

(別添様式)

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      | 田辺三菱製薬株式会社                       |  |
| 要望された医薬品 | 要望番号                             | Ⅲ－③－10   |
|          | 成分名<br>(一般名)                     | アザチオプリン  |
|          | 販売名                              | アザニン錠 50mg   |
|          | 未承認薬・適応外薬の分類<br>(該当するものにチェックする。) | <input type="checkbox"/> 未承認薬<br><br><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<br><br><input type="checkbox"/> 上記以外のもの<br><br><input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬<br><br><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<br><br><input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの |
| 要望内容     | 効能・効果<br>(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<br>(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<br>(該当する場合はチェックする。)           | <input type="checkbox"/> 小児に関する要望<br>(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<br/>         &lt;推定方法&gt;<br/>         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できない。<br/>         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を基に患者数を推定した [企業-1]。</p>   |
| <p>現在の国内開発状況</p>                            | <p><input type="checkbox"/>現在開発中<br/>         [ <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<br/>         [ <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)<br/>なし</p>   |
| <p>企業としての開発の意思</p>                          | <p><input 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>・本疾患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性があるものの、診断基準が定まっていない疾患もあり、症例組入れ及び治験継続に対する影響が非常に大きい [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 等</p> <p>推定患者数並びに上記理由から、臨床試験の実施は難しいことが想定されるため、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ます。</p> |

|   |   |
|---|---|
| <p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性<br/>(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>1. 適応疾病の重篤性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</li> <li>□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</li> <li>□ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</li> <li>□エ 上記の基準に該当しない<br/>(上記に分類した根拠)</li> </ul> <p>肝生検組織にて <b>bridging necrosis</b> や <b>multiacinar necrosis</b> 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> <ul style="list-style-type: none"> <li>□ア 既存の療法が国内にない</li> <li>□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</li> <li>■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</li> <li>□エ 上記の基準に該当しない<br/>(上記に分類した根拠)</li> </ul> <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<br>(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に下線)  |  |   |       |   |  |       |  |    |  |
|  | 米国   | <table border="1"> <tr> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</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> </table> | 販売名 (企業名)   | 承認なし  | 効能・効果   |  | 用法・用量 |  | 備考 |  |
|  | 販売名 (企業名)  | 承認なし   |   |       |   |  |       |  |    |  |
| 効能・効果  |  |  |   |       |   |  |       |  |    |  |
| 用法・用量  |  |  |   |       |   |  |       |  |    |  |
| 備考   |  |  |   |       |   |  |       |  |    |  |
| 英国   | <table border="1"> <tr> <td>販売名 (企業名)</td> <td>Imuran Tablets 50mg<br/>(ASPEN PHARMA TRADING LIMITED)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td> <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～数ヵ月してからあらわれることがあり、ステロイドの置換効果により、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。</p> <p>本剤は、副腎皮質ステロイド及び／又は他の免疫抑制剤・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を向上すること、腎移植レシピエントの副腎皮質ステロイド必要量を減量することを適応としている。</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及び／又は他の薬剤・処置との併用で、下記疾患の患者における臨床効果 (副腎皮質ステロイドの減量又は中止を含む) に用いられる。</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>・ 皮膚筋炎及び多発性筋炎</li> <li>・ <u>慢性活動性自己免疫性肝炎</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> </ul> </td> </tr> </table> | 販売名 (企業名)  | Imuran Tablets 50mg<br>(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～数ヵ月してからあらわれることがあり、ステロイドの置換効果により、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。</p> <p>本剤は、副腎皮質ステロイド及び／又は他の免疫抑制剤・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を向上すること、腎移植レシピエントの副腎皮質ステロイド必要量を減量することを適応としている。</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及び／又は他の薬剤・処置との併用で、下記疾患の患者における臨床効果 (副腎皮質ステロイドの減量又は中止を含む) に用いられる。</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>・ 皮膚筋炎及び多発性筋炎</li> <li>・ <u>慢性活動性自己免疫性肝炎</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> </ul> |  |       |  |    |  |
| 販売名 (企業名)                                    | Imuran Tablets 50mg<br>(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～数ヵ月してからあらわれることがあり、ステロイドの置換効果により、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。</p> <p>本剤は、副腎皮質ステロイド及び／又は他の免疫抑制剤・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を向上すること、腎移植レシピエントの副腎皮質ステロイド必要量を減量することを適応としている。</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及び／又は他の薬剤・処置との併用で、下記疾患の患者における臨床効果 (副腎皮質ステロイドの減量又は中止を含む) に用いられる。</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>・ 皮膚筋炎及び多発性筋炎</li> <li>・ <u>慢性活動性自己免疫性肝炎</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> </ul>  |  |   |       |   |  |       |  |    |  |

