

平成 30 年度第 3 回薬事・食品衛生審議会 薬事分科会

医薬品等安全対策部会 安全対策調査会

アザチオプリンの使用上の注意の改訂について

< 目 次 >

医薬品等の安全性に係る調査結果報告書	1
アザチオプリン添付文書改訂資料 (WG 報告書)	7
添付文書	79

薬機発第 0615025 号

平成 30 年 6 月 15 日

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長 殿

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

理事長 近藤 達也

医薬品等の安全性に係る調査結果報告書

平成 30 年 5 月 29 日付薬生安発第 0529 第 3 号により厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長より依頼があった、アザチオプリンの添付文書における妊産婦等に係る「使用上の注意」の改訂案に関する調査について、独立行政法人医薬品医療機器総合機構での調査の結果を以下のとおり報告する。

調査結果報告書

平成 30 年 6 月 15 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

I. 品目の概要

[一般名]	アザチオプリン
[販売名]	①イムラン錠 50mg、②アザニン錠 50mg
[承認取得者]	①アスペンジャパン株式会社、②田辺三菱製薬株式会社
[効能・効果]	別添のとおり
[用法・用量]	別添のとおり
[備考]	特になし
[調査担当部]	安全第二部

II. 今回の調査の経緯

アザチオプリン（以下「本薬」）は、ウサギ、ラット及びマウスを用いた生殖発生毒性試験において催奇形性が確認され、現行の添付文書では、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」への投与は禁忌とされている。

平成 30 年 5 月、妊婦等における最新の知見を添付文書に反映することを目的として、厚生労働省の事業として設置された「妊娠と薬情報センター情報提供ワーキンググループ委員会」（以下「ワーキンググループ」）は、本薬を含有する製剤の添付文書における「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」への投与について、「禁忌」の項から削除し、「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」旨の注意喚起に改訂することが適切であると判断した。

ワーキンググループの報告書を受けて、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課は、平成 30 年 5 月 29 日付で独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「機構」）に対して、本薬を含有する製剤の添付文書に関し、ワーキンググループの報告書に基づく改訂案について調査を依頼した。機構は当該調査依頼を受け、本薬の添付文書改訂案について検討した。

なお、機構は、本調査において専門協議を実施しており、本専門協議の専門委員は、調査対象品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規程により、指名した。

III. 機構における調査

ワーキンググループは、最新の知見及び医療環境を踏まえ、本薬を含有する製剤の添付文書を以下のとおり改訂することが適切であると、ワーキンググループの報告書において判断している。

- ① 現行の添付文書では、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」への投与は禁忌とされていることについて

「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において「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」旨の注意喚起を記載した上で、「禁忌」の項から、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」を削除するよう添付文書を改訂することが適切である。

- ② 妊娠に係るリスク情報の追記について

現行「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において、非臨床において催奇形性が認められ、臨床においてリンパ球の染色体異常、早産、低出生体重児及び自然流産が認められていることが記載されている。当該記載に加えて、ワーキンググループで検討した臨床報告及び海外添付文書の記載を踏まえ、ヒトにおける胎盤通過性、出生した児で血球数の減少及び免疫担当細胞数の減少が報告されている旨を追記することが適切である。

- ③ 避妊に係る注意喚起の改訂について

「2.重要な基本的注意」の項の避妊に係る記載を削除した上で、「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において、投与期間中の妊娠を可能な限り避けさせることが望ましいこと、並びに妊娠する可能性のある女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には、本薬が有するリスクを説明する旨を注意喚起することが適切である。

機構は、ワーキンググループの報告書を踏まえ、検討を行った結果、ワーキンググループで検討された添付文書の改訂案について、「婦人」の記載を「女性」に変更する等、一部記載整備を行った上で、添付文書の改訂を行うことは可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

IV. 総合評価

機構は、以下のとおり添付文書の使用上の注意を改訂することは可能と判断した。

【改訂案】アザチオプリン

下線は変更箇所

現行	改訂案
<p>【禁忌】(次の患者には投与しないこと) (1) ~ (3) (略) <u>(4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]</u></p>	<p>【禁忌】(次の患者には投与しないこと) (1) ~ (3) (略) (削除)</p>
<p>【使用上の注意】 2. 重要な基本的注意 (1) ~ (5) (略) <u>(6) 本剤投与中の患者において、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がある。また、動物実験 (ウサギ、ラット、マウス) で催奇形性作用が報告されている^{1)~3)} ので、本剤投与中の患者には男女共に避妊を行わせること。 (「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)</u> <u>(7)、(8) (略)</u></p> <p>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婦人には投与しないこと。 [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がある。本剤を妊娠期間中に投与された婦人 (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) で催奇形性作用が報告されている^{1)~3)}。]</p>	<p>【使用上の注意】 2. 重要な基本的注意 (1) ~ (5) (略) (削除)</p> <p><u>(6)、(7) (略)</u></p> <p>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¹⁾。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^{1)~4)}。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。</p>

<p>(新設)</p> <p>(2) 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。]</p>	<p>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^{5)~7)}。]</p> <p>(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^{8)~10)}。]</p> <p>(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。]</p>
<p>【主要文献】 (新設)</p> <p>1)~3) (略) (新設)</p> <p>4)~29) (略)</p>	<p>【主要文献】</p> <p>1) <u>Jharap B, et al. : Gut, 63, 451-457 (2014)</u></p> <p>2) <u>Cleary BJ, et al. : Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 85, 647-654 (2009)</u></p> <p>3) <u>DeWitte DB, et al. : J Pediatr, 105, 625-628 (1984)</u></p> <p>4) <u>Ono E, et al. : Am J Transplant, 15, 1654-1665 (2015)</u></p> <p>5)~7) (略)</p> <p>8) <u>Speck WT, et al. : Cancer Res, 36, 108-109 (1976)</u></p> <p>9) <u>Henderson L, et al. : Mutat Res, 291, 79-85 (1993)</u></p> <p>10) <u>van Went GF. : Mutat Res, 68, 153-162 (1979)</u></p> <p>11)~36) (略)</p>

調査対象医薬品一覧

平成 30 年 6 月現在

販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
①イムラン錠 50mg ②アザニン錠 50mg	①アスペンジ ヤパン株式会社 ②田辺三菱製 薬株式会社	①② 1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植 2. ステロイド依存性のクローン病の緩解導入及び緩解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の緩解維持 3. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss 症候群、大動脈炎症候群等）、全身性エリテマトーデス（SLE）、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患	①② 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緩解導入及び緩解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の緩解維持の場合 通常、成人及び小児には、1 日量としてアザチオプリン 1～2 mg/kg 相当量（通常、成人には 50～100 mg）を経口投与する。 3. 全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss 症候群、大動脈炎症候群等）、全身性エリテマトーデス（SLE）、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患の場合 通常、成人及び小児には、1 日量として 1～2 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。

平成 29 年度
妊娠と薬情報センター情報提供
ワーキンググループ委員会
成果物

平成 30 年 3 月 30 日

(報告書：平成 30 年 5 月 24 日追加提出)

妊娠と薬情報センター

村島温子

アザチオプリン 添付文書改訂資料

2018年5月24日

1. 品目の概要

一般名	アザチオプリン
販売名	① イムラン錠 50mg ② アザニン錠 50mg
承認取得者	① アスペンジャパン株式会社 ② 田辺三菱製薬株式会社
承認年月	① 1969年9月 ② 1977年9月
効能・効果	①② 1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植 2. ステロイド依存性のクローン病の緩解導入及び緩解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の緩解維持 3. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss 症候群、大動脈炎症候群等）、全身性エリテマトーデス（SLE）、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患
妊婦への投与	①② 「重要な基本的注意」 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。 本剤投与中の患者において、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がある。また、動物実験（ウサギ、ラット、マウス）で催奇形性作用が報告されている ^{1~3)} ので、本剤投与中の患者には男女共に避妊を行わせること。 〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕 「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔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がある。本剤を妊娠期間中に投与された婦人（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

	<p>催奇形性作用が報告されている。^{1~3)}</p> <p>1) Tuchmann-Duplessis H et al. Compt Rend. Soc Biol. 1964; 158: 1984-90.</p> <p>2) Rosenkrantz JG et al. Azathioprine (Imuran) and pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1967; 97: 387-94.</p> <p>3) 藤井達男ら. マウスおよびラットにおける Azathioprine (Imuran) の催奇形性. 応用薬理. 1968; 2: 401-10.</p>
--	--

2. 背景

アザチオプリン（以下、「本薬」）は、生体内で6-メルカプトプリン（以下、「6-MP」）に分解されることで核酸合成を阻害する免疫抑制薬であり、臓器移植後の拒絶反応抑制、炎症性腸疾患（以下、「IBD」）、リウマチ性疾患等の自己免疫疾患に用いられている。本薬の妊婦等への使用については、ウサギ、ラット及びマウスを用いた生殖発生毒性試験において催奇形性が確認され、現行の添付文書では、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」への投与は「禁忌」とされている。

しかし、本薬を含む新規免疫抑制薬の開発等により臓器移植患者の長期予後の改善が得られるようになり、近年は移植後の妊娠・出産例が増加している¹⁾。また、自己免疫疾患においても、好発年齢が妊娠・出産可能年齢と重なる疾患が存在する^{2), 3)}。妊娠中の疾患活動性は、早産、出生児低体重等の児又は母体における有害事象の発現と関連しているとの報告があり^{4), 5)}、疾患に対する適切な治療の継続が必要となる。

2005年10月に国立成育医療研究センター内に設立された「妊娠と薬情報センター」は、厚生労働省の事業として、妊婦・胎児に対する服薬の影響に関する相談・情報収集を実施している。2017年5月までの約12年間で、妊娠と薬情報センターへの妊娠中における本薬に関する相談例は97例であった。妊婦の基礎疾患の内訳は臓器移植17例、自己免疫疾患76例（クローン病8例、潰瘍性大腸炎17例、SLE32例など）、その他9例であった。

2016年10月、妊婦等における最新の知見を添付文書に反映することを目的として、厚生労働省の妊娠と薬情報センター事業として、妊娠と薬情報センターに「情報提供ワーキンググループ」（以下、「ワーキンググループ」）が設置された。本薬の添付文書における「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。」の注意喚起について、ワーキンググループにて最新の知見及び医療環境を踏まえて見直し検討するに至った。

3. 海外添付文書における記載状況

本薬を含有する経口剤及び注射剤について、それぞれ米国、英国、独国、仏国、加国及び豪州における添付文書の記載状況を確認した。

米国においては、妊娠中の関節リウマチ患者への投与は「禁忌」とされているが、腎移植（Renal Homotransplantation）における拒絶反応の予防に対しては、「妊娠中の女性に投与すると、胎児に害を及ぼすことがある」、「慎重にリスクとベネフィットを勘案することなく、妊娠中に投与すべきではない。可能であれば、妊娠中の患者に使用することは避けるべきである」、「ウサギ及びマウスにおいて、ヒト用量（5 mg/kg/日）に等しい用量において、催奇形性が認められている。異常

には、骨格の奇形及び内臓の異常を含む」、「妊娠中に使用する場合、又は服用中に妊娠した場合、胎児に有害である可能性があることを患者に告げるべきである。妊娠可能な年齢の女性には、妊娠を避けるように助言するべきである」旨が注意喚起されている⁶⁾。加国においては、米国の腎移植における拒絶反応の予防と同様の注意喚起がされている⁷⁾。

