

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
アザチオプリン
ステロイド治療抵抗性全身性エリテマトーデス 等の適応追加

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 (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	
要望者名	一般社団法人日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会 厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班	
要望内容	効能・効果	<p>①ステロイド治療抵抗性全身性エリテマトーデス (成人、小児)</p> <p>②顕微鏡的多発血管炎及び Wegener 肉芽腫症</p> <p>注) ①は日本リウマチ学会及び日本小児リウマチ学会、②は厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班</p>
	用法・用量	<p>①ステロイド治療抵抗性全身性エリテマトーデス</p> <p><u>開始用量：1～3mg/kg/日</u></p> <p><u>維持用量：1～3mg/kg/日より少なくてもよい</u></p> <p><u>治療への反応性が確認されたならば、用量を治療効果の維持に必要な維持用量まで減量する。</u></p> <p><u>3～6 ヶ月間治療を行っても改善がみられない場合は本剤の使用中止を検討する。</u></p> <p>②顕微鏡的多発血管炎及び Wegener 肉芽腫症</p> <p><u>開始用量：1～3mg/kg/日</u></p> <p><u>維持用量：1～3mg/kg/日より少なくてもよい</u></p> <p><u>治療への反応性が確認されたならば、用量を治療効果の維持に必要な維持用量まで減量する。</u></p> <p><u>3～6 ヶ月間治療を行っても改善がみられない場合は本剤の使用中止を検討する。</u></p>
	効能・効果および用法・用量以外の要望内容 (剤形追加等)	特に無し。
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

①全身性エリテマトーデス (SLE)

【適応疾病の重篤性について】

SLE は若年女性を中心に発症する代表的な自己免疫疾患である。国内では特定疾患治療研究事業に指定されており、平成 20 年度末現在、全国医療受給者証所持者数は 56,272 人（男；5,995 人、女：50,277 人）である。

現在の主要な治療法としては、ステロイド剤の大量投与が中心であり、ステロイド導入後は可能な限り漸減のうえ少量で維持投与される。しかしながら、ステロイドが減量できない例は多数あり、長期投与に伴う骨粗鬆症、糖尿病、動脈硬化等の副作用が臨床上大きな問題になると同時に、多くの患者の悩みとなっている。

アザチオプリン（以下、本剤）やシクロホスファミド等の免疫抑制剤については、ステロイドが効果不十分である場合、副作用のためステロイドに不耐である場合、ステロイドを減量する場合などに一般的に投与される。近年、免疫抑制剤の導入により以前と比べ SLE の予後は改善していると言われているが、治療が奏功せず腎機能に不可逆な障害を残し末期腎疾患へ進展するケースも認められることから、依然として生命予後に影響を与えうる重篤な疾患である。

以上より、SLE は「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。

【医療上の有用性について】

本剤はステロイド治療抵抗性の SLE に対して使用する免疫抑制剤後の維持療法やステロイドが減量困難な状態の際に使用する薬剤として、世界的に標準的療法に位置づけられている。すでに英・独・仏では小児も含め承認されており、諸外国において多くの SLE 患者に広く使用されている。

国内では、現在ループス腎炎に対してミゾリビンおよびタクロリムスが保険適応となっているものの、ともに日本特有の薬剤であり、国際的な評価が定まっていない。

以上より、本剤の医療上の有用性としては「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている」に該当する。

②顕微鏡的多発血管炎、Wegener（ウェゲナー）肉芽腫症

血管炎症候群は、罹患血管のサイズから大型血管炎、中型血管炎、小型血管炎に分類される。顕微鏡的多発血管炎（microscopic polyangiitis）は、現在は結節性多発動脈炎（polyarteritis nodosa）から分離した疾患として区別されている。1994 年に Chapel Hill で開催された国際会議において、これまで結節性多発動脈炎と診断されていた症例のうち、中型の筋性動脈に限局した壊死性血管炎（中型血管炎）のみが古典的結節性多発動脈炎と定義され、小血管を主体とした壊死性血管炎（小型血管炎）は別の疾患群として区別された。後者は、血管壁への免疫複合体沈着がほとんどみられないことと抗好中球細胞質抗体（anti-neutrophil cytoplasmic antibody; ANCA）陽性率が高いことを特徴とし、ANCA 関連血管炎症候群と定義された。このうち、肉芽腫性病変のみみられないものが顕微鏡的多発血管炎と定義され、ウェゲナー肉芽

腫症 (Wegener's granulomatosis) や Churg-Strauss 症候群 (アレルギー性肉芽腫血管炎) と区別されている。顕微鏡的多発血管炎とアレルギー性肉芽腫血管炎は、ANCA のうちミエロペルオキシダーゼ (MPO) と特異的に反応する MPO-ANCA 陽性例が多い。ウェゲナー肉芽腫症は 1939 年に報告された疾患であり、プロテイナーゼ 3 (PR3) を認識する PR3-ANCA 陽性例が多い。現在では、これらの 3 疾患を ANCA 関連血管炎 (ANCA-associated vasculitis) と総称することが広く受け入れられている。また、これらの疾患は仏国で承認されている効能・効果である「全身性血管炎」に含まれるものである。

【適応疾病の重篤性について】

顕微鏡的多発血管炎は、高率に急速進行性糸球体腎炎を合併し、また肺泡出血や間質性肺炎をきたす重篤な疾患である。国内の患者数は約 1400 人と推定されており (内科学 第 9 版, 2007) [2-2]、男女比はほぼ 1:1 で、好発年齢は 55~74 歳と高齢者に多い (Circulation Journal 2008;72(Suppl. IV)) [2-1]。ウェゲナー肉芽腫症も同様に肺・腎などに重篤な臓器障害を生ずる疾患であり、全身の多臓器障害を伴う重症型の症例では無治療の場合 2 年後に約 90% が死亡するとされている。国内の推定患者数は約 700 人であり、発症年齢は 30~60 歳で、男女比はほぼ 1:1 である (内科学 (第 9 版)) [2-2]。

以上より、顕微鏡的多発血管炎及びウェゲナー肉芽腫症は「ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)」に該当する。

【医療上の有用性について】

顕微鏡的多発血管炎及びウェゲナー肉芽腫症は、ステロイドおよび免疫抑制剤を適切に使用することで現在の予後は大幅に改善している。海外においては、ステロイドおよび本剤を含む免疫抑制剤はこれらの疾患に対する標準的治療として位置づけられている (ハリソン内科学 第 3 版, Ann Rheum Dis 2009;68:310-7) [1-13][2-3]。また、本剤はステロイドに併用する免疫抑制剤のうちシクロホスファミドよりも副作用の少ない薬剤として「循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2006-2007 年度合同研究班報告) : 血管炎症候群の診療ガイドライン」において推奨されている (Circulation Journal 2008;72(Suppl. IV)) [2-1]。

以上より、本剤の医療上の有用性としては「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている」に該当する。

今回の要望内容を受けて調査した結果、本剤は、本要望内容以外に Churg-Strauss 症候群、結節性多発動脈炎、大動脈炎症候群等の全身性血管炎や多発性筋炎・皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病等のリウマチ性疾患の治療に対しても使用されていることが確認された。これらのリウマチ性疾患においても、本剤はステロイド剤の効果が不十分な場合や、ステロイドの長期投与による副作用を回避するためにステロイドを減量する場合、あるいは長期使用時に出血性膀胱炎、膀胱癌などの合併症を誘発することなどが懸念されるシクロホスファミドからの切り替えが必要な場合などに使用が考慮される免疫抑制剤の一つとして認知されている。

一方、シクロホスファミドでは「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、本剤で開発要請のあった SLE、顕微鏡的多発血管炎、ウェゲナー肉芽腫症だけでなく、全身性血管炎、多発性筋炎/皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患の効能も検討されている。シクロホスファミドによる寛解導入療法後、本剤へ切り替えることが標準的治療法の一つであることを鑑みると、これらの効能・効果の取得の医療上の必要性は高いと考える。

以上のことから、本要望内容に加えて、「③顕微鏡的多発血管炎、ウェゲナー肉芽腫症以外の全身性血管炎（Churg-Strauss 症候群、結節性多発動脈炎、大動脈炎症候群等）、④多発性筋炎/皮膚筋炎、⑤強皮症、および⑥混合性結合組織病」についても医療上の必要性が高いと考え、以下のとおり追記した。

③顕微鏡的多発血管炎、ウェゲナー肉芽腫症以外の全身性血管炎（Churg-Strauss 症候群、結節性多発動脈炎、大動脈炎症候群等）

Churg-Strauss 症候群、結節性多発動脈炎および大動脈炎症候群は、顕微鏡的多発血管炎と同じく、全身性血管炎の代表的疾患であり、同様の治療法が有用であることが、標準的な教科書や国内ガイドラインに記載されており [1-13] [2-3]、本剤の効能・効果の対象疾患として妥当であると考えられる。

【適応疾病の重篤性について】

Churg-Strauss 症候群は、アレルギー性鼻炎・気管支喘息などが先行し、神経症状（脳出血、多発単神経炎）、皮膚症状（結節性病変）、呼吸器症状（肺泡出血）、循環器症状（心筋梗塞）、消化器症状（消化管出血）など多臓器にわたる重篤な症状を生じる。同様に、結節性多発動脈炎も、複数の臓器が虚血・梗塞により障害され、早期に適切な治療を開始しなければ、脳出血、消化管出血・穿孔、腎不全など致死的な状態に至る。大動脈炎症候群の主徴は、発熱などの全身症状、主に大動脈とその主要分枝の狭窄・閉塞による虚血症状であり、炎症が沈静化した後も大動脈弁閉鎖不全症、解離性動脈瘤、動脈瘤破裂など重篤な症状を呈する（Circulation Journal 2008;72(Suppl. IV)） [2-1]。

以上より、Churg-Strauss 症候群、結節性多発動脈炎および大動脈炎症候群を含む全身性血管炎は「ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当する。

【医療上の有用性について】

Churg-Strauss 症候群、結節性多発動脈炎および大動脈炎症候群を含めた全身性血管炎については、顕微鏡的多発血管炎およびウェゲナー肉芽腫症とほぼ同様な治療法が行われており、国内外において本剤はステロイドに併用する免疫抑制剤のうちシクロホスファミドよりも副作用の少ない薬剤として位置付けられている [1-13] [2-1]。また、シクロホスファミドによる寛解導入後の維持薬としても、本剤は推奨されている。

以上より、本剤の医療上の有用性としては「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている」に該当する。

④多発性筋炎及び皮膚筋炎、⑤強皮症、⑥混合性結合組織病

【適応疾患の重篤性について】

自己免疫疾患に属するこれらの疾患は、成人・小児の区別なく、多臓器にわたる重篤な症状（④では筋炎、皮疹、間質性肺炎、⑤では間質性肺炎、皮膚硬化、⑥では肺高血圧症、等）を呈し、適切な治療が行われない場合、短期間のうちに致死的となる場合がある。以上より、これら疾患は「ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当する。

【医療上の有用性について】

これらの疾患に対する第一選択薬としてステロイド剤が用いられるが、本剤は、ステロイド剤の効果が不十分な場合や、ステロイドの長期投与による副作用を回避するためにステロイドを減量する場合、あるいはシクロホスファミドからの切り替えとして使用される免疫抑制剤として認知されている。特に多発性筋炎および皮膚筋炎については、既に英、独、仏では小児も含め承認されており、諸外国において多くの患者に使用されている。

以上より、本剤の医療上の有用性としては「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている」に該当する。

なお、3. 以降の記載は追加した効能も含め以下の効能毎に整理した記載とした。

①ステロイド治療抵抗性全身性エリテマトーデス（成人、小児）、②顕微鏡的多発血管炎、Wegener（ウェゲナー）肉芽腫症、③顕微鏡的多発血管炎、ウェゲナー肉芽腫症以外の全身性血管炎（Churg-Strauss 症候群、結節性多発動脈炎、大動脈炎症候群等）、④多発性筋炎及び皮膚筋炎、⑤強皮症、⑥混合性結合組織病

3. 欧米 4 カ国の承認状況等について

(1) 欧米 4 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
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</p>

	<p>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ない。本剤は直ちに休薬は可能だが、遅延効果の可能性がある。</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</p>

	<p>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>
承認年月（または米国における開発の有無）	
備考	<p>要望効能は承認されていない〔要望効能に関する過去の開発状況は不明である〕（2010 年 6 月 1 日現在）。</p>
2) 英国	
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"> ・ 重度の関節リウマチ ・ <u>全身性エリテマトーデス</u> ・ <u>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 ・ 尋常性天疱瘡 ・ <u>結節性多発動脈炎</u> ・ 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
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 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</p>

	<p>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 1～3 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。</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 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。</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）</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>
承認年月（または英国における開発の有無）	SLE（1973 年以前） <u>皮膚筋炎、多発性筋炎、結節性多発動脈炎(1973 年 4 月)</u>
備考	
3) 独国	
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"> - 低毒性抗リウマチ基礎薬（疾患修飾性抗リウマチ薬）ではコントロールできない活動性慢性関節リウマチ（慢性多発関節炎）の重症型 - 慢性炎症性腸疾患（クローン病または潰瘍性大腸炎） - 自己免疫性肝炎 - <u>全身性エリテマトーデス</u> - <u>皮膚筋炎</u> - <u>結節性多発動脈炎</u> - 尋常性天疱瘡および水疱性類天疱瘡 - ベーチェット病 - IgG 温式抗体によって誘発された難治性自己免疫性溶血性貧血 - 慢性難治性特発性血小板減少性紫斑病 <p>本剤は、免疫修飾作用を持つインターフェロンβによる治療が不可能であるか、またはそれまでに本剤による治療で安定した経過が得られていた再発型多発性硬化症に適用される。</p> <p>本剤は全身重症筋無力症の治療に適用される。作用発現が遅いため治療開始時に疾患の重症度に応じて副腎皮質ステロイドと併用し、数ヶ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>
用法・用量	<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</p>

コントロールできるまでに少なくとも2年かかる場合がある。

重症筋無力症

重症筋無力症の治療における推奨用量は2～3 mg/kg 体重/日である。一般に、治療効果は早くても投与開始2～6ヵ月後にしか現れない。本剤は作用発現が遅いため、治療開始時には疾患の重症度に応じて副腎皮質ステロイドと併用する。数ヵ月かけて副腎皮質ステロイドを段階的に減量する。

本剤の投与は少なくとも2～3年継続する。

他の適応

慢性活動性自己免疫性肝炎の治療における初期量は1～1.5 mg/kg 体重/日であり、維持量は2 mg/kg 体重/日以下である。

他の適応における初期量は一般に1～3 mg/kg 体重/日、維持量は1 mg/kg 未満～3 mg/kg 体重/日である。

用量は、数週間後または数ヵ月後に得られた治療効果および血液学的忍容性に応じて調整する。治療効果が確認されれば、効果を維持するために必要な最低有効量を用いる。

3～6ヵ月の投与後に改善が得られない場合、投与中止を考慮する。

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）。

小児

本剤による若年性特発性関節炎の治療については、有効性および安全性を裏付ける十分なデータが存在しない。

小児の多発性硬化症における本剤の使用経験はない。したがって、小児では、この適応における本剤使用は推奨されない。

他の適応では、成人と同じ推奨用量が適用される。

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）。

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

	<p>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>本剤溶液の調整および取り扱いについては第 6.6 項を参照すること。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。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>
承認年月 (または独 国における開発の有 無)	SLE、 <u>皮膚筋炎、結節性多発動脈炎(1978 年 6 月)</u>
備考	
4) 仏国	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> •<u>臓器移植</u>: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。 •<u>免疫不全疾患</u>: <u>全身性エリテマトーデス</u>、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、<u>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)</u>、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>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>
承認年月（または仏国における開発の有無）	SLE、全身性血管炎、皮膚筋炎、多発性筋炎(1997年12月)
備考	

（２） 欧米４カ国の公的医療保険制度の適用状況について

米国、英国、

調査した範囲では、米国、英国、独国、仏国において承認内容以外の公的医療制度に記載はない。

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

要望内容について、企業側で実施し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） 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況 （別添参照）

①全身性エリテマトーデス（SLE）

海外における本剤のSLEに対する報告状況を調べるために、Pub Medを使用して検索（検索式：“Azathioprine”+“lupus”）した。その結果、1,153件（2010年5月28日現在）が該当した。そのうち、文献タイトルやabstractの内容から、本剤の単独効果もしくは他剤との併用効果は無作為化比較試験で検討した報告は23件であった。いずれも成人を対象にしたもので、小児のみを対象とした公表論文はなかった。

国内のSLEに対する報告状況を調べるために、JMEDPlusを使用して検索（検索式：“アザチオプリン”+“SLE”）した。その結果、166件（2010年5月31日現在）が該当したが、文献タイトルやabstractの内容から無作為化比較試験に該当する報告は確認出来なかった。一方、

