

## 記録用紙の記入方法

### 記入のポイント

- 記録用紙は黒ボールペンで記入してください。
- 記入欄に小数点か書いているものは、必ず小数点以下1ケタまで記入してください。  
\*小数点が「0」の場合でも必ず記入してください。未記入の場合は問い合わせの対象となります。
- チェックは必ずし点で記入してください。

#### 良い例

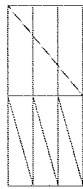
- 斜線
- バツ印
- 塗りつぶし

#### 悪い例

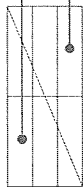
これらは不可とします。

- 未検査項目には斜線を引いてください。斜線は1項目ずつ引いてください。  
もしくは同列のものはまとめて引くようにお願いします。

#### 良い例



#### 悪い例



空欄ができてしまうので注意してください。

- 誤記は二重線で訂正し、正しいデータは空いているスペースに記入してください。  
\*訂正印、訂正者の署名、訂正日の記入の必要はありません。  
\*修正液、修正テープでの修正は不可とします。

#### 例

|        |     |     |
|--------|-----|-----|
| 初期治療不応 | 非あり | 非なし |
| 再燃     | 非あり | 非なし |

|   | 登録前*        | 治療開始日後 | 1週後   | 2週後   | 4週後  |
|---|-------------|--------|-------|-------|------|
| 採血日                                       | —           | 5月6日   | 5月11日 | 5月19日 | 6月7日 |
| 白血球数 (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> ) | 19.9-49-900 | 26.4   | 25.4  | 15.2  | 9.2  |
| 好中球 (%)                                   | 85.0        | 84.8   | 78.5  | 68.5  | 60.3 |

## データの提出方法

以下の書類・データはデータセンターへFAXまたは郵送で提出して下さい。  
個人の特定が可能となる氏名はイニシャルに変更し、症例登録番号の記入を確実に  
行うようにしてください。

### FAXにて提出

- ① 研究施設参加申込書
- ② FAX割付申込書
- ③ 経過記録用紙(データシート)
- ④ 有害反応急送一次報告書
- ⑤ 有害反応報告書
- ③、④、⑤は郵送でも電子ファイルでも可としております。  
その際、コピーをデータセンターに郵送し、原本を施設に保管してください。

FAX先 ● 群馬大学医学部附属病院 臨床試験部  
RAISE Studyデータセンター FAX.027-220-8741

### 郵送にて提出

- ① 心エコーを録画したDVD (ビデオテープ)
- 郵送先 ● 〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-15  
群馬大学医学部附属病院 臨床試験部内  
RAISE Studyデータセンター宛

- データセンターにて登録内容および提出された書類を確認し、不明点があった場合は、E-Mail、FAX、あるいは電話にて各施設に問い合わせることができます。



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

# RAISE Study

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  
免疫グロブリン・ステロイド初期併用投与の  
効果を検討する前方視的無作為化比較試験**

発行・問い合わせ

● RAISE 研究班 主任研究者/佐地 勉

〒143-8541 東京都大田区大森西6-11-1 東邦大学医療センター大森病院小児科 内  
TEL: 03-3762-4251 FAX: 03-3298-8217

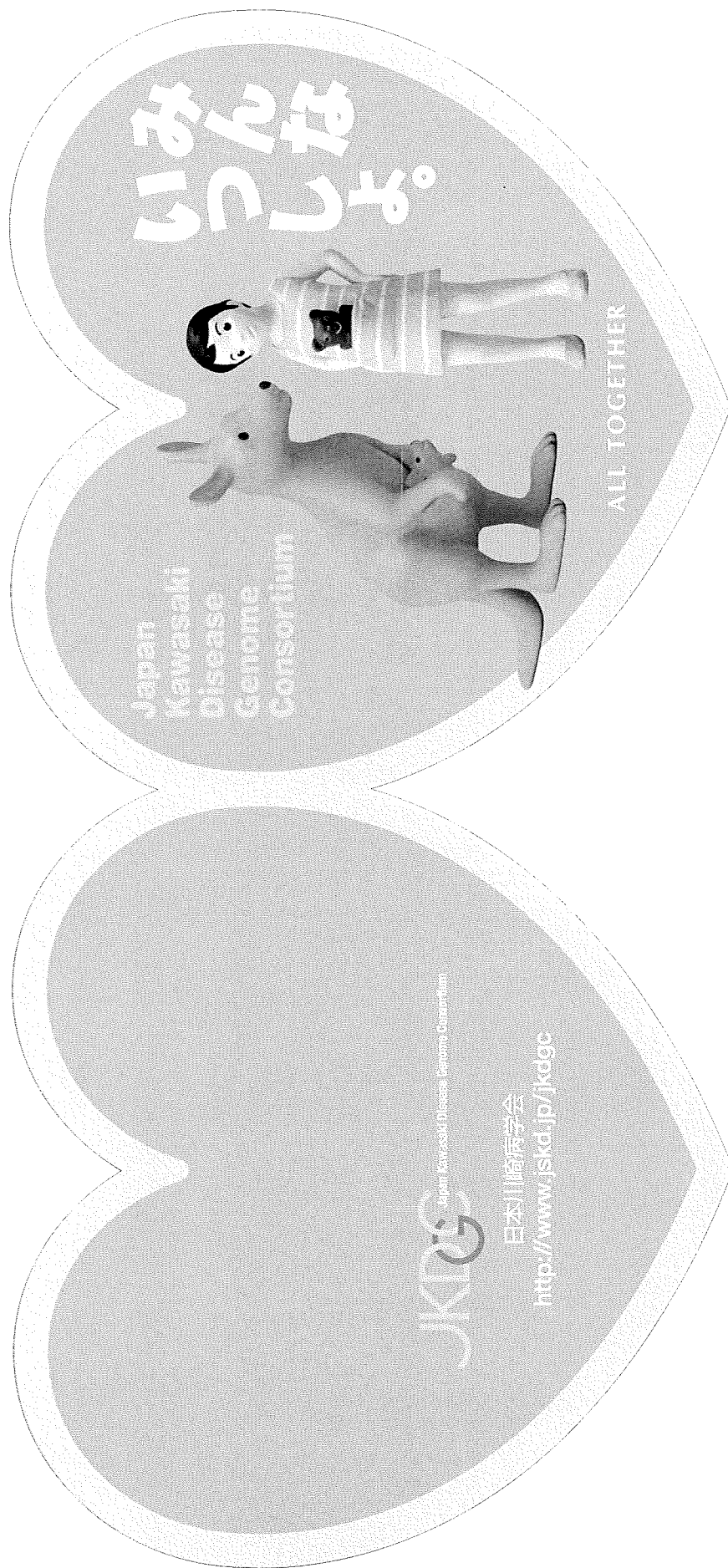
● RAISE Study 研究事務局 代表/小林 徹

〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院小児科学分野 内  
TEL: 027-220-8205 FAX: 027-220-8215

