

(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-13
	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。)	難治性非感染性ぶどう膜炎
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	開始用量:1~3 mg/kg/日 維持用量:1~3 mg/kg/日以下 治療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。 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。
	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 checked="" type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input type="checkbox"/> 国内開発なし      〕 (特記事項等) アザチオプリン（以下、本剤）は難治性非感染性ぶどう膜炎の効能・効果としては欧米等6か国で承認されていない。ただし、国内ではすでに承認されている下記効能・効果に基づき、難治性非感染性ぶどう膜炎の病像を呈するベーチェット病、全身性エリテマトーデス（以下、SLE）および若年性特発性関節炎や強直性脊椎炎など難治性リウマチ性疾患に対して現在使用可能であると考え。	

	<p>【既承認の効能・効果より抜粋】</p> <p>治療抵抗性の下記リウマチ性疾患： 全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss 症候群、大動脈炎症候群等）、全身性エリテマトーデス（SLE）、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患</p>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p><input type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし</p> <p>（開発が困難とする場合、その特段の理由）</p> <p>本剤は欧米等 6 か国いずれにおいても難治性非感染性ぶどう膜炎の効能・効果としては承認されていない。また、ぶどう膜炎は様々な原因の疾患が含まれ、原因に合わせた治療法をとるため、ぶどう膜炎あるいは難治性非感染性ぶどう膜炎としての標準的な治療法を定めたガイドライン等はない。たとえば、米国の眼炎症性疾患の治療ガイドラインでは（企業-1）、比較対照を用いていない症例報告ではあるものの、本剤が副腎皮質ステロイドとの併用で慢性ぶどう膜炎に対して有効であったとの記載や、ベーチェット病患者（73 例）を対象としたプラセボ対照試験において眼症状進行のコントロールに有効であったと記載されており、用法・用量については「1～3 mg/kg/日を経口投与する。最も有効な投与量は 2 mg/kg/日と考えられる。」としているが、要望内容である難治性非感染性ぶどう膜炎について本剤の特定の用法・用量を示しているものではない（企業-1、要望-25）。また、ヨーロッパリウマチ学会（European League Against Rheumatism、以下、EULAR）がガイドラインを出しているが、ベーチェット病を対象とした治療ガイドラインである（企業-2）。さらに、加国では Canadian Uveitis Society がそのウェブサイトではぶどう膜炎の治療法を記載しているが（企業-3）、難治性非感染性ぶどう膜炎について本剤の特定の用法・用量の記載がなく、治療法の根拠となる文献は示されていない。また、調査した範囲ではエビデンスとなる臨床試験成績もなかった。</p> <p>以上のように、本剤は欧米等 6 か国いずれにおいても難治性非感染性ぶどう膜炎の効能・効果としては承認されておらず、難治性非感染性ぶどう膜炎に対して一定のエビデンスに基づき特定の用法・用量で広く使用されていることが確認できるガイドライン等や臨床試験成績もないことから、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬」の検討対象としては考え難く、要望内容の妥当性については否定的にならざるを得ないと考えます。</p> <p>なお、国内ですでに承認されている下記効能・効果に基づき、難治性非感染性ぶどう膜炎の病像を呈するベーチェット病、SLE および若年性特発性関節炎や強直性脊椎炎などの難治性リウマチ性疾患に対して現在使用可能であると考えます。</p> <p>【既承認の効能・効果より抜粋】</p>

	<p>治療抵抗性の下記リウマチ性疾患：          全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss 症候群、大動脈炎症候群等）、全身性エリテマトーデス（SLE）、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患</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          （上記に分類した根拠）</p> <p>現在の主要な治療法としては、ステロイド剤の投与が中心であり、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、ステロイド剤の投与のみでは効果が不十分で、不可逆性の重度の視力障害、失明に至る症例もみられる。また、ステロイド剤を減量できない症例は多数あり、長期投与に伴う骨粗鬆症、糖尿病、消化性潰瘍、精神障害などの副作用が臨床で大きな問題になる。</p> <p>以上より、難治性非感染性ぶどう膜炎は「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」に該当する。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない          （上記に分類した根拠）</p> <p>本剤は欧米等 6 か国いずれにおいても難治性非感染性ぶどう膜炎の効能・効果としては承認されておらず、難治性非感染性ぶどう膜炎に対して一定のエビデンスに基づき特定の用法・用量で広く使用されていることが確認できるガイドライン等はない。しかし、独国ではぶどう膜炎の原因疾患のひとつであるベーチェット病の効能・効果が承認されており、難治性非感染性ぶどう膜炎のうちベーチェット病に伴うぶどう膜炎に使用されているものと考えられる。また、SLE の効能・効果が英国、独国、仏国および豪州で、全身性血管炎（ウイルス性疾患を除く）の効能・効果が仏国で承認されており、難治性非感染性ぶどう膜炎のうちこれら疾患に伴うぶどう膜炎に使用されているものと考えられる。また、EULAR では、炎症性の眼症状発作時には全身性副腎皮質ステロイドを使用し、特に後眼部の症状併発時には、本剤と全身性副</p>

	<p>腎皮質ステロイドとの併用で治療することが推奨されている（企業-2）。さらに、ステロイド治療中のベーチェット病患者（73例）を対象としたプラセボ対照試験において眼症状進行のコントロールに有効であり、重度の副作用もみられなかったことが報告されている（要望-25）。その他の報告では、ベーチェット病による重篤な後部もしくは汎ぶどう膜炎 157 症例に対し、71.5±68.6 カ月のプレドニンと本剤（2.5 mg/kg/日）との併用療法を行った結果、ベースライン時の有効視力喪失割合は 37.6%であったが、試験終了時には 19.6%に減少し、プレドニン使用量は平均 55.3 mg から 10.5 mg に減量可能であった（企業-4）。</p> <p>以上のように、本剤は欧米において、要望内容である難治性非感染性ぶどう膜炎の標準的療法としては位置付けられていないが、難治性非感染性ぶどう膜炎のうちベーチェット病、SLE あるいは全身性血管炎（ウイルス性疾患を除く）に伴うぶどう膜炎に使用されている状況であると考え。また、ステロイド剤の全身投与による骨粗鬆症、糖尿病、消化性潰瘍、精神障害などの副作用が報告されていることから（企業-5）、本剤の併用によりステロイド剤の投与量を減量できることは副作用対策として有用であると考え。したがって、本剤の医療上の有用性としては「エ 上記の基準に該当しない」に該当する。</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 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>		
	<p>欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）</p>		
	<p>米国</p>	<p>販売名（企業名） 効能・効果 用法・用量 備考</p>	<p>承認なし</p>
	<p>英国</p>	<p>販売名（企業名） 効能・効果 用法・用量 備考</p>	<p>承認なし</p> <p>すでに承認されている効能・効果に SLE があり、難治性非感染性ぶどう膜炎のうち SLE に伴うぶどう膜炎に現在使用可能であると</p>

