

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] ① バイアスピリン錠 100 mg
② アスピリン末「バイエル」(アスピリン「バイエル」に変更予定)
- [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] ① 平成14年12月24日 ② 平成16年2月24日
- [剤型・含量] ① 錠剤(腸溶錠): 1錠中、アスピリンとして100 mg含有
② 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] ① バイアスピリン錠 100 mg
② アスピリン末「バイエル」(アスピリン「バイエル」に変更予定)
- [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] ① 平成 14 年 12 月 24 日 ② 平成 16 年 2 月 24 日
(① 輸入承認事項一部変更承認申請 ② 輸入承認申請)

[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)

- ①・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)
- ②1) 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)

- ①・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。
- ・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。

- ②1) 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

I. 申請品目

[販 売 名] ① バイアスピリン錠 100 mg ② アスピリン末「バイエル」

[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] ① 平成 14 年 12 月 24 日 ② 平成 16 年 2 月 24 日

[剤型・含量] ① 錠剤 (腸溶錠) : 1 錠中、アスピリンとして 100 mg 含有

② 粉末剤 : 1g 中、日本薬局方アスピリンを 1g 含有

[申請時効能・効果] (下線部今回追加)

①・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)

川崎病

- ・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

②・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

- ・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)

- ・川崎病における血栓・塞栓形成の抑制

[申請時用法・用量] (下線部今回追加)

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

ただし、川崎病の患者には、アスピリンとして 1 回 10 mg/kg を、急性期有熱期間中は 1 日 3 回、解熱後は 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。

②・慢性関節リウマチ、リウマチ熱、変形性関節症、強直性脊椎炎等に使用する場合

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。

- ・急性上気道炎に使用する場合

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。

- ・川崎病における血栓・塞栓形成の抑制に使用する場合

アスピリンとして 1 回 10 mg/kg を、急性期有熱期間中は 1 日 3 回、解熱後は 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。

[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

II. 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。

イ. 起原又は発見の経緯及び海外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(以下、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。バイアスピリン錠100mg(以下、バイアスピリン錠)は、ドイツ・バイエル社において開発された本薬の腸溶錠で、日本、ドイツ、イタリアを含む43カ国で医療用又は一般用医薬品として市販されている。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日にバイアスピリン錠及びバファリン81mg錠等の制酸緩衝錠について、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・塞栓形成の抑制、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。

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、制酸緩衝錠が、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。

当初、バイアスピリン錠のみについて効能追加の申請がなされたが、機構は、バイアスピリン

錠では申請の用法・用量に基づく体重による用量調節が困難であり、また、乳幼児では錠剤の服用が困難であることから、散剤など乳幼児が服用可能な剤型の開発を申請者に求めた。

申請者は、アスピリン末「バイエル」(局方アスピリン、以下、アスピリン末)の開発を行い、規格及び試験方法並びに安定性に関するデータを付して追加申請した。

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

バイアスピリン錠については今回新たに提出された資料はない。

アスピリン末は、日本薬局方収載品であり、輸入元であるスペイン・バイエル社で製造された6ロットについての規格に関する試験結果が提出されている。機構は、本剤の規格及び試験方法に関して特に問題はないと判断した。

ハ. 安定性に関する資料

バイアスピリン錠については今回新たに提出された資料はない。

アスピリン末については、実生産スケール3ロットの加速試験の成績が提出された。本品を最終包装形態「ポリエチレン袋(500g入り)+スチール缶」中で保存した結果、6ヵ月目で分解物であるサリチル酸に規格値上限からのわずかな逸脱が見られた。申請者は、申請後に本剤の包装を「ポリエチレン袋+スチール缶(内蓋付、乾燥剤(シリカゲル)10g入り)」に変更し、再度加速試験を行った結果、6ヵ月目ですべての項目において規格値を満たしていたが、分解物の増加傾向は認められた。機構は、申請者に対し、本剤の長期保存時のデータがあれば示し、3年以上安定であるとする妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。変更後の最終包装形態「ポリエチレン袋+スチール缶(内蓋付、乾燥剤(シリカゲル)10g入り)」での加速試験結果から、十分な安定性の改善が認められたので、長期保存条件下、本剤は3年以上安定であると考え。また、アスピリン末の原薬を製造しているスペイン・バイエル社で実施された、アスピリン末の最終包装形態より気密性の劣る包装形態(ポリエチレン袋+紙製ドラム及びポリエチレン袋+麻袋)における長期保存試験の結果、36ヵ月保存後のサリチル酸は日本薬局方の規格値の範囲内であり、その他の試験項目(性状、溶状、乾燥減量及び含量)についても変化が認められず安定であったことは、本邦での最終包装形態における3年以上の安定性を支持するものと考え。本申請が承認された後、実生産ロットを用いた長期保存試験を実施し、3年以上の安定性を検証する予定である。

