

血液：好酸球増多，溶血性貧血，好中球減少

その他：頭痛，発熱，悪寒，体温低下，戦慄，倦怠感，関節痛，四肢痛，背部痛，CK上昇，ほてり，不機嫌

アスピリン

(1) 重大な副作用

1) ショック，アナフィラキシー様症状，2) 脳出血等の頭蓋内出血，肺出血，消化管出血，鼻出血，眼底出血等，3) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群），中毒性表皮壊死症（Lyell症候群），4) 再生不良性貧血，血小板減少，白血球減少，5) 喘息発作の誘発，6) 肝機能障害，黄疸，7) 消化性潰瘍，小腸・大腸潰瘍

(2) その他の副作用

消化管：食欲不振，胸やけ，悪心・嘔吐，胃痛，胃腸障害，腹痛，便秘，下痢，食道炎，口唇腫脹，吐血，胃部不快感等

過敏症：蕁麻疹，発疹，浮腫，鼻炎様症状等

血液：貧血，血小板機能低下（出血時間延長）等

皮膚：そう痒，発汗

精神神経系：めまい，頭痛，興奮

肝臓：AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇

腎臓：腎障害

循環器：血圧低下，血管炎，心窩部痛

呼吸器：気管支炎

感覚器：耳鳴，難聴，角膜炎，結膜炎

その他：過呼吸，代謝性アシドーシス，倦怠感，低血糖等

ファモチジン

(1) 重大な副作用

1) ショック，アナフィラキシー様症状，2) 汎血球減少，無顆粒球症，再生不良性貧血，溶血性貧血，3) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群），中毒性表皮壊死症（Lyell症候群），4) 肝機能障害，黄疸，5) 横紋筋融解症，6) QT延長，7) 意識障害，痙攣，8) 間質性腎炎，急性腎不全，9) 間質性肺炎，10) 不全収縮

(2) その他の副作用

血液：白血球減少，血小板減少，好酸球増多

過敏症：発疹・皮疹，蕁麻疹（紅斑），顔面浮腫

消化器：便秘，下痢・軟便，口渇，悪心・嘔吐，腹部膨満感，食欲不振，口内炎等

循環器：血圧上昇，顔面潮紅，耳鳴，徐脈，頻脈，房室ブロック

肝臓：AST (GOT) 上昇，ALT (GPT) 上昇，Al-P上昇，総ビリルビン上昇，LDH上昇，肝機能異常，黄疸

精神神経系：全身倦怠感，無気力感，頭痛，眠気，不眠，可逆性の錯乱状態，うつ状態，痙攣，意識障害

内分泌系：月経不順，女性化乳房

その他：CK (CPK) 上昇，味覚異常

患者さんへ

重症川崎病患者に対する免疫グロブリンと免疫グロブリン・ プレドニゾン初期併用投与のランダム化比較試験 に関する研究の説明

この文書は、標準的な免疫グロブリンが効きにくいと予想される重症の川崎病の患者さんに対し、プレドニゾンという薬を併用した場合の効果を、併用しない場合と比較する研究（臨床試験）を説明したものです。わかりにくいこと、疑問点などがありましたら、担当医に御遠慮なくおたずねください。担当医の説明を受け、本研究に参加されてもよいと思われる場合は、同意書に御署名をお願いいたします。説明文書と同意書は大切に保管してください。

臨床研究代表者

東邦大学医療センター大森病院小児科 佐地 勉

臨床研究責任医師

1. 川崎病の症状と治療について

川崎病は、主に4歳以下の乳幼児に好発する原因不明の発熱性疾患です。代表的な6つの症状（①発熱が5日以上続く、②目の結膜の充血、③唇や舌の充血、④からだの発疹、⑤手足のむくみ・回復期の指先の皮むけ、⑥首のリンパ節の腫れ）のうち5つ以上を認める場合に、通常、典型的な川崎病と診断します（資料1の診断の手引きを御参照ください）。

川崎病では血管に炎症が起きるため、心臓の筋肉に血液を送る冠状動脈という血管に瘤（冠動脈瘤）を合併することがあります。適切な治療を行わないと、20～30%の患者さんに冠動脈瘤が生じます。冠動脈瘤が巨大になると、瘤の破裂や心筋梗塞を起こす危険もあり得ます。したがって、この冠動脈瘤の発生を防ぐことが治療の大きな目標になります。

川崎病の標準的な治療は、免疫グロブリン製剤の点滴注射（免疫グロブリン療法）とアスピリンの内服です。この治療法は世界的にも確立していて、冠動脈瘤の発生率を約10%に減らすことができます。上記のような典型的な症状がそろわない場合でも（不全型）、冠動脈瘤を合併することがあるので、免疫グロブリン療法を行うことがあります。

