

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

## 免疫抑制剤

日本薬局方 アザチオプリン錠

アザニン<sup>®</sup>錠50mgAZANIN<sup>®</sup> Tablets

剤形	素錠（割線入）
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1 錠中 日局 アザチオプリン 50mg 含有
一般名	和名：アザチオプリン 洋名：Azathioprine
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2006 年 1 月 11 日（販売名変更に伴う再承認） 薬価基準収載年月日：2006 年 2 月（変更銘柄名での収載日） 販売開始年月日：1978 年 8 月 10 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：富士製薬工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	担当者氏名： 所属： 連絡先：
問い合わせ窓口	富士製薬工業株式会社 くすり相談室 TEL：0120-956-792、FAX：076-478-0336（電話受付時間 9:00～17:00、 土日祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.fuji-pharma.jp/">https://www.fuji-pharma.jp/</a>

本 IF は、2024 年 7 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください

## 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMD Aの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMD Aの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

I. 概要に関する項目	7	VI. 薬効薬理に関する項目	22	
1. 開発の経緯	7	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	22	
2. 製品の治療学的特性	7	2. 薬理作用	22	
3. 製品の製剤学的特性	8	VII. 薬物動態に関する項目	23	
4. 適正使用に関して周知すべき特性	8	1. 血中濃度の推移	23	
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	8	2. 薬物速度論的パラメータ	23	
6. RMPの概要	8	3. 母集団（ポピュレーション）解析	23	
II. 名称に関する項目	9	4. 吸収	24	
1. 販売名	9	5. 分布	24	
2. 一般名	9	6. 代謝	25	
3. 構造式又は示性式	9	7. 排泄	26	
4. 分子式及び分子量	9	8. トランスポーターに関する情報	26	
5. 化学名（命名法）又は本質	9	9. 透析等による除去率	26	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	9	10. 特定の背景を有する患者	26	
III. 有効成分に関する項目	10	11. その他	26	
1. 物理化学的性質	10	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	28	
2. 有効成分の各種条件下における安定性		10	1. 警告内容とその理由	28
3. 有効成分の確認試験法、定量法	10	2. 禁忌内容とその理由	28	
IV. 製剤に関する項目	12	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	28	
1. 剤形	12	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	28	
2. 製剤の組成	12	5. 重要な基本的注意とその理由	29	
3. 添付溶解液の組成及び容量	12	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	30	
4. 力価	13	7. 相互作用	32	
5. 混入する可能性のある夾雑物	13	8. 副作用	34	
6. 製剤の各種条件下における安定性	13	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	35	
7. 調製法及び溶解後の安定性	13	10. 過量投与	35	
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	13	11. 適用上の注意	36	
9. 溶出性	13	12. その他の注意	36	
10. 容器・包装	13	IX. 非臨床試験に関する項目	38	
11. 別途提供される資材類	14	1. 薬理試験	38	
12. その他	14	2. 毒性試験	39	
V. 治療に関する項目	15	X. 管理的事項に関する項目	41	
1. 効能又は効果	15	1. 規制区分	41	
2. 効能又は効果に関連する注意	15	2. 有効期間	41	
3. 用法及び用量	16			
4. 用法及び用量に関連する注意	17			
5. 臨床成績	18			

3. 包装状態での貯法 .....	41
4. 取扱い上の注意 .....	41
5. 患者向け資材 .....	41
6. 同一成分・同効薬 .....	41
7. 国際誕生年月日 .....	41
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬 価基準収載年月日、販売開始年月日.....	41
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変 更追加等の年月日及びその内容.....	41
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 .....	42
11. 再審査期間 .....	42
12. 投薬期間制限に関する情報 .....	42
13. 各種コード .....	42
14. 保険給付上の注意 .....	42
<b>X I . 文 献 .....</b>	<b>43</b>
1. 引用文献 .....	43
2. その他の参考文献 .....	45
<b>X II . 参 考 資 料 .....</b>	<b>46</b>
1. 主な外国での発売状況 .....	46
2. 海外における臨床支援情報 .....	50
<b>X III . 備 考 .....</b>	<b>55</b>
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報 .....	55
2. その他の関連資料 .....	57

## 略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

## I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

アザチオプリンは 1962 年、アメリカ Burroughs Wellcome 研究所により開発された免疫抑制薬である。6-メルカプトプリン (6-MP) が抗原抗体反応を抑制することから種々の誘導体が合成され、イミダゾール誘導体である本剤が臨床的にも有効なことが確認された。日本では、1965 年に文部省科学研究「臓器移植に関する研究」の総合研究班が、また「腎移植の研究」に関する研究班がそれぞれ結成され、移植に関する研究が行われた。これらの研究をもとに、英国ウエルカム社 (現英国グラクソ・スミスクライン社) から本剤の製品供給を受けた田辺製薬株式会社 (現：田辺三菱製薬株式会社) が「イムラン錠」の販売名で 1969 年 9 月に「腎移植における拒否反応の抑制」の効能・効果にて輸入承認を取得した。

その後グラクソ・スミスクライン株式会社との契約満了に伴い、1977 年 9 月に田辺製薬株式会社が「アザニン錠」の販売名で製造承認を取得し、1978 年 8 月に販売を開始した。

その後 2001 年 6 月に「肝移植、心移植における拒絶反応の抑制」、さらに 2003 年 1 月に「肺移植における拒絶反応の抑制」の効能・効果が追加承認された。

また 2007 年 11 月には「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」、2011 年 5 月には「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)」の効能・効果が追加された。

2006 年 1 月には、販売名変更により「アザニン錠 50mg」として再承認され、同年 2 月に変更銘柄名で薬価収載された。

一方、日本肝臓学会より提出された本剤の自己免疫性肝炎の効能・効果追加要望に基づき「医療上の必要性の高い未承認薬・適用外薬検討会議」において、「公知申請への該当性に係る報告書<sup>1)</sup>」が作成され、2018 年 7 月の薬事・食品衛生審議会において公知申請が妥当であるとの評価を受けた。これを受け承認事項の一部変更申請を行い、2019 年 2 月に自己免疫性肝炎の効能・効果が追加承認された。2024年7月に、田辺三菱製薬株式会社より富士製薬工業株式会社へ製造販売承認が承継された。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) アザチオプリンは 6-MP のプロドラッグで、生体内で 6-MP に変換された後、核酸合成を阻害することにより免疫抑制作用を発現する (マウス)。(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
- (2) アザチオプリンの代謝・変換により生成されたチオイノシン酸は核酸合成を阻害する働きを持ち、芽球化リンパ球の DNA/RNA 合成系が阻害され、免疫応答反応に伴うリンパ球の芽球化とクローンの増殖が阻止される。
- (3) アザチオプリンは副腎皮質ステロイド剤や他の免疫抑制剤 (シクロスポリン、タクロリムス等) と併用することにより、臓器生着率を高めることが期待される。(「V. 5. (7) その他：臨床効果」)
- (4) アザチオプリンの重大な副作用として血液障害、ショック様症状、肝機能障害、黄疸、悪性新生物、感染症、間質性肺炎、重度の下痢、進行性多巣性白質脳症 (PML) が報告されている。(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

注)「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の 8.4 項にて「他の免疫抑制剤と併用する場合には、過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫及び他の悪性腫瘍が発現する可能性があるため、有効最低限の免疫抑制を維持するなど十分注意すること。」と注意喚起している。

## I. 概要に関する項目

---

### 3. 製品の製剤学的特性

特になし

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル・参照先
RMP (Risk Management Plan)	無	—
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	—
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—

(2024年7月時点)

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件：

該当しない

#### (2) 流通・使用上の制限事項：

該当しない

### 6. RMPの概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

## 1. 販売名

(1) 和名 :

アザニン錠 50mg

(2) 洋名 :

AZANIN Tablets 50mg

(3) 名称の由来 :

成分の一般名による。

## 2. 一般名

(1) 和名 (命名法) :

アザチオプリン (JAN)

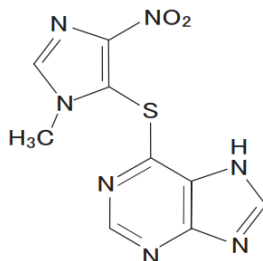
(2) 洋名 (命名法) :

Azathioprine (INN)

(3) ステム (stem) :

該当資料なし

## 3. 構造式又は示性式



## 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_9H_7N_7O_2S$ 

分子量 : 277.26

## 5. 化学名 (命名法) 又は本質

6-(1-Methyl-4-nitro-1H-imidazol-5-ylthio)purine

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

淡黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。  
光によって徐々に着色する。

(2) 溶解性：

ピリジン又は *N,N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けにくく、水又はエタノール (99.5) に極めて溶けにくく、ジエチルエーテル又はクロロホルムにほとんど溶けない。  
水酸化ナトリウム試液又はアンモニア試液に溶ける。

(3) 吸湿性：

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：

融点：約 240℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数：

該当資料なし

(6) 分配係数：

該当資料なし

(7) その他の主な示性値：

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	室温		遮光容器 (気密)	36 ヶ月	規格内
苛酷試験	光	太陽光線	ペトリ シャーレ	3 ヶ月	1 ヶ月目に、外観が変化（黒黄褐色）し分解物 6-メルカプトプリン（6-MP）の生成がみられた。

試験項目：外観、分解物、薄層クロマトグラフィー（TLC）、含量

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

##### 確認試験法

日局「アザチオプリン」の確認試験による。

- (1) 希塩酸及び亜鉛粉末による呈色、及び芳香族第一アミンの定性反応
- (2) リンタングステン酸試液および希塩酸による沈殿
- (3) 酸素フラスコ燃焼法により得た液の硫酸塩の定性反応 (1)
- (4) 紫外可視吸光度測定法

定量法

日局「アザチオプリン」の定量法による。

滴定法 (0.1mol/L テトラメチルアンモニウムヒドロキシド液)




## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

(1) 剤形の区別：

素錠

(2) 製剤の外観及び性状：

販売名	アザニン錠 50mg		
色・剤形	淡黄色・素錠（割線入）		
形状			
大きさ	直径	8.0mm	
	厚さ	3.0mm	
	重量	0.16g	

(3) 識別コード：

TA101（錠剤表面）

(4) 製剤の物性：

該当資料なし

(5) その他：

該当資料なし

### 2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤：

販売名	アザニン錠 50mg
有効成分（1錠中）	1錠中 日局 アザチオプリン 50mg
添加剤	ステアリン酸マグネシウム、デキストリン、トウモロコシデンプン、乳糖水和物

(2) 電解質等の濃度：

該当しない

(3) 熱量：

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. カ価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

6-メルカプトプリン (6-MP)

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験 <sup>1)</sup>	室温		PTP	60 ヶ月	規格内
加速試験 <sup>2)</sup>	40°C、75%RH		PTP	3 ヶ月	規格内
苛酷試験	温度 <sup>3)</sup>	40°C	遮光容器 (気密)	3 ヶ月	規格内
	温度 <sup>3)</sup>	30°C、75%RH	開放	3 ヶ月	規格内
	光	1,000lx、25°C	PTP <sup>4)</sup>	60 万 lx・hr	規格内
		1,000lx、25°C	開放 <sup>3)</sup>	120 万 lx・hr	外観の変化（薄黄褐色～緑色）がみられた。

1) 試験項目：外観、含量

2) 試験項目：性状、確認試験、質量偏差試験、崩壊試験、含量

3) 試験項目：性状、硬度、崩壊試験、含量

4) 試験項目：外観、色差、類縁物質

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

## 9. 溶出性

該当資料なし

## 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報：

該当しない

(2) 包装：

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

(3) 予備容量：

該当しない

#### IV. 製剤に関する項目

---

(4) 容器の材質：

PTP 包装：PTP（ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔）+紙箱

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

## 1. 効能又は効果

- 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
- 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
- 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
- 自己免疫性肝炎

## 2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意  
〈臓器移植における拒絶反応の抑制〉
- 5.1 副腎皮質ステロイドや他の免疫抑制剤との併用で用いること。  
〈ステロイド依存性のクローン病及びステロイド依存性の潰瘍性大腸炎〉
- 5.2 他の標準的な治療法では十分に効果が得られない患者に限ること。なお、本剤をステロイド依存性のクローン病における寛解導入を目的として投与する場合は、副腎皮質ステロイドとの併用で用いること。  
〈治療抵抗性のリウマチ性疾患〉
- 5.3 副腎皮質ステロイド等との併用を考慮すること。  
〈自己免疫性肝炎〉
- 5.4 副腎皮質ステロイドとの併用を考慮すること。

