



献血グロベニン-I 静注用 川崎病 製造販売後調査結果： 安全性、有効性および治療の実施状況について

日本製薬株式会社 信頼性保証部 医薬学術グループ

荒川 真

● 要旨

「川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）」に献血グロベニン-I 静注用が投与された患者を対象として、2014年12月～2017年3月に自主的な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性、有効性および川崎病治療の実施状況について調査した。

本調査において158医療機関から1,471例を収集し、1,467例を安全性評価対象症例、1,422例を有効性評価対象症例として評価した。

安全性評価対象症例における副作用発現率は4.57%（67/1,467例、88件）であった。重篤な副作用発現率は0.55%（8例/1,467例、10件）であり、その種類は、アナフィラキシー反応が2件、低ナトリウム血症、無菌性髄膜炎、房室ブロック、心膜炎、洞性不整脈、胸水、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（薬剤誘発性過敏症候群）、血圧低下が各1件であった。

有効性評価対象症例のうち本剤投与開始30日後（または30日以内の退院時）の「冠動脈病変の発生率」が評価できた1,215例における発生率は1.65%（20/1,215例）であり、巨大瘤の発生はなかった。また、本剤投与前の冠動脈所見にかかわらず、「冠動脈病変の残存率」が評価できた1,451例における残存率は2.69%（39/1,451例）で、巨大瘤の残存率は0.07%（1/1,451例）であった。

有効性評価対象症例において各治療Lineの本剤投与開始から48時間以内に解熱した症例の割合を治療Line別に評価したところ、1st Line治療は78.1%（1,076/1,378例）、2nd Line治療は77.1%（175/227例）、3rd Line治療は80.0%（8/10例）であり、治療Lineにかかわらず約8割の症例で解熱が得られた。

本調査における副作用発現率、冠動脈病変の発生率および残存率、48時間以内の解熱率は、いずれも日本製薬株式会社が過去に報告した川崎病の調査結果報告^{1)~3)}と大きな差はなく、現在の治療環境において本剤の安全性、有効性が確認できた。

I. はじめに

川崎病は1967年に本邦の川崎⁴⁾により初めて報告された、乳幼児に好発する中型サイズの動脈を主とした全身性の血管炎症候群である。川崎病の急性期における治療目的は、冠動脈病変（CAL）の発症頻度を最小限にするために“急性期の強い炎症反応を可能な限り早期に終息させる”ことであり、汎冠動脈炎が始まる前の第7病日以前に静注用免疫

グロブリン製剤（以下、「IVIG」という）の投与が開始されることが望ましいとされる⁵⁾。

IVIGである献血グロベニン-I静注用（承認当時の製剤名は献血グロベニン-I-ニチャク：以下、「本剤」という）は、1993年に臨床試験（治験）の結果に基づき、「川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）」の効能・効果を「200 mg/kg/日、5日間、適宜増減」の用法・用量で取得した。その後、日本小児循環器学会から厚生省（現：厚生労働省）に宛てた要望書を受け、

2003年に本剤を含むIVIG 4製剤は「2 g/kg 単回投与、適宜減量」の用法・用量の追加承認を取得した。

同2003年に日本小児循環器学会学術委員会から「急性期川崎病(KD)の治療ガイドライン」の初版⁶⁾が公表され、2012年には「川崎病急性期治療のガイドライン(平成24年改訂版)」⁵⁾が公表された。

改訂版の川崎病急性期治療のガイドラインでは国内外で集積されたエビデンスに基づき、川崎病の診断、IVIG 不応例への対処、従来の治療法に加え、オフラベルも含む新規の治療法が取り上げられ、それらの治療アルゴリズムが治療 Line (1st Line 治療, 2nd Line 治療, 3rd Line 治療) やリスク別にまとめられた。

その後、改訂版の川崎病急性期治療のガイドラインの公表から2年が経過し、ガイドラインに沿った新たな治療戦略の中での本剤の安全性、有効性および川崎病治療の実施状況を把握する必要があると考え、日本製薬株式会社は2014年12月より約2年間の自主的な製造販売後調査を行うこととした。

II. 調査対象および方法

1. 調査対象患者

本剤の効能・効果である「川崎病の急性期(重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合)」に本剤が投与された患者を対象とした。

本剤の用法・用量は次のとおりである。「通常、1日に人免疫グロブリンGとして200 mg (4 mL)/kg 体重を5日間点滴静注又は直接静注、若しくは2,000 mg (40 mL)/kg 体重を1回点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて5日間投与の場合は適宜増減、1回投与の場合は適宜減量する。」

2. 調査方法

本調査はFAXを利用した中央登録方式(登録期限は本剤投与開始から5日後まで)を用い、症例登録期間2014年12月～2016年9月、調査期間2014年12月～2017年3月の期間に実施した。

3. 観察期間および調査項目

観察期間は本剤投与開始30日後(または30日

以内の退院)までとし、患者背景、本剤投与状況、本剤以外の川崎病治療の実施状況、体温、発熱および解熱の状況、冠動脈所見、有害事象について調査した。

4. 評価方法

1) 安全性(副作用)

安全性評価対象症例を対象に、観察期間中に発現した副作用について種類、重篤性、器官分類別に頻度集計を行った。また、患者背景要因別の副作用発現率について集計し、安全性に影響を与えると考えられる要因についても評価した。重篤な副作用については、本剤投与方法、発現時期、本剤投与への対処(中止、継続等)、副作用に対する他の処置、転帰についてまとめた。

2) 有効性

有効性評価対象症例を対象に、「冠動脈病変の発生率」および「治療 Line 別の解熱率」について評価した。

(1) 冠動脈病変に基づく評価(冠動脈病変の発生率)

有効性評価対象症例のうち本剤投与前に冠動脈病変がない症例を対象に、本剤投与開始30日後(または30日以内の退院時)時点の冠動脈病変が発生した症例の割合(発生率)について評価した。また、患者背景要因別に冠動脈病変の発生率を集計し、冠動脈病変の発生に影響を与えると考えられる要因についても評価した。

【急性期冠動脈瘤の分類⁷⁾】

① 小動脈瘤(ANs)または拡大(Dil):

- ・内径4 mm以下の局所性拡大所見を有するもの
- ・年長児(5歳以上)で周辺冠動脈内径の1.5倍未満のもの

② 中等瘤(ANm):

- ・4 mm < 内径 ≤ 8 mm
- ・年長児(5歳以上)で周辺冠動脈内径の1.5倍から4倍のもの

③ 巨大瘤(ANI):

- ・8 mm < 内径
- ・年長児(5歳以上)で周辺冠動脈内径の4倍を超えるもの

(2) 解熱に基づく評価(解熱率)

有効性評価対象症例のうち本剤投与前に発熱(体温37.5℃以上)のあった症例を対象に、各治療

Lineの本剤投与開始から48時間以内に解熱した症例の割合(解熱率)を評価した。なお、2nd Line治療および3rd Line治療については、1st Line治療の解熱率が評価できた症例のうち、2nd Line治療、3rd Line治療に本剤が投与された症例を対象に、各々の解熱率について評価した。また、1st Line治療においては患者背景要因別の解熱率を集計し、解熱に影響を与えると考えられる要因についても評価した。なお、本調査では「解熱した症例」を本剤投与「開始時点」から48時間(2日)以内^{*}に解熱した症例と定義した。

^{*}: IVIG不応例の定義は、初回IVIG投与「終了時点」から24時間以内に解熱が得られない症例である。また、本剤2 g/kg単回投与の投与開始から終了までにはおおよそ1日を要する。そのため、「終了時点から24時間」に「本剤投与時間の24時間」を加えて、本剤投与「開始時点から48時間以内」と設定した。

【解熱の定義】

37.5°C未満が24時間以上継続した場合。解熱ポイントとは解熱したと判断しえた24時間前の時点。

3) 川崎病治療の実施状況

安全性評価対象症例を対象に、本剤投与の有無にかかわらず、治療Line(1st Line治療、2nd Line治療、3rd Line治療)別に川崎病の治療の実施割合について集計した。また、本剤が1st Line治療および2nd Line治療に使用された症例においては、1st Line治療の本剤投与開始から2nd Line治療の本剤投与開始までの投与間隔(「2nd Line治療の本剤投与開始日時」-「1st Line治療の本剤投与開始日時」)について集計した。

Ⅲ. 結果および考察

1. 症例構成 [図1]

調査期間2014年12月から2017年3月の約2年間に、158医療機関から1,471例の症例(調査票)を収集した。安全性評価対象症例は、全収集症例1,471例から契約期間外、登録期間外、適応外疾患の症例を除いた1,467例を評価した。また、有効性評価対象症例は、安全性評価対象症例のうち1st Line治療時に本剤の投与がない症例、1st Line治療期間中に他社IVIGも投与された症例(他剤併用)、「冠動脈病変の発生率」および「1st Line治療の解

熱率」が評価できなかった症例、副作用による中止のため本剤の予定投与量を投与できなかった症例を除いた1,422例を評価した。川崎病治療(本剤以外の治療薬も含む)の実施状況については、安全性評価対象症例1,467例を対象とし、本剤投与の有無にかかわらず、治療Line別(1st Line治療:1,467例、2nd Line治療:356例、3rd Line治療:72例)に集計を行った。

2. 患者背景 [表1]

1) 性別

「男児」が847例(57.7%)、「女児」が620例(42.3%)と、男児の方が多かった。

2) 月齢

「≤12ヵ月」が301例(20.5%)、「12ヵ月<≤36ヵ月」が610例(41.6%)、「36ヵ月<」が556例(37.9%)であり、最年少は1ヵ月、最年長は15歳であった。

3) 初発・再発

「初発」は1,391例(94.8%)、「再発」は76例(5.2%)であった。再発の回数は1回が61例、2回が11例、3回以上が4例であった。

4) 罹病期間(治療開始病日)

本剤投与開始日が川崎病の発症から「4病日以前」の症例は486例(33.1%)、「5病日以降、7病日以前」は882例(60.1%)と、ほとんどの症例では汎冠状動脈炎が始まるとされる第8病日⁵⁾より前の第7病日以前に本剤の投与が開始されていた。本剤投与開始が「8病日以降」の症例は99例(6.7%)であり、最長は35日であった。

5) 川崎病の主要症状

川崎病の主要症状のうち「5項目以上(定形例)」に該当した症例は1,181例(80.5%)、「4項目以下(不全型:不定形例を含む)」は286例(19.5%)であった。「4項目以下」の286例のうち本剤投与前に冠動脈病変(拡大を含む)を認めた症例(不定形例)は24例(1.6%)であった。

該当した主要症状別の症例数は、「5日以上続く発熱」が1,339例(91.3%)、「両側眼球結膜の充血」が1,318例(89.8%)、「口唇、口腔所見」が1,316例(89.7%)、「不定形発疹」が1,263例(86.1%)、「四肢末端の変化」が1,226例(83.6%)、「非化膿性頸部リンパ節腫脹」が1,042例(71.0%)で

