

資料 4 - 1

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

公知申請への該当性に係る報告書（案）

アザチオプリン

自己免疫性肝炎

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：アザチオプリン	
	販売名：①イムラン錠 50mg、②アザニン錠 50mg	
	会社名：①アスペンジャパン株式会社、②田辺三菱製薬株式会社	
要望者名	日本肝臓学会	
要望内容	効能・効果	自己免疫性肝炎
	用法・用量	通常ステロイドとの併用で、成人及び小児には、1日量としてアザチオプリン1～2mg/kg相当量（通常、成人には50～100mg）を経口投与する。維持療法においてステロイド不耐の場合には、本剤単独で投与する。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	なし
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

（1）適応疾病の重篤性についての該当性

自己免疫性肝炎は、無治療の場合には死亡する可能性があり、既存治療にステロイド療法があるものの、抵抗性の場合には治療に難渋し、また再燃を繰り返すなどステロイド離脱が困難な場合には副作用が問題となる例が多く、患者の生命に重大な影響がある（致命的である）ことから、「ア：生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当すると判断した。

（2）医療上の有用性についての該当性

欧州（英国等）では、自己免疫性肝炎を効能・効果として、アザチオプリンとステロイドとの併用療法及びアザチオプリン単独療法が承認されている。また、米国肝臓学会（American Association for the Study of Liver Diseases、以下、「AASLD」）のガイドライン¹⁾において、自己免疫性肝炎に対する治療法としてアザチオプリンとステロイドとの併用療法が記載されていること等から、「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」に該当すると判断した。

3. 欧米等6カ国の承認状況等について

(1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 ²⁾ (販売名: IMURAN、会社名: Aspen Pharma Trading Limited)	
効能・効果	—
用法・用量	—
承認年月 (または米国における開発の有無)	—
備考	<p>要望内容に係る承認はない (2018年4月現在)。</p> <p>ただし、米国のガイドライン (AASLD ガイドライン) において、自己免疫性肝炎に対する治療法として、本剤とステロイドとの併用療法が記載されている。</p>
2) 英国 ³⁾ (販売名: Imuran、会社名: Aspen Pharma Trading Limited)	
効能・効果	<p>(承認効能・効果から要望内容に関連する部分を抜粋)</p> <p>本剤は代謝拮抗型免疫抑制剤として、単剤、又はより一般的には他の薬剤 (通常は副腎皮質ステロイド) 及び処置との併用で用いる。治療効果は数週間～数カ月後に認められ、副腎皮質ステロイドの減量が可能となることで、副腎皮質ステロイドの高用量投与や長期投与に伴う有害事象を軽減できる。</p> <p>本剤は、単剤、又はより一般的には副腎皮質ステロイド及び/又は他の薬剤・処置との併用で、下記の疾患に対して用いられる (副腎皮質ステロイドの減量又は中止を含む)。</p> <ul style="list-style-type: none"> 慢性活動性自己免疫性肝炎
用法・用量	<p>(承認用法・用量から要望内容に関連する部分を抜粋)</p> <p>成人及び小児</p> <p>一般的に、初期用量は1～3mg/kg/日とし、臨床効果 (数週間～数カ月の投与では認められない場合がある) 及び血液学的忍容性に依じてこの用量範囲内で適宜増減すること。</p> <p>治療効果が認められた場合は、その効果を維持できる最低用量まで減量を検討すること。3カ月以内に患者の病態に改善がみられない場合には、投与中止を検討すること。</p> <p>必要とされる維持量は1mg/kg/日未満から3mg/kg/日の範囲であり、患者の臨床状態、個々の患者の反応 (血液学的忍容性を含む) により異なる。</p>

承認年月（または英国における開発の有無）	1992年3月20日
備考	
3) 独国 ⁴⁾ （販売名：Imurek、会社名：Aspen Pharma Trading Limited）	
効能・効果	<p>（承認効能・効果から要望内容に関連する部分を抜粋）</p> <p>本剤は通常、中等症から重症の下記の疾患に対して、副腎皮質ステロイドとの併用により適用される。本剤は一般的に、副腎皮質ステロイドとの併用で、副腎皮質ステロイドの減量を可能とする。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又は高用量の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"> ・ 自己免疫性肝炎
用法・用量	<p>（承認用法・用量から要望内容に関連する部分を抜粋）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 成人 <p>慢性活動性自己免疫性肝炎の治療における初期量は1～1.5mg/kg/日であり、維持用量は2mg/kg/日以下である。</p> <p>用量は、数週間後又は数カ月後に認められた治療効果及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。</p> <p>3～6カ月の投与後に改善が得られない場合、投与中止を考慮する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 小児及び青年 <p>成人と同じ推奨用量が適用される。</p>
承認年月（または独国における開発の有無）	2004年11月30日
備考	
4) 仏国 ⁵⁾ （販売名：IMUREL、会社名：ASPEN PHARMA TRADING LIMITED）	
効能・効果	<p>（承認効能・効果から要望内容に関連する部分を抜粋）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 自己免疫性肝炎（ウイルス性疾患を除く） <p>アザチオプリンは重症型で副腎皮質ステロイドに不耐性又は依存性の患者、又は副腎皮質ステロイドの高用量投与でも奏効が得られない患者に適応とされる。</p>
用法・用量	（承認用法・用量から要望内容に関連する部分を抜粋）

	<p>成人及び小児：</p> <p>用量は、臨床状態、患者個々の反応及び血液学的忍容性に応じて1～3mg/kg/日（上限を150mg/日とする）とすること。</p> <p>維持用量は有効性を維持しながら最低限まで減量すること。6カ月以内に改善が得られなければ、投与中止を検討すること。</p>
承認年月（または仏国における開発の有無）	2004年4月22日
備考	
5) 加国 ⁶⁾ （販売名：IMURAN、会社名：Triton Pharma Inc.）	
効能・効果	—
用法・用量	—
承認年月（または加国における開発の有無）	要望内容に係る承認はない（2018年4月現在）。
備考	
6) 豪州 ⁷⁾ （販売名：IMURAN、会社名：Aspen Pharmacare Australia Pty Ltd）	
効能・効果	<p>（承認効能・効果から要望内容に関連する部分を抜粋）</p> <p>本剤は代謝拮抗型免疫抑制剤であり、単剤投与で、又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）及び処置との併用で用いる。治療効果は数週間～数カ月後に認められ、副腎皮質ステロイドの高用量投与や長期間投与に伴う有害事象を軽減できる。</p> <p>本剤は、単剤投与で、又はより一般的には副腎皮質ステロイド及び／又は他の処置との併用で、下記疾患の患者において臨床効果（副腎皮質ステロイドの減量又は中止を含む）が認められている。</p> <ul style="list-style-type: none"> 慢性活動性自己免疫性肝炎
用法・用量	<p>（承認用法・用量から要望内容に関連する部分を抜粋）</p> <p>成人及び小児</p> <p>一般に、初期量は1mg/kg/日（50～100mg）とし、数週間以上かけて0.5mg/kg/日を適宜増量し、必要に応じ最高用量2.5mg/kg/日とする。</p> <p>治療効果が認められたら、その効果を維持できる最低用量まで減量を検討すること。3カ月以内に患者の病態に改善がみられない場合には、投与中止を検討すること。</p>

	必要とされる維持用量は 1mg/kg/日未満から 3mg/kg/日の範囲であり、患者の臨床状態、個々の患者の反応（血液学的忍容性を含む）により異なる。
承認年月（または豪州における開発の有無）	2003年6月30日
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

