

患者様へ

自主臨床試験

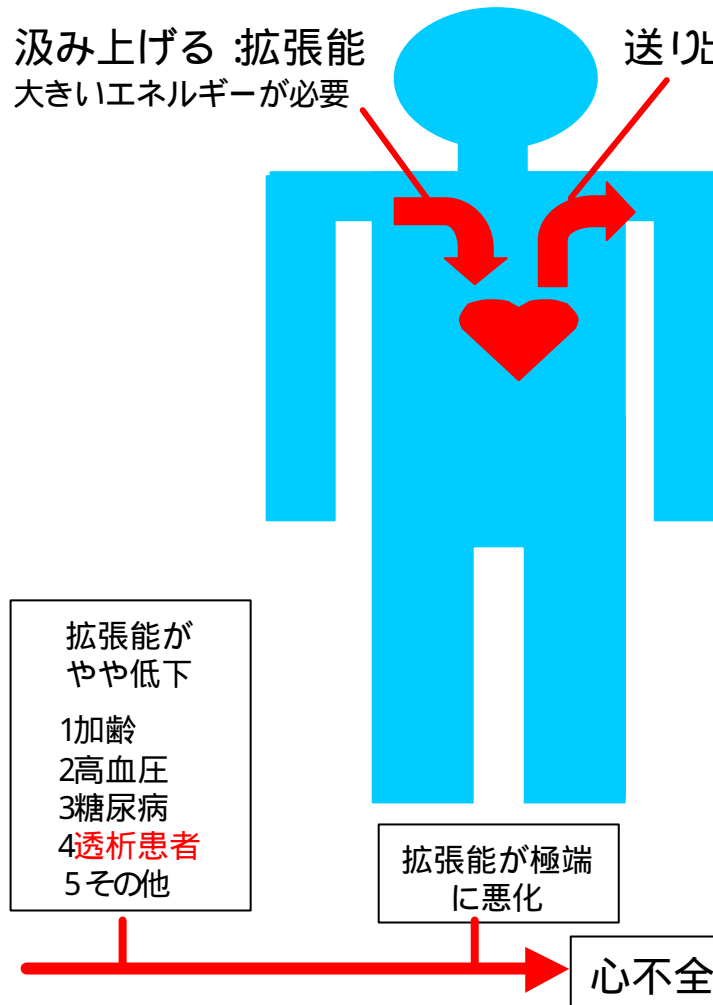
維持血液透析患者におけるスタチン製剤による 左室拡張機能改善効果の検討」 についてのご説明

1 :はじめに

臨床研究により新しい治療法を確立することは大学病院の使命であり、患者さんのご協力により成し遂げることができるものです。今回参加をお願いする臨床研究は“**自主臨床試験**”と呼ばれるもので、実際の診療に携わる医師が医学的必要性・重要性に鑑みて、立案・計画して行うものです。製薬会社などが行う新薬の安全性・有用性を調べ、厚生労働省の承認を得るための臨床試験、**いわゆる治験ではありません**。この試験については当院の治験審査委員会の審議にもとづく病院長の許可を得ています。**試験に参加されるかどうかは自由意思で決めて下さい**。参加されなくても不利益を被ることはありません。

1 - 1 :心臓の仕事

整理番号 2004(未)14
Version 1.1 (2004.7.14)



