

審査報告書

平成 25 年 8 月 8 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ①水溶性プレドニン 10 mg、同 20 mg、同 50 mg
②プレドニン錠 5 mg
③プレドニゾロン錠 1 mg（旭化成）、同錠 5 mg（旭化成）
- [一 般 名] ①プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム
②、③プレドニゾロン
- [申 請 者] ①、②塩野義製薬株式会社
③旭化成ファーマ株式会社
- [申請年月日] ①平成 24 年 9 月 6 日
②、③平成 25 年 2 月 26 日
- [剤形・含量] ①1 アンプル中にプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムをプレドニゾロンとして 10 mg、20 mg 又は 50 mg 含有する注射剤
②1 錠中にプレドニゾロン 5 mg を含有する素錠
③1 錠中にプレドニゾロン 1 mg 又は 5 mg を含有する素錠
- [申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
- [特記事項] ①、②、③「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号、医薬審第 104 号）に基づく承認審査
②、③「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 25 年 2 月 7 日付 薬食審査発 0207 第 2 号）に基づく承認申請
②、③「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付 薬食審査発 0915 第 3 号）に基づく迅速審査
- [審査担当部] 新薬審査第二部、新薬審査第三部

審査結果

平成 25 年 8 月 8 日

- [販 売 名] ①水溶性プレドニン 10 mg、同 20 mg、同 50 mg
②プレドニン錠 5 mg
③プレドニゾロン錠 1 mg (旭化成)、同錠 5 mg (旭化成)
- [一 般 名] ①プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム
②、③プレドニゾロン
- [申 請 者] ①、②塩野義製薬株式会社
③旭化成ファーマ株式会社
- [申請年月日] ①平成 24 年 9 月 6 日
②、③平成 25 年 2 月 26 日

[審査結果]

提出された資料から、水溶性プレドニン 10 mg、同 20 mg、同 50 mg、プレドニン錠 5 mg、プレドニゾロン錠 1 mg (旭化成)、同錠 5 mg (旭化成) の川崎病の急性期 (重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合) における有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と判断する。

また、平成 25 年 2 月 7 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：プレドニゾロン (デュシェンヌ型筋ジストロフィー)」に関する事前評価及び提出された資料から、プレドニン錠 5 mg、プレドニゾロン錠 1 mg (旭化成)、同錠 5 mg (旭化成) のデュシェンヌ型筋ジストロフィーにおける有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、水溶性プレドニン10 mg、同20 mg、同50 mg、プレドニン錠5 mg、プレドニゾロン錠1 mg (旭化成)、同錠5 mg (旭化成) について、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

- [効能・効果] ① (今回追加部分)
川崎病の急性期 (重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合)
- ②、③ (今回追加部分)
川崎病の急性期 (重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合)
デュシェンヌ型筋ジストロフィー
- [用法・用量] ① (今回追加部分)
川崎病の急性期に用いる場合、通常、プレドニゾロンとして 1 日 2 mg/kg (最大 60 mg) を 3 回に分割静脈内注射する。
- ②、③ (下線部今回追加)
通常、成人にはプレドニゾロンとして 1 日 5~60 mg を 1~4 回に分割経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
川崎病の急性期に用いる場合、通常、プレドニゾロンとして 1 日 2 mg/kg (最大 60 mg) を 3 回に分割経口投与する。

審査報告 (1)

平成 25 年 6 月 19 日

I. 申請品目

| | |
|------------|--|
| [販 売 名] | ①水溶性プレドニン 10 mg、同 20 mg、同 50 mg ②プレドニン錠 5 mg ③プレドニゾロン錠 1 mg (旭化成)、同錠 5 mg (旭化成) |
| [一 般 名] | ①プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム ②、③プレドニゾロン |
| [申 請 者 名] | ①、②塩野義製薬株式会社 ③旭化成ファーマ株式会社 |
| [申請年月日] | ①平成 24 年 9 月 6 日 ②、③平成 25 年 2 月 26 日 |
| [剤形・含量] | ①1 アンプル中にプレドニゾロンとして 10 mg、20 mg 又は 50 mg を含有する注射剤 ②1 錠中にプレドニゾロン 5 mg を含有する素錠 ③1 錠中にプレドニゾロン 1 mg 又は 5 mg を含有する素錠 |
| [申請時効能・効果] | ① (今回追加部分) 川崎病の急性期 (重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合) ②、③ (今回追加部分) 川崎病の急性期 (重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合) デュシェンヌ型筋ジストロフィー |
| [申請時用法・用量] | ① (今回追加部分) 川崎病の急性期に用いる場合、通常、プレドニゾロンとして 1 日 2 mg/kg (最大 60 mg) を 3 回に分割静脈内注射する。 ②、③ (下線部追加) 通常、成人にはプレドニゾロンとして 1 日 5~60 mg を 1~4 回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 <u>川崎病の急性期に用いる場合、通常、プレドニゾロンとして 1 日 2 mg/kg (最大 60 mg) を 3 回に分割経口投与する。</u> |

「II. 提出された資料の概略及び審査の概略」以降は、川崎病の急性期 (重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合) とデュシェンヌ型筋ジストロフィーに分けて、以下に記す。

[川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）]

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

本申請は新効能及び新用量に係るものであることから、「品質に関する資料」、並びに「非臨床に関する資料」のうち、毒性に関する資料及び効力を裏付ける試験以外の薬理作用に関する資料は提出されていない。効力を裏付ける試験に関する資料として公表文献が提出されており、機構において審査を行った結果、更なる検討の必要はないと判断した。なお、本申請は新用量に係るものであるが、本申請に関する用法・用量は既承認用法・用量の範囲に概ね含まれることを踏まえ、薬物動態に関する資料が提出されていないことに問題はないものと判断した。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

プレドニゾロン（以下、「本薬」）の錠剤は、合成副腎皮質ホルモンの全身投与を目的とした経口剤であり、本薬をコハク酸エステル化した上でナトリウム塩とした水溶性のプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムの注射液は、本薬の経口投与不能時の全身投与を目的として開発された注射剤である。

海外において、本薬を有効成分とする錠剤は、抗悪性腫瘍剤投与に伴う嘔吐に対する予防と治療、活動性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス等を効能・効果として、2012年7月時点で、欧米主要国を含む70の国又は地域で承認されている。また、プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムを有効成分とする注射剤は、ドイツ、イタリア等で販売されている。なお、海外のいずれの国又は地域でも、川崎病を適応症として本薬及びプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムは承認されていない。

本邦では、1956年3月に本薬の錠剤「プレドニン錠 5 mg」が販売開始された。また、1960年12月にプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムの注射剤「水溶性プレドニン 10 mg」、「水溶性プレドニン 20 mg」が承認され、1966年12月に「水溶性プレドニン 50 mg」が承認された。

本薬及びプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムの川崎病に対する効果が、厚生労働科学研究費補助金により2008年から実施された重症川崎病患者を対象とした無作為化比較試験（以下、「RAISE study」）で示された。申請者は、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成11年2月1日 研第4号、医薬審第104号）に基づき、RAISE studyの結果を主な根拠として、今般、「川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）」の効能・効果を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

2. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

(ii) 臨床薬理試験の概要

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

(iii) 臨床的有効性及び安全性の概要

<提出された資料の概略>

(1) RAISE study (添付資料：5.3.5-01<2008年9月～2010年12月>、参考資料)

静注用の免疫グロブリン（以下、「IVIG」）と本薬の併用（IVIG+本薬群）と、標準的治療である IVIG 超大量療法（IVIG 群）の有効性を比較する目的で、重症川崎病患者を対象とした無作為化非盲検比較試験が、国内 74 施設で実施された（目標症例数：各群 196 例、計 392 例）。

IVIG+本薬群での投与薬剤と用法・用量は以下の①～④のとおりであり、いずれの薬剤も治療開始日から投与を開始した。①IVIG：2 g/kg を 24 時間点滴静脈内投与。②本薬：2 mg/kg/日を 1 日 3 回の静脈内投与で開始し最低 5 日間静脈内投与を継続した後、解熱していれば 2 mg/kg/日を 1 日 3 回の経口投与に変更可。C 反応性蛋白質（以下、「CRP」）が 0.5 mg/dL 以下になった時点を 1 日目として、1～5 日目は 2 mg/kg/日を 1 日 3 回投与、6～10 日目は 1 mg/kg/日を 1 日 2 回投与、11～15 日目は 0.5 mg/kg/日を 1 日 1 回投与。③アスピリン：30 mg/kg/日を 1 日 3 回の経口投与で開始し、解熱確認後は 3～5 mg/kg/日を 1 日 1 回の経口投与に減量可。発熱後、少なくとも 28 日間は投与。④ファモチジン：本薬投与中に 0.5 mg/kg/日を経口又は静脈内投与。IVIG 群の投与薬剤と用法・用量は、以下の①～②のとおりであり、いずれの薬剤も治療開始日から投与を開始した。①IVIG：2 g/kg を 24 時間点滴静脈内投与。②アスピリン：30 mg/kg/日を 1 日 3 回の経口投与で開始し、解熱確認後は 3～5 mg/kg/日を 1 日 1 回の経口投与に減量可。発熱後、少なくとも 28 日間は投与。

