

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

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
研究に関する研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 植田 真一郎

平成27(2015)年 3月

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託事業による委託業務として、国立大学法人琉球大学が実施した平成26年度「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」の成果を取りまとめたものです。

目 次

I . 委託業務成果報告 (総括) 「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」に関する研究 植田真一郎	-----	1
II . 委託業務成果報告 (業務項目)		
1 . 「健常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」に関する研究 植田真一郎、松下明子	-----	9
(資料1) 研究計画書・同意説明文書・同意書 健常人における血中および白血球中のコルヒチンの薬物動態		
(資料2) 研究計画書・同意説明文書・同意書 健常人における血中および白血球中のコルヒチンの薬物動態	2	
(資料3) 研究計画書・同意説明文書・同意書 健常人における血中および白血球中のコルヒチンの薬物動態	3	
2 . 健常人における遊離脂肪酸負荷による白血球活性化を指標とした血中および白血球の薬物動態/薬力学試験に関する研究 熊谷雄治、前田実花、植田真一郎、松下明子	-----	63
(資料4) 臨床試験実施計画書・説明文書・同意文書 コルヒチン0.5mg 1日1回7日間反復投与時の健康成人男子における血漿中・白血球内コルヒチン濃度、白血球活性化抑制効果の探索的検討		
3 . コルヒチンと血管内皮機能に関する探索的臨床研究 東幸仁、富山博史、植田真一郎	-----	147
(資料5) 研究計画書・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		
. 学会等発表実績	-----	183

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（総括）

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

業務主任者 植田真一郎 琉球大学大学院医学研究科 教授

研究要旨 本研究の目的は抗炎症薬コルヒチンの抗動脈硬化薬としての開発であり、アウトカムとしての心血管イベントで有効性、安全性を評価する臨床試験に向けての橋渡し研究である。本年度は血中および白血球中コルヒチンの測定と健常者での薬物動態試験の実施、探索的な薬物動態/薬力学試験および血管内皮機能を指標とした試験の研究計画の作成、対象となる患者での白血球活性化の評価を実施した。

研究分担者

松下明子 琉球大学大学院医学研究科 助教

熊谷雄治 北里大学病院臨床試験センター
センター長

安隆則 獨協医科大学日光医療センター
教授

東幸仁 広島大学 原爆放射線医科学研究
所 教授

富山博史 東京医科大学 循環器内科 教
授

門上俊明 済生会二日市病院 循環器科医
長

安藤真一 済生会二日市病院 顧問

百村伸一 自治医大さいたま医療センター
教授

中村秀文 国立成育研究センター 室長

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。

研究の背景と必要性

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に結合し微小管形成を妨げる。白血球に集積し、動脈硬化進展に関与するとされる接着、脱顆粒，サイトカイン生成などを抑制する。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自然免疫機構活性化の、炎症を介した動脈硬化進展への関与が示唆されているが、ここにも微小管形成は関与し、コルヒチンが抑制する (Nat Immunol 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指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。痛風患者で古くから使用されており、ある程度の安全性は確認されている。

アウトカム評価のためランダム化比較試験 (RCT)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、白血球活性化マーカーを用いた薬物動態/薬力学試験を実施する。その上で白血球活性化を抑制する用量での動脈硬化の機能的マーカーである血管内皮機能 (FMD)の改善を二重盲検 RCT で評価する。コルヒチンは白血球では血中とは異なる薬物動態を示し、半減期も長いいため低用量で有効性が得られる可能性がある。

独創的な点と特色

本研究はコルヒチンの抗炎症作用が動脈硬化の進展に関連が強いことに着目し、ドラッグリポジショニングによる心血管イベント発症抑制に向けた橋渡し研究である。最終的には真のアウトカムを評価する二重盲検ランダム化比較試験実施による適応拡大を目的としている。薬事相談をうけつつICH-GCPを遵守し、適切なモニタリング、監査、

有害事象報告など被験者の保護と信頼性の確保に務める。

痛風での用量を用いず、白血球における PK/PD 試験により改めて用量設定を行うことや、中央測定による厳密な FMD 測定を実施し、十分な検出力を有する二重盲検 RCT を実施することも本研究の特色である。

B. 研究方法

本研究はコルヒチンの適応拡大を目的とした治験であり、薬事相談を薬物動態試験の段階から開始し、研究分担者、医薬品医療機器総合機構審査官経験者や生物統計学者と共に研究計画を作成、実施する。モニタリングや監査を実施する。研究は琉球大学臨床薬理学研究室、は北里大学臨床研究センターで実施される。は多くの実績があるAcademic Phase I施設でありこれまでに多くの早期臨床試験が実施されている。

は東京医大および広島大学で実施し、は獨協医科大学日光医療センター、は済生会二日市病院を中心に実施する。、は平成27年度に実施する。、については分担(業務)報告書に詳細を記載する。

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(松下、植田)

対象者 20歳以上の健康男性

デザイン クロスオーバー法

プロトコル 琉球大学臨床薬理学講座の血管機能実験室および北里大学東病院臨

床研究センターで実施する。コルヒチン0.5mg（高田製薬）および0.25mgを健常男性6名にクロスオーバー法で単回投与あるいは複数回（1週間）投与し、白血球および血中の薬物動態を測定する。

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。

健常人における遊離脂肪酸負荷による白血球活性化を指標とした血中および白血球の薬物動態/薬力学試験（1年目および2年目）（熊谷、松下、植田,研究協力者前田）

対象者 20歳以上の8名の健常男性
デザイン 施設、非盲検試験,シングルアーム

プロトコル 8名の被験者は、試験期にはコルヒチン0.5mgを1日1回朝に7日間投与する。試験薬投与開始前、試験薬投与7日目の投与直後、2時間後、24時間後、26時間後、48時間後、50時間後に白血球機能の評価（接着能、マイクロチャネルの通過時間、血中のサイトカイン、ミエロペロキシダーゼ濃度など）及び血中及び白血球内コルヒチン濃度の測定を行う。なお、2時間後、26時間後及び50時間後の白血球機能は、脂肪乳剤（90mL/hr., 使用製剤：イントラリピッド®輸液20%）及びヘパリン（0.3U/kg/min, 使用製剤：ノボ・ヘパリン注®）を負荷投与（2時間点滴静注）し、白

血球を活性化、血管内皮細胞の障害を惹起したのちに実施する。(Hypertension 2010)

PK/PD 解析 白血球活性化評価時の採血で白血球および血中のコルヒチン濃度を測定し、活性化抑制と血中、白血球濃度の関連を解析する。

糖尿病合併冠動脈疾患患者を対象とした白血球活性化の測定

目的 本研究の臨床的妥当性を裏付けるために開発の対象となる患者における白血球活性化が亢進していることを確認する。

対象 2型糖尿病合併冠動脈疾患患者 100名

方法 採血後30分以内にマイクロチャネルフローアナライザー(BWA-MCFAN Ak-)を用いて全血通過時の白血球の接着、変形、通過時間により評価する。白血球通過時のイメージをコンピュータープログラムに取り込み、接着白血球のカウントを行う。他の危険因子の測定も行う。

臨床試験対象者としての糖尿病合併冠動脈疾患患者の登録

目的 医師主導治験実施予定の分担研究施設において、開始後の患者登録を迅速にすすめるために対象患者の使用薬剤や危険因子管理状況、患者背景などを含めたデータベースを作成する。

対象 2型糖尿病を合併し、冠動脈造影で冠動脈疾患と診断された患者

方法 冠動脈造影の記録から連続登録を行い、危険因子、投薬内容、心血管イベント等を記録する。

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(東, 富山、
植田)

目的 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。

対象 コルヒチンが禁忌ではない 30 名の
臨床的に安定した冠動脈疾患患者

デザイン プラセボ対照二重盲検クロスオ
ーバー試験

症例数設定 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)

プロトコル 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。主要評価項目はFMDで測定した血管内
皮機能で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を行う。
コルヒチンおよびプラセボ投与終了後に測
定する(計2回)。

薬事相談

上記の 、 、 終了後に実施予定

プロジェクトマネジメント

来年度実施予定

(倫理面への配慮)

本研究はコルヒチンの適応拡大を目的とし
た医師主導臨床試験として実施されるため、
ヘルシンキ宣言(2013改訂)、「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)、平成27年度
からは統合された新たな倫理指針およびIC
H-GCPを遵守する。

本研究の内容は倫理審査委員会で十分に審
議の上、承認された後に実施する。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。

安全性に関しては古くから使用されている
薬剤であり、研究 、 では低用量短期間
の投与にとどまるため日常臨床を超えた危
険性は少ないと考えられる。北里大学臨床
研究センターは多くの早期臨床試験を実施
しており、有害事象も院内の医療スタッフが
速やかに対応可能である。研究 は痛風
患者での承認用量より低用量であるが、や
や長期なので研究 、 で発生した有害事
象には留意して行う。ICH-GCP を遵守した

有害事象の報告を実施する。臨床試験の保険に加入し、試験との因果関係が否定できない健康被害（1級、2級）に対しては補償を行う。

本研究では、独立データモニタリング安全性委員会が設置される。委員会は定期的に進捗状況、イベント発生、安全性などについてモニタリングを行い、場合によっては試験中止を勧告できる。施設の倫理委員会へも試験の進捗状況、安全性に関する報告が定期的になされる。有害事象は定期的に施設の倫理委員会、施設長、および独立データモニタリング安全性委員会に、事務局やCRCを介して報告される。重篤な有害事象は厚生労働省、上記の委員会に逐次報告され、試験継続の是非を審議される。またデータ収集システムや安全性確保体制につき外部監査を受ける。

C. 結果および進捗状況

健常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

LCMS/MSでのコルヒチン血中および白血球中濃度測定について遮光下での採血、抽出および測定の方法設定、intra-およびinter-assayなど測定法のvalidationを実施した。倫理審査委員会での承認後、臨床研究のための保険に加入し、健康被害に備えた。健常者ボランティアを募集し、6名の健常者を対象に薬物動態試験を実施中である。単回投与試験に加えて複数回投与後一週間後まで血中および白血球中のコルヒチン濃度を測定するプロトコルを加えた。単回投

与試験は予定通り進行し、平成26年度中終了した。複数回投与かつ最終投与後一週間までの採血は遅くとも平成27年度初頭（5月）には終了予定である。

健常人における遊離脂肪酸負荷による白血球活性化を指標とした血中および白血球の薬物動態/薬力学試験

本研究については研究打ち合わせにおいて当初計画していたプラセボ、低用量コルヒチン（0.25mg/day）常用量（0.5mg/day）を比較する3wayクロスオーバーではなく、探索的に常用量1週間投与の前後での白血球活性化抑制とコルヒチン血中濃度を測定するプロトコルとした。平成26年度末の北里大学IRBで承認され今年度から開始予定である。

糖尿病合併冠動脈疾患患者を対象とした白血球活性化の測定

現在分担研究者の施設で糖尿病合併冠動脈疾患患者を対象に白血球機能を測定中である。この研究は来年も継続して実施する。

臨床試験対象者としての糖尿病合併冠動脈疾患患者の登録

医師主導治験実施予定の分担研究施設において、開始後の患者登録を迅速にすすめるために対象患者の使用薬剤や危険因子管理状況、患者背景などを含めたデータベースを作成している。これは平成27年度も分担研究施設で継続する。

コルヒチンと血管内皮機能に関する探索的臨床研究

FMDを評価項目とした2重盲検並行群間ラ

ンダム化比較試験を実施予定であるが、実現可能性や中央測定システムのチェックなどを目的とした少人数のクロスオーバーデザインによるパイロット試験を分担研究者施設で実施する。現在プロトコルは完成し分担施設の倫理審査委員会で承認され、臨床研究保険の締結の後開始予定である。これは来年度9月までに終了予定である。

薬事相談

薬物動態試験、薬物動態/薬力学試験、血管内皮機能を指標とした探索的臨床研究の結果をもって平成27年度に実施する予定である。

プロジェクトマネジメント

薬物動態試験、薬物動態/薬力学試験、血管内皮機能を指標とした探索的臨床研究の結果をもって平成27年度に実施する予定である。

D. 考察

健常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

LCMS/MSでのコルヒチン血中および白血球中濃度は測定可能であるが、単回投与、特に0.25mgでは予想したよりも低値であり、採血、抽出および測定の条件設定を改めて行う必要があった。

健常人における遊離脂肪酸負荷による白血球活性化を指標とした血中および白血球の薬物動態/薬力学試験

当初計画した2用量でのプラセボ対照3wayクロスオーバーデザインによる薬物動態/薬力学試験の前に確実な用量での探索的な

非盲検試験を実施する。この結果に基づいてプラセボ対照3wayクロスオーバー試験をデザインする予定である。

糖尿病合併冠動脈疾患患者を対象とした白血球活性化の測定

本研究ではまず健常者を対象として人為的な遊離脂肪酸上昇による白血球活性化を指標としてコルヒチンによる抑制を評価する。しかしあくまで対象はハイリスク冠動脈疾患患者であり、対象患者での白血球機能を測定することによって健常者での試験結果の解釈、以後の試験の用量用法について検討が可能となる。

臨床試験対象者としての糖尿病合併冠動脈疾患患者の登録

あらかじめ患者を登録し、データベースを作成することで臨床試験での患者登録は迅速に行うことができる。いわゆるRCT on registryを実施する。

E. 結論

慢性炎症は動脈硬化の主犯とされながら予後を改善できる介入、薬剤は開発されていなかった。本研究はコルヒチンの白血球での薬物動態、薬物動態/薬力学試験、血管内皮機能を指標とした試験を足がかりに、抗動脈硬化薬としての開発に資する橋渡し研究である。

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

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の間にはすくなくとも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)

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關与し、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關与が示唆されている。ここにも微小管形成は關与し、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) _____

研究計画書

健常者における白血球中のコルヒチンの薬物動態 2

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 21st October 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。本研究は主として健常者白血球におけるコルヒチンの動態を検討する。

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 O, 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。

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)

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210ml、研究日前後の検査で12ml、計222mlであり、献血の採血量を下回り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1.5万円を支払う

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および厚生労働省科研費

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10月21日 Version 1.0

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 2

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となります。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を服用してもらいます。薬をのんだあ24時間、48時間、96時間後、168時間後に採血を行います。1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。一回の採血で25ml、研究全体を通して137mlの採血となります。翌朝からは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。研究のあいだは他の薬は服用しないでください。またグレープフルーツジュースをのむこともやめてください。一部の薬やグレープフルーツジュースはコルヒチンの代謝をおさえて血中の濃度があがってしまうことがあります。

< 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1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。

研究第2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。（ 24時間後採血）

研究第3日め（翌々日）

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。（ 48時間後採血）

研究第4日め（翌々々日）

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。（ 96時間後）

研究第5日目（第1日目から1週間後）

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。（ 168時間後）

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、お腹の痛み (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) _____

研究計画書

健常者における白血球中のコルヒチンの薬物動態 3

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 23th 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 インフラサ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。本研究は主として健常者白血球におけるコルヒチンの動態を検討する。

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 O, 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。

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 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)

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の7日間の複数回投与であり、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210ml、研究日前後の検査で12ml、計222mlであり、献血の採血量を下回り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3万円を支払う

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および厚生労働省科研費

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

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。

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。

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10月21日 Version 1.0

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 3

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を服用してもらいます。そのあとの5日間、毎朝食事のあとにおなじ量を服用してください。最後の日(7日目)は研究室にきていただきます。最後の薬を服用する前、1時間、24時間、48時間、96時間、168時間後に採血を行います。1時間後までは大学の研究室のベッドで休んでももらいますがその後帰宅できます。一回の採血で25ml、研究全体を通して175mlの採血となります。研究のあいだは他の薬は服用しないでください。またグレープフルーツジュースをのむこともやめてください。一部の薬やグレープフルーツジュースはコルヒチンの代謝をおさえて血中の濃度があがってしまうことがあります。

< 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1日目

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を服用していただきます。翌日か
ら5日間、毎朝食後にコルヒチンを服用します。

研究第2日目（第1日目から6日後）

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。その後最後のコルヒチンを服用します。服用後1
時間で採血します。

研究第3日目（その翌日）

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。（24時間後採血）

研究第4日目（その翌々日）

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。（48時間後）

研究第5日目（その翌々々日）

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。（96時間後）

研究第6日目（研究第2日目から1週間後）

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。（168時間後）

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、お腹の痛み (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、あなたの気持ちが大切にされます。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) _____

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 健康人における遊離脂肪酸負荷による白血球活性化を指標と
した血中および白血球の薬物動態 / 薬力学試験）

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 熊谷雄治 北里大学病院臨床試験センター センター長、前田美花 北里大
学病院臨床試験センター 係長、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 *ex vivo* 白血球
活性化を薬力学的指標とした探索的な薬物動態 / 薬力学的試験を
実施し、次の用量設定試験の計画を作成することである。

A. 研究背景と目的

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。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。

コルヒチンはチューブリン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。これまでの観察研究³⁾や小規模の臨床試験⁴⁾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臨床試験を実施する十分な科学的根拠がある。

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、用量設定のためにバイオマーカーを用いた Phase II に相当する研究が必要である。

本研究では健康成人男子を対象に、コルヒチン 0.5mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの血漿中・白血球内コルヒチン濃度と薬理作用（白血球活性化抑制効果）を探索的に検討することを目的とする。

B. 研究方法

B.1. 被験者

本試験では、以下の選択基準を満たし、除外基準に抵触しない日本人健康成人男性を

対象とする。

B.1.1.選択基準

下記条件を満たす健康成人で試験担当医師が適格と判断した者を被験者とする。

- 1) 本試験への参加を志願する文書同意能力のある者
- 2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 40 歳未満の男性
- 3) 体重が 50kg 以上 100kg 未満で且つ、BMI が $18\text{kg}/\text{m}^2$ 以上 $27\text{kg}/\text{m}^2$ 未満の者
- 4) 診察、理学検査及び臨床検査等から試験担当医師が健康上問題ないと判断した者
- 5) 妊娠する可能性のある女性パートナーを持つ避妊手術を受けていない男性*の場合、試験薬服用開始時から試験薬最終投与 90 日間まで適切な避妊の実施に同意する方

