

研究計画書

健常者における血中および白血球中のコルヒチンの薬物動態 1

琉球大学大学院医学研究科 臨床薬理学
植田真一郎

Ver.1.0 7th JULY 2014

Ver.1.1 10th JULY 2014

Ver.1.2 28th AUGUST 2014

Ver.1.3 16th SEPTEMBER 2014

1. 研究の背景と目的

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、健常者における 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。

2. 研究の対象者

20 歳以上 40 歳以下の健常男性 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。

3. 研究の方法

3.1. 研究プロトコル

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(Chappey 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C_{max}、T_{max}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。

3.2. 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

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)

3.3. 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)で薬剤部の
機器を用いて測定する。

3.4. 研究期間

2014年10月1日から2015年3月31日まで

4. 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

5. 被験者の保護について

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および最低用量の半量の単回投与であり、副作用が生じる可能性は極めて低いと言える。また採血量はコルヒチン薬物動態のために180mlを1週間以上の間隔をあけて2回、研究日前後の検査で12ml、計372mlであり、ほぼ献血と同等で健常人では問題がないと考えられる。前後で血液検査を行い問題のないことを確認する。

5.1. 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琉球大学医学部附属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現在臨床試験に
関する保険の見積もりを申請中である。

5.2. 重篤な有害事象

重篤な有害事象が生じた場合は直ちに病院長および安全管理対策委員会、製薬
会社に届ける。本研究における重篤な有害事象とは、投与量にかかわらず、医
薬品が投与された際に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごと(有害事
象)のうち、以下のものとする。

- 1) 死亡に至るもの
- 2) 生命を脅かすもの、
- 3) 治療のため入院又は入院/加療
機関の延長が必要なもの、
- 4) 永続的又は重大な障害/機能不能に陥るもの、
- 5) 先天異常を来すもの。

5.3. 投与前後の検査の実施

問診、診察、検査(血液、尿、腎機能、肝機能等)を研究に先立ち実施し、問
題がないことを確認する。研究終了後は同じ血液尿検査を繰り返し、問題が生
じていないことを確認する。

5.4. 被験者保護のためのモニタリングについて

研究開始前および研究日1,2終了後に主として被験者保護の観点からモニタリ
ング受け、訂正可能な指摘は訂正する。プロトコルの変更を要する場合は変更
後倫理審査委員会の承認を受ける。

6. 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試
験であり、本研究の結果に基づいてPK/PD試験を計画する予定である。今後の薬
事相談等に備え、出来る限りモニタリングと監査を実施する。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。

内部監査として倫理委員会に結果(保存された必須文書や実験ノート、血中濃
度の生データ)を提出し、監査を受ける。実験ノートには研究日の状況、採血、
検体の処理、血中濃度測定の方法と結果について記載する。

7.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。

8.謝礼および交通費

研究全体として2万円を支払う

9.研究費

琉球大学からの科学研究費獲得インセンティブ経費

10.本研究に関する利益相反の可能性

無し

11. 臨床試験登録

予備的な研究であり UMIN のみの登録とする。

12.倫理的な問題について

12.1. 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。

12.2. 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。

12.3. 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。

12.4. 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。

13. 研究実施組織 (Drug Repositioning of Colchicine project. DRC project) (本計画書の内容および関連する他のコルヒチンについての研究組織である)