主な組入れ基準は、小林らが作成した IVIG 不応例を予測するリスクスコア（Kobayashi T et al. *Circulation*, 113; 2606-12: 2006）で 5 点以上の IVIG 不応例と予測される重症川崎病患者とされた。主な除外基準は、川崎病の既往がある患者（再発例）、診断病日が第 9 病日以降の患者（第 1 病日は発熱した日）、登録前に冠動脈異常を合併していた患者、登録前に解熱していた患者、30 日以内にステロイドを投与された患者、180 日以内に IVIG を投与された患者、重篤な基礎疾患を合併した患者、活動性細菌感染症を合併した患者とされた。なお、体温 37.5℃以上を発熱、37.5℃未満が 24 時間以上継続した場合を解熱、解熱したと判断し得た 24 時間前の時点を解熱ポイントとそれぞれ定義した。本試験では、性別、月齢（12 月齢以下又は 13 月齢以上）、追加治療の方針別にグループ化した施設群を割付調整因子とした上で、最小化法を用いた動的割付が実施された。

本試験では、200 例目の追跡が終了した時点で、IVIG+本薬の有効性に基づく試験の早期中止の可否の判断を目的とした中間解析を実施することが計画された。中間解析時の有意水準（両側 0.0034）は Lan-DeMets の α 消費関数（O'Brien-Fleming 型）を用いて設定された。

2010 年 6 月に実施された中間解析において、解析対象とされたのは 194 例であり、有効性の主要評価項目である冠動脈病変の発現割合は、IVIG+本薬群 3.1% (3/96 例)、IVIG 群 26.5% (26/98 例) であり、両群間に有意な差が認められた ($p=0.000003$, Fisher の正確確率検定、有意水準は両側 0.0034)。中間解析結果を踏まえ、独立効果安全性委員会は本試験の中止を勧告し、2010 年 12 月に本試験は中止された。以降には、試験中止時まで集積された成績を示す。

248 例が本試験に登録され（IVIG+本薬群：125 例、IVIG 群：123 例、以下同順）、不適格例 6 例（登録時に冠動脈異常有：3 例、同意撤回：1 例、川崎病の診断誤り：1 例、IVIG 投与を受けなかった：1 例）を除外した 242 例（121 例、121 例）が有効性及び安全性の解析対象集団として採用された。

有効性について、主要評価項目は、試験期間中の心エコー法を用いた冠動脈病変¹（①最大径が5歳未満で3 mm以上、5歳以上で4 mm以上、②冠動脈が登録前の1.5倍以上に拡大、③内腔が明らかに不整のうち、いずれかを満たす）の発現頻度とされた。試験期間中の冠動脈病変の発現頻度は、IVIG+本薬群3%（4/121例）、IVIG群23%（28/121例）であり、IVIG群と比較してIVIG+本薬群で有意に低かった（ $p < 0.0001$ 、Fisherの正確確率検定）。また、副次評価項目の一つである治療開始4週後の冠動脈病変の発現頻度は、IVIG+本薬群3%（4/120例）、IVIG群13%（15/120例）であった。

安全性について、試験期間中に認められた有害事象とその発現件数は、IVIG+本薬群で認められた、35度未満の低体温4件、総コレステロール高値2件、アデノウイルス罹患、軽微な血尿、幻視、発疹、好中球減少各1件、IVIG群で認められた、35度未満の低体温、インフルエンザ罹患、総コレステロール高値、非閉塞性左冠動脈血栓各1件であった。

試験期間中に認められた重篤な有害事象とその発現例数は、IVIG+本薬群で認められた、総コレステロール高値2例、好中球減少1例、IVIG群で認められた、総コレステロール高値1例、非閉塞性左冠動脈血栓1例であり、全例が自然回復した。死亡は認められなかった。

臨床検査値の推移について、好中球は、IVIG群と比較してIVIG+本薬群において、治療開始1及び2週後に高値であったが、治療開始4週後では両群で同程度であった。また、総コレステロールは、いずれの観測時点でも、IVIG群よりもIVIG+本薬群で高かった。CRPは、IVIG群と比較してIVIG+本薬群において、治療開始1及び2週後で低かった。

(2) 国内ガイドライン：川崎病急性期治療ガイドライン（平成24年改訂版）

川崎病急性期治療ガイドライン（平成24年改訂版）（*日本小児循環器学会雑誌*, 2012; 28: S1-28）（以下、「ガイドライン」）では、本薬の主たる目的は、川崎病血管炎に対し、強力な抗炎症作用を持つ本薬を投与することによってより早期に血管炎を鎮静化させ、結果として生じる冠状動脈のリモデリングを抑制することとされている。また、適応はIVIG不応例又はIVIG不応予測例とされ、用法・用量は以下のとおりとされている。

「初期治療としてIVIGと併用する場合は、PSL² 2 mg/kg/日を分3で経静脈的に投与する。解熱し全身状態が改善した後に経口投与に変更し、CRPが陰性化した後に同量で5日間継続する。再燃の兆候がなければ、1 mg/kg/日 分2を5日間、0.5 mg/kg/日 分1を5日間投与後中止する。漸減中に再燃の兆候を認めた場合は減量の中止や再増量、免疫グロブリンの追加投与などの治療を行う。再燃はPSL投与開始後4～5日目、もしくは1 mg/kg/日減量後に発生することが多い。

IVIG不応例に対する追加治療として使用する場合も基本的には初期治療に準じて行う。」

エビデンスレベル（研究デザインによるレベル及び有効性による分類）は、IVIG不応予測例に対するIVIGと本薬の初期併用投与がClass I b（無作為化比較試験）及びGrade B（勧められる）とされ、IVIG不応例に対する本薬の追加治療がClass II b（その他の準実験的研究）及びGrade C（勧められるだけの根拠が明確でない）とされている。

¹ 3名の小児循環器専門医が盲検化で中央判定を実施した。投与開始1、2、4週後のいずれかの時点で冠動脈病変が認められた場合にエンドポイント陽性と判定した。

² プレドニゾロンの略

(3) 国内外の臨床報告

本申請では、下記の検索方法により抽出した国内外での臨床報告に関する公表論文が参考資料として提出された。海外論文について、海外文献検索①の方法で 11 報が抽出されたが、IVIG+本薬併用療法に関するデータが報告されている文献は 4 報と少なかったため、海外文献検索②の方法で検索した結果、新たに IVIG+本薬併用療法に関するデータが報告されている文献 2 報が得られた。国内論文については、下記の国内文献検索の方法で 66 報が抽出され、そのうち、IVIG+本薬併用療法に関するデータが報告されている文献は 8 報（うち 1 報は海外文献と重複）であった。

公表論文の調査方法

<海外文献検索①>

検索エンジン：Dialog の MEDLINE、Biosis Previews、Derwent Drug File、EMBASE

検索日：平成 24 年 2 月 8 日

検索式：

- #1 Kawasaki disease + Mucocutaneous Lymph + MCLS
- #2 Prednisolone (キーワード欄：Administration and Dosage + Therapeutic Use + Drug Therapy)
- #3 Prednisolone (タイトル/抄録)
- #4 S1 (タイトル/抄録) + #2 + #3
- #5 #4 のデータベース間の重複を除く

<海外文献検索②>

検索エンジン：PubMed

検索日：平成 24 年 5 月 14 日

検索式：

((Kawasaki disease AND prednisolone)NOT methylprednisolone)NOT pulse)NOT case report

<国内文献検索>

検索エンジン：医中誌 Web

検索日：平成 24 年 5 月 9 日

検索式：

- #1 川崎病+プレドニゾロン
- #2 #1 から症例報告を除く
- #3 #2 から別疾患が主テーマのものを除く
- #4 #3 からメチルプレドニゾロン又はパルス療法を除く

1) Jibiki T et al. *Pediatr Int*, 53; 729-35: 2011 (添付資料 5.3.5-02)

