

厚生省川崎病研究班（参考資料ト-1）及び古庄ら（参考資料ト-4）による無作為化比較試験並びに1990～2002年に公表された日本人患児対象の無作為化比較試験（参考資料ト-12～14、16、17）において、本薬単独療法による副作用発現率は、6.54%（17例/260例）であり、そのうち肝機能障害が5.77%（15例/260例）であったが、消化管障害は認められなかった。一方、IVIGとの併用療法による副作用発現率は、4.29%（50例/1,165例）であり、主な副作用は、好酸球上昇あるいは好中球減少等の白血球・網内系障害26件、肝機能障害18件であり、消化管障害としては悪心が2件みられた。

<機構における審査の概略>

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) 医学薬学上公知の根拠

1) 国際的に標準的とされる教科書

① 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。

② Oxford Textbook of Medicine (3rd edition) Oxford University Press, 18.11.9 Kawasaki Disease, 3049, 1996

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γ-グロブリンに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ヵ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。

③ 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、ライ症候群の発現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。

④ 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。

⑤ 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。

⑥ 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。

2) 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。

① 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 I) 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 II) 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 III) 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 IV) 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 V) 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、β 遮断剤の使用を考慮すべきである。

② 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+)。

3) 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①~⑦等にも本薬の川崎病への適応が記載されている。

- ① 内科学 II ; 黒川清、松澤祐次編集主幹 ; 文光堂 (1999)
- ② 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)
- ③ 小児科学第 2 版 ; 白木和夫、前川喜平監修 ; 医学書院 (2002)
- ④ 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)
- ⑤ 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)
- ⑥ 標準小児科学第 5 版 ; 森川昭広、内山聖 ; 医学書院 (2003)
- ⑦ 小児科学第 9 版 ; 五十嵐隆編集 ; 文光堂 (2004)

4) 本邦の学会等による診療ガイドライン

①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)

② 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)

③ 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生頻度が高いとされ、推奨されていない。

5) 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)。

(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

機構は、バイアスピリン錠の服用が可能となる年齢を説明した上で、急性期及び慢性期における用法・用量を踏まえた川崎病治療における本剤の位置付けの説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。小児に用いる錠剤のサイズについては、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、「硬カプセル剤、トローチ剤、ドロップ剤及び直径 6 mm を超える錠剤 (発泡錠を除く)・丸剤・軟カプセル剤は、5 歳未満の用法は認められない」と記されており、バイアスピリン錠の直径は 7.3 mm であることから、5 歳未満の患児には適さないと考えられる。用法・用量の観点からは、バイアスピリン錠の 1 回投与量は急性期有熱期間中で 10~16.7 mg/kg、解熱後の回復期から慢性期では 3~5 mg/kg となり、申請時の用法・用量においてバイアスピリン錠の服用が可能となる患児の体重は、急性期有熱期間中で「 $100 \text{ mg} \div 16.7 \text{ mg/kg} = 6 \text{ kg}$ 」以上、解熱後の回復期から慢性期で「 $100 \text{ mg} \div 5 \text{ mg/kg} = 20 \text{ kg}$ 」以上となる。文部科学省が公表した平成 16 年度学校保健統計調査から、解熱後の回復期から慢性期でバイアスピリン錠の服用が可能と考えられた最低体重 (20 kg) は、男子及び女子ともに 5~6 歳の体重に相当する。一方、急性期有熱期間中では、より低年齢の患児でも本剤 100mg 以上の投与が想定されるが、バイアスピリン錠の錠剤サイズを考慮すると、投与に適さない。第 17 回川崎病全国調査成績 (小児科臨床 2: 313-323, 2004) では、2001~2002 年の 2 年間で川崎病を発症した 16,952 例のうち、5 歳以上の患児は 1,974 例 (11.6%) であり、急性期有熱期間

