

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	ファイザー株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-77
	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
	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 〔当該企業の外国法人の欧米等 6 カ国いずれかの国における承認取得〕 <input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし
要望内容		<input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
	効能・効果 (要望された 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 (要望された 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、推定方法についても記載する。)	約 <u>350</u> 人 <推定方法> 第25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13.2%で、そのうちパルス療法が17.1%であったことから、年間約350人にメチルプレドニゾロンが用いられたと推測される。	
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 [<input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中] <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない [<input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし] (特記事項等)	
意思 企業としての開発の	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について(6)上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について」参照。	

「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、分類した根拠について記載する。)

1. 適応疾病の重篤性

- ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）
- 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
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- エ 上記の基準に該当しない

（上記に分類した根拠）

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（要望書IV-77 文献3）。

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米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
- ウ 欧米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
- エ 上記の基準に該当しない

（上記に分類した根拠）

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（要望書IV-77 文献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、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。

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（IVMP）は国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。川崎病と診断された際にIVIGに対する抵抗性が予測された難治性川崎病患者を対象に日本で実施した無作為化比較試験で、IVIGにIVMP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（要望書IV-77 文献5）。

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（非ゲノム作用）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、ステロイドパルス療法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、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（要望書IV-77 文献18）。
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

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に下線）	
	米国	販売名（企業名）	承認なし（要望書の記載に補足なし）
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名（企業名）	承認なし（要望書の記載に補足なし）
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	承認なし（要望書の記載に補足なし）
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	承認なし（要望書の記載に補足なし）
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし（要望書の記載に補足なし）
効能・効果			
用法・用量			
備考			
豪国	販売名（企業名）	承認なし（要望書の記載に補足なし）	

		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
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 (要望書IV-77文献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. 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) 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、経口プレドニゾンを漸減投与する場合もある</u>) は、 <u>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。</u> (Class IIb, Level B) 3. プレドニゾ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) 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) 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) 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)	

		<p>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。</p> <p>(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>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</p> <ol style="list-style-type: none"> 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) 2. 高用量のステロイドパルス療法 (通常、<u>メチルプレドニゾン 20~30 mg/kg 静注を 3 日間投与する。</u>その後、経口プレドニゾ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。 <p>(Class IIb, Level B)</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. プレドニゾ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) 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) 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) 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。 <p>(Class IIb, Level C)</p>
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>① Wallace CA, French JW, Kahn SJ, Sherry DD. Initial intravenous gammaglobulin treatment failure in Kawasaki disease. <i>Pediatrics</i>. 2000;105:E78.²⁾</p>

		<p>② Wright DA, Newburger JW, Baker A, Sundel RP. Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids. J Pediatr. 1996;128:146–149. (要望書IV-77 文献 14)</p> <p>③ Miura M, Tamame T, Naganuma T, Chinen S, Matsuoka M, Ohki H. Steroid pulse therapy for Kawasaki disease unresponsive to additional immunoglobulin therapy. Paediatr Child Health. 2011;16:479–484. (要望書IV-77 文献 13)</p> <p>④ Furukawa T, Kishiro M, Akimoto K, Nagata S, Shimizu T, Yamashiro Y. Effects of steroid pulse therapy on immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. Arch Dis Child. 2008;93:142–146.³⁾</p> <p>⑤ Ogata S, Bando Y, Kimura S, Ando H, Nakahata Y, Ogihara Y, Kaneko T, Minoura K, Kaida M, Yokota Y, Furukawa S, Ishii M. The strategy of immune globulin resistant Kawasaki disease: a comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. J Cardiol. 2009;53:15–19.⁴⁾</p> <p>⑥ Teraguchi M, Ogino H, Yoshimura K, Taniuchi S, Kino M, Okazaki H, Kaneko K. Steroid pulse therapy for children with intravenous immunoglobulin therapy-resistant Kawasaki disease: a prospective study. Pediatr Cardiol. 2013;34:959–963.⁵⁾</p>
	備考	要望書の補足として、ガイドライン中の要望内容に関連する記載の根拠論文を追記した。
英国	ガイドライン名	Recommended clinical guideline for the management of Kawasaki disease in the UK (要望書IV-77 文献 7)
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>診断が確定した川崎病患者のうち高リスクの患者^注</p> <p>注：高リスク患者の特徴</p> <p>① IVIG 不応</p> <p>② 重症：乳児（12 ヶ月未満）、重度の炎症マーカー（IVIG 投与後も C 反応性タン</p>