			考える。	
	独国	販売名（企業名）	承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考	すでに承認されている効能・効果にベーチェット病および SLE があり、難治性非感染性ぶどう膜炎のうちベーチェット病および SLE に伴うぶどう膜炎に現在使用可能であると考ええる。	
	仏国	販売名（企業名）	承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考	すでに承認されている効能・効果に SLE および全身性血管炎（ウイルス性疾患を除く）があり、難治性非感染性ぶどう膜炎のうち SLE および全身性血管炎（ウイルス性疾患を除く）に伴うぶどう膜炎に現在使用可能であると考ええる。	
	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	すでに承認されている効能・効果に SLE があり、難治性非感染性ぶどう膜炎のうち SLE に伴うぶどう膜炎に現在使用可能であると考ええる。	
	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	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州 [欧米等 6 か国での標準的使用内容]		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所に下線）		
	米国	ガイドライ ン名	<b>Guidelines for the Use of Immunosuppressive Drugs in Patients With Ocular Inflammatory Disorders</b> <b>Recommendations of an Expert Panel（企業-1）</b> （調査した範囲では要望内容である難治性非感染性ぶどう膜炎としての標準的な治療法を定めたガイドライン等はなかった。本ガイドライン	

記載する。)		はぶどう膜炎の治療に関する記述がある眼炎症性疾患の治療ガイドラインである。)
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>本剤は、移植（特にプレドニゾンやシクロスポリンなどと併用される）および関節リウマチに対する効能・効果でFDAの承認を取得している。プラセボ対照試験において乾癬性関節症、ライター症候群およびSLEに対する有効性が示されている。</p> <p><u>慢性眼性炎症の治療の主な治療法は、経口の副腎皮質ステロイドであるが、長期にわたる治療は副作用を発現するために免疫抑制薬（本剤、シクロスポリン、クロラムブシルおよびシクロホスファミドなど）の追加を必要とする。免疫抑制薬の選択は患者側の要因に依存する。</u></p> <p><u>比較対照を用いていない症例報告ではあるものの、本剤は炎症性眼疾患に対して副腎皮質ステロイドとの併用で慢性ぶどう膜炎に対して有効であることが示されている。また、ベーチェット病患者73名を対象としたプラセボ対照試験において、眼症状のない患者における新たな眼症状の発現の減少と、一方の眼に症状があった患者においてももう一方の眼の症状発現の減少に有効であった。</u></p>
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<u>1-3 mg/kg/日を経口投与する。最も有効な投与量は2 mg/kg/日と考えられる。アロプリノールと併用する場合には減量すること。治療効果と副作用に応じて用量を調節すること。</u>
	ガイドラインの根拠論文	1) Newell FW, Krill AE. Treatment of uveitis with azathioprine (Imuran). Trans Ophthalmol Soc UK. 1967;87:499-511. (企業-6) 2) Andrasch RH, Pirofsky B, Burns RP. Immunosuppressive therapy for severe chronic uveitis. Arch Ophthalmol. 1978;96:247-251. (企業-7) 3) Yazici J, Pazarli H, Barnes CG, et al. A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome. N Engl J Med. 1990;322(5):281-285. (要望-25)
	備考	
英国	ガイドライ	EULAR recommendation for the management of

	<p>ン名</p>	<p>Behcet's disease (企業-2)</p> <p>(調査した範囲では要望内容である難治性非感染性ぶどう膜炎としての標準的な治療法を定めたガイドライン等はなかった。本ガイドラインはぶどう膜炎の原因疾患のひとつであるベーチェット病を対象とした治療ガイドラインである。)</p>
	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p><b>【眼症状がある場合】</b></p> <p><u>ベーチェット病患者で後眼部の炎症性眼疾患を有する場合は、本剤と全身性副腎皮質ステロイドとの併用で治療する。</u>ベーチェット病の眼症状は発作と寛解を繰り返し不可逆性の障害や失明に至ることがあるため、いかに炎症を抑え眼発作を減らすかが目標となる。本剤は眼症状を伴うベーチェット病の第一選択薬として広く受け入れられている。</p> <p>眼症状がある場合、特に発作時に局所および全身性副腎皮質ステロイドが一般的に使用されるが、無作為化比較試験などエビデンスとなるものはない。また、副腎皮質ステロイドは炎症に対して即効性であるが、副作用として白内障および緑内障を引き起こす可能性がある。</p> <p><b>【難治性の眼症状がある場合】</b></p> <p><u>重篤な眼症状（視力が 10/10 scale で 2 line 低下および／または網膜疾患）がある場合は、シクロスポリン A あるいはインフリキシマブを、本剤および副腎皮質ステロイドと併用する。代わりにインターフェロン (IFN) α を副腎皮質ステロイドと併用あるいは併用せずに使用してもよい。</u></p>
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p><b>【眼症状がある場合】</b></p> <p><u>無作為化プラセボ対照比較試験において、ベーチェット病患者で前房蓄膿性ぶどう膜炎を有する患者に本剤 2.5 mg/kg/日を投与した結果、前房蓄膿性ぶどう膜炎発作が減少し視力が安定するとともに、新たな眼症状の発現が減少した。さらにこれらの患者を7年後に追跡調査した結果、本剤が長期予後に有効であることが示された。</u></p> <p><b>【難治性の眼症状がある場合】</b></p>

		<p>重篤な眼症状がある場合は他の免疫抑制剤を考慮する必要がある。シクロスポリン A は 2-5 mg/kg/日 で即効性が示されており、通常治療薬として選択される。3 つの無作為化比較試験において視力、眼発作の頻度と重症度の減少において迅速かつ有意な改善を示した。腎機能障害が最も重要な有害事象であった。その他にシクロスポリン A の効果を示す多くのオープン試験の報告があり、高血圧と腎毒性が懸念される有害事象であった。</p> <p>また、<u>いくつかのオープン試験、レトロスペクティブ試験および症例報告でインフリキシマブが特に免疫抑制剤との併用により難治性の眼疾患に効果が期待できるとしている。</u></p> <p>IFN<math>\alpha</math> 単剤あるいは副腎皮質ステロイドとの併用が第二選択薬となりうるが、IFN<math>\alpha</math> と本剤の併用は骨髄抑制の可能性があるためすべきでない。</p>
	ガイドラインの根拠論文	<p><b>【眼症状がある場合】</b></p> <p>1) Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, et al. A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome. N Engl J Med. 1990;322(5):281-5. (要望-25)</p> <p>2) Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Hizli N, et al. Azathioprine in Behcet's syndrome: effects on long-term prognosis. Arthritis Rheum. 1997;40(4):769-74. (要望-21)</p> <p><b>【難治性の眼症状がある場合】</b></p> <p>Sfikakis PP, Markomichelakis N, Alpsoy E et al. Anti-TNF therapy in the management of Behcet's disease - review and basis for recommendations. Rheumatology (Oxford). 2007;46:736-41. (企業-8)</p>
	備考	
独国	ガイドライン名	<p>EULAR recommendation for the management of Behcet's disease (企業-2)</p> <p>(調査した範囲では要望内容である難治性非感染性ぶどう膜炎としての標準的な治療法を定めたガイドライン等はなかった。本ガイドラインはぶどう膜炎の原因疾患のひとつであるベーチェット病を対象とした治療ガイドラインであ</p>



