

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
川崎病の急性期（静注用免疫グロブリンに不応または不応予測例）

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 500 mg、同 1000 mg	
	会社名：ファイザー株式会社	
要望者名	日本小児循環器学会、日本川崎病学会	
要望内容	効能・効果	川崎病の急性期（静注用免疫グロブリンに不応または不応予測例）
	用法・用量	通常、メチルプレドニゾロンとして 30 mg/kg を 1 日 1 回、1～3 日間点滴静注する。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	
備考	小児に関する要望	

2. 要望内容における医療上の必要性について

<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p>川崎病は小児の急性熱性疾患であり、特徴的な合併症である冠動脈瘤（以下、「CAA」）が形成されると血管狭窄や血栓形成により狭心症や心筋梗塞を起こす危険性が高く、心筋梗塞が発現した場合には致命的な経過を辿ることもあることから、「ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p>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」）について、欧米等 6 개국で川崎病の急性期の効能・効果に関する承認はないが、川崎病の静注用免疫グロブリン（以下、「IVIG」）不応例に対する投与は米国及び英国のガイドラインで、同 IVIG 不応予測例に対する投与は英国のガイドラインで、それぞれ推奨されており、国内のガイドラインでも IVIG 不応例及び不応予測例に対する投与が推奨されていることから、「ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると判断した。</p>
--

3. 欧米等6カ国の承認状況等について

(1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または米国における開発の有無）	
備考	本薬は米国で承認されているが、要望内容に関する承認はない(2023年1月現在)。
2) 英国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または英国における開発の有無）	
備考	本薬は英国で承認されているが、要望内容に関する承認はない(2023年1月現在)。
3) 独国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または独国における開発の有無）	
備考	本薬は独国で承認されているが、要望内容に関する承認はない(2023年1月現在)。
4) 仏国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または仏国における開発の有無）	
備考	本薬は仏国で承認されているが、要望内容に関する承認はない(2023年1月現在)。

5) 加国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または加国における開発の有無）	
備考	本薬は加国で承認されているが、要望内容に関する承認はない（2023年1月現在）。
6) 豪州	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または豪州における開発の有無）	
備考	本薬は豪州で承認されているが、要望内容に関する承認はない（2023年1月現在）。

(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease a scientific statement for health professionals from the american heart association. (Circulation 2017; 135: e1-73) ¹⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	IVIG 不応例に対して推奨される追加療法： 高用量のステロイドパルス療法（通常、メチルプレドニゾロン 20～30 mg/kg を3日間静脈内投与する。その後、経口プレドニゾロンに変更し漸減投与する場合もある）は、IVIG の追加投与の代替治療、又は IVIG の追加投与後の発熱の頻発・再発に対する再治療として考慮しうる。（推奨 Class IIb, エビデンス Level B）
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	20～30 mg/kg を3日間静脈内投与
ガイドラインの根拠論文	1. Pediatrics 2000; 105: E78 ²⁾ 2. J Pediatr 1996; 128: 146-9 ³⁾ 3. J Rheumatol 2006; 33: 803-9 ⁴⁾ 4. Paediatr Child Health 2011; 16: 479-84 ⁵⁾ 5. Arch Dis Child 2008; 93: 142-6 ⁶⁾

	6. J Cardiol 2009; 53: 15-9 ⁷⁾ 7. Pediatr Cardiol 2013; 34: 959-63 ⁸⁾
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	Management of Kawasaki disease. (Arch Dis Child 2014; 99: 74-83) ⁹⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	診断が確定した川崎病患者のうち高リスクの患者 ^{注1)} 注1) 高リスク患者の特徴 ① IVIG 不応 ② 重症: 乳児 (12 カ月未満)、重度の炎症マーカー [IVIG 投与後の C 反応性タンパク質 (以下、「CRP」) の持続的上昇、肝機能障害、低アルブミン血症及び貧血を含む] を示す患者 ③ 血球貪食性リンパ組織球症又はショックを示す患者 ④ 炎症の持続を伴う進行性の CAA 及び/又は末梢動脈瘤を有する患者 ⑤ 小林スコア ≥5 点 なお、①は IVIG 2 g/kg の投与後に発熱、炎症、臨床症状が 48 時間以上持続した例、⑤は診断病日、年齢、血液検査結果を用いたスコアリングにより IVIG 不応が予測される例。小林スコアに代表される IVIG 不応予測スコアは、非日本人患者では感度が低いため、高リスクの確定診断に用いることを推奨しないが、医師はこれらのスコアに記載されているパラメータを考慮してもよい。
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	0.8 mg/kg を 1 日 2 回、5~7 日間若しくは CRP が正常化するまで静脈内投与する。または専門家の助言に基づいて (or seek expert advice to consider) 10~30 mg/kg を 1 日 1 回、3 日間静脈内投与することを考慮する。
ガイドラインの根拠論文	1. N Engl J Med 2007; 356: 663-75. ¹⁰⁾ 2. Heart 2013; 99: 76-82. ¹¹⁾ 3. Arch Dis Child 2008; 93: 142-6. ⁶⁾
備考	
3) 独国	
ガイドライン名	標準的使用なし
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	

