

審査報告書

平成 17 年 10 月 5 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] バファリン 81mg 錠 ファモター81mg 錠 アスファネート錠 81mg ニ
トギス錠 81mg バッサミン錠 81mg
アスピリン「メタル」 アスピリン「ヨシダ」 アスピリン「ホエイ」
- [一 般 名] アスピリン・ダイアルミネート
アスピリン
- [申 請 者] ライオン株式会社、 鶴原製薬株式会社、 中北薬品株式会社、 シオノケ
ミカル株式会社、 大洋薬品工業株式会社、 吉田製薬株式会社、 メルク・
ホエイ株式会社
- [申請年月日] 平成 15 年 12 月 19 日、 平成 15 年 12 月 24 日
平成 15 年 12 月 19 日、 平成 15 年 12 月 22 日
- [剤型・含量] 1 錠中、アスピリン 81mg、ダイアルミネート（ジヒドロキシアルミ
ニウム アミノアセテート 11mg 及び炭酸マグネシウム 22mg）33mg をそれぞれ
別の層に配合した二層錠
1g 中、日本薬局方アスピリンを 1g 含有
- [申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品
- [特記事項] 「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付
研第 4 号及び医薬審第 104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安
全局審査管理課長通知）に基づく申請
- [審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 17 年 10 月 5 日

- [販 売 名] バファリン 81mg 錠 ファモター81mg 錠 アスファネート錠 81mg ニ
トギス錠 81mg バッサミン錠 81mg
アスピリン「メタル」 アスピリン「ヨシダ」 アスピリン「ホエイ」
- [一 般 名] アスピリン・ダイアルミネート
アスピリン
- [申 請 者] ライオン株式会社、 鶴原製薬株式会社、 中北薬品株式会社、 シオノケ
ミカル株式会社、 大洋薬品工業株式会社、 吉田製薬株式会社、 メルク・
ホエイ株式会社
- [申請年月日] 平成 15 年 12 月 19 日、 平成 15 年 12 月 24 日
平成 15 年 12 月 19 日、 平成 15 年 12 月 22 日
(製造承認事項一部変更承認申請)

[審査結果]

申請された各品目について、川崎病に対する有効性及び安全性は、国内外の教科書、ガイドライン、公表学術論文、臨床試験及び臨床研究の成績等から医学薬学上公知であると判断できる。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会において報告することが妥当と判断した。

[効能・効果](下線部追加又は変更)

- ・ 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
 - ・ 川崎病（川崎病による心血管後遺症を含む）
- 1) 慢性関節リウマチ、リウマチ熱、変形性関節症、強直性脊椎炎、関節周囲炎、結合織炎、術後疼痛、歯痛、症候性神経痛、関節痛、腰痛症、筋肉痛、捻挫痛、打撲痛、痛風による痛み、頭痛、月経痛
 - 2) 下記疾患の解熱・鎮痛
急性上気道炎（急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む）
 - 3) 川崎病（川崎病による心血管後遺症を含む）

[用法・用量] (下線部追加又は変更)

・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)における血栓・塞栓形成の抑制、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・塞栓形成の抑制に使用する場合
通常、成人には1錠(アスピリンとして81mg)を1回量として、1日1回経口投与する。
なお、症状により1回4錠(アスピリンとして324mg)まで増量できる。

・川崎病(川崎病による心血管後遺症を含む)に使用する場合

急性期有熱期間は、アスピリンとして1日体重1kgあたり30~50mgを3回に分けて経口投与する。解熱後の回復期から慢性期は、アスピリンとして1日体重1kgあたり3~5mgを1回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。

- 1) 通常、成人にはアスピリンとして、1回0.5~1.5g、1日1.0~4.5gを経口投与する。
なお、年齢、疾患、症状により適宜増減する。ただし、上記の最高量までとする。
- 2) 通常、成人にはアスピリンとして、1回0.5~1.5gを頓用する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、原則として1日2回までとし、1日最大4.5gを限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。
- 3) 急性期有熱期間は、アスピリンとして1日体重1kgあたり30~50mgを3回に分けて経口投与する。解熱後の回復期から慢性期は、アスピリンとして1日体重1kgあたり3~5mgを1回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。

審査報告(1)

平成 17 年 9 月 9 日

・申請品目

- [販売名] バファリン 81mg 錠 ファモター 81mg 錠 アスファネート錠 81mg ニ
トギス錠 81mg バッサミン錠 81mg
アスピリン「メタル」 アスピリン「ヨシダ」 アスピリン「ホエイ」
- [一般名] アスピリン・ダイアルミネート
アスピリン
- [申請者] ライオン株式会社、 鶴原製薬株式会社、 中北薬品株式会社、 シオノケ
ミカル株式会社、 大洋薬品工業株式会社、 吉田製薬株式会社、 メルク・
ホエイ株式会社
- [申請年月日] 平成 15 年 12 月 19 日、 平成 15 年 12 月 24 日
平成 15 年 12 月 19 日、 平成 15 年 12 月 22 日
- [剤型・含量] 1 錠中、アスピリン 81mg、ダイアルミネート(アルミニウム グリシ
ネート 11mg 及び炭酸マグネシウム 22mg) 33mg をそれぞれ別の層に配合した二
層錠
1g 中、日本薬局方アスピリンを 1g 含有
- [申請時効能・効果](下線部追加)

- ・ 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
 - ・ 川崎病(急性期(有熱期間)及び解熱後から慢性期(心血管後遺症のある場合))
- 1) 慢性関節リウマチ、リウマチ熱、変形性関節症、強直性脊椎炎、関節周囲炎、結合織炎、
術後疼痛、歯痛、症候性神経痛、関節痛、腰痛症、筋肉痛、捻挫痛、打撲痛、痛風による
痛み、頭痛、月経痛
 - 2) 下記疾患の解熱・鎮痛
急性上気道炎(急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む)
 - 3) 川崎病(急性期(有熱期間)及び解熱後から慢性期(心血管後遺症のある場合))

[申請時用法・用量]:(下線部追加)

- ・ 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)及び冠動脈バイパス術(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:

通常、成人には1錠(アスピリンとして81mg)を1回量として、1日1回経口投与する。
なお、症状により1回4錠(アスピリンとして324mg)まで増量できる。

・ 川崎病

急性期(有熱期間):通常、アスピリンとして30~50mg/kg相当量を1日3回に分けて経口投与する。

解熱後から慢性期(心血管後遺症のある場合):通常、アスピリンとして3~5mg/kg相当量を1日1回経口投与する。

なお、いずれにおいても年齢及び症状に応じて適宜増減する。

- 1) 通常、成人にはアスピリンとして、1回0.5~1.5g、1日1.0~4.5gを経口投与する。
なお、年齢、疾患、症状により適宜増減する。ただし、上記の最高量までとする。
- 2) 通常、成人にはアスピリンとして、1回0.5~1.5gを頓用する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、原則として1日2回までとし、1日最大4.5gを限度とする。

3) 川崎病

急性期(有熱期間):通常、アスピリンとして30~50mg/kg相当量を1日3回に分けて経口投与する。

解熱後から慢性期(心血管後遺症のある場合):通常、アスピリンとして3~5mg/kg相当量を1日1回経口投与する。

なお、いずれにおいても年齢及び症状に応じて適宜増減する。

の2)について、「また、空腹時の投与は避けることが望ましい。」を削除する。

[特記事項] 「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」(平成11年2月1日付研第4号及び医薬審第104号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知)に基づく申請

・ **提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要**

本審査報告においては、平成16年4月1日、国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター(以下、審査センター)と医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構等が統合され、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、機構)が設立されたことに伴い、同日前に審査センターが行った照会、判断等も機構が行ったものとみなし、以下の記載を行った。本申請において、申請者が提出した資料及び機構からの照会事項に対する申請者の回答の概略は下記のようなものであった。

1. **起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等**

アスピリン(アセチルサリチル酸、以下、本薬)は、解熱・鎮痛・抗炎症薬として国内外で古くから広く使用されており、平成6年9月に日本薬局方アスピリン(以下、局方アスピリン)及びアスピリン・ダイアルミネート配合剤(制酸緩衝錠)について医療用医薬品再評価結果が出さ

れた。また、本薬の血小板シクロオキシゲナーゼ（COX）阻害作用に基づく抗血小板作用について、多数の大規模臨床試験等において虚血性心疾患、脳血管障害等の血栓性疾患の再発予防薬としての有用性が示され、平成 12 年 9 月 22 日にパファリン 81mg 錠等のアスピリン・ダイアルミネート配合剤及び本薬の腸溶錠（バイアスピリン錠 100mg、以下、バイアスピリン錠）について、狭心症（慢性安定狭心症、不安定狭心症）、心筋梗塞及び虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作（TIA）、脳梗塞）における血栓・塞栓の抑制、並びに冠動脈バイパス術（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・塞栓形成の抑制に関する効能・効果が医学薬学上公知であるとして承認されている。なお、パファリン 81mg 錠等は小児用の解熱・鎮痛薬である小児用パファリンを起原とするものであるが、ライ症候群の副作用の問題等から小児への使用が少なくなっていること及び代替類薬が存在することから、小児の解熱・鎮痛の効能及び用法を削除し、名称も変更した代替新規申請がなされ、平成 12 年に承認されたものである。

