

審査報告書

平成 26 年 7 月 18 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]	ソル・メドロール静注用 40 mg、同静注用 125 mg、同静注用 500 mg、同静注用 1000 mg
[一 般 名]	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム
[申 請 者 名]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 3 月 20 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 53.0 mg、165.7 mg、663.0 mg 又は 1326.0 mg (メチルプレドニゾロン相当量として 40 mg、125 mg、500 mg 又は 1000 mg) を含有する用時溶解注射剤
[申請区分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品
[特記事項]	「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 26 年 2 月 28 日付薬食審査発 0228 第 1 号) に基づく承認申請 「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) に基づく迅速審査
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 26 年 7 月 18 日

[販 売 名]	ソル・メドロール静注用 40 mg、同静注用 125 mg、同静注用 500 mg、同静注用 1000 mg
[一 般 名]	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム
[申 請 者 名]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 3 月 20 日
[審査結果]	

平成 26 年 2 月 28 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「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：メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 治療抵抗性のリウマチ性疾患」に関する事前評価及び提出された資料から、本剤の「治療抵抗性の下記リウマチ性疾患：全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss 症候群、大動脈炎症候群等）、全身性エリテマトーデス、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患」に対す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、本品目については、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]	<p><ソル・メドロール静注用 40 mg、125 mg、500 mg、1000 mg></p> <ul style="list-style-type: none">・急性循環不全（出血性ショック、感染性ショック）・腎臓移植に伴う免疫反応の抑制・受傷後 8 時間以内の急性脊髄損傷患者（運動機能障害及び感覚機能障害を有する場合）における神経機能障害の改善・ネフローゼ症候群・多発性硬化症の急性増悪・<u>治療抵抗性の下記リウマチ性疾患</u> <p><u>全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss 症候群、大動脈炎症候群等）、全身性エリテマトーデス、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患</u></p> <p><ソル・メドロール静注用 40 mg、125 mg></p> <ul style="list-style-type: none">・気管支喘息 <p><ソル・メドロール静注用 40 mg、125 mg、500 mg></p> <ul style="list-style-type: none">・以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
---------	---

再発又は難治性の悪性リンパ腫

(下線部追加)

[用法・用量]

<ソル・メドロール静注用 40 mg、125 mg、500 mg、1000 mg>

・急性循環不全：

出血性ショック

通常、メチルプレドニゾロンとして1回 125～2000 mg を緩徐に静注又は点滴静注する。症状が改善しない場合には、適宜追加投与する。

感染性ショック

通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして1回 1000 mg を緩徐に静注又は点滴静注する。症状が改善しない場合には、1000 mg を追加投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

・腎臓移植に伴う免疫反応の抑制：

通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして1日 40～1000 mg を緩徐に静注又は点滴静注する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

・受傷後8時間以内の急性脊髄損傷患者（運動機能障害及び感覚機能障害を有する場合）における神経機能障害の改善：

受傷後8時間以内に、メチルプレドニゾロンとして30 mg/kg を15分間かけて点滴静注し、その後45分間休薬し、5.4 mg/kg/時間を23時間点滴静注する。

・ネフローゼ症候群：

通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして1日 500～1000 mg を緩徐に静注又は点滴静注する。

通常、小児にはメチルプレドニゾロンとして1日 30 mg/kg（最大1000 mg）を緩徐に静注又は点滴静注する。

・多発性硬化症の急性増悪：

通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして1日 500～1000 mg を緩徐に静注又は点滴静注する。

・治療抵抗性のリウマチ性疾患：

通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして1日 500～1000 mg を緩徐に静注又は点滴静注する。

通常、小児にはメチルプレドニゾロンとして1日 30 mg/kg を緩徐に静注又は点滴静注する。なお、症状や患者の反応に応じて適宜増減するが、1日 1000 mg を超えないこと。

<ソル・メドロール静注用 40 mg、125 mg>

・気管支喘息：

通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして初回量 40～125 mg を緩徐に静注又は点滴静注する。その後、症状に応じて、40～80 mg を 4～6 時間ごとに緩徐に追加投与する。

通常、小児にはメチルプレドニゾロンとして 1.0～1.5 mg/kg を緩徐に静注又は点滴静注する。その後、症状に応じて、1.0～1.5 mg/kg を 4～6 時間ごとに緩徐に追加投与する。

<ソル・メドロール静注用 40 mg、125 mg、500 mg>

・再発又は難治性の悪性リンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合：

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、本剤の投与量及び投与方法はメチルプレドニゾロンとして 250～500 mg を 1 日 1 回 5 日間、緩徐に静注又は点滴静注する。これを 1 コースとして、3～4 週ごとに繰り返す。

(下線部追加)

