

衛研発第2712号

平成12年7月24日

厚生省医薬安全局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

## 審査報告書

承認申請のあった医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

## 記

[販売名] : バイアスピリン錠 100mg

[一般名] : アスピリン

[申請者] : バイエル薬品株式会社

[申請年月日] : 平成 11 年 7 月 16 日 (輸入承認申請)

[剤型・含量] : 1 錠中、アスピリン 100mg を含有する腸溶錠

[申請区分] : 医療用医薬品(4) (5) (新効能医薬品) (新剤型医薬品)

[審査担当部] : 審査第二部

## 審査結果

平成 12 年 7 月 24 日

[ 販 売 名 ] : バイアスピリン錠 100mg  
[ 一 般 名 ] : アスピリン  
[ 申 請 者 ] : バイエル薬品株式会社  
[ 申請年月日 ] : 平成 11 年 7 月 16 日 ( 輸入承認申請 )

### [ 審査結果 ]

医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、申請者の「血小板凝集抑制におけるアスピリンの有効性及び安全性は医学薬学上の公知であると考え」との主張は妥当であると考えられ、新たなる臨床試験を課することなく、本品目を以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

### [ 効能・効果 ]

- ・ 下記疾患における血栓・塞栓形成の抑制  
狭心症 ( 慢性安定狭心症、不安定狭心症 )  
心筋梗塞  
虚血性脳血管障害 ( 一過性脳虚血発作 ( TIA )、脳梗塞 )
- ・ 冠動脈バイパス術 ( CABG ) あるいは経皮経管冠動脈形成術 ( PTCA ) 施行後における血栓・塞栓形成の抑制

### [ 用法・用量 ]

通常、成人にはアスピリンとして 100mg を 1 日 1 回経口投与する。  
なお、症状により 1 回 300mg まで増量できる。

# 審査報告(1)

平成 12 年 6 月 14 日作成

## 1. 申請品目

[ 販 売 名 ] : バイアスピリン錠 100mg

[ 一 般 名 ] : アスピリン

[ 申 請 者 ] : バイエル薬品株式会社

[ 申請年月日 ] : 平成 11 年 7 月 16 日 ( 輸入承認申請 )

[ 剤型・含量 ] : 1 錠中、アスピリン 100mg を含有する腸溶錠

[ 申請時効能・効果 ] :

・ 下記疾患における血栓・塞栓形成の抑制

狭心症

心筋梗塞

脳血管障害 ( 一過性脳虚血発作、脳梗塞 )

・ 血管手術及び血液体外循環に伴う血栓・塞栓形成の抑制

[ 申請時用法・用量 ] :

通常、成人にはアスピリンとして 100mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状により 1 回 300mg まで増量できる。

## 2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

### イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

アスピリン ( アセチルサリチル酸 ) は、1897 年、ドイツ・バイエル社により初めて合成されて以来、解熱・消炎・鎮痛剤として 100 年以上にわたり世界中で用いられてきた。主要な副作用としては、消化管出血、腎障害、アレルギー、小児での Reye 症候群等が知られている。

一方、アスピリンの抗血小板作用は、1960 年代より注目されはじめ、その後多数の大規模臨床試験等において虚血性心疾患、脳血管障害に対する成績が示され、現在では、主要な学術雑誌の総説、薬理学・内科学・循環器病学などの教科書、学会における治療ガイドライン等でも有効性が示されている。

アスピリン製剤は、普通錠、緩衝錠、制酸錠など種々の剤型で上市されているが、米国 FDA が 1998 年にアスピリン製剤全体について循環器系の適応を追認するなど、現在、虚血性心疾患、脳血管障害に関連した効能・効果で世界各国で承認されている。本邦でも、適応外使用ではあるが、既承認のアスピリン製剤が抗血小板剤として広く用いられている。

本剤は、ドイツ・バイエル社において開発されたアスピリン腸溶錠であり、1992 年以来、ドイツをはじめとして 41 カ国で医療用又は一般用医薬品 ( 抗血小板剤 ) として承認取得・販売されているものである。今回の申請にあたり、日本人での使用前例がないことから、国内臨床試験として薬物動態試験が実施された。

本申請は、アスピリンの循環器障害に対する有用性が医学薬学上公知であるものとして、平成11年2月1日研第4号・医薬審第104号厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知に基づき、申請が行われたものである。

なお、「急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料」は提出されていない。

#### ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

本剤は、1錠中に日本薬局方アスピリンを100mg含有するフィルムコート錠である。本剤の規格試験項目として、性状、確認試験、純度試験、溶出試験、及び含量が設定されている。

溶出試験に関して、申請時には、規格試験方法として、第1液での溶出率を測定後、その被験製剤を第2液に移して、第2液での溶出率を測定する方法（連続的試験法）が採用されていたが、審査センター及び専門委員は、製剤間の差の識別性は、被験製剤にそれぞれ第1液または第2液を加えて、各液に対する溶出率を個別に測定する方法（パラレル試験法）が連続的試験法に比べて優れる場合が多いこと、バイオアベイラビリティ（BA）との関連性についても、パラレル試験法の方が優れていること、並びに本邦では低胃酸のヒトの割合が高いことの3点から、申請者に対して、溶出試験において連続的試験法を採用するのであれば、当該試験法がパラレル試験法に比べて優れていることを、具体的に明らかにするよう求めた。これに対して、申請者から、溶出率に及ぼすパドル回転数及び試験液のpHの影響について再検討した上で、溶出試験の試験方法をpH1.2及びpH6.8の液を用いるパラレル試験法に改めることとし、併せて規格値を再設定するとの回答が提出された。本回答に対して、さらに、審査センター及び専門委員は、劣化品の識別性及び生物学的同等性の保証の観点から、溶出試験の規格値設定根拠を詳細に説明するよう申請者に求めたところ、本剤の苛酷試験（40、75%RH）において、保存前と保存後3カ月の結果を比較すると、溶出試験成績に大きな変化はみられなかったが、含量低下及び類縁物質増加の他に、崩壊時間の延長が認められたことから、本剤の生物学的同等性の保証を考慮して、新たに崩壊試験として実施するとの回答が、申請者から提出された。審査センターは、にその旨明記させた上で、本申請が平成11年2月1日研第4号・医薬審第104号通知に基づくものであること、並びに本剤が海外では既に医療用医薬品及び一般用医薬品として広く販売されている実績があることも踏まえて、本回答を了承した。

その他、審査センターは、申請者に対して、含量及び類縁物質の規格及び試験方法に関して、それらの規格値設定根拠を実測値に基づいて詳しく説明するよう求め、また、試験の再現性及び室内再現精度の評価について見直すよう求めたところ、いずれの点についても、規格値の再設定を含む適切な対応及び説明がなされたことから、これらの回答を了承した。

以上の回答も含めて検討した結果、審査センターは、製剤の物性及び品質の解析は適正になされており、規格及び試験方法も品質の恒常性を図る上で適切に設定されていると判断した。

#### ハ．安定性に関する資料

製剤に関して、最終包装形態(PTP包装)での長期保存試験(60カ月)が、暗所、25℃、60%RHの条件で実施された。その結果、保存中に類縁物質量の増加及び崩壊時間の延長傾向が認められたが、これらの変化が本剤の有効性及び安全性に影響を与えることはないと判断され、また、その他の測定項目においては、経時変化を認めず、安定であった。