## 〈解説〉

- 5.1 本剤は、副腎皮質ステロイドや他の免疫抑制剤との併用で用いられ、腎、肝、心臓、肺の臓器移植における生着率を高める。（「V. 5. (7) その他：臨床効果」）
- 5.2 本剤はクローン病、潰瘍性大腸炎における第一選択薬ではない。ステロイドにより臨床症状が安定した後、ステロイドを減量する過程において症状が再燃する患者に対して使用する。また、ステロイド依存性クローン病における寛解導入を目的として本剤を投与する場合には、ステロイドと併用する。
- 5.3 治療抵抗性のリウマチ性疾患の第一選択薬は副腎皮質ステロイド剤であり、本剤は一般的に副腎皮質ステロイド等と併用して効果が示されることが多い。
- 5.4 自己免疫性肝炎の治療は、副腎皮質ステロイドによる薬物療法が基本であり、副作用や合併症で副腎皮質ステロイドを使用できない例や副腎皮質ステロイド治療で効果が不十分な例においてアザチオプリンが投与される。

## V. 治療に関する項目

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説：

##### 〈移植〉

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。

##### ・ 腎移植

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

##### ・ 肝、心及び肺移植

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

##### 〈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〉

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。

##### 〈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〉

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。

##### 〈自己免疫性肝炎〉

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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠：

##### 〈移植〉

##### ・ 腎移植

該当資料なし

##### ・ 肝、心及び肺移植

初期量：海外において経口投与による使用経験が少なく、これらの限られた臨床使用経験は参考とし、海外における承認内容及び国内における既承認の用法及び用量に基づいて設定することとした。海外で承認された初期量（5mg/kg/日）及び海外臨床使用実績（2mg/kg/日又は 4mg/kg/日）は国内における既承認量（2～3mg/kg/日）を超えており、安全性について担保できるものではないと判断し、既承認の用量範囲を設定した。なお、この用量は国内臨床使用実績をカバーするものであり、臨床現場で使用されている用法及び用量を反映していると考えられる。

維持量：海外における各施設あるいは臨床試験における維持量は概ね 1～2mg/kg/日の範囲であった。国内における臨床使用実績は既承認用量（0.5～1mg/kg/日）を上回っているが、生着率や生存率は国際的な統計資料において報告されている成績と比較して大きな乖離は認められず、維持量としての 1～2mg/kg/日の有効性及び安全性は十分担保されると判断された。併せて、「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。」を設定することとした。

#### ＜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＞

該当資料なし

#### ＜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）  
海外での臨床使用実績、無作為化比較臨床試験、及び国内での文献報告における使用実態、当該疾患の診療マニュアル、臨床研究における使用実態に基づき設定した。
- ・ 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  
海外での臨床使用実績、教科書、学会等のガイドライン等、及び国内の比較臨床試験結果、当該疾患治療のガイドラインに基づき設定した。

#### ＜自己免疫性肝炎＞

海外での臨床使用実績、国内外の当該疾患治療のガイドライン及び国内公表文献における使用実態に基づき設定した。

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

##### ＜効能共通＞

- 7.1 肝機能障害又は腎不全のある患者では、投与量を通常投与量の下限とすることが望ましい。臨床検査値（血液検査、肝機能、腎機能検査等）を慎重に観察し、異常を認めた場合さらに減量を考慮すること。[8.1、9.2、9.3 参照]

##### ＜ステロイド依存性のクローン病及びステロイド依存性の潰瘍性大腸炎＞

- 7.2 2年程度を目安に本剤の投与継続の可否を検討すること。なお、臨床的な治療効果は3～4ヵ月の投与ではあらわれない場合がある。

##### ＜治療抵抗性のリウマチ性疾患＞

- 7.3 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減量することを検討すること。

##### ＜自己免疫性肝炎＞

- 7.4 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減量することを検討すること。

#### ＜解説＞

##### 7.1 肝機能障害のある患者への投与

肝機能障害のある患者において、本剤投与後、肝機能が正常な患者と比較して本剤の血中濃度が高くなることが示されている<sup>2)</sup>。これらの患者では、肝機能障害の発現・増悪や骨髄機能抑制等があらわれるおそれがある。

## V. 治療に関する項目

---

- ・腎不全のある患者への投与

*in vitro* 試験において、本剤の代謝物である尿酸、6-チオ尿酸が 6-メルカプトプリン (6-MP) の代謝酵素の 1つであるキサンチンオキシダーゼ (XO) を阻害することが報告されている。

腎不全のある患者に本剤を投与した場合には、尿酸、6-チオ尿酸が尿中に排泄されずに蓄積することにより、6-MP の代謝が阻害されることが推察され、その結果、6-MP の血中濃度が上昇し、骨髄機能抑制があらわれることが考えられる。

なお、腎不全患者を対象とした臨床試験<sup>3)</sup> や尿毒症患者を対象とした臨床試験の報告例<sup>4)</sup> がある。

- 7.2 本剤の投与期間の上限について統一された見解はないが、長期投与した場合に悪性腫瘍の発生率が高まるとの報告<sup>5)</sup> や、一方で長期投与した場合の悪性腫瘍の発生率は一般の集団と変わらないという報告<sup>6)</sup> もある。したがって、漫然と使用するのではなく、2 年程度を目安にリスクとベネフィットを考慮し、投与継続を判断する必要がある。
- 7.3 本剤の安全性を勘案し、可能な限り低用量にて投与されることが望ましいと考え、治療効果が認められた場合には効果を維持できる最低用量まで減量することについて検討する。
- 7.4 海外の承認状況においては、「治療効果が認められた場合はその効果を維持できる最低用量まで減量する」旨及び「3～6 ヶ月以内に患者の病態に改善がみられない場合には投与中止を検討する」旨が記載されている。

### 5. 臨床成績

- (1) 臨床データパッケージ：

該当資料なし

- (2) 臨床薬理試験：

該当資料なし

- (3) 用量反応探索試験：

該当資料なし

- (4) 検証的試験：

- 1) 有効性検証試験：

該当資料なし

- 2) 安全性試験：

該当資料なし

- (5) 患者・病態別試験：

該当資料なし

- (6) 治療的使用：

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容：

該当資料なし

## 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要：

該当しない

## (7) その他：

## 臨床効果

## 1) 腎移植における拒絶反応の抑制

1983 年から 1994 年に施行された腎移植症例についての日本移植学会による集計より<sup>7)</sup>

## ① 生体腎移植 (3,508 例)

導入免疫抑制剤として本剤投与 (1,088 例)、本剤とミゾリビンとの併用 (32 例) 又は本剤とシクロスポリンとの併用 (339 例) が実施された 3 群における 5 年生着率はそれぞれ 69.5%、69.8%、68.7%、10 年生着率はそれぞれ 45.6%、36.3%、65.1%であった。

## ② 死体腎移植 (1,588 例)

導入免疫抑制剤として本剤投与 (395 例)、本剤とミゾリビンとの併用 (9 例) 又は本剤とシクロスポリンとの併用 (96 例) が実施された 3 群における 5 年生着率はそれぞれ 40.4%、88.8%、71.1%、10 年生着率はそれぞれ 32.4%、88.8%、60.2%であり、併用群で有意に高い成績が得られた。

注)「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の 8.4 項にて「他の免疫抑制剤と併用する場合には、過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫及び他の悪性腫瘍が発現する可能性があるため、有効最低限の免疫抑制を維持するなど十分注意すること。」と注意喚起している。

## 2) 「参考」肝移植における拒絶反応の抑制

1985 年から 1989 年までに肝移植術を受けた 164 例における成績 (外国人)<sup>8)</sup>

アザチオプリン (2mg/kg) にシクロスポリン及びプレドニゾンを併用した三剤併用群 (98 例) とシクロスポリンとプレドニゾンを併用した二剤併用群 (66 例) を比較検討した。慢性拒絶反応である胆管の脱落率は、二剤併用群 (21%) に比し三剤併用群 (1%) で有意に低く、本剤の有用性が示された (p=0.0005)。

注) プレドニゾンは本邦未承認薬である。

「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の 8.4 項にて「他の免疫抑制剤と併用する場合には、過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫及び他の悪性腫瘍が発現する可能性があるため、有効最低限の免疫抑制を維持するなど十分注意すること。」と注意喚起している。

## 3) 「参考」心移植における拒絶反応の抑制

1983 年から 1988 年までに心移植術を受けた 77 例における成績 (外国人)<sup>9)</sup>

アザチオプリン (2mg/kg/日) にシクロスポリン (lower than 5-10mg/kg/日) 及びプレドニゾン (0.2-1mg/kg/日) を併用した三剤併用群 (23 例) とシクロスポリン (5-10mg/kg/日) とプレドニゾン (0.2-1mg/kg/日) を併用した二剤併用群 (54 例) を比較検討した結果、2 年生存率はそれぞれ 92%、75%であった。また、二剤併用群に比べ、三剤併用群では、移植後早期 (3 ヶ月以内) の拒絶反応発現率は有意に低かった (p=0.05)。移植後早期 (3 ヶ月以内) の感染症発症率は三剤併用群の方が二剤併用群よりも有意に高かった (p=0.05) が、重篤なものはなく、移植後 3 ヶ月以降では有意差は認められなかった。

注) プレドニゾンは本邦未承認薬である。

「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の 8.4 項にて「他の免疫抑制剤と併用する場合には、過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫及び他の悪性腫瘍が発現する可能性があるため、有効最低限の免疫抑制を維持するなど十分注意すること。」と注意喚起している。

4) 「参考」 肺移植における拒絶反応の抑制

1988 年から 1992 年までに一側肺移植 73 例、両側肺移植 58 例の計 131 例における成績（外国人／注射剤での成績）<sup>10)</sup>

アザチオプリン（2mg/kg/日）にシクロスポリン及びプレドニゾンの併用を中心とした免疫抑制療法が実施された結果、1 年生存率 82%、2 年生存率 81%の成績であった。

注) アザチオプリンの注射剤及びプレドニゾンは本邦未承認薬である。

「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の 8.4 項にて「他の免疫抑制剤と併用する場合には、過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫及び他の悪性腫瘍が発現する可能性があるので、有効最低限の免疫抑制を維持するなど十分注意すること。」と注意喚起している。

5) 「参考」 クローン病

公表論文の成績より（外国人）<sup>11)</sup>

アザチオプリン（2.5mg/kg）にプレドニゾロン（初期用量として 60mg）を併用投与した群（21 例）とプレドニゾロン単独投与群（21 例）を比較検討した。16 週後の寛解率はアザチオプリン併用群（76%）がプレドニゾロン単独投与群（38%）に比べ有意に高く（ $p=0.03$ ）、また試験期間中の平均プレドニゾロン投与量も有意な低値を示した（ $p=0.02$ ）。アザチオプリン併用群では嘔気・嘔吐及び血清リパーゼ濃度の上昇が各 1 例でみられたが、前者は投与中止により、また後者は投与継続中にそれぞれ消失した。

6) 「参考」 潰瘍性大腸炎

公表論文の成績より（外国人）<sup>12)</sup>

重度の初発患者を対象にステロイドの非経口投与及び経口投与によって寛解導入し、サラゾスルファピリジンにアザチオプリン（2.5mg/kg/日）を併用した群（17 例）とサラゾスルファピリジンのみの群（18 例）でアザチオプリンの寛解維持効果を比較検討した。その結果、1 年後までの再燃率はアザチオプリン併用群では 23.5%、サラゾスルファピリジン単独投与群では 55.6%であり、アザチオプリン併用群で有意に低い再燃を示した（ $p=0.05$ ）。

7) 「参考」 全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎及び多発血管炎性肉芽腫症）

公表論文の成績より（外国人）<sup>13)</sup>

プレドニゾロンとシクロホスファミドの併用療法で寛解が得られた顕微鏡的多発血管炎（52 例）及び多発血管炎性肉芽腫症（92 例）の患者を対象に、プレドニゾロン（10mg/日）とシクロホスファミド（1.5mg/kg/日）の併用を継続したシクロホスファミド投与群（73 例）とプレドニゾロンとアザチオプリン（2mg/kg/日）の併用に切り替えたアザチオプリン投与群（71 例）を比較検討した。18 ヶ月間の観察期間における再発は、シクロホスファミド投与群 10 例（13.7%）、アザチオプリン投与群 11 例（15.5%）に認められた（ $p=0.65$ ）。寛解後にアザチオプリンへ切り替えることによって再燃率が増加することなく、シクロホスファミドの暴露を減らすことができると考えられた。