● RAISE Study データセンター 代表/中村哲也 データマネージャー/岡田真実 徳田史恵

〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-15 群馬大学医学部附属病院 臨床試験部 内  
TEL: 027-220-8740 FAX: 027-220-8741

URL: <http://raise.umin.jp/>



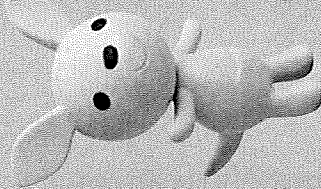
みんな  
いっしょ。

Japan  
Kawasaki  
Disease  
Genome  
Consortium

ALL TOGETHER

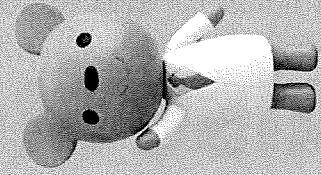
JKDC  
Japan Kawasaki Disease Genome Consortium

日本川崎病学会  
http://www.jskd.jp/jkdc



子どもが親を見つめる、親は子どもを見守る  
この光景を私たちはとても大切に考えています。  
誰もが健康な生活を望んでいる、そんな中  
子どもに多い川崎病という病気は  
とても複雑でどんな子がかかりやすいかなど  
その原因は分かっていません。

**私たちは、今、川崎病の原因をさがしています。**

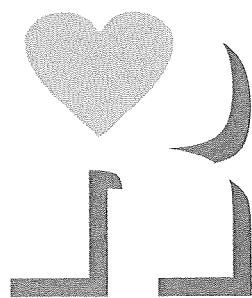


**川崎病の遺伝子研究にご協力ください。**

川崎病にかかってしまうことは、遺伝子の個性に  
よって生じるのではないかと考えられています。  
川崎病の原因をさがすためにはたくさんの  
皆様のご協力が必要です。  
この川崎病遺伝子研究にご賛同、ご協力を  
よろしくお願ひします。

▼このコードから川崎病遺伝子研究の詳細サイト(英語版)をご覧ください。  
<http://www.jskd.jp/jkagc/k>





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

# RAISE Study



## 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

平成20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  
臨床研究・予防・治療技術開発研究事業

重症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投与の  
効果を検討する前方視的無作為化比較試験

H20 ● 臨床研究 ● 一般 008

研究組織 ● RAISE研究班

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:saji34ben@med.toho-u.ac.jp

研究事務局 ● 小林 徹

群馬大学大学院小児科学分野 〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22  
TEL:027-220-8205 FAX:027-220-8215

E-mail:raise-discussion@umin.ac.jp

2007年1月12日 計画書 第1版作成

2007年2月23日 計画書 第2版作成

2007年7月29日 計画書 第3版作成

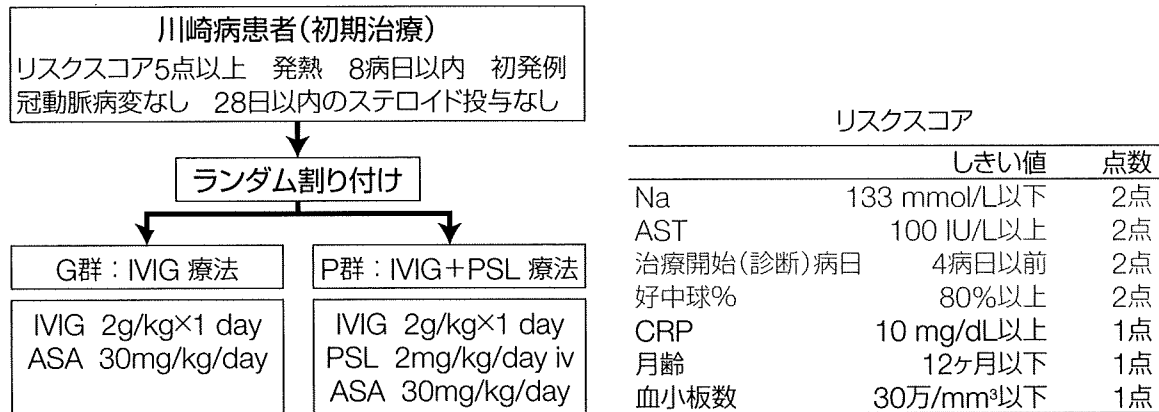
2007年12月8日 UMIN-CTR登録(登録番号:UMIN000000940)

2008年3月24日 東邦大学医療センター大森病院倫理委員会承認

2009年7月10日 計画書 第3版一部改訂(Ver 3.1)

## 0. 概要

### 0.1. シェーマ



### 0.2. 目的

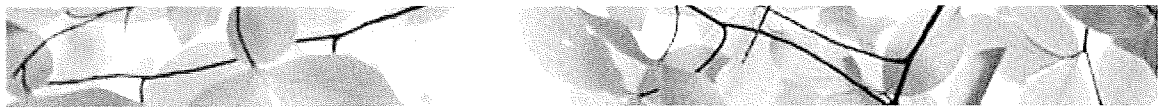
重症川崎病患者(リスクスコア5点以上)に対する免疫グロブリン超大量+プレドニゾロン初期併用療法が、標準的治療である免疫グロブリン超大量療法よりも優れていることをランダム化比較試験にて検証する。

### 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は治療開始4週後の冠動脈病変合併頻度、右冠動脈、左冠動脈主幹部・前下行枝のZ Score、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週後・2週後のCRP値、有害反応出現頻度とする。登録前、治療開始1週後、2週後、4週後の4点における心エコーをDVDもしくはビデオテープ録画し、盲検化のためデータセンターにて冠動脈病変の解析を行う。

### 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) 登録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) 28日以内に内服、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) 180日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) 文書で患者家族、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

〈G群：免疫グロブリン超大量療法 (IVIG療法)〉

- 免疫グロブリン超大量療法 (IVIG) 2g/kg 24時間点滴静注。
- アスピリン (ASA) 30mg/kg/day分3を併用 (解熱確認後5mg/kg/day分1に減量して可)。

