

#### 【発熱・解熱の定義】

発熱：37.5°C以上

解熱：37.5°C未満が24時間以上継続した場合

解熱ポイントは解熱したと判断しえた24時間前の時点とする。解熱までの日数は治療開始時間を0時間目とし、そこから24時間おきに1日増えることとする。

#### 【治療抵抗例の定義】

治療抵抗例は初期治療不応、再燃の二種類に分類する。

初期治療不応：初回IVIG終了時点から24時間後に解熱が得られない場合

再燃：一旦解熱した後、再度川崎病主要症状の再出現と共に発熱し、他の発熱性疾患（細菌感染、ウイルス感染等）が否定的であること

#### ④目標被験者数と治験実施期間の妥当性について確認したい。

目標被験者数：160例（各群80例）

治験実施期間：3年（2013年9月1日-2016年8月31日）

症例登録期間：2.5年（2013年9月1日-2016年2月28日）

#### 設定根拠

##### 1) 目標被験者数に関して

本研究の主たる仮説は、重症川崎病患者を対象に標準治療（IVIG）に対して試験治療（IVIG+CyA併用療法）の冠動脈病変合併症抑制効果の優越性を検証することである。

重症川崎病患者を対象に、IVIG+CyA併用療法を行い冠動脈病変発生頻度を調査した報告はこれまでにないが、IVIG+CyA併用療法のCyA投与後5日目までの奏効割合は79%(28人中22名)であり、IVIG+PSL群とIVIGとのランダム化比較試験（RAISE Study）のIVIG+PSL群の奏効割合84%(121人中102名)と同程度の解熱効果であった。

重症川崎病患者に対するRAISE Studyの結果より、冠動脈病変発生頻度は、IVIG群で28人（23%）、IVIG+PSL群が4人（3%）で、リスク差は0.20(0.12-0.28)であった。川崎病に対して、解熱効果は冠動脈病変発生のサロゲートエンドポイントに成り得ることから、重症川崎病患者に対するIVIG+CyA併用治療の冠動脈病変合併症抑制効果は、IVIG+PSL併用治療と同程度の抑制効果が期待される。

したがって、重症川崎病患者にIVIG+CyA併用治療を行った場合の冠動脈病変発生割合を5%、IVIG療法を20%と仮定し、有意水準片側5%、検出力80%とした場合の必要患児数は1群あたり72名になり、脱落を考慮して各群80名、合計160名を必要とした。

##### 2) 治験実施期間に関して

RAISE studyの試験実施期間は、2008年9月28日から2010年12月2日までの約2年2ヶ月間で

あった。登録症例数は248名であり、試験実施医療機関は74施設であった。本治験では、実施医療機関を20施設と見込んでおり、目標症例数は160名である。ゆえに、試験実施期間をRAISE studyより長く設定し3年とした。

## 2. 申請データパッケージの妥当性について

⑤本試験のみで「重症川崎病」に対する効能追加が可能であることを確認したい。

### 設定根拠

本邦における川崎病患児数は、年間1万人を超えているが、IVIG治療によっても解熱が見られず、炎症反応が遷延し、CAL発生が懸念されるIVIG不応例は、全体の10-20%であり少数である。RAISE studyでは、試験実施期間約2年2ヶ月で2014名の川崎病患児をスクリーニングした結果、適格基準を満たし試験登録に至った症例は248名であり、試験登録に至る患児数は少ない。本治験における試験実施期間は3年であるが、症例集積は困難を伴うことが予想される。また、本治験の被験薬であるCyAは、ネフローゼ症候群、移植などでは小児に対する長期処方が実施されており、一般的に重大な副作用は少ない。静脈注射剤だけでなく、経口薬も開発され、すでに長期の使用実績があり、安全性に関する十分な情報が集積されたと考えられる。さらに、試験デザインに関しては、ランダム化比較試験によりCyAの有効性・安全性を示すデザインで計画している。CyAの用量に関しても、ステロイドに抵抗性を示すネフローゼ症候群の小児適応用量である5mg/日を予定している。このため、重症川崎病患児に対する有効性・安全性が確認できれば、本試験のみで効能追加が可能であると考えられる。

# Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial



Tohru Kobayashi, Tsutomu Saji, Tetsuya Otani, Kazuo Takeuchi, Tetsuya Nakamura, Hirokazu Arakawa, Taichi Kato, Toshiro Hara, Kenji Hamaoka, Shunichi Ogawa, Masaru Miura, Yuichi Nomura, Shigeto Fuse, Fukiko Ichida, Mitsuru Seki, Ryuji Fukazawa, Chitose Ogawa, Kenji Furuno, Hirohide Tokunaga, Shinichi Takatsuki, Shinya Hara, Akihiro Morikawa, on behalf of the RAISE study group investigators

## Summary

**Background** Evidence indicates that corticosteroid therapy might be beneficial for the primary treatment of severe Kawasaki disease. We assessed whether addition of prednisolone to intravenous immunoglobulin with aspirin would reduce the incidence of coronary artery abnormalities in patients with severe Kawasaki disease.

**Methods** We did a multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoints trial at 74 hospitals in Japan between Sept 29, 2008, and Dec 2, 2010. Patients with severe Kawasaki disease were randomly assigned by a minimisation method to receive either intravenous immunoglobulin (2 g/kg for 24 h and aspirin 30 mg/kg per day) or intravenous immunoglobulin plus prednisolone (the same intravenous immunoglobulin regimen as the intravenous immunoglobulin group plus prednisolone 2 mg/kg per day given over 15 days after concentrations of C-reactive protein normalised). Patients and treating physicians were unmasked to group allocation. The primary endpoint was incidence of coronary artery abnormalities during the study period. Analysis was by intention to treat. This trial is registered with the University Hospital Medical Information Network clinical trials registry, number UMIN000000940.

**Findings** We randomly assigned 125 patients to the intravenous immunoglobulin plus prednisolone group and 123 to the intravenous immunoglobulin group. Incidence of coronary artery abnormalities was significantly lower in the intravenous immunoglobulin plus prednisolone group than in the intravenous immunoglobulin group during the study period (four patients [3%] vs 28 patients [23%]; risk difference 0·20, 95% CI 0·12–0·28,  $p < 0·0001$ ). Serious adverse events were similar between both groups: two patients had high total cholesterol and one neutropenia in the intravenous immunoglobulin plus prednisolone group, and one had high total cholesterol and another non-occlusive thrombus in the intravenous immunoglobulin group.

**Interpretation** Addition of prednisolone to the standard regimen of intravenous immunoglobulin improves coronary artery outcomes in patients with severe Kawasaki disease in Japan. Further study of intensified primary treatment for this disease in a mixed ethnic population is warranted.

**Funding** Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare.

## Introduction

Kawasaki disease is an acute systemic vasculitis of unknown cause that affects mainly infants and children and is a major cause of acquired heart disease in developed countries.<sup>1</sup> Treatment with high-dose intravenous immunoglobulin plus aspirin resolves inflammation and reduces the occurrence of coronary artery abnormalities.<sup>2–4</sup> However, about 20% of patients have persistent or recurrent fever after completion of intravenous immunoglobulin<sup>5</sup> and these patients have a particularly high risk of developing coronary artery abnormalities.<sup>6–8</sup>

Although corticosteroids are a useful treatment option for various forms of vasculitis, many physicians have hesitated to use them because a report<sup>9</sup> showed a high incidence of coronary artery abnormalities in patients who received a prolonged course of oral prednisolone alone.

However, findings from a subsequent retrospective study<sup>10</sup> of the effects of corticosteroids in Kawasaki disease showed possible benefits. In a meta-analysis,<sup>11</sup> inclusion of corticosteroids in regimens containing aspirin for primary treatment of Kawasaki disease reduced the incidence of coronary artery abnormalities. In 2007, findings from a randomised, placebo-controlled trial<sup>12</sup> of the efficacy of a single dose of pulsed intravenous methylprednisolone added to conventional therapy showed that pulsed corticosteroid treatment did not improve coronary artery outcomes. In a randomised, open-label, non-blinded trial,<sup>13</sup> intravenous immunoglobulin plus prednisolone decreased the incidence of coronary artery abnormalities and treatment failure; however, the trial had potential methodological flaws.<sup>14</sup> We subsequently noted in a retrospective analysis<sup>15</sup> that primary treatment with intravenous immunoglobulin plus prednisolone improved

Lancet 2012; 379: 1613–20

Published Online

March 8, 2012

DOI:10.1016/S0140-

6736(11)61930-2

See Comment page 1571

Department of Pediatrics, Gunma University Graduate School of Medicine, Gunma, Japan (T Kobayashi MD, Prof H Arakawa MD, Prof A Morikawa MD); First Department of Pediatrics, Toho University Omori Medical Center, Tokyo, Japan (Prof T Saji MD, S Takatsuki MD); Department of Health Policy, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan (T Otani MD); Faculty of Education, Saitama University, Saitama, Japan (Prof K Takeuchi MPH); Clinical Investigation and Research Unit, Gunma University Hospital, Gunma, Japan (T Nakamura MD); Department of Pediatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan (T Kato MD); Department of Pediatrics, Kyusyu University Graduate School of Medical Sciences, Fukuoka, Japan (Prof T Hara MD); Department of Pediatric Cardiology and Nephrology, Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science, Kyoto, Japan (Prof K Hamaoka MD); Department of Pediatrics, Nippon Medical School, Tokyo, Japan (Prof S Ogawa MD, R Fukazawa MD); Department of Cardiology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, Tokyo, Japan (M Miura MD); Department of Pediatrics, Kagoshima University Graduate School of Medicine and Dental Sciences, Kagoshima, Japan (Y Nomura MD); Department of Pediatrics, NTT East Japan Sapporo Hospital, Sapporo, Japan (S Fuse MD); Department

of Pediatrics, Toyama University, Toyama, Japan (Prof F Ichida MD); Department of Cardiology, Gunma Children's Medical Center, Gunma, Japan (M Seki MD); Department of Pediatrics, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital, Tokyo, Japan (R Fukazawa); Department of Pediatrics, St Luke's International Hospital, Tokyo, Japan (C Ogawa MD); Department of Pediatrics, Fukuoka Higashi Medical Center, Fukuoka, Japan (K Furuno MD); Department of Pediatrics, Nagoya Memorial Hospital, Nagoya, Japan (H Tokunaga MD); and Department of Pediatrics, Toyota Memorial Hospital, Toyota, Japan (S Hara MD)

coronary and clinical outcomes in patients at high risk for no response to primary intravenous immunoglobulin. Thus, the addition of corticosteroids to intravenous immunoglobulin as primary treatment might offer important therapeutic benefits to such patients with Kawasaki disease at high risk for non-response to primary treatment with intravenous immunoglobulin.

We aimed to assess the efficacy of primary prednisolone treatment as an addition to conventional treatment with intravenous immunoglobulin.

## Methods

### Study design and patients

We did the Randomized controlled trial to Assess Immunoglobulin plus Steroid Efficacy for Kawasaki disease (RAISE study)—a multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoints, parallel-group study—at 74 hospitals in Japan between Sept 29, 2008, and Dec 2, 2010. We diagnosed Kawasaki disease with the Japanese diagnostic guidelines for

Kawasaki disease.<sup>16</sup> Eligible participants had a risk score<sup>17</sup> of five points or higher, which emphasises the positive predictive value of no response to initial treatment with intravenous immunoglobulin. Scoring and cutoff values of the risk score were as follows: two points each for serum sodium concentration of 133 mmol/L or less, 4 days or fewer of illness at diagnosis, aspartate aminotransferase concentration of 100 U/L or more, white blood cells representing neutrophils of 80% or greater; and one point each for platelet count  $30 \times 10^4/\mu\text{L}$  or less, C-reactive protein concentration of 100 mg/L or more, and age 12 months or younger. If laboratory tests were done more than once before primary treatment, we used the highest value for percentage of neutrophils, aspartate aminotransferase, and C-reactive protein, and the lowest value for platelet count and sodium.