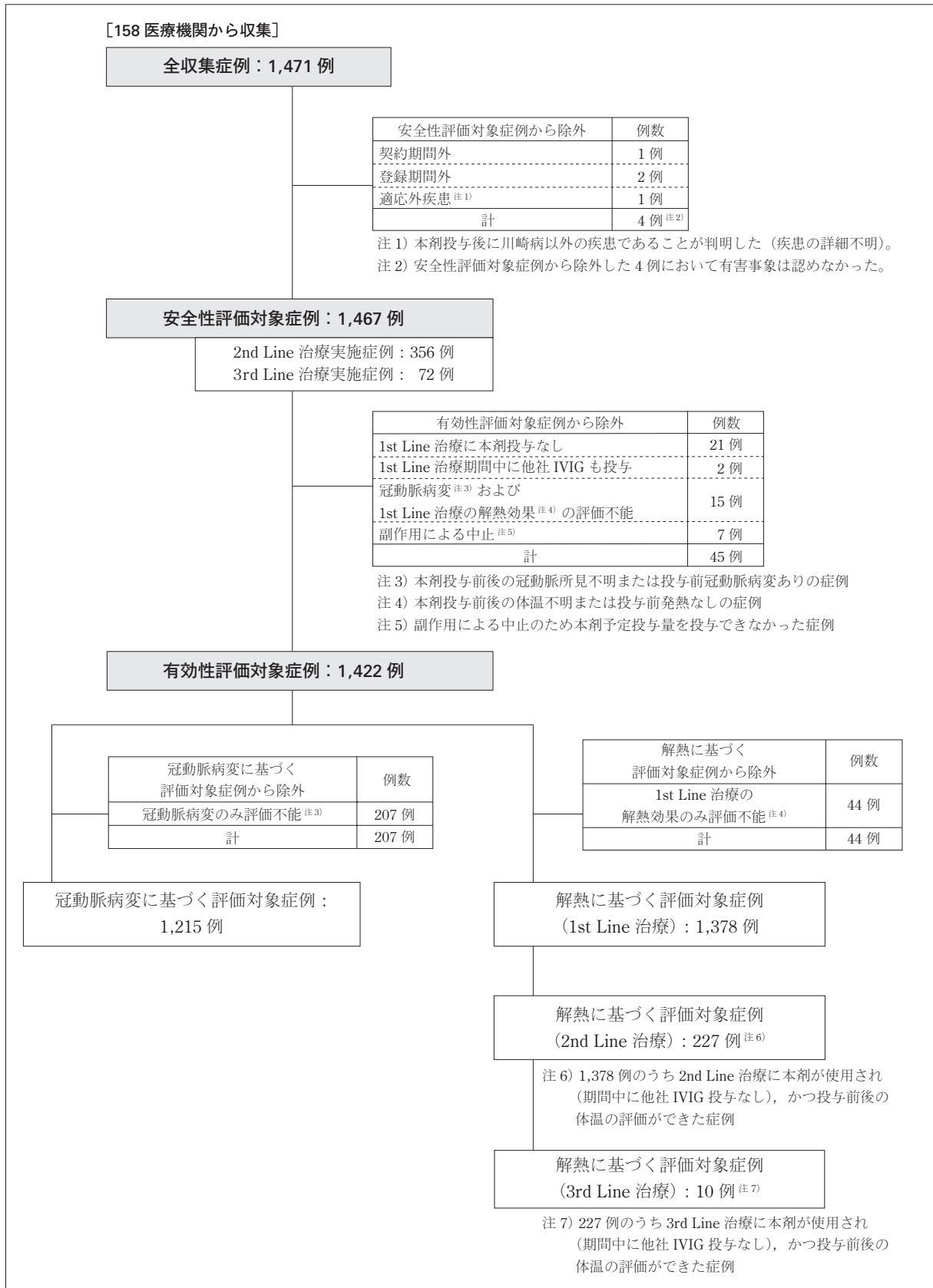


図 1 症例構成

表1 患者背景

背景要因		症例数 (内訳) (%)
性別	男	847 (57.7)
	女	620 (42.3)
月齢 (最年少: 1 ヶ月 最年長: 15 歳)	≤ 12 ヶ月	301 (20.5)
	12 ヶ月 < ≤ 36 ヶ月	610 (41.6)
	36 ヶ月 <	556 (37.9)
初発・再発	初発	1,391 (94.8)
	再発	76 (5.2)
罹病期間 (治療開始病日) (最長: 35 日)	4 病日以前	486 (33.1)
	5 病日以降, 7 病日以前	882 (60.1)
	8 病日以降	99 (6.7)
川崎病の主要症状 (該当項目数)	5 項目以上	1,181 (80.5)
	4 項目以下	286 (19.5)
5 日以上続く発熱	無	128 (8.7)
	有	1,339 (91.3)
両側眼球結膜の充血	無	149 (10.2)
	有	1,318 (89.8)
口唇, 口腔所見	無	151 (10.3)
	有	1,316 (89.7)
不定形発疹	無	204 (13.9)
	有	1,263 (86.1)
四肢末端の変化	無	241 (16.4)
	有	1,226 (83.6)
急性期における非化膿性頸部リンパ節腫脹	無	425 (29.0)
	有	1,042 (71.0)
群馬大学 (小林ら) のスコア ^{注1)}	高リスク (5 点以上)	422 (29.4)
	低リスク (4 点以下)	1,015 (70.6)
血清 Na ^{注2)}	133 mmol/L 以下	509 (34.7)
	133 mmol/L 超	957 (65.3)
治療開始 (診断) 病日	4 病日以前	486 (33.1)
	5 病日以降	981 (66.9)
AST	100 IU/L 以上	333 (22.7)
	100 IU/L 未満	1,134 (77.3)
好中球比率 ^{注3)}	80% 以上	407 (28.3)
	80% 未満	1,031 (71.7)
CRP	10 mg/dL 以上	437 (29.8)
	10 mg/dL 未満	1,030 (70.2)
血小板数	$30.0 \times 10^3/\text{mm}^3$ 以下	531 (36.2)
	$30.0 \times 10^3/\text{mm}^3$ 超	936 (63.8)
月齢	12 ヶ月以下	301 (20.5)
	12 ヶ月超	1,166 (79.5)
本剤投与前の冠動脈所見 ^{注4)}	正常	1,240 (96.5)
	異常	45 (3.5)
	小動脈瘤または拡大	41 (3.2)
	中等瘤 巨大瘤	4 (0.3) 0 (0.0)
基礎疾患・合併症 ^{注5)}	無	1,342 (91.5)
	有	124 (8.5)
肝疾患	無	1,458 (99.5)
	有	8 (0.5)
腎疾患	無	1,460 (99.6)
	有	6 (0.4)
心疾患	無	1,448 (98.8)
	有	18 (1.2)
その他	無	1,370 (93.5)
	有	96 (6.5)
アレルギー歴 ^{注6)}	無	1,321 (91.3)
	有	126 (8.7)
計		1,467 (100.0)

注1) スコア算出不能の30例を除く 注2) 不明の1例を除く 注3) 不明の29例を除く

注4) 不明の182例を除く 注5) 不明の1例を除く 注6) 不明の20例を除く

表2 副作用の種類別の発現状況

調査症例数	1,467	
副作用等の発現症例数 ([] 内は重篤)	67	[8]
副作用等の発現件数 ([] 内は重篤)	88	[10]
副作用等の発現症例率 ([] 内は重篤)	4.57%	[0.55%]
副作用等の種類	症例数・件数 (%) [] 内は重篤	
代謝および栄養障害	1 (0.07)	[1 (0.07)]
* 低ナトリウム血症	1 (0.07)	[1 (0.07)]
神経系障害	11 (0.75)	[1 (0.07)]
頭痛	6 (0.41)	
感覚鈍麻	1 (0.07)	
無菌性髄膜炎	4 (0.27)	[1 (0.07)]
痙攣発作	1 (0.07)	
心臓障害	4 (0.27)	[2 (0.14)]
* 房室ブロック	1 (0.07)	[1 (0.07)]
チアノーゼ	1 (0.07)	
* 心膜炎	1 (0.07)	[1 (0.07)]
* 洞性不整脈	1 (0.07)	[1 (0.07)]
頻脈	1 (0.07)	
血管障害	4 (0.27)	[2 (0.14)]
アナフィラキシー反応	3 (0.20)	[2 (0.14)]
高血圧	2 (0.14)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.07)	[1 (0.07)]
* 胸水	1 (0.07)	[1 (0.07)]
胃腸障害	8 (0.55)	
下痢	1 (0.07)	
悪心	1 (0.07)	
* 急性膵炎	1 (0.07)	
嘔吐	6 (0.41)	
肝胆道系障害	7 (0.48)	
肝機能異常	5 (0.34)	
肝障害	2 (0.14)	
皮膚および皮下組織障害	19 (1.30)	[1 (0.07)]
剥脱性皮膚炎	1 (0.07)	
湿疹	1 (0.07)	
紅斑	1 (0.07)	
そう痒症	2 (0.14)	
発疹	10 (0.68)	
蕁麻疹	3 (0.20)	
全身性そう痒症	1 (0.07)	
* 好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	1 (0.07)	[1 (0.07)]
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.07)	
四肢痛	1 (0.07)	
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (0.95)	
胸部不快感	1 (0.07)	
悪寒	3 (0.20)	
高熱	1 (0.07)	
低体温	3 (0.20)	
発熱	7 (0.48)	
臨床検査	11 (0.75)	[1 (0.07)]
* アミラーゼ増加	1 (0.07)	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.07)	
血圧低下	4 (0.27)	[1 (0.07)]
肝機能検査異常	1 (0.07)	
好中球数減少	2 (0.14)	
酸素飽和度低下	1 (0.07)	
血小板数減少	1 (0.07)	
白血球数減少	1 (0.07)	

*：使用上の注意等から予測することができない(未知の)副作用等

MedDRA/J Version (20.0)

表3 重篤な副作用の概要

	副作用名	性別	月齢	本剤投与方法	発現時期 (本剤処置)	他の処置	転帰
症例1	低ナトリウム血症	男	≤12ヵ月	2.20 g/kg (1st Line)	5日後*	塩化ナトリウム内服	軽快
症例2	無菌性髄膜炎	男	36ヵ月<	1.96 g/kg (1st Line)	投与初日 (中止)	マルトース加乳酸リンゲル液点滴静注	回復
症例3	洞性不整脈 房室ブロック	男	36ヵ月<	2.05 g/kg (1st Line)	3日後*	無	回復 回復
症例4	心膜炎 胸水	男	36ヵ月<	2.06 g/kg (1st Line)	1日後*	フロセミド, スピロノラクトン	回復 回復
症例5	アナフィラキシー反応	女	≤12ヵ月	0.11 g/kg (1st Line)	投与初日 (中止)	アドレナリン	回復
症例6	アナフィラキシー反応	女	12ヵ月< ≤36ヵ月	0.13 g/kg (1st Line)	投与初日 (中止)	クロルフェニラミンマレイン酸塩, プレドニゾロン, 酸素投与, 輸液負荷	回復
症例7	好酸球増加と全身症状 を伴う薬物反応	男	12ヵ月< ≤36ヵ月	3.64 g/kg (1st および 2nd Line)	7日後*	無	軽快
症例8	血圧低下	男	12ヵ月< ≤36ヵ月	3.83 g/kg (1st および 2nd Line)	1日後 (減量/減速) ^{注)}	無	回復

