

アスピリン

1. 医薬品名, 剤型, 必要と考えられる対象年齢, 効能・効果 (対象疾患), 対象患者数	
a. 医薬品名 (一般名・商標名)	一般名: アスピリン, 商標名: 日本薬局方アスピリン, バイアスピリン錠 100mg, パファリン 81mg 錠など
b. 剤型	粉末製剤, 腸溶錠, 制酸緩衝錠
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	はい ・ いいえ
d. 対象年齢	粉末製剤: 制限なし。 腸溶錠・制酸緩衝錠: 錠剤の嚥下が可能な年齢であること。
e. 効能・効果, 対象疾患	・ 川崎病
f. 年間症例数の予測 (5 万例を超えるか?)	6500 ~ 8000 例 [第 16 回川崎病全国調査成績 (添付資料-1) で報告された 1998 ~ 2000 年の新規罹患者数]
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売企業	バイエル薬品株式会社 (アスピリン腸溶錠 100 mg), ライオン株式会社及びブリストル・マイヤーズ株式会社 (パファリン 81 mg 錠) など
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認: 有 ・ 無 小児での承認: なし 開発状況 (製剤追加の場合も含む): 以下の薬剤について, 「川崎病」の効能追加申請が, 医薬審第 104 号通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づいて行われている。 ・ バイアスピリン錠 100 mg 及び日本薬局方アスピリン アスピリン末「バイエル」(バイエル薬品): 2002 年 12 月 24 日及び 2004 年 2 月 24 日 ・ パファリン 81 mg 錠 (ライオン株式会社): 2003 年 12 月 19 日 ・ 日本薬局方アスピリン アスピリン「ヨシダ」(吉田製薬): 2003 年 12 月 19 日 ・ 日本薬局方アスピリン アスピリン「メタル」及びアスファネート錠 81 mg (中北薬品): 2003 年 12 月 19 日 ・ 日本薬局方アスピリン アスピリン「ホエイ」: 2003 年 12 月 22 日 ・ ニトギス錠 81 mg (シオノケミカル): 2003 年 12 月 24 日 ・ パッサミン錠 81 mg (大洋薬品工業): 2003 年 12 月 24 日 ・ ファモター 81 mg 錠 (鶴原製薬): 2003 年 12 月 22 日
c. 海外での開発・販売企業	①米国: バイエルヘルスケア社 (アスピリン腸溶錠 81, 325 mg, 小児用チュアブル錠 81 mg), グラクソ・スミスクライン社 (アスピリン腸溶錠 81, 325, 500 mg) など ②欧州 (イタリアなど): バイエルヘルスケア社 (アスピリン腸溶錠 100 mg) など
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	1. 成人での承認: 一有 ・ 無 (なお, イタリアにおける川崎病に関する承認内容については, 成人・小児の区別はなされていない) 2. 小児での承認: 有り イタリアでは, 「川崎病症候群の患者における血栓症の予防」が 1995 年 11 月に, ベルギーでは「川崎症候群 (特に乳児, 小児における川崎症候群) における心血管障害の予防」が, アスピリン腸溶錠 100 mg に対して承認されている。
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	日本薬局方アスピリン, バイアスピリン錠 100 mg, パファリン 81mg 錠など
b. 効能・効果, 対象疾患	① 日本薬局方アスピリン ・ 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) ② バイアスピリン錠 100 mg, パファリン 81mg 錠 ・ 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
c. 用法・用量	① 日本薬局方アスピリン - 慢性関節リウマチ，リウマチ熱，変形性関節症，強直性脊椎炎等に用いる場合 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。 - 急性上気道炎に用いる場合 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。 ② バイアスピリン錠 100 mg 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。 ③ バファリン 81mg 錠 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。
d. 使用上の注意，慎重投与，禁忌等の記載内容	別添「添付文書」参照（添付資料 2～4）
e. その他の問題点	同上
f. 現在の記載でどのような現実的な問題があるのか	川崎病患者に対し，剤型の異なる製剤が適正に使用されていくためには，各製剤「使用上の注意」について，「禁忌」，「慎重投与」などの項目について統一を図るとともに，「小児への投与」についてそれぞれ変更する必要があると考えられる。
4. 海外の添付文書の記載内容，承認状況（できれば数ヶ国について）	
米国の状況	承認状況：川崎病については未承認
	添付文書の記載内容：（添付資料 5） 効能・効果，対象疾患 - 血管系適応症〔虚血性脳卒中，一過性脳虚血発作（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〕： - 虚血性脳卒中あるいはフィブリン血小板塞栓による TIA がある患者における死亡と非致死性脳卒中の複合リスクの減少 - 急性心筋梗塞が疑われる患者における血管系死亡リスクの減少 - 心筋梗塞歴又は不安定狭心症歴を有する患者における死亡と非致死性心筋梗塞の複合リスクの減少 - 慢性安定狭心症患者における心筋梗塞と突然死の複合リスクの減少 - 血行再建術〔冠動脈バイパス術（CABG），経皮経管冠動脈形成術（PTCA），頸動脈内膜切除術〕： アスピリンの適用が推奨されるような病状が既に存在する血行再建術（CABG，PTCA，又は頸動脈内膜切除術）施行後の患者 - リウマチ性疾患〔慢性関節リウマチ，若年性関節リウマチ，脊椎性関節症，変形性関節症，並びに全身性エリトマトーデス（SLE）に伴う関節炎及び胸膜炎〕： 慢性関節リウマチ，若年性関節リウマチ，脊椎性関節症，変形性関節症，並びに全身性エリトマトーデス（SLE）に伴う関節炎及び胸膜炎の症状の改善 用法・用量 アスピリンの 1回量を，水分制限されている患者でない限り，コップ 1 杯の水とともに服用する。 - 虚血性脳卒中及び一過性脳虚血発作（TIA）：50～325mg を 1日 1回，継続治療する。 - 急性心筋梗塞の疑い：初回量 160～162.5mg を，心筋梗塞が疑われたらすぐに投与する。1日 160～162.5mg の維持量を梗塞後 30 日間継続する。30 日経過後は，