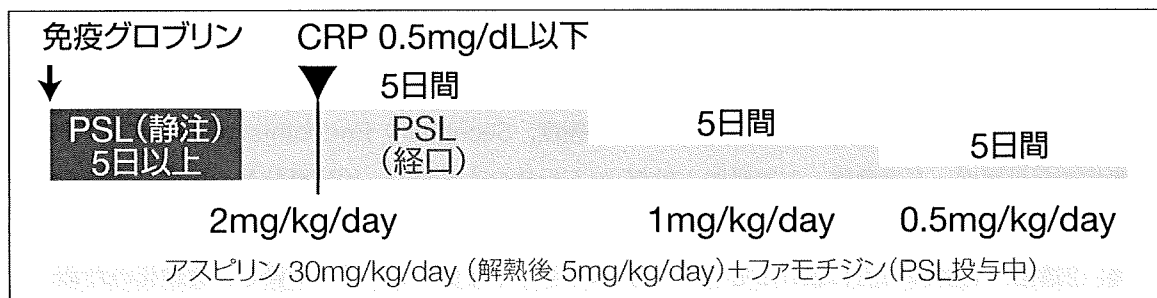
免疫グロブリン (2g/kg 24時間で静注)



アスピリン 30mg/kg/day (解熱後 5mg/kg/day)

〈P群：免疫グロブリン超大量+プレドニゾロン療法 (IVIG+PSL療法)〉

- IVIG 2g/kg 24時間点滴静注+プレドニゾロン (PSL) 2mg/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PSL投与を継続する。
- 6~10日目まで1mg/kg/day、11~15日目まで0.5mg/kg/day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5mg/kg/day分1に減量して可)。
- PSL投与中はファモチジン併用する。



## 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、経過記録用紙記入等：データセンター (15.4. データセンター)

有害反応報告：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                       | 6  |
| 2. 背景と試験計画の根拠               | 6  |
| 2.1. 対象                     | 6  |
| 2.2. 治療計画設定の根拠              | 7  |
| 2.3. 試験デザイン                 | 8  |
| 2.4. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約 | 9  |
| 2.5. 本試験の意義                 | 10 |
| 3. 薬剤情報                     | 10 |
| 3.1. 免疫グロブリン                | 10 |
| 3.2. プレドニゾン                 | 11 |
| 3.3. アスピリン                  | 13 |
| 4. 本試験で用いる基準・定義             | 15 |
| 4.1. 川崎病の診断                 | 15 |
| 4.2. リスクスコアを用いた重症川崎病患者の定義   | 16 |
| 4.3. 発熱・解熱の定義               | 16 |
| 4.4. 治療抵抗例の定義               | 17 |
| 4.5. 冠動脈病変の定義               | 18 |
| 5. 患者選択基準                   | 18 |
| 5.1. 適格基準(組み入れ基準)           | 18 |
| 5.2. 除外基準                   | 18 |
| 6. 登録・割付                    | 19 |
| 6.1. 登録の手順                  | 19 |
| 6.2. ランダム割付と割付調整因子          | 19 |
| 7. 治療計画と治療変更基準              | 19 |
| 7.1. プロトコール治療               | 19 |
| 7.2. 併用療法                   | 20 |
| 7.3. 全身管理および支持療法            | 22 |
| 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                | 23 |
| 8.1. 有害反応の評価                | 23 |
| 8.2. 予期される有害反応              | 23 |
| 8.3. 有害反応の重篤度分類基準           | 24 |



|                                |    |
|--------------------------------|----|
| 9. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール          | 26 |
| 9.1. 登録前評価項目                   | 26 |
| 9.2. 治療期間中の検査と評価               | 26 |
| 10. データ収集                      | 27 |
| 10.1. 記録用紙等の種類                 | 27 |
| 10.2. データクリーニング                | 27 |
| 11. 有害反応の報告                    | 27 |
| 11.1. 報告義務のある有害反応              | 27 |
| 11.2. 試験研究責任者の報告義務と報告手順        | 28 |
| 11.3. 研究代表者/研究事務局の責務           | 28 |
| 12. 統計学的事項                     | 29 |
| 12.1. 主たる解析と判断基準               | 29 |
| 12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間          | 29 |
| 12.3. 中間解析と試験の早期中止             | 29 |
| 12.4. Secondary Endpointsの解析   | 30 |
| 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 | 31 |
| 12.6. 最終判断                     | 31 |
| 13. 倫理的事項                      | 31 |
| 13.1. 患者の保護                    | 31 |
| 13.2. インフォームド・コンセント            | 31 |
| 13.3. プライバシーの保護と患者識別           | 32 |
| 13.4. プロトコールの遵守                | 32 |
| 13.5. 施設の倫理審査委員会(機関審査委員会)の承認   | 32 |
| 14. モニタリングと監査                  | 32 |
| 14.1. 定期モニタリング                 | 33 |
| 14.2. 施設訪問監査                   | 34 |
| 15. 研究結果の発表                    | 34 |
| 16. 参考文献                       | 35 |
| 17. 付表 Appendix                | 38 |
| ヘルシンキ宣言(日本医師会訳)                | 39 |
| 研究組織                           | 45 |
| 1. 研究代表者                       | 45 |
| 2. 研究事務局                       | 45 |
| 3. 効果・安全性評価委員会                 | 45 |
| 4. データセンター                     | 46 |
| 5. RAISE Study運営委員             | 46 |
| 6. 外部評価委員                      | 46 |
| 7. 施設参加リスト                     | 47 |



## 1. 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試験にて検証する。Primary Endpointは試験期間中の冠動脈病変合併頻度、Secondary endpointsは治療開始4週後の冠動脈病変合併頻度、右冠動脈、左冠動脈主幹部・前下行枝のZ Score、治療開始後解熱するまでの日数、治療抵抗例の頻度、治療開始1週後・2週後のCRP値、有害反応出現頻度とする。

## 2. 背景と試験計画の根拠

### 2.1. 対象

#### 2.1.1. 対象疾患と標準治療

川崎病は1967年に小児科医の川崎富作が初めて報告した血管炎症候群である<sup>1)</sup>。疫学上冬から春にかけて流行すること、流行が隣接する地域に伝播すること、東洋人と男児に発生頻度が高いことなど<sup>2)-5)</sup>から感染因子や遺伝的な背景が病態に関与していることが推測されているが、未だ川崎病の原因や詳細な病態は明らかとなっていない。無治療では約25%に冠動脈瘤を生じ<sup>6)</sup>、現在では先進国における後天性心疾患最大の原因であることが知られている<sup>7)</sup>。血管炎の進行に伴い、冠動脈の血管構造が破壊され遠心性の拡大を来すという病理学的な機序<sup>8)</sup>を考えると、より早期に血管炎を鎮静化させ、冠動脈のリモデリングを抑制することが冠動脈病変発生を抑制するために重要である。

