

## 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 30<sup>th</sup> 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/1.73m<sup>2</sup>)
- 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

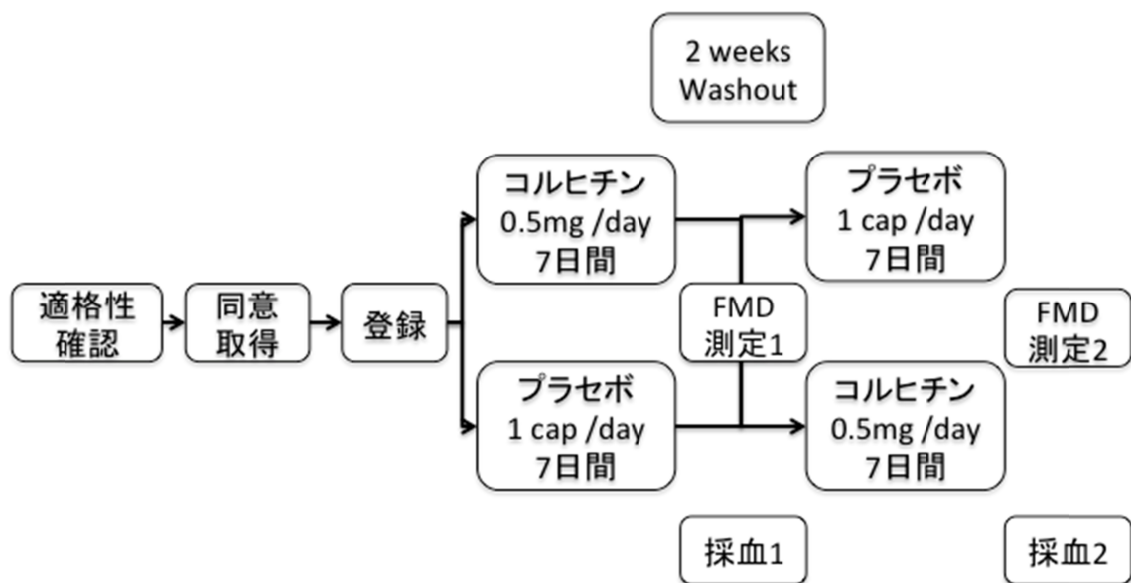
本研究を実施するにあたっては、施設の倫理委員会における承認を受け、被験者に口頭および文書での十分な説明を行った後、文書での同意を得る。プライバシーは完全に保護され、研究からの離脱の自由については説明書中に明記され、研究参加への拒否および研究からの離脱によりいかなる診療上の不利益も被らないことが保証される。登録患者の氏名は匿名化され各施設から中央解析センターおよび琉球大学データセンターへ知らされることはない。

## 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 mmHg 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

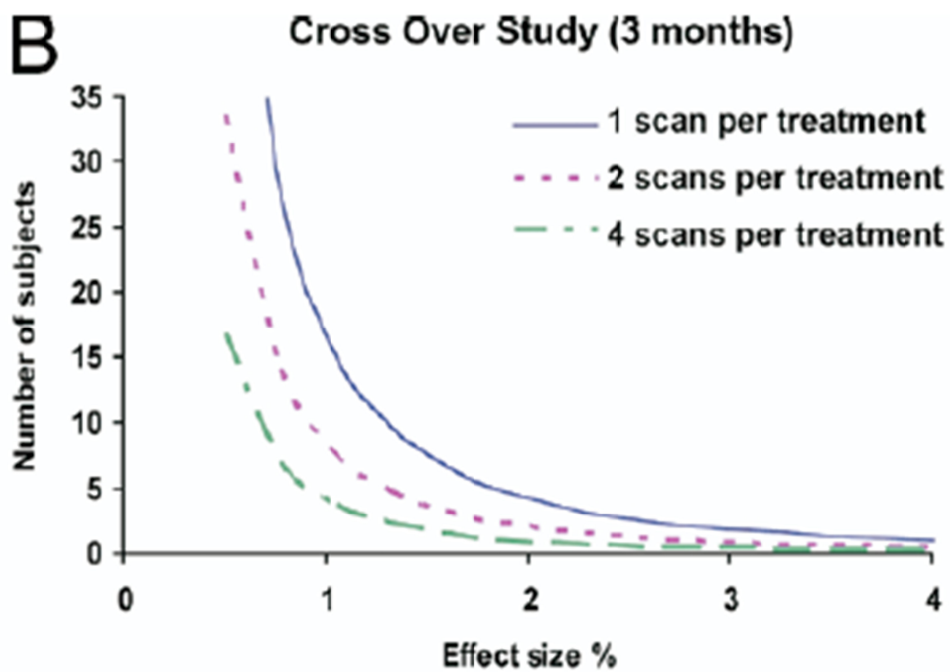
保存血清は琉球大学医学研究科 植田真一郎に送付され、冷凍保存される。血清保存及び将来の測定については、患者同意取得の際に、同時に一括同意を行い、遺伝子検査は対象とならないことを明記する。検査項目は研究終了時に研究運営委員会で検討される。未使用・残余の保存血清は研究終了後 5 年経過後に破棄する。検体の保管に同意しない場合は速やかに破棄する。

#### 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 × 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

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。しかし血压や脂質、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. DRC 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けません。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けません。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が増え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