英国においては、「禁忌」の項に、「妊娠している可能性のある患者、又は妊娠する可能性のある患者には、慎重にリスクとベネフィットを勘案することなく、イムランによる治療を開始すべきではない」旨が注意喚起されているが、一方で「すべての細胞傷害性化学療法と同様に、いずれかのパートナーがイムランによる治療を受けている場合は、適切な避妊策を勧めるべきである」、「母親が妊娠中を通じてアザチオプリンを使用していた新生児において、白血球減少症又は血小板減少症が報告されている。」旨についても注意喚起されている⁸⁾。

独国においては、「生殖可能年齢の患者は男女共に、アザチオプリン使用期間中及び投与終了から少なくとも6カ月後まで避妊法を用いること」、「アザチオプリンは、慎重にベネフィット・リスク比を評価した上で妊娠期間中に使用できる」、「妊娠中にアザチオプリンが投与された母親の一連の新生児で血液像の変化（白血球減少及び／又は血小板減少）が認められた」旨が注意喚起されている⁹⁾。

仏国においては、「非臨床試験で毒性を示すデータが存在することから、母親の症状によって可能であれば、妊娠中の治療は中断することが望ましい。細胞傷害性の薬剤による化学療法一般と同様に、本人又は配偶者がアザチオプリンによる治療を受けている場合は、避妊を検討すること」、「妊娠の全期間にわたって母親がアザチオプリンによる治療を受けた新生児において、白血球減少や血小板減少が報告されている。これらの副作用を避けるために、可能な場合は母親への用量を減量することが望ましい。新生児の血球数測定を行うこと。」と注意喚起されている¹⁰⁾。

豪州においては、妊娠している可能性のある患者、近い将来に妊娠する可能性のある患者、または妊娠が判明している患者において、イムランによる治療を開始することは「禁忌」とされているが、「すべての細胞傷害性化学療法と同様に、いずれかのパートナーがイムランによる治療を受けている場合は、適切な避妊策を勧めるべきである」、「新生児免疫抑制の可能性は重大であり、致命的な合併症である可能性がある。」旨が注意喚起されている¹¹⁾。

なお、製造販売承認されている効能・効果に関しては、米国及び加国においては、腎移植 (Renal Homotransplantation) における拒絶反応の予防及び関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis)^{6),7)}、英国においては、臓器移植患者における拒絶反応抑制のための代謝拮抗剤 (An immunosuppressant antimetabolite) として使用される他、関節リウマチ等の自己免疫疾患 (Severe rheumatoid arthritis, Systemic lupus erythematosus, Dermatomyositis and polymyositis, Auto-immune chronic active hepatitis, Pemphigus vulgaris, Polyarteritis nodosa, Auto-immune haemolytic anaemia, Chronic refractory idiopathic thrombocytopenic purpura) に使用される⁸⁾。独国においては、移植後拒絶反応の予防及び関節リウマチ等の自己免疫疾患 (活動性関節リウマチ (多発関節炎) の重症型、自己免疫性肝炎、全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎、結節性多発動脈炎、尋常性天疱瘡及び水疱性類天疱瘡、ベーチェット病、IgG 温式抗体によって誘発された難治性自己免疫性溶血性貧血、慢性難治性特発性血小板減少性紫斑病、中等症から重症の慢性炎症性腸管疾患 (IBD) (クローン病又は潰瘍性大腸炎)、

再発多発性硬化症、全身重症筋無力症)⁹⁾、仏国においては、移植後拒絶反応の予防及び自己免疫疾患（全身性エリテマトーデス、重度のリウマチ性多発関節炎、重度の関節リウマチ、自己免疫性肝炎（ウイルス性疾患を除く）、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、皮膚筋炎、多発性筋炎、全身性血管炎（ウイルス性疾患を除く）、天疱瘡、中等度から重度の慢性炎症性腸疾患（クローン病や潰瘍性大腸炎）¹⁰⁾、豪州においては、臓器移植患者における拒絶反応抑制のための代謝拮抗剤（An immunosuppressant antimetabolite）として使用される他、自己免疫疾患（Severe rheumatoid arthritis、Systemic lupus erythematosus、Dermatomyositis/polymyositis、Autoimmune chronic active hepatitis、Pemphigus vulgaris、Polyarteritis nodosa、Autoimmune haemolytic anaemia、Chronic refractory idiopathic thrombocytopenic purpura）に使用される¹¹⁾。

4. 動物試験

本薬の添付文書では、マウス、ラット又はウサギを用いた生殖発生毒性試験に関する以下の公表文献を引用した上で、「動物実験（ウサギ、ラット、マウス）で催奇形性作用が報告されている」旨が注意喚起されている。公表文献の内容は以下のとおりである。

- マウス及びラットの発生毒性試験において、母動物に 2.5 mg/kg/day（体表面積換算でヒト 0.20 及び 0.40 mg/kg/day に相当）以上を経口投与したとき、胚/胎児死亡が認められた¹²⁾。
- ラットの発生毒性試験において、母動物に 40 mg/kg/day（体表面積換算でヒト 6.45 mg/kg/day に相当）を経口投与したとき、骨格異常が増加した¹³⁾。
- マウスの発生毒性試験において、母動物に本薬を腹腔内投与したとき、4 mg/kg/day（体表面積換算でヒト 0.33 mg/kg/day に相当）以上で胚死亡及び矮小児の増加、10 mg/kg/day（体表面積換算でヒト 0.81 mg/kg/day に相当）以上で胎児死亡及び催奇形性が認められた¹⁴⁾。
- ウサギの発生毒性試験において、母動物に 5 mg/kg/day（体表面積換算でヒト 1.61 mg/kg/day に相当）以上を経口投与したとき、胚/胎児死亡及び催奇形性が認められた¹²⁾。

また、本薬のインタビューフォームでは、細菌、マウス又はラットを用いた遺伝毒性試験に関する公表文献が引用されており、内容は以下のとおりである。

- 細菌 (*S. typhimurium*) を用いた復帰突然変異試験において変異原性を示し¹⁵⁾、マウス及びラットの骨髄小核試験において、小核出現頻度に用量相関性の増加が認められた^{16), 17)}。

なお、製造販売承認以降に報告された、本薬の生殖発生毒性又は遺伝毒性に関する公表文献¹⁸⁾⁻²⁴⁾についても確認したが、本薬の妊婦禁忌解除の妥当性を検討する上で、本報告書に追記すべき生殖発生毒性又は遺伝毒性に係る情報は確認できなかった。

5. 臨床使用に関する報告

本薬と妊娠に関する公表文献について、システマティックレビューを行った。検索用データベースには CINAHL、EMBASE、MEDLINE、PubMed 及び Web of Science を用い、専門家の意見、文献レビュー、MeSH (Medical Subject Headings) 等の統制語を考慮し、キーワードとして「Azathioprine」、「Mothers」、「Pregnancy」、「Fetus」等を用いた（検索年月日：2016年10月29日）。抽出した公表文献は 6,558 件（重複を除外し 6,033 件）で、うちタイトル又は抄録から、①in vitro

試験、②動物試験、③他文献のデータ引用のみの文献を除外し、98件を選定した。さらに、免疫抑制薬への曝露症例を多く含む米国の移植後妊娠登録機関からの報告を追加し、詳細を検討した。主な文献の概要を以下に記載する。

本薬の胎盤通過性については、妊娠中にアザチオプリン（28例、投与量の中央値 1.93 mg/kg）又は 6-MP（2例、投与量 13.2 mg/kg 及び 0.94 mg/kg）を投与された IBD の妊婦 30 例及び当該妊婦からの出生児のうちチオプリン代謝物の測定が可能であった児 25 例において、アザチオプリンの活性代謝物である 6-チオグアニンヌクレオチドの赤血球（以下、「RBC」）中濃度を測定した結果、分娩時の臍帯血では 100 pmol/8×10⁸ RBCs（中央値）、母体血では 240 pmol/8×10⁸ RBCs（中央値）であったとの報告がある²⁵⁾。

妊娠転帰又は児への影響に関する臨床報告については、米国²⁶⁾、英国²⁷⁾、仏国²⁸⁾、イスラエル²⁹⁾ 及びスウェーデン³⁰⁾ の調査結果が報告されている。米国、英国、仏国及びイスラエルの調査の結果では、妊婦のアザチオプリン曝露と出生した児の奇形については有意な関連が認められなかった。スウェーデンの出生登録データを用いて、妊娠初期にアザチオプリンに曝露した妊婦 476 例（うち 300 例が IBD 患者）から出生した児 481 例（本薬曝露児）について調査した報告³⁰⁾ において、アザチオプリン曝露児は全出生児と比較して、早産、体重 2,500 g 未満、SGA（small for gestational age）が多かったが、先天奇形発生率については有意差は認められていない。先天奇形の分類別に比較すると、心房又は心室中隔欠損の発生率がアザチオプリン曝露児で全出生児と比較して有意に高かったが、アザチオプリン曝露児全体とアザチオプリン非曝露の IBD 妊婦から出生した児との比較では有意な差は認められておらず、先天奇形の増加がランダムな発生によるものなのか、アザチオプリン曝露によるものか、又は基礎疾患によるものかを判断することは不可能であると著者らは考察している。また、7 つの催奇形物質情報サービスに登録された妊婦を対象とした報告²⁹⁾ では、妊娠中にアザチオプリンに曝露した妊婦 189 例と催奇形性物質非曝露又は薬剤非曝露の妊婦 230 例における妊娠転帰を比較したところ、アザチオプリンに曝露した妊婦の方が帝王切開率、早産率、2,500 g 未満の低出生体重児率が有意に高く、妊娠期間が有意に短く、出生時体重が有意に低かったものの、生産率、死産率、先天大奇形発生率については有意差は認められなかったと報告されている。

評価例数は少ないものの、児に有害事象が認められた報告として、妊娠中にアザチオプリン及びプレドニゾン（本邦未承認）を使用していた SLE の妊婦から出生した児に小頭症、異常顔貌、小陰茎及び発育遅延が認められ、末梢血リンパ球の核型検査において、6 番染色体長腕と 14 番染色体長腕の均衡型相互転座、7 番染色体長腕の中間部欠失を認めたとの報告³¹⁾、妊娠中にアザチオプリン及びプレドニゾン（本邦未承認）を使用していた腎移植後の妊婦から出生した先天奇形のない児において、出生翌日の染色体検査で、末梢リンパ球の 11%に核間染色質架橋、欠失等の異常染色体が認められたが、末梢リンパ球における異常染色体は 4 カ月後には 3%、さらに 3 カ月後には 5%であったとの報告がある³²⁾。また、妊娠中にアザチオプリン（28 例）又は 6-MP（2 例）を投与された IBD の妊婦 30 例から出生した児 31 例のうち、重度の妊娠高血圧腎症の母親から出生した児 1 例において出生時に汎血球減少症とアルカリホスファターゼ活性高値が認められ、また、出生時にヘモグロビン値を測定した児 16 例のうち 10 例に貧血（うち 1 例は貧血と血小板減

少症を合併) が認められたとの報告がある²⁵⁾。さらに、妊娠中にアザチオプリン及びプレドニゾン(本邦未承認)を投与していた腎移植後の妊婦から出生した児(在胎33週、出生時体重2,270g)について、出生約30分後の血液検査において、汎血球減少症(ヘモグロビン1.6g/dL、ヘマトクリット4.5%、白血球数300/mm³、血小板数9,000/mm³)が認められ、輸血、人工呼吸器管理、感染症治療等を実施したものの、播種性カンジダ症により生後28日で死亡したとの報告がある³³⁾。