|  |  |                            |  |
|--|--|----------------------------|--|
|  |  | <p>・慢性型難治性特発性血小板減少性紫斑病</p> |  |
|  |  | <p>用法・用量</p>               | <p>移植－成人及び小児</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 <b>5mg/kg</b> 体重/日までの用量を経口又は静脈内投与する。維持量は 1～<b>4mg/kg</b> 体重/日の範囲で、臨床効果及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－成人及び小児</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～数カ月の投与ではあられない場合がある）及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べきか検討すること。3 ヶ月以内に患者の病態に改善がみられない場合には、本剤を中止すべきか検討すること。</u></p> <p><u>必要とされる維持量は 1mg/kg 体重/日より少量～3mg/kg 体重/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。</u></p> <p>腎機能不全及び／又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、使用される用量は通常範囲の下限とすることを推奨する。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       |  |
|  | 独国 | 販売名（企業名） | Imurek 50mg Filmtabletten<br>(ASPEN PHARMA TRADING LIMITED)  |
|  |    | 効能・効果    | <p>本剤は、腎臓、肝臓、心臓、肺又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又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（クローン病又は潰瘍性大腸炎）</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>- 尋常性天疱瘡及び水疱性類天疱瘡</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、又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の重症度に応じて副腎皮質ステロイドと併用</p> |

|  |  |       |   |
|--|--|-------|---|
|  |  |       | 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。   |
|  |  | 用法・用量 | <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、経口又は静脈内投与する。維持量は<b>1～4mg/kg</b> 体重/日であり、臨床症状及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。</p> <p><u>他の適応—成人</u></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 1～1.5mg/kg 体重/日であり、維持量は 2mg/kg 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 1～<b>3mg/kg</b> 体重/日、維持量は <b>1mg/kg</b> より少量～<b>3mg/kg</b> 体重/日である。</p> <p>用量は、数週間後又は数ヵ月後に得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ヵ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>しかしながら、炎症性腸疾患の患者において</p> |

|  |  |    |   |
|--|--|----|---|
|  |  |    | <p>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>腎機能不全及び肝機能不全の患者<br/>腎機能障害又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 項及び第 5.2 項も参照すること)。</p> <p><u>小児及び青年</u><br/>本剤による若年性特発性関節炎の治療については、有効性及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<br/>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<br/>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><u>他の適応</u><br/><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<br/>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、オキシプリノール及びチオプリノールとの併用<br/>アロプリノール、オキシプリノール又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 及び第 5.1 項を参照すること)。</p> <p>用法<br/>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> |
|  |  | 備考 |   |

|  |    |          |   |
|--|----|----------|---|
|  | 仏国 | 販売名（企業名） | IMUREL 50mg, comprimé pelliculé<br>(ASPEN PHARMA TRADING LIMITED)   |
|  |    | 効能・効果    | <ul style="list-style-type: none"> <li>・臓器移植：ステロイド又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。</li> <li>・免疫不全疾患：全身性エリテマトーデス、重度のリウマチ性多発関節炎、<u>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）、天疱瘡の治療。</u></li> </ul> <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又は依存性の患者又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> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ステロイド治療が必要な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）患者への治療</li> </ul> |
|  |    | 用法・用量    | <p>消化器障害を避けるため、食事での服用が推奨される。</p> <p>適応症により用量及び投与期間は異なる。</p> <p>臓器移植－成人及び小児：<br/>用量は1～3mg/kg/日（一般に上限を150mg/日とする）で、臨床的反応及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－成人及び小児：</u><br/><u>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。</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：<br/>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       |   |
|  | 豪州 | 販売名（企業名） | IMURAN tablets  |

|  |  |              |   |
|--|--|--------------|---|
|  |  |              | (Aspen Pharmacare Australia Pty Ltd)  |
|  |  | <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）・処置との併用で用いる。治療効果は数週間～数ヵ月してからあらわれることがあり、ステロイドの置換効果により、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。</p> <p>本剤は、副腎皮質ステロイド及び／又は他の免疫抑制剤・免疫抑制処置との併用により、臓器移植を受けた患者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及び／又は他の処置との併用で、下記疾患の患者における臨床効果（副腎皮質ステロイドの減量又は中止を含む）に用いられる。</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>・ 皮膚筋炎及び多発性筋炎</li> <li>・ <u>慢性活動性自己免疫性肝炎</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> |
|  |  | <p>用法・用量</p> | <p>経口治療が不耐の場合には直ちに中止すること。本剤は、食物又はミルク摂取の少なくとも1時間前又は3時間後に投与すること。</p> <p>移植—成人及び小児</p> <p>採用する免疫抑制レジメンによって異なるが、通常は5mg/kg 体重/日までを初期量として経口又は静脈内投与する。維持量は1～4mg/kg 体重/日の範囲で、臨床効果及び血液学的忍容性に応じて適宜増減する。</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>その他の病態における投与量—成人及び小</p>   |

