

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本眼科学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)	
優先順位	12 位 (全 14 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	アザチオプリン
	販売名	アザニン錠 50mg
	会社名	田辺三菱製薬株式会社
	国内関連学会	(選定理由)
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	難治性非感染性ぶどう膜炎
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	開始用量:1~3mg/kg/日 維持用量:1~3mg/kg/日 以下 治療の反応性が確認されたならば、用量を治療効果の維持に必要な維持用量まで減量する。 3~6ヵ月間治療を行っても改善がみられない場合は、本剤の使用中止を検討する。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
「医療上の必要性	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)	

<p>に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 現在の主要な治療法としては、ステロイド剤の投与が中心であり、ステロイド導入後は可能な限り漸減のうえ少量で維持投与される。しかしながら、ステロイド剤の投与のみでは効果が不十分で、不可逆性の重度の視力障害、失明に至る症例もみられる。また、ステロイド剤を減量できない症例は多数あり、長期投与に伴う骨粗鬆症、糖尿病、動脈硬化等の副作用が臨床上大きな問題になると同時に、多くの患者の悩みとなっている。 以上より、難治性非感染性ぶどう膜炎は「イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当する。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠) アザチオプリン(以下、本剤)はステロイド治療抵抗性の難治性非感染性ぶどう膜炎に対して使用する薬剤として、世界的に標準的療法に位置付けられている。すでに英・独・仏では小児も含め承認されており、諸外国において多くの眼炎症患者に広く使用されている。 以上より、本剤の医療上の有用性としては「ウ 欧米において標準的療法に位置付けられている」に該当する。</p>
<p>備考</p>	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等6か国での承認内容]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名(企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td>英国</td> <td>販売名(企業名)</td> <td>イムラン錠50mg(グラクソ・スミスクライ)</td> </tr> </tbody> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)		米国	販売名(企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		英国	販売名(企業名)	イムラン錠50mg(グラクソ・スミスクライ)
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)															
米国	販売名(企業名)															
	効能・効果															
	用法・用量															
	備考															
英国	販売名(企業名)	イムラン錠50mg(グラクソ・スミスクライ)														

		<p>アン株式会社</p>
<p>効能・効果</p>	<p>本剤は代謝拮抗型免疫抑制剤として、単独で、あるいはより一般的には免疫応答に影響を及ぼす他の薬剤(通常は副腎皮質ステロイド)との併用薬として用いる。治療効果は数週間から数ヶ月の投与では現れない場合がある。また、併用する副腎皮質ステロイドを減量することが可能なため、ステロイドがもたらす副作用を軽減することができる。</p> <p>本剤は副腎皮質ステロイドおよび/または他の免疫抑制剤・免疫抑制処置との併用により、腎移植・心移植・肝移植等の臓器移植患者、難治性ぶどう膜炎、重度の関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎および多発性筋炎などの自己免疫病患者に効果が認められている。</p>	
<p>用法・用量</p>	<p>一般に初期量は1～3 mg/kg体重/日とし、臨床効果(数週間から数ヶ月の投与では現れない場合がある)および血液学的忍容性に応じて上記の範囲内で適宜増減すること。</p> <p>治療効果が現れたら、その効果を維持できる最低用量まで維持量を減量することを検討すること。3ヶ月以内に患者の病態に改善がみられない場合には、本剤の投与中止を検討すること。</p> <p>必要な維持量は1 mg/kg 体重/日未満～3mg/kg 体重/日の範囲であるが、患者の状態や個々の患者の反応(血液学的忍容性を含む)によって異なる。</p> <p>腎機能不全および/または肝機能不全患者では、投与量を通常範囲の下限とすること(詳細は「特別な警告・特別な使用上の注意」の項参照)。</p> <p>高齢者への投与(「腎機能不全/肝機能不全」の項参照)高齢患者での本剤の使用経験は少ない。現在得られているデータでは、本剤を投与した他の患者に比べ高齢患者において副作用発現率が高いことを示すエビデンスは認められていないが、投与量を通常範囲</p>	