川崎病に関して、海外では、平成 17 年 7 月現在、本薬の腸溶錠（バイアスピリン錠と同一製剤）が、ベルギー、ルクセンブルグ及びイタリアで、本薬の単味錠剤（以下、普通錠）が、ベルギー、ルクセンブルグ及びポルトガルで、アスピリン・ダイアルミネート配合剤が、イタリアで承認されている。英国、米国、ベルギー、オーストラリア、スイス及びフランスでは、静注用免疫グロブリン（IVIG）製剤に川崎病の適応があり、用法・用量欄に本薬との併用について記載されている。本邦においても IVIG には川崎病の適応があり、本薬との併用の臨床試験成績により承認されている。

申請者は、上記のような状況を踏まえて文献調査等を行った結果、本薬の川崎病に対する有用性は医学薬学上公知と判断し、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知）に基づき、新たに臨床試験を実施することなく承認申請を行った。

なお、本申請に関連して、平成 15 年 9 月 25 日に日本小児循環器学会が「日本薬局方アスピリン、アスピリン腸溶錠 100mg 及び制酸緩衝アスピリン 81mg 錠の川崎病治療に関する要望書」を厚生労働省医政局研究開発振興課長宛に提出している。

2. 品質に関する資料

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

(1) 薬理試験成績の概要

< 提出された資料の概要 >

本申請は、川崎病に対する本薬の有用性が医学薬学上公知であるとして、適用外使用に係る通知に基づいた承認申請であり、本薬の抗炎症作用、抗血小板作用等について、海外学術論文、国内学術論文及び海外の標準的教科書等が提出された。

< 機構における審査の概要 >

川崎病の治療の目的は、急性期の炎症、特に血管や心筋における炎症を抑えて心血管後遺症を軽減するとともに、発熱等の臨床症状を改善することにある。本観点から、必要な非臨床における薬理的な検討は、既承認の効能・効果に関するものと基本的に同一であり、最近、本薬の薬

理作用等に関して、特段新規な知見が得られていないものと判断する。なお、本薬の抗血小板作用に関しても、アスピリン・ダイアルミネート配合剤における血栓・塞栓形成の抑制の効能・効果に関する審査（審査報告書（衛研発第 2713 号 平成 12 年 7 月 24 日）参照）後、特段新規な知見は得られていないものと判断する。

(2) 薬物動態試験成績の概要

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

(3) 毒性試験成績の概要

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

申請者は、本薬による川崎病の治療は、医学薬学上公知であると判断し、本申請では、医学薬学上公知の根拠として公表学術論文が参考資料として提出された。

(1) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要

< 提出された資料の概略 >

「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」では、急性期の有熱期間以後を「回復期」と「遠隔期」に区別しているが、臨床現場等では「慢性期」及び「解熱後」などの表現も一般的に用いられていることから、本審査報告書においてはガイドラインの表記にはかわらず、適宜適切と思われる表現を用いた。なお、「慢性期」あるいは「解熱後」は、急性期の有熱期間以後の「回復期」あるいは「遠隔期」を意味する。

1) 川崎病患児における本薬の薬物動態について

川崎病患児に本薬を経口投与した場合、有熱期間の血清中サリチル酸濃度は、解熱後と比較して約 1/2 であり、有熱期間には本薬の吸収が阻害されることが示唆された（参考資料 2-2: JAMA 254: 767-769, 1985）。

2) 川崎病患児における臨床薬理学的検討

急性期川崎病患児に、本薬 10mg/kg/日以上、5mg/kg/日、及び 1~2mg/kg/日を投与した結果、いずれの投与群においても血小板凝集能及びトロンボキサン（TX） A_2 の代謝物である血漿 TXB $_2$ 濃度が減少した（小児科学会雑誌 88: 1540-1544, 1984）。

< 機構における審査の概要 >

1) 川崎病患児における本薬の薬物動態について

機構は、川崎病患児に本薬を経口投与した場合、有熱期間の血清サリチル酸濃度が、解熱後と比較して 1/2 であることから、有熱期間には本薬の吸収が阻害されていることが示唆されると申請者が主張していることに対し、吸収阻害以外の因子が影響する可能性について考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬を経口投与した有熱期間の川崎病患児において、血清サリチル酸濃度が低く、24 時間尿のサリチレート排泄量が少ない原因として、吸収阻害の可能性

及び用いた分析法では検出されない代謝物に変換された可能性を指摘した報告 (Ther Drug Monitoring 1: 123-130, 1979) 並びに 本薬の消化管吸収の阻害、 サリチレートの体内分布容積の増大、及び 薬物の生体内変化の速度あるいは量の増大の可能性について考察した結果、吸収阻害が原因であるとした報告 (J Pediatr 105: 991-995, 1984) があり、米国心臓学会 (AHA) ガイドライン (Circulation 87: 1776-1780, 1993) 及び国際的に標準的とされる教科書 (Braunwald, Heart Disease (5th edition) W.B. Saunders Company, Chapter 31, Kawasaki Disease, 996-997, 1997, The Science and Practice of Pediatric Cardiology (2nd edition) Williams and Wilkins, Chapter 77, Kawasaki Disease, 1754, 1997) においては、後者の公表論文が引用されている。さらに、有熱期間にはサリチル酸の腎クリアランスが 15.8mL/kg/hr であったが、亜急性期には 7mL/kg/hr に減少したことから、川崎病急性期においてサリチル酸の腎クリアランスが促進される可能性も報告されている (Prog Clin Biol Res. 250: 415-424, 1987)。以上より、本薬が経口投与された有熱期間の川崎病患者の血清サリチル酸濃度が上昇しない原因として、本薬の吸収阻害が示唆され、また、サリチレートの排泄促進が関与する可能性も示唆されている。

機構は、本邦で使用可能な本薬の各種製剤について、薬物動態パラメータを示し、製剤間のバイオアベイラリティの差異について考察することを求めた。

申請者は、以下のように回答した。試験条件に差異 (試験の対象が日本人であるか外国人であるか等) があることを踏まえた上で、下記の表に示す 3 製剤の成人における薬物動態情報を比較したところ、パファリン 81mg 錠は、アスピリン 80mg 普通錠に比べて、本薬の Cmax 及び AUC はやや大きく、tmax は小さくなる傾向にあり、t_{1/2} は同等である。これに対して、腸溶錠であるバイアスピリン錠 100mg では、パファリン 81mg 錠及びアスピリン 80mg 普通錠と比べて本薬の Cmax 及び AUC が約 1/2、tmax が 8~10 倍であり、大きな差が認められる。

表．各製剤投与時の血中アスピリン薬物動態パラメータ

	アスピリン・ダイアルミニート配合剤	アスピリン腸溶錠	アスピリン普通錠*
	パファリン 81mg 錠	バイアスピリン錠 100mg	アスピリン 80mg 普通錠
アスピリン投与量	81mg	100mg	80mg
Cmax (µg/mL)	1.185 ± 0.303	0.4553	0.995 ± 0.239
tmax (hr)	0.39 ± 0.14	4.00	中央値 0.5
AUC (µg·hr/mL)	0.999 ± 0.234	0.5422	0.935 ± 0.153
t _{1/2} (hr)	0.40 ± 0.13	0.44	0.4 ± 0.1
試験方法	日本人健康成人男子 10 例に空腹時に単回投与。	日本人健康成人男子 6 例に空腹時に単回投与。	外国人健康成人男子 10 名に空腹時に単回投与。3 回繰り返し実験の初回実験データを記載。
血中アスピリンの分析方法	血漿中アスピリン濃度を HPLC-UV 吸収法にて測定。	血漿中アスピリン濃度を測定。測定方法は不明。	血漿中アスピリン濃度を HPLC-UV 吸収法にて測定。
出典	パファリン 81mg 錠添付文書	バイアスピリン錠 100mg 添付文書	J. Clin. Pharmacol. 35:1181, 1995

* 血小板凝集抑制を目的とした低用量投与における血中アスピリンの薬物動態を検討した情報が得られなかったことから、海外で実施された外国人健康成人に低用量のアスピリン素錠を投与した場合の薬物動態の情報を示した。

また、局方アスピリン及び本薬の各種製剤を日本人健康成人被験者に投与し、サリチル酸の血中濃度を指標とした薬物動態の比較した報告 (九州薬学会会報 39: 55-58, 1985) において、パフ

アリン錠は血中サリチル酸濃度の上昇が最も早く、1時間値と2時間値は局方アスピリンを上回るが、ほぼ最大血中濃度に達した3時間値では有意差は認められていない。一方、腸溶錠は血中サリチル酸の立ち上がりが遅く、1~5時間の全ての血中サリチル酸濃度が局方アスピリンを有意に下回り、個体差も大きい。腸溶錠の吸収が遅い原因は、錠剤が胃から腸に排出された後に溶解するためであり、個体差が大きい原因は、腸溶錠の胃から腸への移行が不安定であるためである。各製剤間で認められるバイオアベイラビリティの差異は、臨床試験の方法、測定物質又は分析方法の差異によるものではなく、製剤的特性を反映したものと考えられる。