	再発性心筋梗塞予防のための用法及び用量に基づいて治療する。 ・心筋梗塞の再発予防：75～325mgを1日1回，継続治療する。 ・不安定狭心症：75～325mgを1日1回，継続治療する。 ・慢性安定狭心症：75～325mgを1日1回，継続治療する。 ・冠動脈バイパス術（CABG）：術後6時間から，1日325mgを投与する。治療は術後1年間継続する。 ・経皮経管冠動脈形成術（PTCA）：術前2時間に初回量325mgを投与する。維持量は，1日160～325mg，継続治療する。 ・頸動脈内膜切除術：80mg 1日1回～650mg 1日2回投与を術前より開始することが推奨される。継続治療する。 ・慢性関節リウマチ：初回量3gを1日数回に分けて投与する。抗炎症効果が必要な場合には，血漿中サリチル酸濃度が目標値の150～300μg/mLとなるように増量する。血漿中濃度が200μg/mLを上回る高用量では，毒性の発現頻度が高くなる。 ・若年性関節リウマチ：初回量1日体重1kgあたり90～130mgを1日数回に分けて投与する。抗炎症効果が必要な場合には，血漿中サリチル酸濃度が目標値の150～300μg/mLとなるように増量する。血漿中濃度が200μg/mLを上回る高用量では，毒性の発現頻度が高くなる。 ・脊椎性関節症：1日あたり4gを最高量として，1日数回に分けて投与する。
	・変形性関節症：1日あたり3gを最高量として，1日数回に分けて投与する。 ・全身性エリトマトーデス（SLE）に伴う関節炎及び胸膜炎：1日あたり3gを最高量として，1日数回に分けて投与する。抗炎症効果が必要な場合には，血漿中サリチル酸濃度が目標値の150～300μg/mLとなるように増量する。血漿中濃度が200μg/mLを上回る高用量では，毒性の発現頻度が高くなる。 使用上の注意，慎重投与，禁忌等の記載内容 禁忌 ・アレルギー：アスピリンは非ステロイド系抗炎症薬に対するアレルギーを有する患者，並びに喘息，鼻炎，鼻ポリープの症状を有する患者に対しては禁忌である。アスピリンは重篤な蕁麻疹，血管性水腫あるいは気管支攣縮（喘息）を誘発することがある。 ・ライ症候群：アスピリンは小児あるいは十代のウイルス感染症患者に対しては，ある種のウイルス性疾患ではアスピリンは，発熱の有無に関わらず使用するべきではない。 警告 ・アルコール摂取に係る警告：毎日3回以上の飲酒を行う患者には，アスピリン服用期間中に大量のアルコール摂取を継続することによる出血リスクについて助言を行うべきである。 ・血液凝固異常：低用量のアスピリンでも血小板機能を抑制し出血時間を延長させる。これは，先天性（血友病）あるいは後天性（肝疾患あるいはビタミンK欠乏症）の出血性障害を有する患者に有害な影響を及ぼしうる。 ・胃腸管に対する副作用：胃腸管に対する副作用としては，胃痛，胸やけ，嘔気，嘔吐，大量消化管出血などがある。消化不良等の軽度の上部消化管症状はめずらしくなく，治療中に発現しうる。医師は，消化管症状の既往がない場合も，潰瘍形成及び出血の徴候に注意すべきである。医師は，患者に対し，胃腸管に対する副作用の徴候と症状，並びに発現時の対応について説明するべきである。 ・消化性潰瘍疾患：活動性の消化性潰瘍の既往歴を有する患者には，アスピリンを投与しないこと。 使用上の注意 ・腎不全：重篤な腎不全患者（糸球体ろ過率：10mL/min未満）には，アスピリンを投与しないこと。 ・肝不全：重篤な肝不全患者には，アスピリンを投与しないこと。 ・ナトリウム制限食：うっ血性心不全や腎不全などのアスピリン貯留状態にある患者には，ナトリウム塩を含有するアスピリン緩衝製剤はナトリウム含有率が高いため，投与しないこと。

	臨床検査：アスピリンは肝酵素値上昇，血中尿素窒素上昇，血清クレアチニン値上昇，高カリウム血症，出血時間延長を伴うとされている。 小児等への投与 若年性関節リウマチに対する投与は，よく管理された臨床試験の成績に基づいて推奨されている。初回量 1 日体重 1kg あたり 90 ～ 130mg を 1 日数回に分けて投与する。抗炎症効果が必要な場合には，血漿中サリチル酸濃度が目標値の 150 ～ 300μg/mL とするように増量する。血漿中濃度が 200μg/mL を上回る高用量では，毒性の発現頻度が高くなる。
欧州の状況	イタリア：「川崎症候群患者における血栓症の予防」の「効能・効果」が承認されている（承認日：1995 年 11 月 27 日）。 このほか，ベルギーで「川崎症候群患者における心血管障害の予防」の「効能・効果」が承認されている（承認日：1997 年 10 月 6 日）。 添付文書の記載内容（イタリア）：（添付資料 6） 効能・効果，対象疾患 - 心筋梗塞後の患者，不安定狭心症，慢性安定狭心症の患者及び複数の危険因子（動脈性高血圧，高コレステロール血症，肥満，糖尿病，虚血性心疾患の家族歴）を有する患者の冠動脈血栓症の予防 - 一過性脳虚血発作（TIA）及び脳卒中後の患者における虚血性閉塞の発現の予防 - 冠動脈バイパス及び経皮経管冠動脈形成術（PTCA）における再閉塞の予防 - 体外循環又は血液透析及び川崎病症候群の患者における血栓症の予防 用法・用量 1 錠（100mg）を 1 日 1 回投与する。 本剤は十分量の液体（コップに 1/2 ～ 1 杯の水）とともに，できれば食後又は胃に食物が十分入っているときに投与すること。 本剤は医師の明確な処方なしに大量に投与すべきではない。 使用上の注意，慎重投与，禁忌等の記載内容 禁 忌 - アセチルサリチル酸，サリチル酸及び本剤の他成分に対し過敏症のある場合 - 出血傾向が確認されている場合・胃潰瘍及び十二指腸潰瘍 - 喘息及び腎不全 - 妊娠最終の 3 ヶ月間，特に最後の 1 週間はどうの場合にも本剤の使用を避けること。 注 意 以下の患者では医師の管理下で注意して用いるべきである。 - 抗凝固剤（例えば，クマリン誘導体やヘパリン，ただし，低用量ヘパリン療法を除く）の治療を同時に受けている患者 - グルコース-6-リン酸脱水素酵素の欠損患者 - 喘息のある患者 - サリチル酸，他の消炎/抗リウマチ薬剤あるいは他のアレルギー性物質に対し過敏症のある患者 - 慢性又は再発性の胃腸障害の患者 - 腎機能障害のある患者 手術前の使用は手術中の止血を妨げることがある。 小児等への投与 インフルエンザあるいは水痘のようなウイルス感染症のある幼児又は小児に本剤を投与する場合は，投与前に医師に相談し，治療中に持続する嘔吐及び重度の眠気があらわれた場合には投与を中止して医師に相談すること。
5. エビデンスのレベル（別に添付資料としても可，レファレンスはコピーを必ず保存）	
Cochrane Review の評価	現時点では，川崎病に対するアスピリンの効果等に関する Cochrane Review は行われていない。なお，Review プロトコールは公表されている（添付資料-7）。
Cochrane Review の採用文献	なし

