

厚生労働科学研究委託費（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業）
委託業務成果報告(業務項目 健康人におけるコルヒチンの血中および白血球の薬物動態試験)

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

担当責任者 植田真一郎 琉球大学大学院医学研究科 教授、松下明子 琉球大学大学院
医学研究科 助教

研究要旨 本研究の目的は抗炎症薬コルヒチンの血中および白血球中の薬物動態を明らかにすることである。健康人にコルヒチン 0.5mg/dl の単回投与および複数回投与を行い、血中および白血球のコルヒチン濃度を測定した。

A. 研究目的

本研究の目的は、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。医師主導型治験に向けて、用量用法の設定が必要であり、健康人における PHASE I の実施を今回の目的とする。

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（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、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十分な科学的根拠がある。アウトカム評価のためランダム化比較試験の前に、橋渡し研究として抗動脈硬化薬としての用量を設定する薬物動態試験を実施する。

B. 研究方法

B.1. 対象

20 歳以上 40 歳以下の健康男性 6 名を対象とする。

健常者は大学内の広告などで募集するが医学部の学生は対象としない。応募した被験者候補について通常の診察、血液尿検査(末梢血カウント、血清蛋白、血清クレアチニン、血清ナトリウム、カリウム、肝機能、血清尿酸)、心電図検査などを行い、異常が認められた場合は対象としない。またなんらかの疾患で薬剤を継続的に服用している場合も除外する。

B.2.1. 研究プロトコル1 コルヒチン0.25mgおよび0.5mg単回投与後の薬物動態(24時間まで)

研究への参加候補者は同意説明文書および口頭で研究内容の説明を受け、同意が得られた場合、事前に臨床薬理学研究室において問診、診察、血液尿検査、心電図検査を受ける。これらの検査、問診で異常が認められない場合、被験者として研究に参加する。

研究は4日間にわたって行われる。研究日1,2と3,4の間には少なくとも1週間の間隔(washout period)を設ける。

コルヒチン0.5mg(高田製薬)および0.25mg(分割線で分割)を健常男性6名にクロスオーバー法で単回投与し、白血球および血中の薬物動態を測定する(Chapney O, et al. CPT 1993)。これまでの成績から採血は投与前、投与後1時間、2時間、4時間、8時間、12時間、24時間後とする。これらの採血ポイントは薬物動態の詳細なパラメータを算出するには少ない。しかしそれらにはすでに多くの研究が存在し、本研究の

目的は白血球活性化抑制を検討する実験のために血中と白血球濃度の不一致および両者のCmax、Tmaxを大まかに求めることにあるので、被験者の負担を減じる意味もあり、このようなプロトコルとした。静脈に留置したカテーテルから一回25ml EDTA管(2時間後は5ml)に採血する。採血後3000 rpm、10分、4℃で遠心分離し測定まで-18℃で保存する。血球成分を多核球、単核球に分離し、測定まで-18℃で保存する。また採血ポイントにおいて血圧、脈拍を自動血圧計で測定する。

(研究スケジュール)

研究日1

8:30 来院し、臨床薬理学講座臨床血管機能検査室において30分安静

9:00 採血(T0)のあとコルヒチン0.5mgまたは0.25mgを服用

服用後1時間(T1)、2時間(T2)、4時間(T4)、8時間(T8)、12時間(T12)後採血 昼食供与

研究日2(翌日)

8:30 来院し、臨床薬理学講座臨床血管機能検査室において30分安静

9:00 採血(T24)

最短一週間の間隔

研究日3

8:30 来院し、臨床薬理学講座臨床血管機能検査室において30分安静

9:00 採血(T0)のあとコルヒチン0.5mgまたは0.25mgを服用

服用後 1 時間(T1)、2 時間(T2)、4 時間(T4)、8 時間(T8)、12 時間(T12)後採血 昼食供与

研究日4 (翌日)

8:30 来院し、臨床薬理学講座臨床血管機能検査室において30分安静

9:00 採血(T24)

B.2.2. 研究プロトコル2 コルヒチン0.5mg 単回投与後の血中および白血球中薬物動態 (96時間まで)