|  |    |  |
|--|----|--|
|  |    | <p>児</p> <p>一般に、初期量は <u>1mg/kg/日 (50~100mg)</u> とし、数週間以上かけて <u>0.5mg/kg/日</u> を適宜増量し、必要に応じ最高用量 <u>2.5mg/kg/日</u> とする。</p> <p>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べきか検討すること。3ヵ月以内に患者の病態に改善がみられない場合には、本剤を中止するべきか検討すること。</p> <p>必要とされる維持量は <u>1mg/kg 体重/日</u> より少量~<u>3 mg/kg 体重/日</u> 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> <p>高齢者への投与（「腎機能不全／肝機能不全」の項参照）</p> <p>高齢患者での本剤の忍容性に関する具体的なデータはない。使用される用量は成人及び小児に投与される範囲の下限とすることを推奨する。</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<br/>         （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>   |  |
|  | <p>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）</p>   |  |
|  | <p>米国</p> <p>ガイドライン名</p>   | <p>AASLD practice guidelines</p> <p>Diagnosis and management of autoimmune hepatitis</p> <p>[要望-5]</p> |
| <p>効能・効果<br/>         （または効能・効果に関連のある記載箇所）</p>   | <p>自己免疫性肝炎</p> <p>成人</p> <p><b>【免疫抑制治療が絶対的に適応となる患者】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・AST が正常範囲上限の 10 倍以上</li> <li>・AST が正常範囲上限の 5 倍以上かつ γ グロブリンが正常範囲上限の 2 倍以上</li> <li>・組織学的検査にて架橋壊死あるいは多小葉壊死所見がある</li> </ul> |  |

|  |  |                                       |   |
|--|--|---------------------------------------|---|
|  |  |                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>・身体障害をもたらす高度の症状がある</li> <li>【免疫抑制治療が相対的に適応となる患者：患者の状態に応じて治療を考慮】</li> <li>・症状（倦怠感、関節痛、黄疸）がある</li> <li>・AST 及び/又はγグロブリンが絶対的適応基準未満</li> <li>・境界型の肝炎</li> <li>・骨減少症、情緒不安定、高血圧、糖尿病、又は血球減少症を合併</li> </ul> <p>小児</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・治療適応は成人と同様</li> <li>・小児においては、免疫抑制療法は症状の状態によらず診断された時点で実施すべきである</li> </ul>   |
|  |  | <p>用法・用量<br/>(または用法・用量に関連のある記載箇所)</p> | <p>成人の自己免疫性肝炎患者への治療は<u>プレドニゾン (30mg/日で開始、4 週以内に 10mg/日まで漸減)</u>とアザチオプリン (<u>50mg/日、1～2mg/kg : EU で広く使用</u>) の併用, もしくはプレドニゾン高用量単独 (40～60mg/日で開始、4 週以内に20mg/日まで漸減) にて実施すべきである。<u>併用療法は好ましく、プレドニゾンの代わりに等価量のプレドニゾロンの使用が可能である。</u></p> <p>小児への治療は<u>プレドニゾン (1～2mg/kg/日 ; 最大用量 60mg/日)</u> とアザチオプリン (1～2mg/kg/日) 又は 6-メルカプトプリン (1.5mg/kg/日) の併用にて実施すべきである。</p>  |
|  |  | <p>ガイドラインの根拠論文</p>                    | <ol style="list-style-type: none"> <li>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]</li> <li>2) Czaja AJ, et al. Diagnosis and treatment of immune hepatitis. Hepatology 2002; 36: 479-497. [企業-4]</li> <li>3) Gregorio GV, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. Hepatology 1997; 25: 541-547. [企業-5]</li> <li>4) Gregorio GV, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap</li> </ol> |