心臓の仕事として、
全身から血液を汲み上げる仕事(=心臓拡張能)
全身に血液を送り出す仕事(=心臓収縮能)
のふたつがあります。

全身から血液を汲み上げる仕事は、より大きなエネルギーを必要とします。このため加齢、高血圧、糖尿病などでは、心臓拡張能はやや低下するといわれています。

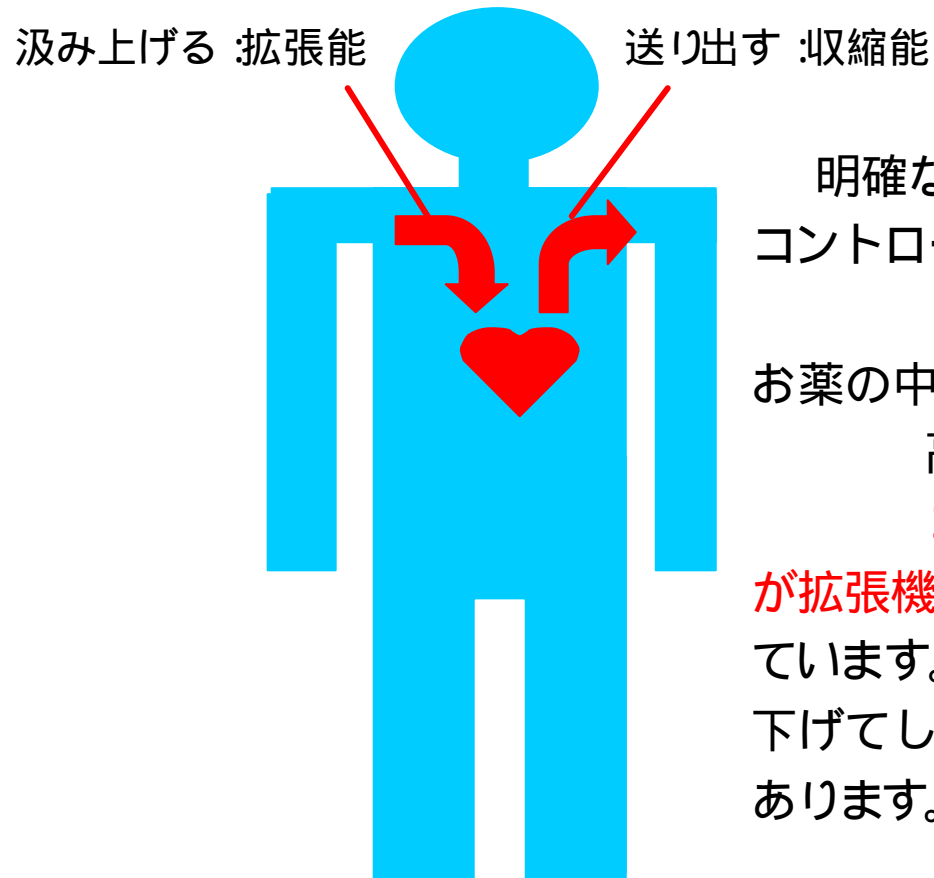
あなたは血液透析を受けていらっしゃいますが、透析患者様においても、同様に心臓拡張能はやや低下しているとされています。

この心臓拡張能が極端に低下した場合、肺の血液を心臓が汲み上げられなくなるため、肺に血液がうっ滞してしまい、いわゆる心不全という状態になってしまいます。

* 心不全は極端な場合です。あなたの病態とは、異なりますので御心配なされないで下さい。

1 - 2 透析患者様において拡張機能を保つには？

整理番号 2004(未)14
Version 1.1 (2004.7.14)



