院期間の延長が必要になるもの
 - 4) 永続的な障害
 - 5) 障害につながる恐れがあるもの
- 1)-5)に準ずる重篤なもの

これら重篤な有害事象の発生時は、東京医大病院または広島大学病院で最善の対応を行う。有害事象発生時に速やかに医療機関にアクセスできるよう、また研究分担医師以外の担当医、医療従事者が服薬情報、病歴などの情報にアクセスできるように、研究参加患者には参加カードを携帯していただく。研究分担者は有害事象に関する情報を収集し、重篤なものは担当医師に確認後研究事務局に報告する。事務局は、必要に

応じて倫理委員会並びに各施設に報告する。

その他の有害事象

内容、発現時期・消失時期、処置、転帰、重篤度評価、研究対象薬との関連性などを調査票に入力する。必要があれば追跡調査する。重篤度評価については、1)軽微；症状が軽く容易に治癒、2)中等度；重篤でなく軽微でない、3)重篤と定義する。なお、重篤の定義は上記にて定義する。

B. 6. 4. 被験者に健康被害が生じた場合の診療と補償

健康被害が生じた場合は広島大学医学部附属病院、東京医大病院で診療をしていただく。健康被害の1級および2級が生じた場合の補償費用に関しては主任研究者植田が臨床研究の保険に加入しており、保険により支払われる。2015年3月1日より有効である。

B. 7. 結果の信頼性について

本研究は後適応拡大を目的とした医師主導型治験を実施するための薬物動態/薬力学試験であり、本研究の結果に基づいて並行群間比較によるランダム化比較試験を計画する予定である。今後の薬事相談等に備え、研究事務局は、監査及びモニタリングに必要な体制を構築し、適宜必要な監査及びモニタリングを行う。

研究全体の監査並びに登録施設へのモニタリングは琉球大学品質管理部門（琉球大学医学部附属病院臨床研究教育管理センター）データモニタリングは琉球大学医学部附属

病院臨床研究教育管理センター内データ管理部門が実施する。

FMDの精度管理は東京医科大学循環器内科が実施する。

モニタリングは主として研究全体のシステムについて開始前に実施し、問題点を訂正する。さらに研究開始後、被験者に不都合が生じていないかチェックする。

B. 8. 文書の保管

署名された同意書の原本は琉球大学医学部附属病院臨床研究支援センターに5年間保存され、モニタリング担当者あるいは内部または外部監査をおこなうものが閲覧できる。被験者には複写したものを渡す。被験者としての適否を判断した検査結果やコルヒチンの購入、保管、投与については文書に記録を残し、5年間保存される。これもモニタリング担当者あるいは内部または外部監査をおこなうものが閲覧できる。

B.9.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. 10. 試験情報の公開

B.10.1 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。

B.10.2 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が入り込まない形で、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. 11. 利益相反及び研究費

試験実施者（研究者）は、広島大学および東京医科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、広島大学および東京医科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 2 月および 3 月に広島大学および東京医大倫理審査委員会でそれぞれ承認され、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 研究計画書・同意説明文書）

研究計画書

冠動脈疾患患者における低用量コルヒチンの複数回投与が血管内皮機能に及ぼす影響の検討

Effects of low dose colchicine on endothelial function in patients with coronary heart diseases

琉球大学大学院医学研究科 臨床薬理学

植田真一郎

広島大学 原爆放射線医科学研究所 ゲノム障害病理研究分野

東幸仁

東京医科大学 循環器内科

富山博史

Ver. 1.0 30th October 2014

1. 研究の背景

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（厚生労働省科研費 H24 循環器等（生習）一般 013）。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 tubelin に結合し微小管の形成を妨げる。白血球に集積し、活性化による接着、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（Nat Immunology 2013）。これまでの観察研究（J Rheumatol 2012）や小規模の臨床試験（JACC 2013）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医師主導型臨床試験を実施する科学的根拠がある。

2. 研究の目的

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、バイオマーカーを用いた pre phase III に相当する研究が必要であるが、本研究では複数回投与（一週間）が血管内皮機能を改善させるかどうか予備的に検討する。本研究で得られた効果をもとに次の段階として薬事相談を行い、血管内皮機能を主要評価項目とした二重盲検ランダム化比較試験をデザインする。

3. 対象患者

30 名の臨床的に安定した冠動脈疾患患者

3.1. 選択基準 以下の基準全てを満たす患者とする

- 1) 過去 6 ヶ月臨床的に安定した冠動脈疾患患者
- 2) 同意取得時において 20 歳以上、70 歳未満
- 3) 本研究の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者

