

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本小児リウマチ学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名; )</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名; )</p>	
<p>優先順位</p>	<p>第3位 (全4要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</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</p>
	<p>販売名</p>	<p>ソル・メドロール静注用 40mg、同 125mg、同 500mg、同 1000mg</p>
	<p>会社名</p>	<p>ファイザー株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>(選定理由)</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬      <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>1. Endocrine Disorders  <u>2. Rheumatic Disorders</u>                  3. Dermatologic Disease                  4. Allergic States                  5. Gastrointestinal Disease                  6. Hematologic Disorders                  7. <u>Edematous States To induce diuresis or remission of proteinuria in the nephritic syndrome, without uremia, of the idiopathic type or that due to lupus erythematosus</u>                  8. Nervous system                  (米国PDRより)                  今回の要望:                  ・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)</p>

		<p><u>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（SLE）、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>用法・用量 （要望する用法・用量について記載する。）</p>	<p>・治療抵抗性のリウマチ性疾患（要望） <u>通常のプレドニゾロン使用（2mg/kg）で効果がないリウマチ性疾患に対してメチルプレドニゾンとして1日30mg/kg（最大量1g）を使用する。症状によって追加投与を行う。</u></p> <p><u>幼児、小児については、その症状の重篤度や薬剤に対する反応に応じて、減量して使用できる。但し、24時間毎に、0.5 mg/kg以上の投与をすること。</u></p> <p>日本の添付文書</p> <p>・出血性ショック 通常メチルプレドニゾロンとして1回125～2000mgを緩徐に静注又は点滴静注する。なお、症状が改善しない場合には、適宜追加投与する。</p> <p>・感染性ショック 成人にはメチルプレドニゾロンとして1回1000mg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、1000mgを追加投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>・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40～1000mg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。</p> <p>・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30mg/kgを15分間かけて点滴静注し、その後45分間休薬し、5.4mg/kg/時間を23時間点滴静注する。</p> <p>米国PDRより <u>When high dose therapy is desired, the recommended dose of Solu-medrol, sterile powder is 30mg/kg administered intravenously over at least 30 minutes.</u> <u>Dosages may be reduced for infants and children but should be governed more by the severity of the condition and response of the patient than by age or</u></p>

		size. It should not be less than 0.5mg/kg every 24 hours 下線部:今回要請の用法・用量
	備 考 (該当する場合は チェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>自己免疫疾患に属するこれらの疾患は、小児、成人の区別なく、多彩な臓器症状(皮膚、関節、心臓、腎臓、漿膜、神経、血管等)と炎症所見を呈し、早期診断、早期治療が重要である。治療が遅きに失すると死亡あるいは重篤な結果(腎不全、多臓器不全)に至ることから、重篤性の区分はア(生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患))と判断した。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>SLE、強皮症、全身性血管炎、血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患は、その多くが治療に抵抗して死亡率が高く、または重い障害を残すような難治性病態を特徴とする。治療の主体はステロイド薬ではあるが、難治性病態にはメチルプレドニゾン・パルス療法とシクロホスファミド・パルスとの併用療法が公知の療法として広く用いられており、後者のシクロホスファミド・パルスは本邦で2011年に承認された。これらの疾患の生命予後は改善し、患者のQOLの向上にも多大に貢献していることから、医療上の有用性は高いと判断した(区分 ウ)。</p>	
備考	メチルプレドニゾン・パルス療法は、すでに第1回本検討会議で「難治性小児ネフローゼ症候群」において公知申請にて効能追加が承認されている。	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等6か国での承認	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州
------------	--

状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	[欧米等 6 か国での承認内容]	
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)
	米国	販売名 (企業名) 効能・効果

		<p> <u>乾癬性関節炎</u>  <u>強直性脊椎炎</u>  <u>3. 膠原病</u>  <u>以下の疾患における増悪期間中又は維持療法中：</u>  <u>全身性エリテマトーデス</u>  <u>全身性皮膚筋炎（多発性筋炎）</u>  <u>急性リウマチ性心臓炎</u>  <u>4. 皮膚疾患</u>            天疱瘡            重症多形紅斑（スティーブンス・ジョンソン症候群）            剥離性皮膚炎            疱疹状皮膚炎            重症脂漏性皮膚炎            重症乾癬            菌状息肉症  <u>5. アレルギー状態</u>            以下の疾患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：            気管支喘息            接触性皮膚炎            アトピー性皮膚炎            血清病            季節性又は通年性アレルギー性鼻炎            薬物過敏症反応            輸血時の蕁麻疹様反応            急性非感染性喉頭浮腫（エピネフリンを第一選択薬とする）  <u>6. 眼疾患</u>            眼に関する重度急性及び慢性のアレルギー及び炎症性疾患：            眼帯状疱疹            虹彩炎、虹彩毛様体炎            脈絡網膜炎            びまん性後部ブドウ膜炎及び脈絡膜炎            視神経炎            交感性眼炎         </p>
--	--	--

