

(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）	
要望された医薬品	要望番号	II-12
	成分名 (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 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	多発性硬化症の再発抑制
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	50mg/日の内服から開始し、副作用の有無を見ながら、2-4週ごとに0.5mg/kg/日ずつ2.0-3.0mg/kg/日まで漸増する。
	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)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 { <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 } <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない { <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし } (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 海外では有用性に関する十分なエビデンスがあり、使用経験も豊富であることから、本剤が多発性硬化症（MS）の標準治療薬として広く認識されている。国内のエビデンスだけで有用性を示すことに限界はあるものの、海外のエビデンスを否定するものではなかった。また、国内ガイドライン等の記載から国内においても一定以上の使用経験があると読み取ることもできる。	

	<p>従って、国内においても、海外と同様、本剤が MS の標準的治療薬として認識されており、その公知性は高いと考える。このことから、国内において臨床試験や使用成績調査による新たな情報の収集をせず、本剤の効能・効果に MS を追加することは可能と考える。</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、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> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>多発性硬化症 (MS) は中枢神経系における原因不明の炎症性脱髄疾患であり、再発と寛解を繰り返す時間的多発、MRI における病巣の空間的多発を特徴とする。</p> <p>病態には自己免疫が関与しており、MS はミエリン鞘やオリゴデンドロサイトを標的とした自己免疫疾患と考えられている。中枢神経にはリンパ球やマクロファージの浸潤があり、炎症機序により脱髄が起こると考えられている。発症機序は不明ではあるが、HLA クラス II 抗原などの遺伝的素因、高緯度などの環境的要因、さらには感染因子に対する曝露などの様々な要因が分子相同性などの機序を介して最終的に自己免疫状態を惹起していると推定されている。MS の動物モデルとされる実験的自己免疫性脳脊髄炎の結果から、中枢神経系ミエリン構成蛋白に対する細胞性免疫の Th1 型応答への偏倚がヒト MS でも重要な病因であると考えられている。最近では、同抗原に対する液性免疫応答も重要な役割を担うことが指摘されている。</p> <p>MS は進行形式によって分類され、その大部分は急性発症し、再発と寛解を繰り返す再発寛解型 MS であるが、数パーセントは発症時から進行性の経過をとり、明確な再発徴候が見られない一次進行型 MS である。また初期には再発寛解型 MS の症状を示すが、後に進行性の経過に転ずるものが 10 数パーセント見られ、二次進行型に分類されている。発病や再発の誘因として一定のものはないが、感染症、過労、ストレス、出産後などに比較的多くみられる。</p> <p>多発性硬化症の全経過中にみられる主たる症状は視力障害、複視、易疲労性、うつ病、四肢の麻痺 (単麻痺、対麻痺、片麻痺)、感覚障害、膀胱直腸障害、歩行障害等であり、中枢神経の病変部位によって異なる。MS の臨床経過は多彩であり、初期に軽度の再発を起すものの後遺症もなく完全寛解に至るもの、頻回に再発を起こして後遺症が蓄積するもの、進行性に経過するもの等さまざまである。また、臨床的には寛解期と思われても、MRI では急性期の脱髄巣が検出されることもよくある。なお、MS が直接の死因となることは稀ではあるが、MS 患者の半数以上が身体障害手帳を取得し、その障害の種類は視力障害又は痙性対麻痺による肢体不自由であったと報告され</p>

ている。肢体不自由が認められる場合には車椅子やベッドでの日常生活を余儀なくされる場合もある。

欧米では若年成人を侵す神経疾患の中で最も多い疾患であり、人口 10 万人当たりの有病率は 50 前後である。わが国では、有病率（患者数）は 10 万人あたり 1～5 人程度とされていたが、最近の各地での疫学調査や全国臨床疫学調査などによれば、わが国全体で約 12,000 人、人口 10 万人あたり 8～9 人程度と推定され増加している。また、約 14,000 名が特定疾患医療受給者証の交付を受けている。

このように、MS は原因不明で後遺症を残すおそれのある疾病であり、多くは若年成人で発症し、学業や就職、結婚や出産、育児などに少なからず障害を生じ、経過も長期に亘る。経済的な問題のみならず、介護等による家庭の負担も重く、精神的にも負担の大きい疾病である。そのような背景から、MS は厚生労働省の特定疾患に指定されている。

2. 医療上の有用性

ア 既存の療法が国内にない

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

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

エ 上記の基準に該当しない

（上記に分類した根拠）

MS の治療法としてアザチオプリンの経口投与は世界的に広く行われており、十分なエビデンスがある。米国のガイドライン(American Academy of Neurology)では「Class I および II 研究から、一部多少の異論はあるが、アザチオプリンは MS 患者の再発率を低下させる。(Type C recommendation)」となっており、独国では効能・効果にも記載されている。

MS の治療は、急性増悪期の治療と寛解期の再発予防に区別される。急性増悪期の治療は国内外ともにステロイドパルス療法が主体であり、国内外での差異は無い。

MS の寛解期の再発予防の治療として海外では fingolimod（スフィンゴシン 1-リン酸受容体の機能的アンタゴニスト）、インターフェロン β -1a 又はインターフェロン β -1b (IFN β)、Glatiramer acetate（ミエリン塩基性タンパク擬似成分）が第一選択である。また、第一選択薬で効果不十分な場合に Natalizumab（抗 α 4 インテグリンモノクローナル抗体）やミトキサントロン（アントラキノ系抗悪性腫瘍剤）が使用されている。一方、国内では寛解期での治療として承認されている薬剤は、fingolimod 及び IFN β 製剤のみであるが、再発予防の治療に関しても国内外で大きな差異は無いと考えられる。

	<p>国内では RCT が実施されていないが、日本神経学会、日本神経免疫学会、日本神経治療学会により作成された治療ガイドライン（2010）において、本剤は推奨グレード B（科学的根拠があり、行うよう勧められる）とされており、教科書（神経内科ハンドブック 鑑別診断と治療（第 4 版））においても、本剤が MS 治療薬として記載されている。国内のエビデンスだけで有用性を示すことに限界はあるものの、海外のエビデンスを否定するものではなく、ガイドライン等の記載から一定以上の使用経験があると読み取ることができる。</p> <p>従って、海外では標準的療法に位置づけられており、国内外で医療環境に大きな差異はなく、国内でも有用性が期待できると考えられる。</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

