

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  
 多発性硬化症の急性増悪

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	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	
	販売名：ソル・メドロール静注用 40 mg、同 125 mg、同 500mg、同 1000mg	
	会社名：ファイザー株式会社	
要望者名	日本神経学会	
要望内容	効能・効果	多発性硬化症の急性期および急性増悪・再燃時の治療
	用法・用量	メチルプレドニゾロン 500～1000mg を点滴静注、3-5 日間連続
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	なし
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

1) 適応疾病の重篤性について

多発性硬化症（Multiple Sclerosis：MS）は中枢神経系の脱髄疾患の一つであり、脱髄斑の生じる部位により感覚障害、視力障害、運動麻痺などの多彩な症状を呈する。MS は神経機能障害等の急性増悪（再発）と寛解を繰り返す再発寛解型、明らかな再発を示さず徐々に発病する慢性進行型に分類され、いずれも長期的には進行性に悪化することが多い<sup>1)</sup>。発症年齢は思春期前後から 60 歳までが多くピークは 30 歳代である。

上述の通り、MS は病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼすことから「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」）は本要望の適応疾病の重篤性についての該当性は、「イ：病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると判断した。

なお、本疾患は、現在、厚生労働省特定疾患に指定されている<sup>2)</sup>。

2) 医療上の有用性について

本剤は、米国、英国及び仏国において承認されていること、国内のガイドライン及び教科書、海外の教科書において MS の急性増悪に対する治療薬としての記載があり、海外ガイド

ラインにおいても MS の急性増悪に対する標準的な治療法として記載があること等から、欧米において標準的療法に位置づけられていると考えられるため、検討会議は本要望の医療上の有用性についての該当性は、「ウ：欧米において標準的療法に位置づけられている」に該当すると判断した。

### 3. 欧米 4 カ国の承認状況等について

#### (1) 欧米 4 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 (SOLU-MEDROL、Pharmacia & Upjohn Company 添付文書より抜粋) <sup>3)</sup>	
<p>効能・効果</p>	<p>経口投与が不可能で、本剤の含量、剤形及び投与経路が症状の治療法として適切な場合に、本剤の静注又は筋肉内注射は以下の疾患を適応とする。</p> <p>アレルギー性疾患：喘息、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、薬物過敏症反応、通年性又は季節性アレルギー性鼻炎、血清病、輸血時反応の適切な通常療法に対して難治性を示す重度又は身体機能を損なうアレルギー症状の管理</p> <p>皮膚疾患：疱疹状皮膚炎、剥離性紅皮症、菌状息肉症、天疱瘡、重症多形紅斑（スティーブンス・ジョンソン症候群）</p> <p>内分泌疾患：原発性又は続発性副腎皮質不全（ヒドロコルチゾン又はコルチゾン第一選択薬とする。必要に応じて、合成類似化合物を電解質コルチコイドと共に用いることができる。幼児に対しては、電解質コルチコイドの補給が特に重要である。）、先天性副腎過形成、癌に伴う高カルシウム血症、非化膿性甲状腺炎</p> <p>消化器疾患：限局性腸炎（全身療法）及び潰瘍性大腸炎の重篤時における緩和</p> <p>血液疾患：後天性（自己免疫性）溶血性貧血、先天性（赤血球）再生不良性貧血（Diamond-Blackfan 貧血）、成人における特発性血小板減少性紫斑病（静注のみ、筋肉内注射は禁忌）、赤芽球癆、特定症例における続発性血小板減少症</p> <p>その他：神経学的又は心筋障害を伴う旋毛虫症、適切な抗結核化学療</p>

	<p>法を併用した場合のくも膜下ブロック又は切迫ブロックを伴う結核性髄膜炎</p> <p>腫瘍性疾患：白血病及びリンパ腫の一時的管理</p> <p>神経系：<u>多発性硬化症の急性増悪</u>；原発性若しくは転移性脳腫瘍又は開頭術に伴う脳浮腫</p> <p>眼疾患：交感性眼炎、外用コルチコステロイドに効果を示さないブドウ膜炎及び眼炎症疾患</p> <p>腎疾患：特発性又はエリテマトーデスによる尿毒症を伴わないネフローゼ症候群における利尿作用と蛋白尿の緩和</p> <p>呼吸器疾患：ベリリウム症、適切な抗結核化学療法を併用した場合の劇症又は播種性肺結核、特発性好酸性肺炎、症候性サルコイドーシス</p> <p>リウマチ性疾患：急性痛風関節炎、急性リウマチ性心臓炎、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、関節リウマチ（若年性を含む、低用量維持療法が必要な場合がある）における短期間投与の補助療法（患者の急性発作又は増悪緩和のため）</p> <p>皮膚筋炎、側頭動脈炎、多発性筋炎及び全身性エリテマトーデスに対する治療</p> <p style="text-align: right;">注）要望内容に係る部分は下線</p>
用法・用量	<p>ソル・メドロールの大量急速静脈投与（0.5g を超える用量を 10 分未満で投与）において、不整脈及び心停止、又はこのいずれかが起こることが報告されている。高用量のメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムの投与中又は投与後に徐脈が報告されているが、注入速度及び注入時間とは無関係であると考えられる。高用量の治療が必要な場合は、本剤 30 mg/kg が推奨用量であり、最低 30 分かけて静脈内注射する。本用量を 48 時間中 4～6 時間毎に反復投与する。</p> <p>一般に、高用量コルチコステロイド療法は患者の状態が安定するまでの間に限って継続できる。通常 48～72 時間を超えない。</p> <p>初回投与量は対象とする疾患症状に応じて、メチルプレドニゾロンとして 10～40 mg とする。しかし、重度、急性期、生命を脅かす状況下</p>

では、通常用量を超える用量を投与しても差し支えない。また、経口投与においても通常用量を超える用量を反復投与しても差し支えない。

必要投与量は様々であり、対象疾患及び患者の反応に基づいて個別に調節する必要があることが特に重要である。好ましい効果が認められた後、十分な臨床効果が維持される最低用量に達するまで、適切な時間間隔で初回投与量を徐々に減量し、適切な維持用量を決定すること。

用量調節が必要な状況とは、臨床症状が変化した時、つまり疾患が寛解又は増悪した場合、個々の患者の薬剤に対する反応性によって、また治療中の疾患とは直接関連のないストレスにさらされた場合などである。この後者の状況においては、患者の状態に合わせて、一定期間コルチコステロイドを増量する必要がある。長期間投与した後本剤の投与を中止する予定であれば、急に中止するのではなく、徐々に中止することを推奨する。

本剤は静脈内又は筋肉内注射又は点滴静注によって投与され、初期救急治療においては静脈内投与が望ましい。静脈内（又は筋肉内注射）投与する場合、指示通りに溶液を調整すること。数分かけて目標用量を静脈内投与すること。必要に応じて、注射用水又は他の適切な希釈剤（以下を参照）を Act-O-Vial<sup>®</sup>瓶に加えて希釈し、指示量を投与する。

点滴静注用に溶液を調整する場合は、まず指示通りに注射用の溶液を調整する。次に本溶液に規定量の 5%ブドウ糖液、生理食塩液又は 5%ブドウ糖生理食塩液を加えること。

小児患者では、メチルプレドニゾロンの初回投与量は治療対象疾患によって異なり、0.11～1.6 mg/kg/日を 3～4 回に分割して投与する（3.2～48 mg/m<sup>2</sup>bsa/日）。