*: 本剤投与終了後に副作用が発現

注) 1st Line 治療の本剤投与中に同症状を認めたため減量/減速しつつ予定量の投与を完遂した。2日後の再燃に対して本剤が再投与されたが同症状は認めなかった。

あった。

6) 群馬大学 (小林ら) のスコア (算出不能の30例を除く)

本剤投与前の群馬大学 (小林ら) のスコアは「高リスク (5点以上)」が422例 (29.4%), 「低リスク (4点以下)」が1,015例 (70.6%) であった。

群馬大学 (小林ら) のスコアの項目別で加点の条件に該当した症例数は「血清Na」の「133 mmol/L以下」が509例 (34.7%), 「治療開始 (診断) 病日」の「4病日以前」が486例 (33.1%), 「AST」の「100 IU/L以上」が333例 (22.7%), 「好中球比率」の「80%以上」が407例 (28.3%), 「CRP」の「10 mg/dL以上」が437例 (29.8%), 「血小板数」の「 $30.0 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以下」が531例 (36.2%), 「月齢」の「12ヵ月以下」が301例 (20.5%) であった。

7) 本剤投与前の冠動脈所見 (不明の182例を除く)

本剤投与前の冠動脈所見で「異常」を認めた症例は45例 (3.5%) であり, 残りの1,240例 (96.5%) では異常を認めなかった。冠動脈病変の内訳は「小動脈瘤または拡大」が41例 (3.2%), 「中等瘤」が

4例 (0.3%) であり, 「巨大瘤」を認めた症例はなかった。

汎冠動脈炎が始まるとされる8日以降に本剤による治療が開始された症例の割合は, 本剤投与前の冠動脈所見の「異常なし」の症例で5.2% (65/1,240例), 「小動脈瘤または拡大」で31.7% (13/41例), 「中等瘤」で75.0% (3/4例) であり, 本剤投与前の時点で冠動脈病変を合併した症例では本剤による治療開始が遅い症例の割合が高かった (表中に記載なし)。なお, 「中等瘤」を認めた4例の治療開始病日は各々7日, 10日, 15日, 21日であった。

8) 基礎疾患・合併症 (不明の1例を除く)

基礎疾患・合併症が「有」の症例は124例 (8.5%) であった。疾患の内訳では, 「肝疾患」が「有」の症例は8例 (0.5%), 「腎疾患」が6例 (0.4%), 「心疾患」が18例 (1.2%) であった。また, 肝・腎・心疾患以外の「その他」の疾患が「有」の症例は96例 (6.5%) であり, 主に感染症 (疑いも含む), 喘息等のアレルギー性疾患などであった。

9) アレルギー歴 (不明の20例を除く)

アレルギー歴が「有」の症例は126例 (8.7%) であった。

表4 患者背景要因別の副作用発現状況

背景要因		症例数	副作用発現 症例率 (例数)	検定結果	
性別	男	847	5.55% (47)	P = 0.042 P < 0.05 F	
	女	620	3.23% (20)		
月齢 (最年少: 1 ヶ月 最年長: 15 歳)	≤ 12 ヶ月	301	4.65% (14)	P = 0.004 P < 0.01 χ^2	
	12 ヶ月 < ≤ 36 ヶ月	610	2.62% (16)		
	36 ヶ月 <	556	6.65% (37)		
初発・再発	初発	1,391	4.53% (63)	P = 0.775 n.s. F	
	再発	76	5.26% (4)		
罹病期間 (治療開始病日) (最長: 35 日)	4 病日以前	486	4.73% (23)	P = 0.191 n.s. χ^2	
	5 病日以降, 7 病日以前	882	4.08% (36)		
	8 病日以降	99	8.08% (8)		
川崎病の主要症状 (該当項目数)	5 項目以上	1,181	4.74% (56)	P = 0.636 n.s. F	
	4 項目以下	286	3.85% (11)		
群馬大学 (小林ら) のスコア ^{注1)}	高リスク (5 点以上)	422	5.21% (22)	P = 0.583 n.s. F	
	低リスク (4 点以下)	1,015	4.43% (45)		
本剤投与前の冠動脈所見 ^{注2)}	正常	1,240	4.11% (51)	P = 0.122 n.s. F	
	異常	45	8.89% (4)		
基礎疾患・合併症 ^{注3)}	無	1,342	4.32% (58)	P = 0.171 n.s. F	
	有	124	7.26% (9)		
肝疾患	無	1,458	4.60% (67)	P = 1.000 n.s. F	
	有	8	0.00% (0)		
腎疾患	無	1,460	4.59% (67)	P = 1.000 n.s. F	
	有	6	0.00% (0)		
心疾患	無	1,448	4.49% (65)	P = 0.197 n.s. F	
	有	18	11.11% (2)		
アレルギー歴 ^{注4)}	無	1,321	4.16% (55)	P = 0.012 P < 0.05 F	
	有	126	9.52% (12)		
1st Line 治療の本剤投与量 ^{注5)} (最小: 0.005 g/kg 最大: 2.5 g/kg)	< 1.5 g/kg	29	24.14% (7)	P = 0.001 P < 0.01 F	
	1.5 g/kg ≤ < 2.5 g/kg	1,413	4.18% (59)		
	2.5 g/kg ≤	4	0.00% (0)		
1st Line 治療の本剤投与方法 ^{注5)}	2.0 g/kg × 1 回	1,384	4.48% (62)	P = 0.610 n.s. χ^2	
	1.0 g/kg × 1 回	22	4.55% (1)		
	1.0 g/kg × 2 回	38	7.89% (3)		
	その他	2	0.00% (0)		
本剤の総投与量 ^{注6)} (1st ~ 3rd Line 治療の合計) (最小: 0.005 g/kg 最大: 6.7 g/kg)	< 1.5 g/kg	27	25.93% (7)	P < 0.001 P < 0.01 χ^2	
	1.5 g/kg ≤ < 2.5 g/kg	1,164	3.69% (43)		
	2.5 g/kg ≤ < 3.5 g/kg	52	7.69% (4)		
	3.5 g/kg ≤ < 4.5 g/kg	209	5.26% (11)		
	4.5 g/kg ≤	14	14.29% (2)		
併用薬 (本剤と同日に使用された薬剤)	アスピリン	無	221	3.17% (7)	P = 0.381 n.s. F
		有	1,246	4.82% (60)	
	アスピリン以外の抗血小板薬	無	1,269	4.57% (58)	P = 1.000 n.s. F
		有	198	4.55% (9)	
	抗凝固薬または血栓溶解薬	無	1,393	4.45% (62)	P = 0.382 n.s. F
		有	74	6.76% (5)	
	プレドニゾロン治療	無	1,260	4.44% (56)	P = 0.589 n.s. F
		有	207	5.31% (11)	
ステロイドパルス療法	無	1,411	4.68% (66)	P = 0.513 n.s. F	
	有	56	1.79% (1)		
インフリキシマブ	無	1,464	4.58% (67)	-	
	有	3	0.00% (0)		
ウリナスタチン	無	1,402	4.42% (62)	P = 0.216 n.s. F	
	有	65	7.69% (5)		
シクロスポリン	無	1,462	4.58% (67)	P = 1.000 n.s. F	
	有	5	0.00% (0)		
計		1,467	4.57% (67)		

注1) スコア算出不能の30例を除く 注2) 不明の182例を除く

注3) 不明の1例を除く 注4) 不明の20例を除く

注5) 体重不明の1例および1st Line 治療に本剤の投与がなかった20例の計21例を除く

注6) 体重不明の1例を除く

F: Fisher の直接確率計算法

 χ^2 : χ^2 検定法

3. 安全性

1) 副作用の種類別の発現状況 [表2] [表3]

安全性評価対象症例 1,467 例における副作用発現率は 4.57% (67/1,467 例, 88 件) であった。主な副作用の種類は、発疹 10 件、発熱 7 件、頭痛、嘔吐が各 6 件、肝機能異常が 5 件などであった (表 2)。

重篤な副作用発現率は 0.55% (8/1,467 例, 10 件) であり、その種類はアナフィラキシー反応が 2 件、低ナトリウム血症、無菌性髄膜炎、房室ブロック、心膜炎、洞性不整脈、胸水、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応 (薬剤誘発性過敏症候群)、血圧低下が各 1 件であった。

重篤な副作用の発現状況の概要については表 3 に示した。

2) 患者背景要因別の副作用発現状況 [表4]

安全性評価対象症例 1,467 例において患者背景要因別に副作用発現率を評価した。

有意差検定は、群を構成する症例数が 5 例以上の場合に実施し、2 群では Fisher の直接確率計算法を、3 群以上では χ^2 検定法を用い、同一項目内における各群間の比較については Fisher の直接確率計算法を用いて、Bonferroni 法により補正した。

患者背景要因別 [性別, 月齢, 初発・再発の別, 罹病期間 (治療開始病日), 川崎病の主要症状の該当項目数, 群馬大学 (小林ら) のスコアに基づくリスク, 本剤投与前の冠動脈所見, 基礎疾患・合併症の有無および内訳の肝疾患, 腎疾患, 心疾患, アレルギー歴, 1st Line 治療の本剤投与量 (g/kg), 1st Line 治療の本剤投与方法, 本剤の総投与量 (g/kg), 併用薬 (本剤と同日に投与された薬剤)] に副作用発現率を検討したところ, 「性別」, 「月齢」, 「アレルギー歴」, 「1st Line 治療の本剤投与量」, 「本剤の総投与量」の要因で有意差が認められた。

(1) 性別

「性別」の要因では, 「男児」における発現率が 5.55% (47/847 例) と, 「女児」の 3.23% (20/620 例) より有意に高かった ($P < 0.05$)。

(2) 月齢

「月齢」の要因では, 「 ≤ 12 ヶ月」の症例における発現率が 4.65% (14/301 例), 「12 ヶ月 $< \leq 36$ ヶ月」が 2.62% (16/610 例), 「36 ヶ月 $<$ 」が 6.65% (37/556 例) であり, 有意差が認められた

($P < 0.01$)。2 群間の比較では, 「12 ヶ月 $< \leq 36$ ヶ月」の 2.62% と 「36 ヶ月 $<$ 」の 6.65% の間に有意差が認められた (補正後 $P < 0.01$)。

