

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本神経学会 ) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名; ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名; )	
優先順位	8位 (全 8 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	アザチオプリン
	販売名	イムラン、アザニン
	会社名	グラクソ・スミスクライン (株) 田辺三菱製薬 (株)
	国内関連学会	日本神経免疫学会、日本神経治療学会  (選定理由) 対象疾患を多く診療している医師の学会である。
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・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 (要望する用法・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)
「医療上の必要性に係る基準」への	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <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>該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>多発性硬化症 (MS) は中枢神経系の慢性炎症性脱髄疾患であり、時間的、空間的に多発するのが特徴である。</p> <p>その原因はまだ明らかでないが、病巣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る。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 の大部分は急性発症し、再発・寛解を示すが、数パーセントは徐々に発病し最初から進行性の経過をとる。また初期には再発・寛解を示す症例でも、後に進行性の経過に転ずるものが見られる。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。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、小脳失調、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、病変部位によって異なる。</p> <p>我が国の MS では時に急激に両側性全盲となるなど重篤な視力障害と横断性脊髄炎の症状、すなわち対麻痺と鮮明なレベルを示す感覚障害、そのレベルの帯状感覚障害を示すものがある。</p> <p>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。若年成人を侵し再発寛解を繰り返し長期にわたること、視神経や脊髄に比較的強い障害が残り ADL が著しく低下する症例が少なからず存在するため、厚生省特定疾患に指定されている。</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 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p>
---	---

	<p>ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>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では (American Academy of Neurology) 「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。</p>
備考	<p>すでに国内においてもMSで他の治療でコントロール不良の場合、多くの施設で、免疫抑制剤が選択されている。しかし、近年の医療経済状況より、たとえ標準的であり必須の治療であっても査定されることが多くなってきており、施設によっては使用を断念せざるを得ない状況になっている。</p>

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>		
	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</p>		
	米国	販売名 (企業名)	Azathioprine Sodium, Imuran
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	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]
	英国	販売名 (企業名)	Imuran (GlaxoSmithKline) Azamune
		効能・効果	
		用法・用量	
備考		要望効能は承認されていない	
独国	販売名 (企業名)	Azamedac, Imurek	
	効能・効果	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。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	

			<p>る。本剤は、副腎皮質ステロイドとの併用下、副腎皮質ステロイド減量効果を有する。さらに、下記疾患の患者において、副腎皮質ステロイド不耐性または副腎皮質ステロイドで十分な治療効果が得られない場合に適している。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 低毒性抗リウマチ基礎薬（疾患修飾性抗リウマチ薬）ではコントロールできない活動性慢性関節リウマチ（慢性多発関節炎）の重症型</li> <li>- 慢性炎症性腸疾患（クローン病または潰瘍性大腸炎）</li> <li>- 自己免疫性肝炎</li> <li>- 全身性エリテマトーデス</li> <li>- 皮膚筋炎</li> <li>- 結節性多発動脈炎</li> <li>- 尋常性天疱瘡および水疱性類天疱瘡</li> <li>- ベーチェット病</li> <li>- IgG温式抗体によって誘発された難治性自己免疫性溶血性貧血</li> <li>- 慢性難治性特発性血小板減少性紫斑病</li> </ul> <p><u>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。</u></p> <p>本剤は全身重症筋無力症の治療に適用される。作用発現が遅いため治療開始時に疾患の重症度に応じて副腎皮質ステロイドと併用し、数ヵ月の治療後に副腎皮質ステロイドを段階的に減量する。</p>
		<p>用法・用量</p>	<p>用量及び使用期間 臓器移植後 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。 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</p>

			<p>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><u>多発性硬化症</u></p> <p><u>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。</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><u>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ヵ月後にしか現れない。</p> <p>本剤は作用発現が遅いため、治療開始時には疾患の重症度に応じて副腎皮質ステロイドと併用する。数ヵ月かけて副腎皮質ステロイドを段階的に減量する。</p> <p>本剤の投与は少なくとも2～3年継続する。</p> <p>他の適応</p> <p>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、数週間後または数ヵ月後に得られた治療効果および血液学的忍容性に応じて調整する。治療効果が確認されれば、効果を維持するために必要な最低有効量を用いる。</p> <p>3～6ヵ月の投与後に改善が得られない場合、投与中止を考慮する。</p> <p>腎機能不全および肝機能不全の患者 腎機能障害または肝機能障害の患者では</p>
--	--	--	---

