

審査報告書

平成 31 年 1 月 15 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ①イムラン錠 50 mg、②アザニン錠 50 mg
[一 般 名] アザチオプリン
[申 請 者] ①アスペンジャパン株式会社、②田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 8 月 24 日
[剤形・含量] ①1 錠中にアザチオプリン 50 mg を含有する割線付きフィルムコート錠
②1 錠中にアザチオプリン 50 mg を含有する割線付き素錠
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特記事項] ①「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 30 年 7 月 27 日付け薬生薬審発 0727 第 1 号) に基づく申請
②「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 30 年 7 月 27 日付け薬生薬審発 0727 第 2 号) に基づく申請
①②「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日付け薬食審査発 0915 第 3 号) に基づく迅速審査
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、平成 30 年 7 月 27 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「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 自己免疫性肝炎」に関する事前評価及び提出された資料から、本品目の「自己免疫性肝炎」に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植

2. ステロイド依存性のクローン病の寛解導入及び寛解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の寛解維持

3. 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、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等）、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

4. 自己免疫性肝炎

（下線部追加、破線部変更）

[用法及び用量]

1. 移植の場合

通常、成人及び小児において、下記量を1日量として経口投与する。しかし、本剤の耐薬量及び有効量は患者によって異なるので、最適の治療効果を得るために用量の注意深い増減が必要である。

(1) 腎移植の場合

初期量としてアザチオプリン 2～3 mg/kg 相当量

維持量としてアザチオプリン 0.5～1 mg/kg 相当量

(2) 肝、心及び肺移植の場合

初期量としてアザチオプリン 2～3 mg/kg 相当量

維持量としてアザチオプリン 1～2 mg/kg 相当量

2. ステロイド依存性のクローン病の寛解導入及び寛解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の寛解維持の場合

通常、成人及び小児には、1日量としてアザチオプリン 1～2 mg/kg 相当量（通常、成人には 50～100 mg）を経口投与する。

3. 全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等）、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の場合

通常、成人及び小児には、1日量として1～2 mg/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3 mg/kg を超えないこと。

4. 自己免疫性肝炎の場合

通常、成人及び小児には、1日量としてアザチオプリン 1～2 mg/kg 相当量（通常、成人には 50～100 mg）を経口投与する。

（下線部追加、破線部変更）

審査報告

平成31年1月15日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ①イムラン錠 50 mg、②アザニン錠 50 mg
[一般名] アザチオプリン
[申請者] ①アスペンジャパン株式会社、②田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日] 平成30年8月24日
[剤形・含量] ①1錠中にアザチオプリン 50 mg を含有する割線付きフィルムコート錠
②1錠中にアザチオプリン 50 mg を含有する割線付き素錠

[申請時の効能・効果]

1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植
2. ステロイド依存性のクローン病の緩解導入及び緩解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の緩解維持
3. 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、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等）、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
4. 自己免疫性肝炎

(下線部追加、破線部変更)

[申請時の用法・用量]

1. 移植の場合
通常、成人及び小児において、下記量を1日量として経口投与する。しかし、本剤の耐薬量及び有効量は患者によって異なるので、最適の治療効果を得るために用量の注意深い増減が必要である。
 - (1) 腎移植の場合
初期量としてアザチオプリン 2～3 mg/kg 相当量
維持量としてアザチオプリン 0.5～1 mg/kg 相当量
 - (2) 肝、心及び肺移植の場合

初期量としてアザチオプリン 2～3 mg/kg 相当量
維持量としてアザチオプリン 1～2 mg/kg 相当量

2. ステロイド依存性のクローン病の緩解導入及び緩解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の緩解維持の場合

通常、成人及び小児には、1 日量としてアザチオプリン 1～2 mg/kg 相当量（通常、成人には 50～100 mg）を経口投与する。

3. 全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等）、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の場合

通常、成人及び小児には、1 日量として 1～2 mg/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 3 mg/kg を超えないこと。

4. 自己免疫性肝炎の場合

通常、成人及び小児には、1 日量としてアザチオプリン 1～2 mg/kg 相当量（通常、成人には 50～100 mg）を経口投与する。

（下線部追加、破線部変更）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 臨床に関する資料並びに機構における審査の概略	4
3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	4
4. 審査報告作成時における総合評価	4

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

自己免疫性肝炎に対しては、ステロイド療法が標準的治療として施行されているが、ステロイド抵抗性の場合には症状の十分なコントロールができず、血清中トランスアミナーゼが異常値で推移し、肝癌や死亡のリスクが高くなると報告されている (Aliment Pharmacol Ther. 24: 1197-1205, 2006)。また、ステロイドに反応しても再燃を繰り返すなどステロイド離脱が困難な場合には副作用が問題となる。

アザチオプリン (以下、「本薬」) は、英国 Wellcome 社 (現 Glaxo Smith Kline 社) が開発した免疫抑制剤で、6-メルカプトプリンのプロドラッグである。本薬は、本邦において 1969 年 9 月に「腎移植における拒絶反応の抑制」の効能・効果で承認されて以降、他臓器移植における拒絶反応の抑制や治療抵抗性のリウマチ性疾患に対する効能・効果が承認されている。