<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>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州																										
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <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> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <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> <tr> <td rowspan="2">独国</td> <td>販売名（企業名）</td> <td>Imurek (Aspen Pharma Trading limited)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td> <p>Imurek 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、アザチオプリン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として使用される。</p> <p>Imurek 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</p> </td> </tr> </tbody> </table>			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	販売名（企業名）	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		英国	販売名（企業名）	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		独国	販売名（企業名）	Imurek (Aspen Pharma Trading limited)	効能・効果
	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	販売名（企業名）	承認なし																									
	効能・効果																										
	用法・用量																										
	備考																										
英国	販売名（企業名）	承認なし																									
	効能・効果																										
	用法・用量																										
	備考																										
独国	販売名（企業名）	Imurek (Aspen Pharma Trading limited)																									
	効能・効果	<p>Imurek 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、アザチオプリン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として使用される。</p> <p>Imurek 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</p>																									

			<p>用される。Imurek は、副腎皮質ステロイドとの併用下、副腎皮質ステロイド節減効果を有する。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：</p> <ul style="list-style-type: none"> - 低毒性抗リウマチ基礎薬（疾患修飾抗リウマチ薬-DMARD）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（クローン病又は潰瘍性大腸炎） - 自己免疫性肝炎 - 全身性エリテマトーデス - 皮膚筋炎 - 結節性多発動脈炎 - 尋常性天疱瘡及び水疱性類天疱瘡 - 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><u>Imurek 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、又はそれまでにアザチオプリンによる治療で安定した経過が得られていた再発寛解型多発性硬化症に適用される。</u></p> <p>Imurek 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、数カ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>●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、経口又は静脈内投与する。</p> <p>維持量は 1～4 mg/kg 体重/日であり、臨床必</p>

		<p>要条件及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><u>再発寛解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。</u></p> <p><u>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。</u></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 カ月後にしか現れない。</p> <p>Imurek 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。数カ月かけて副腎皮質ステロイドを段階的に減量する。</p> <p>Imurek の投与は少なくとも 2～3 年継続する。</p> <p>●他の適応</p> <p>慢性活動性自己免疫性肝炎の治療における初期量は 1～1.5 mg/kg 体重/日であり、維持量は 2 mg/kg 体重/日以下である。</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、数週間後又は数カ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 カ月の投与後に改善が得られない場合、投与中止を考慮する。</p>
	備考	
仏国	販売名（企業名）	承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	

		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	承認なし
		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。）

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

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

1) PubMed 検索

検索式：multiple sclerosis AND "Azathioprine"[Mesh] AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR Clinical Trial, Phase I[ptyp] OR Clinical Trial, Phase II[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Evaluation Studies[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Validation Studies[ptyp] OR systematic[sb]) AND (English[lang] OR Japanese[lang]))

検索期間：指定なし

検索時期：2011年12月2日

検索結果：100件

選定理由：上記で検索された100件中、抄録等からMSに対するAZA（本剤）の有用性を評価した盲検化比較試験であることが読み取れた11件【要望-1～3、要望-8～10、要望-13、企業-1～4】、海外AZA使用実態調査を報告した2件【企業-5～6】を選択した。また、上記の選択外であるが、国内治療ガイドライン（2010）に根拠文献として引用されている7件【要望-6～7、要望-11～12、企業-7～9】を選択した。

2) 医中誌検索

検索式：多発性硬化症 and (アザチオプリン or Azathioprine) and (LA=日本語 or 英語) and CK=ヒト

検索期間：指定なし

検索時期：2011年12月2日

検索結果：46件

選定理由：上記により検索された46件中、抄録等からMSに対するAZAの有用性を評価した盲検化比較試験であることが読み取れた報告はなかった。MSに対するAZAの症例報告である5件【要望14~15、企業-10~12】を選択した。

<海外における臨床試験等>

1)のPubMed検索等により選択された臨床試験成績の概要を以下に示した。

【企業-1】Havrdova et al. Multi Scler (2009)

<デザイン>プラセボ対照二重盲検比較試験

<対象>IFN β 未治療の活動性再発寛解型MS患者

<投与群>①IFN β 群, ②IFN β +AZA群, ③IFN β +AZA+プレドニゾン群 (AZA: 50mg/日)

<投与期間>2年 (3年継続あり)

<例数>181例 (①60例, ②58例, ③63例)

<年齢>平均30.7歳

<性別>男性39例, 女性142例

<有効性結果>

- ・2年後の年間再発率 ①1.05, ②0.91, ③0.73 (有意差なし)
- ・2年後の障害進行累積確率 ①16.8%, ②20.7%, ③17.5% (有意差なし)

<安全性結果>

- ・5年後の有害事象発現率 ①86.7%, ②94.8%, ③93.7%
- ・5年後の高度有害事象発現例数 ①1例, ②2例, ③2例
- ・主な有害事象 上気道感染, 尿路感染 (いずれの投与群も同様)

<結論>早期再発寛解型MS患者において, IFN β 単独治療に対するAZA, プレドニゾンの併用治療の優越性は示されなかった。

【企業-2】Etemadifar et al. J Neurol (2007)

国内治療ガイドライン (2010) のP83の文献1

<デザイン>単盲検比較試験 (評価者盲検)

<対象>未治療の活動性再発寛解型MS患者

<投与群>①IFN β 群, ②AZA (25mg/日で開始し, 3mg/kg/日まで漸増) 群

<投与期間>12ヵ月

<例数>94例 (①47例, ②47例)

<年齢>①平均28.3歳, ②平均27.1歳

<性別>男性20例, 女性74例

<有効性結果>

- ・平均年間再発率 ①0.64, ②0.28 (P<0.05)
- ・無再発症例の割合 ①57.4%, ②76.6% (P<0.05)
- ・EDSSスコアの平均改善度 ①0.3 (投与前と比べてP<0.05), ②0.46 (投与前と比べて

P<0.001)

<安全性結果>

- ・有害事象発現率 記載なし
- ・有害事象による中止例数 ①3例, ②3例
- ・主な有害事象 消化器症状 (AZA群)

<結論>再発寛解型 MS 患者において, IFN β , AZA ともに効果があり, IFN β に比べて AZA ではより効果が高かった。

【要望-3】 Milanese et al. J Neurol (1993)

国内治療ガイドライン (2010) の P80 の文献 7

<デザイン>プラセボ対照二重盲検比較試験

<対象>活動性 MS (再発型, 進行型を含む) 患者

<投与群>①プラセボ群, ②AZA (2mg/kg/日) 群

<投与期間>3年

<例数>40例 (①21例, ②19例)