			<p>用量範囲下部の用量を用いる（第4.4項および第5.2項も参照すること）。</p> <p>小児 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。</p> <p>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）。</p> <p>アロプリノール、オキシプリノールおよびチオプリノールとの併用 アロプリノール、オキシプリノールまたはチオプリノールと併用する際は本剤の用量を通常量の1/4に減量する（4.4、4.5および第5.1項を参照すること）。</p> <p>用法 本剤 25 mg/50 mgフィルムコート錠 これらフィルムコート錠は経口投与用であり、かみ砕かずに十分な飲み物（少なくとも200 mL）とともに嚥下する。食事時に服用する。</p> <p>注射剤 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。 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。 望ましくは、注射は溶液で希釈した後に静</p>
--	--	--	---

			<p>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。                  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。                  本剤溶液は静脈内のみに投与できる。誤って静脈周囲に注射すると組織傷害が起こる。</p>	
		備考		
	仏国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	加国	販売名（企業名）	Azathioprine (Apotex, Sanis Health, Mylan, Teva Canada)	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	豪国	販売名（企業名）	Azathioprine	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	欧米等6か国での標準的使用状況 （欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
		〔欧米等6か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所に下線）		
米国		ガイドライン名	Clinical Practice Guidelines(American Academy of Neurology)	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	<p><u>1. いくつかの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).</u></p> <p><u>2. 障害度の増悪を抑制する効果は証明されていない。 (Type U recommendation).</u></p>	
	用法・用量 （または用法・用量に関連のあ	記載されていない		

		る記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	<p>Confavreux C, Saddier P, Grimaud J, et al. Risk of cancer from azathioprine therapy in multiple sclerosis: a case-control study. <i>Neurology</i> 1996;46:1607-1612.</p> <p>Yudkin, P.L., Ellison, G.W., Ghezzi, A., et al. Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. <i>Lancet</i> 1991;338:1051-1055.</p> <p>Palace, J., Rothwell, P. New treatments and azathioprine in multiple sclerosis. <i>Lancet</i> 1997;350:261.</p> <p>British and Dutch Multiple Sclerosis Azathioprine Trial Group. Double-masked trial of azathioprine in multiple sclerosis. <i>Lancet</i>, 1988;2:179-83.</p> <p>Ellison, G.W., Myers, L.W., Mickey, M.R., et al. A placebo-controlled, randomized, doublemasked, variable dosage, clinical trial of azathioprine with and without methylprednisolone in multiple sclerosis. <i>Neurology</i> 1989;39:1018-1026.</p>
		備考	
	英国	ガイドライン名	該当するものを確認できず
		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	該当するものを確認できず
		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)		



		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	該当するものを確認できず
		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	該当するものを確認できず
		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	該当するものを確認できず
		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：1983/01/01～2008/9/30

Multiple Sclerosis AND “Azathioprinr” [Mesh] 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 1983/01:2008/09[mhda]Limits:Humans, English,Japanese = 76 件

2) 医中誌検索：1983/01/01～2008/09/30

多発性硬化症 AND(Azathioprine or アザチオプリン) AND (IDAT=1983/1/1:2008/9/30)AND(LA=日本語, 英語 CK=ヒト) =25 件

<海外における臨床試験等>

1) Swinburn WR, Liversedge LA. Long-term treatment of multiple sclerosis with azathioprine. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1973; 36; 124-126.

2) Rosen JA. Prolonged azathioprine treatment of non-remitting multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1979; 42; 338-344.

3) Mertin J, Rudge O, Kremer M, et al. Double-blind controlled trial of immunosuppression in the treatment of multiple sclerosis: final report. Lancet. 1982;2(8294):351-354.