*：避妊手術を受けた男性とは、精管切除後、少なくとも 1 年間経過し、かつ射精時に精子がないことを証明する書類がある男性とする。

【設定根拠】

- 1) 本試験の倫理性を保障するために設定した。
- 2、3) 年齢は倫理性を保障するために、未成人である 20 歳未満を除いた。年齢の上限は血圧、血糖、脂質の上昇等動脈硬化の発生、進展の影響を省くために設定した。体重の設定は臨床薬理試験 / 臨床第 I 相試験における被験者選択の標準的

な条件として設定した。

- 4) 被験者の安全性を考慮し、設定した。
- 5) コルヒチンは、非臨床試験及びコルヒチンを長期間使用した患者などで生殖機能に対する影響が報告されており、健康成人の精巣に影響を及ぼす可能性が否定できないことから設定した。

B.1.2.除外基準

下記の条件に抵触する被験者は除外する。特に記載のない限り、以下の記載はスクリーニング時点での基準を示す。

- 1) コルヒチン、ヘパリン、脂肪乳剤に対し過敏症の既往歴のある者
- 2) コルヒチン製剤、ヘパリン製剤、脂肪乳剤製剤で禁忌にされている疾患等を有する者
- 3) 治療を必要とする腎疾患又は肝疾患を有する者
- 4) コルヒチン、ヘパリン、脂肪乳剤の作用機序から投与が望ましくないと試験担当医師が判断した疾患等を有する者
- 5) 医薬品、またはセントジョーンズワートを含む健康食品を試験薬の投与前 7 日間以内に服用した者で、試験担当医師が本試験の対象として不適当と判断した者
- 6) グレープフルーツを含む飲食物を試験薬の投与前 7 日間以内に摂取した者
- 7) 過去 3 ヶ月以内に他の治験及び臨床試験に参加した者
- 8) 過去 1 ヶ月以内に 200 mL 以上、過去 3 ヶ月以内に 400 mL 以上の献血をした者
- 9) 梅毒血清反応、HIV 抗原・抗体、HBs

- 抗原、HCV 抗体が陽性である者
- 10) 薬物乱用者又は尿中薬物検査において陽性反応が認められた者、アルコール依存が疑われる者
 - 11) その他、試験担当医師が本試験の対象として不適当と判断した者

【設定根拠】

- 1)～4) 被験者の安全性を考慮し、設定した。
- 5)～7) コルヒチンの薬物動態への影響を考慮して、設定した。
- 8) 「採血および供血あっせん業取締り法施行規則」(平成 11 年 2 月 22 日)を参考として設定した。
- 9) 試験関係者の安全性を確保するために被験者として適切でないと考えられるため、設定した。
- 10) 試験の遂行に支障を来す可能性があるため、設定した。
- 11) 試験担当者が前述以外の全般的要因を勘案し、被験者の安全性確保を配慮して本試験の参加の可否を判断できる余地を残すため設定した。

B.2. 研究デザイン

本試験は、単施設、非盲検試験である。試験デザインの概要を別添図 2.1. に、各期のスケジュールの概要を別添表 2.1. に示す。本試験ではスクリーニング検査を行い、被験者としての適格性が確認された被験者 8 名を対象とする。8 名の被験者は、試験期にコルヒチン 0.5mg を 1 日 1 回朝に 7 日間

投与する。コルヒチン投与開始前、コルヒチン投与 7 日目の投与直後、2 時間後、24 時間後、26 時間後、48 時間後、50 時間後に血中及び白血球内コルヒチン濃度及び白血球機能の評価(接着能、マイクロチャネルの通過時間、血中のサイトカイン、ミエロペロキシダーゼ濃度など)、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、白血球炎症性シグナルのタンパク質発現解析、白血球アンジオテンシン II 産生能の測定を行う(表 3.1.1)。なお、投与 7 日目の投与終了時、24 時間後、48 時間後には脂肪乳剤(90mL/hr.、使用製剤：イントラリピッド®輸液 20%)及びヘパリン(0.3U/kg/min、使用製剤：ノボ・ヘパリン注®)を負荷投与(2 時間点滴静注)し、白血球を活性化、血管内皮細胞の障害を惹起したのちの白血球機能、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、白血球炎症性シグナルのタンパク質発現解析を実施する。

試験薬の最終投与終了後の約 2 週間後に事後検査を実施し、最終的な安全性の確認を行う。また、妊娠する可能性のある女性パートナーを持つ避妊手術を受けていない被験者は、試験薬開始時から試験薬最終投与 90 日後まで適切な避妊を行う。

デザインの設定根拠

本試験では単施設、非盲検試験(反復投与試験)として計画した。試験薬投与後に事後検査を実施し、最終的な安全性評価を行うこととした。

白血球活性化の指標はいくつかあるが、本研究ではこれまでに研究総括者の研究室で方法論的に確立し、ex vivo で薬剤の影響を評価できた脂肪及びヘパリン負荷による白血球活性化を用いることとした⁶⁾。脂肪乳剤に加えヘパリンを併用するにより、リポ蛋白リパーゼを活性化させ、血中遊離脂肪酸の上昇を図ることができる。遊離脂肪酸は糖尿病やインスリン抵抗性で上昇しており、これらは冠動脈疾患に合併することが多く、臨床的な意義も大きい。

用量の設定根拠

痛風発作の予防で用いる用量は 1 日 0.5mg-1.0mg である。コルヒチンはこれまで痛風の予防に 200 年にわたって用いられ、安全性はほぼ確立している。オーストラリアの臨床試験で 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⁴⁾ことから、本試験のコルヒチン投与量は 0.5mg とした。

B.3. 試験薬の使用、併用療法・飲食物・喫煙等の制限

B.3.1. 試験で用いる薬剤と使用方法

B.3.1.1. 被験薬（コルヒチン）

コルヒチン

一般名	和名：コルヒチン 洋名：Colchicine
商品名	コルヒチン錠 0.5mg 「タカタ」
規格・含	1 錠中コルヒチン 0.5mg

量	
剤型	素錠
貯法・保存条件	遮光・室温保存（光によって変化する。）
製剤の規制区分	劇薬、処方せん医薬品
製造販売元	高田製薬株式会社

（使用方法）

試験期（Day1～Day7）にコルヒチン錠 0.5mg 「タカタ」を、1 日 1 回 1 錠、7 日間 朝に水約 150mL とともに服用する。

B.3.1.2. 各種検査の評価のために使用する薬剤

1) 脂肪乳剤

一般名	和名：精製大豆油 洋名：Soybean Oil
商品名	イントラリピッド [®] 輸液 20% （フレゼニウス カービ ジャパン株式会社）
剤型	乳懸性注射薬
貯法・保存条件	室温保存（凍結を避けて暗所に保存）
製剤の規制区分	処方せん医薬品

（使用方法）

試験期 Day1（試験薬投与前）、Day7 試験薬投与直後、Day8（24 時間後）、Day9（48 時間後）に脂肪乳剤（イン

トラリピッド®輸液 20%) を 90mL/時
間で 2 時間点滴静注する。

場合には、他剤使用の履歴を記録する。

2)ヘパリン

一般名	和名：ヘパリンナトリウム (JAN) 洋名：Heparin Sodium (JAN)、heparin sodium (INN)
商品名	ノボ・ヘパリン注(持田製薬 株式会社)
剤型	水性注射剤
貯法・保 存条件	遮光、室温保存
製剤の 規制区 分	生物由来製品、処方せん医薬 品

(使用方法)

試験期 Day1(試験薬投与前)、Day7
試験薬投与直後、Day8(24 時間後)、
Day9(48 時間後)にヘパリン(ノボ・
ヘパリン注)を 0.3U/mL/kg で 2 時間
点滴静注する。

B.3.2. 併用療法、飲食物・喫煙等

B.3.2.1. 併用禁止薬・併用禁止療法

安全性、薬物動態への影響を考慮し、試
験薬投与 7 日間前から事後検査を終了する
までは市販薬、処方薬、漢方、全身作用の
ある貼付薬などの薬物の使用を禁止する。
但し、試験担当医師が必要かつ薬物動態及
び中枢作用への影響がないと認めた場合は
薬剤の使用を可能とする。薬剤を使用した

【設定根拠】

コルヒチンは主として肝代謝酵素
CYP3A4 で代謝される。試験薬とその他の
薬物との併用により試験薬の薬物動態、薬
利作用への影響が否定されないために設定
した。

B.3.2.2. 飲食物・喫煙

白血球機能の評価を実施する 10 時間前
から水、麦茶を除く飲食物の摂取は禁止と
する。その他の飲食物の規定について、以
下に示す。

- (1) グレープフルーツを含む飲食物(グレ
ープフルーツジュースの含有成分であ
る 6',7'-ジヒドロキシベルガモチン、
フラノクマリン、バイオフラボノイド
を含む)、セイヨウオトギリソウ含有食
品
入院の 7 日間前から試験期終了(退院)
まで禁止する。
- (2) アルコール含有飲料、カフェイン含有
飲料(お茶類、コーヒー等)
入院から試験期終了(退院)まで禁止
する。
- (3) タバコ(喫煙)
入院から試験期終了(退院)まで禁止
する。

【設定根拠】

試験薬の薬物動態、薬理作用への影響が
否定できないために設定した。

(避妊について)

妊娠する可能性のある女性パートナーを持つ避妊手術を受けていない被験者は、試験薬開始時から試験薬最終投与 90 日後まで適切な避妊を行うよう被験者に指示をする。

試験薬投与開始から最終投与後 90 日以内に、被験者の女性パートナーが妊娠していることが判明した場合には、被験者のパートナーから承諾を得た上で試験担当医師または試験の相談窓口まで連絡をするよう指導する。被験者の女性パートナーの同意のもとに、出産まで追跡調査する。

B.4. 評価項目

B.4.1. 主要評価項目

白血球機能 (マイクロチャンネルフロ - アナライザーを用いてのマイクロチャンネル通過時の白血球の接着能、変形、通過時間)

B.4.2. 副次評価項目

1. 血漿中及び白血球内(単核球及び多核球) コルヒチン (未変化体) 濃度
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
3. 白血球炎症性シグナルのタンパク質発現解析
4. 白血球アンジオテンシン II 産生能
5. 血中および白血球内コルヒチン濃度と薬理作用 (白血球活性化抑制作用) の関連

B.5. 薬理作用の検討 (白血球機能評価)

B.5.1. 白血球機能 (マイクロチャンネルフロ

- アナライザーを用いての通過時の白血球の接着能、変形、通過時間)

1) 検体の採取方法

あらかじめ 5mL シリンジ内にヘパリンナトリウム注射液 (1000 単位/mL) 0.15mL 入れておき、そのシリンジで 21G 翼状針にて静脈より 3mL 採血する。この血液を血液流動性測定器 (BWA-MCFAN Ak-) にかける試料とする。

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

採血後 30 分以内にマイクロチャンネルフローアナライザー (BWA-MCFAN Ak-) を用いて全血通過時の白血球の接着、変形、通過時間により評価する。白血球通過時のイメージをコンピュータープログラムに取り込み、接着白血球のカウントを行う。

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 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 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.5.3. 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、20 500 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、20 500 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。

（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 μ L 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 μ L 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 NF κ B などのシグナルの下流分子群の発現や活性を調べる。

B.5.4. 白血球アンジオテンシン II 産生能

1) 検体の採取方法及び前処理

15mL 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 3 本に 5mL ずつ静かに重層し、20 500 g で 30 分間遠心する。遠心後、単核球層と多核球層をパスツールピペットで採取し、それぞれを 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。細胞を回収後、細胞ペレットを全量 0.2mL となるよう生理食塩水で懸濁し、1.5mL チューブに移す。細胞数を計測するため懸濁液を一部使用した後、20 500g で 5 分間遠心し、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)、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) に行う。

B.6. 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.7. 統計解析

本試験では中間解析並びにデータモニタリング委員会は計画しない。統計解析方法の詳細は別途、定める解析計画書に示す。

B.7.1. 被験者数の設定

8 例

【設定根拠】

試験薬の薬物動態及び薬理作用を評価するために、8 例が必要であると判断した。なお、本試験は探索的試験であるため統計的根拠による例数設定はしていない。

B.7.2. 解析対象集団

- 人口統計学的データ：試験薬剤の投与を受けた全ての被験者を解析対象とする。
- 薬物動態：試験薬を 1 回以上投与された被験者（試験薬投与例）で、薬物動態が 1 回以上評価された被験者を薬物動態の評価対象とする。
- 薬理作用：試験薬を 1 回以上投与された被験者（試験薬投与例）で、薬力学が 1 回以上評価された被験者を薬力学の評価対象とする。

B.8. 被験者への倫理的配慮)

B.8.1. 臨床試験の倫理的実施及びヘルシンキ宣言の遵守

本試験は、「ヘルシンキ宣言（2013 年 フ

ォルタレザ改訂）」に基づく倫理的原則及び「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針（2014 年 12 月 22 日 文部科学省、厚生労働省）」（以下関連通知）に従い、GCP 省令に準拠して実施する。

B.8.2. 治験審査委員会 / 倫理委員会 (IRB / EC)

本試験実施に先立ち、北里大学病院長は北里大学相模原治験審査委員会または北里大学医学部・病院倫理委員会（以下 IRB / EC）から試験実施に対する文書による承認を得る。IRB / EC の承認内容の変更、継続審査等が必要な場合、審査の結果を文書で得る。

IRB / EC は試験実施計画書、説明文書・同意文書、必要に応じ被験者募集に関する資料等を審査する。

B.8.3. 被験者の選定

試験担当医師は被験者の選択・除外基準に基づき、本試験を実施する個々の被験者の選定にあたり、人権保護の観点から、試験の目的に応じ、被験者の健康状態、症状、年齢、性別、同意能力を考慮し、本試験に参加を求める事の適否について慎重に検討する。また、合併症（精神病、重度の痴呆等）の理由により同意の能力を欠くものは、本試験の被験者としえないものとする。なお、本学学生が被験者に含まれる場合は社会的弱者として、特に同意取得時に配慮する。

B.8.4.被験者に対する説明と同意の取得

試験責任医師は説明文書・同意文書を作成し、IRB/EC に提出する。説明文書・同意文書にはGCP省令及び関連通知で要求されている項目を含め、IRB/EC の承認を受ける。

試験責任医師又は試験分担医師は、被験者となるべき者に対して、試験への参加にあたり試験について十分に説明し、承認された説明文書を読む機会を与え、質問するための十分な時間と機会を与える。すべての質問に回答し、被験者となるべき者が試験への参加について十分に理解したと試験責任医師又は試験分担医師が確認できた時点で、被験者となるべき者から試験参加への文書による同意を得る。試験参加への同意には、本試験に関するモニタリング、監査、IRB/EC による調査の際に被験者の医療記録が直接閲覧されることへの同意も含むことを説明する。また、試験期間中のすべての来院や検査への参加を求めていることを明確に説明する。被験者が試験薬の投与を中止した場合でも、最終の来院又は検査までの試験参加を求めることがあることを説明する。同意取得後、試験責任医師又は試験分担医師は同意文書の原本を保管し、その写しを被験者に渡し、同意取得日を症例報告書に記録する。

被験者となるべき者が他の医師の治療を受けている場合には、試験責任医師又は試験分担医師は、被験者となるべき者の同意を得た上で、試験への参加を当該医師に通

知する。

試験実施計画書の変更により被験者の試験参加スケジュールの範囲や内容を変更する場合や、試験参加の継続への被験者の意思に影響を与える可能性のある重要な情報が得られた場合には、当該情報を速やかに被験者に伝え、試験参加の継続について被験者の意思を確認しこれを文書に記録する。また説明文書・同意文書を改訂し IRB/EC での審査・承認を受ける。既に組み入れた被験者がこの改訂による影響を受ける場合、改訂した同意文書・説明文書を用いて再同意を得る。試験実施計画書の変更が承認された後に被験者を新たに組み入れる場合は、改訂した同意文書・説明文書を用いて試験参加の同意を得る。

B.8.5.試験実施計画書の改訂、緊急時の逸脱又は変更

試験実施計画書を変更・改訂する場合には、試験責任医師は IRB/EC の文書による承認を得る。試験責任医師は、被験者の緊急の危険を回避するために必要な場合を除き、IRB/EC の文書での承認を得ることなく試験の実施又は試験実施計画書の変更をしてはならない。緊急時の逸脱又は変更は、それらが被験者の緊急の危険を回避するために必要な場合のみ、IRB/EC の承認を得ることなく行ってもよい。緊急時の逸脱又は変更は、直ちに北里大学病院長及び北里大病院長を経由して IRB/EC に報告する。この場合、試験責任医師は逸脱又は変更の内

容及び理由、並びに試験実施計画書の改訂が適切な場合はその案を、可能な限り早急に北里大学病院長並びに北里大学病院長を経由して IRB/EC に提出してその承認を得ると共に、北里大学病院長の了承を文書により得る。

試験責任医師又は試験分担医師は、試験実施計画書から逸脱した行為をすべて記録する。試験責任医師は、逸脱した行為のうち被験者の緊急の危険を回避するためその他医療上やむを得ない理由により試験実施計画書から逸脱したものについては、その理由を記載した文書を作成し、直ちに北里大病院長に提出し、その写しを保存する。

B.8.6.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.8.7.被験者への謝礼について

本試験に参加した被験者には実施医療機関が定める算定方法により謝金が支払われる。

B.8.8.健康被害発生時の対応

本試験の実施により被験者に健康被害が発生した場合には、試験担当医師は、十分な治療その他の適切な措置を行うと同時にその原因の究明に努める。また、発生した有害事象の治療は、原則として通常の保険診療にて行うものとする。