しかし、免疫グロブリン療法を行っても、15～20%の患者さんでは、発熱が続いたり、いったん解熱しても再び発熱したりします。このように反応が不十分な例（免疫グロブリン抵抗例、免疫グロブリン不応例）では、冠動脈瘤の合併率も高くなりますが、有効な治療法はまだ確立していません。今後、川崎病の冠動脈瘤をさらに減らすためには、免疫グロブリン抵抗例の対策が重要です。

2. 本研究の目的

さまざまな炎症性の疾患に使用されているステロイドという薬が、川崎病の免疫グロブリン抵抗例に投与されることがあり、熱を下げ、冠動脈瘤を減らすことにも有効といわれています。最近、私たちは、川崎病の患者さんに、免疫グロブリンだけでなく、ステロイドの一種のプレドニゾンという薬を併用すると、免疫グロブリン抵抗例の割合も冠動脈瘤の発生率も減ることを報告しました。このデータにもとづき、免疫グロブリン抵抗例になると予測される患者さんに対し、プレドニゾンを併用すると発熱などの症状も早く改善し、冠動脈瘤を抑制できる可能性が示唆されました。

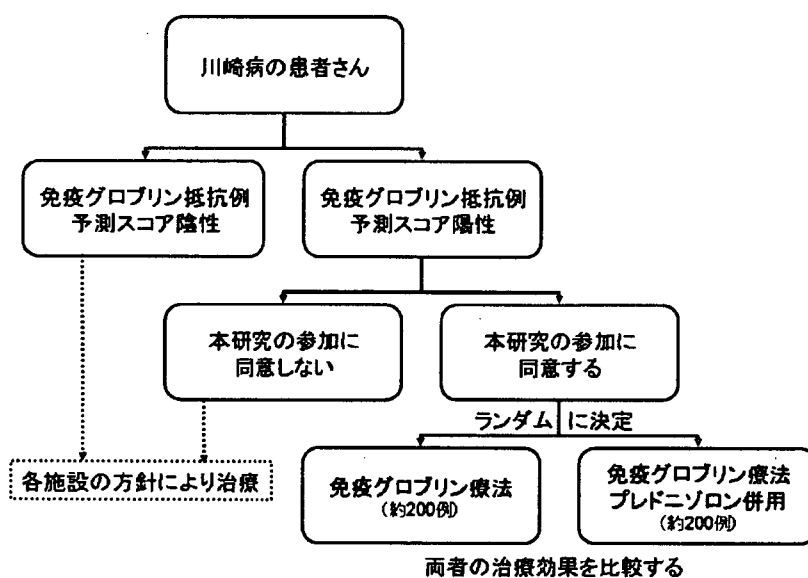
しかし、川崎病に対するステロイドの使用には懐疑的な意見もあり、まだ使用の良し悪しははっきりしていません。この点を本当に明らかにするためには、ステロイドを使用する方と使用しない方を比較することが必要です。そこで、免疫グロブリン抵抗例と予測される重症川崎病の患者さんに対し、プレドニゾンを併用した際の効果を、併用しない方と比べるために本研究がはじまりました。

3. 本研究の方法について

免疫グロブリン療法を行う前に、血液検査などのデータから抵抗例と予測される患者さんに、本研究への御参加をお願いしています。御参加に同意が得られた場合、まず事務局に登録しプレドニゾンを併用するかしないかをランダム（無作為）に決めます。ランダムに決める方法とは、事務局のコンピューターを用いて、プレドニゾン併用治療を受けるか受けないかを五分五分に割り振るやり方のことです。一見バラバラですが、最終的には2つの治療法の参加人数、年齢、男女などが平等になるように

します。そのため担当医は自分で治療法を選ぶことはできません。

プレドニゾロンを併用する方には、免疫グロブリン療法とアスピリンに加え数週間プレドニンを投与します。プレドニゾロンを併用しない方には、標準的な免疫グロブリン療法とアスピリンによる治療を行います。そして、免疫グロブリン抵抗例の割合、発熱の期間、血液検査値の変化、心エコー検査による冠動脈瘤の程度などのデータを解析し、両者を比較します。免疫グロブリン抵抗例で、発熱などの症状が改善しない場合は、各施設の方針にしたがい追加の治療が行われます。