冠動脈疾患とは 1) 冠動脈造影で AHA75%以上の狭窄病変がある患者 2) 冠動脈 CT で 75%以上の狭窄病変がある患者 3) PCI, CABG の既往が有る患者 4) 6 ヶ月以上前の急性冠症候群の既往がある患者のいずれかひとつを満たすこととする

3.2. 除外基準 以下のいずれかに抵触する場合は本研究に組み入れない

- 1) 年齢 70 歳以上、20 歳未満
- 2) 添付文書（別添資料 1）に記載がある併用注意薬を服用中の患者
 - アタザナビル、クラリスロマイシン、インジナビル、イトラコナゾール、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル、ダルナビル、テリスロマイシン、テラプレビル、コビシスタットを含有する製剤 (CYP3A4 を高度抑制)
 - アンプレナビル、アプレピタント、ジルチアゼム、エリスロマイシン、フルコナゾール、ホスアンプレナビル、ベラパミル (CYP3A4 を中等度抑制)
 - シクロスポリン (p 糖タンパクを抑制)
- 3) 腎機能低下患者 (eGFR <30ml/min/1.73m²)
- 4) 肝硬変患者
- 5) 臨床的に胆汁うっ滞が認められる患者
- 6) 活動性の悪性腫瘍に罹患している患者
- 7) 妊娠あるいは授乳中の患者

8) 主治医が本研究への参加が不適切と判断した患者

試験期間中はグレープフルーツジュース摂取を禁ずる。

4. 患者に説明し，同意を得る方法

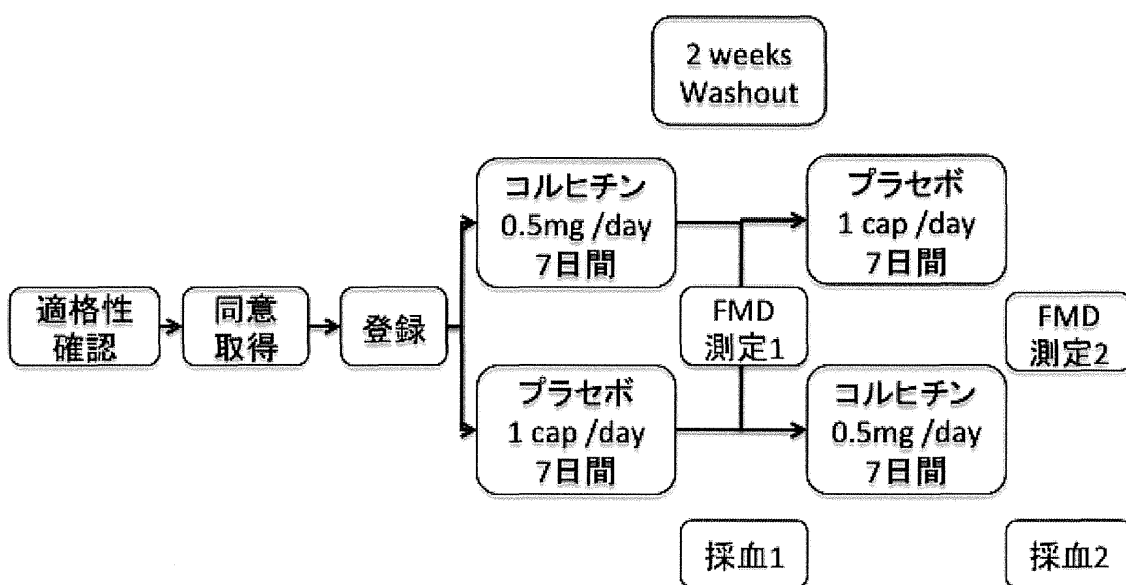
本研究を実施するにあたっては、施設の倫理委員会における承認を受け、被験者に口頭および文書での十分な説明を行った後、文書での同意を得る。プライバシーは完全に保護され、研究からの離脱の自由については説明書中に明記され、研究参加への拒否および研究からの離脱によりいかなる診療上の不利益も被らないことが保証される。登録患者の氏名は匿名化され各施設から中央解析センターおよび琉球大学データセンターへ知らされることはない。