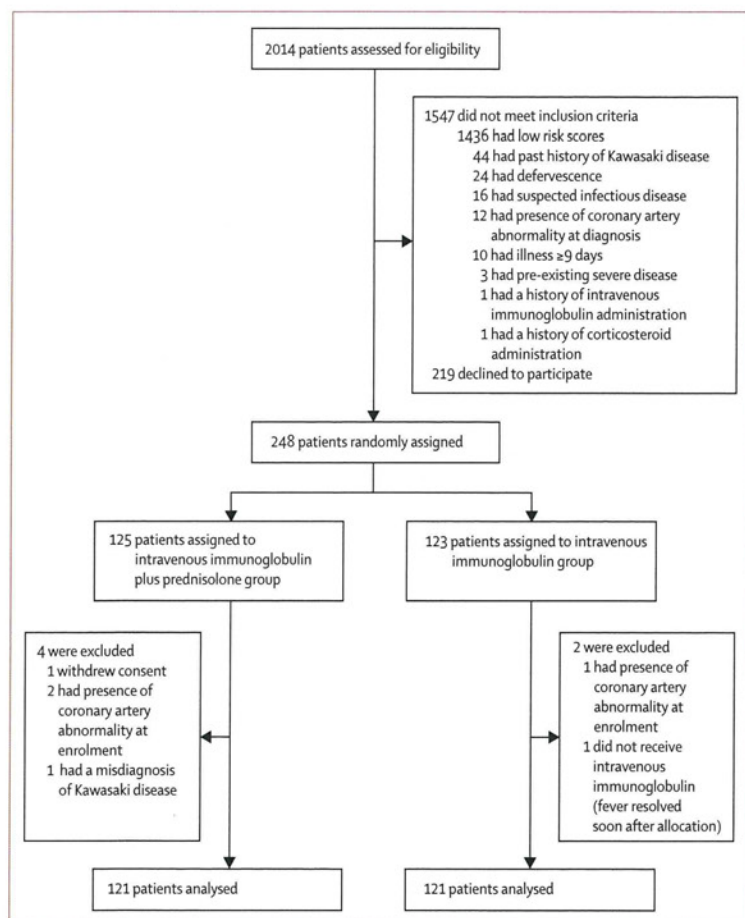
We excluded patients with a history of Kawasaki disease, those diagnosed on or after day 9 of illness (the first illness day was defined as the day of fever onset), those with coronary artery abnormalities before enrolment, those who were afebrile before enrolment, those who had received steroids (oral, intravenous, intramuscular, or subcutaneous) in the 30 days before the study or intravenous immunoglobulin in the previous 180 days, those with concomitant severe medical disorders (eg, immunodeficiency, chromosomal anomalies, congenital heart diseases, metabolic diseases, nephritis, collagen diseases), and those with suspected infectious disease, including sepsis, septic meningitis, peritonitis, bacterial pneumonia, varicella, and influenza. The study was approved by an independent ethics committee or institutional review board at all participating institutions and was done in accordance with International Conference on Harmonisation guidelines on Good Clinical Practice and the Declaration of Helsinki. Before enrolment, all patients or their guardians provided written informed consent.

### Randomisation and masking

We used a randomisation sequence that was computer generated by the Internet Data and Information Center for Medical Research (INDICE) at the University Hospital Medical Information Network. We used a web-based system to register patients in a database at INDICE in Tokyo, Japan, and after validation of eligibility criteria, we used dynamic (minimisation) allocation to randomly assign patients to either the intravenous immunoglobulin plus prednisolone group or the intravenous immunoglobulin group, in a 1:1 ratio within strata according to age ( $\leq 12$  months or  $\geq 13$  months), sex, and institution. Group assignment was immediately communicated by INDICE to the investigator via the web-based registration system. Patients and treating physicians were not masked to assignment.

### Procedures

Patients in the intravenous immunoglobulin group received immunoglobulin 2 g/kg given over 24 h and



**Figure 1: Trial profile**

Three patients were excluded after randomisation because echocardiograms of the coronary artery at enrolment were classified as abnormal in a centralised review of echocardiography data.

aspirin 30 mg/kg per day until they were afebrile, followed by aspirin 3–5 mg/kg per day for at least 28 days after fever onset. Patients in the intravenous immunoglobulin plus prednisolone group received the same immunoglobulin regimen as the monotherapy group plus prednisolone 2 mg/kg per day in three divided doses given by intravenous injection in 5 days. If fever resolved 5 days after prednisolone administration, the drug was given orally. When concentration of C-reactive protein normalised ( $\leq 5$  mg/L), we tapered the prednisolone dose over 15 days in 5-day steps, from 2 mg/kg per day to 1 mg/kg per day to 0.5 mg/kg per day. We did laboratory testing two to three times per week until concentration of C-reactive protein had decreased to 5 mg/L or less.

The maximum dose of prednisolone is 60 mg per day; thus, we tapered patients weighing more than 30 kg from prednisolone 60 mg per day to 30 mg per day to 15 mg/day. 0.5 mg/kg per day of H2-blocker famotidine was given during prednisolone administration. We allowed additional treatment for any patient with fever lasting more than 24 h (ie, no response to primary treatment) or recrudescence fever associated with other symptoms of Kawasaki disease after an afebrile period (relapse), according to the guidelines for acute phase therapy for Kawasaki disease by the Japanese Society of Paediatric Cardiology and Cardiac Surgery.<sup>18</sup> The appendix shows details of additional rescue treatments. We considered patients with an axillary temperature of less than 37.5°C for more than 24 h as afebrile. We obtained an echocardiogram and laboratory data at baseline and at weeks 1 (6–8 days after enrolment), 2 (12–16 days after enrolment), and 4 (24–32 days after enrolment).

Two-dimensional echocardiograms were digitally recorded at institutes and interpreted at a core laboratory by two paediatric cardiologists who were masked to patient identity and group assignment (interobserver reliability  $\kappa$  0.92; intraobserver reliability  $\kappa$  0.95 and 0.97). We defined a coronary artery as abnormal when the luminal diameter was more than 3.0 mm in a child aged younger than 5 years or more than 4.0 mm in those aged 5 years and older, respectively, when the internal diameter of a segment was 1.5 times or greater than that of an adjacent segment, or when the luminal contour was clearly irregular.<sup>19</sup> We estimated Z score of the proximal right coronary artery, the left main coronary artery, and the proximal left anterior descending artery,<sup>20</sup> and the maximum Z score of coronary arteries at weeks 1, 2, and 4.

We clinically monitored patients for adverse events during administration of study treatment and in the subsequent 4 weeks. Safety assessments included recording of all severe adverse events, undertaking of physical examinations (including monitoring of vital signs) and laboratory assessments (including haematology, urinalysis, and serum chemistry screening). The appendix shows definitions of adverse events.

The primary endpoint was incidence of coronary artery abnormalities during the study period, which we

identified with two-dimensional echocardiography. We classified patients as having an abnormality if they fulfilled the criterion for the primary endpoint at any timepoint—ie, at week 1, 2, or 4. Secondary endpoints were incidence of coronary artery abnormalities at week 4 after enrolment, Z scores of coronary arteries, incidence of need for additional rescue treatment, duration of fever after enrolment, serum concentrations of C-reactive protein at 1 and 2 weeks after enrolment, and serious adverse events. If concentration of C-reactive protein was undetectable, we imputed it as 50% of the lower limit of the assay.

### Statistical analyses

We calculated the required sample size on the basis of the assumption that intravenous immunoglobulin plus prednisolone would reduce the percentage of patients with coronary artery abnormalities from 18% to 8%. With a two-sided test, an  $\alpha$  of 0.05, a power of 80%, and the assumption that 10% of patients would not complete the study, a total sample of 392 patients would be needed. We did analyses by intention to treat. We planned one interim analysis to analyse the primary endpoint ( $p=0.0034$ ). We used the Lan-DeMets  $\alpha$ -spending function<sup>21</sup> with the O'Brien-Fleming monitoring boundaries to adjust for several comparisons.

All reported p values are two-sided. To compare the distributions of data between the two study groups, we

Correspondence to:  
Dr Tohru Kobayashi, Department  
of Pediatrics, Gunma University  
Graduate School of Medicine,  
Gunma 371-8511, Japan  
torukoba@nifty.com

See Online for appendix

	IVIG+PSL (N=121)	IVIG (N=121)
Age (months)	31 (12–50)	30 (13–47)
$\leq 6$ months	17 (14%)	15 (12%)
Male sex	67 (55%)	68 (56%)
Days of illness at enrolment	4 (4–5)	4 (3–5)
White-cell count ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	15.4 (4.9; 121)	15.6 (4.7; 121)
Neutrophils (%)	82.0% (71.2–87.0; 121)	80.5% (69.6–87.0; 120)
Haematocrit (%)	33.7% (3.0; 121)	34.0% (2.9; 121)
Platelet count ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	27.4 (23.7–34.6; 121)	28.9 (24.3–36.3; 121)
Aspartate aminotransferase (U/L)	90 (42–211; 121)	120 (47–319; 121)
Sodium (mmol/L)	132 (130–133; 121)	133 (130–134; 121)
Blood glucose (mmol/L)	6.2 (1.3; 110)	6.3 (1.3; 107)
Total cholesterol (mmol/L)	3.6 (0.7; 113)	3.6 (0.8; 109)
C-reactive protein (mg/L)	93 (57–130; 121)	88 (57–114; 121)
Risk score	6 (5–7; 121)	6 (5–7; 121)
Absolute diameter of coronary artery*	n=121	n=121
Proximal right coronary artery	1.94 (0.37)	1.94 (0.33)
Left main coronary artery	2.35 (0.38)	2.35 (0.37)
Proximal left anterior descending artery	1.96 (0.35)	1.93 (0.29)
Z score of coronary artery diameters†	n=119	n=119
Proximal right coronary artery	1.39 (0.89–2.06)	1.61 (1.06–2.28)
Left main coronary artery	1.57 (1.20–1.97)	1.70 (1.30–2.13)
Proximal left anterior descending artery	1.57 (1.07–2.15)	1.67 (1.20–2.04)

Data are median (IQR), n (%), mean (SD; n), or median (IQR; n), unless otherwise indicated. IVIG=intravenous immunoglobulin. PSL=prednisolone.

Table 1: Demographic, laboratory, and echocardiographic characteristics of patients at enrolment

used the *t* test for continuous variables if the data were normally distributed, and the Mann-Whitney U test for data that were not normally distributed. We used the Kolmogorov-Smirnov algorithm to identify whether variables had a normal distribution. We assessed duration of fever after enrolment with the log-rank test, and assessed categorical variables with Fisher's exact test. We did statistical analyses related to the interim analysis with programs for computing group sequential boundaries using the Lan-DeMets method (version 2.1). We did other analyses with the IBM SPSS statistical software (version 19.0). This trial is registered with the University Hospital Medical Information Network clinical trials registry, number UMIN000000940.

**Role of funding source**

The sponsor of the study had no role in the study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report. The corresponding author had full access to all study data and had final responsibility for the decision to submit for publication.

**Results**

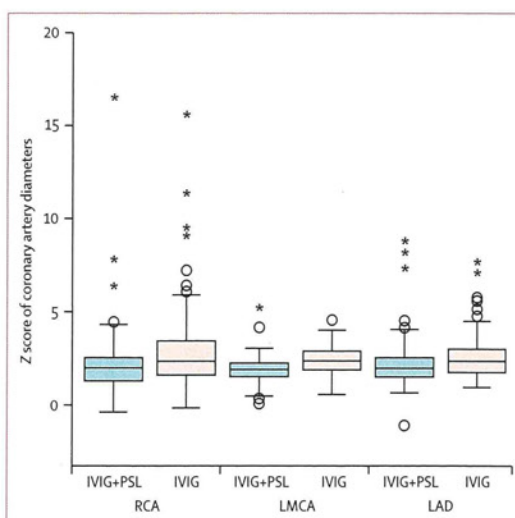
The study started on Sept 29, 2008. We did the pre-planned interim analysis after enrolment of the 200th patient in June, 2010. The analysis showed a significant difference in the incidence of coronary artery abnormalities between the two treatment groups ( $p < 0.0001$ ); therefore, the independent data and safety monitoring committee recommended termination of the study. The study was terminated on Dec 2, 2010. Figure 1 shows the trial profile. Of 2014 patients assessed for trial eligibility, 1436 (71%) did not meet inclusion criteria because they had low risk scores. Of the 467 eligible children, we received parental consent for enrolment for 248 (53%). We randomly assigned 125 patients to the intravenous immunoglobulin plus prednisolone group and 123 to the intravenous immunoglobulin group. We excluded six patients because they were identified as ineligible (figure 1). Thus, we analysed data for 242 patients. Patients in the two study groups had similar baseline characteristics (table 1).

The incidence of coronary artery abnormalities during the study period was significantly lower in the intravenous immunoglobulin plus prednisolone group than in the intravenous immunoglobulin group (table 2;

	IVIG+PSL (N=121)	IVIG (N=121)	p value
<b>Coronary artery abnormality</b>			
During study period	4/121 (3%)	28/121 (23%)	<0.0001
At week 4	4/120 (3%)	15/120 (13%)	0.014
<b>Absolute diameter of coronary artery</b>			
Week 1	n=120	n=120	..
Proximal right coronary artery	1.94 (0.50)	2.09 (0.68)	0.013
Left main coronary artery	2.34 (0.38)	2.51 (0.45)	0.0025
Proximal left anterior descending artery	1.97 (0.34)	2.05 (0.39)	0.10
Week 2	n=120	n=120	..
Proximal right coronary artery	1.91 (0.37)	2.11 (0.68)	0.030
Left main coronary artery	2.36 (0.49)	2.53 (0.46)	0.0046
Proximal left anterior descending artery	1.97 (0.46)	2.14 (0.88)	0.052
Week 4	n=120	n=120	..
Proximal right coronary artery	1.97 (0.63)	2.09 (0.72)	0.18
Left main coronary artery	2.36 (0.51)	2.52 (0.46)	0.011
Proximal left anterior descending artery	1.99 (0.47)	2.10 (0.77)	0.17
<b>Z score of coronary artery diameters</b>			
Week 1	n=120	n=120	..
Proximal right coronary artery	1.29 (0.67-1.97)	1.83 (0.76-2.74)	0.0024
Left main coronary artery	1.54 (1.13-2.02)	1.93 (1.46-2.45)	<0.0001
Proximal left anterior descending artery	1.51 (1.04-2.17)	1.90 (1.27-2.43)	0.0087
Week 2	n=120	n=120	..
Proximal right coronary artery	1.33 (0.72-1.89)	1.71 (0.94-3.03)	0.0039
Left main coronary artery	1.56 (1.15-1.95)	1.95 (1.57-2.48)	<0.0001
Proximal left anterior descending artery	1.44 (1.03-2.02)	1.87 (1.24-2.77)	0.0006
Week 4	n=120	n=120	..
Proximal right coronary artery	1.24 (0.64-2.05)	1.62 (0.82-2.54)	0.0083
Left main coronary artery	1.57 (1.24-1.91)	1.90 (1.48-2.48)	<0.0001
Proximal left anterior descending artery	1.48 (1.01-2.03)	1.90 (1.20-2.52)	0.0028
Maximum Z score of each coronary artery	n=121	n=121	..
Proximal right coronary artery	1.92 (1.28-2.53)	2.32 (1.58-3.36)	0.0014
Left main coronary artery	1.91 (1.48-2.24)	2.27 (1.83-2.83)	<0.0001
Proximal left anterior descending artery	1.98 (1.45-2.50)	2.26 (1.79-2.91)	0.0007

Data are n/N (%), mean (SD), or median (IQR), unless otherwise indicated. We calculated p values for coronary artery abnormality with Fisher's exact test and those for Z scores with the Mann-Whitney U test. IVIG=intravenous immunoglobulin. PSL=prednisolone.

