

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 2008 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[®]錠 50mg
Imuran[®] Tablets 50mg

剤形	フィルムコート錠
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・発売年月日	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 発売年月日：1969 年 10 月 11 日
開発・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 医療関係者向けホームページ https://www.sandoz.jp/medical

本 IF は 2021 年 9 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

目 次

I. 概要に関する項目

- 1. 開発の経緯 1
- 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 2

II. 名称に関する項目

- 1. 販売名 3
 - (1) 和名 3
 - (2) 洋名 3
 - (3) 名称の由来 3
- 2. 一般名 3
 - (1) 和名（命名法） 3
 - (2) 洋名（命名法） 3
 - (3) ステム 3
- 3. 構造式又は示性式 3
- 4. 分子式及び分子量 3
- 5. 化学名（命名法） 3
- 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3
- 7. CAS 登録番号 3

III. 有効成分に関する項目

- 1. 物理化学的性質 4
 - (1) 外観・性状 4
 - (2) 溶解性 4
 - (3) 吸湿性 4
 - (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 4
 - (5) 酸塩基解離定数 4
 - (6) 分配係数 4
 - (7) その他の主な示性値 4
- 2. 有効成分の各種条件下における安定性 4
- 3. 有効成分の確認試験法 4
- 4. 有効成分の定量法 5

IV. 製剤に関する項目

- 1. 剤形 6
 - (1) 剤形の区別、規格及び性状 6
 - (2) 製剤の物性 6
 - (3) 識別コード 6
 - (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、
無菌の旨及び安定な pH 域等 6
- 2. 製剤の組成 6
 - (1) 有効成分（活性成分）の含量 6
 - (2) 添加物 6
 - (3) その他 6
- 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 6
- 4. 製剤の各種条件下における安定性 6
- 5. 調製法及び溶解後の安定性 7
- 6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 7
- 7. 溶出性 7
- 8. 生物学的試験法 7

- 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 7
- 10. 製剤中の有効成分の定量法 7
- 11. 力価 7
- 12. 混入する可能性のある夾雑物 7
- 13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 7
- 14. その他 7

V. 治療に関する項目

- 1. 効能又は効果 8
- 2. 用法及び用量 8
- 3. 臨床成績 10
 - (1) 臨床データパッケージ 10
 - (2) 臨床効果 10
 - (3) 臨床薬理試験：忍容性試験 12
 - (4) 探索的試験：用量反応探索試験 12
 - (5) 検証的試験 12
 - (6) 治療的使用 13

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 14
- 2. 薬理作用 14
 - (1) 作用部位・作用機序 14
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 14
 - (3) 作用発現時間・持続時間 14

VII. 薬物動態に関する項目

- 1. 血中濃度の推移・測定法 15
 - (1) 治療上有効な血中濃度 15
 - (2) 最高血中濃度到達時間 15
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度 15
 - (4) 中毒域 15
 - (5) 食事・併用薬の影響 15
 - (6) 母集団（ポピュレーション）解析
により判明した薬物体内動態変動
要因 16
- 2. 薬物速度論的パラメータ 16
 - (1) コンパートメントモデル 16
 - (2) 吸収速度定数 16
 - (3) バイオアベイラビリティ 16
 - (4) 消失速度定数 16
 - (5) クリアランス 16
 - (6) 分布容積 16
 - (7) 血漿蛋白結合率 16
- 3. 吸収 16
- 4. 分布 17
 - (1) 血液 - 脳関門通過性 17
 - (2) 血液 - 胎盤関門通過性 17
 - (3) 乳汁への移行性 17

(4) 髄液への移行性	17
(5) その他の組織への移行性	17
5. 代謝	17
(1) 代謝部位及び代謝経路	17
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	18
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	18
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	18
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	19
6. 排泄	19
(1) 排泄部位及び経路	19
(2) 排泄率	19
(3) 排泄速度	19
7. 透析等による除去率	19
(1) 腹膜透析	19
(2) 血液透析	19
(3) 直接血液灌流	19