厚生省特定疾患膠原病治療調査研究班による昭和 56 年度研究業績集において、成人を対象とした二重盲検比較試験の報告が 1 件確認できた。

最初に、SLE に対する本剤の治療効果に関して海外の代表的な報告を以下に纏める。

1. 全身性エリテマトーデス (SLE) またはループス腎炎に対する効果

1) 腎生検による組織学的所見から増殖性糸球体腎炎を認めた活動期のループス腎炎患者 54 例を対象として、①経口プレドニゾロン (PSL) 単独群 (15 例)、②アザチオプリン (AZA) 単独群 (13 例)、③経口 PSL+AZA 併用群 (13 例)、④AZA+ヘパリン皮下注射併用群 (13 例) の 4 つの治療群に無作為化割り付けし、群間比較オープン試験を実施した。被験者の年齢は 11 歳から 52 歳であった。PSL の投与量は 60~100mg、投与 6 ヶ月後から減量可能とした。AZA の投与量は 1.0~1.5mg/kg/日から開始し、6~8 週間以上経過して臨床的または臨床検査値上の改善がみられない場合には 1.5 または 2.0mg/kg/日まで増量された。ヘパリンは 20,000 単位/8h~5,000 単位/6h で皮下投与した。観察期間は最大 72 ヶ月であった。腎障害による死亡例は①~④の治療群でそれぞれ、7 例 (47%)、4 例 (31%)、2 例 (15%)、2 例 (15%) であった。腎障害以外の死亡または治療変更の必要性が生じた例は、各治療群でそれぞれ 6 例 (40%)、0 例、4 例 (31%)、2 例 (15%) であった。平均生存期間は、PSL 単独群 (20±6 ヶ月) と比較し、AZA 単独群と AZA+ヘパリン皮下注射併用群 (いずれも 41.6±6 ヶ月) で有意に延長した ($p<0.05$)。クレアチニンクリアランスは PSL 単独群では改善しなかったが、他の 3 つの治療群では改善された。安全性において、AZA 投与例では無顆粒球症などが発現したが、PSL やヘパリンとの併用投与において副作用を増加させるものではなかった。以上のことから、ループス腎炎治療として AZA の単独療法、または PSL やヘパリンとの併用療法は有用と考えられた [1-1]。

2) 臨床的に活動型で生命を脅かす SLE 患者 24 例を対象として群間比較オープン試験を実施した。被験者は①経口 PSL 単独群 (13 例)、②経口 PSL+AZA 投与群 (11 例) の 2 群に無作為化割り付けし、平均年齢はそれぞれ 31.7±13.9 歳、33.5±13.2 歳であった。PSL の投与量は 40~60mg/日とし、4~6 ヶ月は一定とした。AZA の投与量は 3~4mg/kg/日で試験期間中一定とし、毒性が発現した場合 ($1500/\text{mm}^3$ 以下となる顆粒球数の減少、安全でないレベルの赤血球数や血小板数の減少、嘔気、嘔吐など)、1.5mg/kg/日に減量した。投与期間は 24 ヶ月であった。死亡例は PSL 単独群で 3 例、併用群で 2 例であった。PSL を 12 ヶ月間単独投与した後に AZA との併用を 4 ヶ月行った被験者 1 例も死亡した。腎炎に対する効果と腎炎以外の SLE 症状に対する効果は両群間で違いはなかった。免疫疾患に関連した検査値のうち、3 ヶ月目と 18 ヶ月目の γ -グロブリン値、12 ヶ月後のリウマトイド因子は併用群で低値を示した ($p<0.05$) が、補体活性などでは両群間で違いはなかった。また AZA は、ステロイド減量効果を示すことは出来なかった。安全性について、血清コレステロール値の上昇が PSL 単独群で認められた。また、併用群において、3 ヶ月目に 200mg/日以上 AZA の投与を受けた患者で肝機能検査値 (SGOT) の上昇が認められたが、6 ヶ月目以降には違いがなかった。以上のように

に、少数例の重症 SLE に対してステロイドと AZA の併用療法の効果を検討したが、短期間では AZA の併用効果は認められなかった [1-2]。

3)アメリカリウマチ学会の基準（1971 年）で SLE と診断されたループス腎炎患者 38 例を対象に、二重盲検群間比較試験として実施された。投与群の構成はプラセボ群（15 例）、シクロホスファミド（CY）群（10 例）、AZA 群（13 例）の 3 群で、低用量ステロイドの併用を可能とした。CY および AZA の投与量は 3mg/kg/日から開始し、最高 4mg/kg/日まで増量可能とし、投与期間は 10 週間とした。CY 群と AZA 群の平均投与量はそれぞれ 1.8mg/kg/日、2.4mg/kg/日であった。併用されたステロイドの平均投与量は、CY 群 19.8mg/日、AZA 群 21.3mg/日、プラセボ群 25.2mg/日であった。被験者の平均年齢は 27.9 歳（12～55 歳）。投与後の腎機能検査のうち、クレアチニンクリアランス、尿沈査、タンパク尿の 3 項目の患者あたりの平均改善項目数は、CY 群で 1.4、AZA 群で 0.15、プラセボ群で -0.47 であり、CY 群は AZA 群とプラセボ群と比較して有意に改善した（いずれも $p < 0.005$ ）。また、AZA 群とプラセボ群の間に差はなかった。クレアチニンクリアランスはいずれの群でも投与前後でほとんど変化がなかった。タンパク尿のレベルは CY 群と AZA 群で投与後に改善したが、統計的に有意な差を認めたのは CY 群だけであった（ $p < 0.05$ ）。腎機能検査以外の項目について、C3 値はいずれの群でも投与後に有意に改善した。群間の比較では、CY 群が AZA 群およびプラセボ群と比較して有意に改善した（対 AZA $p < 0.02$ 、対プラセボ $p < 0.05$ ）。AZA 群とプラセボ群の間に差はなかった。安全性において、CY 群（-81%）と AZA 群（-16%）は末梢血リンパ球数を減少させた。以上のように、CY 群はプラセボ群と比較して腎機能検査値の有意な改善を認めたが、AZA 群では認められなかった [1-3]。

4)アメリカリウマチ学会の基準（1982 年）で SLE と診断された増殖性ループス腎炎患者 87 例を対象として無作為化オープン比較試験を実施した。投与群は①静注 CY（IVCY）群（IVCY は 750mg/m²/回、2 年間に 13 回投与。経口 PSL（1mg/kg/日で開始し 6 ヶ月後に 10mg/日に減量）を併用、50 例）と②AZA 群（AZA は 2mg/kg/日。静注メチルプレドニゾロン（1,000mg を 2 週、6 週に 3 日間連日投与）および経口 PSL（20mg/日で 5 ヶ月間投与し、その後は半量に減量）を併用、37 例）の 2 群で、疾患活動性や治療歴などを元に動的割付した。全被験者の年齢範囲は 24～47 歳であった。評価期間は、IVCY 群で 5.5 年（IQR 3.9～6.6）、AZA 群で 6.3 年（IQR 4.2～8.2）であった。主要評価項目である血清クレアチニン値が 2 倍になるまでの期間は、両群間で差が認められず（RR 4.1、95%CI 0.8～20.4）、血清クレアチニン値は両群ともに投与前と比較して有意に低下した（ $p < 0.001$ ）。再燃の発現は AZA 群で頻度が高かった（RR 8.8、95%CI 1.5～31.8）。評価期間中の死亡例は、IVCY 群で 2 例、AZA 群で 3 例であった。最初の 2 年間の分析を行った結果、両群間で累積の寛解率に違いはなかった。安全性については、感染症の発生率は AZA 群が 37 事象/100 人年、CY 群が 18 事象/100 人年であり、AZA 群で高かった（RR : 1.4、95%CI : 1.1～1.8）。帯状疱疹の発現率は AZA 群で 12 事象/100 人年、CY 群で 3 事象/100 人年であった（RR ; 1.7、95%CI ; 1.2～2.5）。また、AZA

群の 1 例で非ホジキンリンパ腫が発生した。以上、再燃頻度や帯状疱疹の発現率の観点から IVCY 群は AZA 群よりも優れた治療効果を示したが、血清クレアチニン値やタンパク尿の改善効果には、群間で差は無かった [1-4]。

2.維持療法における AZA の効果を示す論文

1)ループス腎炎患者 (WHO 分類の III、IV、Vb 型) 59 例を対象に、無作為化オープン比較試験として実施された。被験者は、最大 7 回の IVCY (0.5~1.0g/m²/月) および経口ステロイドが投与され、WBC 数が 2000 個/μl 以上を対象とし、①IVCY 群 (0.5~1.0g/m²を 3 ヶ月おきに投与、20 例)、②経口 AZA 群 (1~3mg/kg/日、19 例)、③経口ミコフェノール酸モフェチル (MMF) 群 (500~3000mg/日、20 例) の 3 群に、無作為に割り付けられた。被験者の平均年齢は、3 群共に 32~33 歳であった。経口ステロイドは 0.5mg/kg/日を上限に、試験期間を通じて併用した。平均治療期間は、IVCY 群は 25 ヶ月、AZA 群は 30 ヶ月、MMF 群は 29 ヶ月であり、群間に有意な差はなかった。AZA 群と MMF 群は、IVCY 群と比較して、死亡または慢性腎障害の発生までの期間を有意に延長した (それぞれ p=0.009、p=0.05)。再燃までの期間は、MMF 群は IVCY 群よりも有意に延長した (p=0.02) した。AZA 群は、他の 2 群と比較して有意な差は認められなかった (対 IVCY p=0.12、対 MMF p=0.22)。維持療法期間中、入院治療を必要としなかった期間は、IVCY 群では MMF 群または AZA 群と比較して有意に短かった (それぞれ p=0.007、p=0.03)。無月経、感染症、悪心および嘔吐の発症率は、MMF 群と AZA 群は共に、IVCY 群と比較して有意に低かった。以上のことから、増殖性ループス腎炎治療においては、IVCY による短期治療を施行したのち、MMF または AZA による維持療法が有効性および安全性の面から効果的と考えられた [1-5]。

2)アメリカリウマチ学会の基準 (1982 年) により SLE と診断されたびまん性増殖性ループス腎炎患者 (WHO 分類の IV 型) 62 例を対象に、無作為化オープン比較試験として実施された。被験者の平均年齢は 39.9±10.0 歳であった。被験者は、①MMF 群 (経口 PSL の併用下、経口 MMF (2g/日) を 6 ヶ月間投与後、翌 6 ヶ月は 1g/日に減量し 12 ヶ月後からは経口 AZA に切り替えた。AZA は少なくとも 1 年間は 1~1.5mg/kg/日の用量で投与し、その後は減量可能とした) または②CTX-AZA 群 (経口 PSL の併用下、寛解導入療法として経口 CY (2.5mg/kg/日) を 6 ヶ月間投与後、寛解維持療法として経口 AZA に切り替えた。AZA は 1.5~2.5mg/kg/日で開始し、12 ヶ月後からは 1~1.5mg/kg/日に減量し、少なくとも 1 年間は継続し、その後は減量可能とした) の 2 群に、それぞれ 32 例、30 例が無作為に割り付けられた。経口 PSL は、0.8mg/kg/日の用量で開始し、6 ヶ月後には 10mg/日まで減量し、さらに 9~12 ヶ月後には 7.5mg/日、12~15 ヶ月後には 5~7.5mg/日に減量し、その後は一定とした。平均観察期間は、MMF 群は 52.2±19.7 ヶ月、CTX-AZA 群は 63.9±17.6 ヶ月であった。完全寛解率は、MMF 群は 72.7%、CTX-AZA 群は 74.2%であり、群間に有意な差はなかった。寛解に到達するまでの平均期間についても、MMF 群は 15.3±8.9 週間、CTX-AZA 群は 19.7±11.2 週間であり、群間に差はなかった。再燃例は両群ともに 11 例を認め、寛解後から再燃までの期間においても群

間に有意な差は認められなかった。安全性において、MMF 群は CTX-AZA 群と比較して、抗生剤による治療または入院治療が必要とされた感染症の発症率は有意に低かった（それぞれ $p=0.013$ 、 $p=0.014$ ）。腎死または死亡例は CTX-AZA 群では 4 例発生したが、MMF 群で認められなかった。以上のことから、びまん性増殖性ループス腎炎に対しては、PSL+MMF の併用による寛解導入およびその後は PSL+AZA による維持療法が有用と考えられた [1-6]。

3) アメリカリウマチ学会の基準（1982 年）で SLE と診断され、PSL を 15mg/日以上使用している重症患者 89 例を対象として無作為化オープン比較試験を実施した。投与群は①シクロスポリン群（1mg/kg/日から開始し、2 週間毎に 0.5mg/kg/日ずつ増量して最終的に 2.5mg/kg/日、47 例）と②AZA 群（0.5mg/kg/日から開始し、2 週間毎に 0.5mg/kg/日ずつ増量して最終的に 2mg/kg/日、42 例）の 2 群に、無作為に割り付けられた。両群ともに、治験薬は PSL と併用して 12 ヶ月間投与された。総被験者の年齢（中央値）は 36 歳（IQR 28–49）であった。主要評価項目である投与 12 ヶ月後の 1 日あたりの PSL 使用量は、投与前からシクロスポリン群は 9mg（95%CI 7.2、10.8）、AZA 群は 10.7mg（95%CI 8.8、12.7）減少した。両群ともにステロイド使用量の減量効果を示したが、群間では有意な差はなかった。また、Classic British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) index、再燃回数、QOL 障害度など指標にした疾患活動性に関しても、群間で有意な差はなかった。有害事象や効果不十分による中止例は、両群でほぼ同数であった。以上のことから、シクロスポリンと AZA はステロイド使用量を減量できる薬剤として有用と考えられた [1-7]。

次に、国内における SLE を対象とした報告内容を説明する。

SLE における免疫抑制剤の対照研究

SLE と診断され、ループス腎炎を有する 75 例（ステロイド維持投与中の症例を含む）を対象とし、①AZA 群（25 例）、②CY 群（27 例）、③プラセボ（23 例）の 3 群に分けて二重盲検群間比較試験を実施した。なお、試験開始時のループス腎炎の重症度あるいはステロイド投与量については特に限定しなかった。AZA、CY の投与量は共に、50mg/日より開始し、2 週目に 100mg/日とし、以後 14 週間投与を続けた。被験者の平均年齢は AZA 群 31.2±10.3 歳、CY 群 33.8±8.6 歳、プラセボ群 35.7±11.5 歳であった。3 群間で、治療開始前、8 週、16 週のステロイド使用量、および腎生検所見に関し差は認めなかった。赤沈、血圧は、治療前 3 群間に有意差はなく、治療後では CY 群で血圧が有意（ $p<0.05$ ）に低下したものの、他の群では差は認めなかった。1 日尿蛋白量も、CY 群においてのみ治療前値に比べ有意な減少が認められた（ $p<0.05$ ）。1 日尿蛋白量 2g 以上の症例に限ると、尿蛋白量 50%以上の減少あるいは尿沈査の明らかな改善例は、AZA、CY 両群において、プラセボ群と比べ有意に高率に認められた（それぞれ $p<0.05$ ）。また、1 日尿蛋白量も、AZA、CY 両群で有意に減少し（それぞれ $p<0.05$ ）、減少量はプラセボ群に比べて有意に大きかった（それぞれ $p<0.05$ ）。しかし、全例を対象とした場合、3 群間で尿所見の改善率に差は認めなかった。BUN は、AZA、CY 両群では、治療前値に比べ、治療後に有意に減少（それぞれ $p<0.05$ ）していたが、GFR は 3

群とも有意な変化を示さなかった。安全性において、白血球減少等の造血器障害が、AZA 群 5 例、CY 群 8 例に認められ、AZA 群に肝障害 2 例、CY 群に脱毛 2 例、出血性膀胱炎 1 例、無月経 1 例を認めた。消化器障害、感染症は、3 群間に明らかな差を認められなかった。以上のことから、SLE に対して AZA、CY ともに有効な治療であると考えられた [1-8]。

②③全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ウェゲナー肉芽腫症、Churg-Strauss 症候群、結節性多発動脈炎、大動脈炎症候群等）

国内外における本剤の全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ウェゲナー肉芽腫症、Churg-Strauss 症候群、結節性多発動脈炎、大動脈炎症候群）に対する報告を調査するにあたり、以下の方法により文献を検索した。

< Pub Med >

Azathioprine

+ microscopic polyangiitis	36 件
+ Wegener's granulomatosis	269 件
+ ANCA	136 件 (2010 年 6 月 2 日現在)
+ aortic arch syndrome	29 件
+ takayasu arteritis	29 件
+ polyarteritis nodosa	116 件 (2010 年 7 月 2 日現在)
+ aortitis syndrome	30 件 (2010 年 7 月 13 日現在)
+ Churg-Strauss syndrome	64 件 (2010 年 8 月 6 日現在)