<年齢>①平均 29.6歳, ②平均 29.5歳

<性別>記載なし

<有効性結果>

- ・平均年間再発率 ①0.78, ②0.47 (有意差なし)
- ・無再発症例の割合 ①10%, ②40% (有意差なし)
- ・障害進行症例の割合 ①82%, ②38% (有意差なし)

<安全性結果>

- ・有害事象発現率 記載なし
- ・有害事象による中止例数 4例 (AZA群)
- ・主な有害事象 記載なし

<結論>MS (再発型, 進行型を含む) において, 有意差はなかったものの, AZA の効果が示された。

【要望-2】 Goodkin et al. Neurology (1991)

国内治療ガイドライン (2010) の P80 の文献 11

<デザイン>プラセボ対照二重盲検比較試験

<対象>活動性再発寛解型 MS 患者

<投与群>①プラセボ群, ②AZA (3mg/kg/日) 群

<投与期間>2年

<例数>54例 (①25例, ②29例)

<年齢>平均 29.7歳

<性別>男性 19例, 女性 35例

<有効性結果>

- ・平均年間再発率 1年目: ①1.17, ②0.74 (有意差なし), 2年目: ①0.79, ②0.30 (P=0.05)

- ・ EDSS スコアの平均改善度 ①0.42, ②0.17 (有意差なし)

<安全性結果>

- ・ 有害事象発現率 記載なし
- ・ 有害事象による中止例数 ①1例, ②6例
- ・ 主な有害事象 記載なし

<結論>再発寛解型 MS 患者において, AZA の効果が示された。

【要望-13】 Ellison et al. Neurology (1989)

国内治療ガイドライン (2010) の P80 の文献 10

<デザイン>プラセボ対照二重盲検比較試験

<対象>活動性進行型 MS 患者

<投与群>①プラセボ群, ②AZA 群, ③AZA+メチルプレドニゾロン群 (AZA : 2.2mg/kg/日)

<投与期間>3年

<例数>投与症例 : 98例 (①34例, ②31例, ③33例)

<年齢>①平均 33.4 歳, ②平均 30.7 歳, ③平均 31.1 歳

<性別>男性 50 例, 女性 48 例

<有効性結果>

- ・ 平均障害進行率 (ISS スコア) ①0.38, ②0.62, ③0.79 (有意差なし)
- ・ 年間再発率 ①0.48, ②0.24, ③0.24 (①対②で P=0.04, ①対③で P=0.03)

<安全性結果>

- ・ 有害事象発現率 記載なし
- ・ 有害事象による中止例数 ①0例, ②3例, ③8例
- ・ 主な有害事象 記載なし

<結論>AZA の有益性はリスクを上回るものではなく, 進行性 MS の治療薬として推奨しない。

【要望-1】 British and Dutch Multiple Sclerosis Azathioprine Trial Group. Lancet (1988)

国内治療ガイドライン (2010) の P80 の文献 6

<デザイン>プラセボ対照二重盲検比較試験

<対象>活動性 MS (再発型, 進行型を含む) 患者

<投与群>①プラセボ群, ②AZA (2.5mg/kg/日) 群

<投与期間>3年以上

<例数>354例 (①180例, ②174例)

<年齢>①平均 38 歳, ②平均 39 歳

<性別>男性 147 例, 女性 207 例

<有効性結果>

- ・ 3年後の平均障害進行率 ①0.80, ②0.62 (有意差なし)
- ・ 3年後の平均年間再発率 ①2.52, ②2.20 (有意差なし)

<安全性結果>

- ・有害事象発現率 記載なし
- ・有害事象による死亡例数 ①2例, ②7例
- ・主な有害事象 1年目:白血球減少,食欲不振,嘔吐,腹痛 (AZA群)
2~4年目:アレルギー,肝機能障害,食欲不振,皮疹 (AZA群)

<結論>MS患者において, AZAの効果は小さく, MSの治療薬として推奨しない。

【要望-10】 Ellison et al. Neurology (1988)

<デザイン>プラセボ対照二重盲検比較試験

<対象>活動性進行型MS患者

<投与群>①プラセボ群, ②AZA群, ③AZA+メチルプレドニゾロン群 (AZA: 2.2mg/kg/日)

<投与期間>3年 (メチルプレドニゾロンは36週)

<例数>98例 3年評価完了症例: 81例 投与群別の例数は記載なし

<年齢>記載なし

<性別>記載なし

<有効性結果>

- ・障害進行症例の割合 ①80%, ②記載なし, ③50% (①対③で有意差なし)
- ・年間再発率 ①0.48, ②0.24, ③0.24 (①対②+③の平均, P=0.02)

<安全性結果>

- ・有害事象発現率 記載なし
- ・有害事象の程度等 記載なし
- ・主な有害事象 記載なし

<結論>早期MS患者において, AZAとメチルプレドニゾロンの併用療法の効果が予想される結果が得られた。

【企業-3】 Minderhoud et al. Clin Neurol Neurosurg (1988)

<デザイン>プラセボ対照二重盲検比較試験

<対象>活動性MS (再発寛解型, 二次進行型, 一次進行型を含む) 患者

<投与群>①プラセボ群, ②AZA (2.5mg/kg/日) 群

<投与期間>3年

<例数>54例 1年間投与症例: 49例 (①27例, ②22例)

<年齢>記載なし

<性別>男性22例, 女性27例 (1年間投与症例)

<有効性結果>

- ・障害進行症例の割合 ①51.9%, ②45.0% (有意差の記載なし)
- ・平均年間再発率 ①1.62, ②1.65 (有意差の記載なし)

<安全性結果>

- ・有害事象発現率 記載なし

・有害事象による中止例数 1 例 (AZA 群)

・主な有害事象発現率 記載なし

<結 論>MS 患者において, AZA の治療効果はあるものの, 統計学的有意差を示すには至らなかった。

【企業-4】 Kappos et al. Ann Neurol (1988)

<デザイン>実薬対照二重盲検比較試験

<対 象>活動性 MS (再発寛解型, 二次進行型, 一次進行型を含む) 患者

<投 与 群>①CyA 群, ②AZA (2.5mg/kg 日) 群

<投 与 期 間>32 ヶ月

<例 数>194 例 (①98 例, ②96 例)

<年 齢>①平均 35.5 歳, ②平均 34.7 歳

<性 別>男性 68 例, 女性 126 例

<有効性結果>

・平均 EDSS スコア (投与前→24 ヶ月) ①3.0→3.1, ②3.2→3.5 (有意差なし)

