

## 未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

## 1. 要望内容に関連する事項

会社名	アスペンジャパン株式会社	
要望された医薬品	要望番号	Ⅲ-③-10
	成分名 (一般名)	アザチオプリン
	販売名	イムラン錠 50mg (アスペンジャパン)
	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 type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B (ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。) にて実施され、結果がまとめられたもの <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	自己免疫性肝炎
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	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。
	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)

<p>希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）</p>	<p>約 10,000 人          &lt;推定方法&gt;          本邦において、現在までに自己免疫性肝炎の有病率及び罹患率に関する詳細な疫学調査は行われていない。また、特定疾患治療研究事業の対象疾患にも該当していないため、医療受給者書の交付件数等から患者数を推定することが出来ない。そのため、2005年に行われた全国疫学調査にて 2004年の1年間の患者数は 9,533人と推定されたとの報告から患者数を推定した [企業-1]。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p><input type="checkbox"/>現在開発中          [ <input type="checkbox"/>治験実施中                      <input type="checkbox"/>承認審査中 ]</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>現在開発していない          [ <input type="checkbox"/>承認済み                      <input type="checkbox"/>国内開発中止                      <input checked="" type="checkbox"/>国内開発なし ]</p> <p>(特記事項等) なし</p>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>あり      <input type="checkbox"/>なし</p> <p>(開発が困難とする場合、その特段の理由)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本疾患の病因は不明であり、根治的療法は確立されておらず、血清トランスアミナーゼを基準値範囲内に維持させることが治療目標となり、必要とされる治療期間が長期（2年以上）に亘る [要望-5]。</li> <li>自己免疫性肝炎は下記の難治性疾患との高い合併率が報告されており、開発対象とする際には除外基準を設定するなど十分に配慮する必要があるものの、診断基準が定まっていない疾患もある。症例組入れ及び治験継続に対する影響が非常に大きいと考える [要望-18、企業-2、3]。</li> </ul> <p>原発性胆汁性肝硬変（PBC）、原発性硬化性胆管炎（PSC）、慢性甲状腺炎、シェーグレン症候群、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、特発性血小板減少性紫斑病</p> <p>以上の理由から、新たな臨床試験を行うことなく、公知申請が妥当であると考えている。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input 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</p> <p><input type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p>

<p>準」への該当性  (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>肝生検組織にて bridging necrosis や multiacinar necrosis を認める症例を無治療で観察すると、5年以内に82%が肝硬変へ進展し、45%が死亡した報告されている [要望-3]。</p> <p>また、薬物治療が行われている患者であっても十分なコントロールが行われずに血清中トランスアミナーゼが異常値で推移すると、肝発癌や患者死亡のリスクが高くなることが示されている [要望-4]。</p> <p>以上より、自己免疫性肝炎は十分な治療が行われなければ、生命に重大な影響を及ぼす状態へ進展する可能性が高い疾患であるため、重篤性は「ア」に該当すると考える。</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</p> <p><input type="checkbox"/>イ 欧米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><input checked="" type="checkbox"/>ウ 欧米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><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない  (上記に分類した根拠)</p> <p>欧米において、副腎皮質ステロイドと本剤の併用は自己免疫性肝炎の標準的治療として確立されている。高用量の副腎皮質ステロイド単独使用より副作用が少なく、副腎皮質ステロイドの減量効果による副作用の軽減、副腎皮質ステロイドの効果が不十分な患者での効果の上乗せ、副腎皮質ステロイド不耐性の患者での置き換えが期待される [要望-5]。</p> <p>以上より、本剤の医療上の有用性としては「ウ」に該当すると考える。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

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。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
	米国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
用法・用量			
備考			
英国	販売名 (企業名)	Imuran (ASPEN PHARMA TRADING LIMITED)	
	効能・効果	<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)・処置との併用で用いる。治療効果は数週間～数ヵ月の投与ではあらわれない場合がある。また、ステロイド減量効果があるため、副腎皮質ステロイドの高用量投与や長期投与に関連した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における生存率の向上を適応として用いられる。また、腎移植レシピエントの副腎皮質ステロイド必要量を低減する。</p> <p><u>本剤は、単独で、あるいはより一般的には副腎皮質ステロイドおよび/または他の薬剤・処置との併用で用いられ、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または中止を含む) が認められている。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 重度の関節リウマチ</li> <li>・ 全身性エリテマトーデス</li> <li>・ 皮膚筋炎および多発性筋炎</li> <li>・ <u>自己免疫性慢性活動性肝炎</u></li> <li>・ 尋常性天疱瘡</li> <li>・ 結節性多発動脈炎</li> </ul>	

		<ul style="list-style-type: none"> <li>・自己免疫性溶血性貧血</li> <li>・慢性型難治性特発性血小板減少性紫斑病</li> </ul>
	<p>用法・用量</p>	<p>移植—成人および小児</p> <p>採用する免疫抑制レジメンによって異なるが、治療初日に最高用量を 5mg/kg 体重/日として経口または静脈内投与する。維持量は 1～4mg/kg 体重/日とし、臨床効果および血液学的忍容性に応じて適宜増減すること。</p> <p>移植片拒絶反応のリスクがあるため、本剤は必要量が低用量であっても投与を無期限に継続すべき、というエビデンスがある。</p> <p><u>その他の病態における投与量—成人および小児</u></p> <p><u>一般に、初期量は 1～3mg/kg 体重/日とし、臨床効果(数週間～数ヵ月の投与ではあらわれない場合がある)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。</u></p> <p><u>治療効果があらわれたら、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ヵ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。</u></p> <p><u>必要な維持量は 1mg/kg 体重/日未満～3mg/kg 体重/日の範囲であり、患者の臨床状態、また、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。</u></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</p>