審査センター及び専門委員は、申請者に対して、本剤の安定性試験における溶出試験が、規格及び試験方法で設定された方法とは異なる連続的試験法で実施されていることから、これらの結果に関して、連続的試験法とパラレル試験法での成績を比較した上で、安定性試験における溶出試験の測定方法の妥当性を説明するよう求めたところ、申請者から、同一ロットについて両試験方法を用いて新たに測定されたデータに基づいて、適切な説明がなされたことから、審査センターは、これを了承した。

以上の回答も含めて検討した結果、本剤は、気密容器中に保存する時、通常の流通条件において長期間安定であると判断された。

#### ホ．薬理作用に関する資料

薬理作用に関しては、公表論文を引用し、アスピリンがアラキドン酸から強力な血小板凝集物質トロンボキサン A2(TXA2)の前駆体であるプロスタグランジン合成酵素シクロオキシゲナーゼ(COX)を阻害して血小板の凝集を抑制することが示されている。

現在、COXには構成酵素であるCOX-1と、炎症により誘導される酵素であるCOX-2の2つのアイソザイムがあることが知られている。アスピリンの作用としては、COX-1の530番目のセリン残基(COX-2では516番目)をアセチル化し、その結果COX活性を不可逆的に阻害することが示されている。また、アスピリンのCOX-2阻害活性はCOX-1に比べ明らかに弱いことが示されている。アスピリンの血小板における作用持続性については、核を持たない血小板は蛋白合成能を欠くため、アスピリンによりCOX-1の阻害された血小板は寿命のあるかぎり(7~10日間)活性のあるCOX-1を産生することができず、新しい血小板が産生されるまで凝集抑制が持続するとの説明がなされている。

一方、アスピリンは血管内皮細胞においてTXA2の拮抗物質である血小板凝集抑制物質PGI<sub>2</sub>の合成も同時に阻害するが、核を持つ内皮細胞はCOXを再び産生できるのでPGI<sub>2</sub>の合成を回復することができる。更に、アスピリンによるアセチル化速度の感受性が血小板酵素で高いことやヒトにおける*ex vivo*試験あるいは腸溶錠を用いた*in vivo*の動物試験から、アスピリンの作用が血管内皮細胞に比べ血小板に選択的であることが確認されており、本剤が比較的低用量で選択的にTXA2合成を阻害し得るとされている。

アスピリンの抗血栓作用に関連するCOX-1阻害作用以外の薬理作用として、ADP二次凝集あるいはアラキドン酸凝集時の血小板放出を抑制する、PGI<sub>2</sub>、NO供与物質による血小板凝集抑制作用を増強する、血管内皮損傷部位でのプロトロンビンの活性化に伴う粘着血小板量増加を抑制する等の報告があることが示されている。

審査センターでは、本剤が腸溶錠であることから、鎮痛・抗炎症作用への適応について説明を求めたところ、今回の申請用量では鎮痛・抗炎症作用に必要な血漿中濃度に達する可能性は低いこと、また、鎮痛・抗炎症作用で期待される速やかな血漿中濃度上昇が本剤では望めないことから、本剤は鎮痛・抗炎症作用を期待するには適さない製剤であるとの回答がなされ、これを了承した。

#### へ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

国内での薬物動態試験として、アスピリン腸溶錠 100mg 及び 300mg を健康成人男子 6 例に空腹時単回経口投与した際の薬物動態が検討された。血漿中アスピリン濃度は、投与後 4.0 時間及び 4.5 時間で  $C_{max}$  に達し、消失半減期は 0.44 時間及び 0.41 時間であった。 $C_{max}$  は 455.3 $\mu$ g/L 及び 1,839.6 $\mu$ g/L、AUC は 542.2 $\mu$ g $\cdot$ h/L 及び 2,054.0 $\mu$ g $\cdot$ h/L であり、 $t_{max}$ 、 $t_{1/2}$  及び MRT には用量間で差は認められなかった。代謝物のサリチル酸及びサリチル尿酸の血漿中濃度はアスピリンより高く、アスピリンよりやや遅れて  $C_{max}$  に達した。投与量に対する投与後 24 時間の尿中累積排泄率は、100mg 錠、300mg 錠でそれぞれ 90.29%、69.03% であった。

国外で実施された薬物動態試験は、アスピリン腸溶錠 100mg 及び 300mg を白人健康成人男子 24 例に空腹時単回経口投与により実施され、血漿中未変化体濃度は、いずれも投与 4.0 時間後で  $C_{max}$  に達し、消失半減期は 0.42 時間及び 0.41 時間であった。 $C_{max}$  は 556.8 $\mu$ g/L 及び 1,646.9 $\mu$ g/L、AUC は 699.8 $\mu$ g $\cdot$ h/L 及び 2,143.8 $\mu$ g $\cdot$ h/L であり、 $t_{max}$ 、 $t_{1/2}$  及び MRT には用量間で差は認められなかった。以上より、国内と国外の薬物動態試験成績に大きな違いは認められなかったとしている。

アスピリン腸溶錠の普通錠に対する相対的 BA を検討する目的で、白人健康成人男子 24 例を対象としてアスピリン腸溶錠及び普通錠の 100mg 錠及び 300mg 錠各 1 錠がクロスオーバー法によりそれぞれ空腹時単回経口投与された。その結果、腸溶錠投与後の未変化体濃度の  $t_{max}$  は 3.43 ~ 4.01 時間であり、普通錠の 0.55 ~ 0.58 時間に比較して遅延した。 $t_{1/2}$  には両製剤間で差は認められていない。また、腸溶錠の MRT は普通錠に比し延長しており、これは消化管滞留時間が延長したことによるものと考えられている。100mg 腸溶錠の普通錠に対する相対的 BA は 94.7% であった。

この他、参考資料として、アスピリン腸溶錠の食後投与では BA の低下はないものの血漿中濃度推移に遅延が認められること、また、アスピリン腸溶錠の薬物動態は反復投与によっても変動せず、加齢に伴う大きな変化もないことが報告されている。

審査センターは、本剤の薬物動態には明らかな人種差が認められないとしているにもかかわらず、国内 及び国外 で実施された薬物動態試験と国外で実施された相対的 BA 検討試験 の薬物動態パラメータ（特に  $C_{max}$ 、AUC）が異なっていることに関して説明を求めた。申請者からは、国外で実施された 2 試験 において、特に血漿中アスピリン濃度に大きな差が認められているが、血漿中サリチル酸濃度にはそれほど大きな差はないことから、アスピリン濃度測定における処置により何らかの差異が生じた可能性が考え

られると回答された。具体的には、検量線用試料の調製における溶媒として、  
セトニトリルを用い、  
では蒸留水が用いられており、このため、  
で用いられた検量線用試料中のアスピリンは加水分解され、実際の添加量を下回り、その結果、  
では測定濃度が実際よりも高値を示すことになったものと推察された。この推察を確認するために、アスピリンの水溶液中及びアセトニトリル中の安定性並びに溶解性について追加試験が実施された。その結果、アスピリンは水溶液中では不安定であり、24 時間保存後に含量が約 80% に低下すること、また、  
の試験方法により検量線を蒸留水で調製する方法では、アセトニトリルで調製する時の 50% 以下の溶解率であることが示されたことから、  
との薬物動態パラメータの差は、アスピリンの検量線試料の調整法の差違によるものであり、実際には同程度の値であったことが示唆されると回答され、審査センターはこれを了承した。

## ト．臨床試験の試験成績に関する資料

### ト-1 提出された臨床試験結果の概略

#### 評価資料

臨床に関する評価資料としては、添付資料としてドイツ・バイエル社の社内資料 3 報  
が提出されている。また、参考資料として、海外 67 報  
、国内 17 報  
の合計 84 報の公表学術論文が提出された。

