

第18回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議  
議事次第

平成26年1月16日(木) 15:00~17:00  
厚生労働省専用第15・16会議室(12階)

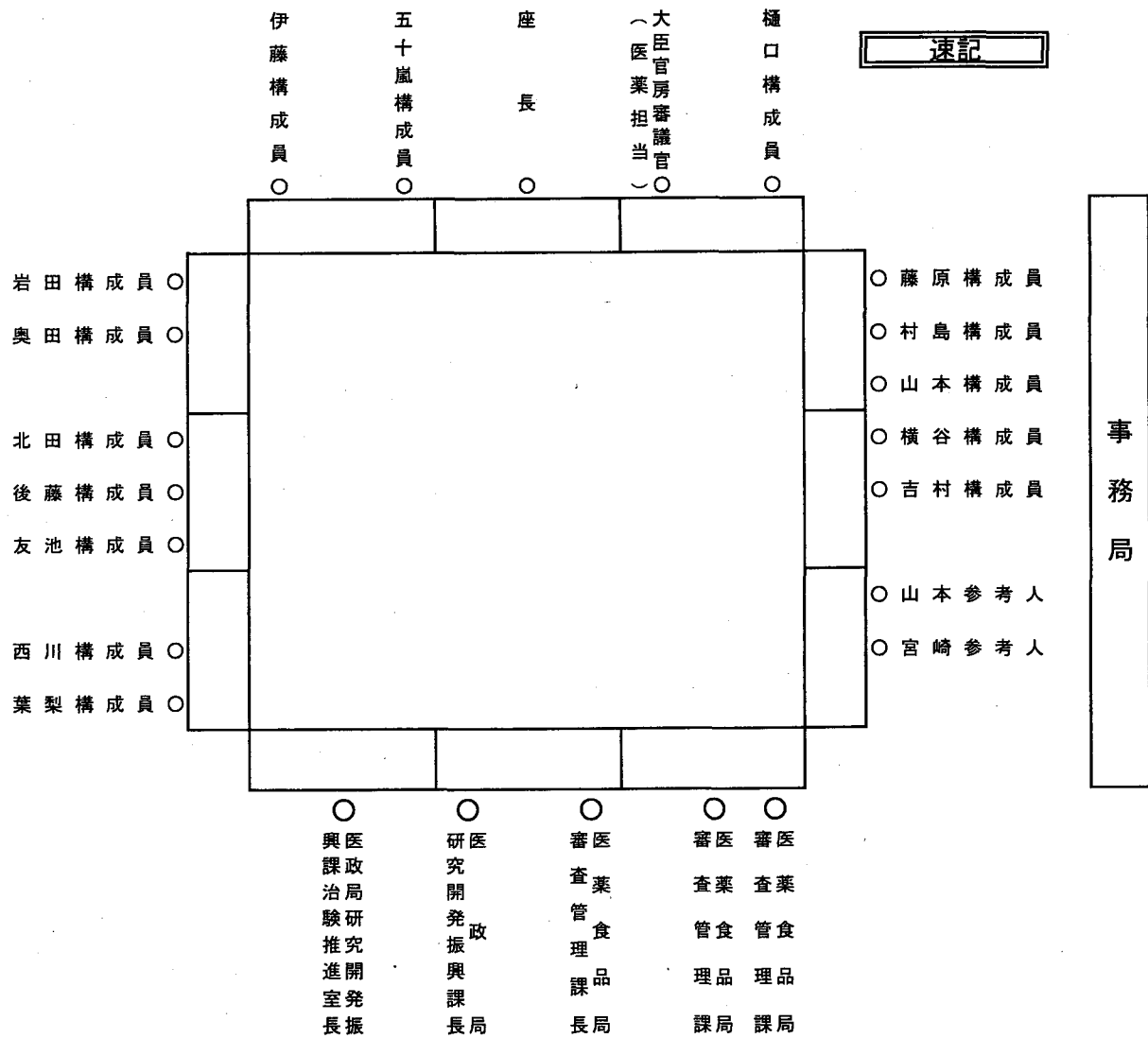
議 事

1. 第I回要望に係る専門作業班(WG)の検討状況等について
2. 第II回要望に係る専門作業班(WG)の検討状況等について
3. 企業から提出された開発工程表等について
4. その他

第18回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議(座席表)

(場所)厚生労働省専用第15・16会議室(12階)

平成26年1月16日(木)15:00~17:00



事務局

傍聴席

## 配付資料一覧

資料 1 検討会議における検討の進め方

資料 2-1 第Ⅰ回要望に係る専門作業班（WG）の検討状況の概要等について

資料 2-2 第Ⅱ回要望に係る専門作業班（WG）の検討状況の概要等について

資料 3-1～7 医療上の必要性に関する専門作業班（WG）の評価

- 資料 4 公知申請への該当性に係る検討会議報告書（案）
  - 4-1 レボノルゲストレル
  - 4-2 メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム
- 資料 5-1 第Ⅰ回要望で医療上の必要性が高いとされた品目に係る専門作業班（WG）の検討状況（前回会議時に検討中であったもの）
- 資料 5-2 第Ⅱ回要望で医療上の必要性が高いとされた品目に係る専門作業班（WG）の検討状況（前回会議時に検討中であったもの）
- 資料 6-1 企業から提出された開発工程表について
- 資料 6-2 企業から提出された開発工程表の概要等（第Ⅰ回要望）
- 資料 6-3 企業から提出された開発工程表の概要等（第Ⅱ回要望）
- 資料 7 開発企業の募集を行った医薬品のリスト
- 資料 8 ポリエチレン・グリコール包埋ウシ由来アデノシン・デアミナーゼ（Ⅱ-204）の開発について

注) ○を付した資料は開発要請等を行った品目に関する資料  
下線を付した資料は第Ⅱ回要望募集に関する資料

参考資料 1 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」開催要綱

参考資料 2 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」構成員

参考資料 3-1 専門作業班（WG）の設置について

参考資料 3-2 専門作業班（WG）メンバー

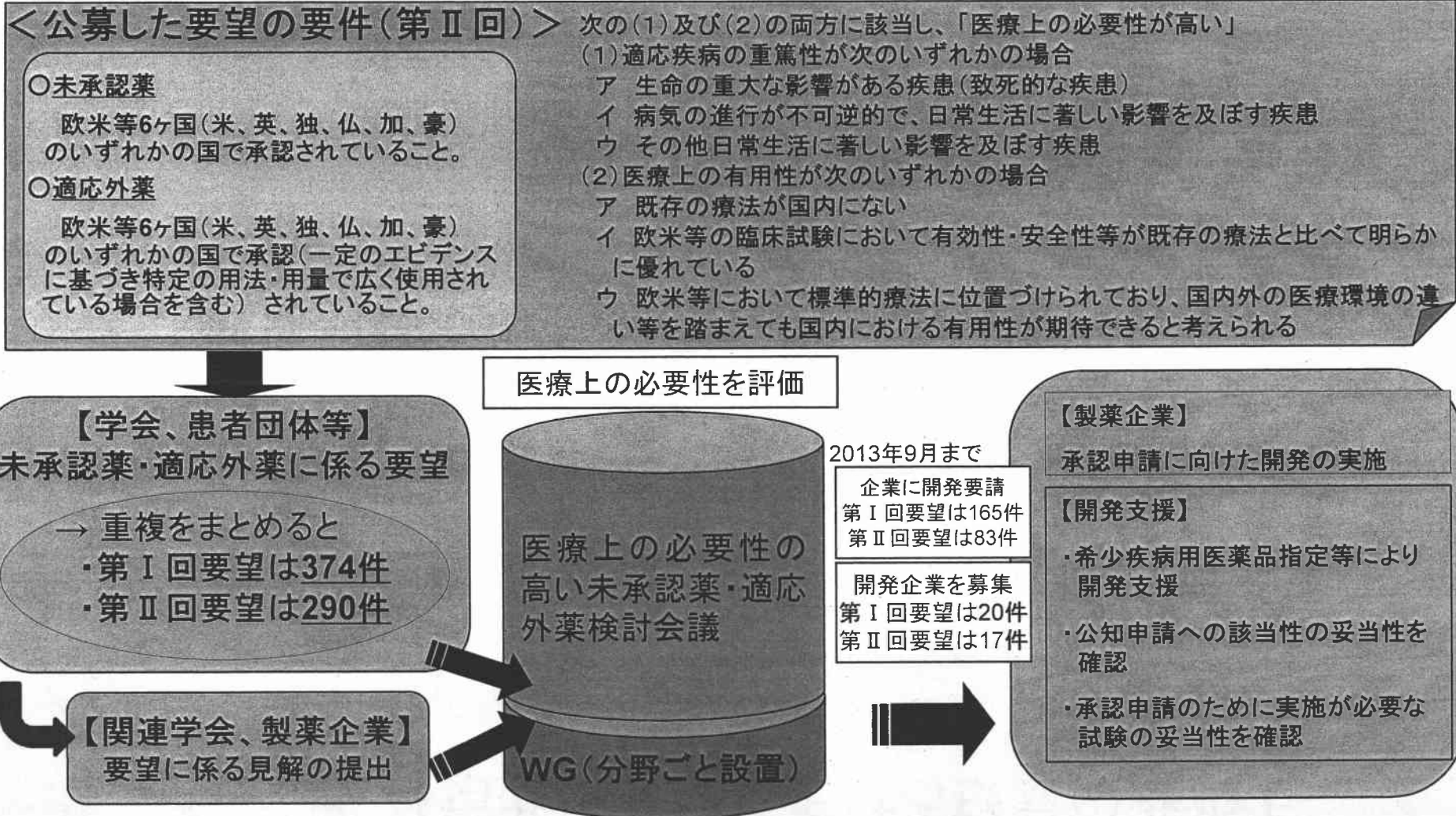
参考資料 4-1 医療上の必要性の評価の基準について

参考資料 4-2 開発要請先企業の考え方について

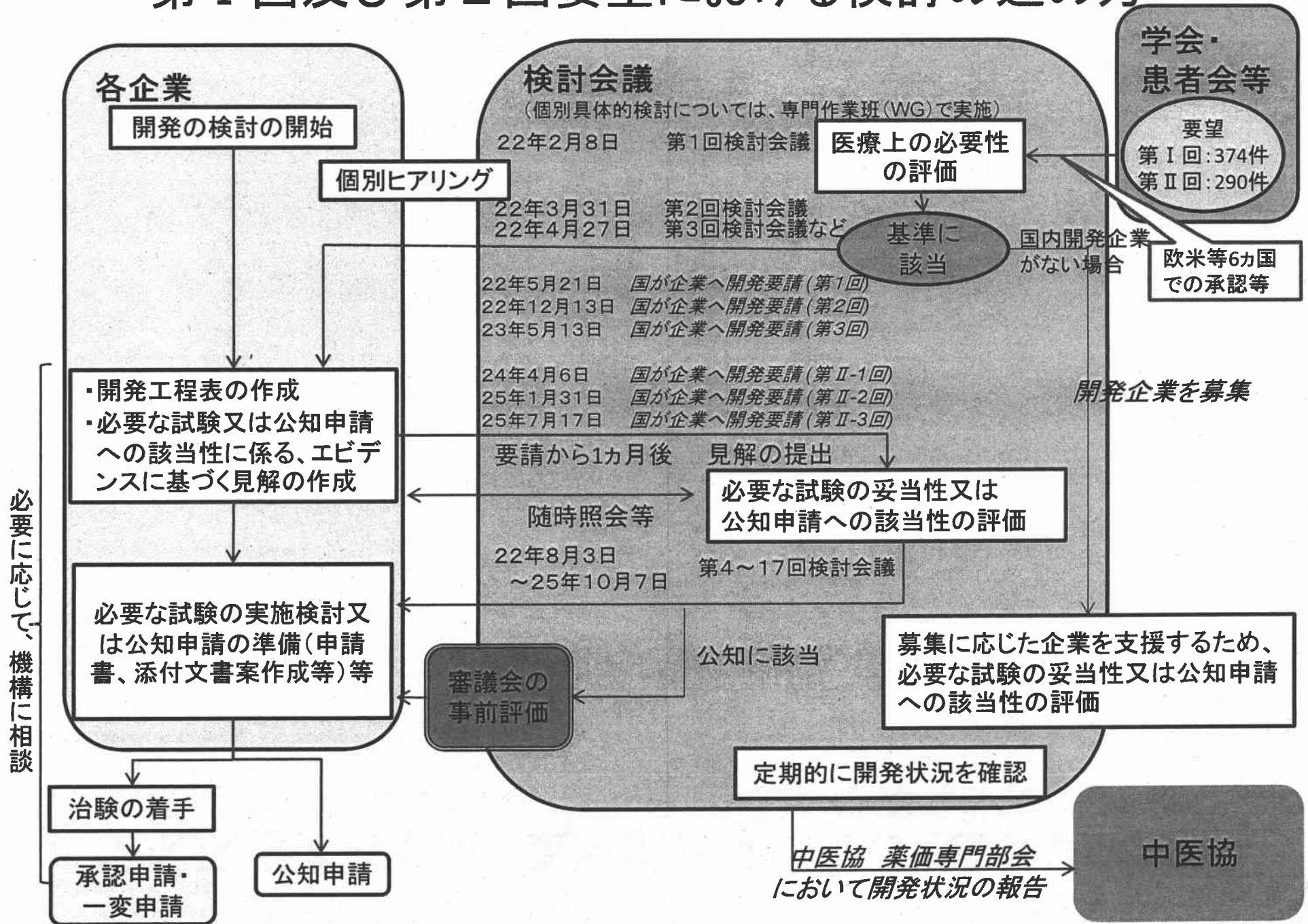
# 未承認薬・適応外薬解消に向けての検討について

欧米では使用が認められているが、国内では承認されていない医療上必要な医薬品や適応(未承認薬等)を解消するため、医療上の必要性の評価、承認のために必要な試験の有無・種類の検討などを行う。

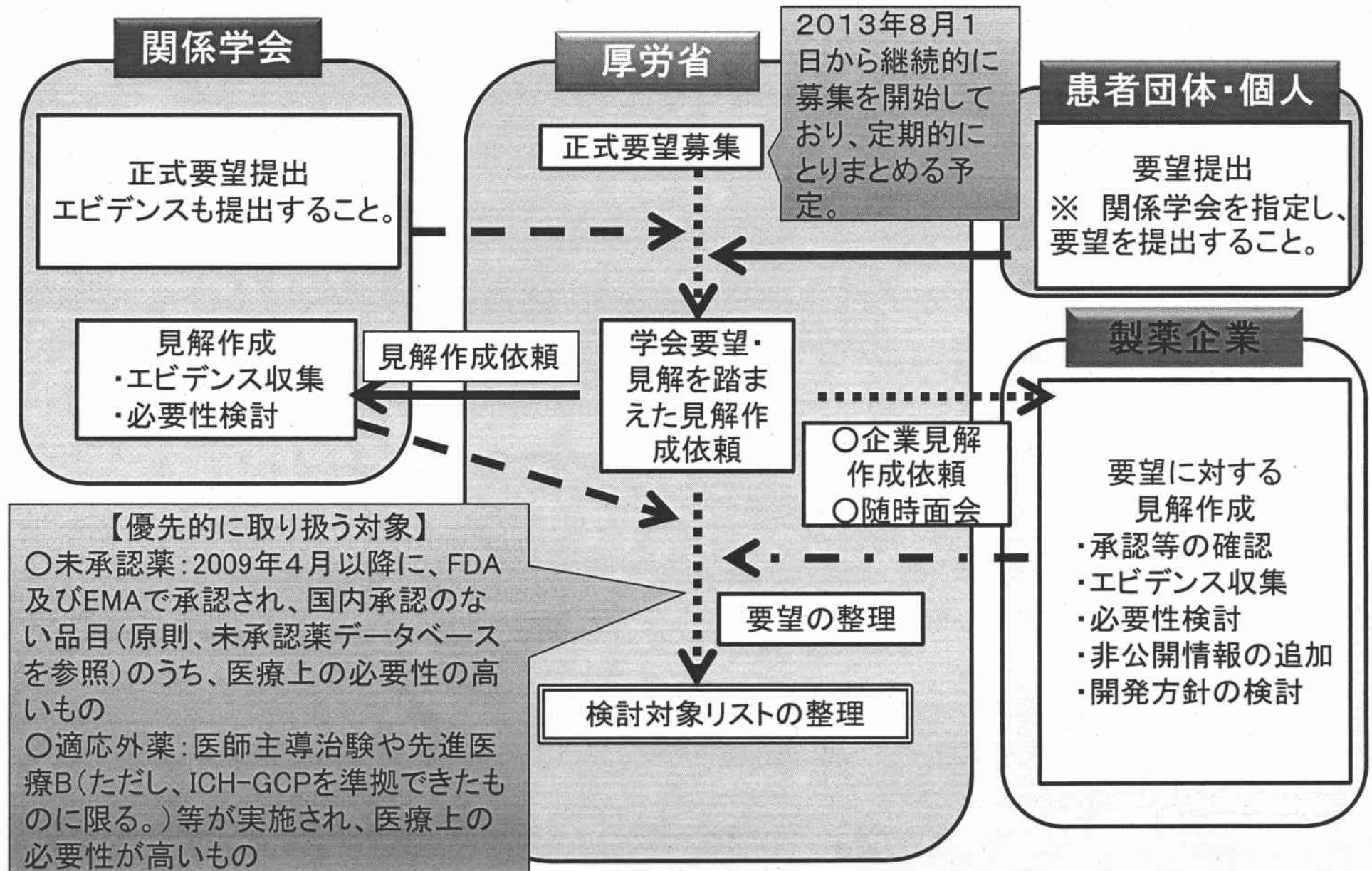
未承認薬・適応外薬に係る要望を公募。募集期間は第Ⅰ回は2009年6月18日から8月17日まで、第Ⅱ回は2011年8月2日から9月30日まで。第Ⅲ回の第一期募集は2013年8月1日から12月27日で一旦締め切った。第二期募集は2014年6月末を目途に一旦締め切り整理する予定。



# 第 I 回及び第 II 回要望における検討の進め方



# 第Ⅲ回要望における検討の進め方





## 第 I 回要望に係る専門作業班（WG）の 検討状況の概要等について

### 1. 医療上の必要性の評価について

検討会議における医療上の必要性の評価は、下表のとおりであった。

各WGの検討状況		代謝・ その他	循環器	精神・ 神経	抗菌・ 抗炎症	抗がん	生物	小児	合計			
検討済み	必要性高い	未承認薬	8	9	10	5	10	3	11	56	185	
		適応外薬	12	22	21	23	31	2	18	129		
	必要性高くない	未承認薬	4	1	2	0	2	1	1	11		81
		適応外薬	9	4	27	9	18	3	0	70		
海外承認等なし	未承認薬	3	2	3	5	4	0	1	18	104		
	適応外薬	12	14	30	9	13	0	8	86			
承認済み	未承認薬	0	0	0	0	1	0	0	1	4		
	適応外薬	0	0	2	0	1	0	0	3			
合計		48	52	95	51	80	9	39	374			

### 2. 医療上の必要性が高いとされた品目について

医療上の必要性が高いとされたものについては、下記の通り開発要請等を行っている。

- ①平成22年4月27日に開催された第3回会議までに医療上の必要性が高いとされたもの（108件）については、平成22年5月21日に企業に開発要請（92件）又は開発企業の募集（16件）を行った（第1回開発要請等）。
- ②第1回開発要請等以降、平成22年11月10日に開催された第6回会議までに医療上の必要性が高いとされたもの（74件）については、平成22年12月13日に企業に開発要請（72件）し、又は速やかに開発企業の募集（2件）を行った（第2回開発要請等）。
- ③平成23年4月18日に開催された第7回会議において医療上の必要性が高いとされたもの（4件）については、平成23年5月13日に企業に開発要請（3件）し、又は速やかに開発企業の募集（1件）を行った（第3回開発要請等）。



開発要請等を行ったものについては、承認申請のために実施が必要な試験の妥当性や公知申請への該当性の確認などを行うこととしている。

(1) 開発要請等したものの検討状況

第I回要望品目については、平成25年10月7日に開催された第17回会議で、医療上の必要性が高いと判断された全ての品目について、公知申請への該当性の確認などが終了したところである。

各WGの検討状況		合計		10/7開催 第17回会議時点	
企業に開発要請したもの		165		165	
公知申請が妥当であるもの	適応外薬	60		60	
既に開発に着手しているもの (承認申請済みのものを含む)	未承認薬	29	53	29	53
	適応外薬	24		24	
治験の実施等が必要と考えられるもの	未承認薬	14	52	14	52
	適応外薬	38		38	
実施が必要な試験や公知申請の妥当性について 検討中のもの	未承認薬	0	0	0	0
	適応外薬	0		0	
開発企業を公募したもの		20		20	
合計		185		185	

第Ⅱ回要望に係る専門作業班（WG）の  
検討状況の概要等について

1. 医療上の必要性の評価について

平成25年10月7日に開催された第17回会議を踏まえた医療上の  
必要性に係る評価の進捗状況は、下表のとおりであった。

WGの検討状況			代謝・ その他	循環器	精神・ 神経	抗菌・ 抗炎症	抗がん	生物	小児	合計
検討済み	必要性高い	未承認薬	0	8	2	3	8	1	3	25
		適応外薬	11	9	5	12	24	2	12	75
	必要性高くない	未承認薬	1	0	2	3	2	3	0	11
		適応外薬	4	2	13	24	21	1	5	70
検討対象外	未承認薬	3	0	0	1	3	0	6	13	
	適応外薬	18	7	9	15	14	1	11	75	
検討中	未承認薬	0	0	0	1	0	0	0	1	
	適応外薬	0	6	8	0	0	0	6	20	
合計			37	32	39	59	72	8	43	290

2. 第17回会議時点で検討中であったものに係る評価の進捗状況

第17回会議時点で医療上の必要性について検討中であったもの（21  
件）について、平成25年12月までにWGで行われた医療上の必要性に  
係る評価の進捗状況は、下表のとおりである。

WGの検討状況			代謝・ その他	循環器	精神・ 神経	抗菌・ 抗炎症	抗がん	生物	小児	合計
検討済み	必要性高い	未承認薬	0	0	0	0	0	0	0	0
		適応外薬	0	0	0	0	0	0	0	0
	必要性高くない	未承認薬	0	0	0	0	0	0	0	0
		適応外薬	0	0	0	0	0	0	0	0
検討対象外	未承認薬	0	0	0	0	0	0	0	0	
	適応外薬	0	0	0	0	0	0	0	0	
検討中	未承認薬	0	0	0	1	0	0	0	1	
	適応外薬	0	6	8	0	0	0	6	20	
合計			0	6	8	1	0	0	6	21

現在検討中であるものについて本資料の別添に掲載した。

### 3. 医療上の必要性が高いとされた品目の現状について

医療上の必要性が高いとされ、下記のとおり開発要請等を行ったものについては、承認申請のために実施が必要な試験の妥当性や公知申請への該当性の確認などを行うこととしている。

- ① 平成24年3月23日に開催された第11回会議において医療上の必要性が高いとされた80件については、平成24年4月6日に企業に開発要請（67件）又は開発企業の募集（13件）を行った。
- ② 平成24年7月30日に開催された第12回会議において医療上の必要性が高いとされたイブプロフェン リジン塩（要望番号Ⅱ-33）について、開発企業の募集を行った。
- ③ 第12回から第14回会議（平成24年12月26日開催）において医療上の必要性が高いとされた17件については、平成25年1月31日に企業に開発要請（14件）又は開発企業の募集（3件）を行った。
- ④ 第15回（平成25年3月25日開催）及び第16回会議（平成25年6月19日開催）において医療上の必要性が高いとされた2件については、平成25年7月17日に企業に開発要請（2件）を行った。

これらについて、企業から提出された見解に対する検討状況の一覧を資料5-2に掲載した。平成25年12月までの検討状況は下表のとおりである。

各WGの検討状況		合計		10/7開催 第17回会議時点	
企業に開発要請したもの		83		83	
公知申請が妥当であるもの	適応外薬	28		26	
既に開発に着手しているもの (承認申請済みのものを含む)	未承認薬	5	15	5	15
	適応外薬	10		10	
治験の実施等が必要と考えられるもの	未承認薬	4	23	4	23
	適応外薬	19		19	
実施が必要な試験や公知申請の妥当性 について検討中のもの	未承認薬	4	17	4	19
	適応外薬	13		15	
開発企業を公募したもの		17		17	
合計		100		100	

(別添)

## 専門作業班にて、「医療上の必要性に係る基準」への該当性等を検討中の要望一覧

要望番号	成分名	要望機能・効果	要望用法・用量	提出者	会社名	要望の分類 未承認薬:A 適応外薬:B	WG
II-22.1	アミトリプチリン	神経障害性疼痛	アミトリプチリン塩酸塩として、通常成人1日30～75mgを初期用量とし、1日150mgまで漸増し、分割経口服用する。	日本ペインクリニック学会	日医工株式会社	B	精神・神経WG
II-22.2	アミトリプチリン	神経障害性疼痛	アミトリプチリン塩酸塩として、通常成人1日30～75mgを初期用量とし、1日150mgまで漸増し、分割経口服用する。	厚生労働省がん性疼痛H21-3次がん一般-011研究班	日医工株式会社	B	精神・神経WG
II-23	アモキシシリン水和物	小児の下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌 胃潰瘍、十二指腸潰瘍	小児にはオメプラゾールとして1回0.5mg/kgまたはランソプラゾールとして1回0.75mg/kgとアモキシシリンとして1回25mg/kg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回10mg/kg(力価)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。	日本小児栄養消化器肝臓学会	協和発酵キリン株式会社 アステラス製薬株式会社	B	小児WG(抗菌・抗炎症WG)
II-47	エノキサバリンナトリウム	抗リン脂質抗体陽性女性における反復流産の予防	通常、エノキサバリンナトリウムとして、1回2000IUを、原則として12時間毎に1日2回連日皮下注射する。	公益社団法人 日本産科婦人科学会	サノフィ・アベンティス株式会社	B	循環器WG
II-48	エノキサバリンナトリウム	静脈血栓塞栓症の発症リスクの高い妊婦女性における静脈血栓塞栓症の発症抑制	通常、エノキサバリンナトリウムとして、1回2000IUを、原則として12時間毎に1日2回連日皮下注射する。	公益社団法人 日本産科婦人科学会	サノフィ・アベンティス株式会社	B	循環器WG
II-50	エノキサバリンナトリウム	がん患者に生じた深部静脈血栓症、肺塞栓症	1mg/kg/dose 12時間おき ※自己注射による投与も要望	特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会	サノフィ・アベンティス株式会社	B	循環器WG
II-59	オメプラゾール	小児の下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 胃潰瘍、十二指腸潰瘍	小児にはオメプラゾールとして1回0.5mg/kgまたはランソプラゾールとして1回0.75mg/kgとアモキシシリンとして1回25mg/kg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回10mg/kg(力価)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。	日本小児栄養消化器肝臓学会	アストラゼネカ株式会社 田辺三菱製薬株式会社	B	小児WG(抗菌・抗炎症WG)
II-64	カルバマゼピン	各種神経痛	経口・100mg～300mg/日。年齢、症状に応じて適宜減量する。	日本神経学会	ノバルティスファーマ株式会社	B	精神・神経WG
II-71	クラリスロマイシン	小児の下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌 胃潰瘍、十二指腸潰瘍	小児にはオメプラゾールとして1回0.5mg/kgまたはランソプラゾールとして1回0.75mg/kgとアモキシシリンとして1回25mg/kg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回10mg/kg(力価)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。	日本小児栄養消化器肝臓学会	大正製薬株式会社 アポットジャパン株式会社	B	小児WG(抗菌・抗炎症WG)
II-110	スピラマイシン	妊婦のトキソプラズマ感染症	妊婦中のトキソプラズマ初感染が否定できない場合、胎児への感染を防ぐ目的で、スピラマイシンとして1日量6,000,000～9,000,000国際単位を1日2～4回に分けて経口投与する。	公益社団法人 日本産科婦人科学会	サノフィ・アベンティス株式会社	A	抗菌・抗炎症WG
II-123	ダルテパリン	がん患者に生じた深部静脈血栓症、肺塞栓症	始めの1ヶ月; 200 int units/kg 1日1回 2～6ヶ月; 150 int units/kg以下 1日1回 ※自己注射による投与も要望	特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会	ファイザー株式会社	B	循環器WG