機構は、川崎病患児に本薬が投与される場合、急性期と慢性期の投与量が異なることから、本薬投与量毎にアスピリン及びサリチル酸の薬物動態パラメータを示し比較するよう求めた。

申請者が示した外国人健康成人の成績における低用量(普通錠 80mg)投与時のアスピリン及びサリチル酸の薬物動態パラメータは、 C_{max} はそれぞれ 0.995 及び 4.176 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (以下同順)、 AUC は 0.935 及び 12.22 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、 t_{max} は 0.5 及び 1.0hr、 $t_{1/2}$ は 0.4 及び 2.1hr であった(J Clin Pharmacol 35: 1181-1186, 1995)。一方、高用量(普通錠 600mg)投与時の C_{max} は 7.4 及び 40.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 AUC は 10.8 及び 268.6 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、 t_{max} は 0.93 及び 2.9hr、 $t_{1/2}$ は 0.8 及び 3.62hr であった(Clin Pharmacol Ther 33: 367-374, 1983)。以上より、申請者は、血中アスピリン及びサリチル酸の C_{max} 及び AUC は用量依存的に増大すると回答した。

申請者は、さらに、小児に関する情報として、上気道感染及び中耳炎により発熱した外国人小児(Ther Drug Monit 4: 147-180, 1982)と川崎病慢性期の日本人小児(Dev Pharmacol Ther 17: 180-186, 1991)における本薬の薬物動態パラメータを比較し、以下のように説明した。川崎病の日本人小児と上気道感染及び中耳炎により発熱した外国人小児の t_{max} 、 $t_{1/2}$ はほぼ同様の値を示すが、川崎病の日本人小児の C_{max} は外国人の発熱した小児の約 1/3 であり、投与量の差異を考慮しても、著しく小さい。測定した川崎病慢性期の小児における本薬の吸収率 74%は成人よりも低く、その原因として、急性期で報告されている吸収阻害ではなく、アスピリン・ダイアルミネート配合剤の製剤的な要因の可能性が指摘されているが、川崎病の日本人小児及び発熱した外国人小児における C_{max} の差異の要因は不明である。

機構は、本薬の各種製剤間での薬物動態パラメータの差異が臨床上問題とならないか考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。パファリン 81mg 錠 1 錠を日本人健康成人男性に経口投与した場合、投与後 10 分で血小板凝集が投与前に比べて抑制され、25~30 分後に最大抑制率(約 85%)に達することが報告されている(臨床薬理 32: 223-230, 2001)。この血小板凝集抑制率の経時変化は、パファリン 81mg 錠 1 錠を経口投与した後の血漿中の本薬濃度の経時変化(参考資料 2-43)と類似している。したがって、パファリン 81mg 錠による臨床効果の発現は速効性であり、臨床上好ましい効果であると考えられる。これに対して、腸溶錠は他の製剤に比べて吸収が遅く、 C_{max} 及び AUC が抑制され(上記表参照)、血小板 COX 阻害効果の発現が著しく遅れることが報告されており(Br J Haematol 60: 635-642, 1985)。腸溶錠は、解熱・鎮痛・抗炎症効果及び血小板凝集抑制効果の発現が遅いという臨床上の問題を生じる可能性がある。一方、血小板凝集抑制効果の持続の観点では、本薬の COX 阻害作用は不可逆的で、血小板には COX の生合成能がないことから、本薬の血小板凝集抑制効果は、本薬が血中から消失した後も、血小板寿命(約 1 週間)の間持続するため、慢性期における本薬の血中濃度と血小板凝集抑制効果とは相関しないと考えられる(臨床薬理 32: 223-230, 2001)。また、安全性の観点では、肝機能障害等の副作用の発現は

用量に依存すると考えられている。

機構は、以上の回答を了承した。

2) 川崎病患者における臨床薬理的検討

機構は、川崎病患者における薬理的パラメータの推移と本剤の用量との関係等、不明な点はあるが、解熱・抗炎症作用、血小板凝集抑制作用等、既承認の効能の審査時に明らかにされている本薬の薬理的作用は、川崎病患者においても同様に期待されると判断した。

(2) 臨床的有効性及び安全性の概要

< 提出された資料の概略 >

本申請では、本薬による川崎病の治療を医学薬学上公知であると判断した根拠として、国際的な標準的教科書、ガイドライン及び公表学術論文等が参考資料として提出された。

1) 国内臨床研究 (参考資料 2-4 : Pediatrics 63: 175-179, 1979)

川崎病と診断された 92 例を対象に、プレドニゾロン(2~3mg/kg を 2 週間投与、その後 1.5mg/kg に減量し 2 週間投与)群、プレドニゾロン+ワルファリン(4 週間併用)群、プレドニゾロン+本薬(30mg/kg/日を 4 週間投与)群、本薬群及びセファレキシン(50mg/kg を 1 週間投与)群の 5 群における発症 1~2 ヶ月後の冠動脈瘤の発現頻度が比較検討された。なお、投与開始後 1 週間までは、細菌感染症を防ぐため、全例にセファレキシン 50mg/kg/日を投与し、4 週後に動脈瘤のある患者には本薬 30mg/kg を投与した。その結果、プレドニゾロン群の冠動脈瘤発現率(11/17 例、62.5%)は、プレドニゾロン+ワルファリン群(2/7 例、28.6%)、プレドニゾロン+本薬群(0/7 例、0%)、本薬群(4/36 例、11.0%)、セファレキシン群(5/25 例、20.0%)よりも有意に冠動脈瘤の発現頻度が高かった。本薬群とセファレキシン群との間に有意差は認められなかったが、本薬群では冠動脈病変の発現頻度が低く、川崎病における突然死の予防には本薬 30mg/kg/日による治療が推奨される。

2) レトロスペクティブな全国調査成績 (参考資料 2-5 : 小児科臨床 34: 477-488, 1981)

厚生省川崎病突然死予防に関する研究班により、1979 年 10 月までの川崎病の心臓障害に関するレトロスペクティブな全国調査(691 例)が行われた。第 1 病週より治療を開始した症例の冠動脈瘤の発現頻度は、本薬群 17%(21/123 例)、ステロイド群 45%(16/35 例)及び本薬+ステロイド群 31%(11/36 例)であり、本薬群で有意に低かった。第 2 病週に治療を開始した例では 3 群間に差は認められなかった。

3) プロスペクティブ研究 (参考資料 2-6~8 : 日本小児科学会雑誌 87: 2486-2491, 1983、日本小児科学会雑誌 89: 814-818, 1985、小児科 26: 995-1004, 1985)

4 歳以下で川崎病と診断された発症後 7 日以内の患児(本薬及びステロイド剤が投与されていなかった症例)306 例(男児 168 例、女児 138 例、うち 2 歳未満は 214 例)を対象に、本薬群(A 群、101 例)、フルルビプロフェン群(F 群、104 例)及びプレドニゾロン+ジピリダモール併用群(P 群、101 例)の 3 群の無作為化比較試験が実施された。本薬は 50mg/kg/日(分 2)〔GOT が 200IU/L 以上に上昇した時は 10mg/kg/日に減量〕、フルルビプロフェンは 4mg/kg/日(分 3)、プレドニゾロ

ン及びジピリダモールはそれぞれ 2mg/kg/日 (分 2) 及び 5mg/kg/日 (分 2) とし、プレドニゾロンのみ治療開始後 7 日まで、その他の薬剤は少なくとも発症後 30 日まで投与され、それ以降は必要に応じていずれの治療群も本薬 10mg/kg/日 (分 1) が投与された。入院時 (第 2~18 病日) の冠動脈病変発現率は、A 群 15.8% (16 例: 冠動脈瘤 1 例、その他の冠動脈異常所見 15 例、以下同順) F 群 12.5% (13 例: 3 例、10 例) P 群 13.9% (14 例: 0 例、14 例) であったが、発症後 30 日で、A 群 21.8% (22 例: 8 例、14 例) F 群 38.5% (40 例: 21 例、19 例) P 群 26.7% (27 例: 12 例、15 例) 発症後 60 日では、A 群 10.9% (11 例: 4 例、7 例) F 群 26.0% (27 例: 15 例、12 例) P 群 19.8% (20 例: 9 例、11 例) であり、A 群の冠動脈病変発現率は F 群及び P 群と比較して明らかに低かった。また、1 年後においても冠動脈病変が残存した症例の割合は、A 群で 1.0% (1 例: 1 例、0 例) F 群で 11.5% (12 例: 7 例、5 例) P 群で 8.9% (9 例: 7 例、2 例) であり、A 群の冠動脈病変発現率は他の 2 群と比べて低かった。さらに、2 年目のフォローアップ成績が報告され、冠動脈病変が残存した症例は A 群 1.0% (1 例: 1 例、0 例) F 群 9.6% (10 例: 7 例、3 例) P 群 5.9% (6 例: 5 例、1 例) であり、発病後 2 年においても、本薬による治療成績が他群に比して良好な傾向であった。