企業により実施された海外臨床試験はない。

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

（1）ランダム化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

成人

<海外における報告>

1) Stellan AJ, et al. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in autoimmune chronic active hepatitis. *Lancet*. 1985; 1: 668-70.⁸⁾

アザチオプリン（50～100mg/日）とプレドニゾロン（初期用量 15～60mg/日とし、AST が基準値の範囲〈40 IU/L 未満〉に到達後に減量し、5～12.5mg/日で維持）の併用投与により寛解が維持されている 20～66 歳の自己免疫性肝炎患者 50 例（男性 5 例、女性 45 例）を対象に、寛解維持療法におけるアザチオプリンの有効性を評価する目的で、ランダム化比較試験が実施された。被験者はアザチオプリン中止群 27 例（中央値：46 歳、範囲：20～66 歳）又は併用投与継続群 23 例（中央値：51 歳、範囲：20～66 歳）にランダム化された。用法・用量は、アザチオプリン中止群はプレドニゾロンの維持用量は変えずにアザチオプリンを中止することとされ、併用投与継続群はアザチオプリン及びプレドニゾロンの寛解維持用量をそのまま継続投与することとされた。

有効性について、最大 3 年間のフォローアップ期間における再燃（定義：血清 AST 値が 3 倍以上〈120 IU/L 以上〉に上昇し、かつ生検により断片的壊死を伴う組織学的特徴が確認された場合）は、アザチオプリン中止群で 8/27 例、併用投与継続群で 1/23 例であった。3 年時点での累積再燃率はアザチオプリン中止群で 32%、併用投与継続群では 6%であった。

安全性について、5 例（アザチオプリン中止群 2 例、併用投与継続群 3 例）が試験中止されたが、再燃やアザチオプリンの副作用によるものはなかった。

2) Stellan AJ, et al. Maintenance of remission in autoimmune chronic active hepatitis with azathioprine after corticosteroid withdrawal. *Hepatology*. 1988; 8: 781-4.⁹⁾

プレドニゾロン (1mg/日) 単剤投与又はプレドニゾロンとアザチオプリン (50~100mg/日) の併用投与により寛解が得られた慢性活動性自己免疫性肝炎患者 47 例を対象に、寛解維持療法におけるアザチオプリンの有効性を評価する目的で、ランダム化比較試験が実施された。被験者はアザチオプリン単剤投与群 25 例 (平均 54 歳、範囲: 17~74 歳) 又はアザチオプリンとプレドニゾロンの併用投与群 22 例 (平均 53 歳、範囲 23~74 歳) にランダム化された。用法・用量はアザチオプリン単剤投与群ではアザチオプリン 2mg/kg/日、プレドニゾロン併用投与群ではアザチオプリン 1mg/kg とプレドニゾロン 5~12.5mg/日とされた。

12 カ月間のフォローアップ期間において、生化学及び血液学的検査 (最初の半年は 2~4 週間隔、以降は 2 カ月間隔) 及び組織生検 (試験組入れから 1 年時点) が実施された。

有効性について、アザチオプリン単剤投与群とプレドニゾロン併用投与群いずれにおいても、肝機能検査値又は組織学的評価により寛解状態が維持されている傾向が確認され、両群で差異は認められなかった。

安全性について、アザチオプリン単剤投与群では、関節痛 (14 例)、筋肉痛 (7 例)、悪心 (3 例)、掻痒、両側性アキレス腱炎、点状出血性皮疹及び下痢 (以上、各 1 例) が認められた。2 例は骨髄抑制のためアザチオプリンを減量し、肝炎が再燃した。一方、アザチオプリン単剤群では、プレドニゾロンの副作用と考えられるクッシング徴候、体重増加、血圧上昇が改善した。プレドニゾロン併用投与群では、関節痛 (1 例) が認められた。

3) Czaja AJ, et al. Oral pulse prednisone therapy after relapse of severe autoimmune chronic active hepatitis. A prospective randomized treatment trial evaluating clinical, biochemical, and lymphocyte subset responses. *J Hepatol.* 1993; 17: 180-6.¹⁰⁾

重度の慢性活動性自己免疫性肝炎を発症しステロイド投与により寛解後、再燃が認められた患者 16 例を対象に、経口プレドニゾンパルス療法又はアザチオプリンとプレドニゾロンが併用投与された。被験者は経口プレドニゾンパルス療法群 8 例 (43±6 歳) 又はアザチオプリンとプレドニゾロンの併用投与群 8 例 (50±5 歳) にランダム化された。用法・用量は、パルス療法群ではプレドニゾン 90mg/日を 5 日間投与し、忍容性が確認された場合は 28 日間毎に投与、アザチオプリンとプレドニゾロンの併用投与群ではアザチオプリン 50mg/日の併用下で、プレドニゾンを 30mg/日 7 日間、それ以降は 3 週間かけて 10mg/日まで漸減して投与することとされた。いずれの投与群も寛解、治療不全、または薬物毒性の基準が満たされるまで投与を継続することとされ、実際の投与期間は、パルス療法群で 35±2 カ月 (範囲: 28~67 カ月)、アザチオプリンとプレドニゾロンの併用投与群で 43±4 カ月 (範囲: 24~42 カ月) であった。

有効性について、治療失敗はパルス療法群で 87% (7/8 例) であったのに対し、アザチオプリンとプレドニゾロンの併用投与群では 0% (0/8 例) であり、寛解に至った割合はパルス療法群では 0% (0/8 例) であったのに対し、アザチオプリンとプレドニゾロンの併用投与群では 87% (7/8 例) であった。

安全性について、いずれの投与群においても副作用は認められなかった。

4) Johnson PJ, et al. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N Engl J Med.* 1995; 333: 958-63.¹¹⁾

アザチオプリン (1mg/kg/日) とプレドニゾロン (5~15mg/日) の併用投与により 1 年以上寛解が維持されている自己免疫性肝炎患者 72 例 (平均 47 歳、範囲 : 14~71 歳) を対象に、肝炎の再燃 (定義 : 血清 AST 値が基準値の 3 倍以上に増加、又は血清グロブリン濃度の上昇及び肝炎症状の再出現を伴う血清 AST 値の上昇) の有無を評価する目的で臨床試験が実施された。用法・用量は、アザチオプリンを 2 mg/kg に増量し、プレドニゾロンは徐々に減量し、投与中止することとされた。フォローアップ期間は、最長 10 年間とされた。

有効性について、プレドニゾロンを中止しアザチオプリン単剤投与となった後に再燃が認められたのは 72 例中 12 例であった。うち 2 例はアザチオプリンの用量を 1 mg/kg に減量後 1 カ月以内に再燃した。再燃が認められなかった 60 例のアザチオプリンの投与量は 2 mg/kg にであった (中央値 67 カ月、範囲 : 12~128 カ月)。

安全性について、最も多く認められた事象は関節痛 (38 例) であった。アザチオプリン 2 mg/kg 投与により、4 例で骨髄抑制 (白血球数及び血小板数の減少) が認められた。少なくとも 2 年間アザチオプリンを単剤投与 (2mg/kg) された 56 例中 32 例でリンパ球減少症が認められた。死亡例は 9 例に認められ、そのうち 1 例は肝不全で死亡したが、8 例は肝疾患との関連性は認められなかった。

<本邦における臨床試験等>

1) Takenami T, et al. Therapeutic effects of azathioprine in combination with low-dose prednisolone in patients with intractable autoimmune hepatitis type 1. *Acta Med Okayama* 2001; 55: 341-7.¹²⁾

