

<p>第3報： 日本小児科学会雑誌 1986；90： 1844-1849 (1986) (添付資料-29)</p>	<p>CAL 発現 (残存) 頻度</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">試験群</th> <th colspan="6">CAL 発現 (残存) 頻度 (%)</th> </tr> <tr> <th>入院時</th> <th>1ヵ月</th> <th>2ヵ月</th> <th>1年</th> <th>2年</th> <th>3年</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アスピリン</td> <td>15.8 % (16/101)</td> <td>21.8 % (22/101)*</td> <td>10.9 % (11/101)*</td> <td>1.0 % (1/101)**、†</td> <td>1.0 % (1/101)</td> <td>1.0 % (1/101)</td> </tr> <tr> <td>フルルビプロフェン</td> <td>12.5 % (13/104)</td> <td>38.5 % (40/104)</td> <td>26.0 % (27/104)</td> <td>11.5 % (12/104)</td> <td>9.6 % (10/104)</td> <td>6.7 % (7/104)</td> </tr> <tr> <td>プレドニゾン+ジピリダモール</td> <td>13.9 % (14/101)</td> <td>26.7 % (27/101)</td> <td>19.8 % (20/101)</td> <td>8.9 % (9/101)</td> <td>5.9 % (6/101)</td> <td>5.0 % (5/101)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*: p ≤ 0.05, **: p ≤ 0.01 (vs フルルビプロフェン群) †: p ≤ 0.01 (vs プレドニゾン+ジピリダモール併用群)</p>	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)
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>Furusho K et al. : High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease The Lancet 1984；II：1055-1058 (1984) (添付資料-30)</p>	<p>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) に割りつけた。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。</p> <p>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。</p>																																		
<p>Sato N et al. Selective high dose gamma-globulin treatment in Kawasakidisease: assessment of clinical aspects and cost-effectiveness Pediatr Int 1999；41：1-7 (添付資料-31)</p>	<p>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つけた。全例に対して、解熱後はアスピリン 5 mg/kg/日を投与した。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>1. 有熱期間等のその他の指標</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>試験群</th> <th>有熱期間全体 (日)</th> <th>入院日数 (日)</th> <th>総治療費 (万円)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アスピリン</td> <td>6.7 ± 1.6***, †</td> <td>11.0 ± 3.6***, †</td> <td>23.8 ± 5.9***, †</td> </tr> <tr> <td>アスピリン + IVIG 2g/kg × 1 日</td> <td>7.5 ± 1.8**</td> <td>13.1 ± 6.0*</td> <td>63.1 ± 12.4*</td> </tr> <tr> <td>アスピリン + IVIG 400mg/kg × 5 日</td> <td>9.2 ± 5.2</td> <td>15.9 ± 7.2</td> <td>69.6 ± 16.7</td> </tr> </tbody> </table> <p>*: 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)</p> <p>2. CAL 発現頻度</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>試験群</th> <th>CAL 発現頻度 (退院時)</th> <th>冠動脈一過性拡張</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アスピリン</td> <td>0 % (0/58)</td> <td>0 % (0/58)</td> </tr> <tr> <td>アスピリン + IVIG 2g/kg × 1 日</td> <td>1.4 % (1/72) *</td> <td>2.8 % (2/72)</td> </tr> <tr> <td>アスピリン + IVIG 400mg/kg × 5 日</td> <td>9.6 % (7/73)</td> <td>5.6 % (4/73)</td> </tr> </tbody> </table> <p>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)</p>	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 ± 1.6***, †	11.0 ± 3.6***, †	23.8 ± 5.9***, †	アスピリン + IVIG 2g/kg × 1 日	7.5 ± 1.8**	13.1 ± 6.0*	63.1 ± 12.4*	アスピリン + IVIG 400mg/kg × 5 日	9.2 ± 5.2	15.9 ± 7.2	69.6 ± 16.7	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)						
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 ± 1.6***, †	11.0 ± 3.6***, †	23.8 ± 5.9***, †																																
アスピリン + IVIG 2g/kg × 1 日	7.5 ± 1.8**	13.1 ± 6.0*	63.1 ± 12.4*																																
アスピリン + IVIG 400mg/kg × 5 日	9.2 ± 5.2	15.9 ± 7.2	69.6 ± 16.7																																
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)																																	

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（治療への組み入れ後 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（治療への組み入れ後 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病変判定基準を満たすものであれば、

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 歳かの患者で ≥ 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と、なぜ開発が行われていないのか	
臨床現場の必要性	<p>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し、急死や虚血性心疾患の原因となる。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
開発が行われなかった理由	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
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	<p>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。</p> <p>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</p>

	<p>において推奨されている。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
--	---

参考資料6: アスピリン追加参考文献

Abstract No. 1 (添付資料-24):

表題: 川崎病に対するアスピリンの最適投与方法 抗血栓療法の立場からの検討

著者: 白幡聡ら

掲載誌: 日本小児科学会雑誌 1985; 89: 2207-221.