1974年より川崎病全国調査が行われ、過去2回全国規模の流行が確認されている<sup>9)</sup>。最新の第19回川崎病全国調査<sup>9)</sup>の結果、2006年日本国内で10434名の川崎病患者が発生し、少子化が急速に進行しているにもかかわらず川崎病患者数は右肩上がりに増加している事が明らかになった。そして現在何らかの冠動脈病変を合併した患者が約1000名日本国内で新たに発生しており、これら冠動脈病変合併患者を減らすための新しい治療方法の開発が急がれている。

川崎病はその原因が特定されていないため、いまだに特異的な治療はない<sup>7)</sup>。1984年に古庄らが、1986年にNewburgerらが相次いで前方視的研究を行い<sup>10),11)</sup>、免疫グロブリン分割投与(400mg/kg×4~5日)+アスピリンがアスピリン単独療法に比べ冠動脈病変合併率を有意に減少させることを明らかにした(古庄:19/45(42%)vs.6/40(15%)、Newburger:14/79(18%)vs.3/79(4%))。その後1991年にNewburgerらが免疫グロブリン超大量単回投与(2g/kg×1日)+アスピリン併用療法(IVIG)が免疫グロブリン分割投与+アスピリン療法と比較して冠動脈病変合併例が少ないことを報告し<sup>12)</sup>(相対リスク:2週時1.94(95%CI 1.01-3.71)、7週時1.84(95%CI 0.89-3.82))、現在標準治療として世界中で用いられている<sup>13)</sup>。80%以上の症例はIVIGで解熱し、それらの患者はほとんど冠動脈病変を合併しない。

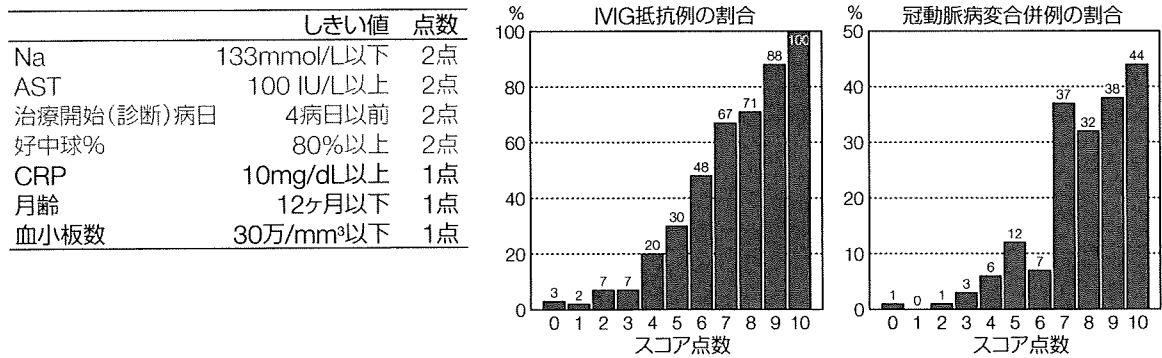
一方、冠動脈病変を合併する症例の大部分は15~20%のIVIGによって臨床症状が改善しないIVIG抵抗例である<sup>14),15)</sup>。これらの事実はIVIG抵抗例といった重症川崎病患者に対する新たな治療戦略の確立が必要であることを明確に示している。

#### 2.1.2. 対象集団選択の根拠

IVIGは8割以上の川崎病患者集団で有効な優れた治療である。一方IVIGが奏功しないIVIG抵抗例が



冠動脈病変を合併する。そのため、IVIg抵抗例を治療開始前に予想できれば、より必要性が高い症例に限って強力な初期治療を行うことが出来る。小林らは治療開始前にIVIg抵抗例を高い確率で予測することが出来るリスクスコアを作成した<sup>16)</sup>。



リスクスコア5点以上の患者ではIVIg抵抗例を感度74%・特異度80%で、冠動脈病変合併例を感度77%、特異度71%で予想することが出来る。このリスクスコアを用いIVIg抵抗例であることが予想される症例に限ってより強力な初期治療を行うことによって、強力な初期治療の必要性が低い症例に対する無用な治療薬の投与を避けることができる。そのため、本試験ではIVIg抵抗例が予想される症例のみを対象集団とし、無作為に試験薬を投与するか否かを割り振る研究デザインとした。

## 2.2. 治療計画設定の根拠

ステロイドはその強力な炎症抑制作用により様々な血管炎症候群に対し広く投与されている<sup>17)~19)</sup>。急性期川崎病患者に対しても1970年代には盛んに投与されたが、加藤らが冠動脈の拡大を助長するうえ凝固能亢進から血栓形成を促進させて心筋梗塞の危険性を増す可能性があるとの非ランダム化後方視的研究結果<sup>20)</sup>を発表して以降、ほとんど使用されなくなった。

一方、1990年代後半よりIVIg抵抗例に対する追加治療や初期治療としてのステロイド投与が冠動脈病変合併抑制や有熱期間の短縮、炎症マーカーの早期鎮静化に有用であるという報告が相次いで報告されるようになり<sup>21)~25)</sup>、川崎病に対するステロイド治療は再評価されつつある。初期治療としてのステロイド投与の有用性を解析したメタアナリシスではステロイド初期投与は冠動脈病変合併を抑制するとの結果が得られた<sup>26)</sup>。また、2006年に井上らはIVIgとプレドニゾロンの初期治療が冠動脈病変の抑制、有熱期間の短縮、炎症マーカーの早期鎮静化に有用であることを前方視的多施設共同無作為化比較試験で明らかにした<sup>27)</sup>。一方2007年にNewburgerらはIVIg・メチルプレドニゾロンパルス併用療法が冠動脈病変の抑制に有用でないとの二重盲検化前方視的多施設共同無作為化比較試験の結果として報告した<sup>28)</sup>。井上らとNewburgerらの前方視的多施設共同無作為化比較試験の結果を次頁の表に示す。症例数、エントリー率はNewburgerらの試験がより多い。井上らの報告はエントリー率が低値であったため、予定期間内に必要症例数に達せずstudyが中途打ち切りとなっている。また、Newburgerらの試験は二重盲検化がされていることから、試験デザインではNewburgerらの研究が優れている。しかし、studyの結果、井上らはIVIg+PSL初期投与は冠動脈拡大を有意に抑制すると結論づけているのに対し、Newburgerらの報告ではIVIg+mPSL pulse初期投与はIVIg単独投与と比較し冠動脈予後に差がないとの結論となった。