**Table 2: Coronary artery outcomes in the two treatment groups**



**Figure 2: Maximum Z score of each coronary artery**  
Boxplot shows median (IQR). Error bars show the largest and smallest values that were not outliers. Circles represent values that are more than 1.5 box lengths from the 25th and 75th percentiles (outliers). Asterisks show values that are more than 3.0 box lengths from the 25th and 75th percentiles (extreme values). Circles and asterisks represent individual patients. IVIG=intravenous immunoglobulin. PSL=prednisolone. RCA=right proximal coronary artery. LMCA=left main coronary artery. LAD=proximal left anterior descending artery.

risk difference 0.20, 95% CI 0.12–0.28, number needed to treat was five). Similarly, the incidence of abnormalities at week 4 after enrolment was significantly lower in the intravenous immunoglobulin plus prednisolone group than in the intravenous immunoglobulin group (table 2; risk difference 0.09, 0.02–0.16, number needed to treat was ten). Only one patient in the intravenous immunoglobulin group developed a giant coronary aneurysm (maximum diameter 10.3 mm) in the left descending artery. Z scores of the proximal right coronary arteries, left main coronary artery, and proximal left anterior descending arteries were significantly lower in the intravenous immunoglobulin plus prednisolone group than in the intravenous immunoglobulin group at weeks 1, 2, and 4 (table 2). Figure 2 shows a boxplot of maximum Z scores for each coronary artery.

Patients in the intravenous immunoglobulin plus prednisolone group had more rapid fever resolution than did those in the intravenous immunoglobulin group (table 3). The incidence of additional rescue treatments was lower in the intravenous immunoglobulin plus prednisolone group than in the intravenous immunoglobulin group (table 3; risk difference 0.26, 95% CI 0.16–0.37, number needed to treat was four). Patients in the intravenous immunoglobulin group needed more additional rescue treatment than did those in the intravenous immunoglobulin plus prednisolone group

(table 3). About 60% of patients who received additional rescue treatments were retreated with intravenous immunoglobulin (table 3).

Children in the intravenous immunoglobulin plus prednisolone group had higher white-blood cell counts at weeks 1 and 2 and lower counts at week 4; higher percentage of neutrophils at weeks 1 and 2; higher haematocrit at weeks 1, 2, and 4; lower platelet count at week 4; lower aspartate aminotransferase concentrations at weeks 2 and 4; higher serum sodium at week 4; higher total cholesterol at weeks 1, 2, and 4; and lower

	IVIG+PSL (N=121)	IVIG (N=121)	p value
Duration of fever after enrolment (days)	1 (1–1)	2 (1–4)	<0.0001
Patients needing additional therapy*	16 (13%)	48 (40%)	<0.0001
Non-response to primary treatment	6 (5%)	36 (30%)	<0.0001
Relapse	13 (11%)	15 (12%)	0.84
Additional rescue therapies			
Retreatment with IVIG	19/32 (59%)	56/90 (62%)	..
PSL	2/32 (6%)†	14/90 (16%)	..
Pulsed-dose methylprednisolone	4/32 (13%)	11/90 (12%)	..
Increased aspirin dose	0/32 (0%)	3/90 (3%)	..
Ulinastatin	5/32 (16%)	3/90 (3%)	..
Ciclosporin A	2/32 (6%)	0/90 (0%)	..
Infliximab	0/32 (0%)	2/90 (2%)	..
Plasmapheresis	0/32 (0%)	1/90 (1%)	..

Data are median (IQR) or n (%). We calculated p values for duration of fever after enrolment with the log-rank test and those for need for additional therapy, non-response to primary treatment, and relapse with Fisher's exact test. IVIG=intravenous immunoglobulin. PSL=prednisolone. \*Three patients in the IVIG+PSL group and three in the IVIG group were unresponsive to primary treatment and subsequently relapsed. These six patients were included in both the non-response to primary treatment group and the relapse group. †Prednisolone dose was increased for these two patients after relapse during tapering of prednisolone.

**Table 3: Clinical outcomes and additional rescue therapy in the two treatment groups**

	IVIG+PSL (N=121)	IVIG (N=121)	p value
<b>White-cell count (<math>\times 10^9/\mu\text{L}</math>)</b>			
Week 1	18.3 (14.7–23.7; 120)	9.5 (7.9–12.6; 120)	<0.0001
Week 2	14.7 (11.3–18.9; 120)	8.0 (6.5–10.3; 120)	<0.0001
Week 4	7.0 (5.5–8.7; 119)	8.4 (6.9–10.1; 117)	<0.0001
<b>Neutrophils (%)</b>			
Week 1	60.0% (15.6; 119)	44.9% (15.8; 115)	<0.0001
Week 2	55.4% (17.3; 119)	42.3% (14.8; 117)	<0.0001
Week 4	38.2% (16.4; 119)	34.7% (10.6; 113)	0.059
<b>Haematocrit (%)</b>			
Week 1	35.9% (2.9; 120)	33.6% (3.4; 120)	<0.0001
Week 2	36.1% (3.0; 120)	33.9% (3.1; 120)	<0.0001
Week 4	36.1% (2.9; 119)	35.1% (2.7; 117)	0.0082
<b>Platelet count (<math>\times 10^9/\mu\text{L}</math>)</b>			
Week 1	53.5 (45.5–69.0; 120)	54.0 (44.4–66.9; 120)	0.87
Week 2	49.5 (37.9–59.2; 120)	47.4 (38.7–58.9; 120)	0.92
Week 4	29.4 (23.7–40.6; 119)	35.6 (28.5–44.2; 117)	0.0005
<b>Aspartate aminotransferase (U/L)</b>			
Week 1	37 (30–46; 121)	35 (28–41; 121)	0.20
Week 2	29 (25–36; 120)	37 (32–44; 120)	<0.0001
Week 4	32 (28–39; 119)	35 (29–42; 117)	0.028
<b>Sodium (mmol/L)</b>			
Week 1	136 (135–138; 121)	137 (135–138; 121)	0.12
Week 2	137 (136–138; 121)	137 (136–138; 120)	0.76
Week 4	139 (138–140; 119)	138 (137–139; 117)	0.015
<b>Blood glucose (mmol/L)</b>			
Week 1	5.1 (0.9; 113)	5.2 (1.1; 108)	0.83
Week 2	5.1 (0.9; 118)	5.0 (0.7; 106)	0.55
Week 4	5.1 (0.6; 110)	5.2 (0.6; 104)	0.33
<b>Total cholesterol (mmol/L)</b>			
Week 1	5.6 (1.1; 113)	4.6 (0.9; 109)	<0.0001
Week 2	6.8 (1.7; 117)	5.2 (1.3; 110)	<0.0001
Week 4	5.2 (1.2; 115)	4.7 (1.0; 110)	0.0005
<b>C-reactive protein (mg/L)</b>			
Week 1	2.5 (1.0–5.0; 121)	6.0 (4.0–13.0; 121)	<0.0001
Week 2	0.4 (0.2–1.0; 120)	1.0 (0.5–3.0; 120)	<0.0001
Week 4	0.5 (0.2–2.0; 119)	0.7 (0.2–1.6; 117)	0.72

Data are median (IQR; n) or mean (SD; n). We calculated p values with the Mann-Whitney U test, except those for percentage of neutrophil, haematocrit, blood glucose, and total cholesterol, for which we used the two-sample t test. IVIG=intravenous immunoglobulin. PSL=prednisolone.

**Table 4: Laboratory data at 1, 2, and 4 weeks after enrolment**



concentrations of C-reactive protein at weeks 1 and 2 than did those in the intravenous immunoglobulin group (table 4). Other laboratory measures were similar in the two groups (table 4).

Three (2%) of 121 patients in the intravenous immunoglobulin plus prednisolone group and two (2%) of 121 in the intravenous immunoglobulin group had serious adverse events. Events in the intravenous immunoglobulin plus prednisolone group were high total cholesterol in two patients (10.4 mmol/L and 12.0 mmol/L) and neutropenia in one patient (300/ $\mu$ L). Events in the intravenous immunoglobulin group were high total cholesterol (11.8 mmol/L) and a non-occlusive thrombus in the left coronary artery on echocardiography. All adverse events resolved spontaneously.

### Discussion

Our findings show that combination treatment with intravenous immunoglobulin plus prednisolone had a significant advantage compared with intravenous immunoglobulin alone for prevention of coronary artery abnormalities, reduced need for additional rescue treatment, and more rapidly resolved fever and inflammatory markers in patients with severe Kawasaki disease (panel). The high incidence of additional rescue treatment in the intravenous immunoglobulin group was because we used the risk score system to select the patients with severe disease and confirms the positive predictive value of the risk score in prediction of no response to initial intravenous immunoglobulin.

#### Panel: Research in context

##### Systematic review

We searched PubMed and the Cochrane library for articles in English with a combination of the search terms "Kawasaki disease" and "corticosteroids". We excluded retrospective studies, and those that investigated corticosteroids as an additional rescue treatment for patients who do not respond to intravenous immunoglobulin. We identified two US studies<sup>22,27</sup> and one Japanese study.<sup>13,27</sup> Findings from the US studies showed no decrease in the incidence of coronary artery abnormalities; however, the Japanese study reported a significant decrease in the incidence of such abnormalities. The effect of corticosteroid treatment was assessed in a meta-analysis<sup>24</sup> that included a retrospective study. The investigators noted that the rates of initial treatment failure were significantly lower in patients who received corticosteroid treatment in combination with intravenous immunoglobulin than in those who received intravenous immunoglobulin alone (odds ratio 0.50, 95% CI 0.32–0.79). No significant increase was noted in the incidence of coronary artery lesions or coronary aneurysms in the corticosteroid group (0.67, 0.35–1.28).

##### Interpretation

Findings from our randomised study show that combination treatment with intravenous immunoglobulin plus prednisolone is better than that with intravenous immunoglobulin alone in prevention of coronary artery abnormalities, reducing the need for additional rescue treatment, and rapid resolution of fever and inflammatory markers in Japanese patients with severe Kawasaki disease. Although the incidence of severe adverse events was similar between the two treatment groups, our study had insufficient statistical power to assess the incidence of rare adverse events. Further study of intensified primary therapy for this disease in a mixed ethnic population is warranted.

In the early stage of coronary artery lesion development (7–9 days after disease onset), an influx of neutrophils occurs in an affected coronary artery. This influx is followed by rapid transition to large mononuclear cells and lymphocytes (mostly CD8 T cells) and immunoglobulin-A plasma cells.<sup>25,26</sup> At this stage, destruction of the internal elastic lamina occurs, followed by myofibroblast proliferation, which leads to formation of a coronary aneurysm. These findings underscore the importance of immediate treatment of inflammation and vasculitis—ie, before pathological changes become irreversible. Because patients who do not respond to primary treatment with intravenous immunoglobulin are usually identified 24–48 h after completion of treatment, rescue therapies are generally started 2–3 days after diagnosis of Kawasaki disease. Such delays in the start of additional treatments might allow formation of coronary artery abnormalities. Our therapeutic strategy—namely, risk stratification at diagnosis followed by intensive primary treatment in high-risk patients—might effectively suppress inflammation due to Kawasaki disease and subsequent remodelling of the coronary arterial wall.

