

## 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

**イムラン<sup>®</sup>錠50mg**  
**Imuran<sup>®</sup> Tablets 50mg**

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）
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錠中に日局アザチオプリン50mgを含有
一般名	和名：アザチオプリン（JAN） 洋名：Azathioprine（JAN）
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：2007年8月9日 薬価基準収載年月日：1970年8月1日 販売開始年月日：1969年10月11日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	販売：サンド株式会社 製造販売：サンドファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	サンド株式会社 カスタマーケアグループ 〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1 TEL 0120-982-001 FAX 03-6257-3633 受付時間：9：00～17：00（土・日、祝日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.sandoz.jp/medical/index.html">https://www.sandoz.jp/medical/index.html</a>

本IFは2023年5月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

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

－日本病院薬剤師会－

(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（<http://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、「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. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDA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IFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF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、IF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、IF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、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDA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

IF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。IF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IF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、IF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

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	23
1. 開発の経緯 .....	1	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	23
2. 製品の治療学的特性 .....	2	5. 重要な基本的注意とその理由	23
3. 製品の製剤学的特性 .....	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	25
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	7. 相互作用 .....	27
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	8. 副作用 .....	29
6. RMPの概要 .....	2	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	30
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	3	10. 過量投与 .....	30
1. 販売名 .....	3	11. 適用上の注意 .....	31
2. 一般名 .....	3	12. その他の注意 .....	31
3. 構造式又は示性式 .....	3	(1) 臨床使用に基づく情報	31
4. 分子式及び分子量 .....	3	(2) 非臨床使用に基づく情報	32
5. 化学名（命名法）又は本質	3	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	33
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1. 薬理試験 .....	33
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	4	2. 毒性試験 .....	33
1. 物理化学的性質 .....	4	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	35
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	1. 規制区分 .....	35
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	2. 有効期間 .....	35
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	6	3. 包装状態での貯法	35
1. 剤形 .....	6	4. 取扱い上の注意	35
2. 製剤の組成 .....	7	5. 患者向け資材 .....	35
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	6. 同一成分・同効薬	35
4. 力価 .....	7	7. 国際誕生年月日	35
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収	35
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	載年月日、販売開始年月日	35
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等	35
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8	年月日及びその内容	35
9. 溶出性 .....	8	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその	36
10. 容器・包装 .....	9	内容	36
11. 別途提供される資材類 .....	9	11. 再審査期間 .....	36
12. その他 .....	9	12. 投薬期間制限に関する情報	36
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	10	13. 各種コード .....	36
1. 効能又は効果 .....	10	14. 保険給付上の注意	36
2. 効能又は効果に関連する注意	10	<b>X I. 文献</b> .....	37
3. 用法及び用量 .....	10	1. 引用文献 .....	37
(1) 用法及び用量の解説 .....	10	2. その他の参考文献	38
4. 用法及び用量に関連する注意	11	<b>X II. 参考資料</b> .....	39
5. 臨床成績 .....	12	1. 主な外国での発売状況	39
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	16	2. 海外における臨床支援情報	40
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	16	<b>X III. 備考</b> .....	42
2. 薬理作用 .....	16	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ	42
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	17	たっての参考情報	42
1. 血中濃度の推移 .....	17	2. その他の関連資料	42
2. 薬物速度論的パラメータ	18		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	18		
4. 吸収 .....	19		
5. 分布 .....	19		
6. 代謝 .....	20		
7. 排泄 .....	21		
8. トランスポーターに関する情報	22		
9. 透析等による除去率 .....	22		
10. 特定の背景を有する患者	22		
11. その他 .....	22		
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> ..	23		
1. 警告内容とその理由 .....	23		
2. 禁忌内容とその理由 .....	23		

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

アザチオプリンは米国グラクソ・スミスクライン研究所の Hitchings、Elion らによる一連のチオプリン化合物の研究から生まれた免疫抑制作用を持つ薬剤である。

2015年7月に製造販売承認がアスペンジャパン株式会社（現サンドファーマ株式会社）に承継された。

### ・移植における拒絶反応の抑制

アザチオプリンは、1961年イヌの腎移植モデルで免疫抑制作用を有することが明らかになった6-メルカプトプリン（6-MP）のプロドラッグであり、その後の研究により6-MPよりも低毒性で免疫抑制剤として優れていることから開発が進められた。

以降、アザチオプリンの臨床応用が試みられ、1963年には一連の同種腎移植においてアザチオプリンにステロイドを加えた二剤併用療法の良い成績が示された。これは当時としては画期的な成績であり、以後1980年代の半ばまでおよそ20年間にわたって、アザチオプリンとステロイドの二剤併用療法は臓器移植における標準免疫抑制療法としての地位を確立した。

本邦では「臓器移植に関する研究」と「腎移植の研究」に関する研究班がそれぞれ結成され、移植に関する各種の研究が行われた。これらの成果をもとに、1969年9月に英国グラクソ・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が、「腎移植における拒否反応の抑制」を適応症として輸入承認を取得した。その後田辺製薬株式会社との契約満了に伴い、グラクソ・スミスクライン株式会社は1977年11月に輸入承認を取得し、翌1978年4月より販売を開始している。

近年、移植医療の大きな進歩の中で最も広範に実施されている免疫抑制療法はシクロスポリン、タクロリムスを主剤とする多剤併用療法であるが、40年近い使用経験からアザチオプリンの特徴及び問題点は熟知されており未だに多くの移植例で多剤併用レジメンを構成する一薬剤として、重要な役割を果たしている。

### ・炎症性腸疾患の治療

免疫抑制作用を持つ薬剤は、臓器移植以外にも免疫系の異常が関与するとされる疾患に対し、しばしば有効性を示すことが知られている。原因不明の難治性慢性腸疾患である炎症性腸疾患（クローン病、潰瘍性大腸炎）も、免疫抑制剤で治療される疾患の一つであり、1960年代以降、本剤のクローン病及び潰瘍性大腸炎に対する治療効果を検討する多くの臨床試験が実施された。これらの公表された論文により、本剤のクローン病及び潰瘍性大腸炎患者への臨床上的有用性が示され、本邦においては2006年6月に両疾患への適応が追加された。

### ・治療抵抗性のリウマチ性疾患の治療

治療抵抗性のリウマチ性疾患の「効能・効果」、「用法・用量」の追加については、学会等（日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会、厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班）から適応追加の要望書が提出され、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」及び薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会で検討、評価された結果、治療抵抗性のリウマチ性疾患に対する本剤の有効性及び安全性が医学薬学上公知であると判断されたことから、公知申請（製造販売承認事項一部変更承認申請）を行い治療抵抗性のリウマチ性疾患に対する「効能・効果」、「用法・用量」が2011年5月に追加承認された。

### ・自己免疫性肝炎の治療

自己免疫性肝炎の「効能・効果」、「用法・用量」の追加については、日本肝臓学会から適応追加の要望書が提出され、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」及び薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会で検討、評価された結果、自己免疫性肝炎に対する本剤の有効性及び安全性が医学薬学上公知であると判断されたことから、公知申請（製造販売承認事項一部変更承認申請）を行い自己免疫性肝炎に対する「効能・効果」、「用法・用量」が2019年2月に追加承認された。

## 2. 製品の治療学的特性

- ・生体内ですみやかに 6-メルカプトプリンに分解され、核酸合成を阻害することにより免疫抑制作用を発揮する。

(「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用」の項参照)

- ・免疫抑制剤の多剤併用療法を構成する一薬剤として、他の免疫抑制剤の用量調節を副作用軽減の点から可能にするなど、補完的な役割を果たす。
- ・腎移植における免疫抑制剤として、30年以上使用され続けている実績がある。
- ・ステロイド依存性のクローン病患者に対する、ステロイドとの併用での寛解導入療法において、本剤は再燃を抑制しながらステロイドの漸減を可能とし、寛解へと導く。
- ・ステロイド依存性のクローン病患者・潰瘍性大腸炎患者に対する、寛解維持療法において、ステロイドの減量・離脱効果及び寛解維持効果を有する。
- ・治療抵抗性のリウマチ性疾患、自己免疫性肝炎に対し海外では標準的治療法として位置づけられており、有用性が認められている。
- ・本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。
- ・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（頻度不明）。