			必要である。
		備考	
	独国	販売名（企業名）	Imurek 50mg Filmtabletten (ASPEN PHARMA TRADING LIMITED)
		効能・効果	<p>本剤は、腎臓、肝臓、心臓、肺または脾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><u>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。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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</li> <li>- 慢性炎症性腸疾患（クローン病または潰瘍性大腸炎）</li> <li>- <u>自己免疫性肝炎</u></li> <li>- 全身性エリテマトーデス</li> <li>- 皮膚筋炎</li> <li>- 結節性多発動脈炎</li> <li>- 尋常性天疱瘡および水疱性類天疱瘡</li> <li>- ベーチェット病</li> <li>- 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</li> <li>- 慢性難治性特発性血小板減少性紫斑病</li> </ul> <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</p>

			<p>る。作用発現が遅いため治療開始時に疾患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</p> <p>臓器移植後</p> <p>免疫抑制療法に応じて初期量は一般に <b>5mg/kg</b> 体重/日以下とし、経口または静脈内投与する。維持量は <b>1～4mg/kg</b> 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。</p> <p>多発性硬化症</p> <p>再発型多発性硬化症の治療における通常量は <b>2～3mg/kg</b> 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、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。</p> <p>重症筋無力症</p> <p>重症筋無力症の治療における推奨用量は <b>2～3mg/kg</b> 体重/日である。一般に、治療効果は早くても投与開始 2～6 ヶ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。</p> <p>他の適応-大人</p> <p><u>慢性活動性自己免疫性肝炎の治療における初期量は <b>1～1.5mg/kg</b> 体重/日であり、維持量は <b>2mg/kg</b> 体重/日以下である。</u></p> <p>他の適応における初期量は一般に <b>1～3mg/kg</b> 体重/日、維持量は <b>1mg/kg</b> 未満～<b>3mg/kg</b> 体重/日である。</p> <p>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。</p>

			<p>3～6 ヶ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> <p>しかし、炎症性腸疾患の患者においては少なくとも 12 ヶ月の治療期間の開始後 3～4 ヶ月目の治療効果を考慮すべきである。</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（第 4.4 項および第 5.2 項も参照すること）。</p> <p><u>小児および青年</u> （用法・用量を参照）</p> <p>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。</p> <p>多発性硬化症 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。</p> <p>肥満の小児 肥満の小児においては、適切な用量範囲の上限を明確に設定する必要がある。十分な監視下では、投与量を漸減することが推奨される。</p> <p>他の適応 <u>他の適応では、成人と同じ推奨用量が適用される。</u></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（血液学的検査については、第 4.4 項を参照すること）。</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（4.4、4.5 および第 5.1 項を参照すること）。</p> <p>用法 本剤 25mg/50mg 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</p>
--	--	--	--



		<p>あり、かみ砕かずに十分な飲み物（少なくとも 200mL）とともに嚥下する。食事時に服用する。</p> <p>注射剤</p> <p>注射剤は本剤の経口投与が不可能な場合のみ用いる。できる限り早期にフィルムコート錠に切り替える。</p> <p>濃厚本剤溶液も 釈注入用製剤も、刺激性が強く、アルカリ性である。したがって、これらの溶液は徐々に投与しなければならない。望ましくは、注射は溶液で希釈した後に静脈内注入として用いる。希釈した注入溶液による注入が不可能な場合のみ、静脈内注射製剤を選択する。</p> <p>このような場合、濃厚本剤溶液を徐々に 1 分間で静脈内注射し、直後に第 6.6 項に示す注入溶液の少なくとも 50mL を静脈内投与する。</p> <p>本剤溶液は静脈内のみ投与できる。誤って静脈周囲に注射すると組織傷害が起こる。</p>
	備考	
仏国	販売名（企業名）	IMUREL 50mg, comprimé pelliculé (ASPEN PHARMA TRADING LIMITED)
	効能・効果	<p>・臓器移植：ステロイドまたは他の免疫抑制剤との併用による移植片拒絶反応の予防。</p> <p>・免疫不全疾患：<u>全身性エリテマトーデス、重度のリウマチ性多発関節炎、自己免疫性肝炎（ウイルス性疾患を除く）、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、皮膚筋炎、多発性筋炎、全身性血管炎（ウイルス性疾患を除く）、天疱瘡、クローン病および出血性直腸結腸炎の治療。</u></p> <p><u>本剤はこれらの疾患の重症型でステロイドに不耐性または依存性の患者または高用量ステロイドでも奏効が得られない患者に適応とされる。</u></p> <p><u>ステロイド治療が必要な患者における中等度から重度の慢性炎症性腸疾患（クローン病や潰瘍性大腸炎）の治療。</u></p>

