

13. 本研究に関する利益相反の可能性

無し

14. 臨床試験登録

予備的な研究であり UMIN のみの登録とする。

## 15. 倫理的な問題について

### 15.1. 研究等の対象となる個人の人権擁護

個人の情報および結果は、他の目的には使用しない。また、本研究に関する背景、目的については十分な説明を口頭および文書にて行い、文書による同意を得る。本研究の協力については、個人の自由な意志のもとに行われる。協力の拒否は自由であり、その場合でもいかなる不利益を今後の治療には生じない。参加協力が得られた患者については、患者プライバシー保護を図るため、識別コードの活用等により情報を匿名化したうえで行なう。ヘルシンキ宣言ブラジル改訂版(2013)「臨床研究に関する倫理指針」(平成16年度厚生労働省告示第459号、平成20年改訂)を遵守する。

### 15.2. 研究等の対象となる者に理解を求め同意を得る方法

本研究の目的、方法について文書と口頭で説明する。参加は自由意志であること、人権擁護について説明する。生年月日などの個人を特定できうる情報の登録は匿名化して行ない、プライバシー保護についても十分に説明する。その上で文書による同意を得る。

### 15.3. 研究等によって生ずる個人への不利益及び危険性並びに医学上の貢献の予測

ローマ帝国時代からイヌサフランが痛風に用いられていたが、1820年には有効性分としてコルヒチンが単離され、薬剤として痛風や他の炎症性疾患に現代でも使用されている。本研究で用いる用量は成人に痛風発作予防目的として使用されている細小用量であり、しかも単回投与であることから毒性が発現する可能性は極めて低い。なんらかの毒性が出現した際は研究分担施設である広島大学病院および東京医科大学病院にて十分な診療を行う。また臨床試験を対象とした保険に加入する。

### 15.4. 社会への貢献

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、従来と異なる介入が必要である。これまで動脈硬化の「主犯」が炎症であることはさまざまな基礎実験、一部はスタチンの臨床試験により強く示唆されてきたが、実際に炎症

の抑制が心血管イベントを抑制することは証明されていない。またCOX-2 阻害薬や他のNSAIDsはむしろ心筋梗塞のリスクを増大させる可能性がある。本研究をもとに医師主導型治験を実施し、コルヒチンが独自の抗炎症作用で心血管イベントを抑制することが証明できれば、今後の動脈硬化研究のみならず生活習慣病治療、心血管イベント予防にとって大きな進歩となる。

## 16. 研究実施組織 (Drug Repositioning of Colchicine project. DRG project)

(本計画書の内容および関連する他のコルヒチン臨床研究プロジェクトについての研究組織)

### 研究統括者

植田真一郎 琉球大学大学院医学研究科 臨床薬理学

### 研究事務局

琉球大学大学院医学研究科 臨床薬理学講座内

事務担当者 知念佳代, 小波津睦代

リサーチナース 新城ナナエ

### データセンター

琉球大学医学部附属病院 臨床研究教育管理センター データ管理部門

データマネジャー 宇根かおり

### 血中濃度測定 研究分担者

上原仁 琉球大学医学部附属病院 薬剤部

### 早期臨床試験 研究分担者

熊谷雄治 北里大学医学部東病院 臨床研究センター

### タンパク質解析 研究分担者

松下(武藤)明子 琉球大学大学院医学研究科 臨床薬理学

### FMDによるバイオマーカー試験、研究分担者

富山博史 東京医大 循環器内科

東幸仁 広島大学 原爆放射線医学研究所

### FMD解析センター

東京医科大学循環器内科内

責任者 富山博史

プロジェクトマネジメント& コンサルテーション

中村秀文

国立成育医療センター

モニタリング担当者（予定）

山内祐子

琉球大学医学部附属病院臨床研究支援センター

池原由美

浦添総合病院 治験管理室／琉球大学大学院医学研究科臨床薬理学

## プロトコル訂正歴

2014年10月21日 Version 1.0

## 同意説明文書

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

### (1) 研究の目的

「炎症」はたとえば細菌などの異物に対してヒトのいろいろな細胞がそれを排除しようとした結果おこります。細菌やウイルスに感染したら熱が出たり、怪我をするとその部分が赤くなったり、腫れたりしますがこれらが炎症とよばれるからだの反応です。動脈硬化がすすんでいく過程にはいろいろな因子がかかわっていますが、この「炎症」も重要な因子と見なされています。狭心症など心臓の血管（冠動脈）の動脈硬化が進んで生じる病気の予防や治療には血圧、血糖、コレステロールと言った危険因子を下げようとする薬が使われていますが、私たちはこの「炎症」に注目し、炎症を抑える薬による治療の実現を目指して研究しています。

今回の研究では 200 年以上前から痛風に使われている「コルヒチン」という薬剤が動脈硬化の指標のひとつである血管内皮機能（けっかんないひきのう）をよくするかどうか調べます。血管内皮機能検査は、血管が血液がたくさん流れる時に必要に応じてひらくことができるかを調べます。動脈硬化の検査のひとつとして保険診療として認められています。

### (2) 研究の対象

これまでこの病院で心臓の血管が狭くなっていることが発見され狭心症と診断され治療を受けた方、過去に心筋梗塞を起こしたことがある方 30 名がこの研究の対象になります。

### (3) 研究の方法

この研究の対象となる患者さんの現在の状態や服用されている薬について調べ、参加していただけることを確認します。腎臓や肝臓が悪いと、服用していただく「コルヒチン」の副作用がでやすくなるため、そのような場合は参加していただきません。また薬の飲みあわせによっては「コルヒチン」がからだのなかに溜まり易くなります。そのような作用をもつ薬を服用されている場合も参加していただきません。