(「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用  
(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

## 3. 製品の製剤学的特性

- ・淡黄白色、割線つきのフィルムコート錠である。

(「IV. 製剤に関する項目 1. 剤型 (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)

## 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材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	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

## 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

イムラン<sup>®</sup>錠 50mg

(2) 洋名

Imuran<sup>®</sup> Tablets 50mg

(3) 名称の由来

免疫抑制剤であることから、免疫を表わす Immuno- より命名した。

### 2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

アザチオプリン (JAN)

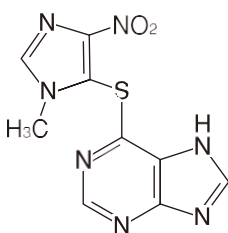
(2) 洋名 (命名法)

Azathioprine (JAN、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<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S

分子量：277.26

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：AZA

記号番号：BW57-322

## 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、水またはエタノール (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

pKa：8.2<sup>1)</sup>

#### (6) 分配係数

該当資料なし

#### (7) その他の主な示性値

赤外吸収スペクトル（ペースト法）：3100、1580、1495、1300 (cm<sup>-1</sup>)

紫外吸収スペクトル（2N 塩酸溶液）：λ max 278～282nm

### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

本品は粉末の状態では熱及び湿度に対して極めて安定であるが、光によって徐々に着色する。

保存条件	保存期間	測定項目	結果
0℃、しゃ光	1 年間	外観	安定性は良好であった。
室温、しゃ光	1 年間	融点（分解）日局七	安定性は良好であった。
40℃、しゃ光	1 年間	確認試験	安定性は良好であった。
40℃、75%RH	1 年間	呈色反応 UV	安定性は良好であった。
60℃、しゃ光	1 年間	吸収 赤外	安定性は良好であった。
太陽曝光	3 ヶ月	部吸収 溶状 6-メルカプトプリン定量値 (%) 薄層クロマトグラフィー所見 赤外部吸収所見 紫外部吸収所見	黒黄褐色に着色し、約 6%の6-メルカプトプリンの生成が認められ、安定性は不良であった。



### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

#### 確認試験法

- (1) 日局定性反応（芳香族第一アミン）
- (2) リンタングステン酸沈殿反応（白色）
- (3) 日局定性反応（硫酸塩）
- (4) 日局紫外可視吸光度測定法

#### 定量法

滴定法による。

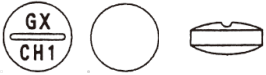
## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

イムラン錠50mg：フィルムコート錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

剤形	割線つきのフィルムコート錠	
色調	淡黄白色	
外形		
大きさ	直径	7.4mm
	厚さ	3.0mm
	質量	157.5mg
識別コード		GX CH1

#### (3) 識別コード

錠剤表面に GX CH1 と表示

#### (4) 製剤の物性

- ・ 硬度：約 78N
- ・ 崩壊時間：約 8.0 分（日局崩壊試験法の錠剤の項により試験を行う）

#### (5) その他

該当しない

## 2. 製剤の組成

### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

- ・ 有効成分（活性成分）の含量：1錠中に日局アザチオプリン 50mg を含有する。
- ・ 添加物：乳糖水和物、トウモロコシデンプン、部分アルファー化デンプン、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 400

### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

### (3) 熱量

該当資料なし

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. 力価

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、ヒポキサンチン、1-methyl-4-nitro-5-thioimidazole、1-methyl-4-nitro-5-hydroxyimidazole

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

保存形態：PTP

試験		保存条件	保存期間（月）	測定項目	結果
長期保存試験		5℃ 25℃ 30℃	0, 12, 24, 36, 48, 60	性状、硬度、崩壊試験、溶出性、類縁物質、含量	変化なし
加速試験		40℃・75%RH	0, 1, 3, 6	性状、確認試験、重量偏差、崩壊試験、含量	変化なし
苛酷試験	温度	50℃	0, 3, 6	性状、硬度、溶出性、分解物、含量	変化なし
	湿度	37℃・92%RH	0, 3, 6	性状、硬度、溶出性、分解物、含量	変化なし
	光	25℃・ライトキャビネット*	0#, 3	性状	黄緑色に変色

\* ライトキャビネット中は、日光に相当する光を照射

# 試験開始時は淡黄白色であった。

## 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）

該当しない

## 9. 溶出性

（方法）日局溶出試験法第2法（パドル法）

条件：試験液日局一般試験法試液（pH1.2 pH4.0 pH6.5）回転数 100rpm

（結果）本品 3 ロットについて試験を行った結果、30 分後の溶出率はいずれの試験液においても、90% 以上であった。

[生物学的同等性]（参考）

新旧処方錠各 3 ロットにつき試験を

行った。試験方法及び条件：同上

結果：新旧処方錠の $T_{75\%}$ （有効成分が表示量の 75% まで溶出する時間）値

	平均（分）		
	pH1.2	pH4.0	pH6.5
新処方（フィルムコート）錠	13.0	13.5	13.4
旧処方錠	13.0	13.6	13.5

以上の結果から、試験薬である新処方錠と対照薬である旧処方錠は、生物学的同等性試験の判定基準に適合し、生物学的に同等であると推定された。

## 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

### (4) 容器の材質

PTP包装 : ポリ塩化ビニル, アルミニウム  
箱 : 紙

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

該当資料なし

## 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・心臓の臓器移植における生着率を高める。（3. 臨床成績（2）臨床効果参照）。また、副腎皮質ステロイドの代替として用いることにより、副腎皮質ステロイドの長期大量投与により生じる副作用を軽減することも期待される<sup>2)</sup>。

#### 5.2

本剤はクローン病、潰瘍性大腸炎治療における第一選択療法ではない。第一選択療法としては、栄養療法やアミノサリチル酸製剤、ステロイドなどが使用される。本剤は、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薬剤である。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は、ステロイドと併用する。

#### 5.3

本剤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。

#### 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、本剤は一般的に副腎皮質ステロイドと併用されることが多い。

### 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

該当資料なし

## 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 参照] [9.2 参照] [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要否を検討すること。なお、臨床的な治療効果は3～4カ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。また、6ヵ月投与しても治療効果があらわれない場合には、投与継続の要否を検討すること。

### (解説)

#### 7.1

##### 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>3)</sup>。これらの患者では、肝機能障害の発現・増悪又は骨髄抑制等あらわれるおそれがある。

## 2) 腎不全のある患者への投与

腎障害患者を対象とした臨床試験において、本剤による骨髄抑制の危険性は示されなかったという報告がある<sup>4) 5)</sup>。

*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。腎不全のある患者へ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-メルカプトプリン (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 (VII. 薬物動態に関する項目 5. 代謝 (1) 代謝部位及び代謝経路参照)。

## 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、本剤を長期投与した場合には悪性腫瘍の発生率が高まるとの報告<sup>6)</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>7)</sup>もある。したがって、本剤は長期に漫然と使用するのではなく、2年程度を目安にリスク・ベネフィットを考慮し、投与継続の要否を検討する。また、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に対する本剤の効果出現までには3～4ヵ月必要であることが知られている。

## 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こととした。

## 7.4

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こととした。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

### (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 (本剤の用法・用量は国内の臨床使用実績及び国内外の公表文献をもとに設定された。)

### (4) 検証的試験

#### 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>8)</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。

#### <外国人のデータ>

- ① 腎移植後アザチオプリン、シクロスポリン、ステロイドの三剤併用療法とシクロスポリン、ステロイドの二剤併用療法の比較検討<sup>9) 10)</sup>

5つの無作為比較試験（観察期間1～6年間）について、meta-analysisを行った結果、シクロスポリン、プレドニゾンの二剤併用群とアザチオプリン、シクロスポリン、プレドニゾンの三剤併用群の生着率、生存率、急性拒絶反応の発現率及び副作用の発現率において有意差は認められなかった<sup>9)</sup>。また、250例の死体腎移植患者に対するシクロスポリン（10mg/kg/日）及びプレドニゾンの二剤併用療法とシクロスポリン（6mg/kg/日）、プレドニゾン及びアザチオプリンの三剤併用療法との無作為比較試験の結果、両群の急性拒絶反応発現率、4年生着率及び生存率に有意差は認められなかった。副作用発現率においても、三剤併用群のうち、23%の患者にアザチオプリンに起因すると考えられる白血球減少症が発現した以外は、両群間に差は認められなかった<sup>11)</sup>。これらの試験結果より、シクロスポリンとステロイド及びアザチオプリンを含む三剤併用療法は、シクロスポリンとステロイドの二剤併用療法に比べ、シクロスポリンの用量を減量することが可能であり、かつ同等の有効性及び安全性を示すことが確認された。