プレドニゾロンで効果不十分な日本人自己免疫性肝炎患者 13 例を対象に、アザチオプリン及び低用量のプレドニゾロンの併用による有効性及び安全性が検討された。

プレドニゾロンが投与された自己免疫性肝炎患者 41 例 (平均 51.8 歳、プレドニゾロン 15~40 mg/日 (中央値 30mg/日、範囲 : 15~40mg/日)) のうち 32 例 (78%) が完全寛解 (定義 : ALT が正常範囲である 40IU/L 以下) となったが、そのうち 8 例がプレドニゾロン減量により再燃 (定義 : ALT が正常範囲外) した。また、7 例 (17.1%) が部分寛解 (定義 : ALT が治療開始前の 1/2 以下となったが正常範囲外で推移) となり、2 例 (4.9%) がプレドニゾロンに対して効果が認められなかった。

上記の、プレドニゾロンで効果が認められなかった 2 例にアザチオプリン 100mg/日を併用投与、プレドニゾロンで部分寛解に至った 7 例中 5 例にアザチオプリン 100mg/日 (4 例) 又は 50mg/日 (1 例) を併用投与、プレドニゾロン減量により再燃した 8 例中 6 例にアザチオプリン 50mg/日を併用投与された。

その結果、13 例中 12 例において完全寛解が認められ、アザチオプリン及びプレドニゾロンの併用による維持療法により、平均 4.2 年 (中央値 : 3.6 年、範囲 : 2.3~8.1 年) 再燃が認められなかった。

安全性について、アザチオプリン又はプレドニゾン投与に伴う重篤な副作用は認められなかった。

2) Yokokawa J, et al. Risk factors associated with relapse of type 1 autoimmune hepatitis in Japan. *Hepatology* 2011; 41: 641-6.¹³⁾

プレドニゾン (30~40mg/日) 単剤投与により、寛解 (定義: 血清 ALT 値の正常化) となった 67 例中 20 例 (29.9%) が副腎皮質ステロイドの漸減により再燃が認められた。再燃が認められた 20 例のうち 7 例でアザチオプリン 50~100mg/日とプレドニゾンが併用投与され、7 例全例で寛解に至った。

安全性に係る記載はない。

小児

<海外における報告>

1) Gregorio GV, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology* 2001; 33: 544-53.¹⁴⁾

小児の自己免疫性肝炎患者 28 例 (平均 10.5 歳、範囲: 2.2~14 歳) 及び小児の自己免疫性硬化性胆管炎患者 27 例 (平均 11.8 歳、範囲: 2.3~16 歳) を対象に、前向き試験が実施された。自己免疫性肝炎患者に対する用法・用量は、プレドニゾンの初期用量を 2mg/kg/日 (最大 60mg/日) とし、AST 値が正常に保たれる範囲で速やかに減量 (2.5~5mg/日) することとされた。登録された 28 例中 26 例にプレドニゾンが投与され、うち 24 例はプレドニゾンの減量に伴う AST 上昇 (15 例) 又はプレドニゾンの副作用 (9 例) によりアザチオプリン (1~2mg/kg/日) が追加投与された。

自己免疫性肝炎患者における有効性について、観察期間中 (平均 8 年、範囲: 3~15 年) に 26 例全症例で AST 値が正常範囲に到達した。自己免疫性肝炎患者における安全性に係る記載はない。

2) Gregorio GV, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20 -year experience. *Hepatology* 1997; 25: 541-7.¹⁵⁾

自己免疫性肝炎の臨床的、生化学的及び組織学的特長を明確にするために、小児の自己免疫性肝炎患者 52 例を対象に、追跡調査 (中央値 5 年、0.3~19 年) を行った。

治療レジメンは、プレドニゾンを初回用量として 2mg/kg/日 (最大 60mg/日) 投与後、2 週間おきに臨床症状及び AST 値に基づき 5~10mg ずつ漸減することとされた。プレドニゾンの漸減により AST 値の上昇が認められた場合又は副作用によりプレドニゾンを減量せざるを得ないと判断された場合は、アザチオプリン (1~2mg/kg/日) を併用投与することとされた。また、プレドニゾン及びアザチオプリンの併用投与により寛解に至らなかった場合又は肝毒性及び骨髄抑制によりアザチオプリンが投与できないと判断された場合は、他の免疫抑制剤が投与された。

寛解の定義は臨床症状が消失し、1 カ月以上の間隔を空けて 2 回以上検査し AST 値が正常 (50 IU/L 以下) となった場合、再燃の定義は AST 値が 100 IU/L 以上となった場合とされた。

有効性について、後観察期間中に 19 例で 1 回以上の再燃が認められ、プレドニゾロンが増量された。19 例中 12 例はプレドニゾロンを 5mg/日まで減量した際に再燃した。また、4 例は肝移植が必要となる肝不全に進行した。投与開始後 1 週間～7 年 (中央値 7 カ月) において 44 例で寛解に至った。そのうち、プレドニゾロン単剤投与例が 6 例、プレドニゾロン及びアザチオプリンの併用投与例が 35 例、他の免疫抑制剤投与例が 4 例 (うち 1 例はアザチオプリン併用) であった。

安全性について、全症例においてプレドニゾロン高用量を投与による副作用が認められたが、プレドニゾロンの減量により回復した。また、アザチオプリン投与により骨髄抑制が 3 例で認められ、その内訳は、汎血球減少症、血小板減少症、好中球減少症 (各 1 例) であり、アザチオプリン投与中止により回復した。

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

代表的な公表文献の概略について、以下に示す。

1) Lamers MM, et al. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. J Hepatol. 2010; 53: 191-8.¹⁶⁾

PubMed、Cochrane、Web of Science、及び Clinicaltrial.gov を用いて、1950 年以降 2009 年 7 月までに公表された文献について、hepatitis、autoimmune、及び clinical trial を条件に検索した結果、ランダム化比較試験が 11 報選択された。そのうち、寛解導入に関する文献は 7 報 (初発症例に関する文献 3 報、再燃した症例に関する文献 2 報、初発症例及び再燃した症例に関する文献 2 報)、寛解維持に関する文献は 4 報であった。

初発患者の寛解導入における有効性について、寛解に至った割合はプレドニゾン (又はプレドニゾロン) の単剤投与により 42% (40/95 例)、アザチオプリン単剤投与により 14% (7/51 例)、プレドニゾン (又はプレドニゾロン) 及びアザチオプリンの併用投与により 43% (19/44 例) であった。初発患者の寛解導入における安全性について、死亡に至った割合はプレドニゾン (又はプレドニゾロン) の単剤投与において 15% (21/139 例)、アザチオプリン単剤投与において 30% (27/89 例)、プレドニゾン (又はプレドニゾロン) 及びアザチオプリンの併用投与において 7% (3/44 例) であった。

再燃した患者の寛解導入における有効性について、寛解に至った割合はプレドニゾン (又はプレドニゾロン) の単剤投与により 32% (11/34 例)、アザチオプリン単剤投与により 7% (1/14 例)、プレドニゾン (又はプレドニゾロン) 及びアザチオプリンの併用投与により 45% (10/22 例) であった。再燃した患者の寛解導入における安全性について、死亡に至った割合はプレドニゾン (又はプレドニゾロン) の単剤投与において 4% (1/34 例)、アザチオプリン単剤投与において 28% (11/39 例)、プレドニゾン (又はプレドニゾロン) 及びアザチオプリンの併用投与において 5% (1/22 例) であった。