8) 「参考」 全身性エリテマトーデス（SLE）

公表論文の成績より（外国人）<sup>14)</sup>

腎生検による組織学的所見から増殖性糸球体腎炎を認めたループス腎炎患者 54 例を対象として、経口プレドニゾロン単独群（15 例）、アザチオプリン単独群（13 例）、経口プレドニゾロン＋アザチオプリン併用群（13 例）、又はアザチオプリン＋ヘパリン皮下注射併用群（13 例）の 4 群における腎障害による死亡例は各治療群でそれぞれ、7 例（47%）、4 例（31%）、2 例（15%）、2 例（15%）であった。腎障害以外の死亡又は治

療変更の必要性が生じた例は、各治療群でそれぞれ 6 例 (40%)、0 例、4 例 (31%)、2 例 (15%) であった。平均生存期間は、経口プレドニゾロン単独群 (20±6 ヶ月) と比較し、アザチオプリン単独群とアザチオプリン+ヘパリン皮下注射併用群 (いずれも 41.6±6 ヶ月) で有意に延長した ( $p<0.05$ )。

9) 「参考」 自己免疫性肝炎

公表論文の成績より (外国人)<sup>15)</sup>

アザチオプリン (50~100mg/日) とプレドニゾロン (初期用量 15~60mg/日とし、AST が基準値の範囲 (40 IU/L 未満) に到達後に減量し、5~12.5mg/日で維持) の併用投与により寛解が維持されている自己免疫性肝炎患者 50 例を対象に、寛解維持療法におけるアザチオプリンの有効性を評価する目的で、アザチオプリン中止群 27 例と併用投与継続群 23 例を比較検討した。有効性について、最大 3 年間のフォローアップ期間における再燃は、アザチオプリン中止群で 8/27 例、併用投与継続群で 1/23 例であった。3 年時点での累積再燃率はアザチオプリン中止群で 32%、併用投与継続群では 6%であった。安全性について、5 例 (アザチオプリン中止群 2 例、併用投与継続群 3 例) が試験中止されたが、再燃やアザチオプリンの副作用によるものはなかった。

---

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

6-メルカプトプリン (6-MP)

ミゾリビン

メトトレキサート

シクロスポリン

タクロリムス

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>16,17)</sup>：

生体内で 6-MP に分解され、核酸合成を阻害することにより免疫抑制作用をあらわす（マウス）。

細胞内に取り込まれた 6-MP は、チオイノシン酸から 6-チオグアニンヌクレオチド (6-TGN) に変換され、DNA へ取り込まれて細胞障害作用を発揮すると考えられている。また、チオイノシン酸及びそのメチル化体は、5-ホスホリボシル-1-ピロリン酸 (PRPP) から 5-ホスホリボシルアミンへの形成反応等プリンヌクレオチド合成に不可欠な反応を阻害する。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績：

アザチオプリンは生体内で 6-MP に変換されて作用するが、マウスにおけるアザチオプリンの抗体産生抑制作用の強さは、6-MP の約 4 倍である<sup>17)</sup>。

アカゲザル腎移植モデルを用いた検討において、シクロスポリン (10mg/kg/日又は 25mg/kg/日) にアザチオプリン (2mg/kg/日) 及びプレドニゾン (1mg/kg) の併用投与群はシクロスポリン (10mg/kg/日又は 25mg/kg/日) の単独投与群に比し、移植腎の生着期間は同程度以上であり、腎毒性或いは易感染性の徴候は観察されなかった<sup>18)</sup>。

イヌ同種肺移植モデルにアザチオプリン (2mg/kg/日) 及びシクロスポリン (17mg/kg/日) をそれぞれ 14 日間及び 35 日間経口投与し、その後シクロスポリンを漸減したところ、5頭のうち 2 頭はそれぞれ 13 ヶ月及び 6 ヶ月生存し、正常な肺機能を維持すると共に明確な拒絶反応を示さず、3 頭は拒絶反応を示したもののメチルプレドニゾンのパルス療法により回復し、5 ヶ月以上生存した<sup>19)</sup>。

モルモット免疫性大腸炎モデルにおいて、アザチオプリン (100mg/kg/日の腹腔内投与) は下痢、直腸出血等の発生率を低下させ、結腸における炎症性病変及び浮腫の形成を抑制した<sup>20)</sup>。

ラット免疫複合体・ホルムアルデヒド誘発大腸炎モデルにおいて、アザチオプリン (1mg/kg/日の腹腔内投与) は結腸での血漿滲出、好中球浸潤及び浮腫形成を抑制した<sup>21)</sup>。

#### (3) 作用発現時間・持続時間：

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

## 1. 血中濃度の推移

## (1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

## (2) 臨床試験で確認された血中濃度：

該当資料なし

<参考>外国人のデータ

100mg 投与時の最高血中濃度到達時間は 2 時間で、その血漿中濃度は 2mg/mL であり、24 時間後には検出限界以下であった。また、アザチオプリンの血漿中濃度半減期は 4.5~5 時間であった（白血病患者：n=3）<sup>22)</sup>

本剤投与後の活性代謝物 6-メルカプトプリンの血中濃度は、「VII. 11. その他」の項参照

注) 本剤は白血病の適応は有していない。

## (3) 中毒域：

該当資料なし

## (4) 食事・併用薬の影響：

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

## (1) 解析方法：

該当資料なし

## (2) 吸収速度定数：

該当資料なし

## (3) 消失速度定数：

該当資料なし

## (4) クリアランス：

該当資料なし

## (5) 分布容積：

該当資料なし

## (6) その他：

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

## (1) 解析方法：

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### (2) パラメータ変動要因：

該当資料なし

## 4. 吸収

該当資料なし

<参考>外国人のデータ

白血病患者（n=3）に経口投与された <sup>35</sup>S 標識アザチオプリンは、胃腸管から速やかに吸収される<sup>22)</sup>。

注) 本剤は白血病の適応は有していない。

## 5. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性：

該当資料なし

<参考>外国人のデータ

白血病患者に、<sup>35</sup>S 標識 6-メルカプトプリン 6mg/kg を静脈内投与した試験において、6-メルカプトプリンは血液-脳関門を通過することが示された<sup>23)</sup>。

### (2) 血液-胎盤関門通過性：

該当資料なし

<参考>外国人のデータ

アザチオプリン及び 6-MP は血液-胎盤関門の通過性が認められている<sup>24)</sup>。胎児血中濃度のデータはないが、妊娠第 9 週、14 週及び 15 週の妊婦に <sup>35</sup>S-アザチオプリンを経口投与し、母親の血液の 64~94%の放射活性が胎児血液中に観察された。

注)「VIII. 6. (5) 妊婦」の 9.5 項に下記の記載がある。

「妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。」

### (3) 乳汁への移行性：

該当資料なし

<参考>外国人のデータ

アザチオプリン及び代謝物は低濃度であるが母乳中に移行する<sup>25)</sup>。

注)「VIII. 6. (6) 授乳婦」の 9.6 項に下記の記載がある。

「治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。」

### (4) 髄液への移行性：

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

<sup>35</sup>S-アザチオプリンをマウス腹腔内に投与した実験では、投与後最初の 2 時間では肝及び腸での濃度が血漿の 1.5~2.0 倍、4 時間後では腸での濃度が最高（血漿値の 3.5 倍）であった<sup>26)</sup>。

## (6) 血漿蛋白結合率：

該当資料なし

<参考>外国人のデータ

血清蛋白結合率：約 30%<sup>25)</sup>

## 6. 代謝

## (1) 代謝部位及び代謝経路：

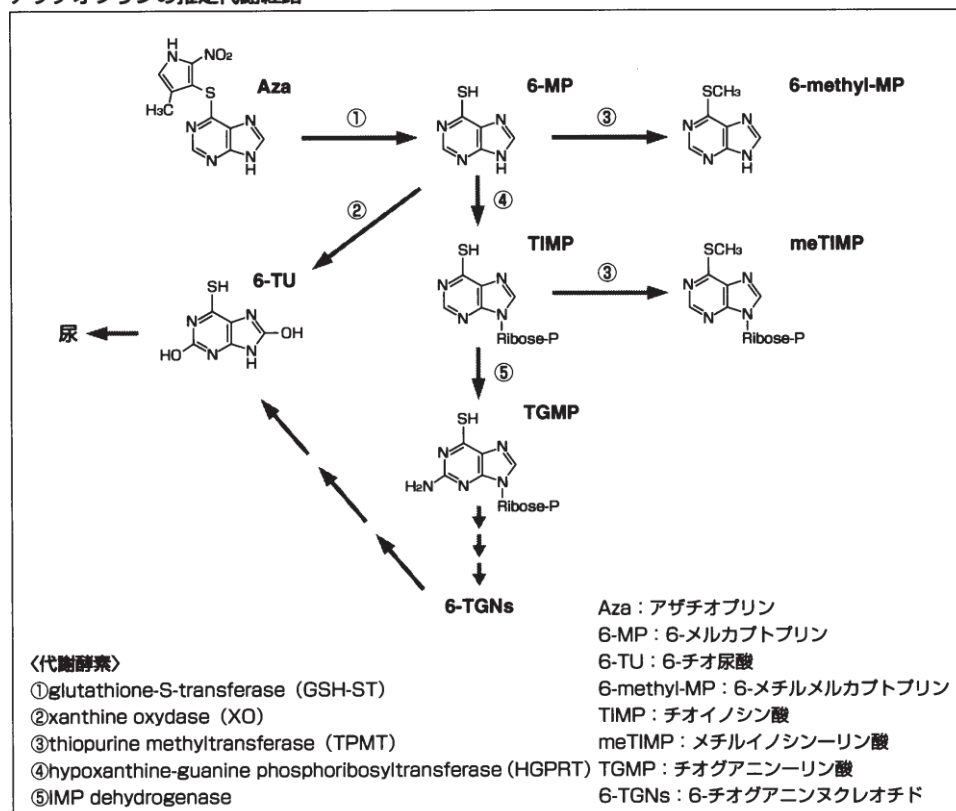
代謝部位：赤血球及び肝臓で代謝される<sup>25)</sup>。

代謝経路：アザチオプリンは生体内ですみやかに 6-MP に分解され、さらにキサンチンオキシダーゼ及びチオプリンメチルトランスフェラーゼ (TPMT) によって代謝される<sup>16, 22)</sup>。

一方、細胞内に入った 6-MP はヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ (HGPRT) によってチオイノシン酸に代謝された後、6-チオグアニンヌクレオチド (6-TGN) あるいはメチルチオイノシン-リン酸 (meTIMP) に変換される<sup>16)</sup>。

推定代謝経路チャートは以下の如くである<sup>16, 27)</sup>。

アザチオプリンの推定代謝経路



## (2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率：

6-MP 及びチオイノシン酸のメチル化反応に関与する TPMT には遺伝多型が報告されている。38 名の腎又は心移植患者にアザチオプリンを投与したとき、赤血球中 TPMT 活性と 6-TGN 濃度の間に有意な負の相関性が認められた ( $r=-0.785$ ,  $p < 0.01$ ) (外国人)<sup>27)</sup>。

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

---

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合：

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率：

アザチオプリンは体内で 6-MP、イミダゾール、8-ヒドロキシ-6-メルカプトプリン (8-OHMP) 等に代謝される (活性有)。

6-MP は更に 6-チオ尿酸 (不活性)、チオイノシン酸、無機硫酸塩へと酸化される。また、8-OHMP はキサンチンオキシダーゼにより 6-チオ尿酸に代謝される (ヒト)<sup>28)</sup>。

## 7. 排泄

### 排泄部位及び経路

主として腎臓

### 排泄率

該当資料なし

<参考>外国人のデータ

<sup>35</sup>S 標識アザチオプリン (100mg) を 3 名の白血病患者に経口投与したとき、24 時間尿中に投与量の約 50%、48 時間尿中に約 70%の放射能がおもに 6-チオ尿酸及び無機硫酸塩として排泄された<sup>22)</sup>。

注) 本剤は白血病の適応は有していない。

### 排泄速度

該当資料なし

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

血液透析：該当資料なし

<参考>外国人のデータ

慢性腎不全患者に <sup>35</sup>S-アザチオプリンを静脈内投与した臨床試験で、透析開始後 8 時間までに除去された <sup>35</sup>S-アザチオプリンは約 43%であった<sup>29)</sup>。