|                  | 井上ら                                | Newburgerら                          |
|------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| 症例数              | 178例                               | 199例                                |
| エントリー率           | 31%                                | 64%                                 |
| ランダム化            | 乱数法                                | 層化割り付け                              |
| 盲検化              | なし                                 | 二重盲検                                |
| 治療法              | IVIG 1g/kg×2日<br>PSL 2mg/kg/day→漸減 | IVIG 2g/kg×1日<br>mPSL 30mg/kg一回投与   |
| ステロイド投与日数        | 中央値23日                             | 1日のみ                                |
| Primary endpoint | 経過中の冠動脈病変                          | 5週間の冠動脈 Z score                     |
| 結果               | IVIG+PSL初期投与は<br>冠動脈拡大を制御する        | IVIG+mPSL pulse初期投与は<br>冠動脈予後を改善しない |

両者の臨床試験における最大の相違点はステロイド薬の投与方法である。井上らはプレドニゾン少量を比較的長期間投与するのに対し、Newburgerらはメチルプレドニゾンをパルス量で一回のみ投与する治療方法を採用している。また、両者の検討で共通する問題はステロイド投与群における再燃である。初期治療が終了した後1～2週目のところで川崎病によると考えられる血管炎の再燃が認められ、その再燃が冠動脈病変の発生に関与している。メチルプレドニゾンパルスの半減期が数時間であることを考えると、ステロイド薬を十分な期間投与することが血管炎の再燃による冠動脈病変の発生抑制に寄与するのではないかと考えられる。そのため、本試験では井上らの治療方法を用いてステロイド投与を行うこととした。

## 2.3. 試験デザイン

### 2.3.1 計画されている第Ⅲ相試験デザイン

介入研究：無作為・非盲検化比較対照試験

(PROBE法：Prospective Randomized Open-labeled Blinded Endpoint)

### 2.3.2 エンドポイント

Primary endpoint：

試験期間中における冠動脈病変合併頻度

Secondary endpoints：

治療開始4週後の冠動脈病変合併頻度

右冠動脈、左冠動脈主幹部・前下行枝のZ Score<sup>29)</sup>

治療抵抗例の頻度

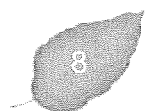
治療開始後解熱するまでの日数

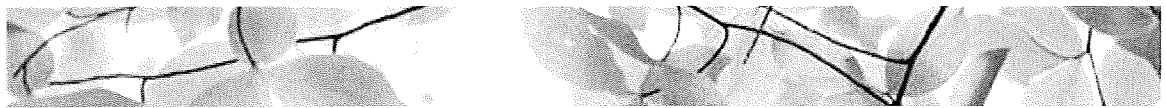
治療開始1週間・2週後のCRP値

有害反応出現頻度

### 2.3.3 患者集積見込み

平成20年4月時点における研究参加施設で年間700例の川崎病患者が入院加療を受ける。リスクスコア5点以上の患者は先行研究によって約三分の一である事が予想されるため、年間210例の患者が対象患者となることを想定した。エントリー率を70%と予想すると目標症例数に到達するまで3年必要であると計算され、本研究期間内に終了することが想定しうる。





### 2.3.4 臨床的仮説と登録数設定根拠

本試験の主たる研究仮説は「重症川崎病患者に対して試験治療 (IVIG+PSL療法) 群の冠動脈病変合併頻度が標準治療 (IVIG療法) 群に対して有意に下回った場合、IVIG+PSL療法をより有用な治療法と判断する」とする。

2000年8月～2007年8月の期間に群馬大学の関連病院で初期治療を受けた川崎病患者1123例のデータを用いて症例数の設定を行った。リスクスコアの変数に欠損値があった109症例は今回の検討から除外した。IVIG療法を施行された患者が896例、IVIG+PSL療法を施行された患者が110例であった。

全体の川崎病患者数の内、33.4%が高リスク患者と判定された。高リスク患者における治療成績を下表に示す。

|               | IVIG療法(298症例) | IVIG+PSL療法(48症例) |
|---------------|---------------|------------------|
| 治療抵抗例(%)      | 51.7          | 20.8             |
| 経過中の冠動脈病変(%)  | 18.1          | 6.3              |
| 一ヶ月時の冠動脈病変(%) | 8.4           | 4.2              |

以上の結果を参考に、本試験における冠動脈病変合併頻度は標準治療群18%、試験治療群8%であると予想した。以上のパラメータを用いて後述(「12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間」参照)する考察に基づいて必要登録数を計算し、登録期間3年、追跡期間1ヶ月として、両群計392例を予定登録数とした。

## 2.4. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

### 2.4.1 予想される利益

試験参加患者の試験期間中の薬剤費を含む診療費はすべて患者の保険および患者自己負担により支払われるため、日常診療に比して、患者が本試験に参加することで得られる特別な診療上、経済上の利益はない。しかし、本研究では多施設共同の臨床研究であるため、有害反応の厳重な監視の下で治療が行われ、有害反応発生の情報が医療者(研究実施者)間で共有されるシステムの下で行われることにより、個々の医療者が独自に行う治療に比べ、より安全な治療体制の下で治療を受けることが可能になる。

### 2.4.2 予想される危険と不利益

先行研究<sup>27)</sup>では試験治療群に1例のロタウイルス感染症、1例の細菌性尿路感染症、1例の一過性歩行失調を認めた。これらは確実に因果関係のあるものとは言えないものの、因果関係を否定しきれないものであった。いずれもすみやかな治療により問題なく回復した。試験薬の性質上懸念される有害反応として、①感染症②高血糖③高血圧④低体温⑤骨密度低下による骨折⑥白内障・緑内障による視力低下等がある。

これらの有害反応のリスクや不利益を最小化するために、「5. 患者選択基準」、「7.2. 併用療法」等がグループ内で慎重に検討されている。また、本臨床試験では、試験開始後は年2回の定期モニタリングが義務づけられており、有害反応が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害反応や予期されない有害反応が生じた場合には慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が取られている。