		る。)
	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p><b>【眼症状がある場合】</b>  <u>ベーチェット病患者で後眼部の炎症性眼疾患を有する場合は、本剤と全身性副腎皮質ステロイドとの併用で治療する。ベーチェット病の眼症状は発作と寛解を繰り返し不可逆性の障害や失明に至ることがあるため、いかに炎症を抑え眼発作を減らすかが目標となる。本剤は眼症状を伴うベーチェット病の第一選択薬として広く受け入れられている。</u>  眼症状がある場合、特に発作時に局所および全身性副腎皮質ステロイドが一般的に使用されるが、無作為化比較試験などエビデンスとなるものはない。また、副腎皮質ステロイドは炎症に対して即効性であるが、副作用として白内障および緑内障を引き起こす可能性がある。</p> <p><b>【難治性の眼症状がある場合】</b>  <u>重篤な眼症状（視力が 10/10 scale で 2 line 低下および／または網膜疾患）がある場合は、シクロスポリン A あるいはインフリキシマブを、本剤および副腎皮質ステロイドと併用する。代わりに IFN<math>\alpha</math> を副腎皮質ステロイドと併用あるいは併用せずに使用してもよい。</u></p>
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p><b>【眼症状がある場合】</b>  無作為化プラセボ対照比較試験において、<u>ベーチェット病患者で前房蓄膿性ぶどう膜炎を有する患者に本剤 2.5 mg/kg/日を投与した結果、前房蓄膿性ぶどう膜炎発作が減少し視力が安定するとともに、新たな眼症状の発現が減少した。さらにこれらの患者を7年後に追跡調査した結果、本剤が長期予後に有効であることが示された。</u></p> <p><b>【難治性の眼症状がある場合】</b>  重篤な眼症状がある場合は他の免疫抑制剤を考慮する必要がある。シクロスポリン A は 2-5 mg/kg/日で即効性が示されており、通常治療薬として選択される。3つの無作為化比較試験において視力、眼発作の頻度と重症度の減少において迅速かつ有意な改善を示した。腎機能障害が最も重要な有害事象であった。その他にシクロ</p>

		<p>スポリン A の効果を示す多くのオープン試験の報告があり、高血圧と腎毒性が懸念される有害事象であった。</p> <p>また、<u>いくつかのオープン試験、レトロスペクティブ試験および症例報告でインフリキシマブが特に免疫抑制剤との併用により難治性の眼疾患に効果が期待できるとしている。</u></p> <p>IFN<math>\alpha</math> 単剤あるいは副腎皮質ステロイドとの併用が第二選択薬となりうるが、IFN<math>\alpha</math> と本剤の併用は骨髄抑制の可能性があるのですべきでない。</p>
	ガイドラインの根拠論文	<p>【眼症状がある場合】</p> <p>1) Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, et al. A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome. N Engl J Med. 1990;322(5):281-5. (要望-25)</p> <p>2) Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Hizli N, et al. Azathioprine in Behcet's syndrome: effects on long-term prognosis. Arthritis Rheum 1997;40(4):769-74. (要望-21)</p> <p>【難治性の眼症状がある場合】</p> <p>Sfikakis PP, Markomichelakis N, Alpsoy E et al. Anti-TNF therapy in the management of Behcet's disease - review and basis for recommendations. Rheumatology (Oxford). 2007;46:736-41. (企業-8)</p>
	備考	
仏国	ガイドライン名	<p>EULAR recommendation for the management of Behcet's disease (企業-2)</p> <p>(調査した範囲では要望内容である難治性非感染性ぶどう膜炎としての標準的な治療法を定めたガイドライン等はなかった。本ガイドラインはぶどう膜炎の原因疾患のひとつであるベーチェット病を対象とした治療ガイドラインである。)</p>
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>【眼症状がある場合】</p> <p><u>ベーチェット病患者で後眼部の炎症性眼疾患を有する場合は、本剤と全身性副腎皮質ステロイドとの併用で治療する。</u>ベーチェット病の眼症状は発作と寛解を繰り返し不可逆性の障害や失明に至ることがあるため、いかに炎症を抑え眼</p>

		<p>発作を減らすかが目標となる。本剤は眼症状を伴うベーチェット病の第一選択薬として広く受け入れられている。</p> <p>眼症状がある場合、特に発作時に局所および全身性副腎皮質ステロイドが一般的に使用されるが、無作為化比較試験などエビデンスとなるものはない。また、副腎皮質ステロイドは炎症に対して即効性であるが、副作用として白内障および緑内障を引き起こす可能性がある。</p> <p><b>【難治性の眼症状がある場合】</b></p> <p><u>重篤な眼症状（視力が 10/10 scale で 2 line 低下および／または網膜疾患）がある場合は、シクロスポリン A あるいはインフリキシマブを、本剤および副腎皮質ステロイドと併用する。代わりに IFNα を副腎皮質ステロイドと併用あるいは併用せずに使用してもよい。</u></p>
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p><b>【眼症状がある場合】</b></p> <p><u>無作為化プラセボ対照比較試験において、ベーチェット病患者で前房蓄膿性ぶどう膜炎を有する患者に本剤 2.5 mg/kg/日を投与した結果、前房蓄膿性ぶどう膜炎発作が減少し視力が安定するとともに、新たな眼症状の発現が減少した。さらにこれらの患者を7年後に追跡調査した結果、本剤が長期予後に有効であることが示された。</u></p> <p><b>【難治性の眼症状がある場合】</b></p> <p>重篤な眼症状がある場合は他の免疫抑制剤を考慮する必要がある。シクロスポリン A は 2-5 mg/kg/日で即効性が示されており、通常治療薬として選択される。3つの無作為化比較試験において視力、眼発作の頻度と重症度の減少において迅速かつ有意な改善を示した。腎機能障害が最も重要な有害事象であった。その他にシクロスポリン A の効果を示す多くのオープン試験の報告があり、高血圧と腎毒性が懸念される有害事象であった。</p> <p>また、<u>いくつかのオープン試験、レトロスペクティブ試験および症例報告でインフリキシマブが特に免疫抑制剤との併用により難治性の眼疾患に効果が期待できるとしている。</u></p>