・平均年間再発率 1 年目: ①0.36, ②0.32 (有意差なし), 2 年目: ①0.32, ②0.50 (有意差なし)

<安全性結果>

・32 ヶ月後の有害事象発現件数 ①985 件, ②485 件

・32 ヶ月後の有害事象 (軽度, 中等度, 高度) の割合 ①60%, 35%, 5%, ②60%, 34%, 6%

・主な有害事象 消化器症状, 感染症, 脱毛, 多毛症, 平均赤血球容積上昇, 白血球減少, 貧血 (AZA 群)

<結 論>CyA (単剤) は長期 MS 治療薬には不適切である。AZA は標準的 MS 治療薬として使用しているとの記載あり。

【要望-8】 Mertin et al. Lancet (1982)

国内治療ガイドライン (2010) の P80 の文献 4

<デザイン>プラセボ対照二重盲検比較試験

<対 象>活動性再発寛解型 MS 患者

<投 与 群>①プラセボ群, ②AZA+プレドニゾロン+AGL(anti-lymphocyte-globulin)→AZA 群 (AZA: 3mg/kg/日)

<投 与 期 間>15 ヶ月 (②: 最初の 1 ヶ月は AZA+プレドニゾロン+AGL, 残りは AZA のみ)

<例 数>43 例 (投与群別の例数は記載なし)

<年 齢>①22 例, ②21 例

<性 別>①16 例, ②27 例

<有効性結果>

・年間再発率 (投与前→15 ヶ月後) ①約 1.0→約 1.0, ②約 1.0→0.7 (投与群間に有意差なし)

し)

・ Kurtzke DSS スコアの悪化していない症例数 ①13 例, ②16 例

<安全性結果>

- ・ 有害事象発現率 記載なし
- ・ 高度の有害事象発現例数 2 例
- ・ 主な有害事象 記載なし

<結 論>MS 患者において, 免疫抑制治療の効果はあるものの, 統計学的有意差を示すには至らなかった。

【要望-9】 Patzold et al. J Neurol Sci (1982)

国内治療ガイドライン (2010) の P80 の文献 5

<デザイン>非盲検比較試験

<対 象>活動性 MS (再発寛解型, 二次進行型, 一次進行型を含む) 患者

<投 与 群>①非免疫抑制治療群, ②AZA (2mg/kg/日) 群

<投 与 期 間>4.5 年

<例 数>115 例 (①55 例, ②60 例)

<年 齢>記載なし

<性 別>男性 31 例, 女性 84 例

<有効性結果>

- ・ 2年後の平均障害進行度 再発寛解型 MS : ①28.37, ②15.10 (P=0.01019), 二次進行型 MS : ①10.95, ②9.33 (有意差なし), 一次進行型 MS : ①12.76, ②27.96 (有意差なし)
- ・ 2年後の年間再発率 再発寛解型 MS : ①2.0, ②2.7 (有意差なし), 二次進行型 MS : ①2.1, ②2.1 (有意差なし)

<安全性結果>

- ・ 有害事象発現率 記載なし
- ・ 高度の有害事象発現件数 : 2 件 (AZA 群)
- ・ 中止に至った有害事象 : S 状結腸癌
- ・ 主な有害事象 脱毛, 消化器症状, にきび, 帯状疱疹, 軽度の肝機能検査異常, 軽度の貧血 (AZA 群)

<結 論>再発寛解型 MS 患者において, AZA の効果が示された。進行型 MS 患者において, AZA の効果は示されなかった。

【企業-5、企業-6】 Hommes et al. Mult Scler (2002) & Elsevier (2004)

<デザイン>使用実態調査

<対 象>

2002 年調査 : 欧米等 10 か国 160 の調査対象者から得られた 116,700 名の患者

2004 年調査 : 欧米等 10 か国 84 の調査対象者から得られた 4,557 名の患者

<投 与 期 間>2002 年調査 : 2000.11-2001.3, 2004 年調査 : 2002.5-2002.9

<調 査 内 容>

2002年調査：MS患者に対する免疫抑制剤使用率（AZA, CY, MTX, MIT）

2004年調査：2002年調査の回答者に対するAZA, CY, MTX, MITの詳細状況

<調査結果>

2002年調査：各免疫抑制剤の使用率はAZA：5.6%，MIT：4.0%，MTX：3.7%，CY3.5%

2004年調査：病型別のAZA使用率（4剤中の使用順位）再発寛解型MS：71%（1），再発寛解型MSのIFNβ不応（併用）：84%（1），二次進行型MS：28%（1），一次進行型MS：29%（2）

【要望-6】 Swinbern et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry（1973）

国内治療ガイドライン（2010）のP79の文献2

<デザイン>非盲検比較試験

<対象>活動性MS患者

<投与群>①コントロール（アスコルビン酸）群，②AZA（2.5mg/kg日）群

<投与期間>2年

<例数>49例（①25例，②24例） 解析対象：43例（①24例，②19例）

<年齢>①平均40.12歳，②平均38.53歳

<性別>全て男性

<有効性結果>

- ・平均 Kurtzke スコアの推移（有意差なし）
- ・再発例症例数 0-1年：①10，②4，1-2年：①4，②2（投与群間に有意差なし）
- ・再発スコア 0-1年：①25.0，②41.5，1-2年：①39.0，②30.0（投与群間に有意差なし）

<安全性結果>

- ・有害事象発現率 記載なし
- ・有害事象による中止例数 4例（AZA群）
- ・主な有害事象 記載なし

<結論>MS患者において，AZAの効果が示されなかった。

【要望-7】 Rosen et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry（1979）

国内治療ガイドライン（2010）のP79の文献3

<デザイン>比較試験（盲検性の記載なし）

<対象>活動性MS患者

<投与群>①コントロール群，②AZA（50mg/日）群

<投与期間>3-6年（平均4.5年）

<例数>42例（①20例，②22例）

<年齢>記載なし

<性別>全て女性

<有効性結果>・6年後の車椅子生活を要する症例の割合 ①65%，②9%

<安全性結果>

- ・有害事象発現率 記載なし

・有害事象による中止例数 5 例 (AZA 群)

・主な有害事象 記載なし

<結 論>活動性 MS 患者において, AZA 治療により 6 年後に車椅子を要する患者の割合が 10%未満となった。

【要望-11】 Zeeberg et al. Eur Neurol (1985)

国内治療ガイドライン (2010) の P80 の文献 8

<デザイン>プラセボ対照二重盲検比較試験

<対 象>活動性進行型 MS 患者

<投 与 群>①プラセボ群, ②AZA (2-2.5mg/kg/日) 群

<投 与 期 間>2 年以上

<例 数>21 例 (①11 例, ②10 例)

