

研究計画書

研究課題 尿酸低下薬トピロキシスタットおよびフェブキシスタットの高尿酸血症患者における血中尿酸濃度、血管内皮機能および腎障害マーカーに対する効果に関する研究

1. 目的

尿酸低下薬であるキサンチンオキシダーゼ阻害薬は、血中尿酸を低下させるだけでなく、血管内皮機能障害や腎障害を改善することが示されている。本邦において開発され上市されたキサンチンオキシダーゼ阻害薬にはトピロキシスタットおよびフェブキシスタットがあり、高尿酸血症診療の中核となる可能性がある。フェブキシスタットに関しては、血管内皮機能および腎障害マーカーへの好影響が報告されているが、トピロキシスタットについては明らかでない。

今回我々が計画するのは、高尿酸血症患者におけるトピロキシスタットとフェブキシスタットのオープンラベルクロスオーバー無作為比較試験である。これらを投与することにより、血中尿酸濃度、血管内皮機能および腎障害マーカーに対する効果を比較する。

2. 研究担当者

➤ 研究者

所属 所沢ハートセンター 循環器科 氏名 江崎 裕敬

所属 自衛隊富士病院 氏名 伊藤 美沙

➤ 共同研究者

所属 防衛医大 神経・抗加齢血管内科 氏名 池脇 克則

3. 方法

➤ 被験者

研究に関する説明文書を手渡し、それに沿って口頭で詳しく説明した後、書面で同意を得ることのできた下記の条件を満たす高尿酸血症患者33名に対して実施する。事前に、あるいは試験当日も被験者には問診及びバイタルサイン測定を実施し、研究チームでカンファレンスを行い、以下の基準に従い参加の可否について検討する。

➤ 対象

以下の基準を全て満たす患者を対象とする。

- 1) 8週間以上の十分な生活療法を継続しても、血清尿酸値が8 mg/dl以上の高尿酸血症患者
- 2) 20歳以上
- 3) 外来患者
- 4) eGFRが30ml/min./1.73m²以上
- 5) 研究参加に対する文書同意が得られた患者

除外基準

以下のいずれかに抵触する患者は本研究の対象外とする。

- 1) フェブキソスタット、トピロキソスタットの成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- 2) 過去6ヶ月以内に脳卒中、心筋梗塞及びその他入院を必要とする重篤な血管系疾患を発症した患者
- 3) 肝機能障害（GOT（AST）、GPT（ALT）が基準値上限（施設基準）の3倍を越える）患者
- 4) メルカプトプリン水和物、アザチオプリン、ビダラビン、ジダノシンを投与中の患者
- 5) 主治医が医学的根拠から研究参加に不適切と判断した患者
- 6) 活動性出血、活動性の消化性潰瘍、脳卒中・眼底出血の既往、易出血傾向などがある患者

➤ 主要評価項目

- (1) 血管内皮機能（内皮依存性血管拡張反応；FMD）
- (2) 血中・尿中尿酸値
- (3) アルブミン・クレアチニン・L-FABPなど早期腎症のマーカー

➤ 副次評価項目

- (1) アディポネクチンなど肥満マーカー
- (2) 高感度CRP、MCP-1など炎症マーカー
- (3) MDA-LDL・EC-SODなど酸化ストレスマーカー

(4) 糖尿病指標 (HbA1c, 空腹時血糖、グリコアルブミン)

(5) 血清脂質

(6) 血圧 (診察室、家庭)