		IFN $\alpha$ 単剤あるいは副腎皮質ステロイドとの併用が第二選択薬となりうるが、IFN $\alpha$ と本剤の併用は骨髄抑制の可能性があるのですべきでない。
	ガイドラインの根拠論文	<p>【眼症状がある場合】</p> <p>1) Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, et al. A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome. N Engl J Med. 1990;322(5):281-5. (要望-25)</p> <p>2) Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Hizli N, et al. Azathioprine in Behcet's syndrome: effects on long-term prognosis. Arthritis Rheum. 1997;40(4):769-74. (要望-21)</p> <p>【難治性の眼症状がある場合】</p> <p>Sfikakis PP, Markomichelakis N, Alpsoy E et al. Anti-TNF therapy in the management of Behcet's disease - review and basis for recommendations. Rheumatology (Oxford). 2007;46:736-41. (企業-8)</p>
	備考	
加国	ガイドライン名	Canadian Uveitis Society ( <a href="http://canadianuveitissociety.com/">http://canadianuveitissociety.com/</a> ) (企業-3)
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p><u>治療には点眼、経口（錠剤）、眼への注射などを行うが、調節麻痺薬、副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤、非ステロイド抗炎症薬が最も使用される。</u>その他にぶどう膜炎の病因に応じて抗菌薬、抗ウイルス薬などが使用される。</p> <p>1. 調節麻痺薬 ぶどう膜炎に対して最も用いられる薬剤であり、特に点眼が光過敏などの症状を軽減させる目的で使用される。 薬剤例：ホマトロピン、アトロピン、シクロペントレート、ミドリアシル</p> <p>2. 副腎皮質ステロイド ぶどう膜炎に対して最も用いられる薬剤であり、炎症や腫脹に非常に有効である。副腎皮質ステロイドは何十年にもわたりぶどう膜炎の治療において重要な役割を果たしており、使用しない場合は失明に至る場合もある。一方で副腎皮質ステロイドには副作用があり、投与量、強さ、投与期間、投与経路が副作用の発現の有無</p>

		<p>に重要となる。</p> <p>薬剤例：酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロン、リメキシロン。最もよく使用される経口剤はプレドニゾンである。</p> <p>副作用（点眼）：白内障、緑内障、眼瞼下垂</p> <p>副作用（経口）：筋力低下、骨粗鬆症、悪心、食欲亢進、胃潰瘍、創傷治癒不良、Tendency to bruise、多汗症、頭痛、不機嫌、月経不順、糖尿病、体重増加、血栓形成、白内障や緑内障などの重篤な眼合併症、男性型多毛症</p> <p>3. <u>免疫抑制剤</u></p> <p><u>ぶどう膜炎の特徴的な症状である炎症や腫脹を軽減させる。免疫抑制剤は何十年にもわたりぶどう膜炎の治療に用いられ、副腎皮質ステロイドを使用できない患者にとって特に重要な役割を果たしている。</u></p> <p>薬剤例：<u>アザチオプリン、メトトレキサート、シクロフォスファミド、シクロスポリン、ミコフェノール酸、tumor necrosis factor（以下、TNF）<math>\alpha</math>アンタゴニスト、他の生物製剤</u></p> <p>副作用：血球数減少、感染の増加、肺癍痕、腎機能障害、肝機能障害、視力障害、先天異常、悪性新生物、悪心、嘔吐、下痢</p> <p>4. <u>非ステロイド抗炎症薬</u></p> <p>薬剤例（点眼）：ボルタレン、acular、ネバナック</p> <p>薬剤例（経口）：セレブレックス、ナプロキセン、インドシッド</p>
	用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	記載なし
	ガイドライ ンの根拠論 文	なし
	備考	
豪州	ガイドライ ン名	なし

	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) 海外における本剤のぶどう膜炎に対する報告状況を調べるために、Pub Medを使用して検索を行ったところ（検索式：“uveitis” AND “Azathioprine OR 6-mercaptopurine”）、386件（2011年11月22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を検討した報告は10件であった。その中には小児を対象とした公表論文もみられた。
- 2) 国内の報告状況は「医中誌」で検索を行い、“ぶどう膜炎” AND “アザチオプリンOR 6-メルカプトプリン”では47件が該当した。しかし、国内においては無作為化比較試験に該当する報告は確認できなかった。

<海外における臨床試験等>

- 1) ベーチェット病によるぶどう膜炎に対する本剤の治療効果に関する海外の報告

Yazici ら（要望-25）は、ステロイド治療中のベーチェット病患者 73 例（ぶどう膜炎を有しない患者 25 例、有する患者 48 例）に対してプラセボを対照とした本剤（2.5 mg/kg/日）の無作為割付二重盲検試験を実施した。投与期間は 2 年間であった。ぶどう膜炎を有しない 25 症例のうち、本剤投与群は 12 症例、プラセボ投与群は 13 症例であったが、ぶどう膜炎発症症例はそれぞれ 1 症例および 8 症例（ $p<0.01$ ）であった。ぶどう膜炎を有する 48 症例のうち、本剤投与群は 25 症例、プラセボ投与群は 23 症例であったが、ぶどう膜炎の悪化により前房蓄膿を生じた症例はそれぞれ 1 症例および 15 症例（ $p<0.001$ ）であった。プラセボ投与群と比較してぶどう膜炎を有しない患者における新たなぶどう膜炎の発症率は本剤投与群で有意に低く、ぶどう膜炎を有する患者におけるぶどう膜炎の重症度

も軽度であり、重度の副作用もみられなかったことを報告している。

Hamuryudan ら（要望-21）は上記文献（要望-25）で施行された試験（73 症例）の終了後、長期にわたる継続試験（二重盲検試験）をそのうちの 57 症例で実施した。ステロイドや他の免疫抑制薬を必要に応じて投与が可能とする条件のもと、平均 94±10 ヶ月に及ぶ投与試験において、プラセボ投与群での失明率（ $p=0.02$ ）および 2 段階の右眼の視力低下率（ $p=0.015$ ）は、本剤投与群（2.5 mg/kg/日）と比較して有意に多くみられた。ベーチェット病ぶどう膜炎の長期予後の改善効果から、本剤の早期からの投与が有効であることが示されている。

Yazici ら（要望-15）は、上記文献（要望-25 および要望-21）をレビューし、都合 8 年にわたる本剤のベーチェットぶどう膜炎に対する使用が、長期予後の改善に効果的であることを示している。