			<p>パク質（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）を有する</p> <p>③ 血球貪食候群またはショック</p> <p>④ 進行性の炎症をともなう冠動脈及び／または末梢動脈瘤を有する</p> <p>⑤ 小林スコア陽性（≥5）</p> <p>なお、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。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る。</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>高リスク患者には、<u>免疫グロブリン 2 g/kg 静注投与 1 回</u>及び<u>アスピリン 30～50 mg/kg/日の経口投与に加え、メチルプレドニゾロン 0.8 mg/kg 静注 1 日 2 回の 5～7 日間投与</u>、または<u>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</u>、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>ガイドラインの根拠論文</p>		<p>① Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. N Eng J Med 2007;356:663–75. （要望書IV-77 文献 9）</p> <p>② 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. （要望書IV-77 文献 15）</p>
	<p>備考</p>		<p>要望書の補足として、効能・効果に関連する記載と用法・用量に関連する記載を切り分け、記載及び下線を整備した。また、ガイドライン中の要望内容に関連する記載の根拠論文を追記した。</p> <p>※本剤に関する情報ではないが、要望書IV-77 の 8 ページ 3-4 行目及び 20 行目に記載の免疫グロブリン（IVIG）の投与量（2 mg/kg）は正し</p>

		くは「2 g/kg」である。
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	
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	
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	
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	

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、20件の論文検索結果を得た（令和2年1月8日時点）。

提出された要望書IV-77に記載された時点から追加された論文は、IVIG不応の川崎病患者に対するセカンドライン療法のシステマティックレビューの1報であった。（2）の1）に概要を記載する。

また、要望者が記載した米国ガイドライン（要望書IV-77 文献6）に記載されている要望内容の根拠論文（要望書IV-77に記載のあった②および③を除く）についても概要をそれぞれ（5）の1）～4）に記載する。

<海外における臨床試験等>

1) 補足等なし。

<日本における臨床試験等※>

1) 補足等なし。

※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) Crayne CB, Mitchell C, Beukelman T. Comparison of second-line therapy in IVIg-refractory Kawasaki disease: a systematic review.⁶⁾

IVIG 不応例に対するセカンドライン単剤療法（IVIG 再投与、静脈内メチルプレドニゾロンパルス療法（IVMP）、インフリキシマブ（IFX））の有効性及び安全性の評価を目的に、臨床試験 8 報 388 例のメタ・アナリシスを行った。解熱作用は IVIG 再投与と IVMP で同等であり、IFX は IVIG 再投与と IVMP に対しそれぞれ有意に高かった。セカンドライン療法後 4～8 週時まで持続している非巨大動脈瘤を有する症例数は 3 群で有意差はなかったが、IVIG 再投与は IVMP に比較し、巨大動脈瘤を有する症例数の有意な減少がみられた。IVMP では、非重篤の有害事象の割合が高かった。

(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>

1) 補足等なし。

<日本における教科書等>

1) 補足等なし。

(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) 補足等なし。

※ 本剤に関する情報ではないが、要望書IV-77の15ページ下から2行目に記載の免疫グロブリン (IVIG) の投与量 (2 mg/kg) は正しくは「2 g/kg」である。

<日本におけるガイドライン等>

1) 補足等なし。

(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) Initial intravenous gammaglobulin treatment failure in Kawasaki disease.²⁾

(米国ガイドラインの引用文献番号①)

1993年9月1日から1996年9月30日までにIVIGによる治療を受けた川崎病患者65例を対象とした観察研究である。IVIG (2 g/kg) による複数回の治療を受けても治療が成功せず持続性疾患となった5例のうち4例に対し、IVMPによる治療が行われていた。4例全てがIVMP (30 mg/kg/日を3日間) に反応したが、このうち2例は発熱、結膜炎、発疹、または粘膜変化のコントロールのため、追加のIVMPを必要とした。これらの2例では、IVMP中断のたびに結膜炎と粘膜の変化が起こり、CRPが増加したため、シクロホスファミド静注 (2 mg/kg/日) による治療が追加された。IVMP投与による死亡例、冠動脈瘤の進行は認められなかった。

2) Effects of steroid pulse therapy on immunoglobulin-resistant Kawasaki disease.³⁾ (米国ガイドラインの引用文献番号④)

順天堂大学病院及び関連医療機関で2003年5月から2006年3月までにIVIG (2 g/kg) 単回投与による治療を受けた川崎病患者411例のうち、持続性または再発性の発熱を呈したIVIG不応の患者63例 (15.3%) に対し、IVMPまたは追加のIVIG投与 (家族が高用量ステロイド療法を拒否した患者のみ) を行った。IVMP投与と追加のIVIG投与を受けた患者の有効性、冠動脈病変の割合、及び安全性を後ろ向きに比較した。IVMP抵抗性/ノンレスポンドーは、IVMP