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	20
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	20
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由	20
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由	20
5. 慎重投与内容とその理由	21
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	21
7. 相互作用	23
(1) 併用禁忌とその理由	23
(2) 併用注意とその理由	24
8. 副作用	25
(1) 副作用の概要	25
(2) 重大な副作用と初期症状	25
(3) その他の副作用	27
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	27
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術 の有無等背景別の副作用発現頻度	27
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	27
9. 高齢者への投与	27
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	27
11. 小児等への投与	28
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	28
13. 過量投与	28
14. 適用上の注意	28
15. その他の注意	29
16. その他	29

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	30
(1) 薬効薬理試験	30
(2) 副次的薬理試験	30
(3) 安全性薬理試験	30
(4) その他の薬理試験	30
2. 毒性試験	30
(1) 単回投与毒性試験	30
(2) 反復投与毒性試験	30
(3) 生殖発生毒性試験	30
(4) その他の特殊毒性	31

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	32
2. 有効期間又は使用期限	32
3. 貯法・保存条件	32
4. 薬剤取扱い上の注意点	32
(1) 薬局での取り扱いについて	32
(2) 薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必要事項等)	32
5. 承認条件等	32
6. 包装	32
7. 容器の材質	32
8. 同一成分・同効薬	32
9. 国際誕生年月日	32
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	32
11. 薬価基準収載年月日	32
12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等 の年月日及びその内容	33
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	33
14. 再審査期間	33
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	33
16. 各種コード	33
17. 保険給付上の注意	33

XI. 文献

1. 引用文献	34
2. その他の参考文献	35

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	36
2. 海外における臨床支援情報	38
(1) 妊婦に関する海外情報 (FDA 及びオーストラリア分類)	38
(2) 小児等への投与に関する海外情報	38

XIII. 備考

その他の関連資料	39
----------	----

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・製剤学的特性

- (1) 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。
- (2) 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。
- (3) 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。
- (4) 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。
- (5) 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。
- (6) 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。

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

イムラン[®]錠 50mg

(2) 洋名

Imuran[®] 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）

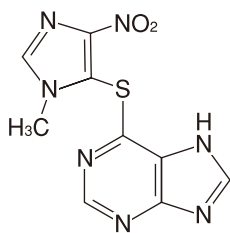
Azathioprine（JAN）

Azathioprine（INN）

(3) ステム

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：C₉H₇N₇O₂S

分子量：277.26

5. 化学名（命名法）

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略 号：AZA

記号番号：BW57-322

7. CAS 登録番号

446-86-6

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

1) 各種溶媒に対する溶解性

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。

2) 各種 pH 溶液に対する溶解性

該当資料なし

(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：8.2¹⁾

(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⁻¹)

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 確認試験	安定性は良好であった。
40℃、しゃ光	1 年間	呈色反応	安定性は良好であった。
40℃、75%RH	1 年間	UV 吸収	安定性は良好であった。
60℃、しゃ光	1 年間	赤外部吸収	安定性は良好であった。
太陽曝光	3 ヶ月	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

- (1) 日局定性反応（芳香族第一アミン）
- (2) リンタンゲステン酸沈殿反応（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

Ⅲ. 有効成分に関する項目

4. 有効成分の定量法

滴定法による。

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

区別：フィルムコート錠

規格、性状：淡黄白色の割線つきのフィルムコート錠

販 売 名	識別コード	表 (直径)	裏	側面 (厚さ)	質 量
イムラン錠 50mg	GX CH1	 (7.4mm)		 (3.0mm)	157.5mg

(2) 製剤の物性

1) 硬度：約 78N

2) 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）

(3) 識別コード

錠剤表面に GX CH1 と表示

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 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。

(2) 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

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 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。

Ⅳ. 製剤に関する項目

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 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。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- （1）日局定性反応（芳香族第一アミン）
- （2）リントングステン酸沈殿反応（白色）
- （3）日局紫外可視吸光度測定法
- （4）日局薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局紫外可視吸光度測定法

11. 力価

該当しない

12. 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

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 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

効能・効果に関連する使用上の注意

- (1) 本剤を臓器移植における拒絶反応の抑制を目的として投与する場合は、副腎皮質ステロイドや他の免疫抑制剤との併用で用いること。
- (2) 本剤を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を有する患者に投与する場合は、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。
- (3) 本剤を治療抵抗性のリウマチ性疾患に投与する場合は、副腎皮質ステロイド等との併用を考慮すること。
- (4) 本剤を自己免疫性肝炎に投与する場合は、副腎皮質ステロイドとの併用を考慮すること。