専門作業班にて、「医療上の必要性に係る基準」への該当性等を検討中の要望一覧

要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	提出者	会社名	要望の分類 未承認薬:A 適応外薬:B	WG
II-128	チオベンタールナトリウム	痙攣重症症	5~7mg/kgを20秒程度で静注し、脳波上“burst suppression”が得られるまで50mgずつポーラス投与を2~3分間隔で繰り返す。さらに3~5mg/kg/hrの持続静注を12~48時間継続する。	公益社団法人 日本麻酔科学会	田辺三菱製薬株式会社	B	精神・神経WG
II-149.1	ノルトリプチン	神経障害性疼痛	ノルトリプチン塩酸塩として、通常成人1日30~75mgを初期用量とし、1日150mgまで漸増し、分割経口服用する。	日本ペインクリニック学会	大日本住友製薬株式会社	B	精神・神経WG
II-149.2	ノルトリプチン	神経障害性疼痛	ノルトリプチン塩酸塩として、通常成人1日30~75mgを初期用量とし、1日150mgまで漸増し、分割経口服用する。	厚生労働省がん性疼痛H21-3次がん一般-011研究班	大日本住友製薬株式会社	B	精神・神経WG
II-161	バソプレシン	敗血症などによる急性低血圧やショック時の補助治療	点滴静注:生理食塩水、5%ブドウ糖などで溶解し、0.01~0.04 U/分で持続静注	小児救急医学会	第一三共株式会社	B	循環器WG(小児WG)
II-162	バソプレシン	心停止(心室細動、心室頻拍、PEA、心静止)	1回40 U静注また骨髄中	小児救急医学会	第一三共株式会社	B	循環器WG
II-173	人免疫グロブリン	血液型不適合溶血性黄疸	0.5~1.0g/kgを2時間の点滴静注、必要なら12時間後に繰り返す	日本未熟児新生児学会	一般財団法人 化学及血清療法研究所 日本製薬株式会社 株式会社ベネシス GSLベーリング株式会社 日本赤十字社	B	小児WG(生物WG)
II-246	メトロニダゾール	小児の下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 胃潰瘍、十二指腸潰瘍	アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合、通常、小児にはオメプラゾールとして1回0.5mg/kgまたはランソプラゾールとして1回0.75mg/kgとアモキシシリンとして1回25mg/kg(力価)及びメトロニダゾールとして1回5~10mg/kgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する	日本小児栄養消化器肝臓学会	塩野義製薬株式会社	B	小児WG(抗菌・抗炎症WG)
II-247	メピバカイン塩酸塩	歯科領域における小児の浸潤麻酔または伝達麻酔	54mg(適宜増減)。増量する場合は注意する。小児最大投与量は次の計算式で求めた量とする。 小児最大投与量=(体重(kg)/68)×成人の最大投与量(400mg) ただし、体重45kg以上の小児は成人の推奨最大1回投与量の270mgを越えないこととする。	日本小児歯科学会	日本歯科薬品株式会社	B	精神・神経WG(小児WG)
II-248	メピバカイン塩酸塩	疼痛疾患および四肢手術に対する局所静脈内麻酔時の静脈内投与	局所静脈内麻酔時には1回400mgを基準最高用量とし、必要に応じて適宜減量する。	厚生労働省がん性疼痛H21-3次がん一般-011研究班	アストラゼネカ株式会社	B	精神・神経WG
II-259	ランソプラゾール	小児の下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 胃潰瘍、十二指腸潰瘍	小児にはオメプラゾールとして1回0.5mg/kgまたはランソプラゾールとして1回0.75mg/kgとアモキシシリンとして1回25mg/kg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回10mg/kg(力価)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。	日本小児栄養消化器肝臓学会	武田薬品工業株式会社	B	小児WG(抗菌・抗炎症WG)
II-270.1	リドカイン塩酸塩	局所(区域)静脈内麻酔	四肢手術等において、術野近位に腫血帯を用いて血液循環を遮断し、遠位静脈内に0.5% 3~4mg/kg(40mlまで)を1回投与	日本手外科学会	アストラゼネカ株式会社	B	精神・神経WG

専門作業班にて、「医療上の必要性に係る基準」への該当性等を検討中の要望一覧

要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	提出者	会社名	要望の分類 未承認薬:A 適応外薬:B	WG
II-270.2	リドカイン塩酸塩	疼痛疾患および四肢手術に対する局所静脈内麻酔時の静脈内投与	局所静脈内麻酔時には1回400mgを基準最高用量とし、必要に応じて適宜減量する。	日本ペインクリニック学会	アストラゼネカ株式会社	B	精神・神経WG
II-271	リドカイン塩酸塩・アドレナリン	歯科領域における小児の浸潤麻酔または伝達麻酔	10歳以下の小児では1歯～数歯の場合には0.9～1.0mL(リドカイン塩酸塩として18～20mg)以上投与が必要なことは稀である。小児最大投与量は7mg/kgをこえてはならない。	日本小児歯科学会	デンツプライ三金株式会社	B	精神・神経WG(小児WG)

# 資料 3-1～3-7

「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する

専門作業班（WG）の評価

<代謝・その他 WG>

<循環器 WG>

<精神・神経 WG>

<抗菌・抗炎症 WG>

<抗がん WG>

<生物 WG>

<小児 WG>

該当なし



# 資料 4 - 1

要望番号：II-279

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（案）  
 レボノルゲストレル  
 過多月経

## 1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：レボノルゲストレル	
	販売名：ミレーナ 52 mg	
	会社名：バイエル薬品株式会社	
要望者名	公益社団法人 日本産科婦人科学会	
要望内容	効能・効果	過多月経
	用法・用量	本剤1個を子宮腔内に装着する。
	効能・効果及び 用法・用量以外 の要望内容（剤 形追加等）	特になし
	備考	特になし

## 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の該当性

過多月経は、本邦及び海外において同様に、一定以上の月経出血がある場合をいう（本邦では総月経血量が140 mL以上<sup>1)</sup>、海外では月経血中の血液成分量が80 mL以上<sup>2)</sup>と客観的に定義されるとともに、「臨床的には患者の訴えで判断される」<sup>1)</sup>、「月経時の過剰な出血が数周期にわたって続くという患者からの訴え」<sup>2)</sup>等の主観的な定義も用いられている。

定量的な報告はないものの、過多月経がQuality of Life (QOL) に大きな影響を及ぼし、日常生活を制限することは多くの文献で指摘されている。さらに、2011年5月に約2万人の日本人女性を対象に開発企業が行った調査では、月経があると回答した19,254人中、19.4%の女性が月経について「普通より多いと思う」と回答し、そのうち半数以上の女性が、月経量が多いことによる日常生活への支障・制限があると回答した。

以上より、「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、適応疾病である「過多月経」の重篤性は、「ウ：その他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。

### (2) 医療上の有用性についての該当性

ミレーナ 52 mg (以下、「本剤」) は、黄体ホルモンであるレボノルゲストレル (以下、「LNG」) を子宮内に直接投与する目的で、子宮内に挿入、留置する器具である子宮内避妊用具 (Intrauterine device、以下、「IUD」) に LNG を子宮内に放出するための薬剤放出部を付加した製剤 (レボノルゲストレル放出子宮内避妊システム、以下、「LNG-IUS」) であり、本邦において2007年に「避妊」の効能・効果で承認されている。米国、英国、独国、仏国、加国及び豪州では、避妊及び過多月経 (又は特発性過多月経) に関する効能・効果として承認されており、多くの海外ガイドラインにおいて、海外における過多月経患者を対象とした無作為化比較試験の結果に基づき、LNG-IUS の過多月経治療における有効性が記載され、治療の第一選択の一つとして推奨されている。本剤の長期使用によって、子宮内膜腺の萎縮や間質の脱落膜化<sup>3)</sup>、LNG の子宮内膜細胞のアポトーシス促進作用<sup>4)</sup>等に基づき子宮内膜の菲薄化作用が持続し、月経時の出血量が減少することが推測される。

国内外のガイドライン等の記載<sup>5),6)</sup>から、過多月経に関する治療方法に大きな違いがないと考えられること等を踏まえ、検討会議は医療上の有用性は、「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。

## 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 <sup>7)</sup>	
効能・効果	・ 最長5年間の子宮内避妊 ・ 避妊法として子宮内避妊具を選択する女性に対する過多月経の治療
用法・用量	本剤を、月経開始後7日以内に、慎重に装着手順書に従って、インサーターを用いて子宮腔内に装着する。
承認年月 (または米国における開発の有無)	2000年12月6日 (過多月経：2009年10月1日)
備考	下線部：要望内容に関する効能・効果
2) 英国 <sup>8)</sup>	
効能・効果	・ 避妊 ・ 特発性過多月経 ・ エストロゲン補充療法中における子宮内膜肥厚からの保護
用法・用量	妊娠可能な女性に対して、月経開始後7日以内に、本剤を子宮腔内に装着する。
承認年月 (または英	1995年3月28日 (過多月経：2001年1月19日)

国における開発の有無)	
備考	下線部：要望内容に関する効能・効果
3) 独国 <sup>9)</sup>	
効能・効果	・ 避妊 ・ 過多月経
用法・用量	本剤を子宮腔内に装着する（装着手順書を参照）。
承認年月（または独 国における開発の有 無)	1996年7月21日（過多月経：1996年7月21日）
備考	下線部：要望内容に関する効能・効果
4) 仏国 <sup>10)</sup>	
効能・効果	・ 子宮内避妊 ・ <u>機能性過多月経（検出可能な器質性疾患の有無を確認し、その要因を除外した後）</u>
用法・用量	月経開始後7日以内に、本剤を子宮腔内に装着する。
承認年月（または仏 国における開発の有 無)	1995年7月21日（過多月経：2002年2月26日）
備考	下線部：要望内容に関する効能・効果
5) 加国 <sup>11)</sup>	
効能・効果	・ 最長5年間の避妊 ・ <u>本剤の避妊効果を容認する女性における適切な診断がなされた特 発性過多月経の治療</u>
用法・用量	妊娠可能な女性に対して、月経開始後7日以内に、本剤を子宮腔内に 装着する。
承認年月（または加 国における開発の有 無)	2000年11月24日（過多月経：2010年5月11日）
備考	下線部：要望内容に関する効能・効果
6) 豪州 <sup>12)</sup>	
効能・効果	・ 避妊 ・ <u>特発性過多月経の治療</u> ・ エストロゲン補充療法中における子宮内膜肥厚の予防
用法・用量	妊娠可能な女性に対して、月経開始後7日以内に、本剤を子宮腔内に 装着する。

承認年月（または豪 州における開発の有 無)	2000年7月24日（過多月経：2000年7月24日）
備考	下線部：要望内容に関する効能・効果

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

要望内容である過多月経を対象とし、企業側で実施した海外臨床試験の一覧を表4-1に示す。

これらの第Ⅲ相臨床試験のうち、米国で過多月経の承認を取得するために実施した臨床試験〔試験309849（報告書番号A38313）<sup>13)</sup>〕及び外科的治療を対照療法とした臨床試験〔試験93503（報告書番号BC71）<sup>14)</sup>〕の概要を以下に記載する。

表4-1 過多月経を対象として企業側で実施した海外第Ⅲ相臨床試験成績一覧

試験番号 報告書番号	実施期間 実施国	米国 承認申請 資料	加国 承認申請 資料	試験デザイン、対照療法、 例数（LNG-IUS/対照）、治療期間、 過多月経の評価方法
309849 (A38313)	2006/7/21～ 2008/6/19 米国他	◎		多施設共同無作為化非盲検並行群間 試験、対照=MPA、82/83例、6周期 (180日)、アルカリ・ヘマチン法
92549 (A02916, B088)	1994/5/24～ 1998/6/11 英国	○	○	単施設無作為化非盲検並行群間試 験、対照=NET、22/22例、3周期 (LNG-IUSは最長2又は3年まで)、 アルカリ・ヘマチン法
94548 (A00630)	1995/12/6～ 1998/5/4 スウェーデン	○	○	単施設無作為化非盲検並行群間試 験、対照=トラネキサム酸、28/30例、 12周期、アルカリ・ヘマチン法
93547 (A14096)	1996/5/2～ 2003/4/22 英国	○	◎	単施設無作為化非盲検並行群間試 験、対照=メフェナム酸、25/26例、6 周期（LNG-IUSは最長5年まで）、 アルカリ・ヘマチン法
302760 (A36340)	2000/1～ 2004/1 加国	○	◎	多施設共同無作為化非盲検並行群間 試験、対照=OC（EE 0.02mg/NET 1mg）、20/19例、12ヵ月、PBAC法
303003 (A00696)	1999/11/8～ 2002/11/27 加国	○	◎	多施設共同無作為化非盲検並行群間 試験、対照=ダナゾール、75/76例、6 ヵ月（ダナゾールは3ヵ月投与+3 ヵ月間観察）、PBAC法
93503 (BC71)	1993/3/24～ 1998/12/18 ノルウェー	○	◎	単施設無作為化非盲検並行群間試 験、対照=経頸管の子宮内膜切除、 30/29例、3年、PBAC法
90528 (B086)	1991/11/15～ 1995/1 フィンランド	○	○	多施設共同無作為化非盲検並行群間 試験、対照=既存療法の継続、27/27 例、6ヵ月（LNG-IUSは最長1年ま で）、外科的手術の回避を評価、出血 量の変化は評価せず
92501 (AY01)	1993/7/7～ 1996/4/9 イタリア	●	●	多施設共同非盲検試験、対照なし、 15例〔目標症例数（80例）に達する 前に中断〕、12ヵ月、アルカリ・ヘマ

91539 (AW82)	1993/5/21~ 1995/11/16 英国		●	チン法 単施設無作為化非盲検並行群間試験、対照=子宮内膜剥離術、10/11例 〔目標症例数(80例)に達する前に 中断〕、12ヵ月、安全性のみ評価
-----------------	--------------------------------	--	---	--

◎ : Pivotal study, ○ : Supportive study, ● : Discontinued study with abbreviated report,  
LNG-IUS : Levonorgestrel-releasing intrauterine system, MPA : Medroxyprogesterone acetate,  
NET : Norethindrone acetate, OC : Oral contraceptive, EE : Ethinylestradiol,  
PBAC : Pictorial blood loss assessment chart

① 試験番号 309849 (報告書番号 A38313)<sup>13)</sup>

試験の標題：  
特発性過多月経患者に対する6月経周期間のLNG-IUSによる治療の有効性及び安全性を酢酸メドロキシプロゲステロン(以下、「MPA」と比較する多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験

実施医療機関：  
米国38施設、加国10施設、ブラジル2施設、メキシコ3施設、及びアルゼンチン2施設で実施した。メキシコ及びアルゼンチンでは被験者を無作為化しなかった。

試験期間：  
最初の被験者の組入れ日：2006年7月21日  
最後の被験者の完了日：2008年6月19日

開発のフェーズ：  
第Ⅲ相

目的：  
特発性過多月経患者に対する6周期間のLNG-IUSによる治療の安全性及び有効性について、MPA(1周期につき10日間連続経口投与)による治療と比較する。

被験者数：  
目標症例数は約138例(各群69例)。165例を無作為にLNG-IUS群(82例)及びMPA群(83例)に割り付け、有効性の主要な解析に用いた。そのうち、MPAを少なくとも1回投与された患者、LNG-IUSを挿入された患者、又はLNG-IUSの挿入を試みた患者計162例(LNG-IUS群80例、MPA群82例)を安全性の解析に用いた。

診断と主な選択基準：  

- 特発性過多月経
- 18歳以上の女性
- 安定した一夫一妻の関係にあり、出産経験があること
- 卵巣刺激ホルモン(以下、「FSH」)値 $\leq 30$  mIU/mL
- スクリーニング期の3周期中の2周期で月経血量 $\geq 80$  mL

被験薬：LNG-IUS  
 用量：初期放出量は1日あたり20 $\mu$ g  
 投与方法：放出型子宮内システム(以下、「IUS」)

治療期間：6周期(6ヵ月間)

対照薬：MPA

用量：1錠中10mg

投与方法：経口投与

治療期間：6周期(各周期につき連続10日間投与)

有効性の評価：  
 有効性の主要変数は、ベースラインから試験終了時までの月経血量の変化量及び治療が有効であった被験者の割合とした。  
 有効性の副変数は、ベースラインから試験中間解析時までの月経血量の変化量及び月経血量変化率、ベースラインから試験終了時までの月経血量変化率、LNG-IUS群の継続率、ベースラインから第6周期までの各期間の出血日数(点状出血日数は含まない)等とした。

安全性の評価：  
 身体的検査及び婦人科検査(パパニコロウ検査、子宮内膜組織診、生理食塩水注入経腔超音波検査を含む)、有害事象、臨床検査、妊娠検査、バイタルサイン等を安全性の評価項目とした。

成績：  
 <有効性の結果>  
 月経血量の中央値は、両群とも治療開始後に減少し、治療開始後の全ての時点において、MPA群に比べLNG-IUS群でより低かった。ベースラインから試験終了時までの月経血量の減少幅はLNG-IUS群の方がMPA群よりも有意に大きかった。試験終了時に治療が有効であったと考えられた症例数は、MPA群計18/81例(22.2%)に対してLNG-IUS群では計67/79例(84.8%)であり、LNG-IUS群でMPA群に比較して有意に多かった。  
 ベースラインから試験中間解析時までの平均月経血量の変化量及び変化率はMPA群で-21.2 mL及び-11.1%、LNG-IUS群で-108.3 mL及び-61.7%であり、MPA群の平均月経血量の変化率はLNG-IUS群と比較し有意に低かった。ベースラインから試験終了時までの平均月経血量の変化率は、MPA群の-21.5%に対してLNG-IUS群では-70.8%であり、MPA群でLNG-IUS群に比較して有意に低かった。IUS挿入日から180日目までの継続率は90.1%であった。LNG-IUS群の平均出血日数は、ベースラインの5.64日から第6周期の4.16日に減少した。MPA群の平均出血日数は、ベースラインでは5.6日、第6周期では5.3日であった。

<安全性の結果>  
 有害事象発現率はLNG-IUS群(85.0%、68/80例)の方がMPA群(63.4%、52/82例)に比べて高かった。LNG-IUS群で発現率が5%超であった有害事象は、頭痛(16.3%)、卵巣のう胞(12.5%)、細菌性膣炎(11.3%)、尿路感染症(7.5%)、ざ瘡(6.3%)、高血圧(6.3%)、副鼻腔炎(6.3%)、上気道感染症(6.3%)であった。MPA群に比べてLNG-IUS群でより発現頻度が高く、発現率の群間差が5%を超えていた有害事象は、頭痛(LNG-IUS群16.3%、MPA群11.0%)、卵巣のう胞(LNG-IUS群12.5%、MPA群2.4%)、細菌性膣炎(LNG-IUS

群 11.3%、MPA 群 3.7%)、高血圧 (LNG-IUS 群 6.3%、MPA 群 1.2%)、上気道感染症 (LNG-IUS 群 6.3%、MPA 群 1.2%) であった。重篤な有害事象は、LNG-IUS 群で子宮内膜症 1 例が報告されたが、治験薬との因果関係は否定された。有害事象による投与中止例は 6 例 (LNG-IUS 群 4 例、MPA 群 2 例) であった。

② 試験番号 93503 (報告書番号 BC71) <sup>14)</sup>

治験の標題 :

LNG-IUS の過多月経に対する有効性を経頸管の子宮内膜切除術 (以下、「TCRE」) による外科的治療と比較する無作為化比較試験

実施医療機関 :

ノルウェー 1 施設

治験期間 :

最初の被験者の組入れ日 : 1993 年 3 月 24 日

最後の被験者の完了日 : 1998 年 12 月 18 日

開発のフェーズ :

第Ⅲ相

目的 :

特発性過多月経の治療における LNG-IUS の有効性を TCRE と比較する。

被験者数 (目標症例数及び解析症例数) :

登録予定数は 60 例。59 例を本治験に登録し (LNG-IUS 群 30 例、TCRE 群 29 例)、解析を実施した。

診断と主な選択基準 :

30~49 歳の女性で、治療を要する特発性過多月経 (絵図式出血量評価チャート (pictorial blood loss assessment charts、以下、「PBAC」) スコア>75、月経血量 60mL 以上に相当) であり、子宮腔長が正常 (10 cm 以下) であることとした。

被験薬 : LNG-IUS

用量 : 初期放出量は 1 日あたり 20 µg

投与方法 : IUS

治療期間 : 36 カ月

対照治療 : TCRE

有効性の評価 :

主要評価項目は PBAC により評価した月経血量とし、副次評価項目は膣出血等とした。

安全性の評価 :

有害事象、血清中 FSH、血清中エストラジオール、子宮頸部スメア検査、曝露量、月経痛、婦人科検査、超音波による内診、子宮内膜の組織学的検査、乳房検査、体重、血圧、LNG-IUS の除去を安全性評価項目とした。

成績 :

<有効性の結果>

● PBAC により評価した月経血量

LNG-IUS 群と TCRE 群の PBAC スコア中央値を下表に示す。PBAC スコア中央値は両群とも、治験開始 12 カ月後の時点でベースライン時に比べ既に有意に低下し、36 カ月間にわたる治験期間終了時にかけてさらに低下した。LNG-IUS 群と TCRE 群の PBAC スコア中央値について、ベースライン時には統計的に有意な群間差は認められず、治験開始 12 カ月後には統計的に有意な群間差が認められたが、24 カ月後と 36 カ月後には統計的に有意な群間差は認められなかった。

表 4-2 PBAC スコアの推移

評価時点	PBAC スコア中央値*	
	LNG-IUS 群	TCRE 群
ベースライン	261.5 (60~1503)	311 (81~2506)
12 カ月	12.0 (0~97)	8.5 (0~155)
24 カ月	8.5 (0~128)	10.0 (0~175)
36 カ月	7.0 (0~101)	4.0 (0~182)

\* : 括弧内は範囲を示す

● 膣出血

出血・点状出血日数は両群でベースライン時に比べ有意に減少した。3 カ月の基準期間 1 期 (治験 1~90 日目)、4 期 (治験 271~360 日目)、8 期 (治験 631~720 日目) 及び 12 期 (治験 991~1080 日目) に群間比較を行った結果、出血日数に統計的に有意な群間差が認められた期間は 1 期及び 4 期、点状出血日数に統計的に有意な群間差が認められた期間は 1 期であった。正常出血パターン例又は無月経例 (出血なし又は点状出血) の割合は両群で治験期間中に上昇した。次の表に無月経例の割合を群別及び 3 カ月の基準期間別に示す。

表 4-3 出血・点状出血日数の推移

群	基準期間					
	1 期	2 期	3 期	4 期	8 期	12 期
	1~90 日	91~180 日	181~270 日	271~360 日	631~720 日	991~1080 日
LNG-IUS 群*	0 (0/27)	0 (0/27)	8.0 (2/25)	16.7 (4/24)	25.0 (5/20)	27.3 (3/11)
TCRE 群*	3.4 (1/29)	27.6 (8/29)	27.6 (8/29)	27.6 (8/29)	22.2 (6/27)	44.4 (8/18)

\* : % (括弧内の報告例数/合計例数)

<安全性の結果>

重篤な有害事象は 10 件報告された。うち 2 件は LNG-IUS 群の 1 例 (下痢及び胃潰瘍)、8 件は TCRE 群の 5 例 (脳損傷、1 例に発現した腹痛 2 件、1 例に発現した子宮外側の血管からの出血 2 件、1 例に発現した疼痛及び子宮血腫並びに左近位上腕骨の骨折) に発現した。子宮外側の血管からの出血を来した被験者は治験を中止した。部分的脱出 1 件が治験中に生じた。治験中、骨盤内炎症性疾患 1 件が TCRE 群に生じ、治療が施された。妊娠は認められなかった。有害事象は LNG-IUS 群及び TCRE 群のそれぞれ 28 例 (93.3%) 及び 20 例 (69.0%) に報告された。下表に治験開始 12、24 及び 36 カ月後に有害事象を発現した被験者数を示す。

表 4-4 有害事象が発現した症例数

群	時点		
	12カ月	24カ月	36カ月
LNG-IUS 群*	8/25	14/21	12/19
TCRE 群*	6/29	10/27	12/27

\*: 各評価時点に有害事象を報告した被験者数/各評価時点の総被験者数

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

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

海外における臨床試験等について以下の検索を行った。

1) MEDLINE (1950～現在)、EMBASE (1974～現在)、Biosis Previews (1926～現在)、Derwent Drug File (1964～現在) 及び SciSearch (1974～現在) のデータベースから、「Mirena or levonorgestrel-releasing intrauterine system or levonorgestrel-releasing intrauterine device or LNG-IUS or LNG-IUD or levonorgestrel-releasing or Progesterone-releasing or progestogen-releasing」及び「menorrhagia or hypermenorrhea or heavy menstrual bleeding」をタイトルに限定し、日本語又は英語で検索した (平成 24 年 4 月 25 日現在)。その結果、英語論文 151 報が該当し、「randomized controlled trial」の基準を満たす論文 63 報が抽出された。63 報のうち、LNG-IUS 及び月経量を評価している論文 16 報が抽出された。そのうち 4 報は学会からの要望書に記載された論文であった。

なお、「pharmacokinetic or pharmacodynamic」の基準を満たす論文は 4 報抽出したものの、いずれも薬物動態に関する論文ではなかった。

さらに、日本における臨床試験等について以下の検索を行った。

1) JMEDPLUS 検索を用い、次の検索式「(ミレーナ or レボノルゲストレル or Mirena or Levonorgestrel or "LNG-IUS" or "LNG-IUD" or LNG IUS or LNG IUD) and (過多月経 or 月経過多 or menorrhagia or hypermenorrhea or "heavy menstrual bleeding" or heavy menstrual bleeding)」で検索した結果 (平成 24 年 4 月 26 日現在)、国内論文 32 報が該当したものの、この中に「無作為化比較試験 or "randomized controlled trial"」あるいは「"メタ・アナリシス" or メタ アナリシス or メタアナリシス or "meta-analysis" or meta analysis or metaanalysis」の基準を満たす論文は見当たらなかった。一方、「薬物動態試験 or pharmacokinetic or pharmacodynamic」の基準を満たす論文を 1 報抽出したものの、開発企業が行った避妊を目的とした国内臨床試験結果の論文であった。

2) 医中誌 WEB 検索を用い、次の検索式「(Levonorgestrel/TH or ミレーナ/AL or Levonorgestrel/TH or Mirena/AL or Levonorgestrel/TH or レボノルゲストレル/AL or (Levonorgestrel/TH or Levonorgestrel/AL or "LNG-IUS"/AL or "LNG-IUD"/AL) and (月経過多/TH or 過多月経/AL or 月経過多/TH or 月経過多/AL or 月経過多/TH or menorrhagia/AL or

月経過多/TH or hypermenorrhea/AL or "heavy menstrual bleeding"/AL)」で検索した結果 (平成 24 年 4 月 26 日現在)、国内論文 20 報が該当し、さらに「ランダム化比較試験/TH or ランダム化比較試験/AL or ランダム化比較試験/TH or 無作為化比較試験/AL or ランダム化比較試験/TH or "randomized controlled trial"/AL」あるいは「薬物動態試験/AL or 薬物動態学/TH or pharmacokinetics/AL or pharmacodynamic/AL」の基準を満たす論文は各 1 報が抽出され、前者は日本産科婦人科学会雑誌 53 巻 2 号 Page 582 (2001) の抄録、後者は開発企業が行った避妊を目的とした国内臨床試験結果の論文であった。一方、「メタアナリシス/TH or "メタ・アナリシス"/AL or メタアナリシス/TH or メタアナリシス/AL or メタアナリシス/TH or "meta-analysis"/AL or metaanalysis/AL」の基準を満たす論文は見当たらなかった。