出生後の発達については、SLEの妊婦から出生した児のうち、特別な教育的支援(作業又は言語療法、行動カウンセリング等)を要した率は、子宮内でアザチオプリンに曝露した児では54%(7/13例)、アザチオプリンに曝露していない児では17%(8/47例)であり、有意な差が認められたとの報告がある³⁴⁾。一方で、IBD患者の子宮内でアザチオプリンに曝露された児の神経学的発達について、児のFull scale IQ(全検査IQ)、Verbal IQ(言語性IQ)及びPerformance IQ(動作性IQ)は、アザチオプリン曝露群、コルチコステロイド曝露群、その他のIBD治療薬曝露群及び何も曝露されていない健康な母児群の4群間で有意差は認められなかったとの報告もある³⁵⁾。出生後の免疫能については、腎移植後の妊婦から出生した児27例と健康な母親から出生した健康な児40例の免疫能について比較したところ、健康な母親から出生した健康な児と比較して腎移植後妊婦から出生した児では、B細胞数、CD4陽性T細胞数、NKT細胞数が著明に減少しており、生後1年間の入院率が有意に高かったが、生後8カ月において、多くの児の免疫能は回復していたと報告されている³⁶⁾。

6. 国内外の成書及びガイドライン

国内外で一般的に利用されている産科領域の成書である「Drugs in Pregnancy and Lactation, 11th ed. 2017」では、2種の動物で催奇形性が認められているものの、ヒトの器官形成期における本薬の使用について、本薬が形態異常を引き起こすとは考えにくいこと、第3三半期に使用した場合、新生児の免疫抑制又は骨髄抑制につながる可能性があるが、用量調節によりリスクを軽減できる可能性があること、子宮内胎児発育遅延も報告されているが、本剤投与に加えて他の様々な要因が関与している可能性が考えられること、これらの状況を踏まえても、母体を治療するベネフィットが、胎児や新生児に対する潜在的リスクを上回ると記載されている³⁷⁾。

本邦のガイドラインにおける本薬に関する記載状況は以下のとおりであった。

- 「産婦人科診療ガイドライン 産科編 2017」(日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会編)では、臓器移植後、並びに他の医薬品で治療効果が不十分な自己免疫疾患及びその類縁疾患においては、妊娠中であっても投与される医薬品として本薬が推奨されている³⁸⁾。
- 「妊娠高血圧症候群の診療指針 2015」(日本妊娠高血圧学会編)では、腎移植後の妊婦について、免疫抑制薬以外に拒絶反応を防ぐ有効な方策はないこと、妊娠継続の場合には免疫抑制薬の継続はやむを得ないこと、患者及び家族に妊娠時における免疫抑制薬に関する説明と同意は不可欠であることが記載されている³⁹⁾。
- 「腎疾患患者の妊娠診療ガイドライン 2017」(日本腎臓学会 学術委員会 腎疾患患者の妊娠：診療の手引き改訂委員会編)では、妊娠中の本剤の使用は、出生時の発達障害のリスクがあるとの報告もみられ、推奨される医薬品としては記載されていないが、妊娠時の早

産や奇形率は高いものの、同じ疾患患者と比較すると、本薬の使用よりは原疾患によるという報告、ミコフェノール酸モフェチルから本薬への変更は、妊娠合併症を併発せず、ループス腎炎の寛解を維持し得たとする報告があり、妊娠中でも使用可能と考えられる旨が記載されている⁴⁰⁾。

海外のガイドラインにおける本薬に関する記載状況は以下のとおりであった。

- 欧州の「European Best Practice Guidelines expert group」の移植に関するガイドラインでは、妊婦の項において、本薬 2 mg/kg/day 以下での使用が推奨されている⁴¹⁾。
- 欧州の「European Crohn's and Colitis Organisation」が作成した、IBD を有する妊婦に関するコンセンサスペーパーにおいて、妊婦に対する本薬の投与のリスクは低いと考えられることが記載されている⁴⁾。
- 英国の「The British Society for Rheumatology」及び「British Health Professionals in Rheumatology」のリウマチ性疾患を有する妊婦に関するガイドラインにおいて、本薬 2 mg/kg/day 以下での妊婦への使用は許容される旨が記載されている⁴²⁾。

7. 国内副作用報告の集積状況

本薬に関して、2004年4月1日から2017年10月31日までに独立行政法人医薬品医療機器総合機構に報告された国内副作用のうち、妊娠中に本薬を投与された女性に認められた副作用は36例86件、妊娠中に本薬を投与された女性から出生した児に認められた副作用は18例37件であった。

8. 禁忌解除の妥当性

ワーキンググループにおいて、非臨床で認められた催奇形性並びに、臨床で報告されている、リンパ球の染色体異常、早産、低出生体重児、自然流産、出生児における血球減少及び免疫担当細胞数の減少について、本薬の妊娠に係るリスク情報として添付文書で注意喚起することを前提に、以下の理由から、本薬の妊婦への投与については、「禁忌」の項から削除し、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において「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」旨の注意喚起を記載することが適切であると判断した。

- ① 国内外の成書及びガイドラインにおいて、妊娠中であっても使用可能な医薬品として本薬が挙げられていること。
- ② 非臨床での報告において催奇形性が認められているが、臨床での報告では、本薬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。本薬は生体内で 6-MP に分解されることで核酸合成を阻害するが、メルカプトプリン水和物の国内添付文書では、動物実験で胎児の発育不全、吸収胎児数の増加、奇形等が認められており、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましいとされているが、禁忌とはされていないこと。また、欧州の「European Crohn's and Colitis Organisation」が作成した、IBD を有する妊婦に関するコンセンサスペーパーにおいて、妊婦に対する 6-MP の投与のリスクは低いと考えられることが記載されている²⁾。

9. 添付文書の改訂案

ワーキンググループは、上記の判断を踏まえ、本薬を含有する医薬品の添付文書の「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において「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」旨の注意喚起を記載した上で、「禁忌」の項から、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」を削除するよう添付文書を改訂することが適切であると判断した。

また、現行、本薬の添付文書における「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において、非臨床において催奇形性が認められ、臨床においてリンパ球の染色体異常、早産、低出生体重児及び自然流産が認められていることが記載されているが、今回検討した臨床報告及び海外添付文書の記載を踏まえ、ヒトにおける胎盤通過性、出生した児で血球数の減少及び免疫担当細胞数の減少が報告されている旨を追記することが適切と判断した。

なお、避妊については、現行の「2.重要な基本的注意」の項において、「本剤投与中の患者において、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がある。また、動物実験で催奇形作用が報告されているので、本剤投与中の患者には男女ともに避妊を行わせる」旨が注意喚起されている。「禁忌」の項からの「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」の削除に伴い、当該事項についても改訂を検討した。本薬の非臨床試験において催奇形性及び遺伝毒性が認められていることを踏まえると、妊娠する可能性のある女性又はパートナーが妊娠する可能性のある男性に対する本薬投与中の妊娠に関する注意喚起は必要と考える。本薬はその効能・効果から長期にわたり投与され得る薬剤であることから、他剤への変更又は本薬の投与を中止することができない場合には、より一層リスクを十分に理解した上で本薬を継続する必要がある。よって、現行「2.重要な基本的注意」の項の避妊に係る記載を削除した上で、「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において、投与期間中の妊娠を可能な限り避けさせることが望ましいこと、並びに妊娠する可能性のある女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には、本薬が有するリスクを説明する旨を注意喚起することが適切と判断した。

10. 引用文献一覧

- 1) 剣持 敬ら. 臓器移植後妊娠・出産ガイドライン. 移植. 2014; 49: 393-401. [別添 2. (7)]
- 2) Dennis L et al. Harrison's Principles of Internal Medicine 19th Edition. 2015; 19: 2124-5 [別添 2. (18)]
- 3) 潰瘍性大腸炎（指定難病 97）. 難病情報センター. <http://www.nanbyou.or.jp/entry/62>, (参照 2018-4-25) [別添 2. (10)]
- 4) van der Woude CJ et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2015; 9: 107-24. [別添 2. (13)、別添 6. (10)]
- 5) Ateka-Barrutia O et al. The challenge of pregnancy for patients with SLE. Lupus. 2013; 22: 1295-308. [別添 2. (21)]
- 6) 米国添付文書 [別添 3. (1), (2)]
- 7) 加国添付文書 [別添 3. (10),(11)]
- 8) 英国添付文書 [別添 3. (3), (4), (5)]

- 9) 独国添付文書 [別添 3. (6)]
- 10) 仏国添付文書 [別添 3. (7),(8), (9)]
- 11) 豪州添付文書 [別添 3. (12)]
- 12) Tuchmann-Duplessis H et al. *Compt Rend. Soc Biol.* 1964; 158: 1984-90. [別添 4. (5), (6), (7)]
- 13) 藤井達男ら. マウスおよびラットにおける Azathioprine (Imuran) の催奇形性. *応用薬理.* 1968; 2: 401-10. [別添 4. (3), (4)]
- 14) Rosenkrantz JG et al. Azathioprine (Imuran) and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1967; 97: 387-94. [別添 4. (1), (2)]
- 15) Speck WT et al. Mutagenicity of azathioprine. *Cancer Res.* 1976; 36: 108-9. [別添 4. (8)]
- 16) Henderson L et al. Induction of micronuclei in rat bone marrow and peripheral blood following acute and subchronic administration of azathioprine. *Mutat Res.* 1993; 291: 79-85. [別添 4. (9)]
- 17) van Went GF. Investigation into the mutagenic activity of azathioprine (Imuran) in different test systems. *Mutat. Res.* 1979; 68: 153-62. [別添 4. (10), (11)]
- 18) 園明ら. Mizoribine (Bredinin)の遺伝毒性試験 姉妹染色分体交換, 染色体異常および突然変異誘発性に関する試験. *応用薬理.* 1982; 24: 703-10.
- 19) Bendre SV et al. Lymphocyte Hprt mutant frequency and sperm toxicity in C57BL/6 mice treated chronically with Azathioprine. *Mutat Res.* 2005; 578: 1-14.
- 20) Bendre SV et al. Effect of chronic azathioprine treatment on germ-line transmission of Hprt mutation in mice. *Environ Mol Mutagen.* 2007; 48: 744-53.
- 21) 岩崎雅志ら. シクロスポリン、アザチオプリン、およびミゾリビンのラット造精機能へ及ぼす影響. *日泌尿会誌.* 1996; 87: 42-49.
- 22) Ito A et al. Induction of uterine hemangioendothelioma and lymphoma in (C57BL/6N x C3H/2N)F1 mice by oral administration of azathioprine. *Jpn J Cancer Res.* 1989; 80: 419-23.
- 23) Elion GB et al. Azathioprine. *Hdbk Exp Pharmacol.* 1975; 38: 404-425.
- 24) Connon AF. Effects of azathioprine on reproduction in Rat. *J Reprod Fertil.* 1969; 18: 165-6.
- 25) Jharap B et al. Intrauterine exposure and pharmacology of conventional thiopurine therapy in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 2014; 63: 451-7. [別添 5. (1)]
- 26) Coscia LA et al. Immunosuppressive drugs and fetal outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014; 28: 1174-87. [別添 5. (3)]
- 27) Ban L et al. Limited risks of major congenital anomalies in children of mothers with IBD and effects of medications. *Gastroenterology.* 2014; 146: 76-84. [別添 5. (6)]
- 28) Hebral AL et al. Pregnancy after kidney transplantation: outcome and anti-human leucocyte antigen alloimmunization risk. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29: 1786-93. [別添 5. (4)]
- 29) Goldstein LH et al. Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2007; 79: 696-701. [別添 5. (8)]
- 30) Cleary BJ et al. Early pregnancy azathioprine use and pregnancy outcomes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2009; 85: 647-54. [別添 5. (5)]