乳児及び小児では投与量を減量させるが、年齢又は体格よりも、むしろ症状の重症度及び患者の反応によるものとする。投与量は、24 時間ごと 0.5 mg/kg 未満にならないようにする。

数日以上投与を行う場合は、投与量を減少させるか漸減させて中止する。慢性疾患の自然寛解期では、本剤による治療を中止すること。長期投与中は尿検査、食後 2 時間後血糖、血圧測定、体重などの基本的な臨床検査及び胸部 X 線を定期的に変更する。潰瘍歴又は重度の消化

	<p>不良を伴う患者については、上部消化器 X 線撮影を行うことが望ましい。</p> <p><u>多発性硬化症の急性増悪の治療において、メチルプレドニゾロンとして 1 日 160 mg を 1 週間投与後、1 カ月間 64 mg を隔日投与することが有効であることが示されている。</u></p>
承認年月（または米国における開発の有無）	<p>Solu-Medrol 40 mg: 1959 年 4 月</p> <p>Solu-Medrol 125 mg : 1965 年 4 月</p> <p>Solu-Medrol 500 mg : 1970 年 12 月</p> <p>Solu-Medrol 1 g : 1970 年 12 月</p> <p>Solu-Medrol 2 g : 1985 年 2 月</p> <p>（いずれも本剤の承認年月である。）</p>
備考	
2) 英国 (Summary of Product Characteristics より抜粋) <sup>4)</sup>	
効能・効果	<p>本剤は迅速かつ強力なコルチコステロイド効果を必要とする次のような状態のあらゆる症状の治療を適応とする。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 皮膚疾患 重症多形紅斑（スティーブンス・ジョンソン症候群）</li> <li>2. アレルギー性疾患 気管支喘息 重度の季節性及び通年性アレルギー性鼻炎 血管神経性浮腫 アナフィラキシー</li> <li>3. 消化器疾患 潰瘍性大腸炎 クローン病</li> <li>4. 呼吸器疾患 胃内容物吸引 劇症又は播種性結核（適宜抗結核化学療法を併用すること）</li> <li>5. 神経障害 脳腫瘍に続発する脳浮腫 <u>再発寛解型多発性硬化症の急性増悪</u></li> <li>6. その他 結核性髄膜炎（適宜抗結核化学療法を併用すること） 移植</li> </ol> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
用法・用量	本剤を静注又は筋肉内注射し、緊急時では適切な間隔で静注すること

	<p>が望ましい。高用量の本剤を静注する場合には、少なくとも 30 分間かけて投与する。投与量 250 mg までは少なくとも 5 分間かけて静注する。</p> <p>最小有効用量を最少期間投与することによって望ましくない効果を最小化することができる。</p> <p>成人：症状の重症度に応じて投与量を変え、初回投与量は 10～500 mg とする。移植に伴う移植片拒絶反応の治療には、1 g/日までの投与量を必要とする場合がある。移植片拒絶反応の治療におけるメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムを用いた試験の投与量及びプロトコルは様々であるが、公表文献では急性拒絶反応に対して最も一般的に用いる 500 mg～1 g の投与量が一般的である。長期間にわたる高用量のコルチコステロイド療法はコルチコステロイドに起因する重篤な副作用を引き起こす可能性があるため、これらの投与量での治療は患者の状態が安定するまでの 48～72 時間までと制限している。</p> <p>小児：血液疾患、リウマチ性疾患、腎疾患及び皮膚疾患のような高用量を適応とする治療の場合には、30 mg/kg/日から最大 1 g/日までの投与量が推奨される。この投与量は連日又は隔日のいずれかでパルス療法により 3 回投与可能である。移植に伴う移植片拒絶反応の治療では、10～20 mg/kg/日を 3 日まで、最大 1 g/日投与することが推奨される。喘息発作重積状態の治療では、1～4 mg/kg/日の 1～3 日投与することが推奨される。</p> <p>高齢者：本剤は主に急性の短期間の症状に用いられる。高齢者における投与量の変化に関する担保についての報告はない。しかし、高齢者においては一般的なコルチコステロイドの副作用がより重篤になりうること及び注意深い臨床的管理が必要であるということを踏まえて高齢者への投与を計画する必要がある。</p> <p>成人の推奨用量に関する詳細は以下の通りである：  <u>成人における多発性硬化症の急性増悪の治療に対して、推奨投与量は 1 日 1 g 3 日間である。本剤は、少なくとも 30 分間かけて点滴静注する。</u></p>
承認年月（または英国における開発の有	<p>Solu-Medrol 40 mg: 1972 年 1 月</p> <p>Solu-Medrol 125 mg: 1972 年 1 月</p>

無)	Solu-Medrol 500 mg : 1972 年 1 月 Solu-Medrol 1 g : 1974 年 1 月 (いずれも本剤の承認年月である。)
備考	
3) 独国	
効能・効果	承認されていない。
用法・用量	
承認年月 (または独 国における開発の有 無)	
備考	本剤は独国で承認されていない (マーケット上の理由により本剤の承認を取り下げた)。
4) 仏国 (SOLUMEDROL 500 mg, poudre pour solution injectable Summary of Product Characteristics (PFIZER HOLDING FRANCE)より抜粋) <sup>5,6)</sup>	
効能・効果	副腎皮質ホルモン全身投与の適応症で、次の場合は高用量で投与すること： <ul style="list-style-type: none"> <li>- 従来の投与量での副腎皮質ホルモン療法が無効な全身性エリテマトーデスなどの特定の全身疾患の腎外症状</li> <li>- 全身疾患の合併を問わず、通常の治療法が無効な特定の糸球体障害発作の治療</li> <li>- 血漿交換療法との併用の可能性がある特定の壊死性血管炎</li> <li>- 次の臓器移植及び同種造血幹細胞移植： <ul style="list-style-type: none"> <li>- 移植片拒絶の治療</li> <li>- 移植片対宿主反応の治療</li> </ul> </li> <li>- 通常の治療法や従来の投与量での副腎皮質ホルモン療法が無効なりウマチ性多発性関節炎の急性症状</li> <li>- 特定の重篤な免疫性血小板減少性紫斑病</li> </ul> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
用法・用量	本剤は、ネブライザーによる吸入投与には適していない。 本剤は、高用量副腎皮質ホルモン療法が必要な場合に用いる。 用量は適応によって異なる： <ul style="list-style-type: none"> <li>- リウマチ性多発性関節炎の急性症状、特定の全身性疾患の腎外症状、特定の壊死性血管炎、特定の糸球体障害発作の治療：<u>1 日 500 mg～1 g</u></li> </ul> 投与は静脈内に行う：

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 直接低速注射、最低注射時間：20～30分</li> <li>- 点滴静脈内注射、生理食塩水又はブドウ糖溶液に溶かす</li> </ul> <p>この高用量副腎皮質ホルモン療法は一般に3～5日間に限定して行う。</p>
承認年月（または仏国における開発の有無）	<p>SOLUMEDROL 500 mg, poudre pour solution injectable: 1976年7月</p> <p>SOLUMEDROL 1 g, poudre et solvant pour solution injectable: 1999年5月</p> <p>（いずれも本剤の承認年月である。）</p>
備考	