（解説）

- (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²⁾。
- (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。
- (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。
- (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。

2. 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

V. 治療に関する項目

- (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。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (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（「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照）。
- (2) 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の患者では、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 ヶ月の投与ではあらわれない場合がある。
- (3) 本剤を治療抵抗性のリウマチ性疾患に投与する場合、本剤の治療効果が認められた際には効果を維持できる最低用量まで減量することを検討すること。
- (4) 本剤を自己免疫性肝炎に投与する場合、治療効果が認められた際には効果を維持できる最低用量まで減量することを検討すること。また、6 ヶ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）

(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³⁾。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^{4) 5)}。

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）。

- (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⁶⁾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⁷⁾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。
- (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。
- (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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 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⁸⁾。

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。

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⁹⁾

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¹⁰⁾

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、重篤なものではなく、移植後3ヵ月以降では有意差は認められなかった。

V. 治療に関する項目

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¹¹⁾。

5) クローン病

＜外国人のデータ＞

公表論文の成績より¹²⁾

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) 潰瘍性大腸炎

＜外国人のデータ＞

公表論文の成績より¹³⁾

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) 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¹⁴⁾

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¹⁵⁾

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、経口プレドニゾロン単独群(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¹⁶⁾

アザチオプリン（アザチオプリン 50～100mg/日）とプレドニゾロ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。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：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。）

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

<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^{17) 18)}

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、プレドニゾロンの二剤併用群とアザチオプリン、シクロスポリン、プレドニゾロ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¹⁷⁾。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¹⁰⁾。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 ヶ月後、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ニ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 ヶ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¹⁹⁾。

V. 治療に関する項目

(b) 腎移植後シクロスポリンとプレドニゾロンを使用しており、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 ($p<0.005$)²⁰⁾。

③肝移植・心移植の比較試験

3. 臨床成績 (2) 臨床効果 2) 3) を参照すること

④肺移植の比較試験

該当資料なし

⑤クローン病の比較試験

3. 臨床成績 (2) 臨床効果 5) を参照すること

⑥潰瘍性大腸炎の比較試験

3. 臨床成績 (2) 臨床効果 6) を参照すること

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) の比較試験

3. 臨床成績 (2) 臨床効果 7) を参照すること

⑧全身性エリテマトーデス (SLE) の比較試験

3. 臨床成績 (2) 臨床効果 8) を参照すること

⑨自己免疫性肝炎

3. 臨床成績 (2) 臨床効果 9) を参照すること

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

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試験の概要

該当資料なし

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) (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^{21) 22)}

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。

(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²²⁾。

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) 及びプレドニゾロン (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²³⁾。

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 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ロンのパルス療法により回復し、5 ヶ月以上生存した²⁴⁾。

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²⁵⁾。

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²⁶⁾。

(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・測定法

(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) 最高血中濃度到達時間

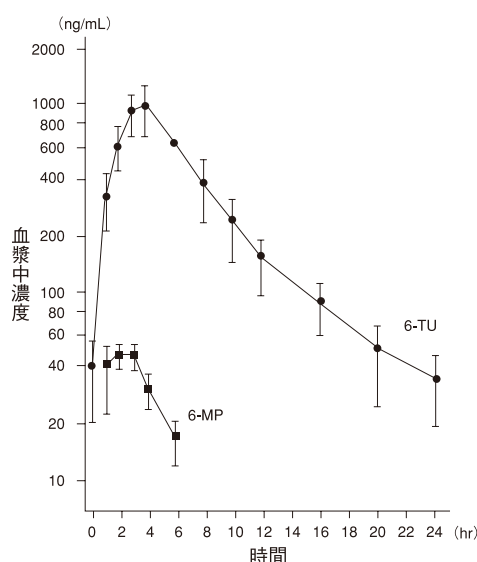
(3) 臨床試験で確認された血中濃度の項を参照すること。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