< 医中誌 >

アザチオプリン

+ 顕微鏡的多発血管炎	12 件
+ ウェゲナー肉芽腫症	26 件
+ ANCA	54 件
+ 抗好中球細胞質抗体	47 件 (2010 年 6 月 4 日現在)
+ 大動脈炎症候群	8 件
+ 高安病	8 件
+ 結節性多発動脈炎	22 件 (2010 年 7 月 2 日現在)
+ アレルギー性肉芽腫性血管炎	25 件 (2010 年 8 月 5 日現在)

1) 無作為化比較試験の公表論文

日本人を対象として実施された無作為化比較試験に関する報告はなかった。海外における全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ウェゲナー肉芽腫症、Churg-Strauss 症候群、結節性多発動脈炎および大動脈炎症候群）に対する本剤の無作為化比較試験の結果報告は以下の 5 報であった。対象年齢はいずれも 15 歳以上であり、小児のみを対象とした無作為化比較試験の

報告はなかった。

(1)維持療法におけるシクロホスファミド (CY) との比較 (N Engl J Med 2003;349:36-44) [2-4]

ANCA 関連血管炎患者 155 例 (顕微鏡的多発血管炎 : 60 例、ウェゲナー肉芽腫症 : 95 例) を対象として CY から本剤への切り替えを評価した無作為化比較試験の報告である。対象患者の平均年齢は、57~59 歳 (最小値~最大値 : 20~77 歳) であった。対象患者には少なくとも 3 ヶ月間、経口の CY、プレドニゾロンによる治療を行うこととした。寛解後、無作為に CY 投与群 (1.5 mg/kg/日) と本剤投与群 (2 mg/kg/日) に分け 18 ヶ月間観察することとした。再発を主要評価項目とした。93%にあたる 144 例で寛解が得られ CY 群 73 例と本剤群 71 例に振り分けられた。

再発は CY 群で 10 例 (13.7%)、本剤群で 11 例 (15.5%) に認められた ($p=0.65$)。重篤な有害事象は、CY 群で 7 例 (10%)、本剤群で 8 例 (11%) に認められた ($p=0.94$)。全身性血管炎において寛解後に CY から本剤に切り替えることによって再燃率は上昇しなかった。本剤への切り替えによって CY への曝露を減らすことができると考えられた。

(2)維持療法におけるメトトレキサート (MTX) との比較 (N Engl J Med 2008;359:2790-803) [2-5]

ANCA 関連血管炎患者 126 例 (顕微鏡的多発血管炎 : 30 例、ウェゲナー肉芽腫症 : 96 例) を対象として MTX の安全性を本剤と比較した無作為化比較試験の報告である。対象患者の平均年齢は、56~60 歳 (最小値~最大値 : 22~79 歳) であった。対象患者には、副腎皮質ステロイドおよび CY による治療を行うこととした。寛解後、無作為に MTX 投与群 (0.3 mg/kg/週から投与を開始し 2.5mg/週ずつ 25mg/週まで増量) と本剤投与群 (2 mg/kg/日) に分け 12 ヶ月間投与することとした。投与中止および死亡に至る有害事象を主要評価項目とした。

該当する有害事象は、MTX 群で 12 例 (19%)、本剤群で 7 例 (11%) に認められた ($p=0.21$)。再発は MTX 群で 21 例 (33%)、本剤群で 23 例 (36%) に認められた ($p=0.71$)。両薬剤ともに同程度の効果が認められ、MTX が本剤よりも安全であることは示されなかった。

(3)シクロホスファミド (CY) との比較 (Arthritis Rheum 2010;62:1186-97) [2-6]

結節性多発動脈炎または顕微鏡的多発血管炎患者 124 例 (結節性多発動脈炎 : 58 例、顕微鏡的多発血管炎 : 66 例) を対象として、副腎皮質ステロイドによる治療を行い治療効果が不十分または原疾患が再燃した患者 39 例 (結節性多発動脈炎 : 13 例、顕微鏡的多発血管炎 : 26 例) を、無作為に本剤投与群 (2 mg/kg/日、経口投与、6 ヶ月) 群または CY パルス投与群 (600 mg/m²、静脈内投与、6 回) に分け、有効性、安全性を比較した無作為化比較試験である。対象患者の平均年齢は、56.5±16.6 歳 (最小値~最大値 : 15.7~92 歳) であった。本剤群 20 例のうち 14 例 (70%)、CY 群では 19 例のうち 13 例 (68%) が寛解に至った。死亡例は、CY 群では 6 例、AZA 群では 2 例であった。

(4)シクロホスファミド (CY) パルス投与、プレドニゾロン投与群と経口 CY の継続投与、経口プレドニゾロン、維持療法として本剤群の比較 (Q J Med 1997;90:401-9) [2-7]

全身性血管炎の患者 54 例 (古典的多発動脈炎 : 8 例、顕微鏡的多発血管炎 : 17 例、ウェゲナー肉芽腫症 : 29 例) を対象として、CY パルス (15 mg/kg の静脈内投与から開始し、5 mg/kg/日の経口投与) およびプレドニゾロン (10 mg/kg の静脈内投与から開始し、3.3 mg/kg/日の経口投与) を投与する PCY 群 24 症例と、経口の CY (2 mg/kg/day)、プレドニゾロン (0.85 mg/kg/日から開始し最大 60 mg/日) および維持療法として本剤 (1.5 mg/kg/日) を投与する CCAZA 群 30 例との安全性と有効性を比較した無作為化比較試験である。対象患者の年齢の中央値は、57.5 歳 (最小値~最大値 : 15~75 歳) であった。治療関連毒性については、PCY 群で 71%、CCAZA 群で 87% に認められた。また、フォローアップ期間の中央値は 40.4 ヶ月 (最小値~最大値 : 0.7~64.8 ヶ月) であり、3 年生存率は、PCY 群で 77%、CCAZA 群で 90% であった (P=0.38)。

(5)シクロホスファミド (CY) との比較 (Arthritis Rheum 2008;58:586-94) [2-8]

Churg-Strauss 症候群の患者 72 例にステロイド治療を実施した後、その無効例、寛解後再燃例およびステロイド依存例の 19 例を対象として、CY 群 (600mg/m² を 2 週に 1 回 1 ヶ月間静注投与し、その後 4 週に 1 回投与する。計 6 回投与) と本剤投与群 (2mg/kg/日を 6 ヶ月間投与) に分け、有効性、安全性を比較した無作為化比較試験である。ステロイド治療を受けた患者 72 例の年齢の平均値は 51.7 歳であった。投与群の構成は、CY 群 10 例、本剤群 9 例であった。CY 群 10 例のうち 5 例、本剤群 9 例のうち 7 例が寛解に至り、両群間に有意差は認められなかった。平均 56 週間のフォローアップ期間において、CY 群の死亡例はなく、本剤群では 2 例であった。

④多発性筋炎及び皮膚筋炎、⑤強皮症、⑥混合性結合組織病等

多発性筋炎または皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病について、海外における本剤の報告状況を調べるために、PubMed を使用して以下のように検索した。

アザチオプリン (2010 年 7 月 2 日現在)

+ Dermatomyositis (皮膚筋炎)	203 件
+ Polymyositis (多発性筋炎)	260 件
+ Scleroderma (強皮症)	97 件
+ Mixed Connective Tissue Disease (混合性結合組織病)	28 件

以上の検索結果のうち、文献タイトルや abstract の内容から無作為化比較試験に該当した報告は皮膚筋炎/多発性筋炎 2 件、強皮症 2 件であった。さらに、皮膚筋炎/多発性筋炎についてはレビュー文献の引用文献から無作為化比較試験に該当するものが 1 件確認できた。これらは、いずれも成人を対象にしたもので、小児を対象にした報告は確認出来なかった。

混合性結合組織病に関する無作為化比較試験に該当する報告は確認出来なかった。

国内における本剤の報告状況を調べるために以下のように検索した。

アザチオプリン（2010年7月2日現在、検索データベース：JMEDPlus）

+	皮膚筋炎	235件
+	多発性筋炎	187件
+	混合性結合組織病	31件

アザチオプリン（2010年7月2日現在、検索データベース：医中誌）

+	強皮症	12件
---	-----	-----

以上の検索結果のうち、文献タイトルや abstract の内容から無作為化比較試験に該当する報告は確認出来なかった。

海外における皮膚筋炎または多発性筋炎に対する本剤の効果は以下のように報告されている。

1)皮膚筋炎または多発性筋炎患者 28 例を対象に、①AZA 群（12 例）、②MTX 群（16 例）に無作為化割付した。AZA の投与量は 2.5mg/kg/日、MTX の投与量は 15mg/週とした。主要有効性評価である投与 1 年後の筋電位変化は、両群で同程度の改善効果が認められた。安全性については、MTX 群は AZA 群よりも重篤な副作用が少なかった [3-1]。

2)治療抵抗性の皮膚筋炎または多発性筋炎患者 30 例を対象に、①経口 MTX+AZA 群（15 例）、②静注 MTX 群（15 例）の 2 つの治療群に無作為化割り付けし、投与 3 ヶ月および 6 ヶ月後時点で悪化例または非改善例は、もう一方の処置にクロスオーバーした。経口 MTX と AZA の投与量は、それぞれ 7.5mg/週、50mg/日から開始し、3 ヶ月後からは 25mg/週、150mg/日とした。静注 MTX の投与量は 500mg/m²を 2 週間毎に 12 回投与し、ロイコボリンを併用した。なお、プレドニゾロンは治験開始時の使用量を 1 ヶ月間は維持し、その後は減量可能とした。被験者の年齢範囲は、19 歳から 75 歳であった。投与 6 ヶ月間の被験者による全般改善評価においては、経口 MTX+AZA 群では 15 例中 8 例が投与前よりも改善し静注 MTX 群では 15 例中 3 例のみであった。この初期治療効果の群間比較において、経口 MTX+AZA 群は静注 MTX 群よりも有意に改善した (p=0.025)。安全性において、副作用の発現頻度は群間で有意な差は認められなかった。以上のことから、MTX と AZA の併用療法は、治療抵抗性の皮膚筋炎/多発性筋炎に有用と考えられた [3-2]。

3)多発性筋炎患者 16 例を対象にプラセボ対照の二重盲検比較試験を実施した。投与群の構成は①AZA 群（8 例）、②プラセボ群（8 例）の 2 群であった。AZA の投与量は 2mg/kg/日で、両群共にプレドニゾロン 60mg/日を併用した。被験者の年齢は 20 歳から 56 歳であった。投与 3 ヶ月後までに AZA 群とプラセボ群共に血清クレアチニン ホスフォキナーゼ濃度の低下や筋組織学的スコアの改善が認められたが、その効果に群間差は認められなかった。安全性

において、AZA 群では高度な悪心や嘔吐が認められた。以上のことから、本剤をステロイドに3ヵ月間併用投与した結果、本剤の有用性は認められなかった。一方、本試験終了後からオープンラベルにて約3年間継続投与した結果においては、本剤の併用群ではステロイド単独群と比較して運動機能障害の程度は有意に改善 ($p < 0.01$) し、必要とされるステロイド使用量も少なかった事が追加報告されている [3-3、3-4]。

海外における強皮症に対する本剤の効果は以下のように報告されている。

1) プラセボ群と治療群 (プレドニゾロン、シクロホスファミド (CY) および維持療法としての本剤) の比較 (Arthritis Rheum 2006;54:3962-70) [3-5]

強皮症において肺線維症を合併した患者 45 例を対象として、プラセボ群 (23 例) とプレドニゾロン (20mg、隔日投与)、シクロホスファミド ($600\text{mg}/\text{m}^2$ (平均投与量 1,050mg) の静脈内投与 6 回) の4週間投与後に維持療法として本剤 (2.5 mg/kg/日 (最大投与量 200 mg/日)) を投与した治療群 (22 例) との有効性を比較した二重盲検比較試験である。対象患者の年齢の中央値は、55 歳 (最小値~最大値: 18~75 歳) であった。フォローアップ期間1年において、両群ともに有効性の指標の有意な改善は認められなかったが、努力性肺活量 (FVC) の変化においては、治療群が優れる傾向がみられた ($P=0.08$)。治療群において重篤な有害事象の増加は認められなかった。

2) シクロホスファミド (CY) との比較 (Clin Rheumatol 2006;25:205-12) [3-6]

全身性硬化症 (systemic sclerosis) の患者 60 例を対象として、経口 CY (2 mg/kg/日 (12 ヵ月) 投与後に維持用量として 1 mg/kg/日) 投与群 30 例と経口 AZA (2.5 mg/kg/日 (12 ヵ月) 投与後に維持用量として 2 mg/kg/日) 投与群 30 例との有効性、安全性を比較した無作為化比較試験である。いずれの投与群においても、投与開始時からプレドニゾロン 1 mg/kg/日を併用し投与 6 ヵ月までに漸減し投与を中止することとした。対象患者の年齢の中央値は、CY 群 38 歳 (最小値~最大値: 20~65 歳) AZA 群 36 歳 (最小値~最大値: 19~63 歳) であった。18 ヵ月投与において、CY 群では modified Rodnan skin score (MRSS)、Raynaud's phenomenon (RP) 頻度、erythrocyte sedimentation rate (ESR) に有意な改善が認められたが、AZA 群では認められなかった。また、CY 群では努力性肺活量 (FVC)、一酸化炭素拡散能 (DLCO) に変化がみられなかったが、AZA 群では有意に悪化した ($P < 0.001$)。両投与群において、生命にかかわるもしくは不可逆的な副作用は認められなかった。

⑦薬物動態試験の公表論文

本剤の添付文書の薬物動態の項 (「1.吸収」、「2.代謝・排泄」) に外国人の白血病患者、腎移植患者、ならびに腎または心移植患者における本剤の成績を記載している。本項の記載に関する公表論文は以下の通りである。

(1) Proc R Soc Med 1972;65:257-60 [4-1]

(2) J Clin Pharmacol 1990;30:358-63 [4-2]

(3) BioDrugs 1997;8:446-56 [4-3]

(4) Eur J Clin Chem Biochem 1996;34:199-205 [4-4]

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

①全身性エリテマトーデス (SLE)

小児における評価はないが、成人での主な評価は以下のようなものである。

Franc らによる Cochran Review[1-9]において、WHO の病型分類におけるクラス III, IV, Vc, Vd 型のループス腎炎患者を対象とした無作為化割付にて実施された 25 試験 (914 例) にて、増殖性ループス腎炎に対する治療効果が解析されている。AZA はループス腎炎治療において、ステロイド薬と併用することで、ステロイド薬単剤よりも総死亡率が有意に減少した (3 RCT, 78 例、RR=0.60; 95% CI: 0.36-0.99)。しかし、腎機能の改善作用は認められなかった。一方、AZA をステロイド薬と併用することで、重大な感染症の増加は認められていない。

また、Cochran Review とは採用論文が一部異なる Bansal らによるメタ・アナリシス[1-10]においても、AZA などの免疫抑制薬をステロイド薬に併用することで、総死亡率や腎死への移行率を低下させることが示されている (19 RCT, 440 例)。また、免疫抑制薬別の効果では、静注 CY が優れた結果を示し、AZA は有意差を認めなかったが、次いで高い効果を示している。

Lee らによるメタ・アナリシス[1-11]では、静注 CY (6 ヶ月間、月 1 回投与) により寛解導入したループス腎炎患者 (2 RCT, 91 例) を対象に、維持療法としてのミコフェノール酸モフェチル (MMF) または AZA の治療効果を比較している。AZA (1~3mg/kg/日) は MMF (0.5~3g/日) と比較して、腎死への移行率に有意差は認められていない。

また、Zhu らの報告[1-12]においても、MMF は、AZA と比較して、病態の進展 (死亡率、末期腎への進展率、再燃率、血清クレアチニンの 2 倍率) 抑制作用に有意な差はなかったとされている (2 RCT, 123 例)。安全性に関しても、無月経や帯状疱疹のリスクは両群で有意な差は認められていない。また、MMF 群では、AZA 群と比較して消化管関連の副作用 (下痢、悪心、嘔吐) の発生頻度は高かったが、白血球減少症のリスクは低い傾向を示している。

②③全身性血管炎 (顕微鏡的多発血管炎、ウェゲナー肉芽腫症、Churg-Strauss 症候群、結節性多発動脈炎、大動脈炎症候群等)

[Cochran Review]