ガイドラインの根拠論文	
備考	
4) 仏国	
ガイドライン名	標準的使用なし
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
5) 加国	
ガイドライン名	標準的使用なし
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
6) 豪州	
ガイドライン名	標準的使用なし
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
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

要望内容について企業側で実施した海外臨床試験はない。

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

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

<海外における臨床試験等>

1) Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids. (J Pediatr 1996; 128: 146-9) ³⁾

IVIG に不応^{注2)} で、さらに IVIG を追加投与しても不応^{注3)} であり、冠動脈拡張の進行が認められた川崎病患者 4 例に、静注用メチルプレドニゾロン（以下、「IVMP」）30 mg/kg を 1~3 回投与した結果、全例で解熱が認められた。なお、IVMP は 1 回あたり 2~3 時間かけて投与することとされた。

IVMP 投与後に冠動脈拡張の進行及び直径 8 mm 以上の CAA が認められた症例はなかった。

IVMP に起因する有害事象は認められなかった。

注 2) IVIG 2 g/kg の投与後 48~72 時間時点で 38℃ を超える発熱が持続している又は再燃した場合

注 3) IVIG 1g/kg の追加投与後 48 時間 38℃ を超える発熱が持続した場合

2) Corticosteroid treatment of refractory Kawasaki disease. (J Rheumatol 2006; 33: 803-9) ⁴⁾

IVIG に不応^{注4)} の川崎病患者 26 例に対する IVMP の有効性が後方視的に検討された。IVMP の用法・用量別の内訳は、30 mg/kg を 3 回が 11 例、30 mg/kg を 1 回が 8 例、30 mg/kg を 2 回、30 mg/kg を 6 回、25 mg/kg を 3 回、20 mg/kg を 3 回、10 mg/kg 及び 30 mg/kg をそれぞれ各 3 回（計 6 回）、2 mg/kg を 6 回、用量不明を 3 回が各 1 例であった。

有効性について、IVMP 投与後 48 時間以内に 85% (22/26 例) で急速かつ持続的な解熱が認められた。IVMP 投与開始前に 42% (10/24 例) に冠動脈病変 (CAA は 4 例) が認められ、IVMP 投与後にはこのうち 6 例 (CAA は 2 例) で回復が認められた。IVMP 投与後に新たに冠動脈病変が認められた患者は 7 例 (CAA は 4 例) であり、このうち最終評価時 (診断後 1 年以上) にも冠動脈病変が認められた患者は 4 例 (CAA は 3 例) であった。

安全性について、有害事象として蕁麻疹様皮疹 1 例が認められたが、重篤な有害事象は認められなかった。

注 4) 少なくとも 1 回の IVIG 2g/kg の投与後 48 時間以内に解熱しない、又は解熱したにもかかわらず IVIG 投与後 48 時間以内に再度発熱した場合

<国内における臨床試験等>

1) Corticosteroid pulse combination therapy for refractory Kawasaki disease: a randomized trial. (Pediatrics 2012; 129: 1-7) ¹²⁾

川崎病患者に対する IVMP と IVIG の併用療法の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化比較試験が実施された。組み入れられた 122 例のうち IVIG 不応が予測される (Egami スコア^{注5)} が 3 点以上) 48 例が、IVMP 30 mg/kg と IVIG 2 g/kg の併用投与群 (以下、「IVMP+IVIG 群」) 又は IVIG 2 g/kg の単独投与群 (以下、「IVIG 群」) に無作為に割り付けられた。なお、IVMP は 2 時間かけて単回投与することとされた。

有効性について、主要評価項目である投与 36 時間後までに 37.5°C 未満に解熱した被験者の割合は、IVMP+IVIG 群で 86.4% (19/22 例)、IVIG 群で 23.1% (6/26 例) であり、群間に有意差があった。投与 1 カ月後に冠動脈病変の指標である z スコアが 2.5 以上であった被験者の割合は、IVMP+IVIG 群で 9.1% (2/22 例)、IVIG 群で 38.5% (10/26 例) であった。

安全性について、有害事象は、IVMP+IVIG 群で 27.3% (低体温 6 例、徐脈 2 例を含む)、IVIG 群で 8.5% に認められたが、いずれも投与後 36 時間以内に消失した。重篤な有害事象は認められなかった。

注 5) Egami スコア (下表)

リスク因子	点数
診断時の月齢 6 カ月未満	1 点
治療開始 (診断) 病日 第 4 病日未満	1 点
血小板数 $30 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満	1 点
CRP 8 mg/dL 以上	1 点
ALT 80 IU/L 超	2 点

2) Re-treatment for immune globulin-resistant Kawasaki disease: a comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. (Pediatr Int 2001; 43: 211-7) ¹³⁾

川崎病患者における IVMP 及び IVIG の有効性及び安全性を比較する目的で、無作為化比較試験が実施された。組み入れられた 262 例のうち IVIG に不応^{注6)} であった 17 例が、IVMP 1 日 1 回 20 mg/kg を 3 日間投与する群 (以下、「IVMP 群」) 又は IVIG 1 g/kg を追加投与する群 (以下、「IVIG 追加群」) に無作為に割り付けられた。