投与中の発熱の持続または IVMP 後の再発、及び追加治療を必要とする症状と炎症反応と定義した。

IVIG 不応例 63 例中、44 例に二次治療として IVMP (30 mg/kg/日を 3 日間) が投与され、34 例 (77%) に効果がみられた。全ての IVMP 投与患者で 1 日目に解熱作用がみられ、ノンレスポonderの 10 例は 4~11 日後 (平均 6.4 日) に発熱の再発がみられた。IVMP に反応した患者では冠動脈瘤 (coronary artery aneurysm ; CAA) を発症しなかったが、IVMP ノンレスポonderの 10 例のうち 5 例 (50%) が CAA を発症し、3 例は巨大動脈瘤を発症した。

IVMP 投与の 48 例 (追加の IVIG 投与に耐性であった 7 例のうち、その後 IVMP 投与を受けた 4 例を含む) のうち、5 例 (10%) で高血圧 (SBP \geq 130 mmHg)、3 例 (6%) で低体温 (\leq 35°C)、及び洞徐脈 (<60/分) がみられた。全ての症状は一時的であり、治療を必要としなかった。直腸出血及び塞栓はみられなかった。6 歳の患者で IVMP 投与 6 日後に腓骨神経麻痺がみられたが、因果関係は不明であった。

3) The strategy of immune globulin resistant Kawasaki disease: A comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy.⁴⁾ (米国ガイドラインの引用文献番号⑤)

北里大学病院、海老名総合病院、相模原協同病院で 2004 年 4 月から 2007 年 5 月までに IVIG (2 g/kg) による治療を受けた川崎病患者 164 例のうち、IVIG 不応の 27 例に対し、IVMP (30 mg/kg/日、3 日間) または追加の IVIG 投与を実施し、CAA 発生、発熱期間、臨床検査値、医療費及び入院期間を後ろ向きに比較した。

IVIG 不応例のうち北里大学病院で治療された 13 例は IVMP で治療され (IVMP 群)、海老名総合病院と相模原協同病院で治療された 14 例は追加の IVIG による治療を受けた (IVIG 群)。両群間に性別、年齢、または罹病期間に有意差はみられなかった。

IVMP 群では CAA の発生はみられず、IVIG 群の 3 例 (21.4%) で CAA が発生した。1 例では巨大な冠動脈瘤があり、他の 2 例では小さな動脈瘤がみられた。2 群間で統計的に有意な差はみられなかった。追加治療後の発熱期間は IVMP 群で有意に短かった (IVMP 群: 1 ± 1.3 日、IVIG 群: 3 ± 2.4 日; $P < 0.05$)。合計の発熱期間も IVMP 群が有意に短かった (IVMP 群: 8 ± 2.1 日、IVIG 群: 11 ± 2.0 日; $P < 0.05$)。追加治療の 36~48 時間後において、IVMP 群の CRP 値 (0.6 ± 1.4 mg/dl) は IVIG 群 (1.7 ± 4.9 mg/dl) よりも有意に低かった ($P < 0.05$)。医療費は IVMP 群 $290,610 \pm 57,477$ 円、IVIG 群 $918,300 \pm 61,405$ 円であり、IVMP 群で有意に低かったが、入院期間に有意な差は認められなかった (IVMP 群: 14.5 ± 2.0 日、IVIG 群: 12 ± 2.1 日)。IVMP 群の 2 例で徐脈を発症したが自然に改善した。

4) Steroid pulse therapy for children with intravenous immunoglobulin

therapy-resistant Kawasaki disease: A prospective study.⁵⁾ (米国ガイドラインの引用文献番号⑥)

中野こども病院、関西医科大学病院、河内総合病院で2005年4月から2009年12月までにIVIG (2 g/kg) による治療を受けた川崎病患者237例のうち、IVIG不応の41例に対し、IVMP (30 mg/kg/日2時間の点滴静注、3日間) または追加のIVIG投与を実施し、解熱作用、有害事象、医療費について前向きに比較検討した。

二次治療としてIVMPを投与した14例の患者全てで解熱作用がみられたが、7例に再発熱がみられた。これらの患者は、IVIGの追加投与によって解熱が得られた。一方、二次治療としてIVIGを追加投与した27例のうち21例で解熱作用がみられ、2回目のIVIGに不応の6例の患者はIVMPが投与され、1日以内に解熱が得られた。両群間の発熱期間に有意差は認められなかった。投与前後での白血球数、CRP及び血清アルブミン値の変化はIVMP群が有意に大きかった。IVMP群の1例で消化管出血の有害事象がみられ、H2拮抗薬の投与により改善した。冠動脈病変の発生、医療費は両群間で有意な差はみられなかった。