3) JAPICDOC 検索を用い、次の検索式「Mirena+levonorgestrel and 過多月経」で検索した結果 (平成 24 年 4 月 26 日現在)、海外論文を含む国内論文 18 報が該当したものの、この中に「無作為化試験」あるいは「薬物動態 + 薬物動力学」の基準を満たす論文はいずれも見当たらなかった。一方、「メタ・アナリシス+メタアナリシス + meta-analysis+metaanalysis」の基準を満たす論文として抽出された 4 報は、過多月経に関するコメント及び患者の満足度に関する総説であった。

<海外における臨床試験等>

上記検索の結果抽出された 16 報中 7 報は薬物療法を対照とし、9 報は外科的療法を対照とした試験であった。これら 16 報を表 5-1 にまとめ、個々の試験の概要を以下に示す。

表 5-1 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

文献 No	Author	Journal	対照療法	症例数
薬物治療を対照とした試験				
①	Kaunitz AM et al.	Obstet Gynecol 2010;116(3): 625-32	MPA	LNG-IUS: 82 MPA: 83
②	Reid PC et al.	BJOG 2005;112:1121-5	mefenamic acid	LNG-IUS: 25 mefenamic acid : 26
③	Milsom I et al.	Am J Obstet Gynecol 1991;164: 879-83	Flurbiprofen and TA	LNG-IUS: 20 Flurbiprofen and TA: 15
④	Irvine GA et al.	Br J Obstet Gynaecol 1998;105: 592-8	norethisterone	22 each
⑤	Shabaan MM et al.	Contraception. 2011;83:48-54	OC (EE 0.03mg / LNG 0.150mg)	56 each
⑥	Sayed GH et al.	Int J Gynaecol Obstet 2011;112:126-30	OC (EE 0.03mg / LNG 0.150mg)	29 each
⑦	Endrikat J et al.	J Obstet Gynaecol Can 2009;31(4):340-7	OC (EE 0.02mg / NET 1mg)	LNG-IUS: 20 OC: 19
外科的治療を対照とした試験				
⑧	Shaw RW et al.	Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2007;47:335-40	TAB	33 each
⑨	Busfield RA et al.	BJOG 2006;113:257-63	TAB	LNG-IUS: 42 TAB: 41

⑩	de Souza SS et al.	Contraception 2010;81:226-31	TAB	LNG-IUS: 30 TBA: 28
⑪	Soysal M et al.	Zentralbl Gynakol 2002;124:213-9	TAB	36 each
⑫	Barrington JW et al.	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003;108:72-4	TAB	25 each
⑬	Rauramo I et al.	Obstet Gynecol. 2004;104(6):1314-21	TCRE	LNG-IUS: 30 TCRE: 29
⑭	Kittelsen N et al.	Gynaecological Endoscopy 1998;7:61-5	TCRE	LNG-IUS: 24 TCRE: 29
⑮	Ghazizadeh S et al.	Int J Womens Health 2011;3:207-11	TCRE	52 each
⑯	Malak KA et al.	Gynecol Surg 2006;3:275-80	TCRE	30 each

MPA : Medroxyprogesterone acetate, LNG-IUS : Levonorgestrel-releasing intrauterine system,  
OC : Oral contraceptive, EE : Ethinylestradiol, NET : Norethindrone acetate, TA : Tranexamic acid,  
TAB : Thermal balloon ablation, TCRE : Transcervical resection of the endometrium

① Kaunitz AM et al.; Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System or Medroxyprogesterone for Heavy Menstrual Bleeding. Obstet Gynecol 2010;116(3):625-32<sup>15)</sup>

- 目的 : LNG-IUS と MPA 経口投与の、特発性過多月経における有効性及び安全性を比較する。
- 方法 : 18 歳以上の特発性過多月経 (月経周期あたりの月経血量が 80 mL 以上) 患者を LNG-IUS 群 (82 例) あるいは MPA 群 (83 例) (月経周期の 16 日目から MPA 10 mg を 1 日 1 回 10 日間連日投与) に無作為に割り付け、6 周期間治療を行う。有効性の主要評価項目は、月経血量的変化量、及び治療が有効であった症例の割合とした。

• 結果 :

<有効性>

ベースラインから治療終了時までの月経血の減少量の中央値は、MPA 群 (-17.8 mL、範囲 : -271.5~+78.6 mL) に比べ LNG-IUS 群 (-128.8mL、範囲-393.6~+124.2 mL) で有意に大きかった。また、治療が有効 (定義 : 月経血量が 80 mL 未満でありベースラインに比べ 50%以上の月経血量の減少) であった症例の割合は、MPA 群 (22.2%) に比べ、LNG-IUS 群 (84.8%) で有意に高かった。

<安全性>

死亡あるいは薬剤に関連した重篤な有害事象はなかった。6 例 (LNG-IUS 群 4 例、MPA 群 2 例) が有害事象のため脱落した。臨床検査値及び血液学的指標の平均値は、試験期間を通じて全て正常範囲内であった。薬剤に関連した有害事象は、69 例 (42.6%) で報告された。LNG-IUS あるいは MPA いずれかの群で 5%を超える有害事象の発現率は表 5-2 のとおりである。

表 5-2 試験期間中の治療に伴って発現した有害事象\*

有害事象	LNG-IUS 群 (n=80)	MPA 群 (n=82)
頭痛	13 (16.3)	9 (11.0)
卵巣のう胞 <sup>†</sup>	10 (12.5)	2 (2.4)

経炎	9 (11.3)	3 (3.7)
尿路感染症	6 (7.5)	3 (3.7)
ざ瘡	5 (6.3)	5 (6.1)
高血圧	5 (6.3)	1 (1.2)
副鼻腔炎	5 (6.3)	3 (3.7)
上気道の炎症	5 (6.3)	1 (1.2)
乳房痛	4 (5.0)	3 (3.7)
倦怠感	4 (5.0)	2 (2.4)
骨盤痛	4 (5.0)	2 (2.4)
体重増加	4 (5.0)	5 (6.1)
下腹部痛	3 (3.8)	5 (6.1)

例数 (%)

\* : いずれかの治療群で、少なくとも 5%の発現率があった治療に伴って発現した全ての有害事象  
† : 卵巣のう胞は、軽度な事象であり、本試験に用いた治療に関連していると一般的に考えられている。

② Reid PC et al.; Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and mefenamic acid for the treatment of idiopathic menorrhagia: a multiple analysis using total menstrual fluid loss, menstrual blood loss and pictorial blood loss assessment charts. BJOG 2005;112:1121-5<sup>16)</sup>

- 目的 : 特発性過多月経の管理における LNG-IUS の有効性と忍容性について、メフェナム酸と比較する。
- 方法 : 18~47 歳の過多月経の女性 (月経周期あたりの月経血量 (アルカリ・ヘマチン法で測定した月経中の血液成分量 (Menstrual blood loss、以下、「MBL」) が 80 mL 以上) を LNG-IUS 群 (25 例) あるいはメフェナム酸群 (26 例) (月経周期の最初の 4 日間、500 mg を 1 日 3 回投与) に無作為に割り付け、6 周期の治療を行った。有効性の主要評価項目は、ベースラインから 6 周期までの MBL の変化とし、重量法による総月経血量 (Total menstrual fluid loss、以下、「TMFL」) 及び PBAC スコアの変化についても検討した。

• 結果 :

<有効性>

ベースラインにおける MBL、TMFL 及び PBAC スコアは各群で同様の値を示した。6 周期後の MBL、TMFL、PBAC スコアの中央値は LNG IUS 群でそれぞれ 5 mL、27 mL、25 であり、いずれのパラメータもメフェナム酸群 (100 mL、157 mL、159 mL) に比べ有意に低かった。MBL の変化量と TMFL の変化量に相関がみられたが、PBAC と MBL 及び PBAC と TMFL の相関はそれよりも弱かった。

<安全性>

全体で 242 例の有害事象が認められ、そのうち 158 例が LNG-IUS 群、84 例がメフェナム酸群であった (表 5-3)。

表 5-3 いずれかの群で 4 例以上認められた有害事象

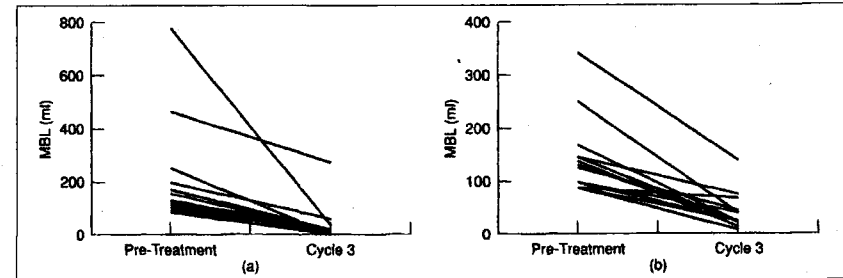
有害事象	LNG-IUS 群(N=25)	メフェナム酸群(N=26)
------	-----------------	---------------

頭痛	10	10
下腹部痛	8	2
卵巣のう胞	6	3
乳房痛	6	2
嘔気	2	4
下痢	1	4
上気道炎	5	5

例数

- ③ Milsom I et al.; A comparison of flurbiprofen, tranexamic acid, and a levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive device in the treatment of idiopathic menorrhagia. Am J Obstet Gynecol 1991;164:879-83<sup>17)</sup>
- 目的: 特発性過多月経患者を対象として、フルルピプロフェン (5日間、100 mg を1日2回投与)、トラネキサム酸 (3日間、1.5mg を1日3回投与後、さらに2日間、1 mg を1日2回投与)、及び1日20 µg のレボノルゲストレルを放出する子宮内避妊具の過多月経に対する治療効果を比較する。
  - 方法: 特発性過多月経と診断された35例の女性 (2月経周期にわたり月経血量が80 mLを超える) を対象とし、最初の20例にはLNG-IUSを挿入した。他の15例には、フルルピプロフェン及びトラネキサム酸を無作為化、クロスオーバー法で連続した4周期にわたり投与した。
  - 結果: ベースライン (治療開始前の2周期) から治療後の月経血量の減少率 (平均値±標準誤差) は、フルルピプロフェン群で20.7±9.9%、トラネキサム酸群で44.4±8.3%であり、LNG-IUS群では治療開始3、6及び12ヵ月後でそれぞれ81.6±4.5、88±3.1及び95.8±1.2%であった。LNG-IUSによる月経血量の減少率は、フルルピプロフェン及びトラネキサム酸に比べて大きく、LNG-IUS群のみで、1回の月経血量が、正常月経血量の上限である80 mL未満まで減少した。LNG-IUS使用による副作用発現率は低かった。
- ④ Irvine GA et al.; Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and norethisterone for treatment of idiopathic menorrhagia. Br J Obstet Gynaecol 1998;105:592-8<sup>18)</sup>
- 目的: 特発性過多月経の治療におけるLNG-IUSとノルエチステロンの有効性と忍容性を比較する。
  - 方法: 18~45歳の経産婦 (規則的な月経周期で測定した月経血量が80 mLを超える) を対象として、LNG-IUS群 (22例、月経開始7日以内に挿入) 又はノルエチステロン群 (22例、月経周期の5日目から26日目までの間3周期にわたって5 mg を1日3回投与) に無作為に割付けた。主要評価項目は治療3ヵ月後の、客観的月経血量的変化とした。
  - 結果: ベースラインからの治療3ヵ月後までの月経血量の減少率は、LNG-IUS群では94% (減少量の中央値103 mL; 範囲70~733 mL)、ノルエチステロン群では87% (減少量の中央値95 mL; 範囲56~212 mL) であった。個別症例の月経血量 (ベースライ

ン及び治療3周期後) を図5-1に示す。



a: LNG-IUS群、b: ノルエチステロン群

図5-1 PBAC法で個別症例の月経血量

- ⑤ Shabaan MM et al.; Levonorgestrel-releasing intrauterine system compared to low dose combined oral contraceptive pills for idiopathic menorrhagia: a randomized clinical trial. Contraception 2011;83:48-54<sup>19)</sup>
- 目的: 特発性過多月経の管理におけるLNG-IUSの有効性を混合型経口避妊薬と比較する。
  - 方法: 20~50歳の避妊を希望する過多月経の女性 (患者自身の訴えによる) をLNG-IUS群と混合型経口避妊薬群 (エチニルエストラジオール 0.03 mg+レボノルゲストレル 0.15 mg) に各56例ずつ無作為に割り付け、12ヵ月間の治療を行った。主な有効性の評価項目は、Treatment failure (他の治療の開始又は手術の必要性) とし、アルカリ・ヘマチン法による月経血量 (MBL) 及び Pictorial blood loss assessment chart (以下、「PBLAC」) 法による月経血量等についても評価した。
  - 結果: 無増悪期間 (Time to treatment failure) は、混合型経口避妊薬群に比べLNG-IUS群でより長く、LNG-IUS群では6例 (11%)、混合型経口避妊薬群では18例 (32%) が treatment failure であった。また、アルカリ・ヘマチン法により評価した MBL の減少率 (平均値±標準偏差) は、混合型経口避妊薬群 (34.9±76.9%) に比べ、LNG-IUS群 (87.4±11.3%) で有意に大きかった。PBLAC スコアを用いた評価では、LNG-IUS群 (86.6±17.0%) の減少率は、混合型経口避妊薬群 (2.5±93.2%) に比べ有意に大きかった。
- ⑥ Sayed GH et al.; A randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a low-dose combined oral contraceptive for fibroid-related menorrhagia. Int J Gynaecol Obstet 2011;112:126-30<sup>20)</sup>
- 目的: 子宮筋腫に関連した過多月経の低減効果を、LNG-IUSと混合型経口避妊薬とで比較する。
  - 方法: 避妊を希望する20~50歳の子宮筋腫による過多月経女性を、LNG-IUS群と混



合型経口避妊薬 (エチニルエストラジオール 0.03 mg+レボノルゲストレル 0.15 mg) 群に各 29 例ずつ無作為に割り付け、アルカリ・ヘマチン法及び PBAC 法で測定した月経血量 (MBL) を評価した。

- 結果: 治療開始 12 ヶ月後のベースラインからのアルカリ・ヘマチン法による MBL の減少率 (平均値±標準偏差) は、LNG-IUS 群 (90.9±12.8%) で混合型経口避妊薬群 (13.4±11.1%) に比べ、有意に大きかった。治療開始 12 ヶ月後のベースラインからの PBAC スコアの減少率も LNG-IUS 群 (88.0±16.5%) で混合型経口避妊薬群 (53.5±51.2%) に比べ、有意に大きかった。

- ⑦ Endrikat J et al.; A Canadian, multicentre study comparing the efficacy of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to an oral contraceptive in women with idiopathic menorrhagia. J Obstet Gynaecol Can 2009;31(4):340-7<sup>21)</sup>
- 目的: LNG-IUS の特発性過多月経の女性における有効性を、混合型経口避妊薬と比較する。
  - 方法: 30 歳以上の健康な過多月経の女性 (連続する 2 周期にわたり PBAC で測定したスコア (MBL スコア) が 100 以上) を LNG-IUS (20 例) 又は混合型経口避妊薬 (19 例、ノルエチンドロン 1 mg+エチニルエストラジオール 0.2 mg) で 12 ヶ月間治療した。主要評価項目は、ベースラインから治療開始 12 ヶ月後までの MBL スコアの変化とした。
  - 結果: いずれの治療群においても、治療開始 12 ヶ月後の MBL スコアはベースラインから有意に減少した。ベースラインからの治療 12 ヶ月後までの MBL スコアの平均変化率は、混合型経口避妊薬群 1/20 (68%) に比べ、LNG-IUS 群 (83%) で有意に大きかった。いずれの治療方法も忍容性は良好であった。
- ⑧ Shaw RW et al.; Randomised comparative trial of thermal balloon ablation and levonorgestrel intrauterine system in patients with idiopathic menorrhagia. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2007;47:335-40<sup>22)</sup>
- 目的: 特発性過多月経の管理における PBAC スコアの変化について、thermal balloon ablation (以下、「TBA」と LNG-IUS の効果を比較する。
  - 方法: 経口薬剤治療が無効であった 25~49 歳の特発性過多月経の女性 (PBAC スコア 120 以上) を LNG-IUS 群又は TBA 群 (各群 33 例) に無作為に割り付け、治療開始後 12 ヶ月追跡した。有効性の主要評価項目は、ベースラインから治療開始 12 ヶ月後の PBAC スコアの変化とした。
  - 結果:
    - <有効性>
 LNG-IUS 群及び TBA 群いずれの群でも治療開始 6 及び 12 ヶ月後の PBAC スコアの中央値はベースラインに比べて低く、12 ヶ月後に最大の月経血量減少がみられた。治療

開始 12 ヶ月後の LNG-IUS 群の PBAC スコアの中央値 (26) は、TBA 群 (62) に比べ有意に低かった。

<忍容性>

他の治療方法を必要とした患者は、TBA 群 (23.1%) に比べ LNG-IUS 群 (39.8%) でより多くみられ、子宮摘出術を実施した患者は、LNG-IUS 群 (20.7%) で TBA 群 (13.3%) よりも多かった。

- ⑨ Busfield RA et al.; A randomized trial comparing the levonorgestrel intrauterine system and thermal balloon ablation for heavy menstrual bleeding. Contraception . BJOG 2006;113: 257-63<sup>23)</sup>
- 目的: 過多月経の治療における、LNG-IUS と TBA の有効性を比較する。
  - 方法: 25~50 歳の過多月経 (患者自身の訴えによる) 患者を LNG-IUS 群 (42 例) あるいは TBA 群 (41 例) に無作為に割り付け、治療開始 24 ヶ月まで追跡した。有効性の主な評価項目は、PBAC 法による月経血量とした。
  - 結果: いずれの治療によっても PBAC スコアはベースラインに比べ減少した。治療開始 12 及び 24 ヶ月後の PBAC スコア中央値は、TBA 群 (11.5 及び 12.0) に比べ LNG-IUS 群 (60.0 及び 56.5) で有意に低かった。無月経が認められた症例の数は、治療開始 24 ヶ月後 LNG-IUS を装着していた患者で 9 例 (35%)、TBA 成功例で 1 例 (5%) であった。
- ⑩ de Souza SS et al.; A randomized prospective trial comparing the levonorgestrel-releasing intrauterine system with thermal balloon ablation for the treatment of heavy menstrual bleeding. Contraception 2010;81:226-31<sup>24)</sup>
- 目的: 過多月経の治療における、LNG-IUS と TBA の有効性を比較する。
  - 方法: 経口避妊薬、エストロゲン・プロゲステロン配合剤、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) 等の薬物治療後医学的に再発とされた 35 歳以上の過多月経 (PBAC 法により測定された月経血量が 80mL を超える) 患者を、LNG-IUS 群 (30 例) あるいは TBA 群 (28 例) に無作為に割り付け、治療開始 12 ヶ月間追跡し、PBAC 法及びヘモグロビン濃度に基づき、月経血量を比較した。
  - 結果: いずれの群でも、治療開始 12 ヶ月後のヘモグロビン濃度はベースラインに比べ増加し、月経血量は減少した。治療開始 6 及び 12 ヶ月後の月経血量は、TBA 群に比べ、LNG-IUS 群で有意に少なかった。6 ヶ月後の月経中間期出血は、LNG-IUS 群に比べ、TBA 群で有意に少なかったが、12 ヶ月後には有意な差はなかった。
- ⑪ Soysal M et al.; A randomized controlled trial of levonorgestrel releasing IUD and thermal balloon ablation in the treatment of menorrhagia. Zentralbl Gynaekol 2002; 124:213-9<sup>25)</sup>

- 目的：過多月経の治療における、LNG-IUS と TBA の有効性及び安全性を比較する。
- 方法：妊娠の意思のない40歳を越える女性で、薬物治療を拒否又は薬物治療が無効であった機能不全性過多月経を訴える患者を、LNG-IUS 群あるいはTBA 群(各群36例)に無作為に割り付け、治療開始12ヵ月後まで追跡した。有効性の主要評価項目は、PBAC 法により評価した月経血量の減少及びヘモグロビン値の上昇とした。

## ● 結果：

## &lt;有効性&gt;

いずれの群でも治療開始12ヵ月後の月経血量は、ベースラインに比し有意に減少し、12ヵ月後のPBACスコアの変化量(平均値±標準偏差)は、TBA 群(388.2±21)では、LNG-IUS 群(343±27)よりも高かった。治療開始12ヵ月後のヘモグロビン値は両群でともに上昇し、ヘモグロビン濃度の変化量は、TBA 群及びLNG-IUS 群で3.9±1.7及び3.7±1.4 g/dLであった。

## &lt;安全性&gt;

LNG-IUS 群では、36例中21例に副作用が認められ(点状出血6例、乳房痛5例、体重増加10例、気分変動2例、膨満感8例、ざ瘡7例、嘔気4例、頭痛及び脚部疼痛各1例、IUS 脱出1例)、TBA 群では36例中8例に副作用が認められた(乳房痛1例、体重増加4例、気分変動1例、膨満感2例、月経困難症2例、下腹部痛(子宮血腫に伴う下腹部痛)1例)。副作用発現率はTBA 群(22.2%)に比べLNG-IUS 群(58.3%)で有意に高かった。

- ⑫ Barrington JW et al.; Comparison between the levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) and thermal balloon ablation in the treatment of menorrhagia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;108:72-4<sup>26)</sup>

- 目的：子宮内膜熱剥離術(endometrial thermal ablation、以下、「ETA」とLNG-IUSの過多月経管理における有効性を比較する。
- 試験デザイン：婦人科診療に通院した50例の女性を、ETA 群又はLNG-IUS 群に無作為に割り付けた。治療前及び治療開始6ヵ月後に pictorial menstrual chart を作成した。
- 結果：月経スコア(pictorial menstrual chart)の中央値は、治療前ではLNG-IUS 群(75)に比べETA 群(101)でわずかに高かったが、治療開始後には、ETA 群が27、LNG-IUS 群が19であった。

- ⑬ Rauramo I et al.; Long-term treatment of menorrhagia with levonorgestrel intrauterine system versus endometrial resection. *Obstet Gynecol* 2004;104(6):1314-21<sup>27)</sup>

- 目的：過多月経治療における有効性を、LNG-IUS と TCRE とで比較する。
- 方法：妊娠を希望しない30~49歳の過多月経の女性(PBACスコアが75(月経血量60 mLに相当)を超える)を、LNG-IUS 群(30例)又はTCRE 群(29例)に無作為

に割り付けた。月経血量の測定にはPBAC法を用いた。

- 結果：PBACスコア中央値は、LNG-IUS 群ではベースラインでの261.5(範囲：60~1503)から7(範囲：0~101)に低下し、TCREでは311(範囲：81~2506)から4(範囲：0~182)に低下した。LNG-IUS 使用者の19/30例が、TCREでは22/29例が、3年間の観察を完了した。

- ⑭ Kittelsen N et al.; A randomized study comparing levonorgestrel intrauterine system (LNG IUS) and transcervical resection of the endometrium (TCRE) in the treatment of menorrhagia: preliminary results. *Gynaecological Endoscopy* 1998;7:61-5<sup>28)</sup>

- 目的：LNG-IUSの過多月経治療における有効性を、TCREと比較する。
- 方法：一般開業医でのホルモン療法を含む治療に失敗し、当初は子宮切除を予定していた外科的子宫鏡検査専門の婦人科外来月経過多患者を、LNG-IUS 群及びTCRE 群に30例ずつ無作為に割り付け、PBACスコア等を比較した。
- 結果：ベースライン及び処置12ヵ月後のPBACスコアの平均値は、LNG-IUS 群で418及び42、TCRE 群で378及び6.6であり、いずれの群でも出血の程度が低下した。なお、LNG-IUS 群での中止理由は、下腹部痛(2例)、ざ瘡(1例)及び出血又は点状出血の継続(3例)であった。

- ⑮ Ghazizadeh S et al.; A randomized clinical trial to compare levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) vs trans-cervical endometrial resection for treatment of menorrhagia. *Int J Womens Health* 2011;3:207-11<sup>29)</sup>

- 目的：過多月経治療の許容性、有効性、副作用及び患者満足度について、LNG-IUS と TCRE を比較する。
- 方法：35歳~45歳の過多月経の女性(PBACスコアが100以上)をLNG-IUS 群及びTCRE 群にそれぞれ52例ずつ無作為に割り付け、PBACスコアを6ヵ月後、12ヵ月後に評価した。
- 結果：治療12ヵ月後における月経血量のベースラインからの減少率は、TCRE 群及びLNG-IUS 群でそれぞれ93.9及び88.4%であった。

- ⑯ Malak KA et al.; Management of menorrhagia with the levonorgestrel intrauterine system versus endometrial resection. *Gynecol Surg* 2006;3:275-80<sup>30)</sup>

- 目的：過多月経治療における子宮内膜切除(ER)とLNG-IUSの有効性を比較する。
- 方法：過剰な子宮出血のため子宮摘出を予定している40~50歳の閉経前女性(超音波検査で、3 cm以上の筋腫、3個以上の筋腫が認められた女性は除外)60例をLNG-IUS 群及びER 群に無作為に割り付け、PBACスコアにより子宮出血を定量化して評価した。

- 結果 : PBAC スコアは、各群ともに治療 12 ヶ月後に、治療前に比べて減少し、治療前及び治療 12 ヶ月後の PBAC スコア (平均値±標準偏差) は LUG-IUS 群で、316.8±152.0 及び 40.6±28.5、ER 群で 346.8±143.6 及び 42.2±30.4 であった。

<日本における臨床試験等>

- 1) 該当する臨床試験成績はなし。

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

1) MEDLINE (1950~現在)、EMBASE (1974~現在)、Biosis Previews (1926~現在)、Derwent Drug File (1964~現在) 及び SciSearch (1974~現在) のデータベースから、「Mirena or levonorgestrel-releasing intrauterine system or levonorgestrel-releasing intrauterine device or LNG-IUS or LNG-IUD or levonorgestrel-releasing or Progesterone-releasing or progestogen-releasing」及び「menorrhagia or hypermenorrhea or heavy menstrual bleeding」をタイトルに限定し、日本語又は英語で検索した結果 (平成 24 年 4 月 25 日現在)、英語論文 151 報が該当した。さらに、「review」の基準を満たす論文が 10 報抽出され、2005 年以降の過多月経の review 論文は 3 報であった。その概要を、以下に示す。

① Lethaby A et al.; Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2005; Issue 4: CD002126<sup>31)</sup>

プロゲステロン及びプロゲステロン放出型子宮内器具の、過多月経の改善効果、忍容性及び安全性を評価した。The Cochrane Library、MEDLINE (1966 to 2005) EMBASE (1980 to 2005) 等を用いて検索し、生殖可能年齢の過多月経女性を対象とし、プロゲステロンあるいはプロゲステロン放出型子宮内器具と、無治療、プラセボ、若しくは他の薬物又は手術による治療を比較した無作為化比較試験を選択し、評価基準に適合するものとして、9 試験を抽出した。プラセボ、無治療と比較した試験はなかった。これらについて、主要評価項目を月経血量の減少とし、その他に、副作用の発現率、QOL の変化、患者の満足度、及び忍容性についても評価を行った。

その結果、以下の結論が得られた。LNG-IUS は、月経周期あたり 21 日間のノルエチステロン経口投与に比べ、過多月経の治療として有意に有効性が高く、患者の治療に対する満足度、患者の治療継続意思ともにより高い結果が得られた。ただし、月経中間期出血、乳房痛等の短期的な副作用は LNG-IUS でより高頻度であった。LNG-IUS は、子宮内膜焼灼術 (子宮内膜の外科的除去) に比べた場合、PBAC により評価した平均的月経血量の減少効果はより低かったものの、患者の治療に対する満足度及び QOL については差はなかった。

② Kaunitz AM et al.; Levonorgestrel-releasing intrauterine system and endometrial ablation in

heavy menstrual bleeding: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol 2009;113(5):1104-16<sup>32)</sup>