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

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 広島大学原医研

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

内部監査担当（予定）

琉球大学倫理審査委員会

プロトコル訂正歴

2014年7月10日 Version 1.1

研究期間を倫理審査委員会承認日から2015年3月31日までとした。

各項目の番号の誤りを訂正した。

プロジェクトマネジメント&コンサルテーション担当として中村秀文を追加した。

研究登録について記載した

2014年8月28日 Version 1.2

研究期間を2014年10月1日から2015年3月31日までとした。

2014年9月16日 Version 1.3

3.1.研究プロトコル / 1回 6ml EDTA 1回 25ml ただし2時間後は5ml

5.被験者の保護について / 1回の採血量変更に伴い数値と文言追記をした。

*詳細は新旧対照表【2014.9.16】記載

13.研究実施組織

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（赤嶺由美子から変更、転勤のため）

研究への参加と協力をお願い

研究課題

健康者における血中および白血球中のコルヒチンの薬物動態 1

1. この研究の目的

コルヒチンというくすりは「イヌサフラン」という植物の成分ですが、200年くらいまえから痛風の予防や治療に使われています。細菌に感染したり、ウイルスに感染したりしてからだのなかに炎症がおこると白血球が活動をはじめます。このような白血球活性化は感染だけではなく、動脈硬化でもおこっていると考えられています。わたしたちはコルヒチンが白血球の活動を抑え、動脈硬化の進行をおくらせるかもしれないと考えています。でも痛風につかわれている量で、動脈硬化にきくかどうかは判りません。コルヒチンは白血球のなかにあつまりますが、どのくらいの時間白血球のなかにいるか、血液中とどのくらいちがうのかははっきりしません。今回の研究では動脈硬化につかう量や方法(1日一回とか2日に1回とか)を明らかにするためにコルヒチンをのんでもらって血中および白血球のなかの濃度を測定します。

2. この研究の方法

この研究はあなたのような健康な若い男性を対象にします。この研究への参加していただける同意をいただいた場合、最初にわたしたちの研究室においていろいろな質問、診察、血液や尿の検査、心電図の検査を受けていただきます。これらで異常が認められない場合、研究に参加していただくことになります。朝採血の後午前9時にコルヒチンを痛風の予防に使用されるもっとも少ない量の0.5mgとその半量の0.25mgを一回ずつ1週間の間隔を空けて服用してもらいます。薬をのんだあと1、2、4、8、12、24時間後に採血を行います。8時間後までは大学の研究室のベッドで休んでもらいますがその後帰宅できます。12時間後に戻ってきていただきその日の最後の採血をします。朝食は抜いてもらいますが、昼食はこちらで準備します。一回の採血で25ml(2時間後の採血では5ml)、一回の実験で180ml、研究全体を通して372mlの採血となります。翌朝9時にきていただいて採血を行います。朝食はとっていただいてかまいません。

それから1週間をあけて今度は前回とは異なる量のコルヒチンを服用し、同じスケジュー

ールで採血を行います。

<研究のスケジュール>

研究参加の同意をいただいてから研究を始める前に臨床薬理学講座臨床血管機能検査室に適宜きていただいて、いくつかの質問と診察、血液尿検査を実施します。

研究第一日め

AM 8:30 来院して、臨床薬理学講座臨床血管機能検査室において30分安静にします。

AM 9:00 採血のあとコルヒチン0.5mgまたは0.25mgを服用していただきます。服用後1時間、2時間、4時間、8時間、12時間後に採血します。昼食は出ます。

研究第二日め（翌日）

AM 8:30 来院して、臨床薬理学講座臨床血管機能検査室において30分安静にします。

AM 9:00 採血します。

つぎにいらっしゃるまで最低1週間間隔を空けます。

研究日3

研究第三日め

AM 8:30 来院して、臨床薬理学講座臨床血管機能検査室において30分安静にします。

AM 9:00 採血のあとコルヒチン0.5mgまたは0.25mgを服用していただきます。服用後1時間、2時間、4時間、8時間、12時間後に採血します。昼食は出ます。

研究第四日め（翌日）

AM 8:30 来院して、臨床薬理学講座臨床血管機能検査室において30分安静にします。

AM 9:00 採血します。

研究終了後1週間以内

臨床薬理学講座臨床血管機能検査室に適宜きていただいて血液尿検査を実施します。

3. この研究の予定参加人数

6人の20歳から40歳までの健常な若い男性に協力していただく予定です。

4. 起こり得る副作用など

コルヒチンは長く安全に痛風の予防や治療に使われていますし、今回は少ない量を2回服用するだけですので、重い副作用が生じる可能性は低いと思われます。このくすりの使い方が書かれたものには下のようにかかれています。

