

アザチオプリン 要約表 (様式)

1. 小児医療を行うにあたり必要と考えられる処方等に関する概要 ※現在の国内承認内容と異なる部分には下線を付して下さい。	販売名 (一般名)	イムラン錠® (アザチオプリン)
	関係企業	製造発売企業: グラクソ・スミスクライン株式会社 プロモーション提携: ユーシービー・ジャパン株式会社
	剤形・規格	フィルムコート錠 (1錠中日局アザチオプリンを50mg含有)
	効能・効果	③ <u>小児ループス腎炎 (持続性蛋白尿、ネフローゼ症候群または腎機能低下が認められ、副腎皮質ホルモン剤のみでは治療困難な場合に限る。)</u> ② <u>若年性関節リウマチ (過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤さらに他の抗リウマチ薬の少なくとも1剤により十分な効果の得られない場合に限る。)</u>
	用法・用量	<u>一般的に、初期用量は1-3mg/kg body weight/dayで、臨床効果 (臨床効果は数週間もしくは数ヶ月経過しないと明らかにならない) および血液学的忍容性に応じて、この範囲内で用量を調節する。</u>
	対象年齢	15歳以下の小児全般
	その他	これまでの頻度報告に基づく、年間症例数は1万例程度
2. 欧米での承認状況	別添1の 類型	3)国内に同一有効成分の医薬品はあるが、小児の用量が不明確のもの (イ) 海外の添付文書では明確な用量記載がある。
	承認取得国 及び承認年月日	英国 1973年(発売)
	販売名	Imuran Tablets 25mg (イムラン錠 25mg) Imuran Tablets 50mg (イムラン錠 50mg) (アザチオプリン)
	関係企業名	販売会社: GlaxoSmithKline UK 販売許可取得会社: The Wellcome Foundation
	剤形・規格	フィルムコート錠 (1錠中 BP アザチオプリン 25mg または 50mg 含有する)

	効能・効果	・イムラン錠(Imuran tablets)は免疫抑制剤として単剤あるいは他の免疫抑制剤と併用され(併用が一般的で、通常コルチコステロイド剤と併用される)、免疫反応に作用する。 治療効果は数週間から数ヶ月を経過して初めて明らかになり、ステロイド減量効果を併せ持つ。それによって大量のコルチコステロイドを長期間使用することに伴う毒性が低減される。 イムランはコルチコステロイド剤かつ/またはその他の免疫抑制剤や免疫抑制法と組み合わせ、臓器移植患者、たとえば腎移植、心移植、肝移植、の生存率向上を目指す。腎移植患者のステロイド依存を低減する。 <u>イムランは単剤あるいはこれらの使用法のほうが多いがコルチコステロイド剤かつ/または他の薬剤及び他の免疫抑制法と併用して下記の疾患に使用され、かなりの患者に治療上の利益をもたらしている(臨床上の利益にはコルチコステロイド剤の減量あるいは離脱が含まれる):</u> <u>重度の関節リウマチ; 全身性エリテマトーデス(SLE)、皮膚筋炎(DMS) および多発性筋炎(PMS); 自己免疫性慢性活動性肝炎; 尋常性天疱瘡; 結節性多発性動脈炎; 自己免疫性溶血性貧血; 慢性難治性特発性血小板減少紫斑病</u>
	用法・用量	<u>移植以外の場合- 成人及び小児</u> <u>一般的に、初期用量は1-3mg/kg body weight/dayで、臨床効果(臨床効果は数週間もしくは数ヶ月経過しないと明らかにならない)および血液学的忍容性に応じて、この範囲内で用量を調節すべきである。治療効果が明らかとなった時には効果を維持できる最低限まで維持量の減量を考慮すべきである。3ヶ月以内に患者の状態が改善しない場合にはイムランの投与中止を考慮すべきである。必要とされる維持量は治療すべき臨床状態及び血液学的忍容性を含めた患者個人の反応に応じて1mg/kg body weight/day以下から3mg/kg body weight/dayである。腎かつ/または肝機能不全患者では通常用量の下限より低い用量を投与すべきである。</u>
	対象年齢	小児および成人領域
	その他	イムランはアザチオプリンに過敏反応を示すことが分かっている患者には禁忌である。6-メルカプトプリン(6-MP)に対する過敏反応を有する場合はイムランに対する過敏反応の可能性を処方者に警告すべきである。 妊娠している可能性のある患者あるいは妊娠する可能性がある患者にリスクベネフィットを勘案せずにイムラン治療を開始してはならない。
3. 有用性を示すエビデンスについて	別添2 (ア)①の 該当性について	該当する
	別添2 (ア)②の 該当性について	該当する