We previously reported<sup>27</sup> that intravenous immunoglobulin plus prednisolone as primary treatment for patients with this disease rapidly reduced circulating inflammatory cytokines. In the present study, serum concentrations of C-reactive protein rapidly recovered in the intravenous immunoglobulin plus prednisolone group, which is consistent with reduced inflammation and improved coronary outcomes. In a 2007 US study, Newburger and colleagues<sup>12</sup> noted no improvement in efficacy of a regimen of corticosteroid treatment combined with intravenous immunoglobulin. A reason for the difference in the findings of the US study and our study is the time that primary treatment was started: median time until start of treatment was 2 days earlier in our study than in the US report.<sup>12</sup> If the main benefit of corticosteroid treatment for Kawasaki disease is early suppression of vasculitis that precedes vascular remodelling, a delay in start of treatment could play a crucial part in formation of coronary artery abnormalities. A second difference between these studies was the duration of corticosteroid administration. Although the total dose of corticosteroids was similar in the studies, median duration of prednisolone administration was 21 days in our study compared with one course of 30 mg/kg methylprednisolone in the US study. The serum half-life of a pulsed dose of methylprednisolone is about 3 h;<sup>28,29</sup> we administered prednisolone over 3 weeks. The serum half-life of intravenous immunoglobulin is 4 weeks.<sup>30</sup> Although Kawasaki disease is self-limiting, fever caused by the disease persists for about 2–3 weeks if untreated. Thus, duration of corticosteroid administration might be more important than maximum concentration of corticosteroid in suppression of inflammation and vasculitis in this disease.

A third explanation for the different outcomes in the two studies is patient selection. We enrolled patients who, on the basis of high risk scores, were identified as potential non-responders to primary intravenous immunoglobulin. This method of risk stratification increased the statistical power to assess whether intravenous immunoglobulin plus prednisolone had a significant advantage in prevention of abnormalities. Finally, the genetic background of the populations might have affected the results. The patients in our study were ethnically homogeneous, unlike those in the US study. Additionally, findings from a retrospective study<sup>31</sup> showed that initial therapy with methylprednisolone plus intravenous immunoglobulin improved coronary outcomes in patients with severe Kawasaki disease, as defined by another predictive model.

Predicted adverse events in our study included marked leucocytosis, with an increase in neutrophilic leucocytes at weeks 1 and 2, which we noted more often in the intravenous immunoglobulin plus prednisolone group than in the intravenous immunoglobulin group; however, the affected patients recovered by week 4. Concentration of serum cholesterol was substantially increased in the intravenous immunoglobulin plus prednisolone group. Moreover, we could not assess potential adverse effects of corticosteroids—such as severe bacterial infection, thrombosis, bone mineral loss, osteonecrosis of the femoral head, and ophthalmic lesions—because of the short follow-up and insufficient statistical power to exclude the possibility of rare adverse events. Therefore, further study is needed to assess the safety of treatment with intravenous immunoglobulin plus prednisolone.

Additional limitations of this study should be noted in interpretation of our results. First, some concern exists about the generalisability of the risk score. Although the scoring system was validated in a Japanese cohort,<sup>32</sup> it had adequate specificity but poor sensitivity for predicting no response to primary intravenous immunoglobulin in a North American cohort.<sup>33</sup> Additionally, primary treatment with pulsed-dose methylprednisolone plus intravenous immunoglobulin did not improve coronary outcomes in patients who were classified as being at high risk for intravenous immunoglobulin resistance with our scoring system. In other regions, new prospective models that modify our risk-adapted therapeutic strategy might need to be developed. Another concern is the accuracy of prediction of no response to primary intravenous immunoglobulin on the basis of risk score. In this study, the positive predictive value to predict resistance to primary intravenous immunoglobulin with the risk score was 40%, which is fairly low. We anticipate the development of an accurate predictive model, which possibly includes other biomarkers or genetic background.

#### Contributors

TS, TK, YK, CG, and KI organised the study. TS, HA, TK, TH, MM, KF, CO, AM, and DK edited the manuscript. TN, MO, SF, AM, ES, and FM obtained the data. TO and KT did the statistical analyses. SO, TK, and

MS analysed echocardiographic data. MY edited the images and masked the echocardiographic video.

#### The RAISE study group investigators

*Sterling committee* Tsutomu Saji (chair), Tohru Kobayashi, Tetsuya Otani, Kazuo Takeuchi, Tetsuya Nakamura, Akihiro Morikawa, Hirokazu Arakawa, Taichi Kato, Toshiro Hara, Shunichi Ogawa, Masaru Miura, Yuichi Nomura, Shigeto Fuse, Fukiko Ichida, Mamoru Ayusawa, Jun Abe, Tomoyoshi Sonobe, Yoshinari Inoue, Yoshihiro Onouchi. *RAISE study office* Tohru Kobayashi (chair), Yasushi Kemmotsu, Chiaki Goto, Kiyoko Inokuma. *Data coordinating centre* Tetsuya Nakamura (chair), Mami Okada, Sayuri Fukushima, Atsushi Matsumoto, Etsuko Saito, Fumie Tokuda. *Statistical Centre* Kazuo Takeuchi (chair), Tetsuya Otani. *Echocardiographic core laboratory* Shunichi Ogawa, Shigeto Fuse, Mitsuru Seki, Masakazu Yokosaka. *Data and safety monitoring board* Takeshi Tomomasa. *Clinical investigators (Institution [number of patients contributed])* Ryuji Fukazawa (Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital [13]); Chitose Ogawa (St Luke's International Hospital [12]); Kenji Furuno (Fukuoka Higashi Medical Center [12]); Hirohide Tokunaga (Nagoya Memorial Hospital [12]); Tsutomu Saji, Shinichi Takatsuki, Yasushi Kemmotsu (Toho University Omori Medical Center [11]); Shinya Hara (Toyota Memorial Hospital [11]); Keiji Tsuchiya (Japan Red Cross Medical Center [10]); Takanari Fujii (Showa University School of Medicine [10]); Masaru Miura, Takuya Tamame (Tokyo Metropolitan Children's Medical Center [10]); Yoshiaki Okuma (National Center for Global Health and Medicine [9]); Tomio Kobayashi (Gunma Children's Medical Center [8]); Osamu Shinohara (Handa City Hospital [7]); Makoto Kuwashima (Kiryu Kousei General Hospital [7]); Maiko Tatsuki (Fujioka General Hospital [7]); Muneo Yoshibayashi (Nara Hospital Kinki University Faculty of Medicine [6]); Hisashi Takasugi (Kochi Medical School [6]); Kiminori Masuda (Kagoshima Medical Association Hospital [6]); Maya Fujiwara (Tokyo Rinkai Hospital [6]); Shigeto Fuse (NTT East Sapporo Hospital [6]); Noriko Nagai (Okazaki City Hospital [5]); Hiroshi Komatsu (Maizuru Medical Center [5]); Fukiko Ichida, Kazuyoshi Saito (Toyama University [5]); Tamaki Ueno (Ayabe City Hospital [4]); Asami Maruyama (Saitama Medical Center Jichi Medical University [4]); Yasuo Sunaga (Gunma Chuo General Hospital [4]); Atsushi Matsui (Maebashi Red Cross Hospital [4]); Tatsuo Tsuboi (Dokkyo Medical University [4]); Mika Sasaki (Iwate Medical University Hospital [4]); Tomohiro Usuku (Shakaihoken Kobe Central Hospital [3]); Tsuneo Igarashi (National Hospital Organization Takasaki General Medical Center [3]); Toshiro Hara, Kazuyuki Ikeda (Kyusyu University Graduate School of Medical Sciences [3]); Mamoru Ayusawa, Naokata Sumitomo (Nihon University [3]); Masashi Morooka (Fujita Health University [2]); Shinya Shimoyama (Saiseikai Maebashi Hospital [2]); Hideko Nishimura (Tone Central Hospital [2]); Koichi Kataoka (Kochi Health Sciences Center [2]); Kazuetsu Mori (Seirei Sakura Citizen Hospital [2]); Motohiro Shibata (Social Insurance Chukyo Hospital [2]); Hiroyuki Ishida (Matsushita Memorial Hospital [2]); Hiroyuki Yamagishi (Keio University [1]); Tamotsu Matsunaga (Toda Chuo General Hospital [1]); Masahiro Yasui (Nakatsugawa Municipal General Hospital [1]); Syozo Maeda (Isesaki Municipal Hospital [1]); Akihito Sasaki (Tokyo Medical and Dental University [1]); Kazuyo Fukuda (Fukaya Red Cross Hospital [1]); Toshihiro Tanaka (JA Shizuoka Kosei Hospital [1]); Satoru Tanaka (Kagoshima Prefectural Kanoya Hospital [1]); Jun Furui (JA Hiroshima General Hospital [1]); Keiji Haseyama (Kushiro City General Hospital [1]); Hiroshi Arakawa (Saitama Medical Center [1]); Tomoko Takano (Osaka General Medical Center [1]); Kunio Ohta (Kanazawa University Hospital [1]); Mami Nakayashiro. (Okinawa Prefectural Nanbu Medical Center and Children's Medical Center [1]). *Design and maintenance of website* Tohru Itoi, Hiromi Konno, Sanae Ashimura. *Advisers to steering committee* Mitsuru Asai (Kawasaki Disease Parents Association), Tomisaku Kawasaki (Japan Kawasaki Disease Research Center).

#### Conflicts of interest

We declare that we have no conflicts of interest.

#### Acknowledgments

This study was supported by Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare, Health and Labour Sciences Research Grants for the

Comprehensive Research on Practical Application of Medical Technology: Randomized controlled trial to Assess Immunoglobulin plus Steroid Efficacy for Kawasaki disease (RAISE study). We thank all our patients, their families, and the site investigators, and David Kipler for editing of the article.

## References

- Burns JC, Glodé MP. Kawasaki syndrome. *Lancet* 2004; **364**: 533–44.
- Furusho K, Kamiya T, Nakano H, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet* 1984; **2**: 1055–58.
- Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, et al. Treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1986; **315**: 341–47.
- Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, et al. Single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 1991; **324**: 1633–39.
- Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2007–2008 nationwide survey. *J Epidemiol* 2010; **20**: 302–07.
- Uehara R, Belay ED, Maddox RA, et al. Analysis of potential risk factors associated with nonresponse to initial intravenous immunoglobulin treatment among Kawasaki disease patients in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 2008; **27**: 155–60.
- Durongpisitkul K, Soongswang J, Laohaprasitiporn D, Nana A, Prachuabmoh C, Kangkagate C. Immunoglobulin failure and retreatment in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2003; **24**: 145–48.
- Burns JC, Capparelli EV, Brown JA, Newburger JW, Glode MP. Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 1998; **17**: 1144–48.
- Kato H, Koike S, Yokoyama T. Kawasaki disease: effect of treatment on coronary artery involvement. *Pediatrics* 1979; **63**: 175–79.
- Shinohara M, Sone K, Tomomasa T, Morikawa A. Corticosteroids in the treatment of the acute phase of Kawasaki disease. *J Pediatr* 1999; **135**: 465–69.
- Wooditch AC, Aronoff SC. Effect of initial corticosteroid therapy on coronary artery aneurysm formation in Kawasaki disease: a meta-analysis of 862 children. *Pediatrics* 2005; **116**: 989–95.
- Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med* 2007; **356**: 663–75.
- Inoue Y, Okada Y, Shinohara M, et al. A multicenter prospective randomized trial of corticosteroids in primary therapy for Kawasaki disease: clinical course and coronary artery outcome. *J Pediatr* 2006; **149**: 336–41.
- Burns JC. Revisiting steroids in the primary treatment of acute Kawasaki disease. *J Pediatr* 2006; **149**: 291–92.
- Kobayashi T, Inoue Y, Otani T, et al. Risk stratification in the decision to include prednisolone with intravenous immunoglobulin in primary therapy for Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2009; **28**: 498–502.
- Ayusawa M, Sonobe T, Uemura S, et al. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (the 5th revised edition). *Pediatr Int* 2005; **47**: 232–34.
- Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 2006; **113**: 2606–12.
- Saji T, Sonobe T, Uemura S, et al. Guideline of acute phase therapy for Kawasaki disease. *J Japan Pediatr Soc* 2003; **107**: 1713–15 (in Japanese).
- Research Committee on Kawasaki Disease. Report of subcommittee on standardization of diagnostic criteria and reporting of coronary artery lesions in Kawasaki disease. Tokyo, Japan: Ministry of Health and Welfare, 1984 (in Japanese).
- Fuse S, Morii M, Ooyanagi R, Kuruiwa Y, Hotsubo T, Mori T. Generation of coronary arterial inner diameter standards by echocardiography using the LMS method in children. *J Japan Pediatr Soc* 2009; **113**: 928–34 (in Japanese).
- Lan K, DeMets L. Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika* 1983; **70**: 659–63.
- Sundel RP, Baker AL, Fulton DR, Newburger JW. Corticosteroids in the initial treatment of Kawasaki disease: report of a randomized trial. *J Pediatr* 2003; **142**: 611–16.
- Kijima Y, Kamiya T, Suzuki A, Hirose O, Manabe H. A trial procedure to prevent aneurysm formation of the coronary arteries by steroid pulse therapy in Kawasaki disease. *Jpn Circ J* 1982; **46**: 1239–42.
- Zhu BH, Lv HT, Sun L, et al. A meta-analysis on the effect of corticosteroid therapy in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2011; published online Nov 5. DOI:10.1007/s00431-011-1585-4.
- Rowley AH, Eckerley CA, Jack HM, et al. IgA plasma cells in vascular tissue of patients with Kawasaki disease. *J Immunol* 1997; **159**: 5946–55.
- Brown TJ, Crawford SE, Cornwall MI, et al. CD8 T lymphocytes and macrophages infiltrate coronary artery aneurysms in acute Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2001; **184**: 940–43.
- Okada Y, Shinohara M, Kobayashi T, et al. Effect of corticosteroids in addition to intravenous gamma globulin therapy on serum cytokine levels in the acute phase of Kawasaki disease in children. *J Pediatr* 2003; **143**: 363–67.
- Sinha A, Bagga A. Pulse steroid therapy. *Indian J Pediatr* 2008; **75**: 1057–66.
- Miura M, Ohki H, Yoshida S, et al. Adverse effects of methylprednisolone pulse therapy in refractory Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 2005; **90**: 1096–97.
- Pyne D, Ehrenstein M, Moris V. The therapeutic uses of intravenous immunoglobulins in autoimmune rheumatic disease. *Rheumatology* 2002; **41**: 367–74.
- Okada K, Hara J, Maki I, et al. Pulse methylprednisolone with gammaglobulin as an initial treatment for acute Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2009; **168**: 181–85.
- Seki M, Kobayashi T, Kobayashi T, et al. External validation of a risk score to predict intravenous immunoglobulin resistance in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2011; **30**: 145–47.
- Sleeper LA, Minich LL, McCrindle BM, et al. Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. *J Pediatr* 2011; **158**: 831–35.