審査報告

平成 26 年 7 月 15 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ソル・メドロール静注用 40 mg、同静注用 125 mg、同静注用 500 mg、同静注用 1000 mg
- [一 般 名] メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム
- [申 請 者 名] ファイザー株式会社
- [申請年月日] 平成 26 年 3 月 20 日
- [剤形・含量] 1 バイアル中にメチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム 53.0 mg、165.7 mg、663.0 mg 又は 1326.0 mg (メチルプレドニゾン相当量として 40 mg、125 mg、500 mg 又は 1000 mg) を含有する用時溶解注射剤
- [申請時効能・効果] <ソル・メドロール静注用 40 mg、125 mg、500 mg、1000 mg>
- ・急性循環不全 (出血性ショック、感染性ショック)
 - ・腎臓移植に伴う免疫反応の抑制
 - ・受傷後 8 時間以内の急性脊髄損傷患者 (運動機能障害及び感覚機能障害を有する場合) における神経機能障害の改善
 - ・ネフローゼ症候群
 - ・多発性硬化症の急性増悪
 - ・治療抵抗性の下記リウマチ性疾患
全身性血管炎 (顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss 症候群、大動脈炎症候群等)、全身性エリテマトーデス、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患
- <ソル・メドロール静注用 40 mg、125 mg>
- ・気管支喘息
- <ソル・メドロール静注用 40 mg、125 mg、500 mg>
- ・以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
再発又は難治性の悪性リンパ腫
- [申請時用法・用量] <ソル・メドロール静注用 40 mg、125 mg、500 mg、1000 mg>
- ・急性循環不全：
出血性ショック
通常、メチルプレドニゾンとして 1 回 125～2000 mg を緩徐に静注又は点滴静注する。症状が改善しない場合には、適宜追加投与する。

感染性ショック

通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして1回1000 mgを緩徐に静注又は点滴静注する。症状が改善しない場合には、1000 mgを追加投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

・腎臓移植に伴う免疫反応の抑制：

通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして1日40～1000 mgを緩徐に静注又は点滴静注する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

・受傷後8時間以内の急性脊髄損傷患者（運動機能障害及び感覚機能障害を有する場合）における神経機能障害の改善：

受傷後8時間以内に、メチルプレドニゾロンとして30 mg/kgを15分間かけて点滴静注し、その後45分間休薬し、5.4 mg/kg/時間を23時間点滴静注する。

・ネフローゼ症候群：

通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして1日500～1000 mgを緩徐に静注又は点滴静注する。

通常、小児にはメチルプレドニゾロンとして1日30 mg/kg（最大1000 mg）を緩徐に静注又は点滴静注する。

・多発性硬化症の急性増悪：

通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして1日500～1000 mgを緩徐に静注又は点滴静注する。

・治療抵抗性のリウマチ性疾患：

通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして1日500～1000 mgを緩徐に静注又は点滴静注する。

通常、小児にはメチルプレドニゾロンとして1日30 mg/kg（最大1000 mg）を緩徐に静注又は点滴静注する。なお、症状や患者の反応に応じて適宜増減する。

<ソル・メドロール静注用40 mg、125 mg>

・気管支喘息：

通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして初回量40～125 mgを緩徐に静注又は点滴静注する。その後、症状に応じて、40～80 mgを4～6時間ごとに緩徐に追加投与する。

通常、小児にはメチルプレドニゾロンとして1.0～1.5 mg/kgを緩徐に静注又は点滴静注する。その後、症状に応じて、1.0～1.5 mg/kgを4～6時間ごとに緩徐に追加投与する。

<ソル・メドロール静注用40 mg、125 mg、500 mg>

・再発又は難治性の悪性リンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併

用療法の場合：

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、本剤の投与量及び投与方法はメチルプレドニゾロンとして 250～500 mg を 1 日 1 回 5 日間、緩徐に静注又は点滴静注する。これを 1 コースとして、3～4 週ごとに繰り返す。

(下線部追加)

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

メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（以下、「本薬」）は、米国ファイザー社（旧 米国アップジョン社）により開発された水溶性の副腎皮質ホルモン剤であり、本邦において、急性循環不全（出血性ショック、感染性ショック）、腎臓移植に伴う免疫反応の抑制、ネフローゼ症候群等の効能・効果で承認されており、欧米等においては、今回の申請内容である全身性エリテマトーデス、多発性筋炎、皮膚筋炎等に係る効能・効果についても承認されている。本申請に係る治療抵抗性のリウマチ性疾患に対する本薬の有効性と安全性に関しては、複数の無作為化比較試験成績が報告されており、教科書等において標準的な治療法として記載されている。本邦においても、当該疾患について成人及び小児患者における本薬の症例報告があり、臨床現場では標準的な治療法として位置付けられている。

このような状況を踏まえ、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「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、平成 26 年 1 月 16 日開催の第 18 回検討会議において「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：メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 治療抵抗性のリウマチ性疾患」（以下、「公知申請の該当性報告書」）が取りまとめられた。当該報告書を基に平成 26 年 2 月 28 日開催の薬事・食品衛生審議会 医薬品第二部会において、本薬の「治療抵抗性の下記リウマチ性疾患：全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss 症候群、大動脈炎症候群等）、全身性エリテマトーデス、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患」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、本薬の承認事項一部変更承認申請を行うことは可能と判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 26 年 2 月 28 日付薬食審査発 0228 第 1 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 日付厚生労働省医薬食品局総務課、審査管理課、安全対策課 事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「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）に基づき、専門協議を開催せずに審査報告書を取りまとめた。