Saadoun ら（企業-4）は、ベーチェット病による重篤な後部もしくは汎ぶどう膜炎 157 症例に対し、プレドニンと本剤（2.5 mg/kg/日）との併用療法を行った。平均観察期間は 71.5±68.6 ヶ月であった。ベースライン時の有効視力喪失割合は 37.6%であったが、試験終了時には 19.6%に減少した。またプレドニン使用量は平均 55.3 mg から 10.5 mg に減量可能であった。完全寛解率は 51.6%、部分寛解率は 41.4%、非寛解率は 7.0%であった。上記の結果を踏まえ、本剤の投与がベーチェット病ぶどう膜炎に対して有効であり、ステロイド減量が可能になることにより、高用量ステロイドによる副作用軽減に寄与することが述べられている。また本剤による副作用で投与中止となった症例は 3 例のみで（2 症例が肝障害、1 症例が細菌性敗血症）、忍容性も良好であった。

## 2) 原疾患がベーチェット病と異なる疾患に起因するぶどう膜炎に対する本剤の治療効果に関する海外の報告

ぶどう膜炎治療における本剤とステロイドの併用療法における治療効果の最初の報告は、Mathews ら（要望-28）による 1969 年の無作為割付二重盲検試験に遡る。本報告は、虹彩炎、または虹彩毛様体炎を有する 19 例の患者を対象としたもので、11 例に対して本剤（100 mg/日）、8 例に対してプラセボが 3 ヶ月間処方されたが、本剤投与群における治療効果の有意な改善は認められていない。

Pasadhika ら（要望-4）は、本剤とステロイドの併用療法が施行された 145 例の眼炎症患者（ぶどう膜炎 63%、粘膜類天疱瘡 23%、強膜炎 11%、その他眼炎症疾患 3%）の後ろ向きコーホート研究を行った。本剤（125 mg/日）とステロイドの併用療法を開始後、1 年以内に 1 ヶ月以上の活動性病変の寛解が 62%の患者で達成され、コルチコステロイドの投与量を 10 mg/日以下に漸減できた患者は 47%であった。本剤の副作用により 16%の患者で投与中止となったが、何れの副作用も中止後完治している。

Goebel ら（要望-1）は、若年性特発性関節炎でみられた重篤な前部ぶどう膜炎患者に対し、本剤を単独投与した 26 症例中 16 症例（61.5%）において、また、本剤とステロイドや他の免疫抑制剤（メソトレキセート、シクロスポリン）との併用療法では 15 症例中 10 症例（66.7%）において活動性が抑制されたと報告している。ただ、治療期間中におけるステロイドの減量効果は良好なものは少なく、中等度良好から不良のものが多かった。経過観察期間の平均はメソトレキセートとの併用療法を除き 2.2 年、メソトレキセートとの併用療法は平均 1.4 年であった。また投与量は治療開始時平均が 2.4 mg/kg/日、試験終了時平均は 2.1 mg/kg/日であった。3 症例において嘔気や胃痛により本剤の投与が中止となった。

Cuchacovich ら（要望-6）は、原田病と診断された 44 症例のうちステロイド抵抗性の 21 症例に対し、プレドニゾンとシクロスポリン 3-5 mg/kg/日の併用療法（シクロスポリン群、9 症例）もしくはプレドニゾンと本剤 2-3 mg/kg/日の併用療法（本剤群、12 症例）をランダムに割付け、治療効果を比較した。両群とも良好な治療成績を示したが、ステロイド減量効果はシクロスポリン群が良好であった。

Cuchacovich ら（要望-7）は、プレドニゾンで治療効果のみられない 30 人のぶどう膜炎患者（平均年齢 44 歳）に対してプレドニゾン（0.5 mg/kg/日）および本剤（2-3 mg/kg/日）の併用療法を行った。ぶどう膜炎の内訳は、前部ぶどう膜炎 3 例、毛様体扁平部炎 1 例、びまん性ぶどう膜炎 4 例、原田病 8 例、壊死性強膜炎 3 例、網脈絡膜炎 8 例であった。治療開始後、薬剤への反応を示したものは 26 例（87%）で、反応時期は治療開始後 1~6 ヶ月（平均 2.65 ヶ月）であった。17%の症例で治療開始 6~12 ヶ月において炎症の再燃がみられた。61%の症例で視力は改善した。眼炎症スコアは 86.5%の症例で減少つまり、改善した。11 症例で軽度の副作用がみられたが、本剤の中止を必要とするものではなかった。以上より、ステロイドと本剤の併用療法は安全性が高く、ステロイド抵抗性の非感染性眼炎症疾患の制御に有効であるとしている。

Charamis ら（要望-27）は周辺部慢性毛様体炎による類嚢胞黄斑浮腫 9 症例に対し、本剤（2.0-2.5 mg/kg/日）と低用量ステロイド併用療法を施行した。1 例を除いて約 6 ヶ月で投薬を終了し、7 例において硝子体滲出液および嚢胞黄斑浮腫の消失が認められた。2 例は眼所見の改善はみられなかった。重度の合併症がみられなかったことと治療効果から、本剤の使用に正当な根拠があるとしている。

Newell らは（企業-6）、ステロイド抵抗性あるいは副作用によりステロイドを使用できない慢性ぶどう膜炎患者 20 症例に対し、本剤（1.5-3.0 mg/kg/日、維持用量 1.0-1.5 mg/kg/日）を投与した。ぶどう膜炎の内訳は Vogt・小柳・原田病 1 例、交感性眼炎 1 例、ヒストプラスマ症 8 例、毛様体扁平部炎 10 例であり、投与期間は 8~75 日であった。Vogt・小柳・原田病および交感性眼炎の各 1 例では本剤の効果はみられず、ヒストプラスマ症では 8 例のうち 4 例で視力の一時的（4~13 週間）な改善がみられたのみであった。毛様体扁平



部炎の 10 例では視力、中心暗点、黄斑浮腫、硝子体の透明性、前眼房の炎症徴候または末梢病変などに何らかの改善（3 週間~1 年）がみられ、うち 7 例では十分な効果が得られたと考えられた。副作用はみられたものの、容易に治療が可能なものであった。

Andrasch らは（企業-7）、ステロイド抵抗性あるいは副作用によりステロイドを使用できない重篤な慢性ぶどう膜炎患者 25 症例に対し、低用量のプレドニゾン（10-15 mg/日）と本剤（2.0-2.5 mg/kg/日）あるいはクロラムブシル（6-8 mg/kg/日）との併用療法を行った。ぶどう膜炎の内訳は両眼性前部ぶどう膜炎 11 例、片眼性前部ぶどう膜炎 3 例、汎ぶどう膜炎 7 例、毛様体扁平部炎 3 例、Vogt・小柳・原田病 1 例であり、平均投与期間は 22 ヶ月であった。最初の治療効果は本剤およびクロラムブシルでそれぞれ 4.2 週および 3.5 週にみられ、もっとも改善がみられたのは 5.6 ヶ月および 4.3 ヶ月であった。併用療法実施前のプレドニゾン投与量は平均 27 mg/日（10-120 mg/日）であったが、最終的には平均 4 mg/日（2-7.5 mg/日）まで減量可能であった。25 症例中 18 例（72%）でぶどう膜炎の炎症が非活動性となり、残りの 7 例においても炎症症状に変化がみられ、ぶどう膜炎の症状が減少していた。注目すべき副作用としては 14 例に白血球減少症がみられ、死亡例が 1 例あったが（78 歳；細網細胞肉腫；プレドニゾンとクロラムブシルの併用療法 72 ヶ月）、重篤な副作用はまれであった。