4) 川崎病の本薬による治療に関するメタアナリシス

The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics* 96: 1057-61, 1995

1967 年~1993 年の公表論文 24 報 4,151 例の患児を対象とし、川崎病の発症後 30 日と 60 日の冠動脈瘤の発現を指標としてメタアナリシスが行われ、 γ -グロブリン製剤と本薬の有効性について検討された。本薬単独投与群と比較して、 γ -グロブリン製剤と本薬の併用投与群では有意に冠動脈瘤の発現が抑制された。また、高用量の γ -グロブリン製剤 (>1g/kg、3~5 日間分割投与) と本薬を併用した場合の冠動脈瘤の発現率は、本薬 80mg/kg/日以下と 80mg/kg/日超との間で有意差は認められなかった。

Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr* 131: 888-893, 1997

冠動脈病変発現予防における本薬と IVIG の至適投与量を検討するため、川崎病の治療に本薬及び IVIG が用いられた多施設無作為比較試験に関する 1984~1992 年の公表論文 6 報 (注 1) の成績を統合し、亜急性期 (日本人: 第 30 病日、米国人: 治療開始 2~3 週目) 及び回復期 (日本人: 第 60 病日、米国人: 治療開始 6~8 週目) について、本薬の低用量群 (本薬 30~50mg/kg/日投与、日本人患児 868 例) 及び高用量群 (本薬 80~120mg/kg/日投与、米国人患児 761 例) における IVIG の総投与量別の冠動脈病変発現率の解析が行われた。低用量群の冠動脈病変発現率は、亜急性期で本薬単独投与群 26.8%、IVIG1g/kg 未満併用群 18.1%、1~1.2g/kg 併用群 17.3%、2g/kg 併用群 5.3% (以下、同順) であり、回復期では、17.5%、13.5%、9.8%、3.5% であった。高用量群の冠動脈病変発現率は、亜急性期において本薬単独投与群 23.0%、IVIG1g/kg 併用群 9.0%、1.6g/kg 併用群 8.6%、2g/kg 併用群 4.6% (以下、同順) であり、回復期では、17.7%、9.0%、6.3%、3.8% であった。亜急性期及び回復期ともに本薬投与量にかかわらず、IVIG の総投与量と冠動脈病変発現率との間に高い逆相関性が認められ、いずれも IVIG2g/kg 併用時の冠動脈病変発現率が明らかに低かった。

上記 6 報に、亜急性期に低用量の本薬（30mg/kg/日）と IVIG が併用投与された日本人患児 452 例の成績（Acta Paediatr. Jpn. 36: 347-354, 1994）を加えた 2,081 例のうち、低用量及び高用量の本薬投与例を併せた試験開始時に冠動脈病変が認められなかった症例 1,808 例について解析を行った結果、亜急性期及び回復期の冠動脈病変発現率はともに IVIG2g/kg 併用群が最も低かった。

注 1： Newburger JW et al.: The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin, N. Engl. J. Med. 315: 341-346, 1986

尾内善四郎ら：川崎病免疫グロブリン療法に関する多施設ランダム化コントロール・スタディー 日本小児科学会雑誌 92: 2367-2376, 1988

Barron KS et al.: Treatment of Kawasaki syndrome: a comparison of two dosage regimens of intravenously administered immune globulin, J. Pediatr. 117: 638-644, 1990

Newburger JW et al.: A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome, N. Engl. J. Med. 324: 1633-1639, 1991

Harada K: Intravenous gamma globulin treatment in Kawasaki disease, Acta Paediatr. Jpn. 33: 805-810, 1991

尾内善四郎ら：川崎病に対する pH4 処理酸性人免疫グロブリン製剤（C-425）を用いた多施設ランダム化コントロール・スタディー 日本小児科学会雑誌 96: 2669-2679, 1992

< 機構における審査の概要 >

1) 本薬の臨床的位置付けについて

機構は、今回提出された資料を含めて、本薬の国内外の評価及び使用状況について、総説、標準的教科書、診療ガイドラインなどの記載を検討し、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態について、以下のとおりまとめた。

1)-1 医学薬学上公知の根拠

国際的に標準的とされる教科書

(i) Nelson Textbook of Pediatrics (17th edition) W.B. Saunders Company, 823-826, 2004

急性期の川崎病患児には、診断後可能な限り速やかに IVIG2g/kg と本薬 80～100mg/kg/日が投与されるべきである。病日第 14 日あるいは解熱後少なくとも 3～4 日経過後、本薬は抗炎症用量（80～100mg/kg/日（分 4））から抗血栓用量（3～5mg/kg/日（分 1））に減量する。本薬投与は、発病後 6～8 週間、赤血球沈降速度が正常化し、心エコー検査で異常がなくなるまで抗血栓作用を期待して継続する。単一の小さな動脈瘤を有する患児では本薬の使用期間を制限することなく継続する。巨大冠動脈瘤や複数の動脈瘤を有する患児ではジピリダモール又はワルファリンの追加も必要となる場合がある。長期間の本薬療法中の患児では、ライ症候群のリスクを減らすため、インフルエンザ予防接種を考慮する。サリチル酸塩を服用し、水痘予防接種を受けた小児のライ症候群のリスクは、予防接種をしない場合に比べ、大幅に低いと考えられている。医師は、長期の本薬療法中の小児においては、予防接種のリスクと水痘の自然感染リスクを比較検討しなければならない。

(ii) Oxford Textbook of Medicine (3rd edition) Oxford University Press, 18.11.9 Kawasaki Disease, 3049,

米国において Newburger らは 400mg/kg/日の γ -グロブリン 4 日間投与と 100mg/日の本薬投与の併用療法が有効であることを見出した。Furusho らは、200mg/kg/日の IVIG に 50mg/kg/日の本薬を 5 日間併用投与することを推奨した。急性期後には、3～5mg/kg/日の本薬を 2 ヶ月間投与することが推奨されている。冠動脈瘤が残存している場合には、心エコーあるいは血管造影法で正常な血管となったことが確認されるまで、本薬の投与を続けるべきである。

(iii) The Science and Practice of Pediatric Cardiology (2nd edition) Williams and Wilkins, Chapter 77, Kawasaki Disease, 1754, 1997

本薬は川崎病に最も広く用いられている薬物である。日本における最近の調査では 90%以上の川崎病の患児が本薬を投与されていた。臨床的に川崎病の罹患が疑われたら、直ちに本薬を投与すべきである。日本のほとんどの小児科医は 30～50mg/kg/日(分 3)の投与を行う。米国においては、80～100mg/kg/日の初期投与量を、2 週間あるいは解熱するまで投与することが推奨されている。急性期には本薬の吸収障害が生じる恐れがある。サリチル酸の毒性を避けるためにも血中サリチル酸濃度のモニタリングが推奨される。日本においては、冠動脈病変の発現を減少させるために、低用量の本薬が有効とされ、ほとんどの医師が、発症後 2 ヶ月間は冠動脈病変の有無に係わらず、10～30mg/kg/日の本薬を継続している。しかし、米国においては、解熱後は本薬を 3～5mg/kg/日に減量し、発症後 6～8 週まで継続投与後、心エコー検査で冠動脈病変が認められない場合は投与を中止する。また、冠動脈病変があった場合には、期限を設定することなく、本薬を投与すべきであるとされている。水痘あるいはインフルエンザが発症した時には、ライ症候群の発症の危険を減少させるため、本薬療法を一時的に中止することが推奨される。また、発症から 2 ヶ月後に冠動脈病変のある患児には、抗血栓療法を継続することが推奨されており、本薬 3～5mg/kg を 1 日 1 回投与とジピリダモール 5mg/kg/日(分 3)投与の併用療法がしばしば用いられる。

(iv) Braunwald, Heart Disease (6th edition) W.B. Saunders Company, Chapter 45, Kawasaki Disease, 1630-1634, 2001

本薬は川崎病に対する標準的治療とされており、川崎病と診断された時点から本薬 80～100 mg/kg/日(分 4)を投与する。解熱後は本薬 3～5mg/kg/日(分 1)に減量し、6～8 週間投与する。冠動脈拡張症又は冠動脈瘤が認められない患児では、通常、発症後約 2 ヶ月で抗血小板療法を終えることができるが、冠動脈瘤を有する患児には抗凝固薬又は他の抗血小板薬の併用・非併用下で期間を限定することなく本薬の投与を続ける。ワルファリンと本薬を併用する抗凝固・抗血小板療法は、慢性期における抗血栓療法の選択肢の一つであり、巨大動脈瘤を有する患児に対しては低用量の本薬と INR:2.0～2.5 を目標とするワルファリンの併用が最も一般的な治療法である。

(v) Paediatric Cardiology (2nd edition) Churchill Livingstone, Kawasaki Disease, 1692-1693, 2002

川崎病の管理において最も使用されている薬剤は本薬である。急性期には 100～150mg/kg/日の本薬を、血中サリチル酸濃度をモニタリングしながら血清中濃度のピークが 20mg/dL に達するように投与量を調節することとされているが、ほとんどの施設では、急性期に 50～100mg/kg/日の本薬が血中濃度をモニタリングされることなく投与されている。冠動脈血栓症を予防することを目