4) Patzold U, Hecker H, Pocklington P. Azathioprine in treatment of multiple sclerosis. Final results of a 4 1/2-year controlled study of its effectiveness covering 115 patients. J Neurol Sci 1982;54;377-394.

5) British and Dutch Multiple Sclerosis Azathioprine Trial Group. Double-masked trial of azathioprine in multiple sclerosis. Lancet 1988;2(8604):179-183.

- 6) Milanese C, La Mantia L, Salmaggi A, et al. Double blind controlled randomized study on azathioprine efficacy in multiple sclerosis. Preliminary results. Ital J Neurol sci 1988;9;53-57.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Ellison GW, Myers RC, Mickey MR, et al. A placebo-controlled, randomized, double-masked, variable dosage, clinical trial of azathioprine with and without methylprednisolone in multiple sclerosis. Neurology. 1989;39;1018-1026.
- 10) Goodkin DE, Bailly RC, Teetzen ML, et al. The efficacy of azathioprine in relapsing-remitting multiple sclerosis. Neurology. 1991;41(1):20-5.

<日本における臨床試験等>

- 1) 野村恭一, 山下俊裕, 大野良三, 他. 多発性硬化症に対する azathioprine の使用経験. 神経内科治 1986 : 3 : 358(会議録).
- 2) 吉田 裕, 富岳 亮, 野村恭一, 他. 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).

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

- 1) Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A et al. Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. Lancet. 1991 ;338(8774): 1051-5.

Yudkin らは、1973～1991 年までに報告された 10 の RCT のうち、盲検性が保たれ、かつ十分なデータが得られた 7 つの RCT に参加した 793 例を解析対象としてメタアナリシスを行った(エビデンスレベル I)。再発頻度は、プラセボ群に対してアザチオプリン群で、投与 1 年後には有意に低下し、2 年後および 3 年後にはその差はさらに大きくなった(再発頻度は半減)。さらに、Kurtzke の総合障害度スケール(Expanded Disability Status Scale of Kurtzke: EDSS)による障害度の比較では、アザチオプリン群はプラセボ群に比して投与 1 年後には差はなかったものの、2 年後および 3 年後には軽い傾向にあった。

- 2) Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(4) CD003982

Yudkin らのメタアナリシスで使用された 7 つの RCT のうちランダム化されていない、ないし他の免疫抑制剤が併用されていた 2 つの RCT を除いた 5 つの RCT (n=698) を対象にしたシステマティックレビューが 2007 年に発表され(エビデンスレベル I)、再発した患者の割合に関して、アザチオプリン投与群はプラセボ群と比較して投与 1 年後、2 年後、および 3 年後のいずれでも有

意に低かった。3年間の投与で障害度が進行した患者の割合も、プラセボ群で61%であったのに対し、アザチオプリン群では34%と有意差が認められた。アザチオプリンは長期(10年以上)使用や累積投与量の増大(600g以上)により悪性新生物のリスクを高める懸念があるが、重篤な有害事象は少なかった。これらの結果から、MSに対する有効性と副作用の両方を考慮しても、アザチオプリンはIFN $\beta$ に次ぐ第2選択のMS治療薬と結論づけられている。

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

UpToDate (USA) の記述:

**Azathioprine** — Early trials of azathioprine for MS were small and conflicting. Nevertheless, in a meta-analysis that identified five randomized controlled trials involving 698 patients with MS, azathioprine compared with placebo was associated with a statistically significant reduction in the number of patients who had MS relapses during the first, second, and third years of treatment; relative risk reductions for these periods were 20, 23, and 18 percent, respectively. Approximately 55 percent of the pooled patients included in the meta-analysis had RRMS, while the remainder had progressive forms of MS; all of the trials were published prior to 1994.

Few studies have evaluated azathioprine for MS in the modern MRI era. One small, open-label study found that azathioprine up to 3 mg/kg per day was well tolerated and reduced the rate of new gadolinium-enhancing brain lesions in patients with RRMS. The benefit and tolerability of azathioprine for patients with RRMS requires confirmation in larger blinded, randomized trials.

