

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本肝臓学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)	
優先順位	1位 (全 1 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	アザチオプリン
	販売名	①イムラン錠 50mg (GSK) ②アザニン錠 50mg (田辺三菱)
	会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社 (GSK) 田辺三菱製薬株式会社
	国内関連学会	日本消化器病学会 (選定理由) 多くの会員が関連する診療に従事している
	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 (要望する効能・効果について記載)	自己免疫性肝炎

	する。)	
	用法・用量 (要望する用法・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)
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。)	約 <u>1,000</u> 人 ＜推定方法＞ 全国疫学調査(2005年)で2004年1年間の患者数が9,533人。専門施設での患者338例の調査において31名(9.2%)でアザチオプリンが使用されており上記推定を行った(山本和秀:自己免疫性肝炎分科会 分担報告書治療WG.厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究平成22年度総括・分担研究報告書」、2011、p20-21、参考文献1)。	
国内の承認内容(適応外薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する) 効能又は効果 1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植 2. ステロイド依存性のクローン病の緩解導入及び緩解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の緩解維持 3. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、大動脈炎症候群等)、全身性エリテマトーデス(SLE)、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患 用法及び用量 1. 移植の場合 通常、成人及び小児において、下記量を1日量として経口投与する。しかし、本剤の耐薬量及び有効量は患者によって異なるので、最適の治療効果を得るために用量の注意深い増減が必要である。 (1) 腎移植の場合 初期量としてアザチオプリン 2～3mg/kg相当量 維持量としてアザチオプリン 0.5～1mg/kg相当量 (2) 肝、心及び肺移植の場合	

	<p>初期量としてアザチオプリン 2～3mg/kg 相当量 維持量としてアザチオプリン 1～2mg/kg 相当量</p> <p>2. ステロイド依存性のクローン病の緩解導入及び緩解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の緩解維持の場合 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。</p> <p>3. 全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss 症候群、大動脈炎症候群等）、全身性エリテマトーデス（SLE）、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患の場合 通常、成人及び小児には、1日量として 1～2mg/kg 相当量を経口投与する。なお、症状により適宜増減可能であるが 1日量として 3mg/kg を超えないこと。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 （該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。）</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） <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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <p>（上記の基準に該当すると考えた根拠）</p> <p>1970年代に行われた前向き研究では、血清中トランスアミナーゼが正常値上限の10倍以上または5倍以上かつ血清中ガンマグロブリンが正常値上限の2倍以上を示す症例を無治療で経過観察した場合、40%の症例が6カ月以内に死亡したと報告されている（Gastroenterology. 1972;63(3):458-65、参考文献2）。また、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（Am J Dig Dis. 1977;22(11):973-80、参考文献3）。さらに、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（Aliment Pharmacol Ther. 2006;24(8):1197-205、参考文献4）。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、生命に重大な影響がある疾患である。自己免疫性肝炎は「ア」に該当する。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている

	<p>ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>欧米等において自己免疫性肝炎の治療法としてプレドニソロンとアザチオプリンとの併用投与は標準的治療として確立したものである。高用量のプレドニン単独使用より副作用が少なく、併用療法が推奨されている。国内では、自己免疫性肝炎に対する保険適応となっている非ステロイド系の免疫抑制剤はない。</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。</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p>				
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>				
	<p>米国</p>	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p> <table border="1" data-bbox="504 1055 1382 2033"> <tr> <td data-bbox="504 1055 762 1099">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="767 1055 1382 1099"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1106 762 2033">効能・効果</td> <td data-bbox="767 1106 1382 2033"> <p>本剤は、同種腎移植の拒絶反応予防のための補助剤として適応がある。また、活動性関節リウマチの徴候や症状を軽減する処置にも適応がある。</p> <p>同種腎移植：本剤は、同種腎移植の拒絶反応予防のための補助剤として適応がある。16,000以上の移植の経験では、5年間の患者の生存率は35～55%である、これは、ドナー、HLA抗原の一致、抗ドナーまたは抗B細胞アロ抗原抗体、およびその他の要因に依存している。これらの要因に対する本剤の効果は比較対照試験で検証されたものではない。</p> <p>関節リウマチ：本剤は、活動性関節リウマチの徴候や症状を軽減する処置に適応がある。非ステロイド系抗炎症薬のアスピリンおよび/または低用量グルココルチコイドは、本剤による治療中は継続することができる。疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) と本剤の併用は、付加的な効用になるか予</p> </td> </tr> </table>	販売名 (企業名)		効能・効果
販売名 (企業名)					
効能・効果	<p>本剤は、同種腎移植の拒絶反応予防のための補助剤として適応がある。また、活動性関節リウマチの徴候や症状を軽減する処置にも適応がある。</p> <p>同種腎移植：本剤は、同種腎移植の拒絶反応予防のための補助剤として適応がある。16,000以上の移植の経験では、5年間の患者の生存率は35～55%である、これは、ドナー、HLA抗原の一致、抗ドナーまたは抗B細胞アロ抗原抗体、およびその他の要因に依存している。これらの要因に対する本剤の効果は比較対照試験で検証されたものではない。</p> <p>関節リウマチ：本剤は、活動性関節リウマチの徴候や症状を軽減する処置に適応がある。非ステロイド系抗炎症薬のアスピリンおよび/または低用量グルココルチコイドは、本剤による治療中は継続することができる。疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) と本剤の併用は、付加的な効用になるか予</p>				