(3) アレルギー歴 (不明の 20 例を除く)

「アレルギー歴」の要因では, 「有」の症例における発現率が 9.52% (12/126 例) と, 「無」の 4.16% (55/1,321 例) より有意に高かった ($P < 0.05$)。

(4) 1st Line 治療の本剤投与量 (g/kg)

「1st Line 治療の本剤投与量」の要因では, 「 < 1.5 g/kg」の症例における発現率が 24.14% (7/29 例) と, 「1.5 g/kg $\leq < 2.5$ g/kg」群の 4.18% (59/1,413 例) より有意に高かった ($P < 0.01$)。

(5) 本剤の総投与量 (g/kg)^{*}

「本剤の総投与量」の要因では, 「 < 1.5 g/kg」の症例における発現率が 25.93% (7/27 例), 「1.5 g/kg $\leq < 2.5$ g/kg」が 3.69% (43/1,164 例), 「2.5 g/kg $\leq < 3.5$ g/kg」が 7.69% (4/52 例), 「3.5 g/kg $\leq < 4.5$ g/kg」が 5.26% (11/209 例), 「4.5 g/kg \leq 」が 14.29% (2/14 例) であり, 有意差が認められた ($P < 0.01$)。2 群間の比較では, 「 < 1.5 g/kg」の 25.93% と 「1.5 g/kg $\leq < 2.5$ g/kg」の 3.69% の間に有意差が認められた (補正後 $P < 0.01$)。

^{*}: 4th Line 治療以降および他院での治療については考慮していない。

3) 安全性に関する考察

副作用発現率は 4.57%, 重篤な副作用発現率は 0.55% であった。

患者背景要因別の副作用発現率を検討したところ, 「性別」, 「月齢」, 「アレルギー歴」, 「1st Line 治療の本剤投与量」, 「本剤の総投与量」の要因で有意差が認められた。

「性別」では「男児」における副作用発現率の 5.55% が, 「女児」の 3.23% より有意に高かった。しかし, 男女間の発現率の差は 2.32% と小さく, 因果関係は明確ではなかった。

「月齢 (年齢)」では「36 ヶ月超 (3 歳以上)」の症例における副作用発現率の 6.65% が, 「12 ヶ月 $< \leq 36$ ヶ月」の 2.62% より有意に高かったものの, 「 ≤ 12 ヶ月」の症例は 4.65% であり, 年齢と副作用発現率の間に相関性は認められず, 因果関係は明確ではなかった。

「アレルギー歴」が「有」の症例では副作用発現率が9.52%と、「無」の4.16%より有意に高い結果であった。なお、過去に日本製薬株式会社が報告した2回の川崎病の調査結果報告〔「2 g/kg 単回投与、適宜減量」の用法・用量追加に伴う使用成績調査(2003年8月～2006年7月)¹⁾、「冷所保存から室温保存への貯法変更」に伴う使用成績調査(2008年8月～2010年12月)²⁾〕でも有意差はなかったもののアレルギー歴のある症例における副作用発現率がアレルギー歴のない症例よりも高かった。しかし、本調査の重篤な副作用症例8例のうち、アレルギー歴のあった症例は1例(心膜炎および胸水)のみであり、重篤な副作用発現率は0.79%と、アレルギー歴のない症例の0.53%と有意差はなかった。

また、「1st Line 治療の本剤投与量」および「本剤の総投与量」が「<1.5 g/kg」の症例で、ともに副作用発現率が高い結果であったが、「<1.5 g/kg」の29例および27例のうち6例が副作用による本剤中止例であることが原因であると考えられた。

なお、改訂版の川崎病急性期治療のガイドラインの公表によりプレドニゾロン治療、ステロイドパルス療法などの川崎病の他の治療が本剤と同時に実施されることが多くなったと考えられるが、本調査の結果からはそれらの治療の併用の有無によって副作用発現率の有意な上昇は認めなかった。

なお、本調査における副作用発現率の4.57%(重篤0.55%)は、過去の2回の調査結果報告における7.90%(重篤0.96%)および6.55%(重篤0.80%)より低かった。

4. 有効性

1) 冠動脈病変に基づく評価

(1) 患者背景要因別の冠動脈病変の発生率 [表5]

有効性評価対象1,422例のうち、本剤投与前に冠動脈病変がなく、本剤投与後の冠動脈所見の記載がある1,215例を「冠動脈病変に基づく評価対象」症例とし、本剤投与開始30日後(または30日以前の退院時)の冠動脈病変の発生率を評価した。

有意差検定は、群を構成する症例数が5例以上の場合に実施し、2群ではMann-WhitneyのU検定を、3群以上ではKruskal-Wallis検定を用い、同一項目内における各群間の比較についてはMann-

WhitneyのU検定を用いて、Bonferroni法により補正した。

冠動脈病変評価対象症例1,215例における冠動脈病変の発生率は1.65%(20/1,215例)であり、冠動脈病変の大きさは「小動脈瘤または拡大」が1.32%(16/1,215例)、「中等瘤」は0.33%(4/1,215例)であり、「巨大瘤」の発生はなかった。

患者背景要因別〔性別、月齢、初発・再発の別、罹病期間(治療開始病日)、川崎病の主要症状の該当項目数および項目別、群馬大学(小林ら)のスコアに基づくリスクおよび項目別、基礎疾患・合併症、1st Line治療の本剤投与量(g/kg)、1st Line治療の本剤投与方法、1st Line治療のプレドニゾロン治療(全例およびリスク別)、1st Line治療のステロイドパルス療法(全例およびリスク別)〕に冠動脈病変の発生率を検討したところ、「群馬大学(小林ら)のスコアに基づくリスク」およびその項目の「AST」と「好中球比率」、「1st Line治療のステロイドパルス療法(全例および高リスク群)」の要因で有意差が認められた。

① 群馬大学(小林ら)のスコア(算出不能の26例を除く)

「群馬大学(小林ら)のスコアに基づくリスク」の要因では、「高リスク」の症例における発生率が3.45%(12/348例)と、「低リスク」の0.83%(7/841例)より有意に高かった($P < 0.01$)。

群馬大学(小林ら)のスコアの項目の「AST」の要因では、「100 IU/L以上」の症例における発生率が3.40%(9/265例)と、「100 IU/L未満」の1.16%(11/950例)より有意に高かった($P < 0.05$)。

「好中球比率」の要因では、「80%以上」の症例における発生率が2.99%(10/334例)と、「80%未満」の1.05%(9/856例)より有意に高かった($P < 0.05$)。

② ステロイドパルス療法

「ステロイドパルス療法」の要因では、1st Line治療における併用が「有」の症例における発生率が6.06%(2/33例)と、「無」の1.52%(18/1,182例)より有意に高かった($P < 0.05$)。群馬大学(小林ら)のスコアに基づくリスク別では、「高リスク」群のステロイドパルス療法の併用が「有」の症例における発生率が14.29%(2/14例)と、「無」