※ 2012年 8月改訂 (第18版)  
 ※ 2011年 3月改訂

日本標準商品分類番号 873999

貯法:

室温保存  
 約20℃以下で保存するとゼリー状になることがある。その場合には20℃以上の室温にて溶解後使用すること (内用液)  
 服薬直前までPTP包装のまま保存すること (カプセル)

使用期限:

包装に表示の使用期限内に使用すること

免疫抑制剤  
 (カルシニューリンインヒビター)

創薬、処方せん医薬品  
 (注意-医師等の処方せんにより使用すること)

ネオーラル® 内用液10%  
 ネオーラル® 10mgカプセル  
 ネオーラル® 25mgカプセル  
 ネオーラル® 50mgカプセル  
 Neoral®

シクロスポリン製剤

承認番号	内用液10% : 21200AMX01780000 10mgカプセル: 21200AMY00062000 25mgカプセル: 21200AMY00063000 50mgカプセル: 21200AMY00064000
	内用液10% 10mg・25mg・50mgカプセル
薬価収載	2009年 9月 2000年 5月
販売開始	2000年 5月
国際誕生	1993年 2月
再審査結果	2008年10月
** 効能追加	2012年 8月



【警告】

- 臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。
- アトピー性皮膚炎における本剤の投与は、アトピー性皮膚炎の治療に精通している医師のもとで、患者又はその家族に有効性及び危険性を予め十分説明し、理解したことを確認した上で投与を開始すること。
- 本剤はサンディミュン (内用液又はカプセル) と生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているため、サンディミュンから本剤に切り換える際には、シクロスポリンの血中濃度 (AUC、Cmax) の上昇による副作用の発現に注意すること。特に、高用量での切り換え時には、サンディミュンの投与量を上回らないようにするなど、注意すること。なお、サンディミュンから本剤への切り換えは、十分なサンディミュン使用経験を持つ専門医のもとで行うこと。  
 一方、本剤からサンディミュンへの切り換えについては、シクロスポリンの血中濃度が低下することがあるので、原則として切り換えを行わないこと。特に移植患者では、用量不足によって拒絶反応が発現するおそれがある。〔【薬物動態】の項参照〕

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳婦 (「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- タクロリムス (外用剤を除く)、ピタバスタチン、ロスバスタチン、ボセンタン、アリスキレンを投与中の患者 (「3. 相互作用」の項参照)
- 肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを服用中の患者 (「3. 相互作用」の項参照)

【原則禁忌 (次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

神経ペーチェット病の患者〔神経ペーチェット病症状の悪化が報告されている。〕

【組成・性状】

ネオーラル 内用液10%	成分・含量	1瓶 (50mL) 中シクロスポリン (日局) 5.0g 〔内用液 1mLはシクロスポリン100mgに相当する〕
	添加物	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール
	外観・性状	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なおいがある。

ネオーラル 10mg カプセル	成分・含量	1カプセル中シクロスポリン (日局) 10mg	
	添加物	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール カプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン含有	
	外観・性状	帯黄白色の光沢のある軟カプセルで特異なおいがある。	
	内容物	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なおいがある。	
	外形		
	識別コード	NVR 10	
ネオーラル 25mg カプセル	成分・含量	1カプセル中シクロスポリン (日局) 25mg	
	添加物	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール カプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン、三二酸化鉄含有	
	外観・性状	淡黄色の光沢のある軟カプセルで特異なおいがある。	
	内容物	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なおいがある。	
	外形		
	識別コード	NVR 25mg	
ネオーラル 50mg カプセル	成分・含量	1カプセル中シクロスポリン (日局) 50mg	
	添加物	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール カプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン含有	
	外観・性状	帯黄白色の光沢のある軟カプセルで特異なおいがある。	
	内容物	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なおいがある。	
	外形		
	識別コード	NVR 50mg	
大きさ(約)	長径: 8.9mm 短径: 6.7mm 質量: 0.2g		
大きさ(約)	長径: 14mm 短径: 8.2mm 質量: 0.4g		
大きさ(約)	長径: 21.9mm 短径: 8.5mm 質量: 0.8g		



### 【効能又は効果】

- \*\* 1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制  
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植
- 2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
- 3. ベーチェット病（眼症状のある場合）
- 4. 尋常性乾癬（皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬
- 5. 再生不良性貧血（重症）、赤芽球癆
- 6. ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合）
- 7. 全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）
- 8. アトピー性皮膚炎（既存治療で十分な効果が得られない患者）

#### （効能又は効果に関連する使用上の注意）

- (1) ネフローゼ症候群患者に投与する場合には、副腎皮質ホルモン剤に反応はするものの頻回に再発を繰り返す患者、又は副腎皮質ホルモン剤治療に抵抗性を示す患者に限ること。
- (2) 再生不良性貧血に使用する場合において、本剤を16週間以上継続して投与する場合並びに寛解例で本剤投与中止後に再燃したため再投与する場合の有効性及び安全性については、十分な評価が確立していないので、患者の状態をみながら治療上の有益性が優先すると判断される場合にのみ投与すること。
- (3) 全身型重症筋無力症では、本剤を単独で投与した際の有効性については使用経験がなく明らかでない。
- (4) アトピー性皮膚炎患者については、ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の既存治療で十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が体表面積の30%以上に及ぶ患者を対象にすること。

### 【用法及び用量】

- 1. 腎移植の場合  
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量9～12mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、以後1日2mg/kgずつ減量する。維持量は1日量4～6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
- 2. 肝移植の場合  
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量14～16mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5～10mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
- 3. 心移植、肺移植、膵移植の場合  
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量10～15mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量2～6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
- \*\* 4. 小腸移植の場合  
通常、シクロスポリンとして1日量14～16mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5～10mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。ただし、通常移植1日前からシクロスポリン注射剤で投与を開始し、内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。
- 5. 骨髄移植の場合  
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量6～12mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、3～6ヵ月間継続し、その後徐々に減量し中止する。
- 6. ベーチェット病の場合  
通常、シクロスポリンとして1日量5mg/kgを1日2回に分けて経口投与を開始し、以後1ヵ月毎に1日1～2mg/kgずつ減量又は増量する。維持量は1日量3～5mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
- 7. 乾癬の場合  
通常、1日量5mg/kgを2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は1ヵ月毎に1日1mg/kgずつ減量し、維持量は1日量3mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。

- 8. 再生不良性貧血の場合  
通常、シクロスポリンとして1日量6mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。また、罹病期間が短い患者の方が良好な治療効果が得られる可能性があることから、目安として罹病期間が6ヵ月未満の患者を対象とすることが望ましい。
- 9. ネフローゼ症候群の場合  
通常、シクロスポリンとして下記の用量を1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。
  - (1) 頻回再発型の症例  
成人には1日量1.5mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量2.5mg/kgを投与する。
  - (2) ステロイドに抵抗性を示す症例  
成人には1日量3mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量5mg/kgを投与する。
- 10. 全身型重症筋無力症の場合  
通常、シクロスポリンとして1日量5mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は徐々に減量し、維持量は3mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。
- 11. アトピー性皮膚炎の場合  
通常、成人にはシクロスポリンとして1日量3mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減するが1日量5mg/kgを超えないこと。

#### （用法及び用量に関連する使用上の注意）

- (1) サンディミュンを用いている患者に本剤を切り換えて投与する場合は、原則として1：1の比（mg/kg/日）で切り換えて投与するが、シクロスポリンの血中濃度（AUC、Cmax）が上昇して副作用を発現するおそれがあるので、切り換え前後で血中濃度の測定及び臨床検査（血清クレアチニン、血圧等）を頻回に行うとともに患者の状態を十分観察し、必要に応じて投与量を調節すること。ただし、通常の開始用量（初めてサンディミュンを用いる時の投与量）より高い用量を服用している患者で、一時的に免疫抑制作用が不十分となっても病状が悪化して危険な状態に陥る可能性のない患者では、切り換え時の投与量は多くても通常の開始用量とし、血中濃度及び患者の状態に応じて投与量を調節すること。
- (2) 本剤の投与にあたっては血中トラフ値（trough level）を測定し、投与量を調節すること。
  - 1) 臓器移植患者に投与する際には、過量投与による副作用の発現及び低用量投与による拒絶反応の発現等を防ぐため、血中濃度の測定を移植直後は頻回に行い、その後は1ヵ月に1回を目安に測定し、投与量を調節すること。
  - 2) ベーチェット病、乾癬、再生不良性貧血、ネフローゼ症候群、全身型重症筋無力症、アトピー性皮膚炎患者に投与する際には、副作用の発現を防ぐため、1ヵ月に1回を目安に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。
- (3) 臓器移植において、3剤あるいは4剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して投与量を調節すること。
- (4) 再生不良性貧血患者に投与する際には8～16週間を目安とし、効果がみられない場合は他の適切な治療法を考慮すること。
- (5) ネフローゼ症候群に対する本剤の効果は、通常、1～3ヵ月であらわれるが、3ヵ月以上継続投与しても効果があらわれない場合には投与を中止することが望ましい。また、効果がみられた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。
- (6) ネフローゼ症候群患者に投与する際、本剤の使用前に副腎皮質ホルモン剤が維持投与されている場合は、その維持量に本剤を上乗せすること。症状により、副腎皮質ホルモン剤は適宜減量するが、増量を行う場合には本剤の使用は一旦中止すること。

- (7) アトピー性皮膚炎患者に投与する際には投与期間はできる限り短期間にとどめること。本剤の投与中は有効性及び安全性の評価を定期的に行うこと。8週間の投与でも改善がみられない場合には投与を中止すること。なお、1回の治療期間は12週間以内を目安とする。

### 【使用上の注意】

#### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) サンディミュン内用液又はカプセルから切り換えて本剤を服用する患者〔血中濃度が上昇して副作用が発現するおそれがある。〕
- (2) 腎機能障害のある患者〔腎機能が悪化するおそれがある。〕
- (3) 肝機能障害のある患者〔肝機能が悪化し、本剤の代謝あるいは胆汁中への排泄が遅延するおそれがある。〕
- (4) 脾機能障害のある患者〔脾機能が悪化するおそれがある。〕
- (5) 高血圧症の患者〔血圧の上昇及び症状の悪化が報告されている。〕
- (6) 感染症のある患者〔免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。〕
- (7) 悪性腫瘍又はその既往歴のある患者〔免疫抑制により進行又は再発するおそれがある。〕
- (8) PUVA療法を含む紫外線療法中の患者（「3. 相互作用」の項参照）
- (9) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）
- (10) 低出生体重児、新生児又は乳児（アトピー性皮膚炎の適応を除く。「7. 小児等への投与」の項参照）

#### 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤投与時のシクロスポリンの吸収は患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度の低い場合の拒絶反応の発現等を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフ値を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。
- (2) 本剤からサンディミュンへの切り換えは、本剤とサンディミュンが生物学的に同等ではないことからシクロスポリンの血中濃度が低下するおそれがあるため、このような切り換えは行わないこと。やむを得ず切り換える場合は、血中濃度の測定を頻回に行うとともに患者の状態を十分観察し、必要に応じて投与量を調節すること。
- (3) 腎・肝・脾機能障害等の副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血球数算定、クレアチニン、BUN、ビリルビン、AST（GOT）、ALT（GPT）、アミラーゼ、尿検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。（「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）
- (4) ネフローゼ症候群患者に投与する場合には、特に腎機能検査値（クレアチニン、BUN等）の変動に注意すること。
- (5) 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
- \* (6) 免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。
- (7) 他の免疫抑制剤と併用する場合は、過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫発生の可能性があるため、十分注意すること。
- (8) 本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分に行うこと。
- (9) 血圧上昇があらわれることがあり、可逆性後白質脳症候群、高血圧性脳症に至ることがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行うこと。