<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²⁷⁾。



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	$1,210 \pm 785$	3.4 ± 1.0	$7,860 \pm 5,210$

mean ± S.D. (n=6)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 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。

- (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) コンパートメントモデル

該当資料なし

- (2) 吸収速度定数

該当資料なし

- (3) 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²⁸⁾。

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⁵⁾。

- (4) 消失速度定数

該当資料なし

- (5) 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²⁸⁾。

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⁵⁾。

- (6) 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²⁸⁾。

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⁵⁾。

- (7) 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 0.7 μ M で 64.2%、2.5 μ M で 30.8% であった²⁹⁾。

3. 吸収^{注)}

＜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 ³⁵S 標識アザチオプリンは胃腸管から速やかに吸収される³⁰⁾。

注) イムラン錠は白血病の適応は有していない

VII. 薬物動態に関する項目

4. 分布

(1) 血液 - 脳関門通過性^{注)}

＜外国人のデータ＞

＜参考＞

慢性骨髄性白血病の患者に、³⁵S 標識 6-メルカプトプリン (³⁵S-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 ³⁵S-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³¹⁾。

(2) 血液 - 胎盤関門通過性

＜外国人のデータ＞

³⁵S 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³²⁾。

(3) 乳汁への移行性³³⁾

＜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^{注)}

＜外国人のデータ＞

＜参考＞

慢性骨髄性白血病の患者に、³⁵S 標識 6-メルカプトプリン (³⁵S-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 ³⁵S-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³¹⁾。

(5) その他の組織への移行性

＜外国人のデータ＞

＜参考＞

³⁵S 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³⁴⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

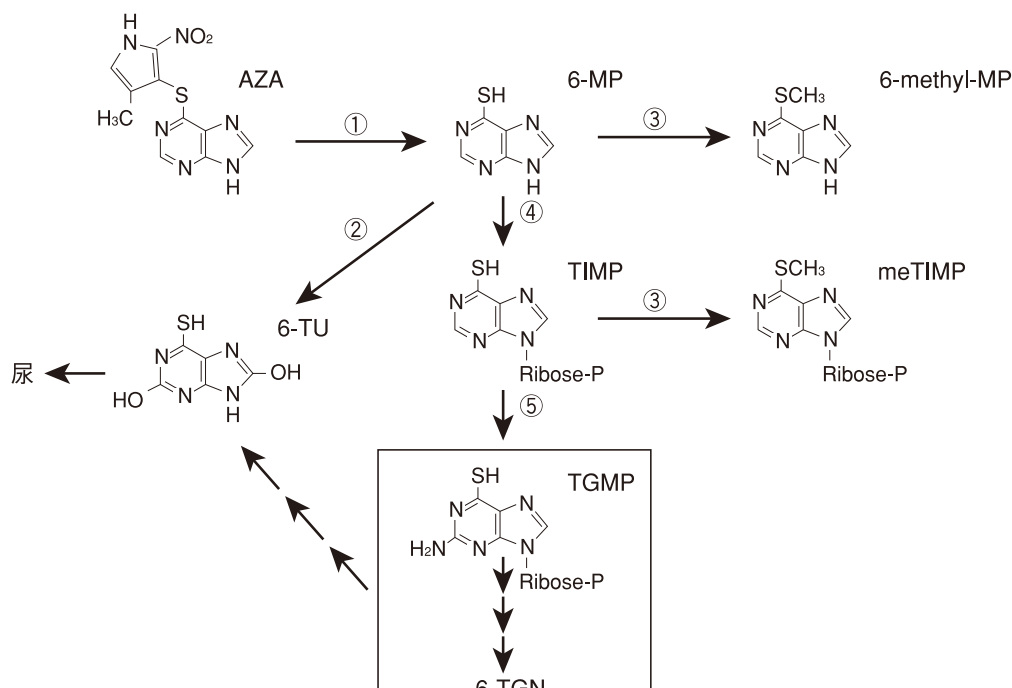
＜外国人のデータ＞

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^{21) 27) 35)}。

注) イムラン錠は白血病の適応は有していない

<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、TPMT^H（高活性遺伝子型）と TPMT^L（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³⁶⁾。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³⁷⁾ 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³⁸⁾。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³⁹⁾。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³⁵⁾、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⁴⁰⁾ 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（CYP450 等）の分子種