研究は5日間にわたって行われる。

コルヒチン0.5mg (高田製薬)を健常男性6名に単回投与し、白血球および血中の薬物動態を測定する(Chappey 0, et al. CPT 1993)。採血は投与前、投与後1時間、24時間、48時間、96時間後とする。本研究の目的は白血球活性化抑制を検討する実験のために白血球濃度のピークを大まかに求めることにあるので、被験者の負担を減じる意味もあり、このようなプロトコルとした。一回35ml EDTA 管に採血する。採血後3000 rpm、10分、4℃で遠心分離し測定まで-18℃で保存する。血球成分を多核球、単核球に分離し、測定まで-18℃で保存する。また採血ポイントにおいて血圧、脈拍を自動血圧計で測定する。

(研究のスケジュール)

研究日1

8:30 来院し、臨床薬理学講座臨床血管機能検査室において30分安静

9:00 採血(T0)のあとコルヒチン0.5mgを服用し服用後1時間後採血(T1)

研究日2 (翌日)

8:30 来院し、臨床薬理学講座臨床血管機能検査室において30分安静

9:00 採血(T24)

研究日3 (翌々日)

8:30 来院し、臨床薬理学講座臨床血管機能検査室において30分安静

9:00 採血(T48)

研究日4 (研究日3の翌々日)

8:30 来院し、臨床薬理学講座臨床血管機能検査室において30分安静

9:00 採血(T96)

研究日5 (研究日1の7日後)

8:30 来院し、臨床薬理学講座臨床血管機能検査室において30分安静

9:00 採血(T168)

B.2.3. 研究プロトコル3 コルヒチン複数回投与後の血中および白血球中薬物動態

研究は6日間にわたって行われる。

コルヒチン0.5mg (高田製薬)を健常男性6名に7日間投与し、白血球および血中の薬物動態を測定する(Chappey 0, et al. CPT 1993)。服用開始前1週間から終了後までコルヒチン以外のあらゆる薬剤の服用を禁ずる。また服用中はグレープフルーツジュース摂取を禁ずる。採血は投与前、最終投与前、投与後1時間、24時間、48時間、96時間、168時間後とする。これらの採血ポイントは薬物動態の詳細なパラメーターを算出

するには少ない。しかしそれらにはすでに多くの研究が存在し、本研究の目的は白血球活性化抑制を検討する実験のために血中と白血球濃度の不一致および両者のCmax、Tmax を大まかに求めることにあるので、被験者の負担を減じる意味もあり、このようなプロトコルとした。静脈に留置したカテーテルから一回30ml EDTA 管に採血する。採血後3000 rpm、10分、4で遠心分離し測定まで-18で保存する。血球成分を多核球、単核球に分離し、測定まで-18で保存する。また採血ポイントにおいて血圧、脈拍を自動血圧計で測定する。

(研究のスケジュール)

研究日1

8:30 来院し、臨床薬理学講座臨床血管機能検査室において30分安静

9:00 採血(T0)のあとコルヒチン0.5mgまたは0.25mgを服用 その後1日1回5日間服用

研究日2(6日後)

8:30 来院し、臨床薬理学講座臨床血管機能検査室において30分安静

9:00 採血(T0F)のあと最終のコルヒチン0.5mgを服用

10:00採血(T1F)

研究日3(研究日2の翌日)

8:30 来院し、臨床薬理学講座臨床血管機能検査室において30分安静

9:00 採血(T24F)

研究日4(研究日3の翌日)

8:30 来院し、臨床薬理学講座臨床血管機能検査室において30分安静

9:00 採血(T48)

研究日5(研究日4の翌々日)

8:30 来院し、臨床薬理学講座臨床血管機能検査室において30分安静

9:00 採血(T96F)

研究日6(研究日2の7日後)

8:30 来院し、臨床薬理学講座臨床血管機能検査室において30分安静

9:00 採血(T168F)

B.3. 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。

(倫理面への配慮)

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。

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。

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年には有効成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医学部附属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。

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。

C. 結果および進捗状況

現在プロトコル 1,2 が終了し、3 を開始する。

D. 考察

研究実施中

E. 結論

研究実施中

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・同意書 健常者における白血球中のコルヒチンの薬物動態 1,2,3)