- 目的 : LNG-IUS の過多月経の経血量減少効果を子宮内膜焼灼法と比較する。
- 情報源 : Ovid を用いてオンラインで Medline と EMBASE を 2009 年 1 月まで検索するとともに、公表された論文の文献リストを調査し、過多月経の治療において LNG-IUS を子宮内膜焼灼法と比較した無作為化比較試験を抽出した。
- 試験選択の方法 : 今回の系統的レビューとメタ・アナリシスにおいては、月経血量が PBAC スコアによって評価されている無作為化比較試験に限定した。
- 結果 : 6 つの無作為化比較試験 (LNG-IUS、196 例; 子宮内膜焼灼法、194 例) を抽出した。このうち 3 試験は第一世代子宮内膜焼灼法 (manual hysteroscopy) を、他の 3 試験は第二世代子宮内膜焼灼法 (thermal balloon) を対照としていた。LNG-IUS、子宮内膜焼灼法のいずれの治療方法でも、6、12、24 ヶ月後における月経血量は同程度に減少した。さらに、QOL を評価項目としている 5 試験では、いずれの治療方法でもほぼ同程度の QOL 改善が得られた。これらの小規模な試験においては、いずれの治療方法でも重要な合併症は報告されていない。

PBAC 法による月経血量的変化を表 5-4 に示す。

表 5-4 各試験における月経血量のまとめ

著者 (年)	評価時期	PBAC スコア [平均 (標準偏差)]	
		子宮内膜焼灼法 (EA)	LNG-IUS
Barrington et al (2003)	ベースライン	122 (74)	107 (95)
	6 ヶ月	61 (99)	31 (31)
Busfield et al (2006)	ベースライン	502 (422)	490 (419)
	3 ヶ月	220.8 (438.5)	125.0 (198.5)
	6 ヶ月	107.5 (135.4)	72.1 (118.6)
	1 年	94.7 (112.0)	41.1 (86.5)
	2 年	75.4 (91.1)	20.6 (28.8)
Crosignani et al (1997)	ベースライン	203.2 (77.4)	184.8 (62.2)
	6 ヶ月	30*	40*
	1 年	23.5 (32.6)	38.8 (37.1)
Malak and Shawki (2006)	ベースライン	346.8 (143.6)	316.8 (152.0)
	1 年	42.2 (30.4)	40.6 (28.5)
Rauramo et al (2004)	ベースライン	389.4 (313.9)	424.6 (456.9)
	1 年	23.2 (29.2)	12.8 (30.1)
	2 年	17.8 (31.6)	19.6 (41.1)
	3 年	12.6 (24.3)	12.6 (36.5)
Soysal et al (2002)	ベースライン	417 (81.4)	408 (101)
	1 年	21.8 (14)	55.0 (11)

\* : 引用文献における図に基づく推定値。

③ Kaunitz AM et al., The levonorgestrel-releasing intrauterine system in heavy menstrual bleeding: a benefit-risk review. Drugs 2012;22:72(2):193-215<sup>33)</sup>  
過多月経は生殖女性にとって一般的な問題であり、いらいら感、不自由さ、自己意識及

び社会不安を引き起こす。この目的は臨床的根拠を評価するため MEDLINE and EMBASE のデータベースから検出された論文の評価とレビューであり、過多月経治療に対し LNG-IUS を使用した時のリスクとベネフィットに関する最新情報を提供することである。

LNG-IUS は過多月経（子宮病変あるいは月経異常が存在している女性を含む）の女性の月経血量を常に減少させる。経口配合避妊薬、経口プロゲステロン（短期間あるいは長期間サイクルレジメいづれも）及びトラネキサム酸や経口メフェナム酸を含む薬物療法によっても月経血量を減少させることが示されている。LNG-IUS と子宮内膜剥離術は月経血量を同程度に減少させる。過多月経の治療を目的として LNG-IUS を使用した際に認められた有害事象は、避妊を目的として使用した際に認められた有害事象と類似している。子宮穿孔はレビューしたどの試験においても認められなかったが、過多月経患者では、LNG-IUS が脱出する割合は一般的な LNG-IUS を使用する集団と比べて、高いかもしれない。QOL については、LNG-IUS は少なくとも子宮摘出術や子宮内膜剥離術と比較して改善効果があり、どんな国や環境でも常に費用効率のよい選択である。

結論として、LNG-IUS は子宮病変あるいは月経異常が存在している女性を含む過多月経の女性にとって有効的な治療の1つである。

### (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) Williams textbook of Endocrinology, 10th edition<sup>34)</sup>

Chapter 17 Fertility Control: Current Approaches and Global Aspects

- LNG-IUS の利点として、過剰な子宮出血を調節することが述べられている。

#### 2) Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, Eighth edition<sup>35)</sup>

Other Treatments for Heavy Menstrual Bleeding の項

- The Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System

LNG-IUS に対する患者の満足度は子宮内膜/焼灼術又は子宮摘出術に匹敵する。

LNG-IUS は排卵のある過多月経患者の魅力的な選択肢である。

<日本における教科書等>

- 1) 該当する教科書への標準的治療としての記載はなし

### (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) NICE 過多月経治療ガイドライン 2007<sup>3)</sup>

- 過多月経患者の治療の選択肢は下記の順で考慮される。

1. LNG-IUS の長期（少なくとも12ヵ月）使用（推奨グレードA：少なくとも1つ以上

のメタ・アナリシス、システマティックレビュー、無作為化試験あり)

2. トラネキサム酸（推奨グレードA）、NSAID（推奨グレードA）又は経口避妊薬（推奨グレードB）
3. 月経周期5日目から26日目のノルエチステロン（15mg）の連日投与又は長期作用型の黄体ホルモン注射（推奨グレードA）

#### 2) Royal College of Obstet and Gynecol 臨床ガイドライン（過多月経管理）2006<sup>2)</sup>

- 黄体ホルモン放出型子宮器具は過多月経に有効で、外科的治療の代替として考慮すべきである（推奨グレードA：無作為化試験による）。

#### 3) 過多月経臨床治療ガイドライン 2010<sup>36)</sup>

- 特発性過多月経の治療の第一選択は薬物治療であり、その効果は以下の順である。
- LNG-IUS（推奨グレードA：確立された科学的根拠）、トラネキサム酸（推奨グレードA）、経口避妊薬：エストロゲン・プロゲステロン配合剤（推奨グレードB：科学的推測）又は合成黄体ホルモン単剤（推奨グレードB）、NSAID（推奨グレードB）

#### 4) FFPRHC ガイドライン 2004<sup>37)</sup>

- LNG-IUS は過多月経治療の第一選択として使用できる（推奨グレードA）。

<日本におけるガイドライン等>

#### 1) 産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2011<sup>6)</sup>

- CQ302 器質性疾患のない過多月経の薬物療法は？

1. エストロゲン・プロゲステロン配合薬を投与する。（推奨レベルC：（実施すること等が）考慮される）
2. 抗線溶薬（トラネキサム酸 トランサミンなど）を投与する。（推奨レベルC）
3. 薬物療法が無効または困難な場合には外科的治療などを考慮する。（推奨レベルC）

解説：エストロゲン・プロゲステロン配合薬と LNG-IUS（ミレーナ 52mg）は本態性過多月経の出血量を減少させる（エビデンスレベルII；症例対照研究成績あるいは繰り返して観察されている事象）。エストロゲン・プロゲステロン配合薬と LNG-IUS は12ヵ月後の評価でそれぞれ68%、83%月経出血量を減少させた。

- CQ217 子宮腺筋症の診断・治療

子宮内膜症と同様の対症療法やホルモン療法を行う。（推奨レベルC）

解説：LNG-IUS（ミレーナ 52 mg）の有用性が検討されている（エビデンスレベルII）。子宮腺筋症において、有意な経血量の減少（エビデンスレベルII）、腺筋症病巣の縮小（エビデンスレベルII）、および疼痛の改善（エビデンスレベルIII、多くは観察記録や臨床的印象、又は権威者の意見）が得られることが示されており有望な方法であ

る。

2) 子宮内膜症取扱い規約 第2部 治療編・診療編 2010年1月〔第2版〕<sup>38)</sup>

LNG-IUS を子宮腔内に挿入すると子宮内膜は著しく萎縮、菲薄化し、高い避妊効果が得られると同時に、月経血量が著明に減少する結果、子宮筋腫、子宮腺筋症による過多月経や、それに伴う月経困難症にも改善傾向が示されている。

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

要望効能・効果である過多月経については、本邦における臨床試験は実施されていない。

本邦において過多月経に使用され、有効性及び安全性に関するデータが収集された公表論文及び学会報告は以下のとおりであった。

丸尾らは、子宮筋腫又は子宮腺筋症による過多月経を有する日本人患者に本剤を使用したところ、装着1ヵ月後より月経出血量が著しく減少し、最大36ヵ月の装着期間において過多月経に伴う貧血が改善されたこと、5年間の連続使用が可能な本剤により子宮全摘出術のような侵襲の大きな治療を回避しうることから、本剤は過多月経の長期管理に極めて有効かつ画期的な方法であると報告している<sup>39)</sup>。

太田らは、子宮腺筋症患者16例を対象に、子宮筋層の厚さ4cmを基準として重症群と軽症群に分け、ヘモグロビン値、CA-125、視覚的アナログ尺度（以下、「VAS」）評価による疼痛及びPBACスコア評価による月経血量について検討した。その結果、過多月経は両群でも改善し、痛みは重症群で効果が低かった。子宮筋層が4cmを超える肥大した子宮では内腔も拡大し、脱出の危険も増大するので、装入直後と凝血塊を伴う不正出血が生じた場合は本剤の位置を確認し、6ヵ月以上不正出血が続く場合には他の治療法も考慮に入れることが重要であると報告している<sup>40)</sup>。

太田らは、子宮腺筋症患者24例を対象に、ヘモグロビン値、CA-125、VAS、PBACスコア、E2及び子宮体積並びに不正出血を検討した。その結果、PBACスコアは有意に低下し、過多月経は18ヵ月間管理可能であった。月経以外の不正出血は挿入後約2ヵ月で96%に認められたものの、約4ヵ月では20%程度に低下した。卵巣黄体嚢胞が3例に認められたが、2例が6ヵ月後に消失した。挿入後3～6ヵ月後に黄体嚢胞を認める症例が15%程度であり、6ヵ月で80%が消失した。本剤の子宮腺筋症の疼痛と過多月経の長期的な管理は経済的で、安定したコンプライアンスが保たれる治療法であると報告している<sup>41)</sup>。

2008年10月～2009年3月に本剤の使用実態と満足度を調査した論文が公表されている<sup>42)</sup>。

本剤の使用目的として、避妊のみが約34%、避妊以外が50%（内訳：過多月経30.8%、子宮腺筋症17.3%、子宮内膜症15.8%及び子宮筋腫15.0%）であり、避妊以外に月経量の減少や痛みの緩和を目的とした本剤の使用が多かった。

なお、過多月経患者に使用した場合の安全性情報は限られているものの、避妊を目的として使用した場合と比べ、主たる有害事象である不正出血や卵巣嚢胞の発現状況に大きな違いは認められていない。

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

本剤の過多月経に対する有効性については、海外において多くのエビデンスが蓄積されている。1990年代より企業側により臨床試験が実施され（4.表4-1）、特に、米国を中心に近年実施された多施設共同無作為化並行群間比較試験（試験番号309849）<sup>13)</sup>では、主要評価項目であるベースラインから試験終了時までの月経血量の変化量及び治療が有効であった被験者の割合について、過多月経の標準治療薬であるMPAに対する本剤の優越性が示され、ノルウェーで行われた試験（試験93503）<sup>14)</sup>では、外科的治療法である子宮内膜切除術と同等の有効性が示されている。また、本剤の過多月経に対する応用について海外で実施された多くの無作為化比較試験の報告がなされており、過多月経の治療に使用されていた各種薬剤に対する本剤の治療効果の優越性や外科的治療法との同等性が示されている（5.（1）表5-1）。これらの報告等に基づき、海外のガイドラインにおいて、本剤の過多月経患者に対する使用は、いずれも高いグレードで推奨されている（5.（4））。以上のことから、海外データに基づく、本剤の過多月経に対する有効性は確立されているものと考えられる。

日本人においては、少数例ではあるが、丸尾ら及び太田らによって行われた試験の報告（6.（2））で、本剤が過多月経の治療、月経血量の改善に有効であることが示唆されており、また、使用実態に関する報告では、月経過多に本剤が使用されている実態も示されている。日本のガイドラインでは、海外で得られた情報に基づき、過多月経治療の選択肢として本剤が挙げられている（5.（4））また、本邦において健康な女性を対象に避妊を目的とし実施された臨床試験では、本剤の使用によりヘモグロビン、フェリチン、ヘマトクリット等臨床検査値の増加がみられており、月経血量の減少が示唆されることから、過多月経に対しても本剤が有効であることが期待されている。さらに、本剤の効果は子宮内膜への局所作用による寄与が大きいこと、本邦での試験において測定された子宮内腔の長さを海外で得られたデータと比較した結果大きな差は認められず、日本人と外国人とで子宮内腔の大きさに差はないと考えられることも踏まえると、国内外の民族差が有効性に影響を与える可能性は低いと考えられる。

本邦において、本剤は、避妊の効能・効果では海外と同様に承認されていることも踏まえ、検討会議は、過多月経に対して外国人で示された有効性は、日本人でも期待できると判断した。

## (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

避妊を目的として本邦で実施された臨床試験で確認された本剤の安全性プロファイルと、海外で同様に避妊を目的として行われた多くの本剤の臨床試験結果との間に大きな違いは見られず、避妊を目的として使用した場合、日本人と外国人における本剤の安全性に差はないと考えられた。また、過多月経患者を対象に行われた海外臨床試験の結果、過多月経患者で認められた有害事象は、本剤使用時に認められる典型的かつ予測可能な有害事象であり、疾患に特異的な副作用は認められていない。

さらに、日本人と外国人とで、子宮内腔の大きさに大きな違いがないことも考慮すると、日本人の過多月経患者においても外国人と同様な安全性プロファイルが得られると予測することは妥当と考えられた。

以上より、検討会議は、本剤を日本人の過多月経患者に使用した場合にも、安全性上大きな問題があるとは考えられないと判断した。

## (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

本剤は、海外において過多月経の効能・効果に対して既に承認されており、国内外の各種診療ガイドライン、教科書及び総説等において、本剤の過多月経に対する使用が推奨されている。さらに、海外では過多月経に対する本剤の有効性及び安全性のエビデンスは十分に得られており、本邦においても、公表論文及び学会報告等から海外と同様の本剤の使用実態が確認できる。

以上より、本剤の要望効能・効果に対する有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断した。

## 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

「過多月経」の定義に国内外差はなく、「過多月経」の定義にその原因となる疾患は特定されていない。また、海外の論文、総説等において、LNG-IUS の月経血流量減少効果及び過多月経に対する有効性は、器質性疾患の有無に係らず証明されており、ガイドラインでも「過多月経」全般に対して LNG-IUS が推奨されている。さらに、本邦におけるガイドラインでは、器質性疾患のない過多月経に対して LNG-IUS が推奨されているのみならず、子宮腺筋症、子

宮内膜症患者であっても、過多月経の治療として LNG-IUS の著明な月経血流量減少効果が示されている。本邦において「過多月経」を効能・効果とする複数のホルモン剤等が承認されていることも考慮し、検討会議は、本剤の効能・効果は、海外と同様に「過多月経」といったものとするのが妥当と考える。ただし、器質性疾患に伴う過多月経については、原疾患の治療を最優先することが必要と考えられることから、添付文書において、器質性過多月経では、原疾患が特定できる場合、その原疾患の治療を優先する旨注意喚起する必要があると考える。

## (2) 用法・用量について

上記 5. (1) から (4) の無作為化比較試験及びシステマティックレビューに記載された LNG-IUS の「過多月経」に対する有効性及び安全性は、本剤 52 mg 1 個を子宮内に投与して得られた情報であり、「過多月経」に対する他の用法・用量の本剤が示す有効性及び安全性に関する情報は得られていない。また、一般的にホルモン剤使用中の妊娠はできる限り避けるべきであると考えられており LNG-IUS 装着中に妊娠が起こった場合の胎児への影響の危険性については、完全に否定することはできないと考えられることから、過多月経の治療として LNG-IUS を装着している患者における妊娠の可能性を最小限に抑えるためには、十分な避妊効果が確認されている本剤の用法・用量（本剤 52 mg）を用いることが妥当と判断できる。海外においては、避妊と同一の用法・用量で「過多月経」の効能・効果が承認されていることも踏まえ、検討会議は、本剤の過多月経に関する用法・用量は、本邦における避妊に対する用法・用量と同様の規定である、「本剤 1 個を子宮腔内に装着する」といったものとするのが適切と考える。

## 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

特になし

### (3) その他、製造販売後における留意点について

特になし

## 10. 備考

特になし

## 1.1. 参考文献一覧

- 1) 産婦人科用語集・用語解説集 改訂第2版 日本産科婦人科学会編, 金原出版株式会社 2008
- 2) Royal College of Obstet and Gynecol; National evidence based clinical guidelines The Management of Menorrhagia in Secondary Care 2006
- 3) Silverberg SG et al.; Endometrial morphology during long-term use of levonorgestrel-releasing intrauterine devices. *Int J Gynecol Pathol* 1986;5:235-41
- 4) Maruo T et al.; Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on proliferation and apoptosis in the endometrium *Hum Reprod* 2001;16(10):2103-8
- 5) National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, Clinical guideline Heavy menstrual bleeding. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Press, London 2007
- 6) 産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2011 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会 編集・監修
- 7) 米国添付文書
- 8) 英国添付文書
- 9) 独国添付文書
- 10) 仏国添付文書
- 11) 加国添付文書
- 12) 豪州添付文書
- 13) 社内報告書 (A38313)
- 14) 社内報告書 (BC71)
- 15) Kaunitz AM et al.; Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System or Medroxyprogesterone for Heavy Menstrual Bleeding. *Obstet Gynecol* 2010;116(3):625-32
- 16) Reid PC et al.; Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and mefenamic acid for the treatment of idiopathic menorrhagia: a multiple analysis using total menstrual fluid loss, menstrual blood loss and pictorial blood loss assessment charts. *BJOG* 2005;112:1121-5
- 17) Milsom I et al.; A comparison of flurbiprofen, tranexamic acid, and a levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive device in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:879-83
- 18) Irvine GA et al.; Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and norethisterone for treatment of idiopathic menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:592-8
- 19) Shabaan MM et al.; Levonorgestrel-releasing intrauterine system compared to low dose combined oral contraceptive pills for idiopathic menorrhagia: a randomized clinical trial. *Contraception* 2011;83:48-54
- 20) Sayed GH et al.; A randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a low-dose combined oral contraceptive for fibroid-related menorrhagia. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;112:126-30
- 21) Endrikat J et al.; A Canadian, multicentre study comparing the efficacy of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to an oral contraceptive in women with idiopathic menorrhagia. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31(4):340-7
- 22) Shaw RW et al.; Randomised comparative trial of thermal balloon ablation and levonorgestrel intrauterine system in patients with idiopathic menorrhagia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007;47:335-40
- 23) Busfield RA et al.; A randomized trial comparing the levonorgestrel intrauterine system and thermal balloon ablation for heavy menstrual bleeding. *BJOG* 2006;113:257-63
- 24) de Souza SS et al.; A randomized prospective trial comparing the levonorgestrel-releasing intrauterine system with thermal balloon ablation for the treatment of heavy menstrual bleeding. *Contraception* 2010;81: 226-31
- 25) Soysal M et al.; A randomized controlled trial of levonorgestrel releasing IUD and thermal balloon ablation in the treatment of menorrhagia. *Zentralbl Gynakol* 2002;124:213-9
- 26) Barrington JW et al.; Comparison between the levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) and thermal balloon ablation in the treatment of menorrhagia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;108:72-4
- 27) Rauramo I et al.; Long-term treatment of menorrhagia with levonorgestrel intrauterine system versus endometrial resection. *Obstet Gynecol* 2004;104(6):1314-21
- 28) Kittelsen N et al.; A randomized study comparing levonorgestrel intrauterine system (LNG IUS) and transcervical resection of the endometrium (TCRE) in the treatment of menorrhagia: preliminary results. *Gynaecological Endoscopy* 1998;7: 61-5
- 29) Ghazizadeh S et al.; A randomized clinical trial to compare levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) vs trans-cervical endometrial resection for treatment of menorrhagia. *Int J Womens Health* 2011;3:207-11
- 30) Malak KA et al.; Management of menorrhagia with the levonorgestrel intrauterine system versus endometrial resection. *Gynecol Surg* 2006;3:275-80
- 31) Lethaby A et al.; Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; Issue 4: CD002126
- 32) Kaunitz AM et al.; Levonorgestrel-releasing intrauterine system and endometrial ablation in heavy menstrual bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2009;113(5):1104-16

- 33) Kaunitz AM et al.; The levonorgestrel-releasing intrauterine system in heavy menstrual bleeding: a benefit-risk review. *Drugs* 2012 22:72(2):193-215
- 34) Williams textbook of Endocrinology, 10<sup>th</sup> edition
- 35) Fritz MA et al.; Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, Eighth edition, 2011
- 36) Marret H et al.; Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;152:133-7
- 37) FFPRH Guidance, The levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in contraception and reproductive health. *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care* 2004;30(2):99-109
- 38) 子宮内膜症取扱い規約 第2部 治療編・診療編 2010年1月〔第2版〕日本産科婦人科学会/編 金原出版株式会社
- 39) 丸尾猛 他; 女性の well-being に向けた新しい管理法 -合成黄体ホルモン徐放型 IUS を中心に。臨床と薬物治療 2001; 20(2): 140-144
- 40) 太田郁子他; 子宮腺筋症に対するレボノルゲストレル徐放型 IUS (LNG-IUS) の効果の限界 -子宮体積と LNG-IUS の効果の関係-。日エンドメトリオーシス会誌 2009;30:99-103
- 41) 太田郁子他; 子宮腺筋症に対するレボノルゲストレル徐放型 IUS (LNG-IUS) の治療効果。日エンドメトリオーシス会誌 2010;31:213-16
- 42) 太田郁子他; レボノルゲストレル放出子宮内避妊システム (ミレーナ® 52mg) の使用実態と使用者の満足度調査 (良性子宮疾患に対する臨床的知見)。産科と婦人科 2009;76(12):1597-603



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（案）  
 メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム  
 治療抵抗性のリウマチ性疾患

## 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、同静注用 125mg、同静注用 500mg、同静注用 1000mg 会社名：ファイザー株式会社	
要望者名	日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会	
要望内容	効能・効果	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
	用法・用量	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、0.5mg/kg 以上の投与をすること。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	特になし
備考	小児に関する要望あり	

## 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の該当性

## 1) 全身性血管炎

全身性血管炎では血管の炎症により、発熱等の全身症状及び虚血や出血等の局所の臓器症状を呈する。罹患する血管サイズに基づき、大型血管炎、中型血管炎、小型血管炎に分類される。要望効能・効果のうち、顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症及び Churg-Strauss 症候群は小型血管炎に分類され、結節性多発動脈炎、大動脈炎症候群はそれぞれ、中型血管炎、大型血管炎に分類される。コルチコステロイド、免疫抑制剤等の早期治療により予後が改善

する症例があるものの、治療が遅れると腎不全、多臓器不全等をきたし、死亡に至る場合もある。なお、Churg-Strauss 症候群を除く疾患は、厚生労働省特定疾患に指定されており、平成 24 年度の医療受給者証所持者数は、ヴェゲナ肉芽腫症が 1942 人、大動脈炎症候群が 5881 人、顕微鏡的多発血管炎及び結節性多発動脈炎が合計 9610 人と報告されている。また、Churg-Strauss 症候群の患者数は 1866 例と推定されている<sup>1)</sup>。

## 2) 全身性エリテマトーデス（SLE）

SLE は若年女性を中心に発症する自己免疫疾患であり、症状としては、関節痛及び関節炎、頬部及びその他の皮膚発疹、胸膜炎又は心膜炎、腎障害又は中枢神経系障害、血液学的な血球減少等の多様な症状が認められる。腎機能に不可逆な障害を残し末期腎疾患へ進展するケースなどでは、生命予後に影響を及ぼし得る。なお、厚生労働省特定疾患に指定されており、平成 24 年度の全国医療受給者証所持者数は 60122 人（男：6550 人、女：53572 人）と報告されている。

## 3) 多発性筋炎、皮膚筋炎

多発性筋炎、皮膚筋炎は筋肉、あるいは筋肉及び皮膚の炎症性変化及び変成変化で特徴付けられるまれな全身性リウマチ性疾患である。主に体幹や四肢近位筋、頸筋、咽頭筋などの筋力低下をきたす。急速進行性間質性肺炎や悪性腫瘍を合併する症例は予後が悪く、また、本疾患全体の 5 年生存率は、約 80%前後とされている。なお、厚生労働省特定疾患に指定されており、平成 24 年度の全国医療受給者証所持者数は、多発性筋炎、皮膚筋炎及び強皮症の合計として 47310 人と報告されている。

## 4) 強皮症

強皮症は、びまん性線維症、変性変化並びに皮膚、関節及び内部臓器（特に食道、下部消化管、肺、心臓、腎臓）の血管異常によって特徴づけられる原因不明の慢性疾患である。一般によく認められる症状はレイノー現象、多発性関節痛、嚥下障害、胸やけ、腫脹等であり、最終的には皮膚硬結や手指の拘縮をきたす。心臓、肺、腎臓の症状が早期に出現すると予後は不良であり、本疾患全体の 10 年生存率は約 65%とされている。なお、厚生労働省特定疾患に指定されており、3) に記載のとおり、平成 24 年度の全国医療受給者証所持者数は多発性筋炎、皮膚筋炎及び強皮症の合計として 47310 人と報告されている。

## 5) 混合性結合組織病

混合結合組織病は、SLE、全身性硬化症、多発性筋炎又は皮膚筋炎、リウマチの臨床的特徴と、リボ核蛋白（RNP）抗原に対する非常に高力価の循環性抗核抗体とによって特徴付けられるまれな症候群である。手の腫脹、レイノー現象、多発性関節痛、炎症性筋疾患、食道運動の減弱、肺機能不全等がよく認められる。予後は症状により異なるが、肺高血圧症、腎不全、心筋梗塞、結腸穿孔、播種感染、脳出血などが主な死因であり、10 年生存率は本疾患

全体で約80%とされている。なお、厚生労働省特定疾患に指定されており、平成24年度の全国医療受給者証所持者数は10146人と報告されている。

以上を踏まえ、検討会議は、要望のあった上記疾患について「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。

(2) 医療上の有用性についての該当性

メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムは、欧米等において、本要望の疾患のうち、SLE、多発性筋炎、皮膚筋炎に係る効能・効果で承認されており、臨床現場において標準的治療法として使用されている。小児に関しては、本要望の疾患のうち、SLEに対するグルココルチコイドの使用が教科書等に記載され、メチルプレドニゾロンの無作為化比較試験等が報告されており、一般的に用いられている。その他の疾患においても、成人及び小児において複数の比較試験の成績、非盲検試験の成績及び症例報告が報告され、一般的に用いられている。以上のことから、検討会議は、本要望の疾患に対する本剤の医療上の有用性について「ウ 欧米において標準的療法に位置付けられている」に該当すると判断した。

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	<p>本剤は、経口治療が不可能で、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、静注又は筋肉内注射により以下の疾患に適応される。</p> <p>アレルギー状態：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コントロール</p> <p>皮膚疾患：水疱性疱疹状皮膚炎、剥脱性紅皮症、菌状息肉症、天疱瘡、重症多形紅斑（ステューブンス・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機能不全（ヒドロコルチゾン又はコルチゾンを第一選択薬とする。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。乳児に対しては、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>血液学的障害：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（ダイヤモンド・ブラックファン貧血）、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、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：多発性硬化症の急性増悪、原発性又は転移性脳腫瘍、又は開頭に伴う脳浮腫</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や眼炎症疾患</p> <p>腎疾患：特発性ネフローゼ症候群又はエリテマトーデスによる利尿作用及び蛋白尿の緩和</p> <p>呼吸器疾患：ペリリウム症、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、特発性好酸球性肺炎、症候性サルコイドーシス</p> <p>リウマチ障害：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、若年性関節リウマチを含む関節リウマチ（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の治療</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>注意：本製剤の中にはベンジルアルコールを含む製剤がある。</p> <p>物理的な非親和性のため、本剤を他の溶液で希釈したり、混合したりしないこと。</p>