Cochran Review において、顕微鏡的多発血管炎およびウェゲナー肉芽腫症に対する本剤の有効性および安全性に関して結論付ける情報は得られなかった。また、大動脈炎症候群 (高安病)、結節性多発動脈炎および Churg-Strauss 症候群に関する報告はなかった。

[Review article]

Review article としては、本剤による維持療法に関する以下の報告がある。

ANCA 関連血管炎に対して CY にて寛解導入を行った後 (治療開始から 3~6 ヶ月) の本剤

の有効性については無作為化比較試験により確認されている。維持療法を必要とする期間については明確ではなく、PSL と免疫療法剤の投与を終了する時期は医療機関により違いがある [2-9]。

2000 年～2008 年の血管炎の治療に関連した報告（レトロスペクティブな研究 11 件、プロスペクティブな研究 45 件、研究報告 15 件、メタ・アナリシス 5 件）をレビューした結果、大動脈炎症候群、結節性多発動脈炎および ANCA 関連血管炎において、本剤は寛解維持療法として推奨されている [2-10]。

④多発性筋炎及び皮膚筋炎、⑤強皮症、⑥混合性結合組織病

Cochrane review において、皮膚筋炎、多発性筋炎、強皮症、混合性結合組織病に対する本剤の報告は確認できなかった。

その他のレビューとして、皮膚筋炎／多発性筋炎に関する Iorizzo らの報告では、本剤は治療抵抗性の多発性筋炎または皮膚筋炎の治療に用いられ、有効率は 57～75%とされている。この効果は MTX と同程度であるが、MTX の安全性プロファイルの方が優っているとされている。また、若年性皮膚筋炎に対する本剤の効果を明確に示すデータはないが、本剤はステロイド使用量を減少させる目的や他の免疫抑制剤の不应例に対して使用され、一定の効果があるとされている[3-7]。全身性硬化症における殆どの報告では、本剤は CY による治療後に免疫抑制剤による維持療法として使用されている。ある非対照試験では、本剤による維持療法により、lung parameter および skin score が安定した。別の非盲検試験では、本剤と比較して CY の有効性が優れていた。また、他の後ろ向き研究では、本剤による治療により肺機能が安定した。全身性硬化症に対して本剤の単独投与を評価した無作為化試験はない[3-8]。混合性結合組織病に対する本剤のレビューは確認出来なかった。

（3）教科書等への標準的治療としての記載状況

①全身性エリテマトーデス（SLE）

1) ハリソン内科学（第3版）[1-13]

<生命に関わる SLE（増殖性ループス腎炎）>

ステロイドに加えて細胞障害性薬物／免疫抑制薬を用いることは、重症 SLE の治療で推奨されている。シクロホスファミドあるいはミコフェノール酸モフェチルは、きわめて重篤な患者の初期治療として選択可能である。本剤は有効かもしれないが、反応が遅い。

腎生検所見が ISN/RPS 分類のクラスⅢまたはⅣであれば、ステロイドとシクロホスファミドを併用することで末期腎疾患への進展が抑えられ、生存期間を延長できる可能性がある。短期間のステロイドとミコフェノール酸モフェチルの併用は、シクロホスファミドの併用に比べて安全であり、有効性は劣らない。また、治療開始から 6 ヶ月後の維持療法でもミコフェノール酸モフェチル（または本剤）は、シクロホスファミドに比べて安全であることが示されている。シクロホスファミドを用いる場合は、毎月 500～750mg/m² 静注を 3～6 ヶ月施行し、その後はミコフェノール酸モフェチルか本剤に切り替える。

シクロホスファミドの治療期間に関しては議論の多いところであるが、つぎのような3種類の治療計画を支持する研究結果が得られている。

①月1回の静注を6ヵ月続けたのち、3ヵ月に1回、2年継続

②月1回の静注を3ヵ月続けたのち、本剤に変更

③月1回の静注を6ヵ月続けたのち、本剤またはミコフェノール酸モフェチルに変更

ステロイドに本剤を追加すると、SLEの再燃回数が減少し、ステロイドの維持量を減らせるかもしれない。本剤は、より早く効果が現れる治療法（ミコフェノール酸モフェチルまたはシクロホスファミドとステロイドとの併用療法）の効果を維持するうえでも役立つ可能性がある。

	用量	薬物相互作用	重大あるいは頻度の高い有害事象
アザチオプリン	2~3mg/kg/日、経口投与。クレアチニンクリアランス 50mL/min 以下では投与回数を減らす	ACE阻害薬、アロプリノール、骨髄抑制薬、インターフェロン、ミコフェノール酸モフェチル、リツキシマブ、ワーファリン、ジドブジン	感染、水痘帯状疱疹ウイルス感染、骨髄抑制、白血球減少症、貧血、血小板減少症、膵炎、肝毒性、悪性腫瘍、脱毛、発熱、インフルエンザ様疾患、消化器症状

<ループス皮膚炎>

ステロイドの投与量の漸減に伴って病変の再燃をきたすことがあるため、ヒドロキシクロロキニン、レチノイド、細胞障害性薬物（メトトレキサートや本剤）などの二次的な投薬が必要となる。

2) Oxford Textbook of Rheumatology (Third Edition) [1-14]

<ループス腎炎>

本剤（2~3mg/kg/日）は、診断の1ヵ月以内に開始される。成人における多くの報告において、びまん性増殖性ループス腎炎に対するシクロホスファミドの効果が報告されるが、びまん性増殖性ループス腎炎の治療について臨床データやメタ・アナリシスなどから、シクロホスファミドの使用なしでも改善した患者が多く存在していることが示されている。また、この代替治療案として、6ヵ月間のシクロホスファミド・パルス治療により寛解導入を行い、引き続き本剤やミコフェノール酸モフェチルにより維持治療を行うことを提案している。

シクロホスファミドは、本剤による治療に失敗した、あるいはコンプライアンスが低い患者、腎不全を有する患者に限定しておくことを提案している。

ミコフェノール酸モフェチルは、本剤不耐な患者に考慮すべきである。

<中枢神経系ループス>

活動性を有する精神病や器質性脳症候群は致死的と成り得る合併症であり高用量ステロイド薬による強力な治療が行われるべきである。これらの患者は、しばしば本剤やシクロホスファミドなどの免疫抑制薬を必要とする。

3) Textbook of pediatric Rheumatology (Fifth Edition) [1-15]

<小児 SLE>

本剤は、他の第 2 選択薬剤に比し、おそらく最も長く小児のループスに対して使用されている。しかし、その役割は未だ明確にされていない。本剤は、その安全性から、従来から最初に用いられる第 2 選択薬剤として使用されている。許容範囲内の用量のプレドニゾロンでコントロールが困難な小児の SLE における 1.5~2.5mg/kg/日の本剤の追加投与は、ステロイドの減量を可能とするかもしれない。66 例の小児の SLE を対象とした試験において、19 例が本剤の投与を受けた。その試験結果からプレドニゾロンと本剤による早期治療は、病勢のコントロールと腎機能の保護に効果的であることが示された。小児 SLE における本剤の適切な役割は、class IIIあるいはIVの腎炎の重症度に関わらず、ステロイド抵抗例あるいは依存例の管理にありそうである。いくつかの規制当局は、ループス腎炎の診断後最初の 1 ヶ月にステロイドと本剤の併用を推奨している。本剤が腎障害を有さない SLE の管理に役割を果たすことについては、多くの小児リウマチ医が同意するであろうが、中等度から重度の腎炎を伴う複雑なループスのマネジメントにおけるその位置付けについては議論があるであろう。

4) 今日の治療指針 (2009 年版) [1-16]

<SLE>

重症臓器病変を有し、疾患活動性が高い症例の急性期の治療および慢性期の維持療法として本剤 (1~2mg/kg/日) などの免疫抑制薬が用いられる。

<ループス腎炎>

慢性期維持療法として、ステロイドの減量を速くするため、免疫抑制薬の併用を考慮する。内服エンドキササンや本剤、プレドニンを選択する。本剤は比較的効果が弱いだが、病勢が安定した維持期にエンドキササンに代えて用いる。本剤の用法用量は 50~100mg/日である。

②③全身性血管炎 (顕微鏡的多発血管炎、ウェゲナー肉芽腫症、Churg-Strauss 症候群、結節性多発動脈炎、大動脈炎症候群等)

1)ハリソン内科学 (第 3 版) [1-13]

<大動脈炎症候群 (高安動脈炎) >

高安動脈炎は、中型および大型の動脈に炎症を生じ、狭窄をきたす疾患であり、本邦では、大動脈炎症候群とも呼ばれている。年間の発症率は 100 万人あたり 1.2~2.6 人と推定されており、まれな疾患である。思春期の女子から若年の女性に好発する。緊急の場合を除き、副腎皮質ステロイドで血管の炎症を十分に抑制してから、狭窄血管に対する外科的治療を施行

すべきである。副腎皮質ステロイドに反応しない患者や、副腎皮質ステロイドの減量ができない患者に対しては、週 25mg までのメトトレキサートの使用が有効である。治療において本剤に関する記載はない。

< ウェゲナー肉芽腫症 >

直ちに生命にかかわるような疾患（急速進行性糸球体腎炎など）を有する患者に対しては、シクロホスファミドおよび副腎皮質ステロイドの連日投与法を選択して寛解を誘導すべきである。しかし、ひとたび寛解に至った患者（通常、3～6 ヶ月以内に寛解導入される）に対しては、シクロホスファミドを中止して、寛解維持のためにメトトレキサートまたは本剤の投与開始を考慮する。その目的は長期にわたるシクロホスファミド投与による副作用を軽減することにある。シクロホスファミドの連日投与により導入された寛解状態を本剤 2mg/kg/日 で維持できることが確認されている。

< 結節性多発動脈炎 >

結節性多発動脈炎の血管病変は、小および中型の筋型動脈の壊死性炎症である。現在の定義による結節性多発動脈炎は、非常にまれな疾患である。治療についてはウェゲナー肉芽腫症と同様としている。

< 顕微鏡的多発血管炎 >

現時点では、顕微鏡的多発血管炎の治療に関する疾患特異的な情報は限られている。これまでに得られているデータと、小血管が障害されやすいという本疾患の特徴を考えあわせると、ウェゲナー肉芽腫症に対する治療アプローチと同様のものが有用であると考えられる。

< Churg-Strauss 症候群 >

Churg-Strauss 症候群はまれな疾患であり、年間発生率は 100 万人あたり 1～3 人と推定されている。幼児以外ではどの年齢層にも起こりうる。平均発症年齢は 48 歳であり、男女比は 1 : 1.2 である。治療についてはウェゲナー肉芽腫症と同様としている。

2)内科学（第9版）[2-2]

< 大動脈炎症候群（高安動脈炎） >

炎症の急性期には、活動性に応じて副腎皮質ステロイド（プレドニゾロン 20～30mg/日）を投与し、赤沈、CRP、自覚症状を指標に漸減する。治療において本剤に関する記載はない。

< 結節性多発動脈炎 >

急性炎症期の初期治療として、副腎皮質ステロイド（プレドニゾロン 1mg/kg/日）と免疫抑制剤（シクロホスファミド）の経口投与を 3～4 週間継続した後、臨床症状、炎症反応、臓器障害の改善などを評価しながらステロイド投与量を漸減する。治療において本剤に関する記

載はない。

< 顕微鏡的多発血管炎 >

全身型と限局型で治療方法が異なる。全身型では大量のプレドニゾロン（1mg/kg/日）が経口投与され、症例によりパルス療法も行われる。高度の血管炎を呈する重症型には免疫抑制薬としてシクロホスファミド経口、あるいは、シクロホスファミド大量間欠静注療法を併用する。高齢者や感染のリスクの高い症例では投与量を減じたり、血漿交換療法を併用することがある。急速進行性腎炎型では抗凝固・抗血小板療法を併用する。一方、腎限局型では中等量のプレドニゾロン経口を原則とし、適宜、シクロホスファミドあるいは本剤経口、および抗凝固、抗血小板療法を併用する。寛解が導入された後の維持療法においては、再発と副作用の出現に留意すべきである。

< ウェゲナー肉芽腫症 >

全身型では活動早期の症例に対しては、全身型顕微鏡的多発血管炎と同様の強力な大量ステロイドと免疫抑制薬による寛解導入療法を行う。寛解導入後の維持療法を 12～24 ヶ月行う。

< Churg-Strauss 症候群（アレルギー性肉芽腫性血管炎） >

アレルギー性肉芽腫性血管炎の血管炎症状は副腎皮質ステロイドによく反応することが多い。多発性単神経炎（特に運動神経障害）や臓器障害（肺・心・消化管・腎・中枢神経）のある重症例には大量のステロイドを投与する。ステロイド内服無効例や内臓病変の急速進行例では顕微鏡的多発血管炎に準じた免疫抑制療法や血漿交換療法も併用される。

3)血管炎 2001 [2-11]

< 大動脈炎症候群（高安動脈炎） >

ステロイド治療が第一選択薬（プレドニゾロン 30～50mg/日）である。治療において本剤に関する記載はない。

< 結節性多発動脈炎 >

標準的免疫抑制療法としては、ステロイドパルス療法を行い、後療法としてプレドニゾロン 60mg/日と同時にシクロホスファミド 1～2mg/kg/日を投与する。プレドニゾロンは 4 週間投与とし、以後症状に応じて漸減する。シクロホスファミドは 12～24 週間投与し、その後は副作用の観点から本剤 1～2mg/kg/日に切り替える。

< 顕微鏡的多発血管炎 >

基本的治療として、メチルプレドニゾロン 1g/日、3 日間のパルス療法後、経口的にプレドニゾロン 60mg/日を 8 週間投与する。その後、臨床所見、MPO-ANCA 抗体価を参考に減量し、

維持量をプレドニゾロン 10～15mg/日とする。活動性の高い症例では、シクロホスファミド、本剤 1～2mg/kg/日を併用する。

<ウェゲナー肉芽腫症>

シクロホスファミドの長期投与は感染症、造血抑制、膀胱出血、悪性腫瘍などの種々の副作用を招きやすい。この短所を考え、シクロホスファミドに代えて本剤の投与、あるいは欧米ではメトトレキサートの少量間欠投与をプレドニゾロンと併用し有用との報告がみられる。

<Churg-Strauss 症候群（アレルギー性肉芽腫性血管炎）>

重篤な血管炎を呈した場合には、ステロイドパルス治療や免疫抑制薬の投与を必要とする。しかし、多くの場合経口ステロイド（プレドニゾロン）40～60mg/日によく反応する。

4)今日の治療指針（2009年版）[1-16]

<大動脈炎症候群（高安動脈炎）>

ステロイド離脱が困難な症例にはシクロスポリン、シクロホスファミド、メトトレキサート、本剤などの免疫抑制薬が使用される。

<結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎>

重症例の寛解導入期には、ステロイドとシクロホスファミドの併用療法を行う。シクロホスファミドを使用できない場合は、本剤（50～100mg/日）を6～12ヵ月間投与する。寛解導入にシクロホスファミドを必要とした場合は、慢性期の維持治療には本剤（50～100mg/日）や欧米で使用されることが多いメトトレキサートの併用を考慮する。

<ウェゲナー肉芽腫症>

上気道、下気道、腎すべての臓器病変を認める症例は全身型、腎病変を欠く症例は限局型に分類される。全身型の寛解導入療法では、副作用や累積投与量によりシクロホスファミドが使用できない症例には、メトトレキサートまたは本剤（50～150mg/日）を用いる。シクロホスファミド長期投与による副作用を回避するため、寛解導入後はメトトレキサートまたは本剤（50～100mg/日）に変更し維持療法を行う。

<Churg-Strauss 症候群（アレルギー性肉芽腫性血管炎）>

ステロイド治療により、3～6ヵ月以内に80%が完全寛解するが、20%は治療抵抗性であり、メチルプレドニゾロンパルス療法、あるいはシクロホスファミドパルス（大量静注間欠投与）療法、免疫抑制薬（シクロホスファミドまたは本剤 1～2mg/kg/日（50～100mg/日））を併用する。

④多発性筋炎及び皮膚筋炎、⑤強皮症、⑥混合性結合組織病

<多発性筋炎および皮膚筋炎>

1)ハリソン内科学（第3版）[1-13]

第一選択はプレドニゾロンの経口投与である。患者の約75%は最終的に免疫抑制薬を必要とする。免疫抑制薬が必要になるのは以下のような場合である。3ヵ月にわたりステロイドを投与しても十分な反応がみられなかったとき、患者がステロイド耐性になったとき、ステロイドに関連した副作用が発現したとき、ステロイドを減量しようとするたびに再発するとき、および疾患が急速に進行して重度の筋力低下や呼吸不全が起きたときなどである。免疫抑制薬の1つである本剤については、以下のように記載されている。

本剤は耐容性が高く、ほとんど副作用がなく、長期投与ではほかの薬物と同等な効果があるようである。投与量は1日3mg/kgまでである。

2)今日の治療指針（2009年版）[1-16]