		<p>の下限とすることが望ましい。 血液学的反応を観察し、臨床的効果を得るために最低限必要な用量まで維持量を減量するよう特に注意が必要である。</p>
	備考	
独国	販売名 (企業名)	イムラン錠 50mg (グラクソ・スミスクライアン株式会社)
	効能・効果	<p>本剤は、腎臓、肝臓、心臓、肺または膵臓の同種移植後拒絶反応の 予防に、他の免疫抑制薬との併用により適用される。一般に本剤は免疫抑制療法では治療の主薬(基礎免疫抑制)となる他の免疫抑制薬の補助薬剤として使用される。</p> <p>また、本剤は一般に中等症から重症の下記の疾患に、副腎皮質ステロイドとの併用により適用される。本剤は副腎皮質ステロイドとの併用下、副腎皮質ステロイド減量効果を有する。さらに下記疾患の患者において、副腎皮質ステロイド不耐性または副腎皮質ステロイドで十分な治療効果が得られない場合に適している。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 低毒性抗リウマチ基礎薬(疾患修飾性抗リウマチ薬)ではコントロールできない活動性慢性関節リウマチ(慢性多発関節炎)の重症型 - 慢性炎症性腸疾患(クローン病または潰瘍性大腸炎) -自己免疫性肝炎 -全身性エリテマトーデス -皮膚筋炎 -結節性多発動脈炎 -尋常性天疱瘡および水疱性類天疱瘡 -ベーチェット病 - IgG 温式抗体によって誘発された難治性自己免疫性溶血性貧血 -慢性難治性特発性血小板減少性紫斑病 <p>本剤は、免疫修飾作用を持つインターフェロン βによる治療が不可能であるか、またはそれまでに本剤による治療で安定した経過が得られていた再発型多発性硬化症に適用される。</p> <p>本剤は全身重症筋無力症の治療に適用される。作用発現が遅いため、治療開始時に疾患</p>

			<p>の重症度に応じて副腎皮質ステロイドと併用し、数ヵ月の治療後に副腎皮質ステロイドを段階的に減量する。</p>
		<p>用法・用量</p>	<p>用量及び使用期間 臓器移植後 免疫抑制療法に応じて初期量は一般に5mg/kg 体重/日以下とし、経口または静脈内投与する。維持量は1~4mg/kg体重/日であり、臨床症状および血液学的忍容性に応じて調整しなければならない。 アザチオプリン療法は、中止すると移植片拒絶が起こるため、低用量でも無期限に継続しなければならない。 多発性硬化症 再発型多発性硬化症の治療における通常量は2~3mg/kg体重/日である。治療効果が現れるまで1年以上の期間を要する場合があります、疾患をコントロールできるまでに少なくとも2年かかる場合がある。 重症筋無力症 重症筋無力症の治療における推奨用量は2~3 mg/kg 体重/日である。 一般に、治療効果は早くても投与開始 2~6ヵ月後にしか現れない。本剤は作用発現が遅いため、治療開始時には疾患の重症度に応じて副腎皮質ステロイドと併用する。数ヵ月かけて副腎皮質ステロイドを段階的に減量する。本剤の投与は少なくとも2~3年継続する。 他の適応 慢性活動性自己免疫性肝炎の治療における初期量は1~1.5 mg/kg 体重/日であり、維持量は2 mg/kg 体重/日以下である。 他の適応における初期量は一般に1~3 mg/kg 体重/日、維持量は1 mg/kg 未満~3 mg/kg 体重/日である。 用量は、数週間後または数ヵ月後に得られた治療効果および血液学的忍容性に応じて調整する。治療効果が確認されれば、効果を維持するために必要な最低有効量を用いる。 3~6ヵ月の投与後に改善が得られない場合、</p>

			<p>投与中止を考慮する。</p> <p>腎機能不全および肝機能不全の患者腎機能障害または肝機能障害の患者では用量範囲下部の用量を用いる。</p> <p>小児:本剤による若年性特発性関節炎の治療については、有効性および安全性を裏付ける十分なデータが存在しない。小児の多発性硬化症における本剤の使用経験はない。したがって、小児では、この適応における本剤使用は推奨されない。他の適応では成人と同じ推奨用量が適用される。</p> <p>高齢者:高齢患者では、通常、用量範囲下部の用量が推奨される。</p> <p>アロプリノール、オキシプリノールおよびチオプリノールとの併用 アロプリノール、オキシプリノールまたはチオプリノールと併用する際は本剤の用量を通常量の 1/4 に減量する。</p> <p>用法 本剤 25 mg/50 mg フィルムコート錠 これらフィルムコート錠は経口投与用であり、かみ砕かずに十分な飲み物(少なくとも 200 mL)とともに嚥下する。食事時に服用する。</p>		
			備考		
			仏国	販売名 (企業名)	
				効能・効果	
				用法・用量	
				備考	
			加国	販売名 (企業名)	
				効能・効果	
				用法・用量	
				備考	
			豪国	販売名 (企業名)	
				効能・効果	
				用法・用量	
				備考	
			欧米等 6 か国での標準的使用状況	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 [欧米等 6 か国での標準的使用内容]	

(欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		
	米国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	

		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
ガイドライ ンの根拠論 文			
備考			

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

＜文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等＞

1) 海外における本剤のぶどう膜炎に対する報告状況を調べるために、Pub Med を使用して検索を行なったところ(検索式: "Azathioprine"+"uveitis")、364 件(2011 年 8 月 28 日現在)が該当した。そのうち、文献タイトルや abstract の内容から、本剤の単独効果もしくは他剤との併用効果を検討した報告は 27 件であった。その中には小児を対象とした公表論文もみられた。国内の報告状況は「医中誌」で検索を行ない、“ぶどう膜炎+アザチオプリン”では18件が該当した。しかし、国内においては無作為化比較試験に該当する報告は確認出来なかった。

＜海外における臨床試験等＞

1) 下記の“Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況”に記す。

＜日本における臨床試験等＞

1) 調査した限りでは日本における臨床試験はない。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) ぶどう膜炎治療における本剤併用効果の最初の報告は、1969 年の無作為割付 2 重盲目試験に遡る（参考文献 28）。本報告は、虹彩炎、または虹彩毛様体炎を有する 19 例の患者を対象としたもので、11 例に対して本剤、8 例に対してプラセボが処方されたが、本剤投与群における治療効果の有意な改善は認められていない。しかし、その後の報告では本剤併用治療の有効性が示されている。Yazici らは、ステロイド治療中のベーチェット病患者 73 例（ぶどう膜炎を有しない患者 25 例、有する患者 48 例）に対してプラセボを対照とした本剤の無作為割付 2 重盲目試験を実施し、プラセボ投与群と比較してぶどう膜炎を有しない患者における新たなぶどう膜炎の発症率は本剤投与群で有意に低く、ぶどう膜を有する患者におけるぶどう膜炎の重症度も軽度であり、重度の副作用もみられなかったことを報告している（参考文献 25）。また、Pasadhika らは、本剤併用療法が施行された 145 例の眼炎症患者（ぶどう膜炎患者は 63%、強膜炎患者は 11%）の後ろ向きコーホート研究を行なった結果、本剤の併用により 1 か月以上の活動性病変の寛解が 62%の患者で達成され、コルチコステロイドの投与量を 10mg/日以下に漸減できた患者は 47%であった（参考文献 4）。本剤の副作用により 16%の患者で投与中止となったが、何れの副作用も中止後完治している。2011 年においても、本剤が若年性特発性関節炎に伴うぶどう膜炎治療に有効であることが報告されている（参考文献 1）。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) 該当なし

<日本における教科書等>

1) 該当なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) 該当なし

<日本におけるガイドライン等>

1) 該当なし

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) 臨床使用実態についても文献調査を実施したが、国内で実施された疫学的研究・調査(1983年以降)のうちで、本剤の全国的な使用実態について定量的に言及されたものは見出されなかった。しかしながら、小児も含め本剤の使用について多くの報告が海外であることを踏まえると、ぶどう膜炎の治療薬として既に国外では広く普及しているものと思われる。

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) これまで示したとおり、本剤の外国人に対するぶどう膜炎治療についての報告は古くから多数存在する。過去に外国人を対象に実施された無作為化比較試験では、ステロイド治療で病態のコントロールが不十分な活動性のぶどう膜炎患者を対象に実施されている。それらの結果から、ステロイド単独治療と比較して、有意な活動性ぶどう膜炎の寛解効果が示されている。