要約:

川崎病患児に対するアスピリンの最適投与方法について、少量投与方法の立場から再検討を行い、以下の結果を得た。

- 1) 発症後1ヵ月以上を経過した41例の川崎病患児に1~50 mg/kg/日のアスピリンを少なくとも1ヵ月以上連日投与したのち、血小板凝集能、血小板 malondialdehyde(以下, MDA) 産生能、血漿 thromboxane B₂ 値および血漿 6-keto-prostaglandin F_{1α} 値を測定した。
- 2) 血小板凝集能、血小板 MDA 産生能、血漿 thromboxane B₂ 値はアスピリンの投与量にかかわらず大多数の例では抑制効果が観察されたが、2.5 mg/kg/日以下の投与例では、一部、抑制が認められない例があった。
- 3) 血漿 6-keto-prostaglandin F_{1α} 値は1~30 mg/kg/日のいずれのアスピリン投与でも非投与時と差がみられなかった。我々の提唱している labile platelet inhibitory activity も少なくとも10 mg/kg のアスピリン投与により抑制を受けなかった。

以上の成績より急性期を過ぎた川崎病患児に対し、抗血栓療法を目的として1~2.5 mg/kg/日というアスピリンの超少量投与を行う場合には、血小板凝集能をモニターするなど慎重な配慮が必要と考えられる。

Abstract No.2 (添付資料-25):

表題: Salicylate treatment in Kawasaki disease: high dose or low dose

著者: Akagi T et al.

掲載誌: Eur J Pediatr 1991; 150: 642-646.

要約:

サリチレート(アスピリン)は川崎病の基本的治療薬であるが、その至適用量については議論の余地がある。我々は、サリチレート高用量(100 mg/kg/日, n=30)と低用量(30 mg/kg/日, n=30)の間で治療効果を検討した。有熱期間を調べ、血清 GPT(SGPT) 値、血清中サリチル酸濃度、血漿 thromboxane B₂(TXB₂) 値、血漿 6-keto-prostaglandin F_{1α} (6-keto-PGF_{1α}) 値を測定し、組み入れ時、投与4、7及び14日の間で検査値の比較を行った。有熱期間は、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)ものの、SGPT 値は高

用量群の方が有意に上昇していた(157±34 IU/L vs 48±11 IU/L, $p<0.05$)。冠動脈障害の発現頻度には両群で差は認められなかった(5/30 vs 7/30)。血漿 TXB₂産生は両群とも完全に抑制されていたが、血漿 6-keto-PGF_{1α}値は、投与 14 日において、高用量群の方が低用量群よりも低かった(39±8 pg/mL vs 159±65 pg/mL, $p<0.05$)。SGPT 及び血漿 6-keto-PGF_{1α}値は、血清中サリチル酸濃度と相関していた。これらの成績は、高用量のサリチレート療法は抗血栓療法としては不利であることを示唆しており、川崎病急性期において低用量による治療が安全であるという見解を支持するものである。

Abstract No.3 (添付資料-26) :

表題 : Kawasaki disease: Effect of treatment on coronary artery involvement

著者 : Kato H et al.

掲載誌 : Pediatrics 1979; 63: 175-179.

要約 :

92 例の川崎病患者を対象とし、以下に示す 5 種類の異なる薬物治療を行った。

- ・ステロイド製剤(プレドニゾン)
- ・アスピリン
- ・抗菌薬
- ・ステロイド+アスピリン併用
- ・ステロイド+ワルファリン併用

発症後 1~2 ヶ月に実施した冠動脈造影検査の結果、抗菌薬単独療法群の 20%、ステロイド療法群の 64.7%、アスピリン療法群の 11%に冠動脈瘤が認められた。

これらの成績は、ステロイドは本疾患による冠動脈障害の進展を助長することを示唆している。アスピリン療法群の冠動脈障害発現頻度は、抗菌薬単独療法群よりも低かったが、有意ではなかった。しかしながら、本疾患による突然死の直接的原因が冠動脈の血栓性閉塞であることを考慮すると、アスピリンは川崎病に起因する突然死に対する有効な予防手段となるかもしれない。

Abstract No. 4 (添付資料-27) :

表題 : 川崎病の急性期治療研究 —aspirin, flurbiprofen, prednisolone dipyridamole の 3 治療群による prospective study—

著者 : 草川三治, 多田羅勝義 (厚生省川崎病研究班)

掲載誌 : 日本小児科学会雑誌 1983; 87: 2486-2491.

要約 :

昭和 56 年 7 月から昭和 57 年 10 月までに、全国 8 施設で経験した川崎病 345 例中 306 例を研究対象として、本症の急性期治療に関する controlled study を行った。治療方法としては、aspirin療法、flurbiprofen療法、prednisolone+dipyridamole療法の 3 治療群を試みた。

治療の効果判定は、30 病日、60 病日の時点で、心断層エコー法での冠動脈異常所見の有無によって行った。

30 病日、60 病日いずれの時点での冠動脈異常所見出現頻度が、それぞれ 22%、11%であった。aspirin 療法と flurbiprofen 療法の間には、5%の危険率で aspirin 療法の成績が良いという有意差があった。

本研究の成果、今回の 3 治療群では、いずれも、川崎病の冠動脈病変を、完璧に防ぐことは出来ないことがはっきりした。

Abstract No. 5 (添付資料-28) :

表題：川崎病の急性期治療研究（第 2 報）— aspirin, flurbiprofen, prednisolon
+ dipyridamole の 3 治療群による prospective study, 発病後 1 年の時
での成績—

著者：草川三治, 多田羅勝義 (厚生省川崎病研究班)

掲載誌：日本小児科学会雑誌 1985; 89: 814-818.