		用法・用量	<p>消化器障害を避けるため、食事中の服用が推奨される。</p> <p>適応症により用量および投与期間は異なる。</p> <p>臓器移植－成人および小児： 用量は1～3mg/kg/日（一般に上限を150mg/日とする）で、臨床的反応および血液学的忍容性により調節を行う必要がある。</p> <p><u>免疫不全疾患－成人および小児：</u> <u>用量は、臨床状態、患者個々の反応およ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。</u></p> <p><u>維持用量は有効性を維持しながら最低限まで減量する。6ヵ月以内に改善が得られなければ、投与中止を検討する必要がある。</u></p> <p>腎不全患者－肝不全患者－高齢者： 上記の推奨最低用量の使用が推奨される。</p>
		備考	
加国		販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
豪国		販売名（企業名）	<p>IMURAN tablets (Aspen Pharmacare Australia Pty Ltd)</p>
		効能・効果	<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）・処置との併用で用いる。治療効果は数週間～数ヵ月の投与ではあらわれない場合がある。また、ステロイド減量効果があるため、副腎皮質ステロイドの高用量投与や長期投与に関連した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、臓器移植における管理を適応として用いられる。</p> <p><u>本剤は、単独で、あるいはより一般的には副腎皮質ステロイドおよび／または他の薬剤・処置との併用で用いられ、下記疾患の患</u></p>

			<p>者において臨床効果（副腎皮質ステロイドの減量または中止を含む）が認められている。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 重度の関節リウマチ</li> <li>・ 全身性エリテマトーデス</li> <li>・ 皮膚筋炎および多発性筋炎</li> <li>・ <u>自己免疫性慢性活動性肝炎</u></li> <li>・ 尋常性天疱瘡</li> <li>・ 結節性多発動脈炎</li> <li>・ 自己免疫性溶血性貧血</li> <li>・ 慢性型難治性特発性血小板減少性紫斑病</li> </ul>
	用法・用量		<p>移植—成人および小児</p> <p>採用する免疫抑制レジメンによって異なるが、治療初日に最高用量を 5mg/kg 体重/日として経口または静脈内投与する。維持量は 1～4mg/kg 体重/日とし、臨床効果および血液学的忍容性に応じて適宜増減すること。</p> <p>移植片拒絶反応のリスクがあるため、本剤は必要量が低用量であっても投与を無期限に継続すべき、というエビデンスがある。</p> <p><u>その他の病態における投与量—成人および小児</u></p> <p><u>一般に、初期量は 1mg/kg 体重/日（50～100mg）とし、数週間以上かけて 0.5mg/kg 体重/日を適宜増量し、必要に応じ最高用量 2.5mg/kg 体重/日とする。</u></p> <p><u>治療効果があらわれたら、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。</u></p> <p><u>必要な維持量は 1mg/kg 体重/日未満～3 mg/kg 体重/日の範囲であり、患者の臨床状態、また、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。</u></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」</p>

		<p>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、投与量を通常範囲の下限とすることが望ましい。</p> <p>血液学的反応を観察し、臨床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																	
<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 (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。)</p>	<p>■米国    □英国    □独国    □仏国    ■加国    □豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p> <table border="1" data-bbox="408 801 1382 2016"> <thead> <tr> <th colspan="3">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)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="414 855 507 990">米国</td> <td data-bbox="513 855 715 990">ガイドライ ン名</td> <td data-bbox="721 855 1375 990">AASLD practice guidelines Diagnosis and management of autoimmune hepatitis [要望-5]</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="513 999 715 1146">効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</td> <td data-bbox="721 999 1375 1594">自己免疫性肝炎 絶対適応となるのは AST が正常上限の 10 倍以上、AST が正常上限の 5 倍以上で <math>\gamma</math> グロブリンが正常の 2 倍以上、組織学的に架橋壊死あるいは多小葉壊死所見、あるいは身体障害をもたらす高度の症状が認められた場合である。 AST、<math>\gamma</math> グロブリンがほぼ正常で無症状の場合や非活動性の肝硬変や軽度の門脈炎症のみの症例においては定期的な経過観察のもと、あるいはコルチコステロイドやアザチオプリン適応外例では治療適応とならない。それ以外の軽度から中等度の症例においては、相対的適応とし患者の状態に応じて治療を考慮する。</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="513 1603 715 1738">用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</td> <td data-bbox="721 1603 1375 1738">ステロイド単独療法と同様に効果的な治療法はプレドニソン半量 (30mg/日) とアザチオプリン (50 mg/日、1-2mg/kg) の併用。</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="513 1747 715 1881">ガイドラインの根拠論文</td> <td data-bbox="721 1747 1375 2016">1) Summerskill WH, et al. Prednisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose, and combination with azathioprine compared. Gut. 1975; 16: 876-83. [要望-10] 2) Czaja AJ, et al. Diagnosis and treatment of</td> </tr> </tbody> </table>			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	AASLD practice guidelines Diagnosis and management of autoimmune hepatitis [要望-5]		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	自己免疫性肝炎 絶対適応となるのは AST が正常上限の 10 倍以上、AST が正常上限の 5 倍以上で $\gamma$ グロブリンが正常の 2 倍以上、組織学的に架橋壊死あるいは多小葉壊死所見、あるいは身体障害をもたらす高度の症状が認められた場合である。 AST、 $\gamma$ グロブリンがほぼ正常で無症状の場合や非活動性の肝硬変や軽度の門脈炎症のみの症例においては定期的な経過観察のもと、あるいはコルチコステロイドやアザチオプリン適応外例では治療適応とならない。それ以外の軽度から中等度の症例においては、相対的適応とし患者の状態に応じて治療を考慮する。		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	ステロイド単独療法と同様に効果的な治療法はプレドニソン半量 (30mg/日) とアザチオプリン (50 mg/日、1-2mg/kg) の併用。		ガイドラインの根拠論文	1) Summerskill WH, et al. Prednisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose, and combination with azathioprine compared. Gut. 1975; 16: 876-83. [要望-10] 2) Czaja AJ, et al. Diagnosis and treatment of
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	AASLD practice guidelines Diagnosis and management of autoimmune hepatitis [要望-5]																
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	自己免疫性肝炎 絶対適応となるのは AST が正常上限の 10 倍以上、AST が正常上限の 5 倍以上で $\gamma$ グロブリンが正常の 2 倍以上、組織学的に架橋壊死あるいは多小葉壊死所見、あるいは身体障害をもたらす高度の症状が認められた場合である。 AST、 $\gamma$ グロブリンがほぼ正常で無症状の場合や非活動性の肝硬変や軽度の門脈炎症のみの症例においては定期的な経過観察のもと、あるいはコルチコステロイドやアザチオプリン適応外例では治療適応とならない。それ以外の軽度から中等度の症例においては、相対的適応とし患者の状態に応じて治療を考慮する。																
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	ステロイド単独療法と同様に効果的な治療法はプレドニソン半量 (30mg/日) とアザチオプリン (50 mg/日、1-2mg/kg) の併用。																
	ガイドラインの根拠論文	1) Summerskill WH, et al. Prednisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose, and combination with azathioprine compared. Gut. 1975; 16: 876-83. [要望-10] 2) Czaja AJ, et al. Diagnosis and treatment of																