<要望用法・用量について>

1) ステロイドが第一選択薬であり、ステロイドに治療抵抗性である場合に本剤を含む免疫抑制剤が使用される。これまでの調査結果から、ぶどう膜炎における本剤の有効性、安全性を国内外で比較するための十分なデータは存在しない。すなわち、日本においては比較対照試験等の報告が殆ど存在せず、本剤が上記疾患に使用される科学的な根拠は、外国人に対する有効性と安全性に基づくものである。海外において1～3mg/kg/日で承認を得ており、小児においても同じ用法・用量である。以上を踏まえ、上記疾患における成人及び小児の用法・用量は以下が妥当であると考えられる。

1日量として1～3mg/kg 相当量を経口投与する。なお、症状により適宜増減可能であるが 1日量として3mg/kgを超えないこと。

なお、本剤の治療効果が認められた際には効果を維持できる最低用量まで維持量を減量することを検討する旨を記載する。

<臨床的位置づけについて>

1) 本剤の使用法としては、主にステロイド剤との併用になり、ステロイド剤単独治療に抵抗性のぶどう膜炎に有効な免疫抑制剤として位置づけられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 実施すべき試験：多施設による 2 重盲目無作為割付試験

2) 方法：ステロイド内服治療に抵抗性の自己免疫性ぶどう膜炎患者を対象にし、本剤とプラセボの無作為割付 2 重盲目試験を多施設で行なう。有効性は活動性病変の寛解導入率、コルチコステロイド 10mg/日以下への漸減率、コルチコステロイド中止率で評価する。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1. Goebel JC, Roesel M, Heinz C, Michels H, Ganser G, Heiligenhaus A. Azathioprine as a treatment option for uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Br J Ophthalmol.* 95(2):209-13. 2011
2. Giardina A, Ferrante A, Ciccia F, Vadalà M, Giardina E, Triolo G. One year study of efficacy and safety of infliximab in the treatment of patients with ocular and neurological Behçet's disease refractory to standard immunosuppressive drugs. *Rheumatol Int.* 31(1):33-7. 2011
3. Davatchi F, Shams H, Rezaipoor M, Sadeghi-Abdollahi B, Shahram F, Nadji A, Chams-Davatchi C, Akhlaghi M, Faezi T, Naderi N. Rituximab in intractable ocular lesions of Behçet's disease; randomized single-blind control study (pilot study). *Int J Rheum Dis.* 13(3):246-52. 2010
4. Pasadhika S, Kempen JH, Newcomb CW, Liesegang TL, Pujari SS, Rosenbaum JT, Thorne JE, Foster CS, Jabs DA, Levy-Clarke GA, Nussenblatt RB, Suhler EB. Azathioprine for ocular inflammatory diseases. *Am J Ophthalmol.* 148(4):500-509. 2009
5. Tognon S, Graziani G, Marcolongo R. Anti-TNF-alpha therapy in seven patients with Behçet's uveitis: advantages and controversial aspects. *Ann N Y Acad Sci.* 1110:474-84. 2007
6. Cuchacovich M, Solanes F, Díaz G, Cermenati T, Avila S, Verdaguer J, Verdaguer JI, Carpentier C, Stopel J, Rojas B, Traipe L, Gallardo P, Sabugo F, Zanolli M, Merino G,