明確な答えはありませんが、少なくとも適度な血圧コントロール、貧血の補正は必要とされています。

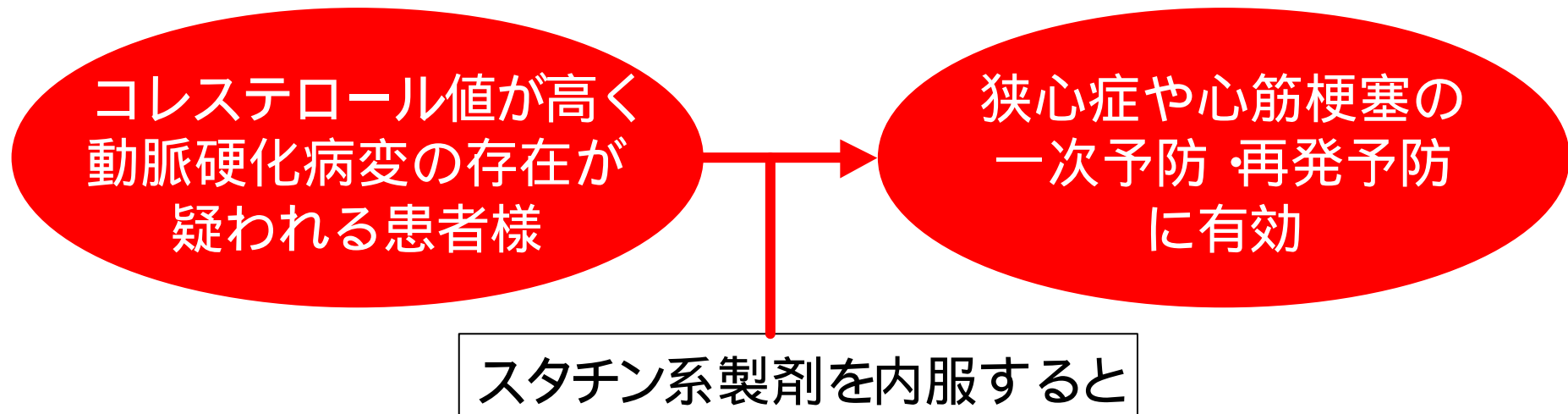
お薬の中では、

高血圧に対するお薬

コレステロールを下げるお薬が

が拡張機能を保つのに有効である可能性が報告されています。しかし、**の高血圧に対するお薬は、血圧を下げてしまうため、透析患者さんには不向きの場合があります。**

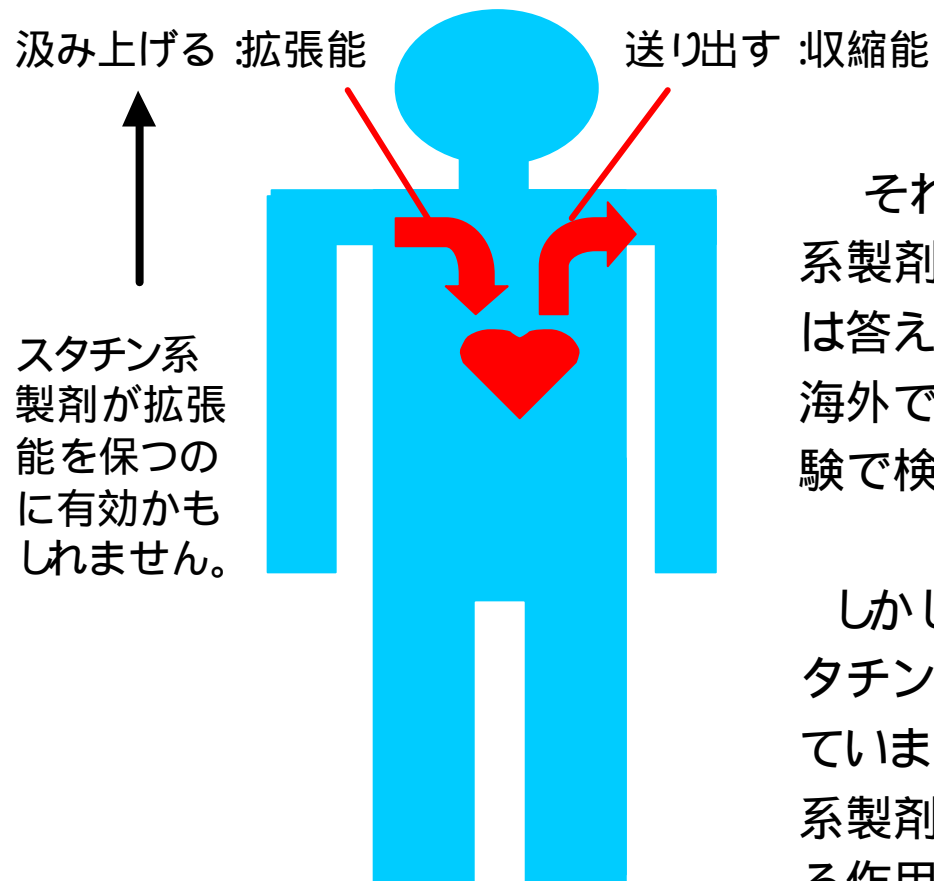
1 - 3 : コレステロールを低下させるお薬=スタチン系製剤は、本来どのような患者様にとって必要なのか？



コレステロールを下げるお薬=スタチン系製剤は、本来コレステロールを下げる目的で作られたお薬ですが、コレステロールを低下させると、動脈硬化の予防・退縮につながるということが知られています。したがって、コレステロール値が高く、動脈硬化が疑われる患者様には必須であり、狭心症や心筋梗塞の一次予防・再発予防に有効であるとされています。