本試験の実施にともない、補償が必要となる健康被害が生じた場合に備え、試験担当医師等はあらかじめ賠償保険に加入するものとする。

B.9.臨床試験の品質管理、データ収集、データマネジメント、品質保証の手順

B.9.1.データ収集

試験責任医師又は試験分担医師は、試験薬を投与した被験者の症例報告書を速やかに作成し、内容を確認して署名又は記名押印する。試験責任医師は、試験分担医師が症例報告書に記録した内容を点検し、問題がないことを確認した上で署名又は記名押印する。

以下の条件が満たされている場合には、研究協力者が症例報告書の作成に関与して

もよい。

- 1) 研究協力者の作成する範囲が原資料からのデータ転記のみであること。
- 2) 研究協力者が行う又は行った転記箇所が明確で、研究協力者が転記した内容を試験責任医師が点検・確認したことが症例報告書に明記されていること。

試験責任医師は作成した症例報告書を保存する。

なお、症例報告書に記録されている事項のうち、下記に示す項目については症例報告書の記録を原資料とする。

- 1) 併用薬剤の併用理由
- 2) 12 誘導心電図検査の判定
- 3) 有害事象の重症度及び重篤性の分類
- 4) 有害事象と試験薬との因果関係の判定
- 5) 有害事象の転帰

B.9.2.モニタリング

本試験では、試験のすべての段階で訪問や電話などによるモニタリングを実施し、本試験が試験実施計画書、GCP 省令に準拠し、関連通知を遵守して実施されていることを確認する。直接閲覧では、それぞれの被験者の原資料と症例報告書に記載されている内容の完全性、正確性及び一貫性を確認する。

B.9.3.監査

本試験では本試験で規定した監査担当者により必要に応じて実施医療機関および検査担当機関などで監査を行う。監査の際には、試験責任医師は求めに応じ被験者のすべての治験関連記録を直接閲覧に供しなければならない。

B.9.4.試験関連記録

試験関連記録とは、原資料、症例報告書及びその他のあらゆる試験管理文書を指す。原資料とは試験実施計画書に従って収集された医療情報、検査結果を含んだ記録で、手書き又はコンピュータからのアウトプットを指す。

B.9.5.試験の終了の報告

試験責任医師は、試験終了後、医療機関の長に試験の終了報告書を提出する。

B.9.6.記録類の保管、廃棄

研究者らは、研究の終了後 5 年間を経過した日または本試験の結果の最終の公表から 3 年を経過した日のいずれか遅い日までの期間、研究に関連する全ての情報を適切に保管する。

上記の保管期間後は、北里大学病院臨床試験センターで保管すべき資料を除き研究に関連する情報は機密文書として処分する。電子ファイルに関しても同様に廃棄する。廃棄の際は、個人情報の取り扱いに注意し、

匿名化される廃棄方法をとる。

B.9.7. 試験情報の公開

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。

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特定できない形で、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.10. 利益相反及び研究費

試験実施者（研究者）は、北里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、北里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 年度末に北里大学 IRB で承認され、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 図と表、研究計画書・説明文書・同意文書）

図 2.1. 試験デザインの概要

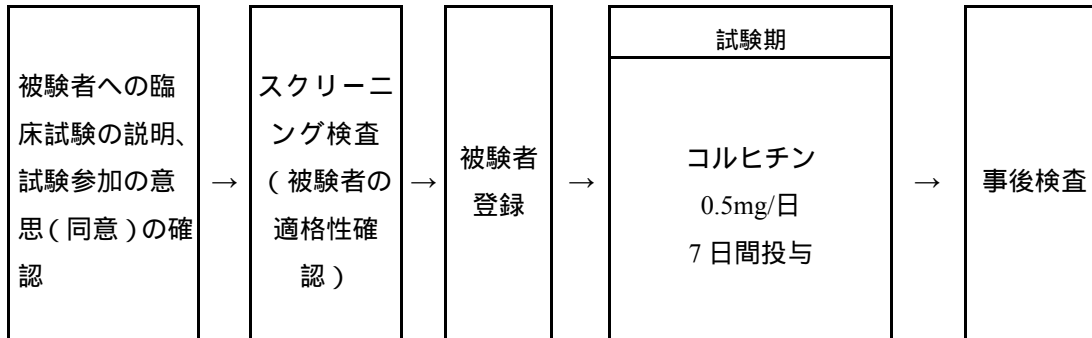


図 2.1. 試験デザインの概要

試験実施計画書番号：

版数：2.0 版（2015 年 3 月 26 日）

臨床試験実施計画書

コルヒチン 0.5mg 1 日 1 回 7 日間反復投与時の健康成人男子における血漿中・白血球内コルヒチン濃度、白血球活性化抑制効果の探索的検討

研究総括者

植田 真一郎

琉球大学大学院医学研究科 臨床薬理学

〒903-0215 沖縄県西原町字上原 207 番地

TEL 098-895-1195

臨床試験実施責任者

熊谷 雄治

北里大学病院臨床試験センター

〒252-0375 神奈川県相模原市南区北里 1-15-1

TEL 042-778-9965

試験識別番号

DRC-KUH-01

版数

2.0 版

作成日

2015 年 3 月 26 日

改訂履歴

日付	版番号
2015 年 2 月 23 日	1.0 版（IRB 申請）
2015 年 3 月 16 日	1.1 版（IRB 申請_一部修正）

試験実施計画書番号： 版数：2.0 版（2015 年 3 月 26 日）

臨床試験実施計画書の要約

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、用量設定のためにバイオマーカーを用いた Phase II に相当する研究が必要である。

本研究では健康成人男子を対象に、コルヒチン 0.5mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの血漿中・白血球内コルヒチン濃度と薬理作用（白血球活性化抑制効果）を探索的に検討することを目的とする。

評価項目

主要評価項目

白血球機能（マイクロチャネルフロ - アナライザーを用いてのマイクロチャネル通過時の白血球の接着能、変形、通過時間）

副次評価項目

1. 血漿中及び白血球内（単核球及び多核球）コルヒチン（未変化体）濃度
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
3. 白血球炎症性シグナルのタンパク質発現解析
4. 白血球アンジオテンシン II 産生能
5. 血漿中および白血球内コルヒチン濃度と薬理作用（白血球活性化抑制作用）の関連

対象被験者

日本人健康成人男子

試験薬

名称 (概要)	コルヒチン錠 0.5mg 「タカタ」
含量及び剤形	1 錠中コルヒチン 0.5mg を含有する青色の円形の素錠
貯法	遮光・室温保存（光によって変化する。）
包装	PTP 包装

試験デザイン及び試験薬の投与方法

本試験は、単施設、非盲検試験である。

本試験ではスクリーニング検査を行い、被験者としての適格性が確認された被験者 8 名を対象とする。

8 名の被験者は、試験期にはコルヒチン 0.5mg を 1 日 1 回朝に 7 日間投与する。

試験薬投与開始前、試験薬投与 7 日目の投与直後、2 時間後、24 時間後、26 時間後、48 時間後、50 時間後に白血球機能の評価（接着能、マイクロチャネルの通過時間、血中のサイトカイン、ミ

試験実施計画書番号： 版数：2.0 版（2015 年 3 月 26 日）

エロペロキシダーゼ濃度など）及び血中及び白血球内コルヒチン濃度の測定を行う⁵⁾。なお、2 時間後、26 時間後及び 50 時間後の白血球機能は、脂肪乳剤（90mL/hr.，使用製剤：イントラリピッド[®]輸液 20%）及びヘパリン（0.3U/kg/min，使用製剤：ノボ・ヘパリン注[®]）を負荷投与（2 時間点滴静注）し、白血球を活性化、血管内皮細胞の障害を惹起したのちに実施する⁶⁾。

統計解析

被験者数の設定

目標症例：8 例

【設定根拠】試験薬の薬物動態及び薬理作用を評価をするために、8 例が必要であると判断した。なお、本試験は探索的試験であるため統計的根拠による例数設定はしていない。

1	緒言	87
1.1	背景	87
2	試験の目的及び評価項目	87
2.1	目的	87
2.2	評価項目	87
2.2.1	主要評価項目	87
2.2.2	副次評価項目	87
3	試験計画の概要	88
3.1	試験デザイン	88
図 3.1-1	試験デザインの概要	88
3.2	設定根拠	89
3.2.1	デザインの設定根拠	89
3.2.2	コルヒチンの用量設定の根拠	90
4	被験者の選定	90
4.1	選択基準	90
4.2	除外基準	91
5	試験薬の使用、併用療法・飲食物・喫煙等の制限	91
5.1	試験で用いる薬剤と使用方法	91
5.1.1	被験薬（コルヒチン）	91
5.1.2	各種検査の評価のために使用する薬剤	92
5.2	併用療法、飲食物・喫煙等	93
5.2.1	併用禁止薬・併用禁止療法	93
5.2.2	飲食物・喫煙	93
5.2.3	その他	93
6	試験の実施手順	94
6.1	試験のスケジュール	94
6.2	スクリーニング検査	96
6.3	試験終了時又は中止時	96
6.4	試験終了基準	97
6.5	中止基準	97

7	調査・検査及び評価方法	97
7.1	脂肪乳剤／ヘパリン静注による遊離脂肪酸負荷（白血球活性化）の方法.....	97
7.2	安全性の評価方法.....	98
7.3	コルヒチンの薬物動態の検討.....	98
7.3.1	血漿中及び白血球（単核球、多核球）内コルヒチン濃度測定.....	98
7.4	薬理作用の検討（白血球機能評価）.....	99
7.4.1	白血球機能（マイクロチャネルフロ - アナライザーを用いての通過時の白血球の接着能、変形、通過時間）.....	99
7.4.2	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 99	
7.4.3	白血球炎症性シグナルのタンパク質発現解析.....	100
7.4.4	白血球アンジオテンシン II 産生能.....	101
7.4.5	採血量及び採血回数.....	102
8	有害事象の報告	103
8.1	予想される有害事象.....	103
8.2	有害事象.....	105
8.2.1	有害事象の定義.....	105
8.2.2	有害事象の収集期間.....	105
8.2.3	有害事象等の報告.....	105
8.3	重篤な有害事象.....	106
8.3.1	重篤な有害事象の定義.....	106
8.3.2	重篤な有害事象の収集及び報告.....	106
8.4	有害事象の評価.....	106
8.4.1	有害事象名の記載.....	106
8.4.2	有害事象の程度.....	107
8.4.3	有害事象の因果関係.....	107
8.4.4	有害事象の転帰.....	107
9	統計解析	108
9.1	被験者数の設定.....	108
9.2	解析対象集団.....	108
10	被験者への倫理的配慮	109
10.1	臨床試験の倫理的实施及びヘルシンキ宣言の遵守.....	109
10.2	治験審査委員会 / 倫理委員会（IRB / EC）.....	109

試験実施計画書番号： 版数 2.0 版（2015 年 3 月 26 日）

10.3	被験者の選定.....	109
10.4	被験者に対する説明と同意の取得.....	109
10.5	試験実施計画書の改訂、緊急時の逸脱又は変更.....	110
10.6	被験者のプライバシーの保護.....	110
10.7	被験者への謝礼について.....	111
10.8	健康被害発生時の対応.....	111
11	臨床試験の品質管理、データ収集、データマネジメント、品質保証の手順.....	111
11.1	データ収集.....	111
11.2	モニタリング.....	111
11.3	監査.....	112
11.4	試験関連記録.....	112
11.5	試験の終了の報告.....	112
11.6	記録類の保管、廃棄.....	112
12	試験情報の公開.....	112
12.1	臨床試験公開情報への登録.....	112
12.2	研究成果の公表.....	112
13	利益相反及び研究費.....	113
14	参考文献.....	114
15	Appendix.....	115

1 緒言

1.1 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¹⁾。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。

コルヒチンはチューブリン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²⁾。

これまでの観察研究³⁾や小規模の臨床試験⁴⁾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臨床試験を実施する十分な科学的根拠がある。

2 試験の目的及び評価項目

2.1 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、用量設定のためにバイオマーカーを用いた Phase II に相当する研究が必要である。

本研究では健康成人男子を対象に、コルヒチン 0.5mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの血漿中・白血球内コルヒチン濃度と薬理作用(白血球活性化抑制効果)を探索的に検討することを目的とする。

2.2 評価項目

2.2.1 主要評価項目

白血球機能(マイクロチャネルフロ - アナライザーを用いてのマイクロチャネル通過時の白血球の接着能、変形、通過時間)

2.2.2 副次評価項目

1. 血漿中及び白血球内(単核球及び多核球)コルヒチン(未変化体)濃度
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
3. 白血球炎症性シグナルのタンパク質発現解析
4. 白血球アンジオテンシン II 産生能
5. 血中および白血球内コルヒチン濃度と薬理作用(白血球活性化抑制作用)の関連

3 試験計画の概要

3.1 試験デザイン

本試験は、単施設、非盲検試験である。試験デザインの概要を図 3.1-1 に、各期のスケジュールの概要を表 3.1-1 に示す。

本試験ではスクリーニング検査を行い、被験者としての適格性が確認された被験者 8 名を対象とする。8 名の被験者は、試験期にコルヒチン 0.5mg を 1 日 1 回朝に 7 日間投与する。コルヒチン投与開始前、コルヒチン投与 7 日目の投与直後、2 時間後、24 時間後、26 時間後、48 時間後、50 時間後に血中及び白血球内コルヒチン濃度及び白血球機能の評価（接着能、マイクロチャネルの通過時間、血中のサイトカイン、ミエロペロキシダーゼ濃度など）、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、白血球炎症性シグナルのタンパク質発現解析、白血球アンジオテンシン II 産生能の測定を行う（表 3.1.1）。なお、投与 7 日目の投与終了時、24 時間後、48 時間後には脂肪乳剤（90mL/hr.、使用製剤：イントラリピッド®輸液 20%）及びヘパリン（0.3U/kg/min、使用製剤：ノボ・ヘパリン注®）を負荷投与（2 時間点滴静注）し、白血球を活性化、血管内皮細胞の障害を惹起したのちの白血球機能、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、白血球炎症性シグナルのタンパク質発現解析を実施する。

試験薬の最終投与終了後の約 2 週間後に事後検査を実施し、最終的な安全性の確認を行う。また、妊娠する可能性のある女性パートナーを持つ避妊手術を受けていない被験者は、試験薬開始時から試験薬最終投与 90 日後まで適切な避妊を行う。

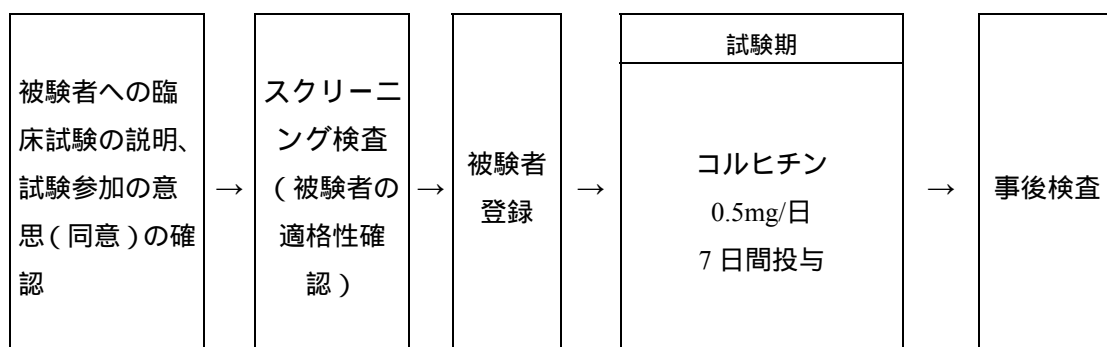


図 3.1-1 試験デザインの概要

試験実施計画書番号： 版数 2.0 版（2015 年 3 月 26 日）

活性化させ、血中遊離脂肪酸の上昇を図ることができる。遊離脂肪酸は糖尿病やインスリン抵抗性で上昇しており、これらは冠動脈疾患に合併することが多く、臨床的な意義も大きい。

コルヒチンは、非臨床試験及びコルヒチンを長期間使用した患者などで生殖機能に対する影響が報告されている^{7)~12)}。本臨床試験で計画するコルヒチンの用法・用量では健康成人の精巣に影響を及ぼす可能性は少ないと考えられるが、完全に否定することはできないことから妊娠する可能性のある女性パートナーを持つ避妊手術を受けていない男性の場合、試験薬服用開始時から試験薬最終投与 90 日間まで適切な避妊をすることとした。

3.2.2 コルヒチンの用量設定の根拠

痛風発作の予防で用いる用量は 1 日 0.5mg-1.0mg である。コルヒチンはこれまで痛風の予防に 200 年にわたって用いられ、安全性はほぼ確立している。オーストラリアの臨床試験で 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⁴⁾ことから、本試験のコルヒチン投与量は 0.5mg とした。

4 被験者の選定

本試験では、以下の選択基準を満たし、除外基準に抵触しない日本人健康成人男性を対象とする。

4.1 選択基準

下記条件を満たす健康成人で試験担当医師が適格と判断した者を被験者とする。

- 1) 本試験への参加を志願する文書同意能力のある者
- 2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 40 歳未満の男性
- 3) 体重が 50kg 以上 100kg 未満で且つ、BMI が 18kg/m^2 以上 27kg/m^2 未満の者
- 4) 診察、理学検査及び臨床検査等から試験担当医師が健康上問題ないと判断した者
- 5) 妊娠する可能性のある女性パートナーを持つ避妊手術を受けていない男性*の場合、試験薬服用開始時から試験薬最終投与 90 日間まで適切な避妊の実施に同意する方