寛解維持における有効性について、プレドニゾン (又はプレドニゾロン) の単剤投与によ

り 68% (30/44 例)、アザチオプリン単独投与により 92% (23/25 例)、プレドニゾン (又はプレドニゾロン) 及びアザチオプリンの併用投与により 96% (43/45 例) において、寛解が維持された。寛解維持における安全性について、いずれの群でも死亡に至った症例は認められなかった。

2) Terziroli Beretta-Piccoli B, et al. Autoimmune hepatitis: Standard treatment and systematic review of alternative treatments. *World J Gastroenterol.* 2017; 23: 6030-48.¹⁷⁾

標準治療は、プレドニゾン及びアザチオプリンであり、患者の 80~90%で寛解に至る。代替の第一選択療法がブデソニド又はシクロスポリンで試みられているが、その優位性については明らかにされていない。また、標準療法で無反応または不耐の場合は、第二選択療法が必要となる。第二選択療法についてはランダム化比較試験のエビデンスがない。

3) Aizawa Yoshio, et al. Autoimmune hepatitis: current challenges and future prospects *Clinical and Experimental Gastroenterology.* 2017; 10: 9-18.¹⁸⁾

自己免疫性肝疾患に対する治療は、プレドニゾロン単独療法又はプレドニゾン及びアザチオプリンの併用療法が第一選択である。これらの 2 つの治療法は、同等の治療効果を有する。アザチオプリン併用療法では、プレドニゾロンの投与量はプレドニゾン単独療法よりも少なく、プレドニゾンに起因する有害事象を減少させる。アザチオプリン併用療法は、閉経後の女性および骨粗鬆症、不安定な糖尿病、肥満、または高血圧を有する患者にとって望ましい。

推奨されるプレドニゾロンの初期用量は、単独療法で 60mg (又は 1mg/kg)、アザチオプリンとの併用療法では 30~40mg である。アザチオプリンの用量は、一般に 50mg である。

(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>

Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th ed., in 2 vols, 2015.¹⁹⁾

自己免疫性肝炎の治療の主体はステロイドである。いくつかの対照試験により、ステロイド治療は予後を改善するとともに、症候的、臨床的、生化学的、組織学的な改善を示すことが報告されている。治療への反応は 80%の患者で期待できる。最終的にこの治療により肝硬変への進行を防ぐことが可能であるかはいまだ示されていないが、治療に反応する例では、線維化や肝硬変の改善が報告されている。プレドニゾロン (プレドニゾンの肝代謝産物) の使用が推奨されることもあるが、プレドニゾンが効果的で多くの専門家に好まれて使用されている。治療は 20mg/日で開始されることもあるが、米国では一般的に 60mg/日で開始し、維持量の 20mg/日まで 1 カ月以上かけて段階的に減量する。同様に効果的な治療法はプレドニゾン半量 (30mg/日) とアザチオプリン (50mg/日) の併用投与である。アザチオプリンを 50mg/日で維持し、プレドニゾンは 1 カ月以上かけて維持量の 10mg/日まで減量する。この併用療

法の利点は、18カ月の治療期間にわたって、ステロイド治療による生命を脅かす重篤な副作用の発生が66%から20%以下に減少することである。併用投与においては、6-メルカプトプリンはそのプロドラッグであるアザチオプリンに代用される可能性もあるが、頻用されない。とはいえ、アザチオプリン単独投与では寛解には至らず、ステロイドの隔日投与でも寛解効果はない。

(中略)

治療抵抗例では、ステロイドの大量投与(60mg/日)やステロイド(30mg/日)とアザチオプリン大量投与(150mg/日)の併用療法を試みるべきである。1カ月が経過したら、プレドニゾンの投与量を1カ月に10mgずつ、アザチオプリンの投与量を1カ月に50mgずつ減量し、最終的に通常の維持量とすることができる。

<本邦における教科書等>

1) 内科学. 第10版. 朝倉書店, 2016.²⁰⁾

治療の基本は、副腎皮質ステロイドによる薬物療法である。プレドニゾン導入量は0.6mg/kg/日以上とし、中等症以上では0.8mg/kg/日以上を目安とする(厚生労働省、2013)。早すぎる減量は再燃の原因となるため、プレドニゾン5mg/1~2週を減量を目安とする。プレドニゾン投与量を漸減し、最低量のプレドニゾンを維持量として長期投与する。

ウルソデオキシコール酸を副腎皮質ステロイドの減量時に併用あるいは軽症例に単独で投与することがある(厚生労働省、2013)。再燃例では、初回治療時に副腎皮質ステロイドへの治療反応性が良好であった例では、ステロイドの増量または再開が有効である。繰り返し再燃する例ではアザチオプリン1~2mg/kg/日の併用を考慮する(厚生労働省、2013)。

2) 日本肝臓学会編. 肝臓専門医テキスト. 改定第2版.²¹⁾

自己免疫性肝炎の治療の基本は、コルチコステロイド単独あるいはアザチオプリンとの併用療法である。

(中略)

ステロイド抵抗例に対しては、わが国では保険適応外であるが、アザチオプリンが考慮される。アザチオプリンは、6-メルカプトプリンのプロドラッグであり、活性化T細胞の機能を抑制する。アザチオプリンは即効性を期待することはできないが、ステロイド禁忌例、副作用出現例、再燃例に対して50~100mg/日の使用を考慮する。

3) 今日の治療指針(2018年版)²²⁾

- 副腎皮質ステロイドが第1選択薬である。
- プレドニゾン初期投与量は十分量(0.6mg/kg/日以上)とし、血清トランスアミナーゼ値と血清IgG値の改善を効果の指標に漸減する。
- ウルソデオキシコール酸(600mg/日)は、プレドニゾンの減量時に併用あるいは軽症例に単独投与することがある。

- 再燃を繰り返す例や副作用のためプレドニゾロンを使用しにくい例では、アザチオプリン（保険未収載、50～100mg/日）の使用を考慮する。

4) 今日の診断指針（第7版）²³⁾

- 再燃例は副腎皮質ステロイドの増量。再燃を繰り返す場合はアザチオプリン（保険未収載）を考慮する。
- 副腎皮質ステロイド抵抗例では、アザチオプリン（保険未収載、50～100mg/日）の使用を考慮する。

（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) 米国ガイドライン（AASLD practice guidelines, 2010.）¹⁾

7. 治療レジメン

7.1 成人における治療レジメン

プレドニゾン（60mg/日）単剤投与又はアザチオプリン（米国では通常 50mg/日、欧州では 1～2mg/kg/日）と低用量のプレドニゾン（30mg/日）の併用投与が重度の自己免疫性肝炎において有効である（Table 6）。

Table 6. Immunosuppressive Treatment Regimens for Adults in Autoimmune Hepatitis

	Combination Therapy			
	Monotherapy Prednisone only* (mg/day)	Prednisone* (mg/day)	Azathioprine	
			USA (mg/day)	EU (mg/kg/day)
Week 1	60	30	50	1 2
Week 2	40	20	50	1 2
Week 3	30	15	50	1 2
Week 4	30	15	50	1 2
Maintenance until endpoint	20 and below	10	50	1 2
Reasons for Preference	Cytopenia Thiopurine methyltransferase deficiency		Postmenopausal state Osteoporosis Brittle diabetes Obesity Acne	
	Pregnancy Malignancy		Emotional lability Hypertension	
	Short course (≤6 months)			

*Prednisolone can be used in place of prednisone in equivalent doses.