逆に、コレステロール値がそれほど高くない場合にも必要かどうかは、まだ議論のあるところですが、しかし必要であるという意見が多く報告されています。

1 - 4 透析患者様にとって、スタチン系薬剤は 必要なのか？ 有益なのか？



それでは、透析患者様にとっても、このスタチン系薬剤が必要なのか？ということですが、今のところは答えがないというのが現状です。これは今まさに海外で、多くの患者様のご協力を得た大規模臨床試験で検討されている疑問点です。

しかし規模は小さいながら、透析患者においてもスタチン系薬剤の有益性を支持する報告が多くなされています。つまり、透析患者様においても、スタチン系薬剤は有益であり、特に心臓の拡張能を保持する作用を持つ可能性が十分に考えられます。

2:この試験の目的

この臨床試験は、透析患者様に対し、高コレステロール血症に対するお薬であるローコール(スタチン系製剤)を投与することで、心臓拡張機能の保持または改善効果が見られるかを調べることを目的としています。

3 :この試験の方法

心不全、心筋梗塞・狭心症、不整脈、心臓弁膜症といった合併症がなく、LDLコレステロール値が81mg/dl以上かつ160mg/dl未満の患者さんを対象とします。

試験に同意していただいた後、さらに紹介させていただく維持透析病院の承諾が得られるか確認させていただきます。患者様の同意と、透析病院の承諾が共に得られた場合に、患者様は正式に登録されます。

透析病院の承諾が得られない場合は、もう一度あなたに試験に参加されるかどうか、相談させていただくことがあります。

登録された患者様はローコールを内服する方々 (服薬群) と 内服しない方々 (非服薬群) のいずれかに割りふられます。服薬群に割りふられた患者様は、ローコールを1日1回、夕食後に1年間内服していただきます。

3 試験の概略

整理番号 2004(未)14
Version 1.1 (2004.7.14)

評価日程

同意取得 ランダム化割付 投薬開始時 6ヵ月後 12ヵ月後

ローコール20mg/日
夜1回服薬する方々

透析患者様

患者様の同意と、維持透析病院の承諾が得られた場合、患者様は試験に登録されます。

服薬されない方々

主要評価項目

(1)左室拡張機能： 帽弁流入波形 肺静脈流入波形 (組織ドップラー) (2)左室収縮能 (3)左室重量係数

副次的評価項目

(1)酸化ストレスの指標： 血清酸化LDL 8OHdG ・ADMA ・ホモシステイン (2)炎症反応の指標： 高感度CRP
(3)血清脂質： T-chol ・HDL ・LDL ・TG ・VLDL (4)脈波速度： baPWV

東大病院にて試験薬投与開始前に施行する検査

東大病院にて試験薬投与開始後に施行する検査

透析施行施設にて試験薬投与開始後に施行する検査

- (A) :有害事象は副作用など好ましくない全ての事象のことで、試験薬との因果関係は問いません。
- (B、C) 試験の安全性を確認するため、血液学的検査として白血球・ヘモグロビン・血小板数を、生化学検査としてアルブミン・尿酸・BUN・クレアチニン・LDH・GOT・GPT・GTP、Tbil・CPK・総コレステロール・HDL・LDL・トリグリセライドの測定を、投与開始1ヵ月後・3ヵ月後・9ヵ月後・試験終了後1ヵ月後に透析病院で、試験始6ヵ月後・12ヵ月後に東大病院にて行います。
- (D) 血清脂質検査、酸化ストレスマーカー・炎症反応検査、心臓超音波検査、脈派速度検査は東大病院にて行います。

3 - 2 : ランダム化割付について

整理番号 2004(未)14
Version 1.1 (2004.7.14)

ローコール内服する-しない:のどちらになるかは、コンピュータにより割りふられます。どちらに割りふられるかは五分五分で、担当医師にも分かりませんし、選ぶことはできません。