5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載	
教科書(雑誌)名、ページ、版、発行年など	記載内容の抜粋
小児科学, 第2版, 医学書院 古川漸: 川崎病 769-774 (2002) (添付資料-8)	急性期の治療 アスピリン療法: 急性期の抗凝固ないし抗炎症作用として 30～50mg/kg/日(分3)を経口投与する。肝障害(GOT200単位以上)がある場合はアスピリンを中止して、フルビプロフェン 4mg/kg/日(分3)の経口投与を行う。抗血小板剤であるジピリダモール 5mg/kg/日(分3)の経口投与を併用することもある。アスピリンは炎症反応の改善後、5～10mg/kg/日(分1)とし、冠動脈病変併発のない順調例では1～2ヵ月で中止する。 急性期治療の流れ: 現時点では、アスピリン療法と IVGG 療法(原田のスコア7項目中4項目以上を、第9病日以内に満たす患者を適応対象とする)がスタンダードな治療法である。しかし IVIG 療法により冠動脈病変併発率は減少したものの、いまだに約10%に冠動脈病変の併発をみる。巨大冠動脈瘤併発例、IVGG 療法に反応せず炎症反応が続く IVGG 不応例など、治療に難渋する症例に遭遇する。IVGG 療法不応例では IVGG 再投与やステロイド薬を使用するが、その方法施設によって異なり、難治例に対する確定した治療プロトコルはない。 遠隔期の治療 薬物療法: 発症1～2ヵ月以後の残存した冠動脈病変併発例に対する治療は、血栓形成、急性心筋梗塞及び冠動脈狭窄病変の進展を防ぐことである。アスピリン、チクロピジン、ジピリダモール、ワルファリンカリウムを投与する。
New 小児科学, 南江堂 宮脇利男: 川崎病 269-271 (1999) (添付資料-9)	治療 急性期には大量γグロブリン療法が行われる。γグロブリン投与開始後24時間以内に、多くの例で解熱、臨床症状の改善をみる。また、本療法が冠動脈瘤の発生率を有意に減少させることが明らかとなっている。通常、γグロブリン 200～400mg/kg/日を3～5日間連続投与を行う。 抗凝固療法としてアスピリン投与を行う。急性期には30～50mg/kg/日、回復期には少量(5mg/kg/日)1回投与を少なくとも6～8週間維持する。冠動脈炎を併発する場合には、改善するまでアスピリン投与を持続する。ジピリダモールやワルファリンを併用することもある。 また、急性期の症状には第Ⅷ因子補充が著効する。
小児科学, 第8版, 文光堂 保崎純郎: 川崎病 457-481 (2000) (添付資料-10)	治療 川崎病診断後、直ちに入院させ、γグロブリン 200～400mg/kg/日を5日間静脈注射する。さらに抗凝固剤としてアスピリン 30～50mg/kg/日を投与する。冠動脈病変が合併しない例では、急性期が過ぎたらアスピリンは5～10mg/kg/日に減量し、約2ヵ月で投与を中止する。一方、断層心エコー検査で冠動脈病変を認めた例ではジピリダモール 5mg/kg/日やワルファリン 2mg/kg/日などを併用する。なお、患児がインフルエンザや水痘に罹患したらReye症候群の発生予防のためアスピリンを中止し、ジピリダモールを服用する。抗生剤は川崎病の診断が確実ならば投与しない。副腎皮質ステロイド剤は通常使用しないが、もし投与する場合には必ず抗凝固剤を併用する。近年、主要冠動脈に高度の狭窄病変があり、進行している例では冠動脈バイパス手術が行われ効果を上げつつある。
標準小児科学, 第5版, 医学書院 川崎病 345-347 (2003) (添付資料-11)	治療 アスピリン(有熱期は30mg/kg/日、解熱後は5～10mg/kg/日、経口投与)とγグロブリン大量療法(200～400mg/kg/日、5日間点滴、あるいは2g/kg/日1回点滴)の併用療法を行う。γグロブリンは5日間連続投与よりも2g/kg1回投与の方が優れた効果を示すとされている。
新臨床内科学, 第8版, 医学書院 橋本博史: 川崎病 1886-1887 (2002) (添付資料-12)	治療 川崎病の多くは経過が良好で、抗炎症、血栓防止のためにアスピリンが用いられる。ステロイドは重症例に用いられるが、動脈瘤形成の要因となる可能性がある。冠動脈炎による動脈瘤破裂の危険性がある場合には、外科的手術が施行される。

内科学, 第7版, 朝倉書店 加藤裕久: 川崎病の冠状動脈障害 543-544 (1999) (添付資料-13)	治療 急性期には抗血栓薬, 抗炎症薬として aspirin と大量γ-globulin を用いる。冠動脈瘤を残した例では少量の aspirin を続ける。さらに1~2年後に冠状動脈造影検査を行い, 動脈瘤が regress したか, または動脈瘤病変や狭窄病変が残存したかをみる。病変の残存があればさらに aspirin を続け, 血栓性閉塞を予防する。急性の血栓性閉塞に対しては血栓溶解療法の有効な例もある。閉塞性病変をきたした例ではカテーテル治療 (PTCA, スtent, ロタブレーターなど) やバイパス手術の必要な例もある。
Nelson Textbook of Pediatrics, 16th edition, W. B. Saunders Co., Rowley AH and Shulman ST: Kawasaki Disease 725-727 (2000) (添付資料-14)	Treatment of Kawasaki disease (和訳) 急性期: 静注用ヒト免疫グロブリン (IVIG) 2g/kg 単回投与 (10~12時間持続点滴静注) とアスピリン 80~100 mg/kg/日 (分4, 6時間毎) の経口投与の併用を14病日まで継続する。 回復期: アスピリン 3~5mg/kg/日 (分1) の経口投与を, 発症後6~8週間行う。冠動脈異常を有する者に対する長期治療: ジピリダモール 4~6 mg/kg/日 (分2又は分3) 経口投与の併用下又は非併用下で, アスピリン 3~5 mg/kg/日 (分1) の経口投与を行う (極めて血栓形成リスクが高いと見られる患者については, ワルファリンも追加されうる)。
Rudolph's Pediatrics 21th edition, McGraw-Hill Kawasaki disease 844-845 (2001) (添付資料-15)	Treatment (和訳) 川崎病の急性期治療では, アスピリン 80~100mg/kg/日及び IVIG 2g/kg 単回投与 (12時間持続点滴静注) が行われる。通常, IVIG 投与は, 速やかな解熱と症状の寛解をもたらす。(中略) 発症後第2週より, 血小板凝集を阻害するために, アスピリンの用量を 3~5mg/kg/日に減量し, さらに4~6週間投与を継続する。この時点で冠動脈障害が認められない場合には, アスピリンの投与を中止する。
Braunwald: Heart Disease: A Textbook of Cardio-vascular Medicine 6th edition, Kawasaki disease: 1630-1634 (2001) (添付資料-16)	Treatment Aspirin (和訳) アスピリンは, 抗炎症作用及び抗血栓作用のため, 川崎病に対する標準的治療とされているが, 冠動脈瘤の発現頻度の低下をもたらさない。アスピリンは, 通常, 川崎病として診断された時点から, 80~100 mg/kg/日 (分4) 投与する。解熱後は, 3~5 mg/kg/日の抗血小板療法に減量し, 6~8週間にわたり経口投与する。冠動脈瘤を認める小児には, 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アスピリンを投与する。
ガイドライン名, 掲載雑誌, 発行年など	記載内容の抜粋
川崎病の治療および管理基準 (1983) [厚生省川崎病研究班] 日本小児科学会雑誌 1983; 87: 1717-1719 (添付資料-17)	I. 急性期における治療の原則 具体的治療方法 投与開始時期: 本症の疑いがもたれた時, 直ちに投与を開始する。 投与量と期間 アスピリン 30~50mg/kg/日 (分1) [有熱期間] 10~30mg/kg/日 (分1) [後遺症のない限りは下熱後から急性反応が正常化するまで] II. 急性期以後の治療と管理 以下の患者について, 抗血栓薬の投与を, その後の経過に応じて不必要と考えられるまで続ける。 1) 回復期以後の冠動脈造影検査で異常が認められる者, 2) 発症2ヵ月以内の断層心エコーにより冠動脈の拡張あるいは瘤形成を認められる者, 3) 発症2ヵ月以後も断層心エコー法冠動脈造影検査のいずれも実施しなかったものの, 心血管系の後遺症が疑われる者 (虚血性心電図変化を認めた者, 弁膜症を残した者, 心膜炎のあった者, 腋窩動脈瘤などの末梢動脈瘤を認めた者, 又はスコア6点以上の者) アスピリン 30mg/kg/日 隔日/回投与 10mg/kg/日 連日/回投与