7.2 小児における治療レジメン

成人と比較すると小児において治療レジメンは確立されてはなく、各施設の投与レジメンに応じて投与されている。小児の自己免疫性肝炎患者におけるランダム化比較試験は報告されていないが、17例以上の小児を対象とした複数の報告において、成人における治療と類似の治療効果が記載されている（Table 7）。一般的に小児では、症状が重度であるにもかかわらず、副腎皮質ステロイド単剤投与又は副腎皮質ステロイドとアザチオプリンとの併用投与が著効する。治療 6～9 カ月後に肝機能検査値の正常化が 75～90%の患者において認められる。

プレドニゾンは小児の治療として報告された治療法の全てにおいて主となるものであり、通常、1～2mg/kg/日（上限 60mg/日）を初回用量として投与される（Table 7）。長期又は高用

量のステロイドによる治療は、身体の成長、骨の発達、及び外観に著しく有害な影響を及ぼすため、通常、小児（禁忌に該当する小児を除く）に対してはアザチオプリン（1～2mg/kg/日）又は6-メルカプトプリン（1.5mg/kg/日）を早期より使用することが推奨される。アザチオプリン単独投与による維持療法の経験は小児においては限られているが、治療の完全中止が困難な患者に対してもある程度の効果が期待される。

Table 7. Immunosuppressive Treatment Regimens for Children in Autoimmune Hepatitis

Initial Regimen	Maintenance Regimen	Endpoint
Prednisone, 1.2 mg/kg daily (up to 60 mg/day), for two weeks either alone or in combination with azathioprine, 1.2 mg/kg daily	Prednisone taper over 6-8 weeks to 0.1-0.2 mg/kg daily or 5 mg daily	Normal liver tests for 1-2 years during treatment
	Azathioprine at constant dose if added initially Continue daily prednisone dose with or without azathioprine or switch to alternate day prednisone dose adjusted to response with or without azathioprine	No flare during entire interval Liver biopsy examination discloses no inflammation

8. 副作用

8.2 アザチオプリン関連副作用

自己免疫性肝炎におけるアザチオプリン療法による合併症には、骨髄抑制、悪心、嘔吐、発疹、膵炎、胆汁うっ滞性肝炎、日和見感染および悪性腫瘍が含まれる（Table 8）。アザチオプリンを投与された患者の5%は早期に有害事象が発現し（悪心、嘔吐、関節痛、発熱、発疹又は膵炎）、投与中止に至る。自己免疫性肝炎患者におけるアザチオプリン投与に関連する副作用の頻度は10%であり、副作用はアザチオプリンの減量後又は投与中止された後に改善する。アザチオプリン投与による稀だが重要な副作用は、吸収不良及び小腸絨毛萎縮に関連する下痢症候群である（アザチオプリン離脱後に改善する）。腎移植後における投与で知られている肝静脈のうち類洞や中心静脈が閉塞する sinusoidal obstruction syndrome は、自己免疫性肝炎では報告されていない。アザチオプリンの主な副作用は血球減少であり、重篤な場合は骨髄不全に至る（Table 8）。血球減少の頻度は46%であり、重度の血液学的な異常の頻度は6%である。

（中略）

アザチオプリン療法を受けている患者は、6カ月ごとに白血球と血小板数を確認する必要がある。自己免疫性肝炎における慢性免疫抑制は、悪性腫瘍のリスク増加と関連している（Table 8）。自己免疫性肝炎における肝外新生物の発生率は1年あたり194人に1人の割合であり、10年後に腫瘍が発生する確率は3%である。腫瘍は、年齢、性別、治療レジメン又は累積治療期間に関係しない。

Table 8. Frequency and Nature of Side Effects Associated with Treatment in Adults with Autoimmune Hepatitis

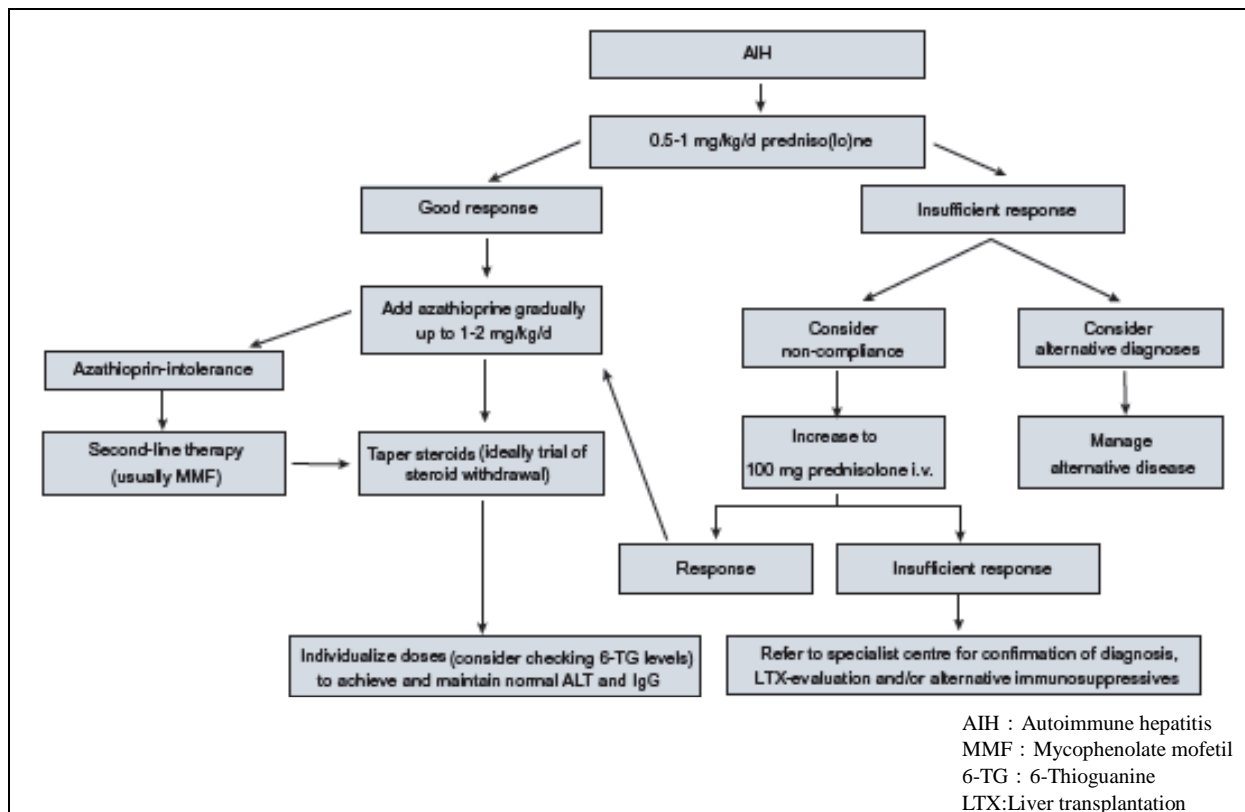
Prednisone-Related Side Effects		Azathioprine-Related Side Effects	
Type	Frequency	Type	Frequency
Cosmetic (usually mild)	80% (after 2 years)	Hematologic (mild)	46% (especially with cirrhosis)
Facial rounding		Cytopenia	
Weight gain			
Dorsal hump striae			
Hirsutism			
Alopecia			
Somatic (usually mild)	13% (treatment ending)	Hematologic (severe)	6% (treatment ending)
Emotional instability		Leucopenia	
Glucose intolerance		Thrombocytopenia	
Cataracts			
Somatic (severe)			
Osteopenia			
Vertebral compression	Rare	Somatic (usually mild)	5%
Diabetes (brittle)		Nausea	
Psychosis		Emesis	
Hypertension (labile)		Rash	
Inflammatory/neoplastic		Fever	
Pancreatitis		Arthralgias	
Opportunistic infection		Neoplastic	3% (after 10 years)
Malignancy		Nonhepatic cell types	
		Hematologic/enteric	Rare (treatment ending)
		Bone marrow failure	
		Villous atrophy	
		Malabsorption	
		Teratogenic during pregnancy	Rare (theoretical)

Adapted from Czaja AJ. Expert Opin Drug Saf 2008;7:319-333.