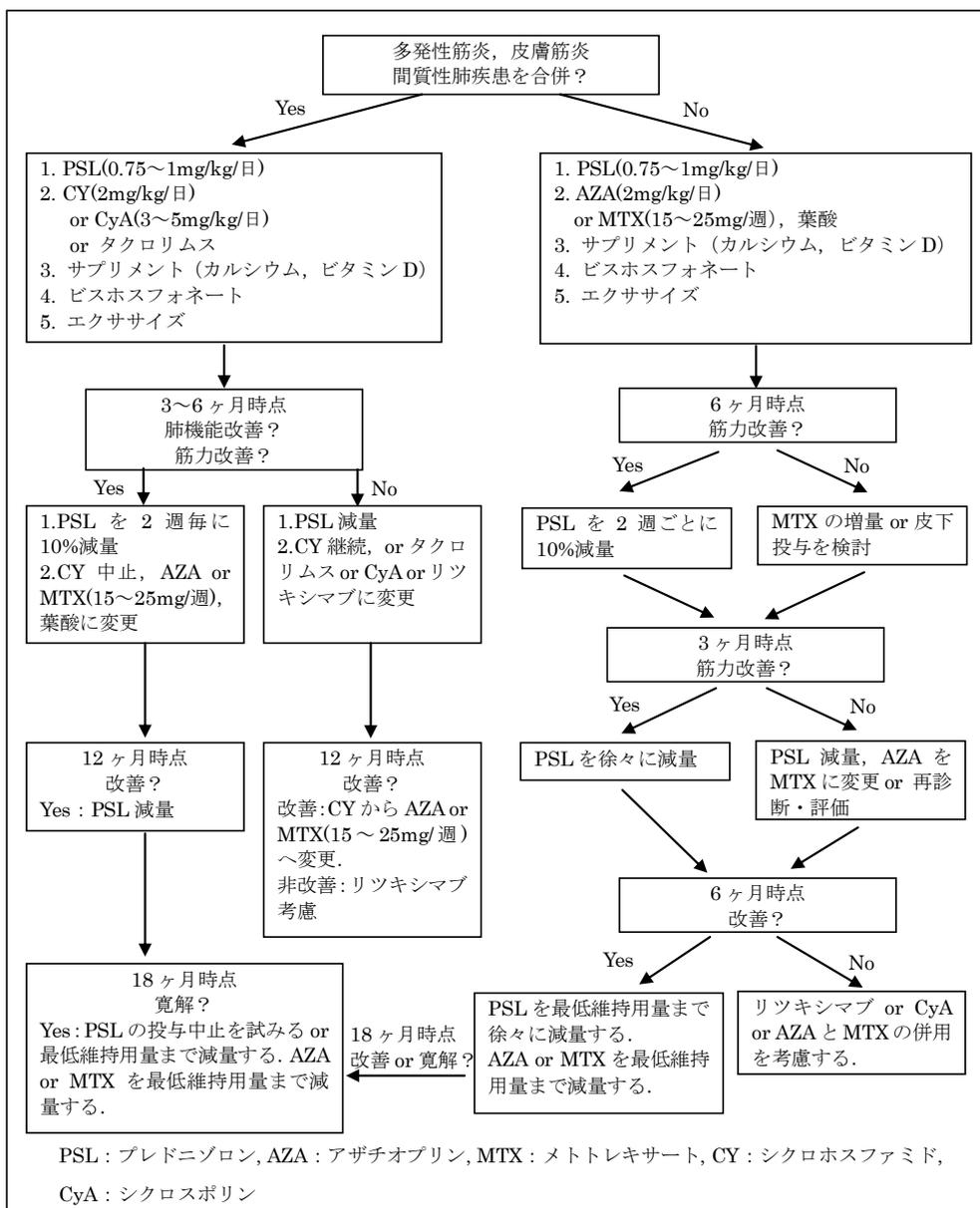
ステロイド抵抗性の筋炎には、プレドニゾロンからベタメタゾンなどへの変更、ステロイドパルス療法も一法であるが、リスク・ベネフィットのバランスを考慮すると、筋病変に対する第1選択はむしろ免疫抑制薬、次いでγ-グロブリン製剤である。本剤は、50mg/日より開始し、効果がなく副作用もなければ2mg/kg/日まで増量する。また、本剤は多発性筋炎および皮膚筋炎の間質性肺炎の治療にも用いられる。

3) Textbook of pediatric Rheumatology (Fifth Edition) [1-15]

若年性皮膚筋炎では、免疫抑制薬の主要な使用対象は、ステロイド抵抗例および依存例である。免疫抑制薬は少なくとも4つの薬剤で、本剤、シクロホスファミド、メトトレキサート、シクロスポリンである。公表されている本剤、シクロホスファミドの使用経験の報告は多くない。なお、本剤の用法用量は1~3mg/kg/日である。

4) Kelley's Textbook of Rheumatology 第8版（2008）[3-16]

初期治療には、高用量のステロイドが用いられる。多くの専門家は、ステロイドによる副作用の軽減や免疫抑制作用の増強のために、ステロイドと免疫抑制剤を併用することを推奨している。最も使用頻度が高い免疫抑制剤は、本剤とメトトレキサートである。また、治療アルゴリズム（下図）において、間質性肺炎合併例では、シクロホスファミド等の治療により改善した後に本剤あるいはメトトレキサートに切替えることが記載されている。本剤の用法用量は2mg/kg/日が推奨されている。



5) Oxford Textbook of Rheumatology, 3rd Edition [3-17]

成人の多発性筋炎/皮膚筋炎に対する初期治療にはステロイドが用いられる。免疫抑制剤は、i)高用量のステロイド治療に不応の場合、ii)初期治療には反応したが、長期治療にも関わらず、疾患活動性が低下しない場合、iii)再燃させずに、ステロイドの減量が不可能な場合、iv)重篤なステロイドによる副作用が発現した場合、に適応となる。重篤な症状や予後不良となる所見を認めた場合には、免疫抑制剤はより早期から使用することを考慮すべきである。最近のトレンドとしては、初期治療としてステロイドと免疫抑制剤の併用が推奨されており、免疫抑制剤の早期導入は、ステロイドの副作用リスクを軽減させ、改善効果を高めると考えられている。メトトレキサートと本剤は、筋炎治療で最も使用されている免疫抑制剤である。

本剤の用法用量は、1.5~3.0mg/kg/日、最も一般的な用量は 100~150mg/日である。治療効

果発現までに3～6ヶ月必要である。血球減少や骨髄抑制が発現する可能性があるため、血小板を含む血球数をモニタリングしなければならない。悪性腫瘍の発現リスクは筋炎では低いとされている。他の副作用についても他疾患と同程度の発現率である。

若年性皮膚筋炎の治療に関しては、本剤の記載はない。

6) Cecil Medicine, 23rd Edition [3-18]

第一選択薬はステロイドである。ステロイド抵抗性患者に対する最適な治療法として、コンセンサスが得られた治療法はない。実臨床では、経口メトトレキサートや本剤（疾患活動性や体重に応じて50～150mg/日投与）が主要な治療オプションとして使用されている。

7)ネルソン小児科学 原著17版 [3-19]

若年性皮膚筋炎は、免疫抑制療法を迅速に開始すれば、これに対し反応を示す。通常は、最初に副腎皮質ステロイドのパルス療法を行う。予想よりも臨床検査値の正常化に時間がかかる場合は、メトトレキサートを追加してもよい。ステロイドおよびメトトレキサートの静注に反応しない小児に対してはシクロホスファミドの使用を検討する。

<強皮症（全身性硬化症）>

1)ハリソン内科学（第3版）[1-13]

本剤を用いた全身性硬化症に対する免疫修飾療法は、最近はあまり支持されていない。

2)今日の治療指針（2009年版）[1-16]

現時点でエビデンスが確立された治療法はないため、有効な可能性のある薬剤で対処する。発症早期の浮腫性変化が強い、あるいは炎症反応（CRP、赤沈）上昇を伴う例では、中等量以下のステロイドを用いる。欧米ではステロイド投与が強皮症腎を誘発することが報告されている。日本人では強皮症腎は少ないものの、血圧を慎重に観察する。免疫抑制剤（ネオール、エンドキサンなど）、自己末梢血幹細胞移植が有効とする報告もある。また、全身性硬化症（強皮症）に合併する間質性肺疾患の治療に、本剤（50～100mg/日）が使用される。

3)血管炎 2001 [2-11]

本剤は、全身性硬化症（強皮症）の治療に試みられた免疫抑制薬として、血管病変を含む重症例に対して試みることがあるとの記載がある。本疾患の治療において、MPO-ANCA陽性正常血圧腎クリーゼに対しては、強力な免疫療法（大量ステロイド、免疫抑制薬、血漿交換）を行う。

4)ネルソン小児科学 原著第17版 [3-19]

強皮症は原因不明の慢性疾患であり、真皮および肺、腎臓、消化管の動脈に線維化を起こすことが特徴である。特異的な治療法はないが、メトトレキサートおよび副腎皮質ステロイ

ドなどの免疫抑制薬は、疾患の初期における炎症抑制に有用であると考えられる。しかし、疾患経過の後期における副腎皮質ステロイドは効果的ではないと考えられ、高血圧を悪化させる可能性がある。

5) Cecil Medicine, 23rd Edition [3-18]

強皮症の病因は自己免疫を介して組織の線維化に至る炎症であり、重症例では小血管炎および虚血性の線維化による臓器障害に至る。活動性の強皮症の一般的な初期治療は、免疫抑制剤（メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、シクロホスファミドなど）の使用である。

6) Kelley's Textbook of Rheumatology, 8th Edition [3-16]

全身性強皮症の治療において、炎症が認められる早期の段階では免疫抑制療法が有効と考えられる。これまでに、本剤を含めて多くの免疫抑制剤が使用されている。しかし、無作為化試験において有効性が示されたのはシクロホスファミドだけである。

7) Oxford text book of Rheumatology, 3rd Edition [3-17]

全身性強皮症の治療において、炎症が認められる早期の段階では免疫抑制療法が有効と考えられる。これまで多くの免疫抑制剤が使用されてきたが、臨床試験において有効性は示されていない。

< 混合性結合組織病 >

1) ハリソン内科学（第3版） [1-13]

治療法についての記載はない。

2) 今日の治療指針（2009年版） [1-16]

混合性結合組織病の治療には、基本的には副腎皮質ステロイドが有効である。肺高血圧症、中枢神経障害、腎症、血管炎など重篤な症例には免疫抑制剤が併用される。

3) Kelley's Textbook of Rheumatology, 8th Edition [3-16]

治療に関しては、SLE、多発性筋炎・皮膚筋炎、関節リウマチ、及び強皮症の治療法に基づいて行うことを推奨する。ネフローゼ症候群、心筋炎、肺高血圧症において、ステロイド、シクロホスファミドを含む免疫抑制剤が使用される。

4) Oxford text book of Rheumatology, 3rd Edition [3-17]

発現している症状に基づき治療を行う。肺線維症を伴う症候性肺高血圧、増殖性または膜性糸球体腎炎、ステロイド抵抗性の筋炎、びらん性多発関節炎の症状がある場合に、本剤（100～150mg/日）が使用される。

5) Dubois' Lupus Erythematosus, 7th Edition [3-20]

間質性肺炎や肺高血圧を合併した MCTD の治療には、高用量の副腎皮質ホルモンや静注シクロホスファミドを含む集中的な免疫抑制療法が有効な場合がある。

血小板減少症の合併例においては副腎皮質ステロイドが有効であるが、効果が得られない場合には、静脈内グロブリン投与や脾臓摘出が有効な場合もある。また、シクロホスファミドやその他の薬剤による細胞障害性療法も有効な場合がある。

(4) 学会または組織等の診療ガイドラインへの記載状況

①全身性エリテマトーデス (SLE)

SLE の臨床症状として、腎臓、中枢神経、心臓・肺、眼、皮膚、血液、血管障害、末梢神経などの様々な臓器障害が認められる。従って、SLE の診療ガイドラインと SLE に特徴的な臓器障害 (ループス腎炎など) に関する診療ガイドラインも併せて以下に列記した。

・海外

1) Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults[1-17]

米国リウマチ学会が作成した SLE の診療ガイドラインに、以下の記載が認められる。軽度の SLE 患者の治療として、外用ステロイド、NSAIDs、抗マラリア薬、経口ステロイドが使用される。経口ステロイドによる治療の際、副作用を最小化するためにステロイド治療開始と同時に、ステロイド減量薬や骨粗鬆症および感染の抑制の方策を施行することが導入療法として推奨される。

重篤で生命予後不良、臓器障害の危険のある SLE 患者の治療として、多くの免疫抑制薬が使用されてきた。これらには、本剤、シクロホスファミド、メトトレキサート、クロラムブシル、シクロスポリン、ナイトロジェンマスタードが含まれる。薬剤の選択は、重症度や疾患の経過だけでなく、個々の好みにも依存する。例えば、特に重度の関節炎を有する患者には、メトトレキサートが使用される。一方、ループス腎炎には本剤あるいはシクロホスファミドが最初に選択される。

2) EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus (SLE) [1-18]

欧州リウマチ学会が作成した SLE の診療ガイドラインに、以下の記載が認められる。SLE の一般的な管理として、ステロイド抵抗性の患者や長期使用において許容可能な量までステロイドを減量できない患者に対しての治療に、本剤、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキサートなどの免疫抑制剤の使用が推奨されている。

3) Indication for, and use of, cytotoxic agents in SLE (NIH published, [1-19])

多くの古い臨床研究は、本剤の SLE、とりわけループス腎炎における明確な役割を示して

きた。しかし、すべての実用的な目的のため、重大なループス腎炎の主要な管理において、本剤はシクロホスファミドに置き換わってきている。本剤の主要な役割は、ステロイド減量薬、シクロホスファミド静注による一連の治療後の維持療法薬として、主要でない臓器病変の治療にあるようである。

本剤の初期投与量は、急速な毒性、過敏性の有無を判断するため、25～50mg/日（経口）が推奨されている。さらに、薬物代謝は個々の患者で大きく異なるため、効果と毒性の説明になるかもしれない。用量は、4～6週毎に0.5mg/kg/日ずつ増量し、最終的に2～3mg/kg/日とすることができる。投与量を調整している期間はモニタリングには1～2週毎に全血液学的検査が含まれるが、その後は4～6ヵ月毎に実施すべきである。

4) SLE guideline (Finnish Medical Society Duodecim [1-20])

重度の中枢神経系症状、糸球体腎炎、血小板減少症、溶血性貧血の治療に大量ステロイドと免疫抑制薬（本剤、シクロホスファミド、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル）が使用される。

5) Continuing medical education [1-21]

本剤は、ループス皮膚炎の治療に使用される。

・国内

1) 難病情報センターHP（2010.6.11 現在） [1-22]

ステロイド抵抗性の症例やステロイド剤に対する重篤な副作用が出現する症例においては免疫抑制剤の投与が考慮される。免疫抑制剤としては、本剤（1日量 50～100mg）あるいはシクロホスファミド（1日量 50～100mg）の経口投与がよく用いられる（保険適応ではない）。

2) 全身性自己免疫疾患における難治性病態の診療ガイドライン [1-23, 1-24]

<重症ループス腎炎>

ステロイドパルス療法の適応に準じ、シクロホスファミド、本剤、ミゾリビンなどの免疫抑制薬が用いられる。シクロホスファミドおよび本剤は、通常、50～100mg/日を経口でステロイド薬と併用投与する。また、CI（chronicity index；腎組織の慢性化指標）が中等度のものはプレドニゾン単剤では腎不全への進行を阻止できないが、本剤またはシクロホスファミドとプレドニゾンの併用にて抑えられると報告されている。

<中枢神経系ループス>

治療の基本は副腎皮質ステロイドで、一般的には、まずプレドニゾン 60mg/日より開始する。十分な効果が得られない場合は、ステロイドパルス療法、シクロホスファミドや本剤の経口投与あるいはシクロホスファミドパルス療法などが行われる。

3) 肺高血圧症治療ガイドライン [1-25]

膠原病性血管疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症では、膠原病の疾患活動性があれば、それに対してステロイド薬や免疫抑制薬が使用され、同時に肺高血圧症に対する効果を判定する。免疫抑制薬としては、シクロホスファミドと本剤（100～150mg/日）が使用される。

②③全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ウェゲナー肉芽腫症、Churg-Strauss 症候群、結節性多発動脈炎、大動脈炎症候群等）

1)国内における「循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2006～2007 年度合同研究班報告）：血管炎症候群の診療ガイドライン」では、以下の記載がある。