要約：

昭和 56 年 7 月から昭和 57 年 10 月までに、全国 8 施設で経験した川崎病 345 例中 306 例を対象として、aspirin 療法, flurbiprofen 療法, prednisolone+dipyridamole 療法の 3 治療群による controlled study を実施した。30 病日、60 病日での治療成績はすでに発表したが、今回はさらに 60 病日の時点で冠動脈後遺症を残していた症例を対象として 1 年後の成績を比較検討した。

aspirin 群 11 例, flurbiprofen 群 27 例, prednisolone+dipyridamole 群 20 例中、1 年後にも冠動脈後遺症を残していたのは、それぞれ 1 例, 12 例, 9 例であった。すなわち、aspirin 群では 1.0%, flurbiprofen 群では 11.5%, prednisolone+dipyridamole 群では 8.9%の症例に冠動脈後遺症が残ったという結果であり、aspirin 群では他の 2 群に比較して有意に成績が良かった。

なお今回の冠動脈後遺症の精査は、半数以上心断層エコー法で行われており、狭窄、閉塞性病変に関しては十分に検討されてはおらず、これらの点についてはさらに今後の検討が必要と思われた。

Abstract No. 6 (添付資料-29) :

表題：川崎病の急性期治療研究（第 3 報）— aspirin, flurbiprofen, prednisolon
+ dipyridamole の 3 治療群による prospective study—

著者：草川三治, 多田羅勝義 (厚生省川崎病研究班)

掲載誌：日本小児科学会雑誌 1986; 90: 1844-1849.

要約：

昭和 56 年 7 月から昭和 57 年 10 月までに、全国 8 施設で経験した川崎病 306 例を対象として、aspirin 療法、flurbiprofen 療法、prednisolone+dipyridamole 療法の 3 治療群による controlled study を実施した。今回は発病 2 年、3 年目の時点での冠動脈後遺症を調査検討した。

3 年の時点で冠動脈後遺症を残していた症例は、aspirin 群 1 例、flurbiprofen 群 7 例、prednisolone+dipyridamole 群 5 例であり、この時点で 3 治療群間の成績に有意差は無くなった。

2 年目の調査では、死亡例は無く、心筋梗塞例 1 例、僧帽弁閉鎖不全 2 例、川崎病再発例 4 例という結果であった。

Abstract No. 7 (添付資料-30) :

表題 : High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease

著者 : Furusho K et al.

掲載誌 : The Lancet 1984; II: 1055-1058.

要約 :

川崎病による冠動脈障害発生に対する静注用ヒトガンマグロブリン製剤 (IVGG) の抑制効果を、IVGG+アスピリン併用療法 (IVGG 群) と、従来より川崎病治療に用いられているアスピリン単独療法 (アスピリン群) との間で比較する多施設コントロール試験で検討した。患者は無作為にアスピリン群 (45 例) 又は IVGG 群 (40 例) のいずれかに割り付けられ、年齢、性、発症から治療開始までの期間、及び重症度に両群の間で差は認められなかった。冠動脈拡張の進展は、断層心エコー法により観察した。発症後 29 日以内では、アスピリン群 19 例 (42%)、IVGG 群 6 例 (15%) に冠動脈障害所見が認められた。発症後 30~60 日では、新規の冠動脈障害発生は認められなかったものの、アスピリン群 14 例、IVGG 群 3 例で冠動脈拡張が継続していた。断層心エコー上の異常所見が認められた症例では、川崎病発症後 30~60 日に冠動脈造影検査を選択的に実施し、アスピリン群の 19 例中 11 例、IVGG 群の 6 例中 1 例に障害所見が認められた。すなわち、高用量の IVGG は、川崎病患者の冠動脈異常の頻度を減少させられると思われる。

Abstract No. 8 (添付資料-31) :

表題 : Selective high dose gamma-globulin treatment in Kawasaki disease:

Assessment of clinical aspects and cost-effectiveness

著者 : Sato N et al.

掲載誌 : Pediatr Int 1999; 41: 1-7.

要約 :

背景 :

高用量の静注用ヒトガンマグロブリン (IVGG) とアスピリンの併用療法は、川崎病

(KD) 急性期における冠動脈合併症の予防に対して有効である。しかしながら、日本では、IVGG は極めて高価である。また、IVGG の適応対象及び至適用量は議論の余地がある。

目的：

これら 2 点の問題について検討を行うため、原田のスコア法を用いて、2 g/kg 単回投与療法が 400 mg/kg/日 X 5 日療法よりも優れた効果があるかどうかについて検討した。

