

O. 概要

治験課題名	重症川崎病患者児を対象とした免疫グロブリンと免疫グロブリン+シクロスポリン A 併用療法の多施設共同非盲検ランダム化比較試験																								
治験の目的	重症川崎病患者児に対する初期治療として IVIG+CyA 併用療法が、標準的治療である IVIG よりも冠動脈病変合併症抑制効果が優れていることをランダム化比較試験にて検証することである。																								
治験デザイン	多施設共同、ランダム化、非盲検比較対照試験 (PROBE: prospective randomized open-labeled blinded endpoint)																								
フェーズ	第Ⅲ相試験																								
被験薬	一般名：シクロスポリン (Ciclosporine) (コード番号：) 剤型：内用剤 微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なにおいがある。 1 瓶 (50mL) 中シクロスポリン (日局) 5.0g を含有する。 [内用液 1mL はシクロスポリン 100mg に相当する]																								
選択基準	<p>1) 川崎病診断基準改訂第 5 版に準拠する患児</p> <p>下記 6 主要症状のうち 5 症状を満たすものを川崎病と診断する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 5 日以上続く発熱 (ただし、治療により 5 日未滿で解熱した場合も含む) ● 両側眼球結膜の充血 ● 口唇、口腔所見：口唇の紅潮、いちご舌、口腔咽頭粘膜のびまん性発赤 ● 不定形発疹 ● 四肢末端の変化：(急性期) 手足の硬性浮腫、掌蹠ないしは指趾先端の紅斑、(回復期) 指先からの膜様落屑 ● 急性期における非化膿性頸部リンパ節腫脹 <p>ただし、6 主要症状のうち、4 つの症状しか認められなくても、参考条項などにより川崎病と診断できるものも疑いとして治療対象とする。</p> <p>2) リスクスコア 5 点以上の重症川崎病患者児</p> <p>小林らの作成したリスクスコア (5 項目の血液検査結果、2 項目の患児背景) の各項目の総和をリスクスコアの点数とする。</p> <table border="1" data-bbox="562 1615 1295 2009"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>閾値</th> <th>点数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Na</td> <td>133mmol/L 以下</td> <td>2 点</td> </tr> <tr> <td>AST</td> <td>100 IU/L 以上</td> <td>2 点</td> </tr> <tr> <td>治療開始 (診断) 病日</td> <td>4 病日以前</td> <td>2 点</td> </tr> <tr> <td>好中球%</td> <td>80%以上</td> <td>2 点</td> </tr> <tr> <td>CRP</td> <td>10mg/dL 以上</td> <td>1 点</td> </tr> <tr> <td>月齢</td> <td>12 ヶ月以下</td> <td>1 点</td> </tr> <tr> <td>血小板数</td> <td>30 万/mm³以下</td> <td>1 点</td> </tr> </tbody> </table>	項目	閾値	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 ³ 以下	1 点
項目	閾値	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 ³ 以下	1 点																							