本薬は、欧州では自己免疫性肝炎を効能・効果として、ステロイドとの併用療法及び単独療法が承認されている。また、米国肝臓学会 (American Association for the Study of Liver Diseases、以下、「AASLD」) の診療ガイドライン「AASLD practice guidelines」 (Hepatology. 51:2193-2213, 2010) において、自己免疫性肝炎に対する本薬とステロイドとの併用療法が記載されている。本邦においても「自己免疫性肝炎診療ガイドライン」 (厚生労働省難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班、2016 年) において、副腎皮質ステロイドで血清トランスアミナーゼの持続的正常化が得られない例、再燃を繰り返す例、副作用や合併症により副腎皮質ステロイドが使用困難な場合に、アザチオプリンの使用が推奨されており、国内の臨床現場でも自己免疫性肝炎に対して本薬が使用されている (J Gastroenterol. 46: 1136-1141, 2011)。

このような状況を踏まえ、一般社団法人日本肝臓学会から、本薬の自己免疫性肝炎の効能追加に関する開発要望が提出され、「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「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 自己免疫性肝炎」が取りまとめられた。当該報告書に基づき、平成 30 年 7 月 27 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会にて事前評価が行われ、「自己免疫性肝炎」に対する効能・効果及び用法・用量の追加に関して公知申請を行って差し支えないと判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」 (平成 30 年 7 月 27 日付け薬生薬審発 0727 第 1 号及び平成 30 年 7 月 27 日付け薬生薬審発 0727 第 2 号) 及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」 (平成 22 年 9 月 1 日付け厚生労働省医薬食品局総務課、審査管理課及び安全対策課事務連絡) に基づくものである。

なお、本申請において、「治療抵抗性のリウマチ性疾患」に係る効能・効果の記載は、「医薬品の効能又は効果等における血管炎に関する疾病の呼称の取扱いについて」 (平成 30 年 4 月 24 日付け薬生薬審発 0424 第 1 号及び薬生安発 0424 第 1 号) に基づき、「全身性血管炎 (顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等)、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」に変更された。

本審査においては、「薬事・食品衛生審議会での事前評価を受けた医薬品の承認審査について」 (平成 22 年 9 月 15 日付け薬食審査発 0915 第 3 号) に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取りまとめた。

2. 臨床に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、検討会議にて取りまとめられた「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 自己免疫性肝炎」、添付文書(案)等が資料として提出された。

2.R 機構における審査の概略

2.R.1 効能・効果について

機構は、平成30年7月27日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における事前評価の結果を踏まえ、効能・効果を「自己免疫性肝炎」とすることは妥当と判断した。また、添付文書の<効能・効果に関連する使用上の注意>の項に、「本剤を自己免疫性肝炎に投与する場合は、副腎皮質ステロイドとの併用を考慮する」旨を記載することは妥当と判断した。

また、本申請において、クローン病及び潰瘍性大腸炎に係る効能・効果の記載を「緩解」から「寛解」に記載整備することは差し支えないと判断した。

2.R.2 用法・用量について

機構は、平成30年7月27日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における事前評価の結果を踏まえ、申請用法・用量は妥当と判断した。また、添付文書の<用法・用量に関連する使用上の注意>の項に、「自己免疫性肝炎に投与する場合、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減量することを検討する」及び「6カ月投与しても治療効果があらわれない場合には、投与継続の可否を検討する」旨を記載することは妥当と判断した。

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成30年7月27日付け薬生薬審発0727第1号及び平成30年7月27日付け薬生薬審発0727第2号)に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

4. 審査報告作成時における総合評価

平成30年7月27日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「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 自己免疫性肝炎」に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、承認申請された効能・効果並びに用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制

腎移植、肝移植、心移植、肺移植

2. ステロイド依存性のクローン病の寛解導入及び寛解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の寛解維持

3. 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、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等）、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

4. 自己免疫性肝炎

（下線部追加、破線部変更）

[用法・用量]

1. 移植の場合

通常、成人及び小児において、下記量を1日量として経口投与する。しかし、本剤の耐薬量及び有効量は患者によって異なるので、最適の治療効果を得るために用量の注意深い増減が必要である。

(1) 腎移植の場合

初期量としてアザチオプリン 2～3 mg/kg 相当量

維持量としてアザチオプリン 0.5～1 mg/kg 相当量

(2) 肝、心及び肺移植の場合

初期量としてアザチオプリン 2～3 mg/kg 相当量

維持量としてアザチオプリン 1～2 mg/kg 相当量

2. ステロイド依存性のクローン病の寛解導入及び寛解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の寛解維持の場合

通常、成人及び小児には、1日量としてアザチオプリン 1～2 mg/kg 相当量（通常、成人には 50～100 mg）を経口投与する。

3. 全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等）、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の場合

通常、成人及び小児には、1日量として1～2 mg/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3 mg/kg を超えないこと。

4. 自己免疫性肝炎の場合

通常、成人及び小児には、1日量としてアザチオプリン 1～2 mg/kg 相当量（通常、成人には 50～100 mg）を経口投与する。

（下線部追加、破線部変更）

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases	米国肝臓学会
SLE	Systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本薬	—	アザチオプリン