<年 齢>平均 35 歳

<性 別>男性 11 例, 女性 14 例

<有効性結果>

・障害進行の有無 ①悪化: 7 例, 不変・改善: 4 例

②悪化: 4 例, 不変・改善: 6 例 (投与群間に有意差なし)

<安全性結果>

・有害事象発現率 記載なし

・重篤な有害事象発現例数 発現なし (AZA 群)

・主な有害事象 記載なし

<結 論>進行型 MS 患者において, AZA の効果は示されなかった。

【要望-12】 Ghezzi et al. Elsevier (1989)

国内治療ガイドライン (2010) の P80 の文献 9

<デザイン>プラセボ対照二重盲検比較試験

<対 象>活動性再発型 MS 患者

<投 与 群>①コントロール群, ②AZA (2.5mg/kg/日) 群

<投 与 期 間>18 ヶ月

<例 数>185 例 解析対象: 135 例 (①66 例, ②69 例)

<年 齢>記載なし

<性 別>男性 47 例, 女性 88 例

<有効性結果>

・障害進行症例数 再発寛解型 MS : ①8 例, ②9 例 (有意差なし), 二次進行型 MS : ①19 例, ②18 例 (有意差なし)

・平均年間再発率 再発寛解型 MS : ①1.00, ②0.87 (有意差なし), 二次進行型 MS : ①0.63, ②0.70 (有意差なし)

<安全性結果>

・有害事象発現率 記載なし

- ・有害事象による中止例数 13 例 (AZA 群)
 - ・主な有害事象 記載なし
- <結 論>再発型 MS 患者において, AZA の効果は示されなかった。

【企業-7】 Markovic et al. Neurology (2003)

国内治療ガイドライン (2010) の P83 の文献 2

<デザイン>オープン試験

<対象>IFN β 不応の活動性再発寛解型 MS 患者

<投与群>IFN β →AZA (平均 2.0mg/kg/日) + IFN β

<投与期間>平均 4 年間, AZA は 15 ヶ月 (中央値)

<例数>6 例

<年齢>平均 24.5 歳

<性別>男性 2 例, 女性 4 例

<有効性結果>

- ・新規 MRI 造影病巣数 投与前 : 14.9, IFN β : 9.8, IFN β +AZA : 3.4 (P=0.006)
- ・MRI 造影病巣数 投与前 : 18.9, IFN β : 12.7, IFN β +AZA : 3.9 (P=0.002)
- ・再発率 投与前 : 1.9, IFN β : 1.6, IFN β +AZA : 0.9 (有意差なし)
- ・IFN β →IFN β +AZA で再発数が減少した症例数 4 例

<安全性結果>

- ・有害事象発現率 記載なし
- ・有害事象の程度等 記載なし
- ・主な有害事象 消化器症状, ウイルス上気道感染

<結 論>IFN β 不応の再発寛解型 MS 患者において, AZA と IFN β の併用療法の効果が示された。

【企業-8】 Pulicken et al. Mult Scler (2005)

国内治療ガイドライン (2010) の P83 の文献 3

<デザイン>オープン試験

<対象>IFN β 不応の活動性再発型 MS 患者

<投与群>IFN β (3 ヶ月) →IFN β +AZA (25mg/日→3mg/kg/日を 6 ヶ月)

<投与期間>9 ヶ月

<例数>15 例

<年齢>平均 37.33 歳

<性別>男性 8 例, 女性 7 例

<有効性結果>

- ・MRI 造影病巣の平均数 IFN β : 6.15→IFN β +AZA : 2.22 (65%減少, P=0.003)
- ・平均 EDSS スコア IFN β : 4.58→IFN β +AZA : 4.58 (有意差なし)

<安全性結果>

- ・有害事象発現率 記載なし

- ・重篤な有害事象 発現なし
- ・Grade 3-4 の有害事象 発現なし
- ・有害事象による中止症例 3例
- ・主な有害事象 消化器症状, 白血球減少

<結 論>IFN β 不応の再発型 MS 患者において, AZA と IFN β の併用療法で効果がある可能性が示された。

【企業-9】 Lus et al. Eur Neurol (2004)

国内治療ガイドライン (2010) の P83 の文献 4

<デザイン>オープン試験

<対象>活動性再発寛解型 MS 患者

<投与群>①無治療→IFN β +AZA 群, ②AZA→IFN β +AZA 群, ③IFN β →IFN β +AZA 群 (AZA : 50-250mg/日)

<投与期間>2年間 (IFN β +AZA の併用治療期間)

<例数>23例 (①8例, ②8例, ③7例)

<年齢>①平均 29.8歳 ②平均 30.5歳, ③平均 27.2歳

<性別>記載なし

<有効性結果>

・2年間の再発数 ①2.37→0.37 (P<0.0001), ②1.87→0.37 (P<0.0001), ③2.00→0.28 (P=0.007)

・EDSS スコアの差 (観察期→治療中) ①2.87→0 (P=0.000), ②2.87→0.12 (P<0.0001), ③3.21→0.07 (P<0.0001)

<安全性結果>

- ・有害事象発現率 記載なし
- ・重篤な有害事象 発現なし
- ・主な有害事象 消化器症状, 貧血, 血小板減少, インフルエンザ様症状 (IFN β +AZA 群)

<結 論>活動性再発寛解型 MS 患者において, AZA と IFN β の併用療法で効果が示された。

<国内における臨床試験等>

1)の医中誌検索により選択された症例報告の概要を以下に示した。

【要望-14】野村ら. 神経内科治療 (1986)

国内治療ガイドライン (2010) の P80 の文献 13

<デザイン>症例報告

<対象>寛解増悪型及び慢性進行型の MS 患者

<投与群>AZA (50-100mg/日)

<投与期間>1-4年間

<例数>3例

<年 齢>記載なし

<性 別>記載なし

<有効性結果>

・症例 1 (寛解増悪型) AZA 投与前は視力障害, 横断性髄膜障害等, 6 回の急性増悪。AZA50mg/日投与開始後は約 1 年間急性増悪なし。

・症例 2 (寛解増悪型) AZA 投与前は横断性髄膜障害を重ね, 後遺神経障害が悪化。AZA100mg/日投与後は 2.5 年間に急性増悪が 1 回のみ, 神経症状の進行なし。