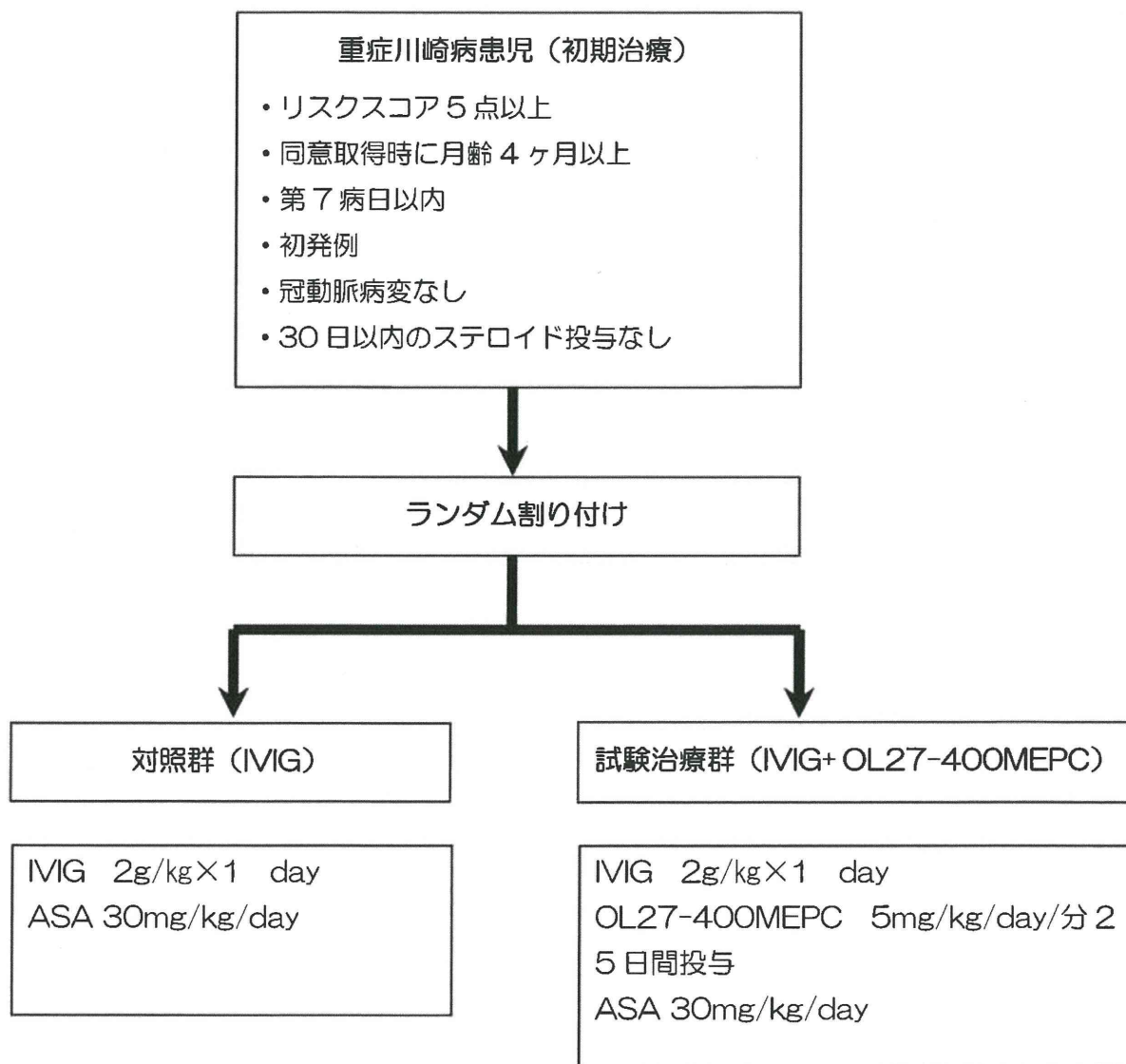
	<p>3) 同意取得時に月齢 4 ヶ月以上の患児</p> <p>4) 診断病日が第 7 病日以内の患児（第 1 病日は発熱した日）</p> <p>5) 本人又は代諾者から文書による同意が得られている患児</p>
除外基準	<p>以下のいずれかの条件に該当する者は対象としない。</p> <p>1) 川崎病の既往がある患児（再発例）</p> <p>2) 登録前に冠動脈病変を合併している患児</p> <p>3) 登録前に解熱している患児</p> <p>4) 川崎病類似疾患である、溶連菌感染症、EB ウイルス感染症、アデノウイルス感染症、エルシニア感染症、麻疹、Stevens-Johnson 症候群の疑いがある患児</p> <p>5) 180 日以内に免疫グロブリンの投与を受けた患児</p> <p>6) 30 日以内に、経口ステロイド、ステロイドパルス、好中球エラスターゼ阻害剤、免疫抑制剤又は血漿交換による治療を受けた患児</p> <p>7) シクロスポリン製剤又は免疫グロブリン製剤に対し、過去に過敏症を有する患児</p> <p>8) タクロリムス（外用剤を除く）、ピタバスタチン、ロスバスタチン、ボセンタン、アリスキレンを投与中の患児</p> <p>9) AST 値および ALT 値が 500IU/L 以上の患児</p> <p>10) eGFR 値が 50 ml/min/1.73m² 以下の患児</p> <p>11) 敗血症、化膿性髄膜炎、腹膜炎、細菌性肺炎等の活動性細菌感染症を合併した患児</p> <p>12) その他、治験責任医師又は、治験分担医師が本治験を安全に実施するのに不相当と判断した患児</p>
評価項目	<p>主要評価項目</p> <p>試験期間内における冠動脈病変合併頻度（心エコー法で中央判定）</p> <p>【冠動脈病変の定義】</p> <p>① 5 歳未満では、最大径 3mm 以上または近接する冠動脈径の 1.5 倍以上の径を示したとき</p> <p>② 5 歳以上では、最大径 4mm 以上または近接する冠動脈径の 1.5 倍以上の径を示したとき</p> <p>③ 冠動脈が登録前の 1.5 倍以上に拡大したとき</p> <p>④ 内腔が明らかに不整なとき</p> <p>試験期間中における検査時に、①-④のいずれかに当てはまる場合は冠動脈病変合併と判断する。</p> <p>副次評価項目</p> <p>【有効性】</p> <p>(1) 登録後 4 週後の冠動脈病変合併頻度</p>

	<p>(2) 治療抵抗例の発現頻度 (3) 右冠動脈、左冠動脈主幹部・前下行枝の Z Score (4) 治療開始後解熱するまでの日数 (5) 治療開始後解熱割合 (6) CRP 値の推移 (7) <i>ITPKC</i> および <i>CASP3</i> の疾患感受性 SNP の遺伝子型</p> <p>【安全性】 (1) 有害事象発生頻度</p> <p>【発熱・解熱の定義】 発熱：37.5℃以上 解熱：37.5℃未満が 24 時間以上継続した場合</p> <p>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 時間おきに 1 日増えることとする。</p> <p>【治療抵抗例の定義】 治療抵抗例は初期治療不応、再燃の二種類に分類する。 初期治療不応：初回 IVIG 終了時点から 24 時間後に解熱が得られない場合 再燃：一旦解熱した後、再度川崎病主要症状の再出現と共に発熱し、他の発熱性疾患（細菌感染、ウイルス感染等）が否定的であること</p>
試験方法	<p>【試験治療群 (IVIG+CyA)】</p> <ol style="list-style-type: none"> ① CyA 投与開始日を day1 とする。 ② 対照群 (IVIG) 治療に加え、CyA 5mg/kg/day/分 2 経口投与を初期治療として併用する。CyA は、1mL の注射筒に 1 回必要量を採取し、注射筒を患児の口腔内に入れ投与する。投与期間は 5 日間、投与量は 5mg/kg/day/分 2 とする。CyA の投与間隔は、6 時間以上とする。 ③ 初期治療としてアスピリンを (ASA) 30mg/kg/day/分 3 を併用する。 ④ 再燃が疑われた際に CyA の再増量や投与期間の延長は可とする。 <p>※IVIG と CyA は原則として同日とする。ただし、登録・割付完了後に CyA を同日に 6 時間あけて 2 回投与可能である場合は、登録日を Day1 とすることを可とする。</p> <p>登録・割付完了後に、CyA を同日に 6 時間あけて 2 回投与できない場合は、IVIG 投与開始後 13 時間以内に CyA を投与することとする。</p>