川崎病心血管後遺症の病態と治療・管理の手引き (1986) 〔厚生省川崎病研究班 「心血管後遺症」小委員会及び「外科的治療」小委員会〕 日本小児科学会雑誌 1986 ; 90 : 1399-1401 (添付資料-18)	1. 冠狀動脈瘤・拡大性病変 冠狀動脈瘤が残存した患児には血栓予防の目的で抗血小板剤であるアスピリンが一般的に用いられる。急性期以降は5～10mg/kgを1日1回投与する。またフルルピプロフェン (2mg/kg, 分3), ジピリダモール (5mg/kg, 分3), チクロピジン (5mg/kg, 分2) など使用されている。前に述べた危険因子 (① 巨大冠狀動脈瘤 (直径8mm以上), ② 冠狀動脈瘤の形態が球状, ソーセージ状及び多発性のもの) を持った患児では単一の抗血栓剤では十分でないこともあり, アスピリンと他の抗血栓剤の併用も考慮する。 2. 冠狀動脈の閉塞性病変 アスピリンなどの抗血栓療法を行う。狭心症例ではカルシウム拮抗剤, β遮断剤, 亜硝酸剤などの使用も考慮する。
川崎病急性期治療のガイドライン (2003) 〔日本小児循環器学会 学術委員会〕 日本小児科学会雑誌 2003 ; 107 : 1713-1715 (添付資料-19)	治療薬の選択 従来より推奨されていた経口アスピリンは, 通常 IVIG と併用するが, 欧州で推奨されている 80～100 mg/kg の高用量では肝機能障害の発症頻度が高く, 抗炎症作用を期待する場合は 30～50mg/kg の中等量で解熱するまで併用投与する。IVIG 投与を必要としない軽症例ではアスピリン療法単独でも効果を示すことが多い。 抗血栓療法 原則として川崎病の診断がつき次第, IVIG に抗血小板療法を併用する。急性期は腸管からの吸収が悪く血中濃度の上昇が悪い。通常急性期には中等量 (30～50mg/kg/日) のアスピリンを使用する。アスピリンは抗血栓療法を期待する場合, 解熱後は3～5mg/kg で併用されることが多い。冠動脈に障害を残さない場合でも, 血小板凝集能は数カ月間亢進しており, アスピリンは炎症の程度が陰性化した後2～3ヵ月間は継続されるのが望ましい。
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 (2003) 〔日本循環器学会等の合同研究班〕 Circulation J 2003 ; 77 : Suppl. IV, 1111-1152 (添付資料-20)	① 抗血小板薬 川崎病では発症直後の急性期に血小板数がやや減少し, 回復期には増加する。……血小板凝集能は発症後3ヵ月以上, 時に数ヵ月～1年にわたって亢進した状態が持続する。これにより冠動脈に障害を残さなかった症例においても, 概ね3ヵ月を目安に少量の抗血小板薬を投与することが望ましい。……一方, 冠動脈に拡張または瘤を形成した川崎病既往症例では, 虚血性心疾患の予防, 血小板の活性化による血栓形成助長の予防の目的で, 抗血小板薬を継続して投与すべきである。また, 急性心筋梗塞を発生した症例においても, 発症直後の症例から陳旧化したものまで抗血小板薬の少量投与と抗凝固薬を継続するのが良いと考えられる。 用法・用量: 小児においては, シクロオキシゲナーゼ阻害により血小板二次凝集抑制作用を示すアスピリンの少量投与 (2～5mg/kg/日, 分1) が一般的であるが, PDE-V 阻害薬であるジピリダモール (2～5mg/kg/日, 分3) の併用は相乗効果が期待できるので, アスピリンの用量を減量できる。
Diagnosis and Therapy of Kawasaki Disease in Children (1993) 〔American Heart Association〕 Circulation 1993 ; 87 : 1776-1780 (添付資料-21)	Therapy During Acute Stage (和訳) 高用量アスピリンは, 単独でも川崎病の急性症状, とくに発熱の緩和をもたらす。アスピリン 80～100mg/kg/日と IVIG の併用投与は, アスピリン単独投与に比して, 抗炎症効果がより速やかに発現し, 冠動脈障害の発現率を低下させるとみられる。川崎病患児では, アスピリンの吸収は低下しており, 明らかな不応例又は他の特定の状況下では, 血清中濃度のモニタリングは有益である。 解熱後は, アスピリンの用量を, 抗血栓作用を得るため, 3～5mg/kg/日 (分1) に減量する。低用量アスピリンの投与は, 約6～8週間継続し, 心エコーで冠動脈障害のないことが確認された場合に中止する。……冠動脈障害が確認される場合には, 期間を限定することなく低用量アスピリンの投与を継続し, 患者は長期間小児循環器の専門医のフォローアップを受ける。 Recommended Therapy During the Acute Stage of Kawasaki Disease (和訳) IVIG 2g/kg 単回投与 (12時間持続点滴静注, 推奨療法) 又は 400mg/kg/日 4日間投与 (2時間持続点滴静注/日, 代替療法) 及び アスピリン

	解熱するまで 80～100mg/kg/日 (分4) 経口投与 (*), 解熱後 6～8 週間 3～5mg/kg/日 (分1) 経口投与 (**) (*) 第 14 病日までの高用量アスピリン投与が推奨されることもある。 (**) 冠動脈障害が心エコーで認められない場合には, 発症後 6～8 週間でアスピリン投与を中止する。冠動脈障害がある場合は, 期間を限定することなく, 投与を継続する。
Guidelines for Long-term Management of Patients with Kawasaki disease [American Heart Association] Circulation 1984; 89: 916-922 (添付資料-22)	Management Based on Risk Stratification (和訳) 患者のリスクレベルに応じて, アスピリンを用いる長期抗血小板療法を行うことが推奨される。アスピリンとジピリダモールの併用療法は, その有効性を支持するデータはないものの, 行われることがある。 リスクレベル 1) リスクレベル I: 心エコー上の冠動脈の変化が, 発症後全く認められない患者発症後 6～8 週間以降の抗血小板療法は不要である。 2) リスクレベル II: 心エコーにおいて, 一過性の冠動脈拡張が認められたものの, 急性期 (発症後 6～8 週間) 中に消失した患者発症後 6～8 週間以降の抗血小板療法は不要である。 3) リスクレベル III: 心エコー又は血管造影において, 軽度～中等度の孤立性冠動脈瘤が認められる患者アスピリン 3～5mg/kg/日 (分1) の投与を, 少なくとも冠動脈障害が消失するまで継続する。水痘又はインフルエンザに罹患している患者に対しては, Reye 症候群のリスクを抑えるために一時的にアスピリン投与を中止し, 代替としてジピリダモール (2～3mg/kg, 1 日 2～3 回) の投与を通常 2 週間行う。アスピリンが長期間投与される患者においては, Reye 症候群のリスクを抑えるために, インフルエンザワクチンの接種が推奨される。 4) リスクレベル IV: 心エコーにおいて, 1 つ以上の巨大冠動脈瘤あるいは多数の軽度～中等度の冠動脈瘤を有するが, 冠動脈閉塞は認めない患者 (血管造影による確認が望ましい) アスピリン 3～5mg/kg/日の投与を, ワルファリンナトリウム (INR: 2.0～3.0) 併用又は非併用の条件で, 長期間行う。(Reye 症候群に対する記載はリスクレベル III を参照) 5) リスクレベル V: 血管造影において, 冠動脈閉塞が認められる患者ワルファリン併用又は非併用の条件で, 抗血小板療法を長期間行う (リスクレベル IV に準ずる)。さらに, 心筋酸素消費量を低下させるために, カルシウム拮抗薬の投与も考慮する。(Reye 症候群に対する記載はリスクレベル III を参照)
Antithrombotic Therapy in Children (2000) [American College of Chest Physicians (ACCP), the 6th ACCP Consensus Conference] Chest 2001; 119, 344S-370S (添付資料-23)	Indications for Antithrombotic Therapy in Pediatric Patients Kawasaki's disease (和訳) 川崎病患者では, まず抗炎症薬として高用量のアスピリンを投与し (80～100mg/kg/日, 急性期, 発症後第 14 日まで), 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, 低用量に減量してアスピリンを投与する (3～5mg/kg/日, 7 週間以上)。 Recommendations, Treatment of Kawasaki Disease in Children (和訳) IVIG 2g/kg 単回投与との併用下で, 抗炎症薬として, アスピリン 80～100mg/kg/日を急性期 (第 14 病日まで) に投与する。その後は, 冠動脈瘤形成部位における血栓形成の抑制のため, 7 週間以上にわたり, アスピリン 3～5 mg/kg/日を投与する。
5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容 (カテゴリーについては適宜変えて可)	
対象とする年齢の小児の PK データ・臨床薬理学的研究データ	
著者, 雑誌名, ページ, 発行年など	記載内容のサマリー
白幡聡ら: 川崎病に対するアスピリンの最適投与法 抗血栓療法の立場からの検討 日本小児科学会雑誌 1985; 89: 2207-2214 (添付資料-24)	発症後 1 ヶ月以上を経過した川崎病患者 41 例 (平均年齢: 2.1 ± 2.0 歳) に 1～50 mg/kg/日のアスピリンを最低 1 ヶ月間連日投与し, 血小板凝集能及び血漿中 thromboxane B₂ (TXB₂) 及び 6-keto-prostaglandin F_{1α} (6-keto PGF_{1α}) 値を測定した。 その結果, 血小板凝集能抑制及び血漿中 TXB₂ 値低下は, アスピリンの投与量に関係なく, 殆どの症例で観察されたが, 2.5 mg/kg/日以下の投与例の一部には, 抑制は認められなかった。また, 6-keto PGF_{1α} 値に関しては, 1～30 mg/kg/日のいずれの用量でも投与前後に変化はみられなかった。