			<p>前眼部炎症          アレルギー性結膜炎          アレルギー性角膜辺縁潰瘍          角膜炎</p> <p>7. 消化器疾患          以下疾患の重篤時における緩和：          潰瘍性大腸炎（全身療法）          限局性腸炎（全身療法）</p> <p>8. 呼吸器疾患          症候性サルコイドーシス          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          他の方法では管理できないレフラー症候群          嚥下性肺臓炎</p> <p>9. 血液学的障害          後天性（自己免疫性）溶血性貧血          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）          成人における続発性血小板減少症          赤芽球減少症（赤血球貧血）          先天性（赤血球）再生不良性貧血</p> <p>10. 腫瘍性疾患          以下疾患の一時的管理：          成人における白血病及びリンパ腫          小児における急性白血病</p> <p>11. <u>浮腫性疾患</u>  <u>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</u></p> <p>12. 神経系          多発性硬化症の急性増悪</p> <p>13. その他          適切な抗結核化学療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          神経学的又は心筋障害を伴う旋毛虫症（1970年12月承認）</p>
--	--	--	---

		<p>用法・用量</p>	<p><u>高用量の治療が必要な場合の推奨用量は、本剤30mg/kgを最低30分かけて静脈注射する。本用量を48時間中4～6時間毎に反復投与する。</u></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。短期間の高用量コルチコイド療法における副作用はまれであるが、消化性潰瘍がおこる可能性がある。予防的制酸薬療法が適応となる場合がある。</p> <p>その他の指示として、初回投与量は対象とする臨床的障害に応じて、メチルプレドニゾンとして10～40mgとする。重度、急性期の短期間の治療では、より高用量の投与が必要となる場合がある。通常、初回投与は数分かけて静脈内投与する。以後の用量は患者の反応と臨床状態に応じた間隔で静脈内又は筋肉内注射する。コルチコイド療法は通常療法の補助療法であり代替治療ではない。</p> <p><u>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。</u>投与量は、24時間ごと0.5mg/kg未満にならないようにする。</p> <p>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線を定期的実施する。潰瘍歴又は重度の消化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>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</p>
--	--	--------------	--

		<p>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-0-Vial瓶に加えて希釈し、指示量を投与する。</p> <p>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。</p> <p>○多発性硬化症</p> <p>多発性硬化症の急性増悪期の治療では、プレドニゾンとして、1日200mgを1週間投与後、1ヵ月80mg隔日投与により効果が見られている（メチルプレドニゾン4mgはプレドニゾン5mgに相当する）。</p>
	備考	<p>Solu-Medrol 40mg：1959年4月</p> <p>Solu-Medrol 125mg：1965年4月</p> <p>Solu-Medrol 500mg：1970年12月</p> <p>Solu-Medrol 1g：1970年12月</p> <p>Solu-Medrol 2g：1985年2月</p> <p>（いずれも本剤の承認年月である。）</p>
英国	販売名（企業名）	Pharmacia Limited
	効能・効果	
	用法・用量	<u>小児で高用量を要する適応症；血液学的、リウマチ、腎臓、皮膚疾患の推奨量は、30 mg/kg/日であり、1g/日を最大量とする。</u>
	備考	
独国	販売名（企業名）	
	効能・効果	
	用法・用量	
	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ファイザー社は本剤の承認を取り下げた）。
仏国	販売名（企業名）	PFIZER HOLDING FRANCE
	効能・効果	<u>全身型播種性エリテマトーデスで腎外症状。</u> <u>リウマチ性多発性関節炎の急性症状。</u>
	用法・用量	プレドニゾン5 mgと同等の抗炎症作用（同

		<p>力価) : メチルプレドニゾン4 mg。          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：          - <u>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。          - 臓器移植、移植片拒絶反応：10～15 mg/kg/日          - 移植片対宿主反応：48時間の期間に6時間ごとに10～20 mg/kg/日、ただし500 mg/m<sup>2</sup>まで。          投与は静脈内に行う：          - 直接低速注射、最低注射時間：20～30分（副作用の項参照）          - 点滴静脈内注射、等張塩化ナトリウム注射液またはブドウ糖溶液に溶かす。          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>
	備考	<p>SOLUMEDROL 500 mg, poudre pour solution injectable: 1991年9月          SOLUMEDROL 1g, poudre et solvant pour solution injectable: 1991年9月          (いずれも本剤の承認年月である。)</p>
加国	販売名 (企業名)	Pfizer Canada Inc.
	効能・効果	<u>補助療法として、急性全身性エリテマトーデス、急性リウマチ熱、急性痛風</u>
	用法・用量	<u>生命にかかわる状態での補助療法 (例、ショック状態) として、SOLU-MEDROL (methylprednisolone sodium succinate) の推奨用量は、本剤 30mg/kg を最低 30 分かけて静脈注射する。本用量を 48 時間中 4～6 時間毎に反復投与する。</u>
	備考	
豪国	販売名 (企業名)	Pfizer Australia Pty Ltd
	効能・効果	<u>2. リウマチ障害</u>