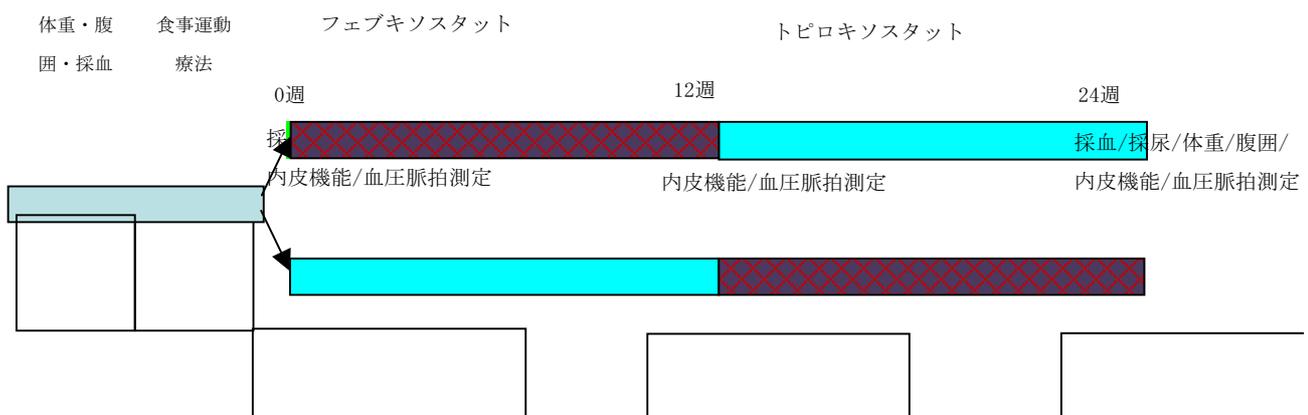
➤ 試験手続き

各被験者に対し血中尿酸の評価や合併症の有無等の検査を行い、上記基準をみたす対象を図に示すとおり、トピロキシスタット→フェブキシスタット群 (トピロキシスタット先行投与群) あるいはフェブキシスタット→トピロキシスタット群 (フェブキシスタット先行投与群) に無作為割り付けを行う。試験開始前に、採血・採尿・血管内皮機能 (内皮依存性血管拡張反応; FMD: flow mediated dilation) ・体重・腹囲・血圧・脈拍の測定を行う。その後、トピロキシスタット先行投与群では40 mg/日から開始し、同様に160 mg/日まで漸増する。フェブキシスタット先行投与群では、薬剤添付文書の記載通り、フェブキシスタット10 mg/日から投与を開始し、4週毎に効果・副作用をチェックし40 mg/日まで漸増する。投与12週後、採血・採尿・血管内皮機能 (内皮依存性血管拡張反応; FMD) ・体重・腹囲・血圧・脈拍の測定を行ったのち、他方の薬剤に変更し、12週後同様の検討を行う。有害事象の発生時は主治医に連絡をしてもらい、必要に応じ受診していただく必要な処置を行うこととする。

トピロキシスタット

フェブキシスタット

図 研究のスケジュール



採血・採尿

採血・採尿およびヘパリン静注後採血（ヘパリン 30 単位/体重 kg を静注し、10 分後に採血）は空腹時で実施する。活動性出血、活動性の消化性潰瘍、脳卒中・眼底出血の既往、易出血傾向などの禁忌がないか、問診等で十分に確認するものとする。

血液（血清、血漿）を使用して検討するものとして、血清尿酸、脂質、グルコース、HbA1c、腎機能、肝機能、アディポネクチンなど肥満マーカー、高感度CRPなど炎症マーカー、MDA-LDL・EC-SOD、8-OHdGなど酸化ストレスマーカー、尿を使用して検討するものとして、アルブミン・クレアチニン・L-FABPなど早期腎症のマーカー、MCP-1などの炎症マーカーおよび尿酸を計画している。

▶ 血管内皮機能

血管内皮機能は、血流依存性の上腕動脈血管拡張反応を超音波断層法により測定することにより行う。一定の安静臥床後、水銀柱血圧計のマンシェットを前腕に巻き、収縮期血圧以上に加圧することにより 5 分間の駆血を行う。圧を解放したのち、5 分間上腕動脈径を連続的に記録する。

▶ 試験中止基準

研究期間中、次にあたる場合は速やかに試験を中止し適切な対応を取るものとする。

主治医が試験薬剤の使用の継続が不適切、または評価項目に影響を与えることが予想される薬剤の追加投与が必要と考えた場合

▶ 試験に伴う危険

トピロキシスタットおよびフェブキシスタットは臨床で広く使用されている尿酸低下薬であり、安全性の確立された薬剤ではあるが、服薬に伴い副作用が生じる可能性が考えられる。薬剤販売後に報告されている重篤な副作用は、トピロキシスタットにおいては肝機能障害、多形紅斑があり、フェブキシスタットにおいては肝機能障害があるがいずれも頻度の低いものである。また、試験開始前に被験者の健康状態を一通りチェックし（問診・バイタルサイン測定・血液生化学検査・心電図検査など）、被験者としてふさわしいかどうかを研究主任・分担者も交えて事前に十分に検討する。