*：避妊手術を受けた男性とは、精管切除後、少なくとも 1 年間経過し、かつ射精時に精子がないことを証明する書類がある男性とする。

【設定根拠】

- 1) 本試験の倫理性を保障するために設定した。
- 2、3) 年齢は倫理性を保障するために、未成人である 20 歳未満を除いた。年齢の上限は血圧、血糖、脂質の上昇等動脈硬化の発生、進展の影響を省くために設定した。体重の設定は臨床薬理試験 / 臨床第 I 相試験における被験者選択の標準的な条件として設定した。
- 4) 被験者の安全性を考慮し、設定した。
- 5) コルヒチンは、非臨床試験及びコルヒチンを長期間使用した患者などで生殖機能に対する影響が報告されており、健康成人の精巣に影響を及ぼす可能性が否定できないことが

ら設定した。

4.2 除外基準

下記の条件に抵触する被験者は除外する。特に記載のない限り、以下の記載はスクリーニング時点での基準を示す。

- 1) コルヒチン、ヘパリン、脂肪乳剤に対し過敏症の既往歴のある者
- 2) コルヒチン製剤、ヘパリン製剤、脂肪乳剤製剤で禁忌にされている疾患等を有する者
- 3) 治療を必要とする腎疾患又は肝疾患を有する者
- 4) コルヒチン、ヘパリン、脂肪乳剤の作用機序から投与が望ましくないと試験担当医師が判断した疾患等を有する者
- 5) 医薬品、またはセントジョーンズワートを含む健康食品を試験薬の投与前 7 日間以内に服用した者で、試験担当医師が本試験の対象として不適当と判断した者
- 6) グレープフルーツを含む飲食物を試験薬の投与前 7 日間以内に摂取した者
- 7) 過去 3 ヶ月以内に他の治験及び臨床試験に参加した者
- 8) 過去 1 ヶ月以内に 200 mL 以上、過去 3 ヶ月以内に 400 mL 以上の献血をした者
- 9) 梅毒血清反応、HIV 抗原・抗体、HBs 抗原、HCV 抗体が陽性である者
- 10) 薬物乱用者又は尿中薬物検査において陽性反応が認められた者、アルコール依存が疑われる者
- 11) その他、試験担当医師が本試験の対象として不適当と判断した者

【設定根拠】

- 1)~4) 被験者の安全性を考慮し、設定した。
- 5)~7) コルヒチンの薬物動態への影響を考慮して、設定した。
- 8) 「採血および供血あっせん業取締り法施行規則」(平成 11 年 2 月 22 日)を参考として設定した。
- 9) 試験関係者の安全性を確保するために被験者として適切でないと考えられるため、設定した。
- 10) 試験の遂行に支障を来たす可能性があるため、設定した。
- 11) 試験担当者が前述以外の全般的要因を勘案し、被験者の安全性確保を配慮して本試験の参加の可否を判断できる余地を残すため設定した。

5 試験薬の使用、併用療法・飲食物・喫煙等の制限

5.1 試験で用いる薬剤と使用方法

5.1.1 被験薬 (コルヒチン)

コルヒチン

一般名	和名：コルヒチン 洋名：Colchicine
-----	---------------------------

試験実施計画書番号： 版数 2.0 版（2015 年 3 月 26 日）

商品名	コルヒチン錠 0.5mg 「タカタ」
規格・含量	1 錠中コルヒチン 0.5mg
剤型	素錠
貯法・保存条件	遮光・室温保存（光によって変化する。）
製剤の規制区分	劇薬、処方せん医薬品
製造販売元	高田製薬株式会社

（使用方法）

試験期（Day1～Day7）にコルヒチン錠 0.5mg 「タカタ」を、1 日 1 回 1 錠、7 日間 朝に水約 150mL とともに服用する。

5.1.2 各種検査の評価のために使用する薬剤

1) 脂肪乳剤

一般名	和名：精製大豆油 洋名：Soybean Oil
商品名	イントラリピッド [®] 輸液 20%（フレゼニウス カービ ジャパン株式会社）
剤型	乳懸性注射薬
貯法・保存条件	室温保存（凍結を避けて暗所に保存）
製剤の規制区分	処方せん医薬品

（使用方法）

試験期 Day1（試験薬投与前）、Day7 試験薬投与直後、Day8（24 時間後）、Day9（48 時間後）に脂肪乳剤（イントラリピッド[®]輸液 20%）を 90mL/時間で 2 時間点滴静注する。

2) ヘパリン

一般名	和名：ヘパリンナトリウム（JAN） 洋名：Heparin Sodium（JAN）、heparin sodium（INN）
商品名	ノボ・ヘパリン注（持田製薬株式会社）
剤型	水性注射剤
貯法・保存条件	遮光、室温保存
製剤の規制区分	生物由来製品、処方せん医薬品

（使用方法）

試験期 Day1（試験薬投与前）、Day7 試験薬投与直後、Day8（24 時間後）、Day9（48 時間後）にヘパリン（ノボ・ヘパリン注）を 0.3U/mL/kg で 2 時間点滴静注する。

5.2 併用療法、飲食物・喫煙等

5.2.1 併用禁止薬・併用禁止療法

安全性、薬物動態への影響を考慮し、試験薬投与 7 日間前から事後検査を終了するまでは市販薬、処方薬、漢方、全身作用のある貼付薬などの薬物の使用を禁止する。但し、試験担当医師が必要かつ薬物動態及び中枢作用への影響がないと認めた場合は薬剤の使用を可能とする。薬剤を使用した場合には、他剤使用の履歴を記録する。

【設定根拠】

コルヒチンは主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。試験薬とその他の薬物との併用により試験薬の薬物動態、薬利作用への影響が否定されないために設定した。

5.2.2 飲食物・喫煙

白血球機能の評価を実施する 10 時間前から水、麦茶を除く飲食物の摂取は禁止とする。その他の飲食物の規定について、以下に示す。

- (1) グレープフルーツを含む飲食物（グレープフルーツジュースの含有成分である 6',7'-ジヒドロキシベルガモチン、フラノクマリン、バイオフラボノイドを含む）、セイヨウオトギリソウ含有食品
入院の 7 日間前から試験期終了（退院）まで禁止する。
- (2) アルコール含有飲料、カフェイン含有飲料（お茶類、コーヒー等）
入院から試験期終了（退院）まで禁止する。
- (3) タバコ（喫煙）
入院から試験期終了（退院）まで禁止する。

【設定根拠】

試験薬の薬物動態、薬理作用への影響が否定できないために設定した。

5.2.3 その他

1) 運動

血液検査への影響する可能性があるため、スクリーニング検査終了後から事後検査終了までの筋肉疲労、発汗を伴うような過度の運動を避けるものとする。

2) 生活

不規則な生活リズムが試験に影響する可能性があるため、入院 7 日間前から試験終了まで、規則正しい生活を送るものとし、概日リズムに影響する行動は避けるものとする。

3) 避妊

妊娠する可能性のある女性パートナーを持つ避妊手術を受けていない被験者は、試験薬開始時から試験薬最終投与 90 日後まで適切な避妊を行うよう被験者に指示をする。

試験実施計画書番号： 版数 2.0 版（2015 年 3 月 26 日）

試験薬投与開始から最終投与後 90 日以内に、被験者の女性パートナーが妊娠していることが判明した場合には、被験者のパートナーから承諾を得た上で試験担当医師または試験の相談窓口まで連絡をするよう指導する。被験者の女性パートナーの同意のもとに、出産まで追跡調査する。

6 試験の実施手順

6.1 試験のスケジュール

本試験の調査、観察及び検査などのスケジュールを表 6.1-1 に示した。調査・観察・検査及び評価は規定された時期に実施する。スクリーニング検査は、入院前 28 日以内に実施する。

試験実施計画書番号： 版数 2.0 版 (2015 年 3 月 26 日)

表 6.1-1 試験のスケジュール

	SCR	Day-1	Day1						Day2	Day3	Day4	Day5	Day6	Day7						Day8				Day9				事後									
		-	-	-	-	**:**	**:**	**:**	**:**	**:**	**:**	**:**	**:**	夕方	7:00	8:30	9:00	11:00	**:**	**:**	7:00	8:30	9:00	11:00	**:**	**:**	7:00		8:30	9:00	11:00	**:**					
試験薬最終投与()後経過時間																0hr	2hr																				
標準時刻(目安の時間)		夕方	7:00	8:30	9:00	11:00	**:**	**:**	**:**	**:**	**:**	**:**	**:**	夕方	7:00	8:30	9:00	11:00	**:**	**:**	7:00	8:30	9:00	11:00	**:**	**:**	7:00	8:30	9:00	11:00	**:**						
同意取得																																					
来院状況等	通院	入院							退院	自宅	自宅	自宅	自宅	自宅	入院																				退院	通院	
病院給食		夕食							昼食																												
試験薬投与																																					
アンケート																																					
身長																																					
体重																																					
診察																																					
12誘導心電図																																					
血圧・脈拍数・体温																																					
臨床検査	血液学的検査 ⁽¹⁾ (2mL/回)																																				
	血液生化学検査 ⁽²⁾ (6mL/回)																																				
	血糖検査 (2mL/回)																																				
	尿定性検査 (10mL/回)																																				
	免疫学的検査 (3mL/回)																																				
	尿中乱用薬物検査																																				
留意																																					
安静(30分)																																					
静脈注射 (ヘパリン投与下、脂肪乳剤投与) 血漿中コルヒチン濃度 (7mL/回)																																					
白血球内コルヒチン濃度 (20mL/回)																																					
白血球機能測定 (3mL/回)																																					
活性化した白血球から遊離されたリソソーム、ミエ ロペロキシダーゼ濃度 ⁽¹⁾ (5mL)																																					
白血球炎症性シグナルのタンパク質発現解析 (15mL/回)																																					
白血球アゾチオンシン 産生能測定 (15mL/回)																																					
有害事象の観察																																					

⁽¹⁾ 血漿中コルヒチン濃度測定用検体と同じものを使用

6.2 スクリーニング検査

本試験実施前に表 6.2-1 の検査・観察項目についてスクリーニング（人口統計学的データ等の調査）を実施する。

評価項目被験者の選択基準・除外基準に基づき、試験担当医師は被験者の適格性を総合的に判断する。

表 6.2-1 スクリーニング項目の一覧

項目		内容
背景情報 (人口統計学的データ等)		生年月日、性別、身長、体重、BMI、飲酒歴、喫煙歴、常用薬、現病歴、既往歴、家族歴、アレルギー体質の有無(薬物、食物等)、薬物依存、採血・献血歴、治験及び臨床試験参加歴等
診察		問診、視診、聴診、触診
バイタルサイン		座位血圧(収縮期血圧、拡張期血圧)、脈拍数、体温
心電図		安静時 12 誘導心電図
臨床検査	血液学的検査 (採血量 2mL/回)	赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数、白血球分画
	血液生化学検査 (採血量 6mL/回)	総ビリルビン、直接ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、 -GTP、ALP、LDH、CK、尿酸、尿素窒素(BUN)、 クレアチニン、総蛋白、アルブミン、総コレステロール、 トリグリセライド(中性脂肪)、Na、K、Cl
	血糖検査 (採血量 2mL/回)	グルコース
	尿検査 (採尿量 10mL/回)	蛋白、糖、潜血、ウロビリノーゲン、ケトン体
免疫学的検査 (採血量 3mL/回)		HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗原・抗体、梅毒血清反応(TPLA、RPR)
薬物スクリーニング検査 (採尿量 10mL/回)		フェンシクリジン類、ベンゾジアゼピン類、コカイン系麻薬、覚せい剤、大麻、モルヒネ系麻薬、バルビツール酸類、三環系抗うつ剤

6.3 試験終了時又は中止時

事後検査を最終来院とし、以下の検査・観察・評価項目を実施する。予定より早期に中止した場合は、事後検査と同様の検査・観察・評価項目を実施する。

- 有害事象調査
- 併用薬
- 診察
- 体重

試験実施計画書番号： 版数 2.0 版（2015 年 3 月 26 日）

- 体温
- バイタルサイン（座位血圧、脈拍数）
- 12 誘導心電図検査
- 臨床検査

試験薬を投与されたすべての被験者に対して、試験の終了状態を症例報告書に記載する。

6.4 試験終了基準

最終観察にて健康上問題ないことが確認された時点を試験の終了とする。

6.5 中止基準

- 1) 被験者より試験参加の同意の撤回があった場合
- 2) 被験者の都合により試験が中断された場合
- 3) 偶発的な事故が発生した場合
- 4) 有害事象が発現し、試験の継続が困難となった場合
- 5) 試験中の診察や検査の結果、試験担当医師が試験の継続が被験者にとって問題があると判断した場合
- 6) 試験開始後に被験者が試験の対象とはならないことが判明した場合
- 7) 本試験実施計画書から重大な逸脱があり評価不能と判断される場合
- 8) その他、試験責任医師または試験分担医師が試験の継続を困難と判断し中止が妥当と判断した場合

【設定根拠】

- 1) 同意取得時の説明事項である。
- 2) 同意取得時の説明事項であり、また適切な評価ができなくなる可能性があるため設定した。
- 3)、4)、5) 被験者の安全性を配慮して設定した。
- 6)、7)、8) データ取得対象として不適切症例となるため設定した。
- 8) 試験責任医師が前述以外の全般的要因を勘案し、被験者の安全確保を配慮して本試験の参加の可否を判断できる余地を残すため設定した。

7 調査・検査及び評価方法

7.1 脂肪乳剤 / ヘパリン静注による遊離脂肪酸負荷(白血球活性化)の方法

試験期1日目の試験薬投与前および7日目の試験薬投与直後、24時間後、48時間後（7日目投与後2時間後、26時間後、50時間後の白血球機能評価の検査実施前）に、脂肪乳剤

(90mL/hr, 使用製剤：イントラリピッド®輸液20%) 及びヘパリン (0.3U/kg/min, 使用製剤：ノボ・ヘパリン注®) を2時間、静脈内に投与する⁶⁾

7.2 安全性の評価方法

表 7.2-1 に示す安全性評価項目を表 6.1-1 「試験のスケジュール」に従って実施する。

表 7.2-1 安全性評価項目の一覧

項目	内容	
診察	問診、視診、聴診、触診	
バイタルサイン	座位血圧(収縮期血圧、拡張期血圧)、脈拍数、体温	
心電図	安静時 12 誘導心電図	
臨床検査	血液学的検査 (採血量 2mL/回)	赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数、白血球分画
	血液生化学検査 (採血量 6mL/回)	総ビリルビン、直接ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、ALP、LDH、CK、尿酸、尿素窒素 (BUN)、クレアチニン、総蛋白、アルブミン、総コレステロール、トリグリセライド(中性脂肪)、Na、K、Cl
	血糖検査 (採血量 2mL/回)	グルコース
	尿検査 (採尿量 10mL/回)	蛋白、糖、潜血、ウロビリノーゲン、ケトン体

7.3 コルヒチンの薬物動態の検討

7.3.1 血漿中及び白血球(単核球、多核球)内コルヒチン濃度測定

1) 検体の採取方法及び前処理

静脈血 27mL を 21G 翼状針にて採取し、そのうち 7mL を EDTA-2Na 管に入れ 5~6 回転倒混和した後、4 3000 rpm で 15 分間遠心分離する。分取した血漿は、1mL ずつ 1.5mL 遮光チューブに分注する。これを血漿中コルヒチン濃度測定用検体とし、測定まで-20 以下で凍結保存する。

残りの 20mL の血液は、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、4 本の Polymorphprep 5mL を入れた 15mL 遠沈管に 5mL ずつ静かに重層し、20 500 g で 30 分間遠心分離する。遠心後、単核球層と多核球層をパスツールピペットで採取し、それぞれを 50mL 遠沈管に集め、全量 30~40mL となるよう生理食塩水を加え 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を回収後、細胞ペレットを全量 0.2mL となるよう生理食塩水で懸濁し、遮光チューブに移す。細胞数を計測するため懸濁液の一部を使用した後、これを白血球中(単核球、多核球)コルヒチン濃度測定用検体とし、測定まで-20 以下で凍結保存す

試験実施計画書番号： 版数 2.0 版（2015 年 3 月 26 日）

る。

2) 検体の採取時期

試験期 1 日目の試験薬投与前、7 日目の試験薬投与直後、24 時間後、48 時間後に行う。

3) 測定方法

血中および白血球内コルヒチン濃度は、各検体からのコルヒチン抽出作業を琉球大学大学院臨床薬理学にて行った後、LC/MS-MS 法(LC :Agilent 1290 LC,MS:Agilent 6460 LC-MS, Agilent Technologies, Tokyo, Japan)にて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。

7.4 薬理作用の検討(白血球機能評価)

7.4.1 白血球機能(マイクロチャンネルフローアナライザーを用いたの通過時の白血球の接着能、変形、通過時間)

1) 検体の採取方法

あらかじめ 5mL シリンジ内にヘパリンナトリウム注射液(1000 単位/mL) 0.15mL 入れておき、そのシリンジで 21G 翼状針にて静脈より 3mL 採血する。この血液を血液流動性測定器 (BWA-MCFAN Ak-) にかける試料とする。

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

採血後 30 分以内にマイクロチャンネルフローアナライザー(BWA-MCFAN Ak-)を用いて全血通過時の白血球の接着、変形、通過時間により評価する。白血球通過時のイメージをコンピュータープログラムに取り込み、接着白血球のカウントを行う。

7.4.2 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 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 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。

7.4.3 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、20 500 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、20 500 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 μ L ずつ分注する。各チューブに冷やした 50% TCA を 100 μ L 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 μ L 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 μ L ずつ分注する。各チューブに冷やした 50% TCA を 100 μ L 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 μ L 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

試験実施計画書番号： 版数 2.0 版（2015 年 3 月 26 日）

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 NF κ B などのシグナルの下流分子群の発現や活性を調べる。