			<p>以下の疾患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）：  <u>外傷後の変形性関節炎</u>  <u>変形性関節炎における滑膜炎</u>  <u>関節リウマチ（若年性を含む）</u>  <u>関節リウマチ（低用量維持療法が必要な場合がある）</u>  <u>急性及び亜急性滑液包炎</u>  <u>上顎炎</u>  <u>急性非特異的腱鞘炎</u>  <u>急性痛風関節炎</u>  <u>乾癬性関節炎</u>  <u>強直性脊椎炎</u>  <u>3. 膠原病</u>          以下の疾患における増悪期間中又は維持療法中：  <u>全身性エリテマトーデス</u>  <u>全身性皮膚筋炎（多発性筋炎）</u>  <u>急性リウマチ性心臓炎</u>  <u>11. 浮腫性疾患</u>  <u>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</u></p>								
		<p>用法・用量</p>	<p>高用量の治療が必要な場合の推奨用量は、<u>本剤 30mg/kg を最低 30 分かけて静脈注射する。本用量を 48 時間中 4～6 時間毎に反復投与する。</u></p>								
		<p>備考</p>									
<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況          （欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国    <input type="checkbox"/> 英国    <input type="checkbox"/> 独国    <input type="checkbox"/> 仏国    <input type="checkbox"/> 加国    <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕</p> <table border="1" data-bbox="403 1686 1386 2011"> <thead> <tr> <th colspan="2">欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>米国</td> <td>ガイドライン名</td> </tr> <tr> <td></td> <td>効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）</td> </tr> <tr> <td></td> <td>用法・用量</td> </tr> </tbody> </table>			欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）		米国	ガイドライン名		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
欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）											
米国	ガイドライン名										
	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	
英国		ガイドライン名	)
		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	
	独国		ガイドライン名
		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	
仏国		ガイドライン名	
		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	
加国		ガイドライン	

		ン名	
		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	
	豪州	ガイドライ ン名	
		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	

3. 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、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法(検索式や検索時期等)、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

リウマチ性疾患全般の小児に対するメチルプレドニソロン大量療法(パルス療法)に関する臨床報告の文献の報告状況について、下記の検索方法によりデータベースを検索した。その結果、要望内容を確認するエビデンスとして、医中誌から12報、MEDLINE

から 3 報を採用した。

① 医中誌 Web (Ver. 4) (2011 年 9 月 16 日現在)

検索式 : ((Methylprednisolone/TH or メチルプレドニソロン/AL) or (Steroids/TH or ステロイド/AL)) and (“パルス療法(薬物療法)"/TH or パルス療法/AL) and (リウマチ性疾患/TH or リウマチ/AL) and (小児/TH or 小児/AL) : 12 報 (1-12)

・小児の二重盲検比較試験の公表論文はない。このため、臨床研究、症例報告を以下に示す。

1. A case report of successful treatment with plasma exchange for hemophagocytic syndrome associated with severe systemic juvenile idiopathic arthritis in an infant girl (重症全身型若年性特発性関節炎に伴った血球貪食症候群に対する血漿交換療法の 1 成功例 (原著論文/症例報告))

Nakakura H et al. Therapeutic Apheresis and Dialysis 13:71-76, 2009

Abstract: 重症全身型若年性特発性関節炎に伴った血球貪食症候群に対し、ステロイドパルス療法に加えて血漿交換療法を行い治療が奏功した一症例報告。

2. Reversible posterior leucoencephalopathy syndrome を発症した全身型若年性特発性関節炎の 1 例 (原著論文/症例報告)

和合正邦 他. 小児科臨床 60:439-446, 2007

Abstract: 症例は 8 歳男児。6 歳時に全身型若年性特発性関節炎を発症。プレドニゾン、シクロスポリン、メトトレキサートなどで治療中、平成 17 年 5 月に疾患活動性が増強したため、メチルプレドニゾン・パルス療法を 2クール施行した。パルス療法 2クール口終了 2 日後の夕方から頭痛・嘔吐が持続し、高血圧 (170/98mmHg) を認めた。翌朝突然全身強直発作が約 1 分間出現したため、抗けいれん剤、降圧剤などを直ちに開始し、意識レベルは徐々に正常に回復した。シクロスポリンは即刻中止した。けいれん出現当日の頭 CT で後頭部に低吸収域を認め、頭部 MRI の FLAIR 画像で後頭部～頭頂部を中心に多発性の高信号域を認めたが、拡散強調像では高信号を認めなかった。2 週間後の頭部 MRI で病変部がほぼ消失したことから、今回認められた神経障害を

Reversible posterior leucoencephalopathy syndrome (RPLS) と診断した。今回の RPLS の発症には、メチルプレドニゾン・パルス療法とシクロスポリンの併用が関連した可能性が強く示唆された。