有効性について、IVMP の投与又は IVIG の追加投与後の 38.5°C を超える有熱期間 (平均値 \pm SD) は、IVMP 群で 1.4 ± 0.7 日、IVIG 追加群で 4.8 ± 3.4 日であった。また、IVMP 群の 77.8% (7/9 例: 巨大瘤 2 例、小瘤 2 例、拡大病変 3 例)、IVIG 追加群の 62.5% (5/8 例: 巨大瘤 2 例、小瘤 3 例) に冠動脈病変が認められた。なお、IVMP 群の 2 例、IVIG 追加群の 2 例では、IVMP 又は IVIG 追加投与前から冠動脈病変が認められていた。

安全性に係る記載なし。

注6) IVIG投与後48時間以内に37.5°C未満かつCRPの50%の低下が認められた場合を「IVIG反応」、IVIGの初回投与(2g/kg)48時間後において「IVIG反応」が認められず、IVIG追加投与(1g/kg)後48時間後においても「IVIG反応」が認められなかった場合にIVIG不応とした。

3) The clinical utility and safety of a new strategy for the treatment of refractory Kawasaki disease. (J Pediatr 2017; 191: 140-4)¹⁴⁾

IVIG不応が予測される^{注7)}川崎病患者71例にIVIG 2g/kgとIVMP 30mg/kgを併用投与した結果、81.6%(58/71例)に解熱効果^{注8)}が認められた。なお、IVMPは2時間かけて単回投与された。

投与開始前の時点で25.3%(18/71例)に冠動脈拡張(zスコア2.5以上5未満)が認められ、このうち94.4%(17/18例)で投与後に冠動脈拡張の改善(zスコア2.5未満)が認められた。発症1カ月後に13/71例、発症1年後に6/66例に冠動脈拡張(zスコア2.5以上5未満)が認められたが、いずれの症例においてもCAA(zスコア5以上又は大きさが4mm以上)は認められなかった。

安全性について、一過性の低体温(35.2~35.9°C)が16/71例に、一過性の収縮期高血圧(124~139mmHg)が5/71例に、徐脈(52~59bpm)が2/71例に認められた。

注7) Egamiスコア(注5)が3点以上

注8) 投与後36時間時点で体温が37.5°C未満となること

4) Steroid pulse therapy for Kawasaki disease unresponsive to additional immunoglobulin therapy. (Paediatr Child Health 2011; 16: 479-84)⁵⁾

IVIGに不応^{注9)}の川崎病患者21例^{注10)}を対象に、IVMP 30mg/kg/日を3日間投与後、プレドニゾロン1~2mg/kg/日を1週間経口投与し、さらに1週間かけてプレドニゾロンを漸減投与した。

有効性について、全例がIVMP投与後速やかに37.5°C未満となり、66.7%(14/21例)でプレドニゾロンの2週間の投与期間中、37.5°C未満が維持された。プレドニゾロンの漸減期間に軽度の発熱再燃が認められた7例では、プレドニゾロンの用量調節及び投与期間の延長がなされた。発症後4週時点で、冠動脈病変は9.5%(2/21例)に認められたが、発症後1年時点では冠動脈病変は認められなかった。

安全性について、洞性徐脈及び高血圧が各81.0%(17/21例)、高血糖が33.3%(7/21例)、低ナトリウム血症が19.0%(4/21例)、低体温が14.3%(3/21例)に認められ、いずれもIVMP投与後のプレドニゾロン投与期間中に消失した。

注9) IVIG 2g/kgの初回投与(発症後9日以内)後48時間時点で37.5°C以上の発熱が持続している又は再燃し、IVIG 2g/kgの追加投与後24時間以内に37.5°C未満にならなかった場合

注10) うち2例は同一患者

5) Effects of steroid pulse therapy on immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. (Arch Dis Child 2008; 93: 142-6) ⁶⁾

IVIG に不応^{注11)} の川崎病患者 63 例を対象に、IVMP の有効性が後方視的に検討された。44 例に IVMP (30 mg/kg/日を 3 日間) 及びプレドニゾロン (1 mg/kg/日、漸減) が投与され (以下、「IVMP 投与例」、19 例に IVIG (1~2 g/kg) が追加投与された (以下、「IVIG 追加投与例」)。なお、IVMP は 2 時間かけて投与された。

有効性について、IVMP 投与例では 77% (34/44 例)、IVIG 追加投与例では 63% (12/19 例) に反応^{注12)} が認められ、それらの反応例で CAA は認められなかった。IVMP 不応例^{注12)} の 50% (5/10 例)、追加 IVIG 不応例^{注12)} の 29% (2/7 例) で CAA が認められ、IVMP 不応例の 3 例では巨大瘤 (8 mm 以上) が認められた。

安全性について、IVMP を投与された 48 例 (IVMP 投与例に加え、追加 IVIG 不応例 7 例のうち、その後 IVMP 投与を受けた 4 例を含む) のうち、高血圧 (SBP \geq 130 mmHg) が 10% (5/48 例)、低体温 (\leq 35 $^{\circ}$ C) 及び洞性徐脈 (<60/分) が各 6% (3/48 例) で認められた。