なお、本剤は本邦での使用前例がないことから、ドイツ・バイエル社製のアスピリン腸溶錠 (100mg、300mg) を用いた国内での薬物動態試験  
が新たに実施され、添付資料として提出されている。

#### 臨床薬理的検討

アスピリンの抗血小板作用については、既に国外で種々のアスピリン製剤により検討されている。

血小板は強力な血小板凝集・血管収縮作用を持つ TXA<sub>2</sub> を産生するが、アスピリンは COX (COX-1 及び COX-2) 活性部位近傍のセリンを非可逆性にアセチル化する事により、TXA<sub>2</sub> の生合成を抑制する。核を持たない血小板では蛋白合成能を欠くため、結果としてアスピリンの抗血小板作用は血小板の寿命である 7~10 日間持続する。

抗血小板剤としてのアスピリンの用量については、種々の議論がなされてきた。現在では、より高い投与量では血管内皮による血小板凝集抑制・血管拡張作用を持つ PGI<sub>2</sub> の産生も抑制してしまい有効性が増大しないという、いわゆるアスピリン・ジレンマの問題、及び、出血性合併症の発現頻度が増大すること等から、アスピリンの低用量投与 (75~325mg/day) が一般的とされている。

アスピリン腸溶錠についても、単回投与及び反復投与において、血小板凝集抑制能、血小板におけるトロンボキサン合成阻害作用等が示されている。

## 有効性

### (1) 心筋梗塞生存者の血栓・塞栓形成抑制

心筋梗塞生存者を対象としたアスピリンの再発性梗塞等の血管系事象に対する抑制効果を検討した 7 件の臨床試験成績、及びメタアナリシスの報告 3 報の結果が示された。

個々の試験においては死亡率や発作の再発が抑制される傾向がみられたものの、結果は必ずしも一定していなかった。しかし、これらの報告を含めた 100 以上の臨床試験結果をプールして解析した「抗血小板療法の血管障害予防効果に関する国際共同研究 (Antiplatelet Trialists' Collaboration; APT)」によるメタアナリシスによると、心筋梗塞既往患者における抗血小板療法群 (最も多く試験された抗血小板療法はアスピリン 75 ~ 325mg/日投与) の血管系事象 (心筋梗塞、脳卒中及び血管死) 発生率は 13.5% であり対照群の 17.1% に比べ有意に抑制された。また、心筋梗塞生存者での脳卒中予防に関する再評価として、抗血小板薬または抗凝固薬治療群と対照群を比較した無作為化比較試験 6 試験のメタアナリシスからは、アスピリン 972 または 1,000mg/日の高用量単独及びジピリダモールの併用が脳卒中の発生率を抑制したとの結果が述べられた。

アスピリン 75 ~ 1,500mg/day の投与により、再梗塞、脳卒中及び血管系死亡等の血管系事象の発生を抑制したと主張された。

### (2) 急性心筋梗塞患者の血栓・塞栓形成抑制

急性心筋梗塞を対象としたアスピリンの心筋梗塞等の血管系事象の発生に対する抑制効果を検討した 4 件の臨床試験成績及びメタアナリシスの報告 1 報の概略が示された。そのうち、ISIS-2 では、急性心筋梗塞の発作が疑われた 17187 例の患者を対象とし、ストレプトキナーゼ 150 万単位を 1 時間点滴する群、アスピリン 162mg/日を 1 ヶ月間投与する群、併用群及び非投与群が比較された。その結果、5 週間後の血管系事象による死亡率は、アスピリン群、ストレプトキナーゼ群及び併用群において、非投与群に比較して有意な低下を示した。その後の ISIS-3 では 41,299 例の患者全員にアスピリン 162mg/日を投与し、ヘパリン皮下投与との併用効果が検討された。ヘパリン併用群では、アスピリン単独投与群に比し再梗塞発生率及び死亡率はやや低下したが、出血性合併症の発現頻度は有意に増加した。ISIS-4 では急性心筋梗塞が疑われる 58,050 例の患者を対象にアスピリン 162mg/日に加え、カプトプリルまたは一硝酸塩の経口投与または硫酸マグネシウムの静脈内投与による効果が評価され、アスピリンとカプトプリルとの併用投与により 1 ヶ月間に患者 1,000 例あたり約 5 例の死亡が予防できるとされた。また、APT のメタアナリシスでは、急性心筋梗塞患者における抗血小板療法群 (最も多く試験された抗血小板療法はアスピリン 75 ~ 325mg/日投与) の血管系事象発生率は 10.6% であり、対照群の 14.4% に比べ有意に抑制された。

以上より、アスピリン 75～325mg/day の投与により、再梗塞、脳卒中、及び血管系死亡等の発生を抑制したと主張された。

### (3) 狭心症患者の血栓・塞栓形成抑制

狭心症患者を対象としたアスピリンの心筋梗塞等の血管系事象の発生に対する抑制効果を検討した 6 件の臨床試験成績及びメタアナリシスの報告 2 報の概略が示された。

米国における退役軍人投与試験では、不安定狭心症の男性患者 1266 例のうち 625 例にアスピリン 324mg/日が、641 例にプラセボが投与された。アスピリン群ではプラセボ群に比し死亡または急性心筋梗塞の発生率が 51%抑制された。

カナダで行われたプラセボ対照二重盲検試験では、不安定狭心症患者 555 例のうち 276 例に高用量アスピリン (325mg×4/日) が投与され、アスピリン投与により心臓死などの血管系合併症の発生率が約 50%抑制された。

スウェーデンで行われたプラセボ対照二重盲検試験では、低用量アスピリン (75mg/日) の投与により、不安定狭心症患者の心筋梗塞発生率及び死亡率がプラセボ群に比し低下した。

同じくスウェーデンで行われたプラセボ対照二重盲検試験では、慢性安定狭心症患者 2035 例に対し、受容体遮断薬であるソタロールを投与するのに加え、プラセボまたは低用量アスピリン (75mg/日) が投与された。アスピリン群ではプラセボ群に比し心筋梗塞及び突然死の発生率が 34%抑制された。

APT のメタアナリシスからは、不安定狭心症患者における抗血小板療法群 (最も多く試験された抗血小板療法はアスピリン 75～325mg/日投与) の血管系事象発生率は 9.1%であり、対照群の 14.1%に比べ有意に抑制された。

以上の結果より、アスピリン 75～1,500mg/day 又は 325mg 隔日投与により、心筋梗塞及び血管系死亡等の血管系事象の発生を抑制したと主張された。

### (4) 脳血管障害 (TIA、脳卒中、脳アテローム硬化症) 患者の血栓・塞栓形成抑制

一過性脳虚血発作 (TIA) をはじめとする脳血管障害患者を対象としたアスピリンの再発性脳血管障害等の血管系事象の発生に対する抑制効果を検討した 9 件の臨床試験成績及びメタアナリシスの報告 5 報の概略が示された。

TIA あるいは脳梗塞患者を対象とし、アスピリンの有効性を検討した海外における 7 つの大規模試験結果を報告した論文が参考資料として提出された。Fields らの試験 (AITIA、)、フランス共同試験 (AICLA、)、イギリス共同研究 (UK-TIA、) 等である。大規模臨床試験である International Stroke Trial (IST) では、急性期虚血性脳卒中患者 19,433 例を対象に、アスピリン 300mg/日、ヘパリン皮下投与あるいはその併用群と非投与群との比較試験を行い、アスピリン群で対照群に比し 14 日以内の死亡率が減少した。またアスピリン群の 14 日以内の再発性虚血性脳卒中発生率が対照群に比し有意に低下した。もうひとつの大規模臨床試験である Chinese Acute Stroke Trial (CAST) では、20,655

