

## 日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業 事後評価報告書

公開

### I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 大量ガンマグロブリン抵抗性川崎病を対象としたアナキンラ多施設共同医師主導  
治験プロトコル作成に関する研究  
(英語) Study of the Creation of Investigator-initiated Multi-center Clinical Trial  
Protocol for Anakinra for Intravenous gammaglobulin-refractory Kawasaki  
Disease

研究開発実施期間: 令和3年4月1日～令和4年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 森 雅亮  
(英語) MORI Masaaki

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:  
(日本語) 聖マリアンナ医科大学・内科学(リウマチ・膠原病・アレルギー内科)・病院教授  
(英語) Division of Rheumatology and Allergology, Department of Internal Medicine  
St. Marianna University School of Medicine・Professor

### II 研究開発の概要

川崎病は1967年に川崎富作博士が世界で最初に報告した原因不明の幼児期に好発する血管炎症候群である。1970年以降ほぼ2年ごとに川崎病全国調査が施行され、最新の全国調査である第25回川崎病全国調査(2017-18年の2年間を対象)では2018年の患者数は17,364人、罹患率(0-4歳人口10万対)は359.1と過去最高となった。

現在の川崎病の標準治療は大量ガンマグロブリン療法とアスピリンの併用である。これにより、急性期死亡率は0.1%未満まで改善したが、川崎病の重大な後遺症である冠動脈病変(CALs)の発症は依然として2.6%に認められており、毎年新たに400-500人の小児がCALsの合併により生涯に亘り運動制限や、抗凝固薬が必要となるなど、患者のQOLを著しく低下させている。我々の最終目標は、この川崎病に対する治療にIL-1阻害薬であるアナキンラを加えることで、川崎病患者の予後を改善させることである。このため、本研究ではアナキンラの川崎病への有効性・安全性を検証するための「本邦での川崎病患者に対するアナキンラの臨床研究・医師主導治験のプロトコルの完成」を目的とした。

導出企業と考えているSOBI社からの必要十分な情報提供のもと、令和3年5月にPMDAとの治験計画の骨子の確認を行い、8月、11月にレギュラトリーサイエンス戦略相談(事前面談)を行い、治験プロトコルを完成させた。

治験プロトコル素案の概略を以下に示す。

治験デザイン：探索試験、ランダム化非盲検、実薬対照、並行群間、多施設共同試験

治験薬：アナキンラ Anakinra

投与量：2mg/kg/日（筋注）：1日1回から開始し、投与後24時間で不応（24時間時点の脇下温で37.5度以上が持続している）であれば24時間毎に2mg/kg増量し、最大6mg/kgまで増量可。

対象者：生後3か月以上10歳以下で川崎病と診断された、群馬スコアによりIVIG不応例と予測された患者。

目標被験者数：160名（1群あたり80名）

主要評価項目：投与後48時間以内の解熱率

副次評価項目：投与初日から12週までの冠動脈病変出現率、冠動脈のZスコア、等

統計学的設定根拠：

現在本邦では、川崎病は年間約15,000人の発症し、そのうち95%が初回治療としてIVIG療法を施行され、そのうち約20%が初回IVIG不応例（約2,850人）となり、全体の2.6%（ $15,000 \times 0.026 = 390$ 人）に心障害合併症が起こる。

IVIG不応予測例（小林スコアで高リスクの患者）に限った投与後48時間以内の解熱しない（不応群）の頻度は既報治験の結果から13～31%と予測されるため、本治験IVIG単独群の不応群の頻度を20%と仮定した場合、統計学的にアナキンラ併用群の不応群の発生率が0%なら35例、5%なら76例、10%なら199例（1群あたりの例数）が必要と試算された。

IVIG不応予測例の川崎病患者に対し、初回治療からIVIGにアナキンラを併用した既報はないため、アナキンラ併用群の不応群率を推定する根拠はない。しかし、アナキンラの効果は既存の併用薬の冠動脈病変合併率（副腎皮質ステロイド薬：3%、シクロスポリンA：14%）と同等、もしくはそれ以上に期待できると考えている。このため、アナキンラ併用群の冠動脈病変の予測合併率を0-5%と設定した。IVIG単独群の冠動脈病変合併率を20%、アナキンラ併用群を0-5%と仮定し、80例ずつ（合計160例）を治験することで十分な結果が得られると考えている。

上記プロトコルはレギュラトリーサイエンス戦略相談にも妥当であると判断された。

プロトコルの作成と並行して、令和4～7年度での治験の実施を目指し、令和4年度の「臨床研究・治験推進研究事業：患者のニーズに応える医薬品開発に資する臨床研究・治験の推進（実施（ステップ2））」への研究申請を行ったが、二次選考で残念ながら当選せず再考の必要性を示唆された。

医師主導治験を開始するための研究費獲得までは現状では至らなかったが、本研究の目標である「治験プロトコルの完成」については研究計画通り順調に完了した。

英語：

The goal of this study is to establish an anakinra clinical trial protocol for Kawasaki disease (KD) in gammaglobulin therapy (IVIG)-refractory cases.

KD is a childhood-onset vasculitis syndrome of unknown cause, which affects about 17,000 children annually, and 2.6% of the total (400-500 cases annually) is complicated by coronary artery lesions (CALs). For this reason, patients' QOL is significantly reduced due to the need for lifelong anticoagulants and restricted exercise, and the risk of sudden death cannot always be wiped out. Now, it has been reported that the combined use of prednisolone, infliximab, and cyclosporine A is effective in preventing CALs in IVIG refractory cases, but the complication rate of sequelae of CALs is still increasing slightly. The therapeutic goal of Kawasaki disease is "to end the strong inflammatory reaction in the acute phase as soon as possible, and as a result, to minimize the incidence of complications, CALs." The current situation is that sufficient treatments have not been obtained to

achieve it.

In recent years, pathological analysis of the inflammatory mechanism has progressed, and it has become clear that IL-1, which is an inflammatory cytokine, is significantly increased in the plasma of KD patients, and that IL-1 is a key factor in a CALs-forming mouse model. Based on these basic findings, the efficacy of anakinra for the first IVIG-refractory patients in KD Phase II (KAWAKINRA) clinical result was reported by France in 2020. In this clinical trial, 12 of 16 patients who received the drug showed that they had resolved their fever ( $<37.5^{\circ}\text{C}$ ) within 48 hours after the drug administration, and it is expected to be a therapeutic drug that terminates the strong inflammatory reaction in the acute phase as soon as possible.

However, anakinra has not been put on the market because it is an unapproved drug in Japan, and it is a big problem that it is behind in other countries. In this study, to assess the effect of anakinra, we created a protocol for an exploratory study with the primary endpoint of antipyretic rate at 48 hours post-dose. We hope that the clinical trial submitted in this study will prove the effect of Anakinra on KD in IVIG -refractory cases, and that eliminating the complication of CALs will prevent the loss of QOL in 400-500 children per year.