			<p>想外の副作用になるか検討されていない。これらの薬剤と本剤の使用は推奨できない。</p>
		<p>用法・用量</p>	<p>同種腎移植：拒絶反応を防ぎ、毒性を最小限に抑える本剤の投与量は、個々の患者によって異なり、それには慎重な管理が必要である。初期投与量は、1日1回通常3～5 mg/kgを移植時に開始する。本剤は、移植の日に1日1回、一部の例では移植1～3日前に単回投与される。本剤はしばしばナトリウム塩の静脈内投与で開始し、その後に錠剤の使用（同じ用量レベル）を術後に投与する。ナトリウム塩の静脈内投与は、経口投与に忍容でない患者だけに行われる。維持投与量として1日1～3mg/kgに減量が可能である。本剤の投与量は拒絶反応を懸念して毒性レベルまで上げるべきでない。投与中止により移植臓器拒絶反応が起きても、重度な血液またはその他の毒性に関しては休薬が必要な可能性がある。</p> <p>関節リウマチ：本剤は通常は連日投与される。初期投与量は1日1回または2回投与で約1.0 mg/kg（50～100 mg）とすること。初期投与量で6～8週投与し、その後、重篤な毒性がなく初期効果が不十分な場合は4週間隔で段階的な増量が可能である。増量は1日用量として0.5 mg/kgずつとし、最大用量は1日2.5 mg/kgにすること。治療効果は数週間後に現れ、通常6～8週である。なお、最適性の検討は12週間以上とすること。12週間後に患者が改善されない場合は難治性と考えられる。本剤は臨床反応を見ながら長期投与可能であるが、患者を慎重にモニターし、徐々に投与量を減らして毒性リスクを減らす試みをすべきである。</p> <p>維持療法は最低有効用量で行い、他の治療法が一定の場合、投与量は0.5mg/kgごとの減量か、4週間ごとに約25 mgの減量が可能である。本剤維持療法の最適期間は決められ</p>

		<p>ない。本剤は直ちに休薬は可能だが、遅延効果の可能性はある。</p> <p>腎機能障害での使用：相対的な乏尿の患者で、特に死後臓器移植直後に尿細管壊死がある場合、本剤またはその代謝物の排泄が遅れ、特に薬剤への感受性が亢進する可能性があり、通常は低用量を投与される。</p> <p>非経口投与：10 mL の注射用滅菌水を加え、透明溶液となるまで振る。本剤 100 mg を含有する溶液は静脈内投与用のみの用法であり、pH が約 9.6 で 24 時間以内に使用すること。さらなる希釈は通常点滴静注のために必要とされ滅菌生理食塩水またはブドウ糖溶液に溶かし使用する。最終的な液量は注入時間に依存し、通常は 30～60 分で最短 5 分、最長 8 時間とする。</p>
	備考	自己免疫性肝炎についての承認なし
英国	販売名（企業名）	
	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～数ヶ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>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。</p>