## 2.5. 本試験の意義

群馬大学の関連病院を中心にIVIG+PSL療法の有用性を検討する予備的研究(多施設共同非盲検ランダム化比較試験)が2000年～2005年にかけて行われた<sup>27)</sup>。結果IVIG+PSL療法は、①経過中の冠動脈拡大合併頻度を有意に減少させる②冠動脈後遺症合併頻度が少ない傾向にある③初期治療不応を減少させることにより、IVIG投与量が減る④早期に解熱し、炎症反応も早期に改善するといった効果があることをpreliminaryに確認できた。今回計画する臨床試験で同様の結果が得られると、

- ①川崎病患者の新たな治療法が確立される
- ②川崎病による冠動脈後遺症の発生患者が減少する
- ③治療抵抗例が減少することによりIVIG使用量を少なくし、急性期川崎病治療に必要な医療費を減らすことが出来る
- ④冠動脈後遺症発生患者が減少することより、川崎病患者の遠隔期にかかる医療費を減らすことが出来るといった効果が得られることが予想される。

## 3. 薬剤情報

ここでは薬剤情報の主なものを記述している。薬剤添付文書も参照のこと。なお、すべての薬剤に共通の禁忌事項である「本剤に対する過敏症を有する患者」は省略してある。

### 3.1. 免疫グロブリン

乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

商品名：献血グロベニン-I-ニチヤク(日本製薬-武田薬品)他(ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン：献血ヴェノグロブリン-IH(ベネシス-三菱ウェルファーマ)、乾燥スルホ化人免疫グロブリン：献血ベニロン-I(化血研-帝人ファーマ)、pH4処理酸性人免疫グロブリン：日赤ポリグロビンN注5%(日本赤十字)) 剤形・容量：注500mg, 2,500mg, 5,000mg

特徴・作用機序

日本国内で日本赤十字社が採血した献血血漿を原料として製造された静注用人免疫グロブリン製剤である。川崎病における作用機序は、病因自体が不明であるため特定することはできないが、微生物産生毒素の中和説、インターロイキン産生阻止説等がある。

適応

川崎病の急性期

主な薬物動態

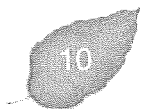
- ヒト由来のたん白であるので、肝臓、網内系にて分解されると考えられる。
- 肝臓等で異化されアミノ酸の形で尿中より排泄されると考えられる。

主な薬物有害反応

|                |                     |
|----------------|---------------------|
| 過敏症：発疹、蕁麻疹、掻痒感 | 精神神経系：痙攣、振戦         |
| 循環器：顔面不良、四肢冷感  | 消化器：悪心、嘔吐           |
| 血液：好酸球増多、好中球減少 | その他：頭痛、発熱、悪寒、戦慄、血管痛 |

重篤な薬物有害反応(重大な副作用)

ショック、アナフィラキシー様症状、肝機能障害、黄疸、無菌性髄膜炎、急性腎不全、血小板減少、





肺水腫、血栓塞栓症、心不全

#### 禁忌

本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者への投与

#### 主な相互作用

併用禁忌：なし

併用注意：

- 非経口用生ワクチン：麻疹ワクチン（商品名：はしか生ワクチン、乾燥弱毒生麻しんワクチン、ピケンCAM）、おたふくかぜワクチン（商品名：乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン）、風疹ワクチン（商品名：乾燥弱毒生風しんワクチン）、これら混合ワクチン（商品名：乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン、ミールビック）、水痘ワクチン（商品名：乾燥弱毒生水痘ワクチン）等

本剤の投与を受けた者は、生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので、生ワクチンの接種は本剤投与後6ヵ月以上（麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチンの接種は11ヵ月以上）延長すること。また、生ワクチン接種後14日以内に本剤を投与した場合は、投与後3ヵ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい。

### 3.2. プレドニゾロン

経口：日本薬局方プレドニゾロン錠

商品名：プレドニン錠5mg（塩野義製薬）他（プレドニゾロン（武田薬品、旭化成、メルク、イセイ、三恵薬品、三和化学、純正薬品、東洋ファルマー、東和薬品、ニプロジェネファ、ニプロファーマ、陽進堂）プレドハン（ニプロファーマ）、プレロン（大洋薬品））

剤形・容量：錠5mg

静注：日本薬局方注射用コハク酸プレドニゾロンナトリウム

商品名：水溶性プレドニン注射用10・20・50mg（塩野義製薬）他（水溶性コハクサニン（富士製薬））

剤形・容量：注10・20・50mg

#### 特徴・作用機序

プレドニゾロンは合成糖質副腎皮質ホルモンで、抗炎症作用、抗アレルギー作用、免疫抑制作用のほか、広範囲にわたる代謝作用を有する。

#### 適応

慢性副腎皮質機能不全等（川崎病に対する保険適応はない）

#### 主な薬物動態

- 健康成人1例にプレドニゾロン単回経口投与後の血中濃度は投与1～2時間後に投与量に応じたピーク値を示し、24時間後には血中から消失した。
- 排泄部位：腎臓

#### 主な薬物有害反応

過敏症：発疹等

内分泌系：月経異常、クッシング症候群様症状等

消化器：下痢、悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渇、食欲不振、食欲亢進等

精神神経系：多幸症、不眠、頭痛、めまい等





筋・骨格：筋肉痛、関節痛等

脂質・蛋白質代謝：満月様顔貌、野牛肩、窒素負平衡、脂肪肝等

体液・電解質：浮腫、血圧上昇、低カリウム性アルカローシス等

眼：網膜障害、眼球突出等

血液：白血球増多等

皮膚：ざ瘡、多毛、脱毛、色素沈着、皮下溢血、紫斑、線条、そう痒、発汗異常、顔面紅斑、脂肪織炎等

その他：発熱、疲労感、ステロイド腎症、体重増加、精子数及びその運動性の増減、尿路結石、創傷  
治癒障害、皮膚・結合組織の菲薄化・脆弱化

#### 重篤な薬物有害反応(重大な副作用)

誘発感染症、感染症の増悪、続発性副腎皮質機能不全、糖尿病、消化管潰瘍、消化管穿孔、消化管出血、膀胱炎、精神変調、うつ状態、痙攣、骨粗鬆症、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死、ミオパチー、緑内障、後囊白内障、中心性漿液性網脈絡膜症、多発性後極部網膜色素上皮症、血栓症、心筋梗塞、脳梗塞、動脈瘤、硬膜外脂肪腫、腱断裂(いずれも頻度不明)