4. 本研究の副作用について

プレドニゾロンを使用すると、食欲亢進、高血圧、消化性潰瘍、免疫力低下（感染しやすくなる）、凝固能亢進（血がかたまりやすくなる）、満月様顔貌（顔が丸くなる）、精神症状（うつ状態など）、電解質異常、高コレステロール血症などの副作用が生じることがありますが、ほとんどの場合は薬剤の中止後に回復します。消化性潰瘍予防のため、本研究でプレドニゾロンを併用する患者さんには、抗潰瘍剤（ファモチジン）も内服していただきます。本研究では短期間の使用ですが、他の状況でステロイドを長期間投与した際に、骨粗鬆症（骨がもろくなる）、白内障・緑内障などの眼の合併症を起こすことが知られています。

免疫グロブリンは血液製剤の一種です。世界中で色々な病気の治療に、長い間、大変多くの方に使われてきて、その安全性はほぼ確立していますが、未知のウイルスなどの感染は完全には否定できません。その他、体温低下、血圧低下、ショック、発熱、無菌性髄膜炎、溶血性貧血などの副作用があります。アスピリンにも、出血傾向、消化性潰瘍、肝機能障害などの副作用があります。

副作用のあらわれ方には個人差があります。患者さんの副作用は注意深く観察し、症状によっては治療の調節や中止などの対応を行います（各薬剤の詳しい副作用については、資料2を御参照ください）。

5. 本研究の参加にともなう利益と不利益について

プレドニゾロンを併用するかしないかは事務局が決定します。いずれの場合も免疫グロブリンとアスピリンによる川崎病の標準的な治療法を受けますので、重大な不利益を受けることはないと考えられます。通常の診療と同じことを行いますので、検査回数が増えて患者さんに負担をかけることもありません。

プレドニゾロンを併用する場合は、免疫グロブリン抵抗例になる危険性が減り、発熱期間も短くなり、冠動脈瘤の発生率も抑制できるという利益を受ける可能性があります。一方、少ないながらプレドニゾロンの副作用という不利益が生じる恐れがあります。プレドニゾロンを併用しない場合は、副作用は標準的治療と同じですが、免疫グロブリン抵抗性になる危険性が増え、発熱も長びき、冠動脈瘤の発生率が高まるという不利益を受ける可能性があります。

6. 本研究に参加しない場合の治療について

本研究に参加されない場合でも、川崎病に対する標準的な検査と治療（免疫グロブリン療法とアスピリンの内服が一般的）を行いますので、特に不利益を受けることはありません。免疫グロブリンに抵抗性の際には、各施設の方針にしたがい追加の治療が行われます。

7. 本研究への参加について

本研究に参加するかどうかは、患者さんと御家族が自由に決めていただくことです。参加に御同意をいただいた場合でも、いつでも参加を中止することができます。ただし、途中でやめられた際も、それまでのデータを大切な参考資料とさせていただきますと存じますので、御協力をお願いいたします。

8. 個人情報の保護について

カルテや病院の記録から得られるデータは、センターに集積して本研究の管理者（担当医とは別の第三者）により解析されます。精度管理のため他施設の医療関係者が施設長の許可を得て病歴等を直接閲覧する可能性があります。データの個人情報の保護には十分配慮し、患者さんの名前は完全にわからない状態であつかわれます。

本研究で得られたデータおよび検討結果は学会や論文で報告する予定ですが、その場合も患者さんの個人情報が公表されることは一切ありません。

9. 本研究の費用について

本研究に参加して受ける治療は、実際の医療で用いられるものですので、健康保険制度にしたがって、患者さんか御家族の方にお支払いいただきます。実際の医療費は、各病院の体制や患者さんの経過などによって異なります。なおプレドニゾロンの保険適応病名に川崎病は含まれておりません。

仮に健康被害が生じた場合も、病院や製薬会社などからの保障はなく、健康保険制度にしたがって御負担いただきます。

10. 本研究の研究費拠出先、組織および倫理性について

本研究は平成19年度厚生労働省科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)にもとづき、関東川崎病研究会を主体とし、約10病院の小児科が共同して行っています。研究代表者は東邦大学医療センター大森病院小児科の佐地勉です。研究事務局は群馬大学大学院小児生体防御学分野におかれています。川崎病の発見者である川崎富作は外部評価委員として参加しています。

本研究は各病院の倫理委員会の承認を受けており、患者さんの権利が守られていることや医学の発展に役立つことが検討され、問題がないことが確認されています。

11. 臨床研究責任医師または分担医師の氏名、職名および連絡先

この研究を担当する医師および連絡先は以下のとおりです。

臨床研究責任医師（この病院でおこなうこの研究について責任を持つ医師で、患者さんを担当する場合もあります）

職名 _____
氏名 _____
連絡先 _____

臨床研究分担医師（責任医師に従い、患者さんを担当する医師）

職名 _____
氏名 _____
連絡先 _____

臨床研究協力者（上記以外で、この研究に関して相談にのってもらえる医師）

職名 _____
氏名 _____
連絡先 _____

12. 被験者が被験者の権利に関して情報が欲しい場合あるいは健康被害が生じたときに連絡をとるべき相談窓口

あなたがこの研究およびあなたの権利に関してさらに情報が欲しい場合、またはあなたに健康被害が発生した場合に、あなたが連絡をとる病院の担当者は下記のとおりです。何かお聞きしたいことがありましたら、どうぞ遠慮なくいつでもご連絡ください。