Akagi T et al. : Salicylate treatment in Kawasaki disease : high dose or low dose Eur J Pediatr 1991 ; 150 : 642-646 (添付資料-25)	発症後 7 日以内の川崎病急性期患者 60 例を対象とし、アスピリン高用量 (100 mg/kg/日) 投与群 30 例と低用量 (30mg/kg/日) 投与群の各 30 例について、有熱期間、GPT、血漿中 TXB₂ 及び 6-keto-PGF_{1α} 値を測定した (IVIG 非併用下での試験)。 その結果、有熱期間 (平均±SEM) は、高用量群の方が低用量群よりも有意に短かった (3.2±0.3 日 vs 5.4±0.8 日, p < 0.05)。しかしながら、血清中 GPT 値も、高用量群の方が低用量群よりも高く (157±34 IU/L vs 48±11 IU/L, p < 0.05)、発症後 1 ヶ月以降の冠動脈障害 (CAL) 発現頻度には差は認められなかった [17 % (5/30) vs 23 % (7/30)]。血漿中 TXB₂ 値は両群両群とも検出限界未満 (< 20pg/mL) まで低下したが、6-keto PGF_{1α} 値は高用量群においてのみ低下が認められた (投与 14 日 : 39±8L vs 159 ± 65 pg/mL)。また、血清中 GPT 値及び血漿中 6-keto-PGF_{1α} 値は、血清中サリチル酸濃度と相関していた (p < 0.05)。												
二重盲検等の対照薬を用いた比較試験													
著者、雑誌名、ページ、 発行年など	記載内容のサマリー												
Kato H et al. : Kawasaki disease : Effect of treatment on coronary artery involvement Pediatrics 1979 ; 63 : 175-179 (添付資料-26)	発症後 7 日以内の川崎病急性期患者 92 例を対象とし、プレドニゾロン (2～3 mg/kg/日から 1.5mg/kg/日に減量) 単独投与群 (17 例)、プレドニゾロン+ワルファリン併用投与群 (7 例)、プレドニゾロン+アスピリン 30 mg/kg/日 併用投与群 (7 例)、アスピリン 30 mg/kg/日単独投与群 (36 例)、無治療対照 (抗菌薬セファレキシン 50 mg/kg/日のみ) 群 (25 例) のいずれかの治療を行った。これら薬剤の投与期間は 4 週間であり、発症後 1～2 ヶ月においては、アスピリン 30mg/kg/日を投与した。各投与群の間で、発症後 1～2 ヶ月に冠動脈造影検査を行い、CAL の発現頻度を比較した。 その結果、冠動脈瘤発現頻度は、プレドニゾロン単独投与群の CAL 発現頻度は、プレドニゾロン+アスピリン併用投与群、アスピリン単独投与群及び無治療対照群に比して有意に高かった (下表)。 冠動脈瘤発現頻度 <table border="1" data-bbox="608 1104 1390 1379"> <thead> <tr> <th>試験群</th><th>冠動脈瘤発現頻度</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プレドニゾロン単独</td><td>64.7 % (11/17) *, #, †</td></tr> <tr> <td>プレドニゾロン+ワルファリン</td><td>28.6 % (2/7)</td></tr> <tr> <td>プレドニゾロン+アスピリン</td><td>0 % (0/7)</td></tr> <tr> <td>アスピリン単独</td><td>11 % (4/36)</td></tr> <tr> <td>対照 (抗炎症薬・抗血栓薬 発症後 4 週間 投与なし、セファレキシンのみ投与)</td><td>20 % (5/25)</td></tr> </tbody> </table> *: p < 0.01 (vs 対照群), #: p < 0.01 (vs アスピリン単独群), †: p < 0.02 (vs アスピリン+プレドニゾロン群)	試験群	冠動脈瘤発現頻度	プレドニゾロン単独	64.7 % (11/17) *, #, †	プレドニゾロン+ワルファリン	28.6 % (2/7)	プレドニゾロン+アスピリン	0 % (0/7)	アスピリン単独	11 % (4/36)	対照 (抗炎症薬・抗血栓薬 発症後 4 週間 投与なし、セファレキシンのみ投与)	20 % (5/25)
試験群	冠動脈瘤発現頻度												
プレドニゾロン単独	64.7 % (11/17) *, #, †												
プレドニゾロン+ワルファリン	28.6 % (2/7)												
プレドニゾロン+アスピリン	0 % (0/7)												
アスピリン単独	11 % (4/36)												
対照 (抗炎症薬・抗血栓薬 発症後 4 週間 投与なし、セファレキシンのみ投与)	20 % (5/25)												
草川三治, 多々良勝義 (厚生省川崎病 研究班) : 川崎病の急性期治療研究 — aspirin, flurbiprofen, prednisolone + dipyri-damole の 3 治療群による prospective study — 第 1 報 : 日本小児科学会雑誌 1983 ; 87 : 2486-2491 (1983) (添付資料-27), 第 2 報 : 日本小児科学会雑誌 1985 ; 89 : 814-818 (添付資料-28)	発症後 7 日以内の川崎病急性期患者 306 例を対象とし、患者を無作為にアスピリン 50 mg/kg/日投与群 (101 例)、フルルビプロフェン 4 mg/kg/日投与群 (104 例)、プレドニゾロン 2 mg/kg/日+ジピリダモール 5 mg/kg/日 併用投与群 (101 例) に割り付けた。また、発症後 1 ヶ月以降は、必要と判断される場合、全群にアスピリン 10mg/kg/日を投与した。これら 3 群間で、3 年間の追跡観察を行った。冠動脈病変は断層心エコー法で検査し、CAL の発現頻度を比較した。 その結果、アスピリン投与群の CAL 発現頻度は、発症 1 ヶ月後、2 ヶ月後において各々 21.8 % (22/101), 10.9 % (11/101) であり、フルルビプロフェン投与群 [38.5 % (40/104), 26.0 % (27/104)] よりも有意に低かった。 また、発症 1 年後における CAL 発現 (残存) 頻度は、アスピリン投与群が 1.0 % (1/101) であり、フルルビプロフェン投与群 [11.5 % (12/104)] 及びプレドニゾロン+ジピリダモール併用投与群 [8.9 % (9/101)] よりも有意に低かった。3 年後の CAL 残存率は、アスピリン投与群で 1.0 % (1/101)、フルルビプロフェン投与群で 6.7 % (7/104), 5.0 % (5/101) であり、各群間に有意差を認めなかった (下表)。												