	<p>例 1) 登録・割付完了後、CyA を同日に 6 時間あけて 2 回投与可能である場合</p> <p>18:00 までに登録・割付完了 <u>登録日=Day1</u>となる</p> <p>18:00 MIG+CyA (1 回目投与)</p> <p>24:00 CyA (2 回目投与)</p> <p>Day2 以降、CyA は 6 時間以上間隔をあけての投与とする。</p> <p>例 2) 登録・割付完了後、CyA を同日に 6 時間あけて 2 回投与できない場合</p> <p>19:00 までに登録・割付完了 <u>登録日の翌日</u>が Day1 となる</p> <p>19:00 MIG 開始 (CyA は投与開始しない)</p> <p>8:00 翌朝までに CyA 開始 (1 回目投与)</p> <p>以降、CyA は 6 時間以上間隔をあけての投与とする。</p> <p>↓免疫グロブリン (2g/kg24 時間で静注)</p> <p>OL27-400MEPC 5 日間 5mg/kg/day</p> <p>アスピリン 30mg/kg/day (解熱後 5mg/kg/day)</p> <p>※CyA 血中濃度が有効閾値 60–200ng/ml 範囲外であった患児に対しては CyA 用量 5mg/kg/day から、適宜増減することを可能とする。血中濃度は、原則としてトラフ値を測定するが、トラフ値と併せて CyA 服用 2 時間後の血中濃度 (C2 値) を測定可能な場合は、C2 値の測定を可能とする。測定キット等は統一するため、詳細に関しては別途手順書に記載する。</p> <p>AST、ALT が治療開始前に上昇している患者でも、基本的には ASA 投与を行う。解熱確認後は 5mg/kg/day/分 1 に減量でき、施設の方針に従って解熱後減量可能とする。</p> <p>【対照群 (IVIG)】</p> <ol style="list-style-type: none"> ① IVIG 投与開始日を day1 とする。 ② IVIG 2g/kg/day を 24 時間かけて点滴静注する。 ③ 初期治療としてアスピリン (ASA) 30mg/kg/day/分 3 を併用する。
--	--

	<p>↓免疫グロブリン (2g/kg24 時間で静注)</p> <p style="background-color: yellow;">アスピリン 30mg/kg/day (解熱後 5mg/kg/day)</p> <p>※登録・割付完了後、IVIG を投与する。</p> <p>AST、ALT が治療開始前に上昇している患者でも、基本的には ASA 投与を行う。解熱確認後は 5mg/kg/day/分 1 に減量でき、施設の方針に従って解熱後減量可能とする。</p>
川崎病の追加治療：治療抵抗例に対する治療選択	1) IVIG の 2g/kg 追加
目標被験者数	<p>160 名 (各群 80 名)</p> <p><設定根拠></p> <p>本研究の主たる仮説は、重症川崎病患者児を対象に標準治療 (IVIG) に対して試験治療 (IVIG+CyA 併用療法) の冠動脈病変合併症抑制効果の優越性を検証することである。</p> <p>重症川崎病患者児に対する IVIG+PSL 群と IVIG とのランダム化比較試験 (RAISE Study) の結果より、冠動脈病変発生頻度は、IVIG 群で 28 人 (23%)、IVIG+PSL 群が 4 人 (3%) で、リスク差は 0.20 (0.12-0.28) であった。重症川崎病患者児を対象に IVIG+CyA 併用療法を行い冠動脈病変発生頻度を調査した報告はこれまでにないが、IVIG+CyA 併用治療の CyA 投与後 5 日目までの奏効割合は 79% (28 人中 22 人) であり、RAISE Study の IVIG+PSL 群の奏効割合 84% (121 人中 102 名) と同程度の解熱効果であった。川崎病に対して、解熱効果は冠動脈病変発生のサロゲートエンドポイントに成り得ることから、重症川崎病患者児に対する IVIG+CyA 併用治療の冠動脈病変合併症抑制効果は、IVIG+PSL 併用治療と同程度の抑制効果が期待される。</p> <p>したがって、重症川崎病患者児に IVIG+CyA 併用治療を行った場合の冠動脈病変発生割合を 5%、IVIG 療法を 20% と仮定し、有意水準片側 5%、検出力 80% とした場合の必要患児数は 1 群あたり 72 名になり、脱落を考慮して各群 80 名、合計 160 名を必要とした。</p>
治験実施期間	<p>治験実施期間： 3 年 (2013 年 9 月 1 日 - 2016 年 8 月 31 日)</p> <p>症例登録期間： 2.5 年 (2013 年 9 月 1 日 - 2016 年 2 月 28 日)</p>

	総括報告書作成予定日：2017年2月28日
治験施設数	20施設（暫定）
倫理及びGCP	本治験の実施に際しては「ヘルシンキ宣言」に基づく倫理的原則、「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）」及びその他の関連する規制要件を遵守するものとする。
治験審査委員会	本治験の実施に先立ち、実施医療機関の治験審査委員会は、本治験の倫理的、科学的及び医学的妥当性を審査する。本治験は、治験審査委員会の承認を得た後に実施する。治験審査委員会の審議結果が「修正の上で承認する」であった場合には、審議結果に基づいて実施計画書又は症例報告書、同意説明文書等を修正した後、本治験を実施する。また、治験審査委員会は少なくとも1年に1回以上の頻度で本治験が適切に実施されているか否かを継続的に審査する。



リスクスコア (小林スコア)

	閾値	点数
Na	133mmol/L 以下	2 点
AST	100IU/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 ³ 以下	1 点

【試験治療群 (IVIG+ OL27-400MEPC)】

- ① CyA 投与開始日を day1 とする。
- ② 対照群 (IVIG) 治療に加え、CyA 5mg/kg/day/分2 経口投与を初期治療として併用する。CyA は、1mL の注射筒に 1 回必要量を採取し、注射筒を患児の口腔内に入れ投与する。投与期間は 5 日間、投与量は 5mg/kg/day/分2 とする。CyA の投与間隔は、6 時間以上とする。
- ③ 初期治療としてアスピリンを (ASA) 30mg/kg/day/分3 を併用する。
- ④ 再燃が疑われた際に CyA の再増量や投与期間の延長は可とする。

※IVIG と CyA は原則として同日とする。ただし、登録・割付完了後に CyA を同日に 6 時間あけて 2 回投与可能である場合は、登録日を Day1 とすることを可とする。

登録・割付完了後に、CyA を同日に 6 時間あけて 2 回投与できない場合は、IVIG 投与開始後 13 時間以内に CyA を投与することとする。

例 1) 登録・割付完了後、CyA を同日に 6 時間あけて 2 回投与可能である場合

18:00 までに登録・割付完了 登録日=Day1 となる

18:00 IVIG+CyA (1 回目投与)

24:00 CyA (2 回目投与)

