

(別添様式1-1)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名；日本小児循環器学会，日本川崎病学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名；) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名；)	
要望する 医薬品	成分名 (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 40mg、同 125mg、同 500mg、同 1000mg
	会社名	ファイザー株式会社
	国内関連学会	日本循環器学会 (選定理由) 川崎病は、数パーセントに冠動脈病変を合併し、小児の後天性心疾患の最大の原因である。
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	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 (要望する用法・用量について記載する。)	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
	備考	(特記事項等) <input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定)	<u>年間 約 300～500 人</u> <推定方法> 第 24 回川崎病全国調査成績による患者数は年間約 1.6 万人であった ¹⁾ 。このうち、ステロイドの使用は 13.0%で、そのうちパルス療法が 14.7%であったことから、年間約 300 人にメチルプレドニゾロンが用いられていたと推測される。今後、下記に示す内外のガイド	

方法についても記載する。))	ラインに基づき、使用例は増える可能性があるが、重症例・難治例が対象となるため、著増はしないと考えられ 300～500 人と見積もられる。
国内の承認内容 (適応外薬のみ)	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p> <p>【効能・効果】²⁾</p> <p>[ソル・メドロール静注用 40mg、125mg、500mg、1000mg]</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 ○ 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 <ul style="list-style-type: none"> 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 <p>[ソル・メドロール静注用 40mg、125mg]</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 気管支喘息 <p>[ソル・メドロール静注用 40mg、125mg、500mg]</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 <p>【用法・用量】²⁾</p> <p>[ソル・メドロール静注用 40mg、125mg、500mg、1000mg]</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 急性循環不全： <ul style="list-style-type: none"> 出血性ショック <ul style="list-style-type: none"> 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。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 <ul style="list-style-type: none"> 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： <ul style="list-style-type: none"> 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。

	<ul style="list-style-type: none"> ○ 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： <ol style="list-style-type: none"> 1. 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。 2. 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： <ol style="list-style-type: none"> 1. 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。 2. 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。 <p>[ソル・メドロール静注用 40mg、125mg]</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 気管支喘息： <ol style="list-style-type: none"> 1. 通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして初回量 40～125mg 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。 2. 通常、小児にはメチルプレドニゾロンとして 1.0～1.5mg/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。 <p>[ソル・メドロール静注用 40mg、125mg、500mg]</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 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。
「医療上の必要性に係る基準」への該	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） <input checked="" 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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患

<p>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。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)</p>	<p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>川崎病の最大の問題は冠動脈瘤の形成で、約2~3%の患者に発現する。冠動脈瘤ができると、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まり、特に巨大瘤の場合、心筋梗塞を予防するために一生、抗血小板薬や抗凝固薬を服用する必要がある³⁾。</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><input checked="" type="checkbox"/> 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>川崎病の急性期には免疫グロブリン静注療法 (IVIG) とアスピリン経口投与が第一選択の治療であるが、解熱しない不応例が10~20%にみられる。IVIG 不応例では冠動脈病変を高率で合併すること⁴⁾を考慮すると、不応例または(診断病日、年齢、血液検査などの組み合わせで) 不応が予測される例は高リスク患者であり、積極的な治療が必要とされるが、治療の選択肢が限られている。</p> <p>IVIG 不応に対する追加治療として、メチルプレドニゾロンによるステロイドパルス療法は内外のガイドラインに記載され、実臨床でも広く用いられている。IVIG 予測例を対象に日本で実施した無作為化比較試験で、IVIG にメチルプレドニゾロンを併用した治療群は、IVIG 単独の対照群と比較して、統計学的に有意な早期の解熱と冠血管病変の抑制が認められた⁵⁾。</p> <p>ステロイドは細胞質内の糖質コルチコイド受容体に結合し、核内でNF-κBなどの遺伝子の発現を調節し 抗炎症作用を示す(ゲノム作用)。大量のメチルプレドニゾロンを静注するパルス療法では、細胞質内受容体の飽和量を大幅に上回るため、ゲノム作用以外の機序も関与すると推測されている。この非ゲノム作用には、細胞質内受容体と複合体を構成する蛋白質による作用、細胞膜の糖質コルチコイド受容体を介する作用、細胞膜への陥入による膜結合蛋白質の機能変化があり、ゲノム作用よりも急速に発現する。川崎病では、ステロイドパルスの効果を早期に認めることから、主に非ゲノム作用によって免疫細胞の働きや炎症性サイトカインを抑制すると推測される。免疫グロブリン不応例あるいは不応予測例において、亢進している炎症や冠動脈瘤にかかわるサイトカインの産生や遺伝子レベルの転写量が、ステロイドパルス療法によって低下することが報告されている。</p>
---	---