・症例 3 (慢性進行型) AZA 投与前は緩徐に進行性経過, 完全四肢麻痺の状態。AZA100mg/日投与後は約 4 年間で歩行可能なまでに改善。

<安全性結果>記載なし

<結 論>記載なし

【企業-10】加世田ら. 日内会誌 (1989)

国内治療ガイドライン (2010) の P80 の文献 14

<デ ザ イ ン>症例報告

<対 象>二次進行型 MS 患者

<投 与 群>AZA (投与量の記載なし)

<投 与 期 間>記載なし

<例 数>1 例

<年 齢>34 歳

<性 別>男性

<有効性結果>プレドニゾロン治療するも, Th5 までの感覚障害, 対麻痺, 右上肢筋力低下, 右顔面知覚低下が出現。ステロイドパルス, 血漿交換にても奏功せず。AZA 投与により, Th10 以下の感覚障害と対麻痺のみを残し改善した。

<安全性結果>記載なし

<結 論>プレドニゾロン, ステロイドパルス, 血漿交換に対して抵抗性の MS に対する治療法として AZA は有用である。

【要望-15】吉田ら. 神経治療学 (1992)

国内治療ガイドライン (2010) の P80 の文献 15

<デ ザ イ ン>症例報告

<対 象>再発寛解型 MS 患者

<投 与 群>AZA (50-100mg/日)

<投 与 期 間>平均 41.9 ヶ月

<例 数>6 例

<年 齢>平均 31.3 歳

<性 別>全て女性

<有効性結果>年間の平均再発回数は, 6 例全例で投与前に比べて減少し, 特に 4 例では臨床的に有用と考えられた。投与前後の EDSS 変化量は, 全例 0.5 以内と明らかな影響は

みられなかった。

<安全性結果>記載なし

<結論>再発を繰り返す MS 患者において、AZA の長期投与療法は再発を減少させ、臨床的に有用である。

【企業-11】 浜崎ら. 臨床神経学 (2008)

<デザイン>症例報告

<対象>MS 患者

<投与群>AZA (投与量の記載なし)

<投与期間>記載なし

<例数>1 例

<年齢>69 歳

<性別>女性

<有効性結果>記載なし

<安全性結果>AZA 投与後、生検でびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫と判明。

<結論>AZA の長期投与により悪性腫瘍の発生が増加する可能性が指摘されており、使用の際に留意すべきである。

【企業-12】 沼沢ら. 神経免疫学 (2009)

<デザイン>症例報告

<対象>再発寛解型 MS 患者

<投与群>AZA (100mg/日から開始し、漸減して 25mg/日で維持)

<投与期間>17 ヶ月以上

<例数>1 例

<年齢>44 歳

<性別>女性

<有効性結果>AZA と IFN β 1a の併用療法にて 17 ヶ月は再燃なし

<安全性結果>治療中に高熱持続，血小板の急激な減少，肝胆道系酵素の上昇，凝固線溶系の異常を認め，入院。諸検査の結果，CMV 関連血球貪食症候群と診断。IFN β 1a と AZA と中止後，全身状態は改善した。

<結論>免疫抑制療法中に致死的血球貪食症候群を発症しうる可能性があり，重要な副作用として認識する必要がある。

<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とおりである。

1) Proc R Soc Med. 1972;65:257-60. 【企業-13】

2) J Clin Pharmacol. 1990;30:358-63. 【企業-14】

- 3) BioDrugs. 1997;8:446-56. 【企業-15】
4) Eur J Clin Chem Biochem. 1996;34:199-205. 【企業-16】

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

1)

(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)の1)で PubMed 検索により選択されたメタ・アナリシス及び systemic review は4件であった。そのうち、要望書の補足となる2件【企業-17~18】を以下に示した。

【企業-17】 Mantia et al. *Neurol Sci* (2007)

<デザイン>安全性レビュー

<対象>1971-2007 に報告された8つのコントロール試験、7つの観察試験を選択
<安全性結果>

- ・コントロール群と比べて AZA 群の発現率が高かった有害事象
消化器症状 (P<0.0001), 皮疹等のアレルギー (P=0.0013), 感染症 (有意差なし), 白血球減少 (P<0.0001), 肝障害 (P<0.0001)
- ・AZA 群で発現率の高い有害事象
消化器症状, 白血球減少, 感染症, アレルギー, 脱毛症, 肝胆症状, 貧血, 汎血球減少, 血小板減少

<結論>適切なマネジメントのもと, AZA の安全性プロファイルは許容範囲である。今回のレビュー結果は, AZA の第二選択薬としての使用を支持するものである。

【企業-18】 Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG). *J Neurol* (2008)

<デザイン>エビデンスに基づく, 欧州15か国(英, 独, 仏含む)のMS専門家による治療法の推奨

<結論>AZA は Basic therapy に位置付けられている。AZA の安全性は良好であり, 再発寛解型 MS に対する第二選択薬として位置付けている文献も引用されている。

<日本における教科書等>

1)

(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)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(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)

(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 MS 治療に IFN β が登場するまでは、もっとも多く使用された薬剤であり、他の MS 治療薬と比べ安価で、投与が簡便 (経口)、重篤な副作用が比較的少ないことから、現在でも広く使用されている。

本剤の MS に対する有用性は、海外で実施された多くの RCT にて検討されている。有効性について、Yudkin ら (1991) 【要望-16】は 7 つの RCT を対象にメタ・アナリシスを行い、再発頻度がプラセボ群と比べて本剤群で有意に低下したことを報告した。障害度はプラセボ群と比べて本剤群で軽い傾向にあったものの、その差は小さく、統計学的有意差を示すには至らなかった。さらに Casetta ら (2007) 【要望-17】はランダム化されていない又は他の免疫抑制剤が併用されている RCT を除いた 5 つの RCT を対象にメタ・アナリシスを行い (コクランレビュー)、再発頻度と障害度が進行した患者の割合がプラセボ群と比べて本剤群で有意に低下したことを報告した。このように、本剤の効果 (特に再発予防効果) は高いエビデンスレベルのもと示されている。安全性について、上記のメタ・アナリシス及び Mantia ら (2007) によるシステマティックレビューにて検討され、本剤の副作用では消化器症状、皮疹等のアレルギー、感染症、白血球減少、肝障害等の頻度が高く、血液障害も認められたことが報告された。長期投与や累積投与量の増大によって悪性新生物のリスクを高める懸念はあるものの、投与中止に至る有害事象は少なかった。このように、本剤の副作用は承認疾患ですでに知られる安全性プロファイルと同様であることが示されている。