川崎病急性期の IVIG 初期治療不応例に対する IVIG+本薬併用治療の有効性を検討した（前方視的及び後方視的研究）。治療群は以下のとおりであった。

コントロール群：IVIG 初期治療の後、追加治療として IVIG 又は本薬を投与。

スタディ群：IVIG 初期治療の後、IVIG 及び本薬を併用。

コントロール群及びスタディ群の冠動脈病変発生率は、急性期（1 ヶ月以内）で 53.8%（7/13 例）及び 16.7%（1/6 例）、回復期（1 ヶ月以降）で 30.8%（4/13 例）及び 0%（0/6 例）であった。また、有熱期間の中央値（範囲）は、コントロール群で 13（10～28）日、スタディ群で 10（8～23）日であった。

2) Kobayashi T et al. *Pediatr Infect Dis J*, 28; 498-502: 2009（添付資料：5.3.5-04）

小林らのリスクスコア（Kobayashi T et al. *Circulation*, 113; 2606-12: 2006）に基づく低リスク患者（スコア 0～4 点）と高リスク患者（スコア 5 点以上）の初期治療における、IVIG と本薬の併用治療のベネフィットを検討した（後方視的研究）。治療群は以下のとおりであった。

IVIG 群：IVIG を 1 g/kg/日で 2 日又は 2 g/kg/日で 1 日静脈内投与。

IVIG+本薬群：IVIG 群と同じ IVIG 投与に加え、本薬 2 mg/kg/日 1 日 3 回を解熱まで静脈内投与し、CRP が正常化（<0.5 mg/dL）したら漸減。

全ての患者にアスピリン 30 mg/kg/日を投与し、CRP 正常化後は 5 mg/kg/日に減量。

低リスク患者では、臨床効果及び冠動脈異常は両群で同様であったが、高リスク患者では、1 ヶ月までの治療失敗率、初期治療不応率、1 ヶ月までの冠動脈異常率が、IVIG 群と比較して IVIG+本薬群で低かった。また、高リスク患者では、IVIG 群と比較して IVIG+本薬群で再燃のリスク（性別及びリスクスコアの調整オッズ比 2.75、95%信頼区間 [1.07～7.08]）が高かった。IVIG+本薬群の再燃例（10 例）のうち、6 例が本薬漸減中に再燃しており、IVIG+本薬群の再燃例は病状が重症であったため、本薬漸減によって再燃したものと推測された。

3) 日比野健一ら. *日本小児科学会雑誌*, 112; 1227-32: 2008（添付資料：5.3.5-05）

川崎病急性期治療のガイドライン（2003 年版）を踏まえた統一プロトコルによる治療成績を比較した（前方視的研究）。治療群は以下のとおりであった。

基本療法：アスピリン併用下で、IVIG 2 g/kg を静脈内投与し、無効の場合は 2 回目の IVIG 2 g/kg を静脈内投与。

選択療法：基本療法で無効と判定された場合、以下の A～D を施行。

A：3 回目の IVIG 2 g/kg を静脈内投与し、無効の場合は B～D を選択。

B：本薬 2 mg/kg/日を静脈内投与又は経口（解熱し CRP が 1 mg/dL 以下となるまで継続）投与し、5～7 日毎に 25～50%ずつ減量。

C：血漿交換を 1～3 クール。

D：その他（ウリナスタチン又は無治療等）。

基本療法が有効（投与後 48 時間以内に解熱）であった患者の割合は 91.5%（205/224 例、内訳：初回の IVIG 投与が有効 171 例、2 回目の IVIG 投与が有効 34 例）であった。2 回目の IVIG 投与が無効であった後に本薬を使用した 14 例（投与開始病日の中央値は第 10 病日、範囲は第 8～14 病日）のうち、有効であった症例は 11 例であった。また、3 回目の IVIG 投与が無効であった後に本薬を使用した 1 例（投与開始日は第 9 病日）は有効であったため、本薬投与例全体の有効症例率は 80%（12/15 例）であった。

2 回目の IVIG 投与が無効で本薬を投与した 14 例の冠動脈病変を検討したところ、本薬が有効であった 11 例のうち、3 例に一過性拡大、3 例に持続性冠動脈病変が認められ、本薬無効で

あった3例のうち、1例に一過性拡大、1例に持続性冠動脈病変（巨大冠動脈瘤 12 mm）が認められた。

4) 小林徹ら. *日本臨床*, 66; 332-7: 2008 (添付資料 : 5.3.5-06)

川崎病と診断され IVIG が投与された 750 例を対象に、IVIG 超大量療法無効例を予測するリスクスコア及びその意義、並びにリスクスコアを用いた川崎病初期治療層別化の可能性について検討した（後方視的研究）。治療群は以下のとおりであった。

IVIG 群 : IVIG 1 g/kg/日を 2 日間静脈内投与。

IVIG+本薬群 : IVIG 群と同様の用法・用量による IVIG 投与に加え、本薬 2 mg/kg/日 1 日 3 回を解熱まで静脈内投与し、CRP が正常化したら漸減。

全ての患者にアスピリン 30 mg/kg/日及びジピリダモール 2 mg/kg/日を経口投与し、CRP 正常化後はアスピリンを 5 mg/kg/日に減量。

低リスク患者では、治療抵抗例の割合、冠動脈病変合併頻度のいずれでも IVIG 群及び IVIG+本薬群の間に有意差が認められなかった。一方、高リスク患者では、IVIG 群に比べ IVIG+本薬群において、治療抵抗例の割合、特に初期治療不応例の割合が有意に低かった。また、経過中の冠動脈病変合併頻度も IVIG+本薬群で有意に低かったが、1 ヶ月時の冠動脈病変合併頻度に有意差はなかった。解熱するまでの期間は低リスク患者、高リスク患者ともに、IVIG 群に比べ IVIG+本薬群で有意に短かった。一方、CRP 陰性化までの期間は、低リスク患者では、両群間に有意差は認められなかったものの、高リスク患者では、IVIG 群と比べ IVIG+本薬群で有意に短かった。

5) 浅井牧子ら. *川崎市医師会医学会誌*, 24; 64-70: 2007 (添付資料 : 5.3.5-07)

川崎病急性期治療のガイドライン（2003 年版）に沿って治療した川崎病患者の臨床症状、治療効果、心合併症の有無等を比較した（前方視的研究）。治療法は以下のとおりであった。

基本治療 : ①IVIG 2 g/kg/日を 1 日投与、②IVIG 1 g/kg/日を 1 又は 2 日投与、③IVIG 200~400 mg/kg/日を 3~5 日間投与、のいずれか。

選択治療 : 基本治療不応例に、①IVIG 1 g/kg/日又は 2 g/kg/日を追加投与、②ステロイド療法（パルス療法又は本薬静脈内投与若しくは経口投与）、③ウリナスタチン静脈内投与、④アスピリン経口投与、⑤その他（血漿交換療法）、のいずれか。

川崎病患者 103 例のうち、77 例に IVIG が投与された。IVIG 投与終了後 24~48 時間を経過しても解熱を認めないか、CRP 値が半減しなかった 10 例を不応例と判断し、選択治療を行った。10 例のうち、9 例には IVIG の再投与、1 例には本薬経口投与（2 mg/kg）が選択された。また、IVIG の再投与に反応しなかった 3 例のうち、1 例にはメチルプレドニゾンパルス療法（15 mg/kg）、2 例には本薬経口投与（2 mg/kg）が選択された。

全症例のうち冠動脈病変を合併していた症例（発症後 1 ヶ月を経過した後にも冠動脈病変を認めた症例）は 2 例（1.9%）であり、いずれも IVIG 再投与に反応せず、ステロイド治療を行った症例であった。

6) Inoue Y et al. *J Pediatr*, 149; 336-41: 2006 (添付資料 : 5.3.5-08)

川崎病の初期治療における本薬の役割を検討した(前方視的研究)。治療法は以下のとおりであった。

IVIG 群 : IVIG 1 g/kg/日を 2 日間投与。

IVIG+本薬群 : IVIG 群と同様の用法・用量による IVIG 投与に加え、本薬 2 mg/kg/日 1 日 3 回を解熱するまで静脈内投与し、解熱後は CRP が正常化 (<0.5 mg/dL) するまで経口投与。CRP 正常化後は、本薬を 5 日毎に漸減 (2 mg/kg/日で 5 日間、1 mg/kg/日で 5 日間、0.5 mg/kg/日で 5 日間)。本薬の経口投与が困難な場合は漸減完了まで静脈内投与。