追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	<input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可 (必ずいずれかをチェックする。)
備 考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<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		
	〔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)	Solu-Medrol (Pharmacia Upjohn)
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	本成分は米国で承認されているが、川崎病の急性期に対する適応は承認されていない。
	英国	販売名 (企業名)	Solu-Medrone (Pfizer)
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	本成分は英国で承認されているが、川崎病の急性期に対する適応は承認されていない。
	独国	販売名 (企業名)	Metypred GALLEN 他 (Galenpharma 他)
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	本成分は独国で承認されているが、川崎病の急性期に対する適応は承認されていない。
	仏国	販売名 (企業名)	Solumédrol (Pfizer)
		効能・効果	
		用法・用量	

	備考	本剤は仏国で承認されているが、川崎病の急性期に対する適応は承認されていない。
加国	販売名（企業名）	Solu-Medrol (Pfizer)
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	本剤は加国で承認されているが、川崎病の急性期に対する適応は承認されていない。
豪州	販売名（企業名）	Solu-Medrol (Pfizer)
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	本剤は豪州で承認されているが、川崎病の急性期に対する適応は承認されていない。
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。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 [欧米等 6 か国での標準的使用内容]	
	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 Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association ⁶⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<u>免疫グロブリン静注療法 (IVIG) 不応例に対して推奨される追加療法</u> 1. <u>IVIG 初回投与後 36 時間以上、発熱が継続・再発する患者に IVIG (2 g/kg)を再投与することは妥当である。(Class IIa, Level B)</u> 2. <u>高用量のステロイド・パルス療法 (通常、<u>メチルプレドニゾロン 20~30 mg/kg 静注を 3 日間投与する。その後、経口プレドニゾロンを漸減投与する場合もある) は、IVIG 再投与の代替治療、または IVIG 再投与後の発熱の頻発・再発に対する再治療として考えられる。(Class IIb, Level B)</u></u> 3. <u>プレドニゾロンまたはプレドニゾンの長期 (例えば 2~3 週間) の漸減投与を IVIG 2 g/kg 及びアセチルサリチル酸と併用することは、IVIG 初回投与後の発熱の頻発・再発に対する再治療として考えられる。(Class IIb, Level B)</u>	

			<p>4. インフリキシマブ (5 mg/kg) は、IVIG 不応例に対する IVIG 再投与またはステロイド療法の代替治療として考えられる。(Class IIb, Level C)</p> <p>5. シクロスポリンは、IVIG 再投与やインフリキシマブ、ステロイド療法が奏功しない難治性患者の代替治療として考えられる。(Class IIb, Level C)</p> <p>6. モノクローナル抗体 (TNF-α 阻害剤は除く) による免疫調整療法、細胞毒または (稀に) 血漿交換療法は、IVIG 再投与や長期のステロイド療法、インフリキシマブに不応の非常に難治性の患者の治療として考えられる。(Class IIb, Level C)</p>
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>IVIG 不応例に対して推奨される追加療法</p>	<p>1. IVIG 初回投与後 36 時間以上、発熱が継続・再発する患者に IVIG (2 g/kg) を再投与することは妥当である。(Class IIa, Level B)</p> <p>2. 高用量のステロイド・パルス療法 (通常、<u>メチルプレドニゾロン 20~30 mg/kg 静注を 3 日間投与</u>する。その後、経口プレドニゾロンを漸減投与する場合もある) は、IVIG 再投与の代替治療、または IVIG 再投与後の発熱の頻発・再発に対する再治療として考えられる。(Class IIb, Level B)</p> <p>3. プレドニゾロンまたはプレドニゾンの長期 (例えば 2~3 週間) の漸減投与を IVIG 2 g/kg 及びアセチルサリチル酸と併用することは、IVIG 初回投与後の発熱の頻発・再発に対する再治療として考えられる。(Class IIb, Level B)</p> <p>4. インフリキシマブ (5 mg/kg) は、IVIG 不応例に対する IVIG 再投与またはステロイド療法の代替治療として考えられる。(Class IIb, Level C)</p> <p>5. シクロスポリンは、IVIG 再投与やインフリキシマブ、ステロイド療法が奏功しない難治性患者の代替治療として考えられる。(Class IIb, Level C)</p>
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>		
	<p>備考</p>		