第3報： 日本小児科学会雑誌 1986；90：1844-1849 (1986)
(添付資料-29)

CAL 発現 (残存) 頻度

試験群	CAL 発現 (残存) 頻度 (%)					
	入院時	1ヵ月	2ヵ月	1年	2年	3年
アスピリン	15.8 % (16/101)	21.8 % (22/101)*	10.9 % (11/101)*	1.0 % (1/101)**、†	1.0 % (1/101)	1.0 % (1/101)
フルルビプロフェン	12.5 % (13/104)	38.5 % (40/104)	26.0 % (27/104)	11.5 % (12/104)	9.6 % (10/104)	6.7 % (7/104)
プレドニゾン+ジピリダモール	13.9 % (14/101)	26.7 % (27/101)	19.8 % (20/101)	8.9 % (9/101)	5.9 % (6/101)	5.0 % (5/101)

*: $p \leq 0.05$, **: $p \leq 0.01$ (vs フルルビプロフェン群)

†: $p \leq 0.01$ (vs プレドニゾン+ジピリダモール併用群)

Furusho K et al. :
High-dose intravenous
gamma-globulin for Kawasaki disease

The Lancet 1984；II：1055-1058
(1984)
(添付資料-30)

入院時に CAL を認めない発症後 7 日以内の川崎病急性期患者 95 例を対象とし、患者を無作為にアスピリン 30 ~ 50 mg/kg/日 単独投与群 (45 例) またはアスピリン+IVIG 400 mg/kg/日 x 5 日間 併用投与群 (40 例) に割り付けた。全例に対して、解熱後はアスピリン 10 ~ 30 mg/kg/日を投与した。冠動脈病変は、断層心エコー法で検査した。

その結果、発症後 29 日間以内における冠動脈拡張の発現頻度は、アスピリン単独投与群 19/45 (42 %), アスピリン+IVIG 併用投与群 6/40 例 (15 %) であった。発症後 30 ~ 60 日における冠動脈拡張の発現頻度は、各々で 14/45 (31 %), 3/40 (8 %) であった。

Sato N et al.
Selective high dose
gamma-globulin treatment in
Kawasaki disease: assessment
of clinical aspects and
cost-effectiveness

Pediatr Int 1999；41：1-7
(添付資料-31)

入院時に CAL を認めない発症後 9 日以内の川崎病急性期患者 203 例を対象とし、「原田のスコア」(添付資料-32) を 3 項目以下しか満たさない 58 例にはアスピリン 30 mg/kg/日のみを投与し、4 項目以上を満たした 145 例はアスピリン+IVIG 2g/kg (単回) 併用投与群 (72 例) あるいはアスピリン+IVIG 400 mg/kg/日 x 5 日間 併用投与群 (73 例) のいずれかに無作為に割り付けた。全例に対して、解熱後はアスピリン 5 mg/kg/日を投与した。

その結果、有熱期間は、原田スコア 3 項目以下のアスピリン単独投与群 (6.7 ± 1.6 日) が最も短かった。入院日数も、アスピリン単独投与群 (11.0 ± 3.6 日) が最も短かった。臨床検査費等も含めた総医療費は、アスピリン単独投与群が最も低額 (23.8 ± 5.9 万円) であった。

CAL の発現は、アスピリン単独投与群では認められなかった。

1. 有熱期間等のその他の指標

試験群	有熱期間全体 (日)	入院日数 (日)	総治療費 (万円)
アスピリン	$6.7 \pm 1.6^{***}, \uparrow$	$11.0 \pm 3.6^{***}, \uparrow$	$23.8 \pm 5.9^{***}, \uparrow$
アスピリン + IVIG 2g/kg×1 日	$7.5 \pm 1.8^{**}$	$13.1 \pm 6.0^*$	$63.1 \pm 12.4^*$
アスピリン + IVIG 400mg/kg×5 日	9.2 ± 5.2	15.9 ± 7.2	69.6 ± 16.7

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$ (vs アスピリン+ IVIG 400mg/kg 群)

†: $p < 0.05$ (vs アスピリン+ IVIG 2g/kg 群)

2. CAL 発現頻度

試験群	CAL 発現頻度 (退院時)	冠動脈一過性拡張
アスピリン	0 % (0/58)	0 % (0/58)
アスピリン+ IVIG 2g/kg×1 日	1.4 % (1/72) *	2.8 % (2/72)
アスピリン+ IVIG 400mg/kg×5 日	9.6 % (7/73)	5.6 % (4/73)

CAL 判定: 断層心エコー、

冠動脈内径 ≥ 3 mm (5 歳未満)、 ≥ 4 mm (5 歳以上) 又は周辺部の 1.5 倍
アスピリン群: 原田スコア ≤ 3 の患者、アスピリン+ IVIG の 2 群: 原田スコア ≥ 4 の患者、*: $p = 0.03$ (vs アスピリン+ IVIG 400mg/kg×5 日群、 χ^2 検定)

その他の試験（国内における公的研究費による委託研究などがある場合は、どのような委託研究によって行われたかも必ず記入）

著者、雑誌名、ページ、
発行年など

記載内容のサマリー

Terai M and Shulman ST :
Prevalence of coronary artery
abnormalities in Kawasaki
disease is highly dependent on
gamma globulin dose but
independent of salicylate dose

J Pediatr 1997 ; 131 : 888-893
(添付資料-33)

米国及び日本で実施され、1984～1994年に公表されたアスピリン+ IVIG 併用療法に関する臨床論文 6 報を用いてメタアナリシスを行った。メタアナリシスには、いずれも多施設無作為化試験であり、発症後 7 又は 10 日以内の亜急性期及び発症後心エコーにより冠動脈病変の検査がなされ、検査所見は盲検的又は客観的に評価されている試験の成績を用いた。総症例数は 1629 例（日本人：868 例，米国人：761 例）である。CAL 発現頻度を評価項目とし、アスピリンと IVIG の至適用量を検討した。

その結果、中用量のアスピリン（30～50 mg/kg/日）が投与された日本人患者では、亜急性期（30 病日）の CAL 発現頻度は、アスピリン単独では 26.8%，IVIG の総投与量＜1 g/kg では 18.1%，1.0～1.2 g/kg では 17.3%，2 g/kg では 5.3%であった。また、回復期（60 病日）の CAL 発現頻度は、それぞれ 17.5%，13.5%，9.8%及び 3.5%であった。

一方、高用量のアスピリン（80～120 mg/kg/日）で治療された米国の 761 例の患者では、亜急性期（治験への組み入れ後 2～3 週間）での CAL 発現頻度は、アスピリン単独では 23.0%，IVIG の総投与量 1.0 g/kg では 9.0%，1.6 g/kg では 8.6%，2.0 g/kg では 4.6%であった。また、回復期（治験への組み入れ後 6～8 週間）での CAL 発現頻度は、それぞれ 17.7%，9.0%，6.3%及び 3.8%であった。

1,629 例全例の集計では、亜急性期の CAL 発現頻度は、アスピリン単独では 25.8%，IVGG ＜1 g/kg では 18.1%，1～1.2 g/kg では 15.7%，1.6 g/kg では 8.6%，並びに 2 g/kg では 4.8%であった（補正 R² = 0.966, p=0.0017）。回復期の CAL 発現頻度は、それぞれ 17.6%，13.5%，9.7%，6.3%及び 3.8%であった（補正 R² = 0.993, p=0.0602）。