方法：

入院時に冠動脈合併症を認めなかった KD 患者 203 例を対象として試験を行った。このうち 145 例では、発症後 9 日以内の原田のスコアが 4 以上で、IVGG 療法が行われた。乱数表による無作為化割り付けにより、72 例が 2 g/kg 単回投与群 (2 g 群) の対象とされ、残る 73 例には 400 mg/kg/日、5 日間連続投与が行われた (400 mg 群)。原田のスコア 3 未満の患者には、IVGG 療法を行わなかった (非 IVGG 群, 58 例)。

成績：

2 g 群では、冠動脈合併症の発現頻度は 400 mg 群よりも有意に低かった。有熱期間、CRP 陽性期間及び入院日数は、いずれも 2 g 群の方が 400 mg 群よりも有意に短かった。2 g 群の総医療費は、400 mg 群に比して有意に低額であった。非 IVGG 群では、冠動脈合併症が認められなかった。

結論：

急性川崎病に対しては、原田のスコア 4 以上の患者に対して、選択的に IVGG 2 g/kg の単回投与を行うことが、臨床効果及び費用対効果の面でより優れた治療法であることが示された。

Abstract No. 9 (添付資料-32)：

表題： Intravenous γ -globulin treatment in Kawasaki disease

著者： Harada K

掲載誌： Acta Paediatr Jpn 1991; 33: 805-810.

要約：

川崎病に対して、 γ -グロブリン製剤の用量及び種類の違いによる有効性を評価するため、多施設無作為化比較試験を実施した。 γ -グロブリン療法では、冠動脈異常所見の発現頻度が有意に低下した。 γ -グロブリンの効果は用量依存的であった。完全分子型の製剤は、ペプシン処理型の製剤よりも高い有効性を示した。 γ -グロブリンの効能を検証するため、これまでに γ -グロブリンもインドメタシンも投与されることがなく、川崎病発症後 9 日以内のもので、以下の基準の 4 項目以上を満たした患者を対象に試験を実施した：(1)白血球数:12,000/mm 以上；

(2)血小板数: $35 \times 10^4/\text{mm}$ 以下;(3)CRP:3+以上;(4)ヘマトクリット値:35%以下;(5)アルブミン:3.5 g/dl 以下;(6)年齢:生後12ヶ月未満;(7)男児。この前向き臨床試験は現在継続実施中である。対象患児143例の73.4%が γ -グロブリンの投与を受けた。 γ -グロブリン非投与の患児では、冠動脈の軽度拡張が2例認められたにすぎなかった。これらの治療指針は、川崎病における γ -グロブリンの適応対象を確立するには満足すべきものであると思われる。

Abstract No. 10 (添付資料-33):

表題: Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose

著者: Terai M and Shulman ST

掲載誌: J Pediatr 1997; 131: 888-893.

要約:

川崎病の治療には、静注用ヒトガンマグロブリン(IVGG)の有効性は明確に確立されている。メタアナリシス分析を行い、川崎病における冠動脈異常の発生率に及ぼす、発症後7~10日間以内に投与された様々な用量のIVGG+アスピリンの併用効果について、米国と日本の多施設無作為化比較試験を精査した。心エコー検査の評価が盲検的に実施された試験報告6報から、川崎病急性期患者1629例について検討した。中用量のアスピリン(30~50 mg/kg/日)で治療された日本の868例の患者では、亜急性期(30病日)の冠動脈異常の発現頻度は、アスピリン単独では26.8%、IVGGの総投与量が<1 g/kgでは18.1%、1.0~1.2 g/kgでは17.3%、並びに、2 g/kgでは5.3%であった。また、各群の回復期(60病日)における発現頻度は、それぞれ17.5%、13.5%、9.8%及び3.5%であった。

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(治療への組み入れ後2~3週間)での冠動脈異常の発現頻度は、アスピリン単独では23.0%、IVGGの総用量が1.0 g/kgでは9.0%、同じく1.6 g/kgでは8.6%、並びに、IVGGの総用量が2.0 g/kgでは4.6%であった。また、各群の回復期(試験への組み入れ後6~8週間)における発現頻度は、それぞれ17.7%、9.0%、6.3%及び3.8%であった。

1,629例の全データを集計した場合、亜急性期における冠動脈異常発現頻度は、アスピリン単独では25.8%、IVGGの総投与量が<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のIVGGでは4.8%であった(補正 $R^2=0.966$, $p=0.0017$)。各群の回復期における発現頻度は、それぞれ17.6%、13.5%、9.7%、6.3%及び3.8%であった(補正 $R^2=0.993$, $p=0.0602$)。冠動脈異常の発現頻度は、IVGGの総投与量に逆相関し、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、川崎病発症後の冠動脈異常の発生に対する最大限の予防効果が期待できると結論した。

Abstract No. 11 (添付資料-34) :

表題 : The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: A meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment

著者 : Durongpisitkul K et al.

掲載誌 : Pediatrics 1995; 96: 1057-1061.