	英国	ガイドライ ン名	Recommended clinical guideline for the management of Kawasaki disease in the UK ⁷⁾
		効能・効果 (または効 能・効果に関 連のある記載 箇所)	<p>高リスク患者^{注)}には、免疫グロブリン (IVIG) 2 mg/kg 静注投与 1 回及びアスピリン 30~50 mg/kg/日の経口投与に加え、<u>メチルプレドニゾロン 0.8 mg/kg 静注 1 日 2 回の 5~7 日間投与</u>、または専門家の助言に基づいて <u>10~30 mg/kg 静注 1 日 1 回を 3 日間投与</u>し、その後 CRP が正常化するまでプレドニゾロン 2 mg/kg/日を漸減しながら 2~3 週間投与する。</p> <p>注：高リスクの特徴は、①IVIG 不応、②乳児や CRP 高値の持続などの重症、③血球貪食症候群またはショック、④進行性の炎症をとまなう冠動脈瘤、⑤小林スコア陽性など。</p> <p>→①は IVIG 投与後に発熱などの症状が改善しない不応、⑤は IVIG 投与前に診断病日、年齢、血液検査により不応が予測される例です。小林スコアに代表される IVIG 不応予測の指標は、欧米では有用でないと言われています。</p>
		用法・用量 (または用 法・用量に関 連のある記載 箇所)	高リスク患者には、免疫グロブリン 2 mg/kg 静注投与 1 回及びアスピリン 30~50 mg/kg/日の経口投与に加え、 <u>メチルプレドニゾロン 0.8 mg/kg 静注 1 日 2 回の 5~7 日間投与</u> 、または専門家の助言に基づいて <u>10~30 mg/kg 静注 1 日 1 回を 3 日間投与</u> し、その後 CRP が正常化するまでプレドニゾロン 2 mg/kg/日を漸減しながら 2~3 週間投与する。
		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 (または効 能・効果に関 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>

PubMed により検索（methylprednisolone AND clinical trial AND Kawasaki disease）した結果、19 件の論文検索結果を得た（令和元年 8 月 27 日時点）。

1) 無作為化比較試験

上記の検索で得られた 19 件のうち、メチルプレドニゾロンを被験薬として対照薬と比較した無作為化試験は、国内 2 件、海外 2 件であった。

<日本における無作為化比較試験>

Ogata S, et al. Corticosteroid Pulse Combination Therapy for Refractory Kawasaki Disease: A Randomized Trial. ⁵⁾

北里大学病院で 2007 年 4 月～2010 年 11 月に川崎病と診断された 122 例のうち、江上スコア（久留米スコア）3 点以上の免疫グロブリン（IVIG）に対する抵抗性が予測される難治性川崎病患者 48 例を IVIG 2 g/kg とメチルプレドニゾロン（IVMP）30 mg/kg の併用群または IVIG 2 g/kg のみの単独群に無作為に割り付けた。

主要評価項目である投与 36 時間後に 37.5°C 未満まで解熱した症例は、IVMP 併用群 22 例中 19 例（86.4%）で、IVIG 単独群 26 例中 6 例（23.1%）に比べて有意に多かった（ $p<0.001$ ）。

冠動脈病変の指標である z スコアが投与 1 ヶ月後に 2.5 以上であった症例は、IVMP 併用群 22 例中 2 例（9.1%）で、IVIG 単独群 26 例中 10 例（38.5%）に比べて有意に少なかった（ $p<0.04$ ）。

有害事象は、IVMP 併用群の 27.3%にみられ、IVIG 単独群の 8.5%に比べて有意に多かったが（ $p<0.04$ ）、一過性で投与後 36 時間以内に消失した。重篤な有害事象は両群ともみられなかった。

Hashino K, et al. Re-treatment for immune globulin-resistant Kawasaki disease: a comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. ⁸⁾

久留米大学病院で 1993 年 1 月～1998 年 12 月に川崎病と診断された 362 例に IVIG 2 mg/kg を投与した（初回投与）。初回投与に不応の 35 例に IVIG 1 g/kg を投与した（2 回目投与）。2 回目投与に不応の 17 例を IVMP 20 mg/kg 投与群または IVIG 1 g/kg 投与群に無作為に割り付けた。

38.5°C を越える発熱期間は、IVMP 群では 1.4 ± 0.7 日で、IVIG 群の 4.8 ± 3.4 日に比べて有意に短かった（ $p<0.05$ ）。

冠動脈病変は、3 回目の投与前で IVMP 群 9 例中 2 例、IVIG 群 8 例中 2 例に認

められた。3回目の投与後は、IVMP 群 9 例中 7 例 (77.8%)、IVIG 群 8 例中 5 例 (62.5%) に冠動脈病変がみられた (有意差なし)。

冠動脈の拡張が IVMP 群の 3 例に認められたが、投与後 21 日以内に消失した。

<海外における無作為化比較試験>

Newburger JW, et al. Randomized Trial of Pulsed Corticosteroid Therapy for Primary Treatment of Kawasaki Disease. ⁹⁾

北米 8 施設に 2002 年 12 月~2004 年 12 月に受診した川崎病患者 589 例中 313 例が選択基準に適合し、そのうち 199 例を IVMP 30 mg/kg と IVIG 2 g/kg の併用群 (101 例) またはプラセボと IVIG 2 g/kg の併用群 (98 例) に無作為に割り付けた。