		<p>immune hepatitis. Hepatology 2002; 36: 479-497. [企業-4]</p> <p>3) Gregorio GV, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. Hepatology 1997; 25: 541-547. [企業-5]</p> <p>4) Gregorio GV, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. Hepatology 2001; 33: 544-553. [企業-6]</p> <p>5) Maggiore G, et al. Treatment of autoimmune chronic active hepatitis in childhood. J Pediatr 1984; 104: 839-844. [企業-7]</p> <p>6) Maggiore G, et al. Autoimmune hepatitis associated with anti-actin antibodies in children and adolescents. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1993; 17: 376-381. [企業-8]</p> <p>7) Banerjee S, et al. Azathioprine monotherapy for maintenance of remission in pediatric patients with autoimmune hepatitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006; 43: 353-356. [企業-9]</p>
		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	AASLD practice guidelines 「米国における記載参 照」
		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	カナダの臨床ガイドラインには自己免疫性肝炎 を対象としたものはなく、カナダ肝臓学会は AASLD practice guidelines を推奨している。
	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＞

国内外における本剤の自己免疫性肝炎に対する報告状況を調べるために、Pud Med を使用して検索（検索式：“azathioprine”，“autoimmune”，“hepatitis”）した結果、608 件（2015 年 8 月 18 日）が該当した。

無作為化比較試験に関する報告を調べるため、上記 608 件の検索結果にキーワードと追加して検索（検索式：“+” randomized”）したところ 18 件（2015 年 8 月 18 日）が該当した。抽出された 18 件について、文献タイトル、abstract の内容から該当する試験を調べたところ、要望書に記載されている 3 報以外で関連する新たな文献は見当たらなかった。

薬物動態に関する報告を調べるため、最初の 608 件の検索結果にキーワードを追加して検索（検索式：“+” pharmacokinetic”）したところ、該当文献は見当たらなかった（2015 年 8 月 18 日）。

＜海外における臨床試験等＞

なお、要望書に記載された海外論文 5 報のうちの 2 報が、ガイドラインからの引用文献に該当していたため、記載を補足した。

1) 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. [要望-8、国内ガイドライン引用文献 18]

2) Summerskill WHJ, et al. Prednisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose and combination with azathioprine compound. Gut 1975; 16: 876-883. [要望-10、AASLD ガイドライン引用文献 273]

また、海外ガイドラインの根拠となっている文献 6 報を追加した。

3) Czaja AJ, et al. Diagnosis and treatment of immune hepatitis. Hepatology 2002; 36: 479-497. [企業-4、AASLD ガイドライン引用文献 283]  
2002 年に発表された AASLD practice guideline

4) Gregorio GV, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20 -year experience. Hepatology 1997; 25: 541-547. [企業-5、AASLD ガイドライン引用文献 35]

- ・対象：小児の自己免疫性肝炎患者
- ・例数：52 名（治療対象例数：47 名）
- ・年齢：上記例数で集計された記載なし
- ・治療方法：
  - プレドニゾロン：2mg/kg/日（最大 60mg/日）で開始し漸減、再燃時には 増量
  - アザチオプリン：プレドニゾロン漸減で AST 上昇、あるいはプレドニゾンの副作用



用による減量時に 1~2mg/kg/日を追加

-他の免疫抑制剤（ペニシラミン、シクロスポリン）：プレドニゾロンとアザチオプリン併用にて寛解未達、あるいはアザチオプリンが使用できない場合に使用

・経過：寛解（44名）

-44名の治療内訳：プレドニゾロン単独（6名）、プレドニゾロン・アザチオプリン併用（35名）、ペニシラミン単独（2名）、アザチオプリン・ペニシラミン・シクロスポリンの3剤併用（1名）

・安全性：アザチオプリン追加の期間に3名の患者で骨髄抑制の兆候（汎血球減少症（1名）、血小板減少症（1名）、好中球減少症（1名））の進展を認めたが、投与中止後には回復

・フォローアップ期間（median (range)）：5年（0.3~19年）

・結果：再燃後プレドニゾロン増量（19名：プレドニゾロン減量時（12名）、要因不明（7名））、食道静脈瘤出血（5名）、細菌性腹膜炎が発現（4名）、肝移植適応の肝不全に進展（4名）、死亡（2名：寛解なし）