- 31) Ostrer H et al. Two chromosome aberrations in the child of a woman with systemic lupus erythematosus treated with azathioprine and prednisone. *Am J Med Genet.* 1984; 17: 627-32. [別添 5. (11)]
- 32) Leb DE et al. Chromosome aberrations in the child of a kidney transplant recipient. *Arch Intern Med.* 1971; 128: 441-4. [別添 5. (12)]
- 33) DeWitte DB et al. Neonatal pancytopenia and severe combined immunodeficiency associated with antenatal administration of azathioprine and prednisone. *J Pediatr.* 1984; 105: 625-8. [別添 5. (13)]
- 34) Marder W et al. In utero azathioprine exposure and increased utilization of special educational services in children born to mothers with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* . 2013; 65: 759-66. [別添 5. (17)]
- 35) Nulman I et al. Child neurodevelopment following in utero exposure to maternal azathioprine: Preliminary results. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2011; 91: 333. [別添 5. (19)]
- 36) Ono E et al. Immunophenotypic profile and increased risk of hospital admission for infection in infants born to female kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2015; 15: 1654-65. [別添 5. (21)]
- 37) Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk.* 11th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2017, xi-xiii, 120-122. [別添 6. (1)]
- 38) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会編. 産婦人科診療ガイドライン 産科編 2017. 日本産科婦人科学会, 2017 [別添 6. (4)]
- 39) 日本妊娠高血圧学会編. 妊娠高血圧症候群の診療指針 2015 Best Practice Guide. メジカルビュー社, 2015. [別添 6. (5)]
- 40) 日本腎臓学会 学術委員会 腎疾患患者の妊娠：診療の手引き改訂委員会編. 腎疾患患者の妊娠診療ガイドライン 2017. 診断と治療社, 2017. [別添 6. (6)]
- 41) EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.10. Pregnancy in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17 Suppl 4:50-55. [別添 6. (8)]
- 42) Flint J et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford).* 2016; 55: 1693-7. [別添 6. (12)]

アザチオプリン 添付文書改訂資料 別添

2018年5月24日

1. 品目の概要

一般名	アザチオプリン
販売名	① イムラン錠 50mg ② アザニン錠 50mg
承認取得者	① アスペンジャパン株式会社 ② 田辺三菱製薬株式会社
承認年月	① 1969年9月 ② 1977年9月
効能・効果	①② 1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植 2. ステロイド依存性のクローン病の緩解導入及び緩解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の緩解維持 3. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss 症候群、大動脈炎症候群等）、全身性エリテマトーデス（SLE）、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患
用法・用量	①② 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緩解導入及び緩解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の緩解維持の場合 通常、成人及び小児には、1日量としてアザチオプリン 1～2 mg/kg 相当量（通常、成人には 50～100 mg）を経口投与する。 3. 全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、

	<p>Churg-Strauss 症候群、大動脈炎症候群等)、全身性エリテマトーデス (SLE)、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患の場合</p> <p>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。</p>
<p>妊婦への投与</p>	<p>①②</p> <p>「重要な基本的注意」</p> <p>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。</p> <p>本剤投与中の患者において、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がある。また、動物実験（ウサギ、ラット、マウス）で催奇形性作用が報告されている^{1~3)}ので、本剤投与中の患者には男女共に避妊を行わせること。〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕</p> <p>「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔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がある。本剤を妊娠期間中に投与された婦人（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）で催奇形性作用が報告されている。^{1~3)}〕</p> <p>1) Tuchmann-Duplessis H et al. Compt Rend. Soc Biol. 1964; 158: 1984-90.</p> <p>2) Rosenkrantz JG et al. Azathioprine (Imuran) and pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1967; 97: 387-94.</p> <p>3) 藤井達男ら. マウスおよびラットにおける Azathioprine (Imuran) の催奇形性. 応用薬理. 1968; 2: 401-10.</p>

2. 背景

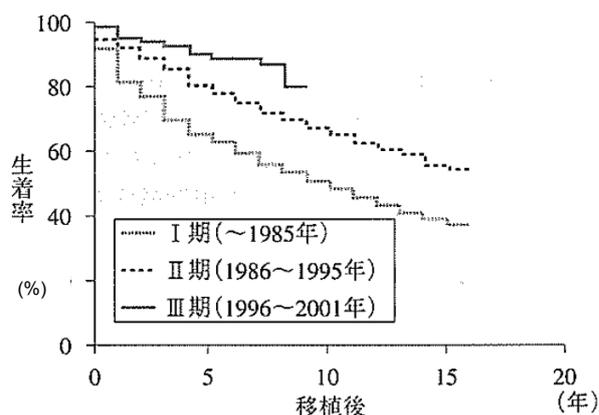
臓器移植医療

- (1) 日本移植学会・日本臨床腎移植学会. 腎移植臨床登録集計報告 (2016) 2015 年実施症例の集計報告と追跡調査結果. 移植. 2016; 51: 124-44.
- (2) 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. 移植. 2016; 51: 145-59.
- (3) 日本心臓移植研究会. 日本における心臓移植報告 (2015 年度). 移植. 2016; 51: 160-4.
- (4) 日本肺および心肺移植研究会. 本邦肺移植症例登録報告-2016. 移植. 2016; 51: 165-70.

固形臓器移植医療は、本邦では近年は年間約 1500 件の腎移植が行われている。2015 年末までに、肝移植は 8,387 例、心移植は 266 例、肺移植は 464 例、心肺同時移植 2 例の移植症例が報告されている。

- (5) 服部元史. 小児腎移植の現況. 移植;2014; 49: 210-14

腎移植における術後移植腎の 5 年生着率は、アザチオプリンとステロイドのみで免疫抑制されていた 1985 年まで (I 期) は 63%であったが、シクロスポリン導入後の 1986 年からの 10 年間 (II 期) では 78%、タクロリムスが導入された 1996 年からの 6 年間 (III 期) では補助治療の介入による影響もあるものの、90%まで改善を認めている。



- (6) Coscia LA et al. Immunosuppressive drugs and fetal outcome. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2014; 28: 1174-87.

北米ではすでに 1991 年から臓器移植後妊娠の登録機関としてフィラデルフィアのトーマスジェファーソン大学に National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR) が設立され、2013 年末における登録症例数は 2,300 例を超えている。

主な臓器移植後妊娠例では、約 70~80%が生児を得ているが、早産、低出生体重児の頻度が高いと報告されている。

- (7) 剣持 敬ら. 臓器移植後妊娠・出産ガイドライン. 移植. 2014; 49: 393-401

本邦ではこれまでに臓器移植後妊娠に関する調査において、腎移植後の妊娠・出産例が 500 例以上、肝移植後の妊娠・出産例が 30 例以上報告されている。

- (8) Deshpande NA et al. Pregnancy outcomes of liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. 2012; 18: 621-9. doi: 10.1002/lt.23416.

PubMed/MEDLINE、Embase、Web of science に 2000 年 1 月から 2011 年 1 月までに登録された、

肝移植後妊娠における妊娠転帰、産科的合併症、出産転帰が報告されている公表文献を収集し、システマティックレビューを行った。抽出した公表文献 638 件のうち、レター、臨床試験、症例報告、総説、コメント、英語以外の言語で記載された文献、非臨床研究、非肝移植患者、多臓器移植患者、悪性腫瘍、妊娠転帰が記載されていない研究、同一コホート研究を除外し、8 件が採択された。その結果、肝移植後妊娠では子癩前症 (21.9%) 及び早産 (39.4%) のリスクが、2006 年の米国平均 (子癩前症 3.8%、早産 12.5%) と比較して高く、妊娠期間 (36.5 週) が短い (米国平均 38.7 週) と報告されている。

(9) King RW et al. Pregnancy Outcomes Related to Mycophenolate Exposure in Female Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2017; 17: 151-60.

2014 年 6 月までに NTPR に報告された腎移植患者での妊娠 382 例についてコホート研究を行ったところ、202 件でアザチオプリンが使用されており、39 件が流産し、残りの 163 件のうち 23 件に児に奇形が認められた。

炎症性腸疾患

(10) 潰瘍性大腸炎 (指定難病 97) . 難病情報センター. <http://www.nanbyou.or.jp/entry/62> (難病情報センター/潰瘍性大腸炎) (参照 2018-4-25)

(11) クロウン病 (指定難病 96) . 難病情報センター. <http://www.nanbyou.or.jp/entry/81> (難病情報センター/クロウン病) (参照 2018-4-25)

炎症性腸疾患 (IBD) は大きく潰瘍性大腸炎とクロウン病に分けられる。いずれも世界中で増加傾向にあり、日本では指定難病とされ、登録者数は年々増加し、潰瘍性大腸炎の 2013 年度末の特定疾患医療受給者証及び登録者証交付件数の合計は 166,060 人、クロウン病の 2013 年度の特定疾患医療受給者証交付件数は 39,799 人である。女性の発症年齢は、潰瘍性大腸炎では 25~29 歳、クロウン病では 15~19 歳が最も多い。

(12) 「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」(鈴木班) . 潰瘍性大腸炎・クロウン病 診断基準・治療指針 平成 27 年度改訂版

IBD は発症時や活動期には 5-ASA (アミノサリチル酸) 製剤 (メサラジン、サラゾスルファピリジン) やステロイドで治療開始する。ステロイドの減量に伴って再燃を繰り返す場合にはアザチオプリンや 6-メルカプトプリン (6-MP) を併用する。さらにアザチオプリンは寛解維持療法としても使用される。

(13) Van der Woude CJ et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2015; 9 :107-24.

IBD の妊娠例に関して活動期の妊娠例では、流産や早産、低出生児出産との関連がみられたとの報告が複数あり、近年妊娠中の母体及び胎児への最大の危険因子は IBD の疾患活動性である。

(14) Pedersen N et al. The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum: a prospective European ECCO-EpiCom Study of 209 pregnant women. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 38:

501-12.

IBD の妊娠にあたっては寛解期での妊娠が望ましいと考えられるが、IBD は寛解、再燃を繰り返す疾患である。妊娠していない女性と比較して、潰瘍性大腸炎の女性では妊娠中、出産後ともに再燃のリスクが高かった。

(15) Ostensen M et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8: 1-19.

妊娠中のステロイド投与量が多い場合、母体の高血圧、妊娠高血圧腎症、妊娠糖尿病、感染症、前期破水等の母体合併症と関連すると報告されている。また、いくつかの前向き研究で、妊娠中にステロイドを服用すると児に口蓋裂が起こるリスクが高くなることが示唆されている。

(16) Mowat C et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2011; 60: 571-607.

妊娠中の IBD 患者において、症状が安定しない場合、チオプリン製剤の使用を継続することは合理的である。メルカプトプリンを投与中の IBD 患者 155 人において 347 回の妊娠が認められたが、流産と催奇形性のリスクはコントロール群と比較して差は認められなかった。

(17) Neilsen OH et al. IBD medications during pregnancy and lactation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014; 11: 116-27.

メタアナリシスを含む複数の研究で、チオプリン製剤を使用している IBD 患者における妊娠は非使用者と比較して、流産、先天異常、低出生体重児の割合が増加しなかった。チオプリン製剤の治療を中止することは疾患の再発のリスクが伴い、チオプリン製剤の使用と出産前後の副作用のリスク増加については関連がないため、妊娠中の IBD 患者にチオプリン製剤を使用することは安全であると考えられる。

リウマチ性疾患

(18) Dennis L et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 19th Edition. 2015; 19: 2124-5.