本剤を溶解する場合には、添付溶解溶液又はベンジルアルコールを付与した  
 菌性注射用水のみを使用すること。混合後 48 時間以内に使用すること。

溶液及び容器の確認が可能な場合は常に本剤投与前に目視検査を行って、微  
 粒子状物質及び変色の有無を確認すること。

本剤は、静脈内注射、点滴静注又は筋肉内注射によって投与され、初期救急  
 治療においては静脈内投与が望ましい。初期救急治療後は、本剤より長時間  
 作用する注射剤又は経口剤の使用を検討すること。

本剤の急速な高用量静脈内投与（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報告されている。高用量の  
 メチルプレドニゾ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、注入速度又は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 30mg/kg が推奨用量であり、最低  
 30 分かけて静脈内投与する。本用量を 48 時間中 4～6 時間毎に反復投与す  
 る。

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。

その他の指示として、初回投与量は対象とする治療疾患に応じて、メチルプ  
 レドニゾンとして 10～40mg とする。しかし、急性期の生命を脅かす致死  
 的な状況下では、常用量を超える用量を投与しても差し支えない。この場合、  
 経口投与量の複数回単位での投与になることもある。

必要投与量はさまざまであり、治療対象疾患及び患者の反応によって個別に  
 設定する必要があるという点が特に重要である。好ましい効果が認められた  
 後に、十分な臨床効果を維持することができる最低用量に到達するまで、適  
 切な時間間隔で初回投与量を少量ずつ漸減して、適切な維持量を決定するこ  
 と。用量調節が必要な状況とは、疾患経過中の寛解又は増悪、個々の薬剤に  
 対する患者の反応性の他、治療対象疾患とは直接関係のない、ストレスの多  
 い状況に患者を暴露することによる影響によって臨床状態が変化したとき  
 である。この後者の状況では、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、漸減することを推奨する。

本剤は静脈内又は筋肉内注射、若しく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。静脈内注射（又は筋肉内注射）す  
 る場合、指示通りに溶液を調製すること。数分かけて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を Act-O-Vial 瓶に加えて希釈  
 し、適切な量を抜き取る。

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

米国 National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) は、喘息の治療におい  
 ては、吸入ステロイド剤及び長時間作用型気管支拡張薬によってコントロ  
 ールされていない喘息患児にプレドニゾン、プレドニゾン又はメチルプレ  
 ドニゾンを全身投与するときの推奨用量を 1～2mg/kg/日の単回投与又は分  
 割投与としている。さらに、ピークフロー値が自己最高値の 80%になるまで  
 又は症状が回復するまで、短期投与又は高用量の短期投与（"burst" therapy）  
 を継続することを推奨している。これには通常、3～10 日間の投与が必要に  
 なるが、これより長引くこともある。改善後に用量を漸減すると再燃の予防  
 になるという科学的根拠はない。

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り調節する。投与量は、24 時間毎 0.5mg/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、体重等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。

多発性硬化症の急性増悪時の治療には、メチルプレドニゾン 1 日 160mg  
 を 1 週間投与してから、64mg を 1 ヶ月間、隔日投与すると効果的であるこ  
 とが明らかにされている。

比較のために、さまざまなグルコルチコイドの相当する用量を mg 単位で

	<p>以下に示す。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td>コルチゾン、25</td> <td>トリアムシロロン、4</td> </tr> <tr> <td>ヒドロコルチゾン、20</td> <td>パラメタゾン、2</td> </tr> <tr> <td>プレドニゾン、5</td> <td>ベタメタゾン、0.75</td> </tr> <tr> <td>プレドニゾン、5</td> <td>デキサメタゾン、0.75</td> </tr> <tr> <td>メチルプレドニゾン、4</td> <td></td> </tr> </table> <p>以上の用量関係は、経口投与時又は静脈内投与時のみ適用できるものである。上記物質又はその誘導体を筋肉内又は関節腔内に注射する場合には、その相対特性は大きく変化すると考えられる。</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>	コルチゾン、25	トリアムシロロン、4	ヒドロコルチゾン、20	パラメタゾン、2	プレドニゾン、5	ベタメタゾン、0.75	プレドニゾン、5	デキサメタゾン、0.75	メチルプレドニゾン、4	
コルチゾン、25	トリアムシロロン、4										
ヒドロコルチゾン、20	パラメタゾン、2										
プレドニゾン、5	ベタメタゾン、0.75										
プレドニゾン、5	デキサメタゾン、0.75										
メチルプレドニゾン、4											
承認年月 (または米国における開発の有無)	1959年4月(ただし、皮膚筋炎、多発性筋炎、全身性エリテマトーデスに関して)										
備考	要望効能・効果のうち米国では、皮膚筋炎、側頭動脈炎、多発性筋炎、全身性エリテマトーデスのみが承認されている。										
2) 英国											
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. アレルギー状態 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 再発寛解型多発性硬化症の急性増悪</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> <li>7. 急性脊髄損傷。本治療は脊髄損傷後8時間以内に開始すること。</li> </ol>										

用法・用量	<p>本剤を静脈内又は筋肉内投与し、緊急時では適切な間隔で静脈内注射することが望ましい。高用量の本剤を静脈内投与する場合には、少なくとも30分間かけて投与する。投与量250mgまでは少なくとも5分間かけて静注する。</p> <p>点滴静注する場合には、予め調整した溶液を5%ブドウ糖注射液、生理食塩液、又は5%ブドウ糖生理食塩液で希釈する。</p> <p>本剤と他の薬剤との親和性に問題がある場合があるため、本剤はここで述べている溶液のみに希釈して、他の薬剤とは別々に投与すること。</p> <p>最小有効用量を最小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>投与前に粒子状物質、変色の有無を目視で確認すること。</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10~500mgとする。移植に伴う移植片拒絶反応の治療には、1g/日まで増量することができる。移植片拒絶反応の治療におけるメチルプレドニゾ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も500mg~1g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場合があるため、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：血液学的、リウマチ、腎性及び皮膚状態のような高用量を適応とする治療の場合には、30mg/kg/日から最大1g/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、10~20mg/kg/日を3日まで、最大1g/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、1~4mg/kg/日の1~3日投与することが推奨される。</p> <p>本剤の小児における脊髄損傷への使用は推奨されていない。</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更に関する報告はない。しかし、高齢者における一般的なコルチコステロイドの副作用において、より重篤になりうること、及び注意深い臨床的観察が必要であるということを踏まえ、高齢者への投与を計画する必要がある。</p>
-------	---

成人の推奨用量に関する詳細は以下のとおりである：

アナフィラキシー反応において、即時的な血行力学的効果のためにアドレナリン又はノルアドレナリンを最初に投与し、続いて他の適切な処置と共に本剤(メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム)を静脈内注射する。コルチコステロイドは、持続的な血行力学的効果により急性アナフィラキシー反応の再発性発作を予防するのに有効であるというエビデンスがある。

過敏反応においては、本剤は30分から2時間以内に症状を軽減することが可能である。喘息重積状態の患者では、本剤40mgを静注し、患者の反応に応じて反復投与する。一部の喘息患者において、本剤を数時間かけて緩徐に点滴静注することが有効となる場合がある。

移植に伴う移植片拒絶反応において、拒絶反応の危機抑制に対しては、本剤を1g/日まで投与し、急性拒絶反応には本剤500mg～1gを一般的に用いる。投与の継続は患者の状態が安定化するまでとし、通常48～72時間を超えないようにする。

脳浮腫において、コルチコステロイドは脳腫瘍(原発性又は転移性)に伴う脳浮腫の軽減又は予防のために用いられる。

腫瘍による浮腫を有する患者において、コルチコステロイドの用量の漸減は、頭蓋内圧のリバウンド上昇を避けるために重要と考えられる。用量を減少させたときに脳腫脹がおこる場合は(頭蓋内出血は除外する)、用量及び頻度を上げて投与を再開する。特定の悪性腫瘍を有する患者によっては、経口によるコルチコステロイド療法を数ヶ月、又は生涯にわたって続けることが必要となる場合がある。放射線療法中の浮腫管理に対しては同様又はより高用量の投与が有効となる場合がある。

以下は、脳腫瘍による浮腫に対する本剤の投与スケジュールである。

スケジュール	用量 (mg)	投与方法	投与間隔 (hr)	投与期間 (hr)
A				
手術前	20	筋注	3-6	—
手術中	20-40	静注	1	—
手術後	20	筋注	3	24 hr
	16	筋注	3	24 hr
	12	筋注	3	24 hr
	8	筋注	3	24 hr
	4	筋注	3	24 hr
	4	筋注	6	24 hr
	4	筋注	12	24 hr

スケジュール	用量 (mg)	投与方法	投与間隔 (hr)	投与期間 (day)
B				
手術前	40	筋注	6	2-3
手術後	40	筋注	6	3-5
	20	経口	6	1
	12	経口	6	1
	8	経口	8	1
	4	経口	12	1
	4	経口	—	1

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3日間、1日1gである。本剤は、少なくとも30分間かけて点滴静注する。

急性脊髄損傷の治療に対しては、メチルプレドニゾロン30mg/kgを15分間以上かけて静脈内注射する。その後45分投与を停止した後、1時間当たり5.4mg/kgの持続静注を23時間行う。点滴ポンプは静脈内注射の投与部位とは別の部位に使用すること。本治療は脊髄損傷後8時間以内に開始すること。

他の適応症において、初回投与量は対象とする臨床的問題に応じて10～500mgとする。重度の急性症状の短期間治療には、高用量が必要になる場合がある。250mgまでの初回投与には少なくとも5分間以上かけて静注し、250mgを超える用量の場合には、少なくとも30分間以上かけて静注する。以後の用量は、患者の反応と臨床症状に応じた間隔で静注又は筋肉内注射する。コルチコステロ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。

注) 要望内容に係る部分は下線

承認年月 (または英国における開発の有無)	—
備考	要望効能・効果は承認されていない。 (用法・用量の項目にのみ、リウマチの記載が認められた。)
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)。
4) 仏国	

効能・効果	<p>コルチコステロイド全身療法の適応症で、次の場合は高用量で投与すること：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 従来の投与量でのコルチコステロイド療法が無効な播種性エリテマトーデス等の特定の全身疾患の腎外症状</li> <li>・ 通常の治療が無効な全身性疾患の合併を問わない特定の糸球体症の初期治療</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>・ 臓器移植及び同種造血幹細胞移植：             <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 臓器拒絶反応の治療</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コルチコステロイドが無効な関節リウマチの急性症状</li> <li>・ 特定の重篤な免疫性血小板減少性紫斑病</li> <li>・ 多発性硬化症の急性増悪期</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	<p>メチルプレドニゾン4mgはプレドニゾン5mgと同等の抗炎症作用。 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、高用量コルチコステロイド療法が必要な場合に用いる。 用量は適応症によって異なる：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 関節リウマチの急性症状、特定の全身性疾患の腎外症状、特定の壊死性血管炎、特定の糸球体症の初期治療：1日500mg～1g</li> <li>・ 臓器移植、臓器拒絶反応：10～15mg/kg/日</li> <li>・ 移植片対宿主反応：10～20mg/kg/日、48時間で6時間毎に500mg/m<sup>2</sup>まで</li> </ul> <p>静脈内投与：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 最低注射時間が20～30分間の直接低速注射</li> <li>・ 等張食塩水又はブドウ糖溶液に溶かした直接点滴</li> </ul> <p>この高用量コルチコステロイド療法は一般に3～5日間に限定して行う。</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月 (または仏国における開発の有無)	1976年7月(ただし播種性エリテマトーデスに関して)
備考	要望効能・効果のうち仏国では播種性エリテマトーデス及び特定の壊死性血管炎のみが承認されているが、これらの効能・効果に対する小児の用法・用量は添付文書に記載されていない。
5) 加国	
効能・効果	以下に示すような急速かつ強力なホルモン作用を必要とする場合に、本剤を

<p>静脈内投与する：</p> <p>過敏症及び皮膚疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 喘息重積状態</li> <li>・ アナフィラキシー反応</li> <li>・ 薬物反応</li> <li>・ 接触性皮膚炎</li> <li>・ 蕁麻疹</li> <li>・ 全身性神経皮膚炎</li> <li>・ 虫刺されに対する反応</li> <li>・ 落葉状天疱瘡及び尋常性天疱瘡</li> <li>・ 剥脱性皮膚炎</li> <li>・ 多形紅斑</li> </ul> <p>補助療法として</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 急性全身性エリテマトーデス</li> <li>・ 急性リウマチ熱</li> <li>・ 急性痛風</li> </ul> <p>潰瘍性大腸炎</p> <p>上記疾患に加え、潰瘍性大腸炎患者における補助療法として、停留浣腸を用いた本剤の結腸点滴注入、又は本剤の持続点滴が有用であることが示されている。</p> <p>アナフィラキシー反応において、即時的な血行力学的効果のためにエピネフリン又はノルエピネフリンを最初に投与し、続いて本剤の静脈内注射及びその他の認められた方法を用いる。コルチコイドは、持続的な血行力学的効果により急性アナフィラキシー反応の再発性発作を予防するのに有効であるというエビデンスがある。</p> <p>血清病、アレルギー性皮膚病(蕁麻疹)及び虫刺されに対する反応等の過敏症反応において、本剤は30分から2時間以内に症状を軽減することが可能である。一部の喘息患者において、本剤を数時間かけて緩徐に点滴静注することが有効である場合がある。</p> <p>劇症型の急性全身性エリテマトーデス及び急性リウマチ熱における補助療法、並びに急性痛風の発現中の疼痛緩和のための補助療法として、本剤を数</p>
---

	<p>分けて緩徐に静脈内注射することができる。その後、持続的な症状緩和のために、必要に応じて筋注療法又は経口療法を行う。これらの疾患では、その他の承認された治療法も行う。</p> <p>ショック 重篤な出血性又は外傷性ショックにおいて、本剤の静脈内投与による補助的な使用は、血行力学的回復に有用な場合がある。コルチコイド療法は、ショックに対する通常療法の代替療法ではないが、その他の方法と併用した高用量コルチコイドの使用は生存率を上昇させる場合があることを示唆するエビデンスがある。</p> <p>臓器移植 高用量コルチコステロイドは、非経口及び経口ともに、拒絶現象を軽減する多角的な試みの一環として臓器移植後に用いられている。本剤は、このような適応症に適している。</p> <p>非外傷性脳浮腫 頭蓋内手術直前及び術直後期における本剤の投与は、脳浮腫に関連する術後合併症の期間を短縮させる。  注) 要望内容に係る部分は下線</p>
用法・用量	<p>推奨用量及び投与量の調節 <u>生命を脅かす状態(ショック状態等)における補助療法として、推奨用量は、本剤 30mg/kg を 30 分以上かけて静脈内注射する。高用量では、48 時間までは 4~6 時間毎に反復投与できる。</u></p> <p>その他の適応症においては、初回投与量は対象とする臨床的問題に応じて、10~500mg の範囲とする。重度、急性症状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。本剤を少なくとも 5 分(250mg 以下の用量)~30 分(250mg を超える用量)以上かけて静脈内注射することで、治療を開始できる。以後の用量は、患者の反応と臨床症状に応じた間隔で静脈内又は筋肉内注射する。コルチコステロイド療法は通常療法の補助療法であり代替療法ではない。</p> <p>一部の潰瘍性大腸炎患者における補助療法として、本剤 40~120mg を停留浣腸又は持続点滴により週 3~7 回、2 週間以上投与することが有効であると示されている。多くの患者が、結腸粘膜の炎症病変の程度によるが、水 1~10 液量オンス中の本剤 40mg の投与で症状をコントロールできる。当然な</p>

	<p>がら、その他の認められた治療法も行うこと。</p> <p>投与 本剤は、静脈内又は筋肉内注射、点滴静注のいずれでも投与できるが、初回緊急時の投与方法は静脈内注射が望ましい。静脈内(又は筋肉内)注射により投与する場合、指示通りに溶液を調整すること。  注) 要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月 (または加国における開発の有無)	1994 年 1 月 (ただし急性全身性エリテマトーデスに関して)
備考	要望効能・効果のうち加国では急性全身性エリテマトーデスのみが承認されているが、急性全身性エリテマトーデスに対する小児の用法・用量は添付文書に記載されていない。
6) 豪州	
効能・効果	<p>本剤は、経口療法が不可能で、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、本剤は次の疾患における静注又は筋肉内注射に対してのみに適応される。</p> <p>1. 内分泌疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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を第一選択薬とする。必要に応じて、合成類似化合物を電解質コルチコイドと併用して用いることができる。乳児に対しては、電解質コルチコイドの補給が特に重要である。)</li> <li>・ 急性副腎皮質不全 (ヒドロコルチゾン又はコルチゾンを第一選択薬とする。特に合成類似化合物を用いる場合は、電解質コルチコイドの補給が必要な場合がある。)</li> <li>・ 既知の副腎機能不全の患者、又は副腎皮質予備力に疑いがある場合における術前、及び重傷又は重病時</li> <li>・ 副腎皮質不全が認められる、又は疑われる場合において、通常療法に対して無反応なショック</li> <li>・ 先天性副腎過形成</li> <li>・ 非化膿性甲状腺炎</li> <li>・ 癌に伴う高カルシウム血症</li> </ul> <p>2. リウマチ性疾患</p> <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)：</p>



- ・ 強直性脊椎炎
- ・ 乾癬性関節炎
- ・ 急性及び亜急性滑液包炎
- ・ 上顎炎
- ・ 変形性関節炎における滑膜炎
- ・ 急性痛風関節炎
- ・ 急性非特異的腱滑膜炎
- ・ 外傷後の変形性関節炎
- ・ 若年性を含む関節リウマチ（低用量維持療法が必要な場合がある）

3. 膠原病

以下の疾患における増悪期間中又は維持療法中：

- ・ 全身性エリテマトーデス
- ・ 全身性皮膚筋炎（多発性筋炎）
- ・ 急性リウマチ性心臓炎

4. 皮膚疾患

- ・ 水疱性疱疹状皮膚炎
- ・ 天疱瘡
- ・ 重症乾癬
- ・ 重症脂漏性皮膚炎
- ・ 剥脱性皮膚炎
- ・ 菌状息肉症
- ・ 重症多形紅斑（スティーブンス・ジョンソン症候群）

5. アレルギー状態

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コントロール：

- ・ 気管支喘息
- ・ 薬物過敏症反応
- ・ 接触性皮膚炎
- ・ 輸血時の蕁麻疹様反応
- ・ 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
- ・ 急性非感染性喉頭浮腫（アドレナリンを第一選択薬とする）

6. 眼疾患

以下の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：

- ・ アレルギー性角膜辺縁潰瘍
- ・ アレルギー性結膜炎
- ・ 脈絡網膜炎
- ・ 前眼部炎症
- ・ 眼帯状疱疹
- ・ 虹彩炎、虹彩毛様体炎
- ・ びまん性後部ブドウ膜炎及び脈絡膜炎
- ・ 角膜炎
- ・ 視神経炎
- ・ 交感性眼炎

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）

8. 呼吸器疾患

- ・ 症候性サルコイドーシス
- ・ ベリリウム症
- ・ 嚥下性肺炎
- ・ 他の方法では管理できないレフレル症候群
- ・ 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

9. 血液疾患

- ・ 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
- ・ 後天性（自己免疫性）溶血性貧血
- ・ 赤芽球減少症（赤血球貧血）
- ・ 先天性（赤血球）再生不良性貧血

10. 腫瘍性疾患

以下疾患の一時的療法：

- ・ 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>11. 浮腫性疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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</li> </ul> <p>12. 神経系</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 多発性硬化症の急性増悪</li> </ul> <p>13. その他</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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</li> <li>・ 神経学的又は心筋障害を伴う旋毛虫症</li> <li>・ 本剤は、中等度から重度のニューモシスティスカリニ肺炎（PCP）のエイズ患者の補助療法として、初回抗ニューモシスティス治療の最初の72時間以内に投与した場合に有用である</li> </ul> <p style="text-align: right;">注）要望内容に係る部分は下線</p>
<p>用法・用量</p>	<p>本剤は、静脈内又は筋肉内注射、点滴静注のいずれでも投与できるが、初回緊急時の投与は静脈内注射が望ましい。静脈内（又は筋肉内）注射により投与する場合、指示通りに溶液を調整すること。250mg以下の用量は5分以上かけて静脈内注射することが望ましい。筋肉内注射（250mg以下）は、大きな筋肉に緩徐に投与する。必要に応じて、注射用水又はその他の適切な希釈剤をACT-O-VIAL瓶に加えて希釈し適切な量を抜き取る。</p> <p><u>高用量療法（250mgを超える用量）が必要な場合の推奨用量は、本剤30mg/kgを30分以上かけて静脈内注射する。本用量を48時間までは4～6時間毎に反復投与してもよい。</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（通常48～72時間を超えない）に限り継続する。</p> <p>短期間の高用量コルチコイド療法に伴う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、メチルプレドニゾロンとして10～500mgの範囲とする。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。250mg以下の初回投与は、5分以上かけて静脈内投与し、250mgを超える場合は30分以上かけて投与すること。以後の用量は患者の反応及び臨床状態に応じた間隔で静脈</p>

	<p>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>乳児では投与量を減量するが、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り調節する。投与量は、24時間毎0.5mg/kg未満にならないようにする。</u></p> <p>警告－ベンジルアルコール（500mg、1g及び2gバイアルの希釈剤に添加物として含有される）は、未熟児において死に至る「Gaspng 症候群」が発現したとの報告がある。</p> <p>数日間以上の投与を行った場合は、投与量を減少、又は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、体重等の基本的な臨床検査及び胸部X線を定期的に実施する。潰瘍歴又は重度の消化不良を伴う患者については、上部消化器の状態を観察すること。</p> <p>ニューモシスティスカリニ肺炎 ニューモシスティスカリニ肺炎（PCP）と診断された患者では、室内気吸入時のPaO<sub>2</sub>（動脈血酸素分圧）が55mmHgを下回る場合、又は呼吸不全の可能性が高いと考えられる場合、以下の投与方法を行うこと：</p> <p>本剤40mgを、6時間毎に5～7日間静脈内注射する。改善がみられたら、以下の漸減投与方法を用いてプレドニゾロンの経口投与を行うこと：</p> <p style="text-align: center;">60mg（1日4回）を2日間、 50mg（1日2回）を2日間、 40mg（1日2回）を2日間、 30mg（1日2回）を2日間、 20mg（1日2回）を2日間、 15mg（1日2回）を2日間、 10mg（1日2回）を2日間、 5mg（1日2回）を2日間投与して中止する。</p> <p>プレドニゾロンの投与期間は最長で21日間又はニューモシスティス治療の終了時までとする。</p> <p>AIDS関連のPCPに対してコルチコステロイドの補助療法を行う場合、以下の4点を考慮すること：</p> <p>1. コルチコステロイドの補助療法は早期（ニューモシスティス治療開始後</p>
--	--

	<p>72 時間以内) に開始すること。</p> <p>2. 未治療の感染症の症状が隠されている可能性があるため、PCP の診断を確定し、他の肺病原体を除外すること。</p> <p>3. 最近の PPD 検査が陽性の患者又はその他の高リスク患者では、ニューモシスティス治療と並行して抗微生物治療を開始すること。</p> <p>4. コルチコステロイドの補助療法は最大推奨投与量で開始すること。この用量での投与期間は、疾患の重症度と治療に対する臨床反応に応じて決定すること。十分な臨床反応が得られたら、漸減投与方法を開始すること。漸減投与方法を実施することによって、コルチコステロイド療法中止時の再発の可能性が低減する。</p> <p>多発性硬化症</p> <p>多発性硬化症の急性増悪の治療において、プレドニゾン 1 日 200mg を 1 週間投与後、1 ヶ月間にわたり 80mg を隔日投与することが有効であることが示されている (メチルプレドニゾン 4mg は、プレドニゾン 5mg に相当)。</p> <p>用法用量での推奨事項の要約</p> <p>1. 静脈内注射</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>用 量</th> <th>注射時間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥ 2g</td> <td>30 分以上</td> </tr> <tr> <td>1 g</td> <td>30 分以上</td> </tr> <tr> <td>500mg</td> <td>30 分以上</td> </tr> <tr> <td>250mg</td> <td>5 分以上</td> </tr> <tr> <td>125mg</td> <td>5 分以上</td> </tr> <tr> <td>≤ 40mg</td> <td>5 分以上</td> </tr> </tbody> </table> <p>2. 筋肉内注射</p> <p>筋肉内注射 (250mg 以下) を行う場合は、大きな筋肉にゆっくり注射すること。</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>	用 量	注射時間	≥ 2g	30 分以上	1 g	30 分以上	500mg	30 分以上	250mg	5 分以上	125mg	5 分以上	≤ 40mg	5 分以上
用 量	注射時間														
≥ 2g	30 分以上														
1 g	30 分以上														
500mg	30 分以上														
250mg	5 分以上														
125mg	5 分以上														
≤ 40mg	5 分以上														
承認年月 (または豪州における開発の有無)	1994 年 11 月 (ただし全身性エリテマトーデス及び全身性皮膚筋炎 (多発性筋炎) に関して)														
備考	要望効能・効果のうち豪州では、全身性エリテマトーデス及び全身性皮膚筋炎 (多発性筋炎) のみが承認されている。														

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

以下に文献の検索方法を示した。

要望のあった疾患 (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>、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) に対するメチルプレドニゾロンの使用実態を調査するため、海外文献については PubMed 及び EMBASE のデータベースを、国内文献については医中誌を用いて検索された。海外文献の検索結果を検索式とともに以下①及び②に、国内文献の検索結果を検索条件とともに以下③に示した。

①PubMed : 1974 年 1 月 1 日～2012 年 9 月 30 日現在

Methylprednisolone 18,053

- + Systemic Vasculitis (全身性血管炎) 500
- + Microscopic Polyangiitis (顕微鏡的多発血管炎) 56
- + Wegener Granulomatosis (ヴェゲナ肉芽腫症) 136
- + Polyarteritis Nodosa (結節性多発動脈炎) 91
- + Churg-Strauss syndrome (Churg-Strauss 症候群) 83
- + Aortitis syndrome (大動脈炎症候群) 24
- + Systemic Lupus Erythematosus (全身性エリテマトーデス) 911
- + Polymyositis (多発性筋炎) 168
- + Dermatomyositis (皮膚筋炎) 138
- + Scleroderma (強皮症) 88
- + Mixed Connective Tissue Disease (混合性結合組織病) 43

②EMBASE : 1974 年～2012 年 10 月 16 日現在

Methylprednisolone 70,739

- + Systemic Vasculitis (全身性血管炎) 500
- + Microscopic Polyangiitis (顕微鏡的多発血管炎) 326
- + Wegener Granulomatosis (ヴェゲナ肉芽腫症) 886
- + Polyarteritis Nodosa (結節性多発動脈炎) 447
- + Churg-Strauss syndrome (Churg-Strauss 症候群) 460
- + Aortitis syndrome (大動脈炎症候群) 5
- + Systemic Lupus Erythematosus (全身性エリテマトーデス) 3,231
- + Polymyositis (多発性筋炎) 465
- + Dermatomyositis (皮膚筋炎) 799
- + Scleroderma (強皮症) 360
- + Mixed Connective Tissue Disease (混合性結合組織病) 113

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が申請を前提に実施した海外臨床試験成績は捕捉されなかった。

③医中誌 : 1983年~2012年9月30日現在

メチルプレドニゾロン 10,435

- + Systemic Vasculitis (全身性血管炎) 459
- + Microscopic Polyangiitis (顕微鏡的多発血管炎) 88
- + Wegener Granulomatosis (ヴェゲナ肉芽腫症) 9
- + Polyarteritis Nodosa (結節性多発動脈炎) 123
- + Churg-Strauss syndrome (Churg-Strauss 症候群) 142
- + Aortitis syndrome (大動脈炎症候群) 2
- + Systemic Lupus Erythematosus (全身性エリテマトーデス) 588
- + Polymyositis (多発性筋炎) 246
- + Dermatomyositis (皮膚筋炎) 213
- + Scleroderma (強皮症) 82
- + Mixed Connective Tissue Disease (混合性結合組織病) 39