5) Gregorio GV, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. Hepatology 2001; 33: 544-553. [企業-6、AASLD ガイドライン引用文献 36]

<試験は自己免疫性肝炎及び硬化性胆管炎の患者を対象に実施。自己免疫性肝炎患者に関する結果のみ記載>

・対象：小児の自己免疫性肝炎患者

・例数：28名（治療対象例数：26名）

・年齢（median (range)）：10.5歳（2.2~14歳）

・治療方法：

-プレドニゾロン：2mg/kg/日（最大60mg/日）で開始し速やかに漸減（2.5-5mg/日）、再燃時には増量

-アザチオプリン：プレドニゾロン漸減にてAST上昇、あるいはプレドニゾロンの副作用による減量時に1~2mg/kg/日を追加

・治療内訳：アザチオプリン追加（24名：AST上昇（15名）、副作用（9名））、アザチオプリン単独に変更（1名：糖尿病合併のため。4年後にAST異常でプレドニゾロン追加）

・フォローアップ期間（median (range)）：8年（3~15年）

・経過：フォローアップ期にAST正常化（26名全例）。

・結果：再燃（10名：プレドニゾロン増量）、寛解（7名：肝機能の正常化が1年以上継続及びフォローアップの肝生検にて壊死性炎症性の活動なし）

・安全性：記載なし

【治療の離脱】

・対象：治療寛解した7名

- ・例数：7名
- ・結果：治療離脱成功（3名）、プレドニゾロン中止・アザチオプリン減量（3名）、再燃（1名：中止8か月後に再燃，プレドニゾロン再開）

6) Maggiore G, et al. Treatment of autoimmune chronic active hepatitis in childhood. J Pediatr 1984; 104: 839-844. [企業-7、AASLD ガイドライン引用文献 279]

- ・対象：幼年期の慢性活動性自己免疫性肝炎患者
- ・例数：17名（男性3名、女性14名）
- ・治療方法：
  - プレドニゾン：2mg/kg/日（14歳以下の11名）、1.5mg/kg/日（5名）、1mg/kg/日（1名）で開始し漸減、再燃時には増量
  - アザチオプリン：1.5～2mg/kg/日を治療開始時から併用
- ・フォローアップ期間（15名：mean (range)）：4年10ヶ月（18ヶ月～7年）（2名が肝不全の進行により最初の3ヵ月間に死亡。上記の対象から除外）
- ・結果：治療中（13名）、最初の再燃後に治療中止（2名）
  - 内訳：寛解が得られず治療継続（5名：平均治療期間41か月）、再燃後を経て治療継続（残り8名中の7名：平均治療期間63ヶ月）
- ・安全性：クッシング様顔貌（9名：プレドニゾン漸減で回復）。腹部及び大腿部の線条痕（7名）、背部痛（6名：脊椎の骨粗鬆症を伴うが、脊椎が潰れる兆候はなし）細菌性、ウイルス性、真菌性の感染（5名5件）、過度の体重増加（2名：5kg以上）が認められた。

7) Maggiore G, et al. Autoimmune hepatitis associated with anti -actin antibodies in children and adolescents. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1993; 17: 376-381. [企業-8、AASLD ガイドライン引用文献 280]

- ・対象：自己免疫性肝炎患者（小児及び青年期）
- ・例数：31名（男性4名、女性27名）
- ・年齢（mean (range)）：9歳8ヶ月（2～14.5歳：6名が13歳以上）
- ・治療方法：
  - 26名：プレドニゾロン（2mg/kg/日、最大60mg/日）及びアザチオプリン（1.5mg/kg/日、最大100mg/日）を併用
  - 5名（青年）：プレドニゾロン（2mg/kg/日）単独で開始後、アザチオプリンを追加
- ・経過：ALT 活性正常化（22名：3～6ヶ月以内）、プロトロンビン活性は改善したがALT 活性上昇（8名）、重度の肝機能不全を認め死亡（1名：治療開始後9ヶ月）
- ・フォローアップ期間（mean (range)）：7年2ヶ月（5年～9年4ヶ月）
- ・結果（長期）：無治療（4名：肝機能正常化）、治療継続（24名：肝機能正常化（13名）、肝移植（5名：肝不全進行）、寛解未達（6名））、死亡（2名：肝不全（1名：硬化性胆管炎が関連）、交通事故（1名：寛解中））

8) Banerjee S, et al. Azathioprine monotherapy for maintenance of remission in pediatric patients with autoimmune hepatitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006; 43: 353-356. [企業-9、AASLD ガイドライン引用文献 305]

- 対象：小児の自己免疫性肝炎患者
- 例数：5名
- 年齢 (median (range))：11歳 (7～15歳)
- 治療方法：
  - プレドニゾン：2mg/kg/日 (最大 60mg/日) で開始し漸減、最終的に中止
  - アザチオプリン：早期より併用、1mg/kg/日から開始し、活性代謝物が一定レベルに達成する用量まで追加
- フォローアップ期間 (median (range))：37ヶ月 (28～82ヶ月)
- その他：
  - アザチオプリン導入開始時期 (median (range))：14日 (1～35日)
  - アザチオプリン用量 (median (range))：2.4mg/kg/日 (1.5～4mg/kg/日)
  - 併用による寛解時期 (median (range))：230日 (74～288日)
  - プレドニゾン離脱時期 (median (range))：378日 (125～630日)
- 結果：病状増悪 (1名：プレドニン中止 75ヶ月後)、再燃 (1名：患者による治療自己中止後)
- 安全性：永続的な白血球減少、減量または中止が必要とされる副作用なし