注) 「腎不全のある患者」は特定の背景を有する患者に関する注意の対象である (骨髄機能抑制があらわれるおそれがある)。

## 10. 特定の背景を有する患者

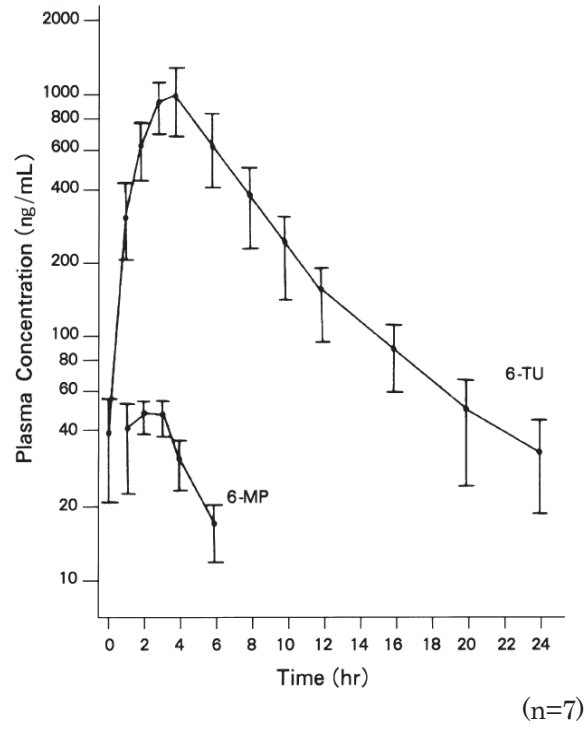
該当資料なし

## 11. その他

### 活性代謝物の速度論的パラメータ

<参考>外国人のデータ

7 名の腎移植患者にアザチオプリンを 1.3~2.8mg/kg の投与量で 1 日 1 回反復経口投与した時の 6-メルカプトプリン (6-MP) 及び 6-チオ尿酸 (6-TU) の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった<sup>30)</sup>。



	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (ng · hr/mL)
6-MP	73.7 ± 23.7	1.8 ± 1.1	1.9 ± 0.6	—
6-TU	1210 ± 785	3.5 ± 0.6	3.4 ± 1.0	7860 ± 5210

(n=6)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

- 1.1 臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。
- 1.2 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こと。

#### <解説>

- 1.1 臓器移植時の免疫抑制療法においては専門知識及び技術が不可欠であるため設定した。
- 1.2 治療抵抗性のリウマチ性疾患に対して、本剤の使用経験は限られており、投与中に予期しない副作用が発現する可能性がある。治療中は十分な観察と速やかな対処ができるよう緊急時の対応ができる医療施設、及び治療抵抗性のリウマチ性疾患に対する治療経験を持つ医師のもとで投与を行うこと。本剤の使用に際しては、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治療抵抗性のリウマチ性疾患に投与すること。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分又はメルカプトプリンに対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 白血球数 3000/mm<sup>3</sup> 以下の患者 [白血球数が更に減少することがある。]
- 2.3 フェブキソスタット又はトピロキソスタットを投与中の患者 [10.1 参照]
- 2.4 生ワクチンを接種しないこと [10.1 参照]

#### <解説>

- 2.1 一般に薬剤による過敏症を起こした患者に同じ薬剤を再投与すると、重篤な過敏症を起こす可能性がある。
- 2.2 本剤は骨髄機能を抑制することがあるため、白血球数が更に減少することがある。
- 2.3 骨髄抑制等の副作用を増強する可能性があること、フェブキソスタット又はトピロキソスタットの添付文書においてアザチオプリンが併用禁忌に設定されている。（「VIII. 7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照）
- 2.4 免疫機能抑制下で本剤を接種すると、ワクチンウイルスの感染を増強あるいは持続させる可能性がある。（「VIII. 7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照）

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

## 5. 重要な基本的注意とその理由

## 8. 重要な基本的注意

- 8.1 重篤な副作用が起こることがあるので、投与初期は 1～2 週間ごとを目安に、その後も頻回に臨床検査（血液検査、肝機能、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれることがあるので、投与は慎重に行うこと。[7.1、9.1.1、9.2、9.3、11.1.1、11.1.2、11.1.3、11.1.4 参照]
- 8.2 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。投与初期は 1～2 週間ごとを目安に、その後も頻回に検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.2、9.1.3、11.1.1、11.1.5 参照]
- 8.3 本剤投与中に水痘又は帯状疱疹に感染すると、致命的な経過をたどることがあるので、次の注意が必要である。[9.1.4 参照]
- 8.3.1 本剤投与前に水痘又は帯状疱疹の既往や予防接種の有無を確認すること。血清中のウイルス抗体価の測定は、既往歴の確認に有用である。
- 8.3.2 水痘又は帯状疱疹の既往のない患者においては、水痘又は帯状疱疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。感染が疑われる場合や感染した場合には、直ちに受診するよう指導し、免疫グロブリンの投与等の適切な処置を行うこと。
- 8.3.3 水痘又は帯状疱疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても、本剤投与中は、水痘又は帯状疱疹を発症する可能性があるので留意すること。
- 8.4 他の免疫抑制剤と併用する場合には、過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫及び他の悪性腫瘍が発現する可能性があるため、有効最低限の免疫抑制を維持するなど十分注意すること。また、非ホジキンリンパ腫及びカポジ肉腫は免疫抑制剤の減量若しくは投与中止により、退行（退縮）するとの報告がある。[11.1.4、11.1.5、15.1.6 参照]

## &lt;解説&gt;

- 8.1 本剤は骨髄機能を抑制することがあるため、白血球減少に伴う免疫機能の低下を起こす恐れがある。また、肝障害、腎障害のある患者では本剤の骨髄機能抑制作用が強くあらわれることがある。
- 8.2 移植患者などに本剤が長期投与された場合、免疫機能低下によりまれに感染症を併発することがある。また、骨髄機能抑制による血小板減少のため、出血傾向を強めることがある。減量又は休薬し、抗生剤投与等の感染症に対する適切な処置を行う。
- 8.3 本剤投与中における水痘又は帯状疱疹への感染は、致命的な経過をたどる可能性がある<sup>31)</sup>ため、感染予防の方策、対処法を追記した。
- 8.4 免疫抑制剤による治療を受けた患者では腫瘍（悪性リンパ腫<sup>32)</sup>、皮膚癌、カポジ肉腫等）の発生率が高くなるという報告がある<sup>33～36)</sup>（「VIII. 8. 副作用」の項参照）。また、悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）、カポジ肉腫は、免疫抑制剤の減量若しくは投与中止により退行（退縮）するとの報告がある。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者：

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

###### 9.1.1 骨髄機能抑制のある患者

骨髄機能を更に抑制するおそれがある。 [8.1、11.1.1 参照]

###### 9.1.2 感染症を合併している患者

免疫能を低下させ、感染症を増悪させるおそれがある。 [8.2、11.1.5 参照]

###### 9.1.3 出血性素因のある患者

骨髄機能を抑制し、出血傾向を増悪させるおそれがある。 [8.2、11.1.1 参照]

###### 9.1.4 水痘患者

致命的な全身症状があらわれるおそれがある。 [8.3、11.1.5 参照]

###### 9.1.5 肝炎ウイルスキャリアの患者

肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化や C 型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。免疫抑制剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs 抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後に B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後に C 型肝炎の悪化がみられることがある。 [11.1.5 参照]

###### 9.1.6 Nudix hydrolase 15 (NUDT15) Arg139Cys 遺伝子多型を有する患者

本剤投与後に白血球減少等の発現の可能性が高くなるとの報告があるので、他の薬剤の使用を考慮する等、投与には十分に注意すること。 [15.1.3 参照]

#### <解説>

9.1.1 「VIII. 5. 8. 重要な基本的注意」の 8.1 参照

9.1.2 9.1.3 「VIII. 5. 8. 重要な基本的注意」の 8.2 参照

9.1.4 「VIII. 5. 8. 重要な基本的注意」の 8.3 参照

9.1.5 厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡（平成 23 年 3 月 22 日付）において、免疫抑制剤のクラスラベリングによる改訂として、免疫抑制剤投与後に B 型肝炎ウイルスキャリアの患者においては B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎が、また C 型肝炎のウイルスキャリアの患者においては C 型肝炎の悪化が報告されていることから注意喚起を行うこととなった。

9.1.6 「VIII. 12. (1) 臨床使用に基づく情報」の 15.1.3 参照

#### (2) 腎機能障害患者：

##### 9.2 腎機能障害患者

###### 9.2.1 腎不全のある患者

骨髄機能抑制があらわれるおそれがある。 [7.1、8.1 参照]

#### <解説>

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の 7.1 参照

## (3) 肝機能障害患者：

**9.3 肝機能障害患者**

肝機能障害又は肝炎の病歴のある患者では肝機能障害の発現・増悪又は骨髄機能抑制があらわれるおそれがある。 [7.1、8.1 参照]

<解説>

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の 7.1 参照

## (4) 生殖能を有する者：

**9.4 生殖機能を有するもの**

**9.4.1** 妊娠する可能性のある女性には、本剤が有するリスクを説明すること。可能な限り、投与期間中の妊娠を避けさせることが望ましい。ヒトで胎盤を通過することが報告されている<sup>37)</sup>。リンパ球に染色体異常を有する児が出生したとの症例報告、出生した児で先天奇形、血球数の減少、免疫担当細胞数の減少が認められたとの報告がある<sup>37~40)</sup>。本剤を妊娠期間中に投与された女性（特に副腎皮質ステロイドを併用した場合）において、早産及び低出生体重児の出産が報告されている。両親のいずれかへの本剤投与に引き続き、自然流産が発現したという報告もある。また、動物実験（ウサギ、ラット、マウス）で催奇形性が報告されている<sup>41~43)</sup>。 [9.5 参照]

**9.4.2** パートナーが妊娠する可能性のある男性に投与する場合には、本剤が有するリスクを説明すること。可能な限り、投与期間中はパートナーの妊娠を避けさせることが望ましい。細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウス、ラットを用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている<sup>44~46)</sup>。

**9.4.3** 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺及び生殖能に対する影響を考慮すること。 [9.5 参照]

<解説>

本薬はその効能又は効果から長期にわたり投与され得る薬剤であることから、他剤への変更又は本薬の投与を中止することができない場合には、より一層リスクを十分に理解した上で本薬を継続する必要がある。

## (5) 妊婦：

**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 [9.4.1、9.4.3 参照]

<解説>

本薬はその効能又は効果から長期にわたり投与され得る薬剤であることから、他剤への変更又は本薬の投与を中止することができない場合には、より一層リスクを十分に理解した上で本薬を継続する必要がある。

## (6) 授乳婦：

**9.6 授乳婦**

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(7) 小児等：

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 小児に投与する必要がある場合には、性腺及び生殖能に対する影響を考慮すること。

<解説>

本剤は小児に対する用法・用量が設定されているが、幼児に対する使用経験は限られていること、低出生体重児、新生児、乳児に対しては使用経験がない。

次のような報告がある。

- ・ アザチオプリンを 6mg/kg～180mg/kg を経口投与された反復投与毒性試験で精子形成不全が認められた（ラット）<sup>47)</sup>。
- ・ アザチオプリンを 4～30mg/kg 投与した生殖発生毒性試験で催奇形作用が認められた（マウス）<sup>42)</sup>。
- ・ 生殖発生毒性試験にてラット、マウスおよびウサギに対して、1日量 2.5～10mg/kg（ラット）、2.5～20mg/kg（マウス）、5～15mg/kg（ウサギ）のアザチオプリンで、催奇形作用が認められた<sup>41)</sup>。
- ・ アザチオプリン（50～150mg/日）を 15 人の患者に投与したところ（7～635 日）、11 人の患者に染色体異常が観察された<sup>48)</sup>。

(8) 高齢者：

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 乾燥弱毒生麻疹ワクチン 乾燥弱毒生風しんワクチン 乾燥 BCG 等 [2.4 参照]	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがある。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性を表す可能性がある。
フェブキソスタット（フェブリク） トピロキソスタット（トピロリック、ウリアデック） [2.3 参照]	骨髄抑制等の副作用を増強する可能性がある。	本剤の代謝物 6-メルカプトプリン（6-MP）の代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼが阻害されることにより、6-MP の血中濃度が上昇することがアロプリノールで知られている。フェブキソスタット及びトピロキソスタットもキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。

<解説>

- 1) 免疫機能抑制下で本剤を接種すると、ワクチンウイルスの感染を増強あるいは持続させる可能性がある。本剤投与中は生ワクチンの接種は行わないこと。

- 2) フェブキソスタット及びトピロキソスタットは、アザチオプリンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼを阻害する作用を有することから、併用により、6-MP の血中濃度が上昇する可能性があり、フェブキソスタット及びトピロキソスタットの添付文書においてアザチオプリンが併用禁忌に設定されている。