<日本における教科書等>

神経内科ハンドブック 鑑別診断と治療(第4版) 水野美邦 編 医学書院 p 818 の記述

多発性硬化症 a.成人のMS

#### 7) 治療

##### (2) 慢性期治療および再発予防

###### ①インターフェロン

②免疫抑制剤: IFN $\beta$ に反応しない患者の再発予防、PPMS 対し使用する。以下処方例のいずれかを投与するが保険適応はない。

- ・アザチオプリン (イムラン) 50-150mg/日。副作用は消化器症状が多い。長期投与(10年以上 600g以上)による悪性腫瘍の合併や腎機能障害患者への投与に注意する。単独でも再発頻度は低下させるがEDSSの増悪抑制効果はわずかであり、副作用の頻度が高い。よってIFN $\beta$ との上乘

せ効果を期待して併用する。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) Clinical Practice Guidelines (American Academy of Neurology)

<日本におけるガイドライン等>

1) 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

(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) 要望内容について、企業側で実施した臨床試験はない。

(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>

1) アザチオプリンの MS に対する有効性に関する検討は過去に多くの報告があり、単独で概して MS の再発や障害度の悪化を阻止する作用を有するものの、その効果は軽微かつ効果発現までに長時間を要する。しかし、他の MS 治療薬と比べて安価で、投与法が容易（経口）、重篤な副作用が比較的少なく、耐用性に優れている。したがって、IFN $\beta$  に次ぐ第二選択の MS 治療薬と考えられる。

<要望用法・用量について>

1) 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。

<臨床的位置づけについて>

1) 通常型 MS で IFN $\beta$  無効例、ないし副作用などのために IFN $\beta$  が使用できない場合に用いる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 使用成績調査

日本での使用状況と有効性・安全性の全例調査。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) British and Dutch Multiple Sclerosis Azathioprine Trial Group. Double-masked trial of azathioprine in multiple sclerosis. *Lancet*. 1988;2(8604):179.
- 2) Goodkin DE, Bailly RC, Teetzen ML, Hertsgaard D, Beatty WW . The efficacy of azathioprine in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 1991;41(1):20.
- 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;240(5):295.
- 4) Casetta I, Iuliano G, Filippini G . Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;
- 5) Massacesi L, Parigi A, Barilaro A, Repice AM, PellicanòG, Konze A, Siracusa G, Taiuti R, Amaducci L . Efficacy of azathioprine on multiple sclerosis new brain lesions evaluated using magnetic resonance imaging. *Arch Neurol*. 2005;62(12):1843.
- 6) Swinburn WR, Liversedge LA. Long-term treatment of multiple sclerosis with azathioprine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1973; 36; 124-126.
- 7) Rosen JA. Prolonged azathioprine treatment of non-relapsing multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979; 42; 338-344.
- 8) Mertin J, Rudge O, Kremer M, et al. Double-blind controlled trial of immunosuppression in the treatment of multiple sclerosis: final report. *Lancet*. 1982;2(8294):351-354.
- 9) Patzold U, Hecker H, Pocklington P. Azathioprine in treatment of multiple sclerosis. Final results of a 4 1/2-year controlled study of its effectiveness covering 115 patients. *J Neurol Sci* 1982;54; 377-394.
- 10) Milianese C, La Mantia L, Salmaggi A, et al. Double blind controlled randomized study on azathioprine efficacy in multiple sclerosis. Preliminary results. *Ital J Neurol sci* 1988;9;53-57.
- 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.
- 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.
- 13) Ellison GW, Myers RC, Mickey MR, et al. A placebo-controlled, randomized, double-masked, variable dosage, clinical trial of azathioprine with and without methylprednisolone in multiple sclerosis. *Neurology*. 1989;39;1018-1026.
- 14) 野村恭一, 山下俊裕, 大野良三、他. 多発性硬化症に対する azathioprine の使用経験. *神経内科治* 1986 : 3 : 358(会議録).
- 15) 吉田 裕, 富岳 亮, 野村恭一、他. 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).

- 16) Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A et al. Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet*. 1991;338(8774): 1051-5.
- 17) Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4) CD003982
- 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