全ての患者にアスピリン 30 mg/kg/日及びジピリダモール 2 mg/kg/日を投与し、CRP 正常化後はアスピリン 5 mg/kg/日に減量。

川崎病発症後 1 ヶ月間の冠動脈異常発現割合は、IVIG 群で 11.4% (10/88 例)、IVIG+本薬群で 2.2% (2/90 例) であり、川崎病発症 1 ヶ月後の時点での冠動脈異常発現割合は、IVIG 群で 3.4% (3/88 例)、IVIG+本薬群で 0% (0/90 例) であった。また、IVIG 群及び IVIG+本薬群における有熱期間 (平均値±標準偏差) は、1.5±1.0 及び 0.6±0.5 日、CRP 正常化までの期間 (平均値±標準偏差) は 11.2±6.6 及び 8.4±3.7 日、初期治療不応例の割合は 18.2% (16/88 例) 及び 5.6% (5/90 例) であった。再発は IVIG 群で 2 例、IVIG+本薬群で 4 例に認められ、いずれも IVIG の追加又は本薬の増量で治療した。

有害事象は、IVIG 群の 1 例 (IVIG 投与直後のショック)、IVIG+本薬群の 3 例に認められた。IVIG+本薬群の 3 例の詳細は以下のとおりである。12 ヶ月齢の男児が IVIG 投与 10 日後に直立姿勢を維持できなかったが、無処置で回復し、脳波検査及び脳 MRI に異常はなかった。12 ヶ月齢の女児が 34 病日に尿路感染症を発症したが、抗菌薬で治癒した。15 ヶ月齢の女児が 8 病日にロタウイルス胃腸炎となり、本薬を早期中止し、患者は後遺症なしに退院した。IVIG+本薬群にコルチコステロイド治療による特徴的な副作用は認められなかった。

7) Okada Y et al. *J Pediatr*, 143; 363-7: 2003 (添付資料 : 5.3.5-09)

IVIG 静脈内投与治療への本薬の追加が、川崎病急性期の小児患者における臨床効果及び血清サイトカインレベルに及ぼす影響を検討した(前方視的研究)。治療法は以下のとおりであった。

IVIG 群 : IVIG 1 g/kg/日を 2 日間投与。

IVIG+本薬群 : IVIG 群と同様の用法・用量による IVIG 投与に加え、本薬 2 mg/kg/日 1 日 3 回を解熱まで静脈内投与し、解熱後は CRP 正常化まで経口投与。CRP 正常化後は、本薬を 5 日毎に減量 (1 mg/kg/日を 5 日間、0.5 mg/kg/日を 5 日間)。

全ての患者にアスピリン 30 mg/kg/日及びジピリダモール 2 mg/kg/日を投与。

治療前のインターロイキン (以下、「IL」) -2、IL-6、IL-8 及び IL-10 の血清中濃度は、健康成人コントロールに比べて IVIG 群及び IVIG+本薬群で有意に高かった。IVIG 群では投与開始 24 時間以内にサイトカイン濃度は低下しなかったが、IVIG+本薬群では IL-2、IL-6、IL-8 及び IL-10 濃度が低下し、両群間に有意差が認められた。初期治療後有熱期間 (平均値±標準偏差) 及び CRP 正常化までの期間 (平均値 (範囲)) は、IVIG 群で 2.9±2.4 日及び 12 (4~21) 日、IVIG+本薬群で 0.3±0.5 日及び 7 (4~12) 日であった。冠動脈病変を発現した患者はいなかった。

いずれの患者でもステロイドによる特徴的な副作用は認められなかった。

8) 野中善治ら. *Prog Med*, 20; 1430-4: 2000 (添付資料 : 5.3.5-11)

IVIG 不応例での本薬併用の安全性及び有効性を確認するとともに、早期評価方法を検討した(後方視的研究)。治療法は以下のとおりであった。

アスピリン群 : アスピリン 50 mg/kg/日及びジピリダモール 5 mg/kg/日を経口投与(基本治療)。

IVIG 群 : 基本治療に加え、IVIG 400~500 mg/kg/日を5日間静脈内投与。必要に応じて総投与量で IVIG 2,500 mg/kg まで投与可。

本薬群 : 基本治療に加え、本薬 2 mg/kg/日 1日3回を5日間投与。CRP 正常化後は1週間で本薬を漸減中止。静脈内投与で CRP が正常化した場合は経口投与に切替え可。

IVIG+本薬群 : 基本治療に加え、IVIG 群及び本薬群と同様の用法・用量による IVIG 及び本薬の併用投与。併用の開始は原則第9病日以前。

IVIG+本薬+ウリナスタチン群 : 基本治療に加え、IVIG 群及び本薬群と同様の用法・用量による IVIG 及び本薬の併用投与。併用開始後24時間で解熱がなく、CRP 改善もみられない場合にウリナスタチン併用。ウリナスタチンは 5,000 単位/kg を3~6回/日静脈内投与。

IVIG+ウリナスタチン群 : 基本治療に加え、IVIG 群と同様の用法・用量による IVIG の併用投与。本薬併用不能例で冠動脈の拡張開始所見があればウリナスタチン併用。

全有熱期間及び治療開始後解熱までの日数は、アスピリン群で 7.1 及び 1.8 日、IVIG 群で 8.2 及び 2.5 日、本薬群で 6.7 及び 1.2 日、IVIG+本薬群で 9.7 及び 5.4 日、IVIG+本薬+ウリナスタチン群で 12.7 及び 8.4 日、IVIG+ウリナスタチン群で 11.8 及び 5.3 日であった。全冠動脈病変合併率は、アスピリン群(34例)で0%、IVIG 群(124例)で5.6%、本薬群(29例)で20.7%、IVIG+本薬群(21例)で23.8%、IVIG+本薬+ウリナスタチン群(4例)で0%、IVIG+ウリナスタチン群(4例)で50%であった。前期(1994年まで)の本薬群に低リスク患者が偶然多かったこともあり、本薬群で一過性全冠動脈病変の合併率が高かった。巨大冠動脈瘤は、IVIG 群で IVIG+本薬併用のない1994年以前に2例(1例は死亡)、後期(1995年以降)の IVIG+ウリナスタチン群に1例(第7病日に拡張開始で本薬併用不能例)認められた。

9) Shinohara M et al. *J Pediatr*, 135; 465-9: 1999 (添付資料 : 5.3.5-12)

IVIG 不応例に対する本薬治療の有無による治療成績を比較した(後方視的研究)。治療群は以下のとおりであった。

基本治療群 : アスピリン 30 mg/kg/日 1日3回、ジピリダモール 2 mg/kg/日 1日3回及びプロプラノロール 1 mg/kg/日 1日3回を経口投与。

本薬群 : 基本治療に加え、本薬 2 mg/kg/日を1日3回で解熱するまで静脈内投与。その後3週間経口投与し、1週間毎に漸減。

IVIG 群 : 基本治療に加え、IVIG 200 又は 400 mg/kg/日を5日間投与。

IVIG+本薬群 : 基本治療に加え、本薬群及び IVIG 群と同様の用法・用量による本薬及び IVIG の併用投与。

IVIG+本薬群では、基本治療群及び本薬群に比べて重症度スコアの平均値が高かった。有熱期間(平均値±標準偏差)は、基本治療群で 2.9±3.6 日、本薬群で 1.4±1.8 日、IVIG 群で 3.3±5.7

日、IVIG+本薬群で 0.6 ± 1.1 日と、IVIG+本薬群で最も短く、IVIG+本薬群と基本治療群及び IVIG 群との間に有意差が認められた。冠動脈瘤発生率は、基本治療群 14.3% (6/42 例)、本薬群 10.0% (17/170 例)、IVIG 群 16.0% (4/25 例)、IVIG+本薬群 1.6% (1/62 例) であった。

10) 野中善治ら. *Prog Med*, 17; 2795-6: 1997 (添付資料 : 5.3.5-13)

川崎病の急性期治療で IVIG 不応例に対する本薬併用療法の冠動脈合併予防効果と安全性を検討した (後方視的研究)。治療群は本薬群、IVIG 群、IVIG+本薬群であり、それぞれの用法・用量は以下のとおりであった。

基本治療 : アスピリン 50 mg/kg/日及びジピリダモール 5 mg/kg/日を経口投与。

IVIG 群 : 基本治療に加え、IVIG 400~500 mg/kg/日を 5 日間投与。必要に応じて総投与量で IVIG 2,500 mg/kg まで投与可。

本薬群 : 基本治療に加え、本薬 2 mg/kg/日 1 日 3 回を 5 日間投与。CRP 正常化後は 1 週間で本薬を漸減中止。静脈内投与で CRP が正常化した場合は経口投与に切替え可。