的に、急性期の症状が治まってから 1 ヶ月間あるいは血小板数と赤血球沈降速度が正常化するまで、5mg/kg/日の本薬を投与する。冠動脈に病変のある患児には、5mg/kg のジピリダモールを追加処方する。本薬とジピリダモールの併用療法は、血管造影法で冠動脈病変が消退したことが確認されるまで行う。

(vi) Harrison's Principles of Internal Medicine (16 edition) McGraw-Hill, 2012, 2005

IVIG (2g/kg を 10 時間以上かけて単回投与) と本薬 (100mg/kg/日を 14 日間投与し、その後 3 ~ 5mg/kg/日を数週間投与) の併用療法を、発症後早期に開始することは、冠動脈病変の発現頻度を低下させる効果がある。

国際的な診療ガイドライン

以下に、海外の主な診療ガイドライン中の本薬に関する記載について示す。

(i) Diagnosis, Treatment and Long-term Management of Kawasaki Disease, Circulation 110: 2747-2771, 2004

急性期においては、IVIG 併用下で、本薬を 80~100mg/kg/日 (分 4) で投与する。高用量の本薬と IVIG の併用は、相加的な抗炎症作用を有するとみられる。多くの医療機関では、48~72 時間にわたり解熱状態が継続する場合には本薬を減量することになっている。高用量の本薬の投与終了後、低用量 (3~5mg/kg/日) の本薬の投与を開始し、発症後 6~8 週間、患児の冠動脈に変化を認めないことを確認できるまで投与を継続する (エビデンス レベル C)。冠動脈病変の発現を認めた患児には、期間を限定することなく本薬を継続投与する (エビデンス レベル B)。心エコー検査で、冠動脈の変化が発症後全く認められない患児 (リスクレベル) 及び一過性の冠動脈拡張が認められたものの、発症後 6~8 週間で消失した患児 (リスクレベル) では、発症後 6~8 週間以降の抗血小板療法は不要である。軽度~中等度の孤立性冠動脈瘤が認められる患児 (リスクレベル) では、冠動脈瘤が消退するまで本薬を継続投与する。巨大瘤を含む大きな冠動脈瘤あるいは多発性 (分節型) 又は複合型の冠動脈瘤を有するが、閉塞を認めない患児 (リスクレベル) では、ワルファリンの併用が推奨され、INR 測定のための採血が困難である患児には、ワルファリンを低分子量ヘパリンで代替することを考慮すべきである。多発性又は複合型冠動脈瘤を有する患児には、ワルファリンとクロピドグレルの併用を推奨する医師も存在する。冠動脈閉塞が認められる患児 (リスクレベル) では、ワルファリン併用又は非併用下で抗血小板療法を長期間行う。また、心筋酸素消費量を低下させるために、遮断剤の使用を考慮すべきである。

(ii) Antithrombotic Therapy in Children, Chest 126: 645S-687S, 2004

川崎病患児では、まず抗炎症薬として高用量 (80~100mg/kg/日) の本薬を急性期 (第 14 病日まで) に投与する。その後、冠動脈瘤血栓及びそれに起因する心筋梗塞 (川崎病患者における主たる死因) を抑制するための抗血小板薬として、低用量 (3~5mg/kg/日) の本薬を 7 週間以上投与する (Grade 1C+)。

本邦の標準的とされる教科書

国内で発行された種々の教科書(i)~(vii)等にも本薬の川崎病への適応が記載されている。

- (i) 内科学 ；黒川清、松澤祐次編集主幹；文光堂（1999）
- (ii) 改訂3版臨床発達心臓病学；高尾篤良、門間和夫、中澤誠、中西敏雄編集；中外医学社（2001）
- (iii) 小児科学第2版；白木和夫、前川喜平監修；医学書院（2002）
- (iv) NEW小児科学改訂第2版；清野佳紀、小林邦彦、原田研介、桃井眞理子編集；南江堂（2003）
- (v) 内科学第8版；杉本恒明、小俣政男、水野美邦総編集；朝倉書店（2003）
- (vi) 標準小児科学第5版；森川昭広、内山聖；医学書院（2003）
- (vii) 小児科学第9版；五十嵐隆編集；文光堂（2004）

本邦の学会等による診療ガイドライン

- (i) 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（日本循環器学会、日本心臓病学会、日本小児科学会、日本小児循環器学会、日本胸部外科学会合同研究班, 2003）
- (ii) 川崎病の急性期治療のガイドライン（小児循環器病学会学術委員会, 2003）
- (iii) 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン（日本循環器学会等の合同研究班, 2004）

上記のすべてのガイドラインにおいて、本薬は急性期 30～50mg/kg/日（分3）、慢性期 3～5mg/kg/日（分1）で投与すると記載されている。なお、現在、最も信頼できる急性期の治療法（抗炎症療法）は、早期に大量の γ -グロブリンを投与することであり、本薬はこの治療法と併用されるほか、軽症であれば本薬単独でも適用となると記載されている。また、慢性期においては、炎症が消失した後も血小板凝集能は亢進しているため、抗血小板作用を目的として本薬を2～3ヶ月間投与継続することが望ましいとされ、巨大冠動脈瘤を形成した場合など本薬単独で血栓の生成抑制が期待できない場合には、チクロピジンやジピリダモールなどの他の抗血小板薬や、ワルファリンなどの抗凝固薬を用いることと記載されている。なお、外国で用いられている急性期の本薬の高用量投与については、本邦では肝障害の発現頻度が高いとされ、推奨されていない。

本邦における使用実態

川崎病の疫学的調査（小児科診療 65: 332-342, 2002）によれば、川崎病の患児数は1970年頃から増加の傾向が見られ、1979年、1982年、1986年の3回にわたり全国規模の流行がみられた後に、1994年以降はゆるやかに増加の傾向を示し、2000年には患児数が8,000人を超えている。また、1970年以降2000年12月までの合計患児数は、16万人を超えている。川崎病に対する本薬の使用は、ほぼ時間的変遷なく、調査対象症例のうち90%前後の症例に投与されていることが示されている（小児科 33: 309-316, 1992）。

1)-2 アスピリン・ダイアルミネート配合剤と局方アスピリンの川崎病治療における位置付け

機構は、川崎病発症年齢に関するデータを示し、小児における錠剤の服用可能年齢について、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。1991～1996年における川崎病の全国調査の結果（川崎病の疫学：30年の総括，診断と治療社，2002）川崎病は、80%が4歳までに発症し、発症ピーク年齢は1歳未満であることが示されている。一方、小児において錠剤の服用が可能となる年齢については、4歳児及び5歳児の錠剤の嚥下力が調査された結果、直径6.5mmの糖衣錠を容易に飲み込

むことができた幼児は4歳児67.5%、5歳児約80%、なかなか飲み込めなかった幼児は4歳児20.0%、5歳児13.6%、どうしても飲み込めなかった幼児は4歳児12.5%、5歳児5.1%であった。また、5歳児については直径6.5mmと9.5mmの錠剤の間にほとんど差異が認められなかったが、4歳児では、飲み込めない幼児の割合が増加した。なかなか飲み込めない幼児ではその大きさが嚥下しうる限度であり、錠剤を5歳未満に対して利用する価値は少ないとされている（薬剤学17:261,1957）。さらに、一般用医薬品における承認申請の留意事項「小児の用法・用量」（医薬品製造指針2001,P299）において、「直径6mm以上を超える錠剤は、5歳未満の用法は認められない。また、錠剤の直径が6mm以下の場合であっても3歳未満の用法は認められない。」と記載されている。アスピリン・ダイアルミネート配合剤の直径が8.0mmであることを踏まえると、嚥下力の点から錠剤の投与が不適当な患児には、局方アスピリンの投与が適するものと考えるが、小児等における錠剤の服用可能な年齢に関しては、個人の嚥下力により大きく異なるため、局方アスピリンとアスピリン・ダイアルミネート配合剤の使い分けについては、個々の患児の特性に応じて医師の裁量に委ねることが適切であると考えられる。

機構は、アスピリン・ダイアルミネート配合剤が利用可能な患児の体重及び年齢についてまとめた上で、用量調節性及び服薬性の観点から必要に応じた局方アスピリンとの使い分け、及び用法・用量に対応する患児の体重ごとのアスピリン・ダイアルミネート配合剤の投与錠数に関する情報を臨床現場に提供する必要性について申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。厚生労働省の「平成12年乳幼児身体発育調査」（厚生労働省統計表データベース）に示されている乳幼児の体重のパーセンタイル値から、申請の用法にてアスピリン・ダイアルミネート配合剤の投与可能な年齢を検討した結果、急性期は1歳未満から該当する場面があるが、上述した服用困難な患児及びより厳密な用量調節が必要とされる患児には、局方アスピリンが適すると考えられる。一方、慢性期の用量では3~4歳以上からアスピリン・ダイアルミネート配合剤の用法が該当し、錠剤の投与でも嚥下が可能であり、服用に際して患児の嗜好性も重視されるような場合には、アスピリン・ダイアルミネート配合剤が適すると考えられる。以上のことから、局方アスピリンとアスピリン・ダイアルミネート配合剤との使い分けについて、錠剤の嚥下が困難な患児や厳密な用量調節が必要とされる患児などでは局方アスピリンの投与を考慮する旨の情報、及び臨床現場での混乱を防ぐために、患児の体重とアスピリン・ダイアルミネート配合剤の投与錠数についての適切な情報を、インタビューフォームや情報提供活動などにより医療機関に対して提供する予定である。