#### 禁忌

なし

#### 主な相互作用

併用禁忌：なし

#### 併用注意：

- バルビツール酸誘導体：フェノバルビタール(商品名：純正ルミナール、フェノバル、フェノバルビタール、ルピアール、ワコビタール)  
フェニトイン(商品名：アレピアチン、ヒダントール、フェニトイン)  
リファンピシン(商品名：アプテシン、リファジン、リファンピシン、リマクタン、リモベロン)  
本剤の作用が減弱することが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。
- サリチル酸誘導体：アスピリン(商品名：アスピリン、バイアスピリン)、アスピリン・ダイアルミネート(商品名：アスファネート、イスキア、ニトギス、パッサミン、パファリン、ファモター)、サザピリン(商品名：なし)  
併用時に本剤を減量すると、サリチル酸中毒を起こすことが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。
- 抗凝血剤：ワルファリンカリウム(商品名：アレファレン、ワーファリン、ワーリン、ワルファリンカリウム「HD」、ワルファリンク)  
抗凝血剤の作用を減弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。
- 利尿剤(カリウム保持性利尿剤を除く)：トリクロルメチアジド(商品名：アニスタジン、ウルソトラン、カルバクロン、クバクロンクロポリジン、トリクロルメチアジド、トリクロン、トリスメン、フルイトラン、フルトリア)、アセタゾラミド(商品名：ダイアモックス)、フロセミド(商品名：アンフラマイド、オイテンシン、タピロン、フォリロント、フルバミド、フロキサイト、フロセミド、ラシックス、ロープストン、プロメデス、マオリード)等  
低カリウム血症があらわれることがあるので、併用する場合には用量に注意すること。







- シクロスポリン(商品名：アマドラ、サンディミュン、ネオメルク、ネオーラル、パピロック、シクロパール、シクロスポリン)

他の副腎皮質ホルモン剤の大量投与で、シクロスポリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。

- エリスロマイシン(商品名：エリスロシン、タカスノン、エリスロマイシン)

本剤の作用が増強されるとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。

### 3.3. アスピリン

商品名：バイアスピリン錠100mg(バイエル薬品)他(アスピリン(中北薬品、メルク、吉田))

剤形・容量：腸溶錠100mg

特徴・作用機序

- 非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤である。
- シクロオキシゲナーゼ-1(COX-1)を阻害することにより、トロンボキサンA2(TXA2)の合成を阻害し、血小板凝集能抑制作用を示す。

適応

川崎病(川崎病による心血管後遺症を含む)

主な薬物動態

- サリチル酸の腎クリアランスは尿pHに大きく依存する(アルカリ性尿で排泄が促進され、酸性尿で抑制される)
- 吸収部位：胃、小腸上部
- 血液-脳関門通過性、胎児移行性、乳汁中移行性、髄液移行性：あり
- 代謝部位：肝臓
- 尿中排泄

主な薬物有害反応

消化器：胃腸障害、嘔吐、腹痛、胸やけ、便秘、下痢、消化性潰瘍、食道炎、口唇腫脹、吐血、吐き気

過敏症：蕁麻疹

皮膚：そう痒、皮疹、膨疹、発汗

精神神経系：めまい、興奮

肝臓：AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇

循環器：血圧低下、血管炎

呼吸器：気管支炎、鼻出血

感覚器：角膜炎、結膜炎

その他：過呼吸、代謝性アシドーシス

重篤な薬物有害反応(重大な副作用)

ショック、アナフィラキシー様症状 出血：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 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)、剥脱性皮膚炎、再生不良性貧血、喘息発作

禁忌

- 消化性潰瘍のある患者
- 出血傾向のある患者
- アスピリン喘息
- 出産予定日12週以内の妊婦





- 低出生体重児、新生児又は乳児（錠剤である本剤の嚥下が不能であることから）

#### 主な相互作用

併用禁忌：なし

併用注意：

- クマリン系抗凝血剤：ワルファリン（商品名：アレファレン、ワーファリン、ワーリン、ワルファリンカリウム「HD」、ワルファリンK）

クマリン系抗凝血剤の作用を増強し、出血時間の延長、消化管出血等をおこすことがあるので、クマリン系抗凝血剤を減量するなど慎重に投与すること。

- 血小板凝集抑制作用を有する薬剤：チクロピジン（商品名：イパラジン、ジルペンダー、ソーパー、ソロゾリン、チクピロン、ニチステート、パチュナ、パナピジン、パナルジン、バラクロジン、ピエテネール、ピクロジン、ピクロナジン、ヒシミドン、ピーチロン、ファルロジン、プロパコール、マイトジン）、シロスタゾール（商品名：アイタント、エクパール、エジェンヌ、オペタール、グロント、コートリズム、シロシナミン、シロスタゾール、シロステート、シロスメルク、シロスレット、ファンテゾール、プラテミール、プレスタゾール、プレタミラン、プレタール、プレトモール、フレニード、プレラジン、ホルダゾール、ラノミン、ロタゾナ）等、血栓溶解剤：ウロキナーゼ（商品名：ウロキナーゼ、ウロナーゼ）、チソキナーゼ（商品名：ハパーゼ、プラスベータ）等、ヘパリン製剤、トロンボキサン合成酵素阻害剤：オザグレルナトリウム（商品名：アトロンボン、オキリコン、オグザロット、オザグレルNa「MEEK」、オザグレルナトリウム、オサグレン、オザグロン、オザペン、オザマリン、オザメルク、カタクロット、カタクロン、キサクロット、キサンボン、キフロビット、デアセロン）、プロスタグランジンE1製剤：アルプロスタジル（商品名：アリプロスト、バルクス、プリンク、リプル）、アルプロスタジル アルファデクス（商品名：アピスタンディン、アルテジール、イプセリール、タンデトロン、プロスタンディン、メディプロスト）、E1及びI2誘導体：ベラプロストナトリウム（商品名：セナプロスト、ドルナー、ドルナリン、プロサイリン、プロスタリン、プロスナー、プロドナー、プロルナー、ベストルナー、ベプラリード、ベラストリン、ベラドルリン、ベルナール、ベルラー）等

- メトトレキサート（トレキサメット、メソトレキセート、メトトレキサート、リウマトレックス、メトレート）  
メトトレキサートの作用を増強し、汎血球減少症等をおこすことがある。

- バルプロ酸ナトリウム（商品名：エスタブル、エピレナート、サノテン、セボトボル、セレニカR、セレブ、デパケン、ハイセレニン、バルデケンR、バルプラムR、バルプロ酸ナトリウム「EMEC」、バルプロ酸ナトリウムSR、バレリン）