#### 4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

MS患者（急性MS：14例、進行性MS：21例）を対象に、高用量メチルプレドニゾンコハク酸エステル（MP）を投与したときの臨床症状及び兆候に対する効果を副腎皮質刺激ホルモン（adrenocorticotropic hormone：ACTH）と比較することを目的として無作為化二重盲検並行群間試験が実施されている（1984年2月～1986年3月<sup>7)</sup>。試験の概要は以下のとおりである。

Schumacher criteria を用い診断されたMS患者に対し、MP（1000 mg、静脈内投与、2日ごとに1日1回、投与5回）又はACTH（40単位、2日ごとに1日1回、投与5回）を投与し、臨床症状（有効性評価項目：The Kurtke Scale 及び The Disability Scale of the International Federation of Multiple Sclerosis）及び副作用を投与開始3、6、12ヵ月後に記録した。

本試験は、MP群とACTH群間に統計的な差が認められなかったため、目標症例数80例のところ、40例の投与を以て中止された。重篤な事象が2例（肝がんによる死亡、膝の手術による入院）に報告されたが、いずれも試験担当医師により因果関係は否定された。

#### 5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

##### （1）無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

MEDLINE (PubMed) を用いて検索 (MeSH term: multiple sclerosis, methylprednisolone, humans) を行い、141件の論文検索結果を得た（平成24年3月15日時点）。

##### 1) 無作為化比較試験

検索の結果得られた141件の論文のうち、無作為化比較試験は98件であり全て海外試験の結果であった。このうち、これまでに海外で実施されたMS患者を対象にMP大量静脈内投与を単独で実施したときの有用性について検討した無作為化比較試験3試験の成績を以下にまとめた。

2試験の対象患者はMS患者を、残り1試験では、MSの急性増悪期によくみられる急性視神経炎患者を対象とした。また、いずれの試験もプラセボを対照とした比較試験として実施された。



Durelli L, Cocito D, Riccio A, et al. High-dose intravenous methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis: Clinical-immunologic correlations. *Neurology* 1986; 36 :238-43.<sup>8)</sup>

急性増悪期の MS 患者 23 例を対象に、高用量 MP の有効性及び安全性並びに中枢神経系 (CNS) における IgG の合成量を評価するために、高用量 MP 又はプラセボを投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。用法・用量は、MP 群 13 例では、MP 15 mg/kg (1~3 日目)、10 mg/kg (4~6 日目)、5 mg/kg (7~9 日目)、2.5 mg/kg (10~12 日目)、1 mg/kg (13~15 日目) を、プラセボ群 10 例では対応する量の生理食塩水を、それぞれ静脈内投与することと設定され、二重盲検期間 (投与 15 日目まで) 終了後は、全ての患者でプレドニゾン 100 mg/日を経口投与し、120 日かけて徐々に減量した。有効性評価項目は、Kurtzke's expanded disability status scale (EDSS) 及び Kurtzke's functional system scale (FS) を用い、それらの評価時期はそれぞれベースライン時、投与開始 5、10、15、20、25、30、60 日目及びベースライン時、投与開始 5、15、30、60 日目であった。

有効性評価項目である EDSS スコアについて、MP 群では投与開始後 3~6 日目にプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。二重盲検期間 (15 日間) 終了時に、EDSS スコアが 1 段階以上改善した症例の割合は、MP 群ではプラセボ群と比較して有意に ( $P < 0.05$ ) 高く、増悪の持続期間も有意に短かった。MP 投与後早期に CNS での IgG 合成率の著明な減少を伴う改善が認められたが、IgG オリゴクローナルバンドに変化は認められなかった。臨床症状に改善は認められたが、CNS での IgG 合成率は徐々にベースライン値まで戻った。

安全性について、MP 投与群では、静脈内投与中又は直後に味覚異常が 23 例中 5 例に見られ、気分高揚と不眠が 12 例、軽微な体重増加と浮腫が 10 例に認められたが、いずれも軽度であった。

Milligan NM, Newcombe R, Compston DA, et al. A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: 1. Clinical effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50 :511-6.<sup>9)</sup>

MS 患者 50 例 (急性再発例 : 22 例、慢性進行例 : 28 例) を対象に、高用量 MP の有効性及び安全性を評価するために、高用量 MP 又はプラセボを静脈内投与する無作為化二重盲検比較試験を実施した。用法・用量は、MP 500 mg 又はプラセボ (生理食塩水) を 5 日間静脈内投与することとされた。

有効性評価項目である EDSS スコアについて、MS 急性再発例では、MP 群で投与 1 週間後及び 4 週間後にプラセボ群と比較して有意な減少が認められた ( $p < 0.05$ )。また、MS 慢性進行例では、MP 群で投与 4 週後にプラセボ群と比較して有意な減少が認められた ( $p < 0.01$ )。

安全性について、軽微な顔面紅潮、一過性の足関節の腫脹、味覚異常がみられたが、いずれも軽度であり、重篤な有害事象は認められなかったことから、高用量 MP の忍容性は高いと考えられた。

Beck RW, Cleary PA, Anderson MM, et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. *N Engl J Med* 1992; 326 :581-8.<sup>10)</sup>

MS に起因すると考えられる急性視神経炎患者 457 例を対象に、高用量 MP の有効性及び安全性を評価するために、高用量 MP 又はプラセボを静脈内投与もしくはプレドニゾンを経口投与する無作為化比較試験を実施した。用法・用量は、MP 群には MP 1 g/日を 3 日間静脈内投与後、プレドニゾン 1 mg/kg/日を 11 日間経口投与、プラセボ群にはプラセボを 14 日間経口投与、プレドニゾン群にはプレドニゾン 1 mg/kg/日を 14 日間経口投与した。

有効性評価項目である視覚機能 (The Farnsworth-Munsell 100-hue color-vision test (色覚)、Visual acuity (視力)、Contrast sensitivity (コントラスト感度)、Visual field (視野)) は、プラセボ群と比較して MP 群で回復が早く、特に視野欠損の回復は顕著であった ( $p = 0.0001$ )。視野機能の投与群間の差は投与開始 4~15 日で最も大きく、経時的に減少したが、6 ヶ月経過時でも、色覚、コントラスト感度及び視野において、MP 群の視野機能回復はやや優れていた (順に  $p = 0.054$ ,  $p = 0.026$ ,  $p = 0.033$ )。しかしながら、視力に関しては、差は認められなかった ( $p = 0.66$ )。プレドニゾン群では、プラセボ群との視覚機能の差は認められなかった。

さらに、いずれかの眼に視神経炎が新たに発症する割合は、プラセボ群と比較してプレドニゾン群で高かった [Relative Risk (プラセボ群に対するプレドニゾン群の比.) : 1.79、95 % 信頼区間 : 1.08~2.95] が、この傾向は MP 群には認められなかった。

安全性について、MP 群で 2 例の重篤な副作用が認められた。1 例は一過性の急性うつ病で向精神薬での治療を必要とし、もう 1 例は急性膵炎であったが、いずれも後遺症なく回復した。プレドニゾン群と MP 群では、プラセボ群と比較して、睡眠障害、軽度の気分変化、胃不快感、顔面紅潮がより多く、体重増加率の平均値が有意に高かった (各群に対して  $P < 0.001$ )。

## 2) 薬物動態

MS 患者を含め、ステロイドパルス療法実施時の薬物動態を検討した公表試験はなかったが、以下にステロイド血中濃度とレセプター飽和度の関連についての成書の要約を示す。