1) 成人に係る公表文献について

<海外における公表文献等>

PubMed 及び EMBASE の検索結果 (前述の①及び②) における無作為化比較試験の成績 2 件を以下に示す。

1. Mackworth-Young CG et al. A double blind, placebo controlled trial of intravenous methylprednisolone in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 496-502.<sup>2)</sup>

SLE 患者 25 例 (メチルプレドニゾロン静注群 : 12 例、プラセボ群 : 13 例) を対象に、メチルプレドニゾロン静注 (1g) の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。メチルプレドニゾロン静注群の用法・用量は、メチルプレドニゾロン 1g を 3 日間点滴静脈内投与 (500mL・4hr) することと設定され、観察期間は 6 ヶ月と設定された。また、全被験者に 40~60mg/日の経口プレドニゾロンが投与された。投与 2 週間後の臨床症状スコアは、プラセボ群と比較してメチルプレドニゾロン群で改善傾向が認められたが、投与 1 ヶ月以後は、差異は認められなかった。

安全性については、メチルプレドニゾロン 1g/日群で糖尿病 (1 例)、クッシング様症状 (1 例)、膿瘍 (1 例)、ループス脳症による死亡 (1 例) が報告されているが、いずれも投与後 2~4.5 ヶ月後に発現したものであった。

2. Edwards JCW et al. A double blind controlled trial of methylprednisolone infusions in systemic lupus erythematosus using individualised outcome assessment. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 773-776.<sup>3)</sup>

重度 SLE の患者 21 例 (メチルプレドニゾロン 100mg/日群 10 例、メチルプレドニゾロン 1g/

日群 11 例) を対象に、メチルプレドニゾロン 1g/日の有効性及び安全性を検討することを目的として、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、100mg/日もしくは 1g/日のメチルプレドニゾロンを 3 日間静注投与 (500mL・4hr) することと設定された。メチルプレドニゾロン 100mg/日群 10 例、メチルプレドニゾロン 1g/日群の臨床的改善度は、それぞれ、2 例及び 1 例 (ideal improvement)、3 例及び 5 例 (useful improvement) であり、差異は認められなかった。

また、全身性血管炎の患者を対象とした無作為化試験の成績を以下に示す。

3. Jayne DRW et al. Randomized Trial of Plasma Exchange or High-Dosage Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Severe Renal Vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2180-2188.<sup>4)</sup>

抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連全身性血管炎の患者 137 例 (血漿交換療法 : 70 例、メチルプレドニゾロン 3000mg/日の静脈内投与 : 67 例) を対象に、メチルプレドニゾロンの有効性及び安全性を検討することを目的として、血漿交換療法を対照とした無作為化比較試験が実施された (観察期間 : 12 ヶ月間)。透析が不要と判断された割合は、血漿交換療法群 69% (48/70 例)、メチルプレドニゾロン群 49% (33/67 例) であり、統計学的に有意な差が示された ( $p=0.02$ ,  $\chi^2$  検定)。生存率は、血漿交換療法群及びメチルプレドニゾロン群でそれぞれ 73% 及び 76% であり、重篤な有害事象の発現率は血漿交換療法群及びメチルプレドニゾロン群でそれぞれ 50% 及び 48% であった。

<日本における公表文献等>

医中誌 (前述の③) の検索結果において、無作為化比較試験の成績は下記の 1 報が捕捉された。

1. Honma M. et al. Double blind trial of pulse methylprednisolone versus conventional oral prednisolone in lupus nephritis. *Ryumachi* 1994; 34(3): 616-627.<sup>5)</sup>

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液<sup>1</sup>400mg のパルス療法 (U 群) の有効性及び安全性を検討することを目的として、経口プレドニゾロン 50mg の 3 日間投与 (P 群) を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

無作為化された 102 例 (P 群 54 例、U 群 48 例) が安全性解析対象とされ (15~19 歳 : 6 例を含む)、対象基準以下、免疫抑制剤服薬違反、腎所見軽度等の理由で除外された 11 例を除く 91 例 (P 群 52 例、U 群 39 例) が有効性解析対象とされた。

投与 12 週後における改善率\*は、U 群 25.6% 及び P 群 7.7% であり、統計学的に有意な差が認められた ( $p<0.05$ ,  $\chi^2$  検定)。概括安全度は、U 群 64.6% 及び P 群 65.8% であり、群間差は認められなかった ( $p>0.05$ ,  $\chi^2$  検定)。

副作用は U 群で 37.5%、P 群で 38.9% に認められた。いずれかの群で 5% 以上の頻度で認められた副作用は、高血圧症、口腔カンジダ症、高脂血症、肝機能障害であり、U 群では高血圧

<sup>1</sup> スレプタン酸メチルプレドニゾロン (U-67,590A)

(U群：8.3%、P群：1.9%)、口腔カンジダ症が多く(U群：6.3%、P群：0%)、P群では高脂血症が多かった(U群：2.1%、P群：11.1%)。

\*：最終全般改善度の「著明改善」と判定された被験者の割合

2) 小児に係る公表文献について

<海外における公表文献等>

PubMed 及び EMBASE の検索結果 (①及び②) に“Human (ヒト)”, “Randomized Controlled Trial (無作為化比較試験)”, “Child (小児)” で絞込みをかけた結果、捕捉された 1 件を以下に示す。

1. Barron KS. et al. Pulse methylprednisolone therapy in diffuse proliferative lupus nephritis. J Pediatr 1982; 101(1): 137-141.<sup>6)</sup>

重度のびまん性増殖性ループス腎炎患者を対象(経口プレドニゾン群(高用量群): 15 例、メチルプレドニゾン群(パルス群): 7 例)に、メチルプレドニゾン(30mg/kg/日、ただし 1g/日を超えない量で 6 日間投与後、経口プレドニゾンで維持)の有効性及び安全性を検討することを目的として、経口プレドニゾン(開始用量 2mg/kg/日)を対照とした無作為化並行群間比較試験が実施された。

両群において、C3 の上昇及び抗核抗体の顕著な減少が認められたが、統計学的に有意な差は示されなかった。また、感染症、白内障、満月様顔貌を伴うクッシング様症状、多毛症、皮膚線条、中心性肥満等の有害事象が認められたが、ほとんどは軽度のもので、両群の発現率に差異は認められなかった。

なお、本文献では遊離塩の特定がされていないため、本剤(メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム)であるかどうかは不明である。

<日本における公表文献等>

医中誌の検索結果 (③) に“Human (ヒト)”, “Randomized Controlled Trial (無作為化比較試験)”, “Child (小児)” で絞込みをかけたところ、文献は捕捉されなかった。

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

Cochran library にて検索したところ、要望のあった疾患(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>、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)に対する小児の評価が行われた報告はなく、成人に関する報告が 2 報認められた。Henderson L らの報告<sup>7)</sup>では 50 試験が解析対象とされたが、今回の要望に係わる薬剤群が検討された試験は前項に記載した小児を対象とした報告(p.23 「1. Barron KS. et al. Pulse methylprednisolone therapy in diffuse proliferative lupus nephritis. J Pediatr 1982; 101(1): 137-141」)の 1 試験であったことから、残る 1 報について以下に示す。

1. Trevisani VFM et al. Cyclophosphamide versus methylprednisolone for treating neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; 2: CD002265.<sup>8)</sup>

システマティック・レビューにおいて選択された報告は、中枢神経性ループスを対象とした少数例での無作為化比較試験の 1 報<sup>9)</sup>であった。中枢神経性ループス(CNS ループス)においては、投与 24 ヶ月後のシクロホスファミド群の反応率は 94.7% (18/19 例)であり、メチルプレドニゾン静注群の反応率 46.2% (6/13 例)と比較して高いことが示唆されているが、システマティック・レビューの結論として、明確な結論を得るには大規模な無作為化比較試験の実施を必要とする、と記載されている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<成人における教科書等>

1. メルクマニュアル(日本語 Web 版)

筋骨格及び結合組織疾患のセッション中の自己免疫リウマチ性疾患として、1) SLE、2) 混合結合組織病、3) 多発性筋炎及び皮膚筋炎、4) 全身性硬化症(強皮症)、また、筋骨格及び結合組織疾患のセッション中の脈管炎として、5) 結節性多発動脈炎、6) 顕微鏡的多発血管炎、7) ヴェゲナ肉芽腫症、8) Churg-Strauss 病の記載が認められた。

1) SLE

重症の進行中の活動性疾患の治療には、コルチコステロイドが必要であり、しばしばヒドロキシクロロキン、ときに免疫抑制薬を必要とする。

軽度又は弛張性の場合：

ほとんど又は全く治療が必要ないことがある。

重度の場合：

コルチコステロイドは、第一選択の治療法である。プレドニゾンと免疫抑制薬の併用は、活動的で重篤な CNS ループス、特に内臓又は神経を侵す脈管炎、活動的で可逆性のループス腎炎に推奨される。プレドニゾンは通常 40~60mg を 1 日 1 回経口投与するが、用量は SLE の症状に応じて変わりうる。経口アザチオプリン 1~2.5mg/kg、1 日 1 回投与又は経口シクロホスファミド 1~4mg/kg、1 日 1 回投与を、免疫抑制薬として使用しうる。CNS ループス又はその他の危機的状況には、3 日連続でメチルプレドニゾン 1g の緩徐な(1 時間)静注がしばしば初期の治療法であり、その後、シクロホスファミドを静注する。ミコフェノール酸モフェチル 500~1000mg の 1 日 1 回又は 1 日 2 回の経口投与は、腎性 SLE に対するシクロホスファミドに代わるものである。5 日間連続の免疫グロブリン G (IgG) 400mg/kg、1 日 1 回静注は、抵抗性血小板減少症に有用でありうる。幹細胞の動員後のシクロホスファミド 2g/m<sup>2</sup> の静注を伴った幹細胞の移植は、抵抗性 SLE の患者に試験的に施行されている。移植は、末期腎疾患に適用しうる。

## 2) 混合結合組織病

一般的な治療と初回の薬物療法は、SLEの場合と類似している。中等度又は重度の疾患をもつ患者のほとんどは、特に早期に治療すれば、コルチコステロイドに反応する。軽度の疾患は、サリチル酸塩、その他のNSAID、抗マラリア薬、又はときに低用量のコルチコステロイドによりしばしば治療する。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（例、プレドニゾン 1mg/kg、1日1回経口投与）又は免疫抑制薬を必要とする。患者が筋炎又は全身性硬化症の特徴を示す場合、治療はそれらの疾患に関して行う。

## 3) 多発性筋炎及び皮膚筋炎

コルチコステロイドは、最初に選択する薬物である。急性疾患にはプレドニゾンを1日1回40～60mg以上経口投与する。CKの連続的な測定は早期の治療効果を最もよく示し、ほとんどの患者で6～12週間のうちに正常値に向かうか正常値に到達し、その後筋力が回復する。一旦酵素レベルが正常値に戻ったら、プレドニゾンを最初は1週間毎に約2.5mg/日減らし、その後さらに徐々に減らし、筋肉の酵素レベルが上昇したら用量を増加する。回復しているように見える患者は、綿密に監視しながら治療を徐々に中止させることができるが、ほとんどの成人はプレドニゾン（最高10～15mg/日）の長期間にわたる維持を必要とする。小児では、最初に1日1回、30～60mg/m<sup>2</sup>の用量のプレドニゾンが必要である。小児では、1年以上の寛解の後、プレドニゾンの投与を中止できることもある。

大量のコルチコステロイドを慢性的に投与された患者は、コルチコステロイド筋障害が重なり、ときにますます筋力低下をきたすことがある。

患者がコルチコステロイドに反応しないか、コルチコステロイド筋障害又はプレドニゾンの中止又は減少を余儀なくさせる別の合併症を発症する場合、免疫抑制薬（メトトレキサート、シクロホスファミド、アザチオプリン、シクロスポリン）を試みるべきである。患者によっては、メトトレキサートのみの投与（一般に関節リウマチに使用するよりも高用量）を5年以上受けている。静注免疫グロブリンは薬物療法に抵抗性の患者に有効でありうるが、極端に高い価格が比較試験の実施を妨げている。

腫瘍、転移性疾患、封入体筋炎と関連している筋炎は、通常コルチコステロイドに対して抵抗性を示す。悪性腫瘍に関連する筋炎は、腫瘍を除去すると寛解することがある。

## 4) 全身性硬化症（強皮症）

全身性硬化症の自然経過に全体的に有意な影響を及ぼす薬物はないが、様々な薬物は特定の症状や器官系の治療に価値がある。NSAIDは、関節炎に有用である。顕性の筋炎又は混合性結合組織病があれば、コルチコステロイドは有用でありうる。皮膚の肥厚の治療に長く使用されているペニシラミンは、試験成績<sup>10)</sup>で効果がないことが示されている。

## 5) 結節性多発動脈炎

高用量コルチコステロイド（例、プレドニゾン 60mg、1日1回経口投与）は病状の進行を防ぎ、患者の約30%に部分的又は完全に近い寛解をもたらさう。長期間の治療が必要であるために、既に存在する腎障害を増悪する可能性のある高血圧を含め、副作用がしばしば現れ、感染が起こる危険性が高まる。改善がみられれば日用量を減らすべきである（例、解熱、ESRの低下、心機能及び腎機能の改善、神経障害の改善、皮膚病変の消失、痛みの軽減）。長期的な副腎皮質機能亢進症は隔日の朝1回のコルチコステロイド投与により最小限に抑えられるので、この投与法は維持療法として適切でありうるが、早期の治療法として成功することはまれである。

## 6) 顕微鏡的多発血管炎

予後と治療は、結節性多発動脈炎と同様である。肺出血があるような非常に重篤な患者には、高用量の静注又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ヵ月1回6ヵ月間投与を行う。

## 7) ヴェゲナ肉芽腫症

シクロホスファミド（約2mg/kg、1日1回経口投与）が第一選択薬である。膀胱出血、膀胱炎、膀胱癌のリスクを減少させるために注意深い水分補給が必要である。コルチコステロイド（血管炎性浮腫を減らす）を同時に投与する（プレドニゾン 1mg/kg、1日1回経口投与）。2～3ヵ月後、プレドニゾンの投与量を漸減していき、患者がシクロホスファミドの経口投与のみによって維持されるようにする（シクロホスファミドの長期の静脈内投与は寛解の維持には効果が低いようである）。シクロホスファミドは、臨床的寛解の後、1年以上投与する。その後、用量を2～3ヵ月毎に25mgずつ減らす。疾患の活動性は、症状、徴候、胸部X線、尿検査、腎機能によって評価しうる。細胞質型抗好中球細胞質抗体（c-ANCA）は正常化するが、追跡すべき最も重要な測定対象ではない。シクロホスファミドで寛解を得る患者は、20～25mg以下のメトトレキサートの1週間1回経口投与による治療で維持しうる。アザチオプリンはあまり有効な選択肢ではない。

## 8) Churg-Strauss 病

治療は、結節性多発動脈炎の場合と類似している。

Churg-Strauss 病は肺をしばしば侵すという点で結節性多発動脈炎と異なり、小血管及び大血管を侵し、肉芽腫を引き起こすことがあり、喘息及び好酸球増加症と強く関連している。原因は不明であるが、Churg-Strauss 病は喘息でロイコトリエン受容体拮抗薬を服用している患者でコルチコステロイドの用量を減らすことによって誘発されている。しかし、好酸球増加症と、喘息との関連は、その病態生理に過敏症が関与していることを示唆する。

## 2. ハリソン内科学（第3版）

## 1) 全身性エリテマトーデス

## 生命に係わる SLE (増殖性ループス腎炎)

SLE の炎症症状のうち、生命に係わるものや主要臓器を損傷するようなものに対しては、主にグルココルチコイドの全身投与による治療が行われる (0.5~2mg/kg/日の経口投与、あるいは 1000mg/日のメチルプレドニゾロンの静注を3日間行った後 0.5~1mg/kg/日のプレドニゾンの経口投与又はその等価を投与)。

## 2) 全身性強皮症

病初期の患者において、グルココルチコイドはこわばりと痛みを減じる可能性があるが、皮膚硬化や内臓病変の進行に影響を与えることはできない。高用量グルココルチコイドの使用は強皮症腎クリーゼのリスク上昇と相関する。したがって、可能であればグルココルチコイドの使用は避けるべきである。

## 3) 多発性筋炎、皮膚筋炎

多発性筋炎、皮膚筋炎の治療のための経験的なアプローチは、以下のような順序になっている。①プレドニゾロンの大量投与、②アザチオプリン、ミコフェノール酸、メトトレキサート、③免疫グロブリン静注、④リツキシマブ、シクロスポリン、シクロホスファミド、タクロリムスのいずれかの試験的投与

## 4) 混合性結合組織病

全身性強皮症と対照的に混合性結合組織病患者はグルココルチコイドに対して良好な反応を示すことが多く、長期予後は全身性強皮症よりも良好である。

## 5) ヴェゲナ肉芽腫症

本疾患に最も効果的な治療法は、グルココルチコイドとシクロホスファミドの併用である。この治療法により、本疾患の予後はきわめて良好となる。

## 6) Churg-Strauss 症候群

グルココルチコイドは、多くの患者に有効であると考えられている。

## 7) 結節性多発動脈炎

プレドニゾロンとシクロホスファミドの併用療法がきわめて有効であったとする報告がある。比較的軽症な結節性多発動脈炎では、グルココルチコイドの単独投与でも寛解を誘導できたとする報告がある。B 型肝炎ウイルスに関連した結節性多発動脈炎については、グルココルチコイド、血漿交換と抗ウイルス療法の併用療法が有効であったとする報告がある。

## 8) 顕微鏡的多発血管炎

直ちに生命にかかわるような重症患者に対しては、プレドニゾロンとシクロホスファミド投

与を組み合わせた治療を行うべきである。

## 9) 大動脈炎症候群

急性の症状に対して、グルココルチコイド療法と狭窄血管に対する積極的な外科的治療や血管形成術と組み合わせることで、予後は著明に改善する。

<小児における教科書等>

1. Textbook of Pediatric Rheumatology 6<sup>th</sup> Edition

1) 顕微鏡的多発血管炎、2) ヴェゲナ肉芽腫症、3) 結節性多発動脈炎、4) Churg-Strauss 症候群、5) 大動脈炎症候群、6) SLE、7) 多発性筋炎、8) 皮膚筋炎、9) 混合性結合組織病に関する記載を、以下に示す。

## 1) 顕微鏡的多発血管炎

多くの小児患者はグルココルチコイド又はシクロホスファミドの静注もしくは経口で治療を開始する。患者によっては血漿交換療法が必要となる場合もある。シクロホスファミドはコルチコステロイド単剤投与と比較して有効性が高い傾向がある。

## 2) ヴェゲナ肉芽腫症

シクロホスファミド (2mg/kg/日) とプレドニゾロン (1mg/kg/日) の 4 週間投与 (その後減量) により 97% の小児患者が寛解に至る。

重症患者については、メチルプレドニゾロンの静注を開始すべきである。

## 3) 結節性多発動脈炎

経口プレドニゾロン (1~2mg/kg/日) を 4 週間投与し、その後 6~8 週間は 0.3~0.7mg/kg を必要に応じて投与する。もしくは、メチルプレドニゾロンを 30mg/kg (最大 1g まで) を 3 日間投与し、経口プレドニゾロン投与 (徐々に減量) する。

## 4) Churg-Strauss 症候群

高用量のグルココルチコイドで治療を開始する。疾患の重症度に応じて免疫抑制剤の追加を検討すべきである。

## 5) 大動脈炎症候群

高安病は通常、コルチコステロイド、メトトレキサート、シクロホスファミドで治療を行う。6 例の小児患者を対象に行ったレトロスペクティブなコホート研究において、限局した患者には経口コルチコステロイド及びメトトレキサート、疾患が広範囲にわたる場合は加えて経口シクロホスファミドを投与した。1 例が肺血管炎で死亡したが、残りの患者は寛解に至った。

6) 全身性エリテマトーデス

グルココルチコイドは SLE の主要な治療薬である。90%を超える小児 SLE 患者に使用されている。用法・用量や使用期間は疾患の重症度や治療に対する反応によってさまざまであり、適量を決定するための試験は小児では行われていない。

重症ループス腎炎の患者でシクロホスファミドを使用する場合は、コルチコステロイドと併用すべきである。

7) 多発性筋炎

多くの小児患者が慢性的な経過をたどり、グルココルチコイドには比較的反応性がない。

8) 皮膚筋炎

小児皮膚筋炎の初期治療として、プレドニゾン、メトトレキサート、メチルプレドニゾンのパルス療法を含む併用療法を行い、その後シクロスポリンや静注イムノグロブリンを投与することで、寛解率の上昇や石灰沈着症の発現率の低下が期待される。

9) 混合性結合組織病

重症筋炎、腎障害、内臓障害を呈する場合、高用量のグルココルチコイドや細胞傷害性の薬剤（シクロホスファミド）を使用する。

(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>

小児に限定した記載はなかった。

成人における、米国リウマチ学会、欧州リウマチ学会等の記載を示す。

1) Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults

米国リウマチ学会が作成した SLE の診療ガイドラインに、以下の記載が認められる。

軽度の SLE 患者の治療として、外用ステロイド、NSAIDs、抗マラリア薬、経口ステロイドが使用される。経口ステロイドによる治療の際、副作用を最小化するためにステロイド治療開始と同時に、ステロイド減量薬や骨粗鬆症及び感染の抑制の方策を施行することが導入療法として推奨される。

重篤で生命予後不良、臓器障害の危険のある SLE 患者の治療として、高用量のステロイド剤が使用されてきた。活動性を有するループス腎炎、ループス脳炎及びループス血管炎の治療には、40～60mg/日のメチルプレドニゾン経口投与又はメチルプレドニゾン 1g/日を 3 日間の静注パルス療法が必要となる。

メチルプレドニゾン高用量の 1 ヶ月毎の静脈内注射のパルス療法（経口ステロイド薬の投与に追加）は経口ステロイド剤とシクロホスファミドの間欠的静脈内注射の併用時ほどでは

ないものの、重篤なループス腎炎患者に有効性が認められた。薬剤の選択は、重症度や疾患の経過だけでなく、個々の好みにも依存する。

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

欧州リウマチ学会が作成した SLE の診療ガイドラインに、以下の記載が認められる。

増殖性のループス腎炎患者でグルココルチコイドは免疫抑制剤との併用で終末期の腎疾患への進行に対して効果的であった。長期投与時の有効性は考慮すべき副作用の発現したシクロホスファミドをベースにした投与方法のみに認められた。短期及び中期の試験では、ミコフェノール酸モフェチルはシクロホスファミドパルス療法と少なくとも同様の有効性が認められた。6 ヶ月までに有効性が認められなかった症例に対しては、治療法の変更を考慮すべきである。寛解後の再燃は通常認められ、入念なフォローアップを必要とする。

3) BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis

英国リウマチ協会及び英国リウマチ医療従事者協会が作成した ANCA 関連血管炎のガイドラインに、以下の記載が認められる。

ANCA 関連血管炎患者の治療として、主にステロイド、シクロホスファミドが使用される。シクロホスファミドのパルス療法の前、あるいは最初の 2 回の投与と同時に、静注ステロイド（メチルプレドニゾン 250～500mg）の使用が推奨されている。また、重症な再燃に対しては、寛解導入時と同様に、シクロホスファミド、プレドニゾンの増量で治療し、メチルプレドニゾン静注によるパルス療法、血漿交換療法も考慮する。

4) EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis

欧州リウマチ学会が作成した小型及び中型血管炎のガイドラインに、以下の記載が認められる。

小型及び中型血管炎患者の寛解導入治療において、高用量のステロイドが推奨されている。特に早急に効果が必要な場合には、経口プレドニゾンに加え、メチルプレドニゾン静注によるパルス療法が重要な寛解導入治療のひとつである。

<日本におけるガイドライン等>

今回要望のあった疾患に関して、小児に関する治療ガイドラインを確認することはできなかった。

成人における、日本循環器学会の「血管炎症候群」、日本皮膚科学会の「全身性強皮症」、「血管炎・血管障害」に関するガイドラインを以下に記載する。



## 1) 血管炎症候群の診療ガイドライン

循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2006-2007 年度合同研究班報告) Circulation Journal 2008;72(Suppl. IV):1319-46.<sup>11)</sup>

血管炎症候群は罹患血管のサイズから大型血管炎、中型血管炎、小型血管炎に分類される。大型血管炎は大動脈及び四肢・頭頸部に向かう最大級の分枝の血管炎で、「高安静脈炎」と「側頭動脈炎」が含まれる。中型血管炎は各内臓臓器に向かう主要動脈とその分枝の血管炎で、「結節性多発動脈炎」と「川崎病」が含まれるが、「バージャー病」もこの範疇に入る。小型血管炎は細動脈・毛細血管・細静脈の血管炎で、ときに小動脈も障害の対象となる。非免疫複合体性の血管炎の中に、「顕微鏡的多発血管炎」、「ヴェゲナ肉芽腫症」、「アレルギー性肉芽腫性血管炎」の3疾患があるが、これらは共通の疾患標識抗体に基づき ANCA 関連血管炎と総称される。

大型血管炎に分類される「高安静脈炎」の内科的治療においては、ステロイド療法がゴールドスタンダードであり、一般にステロイド治療の反応性は良好である。初期投与量は、プレドニゾロンで 20~30mg/日程度である。ステロイド抵抗例、副作用の場合には、シクロホスファミド、メトトレキサート、アザチオプリン、シクロスポリンが併用される。さらに近年では、ミコフェノール酸モフェチル、TNF- $\alpha$  阻害剤が試みられている。「側頭動脈炎」に対する治療においてもプレドニゾロン 1mg/kg/日の投与が選択される。なお、ステロイドパルス療法の側頭動脈炎に対する有効性に関しては、効果は認められないという報告と効果ありとの報告が含まれている。

中型血管炎に分類される「結節性多発動脈炎」では、プレドニゾロン 0.5~1mg/kg/日 (40~60mg/日) を重症度に応じて経口投与する。臓器障害を認めるような重症例では、パルス療法 (メチルプレドニゾロン大量点滴静注療法 : 500~1000mg/日を 2~3 時間かけて点滴静注、3 日間連続) を行う。ステロイド治療に反応しない場合には、シクロホスファミド療法が行われる。その他の免疫抑制薬としてアザチオプリン、メトトレキサートも用いられる。

小型血管炎の治療には、寛解導入療法と寛解維持療法がある。寛解導入療法は、血管炎の活動性を完全に抑制する治療で、腎臓や肺等の重要臓器に血管炎による障害がみられる場合、大量のステロイド薬と免疫抑制薬のシクロホスファミドが併用される。診断後速やかに開始されれば約 3~6 ヶ月で寛解に至ることが期待される。さらに重症な場合は血漿交換療法も併用される。寛解に至った場合、ステロイドは急速に減量され、副作用の弱い他の免疫抑制薬に切り替え 1~2 年間維持療法を継続する。

## 2) 血管炎・血管障害ガイドライン

日本皮膚科学会ガイドライン : 血管炎・血管障害ガイドライン、日皮会誌 2008; 118(11): 2095-187.<sup>12)</sup>

本邦では結節性多発動脈炎の治療については、厚生労働省調査研究班より示された治療指針及び診療マニュアルがある。それに基づく、現在、結節性多発動脈炎の急性炎症期の治療としては、コルチコステロイド剤と免疫抑制薬の併用療法が標準的治療として推奨されてい

る。本邦の 1998 年の全国調査の結節性多発動脈炎患者 28 例における後ろ向きの研究で、免疫抑制薬使用群と非使用群との間で生命予後との関連で  $\chi^2$  検定を行い、治療開始後から 6~12 ヶ月目まで、使用群の方が非使用群に比べて有意に生命予後が優れていることが報告されている。