職名 東邦大学医療センター大森病院小児科教授
氏名 佐地 勉
連絡先 03-3762-4251

1 3. 研究に参加するにあたって、被験者が守らなければならないこと

この研究に参加していただいた場合には、治療の有効性や安全性を調べるためにさまざまな診察、検査を行います。正確なデータを得るために、試験が終了するまで担当医師の指示に従って下さい。研究期間中に何か異常を感じた場合には、診察時に遠慮なくおっしゃって下さい。

1 4. 利益相反について

本研究を遂行するにあたり、他組織との利益相反はありません。

1 5. おわりに

説明文書をお読みいただきありがとうございました。本研究についてわからないことや不安なことがあれば、いつでも担当医師におたずねください。

(資料4)

同意書

医療機関名 _____ 病院長 殿

カルテ番号 _____

患者氏名 _____

臨床研究名：「重症川崎病患者に対する免疫グロブリンと
免疫グロブリン・プレドニゾン初期併用投与のランダム化比較試験」

説明内容：

- 病名，病状，治療
- 本研究の目的，意義
- 本研究では2種類の治療法のいずれかをランダムに決めること
- 本研究の副作用
- 本研究の参加にともなう利益と不利益
- 本研究に参加しない場合でも不利益を受けないこと
- 本研究への参加は自由で，参加に同意した場合で随時やめることができること
- 個人情報や記録は保護されること
- 本研究の費用は健康保険制度にしたがった自己負担であること
- 本研究が厚労省研究助成金に基づく公的研究で，倫理委員会の承認を得ていること
- 質問の自由

上記の臨床試験について担当医から説明を受け理解しましたので，試験に参加します。

患者本人署名： _____

患者代理人署名： _____

署名年月日： 平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日

私は，今回の試験について上記の項目を説明し，同意が得られたことを認めます。

担当医署名： _____

説明年月日： 平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日

重症川崎病患者に対する免疫グロブリンと免疫グロブリン・
プレドニゾン初期併用投与のランダム化比較試験

RAISE Study
Randomized controlled trial to Assess Immunglobulin plus Steroid Efficacy for Kawasaki disease

RAISE Studyの研究概略 -総論-

群馬県立小児医療センター循環器科医長 小林 徹

平成19年度厚生労働科学研究費補助金医療技術実用化総合研究事業
(略称)ステロイド初期療法研究班

主任研究者 佐地 勉

外部評価委員
日本小児科研究センター
川崎 富作 先生
川崎病の子供5科の会
沢井 満 様

RAISE Studyの中心研究班
群馬県立小児医療センター

研究のタイムスケジュール

2007年 5月 6月 7月 8月 9月 10月 11月 12月 2008年 1月 2月 3月

治療方法

IVIG (2g/kg 24時間で静注)
↓
アスピリン 30mg/kg/day (解熱後 5mg/kg/day)

IVIG ↓ CRP 0.5mg/dL以下
PSL (4)注 5日以上 5日間 5日間 5日間
2mg/kg/day 1mg/kg/day 0.5mg/kg/day
アスピリン 30mg/kg/day (解熱後 5mg/kg/day) + フェモチジン (PSL投与中)

リスクスコアを用いた層別化シミュレーション

対象患者
群馬大学関連14病院
(2000年8月~2007年8月)
川崎病患者1191症例
IVIG療法 (n=1088)
IVIG+PSL療法 (n=123)

層別化
リスクスコア5点以上
↓
高リスク患者

川崎病患者 1191例

IVIG療法 1034例
低リスク患者 706例 (68%)
高リスク患者 328例 (32%)

IVIG+PSL療法 123例
低リスク患者 74例 (60%)
高リスク患者 49例 (40%)

低リスク患者
(スコア点数 0~4点)

	IVIG療法 (n=730)	IVIG+PSL療法 (n=74)	P value
初期治療不応例, n(%)	50 (6.8)	2 (2.7)	0.217
再燃例, n(%)	20 (2.7)	3 (4.1)	0.461
治療抵抗例, n(%)	68 (9.3)	5 (6.8)	0.670
一ヶ月までの冠動脈拡大, n(%)	19 (2.6)	0 (0)	0.245
一ヶ月時の冠動脈拡大, n(%)	7 (1.0)	0 (0)	1.000