## (2) 併用注意とその理由：

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アロプリノール	骨髄抑制等の副作用を増強する。併用する場合には、本剤を通常投与量の 1/3～1/4 に減量すること。	アロプリノールが本剤の代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼを阻害する。その結果、6-MP の血中濃度が上昇する。
ワルファリン	抗凝血作用が減弱することがある。併用する場合には凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	ワルファリンの代謝を促進させることが考えられている。
不活化ワクチン B 型肝炎ワクチン インフルエンザワクチン等	不活化ワクチンの作用を減弱させるとの報告がある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
細胞障害又は骨髄抑制作用のある薬剤 ペニシラミン等	骨髄抑制が起こるおそれがある。	各薬剤とも骨髄機能抑制作用が報告されている。
カプトプリル エナラプリル	骨髄抑制が起こるおそれがある。	併用により骨髄機能抑制に伴う症状が報告されている。
アミノサリチル酸誘導体 メサラジン サラゾスルファピリジン等 [15.1.5、16.4 参照]	骨髄抑制が起こるおそれがある。併用する場合には、本剤の減量を考慮すること。	アミノサリチル酸誘導体が本剤の代謝酵素であるチオプリンメチルトランスフェラーゼ (TPMT) を阻害するとの報告がある <sup>49, 50)</sup> 。
リバビリン	骨髄抑制が起こるおそれがある。	リバビリンはイノシンーリン酸脱水素酵素 (IMPDH) を阻害することにより、6-チオグアニンヌクレオチド (6-TGN) の産生が低下し、代謝産物のメチルチオイノシンーリン酸 (meTIMP) が蓄積すると考えられる。
メトトレキサート	併用する場合には、適切な白血球数を維持するよう用量を調節すること。	6-MP と高用量のメトトレキサート (20mg/m <sup>2</sup> 経口) と併用した場合、6-MP の AUC が約 31%上昇したとの報告がある <sup>51)</sup> 。

## &lt;解説&gt;

## 1) アロプリノールとの相互作用

アロプリノールが本剤の代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼを阻害するため、6-MP の血中濃度が上昇する。

## 2) ワルファリンとの相互作用

併用によりワルファリンの作用を減弱するとの報告がある<sup>52, 53)</sup>。

## 3) 不活化ワクチン

本剤の免疫抑制作用により、ワクチンに対する免疫が得られない可能性がある。

従って、本剤投与中にインフルエンザワクチン等の不活化ワクチンを接種する場合には、免疫を得られない可能性を十分考慮すること。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 4) 細胞障害又は骨髄抑制作用のある薬剤との相互作用  
本剤には、骨髄機能抑制作用があるため、細胞障害又は骨髄機能抑制作用のある薬剤と併用すると、骨髄抑制が起こりやすくなるおそれがある<sup>54, 55)</sup>。  
従って、本剤とこれら薬剤を併用する場合には、臨床検査（血液・肝機能・腎機能検査等）を実施するなど、患者の状態を十分観察する。また、骨髄機能抑制等の異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行う。
- 5) カプトプリル・エナラプリルとの相互作用  
アザチオプリンと ACE 阻害剤であるカプトプリルまたはエナラプリルとの併用により、腎移植患者において貧血の原因となることが報告されている<sup>56~58)</sup>。
- 6) アミノサリチル酸誘導体との相互作用  
アミノサリチル酸誘導体が、本剤の代謝酵素であるチオプリンメチルトランスフェラーゼを阻害するという報告<sup>49)</sup>があり、本剤とアミノサリチル酸誘導体との併用により、本剤の代謝が阻害され、骨髄抑制があらわれるおそれがある。
- 7) リバビリンとの相互作用  
リバビリンは、6-チオイノシンモノフォスフェイト（6-MP の代謝物）の代謝酵素であるイノシンーリン酸脱水素酵素（IMPDH）を阻害することから、核酸構成阻害作用を有する 6-チオグアニンヌクレチド（本剤の代謝産物）の産生を低下させ、骨髄毒性のあるメチルチオイノシンーリン酸（本剤の代謝産物）を蓄積させる<sup>59)</sup>。
- 8) メトトレキサートとの相互作用  
6-MP と高用量のメトトレキサートの併用により、6-MP の AUC が上昇することが報告されている<sup>51)</sup>。アザチオプリンでも同様の作用が認められる可能性が考えられる。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状：

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 血液障害（頻度不明）

再生不良性貧血、汎血球減少、貧血、巨赤芽球性貧血、赤血球形成不全、無顆粒球症、血小板減少、出血があらわれることがある。〔8.1、8.2、9.1.1、9.1.3 参照〕

###### 11.1.2 ショック様症状（頻度不明）

悪寒、戦慄、血圧降下等があらわれることがある。〔8.1 参照〕

###### 11.1.3 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

〔8.1 参照〕

###### 11.1.4 悪性新生物（頻度不明）

悪性リンパ腫、皮膚癌、肉腫、子宮頸癌、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群等があらわれることがある。〔8.1、8.4、15.1.6 参照〕

###### 11.1.5 感染症（頻度不明）

肺炎、敗血症があらわれることがある。また、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎や C 型肝炎の悪化があらわれることがある。〔8.2、8.4、9.1.2、9.1.4、9.1.5 参照〕

## 11.1.6 間質性肺炎（頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難、捻髪音、胸部X線異常、動脈血酸素分圧低下等を伴う間質性肺炎があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤投与等の適切な処置を行うこと。

## 11.1.7 重度の下痢（頻度不明）

クローン病又は潰瘍性大腸炎患者への本剤の再投与により重度の下痢が再発し、本剤との関連性が疑われた報告がある。

## 11.1.8 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

## (2) その他の副作用：

## 11.2 その他の副作用

	頻度不明
皮膚	発疹 <sup>注1)</sup> 、血管炎 <sup>注1)</sup>
腎臓	腎機能障害 <sup>注1)</sup>
脾臓	脾炎
消化器	食欲不振 <sup>注2)</sup> 、悪心・嘔吐 <sup>注2)</sup> 、下痢
循環器	心悸亢進
全身症状	全身倦怠感 <sup>注1)</sup> 、筋痛 <sup>注1)</sup> 、関節痛 <sup>注1)</sup> 、発熱 <sup>注1)</sup> 、悪寒 <sup>注1)</sup>
その他	脱毛、口内炎、舌炎、めまい <sup>注1)</sup>

注 1) このような症状があらわれた場合には過敏症が疑われるため、本剤の投与を中止すること。

注 2) 投与初期にこのような症状があらわれたときには、食後に投与することにより軽減することがある。

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

## 13. 過量投与

## 13.1 徴候・症状

本剤の長期過量投与による骨髄抑制の結果、感染症、咽頭の潰瘍形成、内出血及び出血が発現する。また、本剤 7.5g を服用した後、悪心・嘔吐、下痢に引き続き軽度の白血球減少及び軽度の肝機能障害が発現し、回復した症例が報告されている。

## 13.2 治療

胃洗浄・対症療法などの適切な処置を行うこと。その後、頻回に検査を行うなど患者の状態を注意深く観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。なお、本剤は血液透析により一部除去可能ではあるが（8 時間の血液透析により約 43%除去されることが報告されている）、過量投与に対する血液透析の有用性は不明である。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### <解説>

本剤を長期間過量投与した場合、本剤の骨髄機能抑制作用により、感染症、咽頭の潰瘍形成、内出血、出血が発現するおそれがある。また、単回の過量投与（7.5g）により、悪心、嘔吐、下痢に引き続き軽度の白血球減少及び軽度の肝機能障害が発現した例も報告されている<sup>60)</sup>。

従って、本剤の過量投与により上記のような異常が認められた場合には、胃洗浄・対症療法等の適切な処置を行い、患者の状態を注意深く観察すること。なお、本剤は血液透析により一部除去されることが報告されている<sup>29)</sup>。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。

### <解説>

平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号に基づき PTP 誤飲対策の一環として、「薬剤交付時」の注意を記載している。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報：

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 長波の紫外線と相乗的に作用して染色体異常をおこすとの報告がある<sup>61)</sup>。免疫抑制剤による治療を受けた患者は皮膚癌が発症する可能性が高いため、UV カット素材の衣類の着用やサンスクリーンを使用し、日光の直接照射を避けること<sup>62)</sup>。

15.1.2 肝中心静脈閉塞（症）、結節性再生性過形成等の所見を認めたとの報告がある<sup>63, 64)</sup>。

15.1.3 本剤の代謝に関わる酵素である NUDT15 について、遺伝子多型が報告されており、NUDT15Arg139Cys 遺伝子多型を有する患者では、本剤投与後に白血球減少等の発現の可能性が高くなるとの報告がある<sup>65)</sup>。なお、日本人で NUDT15 Arg139Cys 遺伝子多型をホモ接合体（Cys/Cys）で有する頻度は 1%程度、ヘテロ接合体（Arg/Cys、Cys/His）で有する頻度は 20%程度との報告がある<sup>65, 66)</sup>。[9.1.6 参照]

15.1.4 TPMT が遺伝的に欠損している患者においては、骨髄抑制があらわれやすいとの報告がある。[16.4 参照]

15.1.5 TPMT 活性が遺伝的に欠損している患者に TPMT を阻害する薬剤（アミノサリチル酸誘導体等）と本剤を併用する場合には、骨髄抑制が増強される可能性がある。[10.2 参照]

15.1.6 本剤の活性代謝物である 6-MP と細胞毒性のある薬剤を併用した場合、TPMT 活性の低い患者では、二次性白血病や骨髄異形成症候群の発現リスクが上昇するとの報告がある。[8.4、11.1.4 参照]

15.1.7 副腎皮質ステロイド剤を含む免疫抑制治療を受けている臓器移植患者において大腸炎、憩室炎ならびに腸管穿孔等の重篤な消化器症状の発現が報告されている。

## ＜解説＞

- 15.1.1 長波紫外線と相乗的に作用し、染色体異常を起こすという報告がある<sup>61)</sup>。また、免疫抑制剤による治療を受けた患者は、皮膚がんの発生率が高いことから、UVカット素材の衣類の着用やサンスクリーンを使用し日光の直接照射を避けるべきである<sup>62)</sup>。
- 15.1.2 肝機能障害に関連した報告として、肝中心静脈閉塞（症）、結節性再生性過形成等の所見を認めたとの報告<sup>67, 63, 64)</sup>がある。
- 15.1.4 TPMT が欠損している患者（一部欠損患者を含む）では、血漿中 6-MP 濃度や細胞内 6-TGN 濃度の上昇を来し、骨髄抑制があらわれることがある<sup>68~70)</sup>。
- 15.1.7 免疫抑制治療を受けている臓器移植患者において、大腸炎、憩室炎ならびに腸穿孔等の重篤な消化器症状を引き起こすことがあるという報告<sup>71)</sup>があるが、その病因は明らかにされていない。

## (2) 非臨床試験に基づく情報：

## 15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 動物実験で、悪性リンパ腫（ラット<sup>32)</sup>、マウス）、外耳道において扁平上皮癌（ラット<sup>32)</sup>）が発生したとの報告がある。

---

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

---

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験：

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験：

##### 1) 中枢に対する作用：

- ・ マウスの運動に対する影響

マウスの腹腔内に 100mg/kg を投与すると自発運動および抵抗性の減少がわずかにみられ、300mg/kg および 1,000mg/kg 投与ではこれらの作用がやや強くなり、さらに筋緊張の低下、眼瞼減少、群居行動の欠如等が軽度に現れた。

300mg/kg および 1,000mg/kg 投与 1 時間後に対照群と比較して 2~3℃の体温低下が認められた。上記の投与量のいずれにおいても、投与 48 時間後に死亡例を認めなかった。

- ・ Barbital-Na の催眠作用に対する影響

マウスの腹腔内に 150mg/kg および 300mg/kg を投与したが正向反射の消失を認めなかった。

##### 2) 循環器に対する作用：

- ・ ウサギ血圧および呼吸に対する影響

ウサギの静脈内に 0.5~5mg/kg を投与したが呼吸および血圧に著しい変化を認めなかった。

- ・ ウサギ摘出心房標本に対する影響

ウサギの心房標本に対し  $10^{-4}$ g/mL の濃度では収縮力、拍動数ともに著しい影響を与えないが、 $10^{-3}$ g/mL ではわずかに減少が認められた。

##### 3) 消化器系に対する作用：

- ・ ウサギ生体腸管に対する影響

ウサギに対し静脈内注射で 2mg/kg を投与すると一過性の収縮を、5mg/kg 投与では急激な攣縮があらわれ、2~3 分で最大となり、以後急速に緊張が消失し、投与15分後には投与前の状態に戻った。

- ・ ウサギ摘出腸管に対する影響

ウサギの摘出回腸に対するアザチオプリン溶液の影響をみると、 $10^{-5}$ g/mL では腸運動にほとんど影響を認めないが、 $10^{-4}$ g/mL では収縮の増強を認め、 $2 \times 10^{-4}$ g/mL では溶液除去後も収縮の持続が見られた。