<日本における臨床試験等※>

国内ガイドラインの根拠となっている引用文献 2 報を追加した。

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. [企業-10、国内ガイドライン引用文献 13]

- 対象：自己免疫性肝炎患者 (1型)
- 例数：41名 (男性 2名、女性 39名)
- 年齢 (mean)：51.8±14.0歳
- 治療方法：
  - プレドニゾン：15～40mg/日 (mean：29.8±8.2mg/日、median：30mg/日) で開始し漸減
  - アザチオプリン：プレドニゾン治療で不耐応、部分寛解、再燃時に 50～100mg/日を追加 (維持用量：50mg/日)
- 経過：寛解 (32名：うち 8名は維持療法での減量時に再燃)、部分寛解 (7名)、不耐応 (2名)
- 治療方法 (追加)：アザチオプリン追加 (13名：不耐応 (2名：100mg/日)、部分寛解 (5名：100mg/日 (4名)、50mg/日 (1名))、再燃 (6名：50mg/日))

- ・フォローアップ期間 (mean (median、range)) : 4.2 年 (3.6、2.3~8.1 年)
- ・結果 : 寛解 (12 名)
- ・安全性 : 併用治療患者 (13 名) において、重篤なアザチオプリンまたはプレドニゾンに関連した毒性はなし

### 3) Yokokawa J, et al. Risk factors associated with relapse of type 1

autoimmune hepatitis in Japan. Hepatol Res 2011; 41: 641-6. [企業-11、国内ガイドライン 引用文献 17]

#### 【治療① : プレドニゾン単独投与】

- ・対象 : 自己免疫性肝炎患者 (1 型)
- ・例数 : 67 名 (男性 5 名、女性 62 名)
- ・年齢 (median (range)) : 52 歳 (18~78 歳)
- ・治療方法 : プレドニゾン : 30~40mg/日で開始し漸減 (維持用量 10mg/日以下)
- ・結果 : 寛解 (47 名)、再燃 (20 名)

#### 【治療② : アザチオプリン併用またはプレドニゾン増量 (単独)】

- ・対象 : 再燃患者 20 名 (治療①の結果)
- ・例数 : 20 名 (併用 7 名、単独 13 名)
- ・治療方法 :
  - アザチオプリン併用 : 50~100mg/日を追加
  - プレドニゾン増量 (単独) : プレドニゾン増量
- ・フォローアップ期間 (median (range)) : 120 ヶ月 (16~258 ヶ月)
- ・結果 : 寛解 (併用 7 名 (全例)、単独 5 名)、再燃 (単独 8 名)
- ・安全性 : 記載なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

追加資料なし

## (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>

追加資料なし

<日本における教科書等>

### 1) 今日の治療指針 (2015 年版) [企業-12]

重症度および肝組織の活動性や線維化の程度で治療方針を決める。原則は、副腎皮質ステロイド [プレドニゾン (PSL)] である。日本では、PSL 単独投与により、ほとんどの症例で軽快する。しかし、長期寛解維持療法後のステロイド中止でも再燃することがあり、5~10mg を長期間維持する。2 年以上 ALT・IgG 値が正常のときは中止を検討するが、中止後再燃も多く、注意深い観察が必要である。PSL の効

果が不十分なときや重篤な副作用が出現した場合、アザチオプリンを併用する。

2) 今日の診断指針（第7版）[企業-13]

- ・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) AASLD practice guidelines (2010) [要望-5]

「American Association for Study of Liver Disease (AASLD), 米国」

7.1 Treatment Regimens in Adults

Two treatment regimens are equally effective in severe AIH (Table 6).<sup>273,282-287</sup> Prednisone alone (60 mg daily) or a lower dose of prednisone (30 mg daily) in conjunction with azathioprine (50 mg is usually used in the United States or 1-2 mg/kg body weight, which is widely used daily in Europe) (Table 6).

Table 6. Immunosuppressive Treatment Regimens for Adults in Autoimmune Hepatitis

	Combination Therapy			
	Monotherapy	Azathioprine		
	Prednisone only* (mg/day)	Prednisone* (mg/day)	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  Pregnancy Malignancy Short course (≤6 months)		Postmenopausal state Osteoporosis Brittle diabetes Obesity Acne Emotional lability Hypertension	

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

7.2 Treatment Regimes in Children

There have been no randomized, controlled, treatment trials in children with autoimmune hepatitis, but several reports of 17 or more children have documented the efficacy of regimens similar to those used in adults (Table 7).<sup>35,36,279-281</sup> Despite the severe disease at presentation, the response to treatment with corticosteroids with or without azathioprine is generally excellent in children. Normalization of liver tests is noted after 6-9 months of therapy in 75%-90%. Prednisone is the mainstay in virtually all reported regimens for children, and it is usually administered initially in a dose of 1-2 mg/kg daily (up to 60 mg daily) (Table 7).<sup>35,36,279-281</sup> Tapering schedules vary widely. In some centers, a rapid switch to

alternate day regimens has been advocated, whereas in other centers, maintenance of a low dose daily schedule is considered essential. Because of the significant deleterious effects of long-term intermediate or high dose corticosteroid therapy on linear growth, bone development, and physical appearance, early use of azathioprine (1-2 mg/kg daily) or 6-mercaptopurine (1.5 mg/kg daily) for all children without contraindications is usually recommended.<sup>35,36,279-281,305</sup> Experience with azathioprine alone as maintenance therapy has been limited in children, but the drug appears to hold some promise for those who do not tolerate complete cessation of treatment.<sup>305</sup>