実地医家のためのステロイドの上手な使い方、川合眞一 編、永井書店 (2004)、第 1 版; 239-50.<sup>11)</sup>

### 2.ステロイドパルス療法・間欠療法

パルス療法の最大の特徴は、超大量のステロイドを使用することにある。パルス療法に用いられる MP は、プレドニゾンに換算すると 1 回に 1250 mg を投与することになる。現在でも通常の経口ステロイド療法では最大 1 回に 20~30 mg、1 日あたり 60~120 mg (1~2 mg/kg) である。したがって、超大量のステロイド投与により、通常ステロイドが移行しにくい部位でも十分なステロイド濃度が得られることと、細胞膜などへの作用がパルス療法の特異的作用機序のひとつと考えられている。

またステロイドは細胞質内に存在するステロイドレセプターに結合した後、核に移行し、

臓器特異的に複数の標的遺伝子の転写活性を増減させることにより、効果を現す。この際ステロイドとレセプターとの結合が律速段階になると考えられている。通常経口で 20 mg のプレドニゾロンを投与すると、ピーク時にはレセプターを約 90 % 飽和するステロイド濃度となる。しかし、1 日 1~3 回の経口投与では、服用前あるいは特に夜間にはレセプターの飽和度は低下し、80 % 以下になる時間も多くなる。これに対して、パルス療法では、点滴投与後の血中濃度は経口投与に比し約 100 倍となり、レセプターをより飽和に近い濃度に保つ時間が長く続くと考えられる（下図）。

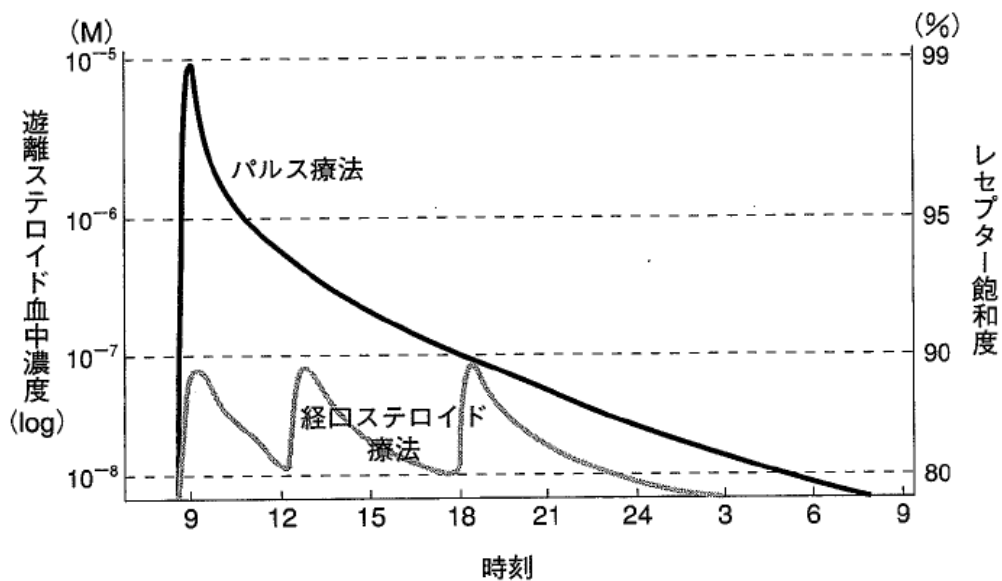


図 パルス療法と経口ステロイド療法（3 分割）におけるステロイド血中濃度とレセプター飽和度の関連

参考文献 11) の図 1 を抜粋した。

## （2）Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

MS の急性増悪期の治療に MP を投与した場合の有効性を評価した臨床試験成績を併合解析した総説を以下に要約した。

この併合解析では、MP 高用量投与に関する比較試験として、プラセボ対照試験（3 試験）又は MP 低用量投与群との比較試験（2 試験）及び他のグルココルチコイドとの比較試験（1 試験）を対象とした。

Miller DM, Weinstock-Guttman B, Bethoux F, et al. A meta-analysis of methylpredonisolone in recovery from multiple sclerosis exacerbations. *Mult Scler* 2000;6 :267-73.<sup>12)</sup>

MS の急性増悪期（再発後 8 週間以内）に高用量 MP の静脈内投与及び経口投与が行われ、治療後 4 週間まで EDSS が評価された無作為化比較試験 3 試験についてメタ・アナリシスを行った。

プラセボ群に対する高用量 MP 群の EDSS の変化（平均±標準誤差）は、治療開始 5～7 日後では $-0.76 \pm 0.14$  ( $p < 0.001$ )、15～28 日後では $-0.85 \pm 0.21$  ( $p < 0.001$ ) といずれも有意に改善しており、高用量 MP 療法（500 mg 以上の MP を最低 5 日間投与）は、MS 患者の再発時の神経症状の改善を促進する効果を有するという個々の試験の結果を支持するものである。

### （3）教科書等への標準的治療としての記載状況

MS の急性増悪期における標準的治療法としてパルス療法を推奨する記載は、内科や神経内科の標準的な教科書や、学会が提唱する治療ガイドラインなどにあげられている。本項では、国際的な教科書としてハリソン内科学<sup>13)</sup>、Merritt's Neurology<sup>14)</sup> 及び Adams and Victor's Principles of Neurology<sup>15)</sup> から、国内の教科書として内科学<sup>16)</sup>、神経内科ハンドブック<sup>17)</sup> 及び今日の治療指針<sup>18)</sup> から、該当する記載の抜粋を以下に示す。

- ・ハリソン内科学 第3版（2009）<sup>13)</sup>

#### 治療

##### 急性発作あるいは最初の脱髄のエピソード

患者が急激な症状の増悪をきたしたときには、まずその変化が新たな疾患活動によるものなのか、それとも気温の上昇、発熱、感染に伴う見かけの増悪（pseudorelapse）なのかをしっかりとみきわめることが重要である。後者の場合、グルココルチコイドを用いるのは適切ではない。グルココルチコイドは最初の発作や急性増悪時にのみ用いる。短期的な臨床効果としては、発作時の症状を軽減し、発作の持続期間を短縮することはわかっているが、長期的な経過にどのような影響を与えるかは明らかではない。したがって、軽度な発作に対しては治療を行わないこともしばしばある。理学療法や作業療法は、移動や手指の巧緻性維持に効果がある。

グルココルチコイド療法では通常、methylprednisolone 500～1000 mg/日を 3～5 日静注し、その後漸減なしに中止するか、prednisone 経口を 60～80mg/日で開始し 2 週間以上かけてゆっくりと減らしていく。通常は外来での治療も可能であり、静注が不可能又は不都合なときには、代わりにグルココルチコイドを経口投与してもよい。

パルス療法の副作用には、体液貯溜、カリウム喪失、体重増加、消化管潰瘍、痤瘡、感情面の不安定がある。したがって、低塩・高カリウム食が望ましく、カリウム喪失性利尿剤の併用は避けるべきである。炭酸リチウム（300 mg を経口で 1 日 2 回）の併用は、グルココルチコイド使用に伴う感情不安定と不眠の管理に有効である。消化性潰瘍の既往がある患者では、シメチジン（400 mg、1 日 2 回）やラニチジン（150 mg、1 日 2 回）が必要となるかもしれない。

- ・Merritt's Neurology 12<sup>th</sup> ed. (2010)<sup>14)</sup>

#### Chapter 149 Multiple Sclerosis

##### Treatment

### Treatment of Acute Exacerbations

High-dose IV corticosteroid hasten recovery from acute exacerbations, but do not seem to affect the degree of recovery. A typical regimen consists of a 3- to 5-day course of 1000 mg of IV methylprednisolone with or without an oral prednisone taper. Some patients with severe attacks seem to respond better to an additional 2 to 5 days of treatment. Because treatment does not seem to affect long-term outcome, not every MS exacerbation (e.g., mild sensory symptoms) requires treatment.