- ・ マウス腸輸送に対する影響

1~100mg/kg の腹腔内投与でやや腸輸送率を増大したが、有意な増強ではなく、また dose-response も認められなかった。

(社内資料)

#### (3) その他の薬理試験：

該当資料なし

## 2. 毒性試験

## (1) 単回投与毒性試験：

・ LD<sub>50</sub> (mg/kg) <sup>72)</sup>

	dd 系マウス		Wistar 系ラット	
	雄	雌	雄	雌
経口	1,389	1,667	535	560
腹腔内	864	976	426	456
皮下	1,473	1,359	>1,000	>1,000

- ・ 急性毒性発現は遅延性であり、ラットに種族特異的な症状として胸水貯溜を伴う肺炎が認められた。
- ・ マウス、ラットともに脾臓萎縮が観察された。
- ・ マウス、ラットともに、各症状及び LD<sub>50</sub> に性差はみられなかった。

## (2) 反復投与毒性試験：

Wistar 系ラットに 2.5、5、10、20、40mg/kg/日、26 週間経口投与で慢性毒性試験を実施した <sup>72)</sup>。

- ・ 各群とも死亡率上昇、体重増加抑制、白血球減少が認められた。
  - ・ 5mg/kg/日以上 of 投与により、胸腺重量減少が認められた。
  - ・ 組織学的所見において、40mg/kg/日投与により骨髄障害が認められ、肝臓及び腎臓の疾患に対する防御機能低下も一因と思われる変化が認められた。
- また、ミエログラム所見において、5mg/kg/日以上 of 投与により顆粒球減少が認められた。

## (3) 遺伝毒性試験：

該当資料なし

## (4) がん原性試験：

該当資料なし

## (5) 生殖発生毒性試験：

妊娠中（器官形成期）のラット、マウスおよびウサギに対して、1日量 2.5～10mg/kg（ラット）、2.5～20mg/kg（マウス）、5～15mg/kg（ウサギ）のアザチオプリンを投与した実験では、程度の差はあるものの胎児毒性が認められた <sup>41)</sup>。

また、催奇形性は ICR-JCL 系マウス <sup>43)</sup> に対して 1 日量 10mg/kg 経口投与、Wistar-King 系ラット <sup>43)</sup> に対して 1 日量 10mg/kg 経口投与、ウサギ <sup>41)</sup> に対して 1 日量 5mg/kg から発現した。

## (6) 局所刺激性試験：

該当資料なし

## IX. 非臨床試験に関する項目

---

### (7) その他の特殊毒性：

#### ・ 肝に対する影響

イヌに拒否反応抑制に必要な量 2~4mg/mg のアザチオプリンを40日間経口投与し、肝毒性を検討した実験では、ヘマトクリット値減少、体重減少、AST (GOT)、ALT (GPT) 上昇、アルカリホスファターゼ増加傾向を認めた<sup>73)</sup>。

## X. 管理的事項に関する項目

## 1. 規制区分

(1) 製剤：処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

(2) 有効成分：該当しない

## 2. 有効期間

有効期間：3年

## 3. 包装状態での貯法

室温保存

## 4. 取扱い上の注意

## 20. 取扱い上の注意

開封後は光を避けて保存すること。

## 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

## 6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物多名称の製品はない。

## 7. 国際誕生年月日

1965年12月13日

## 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
アザニン錠 50mg	2006年1月11日 (販売名変更に伴う再承認)	21800AMX10001	2006年2月 (変更銘柄名での収載日)	2006年2月 (変更銘柄名での販売日)
アザニン錠	1977年9月29日	15200AMZ01134	1978年4月1日	1978年8月10日

## 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能・効果追加(年月日/内容)：

2001年6月20日/肝移植及び心移植における拒絶反応の抑制

2003年1月31日/肺移植における拒絶反応の抑制

2007年11月30日/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

## X. 管理的事項に関する項目

---

2011年5月20日／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

2019年2月21日／自己免疫性肝炎

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

2012年6月29日（肝移植、心移植及び肺移植における拒絶反応の抑制）

### 11. 再審査期間

肝移植、心移植及び肺移植における拒絶反応の抑制：2001年6月20日～2011年6月19日

### 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

### 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
アザニン錠 50mg	3999005F1040	3999005F1040	108827406	620004279

### 14. 保険給付上の注意

該当しない

## X I . 文献

## 1. 引用文献

- 1) 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）
- 2) Chossegros P, et al. : *Gastroenterologie Clinique et Biologique*. 1987 ; 11 : 176A-176A
- 3) Bach J. F, et al. : *Transplantation*. 1971 ; 12(4) : 253-259 (PMID : 4939818)
- 4) Odland B, et al. : *Int. J. Immunopharmacology*. 1986 ; 8(1) : 1-11
- 5) Watermeyer G, et al. : *S. Afr. Med. J.* 2003 ; 93(9) : 710-710
- 6) Connell W. R, et al. : *Lancet*. 1994 ; 343(8908) : 1249-1252 (PMID : 7910274)
- 7) 日本移植学会 : *移植*. 1995 ; 30(4) : 428-449
- 8) van Hoek, B., et al. : *Transplant. Proc.* 1991 ; 23(1) : 1403-1405
- 9) Casale, A. S, et al. : *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1989 ; 98(5) : 951-955
- 10) Cooper, J. D, et al. : *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1994 ; 107(2) : 460-471
- 11) Ewe, K, et al. : *Gastroenterology*. 1993 ; 105(2) : 367-372 (PMID : 8335191)
- 12) Sood, A, et al. : *J Gastroenterol*. 2002 ; 37(4) : 270-274
- 13) Jayne D., et al. : *N. Engl. J. Med.*, 2003 ; 349(1) : 36-44 (PMID : 12840090)
- 14) Cade R., et al. : *Nephron*. 1973 ; 10(1) : 37-56 (PMID : 4695164)
- 15) Stellon AJ, et al. *Lancet*. 1985 ; 1 : 668-670 (PMID : 2858619)
- 16) Bergan, S. : *BioDrugs*. 1997 ; 8(6) : 446-456 (PMID : 18031107)
- 17) Elion, G. B. : *Fed. Proc.* 1967 ; 26(3) : 898-904 (PMID : 5337283)
- 18) Borleff s, J. C. C, et al. : *Transplantation*. 1981 ; 32(2) : 161-162 (PMID : 7027551)
- 19) Veith, F. J., et al : *Transplantation*. 1981 ; 32(6) : 474-481 (PMID : 7041346)
- 20) Norris, A. A, et al. : *Agents Actions*. 1982 ; 12(1-2) : 239-242 (PMID : 6123242)
- 21) Murthy, S. N. S, et al. : *Agents Actions*. 1991 ; 34(1-2) : 244-246 (PMID : 1665297)
- 22) Elion, G. B. : *Proc. Roy. Soc. Med.* 1972 ; 65 : 257-260 (PMID : 5083313)
- 23) Hamilton L, et al. : *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1954 ; 60 : 304-315
- 24) Saarikoski S, et al. : *Am. J. Obstet. & Gynecol.* 1973 ; 115(8) : 1100-1106 (PMID : 4348000)
- 25) PDR 55th. ed. 2001 : 1220-1221
- 26) Elion G. B, et al. : *Handbook of Exper. Pharmacol.* 1975 : 38 ; 404-425
- 27) Schütz, E, et al. : *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1996 ; 34(3) : 199-205 (PMID : 8721407)
- 28) 浅田昌三 : *薬局*. 1987 ; 38(12) : 1795-1799
- 29) Schusziarra, V, et al. : *Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm.* 1976 ; 14(4) : 298-302 (PMID : 1002367)
- 30) Chan, G. L. C, et al. : *J. Clin. Pharmacol.* 1990 ; 30 : 358-363 (PMID : 2341582)
- 31) Bradley J.R, et al. : *Nephrol. Dial. Transplant.* 1987 ; 1 : 242-245 (PMID : 3110682)
- 32) Cohen, S. M, et al. : *Cancer Res.* 1983 ; 43 : 2768-2772 (PMID : 6850591)
- 33) Sheil A. G. R., et al. : *Transplantation Proceedings*. 1987 ; 19(1) : 2214-2216
- 34) Wilkinson A. H, et al. : *Transplantation*. 1989 ; 47(2) : 293-296 (PMID : 2645716)
- 35) Penn I. : *Surgery*. 1978 ; 83(5) : 492-502 (PMID : 347611)
- 36) Hoover R, et al. : *Lancet ii*. 1973 ; 7820 : 55-57
- 37) Jharap, B, et al. : *Gut*. 2014 ; 63, 451-457 (PMID : 23424097)

- 38) Cleary, B. J, et al. : Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol. 2009 ; 85, 647-654  
(PMID : 19343728)
- 39) DeWitte, D. B, et al. : J. Pediatr. 1984 ; 105, 625-628 (PMID : 6481541)
- 40) Ono, E, et al. : Am. J. Transplant. 2015 ; 15, 1654-1665 (PMID : 25833197)
- 41) Tuchmann-Duplessis, H, et al. : C. R. Seances Soc. Biol. Fil. 1964 ; 158 : 1984-1990  
(PMID : 14282089)
- 42) Rosenkrantz, J. G, et al. : Am. J. Obstet. Gynecol. 1967 ; 97(3) : 387-394 (PMID : 6017413)
- 43) 藤井建男, 他 : 応用薬理. 1968 ; 2(4) : 401-410
- 44) Speck, W. T, et al. : Cancer Res. 1976 ; 36, 108-109 (PMID : 764967)
- 45) Henderson, L, et al. : Mutat. Res. 1993 ; 291, 79-85 (PMID : 7678917)
- 46) van Went, G. F. : Mutat. Res. 1979 ; 68, 153-162 (PMID : 390388)
- 47) Elion, G. B, et al. : Cancer Chemother. Rep. 1961 ; 14 : 93-98
- 48) Krogh Jensen : International Journal of Cancer. 1970 ; 5 : 147-151
- 49) Szumlanski, C. L, et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1995 ; 39(4) : 456-459 (PMID : 7640156)
- 50) Lowry, P. W, et al. : Gut. 2001 ; 49(5) : 656-664 (PMID : 11600468)
- 51) Balis, F. M, et al. : Clinical Pharmacol. Ther. 1987 ; 41(4) : 384-387
- 52) Singleton, J. D, et al. : Am. J. Med. 1992 ; 92 : 217-217
- 53) Rivier, G, et al. : Am. J. Med. 1993 ; 95 : 342-342
- 54) Kirchertz E. J, et al. : Lancet. 1981 : 1362-1363 (PMID : 6113327)
- 55) Bradley P. P, et al. : Ann. Intern. Med. 1980 ; 93(4) : 560-562 (PMID : 7001973)
- 56) Gossmann J., et al. : Transplantation. 1993 ; 56(3) : 585-589 (PMID : 8212154)
- 57) Weller S, et al. : International Journal of Clinical Pharmacology & Therapeutics.  
1995 ; 33(12) : 639-645
- 58) Gossmann J., et al. : Kidney International. 1996 ; 50(3) : 973-978
- 59) Peyrin-Biroulet L, et al. : Aliment Pharmacol Ther. 2008 ; 28 : 984-993 (PMID : 18657132)
- 60) Carney D. M, et al. : The American Journal of Medicine. 1974 ; 56 : 133-136 (PMID :  
4588639)
- 61) Dalton, A, et al. : Cancer Genet. Cytogenet. 1990 ; 45 : 93-99 (PMID : 2302691)
- 62) Penn, I. : Drug Safety. 2000 ; 23(2) : 101-113
- 63) Gane, E, et al. : Hepatology. 1994 ; 20(1) : 88-94
- 64) Gerlag, P. G. G, et al. : Transplant. Proc. 1987 ; 19(5) : 3699-3703 (PMID : 3313895)
- 65) Kakuta, Y, et al. : J Gastroenterol. 2018 ; 53(9) : 1065-1078 (PMID : 29923122)
- 66) Kakuta, Y, et al. : J Gastroenterol. 2018 ; 53(2) : 172-180 (PMID : 29192347)
- 67) Liano F., et al. : Nephron. 1989 ; 51 : 509-516 (PMID : 2662036)
- 68) Chocair P. R, et al. : Transplantation. 1992 ; 53(5) : 1051-1056 (PMID : 1585469)
- 69) Soria-Royer C, et al. : Lancet. 1993 ; 341 : 1593-1594 (PMID : 8099662)
- 70) Lennard L, et al. : Clinical Pharmacology and Therapeutics. 1989 ; 46(2) : 149-154
- 71) Flanigan R. C, et al. : Journal of Urology. 1988 ; 139 : 503-506 (PMID : 3278130)
- 72) 甲和良夫, 他 : 田辺製薬研究年報. 1977 : 177-193
- 73) Starzl T. E, et al. : Surgery. 1965 ; 58(1) : 131-155
- 74) Euvrard, S., et al. : N. Engl. J. Med. 2003 ; 348(17) : 1681-1691 (PMID : 12711744)
- 75) Keystone, E. C, et al. : Arthritis. Rheum. 1981 ; 24 : 1453-1454 (PMID : 7317128)
- 76) Frankel H. H, et al. : Toxicol. Appl. Pharmacol. 1970 ; 17 : 462-480 (PMID : 5471562)
- 77) Mitrou P. S, et al. : Arzneim. Forsch. 1979 ; 29(4) : 662-667