(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) 日本における無作為化比較試験は、江上スコア(久留米)3点以上のIVIGに対する抵抗性が予測される難治性川崎病患者を対象にIVIGとIVMPの併用群またはIVIG単独群に無作為に割り付けた試験(要望書IV-77 文献5)及び2回目のIVIG投与に不応の患者をIVMP投与群またはIVIG投与群に無作為に割り付けた試験(要望書IV-77 文献8)がそれぞれ実施され、いずれも対照群(IVIG投与)と比較してIVMP併用群またはIVMP投与群の有効性及び安全性が確認されている。

2) 海外における無作為化比較試験では、従来の初期治療(IVIG及びアスピリン)にIVMPを併用した群ではプラセボ併用群と比較して冠動脈病変の低減が認められなかった(要望書IV-77 文献9)が、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(要望書IV-77 文献10)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と報告されている。

3) 要望書IV-77に記載の要望の妥当性の根拠及び上記1)、2)より、「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)」を効能・効果とすることは妥当と考える。

<要望用法・用量について>

1) 要望書IV-77に記載の要望の妥当性の根拠に補足はなく、本効能・効果に対する用法・用量を要望内容の用法・用量に投与量上限(最大1000 mg)を加えた「メチルプレドニゾロン30 mg/kg(最大1000 mg)を1日1回、1~3日間

点滴静注」と設定することは妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

1) 同種同効薬であるプレドニゾロン (PSL) では、効能・効果の一つとして「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)」が承認されている。また、インフリキシマブ (IFX) では、「既存治療で効果不十分な川崎病の急性期」が承認されている。さらに、令和2年1月度の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会にて、シクロスポリン (販売名: ネオーラル内用液10%) の効能・効果に「川崎病の急性期 (重症であり、冠動脈障害の発生の危険性がある場合)」を追加する製造販売承認事項一部変更について承認が了承された。

2) PSLは RAISE study において IVIG 不応例と予測される重症川崎病患者を対象とし、標準的治療である IVIG 超大量療法と比較して冠動脈病変の発現割合を有意に低下させることが示されている。⁷⁾

3) 一方で、冠動脈病変の発現割合を主要評価項目として検証した IVMP の無作為化比較試験は実施されていない。

4) 要望書IV-77「(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」に記載の IVMP と PSL の冠動脈病変及び再入院のリスク、入院費用、入院期間を比較したデータベース研究の結果では、冠動脈病変のリスクに対し本剤と PSL との間に有意差はなかった。

国内外のガイドラインや文献報告の内容から本剤は IVIG 不応または不応予測例の治療に際し、実臨床では本剤の一定の効果が観察されていると推測され、疾患重篤性も考慮すると本要望の背景は理解できる。しかしながら、上述のとおり特に冠動脈病変に対するリスク・ベネフィットを評価できるエビデンスが十分とは言い難いと考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 試験は不要と考える。

5. 備考

<その他>

1) 特になし。

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25回川崎病全国調査成績. 2019年9月

<https://www.jichi.ac.jp/dph/wp-dph/wp-content/uploads/2019/09/1bb34be7b6c9f852c1df45cc2ac4152c-1.pdf>

- 2) Wallace CA, French JW, Kahn SJ, Sherry DD. Initial intravenous gammaglobulin treatment failure in Kawasaki disease. *Pediatrics*. 2000;105:E78.
- 3) Furukawa T, Kishiro M, Akimoto K, Nagata S, Shimizu T, Yamashiro Y. Effects of steroid pulse therapy on immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 2008;93:142–146.
- 4) Ogata S, Bando Y, Kimura S, Ando H, Nakahata Y, Ogihara Y, Kaneko T, Minoura K, Kaida M, Yokota Y, Furukawa S, Ishii M. The strategy of immune globulin resistant Kawasaki disease: A comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. *J Cardiol*. 2009;53:15–19.
- 5) Teraguchi M, Ogino H, Yoshimura K, Taniuchi S, Kino M, Okazaki H, Kaneko K. Steroid pulse therapy for children with intravenous immunoglobulin therapy-resistant Kawasaki disease: A prospective study. *Pediatr Cardiol*. 2013;34:959–963.
- 6) Crayne CB, Mitchell C, Beukelman T. Comparison of second-line therapy in IVIg-refractory Kawasaki disease: a systematic review. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019 Nov 27;17:77.
- 7) Kobayashi T, Saji T, Otani T, et al. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet*. 2012 Apr 28;379:1613-20.