厚生労働省難治性血管炎研究班による MPO-ANCA 関連血管炎に対する標準的治療プロトコール (2004) でも、初期治療にはステロイドとシクロホスファミドの併用で 6 ヶ月以内に寛解導入することが標準的な方法であるとされている。ステロイド単独よりも、ステロイドとシクロホスファミドの併用のほうが、腎不全になる確率を改善し再発率を下げ、five-factor score (FFS) 2 以上の重症患者の長期間生存率を有意に改善したとされる。しかし、ステロイドとシクロホスファミドの併用では特に 65 歳以上で感染症との関連が強く、シクロホスファミドは用量依存性に膀胱癌の発症率を上昇させ、また用量依存性に生殖機能不全を誘発することから、投与期間と総投与量の少ないシクロホスファミドパルス療法が多く試みられるようになった。重要な臓器疾患のない全身性血管炎患者に対しては、シクロホスファミドの代わりにメトトレキサートが推奨されている。寛解率はシクロホスファミドで 93.5%、メトトレキサートで 89.8%と差はないが、再発率はシクロホスファミドで 46.5%、メトトレキサートで 69.5%とメトトレキサートで高くなる。

## 3) 全身性強皮症・診療ガイドライン

日本皮膚科学会ガイドライン : 全身性強皮症診療ガイドライン、日皮会誌 2012; 122 (5): 1293-1345.<sup>13)</sup>

全身性強皮症の皮膚硬化にコルチコステロイドが有用であることを立証した報告は少ないが、Sharada Bらによる 35 例を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験でデキサメサゾン静注パルス療法 (月 1 回 100mg、6 ヶ月間) の有効性を示した報告がある<sup>14)</sup>。治療群 (17 例) では modified Rodnan total skin thickness score (MRSS) が 28.5 $\pm$ 12.2 から 25.8 $\pm$ 12.8 に低下したが、プラセボ群 (18 例) で 30.6 $\pm$ 13.2 から 34.7 $\pm$ 10 に増加したと報告されている。このように、ステロイドの有効性を示す十分な科学的データには欠けるが、ステロイドは、発症早期で現在皮膚硬化が進行している症例に限っては経験的に有効であると考えられている。

## 4) 難病情報センターのホームページ (2013.2.13 現在)

小児に限定した記載はなかった。

成人に関する記載を示す。

## ① 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)

シクロホスファミドとステロイド併用により、多くの中小型血管炎患者が寛解導入されるようになった。しかし、再燃率が高いこと、シクロホスファミドによる長期的安全性の懸念が

ら、シクロホスファミドに代わる他の免疫抑制薬の可能性について欧州を中心に検討されている。

ANCA 関連血管炎（ヴェグナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、腎限局型急速進行性腎炎）に対し、シクロホスファミドとステロイド併用で寛解導入し、3～6ヵ月間に寛解導入された症例（93%が寛解導入例）を対象に、シクロホスファミド継続群（1年間）及びアザチオプリン切り替え群にランダム化され、寛解維持率及び安全性が比較検討された<sup>15)</sup>。アザチオプリン切り替え群及びシクロホスファミド群の再燃率は、15.5%及び13.7%であり、ほぼ同様であり、重篤な副作用発現率は11%及び10%であった。また、寛解維持療法としてアザチオプリンを対照としてミコフェノール酸（セルセプト）の有用性を検討することを目的として、ランダム化治療中止試験が実施中である。

②全身性エリテマトーデス

SLE の免疫異常を是正するためにはコルチコステロイド剤の投与が必要不可欠である。一般には経口投与を行い、疾患の重症度により初回量を決定する。軽症例ではプレドニゾロン換算で1日15～30mg、腎症のあるものは40mg以上、治療抵抗性のものは60～80mgが用いられる。初回量を2～4週間前後継続した後、臨床症状、理学的所見及び検査所見等の改善を指標として2～4週毎に10%を目安に漸減する。疾患活動性の指標としては、血清補体価、C3、C4、抗DNA抗体価（特にdsDNA抗体）が有用である他、血沈、尿蛋白、尿沈渣、血算等の検査所見が参考となる。ステロイド抵抗性の症例では、メチルプレドニゾロン1日500～1000mgを3日間点滴静注するステロイドパルス療法が用いられる。ステロイド剤の維持量としては、プレドニゾロン換算で1日10mg以下が望ましい。

③多発性筋炎、皮膚筋炎

筋炎に対しては、プレドニゾロン換算1mg/kgの高用量投与が基本となっている。治療初期は、ほぼ等しく3分割し、ステロイド効果が終日に及ぶようにする。横紋筋融解症や血球貪食症候群等を合併する例では、メチルプレドニゾロンによるステロイドパルス療法を行う。

治療効果は、筋力回復や筋原性酵素の低下を指標とする。MRI画像上の筋炎所見も改善する。この治療を4～6週間継続し、改善傾向が明らかになったところで、漸減する。約半数例は、プレドニゾロンのみで筋原性酵素上昇が消失し、3～4割は筋力も完全回復する。

ステロイド療法で全く筋力回復がない場合には封入体性筋炎を疑う必要がある。筋生検組織で、縁取り空胞（rimmed vacuoles）と呼ばれる構造体があり、電子顕微鏡検査で封入体を見る。

多発性筋炎及び皮膚筋炎の治療において、筋力回復を妨げる大きな原因としてステロイド筋症がある。高用量ステロイド薬の長期投与で発症し、検査値異常改善にもかかわらず、筋萎縮及び筋力低下が進行する。コルチコステロイド薬が、効果不十分、精神症状等の副作用により使用できず、減量により再燃する等の症例では、免疫抑制薬を併用する。免疫抑制薬として、SLE等への保険適用が公知申請で認められた際、同時に認められたのがシクロホス

ファミドとアザチオプリンである。しかし、欧米ではシクロホスファミドはほとんど用いられない。我が国でも、保険適用外ながら、メトトレキサート、カルシニューリン阻害薬（シクロスポリンA、タクロリムス）も良く用いられている。ただし、メトトレキサートは副作用として間質性肺炎を来しうるので、間質性肺炎合併例には使用できない。高価な免疫グロブリン大量静注療法は保険適用となった。即効性のある治療法ではあるが持続性に乏しく、寛解導入には他剤で免疫抑制をかける必要がある。

④強皮症

現在のところ、全身性强皮症を完全によくする薬剤はないが、ある程度の効果を期待できる治療法は開発されつつある。代表例として、(1)ステロイド少量内服（皮膚硬化に対して）、(2)シクロホスファミド（肺線維症に対して）、(3)プロトンポンプ阻害剤（逆流性食道炎に対して）、(4)プロスタサイクリン（血管病変に対して）、(5)ACE阻害剤（強皮症腎クリーゼに対して）、(6)エンドセリン受容体拮抗剤（肺高血圧症に対して）等が挙げられる。

⑤混合性結合組織病

出血傾向を伴う血小板減少症、ネフローゼ症候群、重症筋炎、急性間質性肺炎、中枢神経症状等の重篤な症状はまれであるが、ときに認めることがあり、ステロイド大量投与（プレドニゾロン40～60mg）が行われる。経口大量投与で十分な効果が得られない場合には、ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン500～1000mg点滴静注3日間）が有効である。ステロイド剤の効果が充分でない場合、重篤な副作用のためにステロイド大量投与ができない場合には、免疫抑制薬（アザチオプリン又はシクロホスファミド）を併用することがある。

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

試験実施の困難性から、本邦において要望された疾患を対象とした開発は実施されていない。

(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。国内における成人での本剤の臨床使用実態を調べるため、国内文献が医中誌を用いて検索された（要望のあった疾患+メチルプレドニゾロン+症例報告）。数百報の該当論文のうち、報告年の新しいものから各疾患毎10報告ずつ以下に示す。なお、大動脈炎症候群については、この10報の中には含まれなかったため、捕捉された全3報を記載する。これらの多くでは、メチルプレドニゾロン500～1000mg/日の用量が使用され、症状の改善が認められたことが報告されている。

全身性エリテマトーデス

文献 No	年齢	性別	疾患名	用法・用量	転帰
-------	----	----	-----	-------	----

16)	36	女	SLE	1g/日×3日間	無効
17)	23	男	SLE	1g/日×3日間	改善
18)	54	女	SLE	500mg/日×3日間	改善
19)	73	女	SLE	1g/日×3日間	改善
20)	25	女	SLE	1g/日×3日間	無効
21)	28	女	SLE	1g/日×3日間	改善
22)	18	女	SLE	1g/日×3日間	改善
23)	30	女	SLE	1g/日×3日間	改善
24)	16	女	SLE	1g/日×3日間	改善
25)	20	女	SLE	1g/日×3日間	改善

全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ヴェグナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss 症候群、大動脈炎症候群等）

文献 No	年齢	性別	疾患名	用法・用量	転帰
26)	87	女	顕微鏡的多発血管炎	1g/日×3日間	改善
27)	55	女	Churg-Strauss 症候群	1g/日×3日間	改善
28)	40	男	顕微鏡的多発血管炎	1g/日×3日間	改善
29)	46	女	Churg-Strauss 症候群	1g/日×3日間	改善
30)	65	男	顕微鏡的多発血管炎	500mg/日×3日間	改善
31)	77	男	ヴェグナ肉芽腫症	500mg/日×3日間	改善
32)	59	女	顕微鏡的多発血管炎	1g/日×3日間	改善
33)	70	男	Churg-Strauss 症候群	1g/日×3日間	改善
34)	35	男	ヴェグナ肉芽腫症	1g/日×3日間	改善
35)	79	男	結節性多発動脈炎	500mg/日×3日間	改善
36)	24	女	大動脈炎症候群 (高安動脈炎)	250-500mg/日×3日間	無効
37)	23	女	大動脈炎症候群 (高安動脈炎)	1g/日×3日間	改善
38)	27	女	大動脈炎症候群 (高安動脈炎)	500mg/日×3日間	改善

多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症

文献 No	年齢	性別	疾患名	用法・用量	転帰
39)	73	男	多発性筋炎	500mg/日×3日間	改善
	44	男	多発性筋炎	500mg/日×3日間	無効
40)	29	男	多発性筋炎	1g/日×3日間	改善
41)	72	女	多発性筋炎	500mg/日×3日間	無効
				1g/日×3日間	
42)	54	男	皮膚筋炎	1g/日×3日間	無効
43)	68	女	強皮症	1g/日×3日間	無効
44)	63	女	多発性筋炎	1g/日×3日間	改善
45)	49	男	皮膚筋炎	1g/日×3日間	改善
46)	32	女	皮膚筋炎	1g/日×3日間	改善
47)	57	女	多発性筋炎	1g/日×3日間	改善
48)	54	女	強皮症	1g/日×3日間	改善

混合性結合組織病

文献 No	年齢	性別	疾患名	用法・用量	転帰
49)	58	女	混合性結合組織病	500mg/日×3日間	改善
50)	39	女	混合性結合組織病	1g/日×3日間	改善
51)	70	女	混合性結合組織病	250mg/日×1日間	改善
				125mg/日×2日間	

52)	52	女	混合性結合組織病	1g/日×3日間	改善
53)	54	女	混合性結合組織病	1g/日×3日間	改善
54)	27	女	混合性結合組織病	1g/日×3日間	改善
55)	54	女	混合性結合組織病	750mg/日×3日間	改善
56)	19	女	混合性結合組織病	1g/日×3日間	改善
57)	31	女	混合性結合組織病	500mg/日×3日間	改善
58)	40	男	混合性結合組織病	500mg/日×3日間	改善

本剤の国内小児における症例報告としては、以下の報告が捕捉された。

文献 No	例数	年齢	疾患名	用法・用量	結果
59)	3	12~14	SLE	メチルプレドニゾン 30mg/kg/日×3日間 +シクロホスファミド 500mg/m <sup>2</sup> /日	1例再燃、2例寛解
60)	1	13	SLE	メチルプレドニゾン 30mg/kg/日×3日間 +シクロホスファミド 500mg/m <sup>2</sup> /日	改善
61)	13	7~17 (発症年齢)	SLE	PSL 単独群：メチルプレドニゾン 15mg/kg/日×3日間（最大 1g/日×3日間）、 後療法として経口プレドニゾン 30mg/日 PSL+免疫抑制剤併用群：メチルプレドニ ゾン 15mg/kg/日×5日間（最大 1g/日×3日 間）、後療法として経口プレドニゾン 15 ~20mg/kg/日+ミノリピン 150~200mg/日	PSL 単独群では全 例で再燃した。PSL +免疫抑制剤併用 群では再燃は認め られなかった。
62)	2	12、15	SLE	メチルプレドニゾン 15mg/kg/日×3日間	改善
63)	1	15	顕微鏡的 多発動脈炎	メチルプレドニゾン 1g/日×3日間	改善
64)	1	6	多発性筋炎	メチルプレドニゾン 30mg/kg/日×3日間	改善
65)	1	1	皮膚筋炎	メチルプレドニゾン 30mg/kg/日×3日間	改善
66)	1	3	皮膚筋炎	メチルプレドニゾン 30mg/kg/日	無効
67)	1	12	強皮症	メチルプレドニゾン 1g/日×3日間	改善

臨床使用実態を補足するデータを集積する目的で、開発予定企業の安全性部門に集積された本剤の副作用情報（平成 24 年 12 月 31 日までに市販後副作用データベースに入力された国内自発報告）を基に、要望のあった疾患への本剤の使用に係る有害事象報告が検索された。その結果、顕微鏡的多発血管炎、ヴェグナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss 症候群、SLE、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症及び混合性結合組織病に対して使用された有害事象報告が 99 例あった。2 件以上報告された重篤な副作用は、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、白質脳症、アナフィラキシー反応、上室性頻脈、血圧上昇、感染、骨壊死及び急性膵炎であった。99 例のうち 23 例で用法・用量の情報が入手されており、そのうち 17 例の用法・用量が 500~1000mg/日であり、その他の 6 例については 500mg/日未満であった。

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

【全身性エリテマトーデス】

成人については、米国リウマチ学会の SLE の診療ガイドラインで、活動性を有するループス腎炎、ループス脳炎及びループス血管炎の治療として、40~60mg/日のプレドニゾン経口投

与又はメチルプレドニゾン 1g/日、3日間の静注パルス療法が必要とされており、メチルプレドニゾン高用量 (1g/m<sup>2</sup>) の1ヵ月毎の静脈内注射のパルス療法 (経口ステロイド薬の投与に追加) が、重篤なループス腎炎患者に有効とされている。また、欧州リウマチ学会の SLE の診療ガイドラインにおいては、メチルプレドニゾンの使用は明記されていないものの、増殖性のループス腎炎患者に対し、グルココルチコイドは免疫抑制剤との併用で終末期の腎疾患の進行に対して効果的であったと記載されている。メルクマニュアル (日本語 Web 版) においては、重度の場合、コルチコステロイドは第一選択の治療法であり、CNS ループス又はその他の危機的症例に対して、メチルプレドニゾン 1g のパルス療法が初期の治療法であるとされている。ハリソン内科学 (第3版) においては生命にかかわる SLE (増殖性ループス腎炎) に対して、1000mg/日のメチルプレドニゾンの静注が推奨されている。本邦の難病情報センターのホームページにおいては、SLE の免疫異常を是正するためにはコルチコステロイド剤の投与が必要不可欠であり、ステロイド抵抗性の症例では、メチルプレドニゾン 1日 500~1000mg を3日間点滴静注するステロイドパルス療法が推奨されている。一方小児については、Textbook of Pediatric Rheumatology 6<sup>th</sup> Edition に、メチルプレドニゾンの使用について明記されていないものの、グルココルチコイドは SLE の主要な治療薬であり、重症ループス腎炎の患者でシクロホスファミドを使用する場合にもコルチコステロイドと併用すべきと記載されている。このように、国際的な教科書若しくはガイドラインの記載状況から、本剤は SLE、特に重症例に対して、標準的な治療法であると考えられる。

海外の文献調査においては、成人及び小児 SLE 患者を対象とした無作為化比較試験で本剤投与による有効性が報告されている。国内の文献調査においては、成人における無作為化並行群間比較試験 1報、成人及び小児に関する症例報告があり、SLE に対しても本剤が使用されている実態及び本剤投与による有効性が確認された。

なお、欧米等 6カ国中 4カ国 (米国、仏国、加国、豪州) において、本剤は SLE に係る効能・効果で承認されている。

以上より、本剤は国際的な教科書や国内外ガイドライン等で既に SLE に対して推奨されており、国内においても SLE 治療に対して多くの症例報告があることから、既に広く使用されている標準的な治療法として位置付けられていると考えられる。

【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)】

成人については、英国リウマチ協会及び英国リウマチ医療従事者協会の ANCA 関連血管炎に関するガイドラインにおいて、ANCA 関連血管炎患者の寛解導入若しくは重症な再燃に対し、本剤の使用が推奨されている。また、欧州リウマチ学会の小型及び中型血管炎のガイドラインにおいても、本剤によるパルス療法が重要な寛解導入治療のひとつとして記載されている。また、国内の血管炎症候群の診療ガイドラインにおいて、重症例では、パルス療法 (メチルプレドニゾン大量点滴静注療法: 500~1000mg/日を 2~3 時間かけて点滴静注、3日間連続) を行うことが推奨されている。一方、小児においては、Textbook of Pediatric Rheumatology 6<sup>th</sup>

Edition でグルココルチコイドの使用が推奨されており、特にヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎ではメチルプレドニゾンの静脈内投与が推奨されている。

海外の文献調査において、ANCA 関連全身性血管炎を対象とした無作為化比較試験で本剤投与による有効性が報告されている。国内の文献調査においては、無作為化比較試験成績は捕捉されなかったが、成人及び小児ともに症例報告があり、全身性血管炎に対しても本剤が使用されている実態及び本剤投与による有効性が確認された。

なお、欧米等 6カ国中、本剤は全身性血管炎のひとつとされる側頭動脈炎及び特定の壊死性血管炎に係る効能・効果で、それぞれ米国及び仏国において承認されている。

以上より、本剤は国際的な教科書や国内外ガイドライン等で既に成人及び小児の全身性血管炎に対して推奨されており、国内においても全身性血管炎治療における多くの症例報告があることから、既に広く使用されている標準的な治療法として位置付けられていると考えられる。

#### 【多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症】

成人については、メルクマニュアル (日本語 Web 版)、全身性強皮症・診療ガイドライン (日本皮膚科学会ガイドライン) において、メチルプレドニゾンの使用は明記されていないものの、これらの疾患に対してはコルチコステロイド剤の投与が推奨されている。本邦の難病情報センターのホームページにおいては、横紋筋融解症や血球食食症候群等を合併する筋炎に対して、メチルプレドニゾンによるステロイドパルス療法を行うことが推奨されている。また、成書において、若年性皮膚筋炎及び多発性筋炎に対して、全身に及ぶ血管炎の著しい例、劇症型や消化管出血を伴う Banker 型、再燃を繰り返す例等では、速効的効果を得るためにまずメチルプレドニゾンパルス療法を行うことが記載されている<sup>68)</sup>。一方小児に対しては、Textbook of Pediatric Rheumatology 6<sup>th</sup> Edition において、皮膚筋炎についてはメチルプレドニゾンが推奨されている。

国内の文献調査において、無作為化比較試験は捕捉されなかったが、成人及び小児ともに症例報告があり、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症に対しても本剤が使用されている実態及び本剤投与による有効性が確認された。

なお、欧米等 6カ国中、本剤は多発性筋炎及び皮膚筋炎に係る効能・効果で米国及び豪州において承認されている。

以上より、国内において多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症に対する治療における国内症例報告があり、成人及び小児の重症例等に対する標準的な治療法として位置付けられていると考えられる。

#### 【混合性結合組織病】

メルクマニュアル (日本語 Web 版) において、混合性結合組織病の治療は、SLE に対する治療と同様であるとされている。また、本邦の難病情報センターのホームページにおいては、ステロイド大量投与で十分な効果が得られない場合には、ステロイドパルス療法 (メチルプレ

レドニゾロン 500～1000mg 点滴静注 3日間) が推奨されている。  
 国内の文献調査において、無作為化比較試験成績は捕捉されなかったが、成人における症例報告等があり、本剤が使用されている実態が確認された。  
 以上より、国内において混合性結合組織病に対する治療における症例報告があり、重症例等に対する標準的な治療法として位置付けられていると考えられる。

(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

海外文献のうち、成人を対象とした Mackworth-Young CG らの二重盲検試験<sup>2)</sup>において、メチルプレドニゾロン 1g/日群で糖尿病、クッシング様症状、膿瘍、ループス脳症による死亡が報告されているが、いずれも投与後 2～4.5 ヶ月後に発現したものであった。また、小児を対象とした Barron KS らの無作為化比較試験<sup>9)</sup>においては、メチルプレドニゾロン静注 (30mg/kg/日) 群で感染症、白内障、満月様顔貌を伴うクッシング様症状、多毛症、皮膚線条、中心性肥満が報告されているが、ほとんどは軽度のもので、対照群 (経口プレドニゾロン群) と大きな違いはなかった。

開発予定企業の安全性部門に集積された本剤の副作用情報 (平成 24 年 12 月 31 日までに市販後副作用データベースに入力された国内自発報告) を基に、要望のあった疾患への本剤の使用に係る有害事象報告が検索された結果、99 例の報告があった。重篤な副作用のうち、2 件以上報告されたのはニューモシスティスジロヴェシ肺炎、白質脳症、アナフィラキシー反応、上室性頻脈、血圧上昇、感染、骨壊死及び急性膵炎であったが、これらは本剤の既承認の効能・効果及び用法・用量における副作用の内容と大きな違いはないと考えられる。

一般的に本剤によるパルス療法の利点としては、経口ステロイドに対する無効例にも有効性が期待できること、パルス療法後の経口ステロイド用量を少なくできることであるが、欠点としては、パルス療法時の血圧、不整脈、耐糖能異常、精神障害等の副作用があげられ、慎重なモニタリングが必要とされる。下記表にパルス療法時のチェック項目と対処法を示す<sup>69)</sup>。パルス療法を実施した際には、後療法として経口ステロイド投与が行われることが多いため、通常のステロイドの副作用も考慮する必要があると考えられる。

パルス療法時のチェック項目とその対処法

チェック項目	その対処法
活動性 (あるいは陳旧性) 結核又は慢性的感染症がある場合 (胸部 X 線、若年者ではツベルクリン反応)	原則として、パルス療法は行わない。原病の状態からやむを得ない場合には、適切な抗菌薬と併用
耐糖能異常がある場合又は既往の場合	1 日 1 回以上の血糖測定と必要に応じて血糖降下薬又はインスリン投与
骨粗鬆症又は骨減少症がある場合 (高齢者、閉経後女性)	単純 X 線あるいは骨塩量測定で骨量減少以下 (若年正常人の 80%未満) であれば、カルシウム・ビタミン D 投与 男性又は閉経後女性ではビスホスホネート製剤を投与

消化管潰瘍がある場合又はその既往の場合	粘膜保護薬、H <sub>2</sub> ブロッカーの投与 活動性潰瘍の場合、原則として治癒期に入るまでパルス療法を延期 やむを得ない場合、プロトンポンプ阻害薬を併用
高血圧、心血管障害、電解質異常がある場合	血圧、脈拍、心電図、電解質のモニター (適宜) により、降圧薬投与又は電解質補充等
精神障害の既往がある場合	適宜、抗不安薬や睡眠導入薬等
食事管理	カロリー、カルシウム、食塩制限、脂質制限

以上の文献、集積報告等より、新たに注意喚起すべき安全性上の問題は認められておらず、当該疾患への本剤の使用に際しても、これまでのエビデンスを基に安全対策を講じることは可能と考える。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

検討会議は、上記 (1) 及び (2) の内容、並びに国内外の教科書の記載内容、公表文献、使用実態等を踏まえ、本剤の要望に対する有効性及び安全性は、医学薬学上公知と判断可能と考える。

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

要望されている下記の効能・効果について、以下の理由により適切と判断した。  
 本剤の使用は、生命及び主要臓器の機能維持に必須と考えられる患者に限定されるべきであることから、「治療抵抗性」の文言を設定することは適切と判断した。また、公表文献、成書等の項で詳述した以外の難治性リウマチ性疾患 (関節リウマチの関節外病変、成人発症ステイル病、シェーグレン症候群の腺外病変、劇症型抗リン脂質抗体症候群、神経ベーチェット病等) においても、全身性血管炎、SLE、多発性筋炎及び皮膚筋炎等と同様に間質性肺炎、神経障害、血液障害といった早急な治療を要する重篤な臓器障害を発現する場合があります。このような症例においても本剤の有効性が期待できると考えられることから<sup>70-74)</sup>、「難治性リウマチ性疾患」を含めることも適切と判断した。なお、これらの疾患は小児、成人の区別なく発症し、治療法もほぼ同じであると考えられることから、成人及び小児で同様の効能・効果を設定することが適切と判断した。

【効能・効果】

治療抵抗性の下記リウマチ性疾患

全身性血管炎 (顕微鏡的多発性血管炎、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

また、本剤は通常の経口ステロイド治療で効果がないリウマチ性疾患に対して使用することが妥当と考えることから、下記のように効能・効果に関連する使用上の注意に追記すること

が適切と判断した。

【効能・効果に関連する使用上の注意】

原則として、経口副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾロン等）による適切な治療で十分な効果がみられない場合に使用すること。

(2) 用法・用量について

要望されている用法・用量は、米国及び加国等の承認用法・用量と同様に、成人及び小児ともに 30mg/kg/日とされているが、国内外の比較試験、ガイドライン、症例報告、教科書等で報告されている用法・用量を踏まえ、以下の理由により下記のように変更することが適切と判断した。

成人においては、国内外ガイドライン、教科書、国内症例報告において、大部分が 500～1000mg/日×3 日間のパルス療法で使用され、有効性が認められたことが報告されていることから、成人における用法・用量は 500～1000mg/日が妥当と考える。また、開発予定企業の安全性部門に集積された本剤の副作用情報（平成 24 年 12 月 31 日までに市販後副作用データベースに入力された国内自発報告）に基づき検索された、要望のあった疾患への本剤の使用に係る有害事象報告においても、用法・用量の情報が入手されている 23 例のうち 17 例の用法・用量が 500～1000mg/日であった。

小児においては、国内及び海外のガイドライン、教科書及び症例報告において、要望内容と同様に 30mg/kg/日×3 日間のパルス療法で、最大 1000mg まで使用されるとの記載が多かった。なお、米国及び豪州の用法・用量において「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り調節する。」と記載されていることから、この内容を追記することが適切と判断した。

【用法・用量】

1. 通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして 1 日 500～1000mg 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 30mg/kg（最大 1000mg）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。

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又は臨床使用実態が不足している点の有無について

要望疾患は稀少な疾患であり、疾患によっては得られている情報が限られるが、国際的な教科書や国内外ガイドライン等の記載、及び本邦における症例報告を踏まえると、本邦の臨床現場において本剤は要望疾患に対する標準的治療法として使用されていると考えられ、有効性及び安全性に関する情報は蓄積されていると判断される。

(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

要望内容について、現時点で有効性及び安全性に関する情報は蓄積されていると判断されることから、新たな使用実態調査等の必要はないと考える。

(3) その他、製造販売後における留意点について

要望疾患に特有の注意事項はないと考える。

10. 備考

特になし

11. 参考文献一覧

- 1) 天野宏一他. 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）分担研究平成 21 年度終了報告書 アレルギー性肉芽腫血管炎（Churg Strauss 症候群）の本邦における実態解明に関する研究, 149-150, 2009.
- 2) Mackworth-Young CG et al. A double blind, placebo controlled trial of intravenous methylprednisolone in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 496-502.
- 3) Edwards JCW et al. A double blind controlled trial of methylprednisolone infusions in systemic lupus erythematosus using individualised outcome assessment. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 773-6.
- 4) Jayne DRW et al. Randomized Trial of Plasma Exchange or High-Dosage Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Severe Renal Vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2180-8.
- 5) Honma M. et al. Double blind trial of pulse methylprednisolone versus conventional oral prednisolone in lupus nephritis. *Ryumachi* 1994; 34(3): 616-27.
- 6) Barron KS. et al. Pulse methylprednisolone therapy in diffuse proliferative lupus nephritis. *J Pediatr* 1982;101(1):137-41.
- 7) Henderson L et al. Treatment for lupus nephritis (Review) *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012;12: CD002922.
- 8) Trevisani VFM et al. Cyclophosphamide versus methylprednisolone for treating neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; 2: CD002265.
- 9) Barile-Fabris L. et al. Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. *Annals Rheumatic Diseases* 2005; 64: 620-5.
- 10) Clements PJ et al. Highdose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis: analysis of a two-year, double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1194-1203.