CAL 発現頻度は、IVGG の合計用量に逆比例し、アスピリンの用量とは無関係であった。2 g/kg の IVGG を、少なくとも 30～50 mg/kg/日のアスピリンと併用することで川崎病罹患後の冠動脈異常発生を最大限に予防できると結論した。

CAL 発現頻度

群	亜急性期 ³⁾			回復期 ⁴⁾		
	低用量ア スピリン (日本人, 868 例)	高用量ア スピリン (米国人, 761 例)	計	低用量ア スピリン (日本人, 868 例)	高用量ア スピリン (米国人, 761 例)	計
アスピリン単独	26.8 %	23.0 %	25.8 %	17.5 %	17.7 %	17.6 %
アスピリン + IVIG ¹⁾ (<1g/kg) 併用	18.1 %	—	18.1 %	13.5 %	—	13.5 %
アスピリン + IVIG ¹⁾ (1～1.2g/kg ²⁾ 併用	17.3 %	9.0 %	15.7 %	9.8 %	9.0 %	9.7 %
アスピリン + IVIG ¹⁾ (1.6g/kg) 併用	—	8.6 %	8.6 %	—	6.3 %	6.3 %
アスピリン + IVIG ¹⁾ (2g/kg) 併用	5.3 %	4.6 %	4.8 %	3.5 %	3.8 %	3.8 %

1) 免疫グロブリン（総投与量）

2) 日本人：1～1.2g/kg，米国人：1g/kg

3) 日本人：第 30 病日，米国人：治療開始 2～3 週目

4) 日本人：第 60 病日，米国人：治療開始 6～8 週目

Durongpisitkul K et al. : The
prevention of coronary artery
aneurysm in Kawasaki disease :
A meta-analysis on the efficacy
of aspirin and immunoglobulin
treatment

1967～1993年に公表され、文献検索データベースで MEDLINE 又は EMBASE で抽出されたアスピリン単独療法あるいはアスピリン+ IVIG 併用療法に関する臨床論文 24 報を用いてメタアナリシスを行った。メタアナリシスには、発症 2 週間～30 日後（以下、発症 30 日後と定義する）及び発症 60 日後に心エコー又は冠動脈造影による冠動脈病変の検査がなされた試験で、以下のいずれかの冠動脈瘤判定基準を満たすのであれば、

Pediatrics 1995 ; 96 : 1057-1061
(添付資料-34)

プロスペクティブ研究だけでなくレトロスペクティブ研究の成績も含めた。
〔冠動脈瘤の判定基準〕
(A) 冠動脈内径が、年齢5歳未満の患者で ≥ 3 mm、又は5歳以上の患者で ≥ 4 mmであるもの、又は
(B) 冠動脈内径の最大値が < 3 mmであるものの、血管内腔が明らかに不規則である冠動脈セグメントを有するもの。
解析は、以下の6群間で実施した。
第1群：アスピリン単独
第2群：アスピリン+ IVIG (総投与量 ≤ 1 g/kg)
第3群：アスピリン+高用量 IVIG (総投与量 > 1 g/kg, 3～5日間投与)
第4群：アスピリン+ IVIG 単回大量療法 (1 g/kg)
第5群：低用量アスピリン (≤ 80 mg/kg)
+高用量 IVIG (総投与量 > 1 g/kg, 3～5日間投与)
第6群：高用量アスピリン (> 80 mg/kg)
+高用量 IVIG (総投与量 > 1 g/kg, 3～5日間投与)
その結果、発症30日後及び60日後における冠動脈瘤発現頻度は、各々、第1群が22.8%, 17.1%, 第2群が17.3%, 11.1%, 第3群が10.3%, 4.4%, 第4群が2.3%, 2.4%, 第5群が13.0%, 4.8%, 第6群が9.1%, 4.0%であった。
これより、冠動脈瘤発現頻度は、アスピリン単独投与(第1群)よりも、アスピリン+低用量 IVIG 併用(第2群)の方が低く、低用量 IVIG 併用(第2群)よりも高用量 IVIG 併用(第3群)の方が低かった。また、IVIGの投与方法については、単回大量療法(第4群)の方が高用量(> 1 g/kg)を3～5日間に分けて投与する治療法(第3群)よりも、冠動脈瘤発現頻度は低かった。第5群と第6群の冠動脈瘤発現頻度には有意差は認められなかった。

冠動脈瘤発現頻度

群	発症30日後		発症60日後	
	症例数	冠動脈瘤発現頻度	症例数	冠動脈瘤発現頻度
アスピリン単独	1432	22.8 %	426	17.1 %
アスピリン+ IVIG (≤ 1 g/kg) ¹⁾ 併用	643	17.3 %	638	11.1 %
アスピリン+IVIG (> 1 g/kg) ¹⁾ 併用	905	10.3 %	616	4.4 %
アスピリン+単回IVIG (> 1 g/kg) 併用	266	2.3 %	251	2.4 %
アスピリン (≤ 80 mg/kg/日) + IVIG (> 1 g/kg) ¹⁾ 併用	269	13.0 %	269	4.8 %
アスピリン (> 80 mg/kg/日) + IVIG (> 1 g/kg) ¹⁾ 併用	636	9.1 %	347	4.0 %

1) IVIG : 3～5日間に分けて投与

(国内における公的研究費による委託研究)

国内における公的研究費による委託研究としては、前述の厚生省川崎病研究班による無作為化試験を始め、厚生省心身障害研究の中で多数の研究が行われている。

その他 (現在までの安全性に関するデータ : PMS データの要約)

川崎病患者を対象として実施された PMS データはない。
安全性に関するデータとして、以下の無作為化比較試験に関する公表文献合計6報に記載されている副作用の成績から発現頻度をアスピリン単独療法とアスピリン+免疫グロブリン併用療法 (IVIG 併用療法) 別及び器官分類別に集計した。
〔副作用発現頻度の集計に用いた臨床試験の論文〕
[1] 草川ら : 日本小児科学会雑誌 1983 ; 87 : 2486-2491 (添付資料-27)
[2] 古庄ら : The Lancet 1984 ; II : 1055-1058 (添付資料-30)
[3] 佐藤ら : Pediatr Int 1999 ; 41 : 1-7 (添付資料-31)
[4] 古川ら : Eur J Pediatr 1994 ; 153 : 663-667 (添付資料-35)
[5] 尾内ら : Acta Paediatr Jpn 1991 ; 33 : 805-810 (添付資料-36)
[6] 尾内ら : Prog Med 1995 ; 15 : 1269-1279 (添付資料-37)

集計の結果、副作用は、アスピリン単独療法では安全性評価対象例 260 例中 17 例 (6.54 %) に、IVIG との併用療法では安全性評価対象例 1,165 例中 50 例 (4.29 %) に認められた。

主たる副作用としては、アスピリン単独療法においては肝障害が 15 件 (5.77 %) に認められ、IVIG との併用療法では好酸球上昇あるいは好中球減少等の白血球・網内系副作用が 26 件 (2.23 %) に、肝障害が 18 件 (1.55 %)、発熱、悪寒等の一般的全身性副作用が 16 件 (1.37 %) にそれぞれ認められた。