|    |                                       |   |
|----|---------------------------------------|---|
|    |                                       | <p>syndrome in childhood: a 16-year prospective study. <i>Hepatology</i> 2001; 33: 544-553. [企業-6]</p> <p>5) Maggiore G, et al. Treatment of autoimmune chronic active hepatitis in childhood. <i>J Pediatr</i> 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. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr</i> 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. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr</i> 2006; 43: 353-356. [企業-9]</p> |
|    |                                       | 備考  |
| 英国 | ガイドライ<br>ン名                           |   |
|    | 効能・効果<br>(または効能・<br>効果に関連のあ<br>る記載箇所) |   |
|    | 用法・用量<br>(または用法・<br>用量に関連のあ<br>る記載箇所) |   |
|    | ガイドライン<br>の根拠論文                       |   |
|    | 備考                                    |   |
| 独国 | ガイドライ<br>ン名                           |   |
|    | 効能・効果<br>(または効能・<br>効果に関連のあ<br>る記載箇所) |   |
|    | 用法・用量<br>(または用法・<br>用量に関連のあ<br>る記載箇所) |   |
|    | ガイドライン<br>の根拠論文                       |   |
|    | 備考                                    |   |
| 仏国 | ガイドライ                                 |   |

|  |    |                               |  |
|--|----|-------------------------------|--|
|  |    | ン名                            |  |
|  |    | 効能・効果<br>(または効能・効果に関連のある記載箇所) |  |
|  |    | 用法・用量<br>(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<br>(または効能・効果に関連のある記載箇所) |  |
|  |    | 用法・用量<br>(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ではなく、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<br>(または効能・効果に関連のある記載箇所) |  |
|  |    | 用法・用量<br>(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、PubMed 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＞

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緩解未達、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：緩解（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：緩解なし）

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）、緩解（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：治療緩解した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：緩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）、緩解未達（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：緩解中））

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）
  - 併用による緩解時期（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、減量又は中止が必要とされた副作用なし

<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：
  - プレドニゾロン：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：プレドニゾロン治療で不耐応、部分緩解、再燃時に50～100mg/日を追加（維持用量：50mg/日）
- ・経過：緩解（32名：うち8名は維持療法での減量時に再燃）、部分緩解（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）、部分緩解（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：緩解（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又はプレドニゾロ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：プレドニゾロン単独投与】

- ・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：プレドニゾロン：30～40mg/日で開始し漸減（維持用量10mg/日以下）
- ・結果：緩解（47名）、再燃（20名）

#### 【治療②：アザチオプリン併用又はプレドニゾロン増量（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
  - プレドニゾロン増量（単独）：プレドニゾロン増量
- ・フォローアップ期間（median (range)）：120ヶ月（16～258ヶ月）
- ・結果：緩解（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]

重症度及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〔プレドニゾロン（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、長期緩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

|                            | Monotherapy   |                      | Combination Therapy   |                                |
|----------------------------|---|----------------------|---|--------------------------------|
|                            | Prednisone only* (mg/day)   | Prednisone* (mg/day) | Azathioprine<br>USA (mg/day)  | Azathioprine<br>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<br>Thiopurine methyltransferase deficiency<br><br>Pregnancy<br>Malignancy<br>Short course (≤6 months) |                      | Postmenopausal state<br>Osteoporosis<br>Brittle diabetes<br>Obesity<br>Acne<br>Emotional lability<br>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<br><br>Azathioprine at constant dose if added initially<br>Continue daily prednisone dose with or without azathioprine or switch to alternate day prednisone dose adjusted to response with or without azathioprine | Normal liver tests for 1-2 years during treatment<br><br>No flare during entire interval<br>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には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又は再開が有効である<sup>12),16)</sup>。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<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され、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

用の観点から本剤の併用が好ましいとされ、更に維持療法において本剤の必要性がより高いとされている。また、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、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、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ているため、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。

#### <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。また、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又は高用量の副腎皮質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。

用量に関して、英国の添付文書では、成人及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/日より少量～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/日より少量～3mg/kg/日の範囲）。また、AASLD ガイドラインでは、50mg/日又は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/日又は1～2mg/kg/日とされており、国内外の公表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、「用法・用量」は下記の記載が妥当であると考えられる。

#### ・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、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、並びに副腎皮質ステロイドとアザチオプリンの併用療法は、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使用される。一方、副腎皮質ステロイドとアザチオプリン併用療法又はアザチオプリン単独療法は、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使用される。小児においては成長障害の副作用の懸念もあり、副腎皮質ステロイドとアザチオプリンの併用療法又はアザチオプリン単独療法は成人以上に必要性が高いと考える。

一方、本邦においては、本剤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使用されているが、効能・効果が追加されることにより、海外と同様に初期治療から副腎皮質ステロイドと本剤を併用して使用されることが多くなると考える。更に、維持療法中の併用による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本剤へ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できなかった。

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られる。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妥当であると考えられる。

#### 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. *Aliment 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