まず、「コルヒチン 0.5mg」か、薬の成分が含まれていない「プラセボ」を朝一回1週間服用していただきます。そのあと2週間はどちらも服用せず、2週間後また「コルヒチン」か、「プラセボ」（前回服用していない方）をさらに1週間服用していただきますが、どちらを服用しているかは主治医も患者さんもわかりません。「プラセボ」は乳糖でできていますが薬剤部（薬局）で資格をもつ薬剤師に作ってもらえますので安全です。「コルヒチン」がちゃんと効果があるかどうか調べるにはこのような方法が必要なのです。また、「コルヒチン」や「プラセボ」以外の薬剤はふつうに主治医の指示のとおり続けていただきますので、治療が中断することはありません。「コルヒチン」か、「プラセボ」を1週間服用したあと、この病院で採血し、血管内皮機能の検査を受けていただきます。これまで受けた経験があると思いますが、血圧を測る時につかうようなカフを腕にまき、それを緩めた時に血の流れがふえることによる血管の拡張（ひろがること）を超音波で測ります。測定する腕がしびれたような感じが残ることがありますがすぐ消えます。採血した血液は白血球から出るいろいろな物質の濃度、白血球のなかで「炎症」に関係するタンパク質の変化、白血球や血液中の「コルヒチン」の濃度を測定することに用いられます。採血量は一回30ml、研究全体で60mlになります。

### (4) 血液の保存について

採取した血液の一部は、研究終了後5年間、患者さんのお名前を匿名化して



保管し、将来動脈硬化の研究に用いることがあります。しかし遺伝子の研究には使用しません。保管にご協力いただけない場合は保管せず破棄いたしますので、担当医にその旨お伝えください。

#### (5) この研究への参加について

この研究への協力の同意は貴男ご自身の自由意志で決めてください。この説明書を読んで、担当医の説明を聴いて、参加を承諾される場合は別紙の同意書にご証明をお願いいたします。研究への参加を拒否されても一切不利益は生じません。また研究への参加を承諾された後でも不利益を受けることなく、いつでも研究への参加を取りやめることができます。その場合はデータが研究目的に使用されることはありません。

#### (6) 研究に参加中に発生した「コルヒチン」の情報について

研究に参加していただいている途中で「コルヒチン」の副作用や効果に関する新たな情報が発生した場合は、そのことを速やかにお知らせします。

#### (7) 謝礼

研究のために来院していただくので、負担を軽減するために1回につき7500円をお支払いいたします。

#### (8) 研究の期間について

研究全体で4週間です。

#### (9) プライバシーの保護

この研究では、あなたのカルテ等から集める情報のプライバシーの保護に十分配慮いたします。研究につかうデータは琉球大学のデータを専門に取り扱うところで解析されますが、あなたの個人名などは匿名化（わからないように数

字や記号等に置き換えること) されますので個人情報もれることはありません。関係者(担当医師、研究の管理者、データ管理者)以外の目にふれることはありません。

研究結果は論文や学会で発表される予定ですがその場合も個人が特定されることはありません。集めた情報が研究以外に用いられることもありません。

集められた情報は施設および琉球大学のデータセンターで研究終了後3年間保存されその後、適切に廃棄されます。

研究がきちんと患者さんの人権には医療して、適切に行われているかを調査するために、診療の情報(カルテ)や研究データを専門の担当者が見ることがあります。その場合も、プライバシーにかかわる情報が漏れることはないよう十分に配慮します。

採血した血液は、個人情報を保護した状態で管理し、中央の検査機関や琉球大学で測定します。

#### (10) 研究の費用について

この研究は厚生労働省科学研究費補助金により行われます。

#### (12) 研究から生じる特許などの知的財産権について

将来、この研究の成果が特許などに関係する特殊な権利を生み出す可能性があります。その権利は国や研究機関、研究実施者のものになります。あなた個人のものにはなりません。

#### (13) 研究参加によって生じる不利益と対処

「コルヒチン」は200年以上にわたって痛風の治療や予防に使われており、量を守れば安全に使用できることが知られています。副作用として下痢が起こることがあります。これは最も多い副作用です。しかしこの研究は、参加していただく患者さんの健康状態について担当医師による十分な観察体制のもとで

行われます。下痢をはじめ副作用が発生した場合も迅速に対応いたします。

(14) 補償

コルヒチンは保険適応外の使用となるため、副作用による健康被害に対しては主任研究者（琉球大学植田真一郎）が加入する臨床研究保険で補償されます。

(15) 治療費について

研究への参加に関わらず発生する、通常の診療費はいただきますが、内皮機能検査をはじめ、本研究のための検査や薬剤（コルヒチン）にかかる費用は一切いただきません。

担当医／研究分担者

富山博史

東京医科大学 循環器科

〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1

TEL 03-3342-6111

FAX

主任研究者

植田真一郎

琉球大学大学院医学研究科 臨床薬理学

〒903-0215 沖縄県西原町上原 207

TEL 098-895-1195

FAX 098-895-1447

様式第19

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「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」

機関名 国立大学法人琉球大学

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
なし				

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
なし				

（注1）発表者氏名は、連名による発表の場合には、筆頭者を先頭にして全員を記載すること。

（注2）本様式はexcel形式にて作成し、甲が求める場合は別途電子データを納入すること。