IVIG+本薬群 : 基本治療に加え、IVIG 群及び本薬群と同様の用法・用量による IVIG 及び本薬の併用投与。併用の開始は原則第 9 病日以前。

入院時のリスクスコアの点数は、IVIG+本薬群が高く、次に IVIG 群が高かった。全有熱期間は本薬群が短く、次に IVIG 群が短かった。治療開始後解熱までの日数も、本薬群が短く、次に IVIG 群が短かった。IVIG+本薬群では本薬併用開始後の解熱は良好であった。CRP の正常化病日は本薬群で短期であり、IVIG 群と IVIG+本薬群の間に有意差はなかった。冠動脈合併の発生状況は、川崎病発症 1 ヶ月後の時点で本薬群 28 例中 6 例 (21%)、IVIG 群 56 例中 5 例 (9%)、IVIG+本薬群 17 例中 1 例 (6%) であり、川崎病発症 3 ヶ月以降の異常例は、本薬群 2 例 (7%)、IVIG 群 3 例 (5.5%)、IVIG+本薬群 0 例 (0%) であった。低リスク (リスクスコア 3 点以下) 患者の 1 例に本薬投与で瘤形成が認められた。

11) 篠原真ら. *北関東医学*, 46; 249-56: 1996 (添付資料 : 5.3.5-14)

川崎病急性期における治療法別の冠動脈拡大性病変の合併頻度を検討した (後方視的研究)。治療群は以下のとおりであった。

基本治療群 : アスピリン 30 mg/kg/日を投与。

本薬群 : 基本治療に加え、本薬 2 mg/kg/日 (原則として 1 週間、以後漸減し 3 週間で中止) を併用投与。

IVIG 群 : 基本治療に加え、IVIG 200~400 mg/kg/日 5 日間投与。

IVIG+本薬群 : 基本治療に加え、本薬群及び IVIG 群と同様の用法・用量による本薬及び IVIG の併用投与。

治療法別の冠動脈拡大性病変合併率は、基本治療群で 30.2% (13/43 例)、本薬群で 17.8% (28/157 例)、IVIG 群で 20.8% (5/24 例)、IVIG+本薬群で 17.8% (8/45 例) であった。2 度以上の拡大性病変 (最大径 4.0 mm 以上) の合併頻度は、基本治療群で 9.3% (4/43 例)、本薬群で 8.3% (13/157 例)、IVIG 群で 16.7% (4/24 例)、IVIG+本薬群で 2.2% (1/45 例) であり、3 度の拡大性病変の合併頻度は、基本治療群で 2.3% (1/43 例)、本薬群で 2.5% (4/157 例)、IVIG 群で 8.3% (2/24 例)、IVIG+本薬群で 0% (0/45 例) であった。

<審査の概略>

(1) 公知申請の妥当性について

機構は、厚生労働科学研究として実施された RAISE study で、川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）の患者において、IVIG に上乘せ投与する本薬の有効性及び安全性が示されたものと考えます。また、国内ガイドライン及び公表論文等の国内臨床報告より、申請時用法・用量の妥当性は示されているものと考えます。以上を踏まえ、本申請は、「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて（平成 11 年 2 月 1 日付、研第 4 号、医薬審第 104 号）」の記、2 (3) の「公的な研究事業の委託研究等により実施されるなどその実施に係る倫理性、科学性及び信頼性が確認し得る臨床試験の試験成績がある場合」に該当する医学薬学上公知であると判断した。

(2) 臨床的位置付けについて

機構は、本邦の急性期の川崎病患者に対する本薬の臨床的位置付けについて、IVIG、アスピリン等の本薬以外による薬物療法との比較も含めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。川崎病の急性期治療では、冠動脈障害の合併頻度を最小限にすることが目標とされており、強い炎症反応が長期化すると冠動脈障害のリスクが高まるため、急性期治療ではできるだけ早い時期からの炎症の沈静化が必要とされている。川崎病と診断された時点で発熱していない患者（既に解熱している患者も含む）には、血小板凝集抑制効果を期待してアスピリン（低用量）が投与されるが、発熱している患者では早急に炎症を抑える必要があることから、IVIG+アスピリン（中～高用量）（以下、「IVIG 療法」）が投与される。これらの治療法は、ガイドラインでも標準治療として推奨されている [ガイドラインでのエビデンスレベル（研究デザインによるレベル及び有効性による分類）は Class I a（系統的レビュー・メタアナリシス）及び Grade A（強く勧められる）]。このように、急性期の川崎病患者に対する標準治療は IVIG 療法であり、80%以上の患者は IVIG 療法で解熱し、そのほとんどでは冠動脈病変を合併しない。しかし、15～20%の患者は IVIG 療法によって臨床症状が改善しない IVIG 不応例であり、これらの患者では冠動脈病変の合併率が高いことが問題となっている。

IVIG 不応例に対する治療として、ガイドラインでは、IVIG 追加、本薬、メチルプレドニゾロン（パルス療法）及びウリナスタチンが第 2 選択となっており、中でも、本薬及びメチルプレドニゾロンは、IVIG 不応例を予測するいずれかのリスクスコア（Kobayashi T et al. *Circulation*, 113; 2606-12: 2006、Egami K et al. *J Pediatr*, 149; 237-40: 2006、Sano T. *Eur J Pediatr*, 166; 131-7: 2007）により IVIG 不応予測例と判断された場合には、第 1 選択での投与も推奨されている。

無作為化比較試験である、井上らの試験（Inoue Y et al. *J Pediatr*, 149; 336-41: 2006）及び RAISE Study において、川崎病患者又は IVIG 不応と予測された川崎病患者に対し、治療初期から IVIG 療法と本薬を併用することにより、IVIG 療法と比較して冠動脈障害の合併が有意に抑制されることが示されたことから、リスクスコアにより IVIG 不応と予測された川崎病患者に治療初期から IVIG 療法と本薬を併用することで、冠動脈障害の合併頻度を低下させる可能性があると考えられる。また、他の公表論文（Jibiki T et al. *Pediatr Int*, 53; 729-35: 2011、関満ら. *小児科診療*, 74; 1183-8: 2011、日比野健一ら. *日本小児科学会雑誌*, 112; 1227-32: 2008、野中善治ら. *Prog Med*, 20; 1430-4: 2000、野中善治ら. *Prog Med*, 17; 2795-6: 1997）でも報告されているように、IVIG 不応例に対する追加治療の場合でも本薬の効果が期待されるが、川崎病では、炎症反応が長期化すると

冠動脈障害のリスクが高まるため、より早期に追加治療を開始することが重要であると考えられる。なお、ガイドラインでのエビデンスレベル（研究デザインによるレベル及び有効性による分類）は、IVIG 不応予測例に対する IVIG+本薬初期併用療法が Class I b（無作為化比較試験）及び Grade B（勧められる）、IVIG 不応例に対する追加治療が Class II b（その他の準実験的研究）及び Grade C（勧められるだけの根拠が明確でない）となっている。

機構は、以下のように考える。川崎病に対する現時点での標準治療は IVIG であり、Cochrane Review (Oates-Whitehead RM. *Cochrane Database Syst rev*, 2003) においても IVIG の 2 g/kg 単回投与を第 10 病日以前に投与することにより冠動脈障害を減少させることが可能との記載がある。その一方で、川崎病患者の 15~20%（第 21 回川崎病全国調査では 16.6%）に IVIG 不応例が存在しており、従来は IVIG の再投与が一般的であったが、その他、経験的に本薬、ウリナスタチン、生物学的製剤、免疫抑制薬等が投与されてきたという実態がある。今回無作為化比較試験である計画された RAISE Study において、IVIG 不応と予測された重症川崎病患者に対し、治療初期から IVIG 療法+本薬併用で治療することで、IVIG 療法と比較して冠動脈障害の合併が有意に抑制されたことは、川崎病治療におけるエビデンスの一つとなり、今後本薬の投与が IVIG 不応予測例に対する標準治療として確立する可能性があると考えられる。

(3) 有効性について

1) 主要評価項目の妥当性

機構は、RAISE study の主要評価項目として設定された「試験期間中における冠動脈病変合併頻度」が川崎病の急性期に対する本薬の有効性を示す指標として妥当であるか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。川崎病患者における治療目標は、冠動脈病変の合併頻度を最小限にすることである。冠動脈病変は、急性期（30 病日まで）に起こる。組織学的に汎冠状動脈炎が始まるのは 8~9 病日であり、12 病日頃に動脈瘤を形成し、高度の炎症は 25 病日頃まで継続した後、40 病日頃までに徐々に鎮静化するとされている（西川俊郎. *病理と臨床*, 29; 242-4: 2011）。したがって、RAISE Study の試験期間を川崎病の急性期である 4 週間とし、有効性の主要評価指標を「試験期間中における冠動脈病変合併頻度」としたことは妥当であると考えられる。