バルプロ酸ナトリウムの作用を増強し、振せん等をおこすことがある。

- フェニトイン（商品名：アレビアチン、ヒダントール、フェニトイン）

総フェニトイン濃度を低下させるが、非結合型フェニトイン濃度を低下させないとの報告があるので、総フェニトイン濃度に基づいて増量する際には臨床症状等を慎重に観察すること。

- 副腎皮質ホルモン剤：ベタメタゾン（商品名：ステラロール、ベータメサ、ベタメサゾン、ベタメタゾン、リネステロン、リンデロン）、プレドニゾロン（商品名：ビスオA、プレドニゾロン、プレドニン、プレドハン、プレロン）、メチルプレドニゾロン（商品名：メドロール）等

本剤（高用量投与時）との併用時に副腎皮質ホルモン剤を減量すると、サリチル酸中毒をおこすこと



が報告されている。また、消化管出血を増強させることが考えられる。

- チアジド系利尿剤：ヒドロクロチアジド（商品名：ダイクロトライド、ニュートライド、パンテモン）等、ループ利尿剤：フロセミド（商品名：アンフラマイド、オイテンシン、タピロン、フォリロント、フルバミド、フロキサイド、フロセミド、プロメデス、マオリード、ラシックス、ロープストン）これらの薬剤の作用を減弱させることが報告されている。

- $\beta$ -遮断剤：塩酸プロプラノロール（アイデイトロール、インデラル、インデラルLA、サワターールLA、シンプラール、ソラシロール、タグ、ヘルツベース、メントリース、ラピノーゲン）、ピンドロール（商品名：イスハート、オスノン、カシムテンR、カルジレート、カルビスケン、カルピロール、グルタランR、ケイビスケン、バルサミジン、ピチオロール、ピリンガル、ピンドロックR、ピンドロール、ピンドロールN、プロクリン-L、ヨウビスケン、レットリット）等、ACE阻害剤：マレイン酸エナラプリル（商品名：アリカンテ、イントニス、エナラート、エナラプリル、エナラプリルMEEK、エナラプリルM「EMEC」、エナラメルク、エナリン、カルネート、ザクール、シンベノン、スパシオール、セリース、ファルプリル、ラルルドン、レナベリック、レニベース、レニベーゼ、レニメック、レノペント、レピンベース、レリート）等

これらの薬剤の作用を減弱させることが報告されている。

- ニトログリセリン製剤（商品名：シドレン、ニトログリセリン山川、ニトロダームTTS、ニトロペン、パソレーター、ミオコール、ミニトロ、ミリステープ、ミリスロール、メディトランス）

ニトログリセリンの作用を減弱させるおそれがある。

- 非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤：インドメタシン（商品名：アコニップ、アスモID、イドメシン、インサイド、インダシン、インテダール、インテナシン、インテナース、インテバン、インデラニック、インテバンSP、インデラポロン、インドノール、インドメ、インドメタシン、インドメロール、インメシン、インメタン、カトレップ、コリフメシン、サロダン、ゼムパック、セラスター、テンポラル、トラップオン、ハップスターID、プロアリシン、ミカメタン、ラクティオン）、ジクロフェナクナトリウム（アスピゾン、アデフロニック、アナバン、イリナトロン、サビスミン、サフラック、サンナックス、ジクロスター、ジクロード、ジクロニック、ジクロフェナクナトリウムSRMEEK、ジクロフェナックT、ジクロフェノン、ジフェナック、スタフルミン、ストロングコールSR、ソファリン、ソレルモン、ダイスパス、チカタレン、ドセル、ナポール、ナポールSR、ネリオジン、ピナナック、フェナシドン、フェニタレン、プレシン、プロフェナチン、ベギータ、ボナフェック、ボラボミン、ボルタレン、ボルマゲン、ボンフェナック、メクロフェン、メリカット、ヨウフェナック、レクトス）、フェノプロフェンカルシウム等出血及び腎機能の低下を起こすことがある。

## 4. 本試験で用いる基準・定義

### 4.1. 川崎病の診断

発熱に加え、①不定形発疹②四肢末端の変化（発赤、硬性浮腫、膜様落屑など）③眼球結膜充血④口唇・口腔の発赤⑤非化膿性頸部リンパ節腫脹の5項目の内、4項目以上を満たした症例を川崎病患者と診断する。本診断基準は川崎病診断基準改訂第5版に準拠している。



また、上記①～⑤の主要症状5項目中3項目以下のいわゆる不全型でも、主治医が川崎病と判断した場合はRAISE Study適格症例として扱う。

#### 4.2. リスクスコアを用いた重症川崎病患者の定義

小林らの作成したリスクスコアを用いて重症川崎病患者を定義する。リスクスコアはIVIG療法によって急性期治療を受けた750症例の川崎病患者から作成された<sup>16)</sup>。本リスクスコアは治療開始前にIVIG療法が有効であるか否かを予測する為に作成され、5項目の血液検査結果、2項目の患者背景から構成される。各変数は以下のしきい値によって二分化され、変数毎の重みづけがされている。

|            | しきい値                   | 点数 |
|------------|------------------------|----|
| Na         | 133mmol/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        | 10mg/dL以上              | 1点 |
| 月齢         | 12ヶ月以下                 | 1点 |
| 血小板数       | 30万/mm <sup>3</sup> 以下 | 1点 |

各項目の総和をリスクスコアの点数とする。登録前に複数回血液検査が施行されていた場合、Naと血小板数は最低値を、ASTと好中球%とCRPは最高値を代表値としてリスクスコアに組み込む。尚、リスクスコアの作成症例は川崎病と診断した時点ですみやかに治療を開始するため、診断病日と治療開始病日は同一である。

本試験ではリスクスコア5点以上を高リスク患者と定義し、前述の通り高リスク患者のみを対象に無作為割付を行う。

#### 4.3. 発熱・解熱の定義

体温は電子体温計を用いて腋窩で測定することとし、以下の定義に基づいて発熱・解熱を判断する。また、解熱が確認できるまでは原則として1日6回以上体温を測定する。

発熱：37.5℃以上

解熱：37.5℃未満が24時間以上継続した場合。解熱ポイントは解熱したと判断しえた24時間前の時点とする。解熱までの日数は治療開始時間を0時間目とし、そこから24時間以内に解熱ポイントがあった場合を1日、48時間以内を2日、以下24時間おきに1日増えることとする。

