

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)

アザチオプリン錠

イムラン[®]錠50mg

Imuran[®] Tablets 50mg

承認番号	21900AMX01133
薬価収載	1970年8月
販売開始	1969年10月
再審査結果	2012年6月
効能追加	2019年2月

貯法：遮光した気密容器、室温保存
 使用期限：包装に表示

【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。

※【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/mm³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]

【組成・性状】

1. 組成

成分・含量	1錠中に日局アザチオプリン50mg
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、部分アルファ化デンプン、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. 性状

本品は淡黄白色の割線つきのフィルムコート錠であり、識別コード及び形状は下記のとおりである。

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

【効能・効果】

1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
 腎移植、肝移植、心移植、肺移植
- ※※ 2. ステロイド依存性のクローン病の寛解導入及び寛解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の寛解維持
- ※ 3. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患
 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等)、全身性エリテマトーデス(SLE)、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患
- ※※ 4. 自己免疫性肝炎

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。

【用法・用量】

1. 移植の場合

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

- (1) 腎移植の場合
 初期量としてアザチオプリン 2～3 mg/kg相当量
 維持量としてアザチオプリン 0.5～1 mg/kg相当量
- (2) 肝、心及び肺移植の場合
 初期量としてアザチオプリン 2～3 mg/kg相当量
 維持量としてアザチオプリン 1～2 mg/kg相当量
- ※※ 2. ステロイド依存性のクローン病の寛解導入及び寛解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の寛解維持の場合
 通常、成人及び小児には、1日量としてアザチオプリン1～2 mg/kg相当量(通常、成人には50～100mg)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1～2 mg/kg相当量を経口投与する。なお、症状により適宜増減可能であるが1日量として3 mg/kgを超えないこと。
- ※※ 4. 自己免疫性肝炎の場合
 通常、成人及び小児には、1日量としてアザチオプリン1～2 mg/kg相当量(通常、成人には50～100mg)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ヵ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。

【使用上の注意】

1. 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]

※ **2. 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ため留意すること。
- ※※(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(「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^{1),2)}。
- (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。

3. 相互作用

(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 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-メカルプトプリン(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。

(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 $\frac{1}{3}$ ～ $\frac{1}{4}$ 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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为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 ^{3),4)} 。「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 ⁹⁾ 。

4. 副作用

(1) 重大な副作用

- 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。
 - 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
 - ショック様症状(悪寒、戦慄、血圧低下等)⁶⁾
 - 肝機能障害、黄疸
 - 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)
- 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。
- 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)
- 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。

(2) 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。

5. 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ため減量するなど注意すること。

6. 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⁷⁾。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^{7)~10)}。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^{11)~13)}。]

- ※(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^{14)~16)}。]

- (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。]

7. 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)

8. 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)。

9. 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¹⁷⁾)、過量投与に対する血液透析の有用性は不明である。

10. その他の注意

- (1) 動物実験で、悪性リンパ腫(ラット¹⁸⁾、マウス)、外耳道において扁平上皮癌(ラット¹⁸⁾)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¹⁹⁾。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¹⁾。
- (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^{20), 21)}。
- ※※(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²²⁾。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^{22), 23)}(「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。

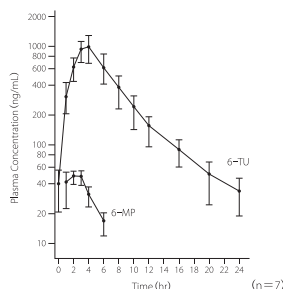
【薬物動態】^{注1)}

1. 吸収

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^{24) 注2)}。7名の腎移植患者にアザチオプリンを1.3~2.8mg/kgの投与量で1日1回反復経口投与した時の6-MP及び6-チオ尿酸(6-TU)の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった²⁵⁾。

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)
6-MP	73.7±23.7	1.8±1.1	1.9±0.6	—
6-TU	1210±785	3.5±0.6	3.4±1.0	7860±5210

(n=6)



2. 代謝・排泄

アザチオプリンは生体内ですみやかに6-MPに分解され、さらにキサンチンオキシダーゼ及びTPMTによって代謝された後、

尿中に排泄される。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-TU及び無機硫酸塩として排泄された^{24) 注2)}。

一方、細胞内に入った6-MPはヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ(HGPRT)によってチオイノシン酸に代謝された後、6-TGNあるいはmeTIMPに変換される²⁶⁾。6-MP及びチオイノシン酸のメチル化反応に関与するTPMTには遺伝多型が報告されている。38名の腎又は心移植患者にアザチオプリンを投与したとき、赤血球中TPMT活性と6-TGN濃度の間に有意な負の相関性が認められた($r = -0.785$, $p < 0.01$)²⁷⁾。

注1) 外国人における成績である。

注2) イムラン錠は白血病の適応は有していない。

【臨床成績】

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²⁸⁾

- (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)、本剤とミゾリピンとの併用(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)、本剤とミゾリピンとの併用(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

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^{29) 注1)}アザチオプリン(2 mg/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

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^{30) 注1)}アザチオプリン(2 mg/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

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年生着率82%、2年生着率81%の成績であった。^{31) 注1) 注2)}