3. 川崎病として治療を開始し、マクロファージ活性化症候群に移行した全身型若年性特発性関節炎の 1 例 (原著論文/症例報告/特集)

下島圭子 他. 小児科臨床 59:455-462, 2006

Abstract: 若年性特発性関節炎の経過中に、重症なマクロファージ活性化症候群を発症した 3 歳女児例を経験した。血漿交換療法とメチルプレドニゾンパルス療法により MAS は改善した。当初は川崎病の臨床症状の 5 項目を満たし、川崎病として治療を開始した。川崎病と JIA は臨床症状に類似点が多く、MAS を併発するまで確定診断に難

渋した。

4. メチルプレドニゾロンパルス・シクロフォスファミドパルス併用療法を行った全身性エリテマトーデスの男児3例のまとめ(原著論文/症例報告)

中島章子 他. 日本臨床免疫学会会誌 28:343-348, 2005

Abstract: 当科で経験した全身性エリテマトーデス(SLE)の男子3例について経過をまとめた。発症時年齢は12~14歳。シェーグレン症候群(SS)合併が2例, SSおよび抗リン脂質抗体症候群(APS)合併が1例で, 治療前の腎組織所見は, 3例とも進行型のWHO分類IV型であった。初期治療としてメチルプレドニゾロン(mPSL)パルスおよびシクロフォスファミド(IVCY)パルス併用療法(NIH推奨法, 1年コース)を行い, 維持療法としてプレドニゾロン(PSL)とアザチオプリン(AZA)を併用した。1例は併用療法終了3ヵ月後に再燃しmPSLパルスやシクロスポリン(CsA)の導入を行ったが, 他の2例では約2.5年間再燃なく, 抗核抗体以外の各種自己抗体は陰性化し低用量のPSL(5mg/日)とAZA(50mg/日)で寛解維持が可能となった。mPSLパルス・IVCYパルス併用療法後の腎組織所見は, 再燃のなかった2例でWHO分類I, III型と改善し, 再燃を起こした1例はWHO分類IV型であったものの, 初診時に比較しメサンギウム細胞の増生や基質の増加の改善を認めた。すなわちmPSLパルス・IVCYパルス併用療法にて全例で腎の組織所見は改善し, 2例では低用量のPSLと免疫抑制薬の併用で再燃なく寛解維持が可能となった。予後不良のリスク因子である男児において, また他の併発症(SS, APS)をもつSLEにおいても, 病初期からmPSLパルス・IVCYパルス併用療法による積極的な治療を選択することで予後が改善される可能性が示唆された。

5. メチルプレドニゾロンパルス・シクロフォスファミドパルス併用療法を行った抗リン脂質抗体症候群・シェーグレン症候群合併型全身性エリテマトーデスの1男児例(原著論文/症例報告/特集)

中島章子 他. 小児科臨床 57: 1115-1120, 2004

Abstract: 抗リン脂質抗体症候群(APS)およびシェーグレン症候群(SS)を合併した全身性エリテマトーデス(SLE)の1男児例を経験した。症例は13歳男児。左下腿痛, 両下肢の紫斑, 顔面紅斑を認め, 血液検査にて白血球・血小板減少, APTT延長, 低補体血症を認めた。抗核抗体, 抗DNA抗体陽性, PAIgG高値, 抗カルジオリピン(CL) & GPI抗体, 抗CL IgG抗体, ループスアンチコアグラント, 抗SS-A抗体, SS-B抗体陽性と口唇生検の結果からAPS, SS合併のSLEと診断した。腎組織所見はWHO分類IVa型。APS, SS合併, 男児であるため難治例と考え, 消炎のための寛解導入法としてメチルプレドニゾロン(mPSL)パルス療法・シクロフォスファミド(IVCY)パルス併用療法(NIH推奨法, 1年コース)を行い, 維持療法としてプレドニゾロン(PSL)とアザチオプリン(AZA)を併用した。治療開始1年後に腎組織はWHO分類Ha型まで改善した。予後不良のリスク因子である男児で, 他の併発症(APS, SS)をもつSLEに, 病初期からmPSLパルスおよびIVCYパルス併用療法による積極的な治療を行うことで, 予後改善の可能性が示唆された。

6. 治療に苦慮した若年性特発性関節炎の1例(原著論文/症例報告)

森井志歩 他. トヨタ医報 13:34-38, 2003. 10

Abstract: これまで小児の慢性関節炎急性期の治療として行われてきたステロイド療法に加えて, 免疫抑制剤の投与が必要かつ有効であった症例が報告された。症例は9歳男児。平成12年8月(8歳時)に若年性特発性関節炎と診断された。ステロイドパルス療法により寛解後外来にてMTX, furbiprofen, PSL内服にて良好にコントロールできていた。平成14年4月下旬, 発熱, 咽頭痛, 関節炎症状をみとめ入院。若年性特発性関節炎の再発として治療開始。ステロイドパルス療法施行するも寛解にはいたらず, 炎症反応の再燃をくりかえした。経過中, 高サイトカイン血症や血球減少を認め, 細胞障害性免疫担当細胞の異常活性化が示唆され, 免疫抑制剤の投与により寛解を得た。

7. シクロスポリンとプレドニゾロンの併用が有効であったマクロファージ活性化症候群の1例(原著論文/症例報告)

西村直子 他. 小児科 43: 254-257, 2002.

