

審査報告書

平成 23 年 4 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 50mg、②アザニン錠 50mg
[一 般 名]	アザチオプリン
[申 請 者 名]	①グラクソ・スミスクライン株式会社、②田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 11 月 9 日
[剤形・含量]	1 錠中にアザチオプリン 50mg を含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 22 年 10 月 25 日付薬食審査発 1025 第 7 号及び同第 8 号) に基づく承認申請 「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]	新薬審査第四部

審査結果

平成 23 年 4 月 15 日

[販 売 名] ①イムラン錠 50mg、②アザニン錠 50mg
[一 般 名] アザチオプリン
[申 請 者 名] ①グラクソ・スミスクライン株式会社、②田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 11 月 9 日
[審査結果]

平成 22 年 10 月 25 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「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（ステロイド治療抵抗性全身性エリテマトーデス等の適応追加）」に関する事前評価及び提出された資料から本剤の「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」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・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[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、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

（下線部追加）

[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 2～3mg/kg 相当量
維持量としてアザチオプリン 0.5～1mg/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 2～3mg/kg 相当量
維持量としてアザチオプリン 1～2mg/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 1～2mg/kg 相当量（通常、成人には 50～100mg）を経口投与する。

3. 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の場合

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

（下線部追加）

審査報告

平成 23 年 4 月 14 日

I. 申請品目

[販売名]	①イムラン錠 50mg、②アザニン錠 50mg
[一般名]	アザチオプリン
[申請者名]	①グラクソ・スミスクライン株式会社、②田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 11 月 9 日
[剤形・含量]	1 錠中にアザチオプリン 50mg を含有する錠剤
[申請時効能・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. <u>治療抵抗性の下記リウマチ性疾患</u> <u>全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ウェゲナー肉芽腫症、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</u> <p style="text-align: right;">（下線部追加）</p>
[申請時用法・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 2～3mg/kg 相当量 維持量としてアザチオプリン 0.5～1mg/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 2～3mg/kg 相当量 維持量としてアザチオプリン 1～2mg/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 1～2mg/kg 相当量（通常、成人には 50～100mg）を経口投与する。 3. <u>全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ウェゲナー肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss 症候群、大動脈炎症候群等）、全身</u>

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1~2mg/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3mg/kg を超えないこと。

(下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

申請剤の有効成分であるアザチオプリン（本薬）は、英国ウエルカム社（現グラクソ・スミスクライン社）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。本邦においては、「腎移植における拒否反応の抑制」を効能・効果として、1969年に承認されている。

厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）では、以下の理由から「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」に対する本薬の有用性は医学薬学上公知と判断可能とされ、平成 22 年 10 月 6 日開催の第 5 回検討会議において「公知申請への該当性に係る報告書：アザチオプリン（ステロイド治療抵抗性全身性エリテマトーデス等の適応追加）」（以下、「公知申請の該当性報告書」）が取りまとめられた。

- ① 海外において、本薬は、臓器移植における拒絶反応の抑制に対する効能・効果以外にも、イギリスでは全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎、多発性筋炎及び結節性多発動脈炎、ドイツでは全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎及び結節性多発動脈炎、フランスでは全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎、多発性筋炎及び全身性血管炎に対する効能・効果で承認されていること。
- ② 海外では、全身性エリテマトーデス、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）、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対する本薬の有効性と安全性を検討した無作為化比較試験成績（Cade R et al, *Nephron*. 10: 37-56, 1973 等）を含め多くの報告がなされており、多くの総説や *Textbook of Pediatric*

Rheumatology 第5版（2006年）等の教科書において標準的治療として記載されていること。

- ③ 本邦においては、本申請に係る効能・効果について成人患者及び小児患者を対象とした症例報告があり、さらに、「今日の治療指針（2009年版）」等の成書や、「循環器病の治療に関するガイドライン（2006-2007年度合同研究班報告）」等のガイドラインにも本薬の有効性に関する記載がなされており、臨床現場では本薬は治療抵抗性のリウマチ性疾患に対する公知の治療薬として位置づけられていること。
- ④ 海外の文献調査で報告された主な副作用（無顆粒球症などの骨髄抑制、帯状疱疹などの感染症、肝機能検査値異常など）の内容・頻度は日本人においてもほぼ同様であり、本薬の骨髄機能抑制等のリスクについては既に添付文書において注意喚起されていることから、リウマチ性疾患に十分な知識と経験を有する医師のもとで、リスク・ベネフィットを勘案し、副作用の発現に十分注意して使用することにより、臨床上の問題はないと考えられること。

公知申請の該当性報告書に基づき、平成22年10月25日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において、「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」に対する本薬の有効性及び安全性に係る事前評価が行われ、公知申請の該当性報告書に示されている効能・効果及び用法・用量において、本薬の承認事項一部変更承認申請を行うことは可能と判断された。

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22年10月25日付薬食審査発1025第7号及び同第8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日付事務連絡）に基づくものである。

なお、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

<提出された資料の概略>

本申請では、検討会議において取りまとめられた報告書「公知申請の該当性報告書：アザチオプリン（ステロイド治療抵抗性全身性エリテマトーデス等の適応追加）」、添付文書（案）等が資料として提出された。

<審査の概略>

(1) 添付文書（案）について

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、「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」に対する本薬の有効性は期待でき、安全性については既承認効能・効果での安全性プロファイルと比べ、特段の問題はないものと判断した。

なお、当該効能・効果の追加に伴い、添付文書を以下のように改訂する旨申請者より説明がなされ、機構はこれを妥当と判断した。

- ① 本薬の安全性プロファイルを踏まえると、本薬は治療抵抗性のリウマチ性疾患に十分な知識と経験を有する医師のもとで、リスク・ベネフィットを勘案し、副作用の発現に十分注意して使用する必要があると考えられることから、「警告」の項に、「治療抵抗性のリウマチ性疾患に本剤を投与する場合には、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と治療抵抗性のリウマチ性疾患治療の経験を持つ医師のもとで行う」旨を追記すること。
- ② 本剤を治療抵抗性のリウマチ性疾患に投与する場合は一般的に副腎皮質ステロイド等と併用して効果を示すことが多いことから、「効能・効果に関連する使用上の注意」に「副腎皮質ステロイド等との併用を考慮する」旨を追記すること。
- ③ 「本剤を治療抵抗性のリウマチ性疾患に投与する場合、本剤の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維持量を減量することを検討する」旨を「用法・用量に関連する使用上の注意」に追記すること。
- ④ 「使用上の注意」の「小児等への投与」の項は、「低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対する安全性は確立していない。[低出生体重児、新生児、乳児に対しては使用経験がない。幼児に対しては使用経験が少ない。]」旨に改訂すること。

III. 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 22 年 10 月 25 日付薬食審査発 1025 第 7 号及び同第 8 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。

IV. 総合評価

平成 22 年 10 月 25 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「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（ステロイド治療抵抗性全身性エリテマトーデス等の適応追加）」に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果、用法・用量を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、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

（下線部追加）

[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 2～3mg/kg 相当量
維持量としてアザチオプリン 0.5～1mg/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 2～3mg/kg 相当量
維持量としてアザチオプリン 1～2mg/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 1～2mg/kg 相当量（通常、成人には 50～100mg）を経口投与する。
3. 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の場合
通常、成人及び小児には、1 日量として 1～2mg/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 3mg/kg を超えないこと。

（下線部追加）