- Adams and Victor's Principles of Neurology 9<sup>th</sup> ed. (2009) <sup>15)</sup>

### Chapter 36 Multiple Sclerosis and Allied Demyelinating Diseases

#### Treatment of Multiple Sclerosis

##### Corticosteroids

Under the influence of corticosteroids, recovery from an acute attack, including an attack of optic neuritis, appears to be hastened. However, a substantial group of patients with acute exacerbations fails to respond; in others, benefit is not apparent for a month or longer after the course of treatment has been completed and therefore may reflect the natural course of disease. There is no evidence that steroids have a significant effect on the ultimate course of this disease or that they prevent recurrences. Accordingly, there is limited justification for steroid treatment over a period of many months or years except in those infrequent cases where withdrawal of the medication consistently leads to relapse (alternative diagnoses should be considered in this event). In a study of intravenous methylprednisolone administered at 1 g/d for 5 days per month over 5 years, there was a reduction in disability as well as in the degree of brain atrophy and total volume of hypodense lesions on T1-weighted MRI (Zivadinov et al).

As to the dosage of corticosteroids for an acute attack, it seems to us that initially a high dose is more effective, but this has been disputed by others, as noted below. A randomized trial comparing oral and intravenous methylprednisolone in acute relapses of MS has demonstrated no clear advantage of the intravenous regimen (Barnes et al), but most MS experts dispute this finding. The administration of adrenocorticotropic hormone (ACTH), which was popular during the 1970s, has been abandoned.

The intravenous administration of massive doses of methylprednisolone (a bolus of 500 to 1000 mg daily for 3 to 5 days) followed by high oral doses of prednisone (beginning with 60 to 80 mg daily and tapering to a lower dosage over a 12- to 20-day period) is generally effective in aborting or shortening an acute or subacute exacerbation of MS or of optic neuritis. Whether the tapering oral course is necessary is unclear. When it is impractical to administer parenteral methylprednisolone, one may substitute oral methylprednisolone (48 mg in a single daily dose for 1 week, followed by 24 mg daily for 1 week, and finally 12 mg daily for 1 week) or the equivalent amount of prednisone (Barnes et al). This has the added advantage of avoiding hospitalization; however, we have the

impression that severe attacks, especially of myelitis, respond more quickly to high-dose intravenous medication and in most locations it is now possible to administer intravenous steroids at infusion centers or even at the patient's home, thereby obviating the need for hospitalization.

・内科学 第2版 (2003) <sup>16)</sup>

8. 脱髄疾患

1. 多発性硬化症

【治療】

(1) 急性増悪期の治療：メチルプレドニゾロンのパルス療法（1 g/day 点滴静注を3日間）とそれに引き続くプレドニゾン（60 mg/day）の漸減経口投与が症状の軽減にしばしば有効である。これは急性期に生じる浮腫や炎症の軽減効果によると考えられており、早期に開始する。ステロイド薬の副作用防止薬を併用する。プレドニゾロンの漸減中に再燃を生ずることがあり、やむなく投与が長引くことがあるが、ステロイドには再発予防効果はない。

・神経内科ハンドブック 鑑別診断と治療 第4版 (2010) <sup>17)</sup>

8 脱髄性疾患

1 多発性硬化症 Multiple Sclerosis (MS)

a. 成人の MS

7) 治療

急性増悪期の治療、慢性期治療及び再発予防としての免疫抑制剤、抗体治療薬、そして慢性期の対症療法に分けられる。

(1) 急性増悪期の治療

①副腎皮質ステロイド治療の実際

i) パルス療法：メチルプレドニゾン 500～2000 mg を生食やソリタ-T3 号<sup>®</sup>などの維持輸液溶液 200 ml に溶かして1時間半で点滴静注する。3～5日間連続して投与する。自力歩行が可能な場合外来で治療可能である。すでに発症後3か月以上経過した後遺症として症状が残っていると考えられる場合でも、パルス療法で改善することも、ときに経験する。メチルプレドニゾロンの血中の半減期は2時間程度であるが生物学的な半減期は24時間を超える。そのため妊娠中は避ける。授乳中は施行終了後2日間断乳する。血液脳関門を通過し脳浮腫を低下させガドリニウム造影を減少させる。パルス療法後2か月は見かけ上の脳萎縮をきたす。脱落した神経症状の回復を優位に早めるが、後遺症を軽減するわけではない。月に1回の定期的な再発予防治療に関し2年間のデータでは大きな副作用もなく脳萎縮の進行や、新病巣が少なくなると報告されている。

・今日の治療指針 2012<sup>18)</sup>

## 多発性硬化症

### 治療指針

#### A 再発時の治療

可及的すみやかにステロイドパルスを行い、急性炎症病変による症状の回復を促進する。

(処方例)

#### ステロイドパルス療法

ソル・メドロール注 1回 1000 mg 1日 1回 5%ブドウ糖またはソリターT3号注 200-500 mL に溶解し、2-3時間かけて点滴静注 3-5日間

必要に応じてこれを 1-2クール行う。パルス後の経口薬によるステロイドの後療法は必ずしも必要ではない。

## (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

### 1) 海外ガイドライン

米国神経学会 (American Academy of Neurology) の診療ガイドライン Disease modifying therapies in multiple sclerosis<sup>19)</sup> において、MP のパルス療法に関して以下のように記載されている。

#### Summary

#### Glucocorticoids;

1. On the basis of several and generally consistent Class I and Class II studies, glucocorticoid treatment has been demonstrated to have a short-term benefit on the speed of functional recovery in patients with acute attacks of MS. It is appropriate, therefore, to consider for treatment with glucocorticoids any patient with an acute attack of MS (Type A recommendation).
2. There does not appear, however, to be any long-term functional benefit after the brief use of glucocorticoids in this clinical setting (Type B recommendation).
3. Currently, there is not compelling evidence to indicate that these clinical benefits are influenced by the route of glucocorticoid administration, the particular glucocorticoid prescribed, or the dosage of glucocorticoid, at least at the doses that have been studied to date (Type C recommendation).
4. On the basis of a single Class II study, it is considered possible that regular pulse glucocorticoids may be useful in the long-term management of patients with RRMS (Type C recommendation).