本剤は MS に対して独国で承認されており、米国ガイドライン (2002) 【要望書に記載あり】及び欧州 MSTCG (MS 専門家グループ) では、治療法の推奨 (2008) に MS 治療薬として記載されている。Casetta ら (2007) によると、本剤は MS に対して 30 年以上前から使用され、Hommes ら (2004) によると欧米では本剤は MS に対して広く使用されている。

このように、海外では有用性に関する十分なエビデンスがあり、使用経験も豊富であることから、本剤が MS の標準治療薬として広く認識されている。

国内では RCT が実施されておらず、医中誌での検索によるエビデンスは会議録のみであった。しかしながら、野村ら (1986) や加世田ら (1989) によると本剤が再発予防効果や進行抑制効果を示し、吉田ら (1992) によると本剤が再発回数を減少させた。

日本神経学会、日本神経免疫学会、日本神経治療学会により作成された治療ガイドライン (2010) 【要望-18】において、本剤は推奨グレード B (科学的根拠があり、行うよう勧められる) とされており、さらに IFN β の登場前には本剤がよく使用されていた旨が記載

されている。教科書（神経内科ハンドブック 鑑別診断と治療（第4版））においても、本剤がMS治療薬として記載されている。

このように、国内のエビデンスだけで有用性を示すことに限界はあるものの、海外のエビデンスを否定するものではなかった。また、国内ガイドライン等の記載から一定以上の使用経験があると読み取れることもできる。従って、国内においても、海外と同様、本剤がMSの標準的治療薬として認識されており、その公知性は高いと考える。さらに要望にあるとおり、標準的治療薬であっても保険償還の査定の結果として使用を断念せざるを得ない状況に問題があることを考慮すると、本剤の効能・効果にMSを追加することは妥当と考える。

本剤の臨床的位置付けについて、Etemadifar ら（2007）による未治療の再発寛解型MS患者に対する本剤とIFN β を比較した単盲検試験、Markovic ら（2003）やPulicken ら（2005）によるIFN β 不応例を対象としたオープンラベル併用試験が実施されているが、これらのエビデンスだけで臨床的位置付けを検討するには限界がある。ガイドライン等では国内外ともに本剤は効果が限定的であることから、IFN β に続く治療オプションの1つとされており、使用実態でも第一選択薬と認識されている事実は見出せない。従って、本剤は第一選択薬ではないことを効能・効果に明示することが適切と考える。

また、本剤に期待される効果は高いエビデンスレベルで示されている再発予防であり、同種同効薬を参考にした上で、再発予防とすることが適切と考える。

これらのことを考慮した結果、以下の効能・効果が妥当と考えた。
多発性硬化症の再発予防（既存治療に効果不十分な場合に限り）

<要望用法・用量について>

Yudkin ら（1991）やCasetta ら（2007）がメタ・アナリシスに使用したRCTでは、Ellison ら（1989）のRCTを除き、本剤の投与量がいずれも2~3 mg/kg/日で実施されている。独国の承認投与量も、通常量が2~3 mg/kg/日とされている。

本邦では、吉田らが50~100mg/日で本剤を使用した結果を報告した。MSには女性が多いことから体重を50kgと想定すると、1~2mg/kg/日に相当する。国内ガイドラインで推奨されている用法・用量（単剤療法）は、50 mg/日から開始し、消化器症状の有無や血液検査（血算と肝機能）の結果をみながら2-4週毎に0.5mg/kg/日ずつ2.0-3.0mg/kg/日まで漸増するものである（要望内容は国内ガイドラインと同じ）。また、教科書（神経内科ハンドブック 鑑別診断と治療（第4版））に記載されている用法・用量は50-150mg/日（1~3 mg/kg/日相当）である。

国内における用法・用量と効果を検討した情報はなく、エビデンスに限界があるものの、使用実態はガイドラインに記載されているものと同様である可能性が高く、これは海外のエビデンスや使用実態と大きく異なっていない。また、他疾患の用法・用量もこの範囲であるため、ガイドラインの用法・用量であれば、従来の安全性プロファイルから逸脱する可能性は小さい。これらのことを考慮した結果、用法・用量は要望の内容が妥当と考えた。

<臨床的位置づけについて>

海外では, Etemadifar ら (2007) による未治療の再発寛解型 MS 患者に対する本剤と IFN β を比較した単盲検試験, Markovic ら (2003) や Pulicken ら (2005) による IFN β 不応例を対象としたオープンラベル併用試験が実施されているが, これらのエビデンスだけで臨床的位置付けを検討するには限界がある。

独国では, IFN β 治療の不可能な再発寛解型 MS が本剤の主な対象として承認されている。欧州 MSTCG による治療法の推奨 (2008) では本剤が第二選択薬としての位置付けに係る記載があり, Casetta ら (2007) のメタ・アナリシス (コクランレビュー) においても本剤が IFN β に次ぐ治療オプションとして位置付けられている。

国内ガイドライン (2010) では IFN β の登場前に本剤がよく使用されていたとしているが, その効果は限定的であり, また保険適応されていないことから, 現時点では第一選択薬ではない。教科書 (神経内科ハンドブック 鑑別診断と治療 (第4版)) において, IFN β に反応しない患者の再発予防に対して使用することが記載されている。

このように, IFN β と本剤との臨床的位置づけを検討する十分なエビデンスが得られていない状況で, ガイドライン等では国内外ともに本剤が IFN β に続く治療オプションの 1 つとされており, 使用実態としてもそのように使用されている可能性が高い。これらのことを考慮した結果, 臨床的位置付けは要望の内容が妥当と考えた。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

海外では有用性に関する十分なエビデンスがあり, 使用経験も豊富であることから, 本剤が MS の標準治療薬として広く認識されている。国内のエビデンスだけで有用性を示すことに限界はあるものの, 海外のエビデンスを否定するものではなかった。また, 国内ガイドライン等の記載から一定以上の使用経験があると読み取れることもできる。従って, 国内においても, 海外と同様, 本剤が MS の標準的治療薬として認識されており, その公知性は高いと考える。

用法・用量について, 国内のエビデンスに限界があるものの, 使用実態はガイドラインに記載されているものと同様である可能性が高く, これは海外のエビデンスや使用実態と大きく異なっていない。また, 他疾患の用法・用量もこの範囲であり, 従来 of 安全性プロファイルから逸脱する可能性は小さい。

従って, 本剤の効能・効果に MS を追加するにあたり, 臨床試験や使用成績調査による新たな情報の収集は必要でなく, 海外の豊富なエビデンスや使用実態に加え, 国内のガイドラインやそこから読み取れる使用実態等の情報をもって承認することに不適切な点はないと考える。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1) 要望書に記載された文献