※※ 5. クロウン病

公表論文の成績より^{32) 注1)}

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

公表論文の成績より^{33) 注1)}

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($p = 0.05$)。

注1) 外国人における成績である。

注2) 注射剤を用いた成績である。

【薬効薬理】

1. 薬理作用

アザチオプリンは生体内で6-MPに変換されて作用するが、マウスにおけるアザチオプリンの抗体産生抑制作用の強さは、6-MPの約4倍である³⁴⁾。

アカゲザル腎移植モデルを用いた検討において、シクロスポリン(10mg/kg/日又は25mg/kg/日)にアザチオプリン(2mg/kg/日)及びプレドニゾン(1mg/kg)の併用投与群はシクロスポリン(10mg/kg/日又は25mg/kg/日)の単独投与群に比し、移植腎の生着期間は同程度以上であり、腎毒性或いは易感染性の徴候は観察されなかった³⁵⁾。

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³⁶⁾。

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³⁷⁾。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³⁸⁾。

2. 作用機序^{26), 34)}

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-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。

【有効成分に関する理化学的知見】

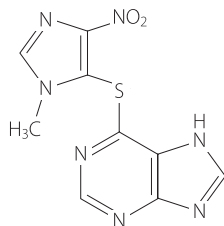
一般名：アザチオプリン(Azathioprine)

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

分子式：C₉H₈N₆O₂S

分子量：277.26

構造式：



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

融点：約240℃(分解)

【包装】

イムラン錠50mg：100錠(10錠×10)PTP

※※【主要文献】

- 1) Penn I. : Drug Safety, **23** (2), 101-113 (2000)
- 2) Euvrard S, et al. : N Engl J Med, **348**, 1681-1691 (2003)
- 3) Szumlanski CL, et al. : Br J Clin Pharmacol, **39**, 456-459 (1995)
- 4) Lowry PW, et al. : Gut, **49**, 656-664 (2001)
- 5) Balis FM, et al. : Clinical Pharmacol Ther, **41**, 384-387 (1987)
- 6) Keystone EC, et al. : Arthritis Rheum, **24**, 1453-1454 (1981)
- 7) Jharap B, et al. : Gut, **63**, 451-457 (2014)
- 8) Cleary BJ, et al. : Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, **85**, 647-654 (2009)
- 9) DeWitte DB, et al. : J Pediatr, **105**, 625-628 (1984)
- 10) Ono E, et al. : Am J Transplant, **15**, 1654-1665 (2015)
- 11) Tuchmann-Duplessis H, et al. : Compt Rend Soc Biol, **158**, 1984-1990 (1964)
- 12) Rosenkrantz JG, et al. : Am J Obstet Gynecol, **97**, 387-394 (1967)
- 13) 藤井建男ほか：応用薬理, **2**, 401-410 (1968)
- 14) Speck WT, et al. : Cancer Res, **36**, 108-109 (1976)
- 15) Henderson L, et al. : Mutat Res, **291**, 79-85 (1993)

- 16) van Went GF. : Mutat Res, **68**, 153-162 (1979)
- 17) Schusziarra V, et al. : Int J Clin Pharmacol Biopharm, **14**, 298-302 (1976)
- 18) Cohen SM, et al. : Cancer Res, **43**, 2768-2772 (1983)
- 19) Dalton A, et al. : Cancer Genet Cytogenet, **45**, 93-99 (1990)
- 20) Gane E, et al. : Hepatology, **20**, 88-94 (1994)
- 21) Gerlag PGG, et al. : Transplant Proc, **19**, 3699-3703 (1987)
- 22) Kakuta Y, et al. : J Gastroenterol, **53**, 1065-1078 (2018)
- 23) Kakuta Y, et al. : J Gastroenterol, **53**, 172-180 (2018)
- 24) Elion GB. : Proc R Soc Med, **65**, 257-260 (1972)
- 25) Chan GL, et al. : J Clin Pharmacol, **30**, 358-363 (1990)
- 26) Bergan S. : BioDrugs, **8**, 446-456 (1997)
- 27) Schütz E, et al. : Eur J Clin Chem Clin Biochem, **34**, 199-205 (1996)
- 28) 日本移植学会：移植, **30**, 428-449 (1994)
- 29) van Hoek B, et al. : Transplant Proc, **23**, 1403-1405 (1991)
- 30) Casale AS, et al. : J Thorac Cardiovasc Surg, **98**, 951-955 (1989)
- 31) Cooper JD, et al. : J Thorac Cardiovasc Surg, **107**, 460-471 (1994)
- 32) Ewe K, et al. : Gastroenterology, **105**, 367-372 (1993)
- 33) Sood A, et al. : J Gastroenterol, **37**, 270-274 (2002)
- 34) Elion, GB. : Fed Proc, **26**, 898-904 (1967)
- 35) Borleffs JCC, et al. : Transplantation, **32**, 161-162 (1981)
- 36) Veith FJ, et al. : Transplantation, **32**, 474-481 (1981)
- 37) Norris AA, et al. : Agents Actions, **12**, 239-242 (1982)
- 38) Murthy SNS, et al. : Agents Actions, **34**, 244-246 (1991)

【資料請求先】

アスペンジャパン株式会社

〒102-0073 東京都千代田区九段北一丁目8番10号

カスタマーセンター

TEL : 0120-161-576

FAX : 0120-788-654



製造販売元(輸入)

アスペンジャパン株式会社

東京都千代田区九段北一丁目8番10号

<http://www.aspenpharma.co.jp>