例の患者についてアスピリン 160mg/日を 4 週間投与した群をプラセボ群と比較し、治療期間中の死亡率がアスピリン群でプラセボ群に比し有意に減少した。さらに、APT のメタアナリシスでは、TIA 既往患者における抗血小板療法群では血管系事象発生率が 18.4%と、対照群の 22.2%に比し有意に抑制された。これらの提出された資料より、アスピリン 30~1,500mg/day 投与により、TIA、脳卒中及び血管系死亡等の血管系事象の発生を抑制したと主張された。

(5) 冠動脈バイパス術(CABG)及び経皮経管冠動脈形成術(PTCA)後患者の血栓・塞栓形成抑制

CABG 後患者を対象としたアスピリンの移植血管閉塞抑制効果を検討した 4 件の臨床試験成績  
及びメタアナリシスの報告 1 報 の概略が示された。

プラセボ対照比較試験 1 試験 において、アスピリン 600mg/day 投与群、ワルファリン群ともプラセボ群との間に閉塞抑制効果に有意差が認められなかった。しかし、他の報告では、主にアスピリン 50~1,500mg/day 単独またはジピリダモール併用において、閉塞発生率の有意な低下が認められたと主張された。

PTCA 後患者を対象としたアスピリンの再狭窄抑制効果または急性冠閉塞抑制効果を検討した 3 件の臨床試験成績  
及びメタアナリシスの報告 1 報 の概略が示された。

主にアスピリン 50~1,500mg/day 単独またはジピリダモール併用において、再狭窄抑制効果はプラセボと比較して有意差が認められなかったが、急性冠閉塞発生率、Q 波を伴う心筋梗塞の発生率は有意に低かった。

## 安全性

申請者は、「国外臨床試験における安全性」について、

- 1) アスピリンの忍容性
- 2) 腸溶錠と他の市販製剤の比較
- 3) 本剤の市販後調査試験成績

の 3 項目に分けて本剤の安全性を主張している。

申請者は、1) の「アスピリンの忍容性」について、アスピリンは低用量投与でも胃腸症状及び胃腸出血等の副作用の発現がみられ、これら副作用の発現頻度は投与量に相関していたこと、及び健康成人における内視鏡検査及び胃内出血量測定試験で、75mg/day 及び 100mg/day の低用量アスピリン投与でも軽度胃粘膜の損傷がみられ、損傷程度と投与量間で明らかな相関が認められた  
と主張している。

更に、2) の「腸溶錠と他の市販製剤の比較」として、健康成人を対象にした内視鏡検査において、アスピリン腸溶錠を 100~4,000mg/day の用量で 2~15 日間投与した際、いずれの試験においても腸溶錠の胃粘膜損傷スコアはプラセボ群とほとんど差が認められず、普通錠及び

緩衝錠に比べ有意に低く、忍容性は極めて良好であった としている。更に、普通錠と腸溶錠（いずれも 325mg/day）で 1 週間または 9 週間連続投与後に  $^{51}\text{Cr}$  を用いて胃腸管出血量を測定した試験において、いずれの投与期間においても腸溶錠は普通錠に比べ胃腸管出血量は有意に低値であった としている。更に、長期使用患者を対象にしたケース・コントロール試験において、腸溶錠では出血性消化管潰瘍リスクの増大は認められなかった としている。

ドイツ・バイエル社で実施された 3) の「市販後調査試験」では、普通錠（平均  $106.9 \pm 43.6\text{mg/day}$ ）から腸溶錠（ $100\text{mg/day}$ ）への切り替えにより消化管症状が軽減された としている。

申請者は、上記の通り、長期投与においては低用量投与でもアスピリンによる消化管系副作用の発現がみられたとした上で、腸溶錠では消化管出血のリスクが少ないことを示唆している（ト-2-C.2 腸溶錠の安全性の項参照）。

#### 国内臨床試験結果

我が国で実施された、アスピリンを用いた抗血小板療法に関する臨床試験の結果 についても検討が行われた。これらの試験においては、腸溶錠は使用されていない。

急性心筋梗塞患者を対象とした二重盲験比較試験 において、アスピリン  $300\text{mg/day}$  で、塩酸チクロピジン  $200\text{mg/day}$  と同程度の再梗塞予防効果が示されたとされた。

急性心筋梗塞及び慢性心筋梗塞患者を対象とした試験 において、アスピリン  $300\text{mg}$  隔日投与及び  $81\text{mg/day}$  投与で、再梗塞発生率及び死亡率の低下が認められたとされた。

また、心筋梗塞、狭心症及び脳血管障害患者を対象としたその他のオープン試験 においても、アスピリン単独投与及びアスピリンと抗凝固薬との併用投与において、心・血管系障害発生率及び死亡率の低下が認められたとされた。

以上の成績から、本邦においても心・血管リスクを有する患者に対し、アスピリンによる抗血小板療法が有用であることが示され、国外臨床試験成績に矛盾するものではなかったとされた。

#### ト - 2 審査センターでの審査の概要

##### A. 本薬の臨床的位置づけについて

審査センターでは、今回提出された資料を含めて、アスピリンについての国内外の評価、使用状況等について、総説、標準的教科書、診療ガイドライン等の記載を検討し、諸外国における承認状況及びその経緯、本邦での適応外使用の実状について、以下の通りまとめた。

#### A.1 国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された総説

- 1) Awtry EH and Loscalzo J. Aspirin (review). *Circulation*. 2000; 101: 1206
- 2) Patrono C. Alastair JJ (Ed). *Drug Therapy: Aspirin as an Antiplatelet Drug*. (review). *N Engl J Med* 1994; 330: 1287.
- 3) Bednar MM and Gross CE. Antiplatelet Therapy in Acute Cerebral Ischemia (review). *Stroke*. 1999; 30: 887.

注) その他多数あり。

#### A.2 国際的に標準的とされる教科書

- 1) Goodman and Gilman's (G&G) : *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th Ed, McGraw-Hill, 1996.
- 2) Harrison's : *Principles of Internal Medicine*, 14th Ed. McGraw-Hill, 1998.
- 3) Cecil : *Textbook of Medicine*. 21st Ed. Saunders, 2000.
- 4) Braunwald : *Heart Disease*. 5th Ed. Saunders, 1997.