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
副作用発現症例数	17	50	67
副作用発現件数	17	79	96
副作用発現症例率 (%)	6.54	4.29	4.70
副作用の種類 [J-ART]	副作用発現件数 (%)		
[皮膚・皮膚付属器障害]	0 (0)	2 (0.17)	2 (0.14)
皮疹		2 (0.17)	2 (0.14)
[中枢・末梢神経障害]	0 (0)	4 (0.34)	4 (0.28)
振戦		4 (0.34)	4 (0.28)
[自律神経障害]	0 (0)	2 (0.17)	2 (0.14)
血圧亢進		1 (0.09)	1 (0.07)
血圧低下		1 (0.09)	1 (0.07)
[消化管障害]	0 (0)	2 (0.17)	2 (0.14)
悪心		2 (0.17)	2 (0.14)
[肝臓・胆管障害]	15 (5.77)	18 (1.55)	33 (2.32)
肝機能障害	15 (5.77)	3 (0.26)	18 (1.26)
GOT 上昇		8 (0.69)	8 (0.56)
GPT 上昇		6 (0.52)	6 (0.42)
LDH 上昇		1 (0.09)	1 (0.07)
[心・血管障害 (一般)]	0 (0)	4 (0.34)	4 (0.28)
チアノーゼ		2 (0.17)	2 (0.14)
末梢循環不全		1 (0.09)	1 (0.07)
四肢冷感		1 (0.09)	1 (0.07)
[赤血球障害]	0 (0)	3 (0.26)	3 (0.21)
直接クームス試験陽性		3 (0.26)	3 (0.21)
[白血球・網内系障害]	0 (0)	26 (2.23)	26 (1.82)
好酸球上昇		14 (1.20)	14 (0.98)
好中球上昇		7 (0.60)	7 (0.49)
リンパ球上昇		2 (0.17)	2 (0.14)
無顆粒球症		1 (0.09)	1 (0.07)
単球上昇		1 (0.09)	1 (0.07)
好塩基球上昇		1 (0.09)	1 (0.07)
[血小板・出血凝血障害]	2 (0.77)	1 (0.09)	3 (0.21)
鼻出血	1 (0.38)		1 (0.07)
血小板減少		1 (0.09)	1 (0.07)
汎血球減少	1 (0.38)		1 (0.07)
[一般的全身障害]	0 (0)	16 (1.37)	16 (1.12)
発熱		9 (0.77)	9 (0.63)
悪寒		6 (0.52)	6 (0.42)
体温低下		1 (0.09)	1 (0.07)
[抵抗機構障害]	0 (0)	1 (0.09)	1 (0.07)
CH50 (補体量の 50 % 溶血単位) 上昇		1 (0.09)	1 (0.07)

6. 臨床現場での必要性和、なぜ開発が行われていないのか

臨床現場の必要性	川崎病は4歳以下の乳幼児に好発する急性熱性発疹性疾患であり、本邦における2000年の0～4歳人口対10万人罹患率は140.3（男：157.5、女122.2）で、累計患者数は2000年の時点で約17万人となっている（添付資料-1）。病理学的には、全身の中小動脈の急性の血管炎であり、特徴として冠状動脈の動脈瘤形成が認められる。冠動脈瘤形成部位における血栓性閉塞により心筋梗塞を起こし、急死や虚血性心疾患の原因となる。 したがって、川崎病の治療においては、急死、心筋梗塞及びこれらの原因となる冠動脈障害（CAL）の発生を予防することに重点が置かれている。このため、1970年代後半より、アスピリンの抗血小板作用及び抗炎症作用を期待した薬物療法が検討され始めた（添付資料-26）。1981年より厚生省川崎病研究班によって実施された無作為化試験（添付資料-27～29）では、アスピリンのCAL発生抑制効果、並びに発症後3年間の長期管理における冠動脈血栓形成抑制効果が示された。その後、川崎病急性期の治療においては、アスピリン＋IVIG併用療法が一般的となったが、1995年に日本川崎病研究会が公表した「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」では、調査対象施設の87％が全例に、11％が選択的に、合わせて98％がアスピリンを川崎病治療に用いていることが明らかとなった（添付資料-38）。また、1999年には、佐藤ら（添付資料-31）の試験で、急性期症状の重症度が低い患者（「原田のスコア」（添付資料-32）の該当項目3項目以下）では、必ずしもIVIG併用を行わなくとも、CAL発生を抑えることが可能であることが示された。なお、このようにアスピリン単独療法でも十分な程度の症状を有する患者の割合は、原田らの試験で26.6％、佐藤らの試験で28.6％であり、川崎病患者全体の1/4～1/3に相当すると推察される。 これらのことから、川崎病の急性期、解熱後の回復期、並びにCAL残存例における遠隔期のいずれの病期においても、アスピリンは重要かつ必要不可欠な治療薬とされている。しかしながら、このような川崎病治療におけるアスピリン療法についての経緯と使用実態があるにも関わらず、アスピリンについては本疾患に対する適応が認められていないことから、以前と変わらず個々の医師の判断による適応外使用がなされているのが実情である。
開発が行われなかった理由	本来、川崎病患者においても、アスピリンの冠動脈血栓抑制効果は、成人の虚血性心疾患の場合と同様、プラセボ（あるいは無治療）を対照とし、心筋梗塞の発症頻度等を主要評価項目とする1群数百例～数千例規模の大規模臨床試験により評価されるべきである。しかしながら、川崎病の年間罹患患者数は6500～8000人（添付資料-1）であることから、本邦のみでこのような臨床試験を実施することは困難であり、また海外においてもこのような試験は実施されていない。 また、これまで川崎病患者を対象とするプラセボ比較試験（又は無治療対照の無作為化試験）がなされてこなかった理由としては、川崎病研究班の無作為化試験に関する臨床論文（添付資料-27）で述べられているように、冠動脈の血栓性閉塞による心筋梗塞発症のリスクを有する患者を、無治療対照群に割り付けることに対する倫理的な問題が挙げられる。 これらの理由から、本疾患に対する「効能・効果」取得のために、臨床試験実施によるアスピリンの開発を行うことは、実質的に不可能であり、現在まで行われてこなかった。
7. どのような開発が適切であると考えられるか	
開発へのアプローチ法	その根拠
適応外使用通知に則った申請	本邦における川崎病治療に対するアスピリンの使用は、日本川崎病研究班による「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」（1995年）で調査対象施設の98％がアスピリンを使用していた（添付資料-38）ように、適応外ながら、既に相当の使用実績があることは明らかである。 また、過去20年以上に及ぶ厚生省心身障害研究等の公的な研究事業の成果があり、特に、厚生省川崎病研究班の無作為化試験で、川崎病治療におけるアスピリンの有効性が示されている。このほか、免疫グロブリン（IVIG）との併用療法について、数多くの研究成果が国内外の学術雑誌に掲載されている。これらに基づき、アスピリンは川崎病の治療薬として、国内外のガイドライン及び小児科学・内科学領域の教科書

参考資料6: アスピリン錠 Abstract No. 1 (添付資料) 表題: 川崎病に対するアスピリン療法の有効性及び安全性の検討 著者: 白幡 昭ら 掲載誌: 日本小児科学会雑誌	において推奨されている。 これらのことから、本疾患治療におけるアスピリン療法は、平成 11 年 2 月 1 日付厚生省医薬審第 104 号通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱い」の適合性、同通知 記 2 の (3)「公的な研究事業の委託研究等により実施されるなどその実施に係る倫理性、科学性及び信頼性が確認し得る臨床試験の試験成績がある場合」に該当し、医学薬学上公知であると考えられる。 したがって、アスピリン製剤（日局アスピリン、アスピリン腸溶錠、制酸緩衝アスピリン錠）について、「川崎病」の効能追加申請を、同通知に則って行うことは、可能であるとともに、妥当と考えられる。
--	--