- 11) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン : 血管炎症候群の診療ガイドライン (2006-2007 年度合同研究班報告) *Circulation Journal* 2008; 72(Suppl. IV): 1319-46.
- 12) 日本皮膚科学会ガイドライン : 血管炎・血管障害ガイドライン. *日皮会誌* 2008; 118(11): 2095-187.
- 13) 日本皮膚科学会ガイドライン : 全身性強皮症診療ガイドライン. *日皮会誌* 2012; 122 (5): 1293-1345
- 14) Sharada B et al. Intravenous dexamethasone pulse therapy in diffuse systemic sclerosis. A randomized placebo-controlled study. *Rheumatol Int.* 1994; 14: 91-4
- 15) Jayne D. et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003; 349: 36-44.
- 16) 伊東陽一郎 他. 全身性エリテマトーデスに慢性炎症性脱髄性多発神経炎を合併した一例. *九州リウマチ* 2012; 32(1): 40-4.
- 17) 加藤恵子 他. 肺胞出血とループス腎炎を合併した全身性エリテマトーデスの 1 例. *臨床皮膚科* 2012; 66(3): 217-22.
- 18) 坂本真裕子 他. 経過中に pauci-immune 型半月体形成性腎炎を発症した重複症候群の一例. *関東リウマチ* 2011; 44: 192-9.
- 19) 細矢匡 他. 中枢神経ループス、ループス肺臓炎、血球貪食症候群で発症した高齢発症 SLE の一例. *関東リウマチ* 2011; 44: 107-15.
- 20) 堀越正信 他. 経皮的心肺補助装置により救命し得た中枢神経障害、肺胞出血、心筋障害を呈した重症 SLE の一例. *関東リウマチ* 2011; 44: 99-106.
- 21) Seishima M. et al. Pericarditis and pleuritis associated with human parvovirus B19 infection in a systemic lupus erythematosus patient. *Modern Rheumatology* 2010; 20: 617-20.
- 22) 中島裕子 他. 難治性中枢神経性ループス (CNS ループス) に対し二重濾過膜血漿交換療法 (DEPP) が奏効した一例. *九州リウマチ* 2011; 31(1): 60-5.
- 23) 杉本昌彦 他. さまざまな眼合併症による視力低下を呈した全身性エリテマトーデスの 1 例. *日本眼科学会雑誌* 2011; 115: 27-33.
- 24) 小黒邦彦 他. 著明な胸腹水と脾腫を伴った SLE の一例. *愛媛県立病院学会誌* 2010; 44(1): 25-30.
- 25) 杉山亜希子 他. タクロリムス併用によりステロイドが減量できた全身性エリテマトーデスの 1 例. *皮膚臨床* 2010; 52(9): 1197-201.
- 26) 澁佐隆. 血痰が初発症状であった高齢者に発症した顕微鏡的多発血管炎の 1 症例. *日本胸部臨床* 2012; 71(5): 471-7.
- 27) 勝山隆行 他. 両側網膜中心動脈閉塞症を契機に診断に至った Churg-Strauss 症候群の 1 例. *九州リウマチ* 2012; 32(1): 52-6.
- 28) Mandai S. et al. Recovery of Renal Function in a Dialysis-dependent Patient with Microscopic Polyangiitis and both Myeloperoxidase Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibodies and Anti-glomerular Basement Membrane Antibodies. *Intern Med* 2011; 50: 1599-603.

- 29) 大坪誠 他. 下垂足で発症した Churg-Strauss 症候群の 1 例. *整形外科* 2012; 63(3): 242-5.
- 30) 高木純子 他. MPO-ANCA 関連血管炎に C 型肝炎ウイルス関連混合型クリオグロブリン血症を合併した一例. *重井医学年報* 2011; 44: 39-46.
- 31) 安田真子 他. C 型肝炎ウイルス感染に合併した MPO-ANCA 陽性 Wegener 肉芽腫症の 1 例. *日腎会誌* 2011; 53(7): 1053-8.
- 32) 伊藤大介 他. 再発性多発性軟骨炎様症状にて発症した顕微鏡的多発血管炎の 1 例. *内科* 2011; 108(5): 927-30.
- 33) 仲地真一郎 他. 中等量ステロイドでは好酸球数増多が残存し複数臓器に障害をみた Churg-Strauss Syndrome (CSS) の一例 ステロイド反応性の検討. *関東リウマチ* 2011; 44: 62-71.
- 34) 大石裕子 他. 視野障害を呈した Wegener 肉芽腫症の一例. *関東リウマチ* 2011; 44: 48-54.
- 35) 松田潤 他. 急激な腎機能低下をきたした高齢発症古典的結節性多発動脈炎の 1 例. *日本透析医学会雑誌* 2011; 44(4): 307-11.
- 36) Tanaka F. et al. Infliximab is Effective for Takayasu Arteritis Refractory to Glucocorticoid and Methotrexate. *Internal Medicine* 2006; 45: 313-6.
- 37) Fujita M. et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in a patient with Takayasu arteritis. *Modern Rheumatology* 2008; 18: 623-9.
- 38) 南 留美 他. 急速に大動脈弁閉鎖不全症が進行した胸部大動脈瘤合併高動脈炎の一例. *九州リウマチ* 2010; 30: 105-10.
- 39) 竹中健智 他. 多発性筋炎の父子例. *日本臨床免疫学会誌* 2012; 35(2): 144-9.
- 40) 三輪道然 他. 筋萎縮が頸筋と上肢帯筋にほぼ限局してみとめられた抗 SRP 抗体陽性多発筋炎の 1 例. *臨床神経学* 2012; 52(4): 234-8.
- 41) 永澤潤哉 他. 全身浮腫で発症し、経過中に PCP、血球減少を合併した難治性 PM の一例. *関東リウマチ* 2011; 44: 167-74.
- 42) 大石みのり 他. 頰脈・呼吸促進で救急受診した皮膚筋炎の 1 例. *京都府立与謝の海病院誌* 2012; 9: 73-8.
- 43) 松山阿美子 他. 慢性腎不全と結核罹患患者に生じた中毒性表皮壊死症の 1 例. *臨床皮膚科* 2012; 66(7): 491-6.
- 44) 萱谷絃枝 他. 球麻痺症状を呈した多発筋炎の一例. *岡山医療センター年報* 2008; 3: 217-8.
- 45) 大石京介 他. 【膠原病 自己抗体を中心に】浸潤性胸腺腫を合併した抗 p155/140 抗体陽性皮膚筋炎. *皮膚科の臨床* 2008; 50(3): 287-91.
- 46) 村上修一 他. 全身性エリテマトーデスの維持治療中に皮膚筋炎を発症した一例. *中部リウマチ* 2007; 38(2): 102-3.
- 47) 上木英人 他. タクロリムスが有効であった多発筋炎の 1 例. *臨床神経学* 2005; 45(2): 121-4.
- 48) 山田徹 他. 病理組織学的検討にて腎障害を認めず、MPO-ANCA 陽性の肺胞出血を呈し

- た強皮症の一症例. リウマチ 2003; 43(4): 690-5.
- 49) 林みゆき 他. 混合性結合組織病 (MCTD) に抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 陰性の pauci-immune 型壊死性糸球体腎炎を合併した 1 例. 日本腎臓学会誌 2012; 54(4): 556-60.
- 50) 唐澤博美 他. 両側水腎症、尿管症、偽性腸管閉塞を合併した MCTD の一例. 中部リウマチ 2005; 36(1); 66-7.
- 51) Kuroda H. et al. A case of mixed connective tissue disease presenting with nephrotic syndrome. *Mod Rheumatol* 2004; 14: 236-40.
- 52) 加藤雅志 他. 血球貪食症候群 (HPS) に対してシクロホスファミド間歇静注療法が奏功した混合性結合組織病 (MCTD) の一例. *Jpn. J Clin Immunol* 2004; 27(5): 345-9.
- 53) 河本紀一 他. 多発性単神経炎を合併した混合性結合組織病の一例. 因島総合病院医学雑誌 2001; 7: 11-3.
- 54) 西和男 他. 血管炎によると思われる中枢神経病変を発症した全身性エリテマトーデスの一例. *臨床リウマチ* 2007; 19: 241-6.
- 55) 上出庸介 他. 繰り返すびまん性肺出血を、HFA-BDP でコントロールできた混合性結合組織病の 1 例. *呼吸* 2006; 25(12): 1170-3.
- 56) 山田陽三 他. アトピー性皮膚炎とバセドウ病を合併した混合性結合組織病の 1 例. *皮膚科の臨床* 2006; 48(3): 383-6.
- 57) 神田憲子 他. 心筋炎を併発し急速に進行した混合性結合組織病 (MCTD) の 1 例. *皮膚科の臨床* 2005; 47(2): 203-6.
- 58) 小村一浩 他. 経過中にループス胸膜炎及びループス腎炎を伴った MCTD 抗 Sm 抗体価が病勢を反映した 1 例. *臨床皮膚科* 2003; 57(8): 692-4.
- 59) 中島章子 他. メチルプレドニゾンパルス・シクロホ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. *日本臨床免疫学会誌* 2005; 28(5): 343-8.
- 60) 中島章子 他. メチルプレドニゾンパルス・シクロホ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* 2004; 57(6): 1115-20.
- 61) 宮前多佳子 他. 小児期発症ループス腎炎寛解維持の改善 メチルプレドニゾンパルス療法後の寛解維持療法における免疫抑制剤導入の効果. *リウマチ* 1999; 39(6): 829-35.
- 62) 伊部正明. 小児ループス腎炎における疾患活動性及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* 1994; 34(4): 715-24.
- 63) 森雅亮 他. メチルプレドニゾ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* 1999; 39(4): 664-9.
- 64) 大竹 正俊 他. 進行性全身性硬化症と多発性筋炎の Overlap 症候群の 1 例. *日本小児科学会雑誌* 1991; 95: 1452-8.
- 65) 野中 由希子 他. 間質性肺炎にシクロスポリンが有効であった抗 Jo-1 抗体陽性若年性皮膚筋炎の 1 例. *日本小児科学会雑誌* 2008; 112: 719-23.

- 66) 千手 絢子 他. Cyclophosphamide パルス療法が有効であった幼児期早期発症の難治性若年性皮膚筋炎の 1 例. *脳と発達* 2011; 43: 309-12.
- 67) 太田 邦雄. 全身性強皮症に合併した肺動脈性肺高血圧症に対するボセンタンの効果. *Modern Physician* 2010; 30: 70-3.
- 68) 小池隆夫 他. 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: 16-26,50-89,144-62.
- 69) 川合眞一 編. ステロイドパルス療法・間欠療法、実地医家のためのステロイドの上手な使い方. 第 1 版 永井書店 2004: 239-50.
- 70) Gutsche M. et al. Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Disease: A review. *Curr Respir Care Rep*. 1: 224-232 2012.
- 71) Hatemi G. et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis* 67:1656-1662, 2008;
- 72) Fox RI Sjögren's syndrome. *Lancet*. 366: 321-31, 2005.
- 73) Cervera R. CAPS Registry. *Lupus*. 21: 755-7, 2012.
- 74) Khraishi M. et al. Treatment of fulminant adult Still's disease with intravenous pulse methylprednisolone therapy. *J Rheumatol*. 18: 1088-90, 1991.



# 資料 5 - 1

第 I 回要望で医療上の必要性が高いとされた  
品目に係る専門作業班（WG）の検討状況  
（前回会議時に検討中であったもの）

該当なし

第Ⅱ回要望で医療上の必要性が高いとされた  
品目に係る専門作業班（WG）の検討状況  
（前回会議時に検討中であったもの）

目 次

代謝、その他 WG.....	1	小児 WG.....	8
循環器 WG.....	3		
抗菌・抗炎症 WG.....	5		

注) 今回、新たに報告する箇所は、網掛けで示した。

# 代謝・その他 WG

要望 番号	提出者	成分名	要請内容	会社名	WG	開発要請に対する企業見解 (概略)注)	特記事項等
II-231	一般社団法人日本リウマチ 学会	ミコフェノール酸 モフェチル	ループス腎炎	中外製薬株式会社	代謝・その他WG	公知申請を希望する。	WGにて詳細検討中

注) 専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

# 循環器 WG

要望番号	提出者	成分名	要請内容	会社名	WG	開発要請に対する企業見解 (概略)注)	特記事項等
II-91	日本外科学会	魚油由来ω3系静注用脂肪酸剤	腸管不全(静脈栄養)関連肝障害と栄養状態の改善	フレゼニウスカービジャパン株式会社	循環器WG(小児WG)	対象患者も少なく、病態もそれぞれ大きく異なっており、比較試験等を計画することは困難であること、及び企業の規模等から、国内における臨床試験の実施が困難であることから、米国での臨床試験の結果及び日本での臨床研究成績をもとに申請することを検討している。	WGにて詳細検討中。
II-127	公益社団法人 日本麻酔科学会	チオベンタールナトリウム	頭蓋内圧亢進症	田辺三菱製薬株式会社	循環器WG	公知申請を希望する。	WGにて詳細検討中。
II-278	公益社団法人 日本産科婦人科学会	レボノルゲストレル	月経困難症	バイエル薬品株式会社	循環器WG	公知申請を希望する。	WGにて詳細検討中。
II-279	公益社団法人 日本産科婦人科学会	レボノルゲストレル	過多月経	バイエル薬品株式会社	循環器WG	公知申請を希望する。	循環器WGは、提出された資料から、公知申請を行うことは妥当と考える(「公知申請への該当性に係る報告書(案)」参照)。

注)専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

# 抗菌・抗炎症 WG

要望番号	提出者	成分名	要請内容	会社名	WG	開発要請に対する企業見解(概略)注)	特記事項等
II-72	日本感染症学会	クリンダマイシンリン酸エステル及びクリンダマイシン塩酸塩	トキソプラズマ脳炎を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発予防	ファイザー株式会社	抗菌・抗炎症WG	公知申請を希望する。	WGで詳細に検討中。
II-88	日本小児リウマチ学会	メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム	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、ウェゲナー肉芽腫症、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(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	ファイザー株式会社	抗菌・抗炎症WG(小児WG)	公知申請を希望する。	抗菌・抗炎症WGは、提出された資料から、公知申請を行うことは妥当と考える(「公知申請への該当性に係る報告書(案)」参照)。
II-178	日本小児アレルギー学会	ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム	気管支喘息に対する用法・用量の変更並びに高容量製剤(防腐剤であるパラオキシ安息香酸プロピル及びパラオキシ安息香酸メチルを含まないもの)における気管支喘息の効能・効果及び用法・用量の開発(成人)	ファイザー株式会社	抗菌・抗炎症WG	公知申請を希望する。	WGで詳細に検討中。
II-179	日本小児アレルギー学会	ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム	気管支喘息に対する用法・用量の変更並びに高容量製剤(防腐剤であるパラオキシ安息香酸プロピル及びパラオキシ安息香酸メチルを含まないもの)における気管支喘息の効能・効果及び用法・用量の開発(小児)	ファイザー株式会社	抗菌・抗炎症WG(小児WG)	公知申請を希望する。	WGで詳細に検討中。
II-183	日本感染症学会	ピリメタミン	トキソプラズマ脳炎を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発予防	グラクソ・スミスクライン株式会社	抗菌・抗炎症WG	本剤は、国内未承認薬であるものの、エイズ病治療薬研究班が海外から輸入、保管し、本邦においても、本剤を必要とする症例に対しては、提供され、使用経験は蓄積されている。また、海外では、WHO及び各国のガイドラインに記載され、長期間にわたる臨床使用の中で、十分なエビデンスが蓄積されていると考えられる。したがって、治験を実施することなく既存の治療成績をまとめて有効性安全性の評価を行った上で承認申請予定である。	WGで詳細に検討中。
II-189.1	日本熱帯医学会・日本感染症教育研究会	プリマキンリン酸塩	【適応微生物】 ・三日熱マラリア ・卵形マラリア 【適応疾患】 ・三日熱マラリア、卵形マラリアで、急性期治療薬を用いて赤血球中の原虫殺滅を行った後の、肝細胞中に残存する原虫(休眠体:ヒプトゾイト)を殺滅する根治療法(再発予防)。	サノフィ・アベンティス株式会社	抗菌・抗炎症WG	本剤は、国内未承認薬であるものの、熱帯病治療薬研究班が海外から輸入、保管し、本邦においても、本剤を必要とする症例に対しては、提供され、使用経験は蓄積されている。また、海外では、WHO及び各国のガイドラインに記載され、長期間にわたる臨床使用の中で、十分なエビデンスが蓄積されていると考えられる。したがって、治験を実施することなく既存の治療成績をまとめて有効性安全性の評価を行った上で承認申請予定である。	WGで詳細に検討中。



要望番号	提出者	成分名	要請内容	会社名	WG	開発要請に対する企業見解 (概略)注)	特記事項等
II-189.2	日本感染症教育研究会	プリマキンリン酸塩	【適応微生物】 ・三日熱マラリア ・卵形マラリア 【適応疾患】 ・三日熱マラリア、卵形マラリア で、急性期治療薬を用いて赤血球中の原虫殺滅を行った後の、肝細胞中に残存する原虫(休眠体:ヒフノゾイト)を殺滅する根治療法(再発予防)。	サノフィ・アベンティス株式会社	抗菌・抗炎症WG	本剤は、国内未承認薬であるものの、熱帯病治療薬研究班が海外から輸入、保管し、本邦においても、本剤を必要とする症例に対しては、提供され、使用経験は蓄積されている。また、海外では、WHO及び各国のガイドラインに記載され、長期間にわたる臨床使用の中で、十分なエビデンスが蓄積されていると考えられる。したがって、治験を実施することなく既存の治療成績をまとめて有効性安全性の評価を行った上で承認申請予定である。	WGで詳細に検討中。
II-190.1	日本熱帯医学会・日本感染症教育研究会	プリマキンリン酸塩	【適応微生物】 ・三日熱マラリア ・卵形マラリア 【適応疾患】 ・三日熱マラリア、卵形マラリア で、急性期治療薬を用いて赤血球中の原虫殺滅を行った後の、肝細胞中に残存する原虫(休眠体:ヒフノゾイト)を殺滅する根治療法(再発予防)。	サノフィ・アベンティス株式会社	抗菌・抗炎症WG(小児WG)	本剤は、国内未承認薬であるものの、熱帯病治療薬研究班が海外から輸入、保管し、本邦においても、本剤を必要とする症例に対しては、提供され、使用経験は蓄積されている。また、海外では、WHO及び各国のガイドラインに記載され、長期間にわたる臨床使用の中で、十分なエビデンスが蓄積されていると考えられる。したがって、治験を実施することなく既存の治療成績をまとめて有効性安全性の評価を行った上で承認申請予定である。	WGで詳細に検討中。
II-190.2	日本感染症教育研究会	プリマキンリン酸塩	【適応微生物】 ・三日熱マラリア ・卵形マラリア 【適応疾患】 ・三日熱マラリア、卵形マラリア で、急性期治療薬を用いて赤血球中の原虫殺滅を行った後の、肝細胞中に残存する原虫(休眠体:ヒフノゾイト)を殺滅する根治療法(再発予防)。	サノフィ・アベンティス株式会社	抗菌・抗炎症WG(小児WG)	本剤は、国内未承認薬であるものの、熱帯病治療薬研究班が海外から輸入、保管し、本邦においても、本剤を必要とする症例に対しては、提供され、使用経験は蓄積されている。また、海外では、WHO及び各国のガイドラインに記載され、長期間にわたる臨床使用の中で、十分なエビデンスが蓄積されていると考えられる。したがって、治験を実施することなく既存の治療成績をまとめて有効性安全性の評価を行った上で承認申請予定である。	WGで詳細に検討中。
II-223	日本感染症学会	ホリナートカルシウム	トキソプラズマ脳炎を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発予防	ファイザー株式会社	抗菌・抗炎症WG	公知申請を希望する。	WGで詳細に検討中。

注) 専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

# 小児 WG

要望 番号	提出者	成分名	要請内容	会社名	WG	開発要請に対する企業見解 (概略)注)	特記事項等
II-17	小児救急医学会	アドレナリン	0.01%注射液の剤形追加 心停止の補助治療、各種疾患も しくは状態に伴う急性低血圧また はショック時の補助治療	第一三共株式会社	小児WG(循環器 WG)	公知申請を希望する。	WGで詳細に検討中。
II-45	日本小児呼吸器疾患学会	エタンプトール塩酸塩	肺結核およびその他の結核症の 小児用法・用量の追加	サンド株式会社 科研製薬株式会社	小児WG(抗菌・抗炎症WG)	公知申請を希望する。	WGで詳細に検討中。
II-69.1	小児循環器学会	カンデサルタン シレキセチル	小児高血圧症	武田薬品工業株式会社	小児WG(循環器 WG)	公知申請を希望する。	WGで詳細に検討中。
II-69.2	小児腎臓病学会	カンデサルタン シレキセチル	小児高血圧症	武田薬品工業株式会社	小児WG(循環器 WG)	公知申請を希望する。	WGで詳細に検討中。
II-168	小児腎臓病学会	バルガンシクロピル塩酸塩	サイトメガロウイルス感染症のリス クのある小児(固形臓器)移植 後のサイトメガロウイルス感染予 防	田辺三菱製薬株式会社	小児WG(抗菌・抗炎症WG)	公知申請を希望する。	WGで詳細に検討中。
II-203	小児循環器学会	プロプラノロール塩酸塩	ファロー四徴症	アストラゼネカ株式会社	小児WG(循環器 WG)	公知申請を希望する。	WGで詳細に検討中。
II-272.1	日本小児呼吸器疾患学会	リファンピシン	肺結核およびその他の結核症の 小児用法・用量の追加	第一三共株式会社 サンド株式会社	小児WG(抗菌・抗炎症WG)	公知申請を希望する。	企業に問い合わせ中。
II-272.2	日本感染症学会	リファンピシン	肺結核およびその他の結核症の 小児用法・用量の追加	第一三共株式会社 サンド株式会社	小児WG(抗菌・抗炎症WG)	公知申請を希望する。	企業に問い合わせ中。

注) 専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

## 企業から提出された開発工程表について

## 開発工程表の提出状況について

- これまで提出されていた開発工程表 186 件(第 I 回要望)及び 93 件(第 II 回要望)についても、現在開発を実施しているすべての開発要請先の企業より 2013 年 12 月 16 日現在の状況を踏まえた開発工程表が提出された。
- 提出された開発工程表の現状については資料 6-2「企業から提出された開発工程表の概要等(第 I 回要望)」及び資料 6-3「企業から提出された開発工程表の概要等(第 II 回要望)」参照。

## 開発工程表の評価基準について

- 開発要請を受けた企業が適切な開発計画を立てているか又は開発計画に従って適切に開発を行っているか評価を行う。
- 承認済みの医薬品については、その旨報告を行い、以降の評価を行わない。
- 「新薬創出・適応外薬解消等促進加算」の条件として、開発要請を受けた品目について「半年以内の公知申請」または「一年以内の治験の着手」を求めていることから、以下の基準に基づいて、各開発計画又は実際の開発の状況について評価を行う。

## 開発工程表の評価基準

- (1) 第 I 回要望分開発要請品目(開発要請時: 2010 年 5 月、2010 年 12 月、2011 年 5 月)
- ①. 開発要請時に既に承認申請済みのもの及び治験計画届提出済みのものについては、企業が開発要請を受けた未承認薬・適応外薬の開発を適切に行ったものと評価する。ただし、治験計画届提出済みのものについては、開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
  - ②. 開発要請から半年以内に WG の結論により公知申請が可能とされたものについては、開発を適切に行ったものと評価する。
  - ③. 公知申請予定のもので、使用実態調査が必要とされたもの等、特段の事情がある場合は、その事情、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。なお、公知申請の該当性について WG の結論が出ていないものについては、今回は評価を行わない。
  - ④. 開発要請から 1 年以内に治験計画届を提出したものについては、開発を適切に行ったものと評価し、さらに開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
  - ⑤. 公知申請には該当しないが、治験を実施せず、既存データを用いて承認申請をする場合は、④に準じ、開発要請から 1 年以内に承認申請したものについて、開発を適切に行ったものと評価する。
  - ⑥. その他については、開発計画ごとの個別の事情や、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。

**(2) 第Ⅱ回要望分開発要請品目 (開発要請時：2012年4月) (第Ⅱ-1回開発要請)**

- ①. 開発要請時に既に承認申請済みのもの及び治験計画届提出済みのものについては、企業が開発要請を受けた未承認薬・適応外薬の開発を適切に行ったものと評価する。ただし、治験計画届提出済みのものについては、開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ②. 開発要請から半年以内 (2012年10月まで) にWGの結論により公知申請が可能とされたものについては、開発を適切に行ったものと評価する。
- ③. 公知申請予定のもので、使用実態調査が必要とされたもの等、特段の事情がある場合は、その事情、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。なお、公知申請の該当性についてWGの結論が出ていないものについては、今回は評価を行わない。
- ④. 開発要請から1年以内 (2013年4月まで) に治験計画届を提出したもの又は治験計画届提出予定としたものについては、開発を適切に行ったものと評価し、さらに治験計画届提出以降は開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ⑤. 公知申請には該当しないが、治験を実施せず、既存データを用いて承認申請をする場合は、④に準じ、開発要請から1年以内 (2013年4月まで) に承認申請したもの又は申請予定としたものについて、開発を適切に行ったものと評価する。
- ⑥. その他については、開発計画ごとの個別の事情や、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。

**(3) 第Ⅱ回要望分開発要請品目 (開発要請時：2013年1月) (第Ⅱ-2回開発要請)**

- ①. 開発要請時に既に承認申請済みのもの及び治験計画届提出済みのものについては、企業が開発要請を受けた未承認薬・適応外薬の開発を適切に行ったものと評価する。ただし、治験計画届提出済みのものについては、開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ②. 開発要請から半年以内 (2013年7月まで) にWGの結論により公知申請が可能とされたもの及び公知申請予定としたものについては、開発を適切に行ったものと評価する。
- ③. 公知申請予定のもので、使用実態調査が必要とされたもの等、特段の事情がある場合は、その事情、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。なお、公知申請の該当性についてWGの結論が出ていないものについては、今回は評価を行わない。
- ④. 開発要請から1年以内 (2014年1月まで) に治験計画届を提出したもの又は治験計画届提出予定としたものについては、開発を適切に行ったものと評価し、さらに治験計画届提出以降は開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ⑤. 公知申請には該当しないが、治験を実施せず、既存データを用いて承認申請をする場合は、④に準じ、開発要請から1年以内 (2014年1月まで) に承認申請したもの又は申請予定としたものについて、開発を適切に行ったものと評価する。
- ⑥. その他については、開発計画ごとの個別の事情や、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。

(4) 第Ⅱ回要望分開発要請品目 (開発要請時：2013年7月) (第Ⅱ-3回開発要請)

- ①. 開発要請時に既に承認申請済みのもの及び治験計画届提出済みのものについては、企業が開発要請を受けた未承認薬・適応外薬の開発を適切に行ったものと評価する。ただし、治験計画届提出済みのものについては、開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ②. 開発要請から半年以内 (2014年1月まで) にWGの結論により公知申請が可能とされたもの及び公知申請予定としたものについては、開発を適切に行ったものと評価する。
- ③. 公知申請予定のもので、使用実態調査が必要とされたもの等、特段の事情がある場合は、その事情、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。なお、公知申請の該当性についてWGの結論が出ていないものについては、今回は評価を行わない。
- ④. 開発要請から1年以内 (2014年7月まで) に治験計画届を提出したもの又は治験計画届提出予定としたものについては、開発を適切に行ったものと評価し、さらに治験計画届提出以降は開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ⑤. 公知申請には該当しないが、治験を実施せず、既存データを用いて承認申請をする場合は、④に準じ、開発要請から1年以内 (2014年7月まで) に承認申請したもの又は申請予定としたものについて、開発を適切に行ったものと評価する。
- ⑥. その他については、開発計画ごとの個別の事情や、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。