2. その他の参考文献

該当資料なし

## ⅩⅡ. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況と異なる。

#### 4. 効能又は効果

- 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
- 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
- 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
- 自己免疫性肝炎

#### 6. 用法及び用量

##### 〈移植〉

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。

- ・ 腎移植  
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
- ・ 肝、心及び肺移植  
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

##### 〈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〉

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。

##### 〈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〉

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。

##### 〈自己免疫性肝炎〉

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。

### 米国での発売状況

販売名	IMURAN
会社名	Prometheus Laboratories Inc.
剤形・含量	割線入り錠剤 50mg

<p>効能又は効果</p>	<p>本剤は、同種腎移植における拒絶反応予防の補助剤として適応がある。さらに、活動性関節リウマチの徴候および症状を軽減する処置にも適応がある。</p> <p><b>同種腎移植：</b>本剤は、同種腎移植における拒絶反応予防の補助剤として適応がある。16,000 以上の移植経験では、患者の 5 年間生存率は 35～55%を示すが、これはドナー、HLA 抗原の一致、抗ドナーまたは抗 B 細胞アロ抗原抗体、およびその他の要因に依存する。本剤のこれらの要因に対する効果は、比較対照試験では検討されていない。</p> <p><b>関節リウマチ：</b>本剤は、活動性関節リウマチ (RA) の治療として適応があり、その徴候・症状を軽減する。非ステロイド系抗炎症薬のアスピリンおよび/または低用量グルココルチコイドは、本剤による治療中は投与を継続できる。本剤と疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) との併用は、付加的なベネフィットをきたすか、予期せぬ副作用をきたすかは検討されていない。本剤とこれらの薬剤との併用は推奨できない。</p>
<p>用法及び用量</p>	<p><b>本剤投与患者で全血球算定 (CBC) の代わりに TPMT 検査を用いることはできない。</b>TPMT 遺伝子型判定または表現型検査は、TPMT 活性低下または欠損患者の識別に利用できる。TPMT 活性が低下または欠損した患者は、本剤の常用量を投与した場合、重度な生死にかかわる骨髓毒性のリスク増大の状態となる。医師は、TPMT 活性が低下または欠損 (ホモ接合性機能欠失型対立遺伝子) した患者に対しては代替療法を検討する。本剤の常用量を投与する場合には、毒性を引き起こすかもしれない TPMT 活性低下リスクがあるヘテロ接合性機能欠失型対立遺伝子の患者には慎重に投与すること。TPMT 活性が低下した患者には投与量の低減を推奨する。投与量低減の効果が無い異常 CBC 所見を持つ患者には、早期の投与中止を検討する。</p> <p><b>同種腎移植：</b>拒絶反応を防ぎ、毒性を最小限とするために求められる本剤の投与量は患者によって異なり、注意深い管理が必要である。初期投与量は、通常 3～5mg/kg/日 を移植時に開始する。通常、本剤は移植日および少数症例で移植前 1～3 日に単回投与する。通常、維持投与量として 1～3mg/kg/日 への低減は可能である。本剤の投与量は、拒絶反応の恐れがあるため毒性量まで上げないこと。投薬中止によって同種移植片の拒絶反応をきたしても、重度の血液学毒性またはその他の毒性に対しては投薬中止が必要である。</p> <p><b>関節リウマチ：</b>通常、本剤を毎日投与する。初期投与量は約 1.0mg/kg (50～100mg) を単回または 1 日 2 回に分けて投与する。初期投与量で 6～8 週間投与した後、重篤な毒性がなく、初期効果が不十分であるならば、4 週間隔で段階的増量が可能である。増量は 1 日用量として 0.5mg/kg ずつとし、最大用量は 1 日 2.5mg/kg とすること。通常、治療効果は数週間後の 6～8週に現れ、最適性の試験は 12 週間以上とすること。12 週間後に改善がなかった患者は難治性と考える。本剤は、臨床効果のある患者では長期継続投与は可能であるが、患者を注意深くモニターし、段階的に投与量を減らして毒性リスクの軽減を試みる。維持療法は最低有効用量で実施し、他の治療法が継続している場合、投与量を 1 日あたり 0.5mg/kg ずつ漸減的に減量するか、4 週間ごとに約 25mg の減量が可能である。本剤の維持療法最適期間は決められない。本剤はすぐに投与中止できるが、遅延効果の可能性はある。</p> <p><b>腎機能不全における使用：</b>比較的乏尿な患者、とくに死後臓器移植直後において尿細管壊死を示す患者は、本剤またはその代謝物の排泄遅延、とくに本剤への感受性が亢進する可能性があり、通常はより低用量を投与する。本免疫抑制代謝拮抗薬の適切な取扱い方法、および廃棄処分方法は考慮すること。本件に関する数種のガイドラインが公表されている。ガイドラインで推奨されている方法すべてが必要または適切な一般協定ではない。</p>

## X II. 参考資料

DailyMed [IMURAN- azathioprine tablet (Prometheus Laboratories Inc.)、2014 年 1 月改訂  
 <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=aaa6c540-4c84-48a0-939c-cd42313  
 4fa2a> (2024 年 1 月 5 日アクセス)] より

英国での発売状況

販売名	Imuran Tablets 50mg
会社名	Aspen Pharma Trading Limited
剤形・含量	割線入りフィルムコート錠 50mg
効能又は効果	<p>本剤は、代謝拮抗型免疫抑制剤として、単独、または一般的には免疫応答に影響を及ぼす他剤（通常は副腎皮質ステロイド）および処置との併用で使用する。治療効果は、数週間または数ヵ月後にのみ現れることがあり、ステロイド減量効果も示すため、副腎皮質ステロイドの高用量および長期投与と関連した毒性を軽減することができる。本剤は、副腎皮質ステロイドおよび/または他の免疫抑制剤や免疫抑制処置との併用によって、腎移植、心移植、および肝移植などの移植組織の生存率を高め、腎移植レシピエントの副腎皮質ステロイド必要量を軽減する。</p> <p>本剤は、コルチコステロイド療法が必要な患者、コルチコステロイド療法に耐えられない患者、または他の標準的な第一選択療法に難治性の患者の中等度から重度の炎症性腸疾患（IBD）（クローン病または潰瘍性大腸炎）の治療に適応される。</p> <p>本剤は、単独、または通常副腎皮質ステロイドおよび/または他の薬剤や処置との併用によって、下記疾患患者に対して臨床効果（副腎皮質ステロイドの用量軽減または中止を含む）を認めている：</p> <p>重度の関節リウマチ；      全身性エリテマトーデス；      皮膚筋炎および多発性筋炎；      自己免疫性慢性活動性肝炎；      尋常性天疱瘡；      結節性多発動脈炎；      自己免疫性溶血性貧血；      慢性難治性特発性血小板減少性紫斑病。</p>
用法及び用量	<p><b>用量</b></p> <p>経口投与が実用的でない場合、アザチオプリン注射剤は静脈内投与できるが、経口治療が再び耐えられるようになったらすぐにこの経路を中止すること。特殊な状況における臨床経験に関する指針は、専門の医学文献を参照すること。</p> <p><b>成人</b></p> <p><b>移植</b></p> <p>採用した免疫抑制レジメンによって、治療初日に 5mg/kg/日までの投与量を経口または静脈内投与する。</p> <p>維持用量は 1～4mg/kg/日の範囲とし、臨床効果および血液学的忍容性に応じて調整を行うこと。</p> <p>移植片の拒絶反応リスクのため、必要量が低用量であっても、本剤の投与をずっと継続すべきであるというエビデンスがある。</p>

用法及び用量	<p><b>その他の適応症</b></p> <p>一般に、初期用量は 1～3mg/kg/日で、臨床効果（場合によって数週間から数ヵ月間不明なことがある）および血液学的忍容性に応じて、この用量範囲内で調整すること。</p> <p>治療効果が現れた場合、その効果を維持する最も低い用量まで維持用量を軽減することを考慮すること。3 ヶ月以内に患者の病状改善がないならば、本剤の投与中止を考慮すること。ただし、IBD 患者の場合、少なくとも 12 か月の治療期間を考慮する必要がある、臨床的に治療効果が現れるのは治療後 3～4 か月である可能性がある。</p> <p>必要な維持用量は 1～3mg/kg/日未満の範囲内で、血液学的忍容性を含む患者の臨床状態および個々の患者の反応によって異なる。</p> <p><b>小児</b></p> <p>移植</p> <p>小児の用量は成人と同じ。</p> <p>その他の適応症</p> <p>小児の用量は成人と同じ。</p> <p>過体重小児</p> <p>過体重と考えられる小児には用量範囲の上限用量が必要な場合があるため、治療反応を注意深く監視することが推奨される。</p> <p><b>高齢者</b></p> <p>高齢患者への本剤の使用経験は少ない。現在入手可能なデータでは、高齢患者での副作用発現率は、本剤を投与した他の患者よりも高いというエビデンスは認めていないが、腎機能と肝機能を監視し、障害がある場合は用量の減量を検討することを推奨する。</p> <p><b>腎機能障害</b></p> <p>腎機能障害におけるアザチオプリンの薬物動態は検討されていないため、具体的な推奨用量はない。腎機能障害患者では、アザチオプリン及びその代謝物の排泄速度が遅くなる可能性があるため、開始用量を減らすことを考慮する必要がある。用量に関連した副作用の監視が必要である。</p> <p><b>肝機能障害</b></p> <p>肝機能障害におけるアザチオプリンの薬物動態は検討されていないため、具体的な推奨用量はない。肝機能障害患者では、アザチオプリン及びその代謝物の排泄量が減少する可能性があるため、開始用量を減らすことを考慮する必要がある。用量に関連した副作用の監視が必要である。</p> <p><b>TPMT 欠損患者</b></p> <p>遺伝的にチオプリン S-メチルトランスフェラーゼ (TPMT) 活性がほとんど又は全くない患者は、従来用量による重篤なアザチオプリン毒性のリスクが高く、一般に大幅な減量が必要である。ホモ接合性欠損患者に対する最適な開始用量は確立されていない。</p> <p>大多数のヘテロ接合性 TPMT 欠損患者はアザチオプリンの推奨用量に耐えることができるが、場合によっては減量が必要になる場合がある。TPMT の遺伝子型および表現型検査が利用できる。</p>
--------	---

用法及び用量	<p><b>他の医薬品との相互作用</b> アロプリノールなどのキサンチンオキシダーゼ阻害剤と併用する場合、アロプリノールがアザチオプリンの代謝速度を低下させるため、アザチオプリンの通常用量の 25%を投与することが重要である。</p> <p><b>NUDT15 バリエントの患者</b> NUDT15 遺伝子の遺伝性変異を持つ患者は、重度のアザチオプリン毒性のリスクが増大する。これらの患者では一般的に用量の減量を必要とし、特に NUDT15 ホモバリエントの患者では必要である。NUDT15 バリエントの遺伝子検査は、アザチオプリン治療開始前に検討してもよい。いずれにせよ、血球数の注意深い観察が必要である。</p> <p><b>投与方法</b> 経口。 本剤は食後又は空腹時に服用できるが、投与方法を標準化する必要がある。アザチオプリンの初回投与時に吐き気を催す場合がある。経口投与の場合、食後に錠剤を投与すると吐き気が軽減される。ただし、食後の投与は吸収を低下させる可能性があるため、治療効果のモニタリングを考慮する必要がある。 牛乳や乳製品と一緒に服用しないこと。本剤は牛乳または乳製品の少なくとも 1 時間前又は 2 時間後に摂取する必要がある。</p>
--------	---

eMC [Imuran Tablets 50mg (Aspen Pharma Trading Limited)、2022 年 5 月改訂 <<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/2882>> (2024 年 1 月 5 日アクセス)] より