機構は、川崎病の経過と急性期治療の目的を踏まえ、「試験期間中における冠動脈病変合併頻度」を RAISE Study の主要評価項目としたことは妥当と考える。

2) 本薬の有効性について

機構は、本薬の有効性について、以下のように考える。IVIG 不応と予測された重症川崎病患者を対象とした無作為化比較試験である RAISE Study において、IVIG+本薬群では従来の標準治療である IVIG 群での試験期間中における冠動脈病変合併頻度 23%を 3%にまで低下させること、及び有意な冠動脈病変の発現抑制効果が認められたことから（ $p < 0.0001$ 、Fisher の正確確率検定）、臨床的に意義のある本薬の有効性が示されたと判断できる。さらに、ガイドラインに本薬の治療初期からの使用が記載されていることや、公表論文における本薬を IVIG に

上乘せした際の有効性に関する臨床報告は、本薬の有用性を支持するものであることも併せると、IVIG 不応と予測された重症川崎病患者において IVIG+本薬は有効な新たな治療選択肢となるものと判断できる。

(4) 安全性について

機構は、RAISE study の安全性に関する成績について、本薬の他の適応症にはなく「川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険性がある場合）」の患者でのみ発現頻度の高い有害事象の有無を説明した上で、添付文書で注意喚起する必要は無いのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。IVIG+本薬群で認められた臨床検査値に関する有害事象は、他の適応症でも本薬の副作用として既に知られているものであった。また、IVIG+本薬群で認められた臨床症状に関する有害事象はいずれも発現件数が少なく、IVIG 群と比較して明らかに高頻度に発現した事象はなかった。

国内の臨床報告（関満ら. *小児科診療*, 74; 1183-8: 2011、Inoue Y et al. *J Pediatr*, 149; 336-41: 2006、Okada Y et al. *J Pediatr*, 143; 363-7: 2003、篠原誠ら. *小児科診療*, 8; 1169-74: 2001）でも、川崎病の急性期の患者でのみ発現頻度の高い有害事象は認められていない。したがって、現行の添付文書の注意喚起で問題ないを考える。

機構は、以下のように考える。本薬は既に様々な効能・効果で小児に対して投与されており、必要な注意喚起が既になされていること、提出された RAISE study の IVIG+本薬群の安全性に関する成績において、重篤な有害事象として総コレステロール高値 2 例、好中球減少 1 例がみられたものの全て自然回復しており、臨床上特段の問題はないと考えられること、その他の関連する公表論文及び市販後安全性報告（報告日 1991 年 11 月 26 日～2012 年 5 月 22 日）では川崎病の急性期の患者でのみ発現頻度の高い有害事象は認められていないことを踏まえると、川崎病を効能・効果に加える場合でも現行の添付文書に新たな有害事象等の注意喚起を加える必要はないと考える。ただし、本薬投与により血液凝固能が亢進することが知られていること、さらに、川崎病患者では血栓発現のリスクが高く、急性期にみられる血管内皮細胞障害や、血小板凝集能の亢進と著明な血小板数増加、血液凝固能亢進、冠動脈瘤内の血流停滞等が要因で血栓が形成されると考えられていることを踏まえ、既に添付文書の重大な副作用の項に記載されている本薬投与による血栓形成のリスクに関する注意喚起に、川崎病に特有の注意喚起を追記する必要性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

(5) 用法・用量について

申請者は、川崎病の急性期患者に対する本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。

2003 年に制定された川崎病急性期治療ガイドラインでは、本薬の用量は 2 mg/kg/日、内服 2 週間投与（その後漸減中止）とされていた。本申請の参考資料とした公表論文（Jibiki T et al. *Pediatr Int*, 53; 729-35: 2011、Kobayashi T et al. *Pediatr Infect Dis J*, 28; 498-502: 2009、日比野健一ら. *日本小児科学会雑誌*, 112; 1227-32: 2008、小林徹ら. *日本臨床*, 66; 332-7: 2008、他 10 報）では、本薬の用量はすべて 2 mg/kg/日であり、用法のほとんどが 1 日 3 回静脈内投与の後に経口投与への切替であった。患者の多くは乳児であり、重症例では錠剤の服用が難しい場合があるため、静脈

内投与が必要と考えられる。なお、井上らの無作為化試験 (Inoue Y et al. *J Pediatr*, 149; 336-41: 2006) 及び RAISE Study では、本薬 2 mg/kg/日を解熱まで 1 日 3 回静脈内投与し、その後可能であれば経口投与に切り替え、CRP 正常化 (<0.5 mg/dL) 後に漸減していた。さらに、RAISE Study では、最大用量 60 mg/日の制限が設けられていた。

本薬 2 mg/kg/日はガイドラインでも推奨されている用量である。また、RAISE Study において、重症川崎病患者に対する IVIG+本薬初期併用療法における本薬の用法・用量を 2 mg/kg/日 (最大 60 mg/日、1 日 3 回) とした結果、主要評価項目である試験期間中の冠動脈病変の発現頻度は、IVIG 群と比較して IVIG+本薬群で有意に低かった。さらに、副次評価項目の一つである治療開始 4 週後の冠動脈病変合併頻度も、IVIG 群と比較して IVIG+本薬群で低かった。IVIG+本薬群では、IVIG 群と比較して登録後の有熱期間の中央値も短く [IVIG+本薬群 1 日、IVIG 群 2 日]、初期治療不応例の割合も低かった [IVIG+本薬群 5% (6/121 例)、IVIG 群 30% (36/121 例)]。以上の結果を踏まえ、申請時用法・用量は 2 mg/kg/日 (最大 60 mg/日)、1 日 3 回投与とした。さらに、RAISE Study を始め多くの臨床報告では、静脈内投与で開始され、その後、解熱し経口投与可能となった場合に経口剤に切り替えられていることから、経口剤の添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」において、注射剤から開始し、解熱後に経口剤へ切り替えることを注意喚起した。

機構は、RAISE study における本薬の用法・用量の設定根拠及びその妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。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、有熱期間の短縮、炎症の早期鎮静化に有用であるという論文 (Shinohara M et al. *J Pediatr*, 135: 465-9, 1999、Wright DA et al. *J Pediatr*, 128; 146-9: 1996、Hashino K et al. *Pediatr Int*, 43; 211-7: 2001、Jibiki T et al. *Eur J Pediatr*, 163; 229-33: 2004、Sundel RP et al. *J Pediatr*, 142; 611-6: 2003) が相次いで公表された。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、ステロイドの治療初期からの投与が冠動脈病変合併を抑制するとの結果が得られた (Wooditch AC et al. *Pediatrics*, 116; 989-95: 2005)。また、井上らは、非盲検無作為化比較試験の結果から、IVIG と本薬の初期治療 (IVIG は 1 g/kg/日を 2 日間投与、本薬は 2 mg/kg/日で開始し、その後漸減) が冠動脈病変の抑制、有熱期間の短縮、炎症の早期鎮静化に有用であることが示されたと報告した (Inoue Y et al. *J Pediatr*, 149; 336-41: 2006)。一方、Newburger らは、二重盲検無作為化比較試験の結果から、IVIG+メチルプレドニゾロンパルス併用療法 (IVIG は 2g/kg/日を 1 日投与、メチルプレドニゾロンは 30 mg/kg を単回投与) が冠動脈病変の抑制に有用であることは示されなかったと報告した (Newburger JW et al. *N Engl J Med*, 356; 663-75: 2007)。症例数、エントリー率は井上らの試験 (178 例、31%) に比し Newburger らの試験 (199 例、64%) が多く、井上らの試験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試験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されており、試験デザインとしても優れている。試験の結果、井上らは IVIG+本薬初期投与は IVIG 単独投与に比し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 らは IVIG+メチルプレドニゾロン初期パルス量投与と IVIG 単独投与との間で冠動脈予後に差が認められなかったと結論づけている。

両試験における治療の最大の相違点はステロイド薬の投与方法である。井上らの試験では少量の本薬を比較的長期間投与していたのに対し、Newburger らの試験ではメチルプレドニゾロンを

パルス量で一回のみ投与していた。メチルプレドニゾロンパルスの半減期が数時間であることを踏まえ、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との考えのもと、RAISE Study では井上らの試験での治療方法を用いてステロイド投与を行うこととし、本薬の用法・用量は 2 mg/kg/日（最大 60 mg/日、1 日 3 回）と設定された。

機構は、以下のように考える。RAISE Study の明確な用量設定根拠となる臨床試験成績は無いが、本薬は臨床現場において長く使用されてきた実態があることを踏まえ、本薬の有効性が認められた臨床試験の情報を踏まえて、当該試験で本薬 2 mg/kg/日（最大 60 mg/日、1 日 3 回）との用法・用量を設定したことは許容できる。また、RAISE Study において重症川崎病の急性期患者に対する有効性及び想定内の安全性が示されたことを踏まえ、本薬の用法・用量は申請時用法・用量のとおり 2 mg/kg/日（最大 60 mg/日）を 1 日 3 回投与とすることが適切であると判断する。