- ②腎移植後シクロスポリン及びステロイドの二剤併用療法におけるシクロスポリンからアザチオプリンへの変更の有用性

(a) 死体腎移植後シクロスポリン及びプレドニゾンを投与した128例において、移植3ヵ月後、無作為にシクロスポリン継続群（CyA群）又はアザチオプリンへの変更群（AZA群）に割り付けて比較検討を行った結果、8年生着率・生存率に両群間の有意差は認められず、移植腎が機能していた患者における心血管死の頻度はCyA群13%、AZA群5%でCyA群の方が高かった。また、CyA群の患者はAZA群の患者よりクレアチンクリアランス値が低く、より多くの患者が降圧剤の使用を必要とした。移植3ヵ月後のシクロスポリンからアザチオプリンへの変更は、安全でかつ経済的である<sup>12)</sup>。

(b) 腎移植後シクロスポリンとプレドニゾンを使用しており、腎機能が安定している216例において、移植1年後、無作為にシクロスポリン継続群（CyA群）又はアザチオプリンへの変更群（AZA群）に割り付けて比較検討を行った結果、10年生着率・生存率に両群間の有意差は認められなかった。移植5年後の血清クレアチニン濃度はAZA群で有意に低く（ $p=0.0002$ ）、また試験開始時75%の患者で降圧剤の使用を必要としたが、移植5年後の使用頻度はAZA群で55%に減少し、一方CyA群では84%に上昇した（ $p<0.005$ ）<sup>13)</sup>。

## 2) 肝移植における拒絶反応の抑制

#### <外国人のデータ>

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<sup>14)</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（ $p=0.0005$ ）。

## 3) 心移植における拒絶反応の抑制

#### <外国人のデータ>

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<sup>11)</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を併用した三剤併用群（23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（54例）を比較検討した結果、2年生着率はそれぞれ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ヵ月以内）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ヵ月以内）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ヵ月以降では有意差は認められなかった。

#### 4) 肺移植における拒絶反応の抑制（注射剤を用いた成績）

##### <外国人のデータ>

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例に対し、アザチオプリン(2mg/kg)と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<sup>15)</sup>。

#### 5) クロウン病

##### <外国人のデータ> 公表論文の成績より<sup>16)</sup>

アザチオプリン(2.5mg/kg)にプレドニゾン(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) 潰瘍性大腸炎

##### <外国人のデータ> 公表論文の成績より<sup>17)</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) 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）

##### <参考>

##### <外国人のデータ> 公表論文の成績より<sup>18)</sup>

プレドニゾ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ヵ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曝露を減らすことができると考えられた。

#### 8) 全身性エリテマトーデス (SLE)

##### <参考>

##### <外国人のデータ> 公表論文の成績より<sup>19)</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群を比較検討した。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、経口プレドニゾン単独群(20±6ヵ月)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ヵ月)で有意に延長した( $p<0.05$ )。

#### 9) 自己免疫性肝炎

##### <参考>

##### <外国人のデータ> 公表論文の成績より<sup>20)</sup>

アザチオプリン(アザチオプリン50~100mg/日)とプレドニゾン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、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。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。

(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

該当しない

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

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理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) (アザチオプリンは生体内で 6-MP に分解される)。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

アザチオプリンは代謝拮抗薬の 6-メルカプトプリン (6-MP) のプロドラッグであり、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。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<sup>21) 22)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) マウスの抗体産生能への影響

アザチオプリンは、6-メルカプトプリン (6-MP) と同様の機序で作用するが、ヒツジ赤血球に対するマウスの血球凝集反応において、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>22)</sup>。

##### 2) アカゲザル腎移植モデルにおける低用量シクロスポリンとの併用療法の検討

アカゲザル腎移植モデルを用いた検討において、低用量のシクロスポリン (10mg/kg/日) にアザチオプリン (2mg/kg/日) 及びプレドニゾン (1mg/kg) の併用投与群と高用量のシクロスポリン (25mg/kg/日) の単独投与群と移植腎の生着期間は同程度以上であり、腎毒性あるいは易感染性の徴候は観察されなかった<sup>23)</sup>。

##### 3) イヌ同種肺移植モデルにおけるシクロスポリンとの併用療法の検討

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頭の内2頭はそれぞれ13ヵ月及び6ヵ月生存し、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ヵ月以上生存した<sup>24)</sup>。

##### 4) モルモット免疫性大腸炎モデルにおける作用の検討

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>25)</sup>。

##### 5) 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ける作用の検討

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>26)</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（本剤は 6-メルカプトプリン（6-MP）のプロドラッグであり、体内でさらに広範な代謝をうけ活性代謝物に変換されるため、本剤自体の血中濃度と薬効との相関性はみられない。）

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

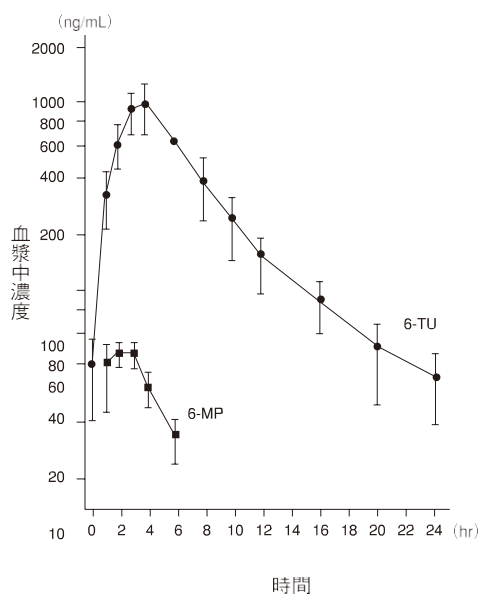
##### 1) 単回投与

該当資料なし

##### 2) 反復投与

###### <外国人のデータ>

シクロスポリン、プレドニゾン及びアザチオプリンによる長期免疫抑制治療を受けている7名の腎移植患者において、アザチオプリン1.3～2.8mg/kgを1日1回反復経口投与した時の血漿中の6-MP及び6-チオ尿酸（6-TU）濃度推移を図に、薬物動態パラメータを表に示した。いずれの被験者においても血漿中6-MP濃度は低く、投与後8時間以内に定量限界未満になった。一方、血漿中6-TU濃度は6-MP濃度よりも高く、血漿中では、大部分が6-TUとして存在することが示された<sup>27)</sup>。



腎移植患者にアザチオプリンを反復経口投与したときの血漿中6-MP及び6-TU濃度推移

mean ± S. E. (n=7)

被験者はいずれもシクロスポリン、プレドニゾン及びスルファメトキサゾール/トリメトプリム併用

腎移植患者にアザチオプリンを反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

測定対象	$t_{\max}$ (hr)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-24}$ (ng·hr/mL)
6-MP	1.8±1.1	73.7±23.7	1.9±0.6	—
6-TU	3.5±0.6	1,210±785	3.4±1.0	7,860±5,210

mean±S. D. (n=6)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項を参照すること。」

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

<外国人のデータ>

健康成人24例（20～62歳）にアザチオプリンを静脈内投与したときの6-メルカプトプリンの血清クリアランスは、3.3L/kg/hであった<sup>28)</sup>。

また、尿毒症患者15例（25～63歳）にアザチオプリン100mgを静脈内投与したときのアザチオプリン、6-メルカプトプリンの血漿クリアランスは各々、6.9L/min、8.0L/minであった<sup>5)</sup>。