Fisher's exact test

高リスク患者
(スコア点数 5点以上)

	IVIG療法 (n=338)	IVIG+PSL療法 (n=49)	P value
初期治療不応例, n(%)	154 (45.6)	4 (8.2)	<0.001
再燃例, n(%)	19 (5.6)	7 (14.3)	0.033
治療抵抗例, n(%)	164 (50.0)	10 (20.4)	<0.001
一ヶ月までの冠動脈拡大, n(%)	55 (16.8)	3 (6.1)	0.057
一ヶ月時の冠動脈拡大, n(%)	27 (8.2)	2 (4.1)	0.401

Fisher's exact test

Primary Endpointと必要症例数

Primary Endpoint	IVIG	IVIG+PSL	一群あたり 必要症例数	必要 総症例数
IVIG抵抗例	51.5	20.8	37	444
経過中の冠動脈拡大	18.1	6.3	119	1428
1ヶ月時の冠動脈拡大	8.4	4.2	524	6288

二重検定(両側)

有意水準:0.05 検出力:0.80 脱落率:10% entry率:50%で計算

Primary endpointと必要症例数

Primary endpointは経過中の冠動脈病変発生頻度(治療後1ヶ月以内に3回行う心エコー検査で一度でも基準を超えれば冠動脈病変発生と定義)

冠動脈病変発生頻度はIVIG療法で18%、IVIG+PSL療法で8%と予想し、一群あたりの必要症例数は196症例。

RAISE Studyを行うために必要となる総川崎病症例数はentry率50%として、2400症例(3年計画とすると、800症例/年)。

エンドポイントの解析方法:PROBE法

Prospective Randomized Open-labeled Blinded Endpoint

- 高血圧の大規模臨床試験で初めて提唱された試験デザインで、前向き(prospective)、無作為化(randomized)、オープン(open-labeled)で試験が実施され、エンドポイントの評価を被験者がいずれの群に割り付けられたかを知らない第三者が行うことにより盲検化する(blinded endpoint)のが特徴。
- NEJMに発表された2g/kg単回療法の有用性を示した論文もPROBE法を採用。

PROBE法で解析するために...

- 心エコーの録画が必要となる。
- DVDにてデジタル録画した心エコーを中央で解析し、冠動脈病変の有無を決定する。
- 治療開始前、治療開始後1週間、2週間、1ヶ月後の4点で心エコーを施行して頂き、評価する予定。

Secondary endpoints

- 一ヶ月時の冠動脈病変の発生頻度
- 治療抵抗例の頻度
- 治療開始後解熱するまでの日数
- 治療開始後1週、2週のCRP値
- 重篤な副反応の出現頻度

割付方法

- UMIN INDICEのサポートによるWeb割付
- 性別、月齢を割り付け調整因子とし、最小化法を用いた動的割り付け
- 追加治療の方針別に参加施設をグループ化し、層化割り付けを行う
- 現在詳細を確定するための作業を施行中

Secondary endpoints

- 一ヶ月時の冠動脈病変の発生頻度
- 治療抵抗例の頻度
- 治療開始後解熱するまでの日数
- 治療開始後1週、2週のCRP値
- 重篤な有害反応の出現頻度

今後行わねばならない課題 ～臨床試験開始前～

- UMINとの交渉(無作為割り付けシステム開発・研究者名簿作成とID発行)
- ホームページ・患者用パンフレット・かんたんガイド作成
- 研究組織の確定と参加施設の募集
- 参加施設のIRB審査支援
- 研究費取得
- データモニタリング計画の作成

今後行わねばならない課題 ～臨床試験開始後～

- UMIN無作為割り付けシステムの運用
- ホームページを通じた情報発信
- データ収集とデータクリーニング
- データモニタリング
- プライマリーエンドポイントの解析
- 中間解析方法論の確定
- 参加施設募集とIRB審査支援
- 最終解析と論文作成

RAISE Studyのアウトライン

- 急性期川崎病患者に対する免疫グロブリン・ステロイド初期併用療法の効果
- 多施設共同前方視的無作為化比較試験
- リスクスコア5点以上の重症川崎病患者(8病日以内)
- IVIG(2g/kg×1回, 24時間投与)+ASAと、IVIG+ASA+PSLとの二群に最小化法を用いて動的割付け
- 経過中の冠動脈拡大合併頻度を盲検化した上で解析
- 割り付けシステムはUMIN INDICEのWeb割付けを用いる
(Prospective Randomized Open-labeled Blinded Endpoint: PROBE法)
- 目標症例数392例(約3年の研究期間を予定)