表5 患者背景要因別の冠動脈病変の発生率

背景要因		症例数 (内訳)	冠動脈病変 発生率 (例数)	冠動脈瘤の分類			検定結果		
				小動脈瘤 または拡大	中等瘤	巨大瘤			
性別	男	712 (58.6%)	1.97% (14)	1.83% (13)	0.14% (1)	0.00% (0)	P = 0.303 n.s. U		
	女	503 (41.4%)	1.19% (6)	0.60% (3)	0.60% (3)	0.00% (0)			
月齢	≤ 12 ヶ月	249 (20.5%)	2.81% (7)	2.01% (5)	0.80% (2)	0.00% (0)	P = 0.239 n.s. K		
	12 ヶ月 < ≤ 36 ヶ月	515 (42.4%)	1.17% (6)	0.97% (5)	0.19% (1)	0.00% (0)			
	36 ヶ月 <	451 (37.1%)	1.55% (7)	1.33% (6)	0.22% (1)	0.00% (0)			
初発・再発	初発	1,157 (95.2%)	1.73% (20)	1.38% (16)	0.35% (4)	0.00% (0)	P = 0.313 n.s. U		
	再発	58 (4.8%)	0.00% (0)	0.00% (0)	0.00% (0)	0.00% (0)			
罹病期間 (治療開始病日)	4 病日以前	415 (34.2%)	2.41% (10)	1.69% (7)	0.72% (3)	0.00% (0)	P = 0.307 n.s. K		
	5 病日以降, 7 病日以前	740 (60.9%)	1.22% (9)	1.08% (8)	0.14% (1)	0.00% (0)			
	8 病日以降	60 (4.9%)	1.67% (1)	1.67% (1)	0.00% (0)	0.00% (0)			
川崎病の主要症状 (該当項目数)	5 項目以上	1,002 (82.5%)	1.90% (19)	1.50% (15)	0.40% (4)	0.00% (0)	P = 0.137 n.s. U		
	4 項目以下	213 (17.5%)	0.47% (1)	0.47% (1)	0.00% (0)	0.00% (0)			
5 日以上続く発熱	無	108 (8.9%)	1.85% (2)	1.85% (2)	0.00% (0)	0.00% (0)	P = 0.865 n.s. U		
	有	1,107 (91.1%)	1.63% (18)	1.26% (14)	0.36% (4)	0.00% (0)			
両側眼球結膜の充血	無	127 (10.5%)	0.00% (0)	0.00% (0)	0.00% (0)	0.00% (0)	P = 0.124 n.s. U		
	有	1,088 (89.5%)	1.84% (20)	1.47% (16)	0.37% (4)	0.00% (0)			
口唇, 口腔所見	無	112 (9.2%)	0.00% (0)	0.00% (0)	0.00% (0)	0.00% (0)	P = 0.151 n.s. U		
	有	1,103 (90.8%)	1.81% (20)	1.45% (16)	0.36% (4)	0.00% (0)			
不定形発疹	無	150 (12.3%)	0.67% (1)	0.67% (1)	0.00% (0)	0.00% (0)	P = 0.313 n.s. U		
	有	1,065 (87.7%)	1.78% (19)	1.41% (15)	0.38% (4)	0.00% (0)			
四肢末端の変化	無	182 (15.0%)	2.20% (4)	2.20% (4)	0.00% (0)	0.00% (0)	P = 0.532 n.s. U		
	有	1,033 (85.0%)	1.55% (16)	1.16% (12)	0.39% (4)	0.00% (0)			
急性期における 非化膿性頸部リンパ節腫脹	無	340 (28.0%)	0.59% (2)	0.59% (2)	0.00% (0)	0.00% (0)	P = 0.071 n.s. U		
	有	875 (72.0%)	2.06% (18)	1.60% (14)	0.46% (4)	0.00% (0)			
群馬大学 (小林ら) のスコア ^{注1)}	高リスク (5 点以上)	348 (29.3%)	3.45% (12)	2.59% (9)	0.86% (3)	0.00% (0)	P = 0.001 P < 0.01 U		
	低リスク (4 点以下)	841 (70.7%)	0.83% (7)	0.71% (6)	0.12% (1)	0.00% (0)			
血清 Na ^{注2)}	133 mmol/L 以下	429 (35.3%)	2.10% (9)	1.63% (7)	0.47% (2)	0.00% (0)	P = 0.362 n.s. U		
	133 mmol/L 超	785 (64.7%)	1.40% (11)	1.15% (9)	0.25% (2)	0.00% (0)			
治療開始 (診断) 病日	4 病日以前	415 (34.2%)	2.41% (10)	1.69% (7)	0.72% (3)	0.00% (0)	P = 0.130 n.s. U		
	5 病日以降	800 (65.8%)	1.25% (10)	1.13% (9)	0.13% (1)	0.00% (0)			
AST	100 IU/L 以上	265 (21.8%)	3.40% (9)	2.26% (6)	1.13% (3)	0.00% (0)	P = 0.011 P < 0.05 U		
	100 IU/L 未満	950 (78.2%)	1.16% (11)	1.05% (10)	0.11% (1)	0.00% (0)			
好中球比率 ^{注3)}	80% 以上	334 (28.1%)	2.99% (10)	2.69% (9)	0.30% (1)	0.00% (0)	P = 0.017 P < 0.05 U		
	80% 未満	856 (71.9%)	1.05% (9)	0.70% (6)	0.35% (3)	0.00% (0)			
CRP	10 mg/dL 以上	352 (29.0%)	2.56% (9)	2.27% (8)	0.28% (1)	0.00% (0)	P = 0.113 n.s. U		
	10 mg/dL 未満	863 (71.0%)	1.27% (11)	0.93% (8)	0.35% (3)	0.00% (0)			
血小板数	30.0 × 10 ⁴ /mm ³ 以下	453 (37.3%)	1.55% (7)	1.10% (5)	0.44% (2)	0.00% (0)	P = 0.835 n.s. U		
	30.0 × 10 ⁴ /mm ³ 超	762 (62.7%)	1.71% (13)	1.44% (11)	0.26% (2)	0.00% (0)			
月齢	12 ヶ月以下	249 (20.5%)	2.81% (7)	2.01% (5)	0.80% (2)	0.00% (0)	P = 0.104 n.s. U		
	12 ヶ月超	966 (79.5%)	1.35% (13)	1.14% (11)	0.21% (2)	0.00% (0)			
基礎疾患・合併症	無	1,119 (92.1%)	1.79% (20)	1.43% (16)	0.36% (4)	0.00% (0)	P = 0.187 n.s. U		
	有	96 (7.9%)	0.00% (0)	0.00% (0)	0.00% (0)	0.00% (0)			
1st Line 治療の本剤投与量	< 1.5 g/kg	16 (1.3%)	6.25% (1)	6.25% (1)	0.00% (0)	0.00% (0)	P = 0.131 n.s. U		
	1.5 g/kg ≤ < 2.5 g/kg	1,196 (98.4%)	1.51% (18)	1.17% (14)	0.33% (4)	0.00% (0)			
	2.5 g/kg ≤	3 (0.2%)	33.33% (1)	33.33% (1)	0.00% (0)	0.00% (0)			
1st Line 治療の本剤投与方法	2.0 g/kg × 1 回	1,169 (96.2%)	1.45% (17)	1.11% (13)	0.34% (4)	0.00% (0)	P = 0.196 n.s. K		
	1.0 g/kg × 1 回	15 (1.2%)	6.67% (1)	6.67% (1)	0.00% (0)	0.00% (0)			
	1.0 g/kg × 2 回	29 (2.4%)	3.45% (1)	3.45% (1)	0.00% (0)	0.00% (0)			
	その他	2 (0.2%)	50.00% (1)	50.00% (1)	0.00% (0)	0.00% (0)			
1st Line 治療の プレドニゾン治療	無	1,082 (89.1%)	1.57% (17)	1.29% (14)	0.28% (3)	0.00% (0)	P = 0.556 n.s. U		
	有	133 (10.9%)	2.26% (3)	1.50% (2)	0.75% (1)	0.00% (0)			
	高リスク (5 点以上) (348 例)	無	229 (65.8%)	3.93% (9)	3.06% (7)	0.87% (2)		0.00% (0)	P = 0.500 n.s. U
有	119 (34.2%)	2.52% (3)	1.68% (2)	0.84% (1)	0.00% (0)				
低リスク (4 点以下) (841 例)	無	828 (98.5%)	0.85% (7)	0.72% (6)	0.12% (1)	0.00% (0)	P = 0.742 n.s. U		
有	13 (1.5%)	0.00% (0)	0.00% (0)	0.00% (0)	0.00% (0)				
1st Line 治療の ステロイドパルス療法	無	1,182 (97.3%)	1.52% (18)	1.18% (14)	0.34% (4)	0.00% (0)	P = 0.045 P < 0.05 U		
	有	33 (2.7%)	6.06% (2)	6.06% (2)	0.00% (0)	0.00% (0)			
	高リスク (5 点以上) (348 例)	無	334 (96.0%)	2.99% (10)	2.10% (7)	0.90% (3)		0.00% (0)	P = 0.025 P < 0.05 U
	有	14 (4.0%)	14.29% (2)	14.29% (2)	0.00% (0)	0.00% (0)			
低リスク (4 点以下) (841 例)	無	823 (97.9%)	0.85% (7)	0.73% (6)	0.12% (1)	0.00% (0)	P = 0.697 n.s. U		
有	18 (2.1%)	0.00% (0)	0.00% (0)	0.00% (0)	0.00% (0)				
計		1,215 (100.0%)	1.65% (20)	1.32% (16)	0.33% (4)	0.00% (0)			

注1) スコア算出不能の26例を除く 注2) 不明の1例を除く 注3) 不明の25例を除く

U : Mann-Whitney の U 検定
K : Kruskal-Wallis 検定

表6 本剤投与前後の冠動脈所見の推移

冠動脈所見		30日後(または30日以前の退院時)				
		異常なし	小動脈瘤 または拡大	中等瘤	巨大瘤	計
本剤投与前	異常なし	1,207	16	4	0	1,227 (84.56)
	小動脈瘤 または拡大	28	13	0	0	41 (2.83)
	中等瘤	1	0	2	1	4 (0.28)
	巨大瘤	0	0	0	0	0 (0.00)
	不明	176	3	0	0	179 (12.34)
	計	1,412 (97.31)	32 (2.21)	6 (0.41)	1 (0.07)	1,451

本剤投与後の冠動脈病変残存率 2.69% (39/1,451例)

例数 (%)

表7 冠動脈病変に基づく評価(冠動脈病変の発生率および残存率)

本剤投与後の冠動脈所見		発生率 ^{注1)} (評価対象: 1,215例)	残存率 ^{注2)} (評価対象: 1,451例)
内 訳	計	1.65% (20/1,215例)	2.69% (39/1,451例)
	小動脈瘤または拡大	1.32% (16/1,215例)	2.21% (32/1,451例)
	中等瘤	0.33% (4/1,215例)	0.41% (6/1,451例)
	巨大瘤	発生なし	0.07% (1/1,451例)

注1) 本剤投与前に冠動脈病変がない症例において、本剤投与開始30日後(または30日以前の退院時)に冠動脈病変を認めた症例の割合

注2) 本剤投与前の冠動脈所見にかかわらず、本剤投与開始30日後(または30日以前の退院時)に冠動脈病変を認めた症例の割合

の2.99% (10/334例)より有意に高かった(P<0.05)。

なお、「プレドニゾロン治療」の要因では、1st Line治療における併用が「有」の症例における冠動脈病変の発生率は2.26% (3/133例)と、「無」の1.57% (17/1,082例)より高かった。しかし、背景要因の群馬大学(小林ら)のスコアに基づくリスクを考慮した検討では、高リスク群の併用が「有」の症例における発生率は2.52% (3/119例)と、「無」の3.93% (9/229例)より低く、低リスク群では併用が「有」の症例で冠動脈病変の発生はなく、「無」の0.85% (7/828例)より低い結果で

あった(有意差なし)。

(2) 冠動脈病変の急性期(30日後または30日以前の退院時)の残存率 [表6] [表7]

本調査対象全体において、急性期(30日後または30日以前の退院時)の冠動脈病変の残存率を評価するため、安全性評価対象症例1,467例のうち、本剤投与前の冠動脈所見にかかわらず、本剤投与後の冠動脈所見の評価ができた1,451例を対象とし、本剤投与開始30日後(または30日以前の退院時)に冠動脈病変を認めた症例の割合について評価した。なお、本剤投与前の冠動脈所見は「異常なし」が84.56% (1,227/1,451例)、「小動脈瘤または拡

大」が2.83% (41例), 「中等瘤」は0.28% (4例)であり, 「巨大瘤」はみられなかった。また, 本剤投与前の冠動脈所見が不明の症例は12.34% (179/1,451例)であった。

1,451例において本剤投与開始30日後(または30日以前の退院時)の冠動脈病変の残存率は2.69% (39/1,451例)であった。冠動脈病変の大きさは「小動脈瘤または拡大」が2.21% (32/1,451例), 「中等瘤」が0.41% (6例), 「巨大瘤」が0.07% (1例)であった。

「巨大瘤」を認めた1例は, 本剤投与前より「中等瘤」を認めた症例であり, 1st Line治療として, 本剤とアスピリンに加え, ワルファリンカリウムとヘパリンによる治療が行われた。治療により48時間以内の解熱が得られたため, 本剤による治療は1st Lineで終了し, アスピリンとワルファリンは30日後まで, ヘパリンは14日後まで継続した。しかし, 投与前に認めた中等瘤は巨大瘤に拡大し, 退院時(20日後)まで残存した。

治療前後の冠動脈所見の推移について表6に示した。本剤投与前に冠動脈病変があった45例のうち, 64.4% (29/45例)の症例は治療後に冠動脈病変が消失したものの, 35.6% (16例)では30日時点でも病変は残存した。病変の大きさ別では, 「小動脈瘤または拡大」の41例では, 68.3% (28/41例)は30日目時点で「異常なし」に改善し, 「中等瘤」, 「巨大瘤」に拡大した症例はなかった。一方, 「中等瘤」の4例では, 2例は不変であり, 1例は「巨大瘤」へと拡大し, 改善した症例は1例のみであった。

急性期における冠動脈病変の発生率, 残存率について表7に示した。

2) 解熱に基づく評価

(1) 治療 Line 別の解熱効果 [表8]

有効性評価対象1,422例のうち, 本剤投与前に発熱があり, かつ投与後の体温が評価できた症例(1st Line治療: 1,378例, 2nd Line治療: 227例, 3rd Line治療: 10例)を「解熱に基づく評価」対象とし, 本剤投与開始から48時間以内に解熱した症例の割合(解熱率)を治療 Line 別に評価した。