(5) 分布容積

<外国人のデータ>

健康成人24例（20～62歳）にアザチオプリンを静脈内投与したときの6-メルカプトプリンの分布容積は、5.6L/kgであった<sup>28)</sup>。

また、尿毒症患者15例（25～63歳）にアザチオプリン100mgを静脈内投与したときのアザチオプリン、6-メルカプトプリンの分布容積は各々、438L、887Lであった<sup>5)</sup>。

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

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

#### 4. 吸収

＜外国人のデータ＞

吸収部位：消化管

白血病患者に経口投与された  $^{35}\text{S}$  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>29)</sup>。

バイオアベイラビリティ

＜外国人のデータ＞

健康成人 6 例（20～43 歳）にアザチオプリン 50mg を経口投与及び静脈内投与したときの 6-メルカプトプリンの AUC の比より求めたバイオアベイラビリティは、6-メルカプトプリンとして平均 47%（27～83%）であった<sup>28)</sup>。

また、尿毒症患者 8 例（25～59 歳）にアザチオプリン 100mg 経口投与及び静脈内投与したときのアザチオプリン、6-メルカプトプリンの AUC の比より求めたバイオアベイラビリティは、アザチオプリン平均 18%（1.8～72%）、6-メルカプトプリン平均 41%（19～67%）であった<sup>5)</sup>。

#### 5. 分布

##### (1) 血液－脳関門通過性<sup>注)</sup>

＜外国人のデータ＞

＜参考＞

慢性骨髄性白血病の患者に、 $^{35}\text{S}$  標識 6-メルカプトプリン ( $^{35}\text{S}$ -6MP) 6mg/kg を静脈内投与した試験及び幹細胞白血病の小児に  $^{35}\text{S}$ -6MP (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>30)</sup>。

注) イムラン錠は白血病の適応を有していない。

##### (2) 血液－胎盤関門通過性

＜外国人のデータ＞

$^{35}\text{S}$  標識アザチオプリンを 3 人の妊婦（妊娠 9～15 週）に 2.5～11.6mg 経口投与したところ、投与終了 150～360 分後の胎児の血漿中放射活性は、母体の血漿中放射活性の 64～93%であった<sup>31)</sup>。

##### (3) 乳汁への移行性<sup>32)</sup>

＜外国人のデータ＞

腎移植をうけた 29 歳授乳婦のアザチオプリン 75mg 経口投与後の 6-メルカプトプリンの乳汁中濃度は、8 時間後で最高 4.5ng/mL であった。乳児のヘモグロビン値、白血球数、血小板値は正常であった。また、腎移植をうけた 36 歳女性のアザチオプリン 25mg 経口投与後の 6-メルカプトプリンの乳汁中濃度は、2 時間後で最高 18ng/mL であった。

##### (4) 髄液への移行性

＜外国人のデータ＞

＜参考＞

慢性骨髄性白血病の患者に、 $^{35}\text{S}$  標識 6-メルカプトプリン ( $^{35}\text{S}$ -6MP) 6mg/kg を静脈内投与した試験及び幹細胞白血病の小児に  $^{35}\text{S}$ -6MP (6mg/kg) を静脈内投与した試験において髄液中に放射活性が認められた<sup>30)</sup>。

##### (5) その他の組織への移行性

＜外国人のデータ＞

<参考>

<sup>35</sup>S 標識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値の1.5~2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。腎、脾、肺及び筋肉での濃度は血漿値と同等若しくはそれ以下であった<sup>33)</sup>。

## (6) 血漿蛋白結合率

<外国人のデータ>

新鮮なヒト血清中の6-メルカプトプリンの蛋白結合率は0.7μMで64.2%、2.5μMで30.8%であった<sup>34)</sup>。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

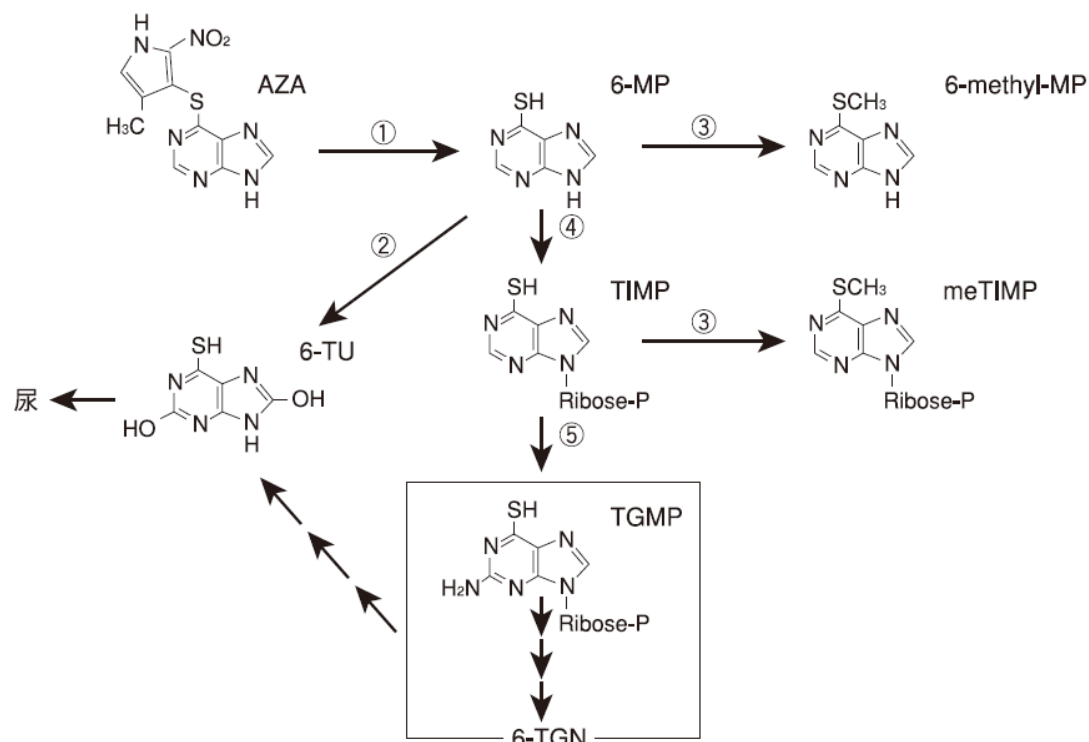
<外国人のデータ>

アザチオプリン(AZA)は生体内で広範に代謝を受ける。投与されたAZAは速やかにグルタチオン-S-トランスフェラーゼ(GSH-ST)により6-メルカプトプリン(6-MP)に代謝され、6-MPはさらにキサンチンオキシダーゼ(XO)による代謝を受けて、大部分が6-チオ尿酸(6-TU)として尿中に排泄される。一方、細胞内に入った6-MPはチオイノシン酸(TIMP)に代謝された後、6-チオグアニンヌクレオチド(6-TGN)にさらに代謝される。6-MP及びTIMPはまた、チオプリンメチルトランスフェラーゼ(TPMT)によりメチル化され、それぞれ6-メチルメルカプトプリン(6-methyl-MP)及びメチルチオイノシンーリン酸(meTIMP)へも代謝される<sup>21) 27) 35)</sup>。

<参考：チオプリンメチルトランスフェラーゼ(TPMT)>

TPMTには遺伝的多型が報告されている。海外では、約89%が高TPMT活性で0.3%はTPMT活性を示さず、中間値を示した者が約11%であり、TPMTH(高活性遺伝子型)とTPMTL(低活性遺伝子型)の遺伝子頻度はそれぞれ0.941と0.059であったとの報告がある<sup>36)</sup>。また、人種による違いを検討した報告によると、白人と黒人の間で高TPMT活性者及び中間活性者の頻度の有意な差は認められていない<sup>37)</sup>が、西南アジア及び中国人では白人よりも変異型TPMTの遺伝子頻度は低いことが示唆されている<sup>38)</sup>。一方、日本人では健康成人157名のTPMT活性を調べた結果、96.8%で高活性、3.2%で低活性を示したとの報告がある<sup>39)</sup>。TPMT活性の影響に関しては、赤血球中TPMT活性と6-TGN濃度が逆相関するとの報告もあり<sup>35)</sup>、低TPMT活性者にAZA若しくは6-MPを投与した場合、骨髄抑制が引き起こされる可能性があると考えられている。近年、これらの知見に基づき、AZAや6-MP投与の際には生化学的手法又は遺伝子診断により患者のTPMT活性をあらかじめ確認しておくことが望ましいとの提言もある<sup>40)</sup>が、遺伝子診断やTPMT活性測定が可能な施設が限られていることや、TPMTの変異の詳細が十分に解明されていないこと等の問題もあり、現在のところ一般臨床の場においてTPMT変異の確認を行うことは困難な状況である。