主要評価項目である投与 5 週間後の冠動脈病変 (左冠動脈前下降枝または右冠動脈の z スコアのいずれか大きい方) は、IVMP 併用群では 1.31 ± 1.55 、プラセボ併用群では 1.39 ± 2.03 と差はみられなかった ($p=0.76$)。

発熱期間も両群で差はみられなかった ($p=0.14$)。

有害事象は、IVMP 併用群で 26 例 (26%)、プラセボ併用群で 22 例 (23%) にみられた ($p=0.18$)。重篤な有害事象は、両群に各 2 例報告された。

なお、本試験の高リスク患者 (発熱が続くため IVIG 再投与した患者) を対象としたサブ解析では、IVMP 併用群でプラセボ併用群に比べ冠動脈病変の低減がみられた。(Son MBF, Newburger JW. ¹⁰⁾)

Sundel RP, et al. Corticosteroids in the initial treatment of Kawasaki disease: report of a randomized trial. ¹¹⁾

Children's Hospital, Boston に 1998 年 2 月~2000 年 11 月に受診した川崎病患者で選択基準に適合した 71 例のうち 39 例を IVMP 30 mg/kg と IVIG 2 g/kg の併用群 (18 例) または IVIG 2 g/kg 単独群 (21 例) に無作為に割り付けた。

38.3°C以上の発熱期間は、IVMP 併用群では 1.0 ± 1.3 日で、IVIG 単独群の 2.4 ± 1.9 日に比べて有意に短かった ($p=0.12$)。

冠動脈の z スコアには両群間で差はみられなかった。

有害事象は、IVMP 併用群で 18 例中 4 例 (22%)、IVIG 単独群で 21 例中 12 例 (57%) にみられた。

2) その他の臨床試験

上記の検索で得られた 19 件のうち、無作為化比較試験ではないが IVIG 不応例を対象にした IVMP の臨床試験が、国内 2 件、海外 1 件あった。

<日本における臨床試験等* >

Ebato T, et al. The Clinical Utility and Safety of a New Strategy for the Treatment of Refractory Kawasaki Disease. ¹²⁾

北里大学病院で 2007 年 4 月~2016 年 4 月に治療した川崎病患者 365 例のうち、江上スコア 3 以上の難治例 71 例には、初回から IVIG 2 g/kg と IVMP 30 mg/kg を併用投与した。その結果、58 例 (81.6%) に効果がみられた。無効例 13 例には、2 回目の治療として IVIG 2 g/kg を投与したところ、9 例 (69.2%) に効果がみられた。2 回目の治療に反応しなかった 4 例中、BCG 接種を 6 ヶ月以上前に受けていた 3 例にはインフリキシマブ 2 mg/kg を投与した。3 例中 2 例に効果が見られた。インフリキシマブが無効であった 1 例と BCG 接種から 6 ヶ月以上経過していなかった 1 例には血漿交換療法を実施し、いずれの症例も効果がみられ、治療を完了した。

難治例 71 例中 18 例に診断時に冠血管拡張 (z スコア 2.5 以上) がみられたが、IVIG 2 g/kg と IVMP 30 mg/kg の併用投与後、17 例で改善 (z スコア 2.5 未満) がみられた。

IVMP の副作用として、一過性の低体温 (35.2°C~35.9°C) が 16 例に、一過性の高血圧 (124~139 mmHg) が 5 例に、徐脈 (52~59 bpm) が 2 例にみられた。

Miura M, et al. Steroid pulse therapy for Kawasaki disease unresponsive to additional immunoglobulin therapy. ¹³⁾

東京都立清瀬小児病院で 2003 年 7 月~2008 年 11 月に治療された川崎病患者 412 例に IVIG 2 g/kg の初回投与を行い、不応例 74 例に IVIG 2 g/kg を再投与した。IVIG 再投与に不応の 21 例に IVMP 30 mg/kg/日を 3 日間投与し、その後プレドニゾン 1~2 mg/kg/日を経口投与した。

IVMP 投与後、全例で速やかに解熱がみられた。

冠血管病変 (厚労省基準) は IVMP 投与 21 例中 2 例にみられた。

有害事象は、IVMP 投与患者では洞性徐脈と高血圧が最も多く、いずれも 17 例 (81%) にみられたが、後続のプレドニゾン投与期間中に消失した。

<海外における臨床試験等>

Wright DA, et al. Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids. ¹⁴⁾

Children's Hospital, Boston に 1990 年 6 月~1994 年 10 月に受診した川崎病患者で、IVIG 2 mg/kg を投与後 48~72 時間 38°C を越える発熱が続いた患者に IVIG 1 mg/kg を再投与した。IVIG 再投与に不応の 4 例に IVMP 30 mg/kg を 1~3 回投与した。