機構は、以上の申請者の説明を概ね妥当であると判断するが、アスピリン・ダイアルミネート配合剤の使用に関する注意喚起については、専門協議での意見を踏まえ判断することとしたい。

2) 有効性について

急性期有熱期間中における抗炎症・解熱作用

プレドニゾロン群、プレドニゾロン+ワルファリン群、プレドニゾロン+本薬(30mg/kg/日)群、本薬(30mg/kg/日)群及びセファレキシン群の5群における発症1~2ヵ月後の冠動脈瘤の発現頻度が比較され、本薬投与群で冠動脈病変の発現頻度が低いことが報告され(参考資料2-4)、川崎病の心臓障害に関するレトロスペクティブな調査においても、第1病週から本薬を投与することにより、冠動脈瘤の発現頻度が低下することが報告されている(参考資料2-5)。さらに、厚生省川崎病研究班により実施された本薬の単独療法、フルルビプロフェン単独療法及びプレドニ

ゾロンとジピリダモールの併用療法による無作為化比較試験において、本薬の単独療法（発症後 30 日間は 50mg/kg/日を、その後必要に応じて 10mg/kg/日を投与）における冠動脈病変の発現率及び残存率が他の治療群と比較して低かったことが報告されており（参考資料 2-6～8）、川崎病急性期における本薬投与の有効性が示されている。

解熱後の回復期から慢性期

川崎病患児における血小板凝集能は、発症後 3 ヶ月以上、症例によっては数ヶ月から 1 年にわたって亢進した状態が持続するため、冠動脈に病変を残さなかった症例においても、概ね 3 ヶ月を目安に抗血小板薬を投与することが望ましく、解熱後の回復期から慢性期、特に冠動脈病変の発現例における冠動脈血栓の形成抑制に対して抗血小板作用を持つ本薬が使用されている。本薬は、既に抗血小板薬として虚血性心疾患及び虚血性脳血管障害における血栓・塞栓形成の抑制の効能・効果を取得している。川崎病の慢性期における本薬の使用目的は、虚血性心疾患の場合と同様に冠動脈血栓の形成抑制であることから、本薬に期待する効果に本質的な違いはない。

アスピリン抵抗性について

機構は、近年、本薬の抗血小板作用に抵抗性を有する患者の存在が報告されていることから、アスピリン抵抗性の患者について考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。米国において、本薬 325mg/日を服用している心血管疾患の患者 325 名のうち、アスピリン抵抗性を示す患者は血小板凝集を指標とした場合 5.5%、血小板機能分析装置を用いた場合 9.5%と報告されている（Am J Cardiol 88: 230-235, 2001）。また、本邦においても、健康成人男性 8 例の出血時間を検討した結果、出血時間に変化がみられない不応例が 3 例認められており、本薬不応群の血小板は低濃度のコラーゲン刺激により凝集することから、アスピリン抵抗性の主要因は血小板反応の亢進であると報告されている（脈管学 40: 433-438, 2000）。アスピリン抵抗性は主として、臨床薬理学的に抗血小板作用を指標として検討が行われてきたが、近年、アスピリン抵抗性の臨床的意義として、心筋梗塞、脳卒中及び心血管死のリスクの増大が指摘され、本薬服用中の心血管疾患患者の 5.2%がアスピリン抵抗性（血小板凝集能を指標）であり、アスピリン抵抗性群の心血管イベントの発症率が 24%とアスピリン反応性群の 10%に比較して高いことが報告されている（J Am Coll Cardiol 41: 961-965, 2003）。また、心筋梗塞、脳卒中あるいは心血管死を発症した本薬投与群 488 例と、本薬を服用して心血管イベントを発症しなかった対照群 488 例の尿中 11 - デヒドロトロンボキサン B₂（血小板凝集惹起物質である TXA₂の代謝物）を測定した結果、尿中 11 - デヒドロトロンボキサン B₂レベルが高い上位四分位の患者は、レベルが低い下位四分位の患者に比べて、心筋梗塞、脳卒中あるいは心血管死のリスクが 1.8 倍、心筋梗塞のリスクが 2 倍、心血管死のリスクが 3.5 倍高いことが報告されている（Circulation 105: 1650-1655, 2002）。しかし、「アスピリン抵抗性」の定義、その診断基準、臨床的意義は確立したものとはいえず、また、その治療法についても本薬の増量や他の抗血小板薬との併用などが提唱されているものの、十分に確立されたものとはいえない。

機構は、申請者の回答を概ね妥当なものと考え、アスピリン抵抗性に関し、臨床現場への情報提供の必要性について、専門協議での意見を踏まえて判断することとしたい。

3) 効能・効果について

申請者は、川崎病患児における血栓・塞栓形成の抑制に有効であることは医学薬学上公知であると判断されるとして、申請時の効能・効果を、「川崎病（急性期（有熱期間）及び解熱後から慢性期（心血管後遺症のある場合）」）とした。その後、申請者は審査の過程での用法・用量の再検討に伴い（「4）用法・用量について」の項参照）効能・効果を「川崎病」とする変更を申し出た。

機構は、本薬は川崎病急性期の抗炎症・解熱作用及び慢性期の抗血小板作用の両効果が期待されていることを踏まえると、効能・効果を「川崎病」とすることは適切であると考え、専門協議での意見を踏まえ最終的に判断することとしたい。

4) 用法・用量について

機構は、申請された用法・用量（案）について、解熱期以降の投与継続又は投与中止の判断基準が不明確であることから、解熱後に投与を続ける理由及び投与終了の目安など、より詳細に記載する必要性について申請者に見解を求めた。

申請者は、用法・用量（案）の該当部分を「解熱後：通常、アスピリンとして3～5mg/kg 相当量を1日1回経口投与する。」とし、用法・用量に関連する使用上の注意（案）として「川崎病では発症後数ヶ月間、血小板凝集能が亢進しているため、解熱後2～3ヵ月間はアスピリンとして3～5mg/kg 相当量を1日1回経口投与することが望ましい。その後、画像診断等によって冠動脈病変のない症例では投与を中止する。冠動脈瘤を形成した症例では冠動脈瘤の退縮が確認される時期まで投与を継続する。」を記載すると回答した。また、用法・用量（案）の「解熱後から慢性期（心血管後遺症がある場合）」を「解熱後」に変更したことに伴い、効能・効果（案）も「急性期（有熱期間）及び解熱後から慢性期（心血管後遺症のある場合）」を削除し、「川崎病」とする旨を回答した。

機構は、川崎病慢性期の投与量について、申請用量である3～5mg/kg/day とそれ以外（高用量、低用量とも）の用量を用いた臨床試験、臨床研究等を調査し、申請用量の妥当性について考察することを申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。慢性期の本薬至適投与量の上限量について、プロスタグランジン（PG）_{I₂}には本薬5～50mg/kg/日による影響は認められないが（日本小児科学会雑誌 89: 2207-2214, 1985、Acta Pediatr Jpn 30: 63-67, 1988）6-keto-PGF_{1α}は10mg/kg/日で減少することから、川崎病の慢性期の投与量として10mg/kg/日は過剰量であると報告されている（日本小児科学会雑誌 90: 2223-2230, 1986）。一方、下限量については、川崎病の患児において本薬1及び2～5mg/kg/日でPGI₂への影響なしに、十分な血小板機能の抑制が得られるとの報告（日本小児科学会雑誌 90: 2223-2230, 1986、Acta Pediatr Jpn 30: 63-67, 1988）はあるが、1～2.5mg/kg/日の投与で、一部血小板機能の抑制が認められなかったとの報告（日本小児科学会雑誌 89: 2207-2214, 1985）もあるため、1～2.5mg/kg/日を投与する場合、血小板凝集能をモニターするなど慎重な配慮を要するとされている。近年制定された「川崎病の急性期治療のガイドライン」（小児循環器病学会学術委員会、2003）及び「循環器病の診断と治療に関するガイドライン」（2001-2002年度合同研究班報告）では、解熱以後の本薬の投与量として3～5mg/kg/日を推奨している。以上より、慢性期の投与量として、申請用量の3～5mg/kg/日は、臨床実態にも即した用量であると考え。

機構は、川崎病慢性期における本薬の用量の説明は妥当であると考え。一方、急性期の用量については、国内のガイドライン及び教科書で、通常IVIG（総投与量2g/kg）と併用して本薬30～50mg/kg/日（分3）を経口投与することが推奨されている。また、米国のガイドライン（Circulation

87: 1776-1780, 1993、Chest 119: 344S-370S, 2001)における推奨用法・用量は80~100mg/kg/日(分4)とされているが、30~50 mg/kg/日が投与された日本人患児と80~120 mg/kg/日が投与された米国人患児との間で冠動脈病変発現率に差は認められないこと(J Pediatr 131: 888-893, 1997) 本薬の大量投与や長期投与時に肝機能障害の増悪がみられること、及び日本人は欧米人と比較して本薬による肝機能障害の発生頻度が高いこと(Drugs 58: 813-822, 1999)から、川崎病急性期において、本薬30~50 mg/kg/日の投与が適切であると考ええる。