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。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主に腎

(2) 排泄率^{注)}

＜外国人のデータ＞

³⁵S 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³⁰⁾。

(3) 排泄速度

前項を参照

7. 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³⁵S 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⁴¹⁾。

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

注) イムラン錠は白血病の適応は有していない

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

【警 告】

- (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。
- (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) 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。
- (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（原則禁忌を含む）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (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) 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。]
- (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 [「相互作用」の項参照]

（解説）

- (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) 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。
- (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およ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。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「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使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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。〕
- (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。〕
- (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。〕
- (4) 肝機能障害又は肝炎の病歴のある患者〔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（「重要な基本的注意」の項参照）。〕
- (5) 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（「重要な基本的注意」の項参照）。〕
- (6) 水痘患者〔致命的な全身症状があらわれるおそれがある。〕
- (7) アロプリノールを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

（解説）

- (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、骨髄機能が抑制状態にあり、巨赤芽球貧血や重篤な骨髄抑制が発現する可能性がある。
- (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。
- (3) 本剤の骨髄抑制作用により、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。
- (4) (5) 「Ⅴ. 治療に関する項目 2. 用法及び用量 用法及び用量に関連する使用上の注意」の（解説）(1) を参照すること。
- (7) 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（「相互作用」〔併用注意〕参照）。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 骨髄機能抑制、肝機能障害等の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。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、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（「重大な副作用」の項参照）。
- (2) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (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。
 - 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。
 - 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。
 - 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。
- (4) Nudix hydrolase 15 (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あ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（「その他の注意」の項参照）。
- (5) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。

- (6) 小児及び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。
- (7) 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^{42) 43)}。
- (8) 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。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、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。

(解説)

(1)

1) 骨髄機能抑制

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。

2) 肝機能障害

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^{44) 45)}。

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）

- (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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (3) 本剤投与中における水痘あるいは带状疱疹の発症は致死的な経過をたどる可能性がある⁴⁶⁾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。
- (4) 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^{47) 48)}。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⁴⁷⁾。
- (5) 小児に対する使用経験も少なく、安全性は確立していない。
- (6) 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^{49) ~51)}。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があることを考慮すべきである。
- (7) 他の免疫抑制剤との併用により過度の免疫抑制の状態となり、感染に対する感受性の上昇や悪性リンパ腫及び他の悪性腫瘍発生の可能性が高まるので、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。また、非ホジキンリンパ腫及びカボジ肉腫は、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^{42) 43)}。
- (8) 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 抗原陰性の患者および 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行い、症状の発現に注意すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

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 乾燥弱毒生風疹ワクチン 経口生ポリオワクチン 乾燥 BCG 等	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）	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) 生ワクチン

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。

2) フェブキソスタット及びトピロキソスタット

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

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	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 ^{52) 53)} 。 （「その他の注意」及び「薬物動態」の項参照）
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	6-MPのAUCが上昇するおそれがある。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 ² 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 ⁵⁴⁾ 。

（解説）

1) アロプリノールとの相互作用

5. 慎重投与内容とその理由（解説）（7）を参照すること。

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⁵⁵⁾、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。

VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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^{56)～58)}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⁵⁹⁾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^{52) 53)}、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^{60)～62)}。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⁶³⁾。

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⁵⁴⁾。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

(1) 副作用の概要

該当資料なし

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

1) 次のような症状があらわれることがあるので、投与初期は1～2週間ごとを目安に、その後も頻回に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与中止し、症状に応じて適切な処置を行うこと。

①血液障害：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

②ショック様症状（悪寒、戦慄、血圧降下等）⁶⁴⁾

③肝機能障害、黄疸

④悪性新生物（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）

2) 感染症

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。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観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与中止し、症状に応じて適切な処置を行うこと。

3) 次のような症状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。

間質性肺炎（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）

4) 重度の下痢

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。本剤投与中に下痢があらわれた場合には本剤との関連性も考慮に入れ、必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5) 進行性多巣性白質脳症（PML）

進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、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）