中に本剤の服用が可能である患児数は年間約 1,000 例と推定される。一方、解熱後の回復期から慢性期については、川崎病発症後 1 ヶ月以降も冠動脈後遺症が残存する頻度は、4.9% (男子:5.9%、女子:3.56%) と報告され、さらに、「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」(Circ J 67 (Suppl. IV): 1111-1152, 2003) では、「冠動脈造影上、瘤が消失し造影上の正常化する現象は、発症から 1~2 年後に起こることが多く、小~中サイズの動脈瘤でしばしばみられ、冠動脈障害例の 32%~50%にみられている」と記載されていることから、川崎病発症後 1 ヶ月以降に冠動脈後遺症が残存した患児の 50%以上、すなわち川崎病を発症した患者の約 2~3%が 2 年以上経過した後も長期にわたり冠動脈後遺症を有すると考えられる。したがって、解熱後の回復期から慢性期にバイアスピリン錠の服用が可能である患児数は年間約 200~300 例であると推定される。以上のように、川崎病を発症した患児の多くは乳幼児であり、バイアスピリン錠を服用することは困難であるが、本剤の服用が可能と考えられる患児は、少数ながら存在すること、また、発症後 2 年以上を経過した後も冠動脈後遺症が残存している慢性期の患者では、長年にわたりアスピリン治療を受ける必要があることから、特にこのような慢性期の患者では、利便性の観点から、バイアスピリン錠は有用な製剤であると考ええる。また、バイアスピリン錠の服用が困難な乳幼児の患児に対する錠剤の粉碎による投与は、適正使用の観点から、積極的に推奨するものではなく、あくまで粉末製剤の使用を考慮すべきである。また、腸溶錠は、粉末製剤と比較して吸収に遅延があるため(へ項参照)、抗炎症・解熱作用の速やかな効果発現を必要とする場合は、腸溶錠の投与が可能であっても、粉末製剤を使用すべきである。

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、バイアスピリン錠の必要性及びその使用に関する注意喚起等については、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

① 急性期有熱期間中における抗炎症・解熱作用

本薬単独療法、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及び各施設へのアンケートによる追跡調査において、本薬単独療法(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(以下、CAL)の発生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(参考資料ト-1~3)、また、「原田のスコア*」における該当項目が 3 項目以下の軽症例では、本薬単独療法(有熱期間中は 30mg/kg/日を、解熱後は 5mg/kg/日を投与)により、CAL の発生が認められなかったことが報告されている(参考資料ト-17)。平成 2 年に IVIG が「川崎病(重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合)」の効能を取得して以来、川崎病の急性期における治療の手段として IVIG 療法が定着し、本薬単独療法が施行される症例は少なくなっているが、CAL の発生リスクが低い比較的軽症の川崎病患者における本薬単独療法の効果を示す成績は存在する。

*原田のスコア:

- 1) 白血球数: 12,000 /mm³ 以上、2) 血小板数: 35x10⁴ /mm³ 未満、3) CRP: 3+(約 4.5 mg/dL)以上、4) ヘマトクリット: 35%未満、5) 血清アルブミン: 3.5g/dL 未満、6) 性: 男、7) 年齢: 1 歳未満
- 以上 7 項目のうち 4 項目以上(経過中の最悪値)を、9 病日以内に満たした場合に免疫グロブリン製剤の適応とする。

② 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CAL発生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のある本薬が使用されている。川崎病の慢性期における本薬の使用目的は、冠動脈血栓の形成抑制であるが、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。虚血性心疾患における血栓・塞栓形成の抑制に対する本薬の用法・用量を体重当たりの投与量に換算した場合、1.7～5 mg/kg/日（成人の体重を60 kgとする）となり、慢性期の川崎病患児における臨床薬理試験（日本小児科学会雑誌 90:2223-2230, 1986）で最適な抗血小板作用を示した投与量とほぼ一致している。

③ 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。アスピリン抵抗性に関する調査及びそのメカニズムに関する研究が行われているものの、現時点ではその臨床的意義も含めて一定の評価がなされておらず、米国胸部疾患学会ガイドライン（7thACCP）の総説（Chest 126: 234S-264S, 2004）では「血小板凝集検査により定義されるようなアスピリン抵抗性のメカニズム及び臨床的意義については確立されていない。他の抗血小板薬との比較も含めて、その実態と発生率がより明確にされるまで、アスピリンの抗血小板作用を確認する目的で、個々の患者に対して血小板機能検査を行うことを推奨することはできない。一方で、アスピリン抵抗性のTXA₂生合成のメカニズム及び臨床的意義に関する更なる検討が望まれる。」と結論されている。また、文献検索で、川崎病患児におけるアスピリン抵抗性に関する報告は認められなかった。したがって、川崎病患児において、アスピリン抵抗性を有する患者の存在は否定できないが、現時点では特に添付文書等でアスピリン抵抗性に関する注意喚起を行う必要はないと考える。