機構は、急性期及び慢性期における用量の増減の判断基準について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。急性期30~50mg/kg/日及び慢性期3~5mg/kg/日のそれぞれの用量での本薬の増減について文献を調査した結果、国内外のガイドラインや教科書等には用量の増減の判断基準となるような具体的な基準は示されておらず、個々の患児の症状や副作用の発現に応じて担当医師が本薬の用量を増減することが適切と考える。

機構は、用法・用量及び用量の増減に関する申請者の回答は概ね妥当であると考えるが、専門協議での意見を踏まえて最終的に判断することとしたい。

申請者は、現行の局方アスピリンの用法・用量から「また、空腹時の投与は避けることが望ましい。」を削除し、「用法・用量に関連する使用上の注意」に記載するとしていたが、他の局方アスピリン製剤と用法・用量の記載が異なることは適切ではなく、変更理由を確認したところ、削除しない旨の回答があった。なお、空腹時の投与は避けることが望ましい旨の注意喚起は必要と考えられ、具体的な記載については専門協議での意見を踏まえて判断することとしたい。

5) 安全性について

川崎病の治療の対象は小児であり、長期的に投与されること等から、本剤の安全性に関して、新たな注意喚起の必要性について検討した。「川崎病急性期治療のガイドライン」及び「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」では、本薬の注意すべき副作用として、肝機能障害、消化管障害、水痘やインフルエンザに伴うライ症候群が挙げられており、機構は、これらの副作用、ヒト免疫グロブリン製剤との併用投与及びアスピリン・ダイアルミネート配合剤におけるアルミニウムの影響を中心に検討した。

肝機能障害

申請者は、本薬の大量投与や長期投与時に肝機能障害の悪化や発症頻度の増加がみられること、本薬の高用量投与では、日本人は欧米人と比較して本薬による肝機能障害の発現頻度が高いこと(Drugs 58: 813-822, 1999) 並びに川崎病患児を対象とした川崎病の急性期治療に対する本薬、フルルビプロフェン及びプレドニゾロン+ジビリダモールの3療法を比較した場合、本薬による療法が肝機能障害を起こしやすいこと(日本小児科学会雑誌 87: 2486-2491, 1983)等から、川崎病治療における本薬の肝機能障害のリスクについては十分な注意喚起が必要であり、「小児等への投与」欄に、川崎病の治療において肝機能障害の報告があるので適宜肝機能検査を行ない、注意する旨を記載し、さらに、「重要な基本的注意」欄に、川崎病の急性期に対して投与する場合には、適宜、肝機能検査を行ない異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な措置を講ずる旨を記載するとしている。

消化管障害

申請者は、本薬 30～50mg/kg/日で、副作用として発疹、出血斑及び消化管粘膜からの出血がみられるとの報告（日本小児循環器学会雑誌 19: S11-15, 2003）もあるが、本薬による消化管障害は、小児では成人に比べて軽症であり、その頻度も少ないことが報告されており（小児科臨床 50: 2223-2226, 1997）、川崎病の本薬による治療は 1970 年代に開始されているが、これまで消化管出血の報告は少ない（J Pediatr 128: 701-703, 1996、小児科臨床 50:2223, 1997）ことから、既に添付文書に記載されている消化管障害に関する情報で同様に注意喚起を行う必要があるとしている。

機構は、上記 及び に関する申請者の対応は妥当であると考えるが、専門協議での意見を踏まえて、最終的に判断することとしたい。

ライ症候群

AHA ガイドライン「Diagnosis and Therapy of Kawasaki Disease in Children」において「ライ症候群のリスクを減少するため、患者が水痘あるいはインフルエンザを発症した場合は本薬治療を中断すべきである」と記載されており、川崎病に関連する適応を本薬が取得しているイタリア、及び川崎病の適応はないが、小児科疾患として若年性関節リウマチの適応を取得している米国において、水痘、インフルエンザ等のウイルス性疾患を有する小児又は 16 歳未満（米国では 10 歳代）の患者は「禁忌」とされている。

本邦では、「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」に「ライ症候群の発症に関してはインフルエンザや水痘の流行時にはアスピリンの投与を避ける方が良いと思われる。」と記載され、サリチル酸系製剤に関する通知「サリチル酸系製剤に関する措置について 医薬発第 1135 号、平成 10 年 12 月 24 日」が発出されたことに伴い、アスピリン・ダイアルミネート配合剤では、使用上の注意の「重要な基本的注意」及び「小児等への投与」にライ症候群に対する注意喚起が記載されている。一方、局方アスピリンについては、「重要な基本的注意」のみに記載されていたが、本申請に伴い、より一層の注意喚起を行うために、申請者は「使用上の注意」の「小児等への投与」に、「15 歳未満の水痘、インフルエンザの患者に投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には、慎重に投与し、投与後の患者の状態を十分に観察すること。」を記載するとしている。さらに、川崎病患者が継続的に本薬を服用していることを踏まえた注意喚起として、両製剤とも「小児等への投与」に、「本剤投与中の 15 歳未満の川崎病の患者が水痘、インフルエンザを発症した場合には、投与を中断することを原則とするが、やむを得ず投与を継続する場合には、慎重に投与し、投与後の患者の状態を十分に観察すること。」を記載するとしている。

機構は、ライ症候群に対する注意喚起について、申請者の対応は概ね妥当であると考えるが、本邦において、本薬治療中の川崎病患者におけるライ症候群の発症に関し、少数ではあるが報告があることから（埼玉県医学会雑誌 23: 820, 1988、埼玉県医学会雑誌 32: 627, 1998、日本小児科学会雑誌 92: 2454, 1988、治療 71: 195, 1989）、本薬治療中の川崎病患者における注意喚起について、専門協議の意見を踏まえてさらに検討したい。

IVIG 製剤との併用について

申請者は、国内外のガイドラインにおいて、急性期には本薬と IVIG 製剤を併用投与するとされており、また、IVIG 製剤の添付文書においては川崎病に対する本薬との併用時の臨床試験成績が

記載されているなど、IVIG 製剤との併用は臨床現場で高頻度に行われていると考えられる。本薬と IVIG 製剤の併用による安全性については、国内外の治療ガイドライン及び主要な医学教科書において、とりわけ注意を喚起するような記載はない。本邦で承認されている IVIG 製剤の添付文書においても、「相互作用」及び「副作用」の項に本薬との併用に関する記載はないこと等から、現時点で、IVIG 製剤との併用に対して新たな注意喚起を行う必要はないとしているが、専門協議において安全面から臨床現場に提供すべき情報等について確認したい。

アスピリン・ダイアルミネート配合剤の長期投与時の安全性について

腎障害のある乳幼児や小児及び腎機能の未発達な未熟児に、アルミニウム製剤を非経口的あるいは長期的に経口投与した場合 (International Programme on Chemical Safety (IPCS)、Environmental Health Criteria 194; Aluminium, 1997、Pediatrics 97: 413-416, 1996)並びに乳児に大量のアルミニウム製剤を長期的に経口投与した場合に (Ann Pharmacother 38: 265-268, 2004)、アルミニウム脳症やアルミニウム骨症を生じる危険性が報告されている。

アスピリン・ダイアルミネート配合剤に含有するアルミニウムは、パファリン 81mg 錠等においては、アルミニウムグリシネート (アルミニウム量 約 2.2mg) と添加物である黄色 5 号アルミニウムレーキ (同 0.1mg) に由来する。今回申請した用量範囲でパファリン 81mg 錠等を投与した場合、急性期における本薬 30~50mg/kg/日投与時のアルミニウム投与量は 0.85~1.41mg/kg/日、慢性期における 3~5mg/kg/日投与時のアルミニウム投与量は、0.09~0.14mg/kg/日である。「食品添加物および汚染物質の毒性評価報告書 (Joint FAO/WHO expert committee on food additives (JECFA)、WHO food additives series 24、1989)」に記載されたアルミニウムの PTWI (生涯にわたり継続的に摂取したとしても健康に影響を及ぼす恐れがないと判断される 1 週間当たりの摂取量) は、1 日量に換算すると 1 mg/kg に相当する。アスピリン・ダイアルミネート配合剤を川崎病へ投与する場合のアルミニウム摂取量は、大量投与が必要な急性期 (発熱期間) においても PTWI とほぼ同等のレベルとなるが、投与期間は 1~2 週間であること、及び長期間投与される慢性期の継続投与では、PTWI の 1/7~1/11 にまで減少することから、腎機能が正常な乳幼児から長期間投与した場合も安全に服用できると考える。しかし、腎機能が低下している患児及び腎機能が未成熟である未熟児では、アルミニウム摂取量が増加することが考えられる。

以上のことから、申請者は、現行の使用上の注意の「1. 慎重投与」における「腎障害又はその既往歴のある患者」及び「小児」の記載に加え、「7. 小児等への投与」に「腎障害またはその既往歴のある川崎病の患者ならびに未熟児の川崎病の患者に注意すること。」を記載するとしている。

機構は、具体的な注意喚起については、専門協議での意見を踏まえてさらに検討したい。

機構による承認審査資料適合性調査結果

本申請には適合性調査の対象となる資料は提出されていないことから、適合性調査は実施されていない。

総合評価

機構は、以上のような審査を行った結果、川崎病に対する本薬の有効性及び安全性については医学薬学上公知であり、効能・効果及び用法・用量の設定並びに安全性に関する情報提供等について、専門協議の意見を踏まえて、さらに検討する必要はあるものの、本剤は承認可能と判断す

20.