Day2 以降、CyA は 6 時間以上間隔をあけての投与とする。

例 2) 登録・割付完了後、CyA を同日に 6 時間あけて 2 回投与できない場合

19:00 までに登録・割付完了 登録日の翌日が Day1 となる

19:00 IVIG 開始 (CyA は投与開始しない)

8:00 翌朝までに CyA 開始 (1 回目投与)

以降、CyA は 6 時間以上間隔をあけての投与とする。

↓免疫グロブリン (2g/kg24 時間で静注)

OL27-400MEPC 5 日間
5mg/kg/day

アスピリン 30mg/kg/day (解熱後 5mg/kg/day)

※CyA 血中濃度が有効閾値 60–200ng/ml 範囲外であった患児に対しては CyA 用量 5mg/kg/day から、適宜増減することを可能とする。血中濃度は、原則としてトラフ値を測定

するが、トラフ値と併せて CyA 服用 2 時間後の血中濃度 (C2 値) を測定可能な場合は、C2 値の測定を可能とする。測定キット等は統一するため、詳細に関しては別途手順書に記載する。

AST、ALT が治療開始前に上昇している患者でも、基本的には ASA 投与を行う。解熱確認後は 5mg/kg/day/分 1 に減量でき、施設の方針に従って解熱後減量可能とする。

【対照群 (IVIG)】

- ① IVIG 投与開始日を day1 とする。
- ② IVIG 2g/kg/day を 24 時間かけて点滴静注する。
- ③ 初期治療としてアスピリン (ASA) 30mg/kg/day/分 3 を併用する。

↓ 免疫グロブリン (2g/kg24 時間で静注)

アスピリン 30mg/kg/day (解熱後 5mg/kg/day)

AST、ALT が治療開始前に上昇している患者でも、基本的には ASA 投与を行う。解熱確認後は 5mg/kg/day/分 1 に減量でき、施設の方針に従って解熱後減量可能とする。

(別紙様式1)

薬事戦略相談事前面談質問申込書

平成 25 年 1 月 11 日

相談区分	<input checked="" type="checkbox"/> 医薬品戦略相談 <input type="checkbox"/> 医薬品戦略相談(細胞・組織加工製品) <input type="checkbox"/> 医療機器戦略相談 <input type="checkbox"/> 医療機器戦略相談(細胞・組織加工製品)	
申込者名	千葉大学大学院医学研究院環境医学講座公衆衛生学 教授 羽田 明	
連絡先	申込責任者名	花岡 英紀
	所属部署名	千葉大学医学部附属病院 臨床試験部
	電話番号	043-226-2737
	ファクシミリ番号	043-226-2735
他の面談出席者と所属部署名	別紙(1)のとおり。	
担当分野	小児分野の製品	
[質問事項]		
表題	重症川崎病患儿を対象とした免疫グロブリンと免疫グロブリン+シクロスポリンA併用療法の多施設共同非盲検ランダム化比較試験	
1. 別紙(2)のとおり。		
2.		
事前面談希望日	2013年2月 20日(水) 17:00~	
備考	添付資料:試験実施計画書骨子	

(注意)

- 1 用紙の大きさは日本工業規格A4としてください。
- 2 記入欄に記入事項のすべてを記入できないときは、その欄に「別紙()のとおり」と記入し別紙を添付してください。
- 3 薬事戦略相談事前面談質問申込書の記入要領は以下のとおりです。
 - (1)相談区分
相談する品目の該当する区分にチェックしてください。
 - (2)申込者名欄
法人にあつては名称を記入してください。
 - (3)担当分野欄
別添4の新医薬品及び医療機器の分野から、該当する分野を選んで記入してください。
 - (4)質問事項欄
表題を付すとともに、本質問の申込みに至った背景及び質問の内容を整理し、簡潔(簡条書き)に記入してください。なお、本欄に記載された事項以外の質問事項にはお答えできませんので、予めご了承ください。
 - (5)事前面談希望日欄
面談を希望する日を複数日記入してください。
 - (6)備考
その他、補足等があれば記入してください。

別紙（1）

他の面談出席者と所属部署名

- | | |
|--------------------------------------|--------|
| ・東京女子医科大学八千代医療センター 小児科 | 寺井 勝 |
| ・東京女子医科大学八千代医療センター 小児科 | 濱田 洋通 |
| ・千葉大学大学院医学研究院 公衆衛生学 | 羽田 明 |
| ・千葉大学大学院医学研究院 公衆衛生学 | 尾内 善広 |
| ・千葉大学医学部附属病院 小児科 | 江畑 亮太 |
| ・千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 | 花岡 英紀 |
| ・千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 | 佐藤 泰憲 |
| ・千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 | 藤居 靖久 |
| ・千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 | 青柳 玲子 |
| ・千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 | 志田原 啓江 |
| ・千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 | 三浦 あゆみ |
| ・ノバルティスファーマ株式会社 開発本部 臨床開発統括部 臨床研究第3部 | 稲村 達海 |
| ・ノバルティスファーマ株式会社 開発本部 免疫・感染症フランチャイズ部 | 守田 伸子 |

以上 13名

別紙（２）

[質問事項]