万一重篤な副作用が出現した場合は、当方において保険診療の範囲内で万全の処置を行う。また、本研究に伴い何らかの補償の必要性が生じた場合、所沢ハートセンター、防衛医大病院および自衛隊富士病院は金銭的補償をしない。

▶ 情報の取り扱い

得られた個人情報は、所沢ハートセンターの個人情報管理者の指導のもとで、本研究に携わらない藤野陽子がすべての個人情報を厳重に管理し、公的な発表に際しては匿名化を行い個人が決

して特定されないように留意する。血液・尿検体は、当該研究終了・論文発表後に破棄する。

4. 研究費

本研究にかかる費用は所沢ハートセンターおよび防衛医科大学校の研究費で負担する。

5. 研究期間

倫理委員会承認後～平成 31 年 3 月までの 2 年間を予定（ただし、被験者が速やかに集まれば 1 年以内に終了すると考える）。尚、研究結果については所沢ハートセンターの倫理委員会にその進捗状況を報告する。

尿酸低下薬トピロキシスタット及びフェブキシスタットの高尿酸血症患者における血中尿酸濃度、血管内皮機能および腎障害マーカーに対する効果に関する研究

説明文書

1 はじめに

本研究への参加はあくまでも任意であり、参加に同意しなくても全く不利益を被ることはありません。また、一度研究に同意をしたとしても、いつでも不利益を被ることなく撤回することができます。尚、本研究は高尿酸血症患者さんを対象として計画されたものです。

2 研究の背景

高尿酸血症は、痛風を引き起こすだけでなく、腎臓病の原因となったり心筋梗塞・脳梗塞といった動脈硬化のリスクとなったりすることから、生活習慣を是正することが大切です。それでも尿酸値が下がらない場合、これらを予防するために尿酸低下薬を服用することが奨められます。フェブキシスタットは、血中尿酸値を下げるだけでなく、血管の老化度や腎臓病の指標を改善させる効果があるとわかっています。トピロキシスタットについては、フェブキシスタット同様に血中尿酸値を下げるのですが、血管の老化度や腎臓病の指標にどのような効果があるかまだ分かっていません。

3 本研究の目的

本研究では、すでに高尿酸血症改善効果が認められているフェブキシスタットというお薬と、トピロキシスタットというお薬を比較いたします。本研究では、トピロキシスタットとフェブキシスタットの2つの薬について、1) 血中尿酸濃度、2) 血管の老化度をみる検査(血管内皮機能)、3) 腎臓病の早期指標、について比較検討するものです。本研究は、倫理委員会承認後～平成31年3月までの約2年間に、高尿酸血症の方33名を対象として実施する予定です。

4 研究担当者

研究は以下の者で実施します。江崎は主に研究の安全性や方法に関して管理的な役割を担当します。研究に関する説明や実務的な役割は、伊藤が担当することになります。

主任研究者 所属 所沢ハートセンター 氏名 江崎裕敬

分担研究者 所属 自衛隊富士病院 氏名 伊藤美沙

5 共同臨床研究機関

所属 防衛医科大学校病院 氏名 池脇克則

6 方法及び期間

研究は合計で24週間実施します(図)。最初の受診(0週)前日は夜9時以降の食事は控えていただき受診当日、朝食抜きで来ていただきます(糖分の入っていない飲み物でしたら、飲んでいただいてもかまいません)。

受診の際、血圧・体重・腹囲の測定および採血・採尿を実施させていただきます。また、血管の老化度をみる検査は超音波を使って二の腕の動脈をみます(血管内皮機能)。二の腕を血圧計で一定時間巻いた後、超音波で腕の血管をみます。