高安動脈炎（大動脈炎症候群）の難治例の治療において、本剤1mg～2mg/kg/日の内服はエビデンスレベルB、推奨度クラスⅡaとされており、ステロイドと本剤1mg～2mg/kg/日の併用療法が紹介されている。また、本剤は結節性多発動脈炎の寛解導入療法および寛解維持療法に用いる免疫抑制薬としてエビデンスレベルC、推奨度クラスⅡbとされており、腎機能低下時に減量が必要であること、寛解維持療法として用いる場合には、シクロホスファミドによる治療に引き続き、本剤を半年～1年間用いるとの記載がある。

顕微鏡的多発血管炎およびウェゲナー肉芽腫症の治療においては、シクロホスファミドによる寛解導入療法後には、寛解維持療法として副作用の少ない本剤と維持量のプレドニゾロンの併用が推奨されており、それぞれ推奨度クラスⅢおよびⅡb とされている。アレルギー性肉芽腫性血管炎（Churg-Strauss 症候群）の治療においては、シクロホスファミドが使用できない症例に対して本剤を使用すること、またシクロホスファミドによる寛解導入後に、本剤に変更しても再発率は変わらないと記載されている。（Circulation Journal 2008;72(Suppl. IV) [2-1]）。

1)厚生科学研究特定疾患対策研究事業難治性血管炎に関する調査研究班による難治性血管炎の診療マニュアル（Modern Physician 2007;27:1022-3）における顕微鏡的多発血管炎に対する本剤の用法・用量は、「全身型/肺腎型における維持療法で 0.5mg～2mg/kg/日、肺腎限局型における寛解導入および維持療法で 0.5mg～1mg/kg/日」とされている（Modern Physician 2007;27:1022-3） [2-12]。

2)厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班所属施設等を参加施設とした ANCA 関連血管炎の前向き臨床研究における重症度別の寛解導入療法のプロトコールで定められた用法・用量は以下の通りとされている（J Jpn Coll Angiol 2009;49:53-61） [2-13]。

重症例（全身性血管炎型・肺腎型）

シクロホスファミド大量静注療法またはシクロホスファミドの経口投与の併用において、経口シクロホスファミドの投与は3～6ヵ月間とし、シクロホスファミドを服用できない症例では本剤を 1mg～2.5mg/kg/日（50mg～150mg/日）投与。

軽症型

プレドニゾロン 0.3～0.6mg/kg/日（15～30mg/日）を投与し、免疫抑制薬（シクロホスファミドまたは本剤）0.5～1.5mg/kg/日（25mg～100mg/日）を適宜併用。

3) EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. [2-3]

欧州リウマチ学会のガイドラインで対象とした血管炎には、大動脈炎症候群、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎、ウェゲナー肉芽腫症および Churg-Strauss 症候群のいずれも含まれており、治療法として以下の記載がある。寛解維持療法として、少量のプレドニゾロンと本剤（推奨 A）またはレフルノミド（推奨 B）、メトトレキサート（推奨 B）のいずれかの併用が推奨されている。ANCA 関連血管炎では長期間のシクロホスファミド併用による寛解維持療法が行われてきたが、長期のシクロホスファミド使用には安全性の観点から問題があり、本剤はシクロホスファミドとの無作為化比較試験で、その有効性と安全性が報告された。維持療法については、24 ヶ月は継続することが推奨されている。（Ann Rheum Dis 2009;68:310-7） [2-3]。

④多発性筋炎及び皮膚筋炎、⑤強皮症、⑥混合性結合組織病

<多発性筋炎および皮膚筋炎>

1) J Am Acad of Dermatol 1996;34:824-9 [3-9]

皮膚筋炎の筋症状には、ステロイドの長期投与による副作用を回避するために、本剤等の免疫抑制薬が使用されており、それらは病勢をコントロールするとともに、ステロイドの減量を可能とする。皮膚症状には、低用量のメトトレキサート、本剤、シクロスポリンが、炎症症状のコントロールに使用される。

2) 難病情報センターHP（2010.7.28 現在） [3-10]

定型的な皮膚筋炎・多発性筋炎に対しては副腎皮質ホルモンの経口投与が行われる。ステロイド剤に反応が悪い場合には、免疫抑制剤の併用が試みられる。メトトレキサート（週 5～15mg、経口投与あるいは筋注）か本剤（1日 50～100mg 経口投与）が用いられることが多い。

3) 小児科診療ガイドライン 2007 [3-11]

厚生省研究班による診断基準・治療指針等を基に作成された小児の診療ガイドライン 免疫抑制薬としては、皮膚筋炎では、メトトレキサート、本剤、シクロスポリンの有効性と安全性が確認されている。ステロイド薬に抵抗性または依存性となった症例、および副作用のため減量が必要な症例に対して免疫抑制薬を併用する。

<強皮症>

1) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「強皮症における病因解明と根治的治

療法の開発」(強皮症における診断基準・重症度分類・治療指針 2007 改訂版) [3-12]において、皮膚に関する病変では、全身性強皮症 (Systemic Sclerosis: SSc) のうち diffuse cutaneous SSc の治療はステロイドが主体であるが、その他の治療としてシクロスポリン、シクロホスファミドなどの他の免疫抑制剤あるいは免疫調節剤の投与を考慮してもよいとされている。また、肺に関する病変では、間質性肺疾患の治療で有効性に関して高いエビデンスのある治療はシクロホスファミドの経口投与のみである。12 ヶ月間の投与後に免疫抑制剤 (本剤、ミコフェノール酸モフェチルなど) に切り替えるが、いずれの薬剤を選択すべきかに関しては明確なエビデンスはないとされている。

2)日本皮膚科学会ガイドライン (全身性強皮症・診療ガイドライン) においても、上述と同様の記載がされている (日皮会誌 2007;117:2431-43) [3-13]。

<混合性結合組織病>

1)難病情報センターHP (2010.7.28 現在) [3-14]

出血傾向を伴う血小板減少症、ネフローゼ症候群、重症筋炎、急性間質性肺炎、中枢神経症状などの重篤な症状はまれであるが、時に認めることがあり、ステロイド大量投与 (PSL 40～60mg) が行われる。経口大量投与で十分な効果が得られない場合には、ステロイドパルス療法 (メチルプレドニソロン 500～1000mg 点滴静注 3 日間) が有効である。

ステロイド剤の効果が充分でない場合、重篤な副作用のためにステロイド大量投与ができない場合には、免疫抑制薬 (本剤またはシクロホスファミド) を併用することがある。

2)小児科診療ガイドライン 2007 年 [3-15]

肺高血圧症や血管炎の進行、急速に進行する腎炎、頻回再燃例、難治例には、メチルプレドニゾロンパルス療法の寛解導入療法に加え、免疫抑制薬 (シクロホスファミド、シクロホスファミドパルス療法、本剤、ミゾリビン、メトトレキサート、ミコフェノール酸など) を早期から使用する。本剤の用法用量は 1～2mg/kg/日である。

6. 本邦での開発状況 (経緯) およ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

GSK 社・田辺三菱とも、本邦において SLE や顕微鏡的多発血管炎などの要望された疾患を対象とした開発は試験実施の困難性から行っていない。

(2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績および臨床使用実態について

①全身性エリテマトーデス (SLE)

(1) で記述したように、企業が主体となり実施した臨床試験はない。また、5. で記載したように、国内文献調査 (検索データベース: JMEDPlus、検索式: 「アザチオプリン」 AND 「SLE」) で抽出された報告のうち、抄録に「アザチオプリン (or イムラン or アザニン)」を

含むもの)を行ったが、本剤が用いられた症例報告やレトロスペクティブな調査等は散見されるものの、国内において医師が主体となり実施されたプロスペクティブ、あるいは無作為化試験は見出すことが出来なかった。ただし、5. に記載したように、当該検索からは抽出されなかった報告になるが、ループス腎炎を有する SLE 患者に対し本剤 50～100mg/日、シクロホスファミド、あるいはプラセボが投与された二重盲検対照研究が報告されており[1-8]、プラセボ投与に比べて本剤の尿および血液所見上の有意な改善効果が示されている。

【国内臨床使用実態について】

臨床使用実態についても文献調査を実施したが、国内で実施された疫学的研究・調査(1990年以降)のうちで、本剤の全国的な使用実態について定量的に言及されたものは見出されなかった。しかしながら、5. で述べたように、既に標準的な教科書や国内外治療ガイドライン等に、小児も含め本剤の使用について多くの言及があることを踏まえると、SLE 治療薬として既に国内で広く普及しているものと思われる。

②③全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、ウェゲナー肉芽腫症、Churg-Strauss 症候群、結節性多発動脈炎、大動脈炎症候群等)

<大動脈炎症候群(高安病)>

文献調査の結果、大動脈炎症候群(高安病)に係る本剤の国内の症例報告のうち、臨床用量に関する記載のあるものは、2報(2例)であった。本剤が寛解導入に使用された症例は1例、維持療法に使用された症例は1例であった。これらの症例について以下に要約した。

症例	年齢	性別	疾患名	寛解導入の用法・用量	寛解維持の用法・用量	有効性に関する情報	文献番号
1	14	女	大動脈炎症候群	-	50mg/日	改善が維持された	[2-14]
2	67	女	高安動脈炎	50mg/日	-	症状は改善された	[2-15]

<結節性多発動脈炎>

文献調査の結果、結節性多発動脈炎に係る本剤の国内の症例報告のうち、臨床用量に関する記載のあるものは、6報(6例)であった。本剤が寛解導入に使用された症例は2例、維持療法に使用された症例は4例であった。これらの症例について以下に要約した。

症例	年齢	性別	疾患名	寛解導入の用法・用量	寛解維持の用法・用量	有効性に関する情報	文献番号
1	14	男	腎梗塞合併古典的結節性多発動脈炎	-	50mg/日	症状は改善し、1年後両側の多発腎梗	[2-16]

						塞、腎動脈瘤の消失を認めた	
2	64	女	結節性多発動脈炎	-	50mg/日	改善が維持された	[2-17]
3	73	女	古典的結節性多発動脈炎	50mg/日	-	症状は改善された	[2-18]
4	58	女	結節性多発動脈炎	-	1~2mg/kg/日	症状は改善された	[2-19]
5	50	女	皮膚結節性動脈炎	50mg/日	-	炎症は沈静化し、自覚症状改善はしたが、肝機能障害のため投与中止	[2-20]
6	37	男	結節性多発動脈炎	-	50~75 mg/日	ステロイドの減量、症状の改善	[2-21]

<顕微鏡的多発血管炎およびウェゲナー肉芽腫症>

文献調査の結果、顕微鏡的多発血管炎およびウェゲナー肉芽腫症に係る本剤の国内の症例報告のうち、臨床用量に関する記載のあるものは少なく6報（8例）であった。疾患の内訳は、ウェゲナー肉芽腫症が5例、顕微鏡的多発血管炎、ANCA 関連血管炎およびMPO-ANCA 関連血管炎がそれぞれ1例であり、本剤が寛解導入に使用された症例は4例、維持療法に使用された症例は全例であった。これらの症例について以下に要約した。

症例	年齢	性別	疾患名	寛解導入の用法・用量	寛解維持の用法・用量	有効性に関する情報	文献番号
1	4*	女	顕微鏡的多発血管炎	30mg/日	15mg/日	5年間は安定した状態が維持された	[2-22]
2	33	女	ウェゲナー肉芽腫症	100mg/日	50mg/日	症状は改善された	[2-23]
3	52	男	ウェゲナー肉芽腫症	50mg/日	50mg/日	効果は良好であった	[2-23]
4	37	男	ウェゲナー肉芽腫症	-	100mg/日	効果は認められなかった	[2-23]
5	45	女	MPO-ANCA 関連血管炎	100mg/日	25mg/日	安定した状態が維持された	[2-24]
6	65	男	ウェゲナー肉芽腫症	-	50mg/日	改善が維持された	[2-25]
7	60	男	ANCA 関連血管炎	-	50mg/日	改善が維持された	[2-26]
8	20	女	ウェゲナー肉芽腫症	-	50mg/日 100mg/日	改善を維持	[2-27]

*：体重15kgであることから、2mg/kg/日に相当する。

顕微鏡的多発血管炎およびウェゲナー肉芽腫症における寛解導入では全例で副腎皮質ステ

ロイドが投与され（症例 6 では副腎皮質ステロイドとシクロホスファミドの併用）、維持療法では効果が認められなかった 1 例（症例 4 では副腎皮質ステロイド剤を減量後に初回用量に増量）を除いて副腎皮質ステロイドは減量された（症例 6 ではシクロホスファミドを投与中止）。

<Churg-Strauss 症候群>

文献調査の結果、Churg-Strauss 症候群に係る本剤の国内の症例報告のうち、抄録に臨床用量に関する記載があったのものは少なく 7 報（7 例）であった。本剤が寛解導入に使用された症例は 5 例、維持療法に使用された症例は 2 例であった。

症例	年齢	性別	疾患名	寛解導入の用法・用量	寛解維持の用法・用量	有効性に関する情報	文献番号
1	66	男	Churg-Strauss 症候群	50mg/日		症状は改善した	[2-28]
2	49	男	Churg-Strauss 症候群	-	50-100mg/日	改善が維持された	[2-29]
3	26	男	Churg-Strauss 症候群と Buerger 病の合併例	100mg/日	-	症状は改善された	[2-30]
4	18	女	Churg-Strauss 症候群	75~100mg/日	-	症状は改善された	[2-31]
5	73	女	Churg-Strauss 症候群	-	25~75mg/日	改善が維持された	[2-32]
6	58	男	Churg-Strauss 症候群	50mg/日	-	症状は改善された	[2-33]
7	55	男	アレルギー性肉芽腫性血管炎に抗リン脂質抗体症候群の合併例	50mg/日	-	症状は改善された	[2-34]

これらの症例報告から、国内での全身性血管炎に対する使用経験における本剤の投与量は 0.5mg~2mg/kg/日（25mg~100mg/日において体重を 50kg と想定した場合）と考えられた。

④多発性筋炎及び皮膚筋炎、⑤強皮症、⑥混合性結合組織病

国内の文献調査では、いずれの疾患においても無作為化比較試験の報告は確認できなかったが、成人や小児の少数例での症例報告が複数あり、本剤がこれらの疾患の治療薬として広く使用されている実態が確認できた。また、これらの症例報告における本剤の投与量の大半は、標準的な教科書や国内外の治療ガイドラインで推奨されている用法・用量と同様に、50mg/日から開始して最大 3mg/kg/日（150mg/日）の範囲内であった。従って、国内の使用経験にお

ける本剤の投与量は1～3mg/kg/日相当と考えられた。

以下に、近年の症例報告の内容について記載した。

<多発性筋炎及び皮膚筋炎>

症例	年齢	性別	疾患名	寛解導入の用法・用量	寛解維持の用法・用量	有効性に関する情報	文献番号
1	18	女	間質性肺炎合併の皮膚筋炎	150mg/日	-	症状は改善せず	[3-21]
2	43	男	皮膚筋炎	100mg/日	-	症状は一部改善した	[3-22]
3	5	女	間質性肺炎合併の皮膚筋炎	15～20mg/日	20mg/日	症状改善後、再燃なく維持した	[3-23]
4	74	女	慢性特発性骨髄線維症に合併した皮膚筋炎	100mg/日	100mg/日	1年4ヶ月は安定した状態が維持した	[3-24]
5	50	男	多発性筋炎	100mg/日	50mg/日	症状改善後、再燃なく維持した	[3-25]
6	44	女	多発性筋炎	50～100mg/日	25mg/日	症状は改善された	[3-26]

<強皮症、混合性組織病>

症例	年齢	性別	疾患名	寛解導入の用法・用量	寛解維持の用法・用量	有効性に関する情報	文献番号
1	70	女	間質性肺炎と肺動脈性肺高血圧症をともなう強皮症	25mg/日	-	症状は改善された	[3-27]
2	71	女	多発性筋炎と強皮症のオーバーラップ症候群	100mg/日	-	症状は改善された	[3-28]
3	14	女	混合性結合組織病	100mg/日	100mg/日	症状改善後、再燃なく維持した	[3-29]
4	14	男	混合性結合組織病	100mg/日	100mg/日	症状改善後、再燃なく維持した	

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および日本人における有効性の総合評価に

ついて

①全身性エリテマトーデス (SLE)