7.4.4 白血球アンジオテンシン II 産生能

1) 検体の採取方法及び前処理

15mL 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 3 本に 5mL ずつ静かに重層し、20 500 g で 30 分間遠心する。遠心後、単核球層と多核球層をパスツールピペットで採取し、それぞれを 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。細胞を回収後、細胞ペレットを全量 0.2mL となるよう生理食塩水で懸濁し、1.5mL チューブに移す。細胞数を計測するため懸濁液を一部使用した後、20 500g で 5 分間遠心し、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） 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）に行う。

7.4.5 採血量及び採血回数

スクリーニング検査から事後検査まで、被験者 1 名当たり計 12 回の採血を実施し、採血量は 375 mL となる。

表 7.4.5-1 採血回数及び採血量

	1回当たりの採血量	検査回数									採血量
		スクリーニング検査	試験期						事後検査	合計回数	
			Day-1	Day 1	Day6	Day7	Day8	Day9			
血液学的検査	2	1	1	-	1	-	-	-	1	4	8
血液生化学検査	6	1	1	-	1	-	-	-	1	4	24
血糖検査	2	1	1	-	1	-	-	-	1	4	8
免疫学的検査	3	1	-	-	-	-	-	-	-	1	3
血漿中コルヒチン濃度測定用	7	-	-	1	-	1	1	1	-	4	28
白血球内コルヒチン濃度測定用	20	-	-	1	-	1	1	1	-	4	80
白血球機能測定用	3	-	-	2	-	2	2	2	-	8	24
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用		-	-	1	-	1	1	1	-	4	-
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用 (Day 7 0hr)	5	-	-	1	-	1	1	1	-	4	20
白血球炎症性シグナルのタンパク質発現解析用	15	-	-	2	-	2	2	2	-	8	120
白血球アンジオテンシンII産生能測定用	15	-	-	2	-	2	-	-	-	4	60
											375

血漿中コルヒチン濃度測定用検体と同じものを使用

8 有害事象の報告

試験担当医師は、試験期間中にみとめられた有害事象について、その内容、重篤区分（重篤、非重篤）、重症度、発現・増悪の日時及び確認日、消失日時、処置、転帰及び転帰確認日を全て記録する。

8.1 予想される有害事象

コルヒチン錠 0.5mg 「タカタ」

(添付文書 2014 年 2 月改訂 (第 10 版) より抜粋)

(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。
- 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。
- 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。

(2) その他の副作用

発現部位等	(頻度不明)
過敏症 ^{注1)}	全身のそう痒，発疹，発熱
消化器 ^{注2)}	下痢，悪心・嘔吐，腹痛，腹部疝痛
腎臓 ^{注1)}	BUN 上昇，クレアチニン上昇，尿蛋白陽性， 血尿，乏尿
肝臓	肝機能異常 (AST (GOT) 上昇，ALT (GPT) 上昇， γ -GTP 上昇)，ALP 上昇
その他 ^{注1)}	脱力感， 脱毛

注1) 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。(太字)

注2) このような症状があらわれた場合には，減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。(太字)

(3) その他の注意

- 1) 父親が本剤を服用した場合、その配偶者より、ダウン症候群及びその他の先天異常児が出生する可能性があるとの報告がある。
- 2) ラットにおいて精巢毒性（精上皮細胞の脱落等）を引き起こすことが報告されている。

イントラリピッド®輸液 20%（静脈用脂肪乳剤）

（添付文書 2012 年 11 月改訂（第 4 版）より抜粋）

(1) 重大な副作用（頻度不明）

- 1) **静脈塞栓**：静脈塞栓があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **ショック，アナフィラキシー反応**：ショック，アナフィラキシー反応があらわれることがあるので、呼吸困難，チアノーゼ等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

発現部位等	頻度不明
血管・血液	静脈炎，血管痛，出血傾向
過敏症 ^{注1)}	発疹，そう痒感
肝臓 ^{注2)}	肝機能障害
循環器	血圧降下，頻脈，頻呼吸
呼吸器 ^{注1)}	呼吸困難
消化器	嘔気・嘔吐，下痢，口渇
その他	発熱，悪寒，顔面潮紅，顔面浮腫，異臭感，胸部圧迫感

注 1) 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。

注 2) このような場合には、減量等適切な処置を行うこと。

ノボ・ヘパリン注（日本薬局方 ヘパリンナトリウム注射液）

（添付文書 2013 年 1 月改訂（第 11 版）より抜粋）

(1) 重大な副作用（頻度不明）

- 1) **ショック，アナフィラキシー様症状**：ショック，アナフィラキシー様症状が起こることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下，意識低下，呼吸困難，チアノーゼ，蕁麻疹等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **出血**：脳出血，消化管出血，肺出血，硬膜外血腫，後腹膜血腫，腹腔内出血，術後出血，刺入部出血等重篤な出血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本剤を減量又は中止し、適切な処置を行うこと。なお、血液凝固能が著しく低下し、抗凝血作用を急速に中和する必要がある場合には、プロタミン硫酸塩を投与する。
- 3) **血小板減少，HIT 等に伴う血小板減少・血栓症**：本剤投与後に著明な血小板減少があらわれることがある。ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）の場合は、著明な血小板減少と脳梗塞，肺塞栓症，深部静脈血栓症等の血栓症やシャント閉塞，回路内閉塞等を伴う。本剤投与後は血小板数を測定し、血小板数の著明な減少や血栓症を疑わせる異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

発現部位等	頻度不明
過敏症	そう痒感，蕁麻疹，悪寒，発熱，鼻炎，気管支喘息，流涙等 ^{注)}
皮膚	脱毛，白斑，出血性壊死等
肝臓	A S T (G O T) ・ A L T (G P T) の上昇等
長期投与	骨粗鬆症，低アルドステロン症
投与部位	局所の疼痛性血腫（皮下又は筋肉内注射時）

注) 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。

8.2 有害事象

8.2.1 有害事象の定義

有害事象とは、医薬品（被験薬、対照薬を含む）が投与された患者又は被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごと。必ずしも当該医薬品（試験薬を含む）の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。

つまり有害事象とは、医薬品（被験薬、対照薬を含む）が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は病気のことであり、当該医薬品（被験薬、対照薬を含む）との因果関係の有無は問わない。

8.2.2 有害事象の収集期間

有害事象の収集は、被験者への試験薬投与開始時より開始し、事後検査まで継続して行う。

8.2.3 有害事象等の報告

試験担当医師は、被験者の自覚症状の発現の有無を確認する。「前回の診察以降どうでしたか」等の質問を行い、発現した有害事象等を被験者から聴取する。

試験担当医師は、試験薬との関連性にかかわらず、症状が消失するまで、臨床的に問題がある検査値の異常が前値に回復するまで、そうでない場合（永続的・不可逆的な有害事象等）は観察された変化について十分な説明がつくまで、有害事象等が発現したすべての被験者を追跡調査し、すべての有害事象等を症例報告書に記載する。有害事象等の名称、発現日時、消失日時、頻度、程度、試験薬との因果関係（関連なし、関連あり）、試験薬に関する処置、転帰及び治験の手順との因果関係（さらに因果関係が有の場合には原因と考えられる手順）について記載する。また、試験薬との因果関係が「関連なし」と判定された有害事象については、因果関係を否定した理由、あるいは転帰が不明の場合には、その理由を症例報告書のコメント欄に記載する。

有害事象の追跡期間は、有害事象等が回復するまで、あるいは試験担当医師がこれ以上の追跡は不要と判断するまでの期間とする。

8.3 重篤な有害事象

8.3.1 重篤な有害事象の定義

重篤な有害事象とは、医薬品が投与された（投与量にかかわらず）際に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとのうち、以下のものをいう。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの*
- 入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 永続的又は顕著な障害もしくは機能不全に陥るもの
- 先天異常をきたすもの
- その他の医学的に重大な状態 即座に生命を脅かしたり死や入院には至らなくとも、被験者を危険にさらしたり、上記 1～5 のような結果に至らぬように処置や治療を必要とするような重大な医学的事象。

*「生命を脅かす」とは、その事象が起こった際に被験者が死の危険にさらされていたという意味であり、その事象がもっと重症なものであったなら死に至っていたかもしれないという仮定的な意味ではない。

8.3.2 重篤な有害事象の収集及び報告

試験薬との因果関係の有無にかかわらず、重篤な有害事象が発現した場合は、試験担当医師は、安全確保を第一優先に迅速かつ適切な処置を講じた後、当該医療機関により定められた手順に従い、速やかに当該医療機関の長に報告する。

8.4 有害事象の評価

8.4.1 有害事象名の記載

(1) 診断名と徴候・症状

有害事象は診断名で記載する。随伴する徴候（臨床検査値の異常、心電図の異常所見を含む）及び症状は有害事象等としない。診断名がつかない有害事象等の場合は、徴候や症状を有害事象とする。

(2) 臨床検査値及び心電図所見

臨床検査値異常や心電図所見については、推移より臨床的に問題があると試験責任医師又は試験分担医師が判断した場合、有害事象とする（すなわち、何らかの処置又は診療行為を必要とする場合、又は、試験責任医師又は試験分担医師が、被験者の正常な生理的変動値域を超えた変化であると判断した場合）。ただし、臨床検査値異常や心電図所見が、有害事象としての診断名がつく疾患に随伴する場合（例：肝機能障害による総ビリルビン値上昇等）は、その診断名を有害事象等とする。

(3) 既存症状（同意取得前から存在する疾患、症状）

同意取得前から存在する疾患、症状については現病歴とし、有害事象としない。ただし、

試験実施計画書番号： 版数 2.0 版（2015 年 3 月 26 日）

現病歴が悪化した場合は、その悪化を有害事象等とし、治験責任医師又は治験分担医師はその有害事象等が現病歴の悪化であることを症例報告書に記載する（例：「～の悪化」等）。

8.4.2 有害事象の程度

有害事象の程度は次のとおり分類・定義する。

程度	内容
軽度	一過性で容易に耐えられるもの
中等度	通常の活動に支障をきたす程度のもの
高度	通常の活動を不可能にする程度のもの

8.4.3 有害事象の因果関係

有害事象の試験薬との因果関係については次のように分類・定義する。

因果関係	内容
関連あり（Yes）	当該被験薬、対照薬が関与したと疑われる場合 時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過を含む）がある。又は、現病歴、併用薬、併用処置等の他要因も推定されるが、当該被験薬、対照薬による可能性も考えられる有害事象
関連なし（No）	当該被験薬、対照薬の関与が考えにくい場合 当該被験薬、対照薬との時間的に明白な相関関係がない。又は、現病歴、併用薬、併用処置等の他要因によると十分に考えられる有害事象

8.4.4 有害事象の転帰

有害事象等の転帰については次のように分類する。

転帰	内容
回復	・症状、所見の消失あるいは回復 ・検査値の正常化あるいは前値への回復
軽快	・程度が1段階以上軽減 ・症状、所見がほぼ消失 ・検査値の改善が認められたが、正常化あるいは前値に回復していない ・死亡例で、当該有害事象が直接の死因でない場合で、当該有害事象が軽快のまま死亡（この場合は死亡日の記載は不要）

未回復	<ul style="list-style-type: none"> ・ 症状、所見や検査値に変化がない ・ 観察できた期間の最後の日の症状、所見や検査値が発現時の程度より悪化 ・ 不可逆性の先天異常 ・ 死亡例で、当該有害事象が直接の死因でない場合で、当該有害事象が未回復のまま死亡（この場合は死亡日の記載は不要） 回復したが後遺症あり ・ 日常生活に支障をきたす程度の機能不全が起きた
死亡	<ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡と当該有害事象との間に直接の関連性が認められた 「直接の関連性が認められた」とは、当該有害事象が死亡の原因になった、又は当該有害事象等が明らかに死亡に寄与したことをさす ・ 同一症例でみられた直接の死因ではないと判定（判断、推定）される有害事象の転帰については、死亡としない ・ 転帰が、死亡の場合は、死亡日を記載する
不明	<ul style="list-style-type: none"> ・ 発現日以降の経過が、転院、転居等により臨床試験実施計画書に記載されている追跡が不可能となった

9 統計解析

本試験では中間解析並びにデータモニタリング委員会は計画しない。統計解析方法の詳細は別途、定める解析計画書に示す。

9.1 被験者数の設定

8 例

【設定根拠】

試験薬の薬物動態及び薬理作用を評価をするために、8 例が必要であると判断した。なお、本試験は探索的試験であるため統計的根拠による例数設定はしていない。

9.2 解析対象集団

- ・ 人口統計学的データ：試験薬剤の投与を受けた全ての被験者を解析対象とする。
- ・ 薬物動態：試験薬を 1 回以上投与された被験者（試験薬投与例）で、薬物動態が 1 回以上評価された被験者を薬物動態の評価対象とする。
- ・ 薬理作用：試験薬を 1 回以上投与された被験者（試験薬投与例）で、薬力学が 1 回以上評価された被験者を薬力学の評価対象とする。

10 被験者への倫理的配慮

10.1 臨床試験の倫理的実施及びヘルシンキ宣言の遵守

本試験は、「ヘルシンキ宣言(2013年 フォルタレザ改訂)」に基づく倫理的原則及び「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針(2014年 12月 22日 文部科学省、厚生労働省)」(以下関連通知)に従い、GCP 省令に準拠して実施する。

10.2 治験審査委員会 / 倫理委員会(IRB / EC)

本試験実施に先立ち、北里大学病院長は北里大学相模原治験審査委員会または北里大学医学部・病院倫理委員会(以下 IRB / EC)から試験実施に対する文書による承認を得る。IRB / EC の承認内容の変更、継続審査等が必要な場合、審査の結果を文書で得る。

IRB / EC は試験実施計画書、説明文書・同意文書、必要に応じ被験者募集に関する資料等を審査する。

10.3 被験者の選定

試験担当医師は被験者の選択・除外基準に基づき、本試験を実施する個々の被験者の選定にあたり、人権保護の観点から、試験の目的に応じ、被験者の健康状態、症状、年齢、性別、同意能力を考慮し、本試験に参加を求める事の適否について慎重に検討する。また、合併症(精神病、重度の痴呆等)の理由により同意の能力を欠くものは、本試験の被験者とならないものとする。なお、本学学生が被験者に含まれる場合は社会的弱者として、特に同意取得時に配慮する。

10.4 被験者に対する説明と同意の取得

試験責任医師は説明文書・同意文書を作成し、IRB/EC に提出する。説明文書・同意文書には GCP 省令及び関連通知で要求されている項目を含め、IRB/EC の承認を受ける。

試験責任医師又は試験分担医師は、被験者となるべき者に対して、試験への参加にあたり試験について十分に説明し、承認された説明文書を読む機会を与え、質問するための十分な時間と機会を与える。すべての質問に回答し、被験者となるべき者が試験への参加について十分に理解したと試験責任医師又は試験分担医師が確認できた時点で、被験者となるべき者から試験参加への文書による同意を得る。試験参加への同意には、本試験に関するモニタリング、監査、IRB/EC による調査の際に被験者の医療記録が直接閲覧されることへの同意も含むことを説明する。また、試験期間中のすべての来院や検査への参加を求めていることを明確に説明する。被験者が試験薬の投与を中止した場合でも、最終の来院又は検査までの試験参加を求めることがあることを説明する。同意取得後、試験責任医師又は試験分担医師は同意文書の原本を保管し、その写しを被験者に渡し、同意取得日を症例報告書に記録する。

試験実施計画書番号： 版数 2.0 版（2015 年 3 月 26 日）

被験者となるべき者が他の医師の治療を受けている場合には、試験責任医師又は試験分担医師は、被験者となるべき者の同意を得た上で、試験への参加を当該医師に通知する。

試験実施計画書の変更により被験者の試験参加スケジュールの範囲や内容を変更する場合や、試験参加の継続への被験者の意思に影響を与える可能性のある重要な情報が得られた場合には、当該情報を速やかに被験者に伝え、試験参加の継続について被験者の意思を確認しこれを文書に記録する。また説明文書・同意文書を改訂し IRB/EC での審査・承認を受ける。既に組み入れた被験者がこの改訂による影響を受ける場合、改訂した同意文書・説明文書を用いて再同意を得る。試験実施計画書の変更が承認された後に被験者を新たに組み入れる場合は、改訂した同意文書・説明文書を用いて試験参加の同意を得る。

10.5 試験実施計画書の改訂、緊急時の逸脱又は変更

試験実施計画書を変更・改訂する場合には、試験責任医師は IRB/EC の文書による承認を得る。試験責任医師は、被験者の緊急の危険を回避するために必要な場合を除き、IRB/EC の文書での承認を得ることなく試験の実施又は試験実施計画書の変更をしてはならない。緊急時の逸脱又は変更は、それらが被験者の緊急の危険を回避するために必要な場合のみ、IRB/EC の承認を得ることなく行ってもよい。緊急時の逸脱又は変更は、直ちに北里大学病院院長及び北里大病院長を経由して IRB/EC に報告する。この場合、試験責任医師は逸脱又は変更の内容及び理由、並びに試験実施計画書の改訂が適切な場合はその案を、可能な限り早急に北里大学病院院長並びに北里大学病院院長を経由して IRB/EC に提出してその承認を得ると共に、北里大学病院院長の了承を文書により得る。

試験責任医師又は試験分担医師は、試験実施計画書から逸脱した行為をすべて記録する。試験責任医師は、逸脱した行為のうち被験者の緊急の危険を回避するためその他医療上やむを得ない理由により試験実施計画書から逸脱したものについては、その理由を記載した文書を作成し、直ちに北里大病院長に提出し、その写しを保存する。

10.6 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。

試験実施計画書番号： 版数 2.0 版（2015 年 3 月 26 日）

10.7 被験者への謝礼について

本試験に参加した被験者には実施医療機関が定める算定方法により謝金が支払われる。

10.8 健康被害発生時の対応

本試験の実施により被験者に健康被害が発生した場合には、試験担当医師は、十分な治療その他の適切な措置を行うと同時にその原因の究明に努める。また、発生した有害事象の治療は、原則として通常の保険診療にて行うものとする。