機構は、アスピリン抵抗性の定義、診断基準、臨床的意義等は確立したものとはいえないと考える。しかしながら、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%と本薬反応性群の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）こと等から、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、川崎病患者における血栓・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、バイアスピリン錠では、「下記疾患における血栓・塞栓形成の抑制」に「川崎病」を追加し、アスピリン末では「川崎病における血栓・塞栓形成の抑制」とした。

機構は、本邦のガイドライン等の記載から、本薬が川崎病患児に投与される目的は血栓・塞栓など冠動脈病変の予防のみならず、急性期における抗炎症・解熱作用も目的とされていると考え、

申請者に効能・効果の再検討を求めた。

申請者は、国内外の公表文献（教科書、治療ガイドライン、論文等）を調査した結果、専門医の見解は必ずしも一致していないものの、急性期における本薬の投与目的として、多くの場合においては IVIG との併用の有無を問わず、抗血小板作用（川崎病の急性期から回復期の初期では血小板増多や血液凝固能亢進が起こり得ることから、本薬の抗血小板作用は川崎病の急性期においても期待される）に加えて抗炎症・解熱作用も期待されており、本薬の抗血小板作用による「血栓・塞栓形成の抑制」に限定した効能・効果は、本薬による川崎病の治療法に対する一般的な認識を反映したものではないことから、効能・効果を「川崎病」に訂正すると回答した。

機構は、効能・効果を「川崎病」とすることは適切であると考えているが、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、上述した効能・効果の再検討に伴い、日本川崎病研究会が実施した「川崎病の治療と現状に関する主要 55 施設のアンケート調査結果」（小児科 36: 483-490, 1995）に基づいて設定された用法・用量を、急性期及び慢性期等の状態ごと、あるいは併用薬ごとに整理し、申請用法・用量の妥当性の説明、又はより適切な用法・用量の設定を公表文献の記載に基づいて説明を行うよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。①急性期有熱期間中の用法・用量は、「川崎病急性期治療のガイドライン」（日本小児科学会雑誌 107: 1713-1715, 2003）及び国内の教科書では、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。一方、米国心臓学会（AHA、Circulation 87: 1776-1780, 1993）及び ACCP（Chest 119: 344S-370S, 2001）のガイドラインにおける推奨用法・用量は 80~100mg/kg/日（分 4）とされている。しかし、IVIG 併用下での本薬の至適用量に関するメタアナリシス（参考資料ト-5）の結果において、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 CAL 発現率に差は認められていない。また、米国においても、消化管障害等への安全性に配慮して本邦と同じ 30~50 mg/kg/日を推奨する傾向もみられる（Arch Dis Child 86: 286-290, 2002）。②解熱後の回復期から慢性期（CAL 残存例の遠隔期）の用法・用量は、「川崎病急性期治療のガイドライン」（日本小児科学会雑誌 107: 1713-1716, 2003）では、3~5 mg/kg/日（分 1）を CAL 形成のない例には炎症が消失した後 2~3 ヶ月間、CAL 形成例には CAL の退縮が確認されるまで投与し、巨大冠動脈瘤発生例には他の抗血小板薬や抗凝固薬の併用が望ましいとされている。「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」（Circulation J 67 Suppl. IV: 1111-1152, 2003）では、3~5 mg/kg/日（分 1）を冠動脈に障害を残さなかった症例においても、概ね 3 ヶ月間投与し、冠動脈に拡張又は瘤を形成した川崎病既往症例では、抗血小板薬を継続して投与すべきとされている。国内の教科書においては、最新ガイドラインの公表以前の出版が多いため、「川崎病の治療および管理基準」（日本小児科学会雑誌 87: 1717-1719, 1983）及び「川崎病心臓血管後遺症の病態と治療・管理の手引き」（日本小児科学会雑誌 90: 1399-1401, 1986）に記載されている 5~10 mg/kg/日（分 1）を推奨しているものが多いが、一方では 2~5 mg/kg/日を推奨しているものもある。AHA（Circulation 87: 1776-1780, 1993、Circulation 89: 916-922, 1994）及び ACCP（Chest 119: 344S-370S, 2001）のガイドラインでは、CAL 形成のない例では、解熱後より本薬 3~5 mg/kg/日（分 1）を 6~8 週間投与し、CAL 形成例ではその病変の程度に応じて他の抗血小板薬や抗凝固薬を併用し、

期間を限定することなく投与を継続することが推奨されている。海外の教科書の記載内容もこれらのガイドラインに準じている。

申請者は、以上の検討を踏まえて、用法・用量（案）を「川崎病に使用する場合 アスピリン」として、急性期有熱期間中は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では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。」、用法・用量に関連する使用上の注意（案）を「川崎病の治療において、本剤を発症後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、本剤の投与を中止すること。」に改めると回答した。