### 2) 国内ガイドライン

日本神経学会、日本神経免疫学会及び日本神経治療学会が策定した「多発性硬化症治療ガイドライン 2010」<sup>20)</sup> には、副腎皮質ステロイド薬 (CS) による治療に関して以下の記載がなされている。

Q1-1 副腎皮質ステロイド薬は急性増悪期の治療に有効か

推奨：副腎皮質ステロイド（corticosteroid：CS）は多発性硬化症（multiple sclerosis；MS）の急性増悪後の短期における機能回復を促進する。したがって、MSの急性増悪ではCSによる治療を考慮してよい

推奨のグレード：A

（中略）

過去20年間にわたって短期間の高用量のMP静注療法が、MSの急性増悪の治療に用いられてきたが、それは即効性が期待されたためである。

（中略）

また、Millerらのランダム化対照試験のメタアナリシスでも、MPを少なくとも500mg/日を5日間、経口あるいは静注投与すればMSの再発からの改善を促進することが示された（エビデンスレベル1）<sup>12)</sup>。米国神経学会治療技術評価小委員会でも、CSがMSの急性増悪に対して短期的な機能改善を促進し、再発時の妥当で確立した治療であると結論している<sup>5)</sup>。

Q1-2 副腎皮質ステロイド薬（CS）は急性増悪期の治療にどう使うか

推奨：CS（特にメチルプレドニゾロン、MP）の高用量静注療法、いわゆるステロイドパルス療法が広く用いられており、通常、MP500mg/日以上を3～5日間使用することが望ましい。

推奨のグレード：B

また、財団法人 難病医学研究財団/難病情報センターがまとめた多発性硬化症の治療方法に関する記載（[http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/068\\_i.htm](http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/068_i.htm)）を以下に抜粋した。

多発性硬化症の治療は急性増悪期の治療、再発防止及び進行防止の治療、急性期及び慢性期の対症療法、リハビリテーションからなる。多発性硬化症の初発時あるいは再発時の急性期にはできるだけ早くステロイド療法を行う。これにはメチルプレドニゾロンなどのステロイド大量点滴静注療法（パルス療法と呼ぶ）が推奨される。これは、同薬を500mgから1000mg、2～3時間かけて点滴静注するもので、毎日1回、3～5日間連続して行う。パルス療法後の経口ステロイド薬による後療法を行う場合は、投与が長期にわたらぬよう2週間程度で漸減中止することが望ましい。一回のパルス療法では症状の改善が乏しいときは、数日おいてパルス療法をさらに1～2クール追加したり、血液浄化療法を行うことを考慮する。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について



## (1) 要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

本邦において、要望内容に関連する開発は行われていない。

## (2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

要望内容に係る本邦での臨床試験成績は報告されていない。

### 使用実態調査<sup>21)</sup>

本要望にあたり、本剤の MS 患者における用法・用量の実態把握、MS 患者に本剤を投与した際の有効性・安全性情報の収集を目的とする使用実態調査が日本神経学会により行われた。

#### 1 方法

調査対象患者は、日本神経学会の定めた基準に合致した実施医療機関で MS と診断され、2010 年 1 月 1 日から 2010 年 12 月 31 日までの 1 年間に本剤のパルス療法が施行され、かつ、データ収集可能であった日本人患者とした。患者背景、投与理由、投与状況、併用薬の使用状況、臨床症状に基づく有効性、有害事象等を調査項目とした。

#### 2 使用実態調査の結果概略

##### 2.1 患者背景

登録患者 362 例全例が集計対象となった（総クール数 617 クール、総一連のパルス療法数 483 回。本剤を連続して投与した 1 回のパルス療法を 1 クール、一連の治療として実施した 1 クール以上のパルス療法を一連のパルス療法とする。）。集計対象集団のうち、本剤の使用理由が「急性期（初発）の治療」及び「急性増悪期（再発、再燃）の治療」であった患者 345 例（総クール数 593 回、一連のパルス療法の総数 461 回）を急性期評価対象集団とし、総クール数については急性増悪以外の目的で投与された場合を除く 589 クールを評価対象とした。急性期評価対象患者 345 例（女性 251 例、男性 94 例）の平均年齢（範囲）は 40.4 歳（16～79 歳）で、本剤によるパルス療法の治療歴があったのは 245 例（71.0%）であった。また、患者の内訳は、再発寛解型 MS 242 例、一次性進行型 MS 5 例、二次性進行型 MS 24 例、視神経脊髄炎 73 例、Baló 病 1 例であった。

##### 2.2 投与状況

急性期評価対象集団に実施された合計 589 クールのうち、500 mg 投与されたのは 25 クール（4.2%）、1000 mg 投与されたのは 563 クール（95.6%）であった。500 mg 又は 1000 mg 以外の投与量は 2000 mg が 1 クールで投与されたのみであった。1 クールあたりの投与日数は、1000 mg 投与されたクールでは 3 日間（90.2%）が最も多く、次いで 5 日間（5.5%）であった。500 mg 投与されたクールでは 6 日間が最も多く（60.0%）、次いで 3 日間（24.0%）、5 日間（12.0%）であった。

また、調査期間中に急性期評価対象患者 345 例に実施された一連のパルス療法数は、1 回が最も多く 275 例（79.7%）、次いで 2 回が 40 例（11.6%）であった。患者ごとに投与された総クール数は、1 クールが 192 例（55.7%）、2 クールが 97 例（28.1%）であった。急性期評価対象集団に実施された一連のパルス療法数合計 457 回のうち、一連のパルス療法あたりのクール数は 1 クールが 343 回（75.1%）、2 クールが 96 回（21.0%）、3 クールが 18 回（3.9%）

であった。

なお、急性期（初発）及び急性増悪期（再発、再燃）の治療に本剤のパルス療法を用いたときの、当該クールまでに対象となる臨床症状全てについて「消失」、「有効」、「不変」、「悪化」の4段階評価で「消失」又は「有効」と判断された割合は表1の通りであった。

表 1. 臨床症状の全般有効率、全パルス療法、累積

		全臨床症状			パルス療法の目的とした臨床症状		
		1000 mg N=431	500 mg N=17	合計 N=453*	1000 mg N=431	500 mg N=17	合計 N=453*
1 クール目	有効率 n (%)	99 (22.97)	2 (11.76)	103 (22.74)	269 (62.41)	7 (41.18)	278 (61.37)
	95%CI	19.00-26.94	0.00-27.08	18.88-26.60	57.84-66.99	17.78-64.57	56.88-65.85
2 クール目	有効率 n (%)	110 (25.52)	2 (11.76)	114 (25.17)	297 (68.91)	7 (41.18)	306 (67.55)
	95%CI	21.41-29.64	0.00-27.08	21.17-29.16	64.54-73.28	17.78-64.57	63.24-71.86
3 クール目	有効率 n (%)	114 (26.45)	3 (17.65)	119 (26.27)	301 (69.84)	8 (47.06)	311 (68.65)
	95%CI	22.29-30.61	0.00-35.77	22.22-30.32	65.50-74.17	23.33-70.79	64.38-72.93

Source: Table 06-05-01、06-05-02

略号：CI=信頼区間

\*：クール間で投与量を変更したもの、2000mgを投与したものを含む

また有害事象は急性期評価対象患者 345 例中 26 例（7.5%）32 件が報告され、いずれも因果関係は否定されなかった。主な有害事象は不眠症 11 例（3.2%）13 件、便秘 3 例（0.9%）3 件、腹部不快感、糖尿病、上腹部痛及び激越それぞれ 2 例（0.6%）2 件であった。有害事象のほとんど（23 例 27 件）は 1 クール目（パルス療法 457 回）に発現し、2 クール目（パルス療法 114 回）に不眠症 2 件（1.8%）、上腹部痛 1 件（0.9%）、口腔カンジダ症 1 件（0.9%）、肝機能異常 1 件（0.9%）が発現したのみで、3 クール目以降に発現した有害事象は認められなかった。

### 3 まとめ

限られた使用実態調査での結果ではあるものの、MS の急性期及び急性増悪・再燃時の治療に、メチルプレドニゾロンとして 500～1000 mg/日、3-5 日間点滴静注の範囲での本剤の一定の使用実態が確認された。