AZA：アザチオプリン，6-MP：6-メルカプトプリン，6-TU：6-チオ尿酸，6-methyl-MP：6-メチルメルカプトプリン，TIMP：チオイノシン酸，meTIMP：メチルチオイノシン酸，TGMP：チオグアニン酸，6-TGN：6-チオグアニンヌクレオチド

<代謝酵素>

① glutathione-S-transferase (GSH-ST), ② xanthine oxydase (XO), ③ thiopurine methyltransferase (TPMT), ④ hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase, ⑤ IMP dehydrogenase

#### 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

グルタチオン-S-トランスフェラーゼ（GSH-ST）、キサンチンオキシダーゼ（XO）、チオプリンメチルトランスフェラーゼ（TPMT）など。

#### (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

チオイノシン酸（TIMP）、6-チオグアニンヌクレオチド（6-TGN）が主活性代謝物であると推定されている。

### 7. 排泄

#### (1) 排泄部位及び経路

主に腎

#### (2) 排泄率<sup>注)</sup>

<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>29)</sup>。

注) イムラン錠は白血病の適応を有していない。

- (3) 排泄速度  
前項を参照

## 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

### (1) 腹膜透析

該当資料なし

### (2) 血液透析

<外国人のデータ>

慢性腎不全患者（6名）に<sup>35</sup>S 標識アザチオプリンを静脈内投与した時、8 時間透析により約 43%が除去された<sup>41)</sup>。

### (3) 直接血液灌流

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 11. その他

該当資料なし

## 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。また、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  $3000/\text{mm}^3$  以下の患者 [白血球数が更に減少することがある。]
- 2.3 フェブキシソスタット又はトピロキシ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 一般的に、患者が投与薬剤に過敏症の既往歴がある場合、再投与により症状が再発する可能性があるため、本剤の成分又はメルカプトプリンに過敏症の既往歴のある患者への投与は避けること。
- 2.2 本剤の使用で、骨髄抑制が生じる恐れがあり、白血球数が既に減少している患者においては、重篤な白血球減少症を引き起こす可能性がある。
- 2.3 骨髄抑制等の副作用を増強する可能性があること、フェブキシソスタットおよびトピロキシ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。
- 2.4 本剤の投与により免疫抑制の状態にある患者に生ワクチンを接種すると、ワクチンとして接種した病原菌が増殖し、病原性を表す可能性がある。よって、本剤投与中は生ワクチンの接種を行ってはいけない。

### 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なる可能性があるため、投与は慎重に行うこと。〔7.1、9.1.1、9.2、9.3、11.1.1-11.1.4 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ため留意すること。
- 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<sup>42,43)</sup>。〔11.1.4、11.1.5、15.1.6 参照〕。

#### （解説）

8.1 本剤の使用による骨髄毒性は用量依存的におこるが、移植後拒絶反応が生じている患者には、血液学的毒性がより重篤になる可能性がある。また、本剤の投与により肝機能障害及び黄疸を発現した症例には、重篤な肝機能障害、黄疸を発症している症例があった。また、肝組織学的検査を行ったところ、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>44) 45)</sup>。

従って、

- ①「重要な基本的注意」に「肝機能障害」
- ②「重大な副作用」に「肝機能障害、黄疸」
- ③「その他の注意」に「肝中心静脈閉塞（症）、結節性再生性過形成等」を記載し、注意喚起を図っている。

なお、このような重篤な肝機能障害、黄疸が発現した場合には、減量や投与中止等の適切な処置を行うこと。

<参考：用語解説>

●肝中心静脈閉塞（症）（静脈閉塞性肝疾患）（veno-occlusive disease, VOD）肝臓の細静脈や、肝臓静脈系の小さい支流の閉塞病変。

肝静脈の太い枝は含まれない。この病変は虚血、肝細胞壊死そして類洞細胞の障害をきたす。実験的に *Crotalaria* や *Senecio* 属の植物からのピロリジンアルカロイドやその他の肝毒素（ジメチルニトロサミン、アフラトキシン、そしてアザチオプリンやその他の抗癌剤）又は放射能により病変を作成しうるし、また移植片対宿主（GVH）反応の一部としても生じる。家族性に特徴的な免疫不全でもみられるという報告もある。VOD はジャマイカにおいて薬草のお茶が *Senecio* 属の葉から作られているのでよくみられる。（メルクマニュアル、16（日本語版第 1 版）、p880（1994）からの抜粋）

●結節性再生性過形成（nodular regenerative hyperplasia, NRH）

まれな病変で、なかには門脈圧亢進症に至るような、門脈異常を有する患者もみられる。肝全体にわたり、肝細胞の過形成性病巣が、小網線維によって縁取られ、包囲される。大きな結節は白色調である。再生結節は中心静脈を圧迫するようになる。NRH は腎臓移植後あるいは心不全の治

療の際に使用される肝毒性薬剤や抗癌剤によってもみられる。臨床像は門脈圧亢進症が主体となる。(メルクマニュアル, 16 (日本語版第 1 版), p882 (1994) からの抜粋)

8.2 本剤の骨髄抑制作用により感染症、出血傾向を発現する可能性があり、また感染症を合併している患者及び出血性素因のある患者は増悪する可能性があるため、患者の状態を十分に観察すること。

8.3 本剤投与中における水痘あるいは帯状疱疹の発症は致死的な経過をたどる可能性がある<sup>46)</sup>ため、感染予防の方策、対処法を「重要な基本的注意」に追記した。

## 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]

#### 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]

#### 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]

#### 9.4 生殖能を有する者

##### 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>3)</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>3~6)</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>47~49)</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>50~52)</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。

#### 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。

#### 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。

#### (解説)

9.1.1 血液学的毒性は用量依存的であるが、移植後拒絶反応が生じている患者では、骨髓機能が抑制状態にあり、巨赤芽球貧血や重篤な骨髓抑制が発現する可能性がある。

9.1.2 本剤や副腎皮質ステロイドの投与をうける臓器移植患者は、ウイルス、真菌、細菌に対する感受性が増加している事が明らかになっているため更に感染症を増悪する可能性がある。

9.1.3 本剤の骨髓抑制作用により、出血傾向が増悪する可能性があるため、血小板も含めた血液検査をモニターすることが望ましい。

9.1.5 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は、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎が、HBs 抗体陰性の患者および C 型肝炎ウイルスキャリアの患者においては、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の発症および C 型肝炎の悪化が報告されていることから、免疫抑制剤のクラスラベリングによる改訂として追記した。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者や C 型肝炎ウイルスキャリアの患者にアザチオプリンを含む免疫抑制剤を投与する場合には、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頻回に行うなど観察を十分にを行い、症状の発現に注意すること。

9.1.6 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、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>53) 54)</sup>。チオプリン製剤投与歴のある炎症性腸疾患患者 1291 例について NUDT15 Arg139Cys 遺伝子多型と有害事象との関連を調査した研究において、Cys/Cys では白血球減少が 49 例中 45 例、脱毛症が 49 例中 46 例に、Arg/Cys では白血球減少が 275 例中 94 例で認められたとの報告がある<sup>53)</sup>。

9.2、9.3 「V. 治療に関する項目 4. 用法及び用量に関連する注意」の(解説)7.1を参照すること。

9.4.1 国内外の成書及びガイドラインの記載や、臨床報告では本剤曝露群と非曝露群で先天奇形発生率に有意な差は認められていないこと等より、2018 年 7 月に禁忌を解除し、治療上の有益性が危険性を上回る場合に投与する旨の注意喚起に変更した。