要約 :

目的 :

川崎病患児の冠動脈瘤(CAA)発生予防のために行うアスピリン(ASA)と静注用ヒト免疫グロブリン製剤(IVIG)の併用療法について、種々の観点から検討を行った。本題に関する公表論文のメタアナリシスを行い、これら治療法の有効性を評価した。

方法 :

MEDLINE 及び EMBASE で検索された 1967～1993 年に公表されたすべての言語の論文に記された試験を対象とし、選択基準及び除外基準を設定して解析に用いる試験を選択した。各試験で患児に対し以下のいずれの治療が行われたかを基準として、試験を分類した。

- (1) ASA 単独
- (2) 低用量 IVIG(≤ 1 g/kg) + ASA
- (3) 高用量 IVIG(> 1 g/kg) + ASA
- (4) IVIG 単回療法(> 1 g/kg) + ASA
- (5) 高用量 IVIG + 低用量 ASA(80 mg/kg)
- (6) 高用量 IVIG + 高用量 ASA(> 80 mg/kg)

試験が同質であることが確認された場合に、更なる解析の対象とした。発症 30 日後及び 60 日後における CAA の真の発現頻度の最良推定値を、95%信頼区間とともに計算した。各治療群の間で統計学的有意差の有無について調べ、仮説の検証を行った。

成績 :

発症 30 日後及び 60 日後の各群における CAA の真の発現頻度についての最良推定値及び 95%信頼区間は、以下のとおりである。

- (1) ASA 単独: 30 日; 22.8%(20.6–25%), 60 日; 17.7%(13.6–20.7%)
- (2) 低用量 IVIG(≤ 1 g/kg) + ASA: 30 日; 17.3%(14.3–20.2%), 60 日; 11.1%(8.7–13.6%)
- (3) 高用量 IVIG(> 1 g/kg) + ASA: 30 日; 10.3%(8.3–12.3%), 60 日; 4.4%(2.8–6%)
- (4) IVIG 単回療法(> 1 g/kg) + ASA: 30 日; 2.3%(0.5–4.2%), 60 日; 4.8%(2.3–7.4%)

(5) 高用量 IVIG+低用量 ASA(80 mg/kg) :

30 日 ;13% (9-17%), 60 日 ;4.8% (2.3-7.4%)

(6) 高用量 IVIG+高用量 ASA(>80 mg/kg)

30 日 ;9.1% (6.9-11.4%), 60 日 ;4% (2-6.1%)

結論 :

発症 30 日後及び 60 日後における CAA 発現頻度は、低用量 IVIG 群の方が ASA 単独群よりも、また高用量 IVIG 群の方が低用量 IVIG 群よりも有意に低かった。また、IVIG 単回療法群の方が高用量 IVIG 群よりも発現頻度が低く、その差は発症 60 日後では有意でなかったものの、発症 30 日後では有意であった。高用量 IVIG+低用量 ASA 群と、高用量 IVIG+高用量 ASA 群との間には、発症 30 日後及び 60 日後のいずれにおいても、CAA 発現頻度に統計学的有意差は認められなかった。

Abstract No. 12 (添付資料-35) :

表題 : Pentoxifiline and intravenous gamma globulin therapy for acute Kawasaki disease.

著者 : Furukawa S et al.

掲載誌 : Eur J Pediatr 1994; 153: 663-667.

要約 :

川崎病患児における冠動脈病変 (CAL) の発現頻度低下効果について、ペントキシフィリン (PTX) + 静注用ガンマグロブリン (IVGG) 併用療法の有効性を、IVIG 療法と無作為化試験で比較した。対象とした川崎病患者の全例に、アセチルサリチル酸を、発熱から 30 日目までの間は 30 mg/kg/日、その後は 3~5 mg/kg/日の用量で投与した。IVGG は 200 mg/kg/日を連続 5 日間投与した。これらに加えて、無作為に PTX+IVIG 併用療法群に割りつけた患者には、10 mg/kg/日 (低用量) 又は 20 mg/kg/日 (高用量) の PTX を 1 日量を 3 回に分けて 30 日間、経口投与した。

対象とした川崎病患者の全例に、CAL は認められなかった。CAL 発生の有無は、断層心エコー法で、投与前、及び入院後の治療中に週 2 回検査した。CAL は、IVGG 療法群では 18 例中 3 例 (16.7%) に、低用量 PTX+IVGG 併用療法群では 18 例中 2 例 (11.1%) に認められた。なお、2 群間には有意差を認めなかった。次の試験では、CAL は、IVGG 療法群の 21 例中 3 例 (14.3%) に認められたが、高用量 PTX+IVGG 併用療法群では、CAL が 22 例のいずれにも検出されなかった (0%) ($\chi^2=6.4$, $p<0.02$)。副作用は、KD 患者 79 例のいずれにも観察されなかった。

結論

少ない症例数による成績ではあるもの、高用量 PTX 経口投与と IVGG 静注の併用療法は、川崎

病の初期に実施すれば、安全で、CAL 発現頻度の低下が期待できる有効な治療法であると考えられる。

Abstract No. 13 (添付資料-36) :

表題 : Optimal dosage and differences in therapeutic efficacy of IGIV in Kawasaki disease

著者 : Onouchi Z et al.

掲載誌 : Acta Paediatr Jpn 1995; 37: 40-46.