注 11) IVIG 2g/kg の初回投与後 36 時間時点で発熱が持続している又は再燃した場合

注 12) IVMP 投与例では、IVMP 投与中に発熱が持続する、又は IVMP の投与後に川崎病に関連する発熱、症状及び炎症反応が再燃し、追加の治療が必要な場合を IVMP 不応とした。IVIG 追加投与例では、IVIG の追加投与後 36 時間時点で発熱が持続している又は再燃した場合を追加 IVIG 不応とした。

6) The strategy of immune globulin resistant Kawasaki disease: A comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. (J Cardiol 2009; 53: 15-9) ⁷⁾

川崎病患者 164 例に IVIG が単回投与され、IVIG 不応^{注13)} であった 27 例のうち、13 例に IVMP (30 mg/kg/日、3 日間) が投与され (以下、「IVMP 投与例」、14 例に IVIG (2 g/kg) が追加投与された (以下、「IVIG 追加投与例」)。

有効性について、CAA は、IVMP 投与例では認められず、IVIG 追加投与例では 21.4% (3/14 例) で認められた。IVMP 又は IVIG 追加投与後の有熱期間^{注14)} (中央値 \pm SD) は IVMP 投与例で 1 \pm 1.3 日、IVIG 追加投与例で 3 \pm 2.4 日であった。総有熱期間 (中央値 \pm SD) は IVMP 投与例で 8 \pm 2.1 日、IVIG 追加投与例で 11 \pm 2.0 日であった。

安全性について、IVMP 投与例の 2 例で徐脈が認められたが、自然に回復した。

注 13) IVIG 2 g/kg の初回投与後 36~48 時間以内に 37.5 $^{\circ}$ C 未満に解熱し、かつ CRP が 50% 以上低下した場合を IVIG 反応とした。

注 14) 37.5 $^{\circ}$ C 超であった期間

7) Steroid pulse therapy for children with intravenous immunoglobulin therapy-resistant Kawasaki disease: A prospective study. (Pediatr Cardiol 2013; 34: 959-63) ⁸⁾

川崎病患者 237 例に IVIG が投与され、IVIG 不応^{注15)}であった 41 例のうち、14 例に IVMP (30 mg/kg/日、3 日間) 及び経口プレドニゾロン (1 mg/日、漸減) が投与され (以下、「IVMP 投与例」)、27 例に IVIG が追加投与された (以下、「IVIG 追加投与例」)。なお、IVMP は 2 時間かけて投与された。

有効性について、IVMP 投与例では 14 例全例で投与後 1 日以内に解熱が認められたが、そのうち 7 例は発熱が再燃したため、追加の IVIG (1~2 g/kg) が投与され、全例で投与後 1 日以内に解熱が認められた。IVIG 追加投与例では 27 例のうち 21 例で投与後 1~3 日以内に解熱が認められた。IVIG 追加投与例のうち、解熱が認められなかった 6 例には IVMP が投与され、全例で投与後 1 日以内に解熱が認められた。診断 30 日後の冠動脈病変は、IVMP 投与例で 5 例 (IVMP 投与後に解熱した 1 例、IVMP 投与で解熱後発熱再燃した 4 例)、IVIG 追加投与例で 7 例 (IVIG 追加投与後に解熱した 5 例、IVIG 追加投与で解熱せず IVMP 投与後に解熱した 2 例) に認められた。

安全性について、IVMP 投与例の 1 例で消化管出血が認められたが、加療により回復した。

注 15) IVIG 2g/kg の初回投与後 36 時間以内に 38℃未満に解熱しなかった、又は 37.5~38℃で CRP が IVIG 投与前値の 50%低下しなかった場合

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

代表的な公表文献の概略について、以下に示す。

1) Intravenous immunoglobulin plus corticosteroid to prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis. (Heart 2013; 99: 76-82) ¹¹⁾

川崎病における IVIG 及びステロイドの併用投与時と IVIG 単独投与時の冠動脈病変の発生率を比較したメタ・アナリシスであり、以下のように記載されている。

- ・ 解析対象とされた 9 試験において、IVIG 及びステロイドの併用投与時に IVIG 単独投与時と比べて冠動脈病変の発生リスクが低下した (7.6% vs 18.9%; OR: 0.3; 95% CI 0.20~0.46)。
- ・ 9 試験のうち IVIG 不応のリスクが高い患者を対象とした 3 試験では、冠動脈病変の発生率は、IVIG 及びステロイド (IVMP 30 mg/kg 単回又はプレドニゾロン 2 mg/kg/日を 5 日間) の併用投与時で 10.2%、IVIG 単独投与時で 29.6%であった。
- ・ 9 試験のうちステロイドとして IVMP (30 mg/kg 単回) を投与した 4 試験では、冠動脈病変の発生率は、IVIG 及び IVMP の併用投与時で 15.8%、IVIG 単独投与時で 24.9%であった。

2) Comparison of second-line therapy in IVIg-refractory Kawasaki disease: a systematic review. (Pediatr Rheumatol Online J 2019; 17: 77) ¹⁵⁾