全身性エリテマトーデス (SLE) は、組織結合性自己抗体や免疫複合体によって臓器や組織の障害が惹起される自己免疫疾患である。診断時、患者の 90%は妊娠可能な女性である。

(19) Yurkovich M et al. Overall and Cause-Specific Mortality in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res(Hoboken).* 2014; 66: 608-616.

12 の論文を用いて SLE 患者 27,123 例について調査したところ、4,993 例の死亡が確認され (SMR 2.98, 95% 信頼区間 2.32-3.83)、これは一般人口と比較して 3 倍リスクが大きかった。腎炎を有する例ではさらに予後が悪かった (SMR 7.90 95% 信頼区間 5.50-11.00)。

(20) Hahn BH et al. Tacrolimus use in lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. Arthritis Care Res(Hoboken).2012; 64: 797-808.

ループス腎炎の寛解導入としてステロイドとシクロフォスファミド又はミコフェノール酸モフェチルを併用することが推奨される。維持療法としてアザチオプリン又はミコフェノール酸モフェチルを使用することが推奨される。

(21) Ateka-Barrutia O et al. The challenge of pregnancy for patients with SLE. Lupus. 2013; 22: 1295-308.

SLEは若女性に多く認められ、妊娠は切り離せない重要なテーマである。妊娠前の6カ月間、疾患活動性が安定していることが妊娠許容条件で、腎病変を有する場合、妊娠前12～18カ月にわたり寛解状態であることが望ましいと考えられている。

(22) Buyon JP et al. Predictors of Pregnancy Outcomes in Patients With Lupus. Ann Intern Med. 2015; 163: 153-63.

385例のSLE患者の妊婦について調べたところ、19%に妊娠に関する有害事象が認められた。SLEPDAIスコア^{注1}及びPGAスコア^{注2}を用いて妊娠20～23週、32～35週のSLEの重篤度を測定した結果、より高いスコアの妊婦で有害事象の発現が多い傾向であった。

注1 全身状態や個々の臓器の状態をスコア化し、疾患の活動性を評価したもの

注2 医師が全身状態を確認し4段階で疾患の重篤性を評価したもの

(23) Clowse et al. The clinical utility of measuring complement and anti-dsDNA antibodies during pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2011; 38: 1012-6.

腎炎を有するSLE患者の妊娠において、約30%に早産と妊娠高血圧腎症が認められたとの報告もある。

(24) Andreoli L et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis. 2017; 76: 476-85.

妊娠中でもSLEをコントロールするために、ステロイド、アザチオプリン、カルシニューリン阻害薬の使用はベネフィットリスクの点で許容できる。

(25) Flint J et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. Rheumatology (Oxford). 2016; 55: 1693-7.

アザチオプリンは2 mg/kg/dayまでの用量で妊婦に対して使用することは問題ない。

妊娠と薬情報センター相談事例

2005年10月1日(開設)から～2017年3月31日までに本薬に関する相談例は97例であった。妊婦の疾患の内訳は、SLEなどの自己免疫疾患76例、臓器移植17例、その他9例であった(重複を含むため疾患の合計は128例)。

疾患名	総計
移植	17
腎移植	15
肝移植	1
膵腎移植	1
自己免疫疾患	76
クローン病	8
潰瘍性大腸炎	17
結節性動脈周囲炎	2
ANCA 関連血管炎	1
コーガン症候群	1
SLE	32
多発筋炎	1
皮膚筋炎	1
強皮症	2
混合性結合組織病	1
ベーチェット病	5
自己免疫性肝炎	3
関節リウマチ	1
成人スチル病	1
その他	9
IgA 腎症	2
多発性硬化症	2
視神経脊髄炎	1
ネフローゼ症候群	1
間質性肺炎	1
眼の奥を動かす筋肉の炎症 (病名不明)	1
不妊治療	1
総計	102

3. 海外添付文書における記載状況

経口剤（米国）

(1) 製品名 IMURAN® 50-mg Scored Tablets	
効能・効果	<p>INDICATIONS AND USAGE:</p> <p>IMURAN is indicated as an adjunct for the prevention of rejection in renal homotransplantation. It is also indicated for the management of active rheumatoid arthritis to reduce signs and symptoms.</p> <p>Renal Homotransplantation: IMURAN is indicated as an adjunct for the prevention of rejection in renal homotransplantation. Experience with over 16,000 transplants shows a 5-year patient survival of 35% to 55%, but this is dependent on donor, match for HLA antigens, anti-donor or anti-B-cell alloantigen antibody, and other variables. The effect of IMURAN on these variables has not been tested in controlled trials.</p> <p>Rheumatoid Arthritis : IMURAN is indicated for the treatment of active rheumatoid arthritis (RA) to reduce signs and symptoms. Aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs and/or low dose glucocorticoids may be continued during treatment with IMURAN. The combined use of IMURAN with disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) has not been studied for either added benefit or unexpected adverse effects. The use of IMURAN with these agents cannot be recommended.</p>
妊婦への 投与	<p>CONTRAINDICATIONS:</p> <p>IMURAN should not be given to patients who have shown hypersensitivity to the drug. IMURAN should not be used for treating rheumatoid arthritis in pregnant women. Patients with rheumatoid arthritis previously treated with alkylating agents (cyclophosphamide, chlorambucil, melphalan, or others) may have a prohibitive risk of malignancy if treated with IMURAN.</p> <p>WARNINGS:</p> <p>Pregnancy: Pregnancy Category D. IMURAN can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. IMURAN should not be given during pregnancy without careful weighing of risk versus benefit. Whenever possible, use of IMURAN in pregnant patients should be avoided. This drug should not be used for treating rheumatoid arthritis in pregnant women.</p> <p>IMURAN is teratogenic in rabbits and mice when given in doses equivalent to the human dose (5 mg/kg daily). Abnormalities included skeletal malformations and visceral anomalies.</p> <p>Limited immunologic and other abnormalities have occurred in a few infants born of renal allograft recipients on IMURAN. In a detailed case report, documented lymphopenia, diminished IgG and IgM levels, CMV infection, and a decreased thymic shadow were noted in an infant born to a mother receiving 150 mg azathioprine and 30 mg prednisone daily throughout pregnancy. At 10 weeks most features were normalized. DeWitte et al reported pancytopenia and severe immune deficiency in a preterm infant whose mother received 125</p>

	<p>mg azathioprine and 12.5 mg prednisone daily. There have been two published reports of abnormal physical findings. Williamson and Karp described an infant born with preaxial polydactyly whose mother received azathioprine 200 mg daily and prednisone 20 mg every other day during pregnancy. Tallent et al described an infant with a large myelomeningocele in the upper lumbar region, bilateral dislocated hips, and bilateral talipes equinovarus. The father was on long-term azathioprine therapy.</p> <p>Benefit versus risk must be weighed carefully before use of IMURAN in patients of reproductive potential. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. If this drug is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus. Women of childbearing age should be advised to avoid becoming pregnant.</p> <p>PRECAUTIONS:</p> <p>Information for Patients: Patients being started on IMURAN should be informed of the necessity of periodic blood counts while they are receiving the drug and should be encouraged to report any unusual bleeding or bruising to their physician. They should be informed of the danger of infection while receiving IMURAN and asked to report signs and symptoms of infection to their physician.</p> <p>Careful dosage instructions should be given to the patient, especially when IMURAN is being administered in the presence of impaired renal function or concomitantly with allopurinol (see Drug Interactions subsection and DOSAGE AND ADMINISTRATION). Patients should be advised of the potential risks of the use of IMURAN during pregnancy and during the nursing period. The increased risk of malignancy following therapy with IMURAN should be explained to the patient.</p> <p>Pregnancy: Teratogenic Effects: Pregnancy Category D. See WARNINGS section.</p>
--	---

注射剤（米国）

(2) 製品名 IMURAN® (azathioprine) 100 mg (as the sodium salt) for I.V. injection, equivalent to 100 mg azathioprine sterile lyophilized material.	
効能・効果	<p>INDICATIONS AND USAGE:</p> <p>IMURAN is indicated as an adjunct for the prevention of rejection in renal homotransplantation. It is also indicated for the management of active rheumatoid arthritis to reduce signs and symptoms.</p> <p>Renal Homotransplantation: IMURAN is indicated as an adjunct for the prevention of rejection in renal homotransplantation. Experience with over 16,000 transplants shows a 5-year patient survival of 35% to 55%, but this is dependent on donor, match for HLA antigens, anti-donor or anti-B-cell alloantigen antibody, and other variables. The effect of IMURAN on these variables has not been tested in controlled trials.</p>

	<p>Rheumatoid Arthritis: IMURAN is indicated for the treatment of active rheumatoid arthritis (RA) to reduce signs and symptoms. Aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs and/or low dose glucocorticoids may be continued during treatment with IMURAN. The combined use of IMURAN with disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) has not been studied for either added benefit or unexpected adverse effects. The use of IMURAN with these agents cannot be recommended.</p>
<p>妊婦への 投与</p>	<p>CONTRAINDICATIONS:</p> <p>IMURAN should not be given to patients who have shown hypersensitivity to the drug. IMURAN should not be used for treating rheumatoid arthritis in pregnant women. Patients with rheumatoid arthritis previously treated with alkylating agents (cyclophosphamide, chlorambucil, melphalan, or others) may have a prohibitive risk of malignancy if treated with IMURAN.</p> <p>WARNINGS:</p> <p>Pregnancy: Pregnancy Category D. IMURAN can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. IMURAN should not be given during pregnancy without careful weighing of risk versus benefit. Whenever possible, use of IMURAN in pregnant patients should be avoided. This drug should not be used for treating rheumatoid arthritis in pregnant women.</p> <p>IMURAN is teratogenic in rabbits and mice when given in doses equivalent to the human dose (5 mg/kg daily). Abnormalities included skeletal malformations and visceral anomalies.</p> <p>Limited immunologic and other abnormalities have occurred in a few infants born of renal allograft recipients on IMURAN. In a detailed case report, documented lymphopenia, diminished IgG and IgM levels, CMV infection, and a decreased thymic shadow were noted in an infant born to a mother receiving 150 mg azathioprine and 30 mg prednisone daily throughout pregnancy. At 10 weeks most features were normalized. DeWitte et al reported pancytopenia and severe immune deficiency in a preterm infant whose mother received 125 mg azathioprine and 12.5 mg prednisone daily. There have been two published reports of abnormal physical findings. Williamson and Karp described an infant born with preaxial polydactyly whose mother received azathioprine 200 mg daily and prednisone 20 mg every other day during pregnancy. Tallent et al described an infant with a large myelomeningocele in the upper lumbar region, bilateral dislocated hips, and bilateral talipes equinovarus. The father was on long-term azathioprine therapy.</p> <p>Benefit versus risk must be weighed carefully before use of IMURAN in patients of reproductive potential. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women.</p>

	<p>If this drug is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus. Women of childbearing age should be advised to avoid becoming pregnant.</p> <p>PRECAUTIONS:</p> <p>Information for Patients: Patients being started on IMURAN should be informed of the necessity of periodic blood counts while they are receiving the drug and should be encouraged to report any unusual bleeding or bruising to their physician. They should be informed of the danger of infection while receiving IMURAN and asked to report signs and symptoms of infection to their physician. Careful dosage instructions should be given to the patient, especially when IMURAN is being administered in the presence of impaired renal function or concomitantly with allopurinol (see Drug Interactions subsection and DOSAGE AND ADMINISTRATION). Patients should be advised of the potential risks of the use of IMURAN during pregnancy and during the nursing period. The increased risk of malignancy following therapy with IMURAN should be explained to the patient.</p> <p>Pregnancy: Teratogenic Effects: Pregnancy Category D. See WARNINGS section.</p>
--	--