要約 :

最初の試験では、川崎病患者の 3 群に対してアスピリン単独、又はアルキル化免疫グロブリン G 静注用製剤 (IGIV) 200 mg/kg/日 × 3 日 + アスピリン、もしくはアルキル化 IGIV の 400 mg/kg/日 × 3 日 + アスピリンのいずれかを投与した。2 回目の試験では、3 群の患者に対して 100, 200, 又は 400 mg/kg/日のいずれかの用量で完全分子型 IGIV をアスピリンとの併用で 5 日間連日投与した。

完全分子型 IGIV 200 mg/kg/日 × 5 日の用法でも効果を認めるものの、冠動脈病変 (CAL) の発生頻度は、400 mg/kg/日 × 5 日の用法の方が低かった。したがって、より良い治療効果は、完全分子型 IGIV の 400 mg/kg/日の用量で得られることが示唆された。

これら 2 つの試験成績に基づけば、免疫グロブリン G 分子 Fc 領域の生物学的活性に変化を与える化学修飾型製剤よりも完全分子型 IGIV の方が CAL の形成及び残存抑制効果は優れると考えられる。

Abstract No. 14 (添付資料-37) :

表題 : 川崎病に対する pH4 処理酸性人免疫グロブリン (C-425) の臨床評価 — 乾燥スルホ化人免疫グロブリンとの無作為化群間比較試験 —

著者 : 尾内善四郎ら

掲載誌 : Prog Med 1995; 15: 1269-1279.

要約 :

川崎病の急性期における pH4 処理酸性人免疫グロブリン (C-425) の有効性 (冠状動脈障害 (CAL) の抑制効果, 解熱効果) および安全性を、乾燥スルホ化人免疫グロブリンを対象薬剤として、比較検討するため、中央登録による適応的割り付けに従った多施設非盲検群間比較試験を実施した。試験薬剤はそれぞれ 200 mg/kg を 5 日間投与した。CAL の有無に関しては、各施設にて録画された超音波断層心エコー (2DE) を直接主治医が判定し、そのビデオテープを 2DE 判定委員会においても判定した。総投与症例は 209 例で、解析対象例は CAL の抑制効果を 196 例 (C-425 群 96 例, 対照薬剤群 100 例), 解熱効果 197 例 (C-425 群 97 例, 対照薬剤群 100 例), 安全性 206 例 (C-425 群 103 例, 対照薬剤群 103 例) であった。CAL の抑制効果における

有効率はC-425群88.5%, 対照薬剤群86.0%であり, 臨床的同等性検証の結果, 両群は同等と考えられた。また, 解熱効果および安全性についても, 両群間に有意差を認められなかったが, 有用性はC-425群で優れていた($p < 0.05$)。

以上の成績より, C-425は川崎病において, 臨床的に有用な薬剤であると考えられた。

Abstract No. 15 (添付資料-38) :

表題 : 川崎病の治療と管理の現状 ー第13回日本川崎病研究会シンポジウム

「川崎病の治療と管理」における55施設のアンケート結果のまとめー

著者 : 一戸貞人, 谷口繁

掲載誌 : 小児科 1995; 36: 483-490

要約 :

第13回日本川崎病研究会のシンポジウム「川崎病の治療と管理」の参考資料として, 全国55施設からアンケート調査を行った結果をまとめた。急性期の治療では, 過半数の施設が, γ グロブリンを選択的に投与しており, 適正な投与法の検討が必要と思われた。長期の管理では全施設で冠動脈障害(CAL)を残さなかった症例のフォローを行っていたが, フォローの期間は小学校入学までから20歳まで大きな幅がみられ, フォロー中に行う検査と併せて今後検討すべき課題と思われた。

【まとめ】

第13回日本川崎病研究会のシンポジウムの資料として, 全国55施設のアンケート結果を川崎病の治療と管理の現状としてまとめた。

- ① γ グロブリンは55%の施設では選択的に投与され, 投与量は200 mg/kg/日を5日間で37%でもっとも多かったが, 施設によって種々の投与法が行われており, 適正な投与法の再検討が必要と思われた。
- ② γ グロブリン不応例に対して65%が追加投与を, 2峰性発熱に対して78%が再投与を, 川崎病疑い例に対して41%が投与を行うとしており, 非典型的な症例にも γ グロブリンが積極的に使用されていると考えられた。
- ③ 川崎病の既往者に対して93%の施設が予防接種の時期を指導しており, γ グロブリン投与例では68%の施設で接種軸を3~6ヵ月後としていた。
- ④ アスピリンは厚生省の治療と管理の手引きに準じて急性期 30~50mg/kg/日, 回復期 10~30mg/kg/日を大部分の施設で, 肝障害を考慮して投与していた。
- ⑤ ステロイド剤を投与しているのは1施設にすぎなかったが, 8施設で重症例に限って投与しており, γ グロブリン不応例への投与法として再検討が必要と思われた。
- ⑥ 全施設で冠動脈造影の選択基準に心エコー検査を挙げ, そのときの冠動脈異常の目安を4

mm 以上としている施設がもっとも多かった。

- ⑦CAL を残した症例の抗血栓療法としてアスピリンが第 1 選択剤として用いられていた。
- ⑧CAL を残した症例の成人以後のフォローとして、45%が内科に紹介、35%が小児科で見るとしていたが、家族の希望も加味して決めるべきと思われた。
- ⑨全施設で冠動脈に後遺症を残さなかった症例のフォローも行っていた。しかしフォローの期間は小学校入学までから 20 歳まで大きな差がみられた。フォロー中の検査と併せて今後検討すべき課題と思われた。