1st Line治療における解熱率は78.1% (1,076/1,378例), 2nd Line治療は77.1% (175/227例), 3rd Line治療は80.0% (8/10例)であり, 本

表8 治療 Line 別の解熱率

治療 Line	症例数	解熱率 ^{注)}
1st Line 治療	1,378	78.1% (1,076例)
2nd Line 治療	227	77.1% (175例)
3rd Line 治療	10	80.0% (8例)

注) 本剤投与開始から48時間以内に解熱した症例の割合

剤の投与の治療 Line にかかわらず約8割の症例で解熱が得られた。

(2) 1st Line 治療の患者背景要因別の解熱率 [表9]

有効性評価対象1,422例のうち, 本剤投与前に発熱があり, かつ1st Line治療後の体温が評価できた1,378例を対象とし, 1st Line治療における患者背景要因別の解熱率を評価した。

有意差検定は, 群を構成する症例数が5例以上の場合に実施し, 2群ではFisherの直接確率計算法を, 3群以上では χ^2 検定法を用い, 同一項目内における各群間の比較についてはFisherの直接確率計算法を用いて, Bonferroni法により補正した。

患者背景要因別〔性別, 月齢, 初発・再発の別, 罹病期間(治療開始病日), 川崎病の主要症状の該当項目数および項目別, 群馬大学(小林ら)のスコアに基づくリスクおよび項目別, 本剤投与前の冠動脈所見, 基礎疾患・合併症, 1st Line治療の本剤投与量(g/kg), 1st Line治療の本剤投与方法, 1st Line治療のプレドニゾロン治療(全例およびリスク別), 1st Line治療のステロイドパルス療法(全例およびリスク別)〕に解熱した症例の割合を検討したところ, 「罹病期間(治療開始病日)」, 「川崎病の主要症状」のうち「5日以上続く発熱」および「不定形発疹」, 「群馬大学(小林ら)のスコアに基づくリスク」および項目別の「血清Na」, 「治療開始(診断)病日」, 「AST」, 「好中球比率」, 「CRP」, 「血小板数」, 「1st Line治療のプレドニゾロン治療(全例および高リスク群)」, 「1st Line治療のステロイドパルス療法(全例および高リスク群および低リスク群)」の要因で有意差が認められた。

① 罹病期間(治療開始病日)

「罹病期間」の要因では, 「5病日以降, 7病日以前」の解熱率が81.4% (676/830例), 「4病日以前」が72.9% (344/472例), 「8病日以降」が73.7% (56/76例)であり有意差が認められた($P <$

表9 1st Line 治療における患者背景要因別の解熱率

背景要因		症例数 (内訳)	解熱率 (例数) (48時間以内)	検定結果
性別	男	805 (58.4%)	76.9% (619)	P = 0.210 n.s. F
	女	573 (41.6%)	79.8% (457)	
月齢	≤ 12 ヶ月	282 (20.5%)	80.9% (228)	P = 0.445 n.s. χ^2
	12 ヶ月 < ≤ 36 ヶ月	580 (42.1%)	77.6% (450)	
	36 ヶ月 <	516 (37.4%)	77.1% (398)	
初発・再発	初発	1,306 (94.8%)	78.6% (1,026)	P = 0.079 n.s. F
	再発	72 (5.2%)	69.4% (50)	
罹病期間 (治療開始病日)	4 病日以前	472 (34.3%)	72.9% (344)	P = 0.001 P < 0.01 χ^2
	5 病日以降, 7 病日以前	830 (60.2%)	81.4% (676)	
	8 病日以降	76 (5.5%)	73.7% (56)	
川崎病の主要症状 (該当項目数)	5 項目以上	1,119 (81.2%)	77.6% (868)	P = 0.360 n.s. F
	4 項目以下	259 (18.8%)	80.3% (208)	
5 日以上続く発熱	無	118 (8.6%)	68.6% (81)	P = 0.014 P < 0.05 F
	有	1,260 (91.4%)	79.0% (995)	
両側眼球結膜の充血	無	138 (10.0%)	79.0% (109)	P = 0.829 n.s. F
	有	1,240 (90.0%)	78.0% (967)	
口唇, 口腔所見	無	132 (9.6%)	78.0% (103)	P = 1.000 n.s. F
	有	1,246 (90.4%)	78.1% (973)	
不定形発疹	無	186 (13.5%)	84.9% (158)	P = 0.017 P < 0.05 F
	有	1,192 (86.5%)	77.0% (918)	
四肢末端の変化	無	219 (15.9%)	78.1% (171)	P = 1.000 n.s. F
	有	1,159 (84.1%)	78.1% (905)	
急性期における 非化膿性頸部リンパ節腫脹	無	398 (28.9%)	81.4% (324)	P = 0.062 n.s. F
	有	980 (71.1%)	76.7% (752)	
群馬大学 (小林ら) のスコア ^{注1)}	高リスク (5 点以上)	406 (30.1%)	70.4% (286)	P < 0.001 P < 0.01 F
	低リスク (4 点以下)	943 (69.9%)	81.3% (767)	
血清 Na ^{注2)}	133 mmol/L 以下	489 (35.5%)	73.2% (358)	P = 0.001 P < 0.01 F
	133 mmol/L 超	888 (64.5%)	80.7% (717)	
治療開始 (診断) 病日	4 病日以前	472 (34.3%)	72.9% (344)	P = 0.001 P < 0.01 F
	5 病日以降	906 (65.7%)	80.8% (732)	
AST	100 IU/L 以上	311 (22.6%)	73.6% (229)	P = 0.035 P < 0.05 F
	100 IU/L 未満	1,067 (77.4%)	79.4% (847)	
好中球比率 ^{注3)}	80%以上	389 (28.8%)	68.9% (268)	P < 0.001 P < 0.01 F
	80%未満	961 (71.2%)	81.8% (786)	
CRP	10 mg/dL 以上	415 (30.1%)	74.7% (310)	P = 0.047 P < 0.05 F
	10 mg/dL 未満	963 (69.9%)	79.5% (766)	
血小板数	30.0 × 10 ³ /mm ³ 以下	506 (36.7%)	74.9% (379)	P = 0.031 P < 0.05 F
	30.0 × 10 ³ /mm ³ 超	872 (63.3%)	79.9% (697)	
月齢	12 ヶ月以下	282 (20.5%)	80.9% (228)	P = 0.226 n.s. F
	12 ヶ月超	1,096 (79.5%)	77.4% (848)	
本剤投与前の冠動脈所見 ^{注4)}	正常	1,184 (96.6%)	78.0% (924)	P = 0.709 n.s. F
	異常	42 (3.4%)	76.2% (32)	
基礎疾患・合併症	無	1,268 (92.0%)	77.6% (984)	P = 0.151 n.s. F
	有	110 (8.0%)	83.6% (92)	
1st Line 治療の本剤投与量	< 1.5 g/kg	20 (1.5%)	80.0% (16)	P = 1.000 n.s. F
	1.5 g/kg ≤ < 2.5 g/kg	1,354 (98.3%)	78.1% (1,057)	
	2.5 g/kg ≤	4 (0.3%)	75.0% (3)	
1st Line 治療の本剤投与方法	2.0 g/kg × 1 回	1,321 (95.9%)	78.3% (1,034)	P = 0.684 n.s. χ^2
	1.0 g/kg × 1 回	19 (1.4%)	78.9% (15)	
	1.0 g/kg × 2 回	36 (2.6%)	72.2% (26)	
	その他	2 (0.1%)	50.0% (1)	
1st Line 治療のブレドニゾロン治療	無	1,222 (88.7%)	76.6% (936)	P < 0.001 P < 0.01 F
	有	156 (11.3%)	89.7% (140)	
高リスク (5 点以上) (406 例)	無	272 (67.0%)	61.0% (166)	P < 0.001 P < 0.01 F
	有	134 (33.0%)	89.6% (120)	
低リスク (4 点以下) (943 例)	無	922 (97.8%)	81.1% (748)	P = 0.399 n.s. F
	有	21 (2.2%)	90.5% (19)	
1st Line 治療のステロイドパルス療法	無	1,339 (97.2%)	77.4% (1,037)	P < 0.001 P < 0.01 F
	有	39 (2.8%)	100.0% (39)	
高リスク (5 点以上) (406 例)	無	388 (95.6%)	69.1% (268)	P = 0.003 P < 0.01 F
	有	18 (4.4%)	100.0% (18)	
低リスク (4 点以下) (943 例)	無	923 (97.9%)	80.9% (747)	P = 0.036 P < 0.05 F
	有	20 (2.1%)	100.0% (20)	
計		1,378 (100.0%)	78.1% (1,076)	

注1) スコア算出不能の29例を除く 注2) 不明の1例を除く

注3) 不明の28例を除く 注4) 不明の152例を除く

F : Fisher の直接確率計算法

 χ^2 : χ^2 検定法

0.01)。

2群間の比較では、「4病日以前」の解熱率の72.9%が「5病日以降, 7病日以前」の81.4%より有意に低かった(補正後 $P < 0.01$)。

② 川崎病の主要症状

「川崎病の主要症状」のうち「5日以上続く発熱」および「不定形発疹」の要因において有意差が認められた。

「5日以上続く発熱」の要因では、「有」の症例における解熱率が79.0% (995/1,260例)と、「無」の68.6% (81/118例)より有意に高かった($P < 0.05$)。

「不定形発疹」の要因では、「有」の症例における解熱率が77.0% (918/1,192例)と、「無」の84.9% (158/186例)より有意に低かった($P < 0.05$)。

③ 群馬大学(小林ら)のスコア

「群馬大学(小林ら)のスコア」の要因では、「高リスク(5点以上)」の症例における解熱率が70.4% (286/406例)と、「低リスク(4点以下)」の81.3% (767/943例)より有意に低かった($P < 0.01$)。

群馬大学(小林ら)のスコアの項目別では、「血清Na」($P < 0.01$), 「治療開始(診断)病日」($P < 0.01$), 「AST」($P < 0.05$), 「好中球比率」($P < 0.01$), 「CRP」($P < 0.05$), 「血小板数」($P < 0.05$)の要因において、いずれも加点の条件に該当する群において有意に解熱率が低かったが、「月齢」のみ有意差は認められなかった。

④ 1st Line 治療のプレドニゾロン治療

「プレドニゾロン治療」の要因では、併用が「有」の症例における解熱率が89.7% (140/156例)と、「無」の76.6% (936/1,222例)より有意に高かった($P < 0.01$)。

また、リスク別では「高リスク」群のプレドニゾロン併用が「有」の症例における解熱率が89.6% (120/134例)と、「無」の61.0% (166/272例)より有意に高かった($P < 0.01$)。

⑤ 1st Line 治療のステロイドパルス療法

「ステロイドパルス療法」の要因では、併用が「有」の症例における解熱率が100% (39/39例)と全例において解熱し、「無」の77.4% (1,037/1,339例)より有意に高かった($P < 0.01$)。