その日(0週)以降、トピロキソスタット(商品名:ウリアデック)またはフェブキソスタット(商品名:フェブリク)を服用していただきます(図)。薬剤服用開始の4週間ほど前に、採血や問診をさせていただき、この際に、どちらのお薬を先に使用するかについて、主治医・研究グループの方で決めさせていただきます。薬の量や投与方法などは、通常、保険で認められた範囲内で、副作用の有無を確認しつつ少ない量から少しずつ増やしていきます。

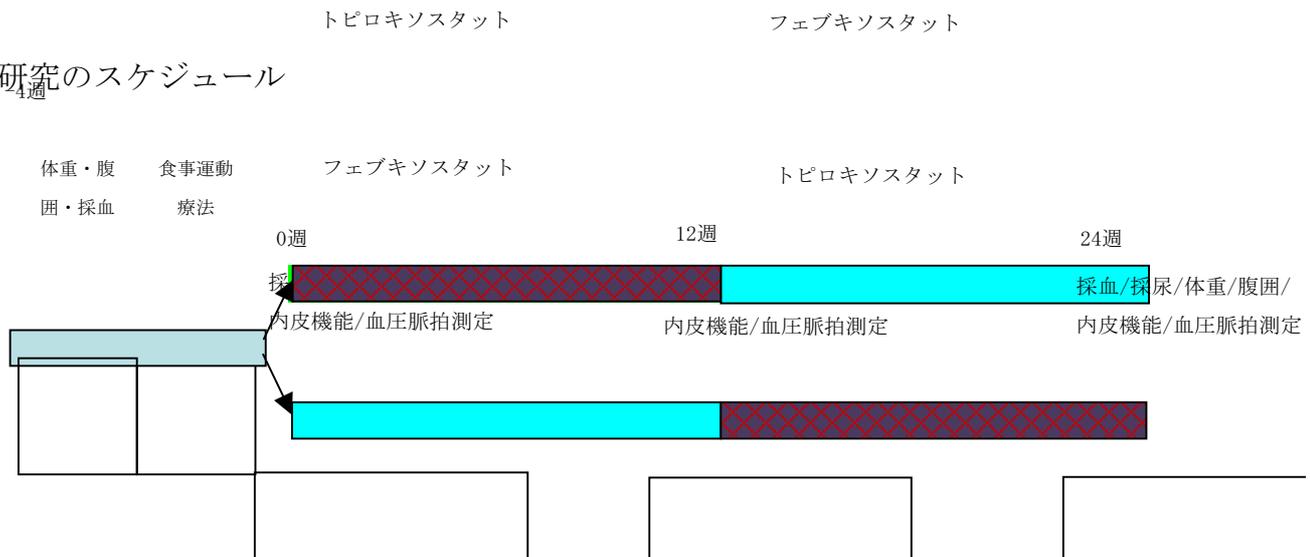
薬の量や投与方法などは通常の糖尿病患者さんに行われている治療と全く同じです。従って、本研究をお断りになったとしても同じ薬を同様の方法・量で服用・注射する場合があります。

最初の受診後、研究期間終了まで、ご家庭(または職場)で毎日1-2回、血圧・脈拍測定を行い、記録していただきます。また、原則として4週間おきに受診していただきます。

これはお薬の有害作用がないかを確認するためであり、通常の高尿酸血症診療においても同様に行われていることです。12週間の内服期間を終了した後に再度上記の検査を行い、お薬の切り替えを行います。そしてさらに12週間後、同様の検査を繰り返すことにより、2つのお薬の比較を行います。

体調が悪いなどといった不測の事態があれば、全く不利益を被ることなく研究を中断いたしますので、ご遠慮なくおっしゃってください。

図 研究のスケジュール



7 本研究のメリット・デメリットについて

本研究のメリットとしては、高尿酸血症や血管の状態を詳細な検査を用いてより詳しく知ることができるということ、そしてお薬の向き不向きを知ることができることなどです。

デメリットとしては、トピロキソスタットおよびフェブキソスタットの副作用があります。しかし、両方とも広く使用されている尿酸低下薬であり、安全性の確立されたお薬です。たとえ本研究への参加をお断りになられても、これらのお薬が使用される場合があります。どんなお薬でも副作用がございしますが、これらのお薬で報告されている副作用には、肝障害、皮膚障害、血液障害があります。いずれもまれなものでこれらが発現する可能性は極めて低いと考えられます。万一これらの副作用が発現した場合は、当方において保険診療の範囲内で万全の処置を行いません。また、体調が悪いなど感じられたときには、主治医、またはそれに代わるものにご連絡ください。