表 題	重症川崎病患儿を対象とした免疫グロブリンと免疫グロブリン+シクロスポリンA併用療法の多施設共同非盲検ランダム化比較試験
-----	---

【本質問に至った背景および目的】

川崎病は 1967 年に小児科医の川崎富作氏が初めて報告した原因不明の血管炎症候群であり、主に乳幼児が罹患する疾患である。診断基準にしたがって、次の 6 つの主要症状のうち 5 つ以上の症状を伴うものを本症と診断する。①5 日以上続く発熱、②両側眼球結膜の充血、③口唇の紅潮、莓舌、口腔咽頭粘膜のびまん性発赤、④不定形発疹、⑤四肢末端の変化：急性期の手足の硬性浮腫と回復期の指先からの膜様落屑、⑥急性期における非化膿性頸部リンパ節腫脹。わが国における患儿数は 1970 年代より増加し、1979 年、1982 年、1986 年の 3 回にわたって全国規模で大流行した。その後は毎年、6,000 人程度の発生数であったが、1990 年半ばより徐々に増加し、2005 年以降、年間 1 万人を超えている。患儿の性比は 1.3～1.4 程度と男児が多い。患儿の年齢分布は新生児期に低く、その後、急激に増加して 9-11 ヶ月にピークがある（図 1：第 21 回川崎病全国調査成績）。川崎病自体は自然に治癒することが多いが、臨床的に問題となるのは冠動脈病変（以下 CAL: coronary artery lesion）である。川崎病は、わが国だけではなく頻度の低い欧米諸国においても、小児の後天性心疾患の最大原因である。1967 年の川崎富作氏による川崎病の報告からすでに 40 年が経過しているが、その間、厚生省、後に厚生労働省の研究班による全国調査が継続しておこなわれ、多くの知見が集積されてきた。しかしながら、感染が重要な契機になっていることが強く示唆されるにもかかわらず、いまだに病原体が明らかでないこと、治療に抵抗する群があり CAL の大きなリスク要因となっていることなどの、多くの未解決の問題が残っている。一方、川崎病は、遺伝要因が大きく関与する多因子疾患であることが明らかになってきた。遺伝要因が関与する根拠として、①世界中で発症が報告されているものの、その頻度に人種差が大きく、アジア人、特に日本人における罹患率は欧米の 10-20 倍であること（Harnden et al., *Pediatr Infect Dis J.* 2009. Holman et al., *Hawaii Med J.* 2010. Nakamura et al. *J Epidemiol.* 2012）、②同胞発症が一般集団よりも 10 倍ほど高い事（Fujita et al., *Pediatrics.* 1989）、③親子発症例が多く、患儿の親に川崎病の既往がある率が 2 倍であること、などが挙げられる（Uehara et al., *Acta Paediatr.* 2003）。

そこで我々は、全国的に収集した同胞発症例を対象とした、全ゲノム連鎖解析法による川崎病の感受性遺伝子群の染色体上の位置同定から始めて、これまで長期にわたり精力的に研究を進めてきた。その結果、19 番染色体の連鎖領域から *inositol 1,4,5-trisphosphate 3-kinase C (ITPKC)* 遺伝子、4 番染色体連鎖領域から *caspase 3 (CASP3)* が感受性遺伝子であることを初めて明らかにし（Onouchi et al., *Nat Genet.* 2008. *Hum Mol Genet.* 2010）、その後、他の研究グループの追試で確認されている。我々は機能解析などにより、両遺伝子は抗原提示を受けた免疫細胞において Ca^{2+} /NFAT 経路の細胞内シグナル伝達を負に制御することにより免疫細

胞の過剰な活性化を抑制する働きをもち、疾患リスクを高める SNP をもつこの機能が相対的に低いことから易罹患性につながると考えた。この仮説が正しいとすれば Ca^{2+} /NFAT 経路を抑制するシクロスポリン（以下 CyA）が川崎病の治療に有用である可能性が高いと考えられる。

我々はこれまで、多施設共同研究により、1 回目の IVIG 不応例に対し、2 回目の IVIG を同量投与した結果、不応であった症例を対象として経口 CyA の投与を実施した。329 例の川崎病患児をエントリーしたが、経口 CyA 投与の対象となった症例数は 28 例であった。そのうち 18 例は投与直後に、さらに 4 例が 4-5 日以内に解熱し、炎症が消退した（78.6%の有効率）。最終的に、CyA 投与により解熱した患児は、28 例中 24 例であり、残り 4 例は発熱が再燃し、3 回目の IVIG によって解熱した。24 例中 24 例においては、CAL は発生しなかった。また、血小板数の急速な回復によると思われる偽性高カリウム血症が観察されたが、重篤な副反応はなく、投与の安全性を示す事ができたと判断した（図 2、3 : Suzuki et al., *Pediatr Infect Dis J.*2011）。1 回目の IVIG 投与時から CyA を併用し、可及的早期に炎症を沈静化させることが出来れば、CAL 合併の頻度のさらなる低下が見込め、IVIG 投与回数を減らすことによる医療経済的なメリットも多大なものとなる。

また、最近ではリスクスコア（表 1 : Kobayashi et al., *Circulation.* 2006）5 点以上である重症川崎病患児に対する新たな治療戦略を確立するために、重症川崎病患児（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(IVIG+PSL)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よる検証が行われた（Kobayashi et al., *Lancet.* 2012）。その結果、主要評価項目である冠動脈病変発生は、免疫グロブリン超大量療法群で 28 人（23%）、IVIG+PSL 群が 4 人（3%）で、冠動脈病変の発生を抑制できることを明らかにした（リスク差: 0.20 (0.12-0.28), p-value<.0001）。また、IVIG+PSL 群では解熱までに要した日数が有意に短く、レスキュー治療の必要性も低く、CRP 値の低下も早かった。安全性に関しては、重篤な有害事象の発生頻度に差はなかった。IVIG+PSL 群では、総コレステロール値の上昇 2 例、好中球減少症 1 例であり、IVIG 群では、総コレステロール値上昇 1 例、非閉塞性血栓症 1 例であった。

そこで、我々は、本治験計画において重症川崎病患児（リスクスコア 5 点以上）を対象として、標準的治療である IVIG と IVIG+CyA 併用療法の初期治療効果を比較し、IVIG+CyA 併用療法が、標準的治療である IVIG よりも CAL 合併症抑制効果が優れていることをランダム化比較試験にて検証することを目的とする。したがって、以下の質問を明確にたく、質問に至った経緯とする。