IVIG に不応^{注16)}の川崎病患者において、IVIG (2 g/kg) の追加投与、IVMP (30 mg/kg/日、

3日間)、又はインフリキシマブ（5～7 mg/kg、単回投与）の有効性及び安全性を検討したメタ・アナリシスであり、IVIG追加投与及びIVMP投与後の結果について以下のように記載されている。

- ・ 投与後36時間以内の解熱の達成割合（%）（例数）[95%CI]（以下、同様）は、IVIG追加投与例で73%（191/263例）[67,78]、IVMP投与例で72%（59/82例）[61,81]であった。
- ・ 投与後4～8週時点での非巨大瘤の残存割合は、IVIG追加投与例で6%（10/166例）[3,11]、IVMP投与例で7%（5/71例）[2,16]であった。また、巨大瘤の発生割合は、IVIG追加投与例で1%（1/166例）[0,3]、IVMP投与例で6%（4/71例）[2,14]であった。

注16) IVIG 2 g/kgの投与後36時間の時点で38℃超の発熱が持続している場合

（3）教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Methylprednisolone pulse therapy for nonresponders to immunoglobulin therapy. (Springer Japan 2017; 175-9) ¹⁶⁾

以下のように記載されている。

- ・ 現在のエビデンスは、IVIG不応が予測される川崎病患者に対する初回治療、及び初回若しくは追加のIVIGに対して不応の川崎病患者のレスキュー治療として、IVMPを投与すべきであることを示している。
- ・ IVMPの用法・用量は、30 mg/kgを2～3時間かけて1日1回、1～3日間投与する。

<日本における教科書等>

1) 川崎病学 改訂第2版 ¹⁷⁾

以下のように記載されている。

- ・ メチルプレドニゾロンは、IVIG不応予測例に対する初期IVIGとの併用治療、又はIVIG不応例に対する追加治療として用いる。
- ・ メチルプレドニゾロン30 mg/kgを1日1回、2～3時間かけて点滴静注する方法が標準的である。初回IVIGとの併用では30 mg/kgを1回のみ投与、IVIG不応例に対する使用では30 mg/kgを1日1回、1～3日間投与するとの報告が一般的である。

（4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease a scientific statement for health professionals from the american heart association. (Circulation 2017; 135: e1-73) ¹⁾

以下のように記載されている。

- ・ 川崎病の標準的な初回治療として IVIG とメチルプレドニゾロンの単回パルスの併用投与を行うべきではない（推奨 Class III、エビデンス Level B）。
- ・ IVIG 不応の川崎病患者に対して、高用量のステロイドパルス療法（通常、メチルプレドニゾロン 20～30 mg/kg を 3 日間静脈内投与する。その後、経口プレドニゾロンに変更し漸減投与する場合もある）は、IVIG の追加投与の代替治療、又は IVIG の追加投与後の発熱の再燃・再発に対する再治療として考慮しうる（推奨 Class IIb、エビデンス Level B）。

2) Management of Kawasaki disease. (Arch Dis Child 2014; 99: 74-83) ⁹⁾

以下のように記載されている。

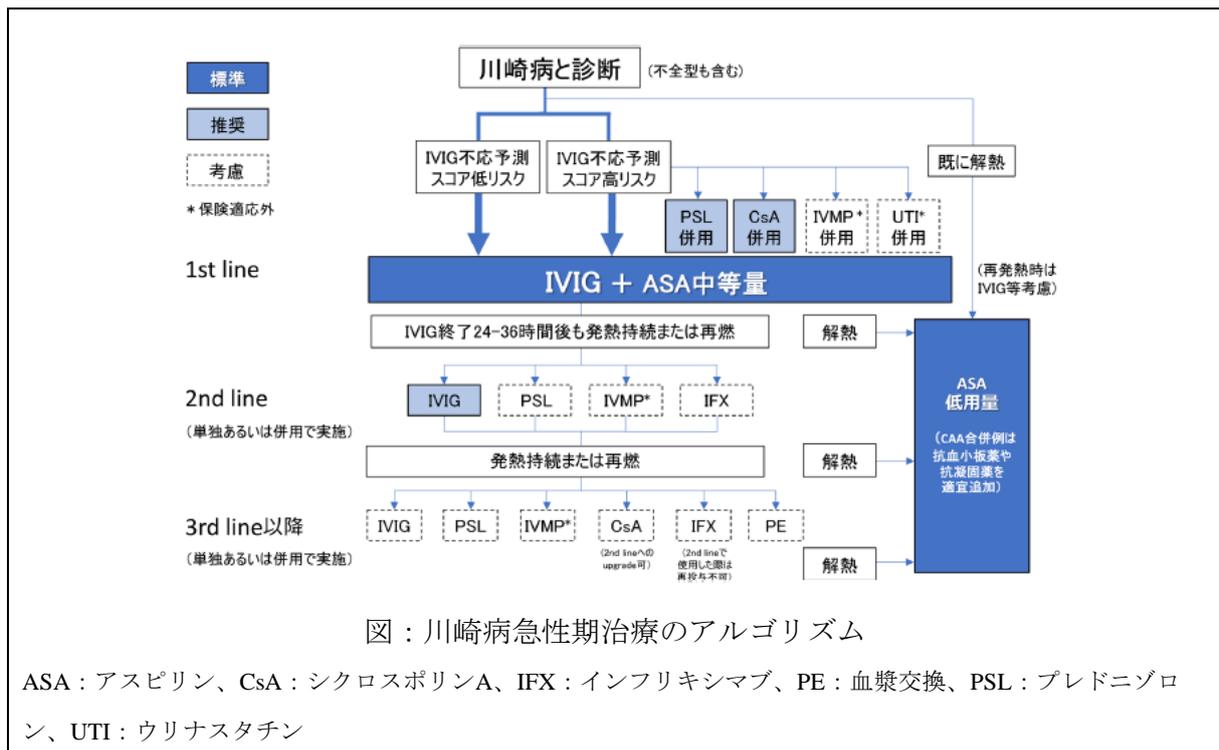
診断が確定した川崎病患者のうち高リスクの患者^{注1)}において、メチルプレドニゾロン 0.8 mg/kg を 1 日 2 回、5～7 日間若しくは CRP が正常化するまで静脈内投与する。または専門家の助言に基づいて (or seek expert advice to consider) 10～30 mg/kg を 1 日 1 回、3 日間静脈内投与することを考慮する。