本試験の実施にともない、補償が必要となる健康被害が生じた場合に備え、試験担当医師等はあらかじめ賠償保険に加入するものとする。

11 臨床試験の品質管理、データ収集、データマネジメント、品質保証の手順

11.1 データ収集

試験責任医師又は試験分担医師は、試験薬を投与した被験者の症例報告書を速やかに作成し、内容を確認して署名又は記名押印する。試験責任医師は、試験分担医師が症例報告書に記録した内容を点検し、問題がないことを確認した上で署名又は記名押印する。

以下の条件が満たされている場合には、研究協力者が症例報告書の作成に関与してもよい。

- 1) 研究協力者の作成する範囲が原資料からのデータ転記のみであること。
- 2) 研究協力者が行う又は行った転記箇所が明確で、研究協力者が転記した内容を試験責任医師が点検・確認したことが症例報告書に明記されていること。

試験責任医師は作成した症例報告書を保存する。

なお、症例報告書に記録されている事項のうち、下記に示す項目については症例報告書の記録を原資料とする。

- 1) 併用薬剤の併用理由
- 2) 12 誘導心電図検査の判定
- 3) 有害事象の重症度及び重篤性の分類
- 4) 有害事象と試験薬との因果関係の判定
- 5) 有害事象の転帰

11.2 モニタリング

本試験では、試験のすべての段階で訪問や電話などによるモニタリングを実施し、本試験が試験実施計画書、GCP 省令に準拠し、関連通知を遵守して実施されていることを確認する。直接閲覧では、それぞれの被験者の原資料と症例報告書に記載されている内容の完

試験実施計画書番号： 版数 2.0 版（2015 年 3 月 26 日）

全性、正確性及び一貫性を確認する。

11.3 監査

本試験では本試験で規定した監査担当者により必要に応じて実施医療機関および検査担当機関などで監査を行う。監査の際には、試験責任医師は求めに応じ被験者のすべての治療関連記録を直接閲覧に供しなければならない。

11.4 試験関連記録

試験関連記録とは、原資料、症例報告書及びその他のあらゆる試験管理文書を指す。原資料とは試験実施計画書に従って収集された医療情報、検査結果を含んだ記録で、手書き又はコンピュータからのアウトプットを指す。

11.5 試験の終了の報告

試験責任医師は、試験終了後、医療機関の長に試験の終了報告書を提出する。

11.6 記録類の保管、廃棄

研究者らは、研究の終了後 5 年間を経過した日または本試験の結果の最終の公表から 3 年を経過した日のいずれか遅い日までの期間、研究に関連する全ての情報を適切に保管する。

上記の保管期間後は、北里大学病院臨床試験センターで保管すべき資料を除き研究に関連する情報は機密文書として処分する。電子ファイルに関しても同様に廃棄する。廃棄の際は、個人情報の取り扱いに注意し、匿名化される廃棄方法をとる。

12 試験情報の公開

12.1 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。

12.2 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特定できない形で、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。

13 利益相反及び研究費

試験実施者（研究者）は、北里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、北里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。

14 参考文献

- 1) 植田真一郎 他, ハイリスク糖尿病患者における糖尿病薬、血糖管理と大血管障害発症に関する Comparative Effectiveness Research. 厚生労働省科研費 H24 循環器等 (生習) 一般 013
- 2) Takuma M, Michihiro T, Tatsuya K, Hanna L, Jian Z, Tatsuya S, et al. Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol.* 2013; 14(5): 454-460.
- 3) Daria B. Crittenden, R. Aaron Lehmann, Laura Schneck, Robert T. Keenan, Binita Shah, et al. Colchicine Use Is Associated with Decreased Prevalence of Myocardial Infarction in Patients with Gout. *J Rheumatol.* 2012;39:1458-1464.
- 4) Stefan M. Nidorf, John W. Eikelboom, Charley A. Budgeon, Peter L. Thompson. Low-Dose Colchicine for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:404-10.
- 5) Oliver N. Chappey, Elisabeth Niel, Jean-Luc Wautier, Patrick Pharm Hung, Michel Devichian, Daniel Cattan, et al. Colchicine disposition in human leukocytes after single and multiple oral administration. *Clin Pharmacol Ther.* 1993;54:360-367.
- 6) Yoko A, Takanori Y, Saiko W, Tatsuya T, Satomi A, Ken Y, et al. Free Fatty Acid Causes Leukocyte Activation and Resultant Endothelial Dysfunction Through Enhanced Angiotensin II Production in Mononuclear and Polymorphonuclear Cells. *Hypertension.* 2010;56:136-142
- 7) Russell LD. et al.: Effect of microtubule disrupting agents, colchicines and vinblastine, on seminiferous tubule structure in the rat. *Tissue Cell.* , 13(2):349-67, 1981.
- 8) Elizabeth KA. et al. : Colchicine disrupts the cytoskeleton of rat testis semiferous epithelium in a stage-dependent manner. , *Biology of reproduction* 48:143-153, 1993.
- 9) Correa LM . et al.: Microtubules of the mouse testis exhibit differential sensitivity to the microtubule disruptors Carbendazim and colchicine. *Toxicol Sci.* Sep;69(1):175-82. 2002.
- 10) 吉田篤他 : ベーチェット病患者のコレヒチン治療と出産, *眼科*, 27(11) : 1359,1985.
- 11) Peter K, et al.: The Effect of Colchicine Treatment on Spermatozoa: A Cytogenetic Approach, *J Assist Reprod Genet.*,; 16(9): 504-507, 1999.
- 12) Sarica K1, et al.:Urological evaluation of Behçet patients and the effect of colchicine on fertility. *Eur Urol.*;27(1):39-42, 1995
- 13)

15 Appendix

Appendix 1：試験実施体制

研究統括者 (Drug Repositioning of Colchicine project. DRC project)

植田 真一郎

琉球大学大学院医学研究科 臨床薬理学 教授 / 琉球大学医学部附属病院臨床研究支援センター長

〒903-0215 沖縄県西原町字上原 207 番地

TEL : 098-895-1195

e-mail アドレス : blessyou@med.u-ryukyu.ac.jp

試験実施医療機関

北里大学病院 臨床試験センター

〒252-0375 神奈川県相模原市南区北里 1-15-1

TEL : 042-778-8111 (代表)

臨床試験実施責任者

熊谷 雄治

北里大学病院 臨床試験センター長 / 北里大学医学部 臨床研究センター 教授

〒252-0375 神奈川県相模原市南区北里 1-15-1

TEL : 042-778-8111 (代表)

e-mail アドレス : kuma-guy@za2.so-net.ne.jp

<主な役割>

- 1) 本臨床試験に関連する医療上のすべての判断に責任を負う。
- 2) 臨床試験実施計画書を遵守し、臨床試験を実施する。
- 3) 「ヘルシンキ宣言 (2013 年 フォルタレザ改訂)」に基づく倫理的原則及び「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針 (2014 年 12 月 22 日 文部科学省、厚生労働省)」 (以下関連通知) に従い、GCP 省令に準拠して臨床試験を実施する。

薬物動態測定機関及び担当者

上原 仁

琉球大学医学部附属病院 薬剤部

〒903-0215 沖縄県西原町字上原 207 番地

TEL : 098-895-1350

FAX : 098-895-1487

松下 (武藤) 明子

琉球大学大学院医学研究科 臨床薬理学

〒903-0215 沖縄県西原町字上原 207 番地

TEL : 098-895-1195

<主な役割>

試験実施計画書番号： 版数 2.0 版 (2015 年 3 月 26 日)

薬物濃度を測定し、結果報告書を作成する。

タンパク質解析施設及び担当者

松下 (武藤) 明子
琉球大学大学院医学研究科 臨床薬理学
〒903-0215 沖縄県西原町字上原 207 番地
TEL : 098-895-1195
<主な役割>
タンパク質解析をし、結果報告書を作成する。

白血球アンジオテンシン 産生能測定施設及び担当者

<測定施設>
福岡大学医学部 心臓・血管内科学
〒814-0180
福岡県福岡市城南区七隈七丁目 45-1
TEL : 092-801-1011 (代表)
FAX : 092-862-8200
<測定者>
浦田 秀則
福岡大学筑紫病院 循環器内科
〒818-8502 福岡県筑紫野市俗明院一丁目 1-1
TEL : 092-921-1011 (代表)
FAX : 092-928-0856
<主な役割>
白血球アンジオテンシン 産生能を測定し、結果報告書を作成する。

データマネジメント部門

北里大学病院 臨床試験センター 試験データ管理室
〒252-0375 神奈川県相模原市南区北里 1-15-1
TEL : 042-778-7757

モニタリング部門及び担当者

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
〒903-0215 沖縄県西原町字上原 207 番地
TEL : 098-895-1351
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
〒903-0215 沖縄県西原町字上原 207 番地
TEL : 098-895-1195

試験実施計画書番号： 版数 2.0 版（2015 年 3 月 26 日）

監査部門

琉球大学医学部附属病院 臨床研究支援センター
〒903-0215 沖縄県西原町字上原 207 番地
TEL : 098-895-1351

個人情報管理者

坂本 泰理
北里大学医学部 臨床研究センター
住所：〒252-0375 神奈川県相模原市南区北里 1-15-1
連絡先電話番号： 042-777-6308

試験実施計画書番号： 版数 2.0 版 (2015 年 3 月 26 日)

被験者募集

ポスター（学内あるいは地域で許可を得られた場所に掲示）、コミュニティ誌等のアルバイト募集欄の広告、近隣地域新聞折り込み求人広告、近隣地域アルバイト情報 web サイトの広告、ボランティア紹介会社（株式会社 クリニカル・トライアル、特定非営利活動法人 ニューイング、株式会社 パシフィック グローブのいずれか）を通じて被験者の募集を行う。

株式会社 クリニカル・トライアル

〒171-0022 東京都豊島区南池袋 1-25-1 アソルティ南池袋 2F

特定非営利活動法人ニューイング

〒192-0081 東京都八王子市横山町 2 5 - 1 5

株式会社 パシフィック グローブ

〒141-0031 東京都品川区西五反田 7-22-17 TOC ビル 4 階

説明文書・同意文書

試験課題名：

コルヒチン 0.5mg 1日1回7日間反復投与時の健康成人男子
における血漿中・白血球内コルヒチン濃度、白血球活性化抑制
効果の探索的検討

(試験識別番号：DRC-KUH-01)

16 はじめに

この説明文書は、「コルヒチン 0.5mg 1日1回7日間反復投与時の健康成人男子における血漿中・白血球内コルヒチン濃度、白血球活性化抑制効果の探索的検討（試験識別番号：DRC-KUH-01）」についての内容を説明したものです。

この説明文書を最後まで読まれ、説明を受けられた後、この臨床試験へ参加されるかどうかご検討をお願いします。

この臨床試験への参加に同意される場合は、添付の同意文書に署名してください。説明文書のわからない言葉や表現、この臨床試験について疑問点などがあれば、どんなことでも遠慮せずに担当医師に質問してください。

臨床試験について（この臨床試験の目的が研究であること）

この臨床試験は健康成人男子の方を対象としたもので、研究を目的としたものです。この臨床試験に参加することによる健康上の利益はありません。

なお、この臨床試験は、あなたの人権および安全性を確保するために定められた「ヘルシンキ宣言」ならびに「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」に従い、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」を準拠し実施されます。

この臨床試験の適否等について調査審議を行う治験審査委員会

（北里大学相模原治験審査委員会）について

臨床試験を行うにあたっては、臨床試験を行うことの適否について「治験審査委員会」または「倫理委員会」が、倫理的、科学的小および医学的・薬学的観点から調査や審査を行います。臨床試験に用いる薬剤等について新しい情報がわかった場合などにもこの臨床試験を続けるかどうか調査や審査を行います。これらの調査や審査の結果は、北里大学病院長に報告されます。治験審査委員会または倫理委員会の承認と北里大学病院長の許可を得てからでなければ臨床試験は開始できません。

この臨床試験は、試験開始に先立ち、北里大学病院の独立した委員会である「北里大学相模原治験審査委員会」において科学的及び倫理的な側面から審議され承認を得

た上で実施しています。

治験審査委員会に関する資料（標準業務手順書、委員名簿、審査された内容および審査結果など）はご覧いただくことができます。もし、ご希望がありましたら、ご遠慮なく臨床試験担当スタッフや相談窓口にお申し出ください。また、北里大学病院のホームページにも掲載しておりますので、ご参考ください。

委員会の名称：北里大学相模原治験審査委員会

委員会の設置者：北里大学病院 病院長

委員会の種類：治験審査委員会

委員会の所在地：神奈川県相模原市南区北里 1-15-1

審査の内容：臨床試験の計画、被験者への説明の内容と同意取得の手順、臨床試験の結果報告方法、実施施設の適切性、担当医師の適格性、被験者に対する支払、臨床試験の費用、被験者の健康被害の補償、被験者の募集手順 等

ホームページアドレス <http://www.kitasato-u.ac.jp/khp/>（臨床試験センター）

17 臨床試験への参加の自由について

この試験に参加されるかどうかはあなたの自由です。あなたの意思が最優先されます。この試験に参加されない場合でも、あなたが不利益を受けることは一切ありません。

18 この臨床試験の目的について

コルヒチンは200年以上痛風治療薬として広く臨床使用されています。

琉球大学大学院医学研究科 臨床薬理学 教授 植田 真一郎を中心としたプロジェクトチーム (Drug Repositioning of Colchicine project) は、コルヒチンの炎症を抑える作用が、糖尿病を合併する冠動脈疾患の患者さんで発症する心血管イベントの抑制に応用できるのではないかと考えています。

今回、このプロジェクトの最初の検討として、健康な成人男子の方にご協力いただき、コルヒチンを使用したときの薬物濃度と薬理作用の検討を行いたいと考えました。

この臨床試験は、コルヒチン錠 0.5mg を1日1回7日間繰り返し服用したときの血漿中と白血球内のコルヒチン濃度と薬理作用 (白血球活性化抑制効果) を探索的に検討することを目的としています。

この臨床試験で使用する薬剤と使用方法について

この臨床試験で使用する被験薬 (臨床試験の対象となる薬剤) と各種検査の評価のために使用する薬剤を以下に示します。

(被験薬)

コルヒチン錠 0.5mg 「タカタ」	錠剤
--------------------	----

(各種検査の評価のために使用する薬剤)

脂肪乳剤 (イントラリピッド [®] 輸液 20%)	注射剤
ヘパリン (ノボ・ヘパリン注 [®])	注射剤

(コルヒチンについて)

この臨床試験の被験薬は、「コルヒチン 0.5mg (コルヒチン錠 0.5mg 「タカタ」)」です。コルヒチンを含むイヌサフランの球茎エキス of チンキ剤が、古くから痛風発作治療薬として用いられていましたが、1820年に有効性分としてコルヒチンが見いだされて以来、コルヒチンは現在まで広く臨床使用されているお薬です。

この臨床試験では、コルヒチン錠 0.5mg 「タカタ」を、試験期に1日1回1錠、7日間 朝に水約150mL とともに服用していただきます。

コルヒチンは、動物実験やコルヒチンを長期間使用した患者さんなどで催奇形性や子供を作る機能に影響する可能性があることが報告されています。この臨床試験で使用するコルヒチンの用法・用量では健康成人の方の精巣に影響する可能性は少ないと考えていますが、完全に否定することはできません。そのため、この臨床試験は、妊娠する可能性のある女性パートナーを持つ避妊手術を受けていない方である場合には、試験薬開始時から試験薬最終投与90日後まで適切な避妊の実施に同意いただける方に参加をお願いしています。

（脂肪乳剤：イントラリピッド[®]輸液20%について）

脂肪乳剤は、脂質（ダイズ油）を含む注射液です。体内に必要な必須脂肪酸やカロリーを補給するお薬として使用されています。

今回の臨床試験では、コルヒチンの白血球活性化に対する作用を検討するために脂肪乳剤を白血球活性化の評価を行うときに使用します。

脂肪乳剤は、点滴（注射）で使用します。脂肪乳剤の点滴の回数は4回です。一般の臨床使用では、250mLを3時間以上かけて使用しますが、この臨床試験では、1回につき180mLを2時間かけて点滴（注射）します。

なお、点滴を始める前には、点滴用の針（留置針というプラスチック製の柔らかい針）を腕に刺します。この針は、点滴が終了し、試験担当医師が抜いても問題ないと判断するまで刺したままにします。点滴を開始する直前までは、針刺し部位につまりなどが生じないようにゆっくりと生理食塩液を点滴します。

（ヘパリン：ノボ・ヘパリン注[®]について）

ヘパリンは、血液が固まるのを防ぎ、血液の循環をよくする血液凝固阻止剤として使用されているお薬です。

脂肪乳剤に加えヘパリンを併用するによりリポ蛋白リパーゼを活性化させ血液中の遊離脂肪酸の上昇を図ることができることから、白血球活性化の評価を行うときに脂肪乳剤とともに使用します。ヘパリンは、点滴（注射）で使用します。ヘパリンの点滴の回数は4回で、1回につき1分間に体重1kg当たり0.3単位を2時間点滴（注射）します。

- あなたから試験参加の同意が確認できた後に、スクリーニング検査を行います。スクリーニング検査の結果から、この臨床試験の参加の適格性を確認します。
- 試験期の最初の日（前日）には、約11名の方に来院いただき、試験開始前の検査を受けていただきます。この検査の結果から、試験に参加予定の方と、予備の方（試験参加予定者の方の最初の脂肪乳剤・ヘパリンの使用を開始するまで待機していただく方）を試験担当医師が決定します。スクリーニング検査で被験者として適格と判定され、試験期の初日に来院いただいた場合でも、当日の検査等の結果により試験を継続できない場合がありますのでご了承ください。
- 入院・通院は、北里大学病院（1号館）7階フロアにある臨床試験センターにさせていただきます。入院期間中は、原則として臨床試験センターの内でお過ごしいただきます。
- 試験期の2日目から5日目は、自宅でお薬（コルヒチン）を1錠ずつ、朝に1回服用していただきます。
- 試験薬使用後14日目に事後検査に来院していただき、試験薬使用後の安全性を確認します。
- 妊娠する可能性のある女性パートナーを持つ避妊手術を受けていない被験者の方は、試験薬開始時から試験薬最終投与90日後まで適切な避妊をしていただきます。