図1. 川崎病の年次別、罹患率の推移：第21回川崎病全国調査成績

0-4歳人口10万対

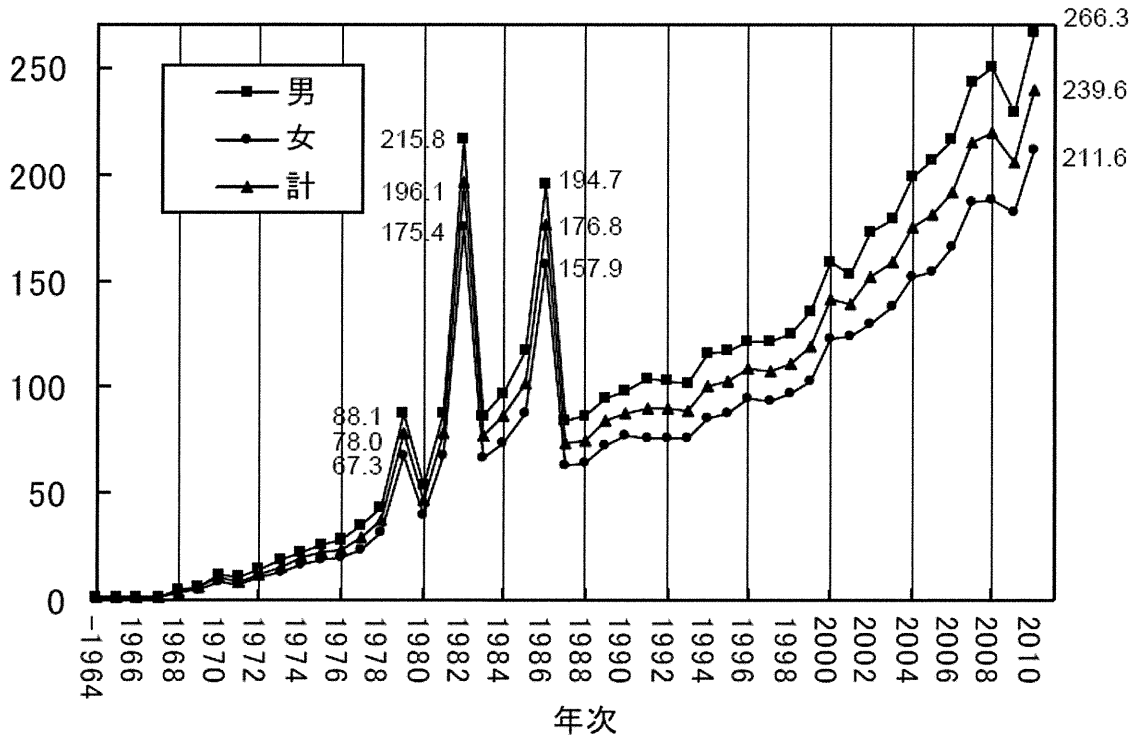


図2. 先行試験の Protocol Outcomes; Suzuki et al., Pediatr Infect Dis J. 2011

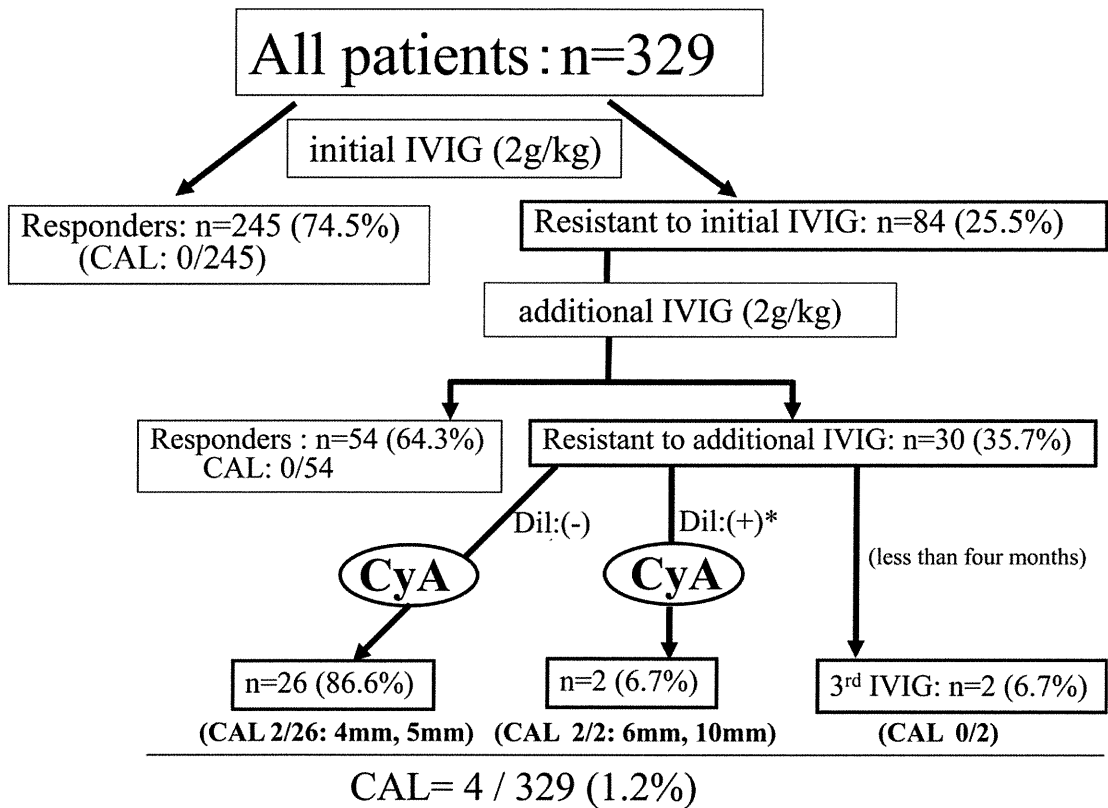


図 3. CyA 服用開始前後の最高体温の推移; Suzuki et al., *Pediatr Infect Dis J.* 2011

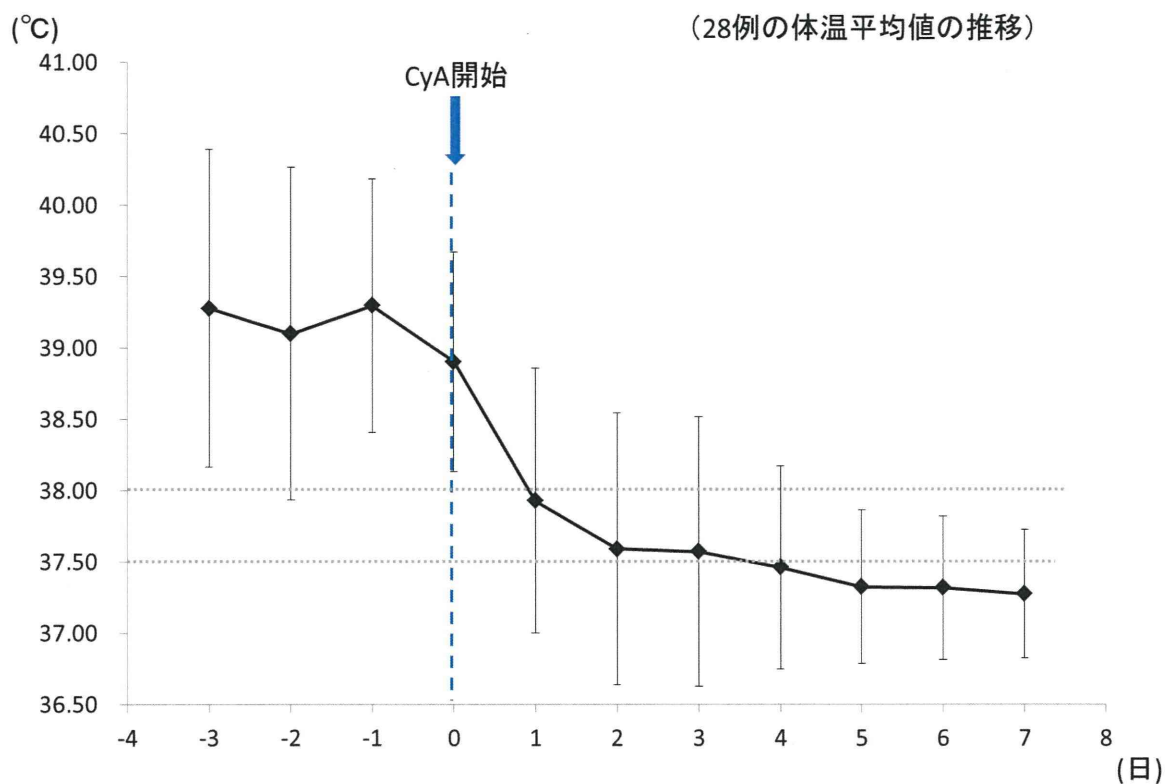


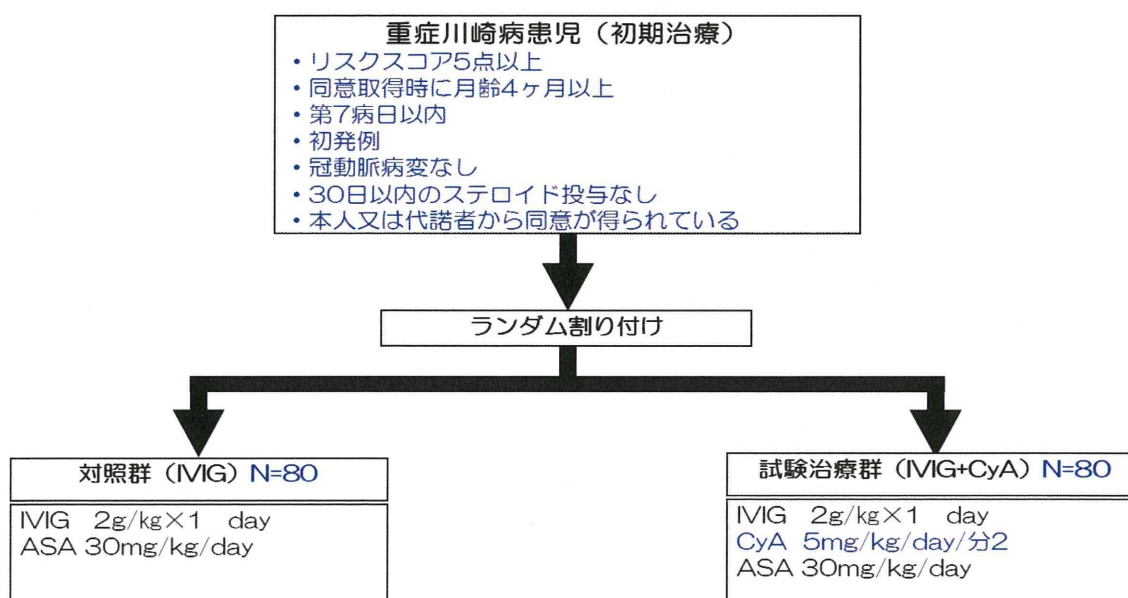
表 1. リスクスコア; Kobayashi et al., *Circulation.* 2006

項目	閾値	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 ³ 以下	1 点

1. 試験デザインについて

- ①対象集団（選択・除外基準）の妥当性について確認したい。
- ②標準的治療である IVIG と IVIG+CyA 併用療法を比較することの妥当性を確認したい。