		<ul style="list-style-type: none"> ・ 重度の関節リウマチ ・ 全身性エリテマトーデス ・ 皮膚筋炎および多発性筋炎 ・ <u>自己免疫性慢性活動性肝炎</u> ・ 尋常性天疱瘡 ・ 結節性多発動脈炎 ・ 自己免疫性溶血性貧血 ・ 慢性型難治性特発性血小板減少性紫斑病 	
	<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5 mg/kg体重/日として経口または静脈内投与する。</p> <p>維持量は1～4 mg/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>その他の病態における投与量－成人および小児</p> <p>一般に、初期量は1～3 mg/kg体重/日とし、臨床効果（数週間～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。</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。</p> <p>必要な維持量は1 mg/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。</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</p>	

		<p>全」の項参照)</p> <p>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	
独国	販売名（企業名）	
	効能・効果	<p>本剤は、腎臓、肝臓、心臓、肺または膵臓の同種移植後拒絶反応の予防に、他の免疫抑制薬との併用により適用される。一般に、本剤は免疫抑制療法では治療の主薬（基礎免疫抑制）となる他の免疫抑制薬の補助薬剤として使用される。</p> <p>本剤は一般に、中等症から重症の下記の疾患に、副腎皮質ステロイドとの併用により適用される。本剤は、副腎皮質ステロイドとの併用下、副腎皮質ステロイド減量効果を有する。さらに、下記疾患の患者において、副腎皮質ステロイド不耐性または副腎皮質ステロイドで十分な治療効果が得られない場合に適している。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 低毒性抗リウマチ基礎薬（疾患修飾性抗リウマチ薬）ではコントロールできない活動性慢性関節リウマチ（慢性多発関節炎）の重症型 - 慢性炎症性腸疾患（クローン病または潰瘍性大腸炎） - <u>自己免疫性肝炎</u> - 全身性エリテマトーデス - 皮膚筋炎 - 結節性多発動脈炎 - 尋常性天疱瘡および水疱性類天疱瘡 - ベーチェット病 - IgG温式抗体によって誘発された難治性自

		<p>己免疫性溶血性貧血</p> <p>- 慢性難治性特発性血小板減少性紫斑病</p> <p>本剤は、免疫修飾作用を持つインターフェロンβによる治療が不可能であるか、またはそれまでに本剤による治療で安定した経過が得られていた再発型多発性硬化症に適用される。</p> <p>本剤は全身重症筋無力症の治療に適用される。作用発現が遅いため治療開始時に疾患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5 mg/kg体重/日以下とし、経口または静脈内投与する。</p> <p>維持量は1～4 mg/kg体重/日であり、臨床症状および血液学的忍容性に応じて調整しなければならない。</p> <p>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2～3 mg/kg体重/日である。</p> <p>治療効果が現れるまで1年以上の期間を要する場合があります、疾患をコントロールできるまでに少なくとも2年かかる場合がある。</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2～3 mg/kg体重/日である。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>

			<p>本剤の投与は少なくとも2～3年継続する。</p> <p>他の適応</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1～1.5 mg/kg体重/日であり、維持量は2 mg/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1～3 mg/kg体重/日、維持量は1 mg/kg未満～3 mg/kg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>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>小児</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>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>他の適応では、成人と同じ推奨用量が適用される。</p> <p>高齢者</p> <p>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</p> <p>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</p>
--	--	--	--

		<p>本剤 25 mg/50 mgフィルムコート錠</p> <p>これらフィルムコート錠は経口投与用であり、かみ砕かずに十分な飲み物（少なくとも200 mL）とともに嚥下する。食事時に服用する。</p> <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>濃厚本剤溶液も希釈注入用製剤も、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。</p> <p>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。</p> <p>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50 mLを静脈内投与する。</p> <p>本剤溶液は静脈内のみに投与できる。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）	
	効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・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。 ・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</u>（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。 <p>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。</p>

		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>免疫不全疾患－成人および小児： 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。</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。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。</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）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	豪国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	欧米等6か国での標準的使用状況 （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。）	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
		〔欧米等6か国での標準的使用内容〕		
			欧米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	<u>AASLD practice guidelines</u> <u>Diagnosis and management of autoimmune hepatitis</u> （参考文献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γ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、		

			γ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	Manns MP, et al. Hepatology 51:2193-2213, 2010 (参考文献5)
		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)	

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

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

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

<海外における臨床試験等>

PubMedにて(("azathioprine"[MeSH Terms] OR "azathioprine"[All Fields])
AND ("hepatitis, autoimmune"[MeSH Terms] OR ("hepatitis"[All Fields]
AND "autoimmune"[All Fields]) OR "autoimmune hepatitis"[All Fields] OR

