

(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) 国立成育医療研究センター
(所属・職名 氏名) データサイエンス部門・部門長 小林 徹

(研究成果の要約) 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多施設共同第 I/IIa 相単群介入試験(特定臨床研究)である。研究期間中に6例が登録され、3用量コホートのうち2用量コホートの症例登録を完了した。現時点で主要評価項目である用量制限毒性は発生していない。今後も症例登録を継続し、2021年度中に試験終了を目指す。

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 相試験が実施中である。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 国立成育医療研究センター

3. 研究成果

研究参加施設において川崎病と診断され、診断時に冠動脈内径 Z-score が左前下行枝または右冠動脈で 2.5 以上の冠動脈病変を有する症例を対象とする。川崎病の急性期治療として、小林スコアで免疫グロブリン不応低リスクと判定された患者には免

疫グロブリン大量療法とアスピリン内服の標準的治療を行い、高リスクと判定された患者には標準的治療に加えプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロンパルス療法を加えても良い。対象症例に対してアトルバスタチンを1日1回、経口投与6週間投与する。本試験は用量漸増試験であり、川崎病診断時(治療介入前)および治療終了後36~48時間、2週間、6週間の時点での血液検体を採取し冠動脈病変を評価する。

【選択基準】

以下の全てを満たした症例を登録症例とする

- ・川崎病診断時年齢2~17歳で第20病日以内に川崎病典型例と診断された症例
- ・心臓超音波検査による左前下行枝または右冠動脈内径 Z-score が 2.5 以上、または周辺冠動脈の 1.5 倍以上の冠動脈病変を有する症例
- ・保護者または本人からの同意が得られた症例

【目標症例数】

現時点では3用量コホートで3~5名ずつ登録する事を想定し、9~15名を目標症例数とする。

【主要評価項目】

- ・アトルバスタチンの安全性 (CTCAE ver 4.0)
- ・アトルバスタチンの薬物動態

【評価指標】

年齢、性別、家族歴、既往歴、人種、診断病日、初回免疫グロブリン反応性、川崎病主要症状、治療開始日、冠動脈径（超音波における内径測定と身長・体重から Z-score を計算）

血液検査：WBC (Neut, Lymph, Mono), Hb, Hct, Plt, ESR, Fib, AST, ALT, γ GTP, CPK, T-cho, TG, LDL, HDL

超音波検査：KD 診断時（免疫グロブリン投与前）と登録後 2、6 週時に施行する。冠動脈経測定は左主幹部、近位の左前下降枝、近位の右冠動脈をそれぞれ測定し、体表面積で補正した Z-score を算出する。Z-Score は小林らが作成したモデルを用い、Z-score 2.5 以上を冠動脈病変ありと判定する。また、隣接した冠動脈の少なくとも 1.5 倍以上の冠動脈内径が計測された場合にも冠動脈病変ありと判定する。

有害事象：本研究による有害事象は、CTCAE ver 4.0 に則って評価する。アトルバスタチンによる重大な副作用として頻度は不明であるが横紋筋融解、ミオパチー、劇症肝炎、肝機能障害が挙げられる。経過中または 2 週、6 週の検体採取の時点で以下が確認された場合には速やかにアトルバスタチン内服を中止し継続的なフォローを行う。

・CPK 上昇、通常の 10 倍以上、または筋炎、筋痛症状

・ALT または AST 上昇、年齢調整された正常上限の 3 倍以上

・総コレステロールの低下（115mg/dl 以下）

薬物動態検査：単回投与試験として、初回アトルバスタチン投与時に 3 回反復測定する。アトルバスタチン投与 2 週後、6 週後にトラフ値を測定する。

症例登録状況：2021 年 3 月 31 日までに 6 例（用量コホート 1 に 3 例、用量コホート 2 に 3 例）が登録された。現時点では DLT の発生を認めていない。

4. 研究内容の倫理面への配慮

本研究はヘルシンキ宣言、臨床研究法を遵守して実施する。研究実施に関して、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 ER/ES 指針に対応した電子的臨床情報収集システム (REDCap) を用いて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。本研究は国立成育医療研究センター臨床研究審査委員会にて実施許可を取得し (CRB3200005)、jRCT に登録を行っている (jRCTs031180057)。