5. 研究の方法

5.1. 研究デザイン

プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、クロスオーバーデザイン

5.2. 研究のアウトライン



5.3. 介入の内容

コルヒチン0.5mg（高田製薬）またはプラセボ（プラセボ用カプセルを両者に使用）をそれぞれ1週間投与する。順序はランダム化する。最低2週間の間隔を空ける。

用量設定の根拠

痛風発作の予防で用いる用量は0.5mg-1.0mgであるが、その最低用量ではこれまで痛風の予防に200年にわたって用いられ、安全性もほぼ確立している。より低用量で有効である可能性はあるが、まず0.5mgでの有効性を証明する。またオーストラリアの臨床試験では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。(Midorf SM, et al JACC 2013)

5.4. 併用薬

本試験期間（4週間）および前後2週間は試験薬以外の薬剤の用量変更，新規薬剤の開始、薬剤の中止は原則として行わない。しかしあくまで患者の利益を優先し、診療上必要でこれらを実施した場合、症例報告書に記載する。患者除外基準に記載した併用禁止薬は使用しない。

5.5. 試験の中止

5.5.1. 基準 次のいずれかに該当する場合

- 患者本人の自由意思による申出（辞退）がある場合（同意撤回）
- 患者が来院しなくなったなど、研究開始後に患者の都合で規定の観察・検査および研究対象薬服用継続が不可能であることが判明した場合
- 有害事象の発現または合併症の悪化などにより研究対象薬服用が継続できなくなった場合
- 冠動脈疾患の悪化や合併症（高血圧等）の悪化で研究続行が困難と判断された場合
- 研究開始後に選択基準に合致しないことや除外基準に抵触していることが判明した場合
- 研究計画書に対する重大な違反が明らかになった場合
- 投与期間中に研究対象薬が一度も服薬されていない場合
- 研究責任（分担）医師が研究の中止を必要と判断した場合

本研究は基本的にPer Protocol解析を実施するため試験治療の中止は試験の中止を意味する。

5.5.2. 中止または脱落した患者の扱い

主治医（研究分担医師）は中止した患者について、安全確認のために必要な検査があれば追加して実施する。さらに、その時点までの報告事項と中止または脱落の理由を調査票に入力する。可能な限り追跡調査を行い、患者の安全を確保する。

5.6. 研究実施期間

倫理審査委員会承認日から2015年9月30日まで

6. 評価項目

6.1. 主要評価項目

FMDで測定した血管内皮機能

割り付け治療を知らされていない技師が測定し、東京医大で中央解析
コルヒチンおよびプラセボ投与終了後に測定（計2回）

東京医大において集中測定

6.2. 副次的評価項目

白血球数（分画を含む）（各分担施設からSRLにサンプルを送付）

投与終了時の白血球および血中のコルヒチン濃度（プラセボ投与時も測定）（各
分担施設から琉球大学医学部附属病院薬剤部にサンプルを送付）

血中サイトカイン、ミエルペロキシダーゼ濃度、酸化ストレスマーカー（各
分担施設からSRLにサンプルを送付）

白血球の炎症性シグナルに関連するタンパクの発現（各分担施設から琉球大
学大学院医学研究科 臨床薬理学 松下明子にサンプルを送付）

6.3. FMDによる血管内皮機能の測定と解析

FMDの測定はFMD多施設共同研究FMDJのFMD測定に関するガイドブック（添付資料
2）に沿って実施される。

6.3.1. 測定条件

- 測定時間：午前中
- 空腹で来院し、通常の薬剤は検査後に服用、コルヒチンまたはプラセボは
検査1時間前に服用する。
- タバコは起床時より中止し、純水のみ摂取可とする
- 来院後1時間の安静の後以上経過してから実施（15分は待合室での安静）
- 測定機器は原則、施設内で研究期間中は同一機種で実施する。
- 室温は原則23-26度とする。

6.3.2. 測定方法

1. 測定は右腕で行う。安静仰臥位で右腕は体幹と同じ高さで、体幹より70-90
度の角度をもって離れた位置とする。

2. 測定動脈は上腕動脈とし、肘より3-15 c m中枢側で測定する（なるべく湾曲がなく、画面に対して水平に動脈が走行する位置を選択する）。
3. カフは前腕に装着する（カフの一部が肘関節にかかるようにする）。
4. 血管径の決定を行う。
5. 加圧は収縮期血圧+ 5 0 m mHg 加圧時間は5 分間とする。
6. カフ解放後、最低3 分間記録する。解放後15 秒以内の血管径を測定
7. 可能であればNMD測定。ニトロペン1/4 錠（0. 75mg）の舌下服用（錠剤が溶けない場合は水を含んでもらう）舌下後8 分間記録（可能なら10 分間）