厚生労働科学研究費補助金 (医薬品等医療技術リスク評価研究事業)

平成 15 年度研究報告

小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究(H15-リスク-004)

(主任研究者) 大西鐘壽 (香川医科大学名誉教授、高松短期大学教授)

小児医薬品調査研究班による研究報告書

3. 日本小児神経学会

研究課題 小児神経学領域における適応外使用薬剤についての検討

(小児医薬品調査研究班代表委員)

大澤真木子 (東京女子医科大学小児科)

研究協力者 林 北見 (東京女子医科大学小児科)

宮島 祐 (東京医科大学小児科)

古荘純一 (青山学院大学)

加我牧子 (国立精神神経センター)

研究要旨：小児神経領域における適応外使用薬剤として、昨年度はピガバトリンをとりあげたが、本年度はけいれん重積に対する ミダゾラム、リドカイン、抗精神薬としてのフルボキサム、リスベリドン、リタリン、脳性麻痺に対するボツリヌス毒素を取り上げ検討した。検討結果は別紙のごとくであった。いずれも重要な薬剤であることが確認できた。更に他の薬剤についても検討をすすめる。企業の協力が得られない場合、治験における補償の問題などが問題点としてあげられた。

主任研究者による注釈：

ピガバトリンのチェックリストは平成 14 年度研究報告書に掲載したが、5. エビデンスのレベルの欄の Cochrane Review の評価及び 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、5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容がいずれも原文 (英文) のままであった。この度邦訳をされたので再掲載した。

ミダゾラム

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:ミダゾラム 商標名:ドルミカム
b. 剤型	注射薬
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	はい
d. 対象年齢	新生児、乳児、幼児、小児
e. 効能・効果、対象疾患	けいれん重積症、けいれん発作群発状態 成人と同一か否か:はい
f. 年間症例数の予測(5万例を超えるか?)	不明 おそらく5万例は超えない
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	山之内製薬
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認 有 承認年月日 1988年3月 小児での承認 小児としての個別の承認はない
c. 海外での開発・販売企業	Hoffmann-La Roche
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	アメリカ 成人での承認 有 承認年月日 1985年12月 スイス 成人での承認 有 承認年月日 1982年9月
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	ドルミカム
b. 効能・効果、対象疾患	麻酔前投薬、全身麻酔の導入及び維持、集中治療における人工呼吸中の鎮静
c. 用法・用量	用法 (1)麻酔前投薬:0.08~0.1 mg/kg を手術前30分~1時間に筋注(増減) (2)全身麻酔の導入及び維持:0.15~0.3 mg/kg を静注し、必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加(増減)。静注する場合には、なるべく太い静脈を選んで、できるだけ緩徐に(1分以上の時間をかけて)注射 (3)集中治療における人工呼吸中の鎮静:a.導入:初回投与は、0.03 mg/kg を少なくとも1分以上かけて静注(増減)。より確実な鎮静導入が必要とされる場合の初回投与量は0.06 mg/kg まで。必要に応じて、0.03 mg/kg を少なくとも5分以上の間隔を空けて追加投与。ただし、初回投与及び追加投与の総量は 0.3 mg/kg まで。 b.維持:0.03 ~0.06 mg/kg/時から持続静注を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減(0.03~0.18 mg/kg/時の範囲が推奨される) 用法関連注意: (1)a.ミダゾラムに対する反応は個人差があり、患者の年齢、感受性、全身状態、目標鎮静レベル及び併用薬等を考慮して、過度の鎮静を避けるべく投与量を決定する。特に高齢者、衰弱患者、心不全患者、及び麻酔薬、鎮痛薬(麻薬性及び非麻薬性鎮痛薬)、局所麻酔薬、中枢神経系抑制薬等を併用する場合は投与量を減じる。[作用が強く現れやすい。慎重投与の項、高齢者への投与の項参照] b.患者によってはより高い用量が必要な場合があるが、この場合は過度の鎮静および、呼吸器・循環器系の抑制に注意する c.投与は常にゆっくりと用量調節しながら行う。また、より緩徐な静注を行うためには、本剤を適宜希釈して使用することが望ましい。 (2)集中治療における人工呼吸中の鎮静 a.導入:過度の鎮静及び呼吸器・循環器系の抑制に注意する[術後患者に於ける二重盲験比較試験において、0.03mg/kg 又は0.06mg/kg の単回静注により、10分後にはそれぞれ8%又は27%が過度の鎮静状態[Ramsy の鎮静レベル6(反応なし)]に導入された]b.維持:鎮静を維持する場合は、目的とする鎮静度が得られる最低の速度で持続投与する c.全身麻酔後の患者など、患者によっては、持続静注から開始してもよい d.長期間(100時間を超える)にわたって投与する場合は、患者の状態をみながら投与量の増加あるいは鎮痛剤の併用を検討する [効果が減弱するとの報告があるため]
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	(1)警告 a.重要な基本的注意に留意し、呼吸及び循環動態の連続的な観察できる施設においてだけ用いる[呼吸抑制及び呼吸停止を引き起こすことがあり、速やかな処置が行われないために死亡又は低酸素脳症に至った症例が報告されている]b.新生児に対