経口剤（英国）

(3) 製品名	Imuran tablets 25 mg
効能・効果	<p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>Imuran tablets are used as an immunosuppressant antimetabolite either alone or, more commonly, in combination with other agents (usually corticosteroids) and procedures which influence the immune response. Therapeutic effect may be evident only after weeks or months and can include a steroid-sparing effect, thereby reducing the toxicity associated with high dosage and prolonged usage of corticosteroids.</p> <p>Imuran, in combination with corticosteroids and/or other immunosuppressive agents and procedures, is indicated to enhance the survival of organ transplants, such as renal transplants, cardiac transplants, and hepatic transplants; and to reduce the corticosteroid requirements of renal transplant recipients.</p> <p>Imuran, either alone or more usually in combination with corticosteroids and/or other drugs and procedures, has been used with clinical benefit (which may include reduction of dosage or discontinuation of corticosteroids) in a proportion of patients suffering from the following:</p> <p>severe rheumatoid arthritis; systemic lupus erythematosus;</p>

	<p>dermatomyositis and polymyositis; auto-immune chronic active hepatitis; pemphigus vulgaris; polyarteritis nodosa; auto-immune haemolytic anaemia; chronic refractory idiopathic thrombocytopenic purpura.</p>
<p>妊婦への 投与</p>	<p>4.3 Contraindications</p> <p>Imuran is contra-indicated in patients known to be hypersensitive to azathioprine. Hypersensitivity to 6-mercaptopurine (6-MP) should alert the prescriber to probable hypersensitivity to Imuran.</p> <p>Imuran therapy should not be initiated in patients who may be pregnant, or who are likely to become pregnant without careful assessment of risk versus benefit (see Special Warnings and Precautions for Use and Pregnancy and Lactation).</p> <p>4.4 Special warnings and precautions for use</p> <p>Effects on fertility</p> <p>Relief of chronic renal insufficiency by renal transplantation involving the administration of Imuran has been accompanied by increased fertility in both male and female transplant recipients.</p> <p>4.6 Fertility, Pregnancy and lactation</p> <p>Teratogenicity</p> <p>Studies in pregnant rats, mice and rabbits using azathioprine in dosages from 5 to 15 mg/kg body weight/day over the period of organogenesis have shown varying degrees of foetal abnormalities. Teratogenicity was evident in rabbits at 10 mg/kg body weight/day.</p> <p>Evidence of the teratogenicity of Imuran in man is equivocal. As with all cytotoxic chemotherapy, adequate contraceptive precautions should be advised when either partner is receiving Imuran.</p> <p>Mutagenicity</p> <p>Chromosomal abnormalities, which disappear with time, have been demonstrated in lymphocytes from the off-spring of patients treated with Imuran. Except in extremely rare cases, no overt physical evidence of abnormality has been observed in the offspring of patients treated with Imuran. Azathioprine and long-wave ultraviolet light have been shown to have a synergistic clastogenic effect in patients treated with azathioprine for a</p>

	<p>range of disorders.</p> <p>Use in Pregnancy and Lactation Imuran should not be given to patients who are pregnant or likely to become pregnant without careful assessment of risk versus benefit.</p> <p>There have been reports of premature birth and low birth weight following maternal exposure to azathioprine, particularly in combination with corticosteroids. There have also been reports of spontaneous abortion following either maternal or paternal exposure.</p> <p>Azathioprine and/or its metabolites have been found in low concentrations in foetal blood and amniotic fluid after maternal administration of azathioprine.</p> <p>Leucopenia and/or thrombocytopenia have been reported in a proportion of neonates whose mothers took azathioprine throughout their pregnancies. Extra care in haematological monitoring is advised during pregnancy.</p>
--	--

経口剤（英国）

	(4) 製品名 Imuran Tablets 50mg
効能・効果	<p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>Imuran tablets are used as an immunosuppressant antimetabolite either alone or, more commonly, in combination with other agents (usually corticosteroids) and procedures which influence the immune response. Therapeutic effect may be evident only after weeks or months and can include a steroid-sparing effect, thereby reducing the toxicity associated with high dosage and prolonged usage of corticosteroids.</p> <p>Imuran, in combination with corticosteroids and/or other immunosuppressive agents and procedures, is indicated to enhance the survival of organ transplants, such as renal transplants, cardiac transplants, and hepatic transplants; and to reduce the corticosteroid requirements of renal transplant recipients.</p> <p>Imuran, either alone or more usually in combination with corticosteroids and/or other drugs and procedures, has been used with clinical benefit (which may include reduction of dosage or discontinuation of corticosteroids) in a proportion of patients suffering from the following:</p> <p>Severe rheumatoid arthritis;</p>

	<p>Systemic lupus erythematosus;</p> <p>Dermatomyositis and polymyositis;</p> <p>Auto-immune chronic active hepatitis;</p> <p>Pemphigus vulgaris;</p> <p>Polyarteritis nodosa;</p> <p>Auto-immune haemolytic anaemia;</p> <p>Chronic refractory idiopathic thrombocytopenic purpura.</p>
<p>妊婦への 投与</p>	<p>4.3 Contraindications</p> <p>Imuran is contra-indicated in patients known to be hypersensitive to azathioprine. Hypersensitivity to 6-mercaptopurine (6-MP) should alert the prescriber to probable hypersensitivity to Imuran.</p> <p>Imuran therapy should not be initiated in patients who may be pregnant, or who are likely to become pregnant without careful assessment of risk versus benefit (see Special Warnings and Precautions for Use & Pregnancy and Lactation).</p> <p>4.4 Special warnings and precautions for use</p> <p>Effects on fertility</p> <p>Relief of chronic renal insufficiency by renal transplantation involving the administration of Imuran has been accompanied by increased fertility in both male and female transplant recipients.</p> <p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p>Teratogenicity</p> <p>Studies in pregnant rats, mice and rabbits using azathioprine in dosages from 5 to 15 mg/kg bodyweight/day over the period of organogenesis have shown varying degrees of fetal abnormalities. Teratogenicity was evident in rabbits at 10 mg/kg bodyweight/day.</p> <p>Evidence of the teratogenicity of Imuran in man is equivocal. As with all cytotoxic chemotherapy, adequate contraceptive precautions should be advised when either partner is receiving Imuran.</p>

	<p>Mutagenicity</p> <p>Chromosomal abnormalities, which disappear with time, have been demonstrated in lymphocytes from the offspring of patients treated with Imuran. Except in extremely rare cases, no overt physical evidence of abnormality has been observed in the offspring of patients treated with Imuran. Azathioprine and long-wave ultraviolet light have been shown to have a synergistic clastogenic effect in patients treated with azathioprine for a range of disorders.</p> <p>Use in Pregnancy and Lactation</p> <p>Imuran should not be given to patients who are pregnant or likely to become pregnant without careful assessment of risk versus benefit.</p> <p>There have been reports of premature birth and low birth weight following maternal exposure to azathioprine, particularly in combination with corticosteroids. There have also been reports of spontaneous abortion following either maternal or paternal exposure.</p> <p>Azathioprine and/or its metabolites have been found in low concentrations in foetal blood and amniotic fluid after maternal administration of azathioprine.</p> <p>Leucopenia and/or thrombocytopenia have been reported in a proportion of neonates whose mothers took azathioprine throughout their pregnancies. Extra care in haematological monitoring is advised during pregnancy.</p>
--	---

注射剂（英国）

(5) 製品名	Imuran Injection.
効能・効果	<p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>Imuran is used as an immunosuppressant antimetabolite either alone or, more commonly, in combination with other agents (usually corticosteroids) and procedures which influence the immune response. Therapeutic effect may be evident only after weeks or months and can include a steroid-sparing effect, thereby reducing the toxicity associated with high dosage and prolonged usage of corticosteroids.</p> <p>Imuran, in combination with corticosteroids and/or other immunosuppressive agents and procedures, is indicated to enhance the survival of organ transplants, such as renal transplants, cardiac transplants, and hepatic transplants, and to reduce the corticosteroid requirement of</p>

	<p>renal transplant recipients.</p> <p>Imuran, either alone or more usually in combination with corticosteroids and/or other drugs and procedures, has been used with clinical benefit (which may include reduction of dosage or discontinuation of corticosteroids) in a proportion of patients suffering from the following:</p> <p>severe rheumatoid arthritis; systemic lupus erythematosus; dermatomyositis and polymyositis; auto-immune chronic active hepatitis; pemphigus vulgaris; polyarteritis nodosa; auto-immune haemolytic anaemia; chronic refractory idiopathic thrombocytopenic purpura.</p>
<p>妊婦への 投与</p>	<p>4.3 Contraindications</p> <p>Imuran is contra-indicated in patients known to be hypersensitive to azathioprine. Hypersensitivity to 6-mercaptopurine (6-MP) should alert the prescriber to probable hypersensitivity to Imuran.</p> <p>Imuran therapy should not be initiated in patients who may be pregnant, or who are likely to become pregnant without careful assessment of risk versus benefit (see section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use & section 4.6 Pregnancy and Lactation).</p> <p>4.4 Special warnings and precautions for use</p> <p>Effects on fertility</p> <p>Relief of chronic renal insufficiency by renal transplantation involving the administration of Imuran has been accompanied by increased fertility in both male and female transplant recipients.</p> <p>4.6 Fertility, Pregnancy and lactation</p> <p>Teratogenicity</p> <p>Studies in pregnant rats, mice and rabbits using azathioprine in dosages from 5 to 15 mg/kg body weight/day over the period of organogenesis have shown varying degrees of foetal abnormalities. Teratogenicity was evident in rabbits at 10 mg/kg body weight/day.</p> <p>Evidence of the teratogenicity of Imuran in man is equivocal. As with all cytotoxic chemotherapy, adequate contraceptive precautions should be advised when either partner is receiving Imuran.</p> <p>Mutagenicity</p>

	<p>Chromosomal abnormalities, which disappear with time, have been demonstrated in lymphocytes from the off-spring of patients treated with Imuran. Except in extremely rare cases, no overt physical evidence of abnormality has been observed in the offspring of patients treated with Imuran. Azathioprine and long-wave ultraviolet light have been shown to have a synergistic clastogenic effect in patients treated with azathioprine for a range of disorders.</p> <p>Use in Pregnancy and Lactation</p> <p>Imuran should not be given to patients who are pregnant or likely to become pregnant without careful assessment of risk versus benefit.</p> <p>There have been reports of premature birth and low birth weight following maternal exposure to azathioprine, particularly in combination with corticosteroids. There have also been reports of spontaneous abortion following either maternal or paternal exposure.</p> <p>Azathioprine and/or its metabolites have been found in low concentrations in foetal blood and amniotic fluid after maternal administration of azathioprine.</p> <p>Leucopenia and/or thrombocytopenia have been reported in a proportion of neonates whose mothers took azathioprine throughout their pregnancies. Extra care in haematological monitoring is advised during pregnancy.</p>
--	--