9.4.3 本剤を投与している患者における染色体異常の報告がある<sup>55) ~57)</sup>。よって、生殖可能な年齢の患者に本剤を投与する必要がある場合には、これらの患者の性腺及び生殖能に影響を及ぼす可能性のあることを考慮すべきである。

9.7 本剤は小児に対しても用法・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。

## 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 乾燥弱毒生麻しんワクチン 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）

10.1 「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 2. 禁忌内容とその理由」の（解説）2.3, 2.4を参照すること。

### (2) 併用注意とその理由

11.2 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		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>58, 59)</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>60)</sup> 。

(解説)

- 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。その結果、6-メルカプトプリンの血中濃度が上昇し、骨髄抑制等の副作用が増強する。
- 2) ワルファリンとの相互作用  
ワルファリンによる治療を受けている患者にアザチオプリンを投与した結果、ワルファリンの血漿中濃度が低下することが報告されており<sup>61)</sup>、アザチオプリンとワルファリンの併用によって、薬物動態上の相互作用があることが考えられている。よって、併用によりワルファリンの効果が減弱する可能性があるため、注意が必要である。
- 3) 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) との相互作用  
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。よって、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、免疫が得られない可能性を十分考慮すること。
- 4) 細胞障害又は骨髄抑制作用のある薬剤 (ペニシラミン等) との相互作用  
本剤には、骨髄機能抑制があるため、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。よって、本剤とこれらの薬剤を併用する場合には臨床検査 (血液検査、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こと。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こと。
- 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<sup>62) ~ 64)</sup> されている。また、カプトプリルには骨髄抑制作用が報告されており、アザチオプリンとカプトプリルの併用により、骨髄抑制作用が増強されて、血液障害が生じる可能性を示唆する症例報告<sup>65)</sup> もある。
- 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



(TPMT)を阻害するという報告があり<sup>58) 59)</sup>、本剤とアミノサリチル酸誘導体の併用により、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。よって本剤とこれら薬剤を併用する場合には、臨床検査（血液検査、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こと。骨髄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こと。また、TPMTが欠損している患者（一部欠損患者を含む）では、本剤の代謝が阻害され、骨髄抑制があらわれることがある<sup>66) ~ 68)</sup>。よって、このような患者に本剤とアミノサリチル酸誘導体を併用すると、TPMTの阻害により骨髄抑制が増強される可能性があるため、アミノサリチル酸誘導体との併用時には、アザチオプリンの減量を考慮すること（VII. 薬物動態に関する項目 5. 代謝（1）代謝部位及び代謝経路 参照）。

7) リバビリンとの相互作用

リバビリンが IMPDH を阻害することにより、6-TGN の産生が低下し、meTIMP が蓄積することにより、骨髄抑制が増強される可能性がある<sup>69)</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>60)</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<sup>70)</sup>。[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。

(解説)

11.1.3 「V. 治療に関する項目 4. 用法及び用量に関連する注意」の(解説)7.1を参照すること。

11.1.6 クロウン病や潰瘍性大腸炎患者への本剤投与により、入院による補液治療等を要する重度の下痢が発現したとの報告<sup>71)</sup>がある。

11.1.8 国内外で副作用報告が集積されたことに基づき追記した。

<参考：進行性多巣性白質脳症 (PML) >

●概念・病因

JC ウイルス (ポリオーマウイルスに属する JC ウイルス) が起こす脱髄性脳炎で、成人の免疫不全疾患に合併することが多い。JC ウイルスには健常成人の70%が不顕性感染しており、ウイルスは主に腎臓に持続感染している。免疫不全があると JC ウイルスの増殖が亢進し、血行性に脳に播種して髄鞘形成細胞であるオリゴデンドログリアに感染し、髄鞘を崩壊する(脱髄)。これが PML の発病機序である。脳症の病名は免疫不全のために炎症所見がないことに由来する。AIDS が流行する以前は人口100万人対1例の発症もなかったが、AIDS 患者の3~5%が PML を発症している。

●病理

大脳の皮質下白質に多数の大小不同の脱髄斑が形成される。病巣に炎症細胞浸潤は通常認めない。病巣部のオリゴデンドログリアの核は腫大し、JC ウイルスが核内に検出される。

(新臨床内科学第9版からの抜粋)

(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<sup>41)</sup>）、過量投与に対する血液透析の有用性は不明である。

（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投与）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異常が発現した例も報告されている<sup>72)</sup>。よって、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（8時間の血液透析により、 $43.47 \pm 14.29\%$ 除去される）<sup>41)</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）

PTP (Press Through Package) 包装の薬剤に共通の注意で、日薬連発第240号（平成8年3月27日付）及び第304号（平成8年4月18日付）の「PTP誤飲対策について」に基づき設定した。

## 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>73)</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>42)</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>44,45)</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、NUDT15 Arg139Cys 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>53)</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>53,54)</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)

15.1.3 チオプリン製剤投与歴のある炎症性腸疾患患者 1291 例について NUDT15 Arg139Cys 遺伝子多型と有害事象との関連を調査した研究において、Cys/Cys では白血球減少が 49 例中 45 例、脱毛症が 49 例中 46 例に、Arg/Cys では白血球減少が 275 例中 94 例で認められたとの報告がある<sup>53)</sup>。

15.1.4 VII. 薬物動態に関する項目 5. 代謝 (1) 代謝部位及び代謝経路を参照すること。

15.1.5 7. 相互作用 (2) 併用注意とその理由 (解説) 5) アミノサリチル酸誘導体との相互作用を参照すること。

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がある<sup>74)</sup>。しかし、その病因は明らかにされていない。

<参考：憩室炎>

消化管壁の一部が膨隆し、管腔の外側に膿状に突出した状態を憩室という。憩室は通常炎症のない状態で存在しているが、これが炎症を起こした場合に憩室炎と呼び、炎症の結果起こる合併症を含めて憩室症という。(朝倉書院内科学第7版 p.928 からの抜粋)

## (2) 非臨床使用に基づく情報

### 15.2 非臨床使用に基づく情報

15.2.1 動物実験で、悪性リンパ腫 (ラット<sup>75)</sup>、マウス)、外耳道において扁平上皮癌 (ラット<sup>75)</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

試験項目	動物種	投与経路	投与量	試験成績
一般症状及び行動	マウス	i. p.	100, 300, 1000 mg/kg	[100mg/kg] 自発運動の減少、抵抗性の減少 [300, 1000mg/kg] 筋緊張の低下、眼瞼縮小、群居行動の欠如
体温	マウス	i. p.	300, 1000mg/kg	対照群と比較して 2~3℃の体温低下
呼吸・血圧	ウサギ	i. v.	0.5 ~ 5 mg/kg	無作用
摘出心房	ウサギ	<i>in vitro</i>	10 <sup>-4</sup> , 10 <sup>-3</sup> g/mL	[10 <sup>-4</sup> g/mL] 無作用 [10 <sup>-3</sup> g/mL] 収縮力及び拍動数の軽度低下
生体腸管	ウサギ	i. v.	2, 5 mg/kg	[2mg/kg] 一過性の収縮 [5mg/kg] 急激な攣縮
摘出腸管	ウサギ	<i>in vitro</i>	10 <sup>-5</sup> , 10 <sup>-4</sup> , 2×10 <sup>-4</sup> g/mL	[10 <sup>-5</sup> g/mL] 無作用 [10 <sup>-4</sup> g/mL 以上] 収縮の増強
腸運動	マウス	i. p.	1~100 mg/kg	わずかに増強

(\* 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

急性毒性 (LD<sub>50</sub>、mg/kg) <sup>76)</sup>

動物	マウス	ラット
投与経路		
経口	2, 500	400
腹腔内	630	310

#### (2) 反復投与毒性試験

ラットに 6mg/kg~180mg/kg を経口投与した成績では、死亡は、16mg/kg 以上の投与群にみられ、60mg/kg 及び 180mg/kg 投与で死亡したラットでは、脾及び骨髄に無顆粒球、肺出血、甲状腺コロイド減少、精子形成不全がみられた。一方 6ヵ月生存したラットには本剤によると思われる血液障害や組織学的異常は認められなかった <sup>76)</sup>。