- (10) 低マグネシウム血症により中枢神経系障害があらわれることがあるので、特に移植直後は血清マグネシウム値に注意し、マグネシウム低下がみられた場合にはマグネシウムを補給するなど、適切な処置を行うこと。
- (11) ベーチェット病患者において、**神経ベーチェット病症状（頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等）**の誘発又は悪化が報告されているので注意して使用し、経過を十分観察すること。
- (12) アトピー性皮膚炎患者においては、リンパ節腫脹を合併することがあるが、通常は自然に消失するか疾患の改善により消失する。患者の状態を定期的に観察し、本剤によってアトピー性皮膚炎が改善された後にリンパ節腫脹が持続している場合は、悪性リンパ腫の除外診断のため生検を実施することが望ましい。
- (13) アトピー性皮膚炎患者においては、活動性単純ヘルペス感染は、本剤投与前に治療しておくことが望ましい。また、本剤投与中に黄色ブドウ球菌による皮膚感染を合併した場合は、適切な抗菌剤によってコントロールすること。

#### 3. 相互作用

多くの薬剤との相互作用が報告されているが、可能性のあるすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用したり、本剤又は併用薬を休薬する場合には注意すること。本剤は代謝酵素チトクロームP450 3A4（CYP3A4）で代謝され、また、CYP3A4及びP糖蛋白の阻害作用を有するため、これらの酵素、輸送蛋白質に影響する医薬品・食品と併用する場合には、可能な限り薬物血中濃度を測定するなど用量に留意して慎重に投与すること。

##### (1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン（乾燥弱毒生麻疹ワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等）	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。
タクロリムス（外用剤を除く）（プログラフ）	本剤の血中濃度が上昇することがある。また、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので併用しないこと。	本剤の代謝が阻害されること及び副作用が相互に増強されると考えられる。
ビタバスタチン（リパロ） ロスバスタチン（クレストール）	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、横紋筋融解症等の重篤な副作用が発現するおそれがある。	本剤により、これらの薬剤の血漿中の濃度が上昇（ビタバスタチン：Cmax6.6倍、AUC4.6倍、ロスバスタチン：Cmax10.6倍、AUC7.1倍）する。
ボセンタン（トラクリア）	ボセンタンの血中濃度が急激に上昇したとの報告があり、副作用が発現するおそれがある。また、本剤の血中濃度が約50%低下したとの報告がある。	本剤が、ボセンタンのCYP3A4による代謝を阻害すること及び輸送蛋白質を阻害し肝細胞への取り込みを阻害することにより、ボセンタンの血中濃度が上昇すると考えられる。また、ボセンタンはCYP3A4を誘導するため、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下すると考えられる。
アリスキレン（ラジレス）	アリスキレンの血中濃度が上昇するおそれがある。空腹時の併用投与によりアリスキレンのCmaxが約2.5倍、AUCが約5倍に上昇した。	本剤のP糖蛋白阻害によりアリスキレンのP糖蛋白を介した排出が抑制されると考えられる。

##### \* (2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
PUVA療法を含む紫外線療法	PUVA療法を含む紫外線療法との併用は皮膚癌発現のリスクを高める危険性があるため、やむを得ず併用する場合は定期的に皮膚癌又は前癌病変の有無を観察すること。	PUVA療法により皮膚癌が発生したとの報告があり、本剤併用による免疫抑制下では皮膚癌の発現を促進する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
免疫抑制剤 ムロモナビCD3 (OKT3) 抗胸腺細胞免疫グ ロブリン (ATG) 製剤等	過度の免疫抑制が起こることがある。〔2. 重要な基本的注意〕の項参照)	共に免疫抑制作用を有するため。
ホスカルネット ムホテリシンB アミノ糖系抗生物質 ゲンタマイシン トブラマイシン等 スルファメトキサゾール・トリメトプリム シプロフロキサシン バンコマイシン ガンシクロビル フィブラート系薬剤 ベザフィブラート フェノフィブラート等	腎障害があらわれやすくなるので、頻回に腎機能検査 (クレアチニン、BUN等) を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。
メルファラン注射剤		機序は不明である。
非ステロイド性消炎 鎮痛剤 ジクロフェナク ナプロキセン スリダク インドメタシン等	腎障害があらわれやすくなるので、頻回に腎機能検査 (クレアチニン、BUN等) を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。
	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
アミオダロン カルシウム拮抗剤 ジルチアゼム ニカルジピン ベラパミル マクロライド系抗生 物質 エリスロマイシン ジョサマイシン等 キヌプリスチン・ダ ルホプリスチン クロラムフェニコール アゾール系抗真菌剤 フルコナゾール イトラコナゾール等 ノルフロキサシン HIVプロテアーゼ阻 害剤 リトナビル サキナビル等 卵巣・黄体ホルモン剤 ダナゾール プロモクリプテン アロプリノール フルボキサミン イマチニブ ダサチニブ	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。 また、本剤の血中濃度が高い場合、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので、患者の状態を十分に観察すること。	代謝酵素の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
メトクロプラミド		胃腸運動が亢進し、胃内容排出時間が短縮されるため、本剤の吸収が増加すると考えられる。
アセタゾラミド カルベジロール		機序は不明である。
グレープフルーツ ジュース	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤服用時は飲食を避けることが望ましい。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。
リファンピシン チクロピジン 抗てんかん剤 フェニバルビタール フェニトイン カルバマゼピン モダフィニル デフェラシロクス	本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。特に、移植患者では拒絶反応の発現に注意すること。	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
オクトレオチド プロブコール		これらの薬剤が本剤の吸収を阻害すると考えられる。
テルビナフィン		機序は不明である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エトラピリン	本剤の血中濃度に影響を与える可能性があるため、注意して投与すること。	エトラピリンの代謝酵素誘導作用により、本剤の血中濃度に変化が起こることがある。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、 セント・ジョンズ・ ワート) 含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより誘導された代謝酵素が本剤の代謝を促進すると考えられる。
副腎皮質ホルモン剤	高用量メチルプレドニゾンとの併用により本剤の血中濃度上昇及び痙攣の報告がある。また、プレドニゾンのクリアランスを低下させるとの報告もある。	相互に代謝を阻害すると考えられる。
ドセタキセル パクリタキセル	本剤又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	代謝酵素を競合することにより、本剤又はこれらの薬剤の代謝が阻害される可能性がある。
エゼチミブ		機序は不明である。
コルヒチン	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。 コルヒチンの血中濃度が上昇し、コルヒチンの作用が増強するおそれがあるので、患者の状態を十分に観察すること。なお、肝臓又は腎臓に障害のある患者にはコルヒチンを投与しないこと。	機序は不明である。 本剤のP糖蛋白阻害によりコルヒチンの血中濃度が上昇することがある。
トルバプタン	トルバプタンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤のP糖蛋白阻害によりトルバプタンの血中濃度が上昇することがある。
ダビガトラン	ダビガトランの血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強するおそれがある。	本剤のP糖蛋白阻害によりダビガトランの血中濃度が上昇することがある。
HMG-CoA還元酵素 阻害剤 シンバスタチン プラバスタチン等	筋肉痛、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とした急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいので、患者の状態を十分に観察すること。	HMG-CoA還元酵素阻害剤の血中からの消失が遅延すると考えられる。
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがあるので、ジゴキシンの血中濃度を参考に投与量を調節するなどジギタリス中毒に注意すること。 高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	ジゴキシンの腎からの排泄を抑制すると考えられる。 高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
アンプリセンタン	本剤との併用によりアンプリセンタンの血中濃度が上昇しAUCが約2倍になるとの報告がある。	機序は不明である。
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、テオフィリンの血中濃度を参考に投与量を調節すること。	機序は不明である。
不活化ワクチン 不活化インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
ニフェジピン	歯肉肥厚があらわれやすい。	歯肉肥厚の副作用が相互に増強されると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン等 エプレレノン カリウム製剤 ACE阻害剤 アンジオテンシンⅡ 受容体拮抗剤 β-遮断剤 ヘパリン	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
利尿剤 チアジド系利尿剤 フロセミド等	高尿酸血症及びこれに伴う痛風があらわれやすいので、血中尿酸値に注意すること。	高尿酸血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
プロナンセリン ナルフラフィン	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	代謝酵素の競合により、これらの薬剤の代謝が阻害されると考えられる。
エベロリムス	エベロリムスのバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。本剤の用量を変更する際には、エベロリムスの用量調節も行うこと。	代謝酵素の競合により、エベロリムスの代謝が阻害されると考えられる。
	エベロリムスが本剤の腎毒性を増強するおそれがある。	機序は不明である。
ミコフェノール酸モフェチル	ミコフェノール酸モフェチルの血中濃度が低下したとの報告がある。	ミコフェノール酸モフェチルの腸肝循環が阻害され血中濃度が低下すると考えられる。
外用活性型ビタミンD <sub>3</sub> 製剤 タカルシトール カルシボトリオール	血清カルシウム値が上昇する可能性がある。	本剤による腎機能低下があらわれた場合に、活性型ビタミンD <sub>3</sub> による血清カルシウム値上昇がよりあらわれやすくなると考えられる。

#### \*\* 4. 副作用

本剤の国内での臨床試験において、本剤を新規に投与された症例340例中、何らかの副作用が報告されたのは141例（41.5%）で、臨床検査値異常が報告されたのは160例（47.1%）であった。既存のサンディミュンから本剤に切り換えられた症例での臨床試験では、185例中29例（15.7%）で副作用が報告され、臨床検査値異常は44例（23.8%）で報告された。報告された症状及び臨床検査値異常は、サンディミュンでの報告と同様の副作用及び異常変動であり、本剤に特異的と考えられる副作用及び臨床検査値異常はみられなかった。

ネオーラル内用液・カプセル、サンディミュン内用液・カプセル・注射液に関する承認時までの臨床試験及びその後の使用成績調査による適応疾患別の副作用発現状況は以下のとおりである。

**腎移植** 2,414例中、何らかの副作用が報告されたのは662例（27.4%）で、主なものは腎障害219件（9.1%）、肝障害118件（4.9%）、多毛107件（4.4%）、振戦103件（4.3%）、糖尿・高血糖87件（3.6%）、高血圧・血圧上昇74件（3.1%）等であった。

（承認時まで及び再審査終了時までの集計）

**肝移植** 50例中、何らかの副作用が報告されたのは14例（28.0%）で、主なものはBUN増加4件（8.0%）、多毛3件（6.0%）、歯肉肥厚2件（4.0%）、高血圧2件（4.0%）、血小板減少症2件（4.0%）、発熱2件（4.0%）等であった。

（承認時まで及び2003年3月31日までの集計）

**骨髄移植** 218例中、何らかの副作用が報告されたのは126例（57.8%）で、主なものは腎障害54件（24.8%）、多毛47件（21.6%）、高血圧9件（4.1%）、振戦9件（4.1%）等であった。

（承認時まで及び再審査終了時までの集計）

**ベーチェット病** 442例中、何らかの副作用が報告されたのは308例（69.7%）で、主なものは多毛83件（18.8%）、腎障害64件（14.5%）、肝障害44件（10.0%）、BUN増加43件（9.7%）、熱感41件（9.3%）等であった。

（承認時まで及び再審査終了時までの集計）

**乾癬** 1,756例中、何らかの副作用が報告されたのは454例（25.9%）で、主なものは高血圧・血圧上昇129件（7.3%）、多毛46件（2.6%）、BUN増加35件（2.0%）、血中クレアチニン増加24件（1.4%）等であった。

（承認時まで及び再審査終了時までの集計）

**再生不良性貧血、赤芽球癆** 418例中、何らかの副作用が報告されたのは204例（48.8%）で、主なものは腎障害34件（8.1%）、血中クレアチニン増加30件（7.2%）、BUN増加23件（5.5%）、多毛21件（5.0%）等であった。

（承認時まで及び再審査終了時までの集計）

**ネフローゼ症候群** 1,477例中、何らかの副作用が報告されたのは362例（24.5%）で、主なものは高血圧・血圧上昇64件（4.3%）、多毛56件（3.8%）、腎障害47件（3.2%）、血中クレアチニン増加32件（2.2%）等であった。

（承認時まで及び再審査終了時までの集計）

**アトピー性皮膚炎** 205例中、何らかの副作用が報告されたのは123例（60.0%）で、主なものは毛包炎21例（10.2%）、血中トリグリセリド増加18例（8.8%）、血中ビリルビン増加18例（8.8%）、鼻咽頭炎11例（5.4%）等であった。

（承認時までの集計）

**心移植、肺移植、脾移植、小腸移植、全身型重症筋無力症**については、国内において承認時までに、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

#### (1) 重大な副作用

1) **腎障害**：腎機能障害は本剤の副作用として高頻度にみられる。主な発現機序は用量依存的な腎血管収縮作用によると考えられ、通常、減量又は休薬により回復する。〔BUN上昇、クレアチニン上昇を示し腎血流量減少、糸球体濾過値の低下がみられる。尿細管機能への影響としてカリウム排泄減少による高カリウム血症、尿酸排泄低下による高尿酸血症、マグネシウム再吸収低下による低マグネシウム血症がみられる。〕また、**器質的な腎障害（尿管萎縮、細動脈病変、間質の線維化等）**があらわれることがある。〔移植後の大量投与や、腎疾患のある患者への使用あるいは腎毒性のある薬剤（「3. 相互作用」の項参照）との併用により起こりやすい。〕（5%以上）なお、腎移植後にクレアチニン、BUNの上昇がみられた場合は、本剤による腎障害か拒絶反応かを注意深く観察し、鑑別する必要がある。