経口剤、注射剤（独国）

(6) 製品名 Imurek 25 mg Filmtabletten, Imurek 50 mg Filmtabletten, Imurek i.v. 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusions- oder Injektionslösung	
効能・効果	<p>4.1 Anwendungsgebiete</p> <p>Imurek ist in Kombination mit anderen Immunsuppressiva zur Vorbeugung von Abstoßungsreaktionen nach allogener Transplantation von Niere, Leber, Herz, Lunge oder Pankreas angezeigt. Azathioprin ist innerhalb immunsuppressiver Regime üblicherweise als ein Zusatz zu immunsuppressiven Substanzen angezeigt, die den Hauptpfeiler der Behandlung darstellen (Basisimmunsuppression).</p> <p>Imurek ist, üblicherweise in Kombination mit Glukokortikosteroiden, bei mäßig schweren bis schweren Verlaufsformen der nachfolgend genannten Erkrankungen angezeigt. In Kombination mit Glukokortikosteroiden hat die Anwendung von Imurek in der Regel eine Glukokortikosteroid-einsparende Wirkung. Weiterhin ist Imurek bei Patienten mit nachfolgend genannten Erkrankungen angezeigt, wenn Glukokortikosteroide nicht vertragen werden bzw. wenn mit hohen Dosen von Glukokortikosteroiden keine ausreichende therapeutische Wirkung erzielt werden kann:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schwere Formen der aktiven rheumatoiden Arthritis (chronische Polyarthritis), die mit weniger toxischen, antirheumatischen Basis-Therapeutika (disease modifying anti-rheumatic

	<p>drugs - DMARDs) nicht kontrolliert werden können</p> <ul style="list-style-type: none"> - Autoimmunhepatitis - Systemischer Lupus erythematodes - Dermatomyositis - Polyarteriitis nodosa - Pemphigus vulgaris und bullöses Pemphigoid - Morbus Behçet - Refraktäre autoimmune hämolytische Anämie, hervorgerufen durch IgG-Wärmeantikörper - Chronisch refraktäre idiopathische thrombozytopenische Purpura <p>Imurek ist zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (CED) (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) bei Patienten angezeigt, bei denen eine Glukokortikosteroid-Therapie notwendig ist, die keine Glukokortikosteroid-Therapie vertragen oder bei denen die Krankheit mit anderen üblichen Mitteln der ersten Wahl nicht behandelbar ist.</p> <p>Imurek ist angezeigt bei schubförmiger Multipler Sklerose, wenn eine immunmodulatorische Therapie angezeigt und eine Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist, oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde.</p> <p>Imurek ist angezeigt zur Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung sollte Imurek wegen des langsamen Wirkungseintritts zu Beginn der Behandlung in Kombination mit Glukokortikosteroiden verabreicht und die Glukokortikosteroid-Dosis nach Monaten der Behandlung schrittweise reduziert werden.</p>
<p>妊婦への 投与</p>	<p>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p><u>Teratogenität/Empfängnisverhütende Maßnahmen</u></p> <p>Da es beim Menschen widersprüchliche Befunde über ein teratogenes Potenzial von Azathioprin gibt, sollten sowohl männliche als auch weibliche Patienten im reproduktiven Alter während der Anwendung von Azathioprin empfängnisverhütende Maßnahmen treffen. Männer sollten während und bis 6 Monate nach Ende der Behandlung keine Kinder zeugen. Dies gilt auch für Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Fruchtbarkeit aufgrund chronischer Urämie, da sich die Fruchtbarkeit nach Transplantation im Allgemeinen wieder normalisiert.</p> <p><u>Fertilität</u></p> <p>Empfängnisverhütende Maßnahmen</p> <p>In präklinischen Untersuchungen war Azathioprin mutagen und teratogen (siehe Abschnitt 5.3). Daher sollen männliche als auch weibliche Patienten im reproduktiven Alter während der Anwendung von Azathioprin und bis mindestens 6 Monate nach Therapieende empfängnisverhütende Maßnahmen treffen. Dies gilt auch für Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Fruchtbarkeit aufgrund chronischer Urämie, da sich die Fruchtbarkeit nach einer Transplantation im Allgemeinen wieder normalisiert. Fallberichte deuten darauf hin, dass Intrauterinpressare (Spirale, Kupfer-T) unter einer Azathioprin-Therapie versagen können. Daher sind andere oder zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen anzuraten (siehe auch</p>

Abschnitt 4.6.).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es liegen weder präklinische noch klinische Daten zu einem möglichen Einfluss von Azathioprin auf die männliche und weibliche Fertilität vor (Siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

Im Tierversuch sind Missbildungen durch Azathioprin aufgetreten. In Embryotoxizitätsstudien zeigte Azathioprin in verschiedenen Tierspezies teratogene oder embryonale Wirkungen (siehe Abschnitt 5.3). Beim Menschen gibt es aber widersprüchliche Befunde über ein teratogenes Potenzial von Azathioprin. Azathioprin darf in der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Sowohl männliche als auch weibliche Patienten im reproduktiven Alter sollten während der Anwendung von Azathioprin empfängnisverhütende Maßnahmen treffen. Männer sollten während und bis 6 Monate nach Ende der Behandlung keine Kinder zeugen. Dies gilt auch für Patienten mit eingeschränkter Fruchtbarkeit aufgrund chronischer Urämie, da sich die Fruchtbarkeit nach Transplantation im Allgemeinen wieder normalisiert.

Fallberichte deuten darauf hin, dass Intrauterinpressare (Spirale, Kupfer-T) unter einer Azathioprin-Therapie versagen können. Daher sind andere oder zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen anzuraten.

Es ist bekannt, dass Azathioprin und seine Metaboliten in erheblichem Maße die Plazenta und Fruchtblase passieren und so von der Mutter in den Fetus gelangen können.

Bei einer Reihe von Neugeborenen, deren Mütter Azathioprin während der Schwangerschaft einnahmen, wurde eine Veränderung des Blutbildes (Leukozytopenie und/oder Thrombozytopenie) festgestellt. Während der Schwangerschaft ist eine besonders sorgfältige hämatologische Überwachung anzuraten.

Bei einer Kombination von Azathioprin mit Prednison wurde bei intrauterin exponierten Neugeborenen eine vorübergehende Beeinträchtigung der Immunreaktion festgestellt. Es gab Berichte von intrauteriner Wachstumsretardierung, über Frühgeburten und niedriges Geburtsgewicht gegenüber Azathioprin vor, insbesondere in Kombination mit Kortikosteroiden. Ferner liegen Berichte über spontane Aborte sowohl nach mütterlicher wie nach väterlicher Exposition vor.

Chromosomale Veränderungen, die im Laufe der Zeit verschwanden, wurden in Lymphozyten von Kindern gefunden, deren Eltern mit Azathioprin behandelt wurden. Mit Ausnahme von extrem seltenen Fällen wurden keine sichtbaren physischen Anzeichen für eine Abnormalität bei den Nachkommen von mit Azathioprin behandelten Patienten beobachtet.

経口剤（仏国）

(7) 製品名	IMUREL 25 mg, comprimé pelliculé
効能・効果	<p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Transplantation d'organes</u> : prévention du rejet du greffon en association avec des corticostéroïdes ou d'autres agents immunodépresseurs. • <u>Maladies dysimmunitaires</u> : <ul style="list-style-type: none"> o Traitement du lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde sévère, hépatite auto-immune, (à l'exclusion des maladies virales), purpura thrombopénique idiopathique, anémie hémolytique auto-immune, dermatomyosite, polymyosite, vascularites systémiques (à l'exception des maladies virales), pemphigus. IMUREL est indiqué dans les formes sévères de ces maladies, chez les patients intolérants aux corticoïdes ou corticodépendants ou dont la réponse thérapeutique est insuffisante en dépit de fortes doses de corticoïdes. o Traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) modérées à sévères chez les patients chez qui une corticothérapie est nécessaire.
妊婦への投与	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>La manipulation des comprimés d'Imurel ne nécessite pas de précaution particulière si le pelliculage est intact.</p> <p><u>Surveillance du traitement</u> :</p> <p>Ce médicament ne doit être prescrit que si une surveillance adéquate du patient peut être assurée en cours de traitement.</p> <p>En raison du potentiel hématotoxique de l'Imurel, une surveillance hebdomadaire de l'hémogramme s'impose au cours des huit premières semaines de traitement, notamment en cas de forte posologie et chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques. Cette surveillance devra être maintenue au cours du traitement, à intervalles réguliers, au moins tous les 3 mois.</p> <p>Les patients traités par l'Imurel doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement le médecin en cas d'infection, de contusion ou de saignement inexplicé, ou de toutes autres manifestations de myélosuppression.</p> <p>Une immunosuppression excessive augmente la sensibilité aux infections, notamment les infections opportunistes, les infections à issue fatale et les infections généralisées sévères. L'Imurel peut être associé à la survenue d'infections opportunistes du fait de son caractère lymphopéniant (voir rubrique 4.8).</p> <p>Les patients sous immunosuppresseur sont exposés à un risque accru de syndromes lymphoprolifératifs et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées, sarcomes (notamment sarcome de Kaposi) et cancers du col de l'utérus (voir rubrique 4.8). Ce risque semble lié à l'intensité et à la durée de l'immunosuppression, plutôt qu'à l'utilisation d'un immunosuppresseur spécifique.</p>

La réduction ou l'arrêt de l'immunosuppression peut être associée à une régression totale ou partielle des lymphomes non hodgkiniens et des sarcomes de Kaposi.

Dans le cadre des recommandations générales visant à minimiser le risque de cancer de la peau,

l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être minimisée par le port de vêtements protecteurs et l'utilisation d'une crème solaire à indice de protection élevé.

Dans les rares cas de patients présentant un déficit génétique en thiopurine méthyltransférase, une surveillance étroite de l'hémogramme est indiquée en raison du risque de développement rapide d'une myélosuppression après initiation d'un traitement par l'azathioprine.

Ce problème peut être exacerbé par la co-administration de médicaments inhibant la thiopurine méthyltransférase, comme l'olsalazine, la mésalazine, ou la sulfasalazine (voir rubrique 4.5).

Des anomalies chromosomiques ont été décrites chez des patients hommes et femmes traités par

l'azathioprine. Il est difficile d'évaluer le rôle de l'azathioprine dans l'apparition de ces anomalies.

Des anomalies chromosomiques, disparaissant au long cours, ont été observées sur des lymphocytes d'enfants de patients hommes et femmes traités par l'azathioprine.

Dans de très rares cas, une anomalie physique a été observée chez les descendants de patients traités. Un effet clastogène synergique a été décrit chez des patients traités par l'azathioprine et exposés aux radiations ultra-violettes.

En raison des données de toxicologie préclinique et si la pathologie maternelle permet de l'envisager, une suspension du traitement au cours de la grossesse est souhaitable.

Comme lors de toute chimiothérapie cytotoxique, des mesures contraceptives doivent être envisagées si l'un des partenaires est traité par azathioprine.

Les patients doivent être informés qu'au cours du traitement par l'IMUREL, les vaccinations peuvent être moins efficaces et qu'il convient d'éviter l'utilisation de vaccins vivants atténués (voir rubrique 4.5).

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

La fertilité chez les patients homme et femme traités par azathioprine ne semble pas être modifiée.