6. 4. コルヒチン血中および白血球内濃度の測定

採血はFMDによる血管内皮機能測定前に実施する。全血は血漿および単核球、多核球に分離し、保存する。

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)で琉球大学医学部附属病院薬剤部の機器を用いて測定する。

6. 5. 白血球活性化のバイオマーカー測定

血中のサイトカイン、ミエロペロキシダーゼ、白血球の炎症性シグナルに関わるタンパクの発現を評価する。

7. 解析

7.1. 有効性の解析

本研究の目的はコルヒチン複数回投与の薬効評価として血管内皮機能を測定するため、薬剤を全て服用し、研究プロトコルをすべて終了した被験者のデータを解析対象とする。

7.1.2. 主解析

各治療期終了後の FMD 値の比較は 2 標本 t 検定 (paired t-test) を用いる。なお period effect および treatment – period interaction は Hills and Armitage の方法で検定する。

7.1.3. 副次的解析

各治療期終了後の白血球数（分画も含む）の比較

各治療期終了後のサイトカイン、ミエロペロキシダーゼ、酸化ストレスマーカーの比較

各治療期終了後の白血球炎症性タンパクの発現の比較

血中および白血球コルヒチン濃度と内皮機能の関連解析

7.2. 安全性の解析

本研究は少数例の短期間（1 週間）の観察のため安全性の解析には適していない。しかし発生した有害事象の発現例数（特に下痢）を重篤度別に集計する。日常診療で用いられる臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査）について各治療期終了時の検査値の比較を行う。有意水準は両側 5% とする。

7.3. 保存血清の取り扱い

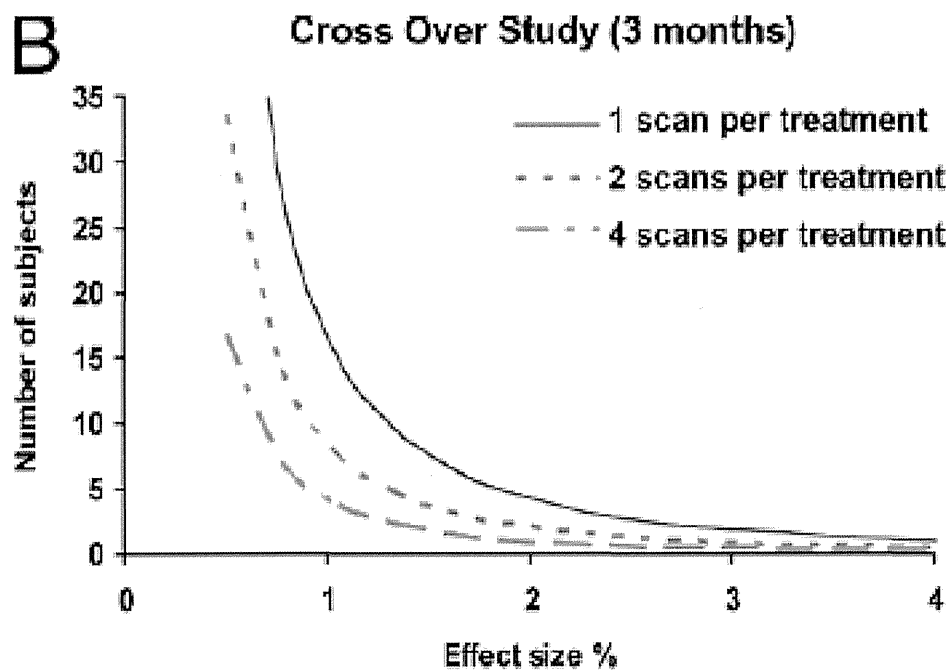
保存血清は琉球大学医学研究科 植田真一郎に送付され、冷凍保存される。血清保存及び将来の測定については、患者同意取得の際に、同時に一括同意を行い、遺伝子検査は対象とならないことを明記する。検査項目は研究終了時に研究運営委員会で検討される。未使用・残余の保存血清は研究終了後 5 年経過後に破棄する。検体の保管に同意しない場合は速やかに破棄する。

7. 4. 目標症例数

目標症例数 30 例

[設定根拠]

絶対値でFMDが1%改善すると仮定すると検出力80%, 有意水準5%で30名の被験者が必要である。(Donald et al JACC 2008;51:1959-64)