して急速静注をしてはならない[特にフェンタニールの併用症例において、急速静注後、重度の低血圧及びけいれん発作が報告されている]

(2) 禁忌 a. 本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者 b. 急性狭隅角緑内障のある患者 c. 重症筋無力症のある患者[重症筋無力症の症状を悪化させるおそれがある] d. リトナビル等(HIV プロテアーゼ阻害剤)及びエファピレンツ等(HIV 逆転写酵素阻害剤)を投与中の患者[相互作用の項参照] e. ショックの患者、昏睡の患者、バイタルサインの抑制がみられる急性アルコール中毒の患者 (3) 慎重投与 a. 高度重症患者、呼吸予備力の制限されている患者[無呼吸、心停止が起こりやすい] b. 高齢者 c. 心障害、肝障害、腎障害のある患者[排泄が遅延し、作用が強くなるおそれがある] d. 衰弱患者[作用が強くなるおそれがある] e. 脳に器質的障害のある患者[作用が強くなるおそれがある] f. 妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳婦[妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項参照] g. 低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児[小児等への投与の項参照] h. 重症心不全患者[投与により急激な血圧低下をきたすことがあるので、必ず動脈圧及び心電図をモニターし、昇圧剤などの蘇生に必要な薬剤を準備したうえで使用する] i. 重症の水分又は電解質障害のある急性期患者[脱水等により体液が不足している患者では投与により血圧の低下を来しやすいため、十分な輸液、補液が行われるまで本剤の投与を行わない] j. 手術中の出血量の多い患者、多量の輸液を必要とした患者[血圧の低下及び心電図異常を来しやすいため] k. アルコール又は薬物乱用の既往のある患者

(4) 重要な基本的注意 a. ア) 作用に個人差があるので、投与量(初回量、追加量)及び投与速度に注意する イ) 呼吸・循環の管理に注意し、術後は患者が完全に回復するまで管理下におく[無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下、血圧低下等が現れることがある] ウ) 投与前に酸素吸入器、吸引器具、挿管器具等の人工呼吸のできる器具、及び昇圧剤等の救急蘇生剤を手もとに準備しておく。また、必要に応じてフルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤)を手もとに準備しておくことが望ましい[過量投与の項参照]

b. 集中治療における人工呼吸中の鎮静 ア) 投与中は、気管内挿管による気道確保を行う イ) 持続投与期間が24時間を超える場合は、覚醒が遅延することがあるので、十分な患者管理のできる状態で使用する ウ) 投与中はパルスオキシメータや血圧計を用いて、患者の呼吸及び循環動態を継続的に観察する エ) 用法・用量の範囲で投与しても適切な鎮静がみられない場合は、より適切と考えられる治療への変更を考慮する[他の鎮静剤が有用なことがある]

(5) 相互作用 a. 併用禁忌 HIV プロテアーゼ阻害剤: リトナビル、サキナビル、アンブレナビル等、HIV 逆転写酵素阻害剤: エファピレンツ等 b. 併用注意 中枢神経抑制剤: フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体、麻薬性鎮痛剤等 モノアミン酸化酵素阻害剤 アルコール(飲酒)(中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある) カルシウム拮抗剤: 塩酸ベラパミル、塩酸ジルチアゼム シメチジン エリスロマイシン アゾール系抗菌剤: ケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール等(中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある) 抗悪性腫瘍剤: 酒石酸ピルフェドリン、パクリタキセル等(骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがある) プロポフォール(麻酔・鎮静作用が増強されたり、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧及び心拍出量が低下することがある) リファンピシン(本剤の作用を減弱させることがある)

(6) 副作用 a. ア) 麻酔前投薬、全身麻酔の導入維持: 総称例数 4,240 例中臨床検査値の異常を含む副作用は 199 例(4.7%)に認められた。主な副作用は嘔気・悪心 46 例(1.1%)、嘔吐 34 例(0.8%)、発汗 31 例(0.7%)であった イ) 集中治療における人工呼吸中の鎮静: 主なものは血圧低下 28/175 例(16%)、心電図異常(不整脈) 15/174 例(8.6%)、AST(GOT)上昇 12/174 例(6.9%)、総ビリルビン上昇 11/169 例(6.5%)、 γ -GTP 上昇 5/90 例(5.6%)であった

b. 重大な副作用ア) 依存性(頻度不明): 連用により、薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与する。投与量の急激な減少ないし中止により、けいれん発作、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想、不随意運動等の離脱症状が現れることがあるので、中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行う

イ) 無呼吸(頻度不明)、呼吸抑制(頻度不明)、舌根沈下(0.1~5%未満): 無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下が現れることがある。このような場合には気道を確保し、換気を図るなど適切な処置を行う ウ) アナフィラキシーショック(頻度不明): アナフィラキシーショックが現れることがあるので、投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には中止し、適切な処置を行う エ) 心停止(頻度不明): 心停止が報告されている オ) 心室頻