川崎病の新たな治療戦略を 確立するために

～RAISE Studyの概要～

群馬県立小児医療センター
循環器科医長 小林 徹

RAISE Studyのアウトライン

- 急性期川崎病患者に対する免疫グロブリン・ステロイド初期併用療法の効果
- 多施設共同前方視的無作為化比較試験
- リスクスコア5点以上の重症川崎病患者(8病日以内)
- IVIG(2g/kg×1回, 24時間投与)+ASAと、IVIG+ASA+PSLとの二群に最小化法を用いて動的割付け
- 経過中の冠動脈拡大合併頻度を盲検化した上で解析
- 割り付けシステムはUMIN INDICEのWeb割付けを用いる
(Prospective Randomized Open-labeled Blinded Endpoint: PROBE法)
- 目標症例数392例(約3年の研究期間を予定)

川崎病における過去の前方視的研究

論文	症例数	エントリー率
Newburger et al. NEJM 1986	245症例	88%
Newburger et al. NEJM 1991	509症例	96%
Inoue et al. J Pediatr. 2006	178症例	30%
Newburger et al. NEJM 2007	197症例	64% (34%)

研究遂行に必要な川崎病総称例数

Entry率20% → 6000症例
 Entry率30% → 4000症例
 Entry率40% → 3000症例
 Entry率50% → 2400症例
 Entry率60% → 2000症例
 Entry率70% → 1700症例
 Entry率80% → 1500症例

3年で研究を終了するためには...

Entry率20% → 年間2000症例
 Entry率30% → 年間1700症例
 Entry率40% → 年間1000症例
 Entry率50% → 年間800症例
 Entry率60% → 年間700症例
 Entry率70% → 年間600症例
 Entry率80% → 年間500症例

参加施設に必要な施設条件 (厚生労働省科学研究費より)

- 1) 安全性を確保する観点
 実施医療機関が(財)医療機能評価機構の認定を受けている(又は見込みである)こと。
 被験者に対して、責任と補償の内容について予め説明し同意を得ること。
- 2) 有効性を確保する観点
 研究計画の作成・プロトコルの作成にあたっては、予め諸外国における当該効能等の安全性・有効性等に係るエビデンスが十分にあることを確認の上、プロトコルを作成すること。

RAISE Study 参加予定施設



RAISE Study参加予定施設

自治医科大学小児科	東邦大学医療センター大森病院小児科
群馬大学小児科	東京臨海病院小児科
群馬県立小児医療センター循環器科	日本赤十字社医療センター小児科
群馬中央総合病院小児科	日本医科大学附属病院小児科
前橋赤十字病院小児科	日本医科大学多摩永山病院小児科
済生会前橋病院小児科	日本医科大学武蔵小杉病院小児科
高崎病院小児科	日本医科大学千葉北総病院小児科
藤岡総合病院小児科	慶應義塾大学小児科
桐生厚生総合病院小児科	東京都立清瀬小児病院循環器科
伊勢崎市立病院小児科	東京都立墨東病院小児科
館林厚生病院小児科	東京医科歯科大学小児科
利根中央病院小児科	日本大学小児科
深谷赤十字病院小児科	聖路加国際病院小児科
戸田中央総合病院小児科	武蔵野赤十字病院小児科
	高知大学小児科
	高知医療センター小児科
	鹿児島大学小児科

現時点での参加施設症例数

- 年間700症例

→ エントリー率60%として3年間で遂行可能

- 実際に60%のエントリー率を維持することは困難であることが予想されるため、さらなる参加施設の募集が必要であろう。

Ⅲ. 研究プロトコール



厚生労働省医療技術実用化総合研究事業

重症川崎病患者に対するステロイド初期投与の効果を検討する前方視的無作為化比較試験の計画に関する研究
(H19-臨床試験-一般-002)

重症川崎病患者に対する

免疫グロブリンと免疫グロブリン・プレドニゾン初期併用投与の
ランダム化比較試験実施計画書

RAISE study

Randomized controlled trial to Assess Immunoglobulin plus Steroid Efficacy for Kawasaki disease

