

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 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
2. 研究開発代表者： 植田 真一郎
3. 研究開発の成果

3.1. コルヒチンの薬物動態

健康成人男性を対象に、コルヒチン 0.25mg および 0.5mg を空腹時に単回及び複数回経口投与したときの薬物動態を血漿中、白血球中（多核球及び単核球）のコルヒチン濃度の推移より評価した。コルヒチンは血中濃度の半減期は 13 時間であるが白血球中には長時間にわたって存在し多核球、単核球での半減期はそれぞれ 53 時間、28 時間であった。

3.2. コルヒチン薬物動態／薬力学試験

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して実施した。コルヒチン（0.5mg/日、7 日間投与）は健康男性において脂肪酸上昇に伴う白血球活性化によるマイクロチャネルへの白血球接着亢進、マイクロチャネル通過時間の延長、脱顆粒によるミエロペルオキシダーゼ放出を抑制した。これらの白血球活性化抑制は最終用量の 24 時間後から 48 時間後まで認められた。コルヒチンは血中、白血球中共に最終用量の投与 24 時間後でピークとなり、単核球よりも多核球に多く集積した。

3.3. 冠動脈疾患におけるコルヒチンの内皮機能への影響 パイロットスタディ

本研究は Flow mediated vasodilatation(FMD)により測定した血管内皮機能を主要評価項目とし、コルヒチンの複数回投与（1 週間）とプラセボを比較する二重盲検クロスオーバー試験である。本試験の目的は比較的急性のコルヒチンの内皮機能への効果を評価することと、東京医大で中央測定を行う方法の妥当性や患者でのプラセボ比較試験の実現性の確認である。現在患者登録は終了、最終の内皮機能測定が 2016 年 3 月末に終了した。

3.4. 白血球機能の横断的解析

平成 28 年度に予定されている白血球活性化患者を対象とした用量設定試験の研究計画作成のために 344 名冠動脈疾患患者を対象として白血球機能(MCFAN による接着白血球数や全血通貨時間)と様々な背景の関連について解析した。白血球数は、接着白血球数、粘稠度、全血通過時間などに関連し比較的簡便な白血球活性化の指標となり得ることが示唆されている。

3.5. 冠動脈疾患患者レジストリの構築

平成 27 年度は登録を継続するとともに次相の試験で主要評価項目とする高感度 CRP と患者選択に用いる白血球数の関連について、白血球数と予後（心血管イベントと死亡）の関連白血球数と高感度 CRP は相関しなかったが白血球数 7500 以上の患者では CRP 値は中央値 2.1mg/L と 7500 未満の患者と比べ高値であった。白血球値と予後は関連し、白血球数 7500 以上の患者では、死亡、心筋梗塞、脳卒中のリスクがそれ未満の白血球数の患者よりも高かった。

3.6. 第 2 相用量設定試験（医師主導治験）

これまで本プロジェクトは FMD パイロット試験の後により FMD を主要評価項目とした医師主導治験を計画していたが、薬物動態試験、薬力学試験の結果から、用量設定試験を実施することを決定し、本年度後半からプロトコルの作成準備、前述したような作成のための解析、そして治験として実施するための薬事戦略相談と製薬企業との交渉を行ってきた。