1) ③ 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法（解説）(1) 2) 肝機能障害を参照すること。

3) クロー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⁶⁵⁾がある。

5) 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）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) その他の副作用

その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

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

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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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⁶⁶⁾。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^{66)～69)}。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^{70)～72)}。]
- (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^{73)～75)}。]
- (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。]

（解説）

- (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。

11. 小児等への投与

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）

（解説）

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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

過量投与

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。

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⁴¹⁾）、過量投与に対する血液透析の有用性は不明である。

（解説）

<参考>

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⁷⁶⁾。

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）⁴¹⁾。

14. 適用上の注意

適用上の注意

薬剤交付時：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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

15. その他の注意

その他の注意

- (1) 動物実験で、悪性リンパ腫（ラット⁷⁷⁾、マウス）、外耳道において扁平上皮癌（ラット⁷⁷⁾）が発生したとの報告がある。
- (2) 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⁷⁸⁾。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⁴²⁾。
- (3) 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^{44) 45)}。
- (4) 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⁴⁷⁾。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^{47) 48)}（「重要な基本的注意」の項参照）。
- (5) 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（「薬物動態」の項参照）。
- (6) 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（「相互作用」の項参照）。
- (7) 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（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）。
- (8) 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）

- (2) 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⁷⁸⁾。
- (3) 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法（解説）(1) 2) 肝機能障害を参照すること。
- (4) 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⁴⁷⁾。
- (5) 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。
- (6) 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。
- (8) 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⁷⁹⁾。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）

16. その他

該当しない

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」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 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	[100 mg/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.	300,1000 mg/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 ⁻⁴ , 10 ⁻³ g/mL	[10 ⁻⁴ g/mL] 無作用 [10 ⁻³ 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 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ , 2×10 ⁻⁴ g/mL	[10 ⁻⁵ g/mL] 無作用 [10 ⁻⁴ 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)

(4) 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 (LD₅₀、mg/kg) ⁸⁰⁾

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⁸⁰⁾。

(3) 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^{70)～72)}。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

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、投与終了後に精巢上体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; $p<0.05$)⁸¹⁾。

(4) その他の特殊毒性

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⁷³⁾。

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⁷⁵⁾。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⁷⁴⁾。

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⁷⁷⁾。

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⁸²⁾。

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^{注)}

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. 有効期間又は使用期限

使用期限：5 年（包装に表示）

3. 貯法・保存条件

遮光した気密容器、室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(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）

Ⅶ. 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

Ⅶ. 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. 承認条件等

該当しない

6. 包装

100 錠（10 錠× 10） PTP

7. 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

箱：紙

8. 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、ミゾリビン、ミコフェノール酸モフェチル

9. 国際誕生年月日

1966 年 3 月 24 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：2007 年 8 月 9 日

承認番号：21900AMX01133000

11. 薬価基準収載年月日

1970 年 8 月 1 日

X. 管理的事項に関する項目

12. 効能・効果追加、用法・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）

13. 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）

14. 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

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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。

16. 各種コード

販売名	HOT コード（9 桁）	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
イムラン®錠 50mg	108827405	3999005F1016	620006560