8. コルヒチン薬剤概要

コルヒチン添付文書を資料として添付

9. 被験者の保護について

9.1. コルヒチンの安全性

コルヒチンは200年前から痛風に用いられており、その安全性はよく認識されている。本研究では承認された最低用量の7日間の複数回投与であり、重篤な副作用が生じる可能性は極めて低いと言える。本研究と同様の安定冠動脈疾患患者を対象としたMidorfらの研究では心血管イベント以外の重篤な有害事象は報告されておらず、ほとんどが下痢である。

9.2. 採血量

本研究における採血量は一回あたり 30ml, 計 60ml である。

投与終了時の白血球および血中のコルヒチン濃度 (プラセボ投与時も測定) 15ml
血中サイトカイン、ミエルペロキシダーゼ濃度、酸化ストレスマーカー 5ml
白血球の炎症性シグナルに関連するタンパクの発現 10ml

9.3. 有害事象発生時の取扱い

9.3.1. 有害事象発生時の患者への対応

研究責任 (分担) 医師は、有害事象を認めたときは、直ちに適切な処置を行うとともに、診療録ならびに調査票に齟齬なく記載、入力する。また、研究対象薬の投与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、患者にその旨を伝える。

9.3.2. 重篤な有害事象の報告

9.3.2.1 重篤な有害事象の定義

重篤な有害事象の定義を以下のようにする。

- 1) 死亡
- 2) 死亡につながる恐れのあるもの
- 3) 治療のために入院または入院期間の延長が必要になるもの

- 4) 永続的な障害
- 5) 障害につながる恐れがあるもの
- 1)-5)に準ずる重篤なもの

9.3.2.2. 重篤な有害事象の発生時の患者への対応

これら重篤な有害事象の発生時は、東京医大病院または広島大学病院で最善の対応を行う。有害事象発生時に速やかに医療機関にアクセスできるよう、また研究分担医師以外の担当医、医療従事者が服薬情報、病歴などの情報にアクセスできるように、研究参加患者には参加カードを携帯していただく。研究分担者は有害事象に関する情報を収集し、重篤なものは担当医師に確認後研究事務局に報告する。事務局は、必要に応じて倫理委員会並びに各施設に報告する。

9.3.3. その他の有害事象

内容、発現時期・消失時期、処置、転帰、重篤度評価、研究対象薬との関連性などを調査票に入力する。必要があれば追跡調査する。重篤度評価については、1)軽微；症状が軽く容易に治癒、2)中等度；重篤でなく軽微でない、3)重篤と定義する。なお、重篤の定義は上記にて定義する。

9.4. 被験者に健康被害が生じた場合の診療と補償

健康被害が生じた場合は広島大学医学部附属病院、東京医大病院で診療をしていただく。

健康被害の1級および2級が生じた場合の補償費用に関しては主任研究者植田が臨床研究の保険に加入しており、保険により支払われる。2015年3月1日より有効である。

10. 結果の信頼性について

本研究は後適応拡大を目的とした医師主導型治験を実施するための薬物動態/薬力学試験であり、本研究の結果に基づいて並行群間比較によるランダム化比較試験を計画する予定である。今後の薬事相談等に備え、研究事務局は、監査及びモニタリングに必要な体制を構築し、適宜必要な監査及びモニタリングを行う。

研究全体の監査並びに登録施設へのモニタリングは琉球大学品質管理部門（琉球大学医学部附属病院臨床研究教育管理センター）データモニタリングは琉球大学医学部附属病院臨床研究教育管理センター内データ管理部門が実施する。

FMDの精度管理は東京医科大学循環器内科が実施する。

モニタリングは主として研究全体のシステムについて開始前に実施し、問題点を訂正する。さらに研究開始後、被験者に不都合が生じていないかチェックする。

11. 文書の保管

署名された同意書の原本は琉球大学医学部附属病院臨床研究支援センターに5年間保存され、モニタリング担当者あるいは内部または外部監査をおこなうものが閲覧できる。被験者には複写したものを渡す。被験者としての適否を判断した検査結果やコルヒチンの購入、保管、投与については文書に記録を残し、5年間保存される。これもモニタリング担当者あるいは内部または外部監査をおこなうものが閲覧できる。

12. 謝礼および交通費

研究全体として3万円を支払う。(7500円 x 4)

13. 研究費

厚生労働省科学研究費補助金

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化 研究事業 「コルヒチンの抗動脈硬化薬としての適応拡大を目的とした橋渡し研究 (2014-2016)」主任研究者 植田真一郎