透析患者様において、ローコールが有用であるかどうかは現時点では確立しておりませんので、どちらに割りふられても不利益はありません。

3-3:試験期間の透析、検査について

維持透析は原則として通常通りご自宅近くの透析クリニック、あるいは病院にて継続していただきます。

検査として試験薬投薬期間開始時、開始後6ヵ月後、投与終了時の3回、心臓超音波検査・血管脈波伝導速度検査を行います。

心臓超音波検査は、ベッドに横になっていただき、前胸部に端子をあてて心臓の様子を見る検査です。

脈波伝導速度検査は、腕と足首の間で脈波速度(PWV = 血管の硬さの指標です)を観察します。

心臓超音波検査、脈波伝導速度検査はいずれもお身体に負担のない検査です。心臓超音波検査、脈波伝導速度検査は東大病院にて行いますので、ご都合のよい透析のなか日を相談させていただきます。この3回の検査以外は、基本的に東大病院に通院される必要はありません。しかしこの臨床試験の安全性確認のため、あなたの情報について維持透析病院と連絡をとらせていただくことがあります。

4・5 この試験の予定参加期間、予定参加人数について

この試験に参加された場合の予定期間は、前観察期間1ヶ月 + 試験薬投薬期間12ヶ月 + 後観察期間1ヶ月の計14ヶ月となります。有害事象の有無につき投与終了4週間後に受診日を設けます。

この臨床試験に参加される患者さんの予定人数はローコールを内服する方25名、内服しない方25名の合計50名です。

6:この試験薬の予想される効果と、起こるかもしれない副作用

ローコールというお薬は高コレステロール血症の薬として承認されており、その有効性が確認されています(高コレステロール血症患者229例を対象に52週間投与した報告では、総コレステロール値が20.1%低下しました)。また、コレステロールを低下させる以外にも、動脈硬化の退縮や予防、心臓拡張機能保持に対する有効性も確認されています。透析患者さんにおいても、心臓拡張機能保持に有効であると考えられますが、この効果についてはまだ確立されていません。

ローコールによる副作用として、6368例中、自覚症状が314例(4.9%)、臨床検査異常が470例(7.4%)、計735例(11.5%)に何らかの副作用が認められたとされています。**主な副作用は、 γ -GTPの上昇180件(2.8%)、GPT上昇138件(2.2%)、GOT上昇106件(1.7%)等の肝機能異常です。**その他自覚症状では胃部不快感23件(0.4%)、発疹21件(0.3%)、嘔気20件(0.3%)、胸やけ15件(0.2%)、下痢15件(0.2%)、腹痛13件(0.2%)、臨床検査異常ではCK上昇93件(1.5%)等が認められました。**このほか稀にしか起こらず頻度は不明ですが、重大な副作用として以下のものが挙げられます。**

- 1) **横紋筋融解症、ミオパシー** 筋肉痛、脱力感CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇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ります。このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行います。また、筋炎を含むミオパシー - があらわれることがあるので、広範な筋肉痛、脱力感や著明なCKの上昇があらわれた場合には投与を中止とします。
- 2) **肝機能障害** 全身倦怠感を伴う肝炎、黄疸等の肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行います。
- 3) **過敏症状** 発熱、紅斑、関節痛等を伴うレープス様症候群、血管炎、血管浮腫等の過敏症状があらわれることがあるので、このような場合は投与を中止とします。

7:この試験に参加しない場合の、他の治療方法

心臓の拡張機能を改善する可能性のある従来のお薬としては、アルドステロン受容体抗薬、アンギオテンシン変換酵素阻害薬、アンギオテンシン受容体拮抗薬などが知られていますが、いずれも血圧低下作用を持つため、透析患者様には使用しづらい場合があります。

8:この試験中に、あなたの健康に被害が生じた場合について

この臨床試験は、これまでの報告に基づいて科学的に計画され、慎重に行われます。もし臨床試験の期間中あるいは終了後にあなたに副作用などの健康被害が生じた場合には、医師が適切な診察と治療を行います。

9:この試験への参加は、患者さんの自由意思によるものです

この臨床試験への参加は患者さんの自由意志で決められます。また、一旦参加されたあとでも、理由に関わらずご希望でいつでもやめることができます。また、参加をやめたことにより治療において不利益を受けることは一切ありませんのでご安心ください。

10 :この薬に関する情報は、随時ご連絡します

整理番号 2004(未)14
Version 1.1 (2004.7.14)