#### (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

##### 1) 催奇形性試験

ラット、マウス、ウサギの器官形成期に 5~15mg/kg/日経口投与した試験において、胎児に種々の奇形が認められた。催奇形作用はウサギに 10mg/kg/日投与した時にもっとも顕著にあらわれた<sup>77)~79)</sup>。

##### 2) ラット造精機能へ及ぼす影響

ラットに 5、10、20mg/kg/日を 14 日間連日経口投与した試験では、投与終了後に精巣上部尾部の精子数の有意な低下 ( $p<0.05$ )、用量依存性の精細管障害がみられた。血中 LH 値及び FSH 値に対する影響はみられなかったが、投与終了時において各投与群とも血中テストステロン値の有意な低下が認められた (5mg 及び 10mg/kg/日投与群;  $p<0.01$ 、20mg/kg/日;  $p<0.05$ )<sup>80)</sup>。

#### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

#### (7) その他の特殊毒性

##### 該当 1) 変異原性

微生物を用いた遺伝子突然変異試験において、変異原性が認められた<sup>81)</sup>。

マウスに 25、50、100mg/kg、ラットに 50、100、200mg/kg を 1 日 2 回腹腔内投与した骨髓小核試験では、小核出現頻度に用量相関性の増加が認められた<sup>82)</sup>。また、ラットに連日投与の最大耐用量である 10mg/kg/日を、28 日間投与した骨髓小核試験においても異常が認められた<sup>83)</sup>。

##### 2) がん原性

体重 40 ~ 70g の幼年雌ラットの餌に、0.02 ~ 0.04% のアザチオプリンを混入した試験では、12 週間以上生存したラット 14 匹中、6 匹が胸腺の悪性リンパ腫、4 匹が耳管の扁平上皮癌を発生した。この試験における最大累積投与量は 1.5g であった。

0.015 ~ 0.03% のアザチオプリンを混入した同様の試験では、12 週間以上生存したラット 19 匹中、7 匹が胸腺の悪性リンパ腫、2 匹が耳管の扁平上皮癌を発生し、同様の結果が得られた。この試験での最大累積投与量は、2.2g であった。

これらの試験における対照群には、それぞれ 20 匹中 2 匹、30 匹中 3 匹に乳腺の繊維線種が発生したが、いずれの試験においても、悪性リンパ腫あるいは扁平上皮癌の発生は認められなかった<sup>75)</sup>。

##### 3) 肝毒性

イヌに拒絶反応抑制に必要な量 (2~4mg/kg) を 40 日間経口投与し、肝毒性を検討した試験において、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が認められた<sup>84)</sup>。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：イムラン®錠 50mg 処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：アザチオプリン

### 2. 有効期間

使用期限：5 年（包装に表示）

### 3. 包装状態での貯法

遮光した気密容器、室温保存

### 4. 取扱い上の注意

- (1) 薬局での取り扱いについて  
該当しない
- (2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必要事項等）  
Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 重要な基本的注意（6）を参照すること Ⅷ.  
安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意 を参照すること

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり  
くすりのしおり：あり

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：アザニン®錠  
同 効 薬：シクロスポリン、タクロリムス水和物、ミゾリピン、ミコフェノール酸モフェチル

### 7. 国際誕生年月日

1966 年 3 月 24 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
イムラン®錠 50mg	2007 年 8 月 9 日	21900AMX01133000	1970 年 8 月 1 日	1969 年 10 月 11 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

- 1979 年 12 月 11 日（製造業者名変更に伴う一部変更承認）  
1987 年 2 月 9 日（日本薬局方 11 局新規収載に伴う一部変更承認）  
1990 年 2 月 20 日（包装等の一部変更承認）  
1993 年 11 月 5 日（製造方法の一部変更承認）  
1999 年 7 月 13 日（フィルムコート化に伴う一部変更承認）  
2001 年 6 月 20 日（肝移植、心移植における拒絶反応の抑制に関する「効能・効果」ならびに「用法・用量」の一部変更（追加）の承認）  
2003 年 1 月 31 日（肺移植における拒絶反応の抑制に関する「効能・効果」ならびに「用法・

用量」の一部変更（追加）の承認)

2006年6月15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に関する「効能・効果」ならびに「用法・用量」の一部変更（追加）の承認)

2007年8月9日（「イムラン®錠」から「イムラン®錠 50mg」への名称変更の承認)

2011年5月20日（治療抵抗性のリウマチ性疾患（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）に関する「効能・効果」ならびに「用法・用量」の一部変更（追加）の承認)

2019年2月21日（自己免疫性肝炎に関する「効能・効果」ならびに「用法・用量」の一部変更（追加）の承認)

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

本剤は厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）による「投与期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

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
イムラン®錠 50mg	3999005F1016	3999005F1016	108827405	620006560

14. 保険給付上の注意

該当しない



# X I . 文 献

## 1. 引用文献

- 1) Raymond, G.G. et al.: Drug.Intell.Clin.Pharm., 20, 683 (1986)
- 2) Offermann, G. et al.: Transpl. Int., 2, 108 (1989)
- 3) Chossegros, P. et al.: Gastroenterol. Clin. Biol., 11, 176A (1987)
- 4) Bach, J.F. et al.: Transplantation, 12, 253 (1971)
- 5) Odland B. et al.: Int. J. Immunopharmacol., 8, 1 (1986)
- 6) Watermeyer, G. et al.: S. Afr. Med. J., 93, 710 (2003)
- 7) Connell, W.R. et al.: Lancet, 343, 1249 (1994)
- 8) 日本移植学会: 移植, 30, 428 (1995)
- 9) Kunz, R. et al.: Transplantation, 63, 386 (1997)
- 10) Amenabar, J.J. et al.: Transplantation, 65, 653 (1998)
- 11) Casale, A.S. et al.: J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 98, 951 (1989)
- 12) Hollander, A.A.M.J. et al.: Lancet, 345, 610 (1995)
- 13) MacPhee, I.A.M. et al.: Transplantation, 66, 1186 (1998)
- 14) van Hoek, B. et al.: Transplant. Proc., 23, 1403 (1991)
- 15) Cooper, J.D. et al.: J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 107, 460 (1994)
- 16) Ewe, K. et al.: Gastroenterology, 105, 367 (1993)
- 17) Sood, A. et al.: J. Gastroenterol, 37, 270 (2002)
- 18) Jayne, D. et al.: N. Engl. J. Med., 349, 36 (2003)
- 19) Cade, R. et al.: Nephron, 10, 37 (1973)
- 20) Stellon, A.J. et al.: Lancet., 1, 668 (1985)
- 21) Bergan, S.: BioDrugs, 8, 446 (1997)
- 22) Elion, G.B.: Fed. Proc., 26, 898 (1967)
- 23) Borleffs, J.C.C. et al.: Transplantation, 32, 161 (1981)
- 24) Veith, F.J. et al.: Transplantation, 32, 474 (1981)
- 25) Norris, A.A. et al.: Agents Actions, 12, 239 (1982)
- 26) Murthy, S.N.S. et al.: Agents Actions, 34, 244 (1991)
- 27) Chan, G.L. et al.: J. Clin. Pharmacol., 30, 358 (1990)
- 28) Van Os, E.C. et al.: Gut, 39, 63 (1996)
- 29) Elion, G.B.: Proc. R. Soc. Med., 65, 257 (1972)
- 30) Hamilton, L. et al.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 60, 304 (1954)
- 31) Saarikoski, S. et al.: Am. J. Obstet. Gynecol., 115, 1100 (1973)
- 32) Coulam, C.B. et al.: Transplant. Proc., 14, 605 (1982)
- 33) Sartorelli, A.C. et al.: Handbook of Exper. Pharmacol., 38, 404 (1975)
- 34) Sjöholm, I. et al.: J. Pharm. Sci., 70, 1290 (1981)
- 35) Schutz, E. et al.: Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 34, 199 (1996)
- 36) Weinshiboum, R.M. et al.: Am. J. Hum. Genet., 32, 651 (1980)
- 37) McLeod, H.L. et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 55, 15 (1994)
- 38) Collie-Duguid, E.S.R. et al.: Pharmacogenetics, 9, 37 (1999)
- 39) 佐々木康綱: 厚生省がん研究助成金による研究報告, 平成 5 年度, 379-383 (1995)
- 40) 大谷壽一ほか: 月刊薬事 3 月臨時増刊号, 42, 887 (2000)
- 41) Schusziarra, V. et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm., 14, 298 (1976)
- 42) Penn, I.: Drug Safety, 23, 101 (2000)
- 43) Euvrard, S. et al.: N. Engl. J. Med., 348, 1681 (2003)
- 44) Gane, E. et al.: Hepatology, 20, 88 (1994)