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。

川崎病の急性期有熱期間中

国内外のガイドラインでは、いずれも解熱を判断基準として減量することが推奨されている。特に急性期の有熱期間中に減量を行う可能性は低いが、安全性の観点から、肝機能障害が発現した際には減量又は投与を中止することが必要とされている。重症患者では本薬の増量よりも患者の重症度に応じてIVIG併用療法を選択することを推奨しているため、強力な抗炎症・解熱作用が必要な場合においても、申請用法・用量である30～50 mg/kg/日（分3）の範囲を超える用量が使用される可能性は低いものと考えられる。

解熱後の回復期から慢性期

国内ガイドラインにおいて、有効性の観点から減量を行う場合の具体的な基準は示されていない。安全性の観点からは、「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」（Circulation J 67 Suppl. IV: 1111-1152, 2003）に「肝障害や消化性潰瘍は少量投与では殆ど認められないが、認められた場合には、チクロピジンへの変更、ジピリダモールの併用、年長児ではシロスタゾールへの変更も考慮されて良い」と記載されており、本薬の減量ではなく、他の抗血小板薬への切り替え（いずれも適応外使用）が推奨されている。したがって、有効性及び安全性の観点からも、本薬が減量される可能性は低いと考える。また、解熱後の回復期に後遺症として巨大冠動脈瘤を合併し、より強力な抗血栓療法が必要となる場合、国内外のガイドラインの多くは、チクロピジンやジピリダモール等の作用機序が異なる抗血小板薬又はワルファリンなどの抗凝固薬を併用すること（いずれも適応外使用）を推奨している。しかし、「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」（Circulation J 68 Suppl. IV: 1153-1219, 2004）では、「急性期以降、冠動脈後遺症があればアスピリン5～10 mg/kg/日（分1）の内服継続、狭窄病変の高度なもの及び閉塞病変のある場合はワルファリンやチクロピジン、ジピリダモール等の併用を考慮する。」と、申請用法・用量である3～5 mg/kg/日（分1）を超える用量を推奨しているものもあることから、冠動脈瘤などの冠動脈後遺症の程度に従って本薬の増量が行われる可能性はあると推察される。

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。

5. 安全性について

川崎病に対する本薬の治療は、対象が小児であり、長期的に投与されること等から、本薬の安全性について、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、消化管潰瘍、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、これらの副作用及び IVIG 製剤との併用投与について、添付文書の記載を検討するよう申請者に求めた。

(1) 肝機能障害

申請者は、以下のように回答した。川崎病の急性期に本薬 30～50mg/kg/日、解熱後の回復期から慢性期に 3～30mg/kg/日（多くは 10 mg/kg/日又は 30 mg/kg/日）を投与した日本人患児における主な副作用は肝機能障害（15 件/260 例）である（副作用発現症例一覧表参照）。しかし、ドイツ・バイエルヘルスケア社の川崎病患者における副作用自発報告データベースでは、本薬単独療法による肝機能障害の報告はなく、IVIG との併用療法による肝機能障害は 2 例であり、海外の添付文書でも肝機能障害について、特に小児に関する特別な注意喚起は行われていない。今回の申請において、添付文書（案）の「小児等への投与」に、「幼児又は小児では副作用があらわれやすいので、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。特に、肝障害が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止すること。」を追記していることから、新たな注意喚起をする必要はないと考える。

機構は、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、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（Drug 58: 813-822, 1999）、及び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ン+ジビリダモールの 3 療法を比較した場合、本薬療法が肝機能障害を起こしやすいこと（参考資料ト-1：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障害のリスクについては十分な注意喚起が必要であると考え。肝機能障害の注意喚起については、専門協議での意見を踏まえて判断することとしたい。

(2) 消化管障害

申請者は、以下のように回答した。消化管障害は、川崎病の急性期に本薬 30～50mg/kg/日、解熱後の回復期から慢性期に 3～30mg/kg/日（多くは 10 mg/kg/日又は 30 mg/kg/日）を投与した日本人患児で認められていない（副作用発現症例一覧表参照）。また、ドイツ・バイエルヘルスケア社の副作用自発報告データベースにおいて、消化管障害に関する報告は、「嘔吐」の 1 例であり、海外の添付文書でも消化管障害について、特に小児に関する特別な注意喚起は行われていない。したがって、これまで添付文書に記載されている消化器障害に関する注意喚起に加えて、新たに行う必要はないと考える。