#### <日本における臨床試験等>

- 1) 調査した範囲では日本における臨床試験に関する文献は存在せず、臨床試験は行われていないと思われる。

#### <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-9）
- 2) J Clin Pharmacol. 1990;30:358-63.（企業-10）
- 3) BioDrugs. 1997;8:446-56.（企業-11）
- 4) Eur J Clin Chem Biochem. 1996;34:199-205.（企業-12）

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

Salzmann ら（企業-13）は、ぶどう膜炎に対する新しい免疫調整剤の可能性と題して、重篤な後部ぶどう膜炎に対する治療の第二選択薬として、シクロスポリンと本剤が広く使用されていることを述べている。ステロイドとの併用療法によりステロイドの減量が可能となりステロイドに起因する副作用や同剤への依存度を軽減する上で有用であるとしている。ただし、本剤は重度の白血球減少や血小板減少、胃腸症状を惹起する可能性があるため、ミコフェノール酸モフェチルに比べると副作用の面で懸念があるとしている。

Smith ら（企業-14）は、自己免疫性ぶどう膜炎に対するマネージメントと題した論考に

において、ベーチェット病を含む様々なタイプのぶどう膜炎に対する本剤の有効性を示しているが、骨髄抑制や消化器症状、脱毛症などの副作用に対して注意を喚起している。本剤は炎症性腸疾患に起因するぶどう膜炎に対して、さらにベーチェット病にはシクロスポリンと本剤の併用療法、地図状網脈絡膜症においてプレドニゾン、シクロスポリン、本剤の三者併用療法が有効であるとしている。

Russell ら（企業-15）は、ベーチェット病に対する治療選択の可能性として、同病に起因するぶどう膜炎の予防のために、早期から本剤を使用（最大 2.5 mg/kg/日まで）することの有効性を説いている。

Song（企業-16）は、メドライン検索による 38 文献（1966 年～2000 年）のレビューを通して各種後部ぶどう膜炎に対するプレドニゾン、メソトレキセート、シクロスポリン、本剤の使用状況を解説している。本剤は Reiter's synd、ベーチェット病、毛様体扁平部炎、交感性眼炎に対して 1-3 mg/kg/日の投与で効能が得られるとしている。また散弾性網脈絡膜炎に対するシクロスポリンと本剤の併用療法により、低用量でのシクロスポリンの投与が可能となり、腎機能障害の軽減につながるとしている。また特発性ぶどう膜炎、毛様体扁平部炎、原田病においてプレドニゾンと本剤の併用により、ステロイドの減量が可能となりその副作用の軽減につながるとしている。さらに地図状網脈絡膜症においてプレドニゾン、シクロスポリン、本剤の三者併用療法において短期間での活動性病変の寛解が得られるとしている。

園田（企業-17）は、諸外国でメソトレキセート、本剤、シクロホスファミドなどの代謝拮抗薬がぶどう膜炎に対しある程度の効果をあげていること、また日本でこれらの薬剤の処方が制限されていることの診療に及ぼす影響が大きいことに言及し、ステロイド薬の全身副作用のある症例に有効である可能性が高いことを述べている。

下記の文献は上記検索結果から選定されたものではないが、EULAR のベーチェット病を対象とした治療ガイドライン（企業-2）の根拠論文となるため、その概要を以下に示す。

ベーチェット病の治療に関しては十分な検出力を持った無作為化比較試験がなく、特に TNF 製剤は既存治療に抵抗性のベーチェット病患者において優れた寛解効果を示すことが報告されているにも関わらず、エビデンスのレベルは高くない。そこで、2006 年 5 月に専門家会議が次の 2 点を目的に開催された：(i)ベーチェット病治療における抗 TNF 単独あるいは併用療法の効果について得られている情報を評価する、(ii)ベーチェット病治療における抗 TNF 製剤の適正使用に関する推奨を行い、専門家間の認識のギャップを解消する。Sfikakis ら（企業-8）はこの会議の検討結果から、眼内炎症に対する抗 TNF 製剤の使用について下記が推奨されたことを報告している。

	初発	再発／難治性
後部眼内炎症	片眼に症状があり視力 0.2 未満の場合：インフリキシマブ 5 mg/kg、1	アザチオプリン 2.5 mg/kg/日および／またはシクロスポリン 3-5 mg/kg/

	回、点滴静注を考慮する 両眼に症状がある場合：インフリキシマブ 5 mg/kg、1 回、点滴静注を第一選択薬とする	日、あるいは IFN $\alpha$ -2a とプレドニゾロン 7.5 mg/日未満の併用投与で 2-3 回/年の再発を繰り返す、あるいは忍容性がない場合：インフリキシマブ 5 mg/kg を 0、2、4 週およびその後は 6~8 週ごとに最長 2 年間点滴静注してよい
前部眼内炎症	推奨せず	推奨せず

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

調査した範囲ではぶどう膜炎あるいは難治性非感染性ぶどう膜炎としての標準的な治療法を記載した教科書等はなかった。以下に、非感染性ぶどう膜炎の原因疾患のひとつであるベーチェット病に関する教科書等の記載を記述した。

#### <海外における教科書等>

#### 1. ベーチェット病に伴うぶどう膜炎

##### 1) Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach. 7th edition (企業-18)

散瞳剤やステロイド（局所および全身投与）、本剤を含む免疫抑制剤やインフリキシマブなどの生物製剤が使用される。本剤はベーチェット病や原田病などの慢性病態に 1-3 mg/kg/日の用量、用法での記載がある。

##### 2) HARRISON'S Rheumatology (企業-19)

ぶどう膜炎と神経ベーチェットにはプレドニゾン（1 mg/kg/日）と本剤（2-3 mg/kg/日）を必要とする。IFN は神経ベーチェットだけでなく、難治性ぶどう膜炎に非常に有効と記載されている。予備データではあるが、抗 TNF- $\alpha$  は汎ぶどう膜炎の治療選択肢になるかもしれないとしている。口腔内粘膜病変には局所グルココルチコイドが反応し、重篤症例にはサリドマイド（100 mg/日）が有効。血栓性静脈炎にはアスピリン（325 mg/日）が使用され、コルヒチンは粘膜皮膚病変に有用である。なお、早期の本剤投与はベーチェット病の長期予後改善に大きく寄与すると記載されている。