また、リスク別でも、「低リスク」, 「高リスク」

群のいずれにおいても、ステロイドパルス療法の併用が「有」の症例において、解熱率が有意に高かった($P < 0.05$ および $P < 0.01$)。

3) 有効性に関する考察

本調査における冠動脈病変の発生率は1.65% (巨大瘤の発生なし)であり、過去に日本製薬株式会社が報告した2回の調査結果報告〔「2 g/kg 単回投与, 適宜減量」の用法・用量追加に伴う使用成績調査(2003年8月~2006年7月)¹⁾, 「冷所保存から室温保存への貯法変更」に伴う使用成績調査(2008年8月~2010年12月)³⁾〕における3.46% (43/1,242例)(巨大瘤0.08%) および3.02% (30/993例)(巨大瘤のみの記載なし)より低かった。

冠動脈病変の急性期の残存率についても、本調査では2.69% (巨大瘤0.07%)であり、過去の調査のうち残存率が計算^{*}できる1調査¹⁾の5.48% (74/1,350例)(巨大瘤0.30%)より低かった。

^{*}: 本剤投与前の冠動脈所見の不明例を除いた症例で集計。

なお、川崎病急性期治療のガイドライン⁷⁾の記載では、急性期の残存率(急性期の異常)は9.3% (巨大瘤0.24%), 第24回川崎病全国調査⁸⁾では7.9% (巨大瘤0.13%)であり、それらの成績と比較しても本調査における残存率は低かった。

本調査における解熱率については1st Line 治療における解熱率が78.1%であり、過去の2回の調査¹⁾³⁾における48時間以内の解熱率の64.2% (957/1,491例), 68.1% (767/1,126例)より高かった(過去の調査では72時間以内を解熱とし, 72時間以内の解熱率は75.7%, 79.0%)。また, 2nd Line 治療における解熱率は77.1%, 3rd Line 治療は80.0%と, 治療Lineにかかわらず約8割の症例で解熱が得られた。

患者背景要因別では、群馬大学(小林ら)のスコアに基づく「高リスク」の症例において冠動脈病変の発生率, 解熱率のいずれの治療成績も悪かった。

プレドニゾロン治療については、小林らの報告(RAISE Study)⁹⁾により群馬大学(小林ら)のスコアに基づく高リスクの症例において冠動脈病変の抑制効果が示されている。本調査においては冠動脈病変の発生率が低く, 十分な検出力を得られるだけの症例数がなかったため, 統計的な有意差は認めなかったものの, 高リスク群においてプレドニゾロン

表10 治療 Line 別の各治療の実施割合

治療 Line		1st Line 治療	2nd Line 治療	3rd Line 治療
治療実施の割合		1,467 例	24.3% (356 例 / 1,467 例)	4.9% (72 例 / 1,467 例)
治療実施例数		1,467 例	356 例	69 例 ^{注2)}
治療薬の種類 ^{注1)}				
静注用人免疫グロブリン ^{注3)}		99.3% (1,456 例)	94.9% (338 例)	29.0% (20 例)
抗血小板薬		98.6% (1,447 例)	98.9% (352 例)	94.2% (65 例)
内 訳	アスピリン	83.7% (1,228 例)	83.4% (297 例)	79.7% (55 例)
	アスピリン以外の 抗血小板薬	6.7% (98 例)	6.7% (24 例)	5.8% (4 例)
	アスピリンおよび アスピリン以外の抗血小板薬	8.2% (121 例)	8.4% (30 例)	8.7% (6 例)
抗凝固薬または血栓溶解薬		4.4% (65 例)	6.5% (23 例)	13.0% (9 例)
プレドニゾロン		11.2% (165 例)	27.2% (97 例)	36.2% (25 例)
ステロイドパルス療法		3.1% (46 例)	5.9% (21 例)	24.6% (17 例)
血漿交換療法		0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	2.9% (2 例)
インフリキシマブ		0.0% (0 例)	1.4% (5 例)	23.2% (16 例)
ウリナスタチン		2.9% (42 例)	10.4% (37 例)	18.8% (13 例)
シクロスポリン		0.1% (2 例)	0.3% (1 例)	13.0% (9 例)
メトトレキサート		0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)

注1) 重複集計 注2) 3rd Line 治療ありの 72 例のうち、転院のため治療の詳細が不明の 3 例を除く

注3) 他社 IVIG 製剤も含む

が併用された症例の冠動脈病変の発生率は 2.52% と、非併用の 3.93% より低かった。

一方、高リスク群においてステロイドパルス療法が併用された症例における解熱率は 100% であったものの、冠動脈病変の発生率は 14.29% と非併用の 2.99% より有意に高かった。症例数が 14 例と少数ではあったが、統計的な解釈も含め、今後も検討が必要であると考えられた。

5. 川崎病治療の実施状況

1) 治療 Line 別の治療の実施状況

川崎病における治療の実態を把握するため、安全性評価対象症例 1,467 例において、本剤投与の有無にかかわらず、治療 Line (1st Line 治療, 2nd Line 治療, 3rd Line 治療) 別々に実施された治療の割合を集計した。なお、1,467 例のうち 2nd Line 治療は 24.3% (356/1,467 例)、3rd Line 治療は 4.9% (72/1,467 例) において実施された。

(1) 1st Line 治療 [表10] [表11] [図2]

1st Line 治療では、原則として IVIG とアスピリンの併用治療が実施されたが、約 15% の症例においてはアスピリン以外の抗血小板薬として主にフルビプロフェンが使用された。

ステロイド剤の使用は、プレドニゾロン治療が 11.2% (165/1,467 例)、ステロイドパルス療法が 3.1% (46/1,467 例) の症例に実施された。本剤投与前に群馬大学 (小林ら) のスコアが算出できた 1,437 例におけるリスク別のステロイド剤の使用状況は、高リスク群においてプレドニゾロン治療が 33.2% (140/422 例)、ステロイドパルス療法が 5.2% (22/422 例) であり、低リスクの症例の 2.4% (24/1,015 例)、2.3% (23/1,015 例) より高かった (表11)。

また、抗凝固薬 (ワルファリン, 未分画または低分子ヘパリン) は 4.4% (65/1,467 例)、ウリナスタチンは 2.9% (42/1,467 例)、シクロスポリンは 0.1% (2/1,467 例) の症例において使用された。

表 11 本剤投与前のリスク別のステロイド剤の使用状況

治療 Line	群馬大学 (小林ら) のスコアに基づくリスク	症例数 ^{注)}	プレドニゾン治療 または ステロイドパルス療法	内訳 (重複集計)	
				プレドニゾン治療	ステロイドパルス療法
1st Line 治療	高リスク群	422	37.7% (159 例)	33.2% (140 例)	5.2% (22 例)
	低リスク群	1,015	4.5% (46 例)	2.4% (24 例)	2.3% (23 例)
2nd Line 治療	高リスク群	154	42.9% (66 例)	41.6% (64 例)	7.1% (11 例)
	低リスク群	196	19.4% (38 例)	16.3% (32 例)	4.1% (8 例)
3rd Line 治療	高リスク群	34	61.8% (21 例)	47.1% (16 例)	26.5% (9 例)
	低リスク群	33	30.3% (10 例)	24.2% (8 例)	24.2% (8 例)

注) 本剤投与前のスコアが算出できない症例を除く (1st Line 治療 : 30 例, 2nd Line 治療 : 6 例, 3rd Line 治療 : 2 例) を除く

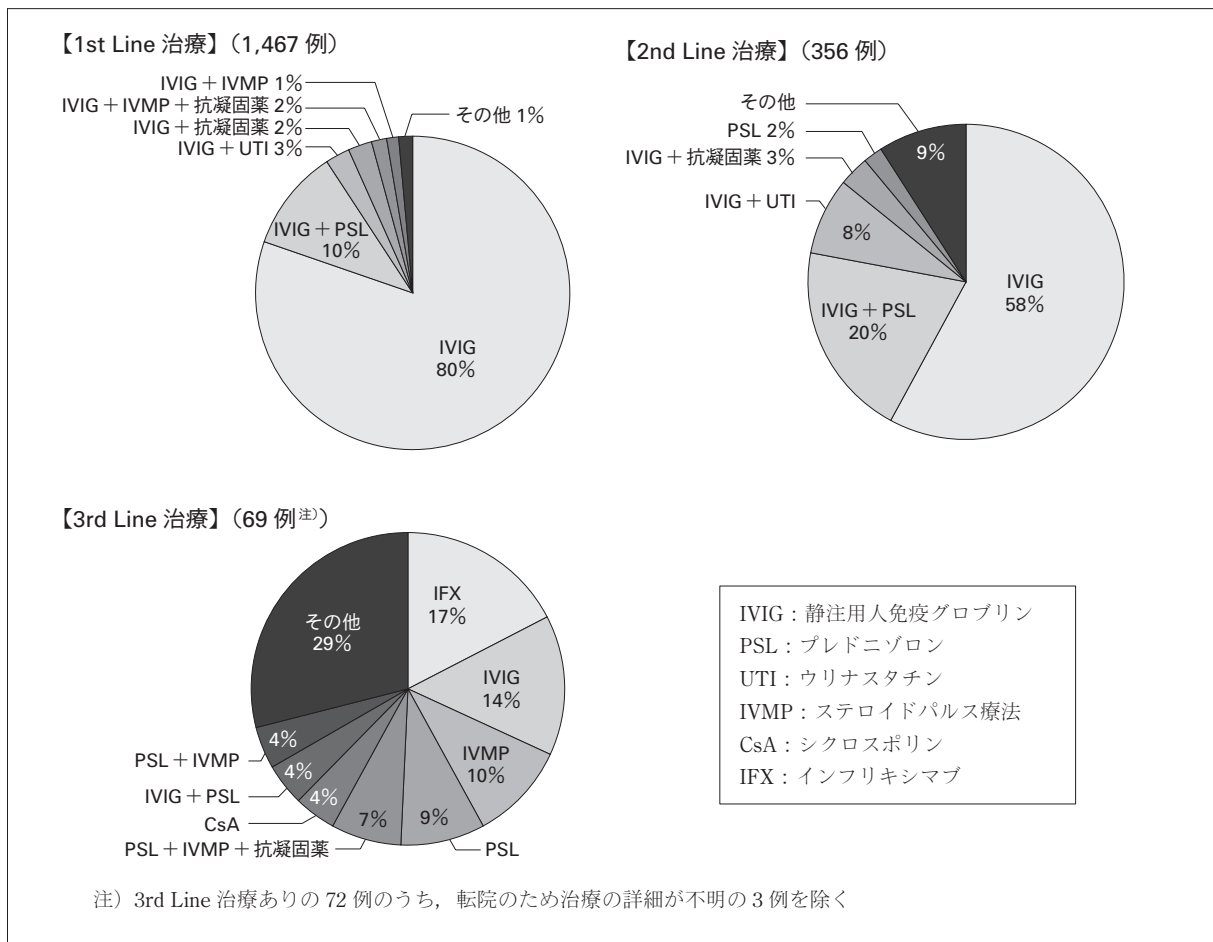


図 2 治療 Line 別の治療の組合せの状況

(2) 2nd Line 治療 [表 10] [図 2]