注) その他多数あり。

#### A.3 学会による診療ガイドライン

- 1) AHA/ACC Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1328.  
[www.acc.org/clinical/guidelines/nov96/1999/](http://www.acc.org/clinical/guidelines/nov96/1999/)
- 2) North of England Evidence Based Guidelines Development Project: Guideline on the Use of Aspirin as Secondary Prophylaxis for Vascular Disease in Primary Care. *BMJ*. 1998; 316: 1303.
- 3) ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33: 2092.
- 4) North of England Evidence Based Guidelines Development Project: Summary Version of Evidence Based Guideline for the Primary Care Management of Stable Angina. *BMJ*. 1996; 312: 827.
- 5) AHA Medical/Scientific Statement Guidelines for the Management of Patients with Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 1994; 25: 1901.
- 6) AHA Scientific Statement. Supplement to the Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks. *Stroke*. 1994; 30: 2502.
- 7) National Clinical Guidelines for Stroke. Royal College of Physicians. (March, 2000).  
[www.rcplondon.ac.uk/college/ceeu\\_stroke\\_home.htm](http://www.rcplondon.ac.uk/college/ceeu_stroke_home.htm)

注) その他多数あり。

#### A.4 国際機関による出版物

WHO Essential Drugs. [www.who.int/medicines/edl.html](http://www.who.int/medicines/edl.html)

#### A.5 諸外国における承認状況

##### 1) 米国におけるアスピリンの抗血小板剤としての承認の経緯

米国 FDA は、1988 年に市販薬のアスピリンについて、TIA 発作と心筋梗塞の再発について医療用の表示(Professional Labeling) を提案した。1996 年に「急性心筋梗塞」の効能を追加する提案がなされ、1997 年の公聴会<sup>(1)</sup>の結果を踏まえて、1998 年に最終規則(Final Rule)として効能・効果及び添付文書が公表された<sup>(2)</sup>。追加された効能・効果としては、「血管系の適応症：虚血性脳卒中、TIA、急性心筋梗塞、心筋梗塞の再発予防、不安定狭心症、慢性安定狭心症」及び「再灌流処置：冠動脈バイパス術(CABG)、経皮的冠動脈形成術(PTCA)、頸動脈内膜剥離術(CEA)」、用法・用量は概ね 75～325mg/day の範囲内とされた<sup>(2)</sup>。

(1) Advisory Committee: Joint Meeting of the Nonprescription Drugs and Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committees. 01/12/97.

[www.fda.gov/cder/foi/adcomm/97/ndac\\_cardac\\_012397\\_min\\_ac.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/adcomm/97/ndac_cardac_012397_min_ac.pdf)

(2) Federal Register 21 CFR Part 343. Final Rule. [Docket No. 77N-094A]  
[www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/102398c.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/102398c.pdf)

##### 2) ヨーロッパ等での使用状況

イギリスでは、「心筋梗塞の二次予防、不安定狭心症、冠動脈バイパス手術後、TIA」を効能・効果とした製剤(75～300mg 錠)が市販されている。British National Formulary には、適応として「脳血管障害あるいは心筋梗塞(アスピリン 75～300mg)、バイパス手術後(75～100mg)心房細動、安定狭心症、間欠性跛行」が示されている。

その他のヨーロッパ諸国(オーストリア、ベルギー、フランス、ドイツ、オランダ、ノルウェー、スウェーデン)<sup>(2)</sup>、オーストラリア<sup>(3)</sup>、カナダ<sup>(4)</sup>でも、心筋梗塞、脳梗塞、TIA 等に対して低用量アスピリンが承認されている。

(1) British National Formulary No.38 (1999)

(2) IMS World Product. IMS World Publ. Ltd. (2000)

(3) MIMS Annual, Australian Ed. (1999)

(4) CPS; Compendium of Pharmaceuticals and Specialties. Vol. 34, 1999

#### A.6 本邦での適応外使用の実状

本邦でも、虚血性心疾患、脳血管障害に対するアスピリンの使用法については種々の教科書

(1)～(3)に記載されており、医療現場においては適応外使用として処方されている。

- (1) 内科学；第7版、朝倉書店
- (2) EBM 現代内科学；1997、金芳堂
- (3) 今日の治療指針 vol 42；2000、医学書院

## B. 有効性について

### B.1 効能・効果について

申請者は、当初効能・効果を以下の通り設定した。

- ・ 下記疾患における血栓・塞栓形成の抑制
  - 狭心症
  - 心筋梗塞
  - 脳血管障害（一過性脳虚血発作、脳梗塞）
- ・ 血管手術及び血液体外循環に伴う血栓・塞栓形成の抑制

その後、審査センターでの面接審査会の議論等を踏まえて、今回申請効能・効果は以下の通りとされている。

- ・ 下記疾患における血栓・塞栓形成の抑制
  - 狭心症
  - 心筋梗塞
  - 脳血管障害（一過性脳虚血発作(TIA)、脳梗塞）
- ・ 冠動脈バイパス術(CABG)あるいは経皮経管冠動脈形成術(PTCA)施行後における血栓・塞栓形成の抑制

### B.2 各効能について

審査センターでは、今回申請された各効能について、臨床試験結果、メタアナリシス結果、総説・教科書等での評価、諸外国の当該効能としての承認状況等をふまえて、以下のような検討を行った。

#### B.2.1 虚血性脳卒中及び一過性脳虚血発作(TIA)

#### B.2.2 急性心筋梗塞

#### B.2.3 心筋梗塞の再発防止

#### B.2.4 不安定狭心症

#### B.2.5 安定狭心症

以上の効能に関しては、既に提示したごとく、国内外において、十分な検討がなされているところであり、効能・効果に関して申請者の主張は概ね妥当なものであると考える。

#### B.2.6 心血管術後の血栓塞栓の防止

CABG、PTCA の患者での有効性は、米国など欧米諸国の一部では明示的に承認されている。しかし、審査センターでは、本効能に関しては、国内における使用実態と海外における承認用量に差異があることなどを踏まえ、更なる検討が必要であると考えられる。

#### B.2.7 人工弁置換患者

塞栓症高リスク患者として、人工弁置換患者を対象としたアスピリンの塞栓症発生抑制効果をメタアナリシスの報告 2 報 の概略が示された。

しかしながら、現時点では、この適応に関するアスピリンの臨床効果を裏付けるデータとして、医学薬学上の公知とまでは言い難く、今後より多くの検討が必要であるとして今回申請効能には含めないこととされた。

#### B.2.8 血液透析患者

塞栓症高リスク患者として、血液透析患者について、アスピリンのシャント血栓症発生抑制効果を検討した 3 件の臨床試験成績 及びメタアナリシスの報告 1 報 の概略が示された。

メタアナリシスの分析結果からは、主にアスピリン 50～1,500mg/day 単独またはジピリダモール併用において、シャント閉塞発生率は有意な低下が認められたとの主張がなされた。

しかしながら、現時点では、この適応に関するアスピリンの臨床効果を裏付けるデータとして、医学薬学上の公知とまでは言い難く、今後より多くの検討が必要であるとして今回申請効能には含めないこととされた。

#### B.2.9 非弁膜症性心房細動の患者における心原性脳塞栓症の予防

塞栓症高リスク患者として、高血圧症、虚血性心疾患高リスク患者、非弁膜症性心房細動患者等について、有効性を示唆するデータが示された。

高血圧症を対象とした臨床試験成績 及びメタアナリシスの報告 3 報 の概略によると、高血圧症 18,790 症例を対象とした二重盲検試験 では、アスピリン 75mg/day 投与により心筋梗塞発生率及び血管系事象発生率はプラセボ群に比しそれぞれ 26%及び 15%の有意な減少を示したという。

虚血性心疾患高リスク患者 5085 症例を対象とした二重盲検試験 では、プラセボ群に比し、虚血性心疾患及び脳卒中の発生率を、アスピリン 75mg/day 投与群ではそれぞれ 22%と 31%、ワーファリン 4.1mg/day 投与群ではそれぞれ 22%と 15%抑制したという。また、アスピリンとワーファリンの併用投与では、出血性及び致死性脳卒中の発生率の増加が認められたが、虚血性心疾患発生率はプラセボ群に比し 34%減少され、併用効果が認められたという。

心房細動患者を対象としたプラセボ対照比較試験 5 試験のメタアナリシス では、アスピリン 75 または 325mg/day 投与、及びワーファリン ( INR: 1.4～4.5 ) 投与により脳卒中

