

(別紙1)

総括研究報告書

課題番号：30-6

課題名：冠動脈病変合併川崎病患者に対するアトルバスタチンの安全性と薬物動態を検討する多施設共同第I/IIa 相試験

主任研究者 (所属施設) 臨床研究センター
(所属・職名 氏名) 企画運営部 部長

(研究成果の要約) 3年計画の2年目である本年は、昨年に引き続き、多施設共同試験として参加施設をとりまとめ、2018年度に認定臨床研究審査委員会より参加を承認されていた8施設に加え、新たに6施設の参加の承認を得た。臨床試験の実施に向けた準備として、参加施設を対象に試験の説明会を開催し、各施設に研究関連資材の送付を行い、6月には臨床試験の実施体制が整った。7月には、正式に患者登録を開始し、10月から12月にかけて計3症例の登録があり、プロトコルに沿った治療を行い、問題なく終了した。2020年2月には、効果安全評価委員会で次用量コホートへのステップアップが承認された。

1. 研究目的

急性期治療が劇的に進歩した昨今においても、川崎病によって年間1000人程度の急性期冠動脈病変、300人程度の遠隔期冠動脈病変合併患者が新たに発生しており、冠動脈瘤発症や重症化を抑制するための新たな治療戦略の開発が求められている。アトルバスタチンは脂質低下作用のみではなくその抗炎症・抗酸化作用によって川崎病患者において冠動脈リモデリングの抑制に寄与する事が期待されており、北米で川崎病患者に対するアトルバスタチンの安全性と薬物動態を検討する第I/IIa相試験の結果が昨年公開された。アトルバスタチンの代謝は、人種間で差があることが知られており、本研究では、日本人川崎病冠動脈病変合併患者におけるアトルバスタチンの安全性と薬物動態を検討し、冠動脈障害を予防することが可能な治療法であるかも併せて検討する。

2. 研究組織

研究者	所属施設
小林 徹	臨床研究センター企画運営部
庄司 健介	感染症科
浦山 ケビン	社会医学研究部
益田 博司	総合診療部

3. 研究成果

本年度の研究は、研究2年目であり、患者登録を開始し、昨年より準備してきた日本版プロトコルにのっとり、登録症例に対し治療を開始、完了した。本研究は、アトルバスタチンを3段階ずつ増量(0.125 mg→0.25 mg→0.5 mg/kg)し、各コホート3名(最大6名)ずつ登録するデザインであるが、第一ステップの用量(0.125 mg/kg)に対して3名の登録があり、有害事象や用量毒性(DLT)の発生などなく治療を終了した。

- ① 川崎病学会を通じて、研究参加施設を取りまとめ、認定臨床研究審査委員会で昨年承認された8施設に加え、本年は新たに、仙台医療センター、埼玉県立小児医療センター、東邦大学医療センター大森病院、福岡大学筑紫病院、富山大学附属病院、新潟市民病院の6施設が新たに参加し、認定臨床研究審査委員会の承認を得た。
- ② 2019年年4月19日～21日にかけて金沢で行われた日本小児科学会に合わせて、本研究のKick Off Meetingを4月20日に行い、参加施設に対して、研究の概要、臨床研究法下での施設責任/分担医師の役割に関する説明、試験実施に関する手順の説明、症例登録ならびに症例報告書の授受に関する説明などを行った。また、Meetingに参加で

きなかった施設に対して、個別に施設を訪問し、同様の説明を行った。

- ③ 参加施設に対して、研究に必要な資材などの発送を行った。
- ④ 2019年7月に、患者登録を開始した（jRCTs031180057）。
- ⑤ 2019年8月2日～8月15日まで、University of California, School of San Diego (UCSD)を訪問し、試験の主要評価項目であるアトルバスタチン薬物動態検査の実施計画、アトルバスタチンの血中濃度や活性の測定や、米国への検体輸送手続きなどのセットアップを行った。帰国後も会議を重ね、日本版薬物動態解析計画書を完成させ、認定臨床研究審査委員会の承認を得た。
- ⑥ 2019年10月、11月、12月に各1症例ずつ症例登録があり、日本版プロトコルにのっとり、アトルバスタチンによる治療を行った。3症例とも、登録開始から6週間の観察期間中、DLTや有害事象などの疾病等の報告はなく治療を終了した。
- ⑦ 全3症例の症例報告書を検討し、効果安全評価委員会を招集、DLTの発生状況を報告した結果、委員会より、次用

量コホートへのステップアップの承認を得た。

4. 研究内容の倫理面への配慮

本研究はヘルシンキ宣言、人を対象とする医学研究に関する倫理指針を遵守して実施する。臨床研究参加施設は特定臨床法のもと、臨床研究審査委員会の許可を得た施設に限る。研究実施に関しては、研究内容を詳細に説明する説明同意文書を用いて患者の代諾者（家族）、もしくは本人に研究参加の同意を書面にて取得する。収集する試料と情報は国外の研究者と共有する可能性があるため、海外施設への情報提供についても説明し同意を得る。臨床情報は個人識別可能情報を含まないデータ形式で収集し、集団として解析を行う。