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における「生殖能を有する者」、「妊婦」及び「授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、米 FDA、オーストラリア分類とは異なる。

#### 9.4 生殖機能を有するもの

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤が有するリスクを説明すること。可能な限り、投与期間中の妊娠を避けさせることが望ましい。ヒトで胎盤を通過することが報告されている<sup>37)</sup>。リンパ球に染色体異常を有する児が出生したとの症例報告、出生した児で先天奇形、血球数の減少、免疫担当細胞数の減少が認められたとの報告がある<sup>37~40)</sup>。本剤を妊娠期間中に投与された女性（特に副腎皮質ステロイドを併用した場合）において、早産及び低出生体重児の出産が報告されている。両親のいずれかへの本剤投与に引き続き、自然流産が発現したという報告もある。また、動物実験（ウサギ、ラット、マウス）で催奇形性が報告されている<sup>41~43)</sup>。[9.5 参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性に投与する場合には、本剤が有するリスクを説明すること。可能な限り、投与期間中はパートナーの妊娠を避けさせることが望ましい。細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウス、ラットを用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている<sup>44~46)</sup>。

9.4.3 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺及び生殖能に対する影響を考慮すること。[9.5 参照]

## 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 [9.4.1、9.4.3 参照]

## 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

出典	記載内容 (抜粋)
米国の添付文書* <sup>1</sup>	<p>Pregnancy: Pregnancy Category D. IMURAN can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. IMURAN should not be given during pregnancy without careful weighing of risk versus benefit. Whenever possible, use of IMURAN in pregnant patients should be avoided. This drug should not be used for treating rheumatoid arthritis in pregnant women.</p> <p>IMURAN is teratogenic in rabbits and mice when given in doses equivalent to the human dose (5 mg/kg daily). Abnormalities included skeletal malformations and visceral anomalies.</p> <p>Limited immunologic and other abnormalities have occurred in a few infants born of renal allograft recipients on IMURAN. In a detailed case report, documented lymphopenia, diminished IgG and IgM levels, CMV infection, and a decreased thymic shadow were noted in an infant born to a mother receiving 150 mg azathioprine and 30 mg prednisone daily throughout pregnancy. At 10 weeks most features were normalized. DeWitte et al reported pancytopenia and severe immune deficiency in a preterm infant whose mother received 125 mg azathioprine and 12.5 mg prednisone daily. There have been two published reports of abnormal physical findings.</p> <p>Williamson and Karp described an infant born with preaxial polydactyly whose mother received azathioprine 200 mg daily and prednisone 20 mg every other day during pregnancy. Tallent et al described an infant with a large myelomeningocele in the upper lumbar region, bilateral dislocated hips, and bilateral talipes equinovarus. The father was on long-term azathioprine therapy.</p> <p>Benefit versus risk must be weighed carefully before use of IMURAN in patients of reproductive potential. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. If this drug is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus. Women of childbearing age should be advised to avoid becoming pregnant.</p>

英国の添付文書*2	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Fertility</u></p> <p>The specific effect of azathioprine therapy on human fertility is unknown.</p> <p><u>Pregnancy:</u></p> <p>Substantial transplacental and transamniotic transmission of azathioprine and its metabolites from the mother to the foetus have been shown to occur. Azathioprine should not be given to patients who are pregnant or likely to become pregnant in the near future without careful assessment of risk versus benefit.</p> <p>Evidence of the teratogenicity of azathioprine in man is equivocal. As with all cytotoxic chemotherapy, adequate contraceptive precautions should be advised when either partner is receiving azathioprine.</p> <p><i>Mutagenicity</i></p> <p>Chromosomal abnormalities, which disappear with time, have been demonstrated in lymphocytes from the off-spring of patients treated with Imuran. Except in extremely rare cases, no overt physical evidence of abnormality has been observed in the off-spring of patients treated with Imuran. Azathioprine and long-wave ultraviolet light have been shown to have a synergistic clastogenic effect in patients treated with azathioprine for a range of disorders (see section 4.4).</p>
-----------	---

X II. 参考資料

出典	記載内容 (抜粋)
英国の添付文書*2	<p>There have been reports intra-uterine growth retardation, of premature birth and low birth weight following maternal exposure to azathioprine, particularly in combination with corticosteroids. There have also been reports of spontaneous abortion following either maternal or paternal exposure.</p> <p>Leukopenia and/or thrombocytopenia have been reported in a proportion of neonates whose mothers took azathioprine throughout their pregnancies. Extra care in haematological monitoring is advised during pregnancy.</p> <p><u>Breast-feeding:</u> 6-mercaptopurine has been identified in the colostrum and breast-milk of women receiving azathioprine treatment. Available data has shown that the excreted levels in breast-milk are low. From the limited available data, the risk to newborns/infants is considered to be unlikely but cannot be excluded. It is recommended that women receiving azathioprine should avoid breastfeeding unless the benefits outweighs the potential risks.</p> <p>If a decision is made to breastfeed, because 6-mercaptopurine is a strong immunosuppressant, the breastfed infant should be closely monitored for signs of immunosuppression, leukopenia, thrombocytopenia, hepatotoxicity, pancreatitis or other symptoms of 6-mercaptopurine exposure.</p>

\*1. DailyMed [IMURAN- azathioprine tablet (Prometheus Laboratories Inc.)、2014 年 1 月改訂  
<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=aaa6c540-4c84-48a0-939c-cd423134fa2a> (2024 年 1 月 5 日アクセス) ]より

\*2. eMC [Imuran Tablets 50mg (Aspen Pharma Trading Limited)、2022 年 5 月改訂  
<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/2882> (2024 年 1 月 5 日アクセス) ]より

	分類
FDA : Pregnancy Category	D (2014 年 1 月) *1
オーストラリア分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	D (2024 年 1 月) *2

\*1. DailyMed [IMURAN- azathioprine tablet (Prometheus Laboratories Inc.)、2014 年 1 月改訂  
<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=aaa6c540-4c84-48a0-939c-cd423134fa2a> (2024 年 1 月 5 日アクセス) ]より

\* 2. Prescribing medicines in pregnancy database (Australian Government)  
<https://www.tga.gov.au/hp/medicines-pregnancy.htm> (2024 年 1 月 5 日アクセス) より

参考：分類の概要

FDA : D

There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

オーストラリアの分類 : D

Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

## (2) 小児等への投与に関する情報

本邦における「小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

<p>9.7 小児等</p> <p>9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p> <p>9.7.2 小児に投与する必要がある場合には、性腺及び生殖能に対する影響を考慮すること。</p>
--

出典	記載内容（抜粋）
米国の添付文書* <sup>1</sup>	<p><b>Pediatric Use:</b> Safety and efficacy of azathioprine in pediatric patients have not been established.</p>
英国の添付文書* <sup>2</sup>	<p><b>4.2 Posology and method of administration</b></p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p><i>Transplants</i></p> <p>The posology in children is the same as in adults (see Section 4.2 Adults - Transplants).</p> <p>Other indications</p> <p>The posology in children is the same as in adults (see Section 4.2 Adults Other Indications).</p> <p>Overweight children</p> <p>Children considered to be overweight may require doses at the higher end of the dose range and therefore close monitoring of response to treatment is recommended (see Section 5.2).</p> <p><b>4.8 Undesirable effects</b></p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>Frequency, type and severity of adverse reactions in children are expected to be the same as in adults.</p> <p><b>5.2 Pharmacokinetic properties</b></p> <p><u>Special Patient Populations</u></p> <p><i>Paediatric population - Overweight children</i></p> <p>In a US clinical study, 18 children (aged 3 to 14 years) were evenly divided into two groups; either a weight to height ratio above or below the 75th percentile. Each child was on maintenance treatment of 6-mercaptopurine and the dosage was calculated based on their body surface area. The mean AUC (0-∞) of 6-mercaptopurine in the group above the 75th percentile was 2.4 times lower than that for the group below the 75th percentile. Therefore, children considered to be overweight may require azathioprine doses at the higher end of the dose range and close monitoring of response to treatment is recommended (see section 4.2).</p>

\*1. DailyMed [IMURAN- azathioprine tablet (Prometheus Laboratories Inc.)、2014年1月改訂  
 <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=aaa6c540-4c84-48a0-939c-cd423134fa 2a> (2024年1月5日アクセス)]より

\*2. eMC [Imuran Tablets 50mg (Aspen Pharma Trading Limited)、2022年5月改訂<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/2882> (2024年1月5日アクセス)]より

### ⅩⅢ. 備考

#### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

##### (1) 粉碎：

###### 粉碎後の安定性

アザニン錠 50mg の粉碎後の安定性は、以下のとおりであった。

###### 【保存条件】

- 1) 温度：40℃±2℃、褐色ガラス瓶又ははかり瓶※（気密）、遮光
- 2) 湿度：30℃±2℃/75%RH±5%RH、褐色ガラス瓶又ははかり瓶※（開放）、遮光
- 3) 光：D65 ランプ（2000 lx）、25℃±3℃/湿度なりゆき、シャーレ（ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆う）

※ 性状及び定量法(含量)の試料は褐色ガラス瓶、重量変化の試料ははかり瓶に入れて保存した

###### 【測定項目】

性状、重量変化、定量法（含量）

###### 【結果】

- 1) 温度：40℃±2℃、褐色ガラス瓶又ははかり瓶（気密）、遮光

測定項目	保存期間				
	試験開始時	7 日	14 日	21 日	28 日
性状	ごくうすい黄色の粉末	ごくうすい黄色の粉末	ごくうすい黄色の粉末	ごくうすい黄色の粉末	ごくうすい黄色の粉末
重量変化 (%)	—	98.8	98.5	98.5	98.5
定量法 (含量) (%)	98.6	99.9	99.0	100.5	99.4

(1 ロット)

- 2) 湿度：30℃±2℃/75%RH±5%RH、褐色ガラス瓶又ははかり瓶（開放）、遮光

測定項目	保存期間				
	試験開始時	7 日	14 日	21 日	28 日
性状	ごくうすい黄色の粉末	ごくうすい黄色の粉末	ごくうすい黄色の粉末	ごくうすい黄色の粉末	ごくうすい黄色の粉末
重量変化 (%)	—	100.6	100.7	100.6	100.6
定量法 (含量) (%)	98.6	98.4	98.6	97.9	97.9

(1 ロット)

- 3) 光 : D65 ランプ (2000 lx) 、25°C±3°C/湿度なりゆき、シャーレ (ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆う)

測定項目	保存期間		
	試験開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性状	ごくうすい 黄色の粉末	うすい 黄色の粉末	うすい 黄色の粉末
重量変化 (%)	—	99.9	99.9
定量法 (含量) (%)	98.6	97.5	95.4

(1 ロット)

## (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 :

## 1) 崩壊性及び懸濁液の経管通過性

## 【試験方法】

## ・ 崩壊懸濁試験

シリンジのピストン部を抜き取り、シリンジ内に錠剤をそのまま 1 個入れてピストンを戻し、シリンジに 55°Cの温湯 20mL を吸い取り、筒先に蓋をして 5 分間自然放置した。5 分後にシリンジを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察した。5 分後に崩壊・懸濁が不十分な場合は、更に 5 分間放置後に同様の操作を行った。計 10 分間放置しても崩壊・懸濁しない場合は、錠剤 1 個を破壊 (シートの上から錠剤を乳棒で 5 回叩く) してから同様の操作を行い、崩壊・懸濁状況を観察した。

## ・ 通過性試験

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液をチューブの注入端より約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から 3 分の 2 を水平にし、他端 (注入端) を 30cm の高さにセットして注入操作を行い、通過性を観察した。懸濁液注入後、懸濁液の注入に使用したシリンジを用いて 20mL の水でフラッシングするとき、シリンジ及びチューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとした。

## 【試験結果】

適否*	通過 サイズ	簡易懸濁法				備考
		水 (約 55°C)		破壊→水 (約 55°C)		
		5 分	10 分	5 分	10 分	
条 3	8Fr.	○				通過性試験において、シリンジ内にごくわずかな固形物が付着し、8Fr.カテーテルチューブ内にはごくわずかな残存物が認められた。

条 3 : 条件付通過。備考欄参照

\* 藤島一郎監修「内服薬 経管投与ハンドブック第 3 版」(2015 年)表 9 経管投与可否判定基準に基づく判定結果。

## 2) 懸濁液の安定性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

問い合わせ窓口：

富士製薬工業株式会社 くすり相談室

TEL：0120-956-792、

FAX：076-478-0336

(電話受付時間 9:00～17:00、土日祝日および当社休業日を除く)

患者向け資材は、製品情報サイト (<https://www.fuji-pharma.jp>) から入手可能である。