2. 臨床に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請では、申請資料として検討会議において取りまとめられた公知申請の該当性報告書、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、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）及び製造販売後の留意点について、更に追加・修正すべき点の検討を行い、以下のように添付文書（案）を改訂する必要があると判断した。

- ① 教科書（Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition, p.1814、Oxford Textbook of Rheumatology, 3rd Edition, p.887）、全身性強皮症診療ガイドライン（2010年版）等において、強皮症患者へのステロイド剤の投与により強皮症腎クリーゼの発症リスクが上昇することが記載されていることを踏まえ、「重要な基本的注意」の項に、「強皮症患者における強皮症腎クリーゼの発現率は、副腎皮質ホルモン剤の投与により増加するとの報告がある。本剤を強皮症患者に投与する場合は、血圧及び腎機能を慎重にモニターし、強皮症腎クリーゼの徴候や症状の出現に注意すること。また、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。」を追記すること。
- ② 「使用上の注意」の「小児等への投与」の項に、「治療抵抗性のリウマチ性疾患における低出生体重児、新生児、乳児等に対する安全性は確立していない。[使用経験が少ない]」を追記すること。

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26年2月28日付薬食審査発0228第1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26年2月28日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における公知申請の該当性報告書に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

- [効能・効果] <ソル・メドロール静注用 40 mg、125 mg、500 mg、1000 mg>
- ・急性循環不全（出血性ショック、感染性ショック）
 - ・腎臓移植に伴う免疫反応の抑制
 - ・受傷後 8 時間以内の急性脊髄損傷患者（運動機能障害及び感覚機能障害を有する場合）における神経機能障害の改善
 - ・ネフローゼ症候群
 - ・多発性硬化症の急性増悪
 - ・治療抵抗性の下記リウマチ性疾患
- 全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss 症候群、大動脈炎症候群等）、全身性エリテマトーデス、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患
- <ソル・メドロール静注用 40 mg、125 mg>
- ・気管支喘息
- <ソル・メドロール静注用 40 mg、125 mg、500 mg>
- ・以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
- 再発又は難治性の悪性リンパ腫

（下線部追加）

- [用法・用量] <ソル・メドロール静注用 40 mg、125 mg、500 mg、1000 mg>
- ・急性循環不全：
出血性ショック
通常、メチルプレドニゾンとして 1 回 125～2000 mg を緩徐に静注又は点滴静注する。症状が改善しない場合には、適宜追加投与する。
 - ・感染性ショック
通常、成人にはメチルプレドニゾンとして 1 回 1000 mg を緩徐に静注又は点滴静注する。症状が改善しない場合には、1000 mg を追加投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
 - ・腎臓移植に伴う免疫反応の抑制：
通常、成人にはメチルプレドニゾンとして 1 日 40～1000 mg を緩徐に静注又は点滴静注する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
 - ・受傷後 8 時間以内の急性脊髄損傷患者（運動機能障害及び感覚機能障害を有する場合）における神経機能障害の改善：
受傷後 8 時間以内に、メチルプレドニゾンとして 30 mg/kg を 15 分間かけて点滴静注し、その後 45 分間休薬し、5.4 mg/kg/時間を

23 時間点滴静注する。

・ネフローゼ症候群：

通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして 1 日 500～1000 mg を緩徐に静注又は点滴静注する。

通常、小児にはメチルプレドニゾロンとして 1 日 30 mg/kg（最大 1000 mg）を緩徐に静注又は点滴静注する。

・多発性硬化症の急性増悪：

通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして 1 日 500～1000 mg を緩徐に静注又は点滴静注する。

・治療抵抗性のリウマチ性疾患：

通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして 1 日 500～1000 mg を緩徐に静注又は点滴静注する。

通常、小児にはメチルプレドニゾロンとして 1 日 30 mg/kg を緩徐に静注又は点滴静注する。なお、症状や患者の反応に応じて適宜増減するが、1 日 1000 mg を超えないこと。

<ソル・メドロール静注用 40 mg、125 mg>

・気管支喘息：

通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして初回量 40～125 mg を緩徐に静注又は点滴静注する。その後、症状に応じて、40～80 mg を 4～6 時間ごとに緩徐に追加投与する。

通常、小児にはメチルプレドニゾロンとして 1.0～1.5 mg/kg を緩徐に静注又は点滴静注する。その後、症状に応じて、1.0～1.5 mg/kg を 4～6 時間ごとに緩徐に追加投与する。

<ソル・メドロール静注用 40 mg、125 mg、500 mg>

・再発又は難治性の悪性リンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合：

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、本剤の投与量及び投与方法はメチルプレドニゾロンとして 250～500 mg を 1 日 1 回 5 日間、緩徐に静注又は点滴静注する。これを 1 コースとして、3～4 週ごとに繰り返す。

(下線部追加)