- 45) Gerlag, P.G.G. et al.: *Transplant. Proc.*, 19, 3699 (1987)
- 46) Bradly, J.R. et al.: *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1, 242 (1987)
- 47) Tuchmann-Duplessis, H. et al.: *C. R. Seances Soc. Biol. Fil.*, 158, 1984 (1964)
- 48) Rosenkrantz, J. G. et al.: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 97, 387 (1967)
- 49) 藤井建男ほか: *応用薬理*, 2, 401 (1968)
- 50) Speck, W.T. et al.: *Cancer Res.*, 36, 108 (1976)
- 51) Henderson, L. et al.: *Mutat. Res.*, 291, 79 (1993)
- 52) van Went, G.F.: *Mutat. Res.*, 68, 153 (1979)
- 53) Kakuta, Y. et al.: *J Gastroenterol*, 53, 1065 (2018)
- 54) Kakuta, Y. et al.: *J Gastroenterol*, 53, 172 (2018)
- 55) Jensen, M. K.: *Int. J. Cancer*, 5, 147 (1970)
- 56) Ganner, E. et al.: *Humangenetik*, 18, 231 (1973)
- 57) Kucerova, M. et al.: *Mutat. Res.*, 94, 501 (1982)
- 58) Szumlanski, C.L. et al.: *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 39, 456 (1995)
- 59) Lowry, P.W. et al.: *Gut.*, 49, 656 (2001)
- 60) Balis, F.M. et al.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, 41, 384 (1987)
- 61) Rotenberg, M. et al.: *Ann. Pharmacother.*, 34, 120 (2000)
- 62) Gossmann, J. et al.: *Transplantation*, 56, 585 (1993)
- 63) Weller, S. et al.: *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 33, 639 (1995)
- 64) Gossman, J. et al.: *Kidney Int.*, 50, 973 (1996)
- 65) Kirchertz, E. J. et al.: *Lancet*, 317, 1362 (1981)
- 66) Lennard, L. et al.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, 46, 149 (1989)
- 67) Chocair, P.R. et al.: *Transplantation*, 53, 1051 (1992)
- 68) Soria-Royer, C. et al.: *Lancet*, 341, 1593 (1993)
- 69) Peyrin-Biroulet, L. et al.: *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 28, 984 (2008)
- 70) Keystone, E.C. et al.: *Arthritis Rheum.*, 24, 1453 (1981)
- 71) Cox, J. et al.: *Gut*, 29, 686 (1988)
- 72) Carney, D.M. et al.: *Am. J. Med.*, 56, 133 (1974)
- 73) Dalton, A. et al.: *Cancer Genet. Cytogenet.*, 45, 93 (1990)
- 74) Flanigan, R.C. et al.: *J. Urol.*, 139, 503 (1988)
- 75) Cohen, S.M. et al.: *Cancer Res.*, 43, 2768 (1983)
- 76) Elion, G. B. et al.: *Cancer Chemother. Rep.*, 14, 93 (1961)
- 77) Tuchmann-Duplessis, H. et al.: *C. R. Seances Soc. Biol. Fil.*, 158, 1984 (1964)
- 78) Rosenkrantz, J. G. et al.: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 97, 387 (1967)
- 79) 藤井建男ほか: *応用薬理*, 2, 401 (1968)
- 80) 岩崎雅志ほか: *日本泌尿器科学会雑誌*, 87, 42 (1996)
- 81) Speck, W.T. et al.: *Cancer Res.*, 36, 108 (1976)
- 82) van Went, G.F.: *Mutat. Res.*, 68, 153 (1979)
- 83) Henderson, L. et al.: *Mutat. Res.*, 291, 79 (1993)
- 84) Starzl, T.E. et al.: *Surgery*, 58, 131 (1965)
- 85) Jharap B. et al.: *Gut*, 63, 451 (2014)
- 86) Cleary B.J. et al.: *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 85, 647 (2009)
- 87) DeWitte D.B. et al.: *J Pediatr*, 105, 625 (1984)
- 88) Ono E. et al.: *Am J Transplant*, 15, 1654 (2015)

## 2. その他の参考文献

なし

## X II . 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は異なる。

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

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 2～3mg/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 1～2mg/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、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 1～2mg/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。
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 1～2mg/kg 相当量（通常、成人には 50～100mg）を経口投与する

表 英国および米国における承認等の状況（2011年7月現在）

国名	英国
会社名	Aspen Europe GmbH
販売名	Imuran®
剤型・規格	錠剤（25mg, 50mg）注射剤（50mg/バイアル）
発売年	1973年

効能又は効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腎臓、心臓並びに肝臓等の臓器移植における単独又は併用療法での拒絶反応抑制</li> <li>・腎移植患者への副腎皮質ステロイド使用の減量</li> <li>・慢性関節リウマチ、SLE、皮膚筋炎及び多発性筋炎、自己免疫性活動性肝炎、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</li> </ul> 紫斑病における副腎皮質ステロイド使用の減量等。
用法及び用量	注射剤は、経口投与が不可能な場合にのみ用い、経口投与が可能になった場合には直ちに中止する。また、静脈内投与にのみ用いる。 臓器移植 初期量として、5mg/kg/日を上限として投与維持量として、1～4mg/kg/日を投与 臓器移植以外 通常、1～3mg/kg/日を投与 臨床効果や血液学的忍容性に応じて適宜増減する。
国名	米国
会社名	PROMETHEUS LABORATORIES, Inc.
販売名	Imuran®
剤型・規格	錠剤（50mg） 注射剤（100mg/20mL バイアル）
発売年	1968年
効能又は効果	腎臓移植における拒絶反応抑制の補助的投与 慢性関節リウマチ
用法及び用量	腎移植 初期量として、3～5mg/kg/日を移植時に投与維持量として、1～3mg/kg/日を投与 注射剤の静脈内投与は、経口投与が不可能な場合にのみ行う。 慢性関節リウマチ 約 1.0mg/kg/日（50～100mg/日）で治療開始 効果が不十分であり、かつ重篤な毒性が見られない場合は、治療開始 6～8 週目から4週間の間隔で増量が可能。増量は 0.5mg/kg/日ずつ、最高でも 2.5mg/kg/日以下とする。

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に関する海外情報（FDA 及びオーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

#### 【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

(1) 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。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>85)</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>85)～88)</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>47)～49)</sup>。]

(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>81) ~ 83)</sup>。]

(3) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[授乳婦の投与に関する安全性は確立していない。]

	分類
FDA : Pregnancy Category	D (2008 年 7 月)
オーストラリアの分類	D (2010 年 5 月)

参考：分類の概要 FDA : Pregnancy Category

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) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「小児等への投与」

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。]（「重要な基本的注意」の項参照）。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2008 年 7 月)	Pediatric Use Safety and efficacy of azathioprine in pediatric patients have not been established.

## 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

#### (1) 粉碎

該当資料なし

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

### 2. その他の関連資料

特になし

販 売

## **サンド株式会社**

東京都港区虎ノ門1-23-1  
URL:<https://www.sandoz.jp/>

製造販売

## **サンドファーマ株式会社**

東京都港区虎ノ門1-23-1  
URL:<https://www.sandoz.jp/>