Abstract: シクロスポリンとステロイドパルス療法の併用にてマクロファージ活性化症候群から離脱でき、救命できた一症例報告。

8. 小児期発症ループス腎炎緩解維持の改善 メチルプレドニゾロン・パルス療法後の緩解維持療法における免疫抑制剤導入の効果(原著論文)

宮前多佳子 他. リウマチ 39:829-835, 2000

Abstract: かつて非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)が若年性特発性関節炎(JIA)の基本薬とされてきたが, 関節型の基本薬はメトトレキサート(MTX), 全身型の基本薬はステロイド薬という認識が世界的レベルで行われている。最近では生物学的製剤が第1選択の薬剤として名乗りを上げる時代になりつつあるが, 依然MTXやステロイド薬の位置や重要性は不動である。小児リウマチ医はこれらの薬剤の位置づけを認識し, きめ細やかな使用法を確実に習熟していかなければならないと思われる。小児領域では, 他の疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARDs)は国際的な検討の結果無効であることが明らかになっており, 今後も使用される機会はないが, その国際的な検討についての認識は必要である。このたび, 日本リウマチ学会小児リウマチ委員会が日本小児リウマチ学会と協同して, JIAの適切な診断と標準的な治療について, 我が国の一般小児診療に携わる医師のために『初期診療の手引き』を作成した。それに基づいて, JIA治療の基本をここで再確認している。

9. メチルプレドニゾロン・パルス療法及びシクロホスファミド・パルス療法により症状の鎮静化をみた顕微鏡的多発動脈炎の1男児例(原著論文/症例報告)

森 雅亮 他. リウマチ 39: 664-669, 1999

Abstract: 顕微鏡的多発動脈炎は, 細小動脈レベルの血管をおかす血管炎症候群の一つで, 病理組織学的には壊死性半月体形成性腎炎像を呈し, 臨床的には急速進行性腎炎症候を示す予後の悪い疾患である。壊死性半月体形成性腎炎を伴った, ミエロペル

オキシダーゼ抗好中球細胞質抗体 (MPO-ANCA) 陽性の顕微鏡的結節性多発動脈炎の1男児例が報告された。急速に進行する腎機能障害と著しい糸球体組織の崩壊のため、メチルpredニゾロン療法およびシクロホスファミド・パルス療法を施行した。血清クレアチニン値の進行性の悪化は緩和され、血管炎に伴う臨床症状・検査所見は著明な改善をみた。本例では治療効果の判断および病勢の把握に MPO— ANCA 値が有用であった。

10. 伊部 正明. 小児ループス腎炎における疾患活動性および治療効果の指標としての C3、CH50 の有用性について. リウマチ 34: 715-24, 1994.

Abstract: ネフローゼ症候群を合併し治療に難渋した2例が報告された。12歳男児(診断は7歳時): 7回目の再燃を認め、MPT (15mg/kg/日、3日間を1クール) を3クール施行し、血清補体価は正常化したが、尿蛋白は 1.5 g/日前後持続した。15歳女児(診断は8歳時): 5回目の再燃を認め、MPT を4クール施行し、低補体血症及び抗 DNA 抗体高値は改善したが、尿蛋白は 3.0~5.0g/日と持続した。

11. 小児膠原病における Hemophagocytic syndrome の2例(原著論文/症例報告)

和田靖之 他. 小児科診療 57:991-997, 1994

Abstract: 膠原病の経過中に、発症原因の異なる Hemophagocytic syndrome:HPS を合併した2症例を経験した。症例1はSLEの経過中、風疹ウイルスに罹患しHPSを発症した。症例2は、凝固障害を伴う若年性関節リウマチの全身型の児で、疾患活動性の増加に伴いHPSの発症がみられた。症例1では通常量の $\gamma$ -グロブリンが、症例2ではステロイドパルス療法によりそれぞれの症状の改善がみられた。以上の2症例を通じて、膠原病の活動期にはHPS発症の可能性を常に念頭に置いて、注意深く観察する必要があると考えられた。

12. 心膜炎を発症した2例の若年性関節リウマチに対するパルス療法(英語)(原著論文/症例報告)