<日本におけるガイドライン等>

1) 川崎病急性期治療のガイドライン 2020年改訂版¹⁸⁾

以下のように記載されている。

- ・ IVMP (メチルプレドニゾロンパルス静注) は、強力で迅速な免疫抑制・抗炎症作用によって早期に血管炎を鎮静化させることを目的として、ステロイド薬の中でも電解質作用が少ないメチルプレドニゾロンを大量に点滴静注する治療法である。
- ・ 初期併用治療：高リスク例に対する IVIG と IVMP (30 mg/kg/回、1 回) の併用によって、不応例も CAA の発生割合も低下することが示された。保険適用外ではあるが、IVIG 不応予測例に対する IVMP の併用を考慮してもよい (推奨 Class IIa、エビデンス Level B)。
- ・ 追加治療：2nd line の追加治療として、IVMP の単独投与あるいは IVIG との併用も考慮される (推奨 Class IIa、エビデンス Level B)。
- ・ 初回 IVIG との併用では IVMP 30 mg/kg を 1 回のみ、IVIG 不応例に対する使用では同量を 1 日 1 回、1～3 日間投与するとの報告が多い。IVMP の半減期が 3 時間と短いことから、IVMP の投与終了後にプレドニゾロンの後療法 (1～2 mg/kg/日で開始し 1～3 週間かけて漸減) を行うとの報告もある。



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係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

要望内容に係る本薬の使用実態として、以下の内容が報告されている。

1) Association between dose of glucocorticoids and coronary artery lesions in Kawasaki disease. (Arthritis Care Res 2018; 70: 1052-7) ¹⁹⁾

2010年7月1日から2015年3月31日の間に診断群分類別包括支払い方式（DPC）の入院患者データベースを用いて、18歳未満の川崎病患者の退院記録を解析し、IVIGの初回投与後2日以内にプレドニゾロン0.5～4 mg/kg/日又はメチルプレドニゾロン10～40 mg/kg/日を投与された患者を比較した。プレドニゾロン投与例（2,453例）及びメチルプレドニゾロン投与例（767例）のうち、傾向スコアマッチングさせたプレドニゾロン投与例744例及びメチルプレドニゾロン投与例744例における冠動脈病変の割合は4.0%（30/744例）及び3.4%（25/744例）であった。

2) 第26回川崎病全国調査 成績 ²⁰⁾

2019年から2020年の2年間に川崎病と診断され、初回IVIG治療を受けた患者（27,211人）のうち3,736人（13.7%）で初回IVIG治療時にステロイドが併用され、そのうち702人（18.8%）でステロイドパルス療法が施行された。初回IVIG不応例（5,541人）のうち1,390人（25.1%）に対してステロイドが投与された。

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

川崎病急性期治療の目標は、炎症を早期に終息させ CAA の発生を抑制することであり、IVIG 不応で発熱が持続・再燃する場合でも一般に冠動脈拡大が始まる前の第 9 病日までに炎症を終息させることを目指す¹⁸⁾。

本薬について、欧米等 6 カ国で要望内容では承認されていないが、国内外の教科書、ガイドライン等の記載内容及び国内の使用実態から、国内外のいずれにおいても IVIG に不応又は不応と予測される川崎病急性期の患者で本薬による治療が標準的に行われていると判断できる (5. (3)、(4) 及び 6. (2) 参照)。また、国内で実施された無作為化比較試験において、IVIG 不応予測例に対し IVMP と IVIG を併用した際、IVIG 単独投与時と比較して解熱した被験者の割合が高く、冠動脈内径 z スコアが 2.5 以上であった被験者の割合が低い傾向が認められ、IVIG 不応例に対し IVMP を単独投与した際、国内のガイドラインで IVIG 不応例に対して推奨されている治療である IVIG 追加単独投与時と比較して有熱期間が短く、冠動脈病変を有する被験者の割合に大きな違いは認められなかったことから、本薬が要望内容の有効性を有することを確認できる (5. (1) 参照)。