発生率はプラセボ群に比し、それぞれ 33%及び 67%有意に抑制されたという。

しかし、申請者は、現時点ではこれら適応に関するアスピリンの臨床効果を裏付けるデータとして、医学薬学上の公知とまでは言い難く、今後より多くの検討が必要であるとして今回申請効能には含めないこととされた。

#### B.2.10 一次予防への本剤の有効性について

申請効能・効果に明記はされていなかったが、臨床試験における有効性の項において心筋梗塞の一次予防効果が示された。更に、健康成人を対象としたアスピリンの心筋梗塞等の血管系事象の発生に対する抑制効果を検討した 2 件の臨床試験成績及びメタアナリシスの報告 1 報の概略を踏まえて、以下のような考察が示された。すなわち、英国人医師 5,139 名を対象としたオープン試験においては、3,429 名の医師をアスピリン群 (300 又は 500mg/日) に割付け、残り 1,710 名はアスピリン非投与群 (対照群) としてそれぞれ 6 年間投与された。TIA の発生率は対照群と比べてアスピリン投与群では低下した。脳卒中または心筋梗塞の発生率に関しては差がみられなかったが、総死亡率はアスピリン群の方が 10%低かった。一方、ほぼ同時期に公表された米国医師を対象とした血管系事象に対するアスピリンの予防効果と癌に対する カロチンの予防効果を評価した二重盲検試験においては異なった成績が得られている。22,071 名の医師が参加し、325mg のアスピリンもしくは 50mg の カロチンまたはそれぞれのプラセボを隔日服用で、約 5 年間投与された。最終集計時点での心筋梗塞の発生数はアスピリン群で 139 例、プラセボ群で 239 例でありアスピリン投与により有意に抑制された ( $P<0.00001$ )。致命的な心筋梗塞の発生数もプラセボ群で 26 例、アスピリン投与群で 10 例とアスピリン群で有意に抑制された ( $P=0.007$ )。脳卒中の発生数はプラセボ群に比べアスピリン群の方が多かったが、有意な差ではなかった。心筋梗塞、脳卒中のような重篤な血管系事象及びその他の血管系事象の総数をまとめると、アスピリン群でプラセボ群に比し 18%程度抑制された。健康医師を対象とした 2 つの試験の結果をまとめて分析すると、非致死性心筋梗塞の発生頻度が約 32%低下したと報告されたが、結論としては、これらの試験成績から健康成人における心筋梗塞一次予防効果を最終的に判断するにはより詳細な検討が必要であろうとしている。また、長期抗血小板療法群と対照群とを比較した成績を用いてメタアナリシスを実施した分析結果によると、低リスク成人における検討の結果、抗血小板療法群(最も多く試験された抗血小板療法はアスピリン 75~325 mg/日投与)の血管系事象発生率は 4.46%であり対照群の 4.85%に比べやや低下傾向がみられた( $2P=0.09$ )。

提出された資料より、申請者からは、虚血性脳疾患及び心疾患などの血栓性疾患のリスクが低い健康成人においては、血管系事象の発現頻度の低下が示されたものの、全死亡率低下は示されておらず、出血性脳卒中の危険性が増加するなど、臨床的意義が確立されたとはいえないことから、効能には含まれないと考えること、将来一次予防に関する臨床的意義が確立されたと考えられた場合には新たに効能追加の申請を検討するとの見解が示され、審査センターはこれを妥当と考える。

#### B.2.11 解熱・消炎・鎮痛について

アスピリンは、頭痛、急性上気道炎における解熱・鎮痛及び歯痛の効能・効果を有する医薬品であるが、今回の申請にあたり、申請者からはこれらの効能・効果は申請されなかった。このことに関し、審査センターでは、医療現場の混乱が生じる可能性を考慮し、申請者に再度検討を求めた。これに対し申請者からは、本剤はアスピリン製剤ではあるが、低用量であること、腸溶錠であるため薬物動態が既存の普通錠/緩衝錠とは異なること等の理由から、本剤は抗血小板剤としてのみの申請とするとの見解が示された。

審査センターは、申請者の論理を理解するものの、例えば米国で承認されている若年性リウマチ（初回投与量としては90~130mg/kg/day、目標血中サリチル酸濃度150~300µg/mL）など、特定の患者群、効能について使用する場合には適応外となることから、この点に関しては専門協議においてさらなる検討が必要であると考えます。

#### B.2.12 その他の今回申請されなかった効能について

今回申請された効能以外に、国内外の成書あるいは大規模臨床試験で有効性が示唆されている効能として、末梢閉塞性動脈硬化症、妊娠中毒症、肺塞栓症及び静脈血栓症などがある。

#### B.3 用法・用量について

今回提出された資料からは、各申請効能・効果について、至適用量についてのコンセンサスは必ずしも得られておらず、報告によって幅があることが示された。その中で申請者は、アスピリン・ジレンマや高用量アスピリンでの出血性合併症の増加を踏まえて、今回申請効能・効果全体にわたって用法・用量を低用量アスピリンとして1~3錠（100mg~300mg）、1日1回と設定した。

審査センターでは、血小板のシクロオキシゲナーゼを非可逆的に阻害するという主要な薬理作用から考えて、有効性の評価において用量反応性が示しにくいことについては理解できると考える。本剤の用量についても、国内外で低用量アスピリンとして認められている75~325mg/dayの範囲内にあるため、妥当であると考えますが、専門協議において十分に検討したい。

#### B.4 有効性のまとめ

本剤はアスピリン100mgを含む腸溶錠である。低用量アスピリンは、虚血性心疾患、脳血管障害作用については国内外で種々のレベルのエビデンスが示されており、適応外使用が広く行われている。今回、アスピリンについての適応外使用に係る効能・効果等は医学薬学上公知であるとして、本剤の承認申請が行われた。

審査センターでは、アスピリンとしての安全性についての検討(C.3参照)を十分に行った上で、本剤の薬事法上の承認は可能であると考えます。

提出された資料及び背景となる情報の検討から、効能・効果、用法・用量の設定の妥当性について、専門協議において検討したい。

## C. 安全性について

### C.1 アスピリンとしての安全性

アスピリンについては、解熱・消炎・鎮痛剤として本邦でも幅広く投与されてきた経緯があり、基本的には今回新たに示された重篤な有害事象等はなかった。

しかし、審査センターでは、抗血小板剤としての新たな効能・効果の下では、より多くの、心血管系リスクの高い患者に、長期間にわたって処方されることが予測されるため、出血性合併症をはじめ、国内外の安全性情報については十分に検討した上で、資料、添付文書(案)の整備が行われるべきであると考えます。

#### C.1.1 臨床試験における有害事象

今回提出された資料中、新たに行われた臨床試験は健康成人男子6例を対象とした薬物動態試験の1試験のみである。本試験では、アスピリン腸溶錠 100mg を単回経口投与し、1週間の休薬に引き続いて 300mg を単回経口投与された。治験第 15 日目までの観察において、死亡及び重篤な有害事象は認められていない。

有害事象としては、全 6 例中 3 例に認められ、「白血球数上昇」2例、「尿蛋白陽性化」1例等で、いずれも軽度で処置を必要とせずに消失した。本剤投与との因果関係はないと判定されている。

#### C.1.2 副作用

使用上の注意(案)の副作用の項は、本剤の効能・効果に対する副作用発現頻度が明確となる国内調査は実施していないので、発現頻度については海外市販後調査の成績に基づいて記載された。