この臨床試験で使用するお薬の使用に関して、患者さんの試験参加への意思に影響する可能性のある情報が得られた場合には速やかにお伝えいたします。

11 :このお薬を中止させていただく場合があります

副作用 (具体的な副作用については、副作用の項目をご覧ください) などの好ましくない事象が発生した場合には薬の使用を中止させていただきます。何かお身体の異変にお気づきでしたら、透析施設の医師または東大病院の担当医師(代表研究者または試験責任者：18をご覧ください)にお知らせください。

12 :この試験に参加された場合、あなたのカルテなどが試験中あるいは試験終了後に調査されることがあります

患者さんの人権が守られながら、きちんとこの試験が行われているかを確認するために、この臨床試験の関係者(この病院の職員など)があなたのカルテなどの医療記録を見ることがあります。しかし、あなたから得られたデータが、報告書などであなたのデータであると特定されることはありません。

13 透析施設でのデータを確認させていただきます。

透析施設の先生に承諾を得た上で、透析施設におけるあなたのデータを、本試験における安全性の確認のため確認させていただきます。しかし、そのデータが第三者に知られることはありません。

14 :この試験結果が公表される場合でも あなたの身元が明らかになることはありません

この試験で得られた成績は医学雑誌などに公表されることがありますが、その場合でも患者さんの名前などのプライバシーが外部にもれることはありませんのでご安心ください。また、この試験で得られたデータが本試験の目的以外に使用されることはありません。

15 :この試験への参加に同意された場合は、次の点を守って下さい

- (1)この試験では心臓超音波、脈波伝導速度の検査を行います。この検査は、透析なか日に東大病院入院棟A12階北病棟の検査室にて行います。日程については、ご都合のよろしい日を御相談させていただきます。この検査を受ける際の注意事項として、検査日当日の朝食は摂取せずに来院してください。お薬はいつも通り内服してください。また、検査日当日朝の飲料は水あるいはミネラルウォーターのみとしていただき、コーヒー、紅茶、ジュース類、および喫煙は検査日当日起床後より検査終了までお控えください。
- (2)現在内服しているお薬や健康食品は全て担当医師にお伝えください。ビタミンB12、ビタミンC、ビタミンE、葉酸、Nアセチルシステイン、システイン、グルタチオンなどを含むものなどは試験期間中控え頂くようお願いする場合があります。他の病院や、当院の他科を受診する場合、薬局等でお薬を購入する場合には可能な限り試験担当医師に事前に相談して頂くようお願い致します。

16 :あなたの費用負担について

この臨床試験で使用するお薬の費用は当科研究費より支払われます。この臨床試験では心臓超音波検査、脈波伝導速度、炎症反応の指標として高感度CRPを、酸化ストレスの指標として8OHdG、イソプロスタン、過酸化脂質、非対称性ジメチルアルギニン、ホモシステインを測定致しますが、これらの検査についても当科研究費より支払われ、患者さんの費用負担が増えることはありません。

17 :その他のお薬について

高血圧のお薬等、他のお薬は、維持透析を施行されている医師の処方に従ってください。ただし、処方されているお薬の種類の変更については、維持透析病院の医師に当方より御相談させていただく場合があります。

18 :この担当医師が、あなたを担当致します

整理番号 2004(未)14
Version 1.1 (2004.7.14)

東京大学医学部附属病院 (代表電話 03-3815-5411)

試験責任者 代表研究者 柴垣 有吾 内線30247

試験担当医師

腎臓内分泌内科

要 伸也 内線37227

松井 宏光 内線35012 (プロトコール責任者)

花房 規男 内線35098

瀧 史香 内線35740

柴田 茂 内線 35728

小倉 彩世子

下澤達雄 内線37480

検査部

夜間 時間外連絡先

松井 宏光 携帯電話090-9843-4501

柴垣 有吾 携帯電話090-7199-8762

19 :いつでも御相談ください

この試験について知りたいことがありましたら、遠慮なく前頁の担当医師、あるいは臨床試験部までご相談ください。

東大病院臨床試験部 月～金 8:30～17:00

電話 :03-3615-5411(代表) 内線35313～5

直通 :03-5800-8743