## 7. 公知申請の妥当性について

（1）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

要望内容のうち、MS に対する本剤の有効性については、5.（1）に示した海外での臨床試験等の結果が報告されている。Durelli ら<sup>8)</sup>は、急性増悪期 MS 患者を対象とするプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、MP 15 mg/kg を 3 日間投与後、10 mg/kg を 3 日間投与したときに EDSS の有意な改善が認められたことを報告している。また Milligan ら<sup>9)</sup>

は、MS の急性再発例及び慢性進行例を対象とするプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、MP 500mg を 5 日間投与したとき、急性再発例において、投与開始 1 週後及び 4 週後の EDSS のプラセボに対する有意な改善が認められたことを報告している。Beck ら<sup>10)</sup> は MS に起因すると考えられる急性視神経炎を対象とする無作為化比較試験において、MP 1000mg を 3 日間投与するパルス療法が、視野機能回復等に対して、プラセボ又はプレドニゾン経口投与よりも優れていたことを報告しており、日本人に多いとされる視神経脊髄炎に対しても本剤の一定のエビデンスが得られている。

また、要望された本剤の効能は、米国、英国及び仏国において既に承認され、米国での承認用量は 160 mg/日とされているものの、その後に承認された英国及び仏国の承認用量は 500～1000 mg/日、3～5 日間投与の範囲であり、CDS (Core Data Sheet) でも 1000 mg/日、3 日又は 5 日投与と記載されている。

国内外の複数の教科書においては、MS の急性増悪期に対する標準的な治療法の一つとして、MP の 500～1000 mg/日、3～5 日間の投与がおおむね共通して記載されており、米国神経学会の診療ガイドライン<sup>19)</sup>では用法・用量は記載されていないものの、標準的な治療法として記載されている。

これらのことから、要望内容に係る外国人におけるエビデンスは、これまでに蓄積された使用経験等も含めて総合的に判断して、確立しているものと考えられる。

本邦においては、臨床試験によるエビデンスはないものの、国内の教科書に標準的な治療法の一つとして記載されており、日本神経学会、日本神経免疫学会及び日本神経治療学会が策定した「多発性硬化症治療ガイドライン 2010」<sup>20)</sup>において、MP が MS の急性増悪後の短期における機能回復を促進するとされ、推奨グレード A で本剤の使用が推奨されている。

また、限られた結果ではあるが、使用実態調査の結果から、本邦においても MS の急性増悪の治療に主に 500～1000 mg/日の用量範囲で使用されていることが確認された。

さらに、過去 20 年間にわたって短期間の MP 高用量パルス療法が MS の急性増悪の治療に用いられてきた事実<sup>20)</sup>、過去に 4 回行われてきた MS 全国臨床疫学調査により使用経験が蓄積され<sup>20), 22)</sup>同調査結果が上記国内ガイドラインへ反映されていること<sup>20)</sup>、本剤の薬物動態及び有効性について、民族差・人種差を示す報告は見当たらないこと等を踏まえて総合的に判断すると、本剤は、日本人での MS の急性期及び急性増悪に対して一定の有効性が期待できる薬剤であると考えられる。

## (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

要望内容に係る外国人における安全性のエビデンスに関して、4.で示した企業側で実施した海外臨床試験においては、MP 投与群 20 例中で、重篤な有害事象として肝がんによる死亡 1 例、膝の手術による入院 1 例が認められたが、いずれも試験担当医師により因果関係が否定されている。5. (1) で示した海外での臨床試験等の報告のうち、Durelli ら<sup>8)</sup> は、MP 投与群では、静脈内投与中は直後に味覚異常が 23 例中 5 例にみられ、気分高揚と不眠が 12 例、

軽微な体重増加と浮腫が 10 例に認められたが、いずれも軽度であったことを報告している。Milligan ら<sup>9)</sup> は、MP 投与群で重篤な有害事象は認められず、静注時に軽微な顔面紅潮、一過性の足関節の腫脹、味覚異常が認められたが、いずれも軽度であったと報告している。Beck ら<sup>10)</sup> による報告では、MP 群 151 例において、重篤な有害事象として一過性の急性うつ病 1 例、急性膵炎 1 例が認められたが、いずれも回復している。プレドニゾン群と MP 群では、プラセボ群と比較して、睡眠障害、軽度の気分変化、胃不快感、顔面紅潮がより多く報告され、体重増加率の平均が有意に高かった（各群に対して  $P < 0.001$ ）。これらの状況から、著者らは MP パルス療法は、一般に忍容性が高いと結論している。

これらの臨床試験の報告は、実施時期が古いこと等からエビデンスとしての有用性には限界があると考えられるが、海外で MS のステロイドパルス療法実施時に認められた副作用については、Fox RJ ら<sup>23)</sup>が表 2 のように報告しており、多くは本剤の既に知られている副作用と同様であり、MS 患者に本剤を使用した場合にも、他の疾患と安全性プロファイルに大きな差異はないと考えられること、要望された本剤の効能は、欧米では 1960-70 年代に承認され、米国神経学会の診療ガイドライン、海外の教科書に標準的な治療法の一つとして記載されていることを踏まえると、副作用の発現に留意しながら本剤を適切な用法・用量で使用する場合には、要望内容に係る外国人における安全性のエビデンスは確立していると考えられた。

表 2 高用量 MP 療法時に認められる副作用

治療中に発現するもの	不眠、多幸症、不安、精神病、異常味覚（金属味）、食欲増進及び体重増加、発汗と顔面紅潮、頭痛、筋肉痛、短期記憶の障害、胃部不快感あるいは胃痛
副作用のリスクファクターのある患者で早期に起こるもの	消化性潰瘍、糖尿病、高血圧、座瘡、抑うつ状態
長期あるいは反復投与で起こるもの	骨粗しょう症、骨壊死、白内障、脂肪肝、クッシング様徴候、易感染性、創傷治癒遅延

参考文献<sup>20)</sup> p.39 より抜粋した。

本邦においては、日本神経学会が実施した使用実態調査において、有害事象は急性期評価対象患者 345 名中 26 名（7.5%）から 32 件報告され、これらは全て副作用（因果関係が否定できない有害事象）として報告されている。最も多く報告された有害事象は不眠症 11 名（3.2%）13 件、便秘 3 名（0.9%）3 件、腹部不快感、糖尿病、上腹部痛及び激越それぞれ 2 名（0.6%）2 件であった。各一連のパルス療法内のクールごとの有害事象の発現状況は、ほとんど（23 例 27 件）が 1クール目（パルス療法 457 回）に発現し、2クール目（パルス療法 114 回）に不眠症 2 件（1.8%）、上腹部痛 1 件（0.9%）、口腔カンジダ症 1 件（0.9%）、肝機能異常 1 件（0.9%）が発現したのみで、3クール目以降に発現した有害事象はなかった。

上記の MS 患者に対する使用実態調査はレトロスペクティブな調査であり、安全性の評価には限界があるが、本剤を MS のパルス療法に使用したときに報告された有害事象・副作用に特に注意すべき事象は認められていないと考えられた。また、本剤の既承認の適応における安全性について、民族差・人種差を示唆する報告は見あたらないこと、海外における本剤

の安全性において MS において特有の副作用が生じるおそれがないことから、本剤を MS の急性増悪に対して使用した時に特に注意すべき事象は認められないと考えられた。