**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

<日本におけるガイドライン等>

1) 自己免疫性肝炎 (AIH) 診療ガイドライン (2013 年) [要望-17]

「厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班」

2. 自己免疫性肝炎の診断指針・治療指針

IV. 治療

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

- ・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抵抗例では、アザチオプリンが有効である (推奨度: 1, エビデンスの強さ: C)

1. 初回治療 2) アザチオプリン (イムラン®)

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の持続正常化が得られない例にアザチオプリン 1-2mg/kg/日の投与を行う<sup>13)</sup>。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、我が国ではアザチオプリンは AIH には保険適応外であり、注意を要する。

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または再開が有効である<sup>12),16)</sup>。繰り返

返し再燃する例では、アザチオプリン 1~2 mg/kg/日の併用または変更を考慮する<sup>13),17),18)</sup>。

(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) 本邦における臨床試験成績

本剤の自己免疫性肝炎に対する臨床試験の実施状況を調べるために、ClinicalTrials.gov を使用して検索（検索式：“azathioprine”，“autoimmune”，“hepatitis”）した結果、5 件（2015 年 8 月 24 日）が該当した。抽出された 5 件について、本邦での実施を調べてみたところ、該当する臨床試験はなかった。

また、別の検索ツールである JAPIC Clinical Trials Information を使用して検索（検索式：“自己免疫”）した結果、1 件（2015 年 8 月 24 日）が該当したものの、自己免疫性肝炎に対する治療並びに本剤に関連する試験ではなかった。更に別の検索ツールである UMIN Clinical Trials Registry (UMIN-CTR) を使用して、検索（検索式：“自己免疫”）した結果、3 件（2015 年 8 月 24 日）が該当したものの、本剤に関連する試験ではなかった。

2) 本邦における臨床使用実態

追加資料なし

(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 >

本剤は、海外（英国、独国、仏国、豪州）では「自己免疫性肝炎」の効能・効果でも薬事承認されており、副腎皮質ステロイドとの併用が標準的に使用、副腎皮質ステロイドの減量効果を有するとされている。一方、米国においては

「自己免疫性肝炎」の効能・効果で薬事承認されていないが、AASLD（米国 肝臓学会）が公表しているガイドラインでは、副腎皮質ステロイド半量と本剤の併用は、副腎皮質ステロイド単独療法と同様の効果があり、副腎皮質ステロイドの副作用の観点から併用が好ましいとされ、更に維持療法において必要性がより高いとされている。更に小児において、副腎皮質ステロイドの副作用による成長障害の懸念が高いことから本剤の早期使用が推奨されている。

また、本邦の治療ガイドラインにおいては、本剤は保険適応外の使用となることから、副腎皮質ステロイド治療で再燃を繰り返す患者や、副作用などにより副腎皮質ステロイドの使用が懸念される患者に対し、保険適応外であることを含めて、治療を検討することとされており、本邦における教科書等でも副腎皮質ステロイドによる治療を補う治療法として示されている。

国内外のガイドライン、文献、成書等の調査から得られた使用実態により、症例数は多いとは言えないものの、本剤は自己免疫性肝炎の治療に広く用いられていることが確認されたため、本剤の効能・効果を「自己免疫性肝炎」とすることは妥当であると考えられる。

なお、本剤は一般的に副腎皮質ステロイドと併用して効果を示すことが多いことから、

「効能・効果に関する使用上の注意」に副腎皮質ステロイドとの併用を考慮する旨を記載する必要があると考える。

#### <要望用法・用量について>

英国の添付文書では、本剤は単独あるいは一般的には副腎皮質ステロイドとの併用で用いるとされている。独国及び豪州の添付文書では、副腎皮質ステロイドとの併用により適応されるとされている。仏国の添付文書では副腎皮質ステロイド不耐性または、高用量のステロイドでも奏効が得られない場合に適応するとされている。AASLD ガイドラインでは副腎皮質ステロイド半量と本剤 の併用が、副腎皮質ステロイド単独療法と同様に推奨されている。

また、小児においては、副腎皮質ステロイドの副作用による成長障害の懸念があることから本剤の早期使用が推奨されている。

通常、副腎皮質ステロイドとの併用による使用機会が多いものの、副作用などにより副腎皮質ステロイドの使用が困難な場合では単独での使用される可能性もあり、「用法・用量」においては本剤に関する記載とし、副腎ステロイドとの併用に関する記載は「効能・効果に関する使用上の注意」に留めるべきと考える。

用量に関して、英国の添付文書では成人および小児の初期用量は1～3mg/kg/日、維持用量は臨床効果が維持できる最低用量までの減量を検討することとされている（1mg/kg/日未満～3mg/kg/日の範囲）。独国の添付文書では、初期用量は1-1.5mg/kg/日、維持用量は2mg/kg/日以下とされている。仏国の添付文書では成人及び小児の初期用量は、1-3mg/kg/日（上限：150mg/日）、維持用量は有効性を維持しながら最低限まで減量するとされている。豪州の添付文書では初期用量は1mg/kg/日（50-100mg）とし、数週間以上かけて0.5mg/kg/日を適宜増量、必要に応じ最高用量を2.5mg/kg/日、維持用量は臨床効果が維持できる最低用量までの減量を検討することとされている（1mg/kg/日未満～3mg/kg/日の範囲）。また、AASLD ガイドラインでは50mg/kg または1-2mg/kg/日とされている。本邦のガイドライン、治療指針においても50-100mg/日または1-2mg/kg/日とされており、国内外の根拠文献においても同様の用量が使用されている。また、小児においても体重換算での用量設定が可能であることから要望された用量は妥当であると考え。