以上より、検討会議は、日本人の IVIG 不応又は不応と予測される急性期の川崎病患者に対して本薬を使用した際の有効性は医学薬学上公知であると判断する。

(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

開発要請を受けた企業は、以下のように説明している。

1) 国内外の臨床試験で認められた有害事象の発現状況 (5. (1) 参照)

本薬の安全性に係る記載のある公表論文において、IVMP 投与時に主な有害事象として低体温、徐脈及び高血圧が認められたが、徐脈及び血圧上昇は本薬の副作用として既に添付文書に記載されている (5. (1) 参照)。また、低体温については、川崎病急性期治療のガイドライン (2020 年改訂版) に本薬の副作用として記載されている。

2) 企業が収集した国内副作用報告の状況

本薬を販売開始した 1980 年から 2022 年 10 月 6 日の期間に収集した国内副作用報告は、以下のとおりであった。

本薬を川崎病の急性期 (IVIG に不応又は不応予測例) に使用した際の副作用は 35 例 77 件であり (2022 年 10 月 6 日時点)、その内訳は表 1 のとおりであった。転帰は、死亡 2 件 (状態悪化、冠動脈拡張各 1 件)、未回復 1 件 (冠動脈瘤 1 件)、後遺症 2 件 (難聴、動脈

塞栓症各 1 件)、不明 2 件 (冠動脈拡張、活性化部分トロンボプラスチン時間短縮各 1 件) 以外は、回復又は軽快であった。

表 1 本薬の国内副作用報告の内訳

副作用名 (PT)	件数
白血球数増加	13
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	10
洞性徐脈	8
低体温	8
体温低下	3
心拍数減少	3
高血糖	3
冠動脈瘤	3
冠動脈拡張	2
高血圧	2
血圧上昇	2
収縮期血圧上昇	2
気分変化	2
膵炎	1
急性膵炎	1
アスペルギルス感染	1
胃腸出血	1
難聴	1
運動失調	1
うつ病	1
ショック	1
精神運動亢進	1
動脈塞栓症	1
好中球数減少	1
血便排泄	1
血球貪食性リンパ組織球症	1
中毒性皮疹	1
不眠症	1
状態悪化	1

未知の副作用が 21 件認められ、このうち 2 件以上発生した副作用は低体温 8 件、体温低下 3 件、冠動脈瘤 3 件及び冠動脈拡張 2 件であった。しかしながら、いずれも本薬投与との関係は明確ではないことから、現時点で、追加の注意喚起は不要と判断している。

以上の国内副作用報告で報告された副作用は概ね添付文書で注意喚起がなされている事象であった。

以上より、検討会議は以下のように判断する。

国内外の臨床試験で報告された主な副作用である低体温、徐脈及び高血圧は、添付文書やガイドラインにおいて周知の事象であり、既承認の効能・効果での使用時と同様の管理がなされるのであれば本効能で使用するにあたって特段の懸念は認められず、現時点で日本人の川崎病の急性期患者に対する本薬の安全性について大きな問題はない。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

本薬について、欧米等 6 カ国で要望内容では承認されていないが、国内外の教科書、ガイドライン等の記載内容及び国内の使用実態から、国内外のいずれにおいても IVIG に不応又は不応と予測される川崎病急性期の患者で本薬による治療が標準的に行われていると判断できる (5. (3)、(4) 及び 6. (2) 参照)。

有効性について、国内で実施された無作為化比較試験において、IVIG 不応予測例及び IVIG 不応例に対する IVMP の有効性が認められており、この試験結果等から、本薬の要望効能・効果に関する有効性が期待できる (7. (1) 参照)。

安全性について、既承認の効能・効果での使用時と同様の管理がなされるのであれば、日本人の川崎病急性期の患者に本薬を投与した際のリスクはベネフィットを上回らないと判断する (7. (2) 参照)。

以上より、検討会議は、川崎病の急性期 (IVIG に不応又は不応予測例) に対する本薬の有用性は、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

効能・効果及び効能・効果に関連する注意については、以下のような設定とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【効能・効果】(今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

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)

【効能・効果に関連する注意】

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。

【設定の妥当性について】

国内外の臨床試験で川崎病急性期の IVIG 不応又は不応予測例に本薬を投与した際の有用性が示されており、国内外の教科書及びガイドラインでも、IVMP が IVIG 不応例に対する 2nd line としての追加治療、及び IVIG 不応予測例に対する IVIG との初期併用治療の 1 つとして記載されていること、国内の医療現場で川崎病に対して IVMP が使用されている実態があること (6. (2) 参照) を踏まえると、本薬の川崎病の急性期 (IVIG に不応又は不応予測例) の治療における有用性は医学薬学上公知であると考え (7. (3) 参照)。また、本薬は、同じ位置付けで承認されているプレドニゾロンと同様に、重症で、冠動脈障害の発生の危険がある場合に投与を考慮すべき薬剤と考えることから、効能・効果は「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)」とすることが適当と判断