これまで示したとおり、本剤の外国人に対する SLE 治療についての報告は古くから多数存在する。過去に外国人を対象に実施された無作為化比較試験では、ステロイド治療で病態のコントロールが不十分な活動性の SLE 患者を対象に実施されている。それらの結果から、ステロイド単独治療と比較して、本剤が腎機能を改善、あるいは腎機能の維持効果を示すとともに、SLE に起因する死亡、特に腎機能悪化による死亡を防ぐことによって生存期間を延長させることが示された。一方で、プレドニゾロン単独治療やプラセボと比較して有効性に差がないという報告もあることから、活動性 SLE 患者に対する本剤の効果が限定的な可能性がある。しかし、メタ・アナリシスの結果からは、活動性の SLE 患者に対して、本剤とプレドニゾロンを併用することによって、ステロイド単独治療と比較し、死亡率を低下させることが示されている。近年では、再燃抑制などの維持治療に対する本剤の有用性を示す報告が多数存在し、メタ・アナリシスの結果から、他剤治療によって疾患活動性を低下させた SLE 患者に本剤を継続使用することで、病態進展の抑制や腎機能悪化による死亡減少の効果が示されている。

日本人を対象とした無作為化比較試験の報告は、観察期間が 16 週間と比較的短い 1 報のみであるが、その試験においても腎機能に関連する検査値の改善が確認されており、本剤は日本人に対しても外国人と同様の効果を有すると考えられる。

一方、小児のみを対象とした無作為化比較試験の報告は、国内外ともに確認出来ていない。しかしながら、16 歳未満の被験者が含まれている複数の海外無作為化比較試験において、被験者の年齢により本剤の有効性や安全性が大きく異なるという報告はないことから、本剤の有効性は被験者の年齢により大きく異なる可能性は少ないと考えられる。

国際的な教科書や各種学会等の診療ガイドラインの記載状況から、本剤は SLE に対して標準的な治療法と考えられる。それらの一般的な記載として、本剤は成人、小児ともに SLE 治療の第一選択薬であるステロイドに次ぐ第二選択薬として位置づけられている。また、ループス腎炎に対しては、ステロイド使用量の減量目的やシクロホスファミドによって疾患活動性を低下させた後の維持療法としての使用法が推奨されている。特に小児 SLE では思春期の発症が多いことからステロイドによる成長障害が懸念されているが、本剤の併用によりステロイド使用量を減量できることが広く認められており、ステロイドの副作用を軽減できる薬剤としても評価されている。

海外で報告された臨床試験における本剤の成人の用法・用量は、概ね 1~3mg/kg/日以下である。最高用量として 4mg/kg/日を設定している試験もあるが、増量によって有効性が高まったという報告は確認出来なかった。国際的な教科書または学会等の診療ガイドラインにおいても、概ね 3mg/kg/日以下の投与量が推奨されている。一方、国内で確認された唯一の比較試験の報告では、投与量として 50~100mg/日が設定されている。日本における学会等の診療ガイドラインにおいては 50~100mg/日が推奨されているものの、肺高血圧症治療ガイドラインでは 100~150mg/日の投与量が推奨されている。SLE が様々な合併症を伴う複雑な病態であ

ることを考慮すると、患者の状態や合併症に応じた投与量の使い分けがなされているものと考えられる。いずれにしても日本人における投与量と有効性を評価するための情報はほとんど無いことから、日本においては外国人におけるエビデンスを参考にして使用されているものと考えられる。

海外の小児に対する投与量は、1～3mg/kg/日の用量が承認されており、国際的な教科書でもほぼ同じ投与量が推奨されている。日本人の小児に対する用量を検討した報告は確認出来ず、基本的には成人と同様に海外と同一の用量が経験的に使用されているものと考えられる。

以上、本剤は国際的な教科書やガイドラインで推奨されており、日本においても SLE 治療における有効な免疫抑制剤の一つとして、既に広く普及し、標準的な治療法とされている。特にステロイド使用量を減量させる目的や、ステロイドや他の免疫抑制剤によって疾患活動性を低下させた後の維持療法としての必要性は高く評価されている。これらの状況を踏まえれば、本剤の成人および小児の SLE に対する有効性およびその使用方法は確立されているものと考えられる。

②③全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ウェゲナー肉芽腫症、Churg-Strauss 症候群、結節性多発動脈炎、大動脈炎症候群等）

外国人については、顕微鏡的多発血管炎、ウェゲナー肉芽腫症、Churg-Strauss 症候群および結節性多発動脈炎を対象とした無作為化比較試験により本剤の有効性が確認されている [2-4～2-8]。また、国内における「循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2006-2007 年度合同研究班報告）：血管炎症候群の診療ガイドライン」においても本剤が推奨されていることより [2-1]、日本人においても同様に有効であると考えられる。

④多発性筋炎及び皮膚筋炎、⑤強皮症、⑥混合性結合組織病

海外では④および⑤を対象に、無作為化比較試験が実施されており、本剤による一定の治療効果が認められている。⑥に関しては、無作為化比較試験の報告はなされていないが、SLE、多発性筋炎及び皮膚筋炎、および強皮症の症状を併せもつ疾患であり、これらの疾患と同様な治療が推奨されることが、教科書に記載されている。また、多くの総説や教科書、ガイドラインでは、本剤はステロイド使用量を減少させる目的や他の免疫抑制剤の不適例に対して使用することを推奨している。

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

①全身性エリテマトーデス（SLE）

これまで示した SLE 患者を対象とした海外の報告から、無顆粒球症などの骨髄抑制、帯状疱疹などの感染症、肝機能検査値異常などの発現が報告されている。これらは、既に国内外の添付文書でも記載されており、新たな副作用ではない。また、これらの発現率は対照薬とされていた他の免疫抑制剤を大きく上回るものではなかった。国内の比較試験においても、

プラセボと比較して白血球減少や肝機能障害や悪心・嘔吐などの消化器症状が確認されているが、これまでの報告されている添付文書の内容・頻度と大きな違いはない。

SLE に対する本剤の使用法としては、主にステロイド剤との併用になることが考えられる。これを踏まえれば、これまでと同様に感染症の発現には注意を要する。また、これまで報告されているとおり、本剤の作用機序を考えれば発癌のリスクは否定出来ず、SLE が長期に治療が必要な疾患であることを考え合わせると、本剤は可能な限り低用量にて投与されることが望ましい。

SLE 患者では腎機能低下のおそれがあるため、ハリソン内科学ではクレアチニンクリアランスが 50ml/min 以下では本剤の投与回数を減らすことが推奨されている。既に、本剤の添付文書において注意喚起しているように、腎不全のある患者では骨髄機能抑制があらわれるおそれがあるため、腎機能低下した患者では慎重な投与が望ましい。

また、本剤は免疫抑制剤であることから、副作用の報告は少なくないが、これまで成人と比較して小児で特に問題となるものはないと考えられる。

これまで記載したとおり、本剤は既に日本における SLE 治療体系の中で広く普及している薬剤であると考えられる。しかしながら本剤を SLE に対して使用する場合、本疾患に十分な知識と経験を有する医師のもとで、リスク・ベネフィットを勘案し、副作用発現に十分注意して使用することにより、臨床上の問題はないと考える。

②③全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ウェゲナー肉芽腫症、Churg-Strauss 症候群、結節性多発動脈炎、大動脈炎症候群等）

外国人については、顕微鏡的多発血管炎、ウェゲナー肉芽腫症、Churg-Strauss 症候群および結節性多発動脈炎を対象とした無作為化比較試験がある[2-4～2-8]。また、国内における「循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2006-2007 年度合同研究班報告）：血管炎症候群の診療ガイドライン」においてもシクロホスファミドを本剤に切り替えることにより安全性上のベネフィットがある本剤が推奨されている [2-1]。日本人での用法・用量を 0.5～3mg/kg/日（25mg～150mg/日）と設定した場合においても、既に承認されている腎移植等で承認された用法・用量の範囲内であることから、本剤の安全性に大きな問題はないと考えられる。加えて、本剤を全身性血管炎に使用した症例報告では、血液障害、肝機能障害が発現した症例が認められたが、減量あるいは投与中止にて回復しており、特に安全性において問題となる知見はなかった。

なお、ハリソン内科学ではクレアチニンクリアランスが 50ml/min 以下では本剤の投与回数を減らすことが推奨されている。SLE と同様、本剤の添付文書において注意喚起しているように、腎不全のある患者では骨髄機能抑制があらわれるおそれがあるため、腎機能低下した患者では慎重な投与が望ましい。

④多発性筋炎及び皮膚筋炎、⑤強皮症、⑥混合性結合組織病

海外の無作為化比較試験で認められた有害事象は、既に国内外の添付文書に記載されてい

る内容であり、その発現頻度においても対照薬とされていた他の免疫抑制剤などを大きく上回るものではなかった。また、総説や教科書、ガイドラインでの記載のとおり、本剤はシクロホスファミドによる治療後に安全性上のベネフィットを期待し使用される薬剤であることから、他の効能・効果で承認された用法・用量の範囲内であれば、本剤の安全性に大きな問題は無いと考えられる。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

①全身性エリテマトーデス (SLE)

これまで記載したとおり、本剤は国内外の教科書および学会等のガイドラインにおいて、既に標準治療薬の一つとして位置付けられている。SLE は重篤な疾患であり、第一選択薬のステロイド治療だけでは病態のコントロールが難しい患者が存在することや、ステロイドの大量投与による副作用も問題となっている。また、疾患活動性を抑えた後に病態を維持することも、患者の生命予後を向上させるうえで極めて重要である。しかし、現状においては有効な代替治療はなく、免疫抑制剤による治療が極めて重要な治療法となっている。その状況において、本剤は日本においても既に SLE の治療薬として広く普及しており、十分な使用経験から、有効性と安全性は確立されているものと考えられる。したがって SLE の治療体系の中では、既に日本においても必要不可欠な薬剤となっており、有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断する。

②③全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ウェゲナー肉芽腫症、Churg-Strauss 症候群、結節性多発動脈炎、大動脈炎症候群等）

要望内容に加え、これらの全身性血管炎に係る外国人におけるエビデンスおよび日本人における有効性、安全性の総合評価を踏まえ、医学薬学上公知であると判断する。

④多発性筋炎及び皮膚筋炎、⑤強皮症、⑥混合性結合組織病

海外の承認状況や、国内外の治療ガイドラインの記載状況、成書や教科書に加え、使用実績を示す文献等により、これらの疾患に対しても本剤の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

海外および国内の文献、成書、ガイドライン等の調査により得られた使用実態により、本剤はリウマチ性疾患の全身性エリテマトーデス、全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ウェゲナー肉芽腫症、Churg-Strauss 症候群、結節性多発動脈炎、大動脈炎症候群等）、多発性筋炎

および皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病の治療に広く用いられる実態が認められた。本剤は、国際的な教科書や国内外のガイドラインに記載されているように、いずれの疾患においても第一選択薬のステロイドについて、第二選択薬として位置づけられている。第一選択薬のステロイドであっても効果は限定的であり、ステロイドの単独治療だけでは疾患活動性をコントロールすることは難しい。特に、小児 SLE においては、早期にステロイドとの併用が推奨されている。また、これらの疾患に対して使用されるシクロホスファミドによる長期投与時の重篤な副作用も臨床上的重要な問題となっており、シクロホスファミドによる寛解導入後は本剤に切り替えることが標準的治療法の一つとなっている。シクロホスファミドが上記の疾患に対しても適応が拡大される予定であることを考慮すると、シクロホスファミドによる寛解導入後も長期治療が必要なこれらの疾患には、本剤の適応が追加されることは重要と考える。

以上、これらの疾患に対する本剤の臨床上的有用性は高いと考えられることから、効能・効果は下記のとおりとすることが妥当と判断した。なお、本剤の使用は、生命および主要臓器の機能維持に必須と考えられる患者に限定されるべきであることから、「治療抵抗性」の文言を設定した。更に、皮膚筋炎、混合性結合組織病は難治性リウマチ性疾患の代表例として検討され、本剤は当該疾患以外の難治性リウマチ性疾患にも有効性を示すことが期待されることから、「難治性リウマチ性疾患」を追記した。

なお、本剤は一般的に副腎皮質ステロイド等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等との併用を考慮する旨記載する。

【効能・効果】

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、ウェゲナー肉芽腫症、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、および難治性リウマチ性疾患

（２）用法・用量について

①全身性エリテマトーデス（SLE）

④多発性筋炎及び皮膚筋炎、⑤強皮症、⑥混合性結合組織病

上記疾患は、各々特徴的な臨床症状を呈するものの、いずれも古典的な膠原病に分類されており、治療法に関してはいずれもステロイドが第一選択薬であり、ステロイドに治療抵抗性である場合に本剤を含む免疫抑制剤が使用される等、共通している。したがって、これら 5 疾患及び難治性膠原病に対する本剤の用法・用量は、以下のように一括して検討を行った。

これまでの調査結果から、上記疾患における本剤の有効性、安全性を国内外で比較するた

めの十分なデータは存在しない。すなわち、日本においては比較対照試験等の報告が殆ど存在せず、本剤が上記疾患に使用される科学的な根拠は、外国人に対する有効性と安全性に基づくものである。SLE、多発性筋炎及び皮膚筋炎に対しては、海外において1~3mg/kg/日で承認を得ており、小児においても同じ用法・用量である。さらに、海外の教科書や学会等のガイドライン等においても、SLE、多発性筋炎及び皮膚筋炎に対する本剤の使用においては、概ねこの用法・用量が推奨されている。

一方、日本における比較試験結果はSLEに関する一報のみ認められ[1-8]、本剤の投与量は50~100mg/日が設定されていた。国内のSLE及び多発性筋炎/皮膚筋炎に関する診療ガイドライン等[1-16] [1-23]においても、概ね50~100mg/日が推奨されていることを踏まえると、国内においてはこれらの疾患に対し、主に50mg~100mg/日が投与されているものと考えられる。なお、肺高血圧症治療ガイドライン[1-25]においては膠原病に伴う肺高血圧症に対して100~150mg/日が推奨されていることを鑑みると、投与対象となる病態の重症度によっては100mg/日を超える投与量が必要と考えられ、50~150mg/日の投与量範囲であれば、概ね日本における治療実態と合致するものと考えられる。なお、上記疾患の中でも、比較的罹患者数の多いSLEは女性に好発する疾患であり、この投与量は、1~3mg/kg/日に相当すると考えられ、海外の承認用量と一致する。以上を踏まえ、上記疾患における成人及び小児の用法・用量は以下が妥当であると考えられる。

1日量として1~2mg/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。

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

②③全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ウェゲナー肉芽腫症、Churg-Strauss症候群、結節性多発動脈炎、大動脈炎症候群等）

顕微鏡的多発血管炎、ウェゲナー肉芽腫症、Churg-Strauss症候群、結節性多発動脈炎および大動脈炎症候群を含む全身性血管炎の治療は、いずれもステロイドが第一選択であり、ステロイドに治療抵抗性である場合に本剤を含む免疫抑制剤が使用される等、治療アプローチは同様である。したがって、これら5疾患を含む全身性血管炎に対する本剤の用法・用量は、以下の事項をもとに一括して検討を行った。

1. 海外で承認されている用法・用量は、開始用量は「1~3 mg/kg 体重/日」であり、維持用量は効果を維持できる最低用量を用いるとされていること。
2. 海外における無作為化比較試験での維持療法における用法・用量は、「2mg/kg/日」であること。
3. 国内の文献報告においては、本剤は開始用量及び維持用量として「0.5mg~2mg/kg/日（25mg~100mg/日）」で使用されていたこと。
4. 厚生科学研究特定疾患対策研究事業難治性血管炎に関する調査研究班による難治性血管炎の診療マニュアル（Modern Physician 2007;27:1022-3）[2-12]における顕微鏡的多発血管

炎に対する本剤の用法・用量は、「全身型／肺腎型における維持療法で 0.5mg～2mg/kg/日、肺腎限局型における寛解導入および維持療法で 0.5mg～1mg/kg/日」であること。

5. 厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班所属施設等を参加施設とした ANCA 関連血管炎の前向き臨床研究における重症度別の寛解導入療法のプロトコールで定められた用法・用量は以下の通りであること (J Jpn Coll Angiol 2009;49:53-61) [2-13]。

重症例 (全身性血管炎型・肺腎型)

シクロホスファミド大量静注療法またはシクロホスファミドの経口投与の併用において、経口シクロホスファミドの投与は3～6ヵ月間とし、シクロホスファミドを服用できない症例では本剤を 1mg～2.5mg/kg/日 (50mg～150mg/日) 投与。

軽症型

プレドニゾロン 0.3～0.6mg/kg/日 (15～30mg/日) を投与し、免疫抑制薬 (シクロホスファミドまたは本剤) 0.5～1.5mg/kg/日 (25mg～100mg/日) を適宜併用。

上記の3および4より、国内で汎用されている用法・用量は 0.5mg～2mg/kg/日相当量であるが、5を勘案すると病態の多様性に応じて 2mg/kg/日を超える投与量を用いる必要があると考えられた。なお、0.5mg/kg/日の投与量については、腎機能低下時や維持療法時に用いられる用量と考えられることから、本剤の用法・用量は、前述の SLE 等と一括し、標準量の 1～2mg/kg に「適宜増減」の文言を設定した以下の記載が妥当であると考えます。