機構は、この回答を了承した。

ニ. 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

新たな資料は提出されていない。

ホ. 薬理作用に関する資料

新たな資料は提出されていない。

ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

新たな資料は提出されていない。

機構は、バイアスピリン錠とアスピリン末等の薬物動態の比較を行い、臨床上問題となる差異

が生じる可能性について考察するよう求めたところ、申請者は、以下のように回答した。

薬物動態に関して、バイアスピリン錠とアスピリン粉末製剤を直接比較した試験成績はないが、局方アスピリン及び種々の本薬の製剤を日本人健康成人被験者に投与し、サリチル酸血中濃度を指標とした薬物動態の比較（九州薬学会会報 39: 55-58, 1985）において、普通錠（バイエルアスピリン錠 500mg を 2 錠投与）の血中サリチル酸濃度は局方アスピリン（1g 投与）と比較して投与 2 時間後まで有意差が認められたものの、投与後 5 時間までのその他の測定時間では有意差は認められず、両剤のサリチル酸血中濃度はほぼ同様に推移することが示されている。また、普通錠と腸溶錠の薬物動態の比較については、白人健康成人男性を対象とした単回経口投与試験（100mg 錠及び 300mg 錠）（参考資料～1：Pharma-Report No R 6184, 1994）において、腸溶錠は普通錠と比較して血中アスピリン及びサリチル酸の t_{max} が長く、 C_{max} が低くなっており、腸溶錠では吸収が遅延することが示されたが、AUC はアスピリン及びサリチル酸のいずれについても製剤間でほとんど差は認められず、半減期も同様の値であった。しかし、現在市販されている本薬の腸溶錠（5 剤）と制酸緩衝錠（6 剤）の添付文書における薬物動態パラメータ（ C_{max} 及び AUC）を比較すると、いずれの腸溶錠も制酸緩衝錠に比べ低値を示している。

製剤の違いによる薬物動態の差異について、急性期有熱期間中における本薬の抗炎症・解熱作用に関し、腸溶錠は、粉末製剤と比較して吸収が遅延し、 C_{max} が低いことから、第 1 回目の投与では即効性の面で劣ることが予想され、速やかな効果発現を期待する場合には、粉末製剤を使用すべきと考えるが、腸溶錠（40mg/kg/日（分 3））投与後の血漿中総サリチレート（本薬及びサリチル酸）濃度推移のシミュレーション結果から、総サリチレート濃度は概ね 10～100mg/L の範囲に入ることが示唆されており、初回投与におけるラグタイムの問題を除けば、他のアスピリン製剤と同様に解熱・抗炎症作用が期待できると考える。また、解熱後の回復期から慢性期に期待される本薬の抗血小板作用について、白人健康成人男性 36 例（年齢：24.6±0.4 歳、体重：76.8±1.7kg）を対象に、腸溶錠 100mg 錠と普通錠 40mg 錠及び 100mg 錠をそれぞれ 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、コラーゲン及びアラキドン酸誘発血小板凝集、血小板からのトロンボキサン（TX） B_2 放出量等を検討した結果（Eur J Clin Pharmacol 54: 707-714, 1998）、投与初日では、腸溶錠投与群に比して普通錠投与群の血小板凝集抑制及び血小板からの TXB₂ 放出量減少が強く認められるが、7 日間の反復投与終了時では、両製剤間の血小板凝集抑制効果等にほとんど差は認められず、本薬投与後の抗血小板作用が、反復投与により累積的に増強されると考えられる。したがって、解熱後の回復期から慢性期に継続的に投与される場合の抗血小板作用は、腸溶錠と普通錠との間で差がないものとする。

機構は、バイアスピリン錠を適切な用量で使用するため、粉砕して使用する可能性も想定されることから、粉砕して服用した場合の吸収について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。バイアスピリン錠をそのまま服用した場合と粉砕して服用した場合の薬物動態の比較データはないが、粉砕して服用した場合、フィルムコーティングが損なわれるため、その際の薬物動態は普通錠あるいは粉末製剤の薬物動態に近くなると推察されることから、腸溶錠を粉砕して服用した場合、そのまま服用した場合と比較して吸収は早くなると考えられる。なお、健康男性 10 例を対象に腸溶錠 325 mg を噛み砕いて服用させた結果、服用 15 分後より ADP 及びエピネフリンによる血小板凝集に対する抑制作用が認められている（Am J Cardiol 69: 258-262, 1992）。

機構は、バイアスピリン錠は他製剤よりも吸収が遅く、特に急性期の治療に関しては、他製剤を用いる方が適当な場合があると考える。バイアスピリン錠の川崎病治療における位置付けについては、専門協議での意見を踏まえ判断することとしたい。(ト項<機構における審査の概略> (2) バイアスピリン錠及びアスピリン末の川崎病治療における位置付け参照)