また、検査においてヘパリンという血液を固まりにくくするお薬を注射致します。副作用としては、注射後数時間血が止まりにくいということが考えられますので、採血後激しい運動はお控えください。ヘパリンの作用はその日のうちになくなってしまいますので、翌日からは全く影響がございません。ヘパリンは、脳卒中の既往、胃・十二指腸潰瘍、眼底出血の既往、出血しやすい/血が止まりにくい病気をお持ちの方には、使用できない場合がございますので、その旨申し出てください。

尚、本研究への参加に同意しないことをもって不利益な対応を受けることはありませんし、同意をした後でもいつでも不利益を受けることなく撤回することが可能です。

本研究の成果により特許権が生み出される可能性は極めて少ないと考えられますが、特許権等が生み出された場合の帰属先は所沢ハートセンターとなります。

本研究から生じた貴重なデータは論文・教科書・学会発表等の形で学術的用途に供されますが、その際は被験者の方の個人情報に留意し、個人を特定できないようにした上（匿名化）で本研究の成果を公表させていただきます。個人情報の保護については、所沢ハートセンター個人情報管理者の指導の下で、藤野陽子が厳重に管理等を行います。また、本研究の結果については、年に1回所沢ハートセンターの倫理委員会にその進捗状況を報告します。

8 本研究のサポート体制について

我々は試験に伴って突発的な事故が起こらないよう細心の注意を払いますが、万一不測の事故が生じた場合は当方において保険診療の範囲内で万全の処置を行ないます。尚、本研究に伴い何らかの補償の必要性が生じた場合、所沢ハートセンター及び自衛隊富士病院が金銭的補償を行うことはありません。

9 本研究に係る資金について

本研究に係る資金については、所沢ハートセンター及び防衛医科大学校の研究費を使用します。また、本研究はボランティアでお願いしておりますので、金銭的謝礼はありません。

説明日時 平成 年 月 日
時 分～ 時 分まで

説明者

印

同意書

所沢ハートセンター 院長 殿

自衛隊富士病院 院長 殿

件名： 尿酸低下薬トピロキソスタットおよびフェブキソスタットの高尿酸血症患者における
血中尿酸濃度、血管内皮機能および腎障害マーカーに対する効果に関する研究

平成 年 月 日 時 分から 時 分まで

に於いて

所属 官職 氏名 より

- 1 研究の目的・方法
- 2 予想される効果及び副作用
- 3 同意しない場合でも不利益を受けないこと。
- 4 同意を撤回した場合でも不利益を受けないこと。
- 5 人権、その他保護について配慮されていること。
- 6 研究に参加した場合の費用など。

について、説明文書に基づき、十分説明を受け、理解しましたので、自らの意思でこの研究へ参加することに同意します。

同意年月日 年 月 日

住 所

氏 名

研究協力同意の取り消し請求書

研究責任者

伊藤 美沙 宛

電話番号 0550-75-2311

FAX番号 0550-75-2311

郵便番号 410-1431

駿東郡小山町須走481-27自衛隊富士病院

私は、「尿酸低下薬トピロキソスタットおよびフェブキソスタットの高尿酸血症患者における血中尿酸濃度、血管内皮機能および腎障害マーカーに対する効果に関する研究」について研究協力の同意をいたしました。研究協力の同意を取り消します。なお、提供した調査資料は、速やかに破棄してください。

差し支えなければ、同意を取り消される理由をお書きください。

氏名の欄にご自分でお名前をお書きの上、研究責任者宛てに郵送またはFAXでお送りください。

平成 年 月 日

氏名（自署）

住所