以上を踏まえて、本邦において本剤を MS の急性増悪に対して投与した時の安全性は許容可能と考えられた。

### (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

- (1) 本剤は米英仏国で約 35～50 年前に承認されており、最初に承認された米国の承認用量は 160 mg/日と低用量であるが、その後に承認された英国及び仏国の承認用量は 500～1000 mg/日であり、CDS でも 1000 mg/日とされている。
- (2) 海外で実施された 3 つの無作為化比較試験で、MS の急性増悪に対して 500～1000 mg/日の用量範囲で有効性・安全性が報告されている。
- (3) 国内のガイドライン及び教科書、海外の教科書において、MS の急性増悪に対する用量範囲は 500～1000 mg/日がおおむね共通して記載されている。
- (4) 国内で過去 20 年間、MS の急性増悪に対して MP のパルス療法が行われている。
- (5) 使用実態調査の結果、500～1000 mg/日の範囲で使用していることが明らかとなった。
- (6) 本剤の作用について、民族差・人種差を示す報告は見当たらないこと。
- (7) 本剤において既に知られている副作用を除き、日本人において本剤を MS の急性増悪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。

以上から、検討会議は、MS の急性増悪に対して本剤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する。

## 8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### (1) 効能・効果について

7. (1) 及び (2) において検討したとおり、MS の急性増悪に関して、本剤のパルス療法の有効性・安全性は示されていると考えられるため、他剤における記載も参考に「多発性硬化症の急性増悪」を追加効能・効果とすることが妥当であると考えられる。

<効能・効果> (追加) (案)

[ソル・メドロール静注用 40 mg、125 mg、500 mg、1000 mg]

○多発性硬化症の急性増悪

### (2) 用法・用量について

5. (1)に記載したとおり、海外で実施された3つの無作為化比較試験では、本剤500～1000 mg/日でのMSの急性増悪に対する有効性が示されている。また、約50年前に承認された米国での承認用量は160 mg/日と低用量であるが、その後に承認された英国及び仏国の承認用量は500～1000 mg/日の範囲であり、CDSでも1000 mg/日と記載されている。また、5. (3)、(4)に記載したとおり、国内のガイドライン及び教科書、海外の教科書において、MSの急性増悪に対する用量範囲は500～1000 mg/日がおおむね共通して記載されている。

さらに、使用実態調査の結果、6 (2)に記載したとおり、本剤のパルス療法では1000 mg投与された患者が95.6%、500 mg投与された患者は4.2%であった。

以上を踏まえ、「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。」を追加用法・用量とすることが妥当であると考える。

<用法・用量> (追加) (案)

[ソル・メドロール静注用 40 mg、125 mg、500mg、1000mg]

○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。

なお、投与回数については海外の用法・用量においても記載はなく、国内外ガイドライン及び教科書等において3～5日を1クールとすることが推奨されていること、国内使用実態調査からも同様の投与期間での投与が確認されていることも踏まえ、用法・用量に関連する使用上の注意において、診療ガイドライン等の最新の情報を参考とするよう情報提供することが適切と考える。

<用法・用量に関連する使用上の注意> (追加) (案)

○多発性硬化症の急性増悪

本剤を投与する際は、本剤の投与回数等について、国内外のガイドライン (注) 等の最新の情報を参考に行うこと。

(注) 主要文献：「多発性硬化症治療ガイドライン2010」(「多発性硬化症治療ガイドライン」作成委員会編集)

## 9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

なし

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

## 10. 備考

なし

## 11. 参考文献一覧

- 1) 実地医家のためのステロイドの上手な使い方. 第1版. 川合眞一編, 永井書店; 2004: 172-81.
- 2) 特定疾患治療研究事業について昭和48年4月17日衛発第242号最終一部改正平成21年10月30日健発1030号第3号 ([http://www.nanbyou.or.jp/pdf/kousei21\\_1.pdf](http://www.nanbyou.or.jp/pdf/kousei21_1.pdf))
- 3) 米国添付文書(2012年5月改訂版)
- 4) 英国添付文書(2008年4月3日改訂版)
- 5) 仏国添付文書(SOLUMEDROL 500 mg, poudre pour solution injectable, PFIZER HOLDING FRANCE) 英訳(2011年10月17日改訂版)
- 6) 仏国添付文書(SOLUMEDROL 1 g, poudre et solvant pour solution injectable, PFIZER HOLDING FRANCE) 英訳(2011年10月17日改訂版)
- 7) High dose pulsed methylprednisolone in the treatment of Multiple Sclerosis-M/8220/0057
- 8) Durelli L, Cocito D, Riccio A, et al. High-dose intravenous methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis: Clinical-immunologic correlations. *Neurology* 1986 ;36 :238-43.
- 9) Milligan NM, Newcombe R, Compston DA, et al. A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: 1. Clinical effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987 ;50 :511-6.
- 10) Beck RW, Cleary PA, Anderson MM, et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. *N Engl J Med* 1992 ;326 :581-8.
- 11) 実地医家のためのステロイドの上手な使い方. 第1版. 川合眞一編, 永井書店; 2004: 239-50.
- 12) Miller DM, Weinstock-Guttman B, Bethoux F, et al. A meta-analysis of methylprednisolone in

- recovery from multiple sclerosis exacerbations. *Mult Scler* 2000 ;6 :267-73.
- 13) SL Hauser, DS Goodin. Part 16 神経疾患 375 多発性硬化症とその他の脱髄疾患. In: Anthony S.Fauci、他編. ハリソン内科学. 第3版. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル;2009: 2709-20.
  - 14) Riley CS, Tullman MJ. Chapter 149 Multiple Sclerosis, In Lewis PR. editor. *Merritt's Neurology*. 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010: 913-4.
  - 15) Chapter 36 Multiple sclerosis and allied demyelinating diseases, In Allan HR, Martin AS. Editors. *Adams and Victor's Principles of Neurology*. 9th ed. USA: The McGraw-Hill Companies; 2009: 892-3.
  - 16) 犬塚貴. 8. 脱髄疾患, 1. 多発性硬化症, 内科学. 第2版. 編集主幹黒川清、松澤祐次、文光堂; 2003: 1761-4.
  - 17) 横山和正. 8. 脱髄性疾患. 水野美邦編. *神経内科ハンドブック*. 第4版. 東京: 医学書院; 2010: 810-29.
  - 18) 田中正美. 多発性硬化症. In: 山口徹、北原光夫、福井次矢、他編. *今日の治療指針* 2012年版. Volume 54. 東京: 医学書院; 2012: 778.
  - 19) Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr, et al.; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002;58:169-78.
  - 20) 「多発性硬化症治療ガイドライン」作成委員会. 多発性硬化症治療ガイドライン 2010 (<http://www.neuroimmunology.jp/MSgaido2009.pdf>)
  - 21) 多発性硬化症に対するメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムの使用実態調査報告書
  - 22) 吉村 怜, 吉良潤一. 多発性硬化症の疫学 -全国臨床疫学調査からみえてきたもの. *医学のあゆみ* 2011 ;237 (4) :284-290.
  - 23) Fox RJ, Kinkel RP. High-dose methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. In : Cohen JA, Rudick RA, editors, *Multiple Sclerosis Therapeutics*, 3<sup>rd</sup> ed. London : Informa Healthcare ; 2007 :515-33.