研究代表者：佐地 勉

東邦大学医療センター大森病院小児科

〒143-8541 東京都大田区大森西6-11-1

TEL : 03-3762-4251 FAX : 03-3298-8217

E-mail : bentsaji@med.toho-u.ac.jp

研究事務局：小林 徹

群馬大学大学院小児生体防御学分野

〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22

TEL : 027-220-8205 FAX : 027-220-8215

E-mail : torukoba@nifty.com

2006年 11月 24日 KKDSG プロトコールコンセプト承認

2007年 1月 12日 計画書案第1版作成

2007年 2月 23日 計画書案第2版作成

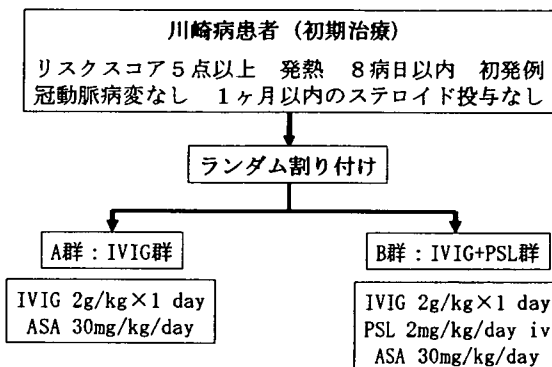
2007年 7月 29日 計画書案第3版作成

2007年 11月 26日 群馬大学臨床試験委員会承認

2007年 12月 8日 UMIN-CTR 登録 (登録番号 : UMIN000000940)

0. 概要

0.1. シェーマ



リスクスコア

	しきい値	点数
Na	133 mmol/L以下	2点
AST	100 IU/L以上	2点
治療開始（診断）病日	4病日以前	2点
好中球%	80%以上	2点
CRP	10 mg/dL以上	1点
月齢	12ヶ月以下	1点
血小板数	30万/mm ³ 以下	1点

0.2. 目的

重症川崎病患者（リスクスコア5点以上）に対する免疫グロブリン超大量+プレドニゾロン初期併用療法が、標準的治療である免疫グロブリン超大量療法よりも優れていることをランダム化比較にて検証する。

0.3. エンドポイント

Primary Endpoint は試験期間中の冠動脈病変合併頻度、Secondary Endpoints は1ヶ月時の冠動脈病変合併頻度、治療抵抗例の頻度、治療開始後解熱するまでの日数、治療開始1週間・2週間後のCRP値、副作用出現頻度とする。治療開始前、治療開始後1週間、2週間、1ヶ月後の4点における心エコーをビデオ録画し、盲検化のためデータセンターにてPrimary endpointの解析を行う。

0.4. 対象

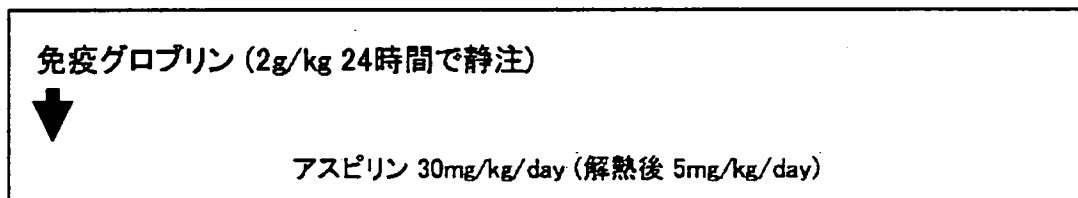
- 1) リスクスコア5点以上の重症川崎病患者
- 2) 発熱を伴っている
- 3) 診断病日が第8病日以内
- 4) 治療開始前に冠動脈病変を合併していない（心エコー検査）
- 5) 川崎病に初めて罹患
- 6) 川崎病類似疾患でない
- 7) 活動性重症細菌感染症を合併していない
- 8) 1ヶ月以内に内服、静注、筋注、皮下注の経路でステロイド投与を受けていない
- 9) 6ヶ月以内にガンマグロブリン静注を受けていない
- 10) 重篤な基礎疾患がない
- 11) 文書で家族、もしくは本人の本試験への参加同意が得られている

0.5. 治療

<A群：IVIG療法>

免疫グロブリン超大量療法 (IVIG) 2 g/kg 24時間点滴静注

アスピリン (ASA) 30 mg/kg/day 分3を併用 (解熱確認後 5 mg/kg/day 分1に減量して可)