IVMP 投与 1~3 回で、全例で解熱がみられた。

冠動脈拡張の持続及び直径 8 mm 以上の冠動脈瘤はいずれの症例でもみられなかった。

IVMP に起因する有害事象はみられなかった。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

1) Peer-reviewed journal の総説

Eleftheriou D, et al. Management of Kawasaki disease. Arch Dis Child *7)

川崎病のマネジメントに関する総説で、以下の患者でステロイド療法を考慮するように示唆している。

- ① **IVIG** 不応が明らかな患者
- ② 冠血管病変の可能性が非常に高い最も重度の症状を有する患者。または、生後 12 ヶ月未満、重度の炎症マーカー（**CRP** 上昇の持続、肝機能障害、低アルブミン血症、貧血等）を有する患者、血球貪食性リンパ組織球増多症やショック症状を発現している患者
- ③ 炎症が持続中で既に冠動脈瘤または末梢動脈瘤が発現している患者

ステロイドの用法用量については、明確なエビデンスがまだ得られていないため、個々の症例に応じて主治医が柔軟に判断することとしているが、改訂ガイドラインでは以下の 2 つの用法用量を提示していることを紹介している。

- ① メチルプレドニゾロン **0.8 mg/kg** 静注 1 日 2 回の 5~7 日間投与し、その後 **CRP** が正常化するまでプレドニゾロン **2 mg/kg/日** を漸減しながら 2~3 週間投与する
- ② 専門家の助言に基づいて **10~30 mg/kg** 静注 1 日 1 回を 3 日間投与し、その後 **CRP** が正常化するまでプレドニゾロン **2 mg/kg/日** を漸減しながら 2~3 週間投与する

* Archives of Disease in Childhood は、英国の Royal College of Paediatrics and Child Health と British Medical Journal が共有する peer review journal

2) Peer-reviewed journal のメタ・アナリシス

Chen S, Dong Y, Yin Y et al. Intravenous immunoglobulin plus corticosteroid to prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis. Heart*15)

IVIG とステロイドの併用療法を IVIG 単独療法と比較した臨床試験 9 報 1011 例をメタ・アナリシスした結果、ステロイド併用により冠動脈病変のリスクの有意な減少（OR : 0.3 ; 95% CI 0.20~0.46）がみられた。ステロイドのうち IVMP を併用したサブグループ解析でも、冠動脈病変リスクの有意な減少（OR : 0.48 ; 95% CI 0.28~0.81）がみられた。

* Heart は、British Cardiovascular Society の学会誌で British Medical Journal と共有する peer review journal

(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) 2017 年に刊行された国内外の代表的な川崎病研究者により編纂された以

下の成書に、IVIG 不応例に対する IVMP の適応に関する記載がある。

Kawasaki Disease, Current Understanding of the Mechanism and Evidence-Based Treatment, edited by Saji BT, Newburger JW, Burns JC, Takahashi M, Springer Japan, 2017 ¹⁶⁾

p.175-179, Miura M, Methylprednisolone Pulse Therapy for Nonresponders to Immunoglobulin Therapy

Abstract Intravenous methyl prednisolone pulse (IVMP) therapy is administered to children with severe illnesses such as Kawasaki disease (KD), collagen disease, and kidney disease, because of its powerful, rapid, and probably nongenomic immunosuppressive action. In a randomized controlled trial, IVMP plus initial intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy did not decrease the incidence of coronary artery lesions (CAL) in KD patients as compared with IVIG plus placebo. Predicted nonresponders to IVIG treated with initial IVIG plus IVMP had earlier defervescence and lower incidence of CAL than did those treated with IVIG alone. Some studies showed that IVMP was effective for fast defervescence and prevention of CAL in nonresponders to initial or additional IVIG. The adverse effects of IVMP for KD patients include sinus bradycardia, hypertension, hyperglycemia, and hypothermia, but these effects were usually transient and not serious. Present evidence indicates that IVMP should be given as initial therapy for predicted IVIG nonresponders and as rescue therapy for confirmed nonresponders to initial or additional IVIG.

[和訳]

要約：川崎病（KD）、コラーゲン病、腎臓病などの重篤な疾患の小児には、静脈内メチルプレドニゾロンパルス療法（IVMP）が、強力かつ迅速で、恐らくゲノム作用以外の免疫抑制作用のため投与される。無作為化比較試験では、IVMP と静脈内免疫グロブリン（IVIG）初回投与の併用治療は、プラセボと IVIG の併用と比較して、KD 患者全例における冠動脈病変（CAL）の発生率を低下させなかった。IVIG に対する不応性が予測された患者では、IVIG 初回投与と IVMP の併用治療は、IVIG 単独治療に比べ、早期の解熱および CAL 発症率の低下を示した。いくつかの研究では、初回または追加の IVIG に対する不応例において、IVMP は迅速な解熱および CAL の予防に関して有効であることが示された。KD 患者における IVMP の有害事象には、洞性徐脈、高血圧、高血糖および低体温などがあるが、これらの事象は通常、一過性であり、重篤ではない。現在のエビデンスは、IVIG 不応が予想される患者に対する初回治療として、あるいは初回または追加の IVIG に対する不応例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。