2nd Line 治療が実施された 356 例のうち IVIG 治療は 94.9% (338/356 例) と、2nd Line 治療のほとんどに実施された。プレドニゾン治療の実施率は 27.2% (97/356 例) であり、1st Line 治療時の 11.2%より上昇した。なお、2nd Line 治療にプレド

ニゾン治療が実施された 97 例のうち 67 例は 2nd Line 治療から新たにプレドニゾン治療が追加された症例であった。また、ステロイドパルス療法は 5.9% (21/356 例) で実施された。他の治療ではウリナスタチンが 10.4% (37/356 例) と比較的多く使用されており、37 例のうち 23 例は 2nd Line 治

表 12 1st Line 治療の IVIG 投与開始から 2nd Line 治療の IVIG 投与開始までの投与間隔

投与間隔	症例数 [※] (内訳)	2nd Line 治療の理由 (発熱の状況)		
		発熱の持続	再燃・再発	その他
≤ 48 時間	92 例 (33.6%)	83 例 (44.1%)	8 例 (10.0%)	1 例 (16.7%)
48 時間 < ≤ 72 時間	102 例 (37.2%)	80 例 (42.6%)	19 例 (23.8%)	3 例 (50.0%)
72 時間 < ≤ 96 時間	34 例 (12.4%)	15 例 (8.0%)	19 例 (23.8%)	0 例 (0.0%)
96 時間 < ≤ 120 時間	14 例 (5.1%)	6 例 (3.2%)	8 例 (10.0%)	0 例 (0.0%)
120 時間 <	32 例 (11.7%)	4 例 (2.1%)	26 例 (32.5%)	2 例 (33.3%)
計	274 例 (100.0%)	188 例 (100.0%)	80 例 (100.0%)	6 例 (100.0%)
中央値 (四分位範囲)	56.5 時間 (47.9 - 75.0 時間)	49.0 時間 (46.0 - 69.0 時間)	88.5 時間 (65.0 - 137.5 時間)	—

注) IVIG の投与開始日時 (時間) は、本剤のみで調査を行ったため、本剤の使用例のみで集計を行った

療から新たに追加された。また、1.4% (5/356 例) と割合は少ないものの、2nd Line 治療からインフリキシマブが使用される例もあった。

(3) 3rd Line 治療 [表 10] [図 2]

3rd Line 治療が実施された 72 例のうち転院のため治療の詳細が不明の 3 例を除いた 69 例について集計した。IVIG 治療は 29.0% (20/69 例) において実施されたが、IVIG 以外の治療として、プレドニゾロン 36.2% (25/69 例)、ステロイドパルス療法 24.6% (17/69 例)、インフリキシマブ 23.2% (16/69 例)、ウリナスタチン 18.8% (13/69 例)、シクロスポリン 13.0% (9/69 例) などが実施されており、3rd Line 治療では IVIG 以外の治療も多く実施されていた。プレドニゾロン治療が実施された 25 例のうち 14 例は 3rd Line 治療から新たにプレドニゾロン治療が追加された。また、ステロイドパルス療法の実施の割合は 2nd Line 治療の 5.9% (21/356 例) から、3rd Line 治療の 24.6% (17/69 例) に上昇し、3rd Line 治療で多く実施された治療であった。

2) 1st Line 治療と 2nd Line 治療の IVIG 治療の間隔 [表 12]

安全性評価対象 1,467 例のうち 1st Line 治療と 2nd Line 治療に本剤が使用され、かつ開始日時の記載がある 274 例を対象に、1st Line 治療の本剤投与開始から 2nd Line 治療の本剤投与開始までの投与間隔 (「2nd Line 治療の本剤投与開始日時」 - 「1st Line 治療の本剤投与開始日時」) を集計した。

全 274 例における投与間隔の中央値 (四分位範囲) は 56.5 時間 (47.9-75.0 時間) であり、時間別

の内訳は「≤ 48 時間」が 33.6% (92/274 例)、「48 時間 < ≤ 72 時間」が 37.2% (102/274 例) であり、72 時間以内が約 7 割を占めていた。また、「72 時間 < ≤ 96 時間」は 12.4% (34/274 例)、「96 時間 < ≤ 120 時間」は 5.1% (14/274 例)、「120 時間 <」は 11.7% (32/274 例) であった。

また、274 例のうち 2nd Line 治療の理由が「発熱の持続」であった 188 例における投与間隔の中央値 (四分位範囲) は 49.0 時間 (46.0-69.0 時間) であり、時間別の内訳は「≤ 48 時間」が 44.1% (83/188 例)、「48 時間 < ≤ 72 時間」が 42.6% (80/188 例) であり、併せて 86.7% を占めていた。

一方、治療の理由が「再燃・再発」の 80 例では、中央値 (四分位範囲) が 88.5 時間 (65.0-137.5 時間) であり、解熱から再燃・再発までの時間が症例毎に異なるため IVIG の再投与までの時間に幅がみられた。

3) 川崎病治療の実施状況に関する考察

川崎病急性期治療のガイドライン (平成 24 年改訂版) の公表後の川崎病治療の実施状況について調査を行った。

1st Line 治療においては、11.2% の症例においてプレドニゾロン治療が実施され、特に高リスク群においては 33.2% とその割合は高かった。

2nd Line 治療においてはほとんどの症例において IVIG の再投与が実施されていた。また、2nd Line 治療におけるプレドニゾロン治療の実施の割合は 27.2% と、1st Line 治療より高く、うち約 7 割は 2nd Line 治療で新たにプレドニゾロン治療が追加された症例であった。この結果は、IVIG 不応例

に対して IVIG の再投与に加え、プレドニゾロン治療の追加が選択されていることが推察された。

3rd Line 治療において IVIG 治療は 29.0% の症例で実施された。また、プレドニゾロン治療の実施の割合は 36.2% に上昇し、それ以外にもステロイドパルス療法、インフリキシマブなどによる治療が実施されており、IVIG 治療以外の様々な治療が試みられていることが明らかとなった。特にインフリキシマブは 2015 年 12 月に「川崎病の急性期」の効能・効果が承認され、「過去の治療において、免疫グロブリン療法等を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合」に使用が可能となったことから、IVIG 治療に反応しない IVIG 不応例、特に 3rd Line 治療における治療の選択肢として使用されていると考えられた。

IVIG は 2nd Line 治療のほとんどで実施されていたが、解熱が持続した症例では、86.7% の症例で 1st Line 治療「開始」から 72 時間以内に IVIG の再投与が実施されていた（中央値 49.0 時間）。IVIG 不応例は、「IVIG 投与“終了後” 24 時間以上持続する発熱、または 24 時間以内に再発熱が認められた場合」と定義¹⁰⁾されており、本剤の投与開始から終了までにおおよそ 1 日を要することを併せて考えると、解熱が持続した症例においては IVIG 不応が判明後に速やかに IVIG の再投与が実施されていることが推察された。

以上の結果より、現在の川崎病治療では「川崎病急性期治療のガイドライン（平成 24 年改訂版）」に沿った治療が広く行われていることが明らかとなった。単純な比較はできないものの、過去の 2 回の調査結果報告と比較し、本調査における冠動脈病変の発生率や残存率は低く、解熱率は高い結果であった。これら治療成績の向上には、改訂版の川崎病急性期治療のガイドラインに従った、エビデンスに基づく治療の普及が寄与している可能性が考えられる。一方、高リスク群の治療において 1st Line 治療のプレドニゾロン治療の実施率は 37.7% と十分ではなく、今後、リスクに応じた治療の普及が進むことにより更なる治療成績の向上が期待できるかもしれない。

IV. ま と め

「川崎病急性期治療のガイドライン（平成 24 年改訂版）」の公表後の川崎病治療における献血グロベニン-I 静注用の安全性、有効性、治療の実施状況を把握するための製造販売後調査を実施した。その結果、現在の川崎病の治療では改訂版の川崎病急性期治療のガイドラインに従った治療が広く実施されており、その治療環境下における本剤の安全性、有効性が確認できた。

謝 辞

「川崎病の製造販売後調査」にご協力いただき、貴重なデータをご提供いただきました 158 の医療機関および先生方に深く感謝申し上げます。

利 益 相 反

本論文の著者は、本製造販売後調査の調査対象である「献血グロベニン-I 静注用」の製造販売元である日本製薬株式会社の社員である。

参 考 文 献

- 1) 日本製薬株式会社 信頼性保証部 医薬情報室：川崎病による献血グロベニン-I - ニチャクの使用成績調査結果—「2 g/kg 単回投与、適宜増減」の用法・用量追加に伴う使用成績調査—。診療と新薬, **44**: 845 ~ 670, 2007.
- 2) 日本製薬株式会社 信頼性保証部 医薬情報室：献血グロベニン-I 静注用の使用成績調査成績—室温保存品の安全性について—。診療と新薬, **49**: 599 ~ 629, 2012.
- 3) 日本製薬株式会社 信頼性保証部 医薬情報室：献血グロベニン-I 静注用（室温保存品）の使用成績調査成績—「川崎病の急性期」に係る有効性について—。診療と新薬, **49**: 581 ~ 598, 2012.
- 4) 川崎富作：指趾の特異的落屑を伴う小児の急性熱性皮膚粘膜淋巴结候群（自験例 50 例の臨床的観察）。アレルギー, **16**: 178 ~ 222, 1967.
- 5) 日本小児循環器学会学術委員会：川崎病急性期治療のガイドライン（平成 24 年改訂版）。日本小児循環器学会雑誌, **28** (suppl. 3) : s1 ~ s28, 2012.
- 6) 日本小児循環器学会学術委員会：川崎病急性期治療のガイドライン。日本小児循環器学会雑誌, **20**: 54 ~ 62, 2004.
- 7) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2007 年度合同研究班報告）：川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン（2008 年改訂版）。http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2008_ogawasy_h.pdf

(2018年10月閲覧)

- 8) 特定非営利活動法人日本川崎病研究センター 川崎病全国調査担当グループ: 第24回川崎病全国調査成績.
<http://www.jichi.ac.jp/dph/kawasakibyouto20170928/mcls24report.pdf> (2018年10月閲覧)
- 9) Kobayashi T, Saji T, Otani T, et al; RAISE study group investigators: Efficacy of immunoglobulin plus

prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet*, **379**: 1613-1620, 2012.

- 10) 日本川崎病学会 用語委員会: 川崎病の用語に関する規定 (平成22年10月10日). <http://www.jskd.jp/info/pdf/yougo201007.pdf> (2018年10月閲覧)
-