- Villarroel F. Comparison of the clinical efficacy of two different immunosuppressive regimens in patients with chronic vogt-koyanagi-harada disease. *Ocul Immunol Inflamm.* 18(3):200-7. 2010
7. Cuchacovich M, Pacheco P, Díaz G, Rojas B, Stoppel J, Merino G, Verdaguer JI, Verdaguer J, Villarroel F. Role of Azathioprine in steroid resistant non infectious ocular inflammatory diseases. *Rev Med Chil.* 135(6):702-7. 2007
 8. Biester S, Deuter C, Michels H, Haefner R, Kuemmerle-Deschner J, Doycheva D, Zierhut M. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br J Ophthalmol.* 91(3):319-24. 2007
 9. Tugal-Tutkun I, Mudun A, Urgancioglu M, Kamali S, Kasapoglu E, Inanc M, Gül A. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behçet's disease: an open-label trial. *Arthritis Rheum.* 52(8):2478-84. 2005
 10. Shahram F, Davatchi F, Chams H, Nadji A, Jamshidi A, Akbarian M, Gharibdoost F. Azathioprine and low dose pulse cyclophosphamide in severe ocular lesions of Behçet's disease. A preliminary report. *Adv Exp Med Biol.* 528:571-3. 2003
 11. Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Fresko Y, Mat C, Yurdakul S, Yazici H. Interferon alfa combined with azathioprine for the uveitis of Behçet's disease: an open study. *Isr Med Assoc J.* 4(11 Suppl):928-30. 2002
 12. Kaklamani VG, Markomichelakis N, Kaklamanis PG. Could nicotine be beneficial for Behçet's disease? *Clin Rheumatol.* 21(4):341-2. 2002
 13. Adler YD, Mansmann U, Zouboulis CC. Mycophenolate mofetil is ineffective in the treatment of mucocutaneous Adamantiades-Behçet's disease. *Dermatology.* 203(4):322-4. 2001
 14. Flores M, Gudiño Pérez R, Ríos Prado R, Almedia Arvizu VM, Castrejón Vázquez MI, Ocampo AA. Comparative study of the treatment of autoimmune uveitis with prednisone and with cyclophosphamide and azathioprine. *Rev Alerg Mex.* 48(3):75-9. 2001
 15. Yazici H, Fresko I, Hamuryudan V, Mat C, Melikoglu M, Ozyazgan Y, Tuzun Y, Yurdakul S. Behçet's syndrome. The Cerrahpasa experience. Members of the Behçet's Syndrome Research Centre. *Adv Exp Med Biol.* 455:135-40. 1999
 16. Thurau SR, Diedrichs-Möhring M, Fricke H, Burchardi C, Wildner G. Oral tolerance with an HLA-peptide mimicking retinal autoantigen as a treatment of autoimmune uveitis. *Immunol Lett.* 1;68(2-3):205-12. 1999
 17. Larkin G, Lightman S. Mycophenolate mofetil. A useful immunosuppressive in inflammatory eye disease. *Ophthalmology.* 106(2):370-4. 1999
 18. Kötter I, Eckstein AK, Stübiger N, Zierhut M. Treatment of ocular symptoms of Behçet's disease with interferon alpha 2a: a pilot study. *Br J Ophthalmol.* 82(5):488-94. 1998
 19. Schiel R, Bambauer R, Latza R, Klinkmann J. Cyclosporine and therapeutic plasma exchange in treatment of progressive autoimmune diseases. *Artif Organs.* 21(9):983-8. 1997

20. Thureau SR, Diedrichs-Möhring M, Fricke H, Arbogast S, Wildner G. Molecular mimicry as a therapeutic approach for an autoimmune disease: oral treatment of uveitis-patients with an MHC-peptide crossreactive with autoantigen--first results. *Immunol Lett.* 1;57(1-3):193-201. 1997
21. Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Hizli N, Mat C, Yurdakul S, Tüzün Y, Senocak M, Yazici H. Azathioprine in Behçet's syndrome: effects on long-term prognosis. *Arthritis Rheum.* 40(4):769-74. 1997
22. Sánchez Román J, Pulido Aguilera MC, Castillo Palma MJ, Ocaña Medina C, Toral Peña A, López-Checa F, Wichmann I. The use of interferon alfa-2r in the treatment of autoimmune uveitis (primary or associated with Behçet's disease). *Rev Clin Esp.* 196(5):293-8. 1996
23. Kirch W, Dührsen U. Treatment of Behçet's syndrome with azathioprine. *Dtsch Med Wochenschr.* 115(28-29):1126-7. 1990
24. O'Duffy JD. Behçet's syndrome. *N Engl J Med.* 322(5):326-8. 1990
25. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tüzün Y, Ozyazgan Y, Silman A, Serdaroglu S, Oğuz V, Yurdakul S, Lovatt GE, et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med.* 322(5):281-5. 1990
26. Rankin GB, Watts HD, Melnyk CS, Kelley ML Jr. National Cooperative Crohn's Disease Study: extraintestinal manifestations and perianal complications. *Gastroenterology.* 77(4 Pt 2):914-20. 1979
27. Charamis I, Skouras I. Treatment with azathioprine of peripheral chronic cyclitis with cystoid edema of the macula (author's transl). *Klin Monbl Augenheilkd.* 170(3):362-5. 1977
28. Mathews JD, Crawford BA, Bignell JL, Mackay IR. Azathioprine in active chronic iridocyclitis. A double-blind controlled trial. *Br J Ophthalmol.* 53(5):327-30. 1969