("autoimmune"[All Fields] AND "hepatitis"[All Fields])) AND Randomized Controlled Trial[ptyp]で検索を行ったところ、9報が該当した。このうち AIH に対する AZA の有効性に関連しない 5 報を除外し、3 報を選択した。

1) Stellan AJ, Hegarty JE, Portmann B, Williams R. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in autoimmune chronic active hepatitis. *Lancet*. 1985 Mar 23;1(8430):668-70、参考文献 6)

アザチオプリン (AZA) とプレドニゾロンの併用にて緩解維持をしている AIH 患者 50 名を対象に、AZA を中止しプレドニゾロン 5-12.5mg 単独投与する群と、AZA50-100mg とプレドニゾン 5-10mg の併用を継続する群に無作為に割り付けた。3 年間の経過観察で、AZA 中止群では 8 名の生化学的及び組織学的再発が見られた。AZA とプレドニゾンの併用群では 1 名の再発が見られた。3 年間の観察期間における累積再発率はそれぞれ、32%および 6%であった。

2) Stellan AJ, Keating JJ, Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Maintenance of remission in autoimmune chronic active hepatitis with azathioprine after corticosteroid withdrawal. *Hepatology*. 1988 Jul-Aug;8(4):781-4、参考文献 7)

47 名の AZA and/or プレドニゾロンで緩解となった患者を対象に、AZA 単独による維持療法あるいは AZA とプレドニゾロン併用による維持療法を比較検討する無作為化比較試験が行われた。AZA 群は AZA を 2mg/kg を投与しプレドニゾロンを漸減し中止とした。AZA+プレドニゾロン群では AZA1mg/kg とプレドニゾロン 5-12.5mg を併用投与した。1 年後に、肝機能、組織学的評価において両群に差違を認めなかった。AZA 群の 2 名が骨髄抑制にて AZA を中止して、いずれも再発した。プレドニゾロンの中止にて満月様顔貌の改善や体重の減少、高血圧の改善が見られた。プレドニゾロンの中止にて 75%の患者に関節痛が見られた。多くの患者で AZA 単剤での維持療法が可能であると結論づけられている。

3) Czaja AJ, Wang KK, Shiels MT, Katzmann JA. 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 Feb;17(2):180-6、参考文献 8)

重症 AIH 患者の再発後に、経口プレドニゾンパルス療法と従来療法を比較する無作為化試験が行われた。経口プレドニゾンパルス療法ではプレドニゾン 90mg を 5 日間、毎月投与された。従来療法は AZA50mg 併用でプレドニゾン 30mg から漸減した。治療失敗は、経口プレドニゾンパルス療法では 87%、従

来療法では 0% であり、緩解率は 0% と 87% であった。

下記文献は RCT ではないものも、AIH に対する AZA の長期的な有効性を示した重要な報告であることから選択した。

4) Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N Engl J Med.* 1995 Oct 12;333(15):958-63、参考文献 9)

5-15mg のプレドニゾンと 1mg/kg の AZA で 1 年以上緩解維持されている 72 人の AIH 患者対象に、AZA を 2mg/kg に増量しプレドニゾンを漸減後に中止し、その後最長 10 年間経過観察した。60 人 (83%) の患者が AZA 単独で緩解維持できた (中央値 67 ヶ月)。プレドニゾン中止後は 24 名の満月様顔貌が消失し、32 名の体重が減少した。プレドニゾン中止後に 38 名に関節痛が出現した。4 名に骨髄抑制が出現した。このうち 2 名が AZA 中止により AIH が再燃し、2 名はプレドニゾン再開にて緩解維持を継続できた。経過観察中 9 名が肝不全で死亡し、8 名が非肝疾患にて死亡した。多くの患者が高用量 (2mg/kg) の AZA で緩解を維持できると結論づけられている。

下記の報告は、自己免疫性肝炎を対象としたものと考えられ、緩解導入に対するプレドニゾンと AZA の併用療法に関する有効性を示す RCT なので選択した。

5) Summerskill WHJ, Korman MG, Ammon HV, Baggenstoss AH. Prednisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose and combination with azathioprine compound. *Gut* 1975;16:876-883、参考文献 10)