2) **肝障害、肝不全**：肝機能障害、黄疸等の肝障害、肝不全があらわれることがあるので、AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、LDH、ビリルビンの上昇等の異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

（1%～5%未満）

3) **可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害**：可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害があらわれることがあるので、**全身痙攣、意識障害、失見当識、錯乱、運動麻痺、小脳性運動失調、視覚障害、視神経乳頭浮腫、不眠等**の症状があらわれた場合には、CT、MRIによる画像診断を行うとともに、本剤を減量又は中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等適切な処置を行うこと。

（1%未満）



4) **神経パーチエット病症状**：パーチエット病患者において神経パーチエット病症状（頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等）が誘発又は悪化することがあるので、このような場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

（パーチエット病患者での頻度：1%～5%未満）

\*5) **感染症**：細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症（肺炎、敗血症、尿路感染症、単純疱疹、帯状疱疹等）を併発することがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。強力な免疫抑制下では急激に重症化することがあるので、本剤を投与する場合は観察を十分にいき、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。（1%～5%未満）

6) **進行性多巣性白質脳症（PML）**：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。（頻度不明）

7) **BKウイルス腎症**：BKウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。（頻度不明）

8) **急性膵炎**：急性膵炎（初期症状：上腹部の激痛、発熱、血糖上昇、アミラーゼ上昇等）があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。（1%未満）

9) **血栓性微小血管障害：溶血性尿毒症症候群（HUS）**：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする（1%未満）、**血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）様症状**（血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神神経症状を主徴とする）（頻度不明）等の血栓性微小血管障害があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10) **溶血性貧血、血小板減少**（各1%未満）：溶血性貧血、血小板減少があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11) **横紋筋融解症**：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。（1%未満）

12) **悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚）**：他の免疫抑制剤と併用する場合に、過度の免疫抑制により発現の可能性が高まることがあるので、観察を十分にいき、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。（1%未満）

13) **クリーゼ**：全身型重症筋無力症ではクリーゼを起こすことがあるので、使用に際しては患者の状態をよく観察し、このような症状があらわれた場合には人工呼吸器等の適切な処置を行うこと。（頻度不明）

**\*\*2) その他の副作用**

以下のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

	頻度不明	5%以上	1%～5%未満	1%未満
過敏症	-	-	-	発疹
循環器	-	-	血圧上昇	-

	頻度不明	5%以上	1%～5%未満	1%未満
血液	-	-	-	貧血、白血球減少
消化器	-	-	悪心・嘔吐	消化管潰瘍、腹痛、胃部不快感、食欲不振、下痢、腹部膨満感
皮膚	-	多毛	-	脱毛
精神神経系	片頭痛	-	振戦	頭痛、しびれ、めまい、眠気、異常感覚、末梢神経障害
代謝異常	-	-	糖尿・高血糖、高尿酸血症、高脂血症	高カリウム血症、低マグネシウム血症、体液貯留
感覚器	視力障害	-	-	耳鳴、難聴
筋骨格系	-	-	-	ミオパシー、筋痛、筋脱力、筋痙攣、関節痛
その他	月経障害、良性頭蓋内圧亢進症	-	歯肉肥厚	出血傾向（鼻出血、皮下出血、消化管出血、血尿）、熱感、のぼせ、発熱、けん怠感、浮腫、体重増加、女性化乳房

発現頻度は、ネオーラル内液・カプセル、サンディミュン内液・カプセル・注射液に関する承認時までの臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて算出した。

**5. 高齢者への投与**

高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

**6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ラット）で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されている。〕
- 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行するとの報告がある。〕

**7. 小児等への投与**

- アトピー性皮膚炎については、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する本剤の臨床試験は実施されておらず、用法・用量及び安全性は確立していない（使用経験がない）ので、これらの患者へは本剤投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断されない限り投与しないこと。〔【警告】の項参照〕  
なお、他の適応疾患については、低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（使用経験が少くない）ので、適応患者の選択を慎重に行い、投与する際には患者の状態を十分に観察すること。
- 一般に小児での多毛の発現率（10～18%）は成人（2～6%）に比べ高い傾向がある。
- 一般に小児と成人の副作用の発現率は同程度（35%前後）であるが、ネフローゼ症候群に対する臨床試験の結果（サンディミュン内液及びカプセルでの成績）では成人（18～32%）に比べ小児（26～41%）で発現率が高い傾向がみられ、特に小児での多毛（10～18%）、ALP上昇（7%前後）の発現が成人（多毛：2～3%、ALP上昇：1%前後）に比べ高かった。したがって、小児のネフローゼ症候群患者に投与する際には、これら副作用の発現に十分注意すること。



## 8. 過量投与

徴候、症状：悪心・嘔吐、傾眠、頭痛、頻脈、血圧上昇、腎機能低下等

処置：服用後短時間であれば催吐、活性炭投与、胃洗浄が有効である。シクロスポリンの血中濃度と症状の程度に相関性がみられるので、血中濃度をモニターし、必要により対症療法を行う。シクロスポリンは透析によりほとんど除去されない。

## 9. 適用上の注意

- (1) 本剤とサンディミュン（内用液又はカプセル）を同時に用いることは避けること。〔本剤はサンディミュンと生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているため、シクロスポリン含有量が同じでも血中濃度に差があるため。〕
- (2) 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

## 10. その他の注意

- (1) 循環器障害：本剤との因果関係は確立されていないが、心不全等の重篤な循環器障害があらわれたとの報告がある。
- (2) 長期にわたりPUVA療法を受けていた乾癬又はアトピー性皮膚炎患者に本剤を投与する場合、皮膚癌の発現リスクが増大する可能性があるため患者の皮膚の状態に注意すること。
- (3) サンディミュン注射液の添加剤であるポリオキシエチレンヒマシ油（商品名：クレモホール®EL）によるショックの発現が報告されているので、注射液の使用に際してはその使用上の注意を参照すること。
- (4) 海外でネフローゼ症候群の患者において、クレアチニンの上昇を伴わない腎臓の組織変化が報告されているので、本剤を1年以上の長期にわたり使用する際には、腎臓の組織学的検査を行うことが望ましい。
- (5) 血中濃度測定用採血：血中濃度測定のための血液採取は末梢血を用いること。〔骨髄移植で中心静脈カテーテルによるルート採血を行った場合、その全血中シクロスポリン濃度は、末梢血中の濃度に比べて高いとの報告がある。〕
- (6) ラットで、精細管障害を示す組織像（40mg/kg、経口投与）、精子運動能の低下（20mg/kg、経口投与）、精子数減少、精子運動能及び妊娠性の低下（1mg/kg、皮下投与）が認められたとの報告がある。

## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度<sup>1-4)</sup>

(1) 移植後腎機能の安定した18名の腎移植患者に、それまで服用していたサンディミュンと同量の薬剤又はサンディミュンをクロスオーバー法で投与した時（1日2回12時間毎）、全血中シクロスポリン濃度をRIA法により測定して比較した結果、単位投与量当たりの薬物動態パラメータは、表のとおりであった。

パラメータ	ネオール	サンディミュン	変化率 (%)
AUC <sub>0-12hr</sub> /Dose (ng·hr/mL/mg)	34.4±11.14	29.4±14.19	22.7±20.8
Cmax/Dose (ng/mL/mg)	11.00±2.944	8.61±4.701	45.6±47.9
Cmin/Dose (ng/mL/mg)	0.749±0.427	0.701±0.420	8.8±17.0
Tmax (hr)	1.1±0.21	1.6±1.57	-12.9±31.0

(平均値±S.D.)

(2) サンディミュンで維持療法中の腎移植患者で、サンディミュンに吸収不良を示す20例に、それまで服用していたサンディミュンと同量の薬剤又はサンディミュンをクロスオーバー法で投与した時（1日2回12時間毎）、全血中シクロスポリン濃度をRIA法により測定して比較した結果、単位投与量当たりの薬物動態パラメータは表のとおりであった。（吸収不良例：dose normalized AUC<sub>0-12hr</sub>が10ng·hr/mL/mg以下を参考基準値として症例検討会で判定）

パラメータ	ネオール	サンディミュン	変化率 (%)
AUC <sub>0-12hr</sub> /Dose (ng·hr/mL/mg)	32.2±8.3	17.4±6.8	105.6±74.5
Cmax/Dose (ng/mL/mg)	10.49±3.00	3.93±1.87	248.6±239.8
Cmin/Dose (ng/mL/mg)	0.77±0.26	0.58±0.23	38.3±26.9
Tmax (hr)	1.4±0.5	2.4±1.1	-32.9±27.8

(平均値±S.D.)

(3) 本剤はサンディミュンと比較して胆汁分泌量や食事による影響を受けにくいとの報告がある。

### 2. 代謝<sup>5-7)</sup>

シクロスポリンは主としてチトクロームP450 3A4 (CYP3A4) で代謝され、主要代謝物はモノヒドロキシ体、ジヒドロキシ体、N-脱メチル体であった。（外国人のデータ）

### 3. 排泄<sup>8)</sup>

シクロスポリンは主として胆汁を介して排泄される。腎機能が保たれている患者に<sup>3</sup>H-シクロスポリンを経口投与した場合、尿中排泄率は6%で、未変化体としては投与量の0.1%であった（96時間値）。（外国人のデータ）

## 【臨床成績】

### 1. 腎移植における拒絶反応の抑制<sup>9,10)</sup>

新規投与例（生体腎47例、死体腎15例）における1年生着率及び生存率（Kaplan-Meier法）は、生体腎で94.8%及び100%、死体腎で93.3%及び100%であった。拒絶反応が発現した症例は、生体腎では51.1%（24例/47例）、死体腎では53.3%（8例/15例）であった。サンディミュンからの切り換え例では、検討した55例全体で移植腎の生着が維持された。

### 2. 肝移植における拒絶反応の抑制<sup>11-13)</sup>

サンディミュンではシクロスポリンの血中濃度が不安定な患者12例及びタクロリムスの治療継続に問題がある患者8例を対象とし、それら薬剤からの切り換え試験を実施した結果、本剤の肝移植患者への使用に臨床上的問題となる所見はなかった。

### 3. 心移植における拒絶反応の抑制<sup>14,15)</sup>

- ①ネオールとサンディミュンの新規心移植患者を対象とした多施設二重盲検群間比較試験における移植後6ヵ月までの成績では、国際心臓移植学会（ISHLT）の重症度基準でグレード3A以上の拒絶反応発現率は、ネオール群42.6%（80例/188例）、サンディミュン群41.7%（80例/192例）であった。また、生存率はネオール群93.1%（175例/188例）、サンディミュン群92.7%（178例/192例）であった。移植後6ヵ月までに7.1%（27例/380例）の患者が死亡したが、その主な原因は移植臓器廃絶（12例）、敗血症（4例）、悪性腫瘍（2例）であった。（外国人のデータ）
- ②心移植患者139例の3剤併用療法（シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド）による長期成績では、急性拒絶反応は21例に25回（患者当たり0.18回）と従来の治療法（シクロスポリン+ステロイド、患者当たり0.84回）に比べ発現頻度の減少がみられた。また、1年生存率は92%、3年生存率は85%、5年生存率は78%であった。一方、長期の安全性については従来の治療法に比べ、感染症、悪性腫瘍の発現率の低下を認めた。（外国人のデータ）

### 4. 肺移植における拒絶反応の抑制<sup>16,17)</sup>

- ①片肺移植患者73例及び両肺移植患者58例の計131例における1年生存率は、それぞれ87%及び76%、2年生存率はそれぞれ87%及び73%であった。入院中に8%（11例/131例）の患者が死亡したが、その原因は敗血症（3例）、心臓病（3例）、アスペルギルス感染（2例）、原因不明の成人呼吸窮迫症候群（2例）、気道合併症（1例）であった。（外国人のデータ）
- ②片肺又は両肺移植患者44例をATG（抗胸腺細胞グロブリン）群（シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド+ATG）と非ATG群（シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド）に無作為に割り付け比較検討した結果、肺生検によるグレードII以上の急性拒絶反応の発現率は、ATG群で23%（5例/22例）、非ATG群で55%（12例/22例）とATG群で有意（p=0.03）に少なかった。また、1年及び2年生存率はATG群で68%及び64%、非ATG群では73%及び68%であった。一方、移植後の感染症あるいは悪性腫瘍の発現率は両群で同様であった。（外国人のデータ）

### 5. 脾移植における拒絶反応の抑制<sup>18,19)</sup>

- ①脾腎同時移植患者476例の1年、5年及び10年生存率は、それぞれ96.5%、88.9%及び79.5%であった。また、移植後の1年、5年及び10年生着率は、それぞれ87.9%、78.9%及び68.4%、移植腎では、それぞれ88.4%、81.0%及び63.5%であった。移植後の死亡の主な原因は、心又は脳血管障害（46%）、敗血症（16%）、悪性腫瘍（13%）であった。（外国人のデータ）