以上のことから「用法・用量」は下記の通りの記載にすることを考える。なお、添付文書における他の適応症の記載とも整合が取れる。

#### ・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。

#### <臨床的位置づけについて>

海外において本剤は自己免疫性肝炎の初期治療から維持療法に至るまで、副腎皮質ステロイド単独療法と並び副腎皮質ステロイドとの併用により、標準的な治療として用いられている。副腎皮質ステロイド単独療法は、血球減少、チオプリンメチルトランスフェラーゼ欠損、妊婦、悪性腫瘍の合併、6ヶ月以内の治療の場合に好まれる。一方で併用療法



は、骨粗鬆症、糖尿病、肥満、精神不安定、高血圧等、副腎皮質ステロイドによる副作用が懸念される場合に好まれて使用される。更に小児においては成長障害の副作用の懸念もあり、成人以上に必要性が高いと考える。

一方、本邦においては、保険適応外での使用となることから、主に副腎皮質ステロイド治療で効果が不十分な患者、再燃した患者、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で投与されてきたが、適応が拡大されることにより海外と同様に、初期治療から副腎皮質ステロイドと併用して使用される可能性が増加すると考える。維持療法中の併用により副腎皮質ステロイドの効果が不十分な患者での効果の上乗せ、副腎皮質ステロイドの副作用が問題となる患者での副腎皮質ステロイドの減量による副作用の軽減、副腎皮質ステロイド不耐性の患者での置き換えが期待される。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

本邦における本疾患を対象とした臨床試験に関して、現実的に実施可能な試験の計画を策定することは出来なかった。

しかしながら、本剤は海外にて本要望内容において、標準的な治療として位置付けられており、公表文献等からもエビデンスは得られているものと考え。本邦においては、保険適応外ということもあり、ガイドラインにおける対象は限定されているが、2006-2008年の新規自己免疫性肝炎の全国調査〔要望-18〕において995例中の56例（5.6%）の使用実績が報告されている。また、安全性に関しては、海外での実績並びに国内での既存の効能・効果における使用実績から本剤の安全性プロファイルは確立されていると考えられる。

以上のことから公知申請による対応が最も適切ではないかと考える。

#### 5. 備考

<その他>

#### 6. 参考文献一覧

##### 1) 要望書に記載された文献

要望-3 : Schalm SW, et al. Severe chronic active liver disease. Prognostic significance of initial morphologic patterns. *Am J Dig Dis.* 1977; 22: 973-80.

要望-4 : Miyake Y, et al. Persistent elevation of serum alanine aminotransferase levels leads to poor survival and hepatocellular carcinoma development in type 1 autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24: 1197-205.

要望-5 : Manns MP, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2010; 51: 2193-213.

要望-8 : 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. [国内ガイドライン引用文献 18]

要望-10 : Summerskill WH, et al. Prednisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose, and combination with azathioprine compared. *Gut.* 1975; 16: 876-83. [AASLD ガイドライン引用文献 273]

要望-17 : 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. 自己免疫性肝炎 (AIH) 診療ガイドライン (2013 年) .

要望-18 : Abe M, et al. Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol.* 2011; 46: 1136-41.

## 2) 企業見解に記載された文献

企業-1 : 大浦麻絵. 全国疫学調査による難治性の肝疾患の日本の患者数推定. *肝 胆膵* 2007; 54: 425-430.

企業-2 : Suzuki Y, et al. Clinical and pathological characteristics of the autoimmune hepatitis and primary biliary overlap syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 699-706.

企業-3 : Al-Chalabi T, et al. Autoimmune hepatitis overlap syndromes: an evaluation of treatment response, long-term outcome and survival. *Alimet Pharmacol Ther* 2008; 28: 209-220.

企業-4 : Czaja AJ, et al. Diagnosis and treatment of immune hepatitis. *Hepatology* 2002; 36: 479-497. [AASLD ガイドライン引用文献 283]

企業-5 : Gregorio GV, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20 -year experience. *Hepatology* 1997; 25: 541-547. [AASLD ガイドライン引用文献 35]

企業-6 : Gregorio GV, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology* 2001; 33: 544-553. [AASLD ガイドライン引用文献 36]

企業-7 : Maggiore G, et al. Treatment of autoimmune chronic active hepatitis in childhood. *J Pediatr* 1984; 104: 839-844. [AASLD ガイドライン引用文献 279]

企業-8 : Maggiore G, et al. Autoimmune hepatitis associated with anti -actin antibodies in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17: 376-381.[AASLD ガイドライン引用文献 280]

企業-9 : Banerjee S, et al. Azathioprine monotherapy for maintenance of remission in pediatric patients with autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 353-356. [AASLD ガイドライン引用文献 305]

企業-10 : 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. [国内ガイドライン引用文献 13]

企業-11 : Yokokawa J, et al. Risk factors associated with relapse of type 1 autoimmune hepatitis in Japan. *Hepatol Res* 2011; 41: 641-6. [国内ガイドライン 引

用文献 17]

企業-12：今日の治療指針（2015 年度版）自己免疫性肝炎

企業-13：今日の診断指針（第 7 版）自己免疫性肝炎