19.2（2）この試験に参加いただく方

この試験では以下の条件に当てはまる方で、検査の結果などから試験担当医師に健康上問題ないと判断された方が対象となります。

- 1) 本試験への参加を志願する文書同意能力のある方
 - 2) 同意取得時の年齢が20歳以上40歳未満の男性
 - 3) 体重が50kg以上100kg未満で且つ、BMI（Body Mass Index：ボディマス指数）*が 18kg/m^2 以上 27kg/m^2 未満の方
 - 4) 診察、理学検査及び臨床検査等から試験担当医師が健康上問題ないと判断した方
 - 5) 妊娠する可能性のある女性パートナーを持つ避妊手術を受けていない男性*
- *については、試験薬服用開始時から試験薬最終投与90日間まで適切な避妊の実施に同意いただける方

* : 身長と体重から算出されるヒトの肥満度を表す体格指数

$$\text{BMI} = \text{体重 (kg)} / \text{身長(m)}^2$$

* * : 避妊手術を受けた男性とは、精管切除後、少なくとも1年間経過し、かつ射精時に精子がないことを証明する書類がある男性とします。

また、以下の条件に当てはまる方はこの試験に参加できません。

- 1) コルヒチン、ヘパリン、脂肪乳剤に対し過敏症の既往歴のある方
- 2) コルヒチン製剤、ヘパリン製剤、脂肪乳剤製剤で禁忌にされている疾患等を有する方
- 3) 治療を必要とする腎疾患又は肝疾患を有する方
- 4) コルヒチン、ヘパリン、脂肪乳剤の作用機序から投与が望ましくないと試験担当医師が判断した疾患等を有する方
- 5) 医薬品、またはセントジョーンズワートを含む健康食品を試験薬の投与前7日間以内に服用した方で、試験担当医師が本試験の対象として不適当と判断した方
- 6) グレープフルーツを含む飲食物を試験薬の投与前7日間以内に摂取した方
- 7) 過去3ヵ月以内に他の治験及び臨床試験に参加した方
- 8) 過去1ヵ月以内に200 mL以上、過去3ヵ月以内に400 mL以上の献血をした方
- 9) 梅毒血清反応、HIV抗原・抗体、HBs抗原、HCV抗体が陽性である方
- 10) 薬物乱用者又は尿中薬物検査において陽性反応が認められた方、アルコール依存が疑われる方
- 11) その他、試験担当医師が本試験の対象として不適当と判断した方

19.3 (3) 試験参加前のスクリーニング検査

この試験に参加していただく方の条件に合うかどうかを確認するため、試験担当医師の診察、身長・体重・血圧・脈拍数・体温の測定、12誘導心電図検査、臨床検査(採血、採尿)、免疫学的検査(B型肝炎検査(HBs抗原)、C型肝炎検査(HCV抗体)、梅毒検査、エイズ検査(HIV抗原・抗体)、尿中薬物検査(ベンゾジアゼ

ピン類・コカイン系麻薬・覚せい剤・大麻・バルビツール酸類・モルヒネ系麻薬・フェンシクリジン類・三環系抗うつ剤)を受けていただきます。

診察・検査の結果、この試験に参加いただく方の条件を満たさない場合にはこの時点で試験は終了となります。

免疫学的検査は、あなたがウイルス性肝炎、エイズ、梅毒を引き起こすウイルスや細菌に感染していないかどうかを確認するために行います。試験を実施する医療従事者の安全と健康への配慮のため必要な検査となっておりますので、ご理解とご協力をお願いします。

尿中薬物検査は、試験に影響を与える可能性のある薬物を使用していないかどうかを確認するために行います。

これらの検査の結果は、個人の識別は番号などで行い、プライバシーに係わる情報が外部に洩れることのないよう十分配慮いたします。また、免疫学的検査でウイルス感染の疑いがある場合には、試験担当医師から直接あなたに結果をお知らせし、今後必要とされる検査等の医学的助言を行います。それ以外の検査で異常所見が認められ、更に詳しい検査が必要になるような場合にも、あなたにお知らせし、適切な医学的助言を行います。

表 1. スクリーニング項目の一覧

項目		内容
背景情報（人口統計学的データ等）		生年月日、性別、身長、体重、BMI、飲酒歴、喫煙歴、常用薬、現病歴、既往歴、家族歴、アレルギー体質の有無（薬物、食物等）、薬物依存、採血・献血歴、治験及び臨床試験参加歴等
診察		問診、視診、聴診、触診
バイタルサイン		座位血圧(収縮期血圧、拡張期血圧)、脈拍数、体温
心電図		安静時 12 誘導心電図
臨床検査	血液学的検査 (採血量 2mL/回)	赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数、白血球分画
	血液生化学検査 (採血量 6mL/回)	総ビリルビン、直接ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、-GTP、ALP、LDH、CK、尿酸、尿素窒素(BUN)、クレアチニン、総蛋白、アルブミン、総コレステロール、トリグリセライド(中性脂肪)、Na、K、Cl
	血糖検査 (採血量 2mL/回)	グルコース

項目	内容
尿検査 (採尿量 10mL/回)	蛋白、糖、潜血、ウロビリノーゲン、ケトン体
免疫学的検査 (採血量 3mL/回)	HB _s 抗原、HCV 抗体、HIV 抗原・抗体、梅毒血清反応 (TPLA、RPR)
尿中薬物検査 (採尿量 10mL/回)	フェンシクリジン類、ベンゾジアゼピン類、コカイン系麻薬、覚せい剤、大麻、モルヒネ系麻薬、バルビツール酸類、三環系抗うつ剤

19.4 (4) 診察・検査について

試験に参加される方の健康状態を確認するために、診察、体重測定、血圧・脈拍数・体温の測定、心電図測定、血液検査・尿検査を行います。診察・検査等の結果から何か異常が認められた場合は、試験担当医師が適切な処置・治療を行います(表2)。

試験薬の薬物動態、薬理作用を検討するための採血、脂肪乳剤・ヘパリン試験薬による脂肪負荷を決められたスケジュールで行います。

各検査等の実施時期は巻末に添付した「表3．試験のタイムスケジュール」をご覧ください。

表2．試験期間中の診察・検査等の一覧

項目	内容	
診察	問診、視診、聴診、触診	
体重測定	体重測定	
バイタルサイン	座位血圧(収縮期血圧、拡張期血圧)、脈拍数、体温	
心電図測定	安静時 12 誘導心電図	
臨床検査	血液学的検査 (採血量 2mL/回)	赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数、白血球分画
	血液生化学検査 (採血量 6mL/回)	総ビリルビン、直接ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、 -GTP、ALP、LDH、CK、尿酸、尿素窒素(BUN)、クレアチニン、総蛋白、アルブミン、総コレステロール、トリグリセライド(中性脂肪)、Na、K、Cl
	血糖検査 (採血量 2mL/回)	グルコース
	尿検査 (採尿量 10mL/回)	蛋白、糖、潜血、ウロビリノーゲン、ケトン体
薬物濃度	血漿中コルヒチン濃度 白血球内コルヒチン濃度	
薬理作用	白血球機能測定用	

項目	内容
	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
	白血球炎症性シグナルのタンパク質発現解析
	白血球アンジオテンシンⅡ産生能

19.5

19.6 (5) 検査の実施施設について

北里大学病院以外の施設で測定する検査項目と測定施設を以下に示します。

項目	検査施設
血漿中コルヒチン濃度 白血球内コルヒチン濃度	琉球大学医学部附属病院 薬剤部 / 琉球大学大学院医学研究科 臨床薬理学 〒903-0215 沖縄県西原町字上原 207 番地
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	琉球大学大学院医学研究科 臨床薬理学 〒903-0215 沖縄県西原町字上原 207 番地
白血球炎症性シグナルのタンパク質発現解析	
白血球アンジオテンシンⅡ産生能	福岡大学医学部 心臓・血管内科学 〒814-0180 福岡県福岡市城南区七隈七丁目 45-1

19.7

19.8 (6) 採血量について

この試験で予定されている採血を全て行った場合、採血量は約 375mL (採血回数：約 12 回となります。もし、あなたの体調が悪くなった場合など検査が追加された場合には、これに加えさらに採血が必要となります。

なお、採血量の目安としては日本赤十字社が行っている全血献血は 400mL と 200mL があり、男性の年間献血回数は、400mL は年間 3 回まで、200ml は年間 6 回までとなっています。

20

21 表 4. 臨床試験で予定する採血

	1回当たりの採血量 (mL)	検査回数									採血量 (mL)	
		スクリーニング検査	試験期							事後検査		合計回数
			前日	1日目	6日目	7日目	8日目	9日目				
血液学的検査	2	1	1	-	1	-	-	-	1	4	8	
血液生化学検査	6	1	1	-	1	-	-	-	1	4	24	
血糖検査	2	1	1	-	1	-	-	-	1	4	8	
免疫学的検査	3	1	-	-	-	-	-	-	-	1	3	
血漿中コルヒチン濃度測定用	7	-	-	1	-	1	1	1	-	4	28	
白血球内コルヒチン濃度測定用	20	-	-	1	-	1	1	1	-	4	80	
白血球機能測定用	3	-	-	2	-	2	2	2	-	8	24	
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用		-	-	1	-	1	1	1	-	4	-	
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用 (Day7 0hr)	5	-	-	1	-	1	1	1	-	4	20	
白血球炎症性シグナルのタンパク質発現解析用	15	-	-	2	-	2	2	2	-	8	120	
白血球アンジオテンシンII産生能測定用	15	-	-	2	-	2	-	-	-	4	60	
											375	

血漿中コルヒチン濃度測定用検体と同じものを使用

22 試験への参加予定期間

参加予定期間は、あなたが同意文書に署名された日から事後検査終了までとなります。

23 試験に参加していただく方の予定人数

この試験には 8 名の方に参加いただく予定です。

24 試験の参加に伴い予想される不利益

今回の臨床試験で用いるコルヒチン錠 0.5mg「タカタ」、イントラリピッド®輸液 20%、ノボ・ヘパリン注の副作用（添付文書からの抜粋）と臨床試験に参加に伴い生じる可能性のある症状を以下に示します。

試験期間中は、特にこのような症状の発現に注意をしながら検査・観察を慎重に行います。

あなたが試験に参加している間に何らかの症状やからだの不調が現れた場合は、すぐに担当医師、看護師またはこの試験の相談窓口にご連絡ください。医師の判断により、診察や治療を行うなど、適切に対応いたします。

コルヒチン錠 0.5mg「タカタ」

(1) 重大な副作用（頻度不明）

- 4) 再生不良性貧血，顆粒球減少，白血球減少，血小板減少
- 5) 横紋筋融解症，ミオパチー
- 6) 末梢神経障害

(2) その他の副作用

発現部位等	(頻度不明)
過敏症	全身のそう痒，発疹，発熱
消化器	下痢，悪心・嘔吐，腹痛，腹部疝痛
腎臓	BUN上昇，クレアチニン上昇，尿蛋白陽性，血尿，乏尿
肝臓	肝機能異常（AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇、 -GTP上昇），ALP上昇
その他	脱力感，脱毛

(3) その他の注意

- 1) 父親が本剤を服用した場合、その配偶者より、ダウン症候群及びその他の先天異常児が出生する可能性があるとの報告がある。
- 2) ラットにおいて精巢毒性（精上皮細胞の脱落等）を引き起こすことが報告されている。

イントラリピッド®輸液 20% (静脈用脂肪乳剤)

(1) 重大な副作用 (頻度不明)

- 3) 静脈塞栓
- 4) ショック, アナフィラキシー反応

(2) その他の副作用

発現部位等	頻度不明
血管・血液	静脈炎, 血管痛, 出血傾向
過敏症	発疹, そう痒感
肝臓	肝機能障害
循環器	血圧降下, 頻脈, 頻呼吸
呼吸器)	呼吸困難
消化器	嘔気・嘔吐, 下痢, 口渇
その他	発熱, 悪寒, 顔面潮紅, 顔面浮腫, 異臭感, 胸部圧迫感

ノボ・ヘパリン注 (日本薬局方 ヘパリンナトリウム注射液)

(1) 重大な副作用 (頻度不明)

- 4) ショック, アナフィラキシー様症状 (初期症状: 血圧低下, 意識低下, 呼吸困難, チアノーゼ, 蕁麻疹等)
- 5) 出血
- 6) 血小板減少, HIT等に伴う血小板減少・血栓症

(2) その他の副作用

発現部位等	頻度不明
過敏症	そう痒感, 蕁麻疹, 悪寒, 発熱, 鼻炎, 気管支喘息, 流涙等
皮膚	脱毛, 白斑, 出血性壊死等
肝臓	AST (GOT)・ALT (GPT)の上昇等
長期投与	骨粗鬆症, 低アルドステロン症

投与部位	局所の疼痛性血腫（皮下又は筋肉内注射時）
------	----------------------

その他の症状

脂肪乳剤・ヘパリンの注射と各種検査のために行う採血に伴う危険性として針刺し部位（注射部位）の痛み、腫れ、血腫、内出血、発赤、しびれや神経の損傷といった事象が生じることがあります。

25

26 新たな情報のお知らせ

これまで説明した内容以外に、あなたがこの試験に参加している間に、あなたの試験参加の意思に影響するような新たな情報（特に有害事象^{*1}や副作用^{*2}）が得られた場合は、担当医師が速やかにその内容をあなたにお知らせします。その際には、お伝えした情報をもとにこの試験を続けるかどうかについて、改めてあなたの自由な意思でお決めください。

*1 有害事象とは、薬のために起きたかどうかに関係なく、薬を使用した人に起こったあらゆる好ましくない医療上の症状、徴候や疾患などの出来事をいいます。

*2 副作用とは、有害事象のうち薬との因果関係が否定できないものをいいます。

試験への参加の辞退の自由について

いったんこの試験に参加することに同意した後でも、途中でやめたいと思ったら、いつでも参加を取りやめることができます。途中で参加を取りやめた場合でも不利益を受けることはありません。ただし、試験参加を取りやめた場合でも、その時点までに得られた試験情報は使用させていただきますのでご了承ください。

27

28 試験の中止

試験に参加していただいた後に、健康上の問題があることが判明したり、あなたに守っていただきたい事項を守って頂けないなど、試験への参加の継続が適切でないと試験担当医師が判断することもあります。具体的には以下の場合に試験が中止となり

ます。なお、試験を中止した場合は、あなたの健康管理のために、その時点で必要な検査を行います。

- 1) あなたから同意撤回の申し出があった場合
- 2) あなたの都合により試験が中断された場合
- 3) 偶発的な事故が発生した場合
- 4) 有害事象が発現し、試験の継続が困難となった場合
- 5) 試験中に行われる診察や検査の結果、試験担当医師が試験を続けることはあなたの健康上問題があると判断した場合
- 6) 試験開始後にあなたが試験の対象とはならないことが判明した場合
- 7) 予定されているスケジュールなどから重大な違反があり評価できない場合
- 8) 試験担当医師が試験の継続を困難と判断し、中止が妥当と判断した場合

29

30 謝礼について

この試験に参加された場合には謝礼が支払われます。この試験に関する試験薬剤や諸検査について、あなたの費用負担はありません。

31 診療録等の閲覧

32 臨床試験が適正に実施され、検査や診断結果が正しく報告されているかどうかを確認するため、琉球大学の担当者があなたのカルテなどの診療記録を閲覧することがあります。また治験審査委員会があなたのカルテなどの診療記録を閲覧することがあります。この同意文書に署名することにより、閲覧を認めたこととなりますので、ご了承ください。

33 プライバシーの保護について

この臨床試験に必要とされる検査を行うために、一部の検体は琉球大学に提出がされますが、提出する検体には、あなたのお名前などが用いられることはなく、個人を

特定できない番号などを使いますので、あなたの個人情報(氏名、住所、電話番号等)は保護され、外部に漏れることはありません。

また、同様にこの試験で得られた結果は、あなたのお名前などが用いられることはなく、個人を特定できない番号などを用いてまとめられ(匿名化)匿名化された情報のみが共同研究機関と共有されます。あなたの個人を特定できる情報が公表されることはありません。この試験の結果は学会や医学雑誌などで発表されることがありますが、このような場合にもあなたのプライバシーが外部に漏れることは一切ありません。これは試験に参加されることが適切か確認するスクリーニング検査の結果についても同様に取り扱われます。

なお、この試験で得られたデータは臨床試験センター内のカルテ保管庫に保管致します。

34

35 記録の保管について

36 このプロジェクトの研究者らは、研究の終了後5年間を経過した日、または本臨床試験の結果の最終の公表から3年間を経過した日のいずれか遅い日までの期間、臨床試験に関連する全ての情報を保管します。

37 上記の保管期間後は、北里大学病院臨床試験センターで保管すべき資料を除き研究に関連する情報は機密文書として処分します。電子ファイルに関しても同様に廃棄します。廃棄の際は、個人情報の取り扱いに注意し、匿名化される廃棄方法をとります。

38 試験に関連した健康被害が発生した場合について

この試験中は、あなたの安全を最優先で行います。試験担当医師は副作用の発現に十分注意し、緊急時には適切な処置ができる体制にあります。試験薬剤の服用により、上記の「予想される不利益」の項で説明した症状が現れることもありますので、この試験に関連した健康被害が発生した場合には必要に応じて直ちに適切な処置および治