②腎臓同時移植患者50例をATG群（シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド+ATG）と非ATG群（シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド）に無作為に割り付け比較検討した結果、移植後1年までの移植臓に対する急性拒絶反応は両群ともなく、移植腎に対する急性拒絶反応はATG群36%（9例/25例）、非ATG群76%（19例/25例）とATG群で有意（ $p<0.01$ ）に少なかった。（外国人のデータ）

\*\*\*6. 小腸移植における拒絶反応の抑制<sup>20,21)</sup>

海外において、小腸移植におけるシクロスポリンの拒絶反応の抑制効果に関して報告されている。

7. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病（GVHD）の抑制<sup>22)</sup>

新規投与例に対して、サンディムン注射剤及び本剤を投与して検討した結果、グレード2以上の急性移植片対宿主反応（GVHD）の累積発症率（Kaplan-Meier法）は血縁での移植で22.3%、非血縁で26.7%であった。

8. ベーチェット病<sup>23)</sup>

新規投与例（16例）での検討では、改善率（「改善」以上）は81.3%（13例/16例）であった。

9. 乾癬<sup>24,25)</sup>

新規投与例（16例）の全例で皮膚の改善効果が認められた。サンディムンからの切り換え例での検討では、27例全例で効果が維持された。

10. 再生不良性貧血、赤芽球癆<sup>26)</sup>

新規投与の5例では、再生不良性貧血の1例で「Minimal response」、赤芽球癆の1例で輸血状況に著明改善がみられた。サンディムンからの切り換え例（19例）では、18例で減量・休薬を要さず臨床効果は維持された。

11. ネフローゼ症候群<sup>27)</sup>

新規投与例では、頻回再発型患者で改善率（「改善」以上）が69.2%（9例/13例）、ステロイド抵抗性患者で改善率が75.0%（9例/12例）であった。サンディムンからの切り換え例では、頻回再発型患者の18例、ステロイド抵抗性患者の13例のいずれの症例でも効果が維持された。

12. アトピー性皮膚炎<sup>28)</sup>

成人の最重症のアトピー性皮膚炎患者を対象に、ネオール3mg/kg/日（2～5mg/kg/日）を1日2回に分けて8週間経口投与するプラセボとの比較試験を実施した。最終重症度スコアのベースラインからの変化率の群間差（ネオール群-プラセボ群、以下同様）の平均値（95%信頼区間）は-30.3%（-41.1%～-19.6%）であり、投与群間に有意差が認められた（ $p<0.001$ 、対応のないt検定）。また、最終罹病範囲スコアのベースラインからの変化率の群間差の平均値（95%信頼区間）は-21.8%（-32.8%～-10.9%）であり、投与群間に有意差が認められた（ $p<0.001$ 、対応のないt検定）。以上より、ネオール群のプラセボ群に対する有意な重症度及び罹病範囲スコア改善が検証された。

評価項目	例数	ベースライン	ベースラインからの変化率	変化率の群間差	
投与群		平均値±S.D.	平均値±S.E.	平均値	95%信頼区間 p値
重症度スコア					
ネオール群	44	54.0±16.30	-63.0±3.43	-30.3	(-41.1～-19.6) <0.001
プラセボ群	45	51.1±16.13	-32.6±4.18		
罹病範囲スコア					
ネオール群	44	74.2±14.60	-41.4±4.08	-21.8	(-32.8～-10.9) <0.001
プラセボ群	45	69.0±12.75	-19.5±3.71		

重症度スコア：4項目の臨床所見（紅斑・浮腫（浸潤）、丘疹、湿潤、痒疹・苔癬化）を8カ所の身体部分ごとに4段階（0-3）で点数化（最大値96）  
罹病範囲スコア：8カ所の身体部分（全身に対する比率）ごとに4段階（0、1/3、2/3、3/3）で点数化（最大値100）

なお、全身型重症筋無力症に対する臨床試験は国内においては実施されていない。

13. 腎移植特別調査のまとめ<sup>29)</sup>

サンディムンから本剤への切り換え症例における切り換え後の副作用発現率は4.71%（13例/276例）で、特異的な副作用の発現は認めなかった。切り換え後の血中トラフ値測定時の1日平均投与量は174.10±3.38mg/日（3.18±0.07mg/kg/日）から165.55±2.78mg/日（3.00±0.05mg/kg/日）と有意に低下した（ $p<0.001$ ）。切り換え後の血中トラフ値も有意に低下した（ $p<0.05$ ）が、AUC、Cmaxに有意差は認められなかった。また、切り換え症例における移植腎の生着を有効とした有効率は99.6%（275例/276例）であった。

項目	症例数	切り換え前	切り換え後
		(平均値±S.E.)	(平均値±S.E.)
血中トラフ値 (ng/mL)	262	97.80±2.56	91.96±2.51 <sup>#</sup>
Cmax (ng/mL)	41	502.91±43.20	546.69±30.41
AUC (ng·h/mL)	10	1,471.46±329.77	1,411.06±235.94

<sup>#</sup> $p<0.05$  (t検定：切り換え前と切り換え後の比較)

【薬効薬理】

本剤の作用機序は直接的な細胞障害性によるものではなく、リンパ球に対し特異的かつ可逆的に作用し、強力な免疫抑制作用を示す。本剤は主にヘルパーT細胞の活性化を抑制するが、サブプレッサーT細胞の活性化を阻害しないことが示されている。本剤はT細胞においてシクロフィリンと複合体を形成し、T細胞活性化のシグナル伝達において重要な役割を果たしているカルシニューリンに結合し、カルシニューリンの活性化を阻害する。これによって脱リン酸化による転写因子NFATの細胞質成分の核内移行が阻止され、インターロイキン-2に代表されるサイトカインの産生が抑制される。

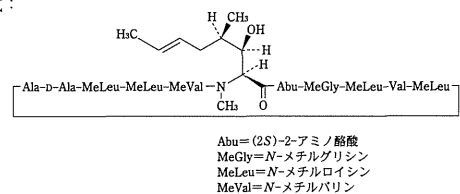
1. 本剤は種々のマイトジェンにより刺激活性化されたリンパ球の増殖反応を抑制する（マウス脾細胞 *in vitro*）。
2. 本剤はT細胞増殖因子であるインターロイキン-2等のサイトカインの産生を抑制することが示されている（マウス脾細胞 *in vitro*, *ex vivo*）。
3. 本剤は主として、ヘルパーT細胞の活性化を抑制するが、サブプレッサーT細胞の活性化を阻害しないことが示されている（ヒト末梢血リンパ球 *in vitro*）。

\*\*\*4. 本剤は動物において、腎（ウサギ、イヌ）、肝（イヌ）、骨髄（ウサギ、ラット）、心（ブタ）、肺（イヌ）、脾（イヌ）、小腸（イヌ）の同種移植片の生着又は生存期間を延長させ、骨髄移植における移植片対宿主反応の予防（ウサギ）及び治療（ラット）効果を示す。

5. 本剤は網膜可溶性抗原（S抗原）によって引き起こされる実験的自己免疫性ブドウ膜炎（EAU）の発症及び免疫反応を抑制することが示されている（ラット）。
6. 乾癬患者の皮膚をヌードマウスに移植すると非投与対照マウスでは錯角化、表皮肥厚、乳頭腫症などの乾癬特有の組織所見を示すのに対し、本剤投与マウスではこれらの組織学的特徴を示さない。
7. 再生不良性貧血患者骨髄細胞より樹立したTリンパ球クローンは造血前駆細胞の *in vitro* におけるコロニー形成を抑制し、本剤はこのTリンパ球クローンによるコロニー形成抑制を緩和した。
8. 本剤は抗糸球体基底膜（GBM）抗体投与により作成した腎炎モデルラットにおいて尿中蛋白排泄、尿中NAG活性、血清コレステロール値を低下させ、腎臓の組織所見を改善させる。この作用は白血球サブセットの糸球体浸潤の抑制並びに抗体産生の抑制によることが示唆されている。
9. 本剤をアトピー性皮膚炎モデルマウス（NC/Ngaマウス）に経口投与した試験において、対照群に比べて皮膚炎スコアが有意な低値を示した。また、そう痒行動回数は対照群と比較すると本剤投与群で低値を示す傾向が認められた。病理組織学的検査では対照群と比較して表皮のびらん・潰瘍の病変程度が総じて軽度であった。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：シクロスポリン（Ciclosporin）

化学名：cyclo-[ (2S,3R,4R,6E)-3-Hydroxy-4-methyl-2-methylaminoacetate-6-enoyl]-L-2-aminobutanoyl-N-methylglycyl-L-methyl-L-leucyl-L-valyl-N-methyl-L-leucyl-L-alanyl-D-alanyl-N-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-valyl-]

分子式：C<sub>62</sub>H<sub>111</sub>N<sub>11</sub>O<sub>12</sub>

分子量：1202.61

性状：白色の粉末で、アセトニトリル、メタノール又はエタノール（95）に極めて溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けやすく、水にほとんど溶けない。

## 【取扱い上の注意】

### カプセル：

吸湿によりカプセルが軟化したり、含有するエタノールが揮発することがあるので、服用直前までPTP包装のまま保存すること。

## 【包装】

ネオーラル内用液10%	50mL	1瓶
ネオーラル10mgカプセル		100カプセル（両面アルミニウムPTP）
ネオーラル25mgカプセル		100カプセル（両面アルミニウムPTP）
ネオーラル50mgカプセル		100カプセル（両面アルミニウムPTP）

## 【主要文献】

- 1) 高原史郎ほか：今日の移植 12(Suppl.) ,5,1999 [SIMJ15603]
- 2) 高原史郎ほか：今日の移植 12(Suppl.) ,25,1999 [SIMJ15604]
- 3) 社内資料：肝移植患者における安全性、耐容性及び薬物動態学的プロフィール [SIMU01002]
- 4) 社内資料：高脂肪食の薬物動態に対する影響 [SIMU01003]
- 5) Kronbach, T. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 43(6) ,630,1988 [SIMM06322]
- 6) Combalbert, J. et al. : Drug Metab. Dispos. 17(2) ,197,1989 [SIMM08003]
- 7) Wood, A. J. et al. : Transplant. Proc. 15(4) (Suppl. 1/2) ,2409,1983 [SIMM00849]
- 8) Beveridge, T. : Cyclosporin A : Pharmacokinetics and metabolism of Cyclosporin A 35,1982 [SIMM00315]
- 9) 打田和治ほか：今日の移植 12(Suppl.) ,65,1999 [SIMJ15606]
- 10) 岡崎肇ほか：今日の移植 12(Suppl.) ,79,1999 [SIMJ15607]
- 11) 橋倉泰彦ほか：今日の移植 12(Suppl.) ,99,1999 [SIMJ15609]
- 12) 橋倉泰彦ほか：今日の移植 12(Suppl.) ,109,1999 [SIMJ15610]
- 13) 猪股裕紀洋ほか：今日の移植 12(Suppl.) ,117,1999 [SIMJ15611]
- 14) Eisen, H. J. et al. : Transplantation 68(5) ,663,1999 [SIMM30186]
- 15) Olivari, M. T. et al. : Circulation 82(5/Suppl. IV) ,276,1990 [SIMM11320]
- 16) Cooper, J. D. et al. : J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 107(2) ,460,1994 [SIMS00510]
- 17) Palmer, S. M. et al. : Chest 116(1) ,127,1999 [SIMM29876]
- 18) Odorico, J. S. et al. : Clinical Transplants 1997 157,1998 [SIMS00511]
- 19) Cantarovich, D. et al. : Kidney Int. 54(4) ,1351,1998 [SIMM28226]
- \*\*20) Grant, D. et al. : Lancet 335,181,1990 [SIMM09336]
- \*\*21) Jan, D. et al. : J. Pediatr. Surg. 34(5) ,841,1999 [SIMM29599]
- 22) 村田誠ほか：今日の移植 12(Suppl.) ,87,1999 [SIMJ15608]
- 23) Fujino, Y. et al. : Jpn. J. Ophthalmol. 43(4) ,318,1999 [SIMJ15128]
- 24) 原田昭太郎ほか：西日本皮膚科 60(6) ,832,1998 [SIMJ14285]
- 25) 原田昭太郎ほか：西日本皮膚科 60(6) ,842,1998 [SIMJ14286]
- 26) 溝口秀昭ほか：Biotherapy 12(11) ,1459,1998 [SIMJ14215]
- 27) 小山哲夫ほか：腎と透析 45(6) ,823,1998 [SIMJ14271]
- 28) ネオーラルによるアトピー性皮膚炎治療研究会：臨床皮膚科 63(1) ,73,2009 [SIMJ29904]
- 29) 社内資料：ネオーラルの腎移植に対する特別調査 [SIMU01035]

## 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティス ダイレクト  
〒106-8618 東京都港区西麻布 4-17-30

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30  
(祝祭日及び当社休日を除く)

www.novartis.co.jp

(20)

製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社  
東京都港区西麻布 4-17-30

7415430-D00000