- ③評価項目の妥当性について確認したい。
- ④目標被験者数と試験実施期間の妥当性について確認したい。

図 4. 試験デザイン



①対象集団（選択・除外基準）の妥当性について確認したい。

【選択基準】

1) 川崎病診断基準改訂第5版に準拠する患儿（厚生労働省川崎病研究班作成改訂5版、2002）

- ① 5日以上続く発熱（ただし、治療により5日未満で解熱した場合も含む）
- ② 両側眼球結膜の充血
- ③ 口唇、口腔所見：口唇の紅潮、いちご舌、口腔咽頭粘膜のびまん性発赤
- ④ 不定形発疹
- ⑤ 四肢末端の変化：（急性期）手足の硬性浮腫、掌蹠ないしは指趾先端の紅斑、（回復期）指先からの膜様落屑
- ⑥ 急性期における非化膿性頸部リンパ節腫脹

上記6主要症状のうち5症状を満たすものを川崎病と診断する。ただし、6主要症状のうち、4つの症状しか認められなくても、参考条項などにより川崎病と診断できるものも治療対象疾患児とする。

2) リスクスコア 5 点以上の重症川崎病患儿

小林らの作成したリスクスコア(5 項目の血液検査結果、2 項目の患儿背景) の各項目の総和をリスクスコアの点数とする。(Kobayashi et al., Circulation 2006)