#### 2. ベーチェット病の典型的病変

##### 1) Cecil MEDICINE 23<sup>rd</sup> edition (企業-20)

ベーチェット病の典型的病変は、小血管障害が関与した粘膜皮膚病変であるとした上で、コルヒチン（上限 1.5-2 mg/kg/日）が軽度の口腔および陰部潰瘍に効果的な場合があり、サリドマイド（100 mg/日）も粘膜皮膚病変に有用であるとしている。重篤な症例にはどの組織器官の病変においても常に高用量のプレドニゾン（一例として 1 mg/kg/日）を要する。重篤なぶどう膜炎や髄脳膜炎の多くは、シクロホスファミド（2 mg/kg/日）やクロラムブシル（0.2 mg/kg/日、忍容性に応じて増量）が適応となる。本剤（2 mg/kg/日）やシクロスポリン（3-5 mg/kg/日）、メソトレキセート（最大 25 mg/

週)、IFN $\alpha$  (300 万~500 万単位×3 回/週)、ペントキシフィリン (300 mg×3 回/日) もベーチェット病に使用されていると記載されている。

#### <日本における教科書等>

##### 1. ベーチェット病に伴うぶどう膜炎

###### 1) 眼科プラクティス 16 眼内炎症診療のこれから (企業-21)

眼病変の急性期(発作時)には副腎皮質ステロイド薬の頻回点眼や結膜下・後部 Tenon 嚢下注射し、消炎が得られ次第、ステロイド薬の局所投与は中止する。急性発作が落ち着いた緩解期には、発作頻度減少を目的とした治療を行う。まず、コルヒチン 0.5~1.5 mg を経口投与する。コルヒチン単独で無効の場合、シクロスポリンを 5 mg/kg/日内服する。コルヒチンを内服しながらシクロスポリンを内服する場合もある。コルヒチン・シクロスポリン投与でも発作を繰り返す重症例やこれら 2 剤が副作用で投与できない症例では、やむなく低用量のステロイド薬 (10~15 mg) の持続内服を緩解期治療として導入せざるを得ないこともある。

なお、本邦において、本剤はシクロスポリンに比べて、副作用の面から使用しにくい。本剤は単独で使用するよりも、低濃度のステロイドなどと併用することにより効果を発揮すると思われる。

###### 2) 臨床眼科 2011 増刊号 Vol.65 (企業-22)

ステロイド薬の全身投与は減量中に発作を誘発するため結果として視力予後が悪くなることが報告され、日本ではステロイド薬を治療の中心とすることは避けられ、治療の中心はコルヒチンとなった。通常は、コルヒチンから開始し、効果が不十分であればシクロスポリンや本剤などへ変更、またはインフリキシマブの導入を行う。シクロスポリンの導入が難しい症例や、視機能障害が懸念される重症例にはインフリキシマブの早期導入を行う。(No.11; 2011 344-348)

##### 2. ベーチェット病の典型的病変

###### 1) 血管炎 (企業-23)

症状発現時には抗炎症療法として非ステロイド系抗炎症薬や副腎皮質ステロイド薬の投与が行われ、症状発現の抑制には好中球機能抑制薬であるコルヒチンや免疫抑制薬のシクロスポリン、シクロホスファミド、本剤が用いられてきた。

#### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

調査した範囲ではぶどう膜炎あるいは難治性非感染性ぶどう膜炎としての標準的な治療法を定めたガイドライン等は無かった。以下に、非感染性ぶどう膜炎の原因疾患のひとつであるベーチェット病に関するガイドライン等の記載を記述した。

#### <海外におけるガイドライン等>

###### 1) Guidelines for the Use of Immunosuppressive Drugs in Patients With Ocular Inflammatory Disorders: Recommendations of an Expert Panel (企業-1)

炎症性眼疾患における免疫抑制剤の使用に関するガイドライン。詳細は「欧米等 6 か国での標準的使用状況」の米国欄に記載した。

2) EULAR recommendations for the management of Behcet's disease (企業-2)

EULAR によるベーチェット病の治療ガイドライン。詳細は「欧米等 6 か国での標準的使用状況」の英国、独国および仏国欄に記載した。

3) Canadian Uveitis Society (<http://canadianuveitissociety.com/>) (企業-3)

ぶどう膜炎やその治療法について記載したウェブサイト。詳細は「欧米等 6 か国での標準的使用状況」の加国欄に記載した。

<日本におけるガイドライン等>

1) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 ベーチェット病に関する調査研究 (<http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~behcet/index.html>)

虹彩毛様体など前眼部に病変がとどまる場合は、発作時に副腎皮質ステロイド点眼薬と虹彩癒着防止のため散瞳薬を用いる。

網膜脈絡膜炎では、急性眼底発作時にステロイドのテノン嚢下注射あるいは全身投与で対処する。コルヒチン 0.5-1.5 mg が第一選択薬とされることが多いが、不十分な場合にはシクロスポリンを使用する。シクロスポリンは 5 mg/kg 程度より開始し、腎機能障害や中枢神経症状などの副作用に注意し、トラフ値は 150 ng/ml を目安に調整する。

さらに、シクロスポリンにも抵抗性を示す難治例ではインフリキシマブ（抗腫瘍壊死因子抗体）を投与する。投与スケジュールは関節リウマチに準じ、0、2、6 週に 5 mg/kg 投与し、以後 8 週間隔とするのが一般的である。なお、諸外国で使用されることが多い本剤は、日本では上記薬剤の副作用出現時など用途が限られている。（平成 23 年 10 月 28 日時点の記載）

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) 本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態なし。

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

本剤は欧米等 6 か国いずれにおいても今回の要望内容である難治性非感染性ぶどう膜炎の効能・効果としては承認されていない。また、ぶどう膜炎は様々な原因の疾患が含まれ、原因に合わせた治療法をとるため、ぶどう膜炎あるいは難治性非感染性ぶどう膜炎としての標準的な治療法を定めたガイドライン等や臨床試験成績もない。しかし、独国ではぶどう膜炎の原因疾患のひとつであるベーチェット病の効能・効果が承認されており、難治性非感染性ぶどう膜炎のうちベーチェット病に伴うぶどう膜炎に使用されているものとする。ベーチェット病は原因不明の全身性炎症疾患であり、全身性の血管炎を伴うこ

とが多い。本剤の国内での既承認適応疾患にはリウマチ性疾患の範疇である全身性血管炎が含まれており、ベーチェット病に伴う全身性血管炎もそれに該当すると考えられる。また、ベーチェット病に伴うぶどう膜炎は、眼内各組織における閉塞性血管炎を主体とする炎症性眼病変であるため、その病態の観点からベーチェット病に伴うぶどう膜炎に対する本剤の使用は適切であると考え。さらに、SLE、若年性特発性関節炎および強直性脊椎炎などもリウマチ性疾患の範疇に含まれ、これらに付随する難治性のぶどう膜炎における本剤の使用は適切であると考え。したがって、すでに本邦で承認されている効能・効果および用法・用量で、要望内容である難治性非感染性ぶどう膜炎のうちベーチェット病に伴うぶどう膜炎、さらにSLE、若年性特発性関節炎および強直性脊椎炎などの難治性リウマチ性疾患に伴うぶどう膜炎に対して現在使用可能であると考え。