<日本における教科書等>

1) ネルソン小児科学は「80年以上の歴史があり、小児科学の最高峰の教科書

として全世界の小児科医に愛用され（中略）わが国でも小児科診療における“座右の書”」（監修者序文）とされているが、IVIG 不応例に対する IVMP の適応に関する記載がある。

ネルソン小児科学 第 19 版, Kliegman RM, Stanton BF 他著, 監訳版, 衛藤義勝監修, p.1011, エルゼビア・ジャパン, 2015 ¹⁷⁾

約 15% に IVIG 抵抗性 KD (IVIG-resistant KD) が認められ、これは初回 IVIG 注入後 36 時間発熱が持続するか再発をみる場合をいう。IVIG 抵抗性の場合、冠動脈病変のリスクが高くなる。IVIG 抵抗性の患児には通常、2 g/kg で再度 IVIG を実施する。これまで使用されてきたそれ以外の治療法には、メチルプレドニゾン静脈内注入があり、頻度は多くはないがシクロホスファミド、血漿交換療法なども使用されている。

(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 ⁶⁾

IVIG 不応例に対して推奨される追加療法として、以下のように、IVIG の再投与の次にメチルプレドニゾロンのパルス療法が挙げられている。

1. IVIG 初回投与後 36 時間以上、発熱が継続・再発する患者に IVIG (2 g/kg) を再投与することは妥当である。
2. 高用量のステロイド・パルス療法(通常、メチルプレドニゾン 20~30 mg/kg 静注を 3 日間投与する。その後、経口プレドニゾロンを漸減投与する場合もある)は、IVIG 再投与の代替治療、または IVIG 再投与後の発熱の頻発・再発に対する再治療として考えられる。

2) Recommended clinical guideline for the management of Kawasaki disease in the UK ⁷⁾

川崎病で、以下の要件のいずれかに当てはまる場合、高リスク患者と判定する。

- ① IVIG 不応例
- ② 重度の川崎病、生後 12 ヶ月未満、重度の炎症マーカー (CRP 上昇の持続、肝機能障害、低アルブミン血症、貧血等)
- ③ 血球貪食性リンパ組織球増多症またはショック症状
- ④ 炎症が持続中で既に冠動脈瘤または末梢動脈瘤が発現している患者
- ⑤ 小林リスク・スコアが 5 点以上

高リスク患者には、免疫グロブリン 2 mg/kg 静注投与 1 回及びアスピリン 30 ~50 mg/kg/日の経口投与に加え、メチルプレドニゾン 0.8 mg/kg 静注 1 日 2

回の5～7日間投与、または専門家の助言に基づいてメチルプレドニゾロン 10～30 mg/kg 静注 1日1回を3日間投与し、その後CRPが正常化するまでプレドニゾロン 2 mg/kg/日を漸減しながら2～3週間投与する。

<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（平成24年改訂版）¹⁸⁾

・適応

IVIG 不応予測例、または IVIG 不応例

・用法・用量

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日間とする文献が多い。IVMP の半減期が3時間と短いことから、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）を行う報告もある。

・エビデンス・レベル

IVIG 不応予測例に対する IVIG + IVMP 初期併用療法：Class Ib^{a)}, Grade B^{b)}

IVIG 不応例に対する追加治療：Class IIb^{c)}, Grade B^{b)}

a：Class IB（研究デザインによるレベル）＝無作為化比較試験

b：Grade B（有効性による分類）＝勧められる

c：Class IIB（研究デザインによるレベル）＝その他の準実験的研究

（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

1) 上記（1）以外の本邦における川崎病に対する IVMP 投与に関する文献として、診断群分類別包括支払方式（DPC）の入院患者データベースにより IVMP とプレドニゾロン（PSL）を比較した報告が1件、一般的な医学雑誌の川崎病特集で IVMP を紹介する総説が1件あった。

Okubo Y, et al. Association Between Dose of Glucocorticoids and Coronary Artery Lesion in Kawasaki Disease¹⁹⁾

本邦の一般病床の50%以上が運用対象となる DPC のデータベースを用いて、2010年7月から2015年3月までに DPC の対象となった川崎病患者の退院記録を分析した。

川崎病患者のうち、IVIG の初回投与後2日以内に PSL 0.5～4 mg/kg/day 又は IVMP 10～40 mg/kg/day を投与された患者を比較した。PSL 投与は 2,453 例、IVMP 投与は 767 例であった。