- 要望 - 1 : British and Dutch Multiple Sclerosis Azathioprine Trial Group. Double-masked trial of azathioprine in multiple sclerosis. *Lancet*. 1988 Jul 23;2(8604):179-83.
- 要望 - 2 : Goodkin DE, Bailly RC, Teetzen ML. The efficacy of azathioprine in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 1991 Jan;41(1):20-5.
- 要望 - 3 : Milanese C, La Mantia L, Salmaggi A, Eoli M. A double blind study on azathioprine efficacy in multiple sclerosis: final report. *J Neurol*. 1993 May;240(5):295-8.
- 要望 - 6 : Swinburn WR, Liversedge LA. Long-term treatment of multiple sclerosis with azathioprine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1973; 36; 124-126.
- 要望 - 7 : Rosen JA. Prolonged azathioprine treatment of non-relapsing multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979; 42; 338-344.
- 要望 - 8 : Mertin J, Rudge P, Kremer M. Double-blind controlled trial of immunosuppression in the treatment of multiple sclerosis: final report. *Lancet*. 1982 Aug 14;2(8294):351-4.
- 要望 - 9 : Patzold U, Hecker H, Pocklington P. Azathioprine in treatment of multiple sclerosis. Final results of a 41/2-year controlled study of its effectiveness covering 115 patients. *J Neurol Sci*. 1982 Jun;54(3):377-94.
- 要望 - 10 : Milanese C, La Mantia L, Salmaggi A. Double blind controlled randomized study on azathioprine efficacy in multiple sclerosis. Preliminary results. *Ital J Neurol Sci*. 1988 Feb;9(1):53-7.
- 要望 - 11 : Zeeberg IE, Heltberg A, Fog T. Follow-up evaluation after at least two years' treatment with azathioprine in a double-blind trial. *Eur Neurol* 1985; 24;435-436.
- 要望 - 12 : Ghezzi A, Di Falco M, Locatelli C, et al. Clinical controlled randomized trial of azathioprine in multiple sclerosis therapy. In : Gonsette RE, Delmontte P, editors. *Recent Advances in Multiple Sclerosis Therapy: Proceedings (International Congress Series)*. Amsterdam: Elsevier : 1989.p345-346.
- 要望 - 13 : Ellison GW, Myers LW, Mickey MR. A placebo-controlled, randomized, double-masked, variable dosage, clinical trial of azathioprine with and without methylprednisolone in multiple sclerosis. *Neurology*. 1989 Aug;39(8):1018-26.
- 要望 - 14 : 野村恭一, 山下俊裕, 大野良三ら. 多発性硬化症に対する azathioprine の使用経験. *神経内科治療* 1986;3:358. (会議録)
- 要望 - 15 : 吉田裕, 富岳亮, 野村恭一ら. 多発性硬化症のアザチオプリン療法: 再発予防と予後に関する臨床的検討. *神経治療* 1992;9:453. (会議録)
- 要望 - 16 : Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A et al. Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet*. 1991 ; 338(8774): 1051-5.
- 要望 - 17 : Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4) CD003982
- 要望 - 18 : 多発性硬化症 治療ガイドライン 2010 監修: 日本神経学会, 日本神経免疫学会, 日本神経治療学会

2) 企業見解に記載された文献

- 企業 - 1 : Havrdova E, Zivadinov R, Krasensky J. Randomized study of interferon beta-1a, low-dose azathioprine, and low-dose corticosteroids in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2009 Aug;15(8):965-76.
- 企業 - 2 : Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. Comparison of interferon beta products and azathioprine in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol.* 2007 Dec;254(12):1723-8.
- 企業 - 3 : Minderhoud JM, Prange AJ, Luyckx GJ. A long-term double-blind controlled study on the effect of azathioprine in the treatment of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 1988;90(1):25-8.
- 企業 - 4 : Kappos L, Patzold U, Dommasch D. Cyclosporine versus azathioprine in the long-term treatment of multiple sclerosis--results of the German multicenter study. *Ann Neurol.* 1988 Jan;23(1):56-63.
- 企業 - 5 : Hommes OR, Weiner HL. Results of an international questionnaire on immunosuppressive treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2002 Apr;8(2):139-41.
- 企業 - 6 : Hommes OR, Weiner HL. Clinical practice of immunosuppressive treatments in multiple sclerosis: results of a second international questionnaire. *J Neurol Sci.* 2004 Aug 15;223(1):65-7.
- 企業 - 7 : Markovic-Plese S, Bielekova B, Kadom N, et al. Longitudinal MRI study: the effects of azathioprine in MS patients refractory to interferon β -1b. *Neurology* 2003;60:1849-1851.
- 企業 - 8 : Pulicken M, Bash CN, Costello K, et al. Optimization of the safety and efficacy of interferon beta 1b and azathioprine combination therapy in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11:169-174.
- 企業 - 9 : Lus G, Romano F, Scuotto A, et al. Azathioprine and interferon β 1a in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: increasing efficacy of combined treatment. *Eur Neurol* 2004;51:15-20.
- 企業 -10 : 加世田俊, 溝口亮, 岡留敏秀ら. azathioprine が奏効した relapsing-progressive multiple sclerosis (RPMS) の 1 例. *日内会誌* 1989;78:124. (会議録)
- 企業 -11 : 浜崎真二. EBV 陽性中枢神経原発悪性リンパ腫を合併した多発性硬化症の 1 例 (会議録/症例報告). *臨床神経学.* 2008;48(4):296
- 企業 -12 : 沼沢洋行. IFN- β 1a と azathioprine にて MS 寛解維持中にウイルス関連血球貪食症状群を発症した一例 (会議録/症例報告). *神経免疫学.* 2009;17(1):157
- 企業 -13 : *Proc R Soc Med.* 1972;65:257-60.
- 企業 -14 : *J Clin Pharmacol.* 1990;30:358-63.
- 企業 -15 : *BioDrugs.* 1997;8:446-56.
- 企業 -16 : *Eur J Clin Chem Biochem.* 1996;34:199-205.

企業 -17 : La Mantia L et al. Azathioprine. Safety profile in multiple sclerosis patients. *Neurol Sci.* 2007;28(6):299-303.

企業 -18 : Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG), Wiendl H, Toyka KV, Rieckmann P, Gold R, Hartung HP, Hohlfeld R. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *J Neurol.* 2008;255(10):1449-63.