重大な副作用としては、

- 1) ショック・アナフィラキシー様症状
- 2) 皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症候群等
- 3) 再生不良性貧血
- 4) 喘息発作
- 5) 出血(脳出血、眼底出血、鼻出血、消化管出血等)

が、本邦のアスピリン製剤の記載、あるいは同種同効薬を参考に設定されたとしている(いずれも、頻度は不明ないしは 0.1%未満)。

審査センターでは、特に 5) 出血が頻度不明とされているなど比較的軽微な扱いとされていることについて、申請者に再度検討を求める必要があると考えます。アスピリンによる出血性の有害事象については、種々の試験により報告されているが、例えばアスピリン 75mg 対プラセ

ボで行われた SALT 試験( 及び Final Rule の Table2 )でも、消化管出血が 7.2%対 3.2%、重篤な消化管出血が 1.3%対 0.6%と具体的な数値が示されている。

米国添付文書では更に、「警告」として出血に関連した 4 項目を列挙している。

- 1) アルコールについての警告：アスピリン服用中でアルコール摂取量の多い患者は出血の危険性が多い
- 2) 凝固能異常：低用量であってもアスピリンは出血時間を延長させるので、血友病や肝障害等の止血異常のある患者に影響する可能性がある
- 3) 消化管の副作用：軽微な消化管症状は頻発するが、医師は患者の潰瘍・出血の徴候に常に注意すると共に、患者に対して消化管症状について指導しなければならない
- 4) 消化性潰瘍：消化性潰瘍の既往のある患者はアスピリンの服用を避けなければならない

審査センターでは、今回申請資料 及び添付文書(案)において、腸溶錠の安全性(C.2 参照)が強調されている一方、アスピリンは低用量や腸溶錠でも出血性の重大な合併症を引き起こす可能性がある為、添付文書(案)の整備について、申請者に再度検討を求めることが妥当と考える。

#### C.1.3 臨床検査値異常等

現在の添付文書(案)には臨床検査値異常についての記載がなされていないが、GOT、GPT など肝機能に関連するものを含め、複数の臨床検査項目に異常を及ぼす恐れがあることが知られている。審査センターでは、添付文書(案)の整備について、申請者に再度検討を求めることが必要と考える。

#### C.1.4 特別な対象での安全性の検討

##### (1) 腎障害

使用上の注意(案)において、腎障害患者への投与は慎重投与とされた。これは、本邦でのアスピリン製剤の記載に準じたものとされた。

##### (2) 肝障害

使用上の注意(案)において、肝障害患者への投与は慎重投与とされた。これは、本邦でのアスピリン製剤の記載に準じたものとされた。

##### (3) 高齢者

使用上の注意(案)において、高齢者への投与は、一般的な注意として慎重投与とされた。これは、既存のアスピリン製剤の記載と同様である。

##### (4) 小児

使用上の注意(案)では、既承認のアスピリン製剤での記載(「小児では、副作用があらわ

れやすいので、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること」とは異なり、「小児における安全性は確立していない」との記載がなされた。

重要な基本的注意として、米国においてサリチル酸系製剤と Reye 症候群の関連性が報告されている為、15 才未満の水痘、インフルエンザの患者に投与しないことを原則とする、と記載されている点については、他のアスピリン製剤の記載に準じたものとされた。

米国添付文書では、使用上の注意に、小児での使用として若年性リウマチでの well-controlled study の結果から示された用法・用量が記載されている（初回投与量としては 90～130mg/kg/day、目標血中サリチル酸濃度 150～300µg/mL）。

#### (5) 妊婦・産婦・授乳婦

妊婦は、明らかな必要性が認められる場合にのみアスピリンを服用すべきである。動脈管の閉鎖等につながる恐れがある為、出産予定日 12 週以内の妊婦には投与しないこととされた（ドイツ添付文書を参考に記載。米国添付文書でもほぼ同様の記載）。

出産前 1 週間以内の投与は、出産に際しての過度の出血を招くため、投与を避けるべきである（米国添付文書）。本邦では明示的には記載されていない。

また、動物実験（ラット）において催奇形性があらわれたとの報告があり、妊娠 24 週以内の妊婦または妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することとされている（ドイツ添付文書）。妊娠 24 週以内の記載については、審査センターの指摘を受けて、慎重投与とされた。

授乳中の婦人には、本薬の乳汁移行性が報告されているため、投与を避けるべきである（ドイツ添付文書を参考に記載。米国添付文書にもほぼ同様の記載がある。）

#### C.1.5 薬物相互作用、併用薬

使用上の注意（案）の相互作用の項は、ドイツ及び本邦のアスピリン製剤の添付文書に準じた記載がなされた。米国添付文書でもほぼ同様の記載がなされているが、米国で挙げられている炭酸脱水酵素阻害剤（アスピリンと腎尿細管での排泄が競合し、血中濃度が上昇する恐れがある）、抗痙攣剤（蛋白と結合しているフェニトイン等を解離させる）、非ステロイド性消炎鎮痛薬（NSAIDs；アスピリンとの併用により出血傾向が増大したり、腎障害を招いたりする恐れがあるので併用を避けるべきである）については本邦での記載がみられない。

審査センターでは、この 3 項目を含めて、本邦での添付文書（案）の記載の妥当性について、再度申請者に確認したいと考える。

#### C.1.6 過量投与

過量投与の場合、耳鳴、頭痛、嘔吐をはじめとする諸症状が認められる。（ドイツ添付文書を参考に記載。米国添付文書にもほぼ同様の記載がある。）

審査センターでは、通常は 90% が血漿中蛋白に結合しているが、高濃度になると 75% 程度に低下すること、肝臓で代謝（グルクロン酸抱合）を受けるが、高濃度では飽和しうる為に血漿中半減期が通常の 6 時間から 20 時間以上に延長し得ること（いずれも米国添付文書の記載）

などから、過量投与の初期徴候に関する情報提供の徹底は重要であると考える。

## C.2 腸溶錠の安全性

審査センターでは、適応外使用されているという実態は理解されるものの、今回申請効能・効果においては、解熱・消炎・鎮痛とは異なり多数の患者に長期間にわたって投与されることを踏まえて、「国外臨床試験における安全性」の項ではアスピリンの忍容性について十分考察されるべきであったと考える。

まず、 について、添付資料  中では「腸溶錠は普通錠に比べて胃腸管出血量は有意に低値」として引用されているが、審査センターでは、原文に明記されている「腸溶錠群ではコントロール群より有意に出血が増加している」との記載、及び、「胃粘膜における局所でのアスピリンの影響が副作用の主因と考えられるが、アスピリンや NSAIDs 服用患者(N Engl J Med 1992; 327: 749)では小腸の障害が軽視されがちである」との考察も十分考慮に入れる必要があると考える。

また、 で「健康成人における内視鏡検査及び胃内出血量測定試験で、75mg/day 及び 100mg/day の低用量アスピリン投与でも軽度胃粘膜の損傷がみられ、損傷程度と投与量間で明らかな相関が認められた」と主張しているが、この資料(Lancet 誌への letter)は低用量アスピリンでの胃障害についての論文(Lancet 1992; 339: 550)での「腸溶錠では胃障害を予防できない」との主張に対する反論として出されたものである。審査センターでは、このような議論を申請資料に含める場合には、その一部だけではなく全体を示す必要があると考える。