国富泰二 他. 臨床リウマチ 2:150-157, 1989

Abstract: 症例1は6歳Hヵ月の男児、症例2は14歳11ヵ月の女児。いずれも若年性関節リウマチ(JRA)に、心膜炎を発症して入院した。経口的なステロイド剤の大量投与では効果がなく、胸部レ写で心陰影の拡大が認められ、心エコーでは多量の心膜液の貯留がみられ、心タンポナーデへの進展が危惧された。心膜炎および急性期の全身的治療を目的として、1週間に3日間Methylprednisolone 30 mg/kgを連続静注するパルス療法を3週間施行した、パルス療法開始当日から解熱しだし、心膜液は3週間で消失した。軽度の満月様顔貌以外には副作用はみられなかった。経口的なステロイド大量療法が無効なJRAの心膜炎にはパルス療法が有効であると考えられた。

②OVID MEDLINE (R) 1946-present & OVID MEDLINE (R) In-Process, Embase 1980 to 2011 September 15, Embase 1974 to 1979

検索実施日 : 2011 年 9 月 16 日

検索対象年 : 1946 年以降

検索式 :

1 ((methylprednisolone or steroid) and pulse therapy).af.

2 (rheumatism or rheumatoid).af.

3 1 and 2

4 limit 3 to "all child (0 to 18 years)" [Limit not valid in Embase; records were retained]

5 remove duplicates from 4 **Results: 3 : 13-15)**

・小児の二重盲検比較試験の公表論文はない。このため、臨床研究、症例報告を以下に示す。

13. [Methylprednisolone pulse therapy for SLE patients with CNS disorder]. [Japanese]

Ichikawa Y. et al. Ryumachi. 34:733-43, 1994

Abstract: SLEの中中枢神経障害に対するパルス療法に関し、適応となる中枢神経障害の種類、投与量、投与時期、治療効果等を検討するため、22例の中中枢神経障害を来したSLE症例にメチルプレドニゾロンの400 mgおよび800 mgを用いたパルス療法を行い、その成績を分析した。

- 1) 器質性脳症候群では16例全例が、パルス療法後40日以内に中枢神経症状が消失したのに対し、脳血管障害では5例中1例を除き中枢神経症状の改善はなかった。
- 2) 器質性脳症候群では中枢神経症状発現後パルス療法までの期間が28日以上経過した症例は、いずれも症状消失までに20日以上を要し、投与量による差は明らかではなかった。
- 3) 器質性脳症候群で発症後10日以内にパルス療法を開始した症例では、800 mg投与の6例中5例がパルス療法後10日以内に症状が消失したのに対し、400 mg投与群4例全例が症状消失まで13日以上を要した。
- 4) パルス療法により、SLE活動性、髄液所見および免疫学的所見の改善が認められた。
- 5) 副作用は、高脂血症、糖尿病、および口腔カンジダ症、帯状疱疹等の感染症であった。
- 6) 最終全般改善度で「中等皮改善」以上の症例は器質性脳症候群16例中16例、脳血管障害5例中3例、判1うつ症1例中1例であり、概括安全度で「安全」であった症例は400 mg投与群10例中8例、800 mg投与群13例中11例であった。

14. [Double blind trial of pulse methylprednisolone versus conventional oral prednisolone in lupus nephritis]. [Japanese]

Honma M. et al. Ryumachi. 34:616-27, 1994.

Abstract: ループス腎炎患者を対象に、水溶性メチルプレドニゾロン注射薬400 mgと経口プレドニゾロン50 mgの3日間投与の治療効果および安全性について、二重盲検群間比較試験により検討した。

- 1) 総投与症例は102例であり, 有効性, 有用性の評価から11例が除外された。安全性は全例で評価した。
- 2) 項目別評価のうち抗DNA抗体価は1週後に順位和検定で有意差が, 「軽度改善」以上の改善率でU群62.5%, P群33.3%と傾向差が認められた。CH50値は2週後の順位和検定ならびに「軽度改善」以上の改善率でU群51.9%, P群26.2%と傾向差が認められ, また, 投与前値からの変動においても1, 2週後にU群で有意な上昇が認められた。
- 3) 総コレステロール値はU群ではP群に比し上昇が小さく, 有意差が認められた。
- 4) 副作用はU群で37.5%, P群で38%に認められた。U群では高血圧, 口腔カンジダ症が多く, P群では高脂血症が多かった。
- 5) 最終全般改善度では順位和検定および「著明改善」の改善率(U群25.6%, P群7.7%)で両群間に有意差が認められた。概括安全度では両群間に有意差は認められなかった。有用度では「有用」以上の有用率に, U群56.4%, P群36.5%と傾向差が認められ, 順位和検定において両群間に有意差が認められた。

15. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis.

Illei GG et al. Annals of Internal Medicine. 135 : pp 248-257, 2001.