なお、全身性エリテマトーデス等に対する用法用量に関する使用上の注意と同様に、本剤の治療効果が認められた際には効果を維持できる最低用量まで維持量を減量することを検討する旨を記載する。

【用法・用量】

全身性血管炎 (顕微鏡的多発血管炎、ウェゲナー肉芽腫症、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、および難治性リウマチ性疾患の場合、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。

(3) 上記 (1) および (2) 以外の添付文書の記載内容について

1) 国内外の添付文書の記載内容 (注意喚起等) の異同について

国内外の添付文書の記載に関し注意喚起等に関連して異なる箇所は特になく、新たな注意喚起は必要ないとする。

2) 上記 1) 以外で本邦の添付文書上で改訂が必要と考えられる箇所の有無について

国内の同種同効薬の添付文書の記載に関し異なる箇所は特になく、新たに追加記載する必要はないと考える。

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

①全身性エリテマトーデス (SLE)

本剤については無作為化臨床試験を含め多くの報告がなされており、また、近年、国内での全国的な使用実態に言及された報告はないものの、国際的な教科書や国内外の治療ガイドラインなどの記載を参考にすると、本剤は SLE に対する標準的治療薬として国内で広く普及しており、特段の不足点はないものと思われる。

②③全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ウェゲナー肉芽腫症、Churg-Strauss 症候群、結節性多発動脈炎、大動脈炎症候群等）

顕微鏡的多発血管炎、ウェゲナー肉芽腫症、Churg-Strauss 症候群および結節性多発動脈炎については、海外においては無作為化比較試験により本剤の有効性および安全性に関するエビデンスが得られている。国内においても、本剤はステロイドに併用する免疫抑制剤のうちシクロホスファミドよりも副作用の軽微な薬剤として「循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2006-2007 年度合同研究班報告）：血管炎症候群の診療ガイドライン」において大動脈炎を含む全身性血管炎の治療薬として推奨されている（Circulation Journal 2008;72(Suppl. IV) [2-1]）。また、厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班所属施設等を参加施設とした ANCA 関連血管炎の前向き臨床研究の解析終了が 2011 年 3 月に予定されており（UMIN, <https://www.umin.ac.jp/>）[2-35]、本剤に関しても追加情報が得られると予測されることから、新たな調査を別途行う必要はないと考えられる。

④多発性筋炎及び皮膚筋炎、⑤強皮症、⑥混合性結合組織病

本剤は承認されて以来、国内で広く使用されており、当該効能についても報告が少なからずなされており、また、近年、国内での全国的な使用実態に言及された報告はないものの、国際的な教科書や国内外の治療ガイドラインなどの記載を参考にすると、現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態について特段の不足点はないものと思われる。

(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

本要望内容並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使用実態調査等は必要がないと考える。

(3) その他、市販後における留意点について

本疾患に特有の注意事項はないと考える。

10. 備考

特記事項なし。

11. 参考文献一覧

①全身性エリテマトーデス (SLE)

- [1-1] Cade R. et al. Comparison of Azathioprine, Prednisone, and Heparin alone or combined in treating lupus nephritis. *Nephron* 1973;10:37-56.
- [1-2] Hahn BH. et al. Azathioprine plus prednisone compared with prednisone alone in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1975;83:597-605.
- [1-3] Steinberg AD. et al. A double-blind controlled trial comparing cyclophosphamide, azathioprine and placebo in the treatment of lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 1974;17:923-37.
- [1-4] Grootsholten C. et al. Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. *Kidney Int* 2006;70:732-42.
- [1-5] Contreas G. et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004;350:971-80.
- [1-6] Chan TM. et al. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1076-84.
- [1-7] Griffiths B. et al. The BILAG multi-centre open randomized controlled trial comparing ciclosporin vs azathioprine in patients with severe SLE. *Rheumatology* 2010;49:723-32.
- [1-8] 本間ら. SLEにおける免疫抑制剤の対象研究 厚生省特定疾患膠原病治療調査研究班昭和56年度研究業績集 1982;284-91.
- [1-9] Flanc RS. et al. Treatment for lupus nephritis (Review). *Database Syst Rev* 2009;1: CD002922.
- [1-10] Bansal VK. et al. Treatment of lupus nephritis: a meta-analysis of clinical trial. *Am J Kidney Dis* 1997;29:193-9.
- [1-11] Lee YH. et al. Induction and maintenance therapy for lupus nephritis: a systemic review and meta-analysis. *Lupus* 2010;19,703-10.
- [1-12] Zhu B. et al. Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1933-42.
- [1-13] Harrison's Principles of Internal Medicine 17th Edition 2008
- [1-14] Oxford Textbook of Rheumatology (Third Edition) 2004
- [1-15] Textbook of pediatric Rheumatology (Fifth Edition) 2006
- [1-16] 今日の治療指針 (2009年版)
- [1-17] American college of rheumatology ad hoc committee. Guidelines for referral and management

of systemic lupus erythematosus in adults. *Art Rheum* 1999;42:1785-96.

[1-18] G Bertias. et al. Eular recommendations for the management of systemic lupus erythematosus (SLE). *Ann Rheum Dis* 2008; 67:195-205.

[1-19] John H. et al. Indications for, and use of, cytotoxic agents in SLE. *Baillieres Clinical Rheumatology* 1998;12:511-27.

[1-20] Finnish Medical Society Duodecim. Systemic lupus erythematosus. National Guideline Clearinghouse 2001 Apr 30 (revised 2007 Feb 20).

[1-21] Akash A. et al. Azathioprine in dermatology; The past, the present, and the future. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55:369-89.

[1-22] 難病情報センター 全身性エリテマトーデス 診断・治療指針
(http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/063_i.htm)

[1-23] 高崎芳成. 重症ループス腎炎 全身性自己免疫疾患における難治性病態の診療ガイドライン 2005;50.

[1-24] 広畑俊成. CNS ループス 全身性自己免疫疾患における難治性病態の診療ガイドライン 2005;5.

[1-25] 日本循環器学会等合同研究班 肺高血圧症治療ガイドライン 2006年改訂版

[1-26] AIHA の診断基準と診療の参照ガイド作成のためのワーキンググループ. 自己免疫性溶血性貧血診療の参照ガイド 臨床血液 2005;47:115-36.

②③全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ウェゲナー肉芽腫症、Churg-Strauss 症候群、結節性多発動脈炎、大動脈炎症候群等）

[2-1] 日本循環器学会ほか. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2006-2007年度合同研究班報告）：血管炎症候群の診療ガイドライン. *Circulation Journal* 2008;72(Suppl. IV)

[2-2] 杉本恒明ほか. 内科学（第九版）2007

[2-3] Mukhtyar C. et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:310-7.

[2-4] Jayne D. et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;49:36-44.

[2-5] Pagnoux C. et al. Azathioprine or Methotrexate Maintenance for ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2008;359:2790-803.

[2-6] Ribi C. et al. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis without poor-prognosis factors. *Arthritis Rheum* 2010;62:1186-97.

[2-7] Adu D. et al. Controlled trial of pulse versus continuous prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of systemic vasculitis. *Q J Med* 1997;90:401-9.

[2-8] Ribi C. et al. Treatment of Churg-Strauss Syndrome without poor-prognosis factors. *Arthritis Rheum* 2008;58: 586-94.

[2-9] Jayne D. Review article: Progress of treatment in ANCA-associated vasculitis. *Nephrology*

- 2009;14:42-8.
- [2-10] Chan M. et al. Pharmacotherapy of vasculitis. *Expert Opin. Pharmacother* 2009;10:1273-89.
- [2-11] 橋本博史. 血管炎 2001
- [2-12] 橋本博史. 顕微鏡的多発血管炎. *Modern Physician* 2007;27:1022-3.
- [2-13] 尾崎承一ほか. ANCA 関連血管炎の前向き臨床研究. *J Jpn Coll Angiol* 2009;49:53-61.
- [2-14] 木下順平ほか. ポジトロン断層撮影法が early pulseless phase で早期診断に有用であった大動脈炎症候群の 1 女児例. *Jpn.J.Clin.Immunol* 2007;30:198-201.
- [2-15] 田中良哉ほか. 目でみる症例 高安動脈炎. *内科* 2008;102:769-74.
- [2-16] 佐野史絵ほか. 消化器症状を契機に 3D-CT アンギオグラフィにより診断確定した腎梗塞合併古典的結節性多発動脈炎の一男児例. *日本臨床免疫学会会誌* 2008;31:415-21.
- [2-17] Yanagisawa K. et al. Water intoxication associated with moderate dose of cyclophosphamide pulse therapy in an elderly patient: a case report and literature review. *Modern Rheumatology* 2005;15:65-8.
- [2-18] Sugimoto T. et al. A case of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody positive-polyarteritis nodosa complicated by interstitial pneumonia and rapidly progressive renal failure. *Clin Rheumatol* 2007;26:429-32.
- [2-19] Asano Y. et al. High-dose intravenous immunoglobulin infusion in polyarteritis nodosa: Report on one case and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2006;25:396-8.
- [2-20] 萩原直木ほか. 限局性血管炎性ニューロパチーの 2 例: 皮膚結節性動脈炎と非全身性血管炎性ニューロパチーの比較. *臨床神経学* 2003;43:102-8.
- [2-21] 相沢好治ほか. 腸穿孔をくり返し azathioprine の奏効した多発性動脈炎の 1 例. *日本臨床* 1974;32:3634-9.
- [2-22] Akioka Y. et al. A case of chronic relapsing ANCA-associated microscopic polyangiitis successfully treated with plasma exchange. *Ther Apher Dial* 2004;8:223-6.
- [2-23] Fukuda K. et al. Three cases of Wegener's Granulomatosis treated with an antimicrobial agent. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;115:515-8.
- [2-24] 高木大ほか. MPO-ANCA 陽性両側進行性難聴病例. *アレルギーの臨床* 2004;24:65-7.
- [2-25] 安田正人. Wegener 肉芽腫症. *皮膚病診療* 2007;1059-62.
- [2-26] 西山敦子. 関節リウマチに ANCA 関連血管炎を合併した 1 例. *倉敷中央病院年報* 2007;229-34.
- [2-27] 高木大. 鼻副鼻腔症状を呈したウェゲナー肉芽腫症 3 症例. *アレルギーの臨床* 2006;61-4.
- [2-28] 松井久未子. 多彩な眼症状を呈した Churg-Strauss 症候群の一症例. *臨床と研究* 2008;85:1037-40.
- [2-29] 奥田容子. Churg-Strauss 症候群の 2 例. *臨床皮膚科* 2008;62:614-7.
- [2-30] 湯川まみ. Buerger 病と Churg-Strauss 症候群の合併例. *皮膚病診療* 2007;29:1023-6.
- [2-31] 鈴木由貴. 末梢血 Eosinophilia がステロイド治療に抵抗性であったアレルギー性肉芽腫

性血管炎 (Churg-Strauss Syndrome) の 1 例. 西日本皮膚科 2006;68:19-23.

[2-32] 尾本篤志. 多彩な血管性病変を呈した Churg-Strauss 症候群の 1 例. 日本臨床免疫学会誌 2004;27:420-6.

[2-33] 中島宏和. プラニルカスト投与後 Churg-Strauss Syndrome を発症した喘息症例. アレルギーの臨床 2002;22:629-33.

[2-34] ジャクソン加奈子. アレルギー性肉芽腫性血管炎 (AGA) に抗リン脂質抗体症候群 (APS) を合併した一例. リウマチ 2001;41:518.

[2-35] UMIN, [cited 4th June,2010] <http://www.umin.ac.jp/>

④多発性筋炎及び皮膚筋炎、⑤強皮症、⑥混合性結合組織病

[3-1] Miller. J et al. Randomized double blind trial of methotrexate and steroids compared with azathioprine and steroids in the treatment of idiopathic inflammatory myopathy. J Neurol Sci 2002;199(Suppl):S53.

[3-2] Villalba. L et al. Treatment of refractory myositis: a randomized crossover study of two new cytotoxic regimens. Arthritis Rheum 1998;41:392-9.

[3-3] Bunch TW. et al. Azathioprine with prednisolone for polymyositis. A controlled, clinical trial. Ann Intern Med 1980; 92(3):365-9.

[3-4] Bunch TW. Prednisone and azathioprine for polymyositis: long-term follow-up. Arthritis Rheum 1981;24:45-8. (追加報告)

[3-5] Hoyles RK. et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. Arthritis Rheum 2006;54:3962-70.

[3-6] Nadashkevich O. et al. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. Clin Rheumatol 2006;25:205-12.

[3-7] Iorizzo LJ 3rd. et al. The treatment and prognosis of dermatomyositis: An update review. J Am Acad Dermatol 2008;59:99-112.

[3-8] Quillinan NP. et al. Disease-modifying treatment in systemic sclerosis: current status. Curr Opin Rheumatol 2009;21:636-41.

[3-9] Lynn AD. et al. Guidelines of care for dermatomyositis. J Am Acad Dermatol 1996;34:824-9.

[3-10] 難病情報センター 皮膚筋炎・多発性筋炎 診断・治療指針
(http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/067_i.htm#)

[3-11] 稲毛康司. 皮膚筋炎・多発性筋炎 小児科診療ガイドライン 2007

[3-12] 竹原和彦ほか. 「強皮症における病因解明と根治的治療法の開発」(強皮症における診断基準・重症度分類・治療指針 2007 改訂版)

[3-13] 竹原和彦ほか. 日本皮膚科学会ガイドライン: 全身性強皮症・診療ガイドライン. 日皮会誌 2007;117:2431-43.

- [3-14] 難病情報センター 混合性結合組織病 診断・治療指針
(<http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/041.htm>)
- [3-15] 相原雄幸. 混合性結合組織病 小児科診療ガイドライン 2007
- [3-16] Kelley's Textbook of Rheumatology 第8版 2008
- [3-17] Oxford Textbook of Rheumatology, 3rd Edition
- [3-18] Cecil Medicine, 23rd Edition - Expert Consult 2008
- [3-19] ネルソン小児科学 原著 17 版
- [3-20] Dubois' Lupus Erythematosus, 7th Edition
- [3-21] 田中敏秀ほか. 難治性若年性皮膚筋炎に Steroid/tacrolimus 併用が著効した一例. 臨床リウマチ 2009; 21:273-278.
- [3-22] 池永五月ほか. 白色癬痕様皮疹を呈した皮膚筋炎. 皮膚病診療. 2009; 31(9):1071-1074.
- [3-23] 竹上興志昌ほか. 間質性肺炎を合併した小児皮膚筋炎. 皮膚科診療. 2007; 29(5):579-582.
- [3-24] 伊藤晶子ほか. 慢性特発性骨髄線維症に皮膚筋炎を合併した 1 例. 臨床神経. 2006; 46:210-213.
- [3-25] 大塚盛男. 間質性肺炎で発症し、6 年後に筋炎症状が出現した多発筋炎の 1 例. Medical Practice 2007;24(6):1100-1103.
- [3-26] 白井悠一朗ほか. 抗 signal recognition particle(SRP)抗体が検出されたステロイド療法抵抗性多発性筋炎の 1 例. 日本内科学会雑誌. 2007;96(11):140-142.
- [3-27] 秦健一郎ほか. 症例からみる肺高血圧症の最新薬物治療：強皮症に肺高血圧症と間質性肺炎が合併しボセンタンと本剤にて治療した 1 例. Modern Physician.2009； 29:68-9.
- [3-28] 原真由ほか. 皮膚筋炎 2009（臨床例）：抗 Ku 抗体と抗 PL-7 抗体を重複して陽性を示した多発性筋炎と強皮症のオーバーラップ症候群. 皮膚病診療.2009； 31:1067-70.
- [3-29] 王茂治ほか. 混合性結合組織病の 2 例. 小児科臨床. 2007;60(1):67-72.

⑦薬物動態

- [4-1] Elion GB. Proc.R.Soc.Med 1972;65:257-60.
- [4-2] Chan GL. et al. J.Clin.Pharmacol 1990;30:358-63.
- [4-3] Bergan S. BioDrugs 1997;8:446-56.
- [4-4] Schütz. et al. Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem 1996;34:199-205.

[別紙 1] 国内外の添付文書の記載に係る対照表

[別紙 2] 国内の同種同効薬の添付文書の記載内容の異同

[別添資料（添付文書）]

- ① 国内添付文書（案）
- ② 米国添付文書
- ③ 英国添付文書
- ④ 独国添付文書（独語）

- ⑤ 独国添付文書 (和訳)
- ⑥ 仏国添付文書 (仏語)
- ⑦ 仏国添付文書 (和訳)