	ついて	
	現時点までに得られているエビデンスについて ・ 前述したように英国では小児の「重度の関節リウマチ；全身性エリテマトーデス（SLE）、皮膚筋炎（DMS）および多発性筋炎（PMS）；自己免疫性慢性活動性肝炎；尋常性天疱瘡；結節性多発性動脈炎；自己免疫性溶血性貧血；慢性難治性特発性血小板減少紫斑病」に適応が認められている。 ・ ドイツでも英国と同様、「重度の関節リウマチ；全身性エリテマトーデス（SLE）、皮膚筋炎（DMS）；自己免疫性慢性活動性肝炎；自己免疫性溶血性貧血；慢性難治性特発性血小板減少紫斑；汎結節性関節炎（Panarteriitis nodosa）」の小児適応が認められている。 ・ 国内（外）の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける本剤の記載は十分に存在している。 ・ 比較試験やその他の主たる試験、副反応および症例報告も報告検討されており、エビデンスとしては確立されている。 根拠となる論文・試験については、<u>別表</u>に記載願います。	
4.（1） 適応疾病 の重篤度 等	<u>別添2</u> （イ） ①の該当性 について	該当する
	<u>別添2</u> （イ） ②の該当性 について	該当する
	<u>別添2</u> （イ） ③の該当性 について	該当しない
	評価理由 ・ 小児期発症 SLE は、初発時～3 年の経過でループス腎炎が 90%の症例でみられ、組織所見も発症時からすでに WHO 分類 III～V 型の重症例が多く、また約半数に他のリウマチ性疾患（シェーグレン症候群、抗リン脂質抗体症候群など）のオーバーラップを認めるなど重症例が多い。治療目標は、病勢を早期に鎮静させて臓器障害の進行を阻止し、質の高い日常生活を長期にわたり患者に提供することである。そのためには、早期の的確な診断および積極的な治療で炎症を抑制する必要がある。小児 SLE「診断の手引き」を用いて診断し、障害された全身諸臓器の傷害と程度を把握し、併発疾患の有無を明確にすることが肝要である。これにより、炎症の程度、重症度を判断し治療法の選択を行うが、とくに治療に抵抗する重症ループス腎炎、中枢神経・末梢神経障害を呈する症例やオーバーラップ疾患を有する症例では、シクロホスファミド・バルス療法の導入を検討する。 根拠となる論文・試験については、<u>別表</u>に記載願います。	
4.（2） 小児科領域 における医療上 の有用性	<u>別添2</u> （ウ） ①の該当性 について	該当しない
	<u>別添2</u> （ウ） ②の該当性 について	該当する

	別添2 (ウ) 該当する ③の該当性 について
	評価理由 ・ 1980 ～ 2001 年に発症した小児期発症 systemic lupus erythematosus(SLE)29 例を治療法の違いにより 3 群に分けて比較検討を行った.A 群は緩解導入にメチルプレドニゾロンパルス療法を行い,維持療法に経口プレドニゾロン(PSL)のみを行った.B群は緩解導入に,PSLパルス療法を行い,維持療法は経口 PSLにミゾリビン(MZB)又はアザチオプリン(AZP)の併用を行った.C 群は緩解導入に,PSL パルス療法と IVCY パルス療法を行い,維持療法に経口 PSLに MZB 又は AZP を併用した.発症時 C 群で有意な血清補体価の低下と,抗 DNA 抗体価の上昇が認められた.2～3 年後には A,B 群と比較して C 群では C3,C4,CH50 値は有意に上昇し,逆に抗 DNA 抗体価,再燃回数は低下した.SLEDAI スコアは 3 群間に差はなかった.よって,早期から積極的に PSL に免疫抑制薬を加えることで予後を改善できる可能性が示唆された。 根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。 ・ 別表参照
5. 優先度	小児リウマチ学会調査対象医薬品 5 品目中第 5 位
6. 参考情報	すでに、小児域においても、国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける本剤の記載状況、比較試験論文、その他の主たる試験、副反応および症例報告の論文も全て手元に揃っている。