Abstract: 長期間のフォローアップで、シクロホスファミドパルス療法とステロイドパルス療法の併用はシクロホスファミドパルス療法単独より有効であり、副作用の出現頻度も抑えることができた。

<日本における臨床試験等>

特になし

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

成人のリウマチ性疾患では、peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシスが多数存在し、Controlled Trials Register (CCTR) や MEDLINE で無作為化比較試験に絞って検索し、レビューが行われている。また、peer-reviewed journal の総説には、中等度～重症のループス腎炎に対して、以下の治療アルゴリズムが提唱され、広く受け入れられている。

(George K, et al. Therapeutic opportunities in systemic lupus erythematosus: state of the art and prospects for the new decade. Ann Rheum Dis 2010;69:1603-1611.)

しかし、小児では本要望に関するものは見当たらなかった。

## (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>

・Textbook of Pediatric Rheumatology (第6版)、pp. 315-558, 2011

- ① SLE: メチルプレドニゾロン・パルス療法は、寛解導入時に使用する治療法の中心に位置されている。成人における多くの試験およびメタアナリシスの結果では、増殖性ループス性腎炎の寛解導入においてシクロホスファミド静注薬と同等あるいは優れており、安全性では優位に立っている。
- ② 強皮症: メチルプレドニゾロン・パルス療法は広汎な病変や肺病変の悪化阻止に有効であることが示されている。
- ③ 全身性血管炎:
  - (1) 大動脈炎症候群: メチルプレドニゾロン・パルス療法は、急性期にシクロホスファミド・パルスとの併用療法で有効性が高くなるとの評価あり。
  - (2) 結節性多発動脈炎: メチルプレドニゾロン・パルス療法は、急性期にシクロホスファミド・パルスとの併用療法で有効性が高くなるとの評価あり。
  - (3) 顕微鏡的多発血管炎: メチルプレドニゾロン・パルス療法は、急性期にシクロホスファミド・パルスとの併用療法で有効性が高くなるとの評価あり。
- ④ 難治性リウマチ性疾患:
  - (1) 若年性皮膚筋炎: メチルプレドニゾロン・パルス療法は、寛解導入時に使用する治療法の中心に位置されている。
  - (2) 混合性結合組織病: メチルプレドニゾロン・パルス療法は、寛解導入時に使用する治療法の中心の座を占めている。

・Kliegman: Nelson Textbook of Pediatrics, 19th ed.; Chapter 153 - Juvenile Dermatomyositis

Intravenous...oropharyngeal weakness, high-dose pulse methylprednisolone is used...is commonly used as a steroid-sparing agent in JDM. The...weakness require ventilator therapy and even tracheostomy...weakness improves. Physical therapy and occupational therapy

<日本における教科書等>

1) メルクマニュアル日本語版 (Web)

①SLE

CNS ループスまたはその他の危機的症状には、3日連続でメチルプレドニゾロン1gの緩徐な(1時間)静注がしばしば初期の治療法である。

②混合性結合組織病

主要臓器の重度の障害は、通常、高用量のコルチコステロイドまたは免疫抑制薬を必要とする。

③顕微鏡的多発血管炎

肺出血のあるような非常に重篤な患者には、高用量の静注または経口のコルチコステロイドと静注シクロホスファミド500~750mg/m<sup>2</sup>, 1カ月1回6カ月間投与を行う。

2) 今日の治療指針 2011年版 >> 第23章 小児科疾患 >> 若年性特発性関節炎(若年性関節リウマチ)、今日の治療指針 2011年版 >> 第14章 膠原病および類縁疾患 >> 多発性筋炎(皮膚筋炎)、今日の小児治療指針第14版 >> 第9章 免疫疾患, 膠

原病 >> 皮膚筋炎・多発性筋炎

重篤な合併症を呈する場合は、3日連続でメチルプレドニゾロン 1g の静注がしばしば初期からの治療法となる。

#### (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>

・EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT)

**Lupus nephritis: treatment**

##### ***Recommendation***

*In patients with proliferative lupus nephritis, glucocorticoids in combination with immunosuppressive agents are effective against progression to end-stage renal disease. Long-term efficacy has been demonstrated only for cyclophosphamide-based regimens, which are however, associated with considerable adverse effects. In short- and medium-term trials, mycophenolate mofetil has demonstrated at least similar efficacy compared to pulse cyclophosphamide and a more favorable toxicity profile: failure to respond by 6 months should evoke discussions for intensification of therapy. Flares following remission are not uncommon and require diligent follow-up.*

<日本におけるガイドライン等>

・わが国では、現在日本小児リウマチ学会の活動計画として、SLE、強皮症、全身性血管炎、難治性リウマチ性疾患の診療ガイドラインの作成を順次行っているが、重症型で使用するシクロホスファミド静注治療の後療法に使用する免疫抑制薬の一つとして位置づけている（横田俊平、武井修治、森 雅亮. 『GUIDELINE 膠原病・リウマチ 改訂第2版—治療ガイドラインをどう読むか』 診断と治療社. 2010）。