連続して 120 名の慢性活動性肝疾患患者を対象に、プレドニゾン 60mg から漸減しプレドニゾン 20mg で維持する群 (Pred 群)、AZA100mg 併用下でプレドニゾン 30mg から漸減しプレドニゾン 10mg で維持する群 (Comb 群)、プレドニゾン 60mg から肝機能に応じて減量しプレドニゾン 10mg 隔日で維持する群 (Pred-Titrad 群)、AZA100mg 単独群、Placebo 群に無作為に割り付けた。Pred 群と Comb 群ではその他の群よりも有意に組織学的改善を示した。Comb 群は Pred と同様の臨床的、生化学的、組織学的緩解導入効果を示し、早期の副作用が有意に少なかった。なお HBs 抗原陽性例では緩解導入にならず治療失敗となる例が多かったと述べられている。

<日本における臨床試験等* >

1) Yoshizawa K, Matsumoto A, Ichijo T, Umemura T, Joshita S, Komatsu

M, Tanaka N, Tanaka E, Ota M, Katsuyama Y, Kiyosawa K, Abe M, Onji M. Long-term outcome of Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2012 Aug;56(2):668-76、参考文献 1 1)

203名の1型AIHの患者について平均131ヶ月をフォローアップしたアウトカムが示されている。このうちステロイド単独の初期治療効果が不十分であった患者3名はAZAの追加で緩解導入となったとある。全部で9名の患者でステロイド単独に治療効果が不十分であったり、ステロイドの副作用でAZA50mgが使用されたとある。

※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

1) Lamers MM, van Oijen MG, Pronk M, Drenth JP. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hepatol*. 2010 Jul;53(1):191-8、参考文献 1 2)

hepatitis、autoimmune、hepatitis を検索条件にして11のRCT(7報は緩解導入、4報は緩解維持)を選択しAIHに関する薬剤の有効性についてメタ解析を行った。プレドニゾ(ロ)ン単独療法及びプレドニゾ(ロ)ン+AZA併用療法が初発ないし再発のAIHの緩解導入として有効である。維持療法としてはプレドニゾ(ロ)ン+AZAあるいはAZA単独療法が、プレドニゾ(ロ)ン単独療法よりも有効である。

2) Selvarajah V, Montano-Loza AJ, Czaja AJ. Systematic review: managing suboptimal treatment responses in autoimmune hepatitis with conventional and nonstandard drugs. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Oct;36(8):691-707、参考文献 1 3)

ステロイド単独治療にて治療抵抗性の場合については、AZAとの併用療法を行う旨が記載されている。

(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>

1) ハリソン内科学(第4版)(参考文献 1 4)

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)の併用である。アザチオプリンを50 mg/日で維持し、プレドニソンは1か月以上かけて維持量の10 mg/日まで減量する。この併用療法の利点は、18ヵ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。治療抵抗例では、ステロイドの大量単独投与(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。プレドニソン投与量を1か月に10 mgずつ、アザチオプリン投与量を1か月に

50 mgずつ減量し、最終的に通常の維持量とすることができる。

<日本における教科書等>

1) 内科学 (10版 朝倉書店 2013年6月) (参考文献15)

副腎皮質ステロイドが著効を示すことから、治療の基本はプレドニゾロンの投与である。わが国の症例の多くは初期投与量 40~60mg/日で開始することにより良好な経過が得られる。合併症によりプレドニン投与が困難な場合にはアザチオプリン 50~100mg/日単独あるいはプレドニゾロン投与量を減量して加える。

2) 肝臓専門医テキスト (日本肝臓学会編 2013年3月) (参考文献16)

ステロイド抵抗例に対しては、日本では保険適応外ではあるが、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クであり、活性化 T 細胞の機能を抑制する。本剤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、維持療法でプレドニン 20 mg/日以下に減量できない場合に 50~100mg/日で用いられる。また、プレドニン単独投与にてトランスアミナーゼ値の正常化を維持できても IgG が 2,000mg/dl 以下にコントロールされない症例では、本剤の併用も考慮される。

(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) (参考文献5)

Two treatment regimens are equally effective in severe AIH (Table 6).^{273,282-287} 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 USA (mg/day)	Azathioprine 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.