療を行います。なお、有害事象がみられた場合にはその治療は、原則として通常の保険診療で行って頂き、自己負担分についてはこちらから負担します。万が一、補償・賠償責任が生じることに備えて、試験担当医師の責任者等は賠償保険に加入しています。

39 りえきそうはん 利益相反について

この研究は、厚生労働省科学研究費補助金にて行います。

研究者は、北里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、北里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実施します。

40 守っていただきたいこと

この試験への参加に同意していただける場合には、試験参加中のあなたの健康管理と試験薬剤の正しい評価を行うため、次のことを必ず守って頂くようお願いします。

来院スケジュールを守ってください

来院日は必ず守ってください。ご都合により、どうしても来院できない場合には、できるだけ早く試験担当者にご連絡下さい。

被験薬（コルヒチン）を必ず服用してください

試験期 2 日目から 5 日目の間は、自宅でコルヒチン 1 錠を 1 日 1 回朝に服用していただきます。**必ず決められたとおりにお薬を服用してください。**

試験期間中からだの不調を感じたときには直ちに担当医師に申し出てください

何らかの症状やいつもと違う症状が現れた場合は、医師の判断により薬を投与するなど、必要に応じて適切な処置を行います。また、入院期間以外でも何らかの症状や不調が現れた場合は必ず試験担当医師、看護師、または試験の相談窓口にご連絡ください。来院していただき、必要な検査や処置を行う場合があります。

お薬などの使用に決まりがあります

試験薬剤を使用する7日前から試験薬使用終了14日後に行う事後検査まで、他科、他院の医師から処方されたお薬、薬局で売っているお薬や漢方薬、セントジョーンズワートを含む健康食品などを使用しないでください。もしお薬の使用をご希望の場合には、必ず試験担当医師又は試験の相談窓口にご連絡下さい。

あなたがこの試験への参加を文書で同意された後から事後検査までの間に他の病院（歯科通院を含む）にかかる必要がある場合には、事前に必ず試験担当医師にその旨をお知らせください。あなたがこの試験に参加されていることを、あなたの同意を得た上で連絡させていただきます。

食べ物や飲み物、アルコール、喫煙（タバコ）に決まりがあります

食べ物や飲み物、嗜好品は試験薬剤の吸収量や体からの排泄などに影響することがあるために以下の決まりがあります。

- 初回入院日（試験薬剤使用の前日）夜（服用10時間前）から水、麦茶を除く飲食ができません。
- 試験薬剤使用の7日間前から2回目の退院までグレープフルーツの果実及びそれらを含む果実ジュースを摂ることはできません。
- アルコール含有飲料、カフェイン含有飲料（緑茶、コーヒー、紅茶、コーラ、ココア、チョコレート等）は、試験薬剤使用前日（初回入院日）から2回目の退院まで禁止です。
- タバコ（喫煙）は試験薬剤使用前日（初回入院日）から2回目の退院まで禁止です。
- スクリーニング検査終了後から試験終了（事後検査）まで筋肉運動、発汗を伴うような過度の運動を避けて下さい。

運動や生活に決まりがあります

不規則な生活リズムが試験に影響することがあり、また運動は血液検査に影響することがあるため、以下の決まりがあります。

- 筋肉疲労、発汗を伴うような過度の運動はスクリーニング検査終了から試験終了（事後検査）まで避けてください。

- 入院7日間前から試験終了（事後検査）まで、規則正しい生活を送るものとし、生活リズムを崩すような行動は避けてください。

試験薬服用開始から最後の試験薬を服用してから90日後までの期間は必ず避妊をして下さい。

試験薬服用開始から最後の試験薬を服用してから90日後までの期間は、妊娠する可能性のある女性パートナーを持つ避妊手術を受けていない方は、必ず適切な避妊（コンドーム等）をして下さい。

もし、試験薬投与開始から最終投与後90日以内にパートナーが妊娠していることがわかった場合には、パートナーから承諾を得た上で試験担当医師または試験の相談窓口までお知らせ下さい。パートナーの同意のもとに、妊娠の経過や出産状況などの追跡検査をお願いする場合がありますのでご了承下さい。

何か異常があった時は

- もし、この試験に参加されている間、いつもと違う症状が現れた場合は、試験担当医師または試験の相談窓口にご連絡下さい。試験担当医師により十分な診療と適切な処置を行います。

41 この研究プロジェクトの責任者、臨床試験実施医療機関、試験責任医師（責任者）と試験分担医師、相談窓口について

この試験または説明文書の内容について計画・方法について閲覧・入手などの希望がある場合、もっと詳しく知りたいときや不明な点、心配なことなどがありましたら、下記の試験担当医師あるいは相談窓口担当者にお問い合わせください。

◆ プロジェクトの責任者

(Drug Repositioning of Colchicine project. DRC project)

うえだ しんいちろう
植田 真一郎

琉球大学大学院医学研究科 臨床薬理学 教授 / 琉球大学医学部附属病院
臨床研究支援センター長

〒903-0215 沖縄県西原町字上原 207 番地

TEL : 098-895-1195

◆ 臨床試験実施医療機関

北里大学病院 臨床試験センター

〒252-0375 神奈川県相模原市南区北里 1-15-1

◆ 試験責任医師（責任者）

北里大学病院 臨床試験センター長

氏名 くまがい ゆうじ
熊谷 雄治

連絡先 042-748-8111（内線 7702）

◆ 試験分担医師

氏名 ふじた ともえ あそう まさこ かとう ひろし
藤田 朋恵、麻生 雅子、加藤 弘

連絡先 042-748-8111（内線 7702）

◆ 相談窓口

部署 北里大学病院 臨床試験センター

担当者 まえだ みか
前田 実花

電話番号：042-778-9965（直通）

平日 8:30～17:00 まで

◆ 夜間・休日の連絡先

救命救急・災害医療センター

電話番号：042-778-8128

以上の内容を十分に理解され、この試験に参加されることをお決めになりましたら、同意書の所定欄にご署名のうえ、日付をご記入ください。この説明文書と同意文書の控えをお渡しいたしますので、保管してください。

カルテ貼付用

同意文書

北里大学病院長 海野信也 殿

「コルヒチン 0.5mg 1日1回7日間反復投与時の健康成人男子における血漿中・白血球内コルヒチン濃度、白血球活性化抑制効果の探索的検討（試験識別番号：DRC-KUH-01）」に参加するにあたり、試験担当医師より説明文書を受け取り、下記内容につき説明を受け、理解しました。私がこの試験に参加することについて、私の自由意思にもとづいて同意いたします。なお、本書に署名および日付を記入のうえ提出し、この複写を保管するものとします。

記

- 1) 試験の目的が研究であること
- 2) 北里大学相模原治験審査委員会について
- 3) 試験への参加の自由について
- 4) 試験の目的について
- 5) 試験で使用する薬剤と服用方法について
- 6) 試験の方法について
- 7) 試験への参加予定期間
- 8) 試験に参加いただく方の人数
- 9) 試験の参加に伴い予想される不利益
- 10) 新たな情報のお知らせ
- 11) 試験への参加の辞退の自由について
- 12) 試験への参加を中止する場合があること
- 13) 謝礼金が支払われること
- 14) 診療記録等の閲覧について
- 15) プライバシーの保護について
- 16) 記録の保管について
- 17) 試験に関連した健康被害が発生した場合について
- 18) 利益相反について
- 19) 守っていただきたいこと
- 20) この研究プロジェクトの責任者、臨床試験実施医療機関、試験責任医師（責任者）と試験分担医師、相談窓口について

被験者 201 年 月 日（同意日）

氏名 _____

説明した医師 201 年 月 日（説明日）

氏名 _____

補足説明した他の職員 201 年 月 日（説明日）

（薬剤師、看護師等） 氏名 _____

同意書（試験参加者写し）手渡し日時（どちらかにレ印を記入）

同意日と同じ

同意日と異なる場合：201 年 月 日

被験者保管用(写)

同意文書

北里大学病院長 海野信也 殿

「コルヒチン 0.5mg 1日1回7日間反復投与時の健康成人男子における血漿中・白血球内コルヒチン濃度、白血球活性化抑制効果の探索的検討(試験識別番号：DRC-KUH-01)」に参加するにあたり、試験担当医師より説明文書を受け取り、下記内容につき説明を受け、理解しました。私がこの試験に参加することについて、私の自由意思にもとづいて同意いたします。なお、本書に署名および日付を記入のうえ提出し、この複写を保管するものとします。

記

- 1) 試験の目的が研究であること
- 2) 北里大学相模原治験審査委員会について
- 3) 試験への参加の自由について
- 4) 試験の目的について
- 5) 試験で使用する薬剤と服用方法について
- 6) 試験の方法について
- 7) 試験への参加予定期間
- 8) 試験に参加いただく方の人数
- 9) 試験の参加に伴い予想される不利益
- 10) 新たな情報のお知らせ
- 11) 試験への参加の辞退の自由について
- 12) 試験への参加を中止する場合があること
- 13) 謝礼金が支払われること
- 14) 診療記録等の閲覧について
- 15) プライバシーの保護について
- 16) 記録の保管について
- 17) 試験に関連した健康被害が発生した場合について
- 18) 利益相反について
- 19) 守っていただきたいこと
- 20) この研究プロジェクトの責任者、臨床試験実施医療機関、試験責任医師(責任者)と試験分担医師、相談窓口について

被験者 201 年 月 日(同意日)

氏名 _____

説明した医師 201 年 月 日(説明日)

氏名 _____

補足説明した他の職員 201 年 月 日(説明日)

(薬剤師、看護師等) 氏名 _____

同意書(試験参加者写し)手渡し日時(どちらかにレ印を記入)

同意日と同じ

同意日と異なる場合：201 年 月 日

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 コルヒチンと血管内皮機能に関する探索的臨床研究）

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 東幸仁 広島大学 原爆放射線医科学研究所 教授
富山博史 東京医科大学 教授、植田真一郎 琉球大学大学院医学研究科 教授

研究要旨 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。

A. 研究背景と目的

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。

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。

B. 研究方法

B.1. 対象患者

30名の臨床的に安定した冠動脈疾患患者

B.1.1. 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

B.1.2 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

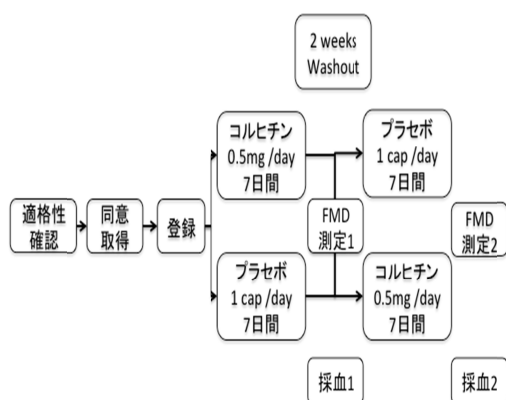
- アタザナビル、クラリスロマイシン、インジナビル、イトラコナゾール、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル、ダルナビル、テリスロマイシン、テラプレビル、コビシスタットを含有する製剤(CYP3A4を高度抑制)
 - アンプレナビル、アプレピタント、ジルチアゼム、エリスロマイシン、フルコナゾール、ホスアンプレナビル、ペラパミル(CYP3A4を中等度抑制)
 - シクロスポリン(p糖タンパクを抑制)
- 3) 腎機能低下患者(eGFR <30ml/min/1.73m²)
 - 4) 肝硬変患者
 - 5) 臨床的に胆汁うっ滞が認められる患者
 - 6) 活動性の悪性腫瘍に罹患している患者
 - 7) 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

B.2. 研究デザイン

B.2.1 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

B.2.2. 研究のアウトライン



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中極側で測定する(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 + 50 mmHg 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 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 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、20 500 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、20 500 g で 5 分間遠心分離し、上清を取り除く。細胞ペレットを水中下で 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 μ L 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、細胞ペレットを水中下で 1mL の M199 で懸濁し、1.5mL チューブに 500 μ L ずつ分注する。各チューブに冷やした 50% TCA を 100 μ L 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 μ L 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 NF κ B などのシグナルの下流分子群の発現や活性を調べる。

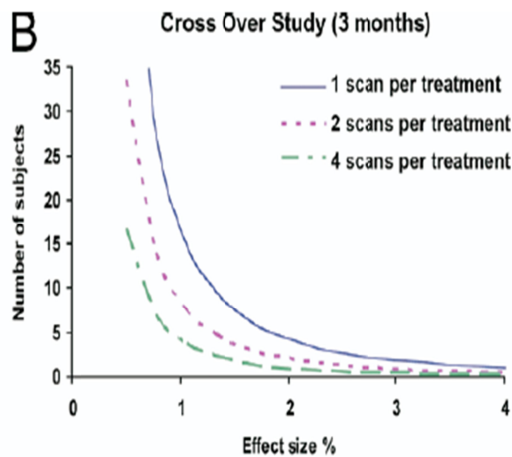
B.4.7.. コルヒチン濃度測定

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)



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

クの発現 10ml

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特定できない形で、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

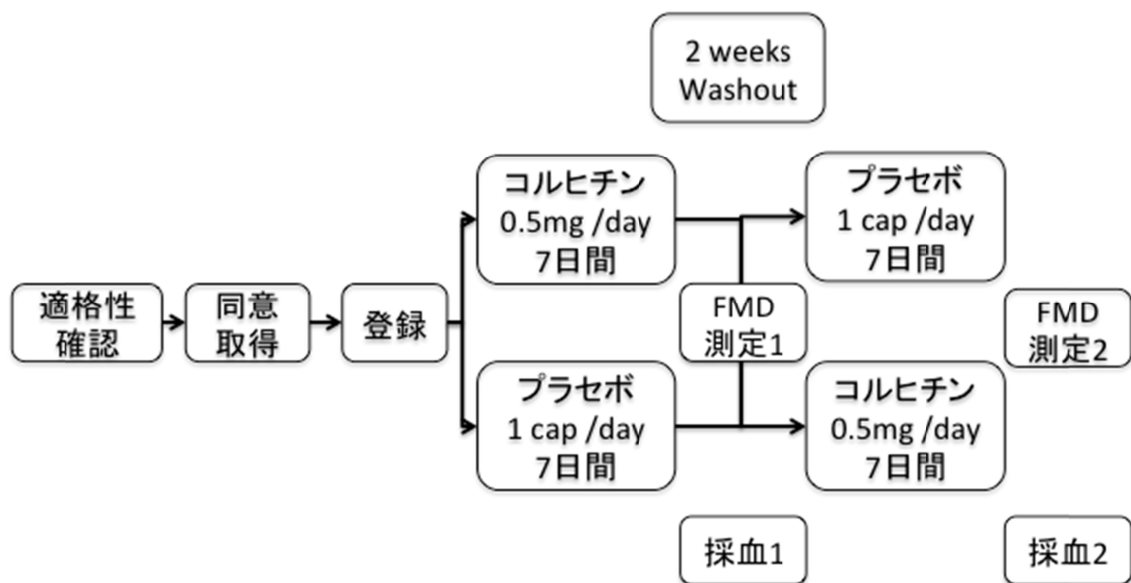
本研究を実施するにあたっては、施設の倫理委員会における承認を受け、被験者に口頭および文書での十分な説明を行った後、文書での同意を得る。プライバシーは完全に保護され、研究からの離脱の自由については説明書中に明記され、研究参加への拒否および研究からの離脱によりいかなる診療上の不利益も被らないことが保証される。登録患者の氏名は匿名化され各施設から中央解析センターおよび琉球大学データセンターへ知らされることはない。

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 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

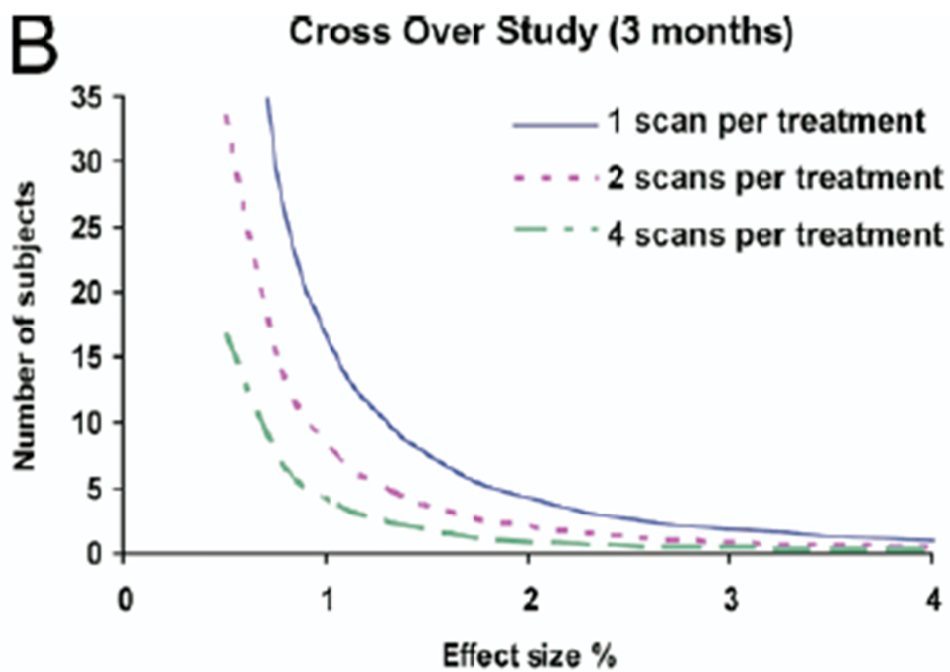
保存血清は琉球大学医学研究科 植田真一郎に送付され、冷凍保存される。血清保存及び将来の測定については、患者同意取得の際に、同時に一括同意を行い、遺伝子検査は対象とならないことを明記する。検査項目は研究終了時に研究運営委員会で検討される。未使用・残余の保存血清は研究終了後 5 年経過後に破棄する。検体の保管に同意しない場合は速やかに破棄する。

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 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

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. 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しません。

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。