全ての背景因子を従属変数とする多変量ロジスティック回帰モデルにより算出したプロペンシティー・スコアを用いて、PSL 群と IVMP 群の患者を1対1で対応させて比較した。各群の解析対象は 744 例であった。

その結果、冠動脈病変及び再入院のリスク並びに入院費用は同程度であったが、入院期間は **IVMP** の方が有意に短かった。

三浦大. ステロイドパルス療法²⁰⁾

日本臨床の川崎病特集で、**IVMP** の作用機序、使用法、適応と効果、副作用を解説している。

IVMP の作用機序は、炎症に関わる遺伝子の発現を調節する糖質コルチコイドに一般的なゲノム作用以外に、その即効性から主に非ゲノム作用による免疫細胞の働きや炎症性サイトカインの抑制が推測される。

使用法は、**20~30 mg/kg** の 1 日 1 回、**3 日間投与**が標準的である。

適応としては、**IVIG** 不応予測例に **IVIG** と初期併用することが本邦及び英国のガイドラインで推奨されている。**IVIG** 不応例に **IVMP** を追加投与する場合は、解熱効果が早く冠動脈病変の合併率が同等であるという報告が複数ある。

副作用は、ステロイド療法全般に共通するものに加えて、顔面紅潮、痙攣及び洞性徐脈・房室ブロック・頻拍症などの不整脈があるが、いずれも一過性である。

(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 >

- 1) 川崎病の急性期における標準治療は **IVIG** であるが、**IVIG** で解熱しない不応例が **10~20%** にみられる。**IVIG** 不応予測例に対して、**IVIG** に **IVMP** を併用することにより、**IVIG** 単独治療に比べて有意に解熱でき、冠動脈病変も有意に抑制できることが本邦における無作為化試験で認められている⁵⁾。
- 2) また、国内外 **9** 試験のメタ・アナリシスによっても、**IVIG** と **IVMP** の併用が **IVIG** 単独よりも冠動脈病変を有意に抑制することが認められている¹⁵⁾。
- 3) これらのエビデンスに基づき、国内外の代表的な川崎病研究者により編纂された成書¹⁶⁾には、「川崎病 (KD)、コラーゲン病、腎臓病などの重篤な疾患の小児には、静脈内メチルプレドニゾロンパルス療法 (**IVMP**) が、強力かつ迅速で、恐らくゲノム作用以外の免疫抑制作用のため投与される。(中略) 現在のエビデンスは、**IVIG** 不応が予想される患者に対する初回治療として、あるいは初回または追加の **IVIG** に対する不応例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。」とあり、小児科の標準的な教科書であるネルソン小児科学¹⁷⁾には、「**IVIG** 抵抗性の患児には通常、**2 g/kg** で再度 **IVIG** を実施する。これまで使用されてきたそれ以外の治療法には、メチルプレドニゾロン静脈内注入があり」と記載されている。
- 4) 本邦のガイドライン¹⁸⁾には、**IVMP** の適応として、「**IVIG** 不応予測例、または **IVIG** 不応例」が記載されており、米国のガイドライン⁶⁾には、「**IVIG** 初回投与後 **36** 時間以上、発熱が継続・再発する患者に、**IVIG** 再投与の代替治療または **IVIG** 再投与後の発熱の頻発・再発に対する再治療として、**IVMP** が挙げられており、英国のガイドライン⁷⁾でも「高リスク患者には

IVIG 及びアスピリン経口投与に加えて IVMP」が推奨されている。

- 5) これらのことより、効能効果を以下のように設定することは妥当と考えられる。「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）」

<要望用法・用量について>

- 1) IVIG 不応予測例に対して、IVIG 2 g/kg とともに IVMP 30 mg/kg を併用することにより、IVIG 2 g/kg 単独治療に比べて有意に解熱でき、冠動脈病変も有意に抑制できることが本邦における無作為化試験で認められている⁵⁾。同試験では、併用群の有害事象は単独群に比べて有意に多かったが、いずれの有害事象も一過性で投与 36 時間以内に消失した。
- 2) その他の国内外の無作為化比較試験^{5), 8), 9), 11)}および IVIG 不応例を対象とした非無作為化試験^{12)~14)}における用法用量は、IVMP 20~30 mg/kg/日の 1~3 日間投与であった。
- 3) 本邦¹⁸⁾の治療ガイドラインにおける IVMP の用法用量は IVMP 30 mg/kg を 1 日 1 回、1~3 日間であり、海外^{6), 7)}の治療ガイドラインにおける IVMP の用法用量は 10~30 mg/kg を 1 日 1 回、3 日間投与である。
- 4) 小児疾患に対する IVMP としては、ネフローゼ症候群および治療抵抗性のリウマチ性疾患の適応が承認されており、用法・用量はいずれも 1 日 30 mg/kg（最大 1000 mg）である。
- 5) これらのことより、用法・用量を以下のように設定することは妥当と考えられる。
「メチルプレドニゾン 30mg/kg（最大 1000 mg）を 1 日 1 回、1~3 日間点滴静注」