#### (5) 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（上記（1）以外）について

海外・国内ともすでに十分な評価がなされており、米国・仏国などでは小児においてもリウマチ性疾患、膠原病などですでに承認が得られている。また、本薬は、すでに第1回本検討会議で小児腎臓学会が要望していた「難治性小児ネフローゼ症候群」において公知申請にて効能追加が認可されている。

#### (6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

国内・海外における豊富なエビデンス、レビュー、ガイドライン等を総合的に評価すると、本薬は治療抵抗性のリウマチ性疾患（全身性エリテマトーデス（SLE）、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）、多発性筋炎／皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、および血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患）に対する標準療法として広く使用されていることは明らかと考える。しかしながら、現状では国内においては適応外として、使用が厳格に制限されることから、Drug lagによる国内患者の不利益が存在している。また、小児におけるエビデンスは限定されているものの安全性が比較的高く、効果がある薬剤という評価が多い。国内では、小児リウマチ性疾患に適応を有する薬剤は限られており、承認が強く望まれる。

＜要望用法・用量について＞

通常のプレドニゾン使用（2mg/kg）で効果がないリウマチ性疾患に対してメチルプレドニゾンとして1日30mg/kg（最大量1g）を使用する。症状によって追加投与を行う。幼児、小児については、その症状の重篤度や薬剤に対する反応に応じて、減量して使用できる。但し、24時間毎に、0.5 mg/kg以上の投与をすることとする。

＜臨床的位置づけについて＞

リウマチ性疾患全般において、寛解導入時あるいは疾患増悪時に早期に炎症を鎮静化させて、患者の状態を改善させるには、必須な薬剤である。本薬剤の臨床的応用により、患者の入院期間は明らかに短縮し、他の免疫抑制薬との併用により、疾患予後を明らかに改善させることができた。特に小児では、大量ステロイドの長期投与が成長障害、眼圧の上昇、易感染性を増悪させることが知られており、患者のQOLの大幅な改善を図るためにも本薬剤の早期投与が不可欠である。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

本薬剤の臨床的有用性と豊富な集積データより、可及的速やかな承認を希望しており、そのためには公知申請を要望する。

#### 5. 備考

#### 6. 参考文献一覧

- 1) Nakakura H et al. A case report of successful treatment with plasma exchange for hemophagocytic syndrome associated with severe systemic juvenile idiopathic arthritis in an infant girl. Therapeutic Apheresis and Dialysis 13:71-76, 2009
- 2) 和合正邦 他. Reversible posterior leucoencephalopathy syndrome を発症した全身型若年性特発性関節炎の1例. 小児科臨床 60:439-446, 2007
- 3) 下島圭子 他. 川崎病として治療を開始し、マクロファージ活性化症候群に移行した全身型若年性特発性関節炎の1例. 小児科臨床 59:455-462, 2006
- 4) 中島章子 他. メチルプレドニゾンパルス・シクロフォスファミドパルス併用療法を行った全身性エリテマトーデスの男児 3 例のまとめ. 日本臨床免疫学会会誌 28:343-348, 2005
- 5) 中島章子 他. メチルプレドニゾンパルス・シクロフォスファミドパルス併用療

- 法を行った抗リン脂質抗体症候群・シェーグレン症候群合併型全身性エリテマトーデスの1男児例. 小児科臨床 57: 1115-1120, 2004
- 6) 森井志歩 他. 治療に苦慮した若年性特発性関節炎の1例. トヨタ医報 13:34-38, 2003.
- 7) 西村直子 他. シクロスポリンとプレドニゾロンの併用が有効であったマクロファージ活性化症候群の1例. 小児科 43: 254-257, 2002.
- 8) 宮前多佳子 他. 小児期発症ループス腎炎緩解維持の改善 メチルプレドニゾロン・パルス療法後の緩解維持療法における免疫抑制剤導入の効果. リウマチ 39:829-835, 2000.
- 9) 森 雅亮 他. メチルプレドニゾロン・パルス療法及びシクロホスファミド・パルス療法により症状の鎮静化をみた顕微鏡的多発動脈炎の1男児例. リウマチ 39: 664-669, 1999.
- 10) 伊部 正明. 小児ループス腎炎における疾患活動性および治療効果の指標としてのC3、CH50の有用性について. リウマチ 34: 715-24, 1994.
- 11) 和田靖之 他. 小児膠原病における Hemophagocytic syndrome の2例. 小児科診療 57:991-997, 1994
- 12) 国富泰二 他. 心膜炎を発症した2例の若年性関節リウマチに対するパルス療法. 臨床リウマチ 2:150-157, 1989.
- 13) Ichikawa Y. et al. [Methylprednisolone pulse therapy for SLE patients with CNS disorder]. [Japanese] Ryumachi 34:733-43, 1994.
- 14) Honma M. et al. [Double blind trial of pulse methylprednisolone versus conventional oral prednisolone in lupus nephritis]. [Japanese] Ryumachi 34:616-27, 1994.
- 15) Illei GG et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. Annals of Internal Medicine 135 : pp 248-257, 2001.