では、ケースコントロールスタディで、腸溶錠と普通錠での出血性消化管潰瘍のリスク比が示されているが、剤型の比較を目的とした試験ではなく、原文における結論は「従来使用されてきたアスピリンの予防投与には消化性潰瘍の合併症のリスクがあるように思われる」である。

添付文書(案)の海外臨床成績の項で、臨床薬理としては  を引用して、「本剤による胃粘膜の損傷は普通錠に比べて有意に少なく、プラセボと有意差が認められない(外国人)」との記載がなされている。審査センターでは、 は二重盲検比較試験ではあるものの、食前投与であること、普通錠とは緩衝/制酸錠ではないこと、短期間投与でしかないこと、更に、考察部分で述べられているように、内視鏡での粘膜所見スコアの上部消化管出血への外挿可能性や試験対象者と実際の患者の違いなど、本試験の限界を理解した上で評価する必要があると考える。

用法・用量に関連して、海外では「できる限り食後に十分量の液体で服用する」とされていることについて、審査センターでは、我が国での記載の要否を検討することを求めた。これに対して、申請者は、アスピリンの副作用は胃粘膜との直接接触により起こされる局所刺激作用

に基づく胃障害であるとした上で、腸溶錠は胃忍容性に優れた製剤であり、ドイツ・バイエル社でも優れた胃忍容性を考慮して上記記載の削除を検討中であると回答した。審査センターでは、局所での直接作用は副作用の発現に関する仮説の一つに過ぎず、申請者も「完全に消化管障害の発現を回避するものではない」と回答していることから、腸溶錠としての安全性を前提とした記載を行うことは、今回提出された資料のみからは難しいと考える。

申請者は、専門協議前の資料整備の段階で、添付文書（案）の組成・性状の記載において、耐酸性のフィルムコーティングは「主たる副作用である胃障害を軽減させるため」に施したとの説明をつけ加えた。その根拠としては、「適正な表現に改める」と記されている。審査センターでは、コーティングの目的については理解するものの、コーティングの結果として検証されたとの誤解を与える可能性があり、追加された表現の妥当性については、慎重に検討する必要があると考える。

審査センターでは、以上の理由から、今回提出された資料からは 100mg 腸溶錠は他の製剤（普通錠、緩衝錠、他の用量等）と比べて安全である、という主張は医学薬学上公知とするには十分でないと考ええる。

従って、まず今回申請効能・効果、用法・用量におけるアスピリンとしての安全性について、十分検討した上で、資料 及び添付文書（案）における安全性の記載、特に出血性合併症についての安全性情報（C.1.2 参照）については、再度見直す必要があると考える。

### C.3 安全性のまとめ

#### <アスピリンの安全性>

今回提出された資料及び審査センターでの検討から、抗血小板剤としての低用量アスピリン投与に係る安全性情報として、出血症合併、腎障害、アスピリン喘息、妊婦への影響、小児への影響などが示された。

今回申請効能とされなかった効能・効果として、健康成人（低リスク者）での虚血性心疾患の一次予防、心房細動での血栓・塞栓形成の抑制、人工弁手術後患者での血栓・塞栓形成の抑制、手術後患者の深部静脈血栓症及び肺塞栓の抑制等については、出血症合併等のリスクがベネフィットを上回る可能性があり、慎重な検討が必要であると考ええる。

#### <腸溶錠としての安全性>

審査センターは、今回申請された資料からは、普通錠や緩衝錠と比べた腸溶錠の安全性、特に上部消化管出血の危険性を減少させるかどうかについては、医学薬学上の公知とは判断できないのではないかと考える。従って、資料 、添付文書（案）等で、普通錠や緩衝錠と比較した腸溶錠の安全性を示唆する表現を残すのであれば、追加臨床試験を含む更なる資料の提出が必要であると考ええる。

#### <添付文書（案）の記載の妥当性>

審査センターでは、抗血小板剤としての新たな効能・効果の下では、より多くの、心血管系リスクの高い患者に、長期間にわたって処方されることが予測されるため、出血性合併症をはじめ、国内外の安全性情報については十分に検討した上で、資料、添付文書（案）の整備が行われるべきであると考えます。

#### <承認された場合の市販後安全性情報収集等について>

審査センターでは、アスピリンが既に100年以上も市場にある事実、及び、今回医学薬学上の公知として示された資料は、症例数、観察期間など、医薬品の再審査で通常求められる規模よりも大きなものであるため、「再審査期間」を設定する意義については十分検討する必要があると考えます。

### 3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

#### 1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

適合性書面調査においては特に問題となる事項は認められず、承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

#### 2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 実地調査においては特に問題となる事項は認められず、承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

### 4. 審査センターとしての総合評価

審査センターは、以上のような審査を行った結果、アスピリンの抗血小板薬としての有効性は医学薬学上の公知であると考えられることから、本剤の承認は可能であると判断した。ただし、個々の効能・効果及び用法・用量の設定については、専門協議で更に検討するとともに、添付文書（案）の記載については、安全性情報をより充実させる観点から、申請者に更なる検討を求めたい。

## 審査報告(2)

平成 12 年 7 月 21 日作成

審査センターでは、専門協議での議論を踏まえ以下の点について検討した。

### 1. 効能・効果について

申請された効能に関しては、専門協議で検討され、「医学薬学上公知」とする審査センターの判断は妥当であるとされた。なお、「狭心症」は「狭心症(慢性安定狭心症、不安定狭心症)」に、「脳血管障害」は「虚血性脳血管障害」にそれぞれ改めることが適切とされた。

なお、本剤については、解熱・消炎・鎮痛関連の効能・効果は申請されていない。審査センターでは、専門協議での議論等をふまえて、本剤は腸溶錠であり速効性が期待しにくいこと、本剤のアスピリン含量は通常抗炎症作用に必要とされる用量より少なく、比較的低用量で投与される可能性がある若年関節リウマチ等の慢性疾患も、本邦で既承認の小児用アスピリン製剤における効能・効果には含まれていないこと等から、今回申請された効能・効果を了承した。

### 2. 用法・用量について

現在までの大規模臨床試験などから、低用量アスピリンとして血小板凝集抑制効果が認められる用量は、75～350mg/日であることから、申請された「1～3錠(100～300mg)/日」は適当であると判断された。

用法・用量に関連する使用上の注意として、「心筋梗塞患者及び経皮経管冠動脈形成術(PTCA)施行患者の初期治療において、常用量の数倍を投与することが望ましい。」とされていることが明記された。

### 3. 安全性について

今回の申請効能による投与では、より幅広い対象に長期間の投与が予想されるため、本剤の主な副作用である出血性合併症を中心に、添付文書の記載が適切に整備された。

低用量アスピリンにおいて、腸溶錠の安全性が普通錠または緩衝錠に優るかどうかについては、専門協議での検討をふまえ、今回提出された資料からは医学薬学上公知とまでは言えないとして添付文書および資料の記載が適切に整備された。

なお、審査報告(1)作成後に、申請後の腸溶錠以外のアスピリン製剤における副作用・感染症症例報告が審査センター宛に提出されたが、有害事象の種類としては既知の範疇に属すると判断された。

訂正：記載の誤りのため 2.用法・用量について 2行目「75～350mg/日」を「75～325mg/日」に訂正する。

(平成 12 年 8 月 10 日)

#### 4．その他

アスピリンの薬事法上の承認と保険適用に関する要望書が、日本循環器学会及び日本脳卒中学会より厚生大臣宛に提出されている。

以上の審査を踏まえ、審査センターは本品目を承認して差し支えないものと判断し、医薬品第一特別部会において報告することとした。