<日本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 (2013) (参考文献17)

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、50-100 mg/日）の使用を考慮する（推奨度：1，エビデンスの強さ：C）。

（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) 2006-2008年の新規自己免疫性肝炎の全国調査では、995例中56例(5.6%)で投与されていた。(J Gastroenterol 46: 1136-1141, 2011、参考文献18)

（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>

自己免疫性肝炎に対する初期治療について、ASSLDのガイドラインでは、プレドニゾン単独療法あるいはプレドニゾンとAZAとの併用が有効であるが副作用の観点からプレドニゾン単独よりAZA併用が好まれると記載されている。なお、プレドニゾンは同用量のプレドニゾロンに置き換えることができる。本邦の診療ガイドラインでは、AZAは保険適応外であることから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するよう推奨されている（推奨度1 エビデンスの強さB）。海外では初期治療からプレドニゾロンとの併用で標準的に使用され、英国、独国、仏国でも「自己免疫性肝炎」として薬事承認されており、効能・効果を「自己免疫性肝炎」とすることは妥当と考える。

<要望用法・用量について>

用法・用量についてASSLDのガイドラインでは、初期療法および維持療法いずれにおいてもAZAは併用療法として、米国では50mg、EUでは1-2mg/kgでの投与されており、どちらでもよいと記載されている。海外の根拠文献でもAZAは50-100mgまたは1-2mg/kgで使用されている。初期療法及び維持療法のいずれもステロイドとの併用でのエビデンスが評価されていることから、通常はステロイドと併用するとした。また、維持療法においてはAZA単独の効果も示されていることから、副作用などによりステロイド不耐の場合はAZA単独での使用も可能とすることにした。

<臨床的位置づけについて>

海外においてはAIHの初期治療から維持療法に至まで、副腎皮質ステロイド単独療法と並びAZAと副腎皮質ステロイドとの併用療法は、標準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、併用療法は、閉経後、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。一般的には併用療法は副作用が少なく好まれる傾向にある。

一方、本邦においては、保険適応外であることから、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。

AZA の適応が拡大されれば、海外と同様に、初期治療から使用する場合も増加すると考えられる。ただし、日本人にはチオプリンメチルトランスフェラーゼ欠損者が多いとされることから、副腎皮質ステロイドの単独療法で問題のない患者について必ずしも AZA を併用すべきとは言えない。

維持療法中に副腎皮質ステロイドの副作用が問題となる症例においては、AZA の併用で、副腎皮質ステロイドの減量が期待され、AZA 単独投与での使用も想定される。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 本要望内容ならびに他疾患で十分なエビデンスが得られていることから新たな試験は必要がないと考える。

5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

6. 参考文献一覧

1) 山本和秀. 自己免疫性肝炎分科会 分担報告書治療ワーキンググループ. 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究平成 22 年度総括・分担研究報告書」 2011; 20-1.

2) Soloway RD, Summerskill WH, Baggenstoss AH, et al. "Lupoid" hepatitis, a nonentity in the spectrum of chronic active liver disease. *Gastroenterology*. 1972; 63: 458-65.

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

4) Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, 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.

5) Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010; 51: 2193-213.

6) Stellon AJ, Hegarty JE, Portmann B, et al. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in autoimmune chronic active hepatitis. *Lancet*. 1985; 1: 668-70.

7) Stellon AJ, Keating JJ, Johnson PJ, et al. Maintenance of remission in

autoimmune chronic active hepatitis with azathioprine after corticosteroid withdrawal. *Hepatology*. 1988; 8: 781-4.

8) Czaja AJ, Wang KK, Shiels MT, 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.

9) Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N Engl J Med*. 1995; 333: 958-63.

10) Summerskill WH, Korman MG, Ammon HV, et al. Prednisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose, and combination with azathioprine compared. *Gut*. 1975; 16: 876-83.

11) Yoshizawa K, Matsumoto A, Ichijo T, et al. Long-term outcome of Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2012; 56: 668-76.

12) Lamers MM, van Oijen MG, Pronk M, et al. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hepatol*. 2010; 53: 191-8.

13) Selvarajah V, Montano-Loza AJ, Czaja AJ. Systematic review: managing suboptimal treatment responses in autoimmune hepatitis with conventional and nonstandard drugs. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 36: 691-707.

14) ハリソン内科学（第4版）.

15) 内科学（第十版）、朝倉書店、2013.

16) 肝臓専門医テキスト（日本肝臓学会編）、2013.

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）、2014.

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