<臨床的位置づけについて>

- 1) 川崎病の急性期における標準治療である IVIG に対する不応は 10~20%にみられ、IVIG 不応例では冠動脈病変を高率で合併すること⁴⁾が知られている。冠動脈瘤ができると、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まり、特に巨大瘤の場合、心筋梗塞を予防するために一生、抗血小板薬や抗凝固薬を服用する必要がある。したがって、IVIG 不応例の治療は川崎病急性期の治療において重要である。
- 2) IVIG 不応例または不応が予測される患者に対して、IVIG とともに IVMP を併用することにより、有意な解熱作用と冠動脈病変の抑制が認められることが報告されており、国内外のガイドラインにおいても IVMP の併用療法が推奨されている。
- 3) これらを踏まえて、IVIG に対する不応または不応予測例に対して、本剤の使用が承認され、保険適用されることは、川崎病急性期の治療に有用であるのみならず、後期の心臓血管後遺症の予防する上でも重要と考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 国内外のガイドラインに記載されており、適応外で使用されている例も少なくないと推定される。また、国内で無作為化比較試験が実施されており、IVIG 不応（予測）例に対する有効性および安全性に関する客観的データは、既に得られていると考えられる。したがって、今後、特に試験を実施する必要性はないと考えている。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) 日本川崎病研究センター川崎病全国調査担当グループ. 第 24 回川崎病全国調査成績. 2017 年 9 月
<http://www.jichi.ac.jp/dph/kawasakibyou/20170928/mcls24report.pdf>
- 2) ソル・メドロール添付文書. ファイザー株式会社. 2016 年 9 月改訂
- 3) 日本循環器学会・日本川崎病学会・日本胸部外科学会・日本小児科学会・日本小児循環器学会・日本心臓病学会 2012 年度合同研究班. 川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン (2013 年改訂版)
- 4) Egami K, Muta H, Ishii M, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. J Pediatr. 2006;149:237-40
- 5) Ogata S, Ogihara Y, Honda T, et al. Corticosteroid pulse combination therapy for refractory Kawasaki disease: A randomized trial. Pediatrics. 2012 Jan;129(1):e17-23
- 6) McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, 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
- 7) Eleftheriou D, Levn M, Shingadia D, et al. Management of Kawasaki disease. Arch Dis Child. 2014;99:74-83.
- 8) Hashino K, Ishi M, Iemura M, et al. Re-treatment for immune globulin-resistant Kawasaki disease: a comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. Pediatr Int. 2001 Jun;43(3):211-7
- 9) Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, et al. Randomized Trial of Pulsed Corticosteroid Therapy for Primary Treatment of Kawasaki Disease. N Engl J Med 2007;356:663-75.
- 10) Son MBF, Newburger JW. Management of Kawasaki disease: corticosteroids revisited. Lancet 2012;379:1571-2
- 11) Sundel RP, et al. Corticosteroids in the initial treatment of Kawasaki disease:

- report of a randomized trial. J Pediatr 2003;142:611-6
- 12) Ebato T, Ogata S, Ogihara Y, et al. The Clinical Utility and Safety of a New Strategy for the Treatment of Refractory Kawasaki Disease. J Pediatr. 2017 Dec; 191:140-144
 - 13) Miura M, Tamame T, Naganuma T, et al. Steroid pulse therapy for Kawasaki disease unresponsive to additional immunoglobulin therapy. Paediatr Child Health 2011;16:479-84
 - 14) Wright DA, Newburger JW, Baker A, et al. Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids. J Pediatr. 1996;128:146-9
 - 15) Chen S, Dong Y, Yin Y et al. Intravenous immunoglobulin plus corticosteroid to prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis. Heart 2013;99:76-82
 - 16) Kawasaki Disease, Current Understanding of the Mechanism and Evidence-Based Treatment, edited by Saji BT, Newburger JW, Burns JC, Takahashi M, Springer Japan, 2017, 175-179
 - 17) ネルソン小児科学 第19版, Kliegman RM, Stanton BF 他著, 監訳版, 衛藤義勝監修, エルゼビア・ジャパン, 2015, p.1011
 - 18) 日本小児循環器学会. 川崎病急性期治療のガイドライン. 2012: S11
 - 19) Okubo Y, Michihat N, Morisaki N, et al. Association Between Dose of Glucocorticoids and Coronary Artery Lesion in Kawasaki Disease. Arthritis Care & Research. 2018;70:1052-1057
 - 20) 三浦大. ステロイドパルス療法. 日本臨床. 2014;72:1631-1635