一方で、リウマチ性疾患に属さない疾患（サルコイドーシス、原田病およびその他原因不明など）に起因する難治性非感染性ぶどう膜炎に対する本剤の適応は、欧米等6か国いずれにおいても承認を得ていない。また、ぶどう膜炎の病像を呈するものの、リウマチ性疾患などの確定診断に至っていない患者の存在が想定されるが、欧米等6か国の効能・効果にぶどう膜炎あるいは難治性非感染性ぶどう膜炎が含まれていない。

以上のように、本剤は欧米等6か国いずれにおいても難治性非感染性ぶどう膜炎の効能・効果としては承認されておらず、難治性非感染性ぶどう膜炎に対して一定のエビデンスに基づき特定の用法・用量で広く使用されていることが確認できるガイドライン等や臨床試験成績もないことから、今回の要望は「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬」の検討対象としては考え難く、要望内容の妥当性については否定的にならざるを得ないと考える。

#### <要望用法・用量について>

上記<要望効能・効果について>を参照。

#### <臨床的位置づけについて>

上記<要望効能・効果について>を参照。

## 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 本剤は欧米等6か国いずれにおいても難治性非感染性ぶどう膜炎の効能・効果としては承認されておらず、難治性非感染性ぶどう膜炎に対して一定のエビデンスに基づき特定の用法・用量で広く使用されていることが確認できるガイドライン等や臨床試験成績もないことから、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬」の検討対象としては考え難く、要望内容の妥当性については否定的にならざるを得ないと考える。したがって、臨床試験の実施は必要ないと考える。

## 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 : Goebel JC, Roesel M, Heinz C, et al. Azathioprine as a treatment option for uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Br J Ophthalmol.* 2011;95(2):209-13.

要望-4 : Pasadhika S, Kempen JH, Newcomb CW, et al. Azathioprine for ocular inflammatory diseases. *Am J Ophthalmol.* 2009;148(4):500-509.

要望-6 : Cuchacovich M, Solanes F, Díaz G, et al. Comparison of the clinical efficacy of two different immunosuppressive regimens in patients with chronic vogt-koyanagi-harada disease. *Ocul Immunol Inflamm.* 2010;18(3):200-7.

要望-7 : Cuchacovich M, Pacheco P, Díaz G, et al. Role of Azathioprine in steroid resistant non infectious ocular inflammatory diseases. *Rev Med Chil.* 2007;135(6):702-7.

要望-15 : Yazici H, Fresko I, Hamuryudan V, et al. Behçet's syndrome. The Cerrahpasa experience. Members of the Behçet's Syndrome Research Centre. *Adv Exp Med Biol.* 1999;455:135-40.

要望-21 : Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Hizli N, et al. Azathioprine in Behçet's syndrome: effects on long-term prognosis. *Arthritis Rheum.* 1997;40(4):769-74.

要望-25 : Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med.* 1990;322(5):281-5.

要望-27 : Charamis I, Skouras I. Treatment with azathioprine of peripheral chronic cyclitis with cystoid edema of the macula (author's transl). *Klin Monbl Augenheilkd.* 1977;170(3):362-5.

要望-28 : Mathews JD, Crawford BA, Bignell JL, et al. Azathioprine in active chronic iridocyclitis. A double-blind controlled trial. *Br J Ophthalmol.* 1969;53(5):327-30.

### 2) 企業見解に記載された文献

企業-1 : Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, et al. Guidelines for the Use of Immunosuppressive Drugs in Patients With Ocular Inflammatory Disorders Recommendations of an Expert Panel. *Am J Ophthalmol.* 2000;130:492-513.

企業-2 : Hatemi G, Silman A, Bang D, et al. EULAR recommendation for the management of Behçet's disease. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1656-62.

企業-3 : Canadian Uveitis Society Web Site (<http://canadianuveitissociety.com/>)

企業-4 : Saadoun D, Wechsler B, Terrada C, et al. Azathioprine in Severe Uveitis of Behçet's Disease. *Arthritis Care & Research.* 2010;62(12):1733-38.

企業-5 : 丸山耕一. 5ぶどう膜炎・強膜炎・感染症ーぶどう膜炎・強膜炎. ステロイド薬の投与と副作用への対処. *臨床眼科増刊号.* 2011;65(11):364-68.

企業-6 : Newell FW, Krill AE. Treatment of uveitis with azathioprine (Imuran). *Trans Ophthalmol Soc UK.* 1967;87:499-511.

企業-7 : Andrasch RH, Pirofsky B, Burns RP. Immunosuppressive therapy for severe chronic uveitis. *Arch Ophthalmol.* 1978;96:247-251.

- 企業-8 : Sfrikakis PP, Markomichelakis N, Alpsy E et al. Anti-TNF therapy in the management of Behcet's disease - review and basis for recommendations. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:736-41.
- 企業-9 : *Proc R Soc Med*. 1972;65:257-60.
- 企業-10 : *J Clin Pharmacol*. 1990;30:358-63.
- 企業-11 : *BioDrugs*. 1997;8:446-56.
- 企業-12 : *Eur J Clin Chem Biochem*. 1996;34:199-205.
- 企業-13 : Joel Salzman and Susan Lightman. The Potential of Newer Immunomodulating Drugs in the Treatment of Uveitis. A Review. *BioDrugs*. 2000;13 (6);397-408.
- 企業-14 : Justine R. Smith and James T. Rosenbaum. Management of Immune-Mediated Uveitis. *BioDrugs*. 2000;13(1);9-20.
- 企業-15 : Andrew I. Russell, Wendy A. Lawson and Dorian O. Haskard. Potential New Therapeutic Options in Behcet's Syndrome. *BioDrugs*. 2001;15(1);25-35.
- 企業-16 : JULIA SONG. Systemic Management of Posterior Uveitis. *JOURNAL OF OCULAR PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS*. 2003;19(4);325-43.
- 企業-17 : 園田康平. 特集 ぶどう膜炎診療の新たな動向 内科的治療. *あたらしい眼科*. 2011;28(4);483-7.
- 企業-18 : *Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach*. 7th edition.
- 企業-19 : *HARRISON'S Rheumatology*.
- 企業-20 : *Cecil MEDICINE* 23<sup>rd</sup> edition
- 企業-21 : *眼科プラクティス* 16 眼内炎症診療のこれから
- 企業-22 : *臨床眼科* 2011 増刊号 Vol.65
- 企業-23 : *血管炎*. 朝倉書店. 281-9.