(6) 効能・効果について

機構は、申請時効能・効果に関し、実臨床においては川崎病に関する複数のリスクスコアが用いられており、リスク評価の項目も様々なものが用いられていることを踏まえて、申請時用法・用量にある「重症であり、冠動脈障害の発生の危険性がある場合」との状態をどのように規定するのか、具体的に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。川崎病の重症度の評価は確立されていないが、IVIG 不応例を予測する複数のリスクスコアが報告されている。RAISE Study で IVIG 不応例の予測として用いられたリスクスコアは、小林らのリスクスコアであるが、その他にも、Egami らのリスクスコア (Egami K et al. *J Pediatr*, 149; 237-40: 2006)、Sano らのリスクスコア (Sano T. *Eur J Pediatr*, 166; 131-7: 2007) の計 3 つのリスクスコアが代表的なものとしてガイドラインで取り上げられている。これらはすべて IVIG 不応例を予測するリスクスコアであり、いくつかのリスク因子は共通している。研究された地域や施設の患者層が異なるが、いずれのリスクスコアでの IVIG 不応例の予測においても高い感度及び特異度 (70~80%台) が得られている。このように、IVIG 不応例を予測する唯一確立されたリスクスコアはないが、代表的な 3 つのリスクスコアを基に、IVIG 不応例を予測することが提案されている。

IVIG 不応例では、より冠動脈病変の合併率が高いことが指摘されていることから、IVIG 不応例又は IVIG 不応の予測例は、「重症であり、冠動脈障害の発生の危険性がある場合」に該当すると考えられる。しかし、川崎病と診断された患者は、ほとんどが冠動脈病変を合併する可能性があるため、本薬の投与対象となる患者をさらに明確にする必要があると考えた。そこで、本薬の適応患者は、IVIG を投与したが不応で「重症であり、冠動脈障害の発生の危険性がある」患者及びリスクスコアを用いて IVIG 不応と予測され「重症であり、冠動脈障害の発生の危険性がある」患者と考えられることから、効能・効果を

川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）

とし、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」に、以下の記載を追加することが妥当であると判断した。

< 効能・効果に関連する使用上の注意 >

川崎病の急性期に用いる場合には、下記の点に注意すること。

1. 静注用免疫グロブリン不応例又は静注用免疫グロブリン不応予測例に投与すること。

機構は、以下のように考える。川崎病の急性期治療では、冠動脈障害の合併頻度を最小限にすることが目標であることも踏まえ、冠動脈病変の合併率が高いことが指摘されている IVIG 不応例及び IVIG 不応の予測例を重症患者として第一選択の治療に上乘せする本薬の投与対象とすることは妥当であり、効能・効果を「川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害発生の危険がある場合）」とすることは妥当である。川崎病における冠動脈病変の発現、IVIG 不応例の予測に関しては、ガイドラインにおいても唯一確立された方法はないものの、現時点においては、初回の IVIG 不応例及びそれぞれの医療施設で用いるリスクスコアで適切に評価された IVIG 不応と予測される患者を重症例と判断して本薬を投与することで支障ないと考えるが、本薬の効能・効果及び適応患者に関する具体的な記載については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請では、適合性調査の対象となる資料は提出されていない。

Ⅳ. 総合評価

機構は、以上のような審査を行った結果、提出された資料から、本薬の「川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）」に対する有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

専門協議での検討を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

[デュシェンヌ型筋ジストロフィー]

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

海外では、プレドニゾロン（本薬）は 2012 年 7 月時点で、欧米主要国を含む 70 の国又は地域で承認されているが、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（以下、「DMD」）の効能・効果は、海外主要国（米、英、独、仏、カナダ、豪）において承認されていない。また、本邦において、「筋ジストロフィー症及びその類縁疾患」の効能・効果でアデノシン三リン酸製剤が承認されているが、DMD に係る効能・効果を有する薬剤は承認されていない。

平成 24 年 12 月 26 日に開催された第 14 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、本薬の既存データの収集及び評価が行われ、以下の①～⑤の内容から DMD に対して本薬を投与した時の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断可能とされ、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：プレドニゾロン（デュシェンヌ型筋ジストロフィー）」（以下、「公知申請の該当性報告書」）が取り纏められた。

- ① 海外で実施された 4 つの無作為化比較試験で、DMD に対して 0.3～0.75 mg/kg/日の用量範囲で有効性・安全性が報告されていること。
- ② 国内外のガイドライン及び教科書において、DMD に対する用量範囲は 0.3～0.75 mg/kg/日が概ね共通して記載されていること。
- ③ 本邦においても、公表文献等で 0.3～0.75 mg/kg/日を含む用量での臨床使用実態が確認されていること。
- ④ 本薬の作用について、民族差・人種差を示す報告は見あたらないこと。
- ⑤ 本薬において既に知られている副作用を除き、日本人における本薬を DMD に用いた場合に重大な安全性上の問題は認められないと考えられること。

公知申請の該当性報告書に基づき、平成 25 年 2 月 7 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会にて、本薬の DMD に対する有効性及び安全性に係る事前評価が行われた結果、当該報告書に示されている効能・効果及び用法・用量において、本薬の製造販売承認事項一部変更承認申請が可能であると判断された。これを受けて、本薬 5 mg 錠（販売名：プレドニン錠 5 mg）を製造販売する塩野義製薬株式会社並びに本薬 1 mg 錠及び 5 mg 錠（販売名：プレドニゾロン錠 1 mg（旭化成）及び同錠 5 mg（旭化成））を製造販売する旭化成ファーマ株式会社は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 25 年 2 月 7 日付薬食審査発 0207 第 2 号）及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成 22 年 9 月 1 日付事務連絡）に基づき、製造販売承認事項一部変更承認申請を共同で行った。

なお、本薬の DMD に係る審査においては、「薬事・食品衛生審議会での事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付薬食審査発 0915 第 3 号）に基づき、専門協議は実施しない。

2. 臨床に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、第14回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議にて取り纏められた報告書「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：プレドニゾロン（デュシェンヌ型筋ジストロフィー）」、添付文書（案）等が提出された。

<審査の概略>

(1) 添付文書（案）について

機構は、公知申請の該当性報告書に記載されている海外臨床試験、本邦における臨床使用実態等において、本邦の添付文書に記載のない副作用（「行動変化（行動異常、行動の改善）」、「不整脈」、「運動亢進」、「多動性」、「ミオグロビン尿」、「眼痛」）が報告されていることから、これらの副作用について添付文書において注意喚起する必要があるか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。文献等で報告されたそれらの副作用はいずれも、その詳細は不明である。その上で、注意喚起の必要性について個々に検討した結果、以下に述べる観点から、いずれの副作用についても、現時点において新たに注意喚起する必要はないと考える。

- 「行動変化（行動異常、行動の改善）」、「運動亢進」、「多動性」
これらの事象の発現の要因としては DMD の改善に伴う作用、ステロイド精神病に伴う作用等が考えられるが、DMD の改善に伴う作用と結論付ける根拠資料はなく、ステロイド精神病については、「精神変調、うつ状態」及び「精神障害」として、既に添付文書の重要な基本的注意及び重大な副作用の項において注意喚起を行っている。
- 「不整脈」
申請者において蓄積された国内安全性情報（2013年5月14日現在）において、不整脈関連の事象としてトルサード ド ポアント、徐脈及び頻脈が各1例報告されているが、トルサード ド ポアントを発現した症例は先天性 QT 延長症候群の患者であることから、本薬との因果関係は明らかでないと考ええる。また、事象発現の経緯等を踏まえると、徐脈（水溶性プレドニン投与例）については、当該製剤の添付文書の重大な副作用の項に記載している「ショック、アナフィラキシー様症状」の一症状と考えられ、頻脈については精神的要因によるものと考ええる。なお、先天性 QT 延長症候群の患者におけるトルサード ド ポアントについては、本薬のカリウム排泄促進作用から薬理作用的に起こりうる事象であることから、今後の症例集積状況等に注意し、必要に応じて再検討する。
- 「ミオグロビン尿」
申請者において蓄積された国内安全性情報（2013年5月14日現在）において、ミオグロビン尿又は横紋筋融解症の報告はない。また、海外文献調査において、ミオグロビン尿が2報4件認められたが、いずれも本薬との因果関係は不明であり、原疾患改善に伴う運動量増加が影響を与えたものと考えられ、処置なしで回復している。
- 「眼痛」
申請者において蓄積された国内安全性情報（2013年5月14日現在）において、眼痛・違和感の報告が1例あるが、事象発現の経過等を踏まえると、本薬との関連性は低いと考える。