2) 欧州ガイドライン (European Association for the Study of Liver (EASL) Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis, 2010.)²⁴⁾

初期治療としてのプレドニゾロンの投与に続いて 2 週間後のアザチオプリンの投与は、自己免疫性肝炎の第一選択治療である。プレドニゾロンの初期用量は、0.5～1mg/kg/日とすべきである。

アザチオプリン (またはミコフェノール酸 モフェチル) によるステロイドフリーの単独療法は、維持療法の目標とすべきである。維持療法は、標準化されたトランスアミナーゼと IgG レベルで安定した寛解を維持するために、用量を調節するべきである。2mg/kg/日までのアザチオプリンを適用することによって、プレドニゾロン離脱後の再燃率を減少させることができる。



<国内におけるガイドライン等>

1) 自己免疫性肝炎診療ガイドライン (2016年)²⁵⁾

2. 自己免疫性肝炎の診断指針・治療指針

IV. 治療

1. 診断が確定した例では原則としてプレドニゾロンによる治療を行う。
2. プレドニゾロン初期投与量は充分量 (0.6mg/kg/日以上) とし、血清トランスアミナーゼ値と血清 IgG 値の改善を効果の指標に漸減する。維持量は血清トランスアミナーゼ値の基準値範囲内への改善、維持をみて決定する。
3. ウルソデオキシコール酸 (600mg/日) は、プレドニゾロンの減量時に併用あるいは軽症例に単独投与することがある。
4. 再燃を繰り返す例や副作用のためプレドニゾロンを使用しにくい例では、アザチオプリン (保険未収載、50~100mg/日) の使用を考慮する。

4. 自己免疫性肝炎患者の治療・管理

III. 薬物療法

1. 初回治療

2) アザチオプリン (イムラン錠)

副作用や合併症で副腎皮質ステロイドの使用が困難な例、副腎皮質ステロイドで血清トランスアミナーゼが基準値範囲内でコントロールされない例にアザチオプリン 1~2mg/kg/日の投与を行う。また、アザチオプリンを併用することにより、副腎皮質

ステロイドの投与量を少なくすることができる。しかし、我が国では自己免疫性肝炎に対するアザチオプリンの投与は保険適応外である。

2. 再燃例

初回治療時に副腎皮質ステロイドへの治療反応性が良好であった例では、再燃時においても副腎皮質ステロイドの増量又は再開が有効である。繰り返し再燃する例では、アザチオプリン 1～2mg/kg/日の併用又は変更を考慮する。

7. 自己免疫性肝炎診療のクリニカル・クエスチョン

III. 自己免疫性肝炎の薬物療法

QIII-3：治療の第一選択薬は？

A：副腎皮質ステロイドが第一選択薬である。

解説：自己免疫性肝炎の病因が不明であるため根治的治療法は確立されておらず、副腎皮質ステロイドが第一選択薬となる。副腎皮質ステロイドとしては、プレドニゾロンが広く使用されている。我が国の最近の全国調査では、80%の症例でプレドニゾロン投与が行われている。また、プレドニゾロンで治療された症例の98%で血清トランスアミナーゼの改善が得られている。合併症や副作用のために副腎皮質ステロイドを使用できない症例では、アザチオプリンの投与を考慮する。

QIII-9：副腎皮質ステロイドで効果が得られない場合はどうしたらよいか？

A：①服薬コンプライアンス低下の有無を確認する。②服薬コンプライアンスが良好にもかかわらず効果が得られない場合は、アザチオプリンの併用（50mg/日）を考慮する。

解説：副腎皮質ステロイドの治療効果の判断にあたっては、副作用発現などによる服薬コンプライアンスの低下がないかを確認することが重要である。次に、副腎皮質ステロイドの服薬コンプライアンスが良好な症例では、アザチオプリンの追加投与を検討する。アザチオプリンと副腎皮質ステロイドの併用療法は、初期治療としての寛解導入や寛解維持において副腎皮質ステロイド単剤治療と比べて同等以上に有効である。なお、我が国では自己免疫性肝炎に対するアザチオプリン投与は保険適用外である。

QIII-12：アザチオプリンはどのような患者に投与したらよいか？

A：①副腎皮質ステロイド治療で効果が不十分な患者、②再燃した患者、③副腎皮質ステロイド治療に関連した副作用が懸念される患者。

解説：アザチオプリンと副腎皮質ステロイドの併用療法は、副腎皮質ステロイド単剤治療に比べて再燃例や寛解期の治療として有効である。また、アザチオプリン単剤による寛解維持療法の有効性も報告されている。我が国では、副腎皮質ステロイド治療により90%以上で血清トランスアミナーゼの改善がみられること、自己免

疫性肝炎に対するアザチオプリン投与が保険適用外であることなどからあまり多く用いられていないのが現状であるが、副腎皮質ステロイド治療により血清トランスアミナーゼが基準値範囲内にコントロールされない症例や治療中に再燃した症例にアザチオプリンを追加投与することで90%以上に寛解が得られる。(以下、略)

QIII-13 : アザチオプリン投与のリスク (副作用) は?

A : 肝硬変患者では、血球減少や肝障害の副作用頻度が高いため慎重に投与する。

解説 : アザチオプリンに関連した副作用は自己免疫性肝炎患者の約 10%で見られるが、最も頻度が多いのは血球系の副作用である。血球減少は約半数にみられるが、重度の白血球減少・血小板減少によるアザチオプリンの中止・減量率は6%以下である。致命的となるような重度の骨髄抑制はまれである。嘔気・嘔吐、皮疹、発熱、関節痛などの全身性副作用は通常軽度であり5%程度にみられる。なお、膵炎、胆汁うっ滞性肝炎、類洞閉塞症候群、消化管絨毛萎縮による吸収不良、結節性再生性過形成などの重篤な合併も報告されており、注意が必要である。アザチオプリンには代謝異常者が存在し、血中濃度上昇により胆汁うっ滞性肝障害の副作用がおこることがあるので、投与開始後の経過観察は慎重に行う必要がある。(以下、略)

VI. 小児の自己免疫性肝炎

QVI-4 : 小児例を治療する場合に注意することは?