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 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) van Hoek, B. et al.: Transplant. Proc., 23, 1403 (1991)
- 10) Casale, A.S. et al.: J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 98, 951 (1989)
- 11) Cooper, J.D. et al.: J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 107, 460 (1994)
- 12) Ewe, K. et al.: Gastroenterology, 105, 367 (1993)
- 13) Sood, A. et al.: J. Gastroenterol, 37, 270 (2002)
- 14) Jayne, D. et al.: N. Engl. J. Med., 349, 36 (2003)
- 15) Cade, R. et al.: Nephron, 10, 37 (1973)
- 16) Stellon, A.J. et al.: Lancet., 1, 668 (1985)
- 17) Kunz, R. et al.: Transplantation, 63, 386 (1997)
- 18) Amenabar, J.J. et al.: Transplantation, 65, 653 (1998)
- 19) Hollander, A.A.M.J. et al.: Lancet, 345, 610 (1995)
- 20) MacPhee, I.A.M. et al.: Transplantation, 66, 1186 (1998)
- 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) Sjöholm, I. et al.: J. Pharm. Sci., 70, 1290 (1981)
- 30) Elion, G.B.: Proc. R. Soc. Med., 65, 257 (1972)
- 31) Hamilton, L. et al.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 60, 304 (1954)
- 32) Saarikoski, S. et al.: Am. J. Obstet. Gynecol., 115, 1100 (1973)
- 33) Coulam, C.B. et al.: Transplant. Proc., 14, 605 (1982)
- 34) Sartorelli, A.C. et al.: Handbook of Exper. Pharmacol., 38, 404 (1975)
- 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) Bradley, J.R. et al.: Nephrol. Dial. Transplant., 1, 242 (1987)
- 47) Kakuta, Y. et al.: J Gastroenterol, 53, 1065 (2018)
- 48) Kakuta, Y. et al.: J Gastroenterol, 53, 172 (2018)
- 49) Jensen, M. K.: Int. J. Cancer, 5, 147 (1970)
- 50) Ganner, E. et al.: Humangenetik, 18, 231 (1973)
- 51) Kuceroval, M. et al.: Mutat. Res., 94, 501 (1982)
- 52) Szumlanski, C.L. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 39, 456 (1995)
- 53) Lowry, P.W. et al.: Gut., 49, 656 (2001)
- 54) Balis, F.M. et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 41, 384 (1987)
- 55) Rotenberg, M. et al.: Ann. Pharmacother., 34, 120 (2000)
- 56) Gossman, J. et al.: Transplantation, 56, 585 (1993)
- 57) Weller, S. et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 33, 639 (1995)
- 58) Gossman, J. et al.: Kidney Int., 50, 973 (1996)
- 59) Kirchertz, E. J. et al.: Lancet, 317, 1362 (1981)
- 60) Lennard, L. et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 46, 149 (1989)
- 61) Chocair, P.R. et al.: Transplantation, 53, 1051 (1992)
- 62) Soria-Royer, C. et al.: Lancet, 341, 1593 (1993)
- 63) Peyrin-Biroulet, L. et al.: Aliment. Pharmacol. Ther., 28, 984 (2008)
- 64) Keystone, E.C. et al.: Arthritis Rheum., 24, 1453 (1981)
- 65) Cox, J. et al.: Gut, 29, 686 (1988)
- 66) Jharap B. et al.: Gut, 63, 451 (2014)
- 67) Cleary B.J. et al.: Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 85, 647 (2009)
- 68) DeWitte D.B. et al.: J Pediatr, 105, 625 (1984)
- 69) Ono E. et al.: Am J Transplant, 15, 1654 (2015)
- 70) Tuchmann-Duplessis, H. et al.: C. R. Seances Soc. Biol. Fil., 158, 1984 (1964)
- 71) Rosenkrantz, J. G. et al.: Am. J. Obstet. Gynecol., 97, 387 (1967)
- 72) 藤井建男ほか：応用薬理, 2, 401 (1968)
- 73) Speck, W.T. et al.: Cancer Res., 36, 108 (1976)
- 74) Henderson, L. et al.: Mutat. Res., 291, 79 (1993)
- 75) van Went, G.F.: Mutat. Res., 68, 153 (1979)
- 76) Carney, D.M. et al.: Am. J. Med., 56, 133 (1974)
- 77) Cohen, S.M. et al.: Cancer Res., 43, 2768 (1983)
- 78) Dalton, A. et al.: Cancer Genet. Cytogenet., 45, 93 (1990)
- 79) Flanigan, R.C. et al.: J. Urol., 139, 503 (1988)
- 80) Elion, G. B. et al.: Cancer Chemother. Rep., 14, 93 (1961)
- 81) 岩崎雅志ほか：日本泌尿器科学会雑誌, 87, 42 (1996)
- 82) Starzl, T.E. et al.: Surgery, 58, 131 (1965)

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。

XII. 参考資料

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	・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 ・腎移植患者への副腎皮質ステロイド使用の減量 ・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⁶⁶⁾。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^{66)～69)}。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^{70)～72)}。]
- (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^{73)～75)}。]
- (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) 小児等への投与に関する海外情報

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

その他の関連資料

該当資料なし

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/>