審査報告(2)

平成 17 年 10 月 5 日

・申請品目

- [販売名] パファリン 81mg 錠 ファモター 81mg 錠 アスファネート錠 81mg ニ
トギス錠 81mg バッサミン錠 81mg
アスピリン「メタル」 アスピリン「ヨシダ」 アスピリン「ホエイ」
- [一般名] アスピリン・ダイアルミネート
アスピリン
- [申請者] ライオン株式会社、 鶴原製薬株式会社、 中北薬品株式会社、 シオノケ
ミカル株式会社、 大洋薬品工業株式会社、 吉田製薬株式会社、 メルク・
ホエイ株式会社
- [申請年月日] 平成 15 年 12 月 19 日、 平成 15 年 12 月 24 日
平成 15 年 12 月 19 日、 平成 15 年 12 月 22 日
(製造承認事項一部変更承認申請)

・審査内容

機構は審査報告(1)をもとに専門委員に求めた意見を踏まえた審査結果を報告する。

(1) 医学薬学上公知との判断について

国内外の教科書、ガイドライン、公表学術論文、臨床試験及び臨床研究の成績等から、今回承認申請された各種アスピリン製剤の川崎病に対する有効性及び安全性に関しては医学薬学上公知であるとの機構の判断は専門委員から支持された。

(2) 効能・効果について

機構は、アスピリン製剤は川崎病のほぼ全ての病型及び病期において、抗血小板作用及び抗炎症・解熱作用の双方又はいずれかを期待して用いられるものと考えられることから、効能・効果を「川崎病」とすることが適切であると考えた。専門委員からは、機構の見解は妥当であるとの意見の他、効能・効果を単に「川崎病」とした場合、「川崎病」の定義が急性熱性発疹性疾患であることから、効能・効果に遠隔期の心血管後遺症が含まれないと解釈されることも懸念され、遠隔期の心血管後遺症が効能・効果に含まれることを明記した方が良いとの意見も出された。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、効能・効果を「川崎病(川崎病による心血管後遺症を含む)」とすることが適切と判断した。

(3) 用法・用量について

国内外のガイドライン等では、急性期においては、通常、静注用免疫グロブリン(IVIG)(総投与量 2g/kg)と併用して、概ね本薬 30~50mg/kg/日(分3)から 80~100mg/kg/日(分4)の経口投与が推奨されている。慢性期においては、3~5 mg/kg/日(分1)あるいは 5~10mg/kg/日(分1)が推奨され、また、投与継続期間については症状及び冠動脈病変の有無から判断するとされてい

る。機構は、有効性及び安全性の観点から、用法・用量は、各製剤共通に「急性期有熱期間は、アスピリンとして1日体重1kgあたり30～50mgを3回に分けて経口投与する。解熱後の回復期から慢性期は、アスピリンとして1日体重1kgあたり3～5mgを1回経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。」とすることが適切と考えた。また、用法・用量に関連する使用上の注意について、下記を各製剤共通に設定することが適切と考えた。

(用法・用量に関連する使用上の注意)

- ・ 原則として川崎病の診断がつき次第、投与を開始することが望ましい。
- ・ 川崎病では発症後数ヵ月間、血小板凝集能が亢進しているため、川崎病の回復期において、本薬を発症後2～3ヵ月間投与し、その後断層心エコー図等の冠動脈検査で冠動脈障害が認められない場合には、本薬の投与を中止すること。冠動脈瘤を形成した症例では、冠動脈瘤の退縮が確認される時期まで投与を継続することが望ましい。

以上の用法・用量に関する機構の見解は、専門委員から概ね支持されたが、本薬は体重により投与量が規定されていることから年齢による適宜増減を規定する必要はないのではないかとの意見、及び低用量では血小板凝集抑制効果が十分でない場合があり、血小板凝集能などの検査で効果を確認することが望ましい旨の注意喚起をすべきとの意見等があった。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、年齢による適宜増減の規定は特に必要ないと判断し、用法・用量を「急性期有熱期間は、アスピリンとして1日体重1kgあたり30～50mgを3回に分けて経口投与する。解熱後の回復期から慢性期は、アスピリンとして1日体重1kgあたり3～5mgを1回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。」とすることが適切と判断した。また、少量投与では十分な血小板機能の抑制が認められなかった症例も報告されていることから、血小板凝集能等の測定も治療方針の決定等において参考になる可能性もあると考え、用法・用量に関連する使用上の注意に「川崎病の治療において、低用量では十分な血小板機能の抑制が認められない場合もあるため、適宜、血小板凝集能の測定等を考慮すること。」を加えることが適切と判断した。

(4) 各アスピリン製剤の川崎病治療における位置付けについて

機構は、アスピリン・ダイアルミネート配合剤については、錠剤サイズを考慮すると服用困難な患児も多いが、特に慢性期においては利便性の観点から有用性はあると考え、低出生体重児、新生児又は乳児では禁忌とし、幼児には嚥下可能なことを確認した上で投与するよう注意喚起すべきと判断し、各剤型の特徴を踏まえた注意喚起の必要性について専門委員の意見を求めた。

錠剤の有用性については概ね専門委員から支持され、剤型選択の参考となる情報について適切に提供されるべきとの意見が出された。

機構は、アスピリン・ダイアルミネート配合剤について、低出生体重児、新生児又は乳児では禁忌とすること及び幼児では嚥下機能を確認後投与する必要があることについて適切に情報提供するよう申請者に求めたところ、申請者は、禁忌及び小児等への投与に関する記載を整備する旨回答した。

機構は、申請者の対応を妥当と判断した。

(5) 情報の提供等について

添付文書の記載に関し、専門委員から、「手術、心臓カテーテル検査又は抜歯前1週間以内の患

者」では、出血量増加の可能性があるため、慎重投与とすべき等の意見が出された。

機構は、専門委員の指摘並びに各製剤の剤型の異同及び効能・効果の異同も踏まえ、申請者に対し添付文書の記載の整備を求めたところ、禁忌、慎重投与、小児等への投与等における記載が整備された。

機構は、申請者の対応を妥当と判断した。

(6) 審査報告書(1)の訂正

審査報告書(1)を以下の通り訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない(下線部は訂正箇所)。

4 頁 17 行目及び 21 頁 15 行目 アルミニウム グリシネート →

ジヒドロキシアルミニウム アミノアセテート

12 頁 7 行目 341-346, → 341-347,

15 頁 16 行目 上記のすべてのガイドライン → 上記のガイドライン

15 頁 17 行目 (分1)で投与 → (分1)あるいは5~10mg/kg/日(分1)(iiiのみ)で投与

・総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の効能・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] (下線部追加又は変更)

- ・ 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
- ・ 川崎病 (川崎病による心血管後遺症を含む)

- 1) 慢性関節リウマチ、リウマチ熱、変形性関節症、強直性脊椎炎、関節周囲炎、結合織炎、術後疼痛、歯痛、症候性神経痛、関節痛、腰痛症、筋肉痛、捻挫痛、打撲痛、痛風による痛み、頭痛、月経痛
- 2) 下記疾患の解熱・鎮痛
 - 急性上気道炎 (急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む)
- 3) 川崎病 (川崎病による心血管後遺症を含む)

[用法・用量] (下線部追加又は変更)

- ・ 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) における血栓・塞栓形成の抑制、冠動脈バイパス術 (CABG) あるいは

いは経皮経管冠動脈形成術（PTCA）施行後における血栓・塞栓形成の抑制に使用する場合
通常、成人には1錠（アスピリンとして81mg）を1回量として、1日1回経口投与する。
なお、症状により1回4錠（アスピリンとして324mg）まで増量できる。

・川崎病（川崎病による心血管後遺症を含む）に使用する場合

急性期有熱期間は、アスピリンとして1日体重1kgあたり30～50mgを3回に分けて経口投与する。解熱後の回復期から慢性期は、アスピリンとして1日体重1kgあたり3～5mgを1回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。

- 1) 通常、成人にはアスピリンとして、1回0.5～1.5g、1日1.0～4.5gを経口投与する。
なお、年齢、疾患、症状により適宜増減する。ただし、上記の最高量までとする。
- 2) 通常、成人にはアスピリンとして、1回0.5～1.5gを頓用する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、原則として1日2回までとし、1日最大4.5gを限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。
- 3) 急性期有熱期間は、アスピリンとして1日体重1kgあたり30～50mgを3回に分けて経口投与する。解熱後の回復期から慢性期は、アスピリンとして1日体重1kgあたり3～5mgを1回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。