A : 成長への副腎皮質ステロイドによる影響を考慮し、副腎皮質ステロイド総投与量を減らすため、アザチオプリンの併用や副腎皮質ステロイドパルス療法を行う。(推奨度 : 1、エビデンスの強さ : C)

解説 : 副腎皮質ステロイドの総投与量は成長障害と関連するため、小児例の治療にあたっては、副腎皮質ステロイドの総投与量を減量するための方策が必要である。海外のガイドラインなどでは、プレドニゾロン 1~2mg/kg/日 (最大 60mg/日) で開始し、アザチオプリン 1~2mg/kg/日を併用しながら、6~8 週で維持量 (0.1~0.2mg/kg/日もしくは 5mg/日) に減量することが推奨されている。しかし、我が国の小児例をこの方法で治療すると副腎皮質ステロイド減量中に再燃を来すことがあるため、最終的に副腎皮質ステロイド総投与量が増加することとなり、成長障害が残ることも少なくない。

我が国では、アザチオプリン 1~2mg/kg/日を併用しながらメチルプレドニゾロンによるパルス療法 (1クール 30mg/kg, 3日間) を行い、その後プレドニゾロン 1mg/kg (最大 40mg/日) を投与する方法が普及している。この方法により、多くの症例で血清トランスアミナーゼは 4 カ月以内に基準値範囲内に改善し、副腎皮質ステロイド治療による成長障害もみられない。

QVI-5：小児例の経過観察で注意することは？

A：副腎皮質ステロイド治療で効果不十分な症例や再燃を繰り返す症例では、胆道造影により原発性硬化性胆管炎の鑑別を行う。

解説：我が国の小児自己免疫性肝炎は肝硬変で診断されることは稀であり、副腎皮質ステロイド治療によく反応する。急性肝不全として発症した場合を除けば、通常は副腎皮質ステロイドパルス治療により血清トランスアミナーゼが4カ月以内に基準値範囲内に改善し、怠薬しないかぎりプレドニゾン 5mg/日程度の維持療法により血清トランスアミナーゼが基準値範囲内でコントロールされることが多い。したがって、副腎皮質ステロイド治療で効果不十分な症例や副腎皮質ステロイド減量に伴い再燃を繰り返す症例では、原発性硬化性胆管炎との鑑別のために胆道造影を行う必要がある。なお、自己免疫性肝炎の治療経過中に原発性硬化性胆管炎の病態を合併する症例もあるため、必要に応じて繰り返し胆道造影を行う必要がある。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

（1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

国内開発なし

（2）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について

<全国調査>

Abe M, et al. Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey. J Gastroenterol 2011; 46: 1136-1141.²⁶⁾

2008年に国内462施設を対象に実施された自己免疫性肝炎患者に関する全国調査（153施設から回答、2006～2008年に新規自己免疫性肝炎と診断された1,056例の記録を確認）の結果、5.6%（56/995例）にアザチオプリンが投与されていた。

<臨床使用実態>

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、プレドニゾンで十分な効果が得られなかった日本人自己免疫性肝炎の患者13例を対象に、アザチオプリンが要望の用法・用量の範囲内で併用投与され、うち12例において有効性が認められた。

7. 公知申請の妥当性について

（1）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

成人

アザチオプリンの自己免疫性肝炎に対する効果は、海外において、Stellonらのランダム化

比較試験⁸⁾により、プレドニゾロンにより寛解が得られた症例の維持療法において、アザチオプリンを併用することで有効性が得られることが示されている（再燃した症例割合が、プレドニゾロン単剤投与では 8/27 例であるのに対し、アザチオプリンとプレドニゾロンの併用投与では 1/23 例）。また、Stellon らによる別のランダム化比較試験⁹⁾により、アザチオプリンとプレドニゾロンの併用投与により寛解が得られた症例に対して、アザチオプリンとプレドニゾロンを併用投与又はアザチオプリンを単剤投与することで、肝機能検査値又は組織学的評価により寛解の状態が維持されることが示されている。

さらに、Czaja らのランダム化比較試験¹⁰⁾において、寛解が得られた後に再燃した症例において、プレドニゾロンとアザチオプリンの併用投与は経口プレドニゾンパルス療法に対して寛解率が高いことが示された（プレドニゾロンとアザチオプリンの併用投与：87%、経口プレドニゾンパルス療法：0%）。

以上のように、アザチオプリンの有効性が報告されている。

英国、独国、仏国、豪州では、アザチオプリンは自己免疫性肝炎の効能・効果で承認されている。米国及び加国では、アザチオプリンは自己免疫性肝炎の効能・効果では承認されていないものの、米国肝臓学会（AASLD）ガイドライン（2010年）¹⁾では、副腎皮質ステロイドとアザチオプリンの併用投与が推奨されている。海外の教科書¹⁹⁾では、副腎皮質ステロイドとアザチオプリンの併用療法が副腎皮質ステロイド単独療法と同様に効果的である旨が記載されている。

国内では、ランダム化比較試験は実施されていないが、プレドニゾロン単独で寛解維持されない患者又は再燃した患者において、プレドニゾロン及びアザチオプリンの併用により寛解したと報告^{12, 13)}されている。また、自己免疫性肝炎を対象とした全国調査²⁶⁾において、5.6%（56/995例）にアザチオプリンが投与されたことが報告されている。

国内の自己免疫性肝炎診療ガイドライン（2016年）²⁵⁾では、副腎皮質ステロイドで血清トランスアミナーゼの持続正常化が得られない例、再燃を繰り返す例、副作用や合併症により副腎皮質ステロイドが使用困難な例に対し、アザチオプリンの使用が推奨されている。

小児

小児について、海外ではランダム化比較試験は実施されていないが、プレドニゾロン単独で効果不十分な患者又は副腎皮質ステロイドに関連する副作用のためプレドニゾロンを漸減せざるを得ない患者について、プレドニゾロン及びアザチオプリンの併用により臨床症状の消失及びASTの正常化、副作用の軽減が認められたと報告^{14, 15)}されている。国内では、小児の臨床試験は報告されていない。

英国、独国、仏国、豪州では、成人と同様に小児に対し承認されている。米国のガイドライン（AASLD practice guidelines, 2010）¹⁾では、副腎皮質ステロイドの小児の成長への影響を考慮し、副腎皮質ステロイド及びアザチオプリンの併用が推奨されており、アザチオプリン単独による維持療法についても、小児においては経験が限られているもののある程度の効果が期待されている。

国内の自己免疫性肝炎診療ガイドライン（2016年）²⁵⁾では、副腎皮質ステロイドの小児の成長への影響を考慮し、アザチオプリンの併用や副腎皮質ステロイドパルス療法が推奨されている。

以上より、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）は、成人及び小児の自己免疫性肝炎に対するアザチオプリンの有効性は期待できると考える。

（2）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

成人

海外におけるランダム化比較臨床試験において、アザチオプリン投与により認められた有害事象は、関節痛、筋肉痛、悪心、骨髄抑制、リンパ球減少症等であった^{8~11)}。国内臨床試験では、アザチオプリンに関連する重篤な有害事象は報告されていない¹²⁾。

米国のガイドライン（AASLD practice guidelines, 2010）¹⁾では、アザチオプリンを自己免疫性肝炎に対して使用した場合の主な副作用として、血球減少、悪心、嘔吐、関節痛、発熱、発疹等が記載されている。

国内の自己免疫性肝炎診療ガイドライン（2016年）²⁵⁾では、アザチオプリンを自己免疫性肝炎に対して使用する場合の留意点として、肝硬変患者では血球系の副作用頻度が高いため慎重に投与する必要がある旨、代謝異常の場合には血中濃度上昇により胆汁うっ滞性肝障害の副作用が生じることがあるため投与開始後の経過観察は慎重に行う必要がある旨、妊娠中のアザチオプリン使用は禁忌である旨が記載されている。

小児

小児における海外臨床試験では、アザチオプリン 1~1.5mg/kg/日投与により骨髄抑制（汎血球減少症、血小板減少症、好中球減少症）が認められた。なお、国内外のガイドライン及び教科書には、小児の自己免疫性肝炎患者に特異的な有害事象は記載されていない。