<B群：IVIG+PSL療法>

IVIG 2g/kg 24時間点滴静注+プレドニゾン(PSL) 2 mg/kg/day 静注。

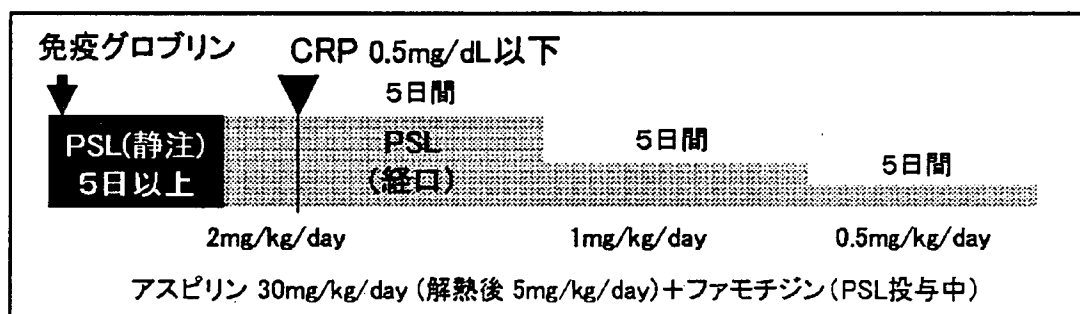
PSLは最低5日間経静脈的に投与し、その後解熱しているようであれば経口に変更しても可とする (経口不可の際は静注の投与を続ける)。

CRP 0.5mg/dL以下になった時点を1日目として5日目まで2mg/kg/dayの投与を継続する。

6~10日目まで1mg/kg、11~15日目まで0.5mg/kgとPSL投与を漸減中止する。

ASA 30mg/kg/day 分3を併用 (解熱確認後 5 mg/kg/day 分1に減量して可)

PSL投与中はファモチジンを併用する



0.6. 登録数と研究期間の予定

予定登録数：392例

登録期間：3年。追跡期間：登録終了後1ヶ月。総研究期間：3年1ヶ月

0.7. 問い合わせ先

適応基準、治療変更基準等臨床的判断を要するもの：研究事務局 (15.2. 研究事務局)

登録手順、記録用紙(CRF)記入等：データセンター (15.4. データセンター)

有害事象報告：効果・安全性評価委員会 (15.3. 効果・安全性評価委員会)

0. 概要	2
0.1. シェーマ	2
0.2. 目的	2
0.3. エンドポイント	2
0.4. 対象	2
0.5. 治療	3
0.6. 登録数と研究期間の予定	3
0.7. 問い合わせ先	3
1. 目的	7
2. 背景と試験計画の根拠	7
2.1. 対象	7
2.2. 治療計画設定の根拠	8
2.3. 試験デザイン	9
2.4. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約	10
2.5. 本試験の意義	10
3. 薬剤情報	11
3.1. 免疫グロブリン	11
3.2. プレドニゾロン	12
3.3. アスピリン	14
4. 本試験で用いる基準・定義	16
4.1. 川崎病の診断	16
4.2. リスクスコアを用いた重症川崎病患者の定義	17
4.3. 発熱・解熱の定義	17
4.4. 治療抵抗例の定義	18
4.5. 冠動脈病変の定義	18
5. 患者選択基準	19
5.1. 適格基準（組み入れ基準）	19
5.2. 除外基準	19
6. 登録・割付	19
6.1. 登録の手順	20
6.2. Allocation center へのアクセス	20
6.3. ランダム割付と割付調整因子	20
7. 治療計画と治療変更基準	20
7.1. プロトコール治療	20
7.2. 併用療法	21
7.3. 全身管理および支持療法	23
7.4. プロトコール治療中止基準	23
8. 予期される有害反応	24

8.1. 有害事象/有害反応の評価	24
8.2. 予期される有害反応	24
9. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	27
9.1. 登録前評価項目	27
9.2. 治療期間中の検査と評価	27
9.3. 治療終了後の経過観察	28
10. データ収集	28
10.1. 記録用紙等の種類	28
10.2. データクリーニング	28
11. 有害事象の報告	29
11.1. 報告義務のある有害事象	29
11.2. 試験研究責任者の報告義務と報告手順	29
11.3. 研究代表者/研究事務局の責務	29
12. 統計学的事項	30
12.1. 主たる解析と判断基準	30
12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間	30
12.3. 中間解析と試験の早期中止	30
12.4. Secondary Endpoints の解析	31
12.5. 試験治療群における巨大冠動脈瘤多発による試験中止	32
12.6. 最終判断	32
13. 倫理的事項	32
13.1. 患者の保護	32
13.2. インフォームド・コンセント	32
13.3. プライバシーの保護と患者識別	33
13.4. プロトコールの遵守	34
13.5. 施設の倫理審査委員会（機関審査委員会）の承認	34
14. モニタリングと監査	34
14.1. 定期モニタリング	34
14.2. 施設訪問監査	35
15. 研究組織	35
15.1. 研究代表者	35
15.2. 研究事務局	35
15.3. 効果・安全性評価委員会ならびに委員長	35
15.4. データセンター	36
15.5. データマネージャー	36
15.6. プロトコール作成委員	36
15.7. 外部評価委員	36
16. 研究結果の発表	36
17. 参考文献	37