機構は、以上について了承し、DMD の効能追加に際し、添付文書における新たな注意喚起を行わないことに特段の問題はないと考える。

(2) 製造販売後における留意点について

機構は、提出された資料より、公知申請の該当性報告書の記載と同様に、申請効能・効果及び用法・用量での安全性について、既承認の適応症における安全性プロファイルと比べて新たに注意すべき重大な安全性上の問題はないと考えており、本薬の安全性プロファイルを理解した上で患者の状態に応じて適切に使用されるのであれば、本薬の使用に特段の問題が生じる可能性は低いと考える。

したがって機構は、現時点では、製造販売後調査等を行って迅速かつ重点的に情報を収集する必要性は低いと考えており、通常的安全監視体制にて情報を収集し、検討を要する問題点が見出された場合には、速やかに適切な製造販売後調査等を実施することで差し支えないと判断した。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本薬の DMD に係る申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 25 年 2 月 7 日付薬食審査発 0207 第 2 号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

Ⅳ. 総合評価

平成 25 年 2 月 7 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：プレドニゾン（デュシエンヌ型筋ジストロフィー）」に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、本薬の DMD に係る申請について、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

| | |
|---------|--|
| [効能・効果] | デュシエンヌ型筋ジストロフィー |
| [用法・用量] | 通常、成人にはプレドニゾンとして 1 日 5～60 mg を 1～4 回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 |

審査報告 (2)

平成 25 年 8 月 8 日

[川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）]

I. 申請品目

- [販 売 名] ①水溶性プレドニン 10 mg、同 20 mg、同 50 mg
②プレドニン錠 5 mg
③プレドニゾロン錠 1 mg（旭化成）、同錠 5 mg（旭化成）
- [一 般 名] ①プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム
②、③プレドニゾロン
- [申 請 者] ①、②塩野義製薬株式会社
③旭化成ファーマ株式会社
- [申請年月日] ①平成 24 年 9 月 6 日
②、③平成 25 年 2 月 26 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により指名した。

(1) 臨床的位置付け及び有効性について

機構は、IVIG 不応と予測された重症川崎病患者を対象とした無作為化比較試験である RAISE study において、IVIG+本薬群では IVIG 群に比べ有意な冠動脈病変の発現抑制効果が認められたことは、川崎病治療におけるエビデンスの一つとなり得るものであり、IVIG と本薬の併用療法は IVIG 不応の重症川崎病患者に対する有効な新たな治療選択肢のひとつとなるものと判断した。

専門委員より、本薬は急性期川崎病の治療薬として経験的に投与されていたが、本申請の根拠となった RAISE study において、IVIG と本薬の併用が重症川崎病患者に対する治療法の一つとなるだけのエビデンスが示されたと考えるとの意見、従来の後方視的研究や、無作為化を伴わない前方視的研究とは異なり、無作為化比較試験において、IVIG 不応と予測された重症川崎病患者に対し、治療初期から IVIG 療法+本薬併用で治療することにより、IVIG 療法と比較して冠動脈障害の合併が有意に抑制されたことは、IVIG+本薬の併用療法の十分な臨床的エビデンスであるとの意見が出された。一方、RAISE study において急性期の治療効果は示されているとのことに異論はないが、本薬単独治療による川崎病発病 1~2 ヶ月後の冠動脈病変発生率が 64.7%であったとの報告や、川崎病は第 30~60 病日でも冠動脈病変が残存することが示唆されているとの報告もあることから、急性期に IVIG+本薬で治療した患者が、急性期以後にどのような経過をたどるのか確認する必要があるとの意見が出された。以上の意見を踏まえさらに議論したところ、専門委員より、RAISE study の観察期間である 4 週間で、冠動脈病変の 90%以上の発生時期をカバーしていることから、試験における急性期の効果判定という観点では妥当と考えるとの意見、発症 4 週間後以降における IVIG+

本薬による治療後の影響については、現時点では情報が不足していると考えられるため、今後検討していく必要があるとの意見等が出された。その上で最終的に、RAISE study の結果に基づき IVIG+本薬を川崎病の急性期治療における選択肢の一つと位置付けることは可能であること、本薬非投与との比較が必要になるため、申請者主導の製造販売後調査等では収集不能であろうが、急性期に本薬で治療した患者と本薬で治療していない患者における亜急性期や慢性期での予後については、今後の情報が重要となることについて、専門委員の意見は一致した。以上を踏まえ、機構は、専門委員より情報収集の重要性を指摘された本薬投与後の長期経過については、今後明らかにしていくことが望ましい課題の1つであるものの、現時点で重症川崎病の急性期に用いる治療選択肢として本薬を承認することが妥当であると判断した。

(2) 安全性について

本薬は既に様々な効能・効果で小児に対して投与されていること、RAISE study の安全性に関する成績、その他の公表論文及び市販後安全性報告（報告日：1991年11月26日～2012年5月22日）を踏まえると、現時点では、現行の添付文書に新たな有害事象等の注意喚起を加える必要はないとした機構の判断は、専門委員により支持された。

(3) 用法・用量について

本薬の有効性が認められた過去の臨床試験の情報を踏まえて、RAISE study における本薬の用法・用量を2 mg/kg/日（最大60 mg/日、1日3回に分割投与）と設定したことは許容でき、RAISE study において IVIG 不応と予測された重症川崎病の急性期患者に対する有効性及び想定内の安全性が示されたことを踏まえると、本薬の用法・用量は申請時用法・用量のとおり2 mg/kg/日（最大60 mg/日）を1日3回に分割投与とすることが適切であるとした機構の判断は、専門委員により支持された。

また、専門委員より、本薬を適正使用するためには減量方法についても、添付文書において何らかの説明が必要であるとの意見が出された。

以上の議論を踏まえ、機構は、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に、「本剤の投与量、投与スケジュール、漸減中止の方法等については、関連学会のガイドライン等、最新の情報を参考に投与すること」と記載するよう求め、申請者は適切に対応した。

(4) 効能・効果について

川崎病の急性期治療では、冠動脈障害の合併頻度を最小限にすることが目標であることや RAISE study のデザイン及び成績を踏まえ、また、川崎病における冠動脈病変の発現、IVIG 不応例の予測に関して、特定のリスクスコアに基づいて重症例及び本薬の適応を明確に規定することは困難であることを考慮し、効能・効果を「川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害発生の危険がある場合）」とすることは受入れ可能であるとした機構の判断は、専門委員により支持された。

Ⅲ. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。（下線部変更）

| 頁 | 行 | 訂正前 | 訂正後 |
|----|-------------|---------------------------------------|--|
| 3 | 15 | プレドニゾロンとして 10 mg、20 mg 又は 50 mg を含有する | プレドニゾロンとして <u>プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム</u> を 10 mg、20 mg 又は 50 mg 含有する |
| 4 | 15 | <u>注射液</u> | <u>注射剤</u> |
| 4 | 16 | 注射剤 | 注射用製剤 |
| 5 | 9,10,12,16 | 1 日 3 回の | 1 日 3 回に分割 |
| 5 | 11 | 1 日 3 回 | 1 日 3 回に分割 |
| 5 | 11 | 1 日 2 回 | 1 日 2 回に分割 |
| 6 | 脚注 1 | 小児循環器専門医が <u>盲検化</u> で | 小児循環器専門医が <u>盲検下</u> で |
| 15 | 7 | 発生の危険性がある | 発生の危険がある |
| 15 | 26 | <u>血栓発現</u> | <u>血栓形成</u> |
| 16 | 2,7,12 | 1 日 3 回 | 1 日 3 回に分割 |
| 17 | 4,8,11 | 1 日 3 回 | 1 日 3 回に分割 |
| 17 | 15 | <u>用法・用量</u> | <u>効能・効果</u> |
| 17 | 16,29,32,33 | 発生の危険性がある | 発生の危険がある |
| 19 | 33 | 事務連絡 | 厚生労働省医薬食品局総務課、審査管理課及び安全対策課事務連絡 |

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとすることで、本剤を承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果] ①、②、③（今回追加部分）

川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）

[用法・用量] ①（今回追加部分）

川崎病の急性期に用いる場合、通常、プレドニゾロンとして 1 日 2 mg/kg（最大 60 mg）を 3 回に分割静脈内注射する。

②、③（今回追加部分）

川崎病の急性期に用いる場合、通常、プレドニゾロンとして 1 日 2 mg/kg（最大 60 mg）を 3 回に分割経口投与する。