機構は、申請者の回答を了承し、さらに専門協議での意見を踏まえ、記載整備を行うこととしたい。

(3) ライ症候群

申請者は、以下のように回答した。海外の添付文書では、川崎病に関連する適応を取得しているイタリア、あるいは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)の患者が「禁忌」とされている。一方、ベルギー、ドイツ及び英国では、小児科疾患の適応の有無に関わらず、小児への投与は原則禁止されているものの、他の治療(薬剤)が無効な場合や川崎病等の治療のために特別に使用される場合は除外されていることから、現行の添付文書の記載、「本剤を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。」は妥当であると考ええる。

機構は、国内外のガイドラインでは、水痘、インフルエンザ等を発症した患者への投与は避ける旨が記載されており、また、本邦において、本薬治療中の川崎病患者児におけるライ症候群の発症に関しては、少数ではあるが報告されていることから(日本小児科学会雑誌 92: 2454, 1988、埼玉県医学会雑誌 23: 820, 1988、埼玉県医学会雑誌 32: 627, 1998、治療 71: 195, 1989)、本薬治療中の川崎病患者児における新たな注意喚起について、専門協議の意見を踏まえてさらに検討したい。

(4) IVIG 製剤との併用について

申請者は、以下のように回答した。本薬と IVIG との併用療法が行われた日本人患児における副作用発現頻度は 4.29% (50/1,165 例) であり、本薬単独療法 (6.54%、17/260 例) と比較して発現率が高い傾向はみられていない(副作用発現症例一覧表参照)。主な副作用は、好酸球上昇等の白血球・網内系障害 (26 件/1,165 例)、肝機能障害等の肝臓・胆管系障害 (18 件/1,165 例) であり、消化管障害としては、悪心が 2 件認められたのみであった。白血球・網内系障害は本薬単独療法群では認められておらず、IVIG による副作用と推察された。したがって、現時点で、IVIG との併用に対して新たな注意喚起を行う必要はないと考える。

機構は、申請者の回答を概ね妥当なものと判断するが、国内のガイドラインでは急性期には本薬と IVIG を併用投与することが記載され、IVIG 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ことから、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。

III 機構による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。

IV 総合評価

機構は、以上のような審査を行った結果、川崎病に対するアスピリン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、本申請については承認可能と判断する。

審査報告 (2)

平成17年10月5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
(① 輸入承認事項一部変更承認申請 ② 輸入承認申請)

II. 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 ヶ月間投与し、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、バイアスピリン錠については、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をすべきと判断し、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た。また、治療開始時に投与すべき剤型については、有熱期にはアスピリンの腸管吸収が低下していることから粉末製剤を投与すべきとの意見、腸溶錠と粉末製剤の薬物動態に関する情報提供は必要であるが、有熱期にはIVIG等を併用することが多く、治療開始時に粉末製剤を投与すべきとの注意喚起はあえて必要ないとの意見、及び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、バイアスピリン錠の添付文書において、腸溶錠以外の剤型と比較して吸収が遅延すること等に関する注意喚起を適切に行うよう申請者に求めたところ、申請者は、バイアスピリン錠の添付文書に、「本剤は腸溶錠であり、他製剤（アスピリン普通錠等）と比較して吸収が遅延するので、血中アスピリン及びサリチル酸の t_{max} が長く、 C_{max} が低い」との記載をする旨回答した。

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、ライ症候群に関し、本薬投与中の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本薬の投与を行わないことを原則とする旨小児等への投与に追記される等、禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、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) その他

機構は、申請販売名の一つである『アスピリン末「バイエル」』中の「末」は日本薬局方の製剤総則に記載された剤型ではないことから、販売名の再検討を求めたところ、申請者は販売名を『アスピリン「バイエル」』とすると回答した。

(7) 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)。

9頁32行目 341-346, → 341-347,

14頁5行目 上記のすべてのガイドライン → 上記のガイドライン

14頁6行目 (分1)で投与 → (分1) あるいは5~10mg/kg/日(分1)(③のみ)で投与

16頁29行目 こと等から、アスピリン → こと等から、アスピリン

17頁25行目 また、米国においても、 → また、英国においても、

17頁28行目 1713-1716, → 1713-1715,

17頁31行目、18頁20及び29行目 Circulation J → Circ J

III. 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)

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。