これらの発生には注意しますし、薬を服用していただいたのちも検査をおこないますが、なにか異常を感じたり、心配なことがありましたらこの文章の最後に書いてある電話番号、あるいはメールアドレスに連絡をお願いします。必要な場合は琉球大学医学部附属病院で責任をもって対処します。重大な障害の場合には補償も用意しています。

コルヒチンの副作用（添付文書より）

再評価結果における安全性評価対象例723例中、副作用は33例(4.6%)に認められた。

(1) 重大な副作用(頻度不明)

- 1) 再生不良性貧血、顆粒球減少、白血球減少、血小板減少 これらの副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。

(対策) 研究終了後に採血をして異常がないことをたしかめます。

- 2) 横紋筋融解症、ミオパチー、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、このような場合には、直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、ミオパチーがあらわれることがあるので、筋肉痛、筋力低下、CK(CPK)上昇等があらわれた場合には、直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(対策) 筋肉痛がでてきたらかならず連絡をください。また研究終了後に採血をして異常がないことをたしかめます。

- 3) 末梢神経障害 末梢神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。(対策) 足や手のしびれなど症状がでてきたばあいは連絡をおねがいします。

- 4) 過敏症（かゆみや湿疹、熱など） (対策) かゆみや湿疹、熱が出たら連絡をお願いします。

- 5) 下痢や吐き気、嘔吐、お腹痛い (対策) そのような症状がありましたら連絡をお願いします。

- 6) 腎臓の障害 (対策) 研究終了後に採血をして異常がないことをたしかめます。

- 7) 肝臓の障害 (対策) 研究終了後に採血をして異常がないことをたしかめます。

8) 脱力感、脱毛 (対策) そのような症状がありましたら連絡をお願いします。

5. 研究にかかる費用負担について

本研究のために生ずる特別な金銭の負担はありません。

6. 謝礼について

交通費や謝金として研究全体で 20,000 円をお支払いいたします

7. 研究への参加に同意しない場合であっても不利益を受けないこと

この研究への参加に同意をしていただかなかった場合でも一切の不利益は受けません。

8. 研究への参加に同意した場合でも随時これを撤回できること。

一度同意をいただいた場合でもいつでもこの研究への参加を取りやめることができます。

9. その他，人権保護に関し必要な事項

研究に参加して頂くことは自発的なものですから、あなたの気持ち大切にされます。あなたの氏名やプライバシーが外部に漏れる心配は全くありません。ご参加いただいた場合、すべてのあなたの情報はコード化されるなど適切な方法で誰の情報かわからないようにした上で保存されます。全体のデータを学会や医学雑誌に発表するときも個人名は一切判らないようにいたします。また、この試験で得られたデータが、本研究の目的以外に使用されることはありません。

連絡先

琉球大学大学院医学研究科 臨床薬理学 植田真一郎

平日昼間 098 895 1195

時間外 090 7734 5269

メール blessyou@med.u-ryukyu.ac.jp

同意書

琉球大学長 殿

本研究に参加するに当たり、担当医師より下記の事項につきまして口頭および書面で説明を受け、その内容を十分に理解いたしました。

1. この研究の目的
2. この研究の方法
3. この研究の予定参加人数
4. 起こり得る副作用とその対策など
5. 研究にかかる費用負担について
6. 謝礼について
7. 研究への参加に同意しない場合であっても不利益を受けないこと
8. 研究への参加に同意した場合でも随時これを撤回できること
9. その他、人権保護に関し必要な事項

担当医師より以上の説明を受け理解しましたので、自由意思により本調査へ参加することに同意いたします。

なお本同意書は二部署名捺印または自署いただき、一部を琉球大学医学部附属病院に保管し、一部を研究に参加された方にお渡しいたします。

同意日： 年 月 日

氏名： _____ (署名捺印または自署)

住所： _____

相談窓口：琉球大学大学院医学研究科臨床薬理学 (098 895 1135)

担当 CRC(_____)

連絡先 098-895-1195 (研究責任者： 植田真一郎) _____