する。

なお、要望内容に係る本薬の有効性が示された臨床試験は、いずれも IVIG 不応又は不応が予測される川崎病患者が対象とされており、IVIG に反応性を示す川崎病患者に本薬を投与することの妥当性は示されていない。また、IVIG 不応予測例に限定しない川崎病患者に対する初期治療として IVIG と IVMP (30 mg/kg、単回投与) の併用時の有効性及び安全性を検討した無作為化比較試験において、IVIG 単独投与時を上回る有用性は示されなかった¹⁰⁾。さらに、米国のガイドラインでは川崎病の標準的な初回治療としての IVIG と IVMP の単回パルスの併用投与は推奨されていない (5. (4) 参照)。したがって、効能・効果に関連する注意において、IVIG に不応又は不応が予測される場合のみ使用を考慮するよう注意喚起することが妥当と判断する。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、以下のように設定することが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【用法・用量】(下線部追記)(今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

通常、メチルプレドニゾンとして 30 mg/kg (最大 1000 mg) を 1 日 1 回、患者の状態に応じて 1~3 日間点滴静注する。

【設定の妥当性について】

米国のガイドラインでは、IVMP の用法・用量は IVIG 不応例に対して 20~30 mg/kg を 3 日間投与するとされており、英国のガイドラインでは、IVIG 不応又は不応予測例に対して 0.8 mg/kg を 1 日 2 回、5~7 日間若しくは CRP が正常化するまで静脈内投与、又は 10~30 mg/kg を 1 日 1 回、3 日間静脈内投与するとされている (5. (4) 参照)。一方、国内外の臨床試験の用法・用量は、IVIG 不応例では 30 mg/kg を 1~3 日間 (大半の報告は 30 mg/kg を 3 日間) 投与、IVIG 不応予測例では 30 mg/kg の単回投与であり (5. (1) 参照)、国内のガイドラインでも初回 IVIG との併用では 30 mg/kg を 1 回、IVIG 不応例には同量を 1 日 1 回、1~3 日間投与した報告が多い旨記載されている (5. (4) 参照)。したがって、本剤の用量は、1 日 1 回 30 mg/kg とすることが妥当であり、投与期間に関しては IVIG への反応性、患者の状態等に応じて医師が 3 日間を上限として判断する旨規定することが妥当と判断する。

また、本薬の既承認効能・効果において用法・用量が 30 mg/kg/日である場合の 1 日最大投与量が 1000 mg とされていることを踏まえて、要望効能・効果についても 1 日最大投与量を 1000 mg とすることが妥当と判断する。

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

検討会議は、要望内容に関して不足しているエビデンスはないと判断した。

(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) McCrindle BW, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135: e1-73.
- 2) Wallace CA, et al. Initial intravenous gammaglobulin treatment failure in Kawasaki disease. *Pediatrics* 2000; 105: E78.
- 3) Wright DA, et al. Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids. *J Pediatr* 1996; 128: 146-9.
- 4) Lang BA, et al. Corticosteroid treatment of refractory Kawasaki disease. *J Rheumatol* 2006; 33: 803-9.
- 5) Miura M, et al. Steroid pulse therapy for Kawasaki disease unresponsive to additional immunoglobulin therapy. *Paediatr Child Health* 2011; 16: 479-84.
- 6) Furukawa T, et al. Effects of steroid pulse therapy on immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 2008; 93: 142-6.
- 7) Ogata S, et al. The strategy of immune globulin resistant Kawasaki disease: A comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. *J Cardiol* 2009; 53: 15-9.
- 8) Teraguchi M, et al. Steroid pulse therapy for children with intravenous immunoglobulin therapy-resistant Kawasaki disease: A prospective study. *Pediatr Cardiol* 2013; 34: 959-63.
- 9) Eleftheriou D, et al. Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 2014; 99: 74-83.
- 10) Newburger JW, et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 663-75.
- 11) Chen S, et al. Intravenous immunoglobulin plus corticosteroid to prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis. *Heart* 2013; 99: 76-82.
- 12) Ogata S, et al. Corticosteroid pulse combination therapy for refractory Kawasaki disease: A

- randomized trial. *Pediatrics* 2012; 129: 1-7.
- 13) Hashino K, et al. Re-treatment for immune globulin-resistant Kawasaki disease: a comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. *Pediatr Int* 2001; 43: 211-7.
 - 14) Ebato T, et al. The Clinical utility and safety of a new strategy for the treatment of refractory Kawasaki disease. *J Pediatr* 2017; 191: 140-4.
 - 15) Crayne CB, et al. Comparison of second-line therapy in IVIg-refractory Kawasaki disease: a systematic review. *Pediatr Rheumatol Online J* 2019; 17: 77.
 - 16) Kawasaki disease, current understanding of the mechanism and evidence- based treatment. Springer Japan, 2017; 175-9.
 - 17) 川崎病学 改訂第2版. 日本川崎病学会編. 2021. p133-6.
 - 18) 川崎病急性期治療のガイドライン (2020年改訂版) . 日本小児循環器学会. 2020.
 - 19) Okubo Y, et al. Association between dose of glucocorticoids and coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Arthritis Care & Research*. 2018; 70: 1052-7.
 - 20) 第26回川崎病全国調査成績 <https://www.jichi.ac.jp/dph/wp-dph/wp-content/uploads/2022/04/a19b047d4b9e6fbb84b6b187236779c8.pdf> (最終確認日: 2023年1月27日)