ト. 臨床試験成績に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請において、申請者は、本薬による川崎病の治療が医学薬学上公知であると判断した根拠として以下の公表学術論文を提出し、参考資料と位置付けた。

なお、「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かかわらず、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) 本薬単独療法に関する試験 (参考資料ト-1～3: 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、日本小児科学会雑誌 90: 1844-1849, 1986)

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)、フルルピプロフェン群(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)、フルルピプロフェンは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、3年後ではA群で1.0%(1例:0例、1例)、F群で6.7%(7例:4例、3例)、P群で5.0%(5例:4例、1例)であった。

副作用により他剤に変更された症例(効果判定除外症例)は、A群7例(肝機能障害6例、汎血球減少症1例)、P群1例(ジピリダモールによる薬疹)の計8例であった。

(2) 本薬+IVIg併用療法に関する試験 (参考資料ト-4: Lancet 2: 1055-1058, 1984)

川崎病と診断された発症後7日以内の患児85例を対象として、本薬群(A群、45例)、及び本薬+IVIg併用群(G群、40例)の2群で無作為化比較試験が実施された。本薬は、急性期の有熱

期間には 30~50mg/kg/日 (分 3) で、解熱後は 10~30mg/kg/日 (分 1) で経口投与され、IVIG は 400mg/kg/日を治療開始日より 5 日間静脈内投与された。発症後 29 日以内の冠動脈病変発現率は、A 群で 42% (19/45 例)、G 群で 15% (6/40 例) であり、G 群において有意に少なかった ($p < 0.01$ 、 χ^2 検定)。発症後 30~60 日の間には両群ともに新たな冠動脈病変発現症例は認められず、発症後 30~60 日後に冠動脈病変が残存していた症例は、A 群で 11 例、G 群で 1 例であった。その他の臨床検査所見では、G 群では A 群に比べ、C-reactive protein (CRP) 陽性期間の短縮傾向があり、血小板数の早期正常化及び血清 IgG 濃度の有意な上昇が認められた。なお、有熱期間、赤血球沈降速度、白血球数、血漿 IgA 濃度及び血漿 IgM 濃度には両群間で差は認められなかった。

副作用の発現については、A 群で肝障害が 1 例に認められた。G 群では投与 3 日目に悪寒及び発熱の症状が 1 例に認められたが、IVIG の投与中止によりいずれも消失した。

(3) 本薬+IVIG の至適用量に関するメタアナリシス (参考資料ト-5: 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化比較試験に関する 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%、IVIG 1g/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%、IVIG 1g/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 IVIG 2g/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 IVIG 2g/kg 併用群が最も低かった。

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

② 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

③ 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

④ 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

⑤ Harada K: Intravenous gamma globulin treatment in Kawasaki disease, Acta Paediatr. Jpn. 33: 805-810, 1991

- ⑥ 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

(4) 本薬+IVIG 併用療法に関するその他の臨床試験成績 (参考資料ト-6~17)

前項までの公表学術論文以外に、1990 年~2002 年の間に公表された日本人患児を対象に実施された臨床試験成績として参考資料ト-6~17 の 12 報の公表学術論文が提出された。

参考資料ト-6 : 日本小児科学会雑誌 94: 97-102, 1990

参考資料ト-7 : Prog Med 10: 29-38, 1990

参考資料ト-8 : Acta Paediatr Jpn 33, 799-804, 1991

参考資料ト-9 : Acta Paediatr Jpn 33, 805-810, 1991

参考資料ト-10 : 小児科診療 54: 1412-1420, 1991

参考資料ト-11 : Acta Paediatr Jpn 35, 294-297, 1993

参考資料ト-12 : Eur J Pediatr 153: 663-667, 1994

参考資料ト-13 : Acta Paediatr Jpn 37, 40-46, 1995

参考資料ト-14 : Prog Med 15: 1269-1279, 1995

参考資料ト-15 : 北関東医学 46: 249-256, 1996

参考資料ト-16 : 小児科臨床 50: 1771-1780, 1997

参考資料ト-17 : Pediatr Int 41: 1-7, 1999

(5) 本薬単独療法及び本薬+IVIG 併用療法における副作用発現状況 (参考資料ト-1、4、12~14、16、17)

表 副作用発現症例一覧表 (療法別、器官分類別)

	アスピリン 単独療法	IVIG 併用療法	計
総症例数	260	1165	1425
副作用発現総症例数	17	50	67
副作用発現総件数	17	79	96
副作用の種類 [J-ART]	副作用発現件数		
[消化管障害]	0	2	2
悪心		2	2
[肝臓・胆管系障害]	15	18	33
肝機能障害	15	3	18
GOT 上昇		8	8
GPT 上昇		6	6
LDH 上昇		1	1
[白血球・網内系障害]	0	26	26
好酸球上昇		14	14
好中球減少		7	7
リンパ球上昇		2	2
無顆粒球症		1	1
単球上昇		1	1
好塩基球上昇		1	1