検討会議は、以下のように考える。

「5. 要望内容に係る国外の公表文献・成書について」の公表文献等に記載されているアザチオプリンの安全性に関する内容は、アザチオプリンの既承認の効能・効果において添付文書で注意喚起されており、新たに問題となるような有害事象は認められていないことを確認した。したがって、自己免疫性肝炎に対してアザチオプリンを使用する場合には、既承認の効能・効果に対して行われている注意喚起に準じて使用することが妥当と考える。

（3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

英国、独国、仏国及び豪州における承認状況、国内外のガイドラインの記載内容、国内外の公表文献等より、アザチオプリンの自己免疫性肝炎に対する有効性が認められている（「(1)

要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」の項参照)。

安全性について、国内外の公表文献等で認められた有害事象は、アザチオプリンの既承認の効能・効果において既に知られている事象であり、アザチオプリンの現行の添付文書に準じて使用される限り、安全性は許容可能と考える（「(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照）。

以上を踏まえ、検討会議は、アザチオプリンの成人及び小児の自己免疫性肝炎に対する有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断する。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

効能・効果については、以下の設定とすることが適切と検討会議は考える。

【効能・効果（案）】（下線部追記、今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

自己免疫性肝炎

〔設定理由〕

英国、独国、仏国及び豪州における承認状況、国際的な教科書及び国内外のガイドライン、国内外の公表文献等の記載内容等を踏まえ、自己免疫性肝炎に対する有効性が認められている。

以上を踏まえ、検討会議は、「自己免疫性肝炎」を効能・効果として設定することは妥当と考える。

また、国際的な教科書及び国内外のガイドラインに記載されているように、自己免疫性肝炎の治療は、副腎皮質ステロイドによる薬物療法が基本であり、副作用や合併症で副腎皮質ステロイドを使用できない例や副腎皮質ステロイド治療で効果が不十分な例においてアザチオプリンが投与される。国内外の公表文献等の記載内容を踏まえると、本剤は一般的に副腎皮質ステロイドと併用する機会が多いことから、アザチオプリンの添付文書の<効能・効果に関連する使用上の注意>に、「本剤を自己免疫性肝炎に投与する場合には副腎皮質ステロイドとの併用を考慮する」旨を記載することが妥当と考える。

(2) 用法・用量について

用法・用量について、以下の記載とすることが適切と検討会議は考える。

【用法・用量（案）】（下線部追記、今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

自己免疫性肝炎の場合

通常、成人及び小児には、1日量としてアザチオプリン 1～2mg/kg 相当量（通常、成人には 50～100mg）を経口投与する。

〔設定理由〕

英国、独国、仏国及び豪州における自己免疫性肝炎に対するアザチオプリンの用量は、「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。さらに米国のガイドライン（AASLD practice guidelines, 2010）における本剤の用量は、副腎皮質ステロイドとの併用のもと「50mg/日（1～2mg/kg/日）」、国内の自己免疫性肝炎診療ガイドライン（2016年）における用法・用量は「50～100mg/日、1～2mg/kg/日」とされている。国内における公表文献における本剤の用量は、副腎皮質ステロイドとの併用のもと50～100mg/日が投与されていた。

また、本邦における本剤の既承認のクローン病、潰瘍性大腸炎等における通常の用量は、1日量としてアザチオプリン1～2mg/kg相当量（通常、成人には50～100mg）であり、当該用量の安全性は確認されている。

以上より、検討会議は、「通常、成人及び小児には、1日量としてアザチオプリン1～2mg/kg相当量（通常、成人には50～100mg）を経口投与する。」を用法・用量に設定することは妥当と考える。

また、海外の承認状況においては、「治療効果が認められた場合はその効果を維持できる最低用量まで減量する」旨及び「3～6カ月以内に患者の病態に改善がみられない場合には投与中止を検討する」旨が記載されている。したがって、アザチオプリンの添付文書の＜用法・用量に関連する使用上の注意＞に、「自己免疫性肝炎に投与する場合、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減量することを検討する」旨及び「6カ月投与しても治療効果があらわれない場合には、投与継続の要否を検討する」旨を記載することが妥当と考える。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

（1）要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

国内外のガイドライン及び文献報告並びに国内使用実態調査の結果より、本邦においても自己免疫性肝炎に対するアザチオプリンの有効性が期待でき、安全性については、要望内容の用法・用量は既存の効能に対する承認用量の範囲内であることも踏まえると、既承認効能と同様に注意して使用するのであれば、臨床的に特段の問題はないと考える。

したがって、要望内容に不足しているエビデンスはないと考えられることから、現時点で追加すべき試験又は調査はないと考える。

（2）上記（1）で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

（3）その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) Michael P. Manns, Albert J. Czaja, James D. Gorham, Edward L. Krawitt, Giordina Mieli-Vergani, Diego Vergani, and John M. Vierling. AASLD practice guidelines. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. 2010; 273: 282-287
- 2) 米国添付文書 (IMURAN Tablets 50mg)
- 3) 英国添付文書 (Imuran Tablets 50mg)
- 4) 独国添付文書 (Imurek 25 mg Filmtabletten、 Imurek 50 mg Filmtabletten)
- 5) 仏国添付文書 (IMUREL 50 mg, comprimé pelliculé)
- 6) 加国添付文書 (IMURAN Tablets 50mg)
- 7) 豪州添付文書 (IMURAN Tablets and Injection)
- 8) Stellon AJ, et al. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in autoimmune chronic active hepatitis. *Lancet*. 1985; 1: 668-70.
- 9) Stellon AJ, et al. Maintenance of remission in autoimmune chronic active hepatitis with azathioprine after corticosteroid withdrawal. *Hepatology*. 1988; 8: 781-784.
- 10) Czaja AJ, et al. Oral pulse prednisone therapy after relapse of severe autoimmune chronic active hepatitis. A prospective randomized treatment trial evaluating clinical, biochemical, and lymphocyte subset responses. *J Hepatol*. 1993; 17: 180-6.
- 11) Johnson PJ, et al. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N Engl J Med*. 1995; 333: 958-63.
- 12) Takenami T, et al. Therapeutic effects of azathioprine in combination with low-dose prednisolone in patients with intractable autoimmune hepatitis type 1. *Acta Med Okayama* 2001; 55: 341-7
- 13) Yokokawa J, et al. Risk factors associated with relapse of type 1 autoimmune hepatitis in Japan. *Hepatol Res* 2011; 41: 641-6.
- 14) Gregorio GV, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: A 16-year prospective study. *Hepatology*. 2001; 33: 544-53.
- 15) Gregorio GV, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: A 20-year experience. *Hepatology*. 1997; 25: 541-7.
- 16) Lamers MM, et al. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hepatol*. 2010; 53: 191-8.
- 17) Terziroli Beretta-Piccoli B, et al. Autoimmune hepatitis: Standard treatment and systematic review of alternative treatments. *World J Gastroenterol*. 2017; 23: 6030-48.
- 18) Aizawa Yoshio, et al. Autoimmune hepatitis: current challenges and future prospects *Clinical and*

Experimental Gastroenterology. 2017; 10: 9-18.

19) Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th ed., in 2 vols, 2015

20) 内科学（朝倉書店、第 11 版、2017 年 3 月）

21) 肝臓専門医テキスト（日本肝臓学会編、改訂第 2 版）

22) 今日の治療指針（医学書院、2018 年版）

23) 今日の診断指針（医学書院、第 7 版）

24) EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis (2010)

25) 自己免疫性肝炎診療ガイドライン（厚生労働省難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班、2016 年）

26) Abe M, et al. Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey. J Gastroenterol 2011; 46: 1136-41.