項目	閾値	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 ³ 以下	1 点

3) 同意取得時に月齢 4 ヶ月以上の患儿

4) 診断病日が第 7 病日以内の患儿 (第 1 病日は発熱した日)

設定根拠

5) 本人又は代諾者から文書による同意が得られている患儿

1)-5): 重症川崎病患儿を特定し、対象患儿の有効性および安全性評価のために設定した。

【除外基準】

- 1) 川崎病の既往がある患者 (再発例)
- 2) 登録前に冠動脈病変を合併している患儿
- 3) 登録前に解熱している患儿
- 4) 川崎病類似疾患である、溶連菌感染症、EB ウイルス感染症、アデノウイルス感染症、エルシニア感染症、麻疹、Stevens-Johnson 症候群の疑いがある患儿
- 5) 180 日以内に免疫グロブリンの投与を受けた患儿
- 6) 30 日以内に、経口ステロイド、ステロイドパルス、好中球エラスターゼ阻害剤、免疫抑制剤又は血漿交換による治療を受けた患儿
- 7) シクロスポリン製剤又は免疫グロブリン製剤に対し、過去に過敏症を有する患儿
- 8) タクロリムス (外用剤を除く)、ピタバスタチン、ロスバスタチン、ボセンタン、アリスキレンを投与中の患儿
- 9) AST 値および ALT 値が 500IU/L 以上の患儿
- 10) 腎機能障害のある患儿
- 11) eGFR 値が 50 ml/min/1.73m² 以下の患儿
- 12) 悪性腫瘍またはその既往のある患儿

- 13) 敗血症、化膿性髄膜炎、腹膜炎、細菌性肺炎等の活動性細菌感染症を合併した患児
- 14) その他、治験責任医師又は、治験分担医師が本治験を安全に実施するのに不相当と判断した患児

設定根拠

- 1)-6) : 本治験の評価に影響を与えると考えられるため、設定した。
- 7)-14) : 対象患児の安全性を考慮し、設定した。

②標準的治療である IVIG と IVIG+CyA 併用療法を比較することの妥当性を確認したい。

設定根拠

現時点での標準治療は IVIG であり、IVIG により CAL 発生リスクは激減した。しかし、IVIG 治療によっても解熱が得られず、炎症反応が遷延する症例が 10-20%にみられ、CAL 発生例もこの IVIG 不応例を中心に発生することが明らかとなっている。このため、IVIG 不応例と予測される重症川崎病患児に対する有効な治療法の確立が川崎病臨床において最大かつ喫緊の課題であり、様々な試みがなされてはいるものの、決定的な治療法はない。これまで試みられてきている IVIG 不応例に対する治療法として、①メチルプレドニゾロンパルス、②プレドニゾロン、③生物学的製剤、④ウリナスタチン、⑤血漿交換、それに本治験の CyA がある。しかし①～④は、漸減時の再燃および巨大動脈瘤のリスク、高血圧、血栓症、白血球減少、ショックなどの問題点がある。我々は、CyA は有望な選択肢として検討する価値があると考えている。

最近、重症川崎病患児（リスクスコア 5 点以上）に対する新たな治療戦略を確立するために、重症川崎病患児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(IVIG+PSL)が、標準的治療である免疫グロブリン超大量療法 (IVIG) よりも優れていることをランダム化比較試験による検証が省令 GCP 下ではないが実施された (RAISE Study)。その結果、重症川崎病患児に対して、免疫グロブリン超大量療法+プレドニゾロン初期併用療法の有用性が示唆された。

前述したごとく、我々はこれまで多施設共同研究により、1 回目の IVIG 不応例に対し、2 回目の IVIG を同量投与した結果、不応であった症例を対象として経口 CyA の投与を実施し、①安全性に問題は無い、②作用機序から、重症川崎病に効果がある可能性が高い、③病初期から使用すると、さらに効果的である可能性がある、などが示されたと考えている。そこで本治験計画においても先行する RAISE study と同様の試験デザインで、重症川崎病患児（リスクスコア 5 点以上）を対象とし、標準的治療である IVIG と IVIG+CyA 併用療法の初期治療効果比較を検証することは妥当であると考えている。

③評価項目の妥当性について確認したい。

(1) 主要評価項目

試験期間内における冠動脈病変合併頻度（心エコー法で評価する）

冠動脈病変の定義は ① 5歳未満では、最大径 3mm 以上または近接する冠動脈径の 1.5 倍以上の径を示したとき、 ② 5歳以上では、最大径 4mm 以上または近接する冠動脈径の 1.5 倍以上の径を示したとき、③ 冠動脈が登録前の 1.5 倍以上に拡大したとき、 ④ 内腔が明らかに不整とする。（昭和 58 年度厚生省“川崎病に関する研究”班，川崎病による冠動脈障害診断の基準化に関する小委員会）

(2) 副次評価項目

【有効性】

- (1) 登録後 4 週後の冠動脈病変合併頻度（心エコー法で評価する）
- (2) 治療抵抗例の発現頻度
- (3) 右冠動脈、左冠動脈主幹部・前下行枝の Z Score
- (4) 治療開始後解熱するまでの日数
- (5) 治療開始後解熱割合
- (6) CRP 値の推移
- (7) *ITPKC* および *CASP3* の疾患感受性 SNP の遺伝子型

【安全性】

- (1) 有害事象発生頻度

設定根拠

川崎病の治療目標は合併症である冠動脈瘤の発生頻度を最小限にすることである。冠動脈病変合併頻度は川崎病のハードエンドポイントであり、その評価として心エコーが有用であるため主要評価項目として設定した。また、RAISE Study と同様の評価項目を設定することで、重症川崎病患児に対する IVIG+PSL 併用療法と IVIG+CyA 併用療法と相対的比較が可能で考察の一助となる。

(7)に関しては、本治験独自の評価項目であり、RAISE study では検討されていない。しかし、本治験計画に至った背景として、*ITPKC* および *CASP3* が疾患感受性遺伝子であると判明したこと、そしてそれらの遺伝子が CyA の反応経路上にある遺伝子であることから、副次評価項目として検証する意義があると考えられる。