Grossesse

L'azathioprine est tératogène chez l'animal. L'azathioprine et ses métabolites traversent le

	<p>placenta. Dans l'espèce humaine, des centaines d'observations de grossesses exposées permettent d'écarter, à ce jour, l'hypothèse d'un risque malformatif de l'azathioprine sur le fœtus. Toutefois, en raison des données de toxicologie préclinique, et si la pathologie maternelle permet de l'envisager, une suspension du traitement au cours de la grossesse est souhaitable, dans la mesure où le suivi à long terme des enfants de mères traitées est insuffisant.</p> <p>Une leucopénie et/ou thrombocytopénie ont été rapportés chez des nouveaux-nés dont les mères avaient été traitées par l'azathioprine tout au long de leur grossesse. Afin d'éviter l'apparition de ces effets, une diminution de la posologie maternelle, lorsque cela est possible, est souhaitable. Une numération formule sanguine sera réalisée chez le nouveau-né.</p> <p>Des naissances d'enfants prématurés et de faible poids, ont été rapportées après exposition de la mère à l'azathioprine, particulièrement dans les cas de co-administration avec les corticostéroïdes.</p> <p>5.3. Données de sécurité préclinique</p> <p><u>Pouvoir teratogène :</u></p> <p>Des études chez des rates, souris et lapines gravides, auxquelles on a administré de l'azathioprine aux doses de 5-15 mg/kg/jour pendant l'organogenèse, ont montré des degrés variés d'anomalies fœtales.</p> <p>Le caractère teratogène a été évident chez des lapines ayant reçu une dose de 10 mg/kg/jour.</p> <p>Dans l'espèce humaine, des centaines d'observations de grossesses exposées permettent d'écarter, à ce jour, l'hypothèse d'un risque malformatif, de l'azathioprine sur le fœtus.</p> <p>Toutefois, en raison des données de toxicologie préclinique, et si la pathologie maternelle permet de l'envisager, une suspension du traitement au cours de la grossesse est souhaitable, dans la mesure où le suivi à long terme des enfants de mères traitées est insuffisant.</p> <p>La fertilité chez les patients homme et femme traités par azathioprine ne semble pas être modifiée.</p> <p>L'azathioprine est mutagène et clastogène in vitro et in vivo chez le rat et la souris.</p> <p>L'azathioprine est clastogène sur des lymphocytes humains in vitro.</p>
--	--

経口剤（仏国）

(8) 製品名	IMUREL 50 mg, comprimé pelliculé
効能・効果	<p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Transplantation d'organes</u> : prévention du rejet du greffon en association avec des corticostéroïdes ou d'autres agents immunodépresseurs. • <u>Maladies dysimmunitaires</u> : <p>o Traitement du lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde sévère, hépatite</p>

	<p>autoimmune, (à l'exclusion des maladies virales), purpura thrombopénique idiopathique, anémie hémolytique auto-immune, dermatomyosite, polymyosite, vascularites systémiques (à l'exception des maladies virales), pemphigus. IMUREL est indiqué dans les formes sévères de ces maladies, chez les patients intolérants aux corticoïdes ou corticodépendants ou dont la réponse thérapeutique est insuffisante en dépit de fortes doses de corticoïdes.</p> <p>o Traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) modérées à sévères chez les patients chez qui une corticothérapie est nécessaire.</p>
<p>妊婦への 投与</p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>La manipulation des comprimés d'Imurel ne nécessite pas de précaution particulière si le pelliculage est intact.</p> <p><u>Surveillance du traitement :</u></p> <p>Ce médicament ne doit être prescrit que si une surveillance adéquate du patient peut être assurée en cours de traitement.</p> <p>En raison du potentiel hématotoxique de l'Imurel, une surveillance hebdomadaire de l'hémogramme s'impose au cours des huit premières semaines de traitement, notamment en cas de forte posologie et chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques. Cette surveillance devra être maintenue au cours du traitement, à intervalles réguliers, au moins tous les 3 mois.</p> <p>Les patients traités par l'Imurel doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement le médecin en cas d'infection, de contusion ou de saignement inexplicé, ou de toutes autres manifestations de myélosuppression. Une immunosuppression excessive augmente la sensibilité aux infections, notamment les infections opportunistes, les infections à issue fatale et les infections généralisées sévères. L'Imurel peut être associé à la survenue d'infections opportunistes du fait de son caractère lymphopéniant (voir rubrique 4.8).</p> <p>Les patients sous immunosuppresseur sont exposés à un risque accru de syndromes lymphoprolifératifs et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées, sarcomes (notamment sarcome de Kaposi) et cancers du col de l'utérus (voir rubrique 4.8). Ce risque semble lié à l'intensité et à la durée de l'immunosuppression, plutôt qu'à l'utilisation d'un immunosuppresseur spécifique.</p> <p>La réduction ou l'arrêt de l'immunosuppression peut être associée à une régression totale ou partielle des lymphomes non hodgkiniens et des sarcomes de Kaposi.</p> <p>Dans le cadre des recommandations générales visant à minimiser le risque de cancer de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être minimisée par le port de vêtements protecteurs et l'utilisation d'une crème solaire à indice de protection élevé.</p> <p>Dans les rares cas de patients présentant un déficit génétique en thiopurine méthyltransférase, une surveillance étroite de l'hémogramme est indiquée en raison du risque de développement</p>

rapide d'une myélosuppression après initiation d'un traitement par l'azathioprine.

Ce problème peut être exacerbé par la co-administration de médicaments inhibant la thiopurine méthyltransférase, comme l'olsalazine, la mésalazine, ou la sulfasalazine (voir rubrique 4.5).

Des anomalies chromosomiques ont été décrites chez des patients hommes et femmes traités par l'azathioprine. Il est difficile d'évaluer le rôle de l'azathioprine dans l'apparition de ces anomalies.

Des anomalies chromosomiques, disparaissant au long cours, ont été observées sur des lymphocytes d'enfants de patients hommes et femmes traités par l'azathioprine.

Dans de très rares cas, une anomalie physique a été observée chez les descendants de patients traités.

Un effet clastogène synergique a été décrit chez des patients traités par l'azathioprine et exposés aux radiations ultra-violettes.

En raison des données de toxicologie préclinique et si la pathologie maternelle permet de l'envisager, une suspension du traitement au cours de la grossesse est souhaitable.

Comme lors de toute chimiothérapie cytotoxique, des mesures contraceptives doivent être envisagées si l'un des partenaires est traité par azathioprine.

Les patients doivent être informés qu'au cours du traitement par l'IMUREL, les vaccinations peuvent être moins efficaces et qu'il convient d'éviter l'utilisation de vaccins vivants atténués (voir rubrique 4.5).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

La fertilité chez les patients homme et femme traités par azathioprine ne semble pas être modifiée.

Grossesse

L'azathioprine est tératogène chez l'animal. L'azathioprine et ses métabolites traversent le placenta. Dans l'espèce humaine, des centaines d'observations de grossesses exposées permettent d'écarter, à ce jour, l'hypothèse d'un risque malformatif de l'azathioprine sur le fœtus. Toutefois, en raison des données de toxicologie préclinique, et si la pathologie maternelle permet de l'envisager, une suspension du traitement au cours de la grossesse est souhaitable, dans la mesure où le suivi à long terme des enfants de mères traitées est insuffisant.

Une leucopénie et/ou thrombocytopénie ont été rapportés chez des nouveaux-nés dont les mères avaient été traitées par l'azathioprine tout au long de leur grossesse. Afin d'éviter l'apparition de ces effets, une diminution de la posologie maternelle, lorsque cela est possible, est

	<p>souhaitable. Une numération formule sanguine sera réalisée chez le nouveau-né.</p> <p>Des naissances d'enfants prématurés et de faible poids, ont été rapportées après exposition de la mère à l'azathioprine, particulièrement dans les cas de co-administration avec les corticostéroïdes.</p> <p>5.3. Données de sécurité préclinique</p> <p><u>Pouvoir tératogène :</u></p> <p>Des études chez des rates, souris et lapines gravides, auxquelles on a administré de l'azathioprine aux doses de 5-15 mg/kg/jour pendant l'organogenèse, ont montré des degrés variés d'anomalies foetales. Le caractère tératogène a été évident chez des lapines ayant reçu une dose de 10 mg/kg/jour.</p> <p>Dans l'espèce humaine, des centaines d'observations de grossesses exposées permettent d'écarter, à ce jour, l'hypothèse d'un risque malformatif, de l'azathioprine sur le fœtus.</p> <p>Toutefois, en raison des données de toxicologie préclinique, et si la pathologie maternelle permet de l'envisager, une suspension du traitement au cours de la grossesse est souhaitable, dans la mesure où le suivi à long terme des enfants de mères traitées est insuffisant.</p> <p>La fertilité chez les patients homme et femme traités par azathioprine ne semble pas être modifiée.</p> <p>L'azathioprine est mutagène et clastogène in vitro et in vivo chez le rat et la souris.</p> <p>L'azathioprine est clastogène sur des lymphocytes humains in vitro.</p>
--	---

注射剤（仏国）

(9) 製品名	IMUREL 50 mg, poudre pour solution injectable (IV)
効能・効果	<p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <p><u>Transplantation d'organes :</u> prévention du rejet du greffon en association avec des corticostéroïdes ou d'autres agents immunodépresseurs.</p> <p><u>Maladies dysimmunitaires :</u></p> <p>o Traitement du lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde sévère, hépatite auto-immune, (à l'exclusion des maladies virales), purpura thrombopénique idiopathique, anémie hémolytique auto-immune, dermatomyosite, polymyosite, vascularites systémiques (à l'exception des maladies virales), pemphigus. IMUREL est indiqué dans les formes sévères de ces maladies, chez les patients intolérants aux corticoïdes ou corticodépendants ou dont la réponse thérapeutique est insuffisante en dépit de fortes doses de corticoïdes lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser la voie orale.</p> <p>o Traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) modérées à sévères chez les patients chez qui une corticothérapie est nécessaire lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser la voie orale.</p>
妊婦への 投与	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Surveillance du traitement :

Ce médicament ne doit être prescrit que si une surveillance adéquate du patient peut être assurée en cours de traitement.

En raison du potentiel hématotoxique de l'IMUREL, une surveillance hebdomadaire de l'hémogramme s'impose au cours des huit premières semaines de traitement, notamment en cas de forte posologie et chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques. Cette surveillance devra être maintenue au cours du traitement, à intervalles réguliers, au moins tous les 3 mois.

Les patients traités par l'Imurel doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement le médecin en cas d'infection, de contusion ou de saignement inexplicé, ou de toutes autres

manifestations de myélosuppression Une immunosuppression excessive augmente la sensibilité aux infections, notamment les infections opportunistes, les infections à issue fatale et les infections généralisées sévères.

L'Imurel peut être associé à la survenue d'infections opportunistes du fait de son caractère lymphopéniant (voir rubrique 4.8).

Les patients sous immunosuppresseur sont exposés à un risque accru de syndromes lymphoprolifératifs et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées, sarcomes (notamment sarcome de Kaposi) et cancers du col de l'utérus (voir rubrique 4.8). Ce risque semble lié à l'intensité et à la durée de l'immunosuppression, plutôt qu'à l'utilisation d'un immunosuppresseur spécifique.

La réduction ou l'arrêt de l'immunosuppression peut être associée à une régression totale ou partielle des lymphomes non hodgkiniens et des sarcomes de Kaposi.

Dans les rares cas de patients présentant un déficit génétique en thiopurine méthyltransférase, une surveillance étroite de l'hémogramme est indiquée en raison du risque de développement rapide d'une myélosuppression après initiation d'un traitement par l'azathioprine.

Ce problème peut être exacerbé par la co-administration de médicaments inhibant la thiopurine méthyltransférase, comme l'olsalazine, la mésalazine, ou la sulfasalazine (voir rubrique 4.5).

Des anomalies chromosomiques ont été décrites chez des patients hommes et femmes traités par

l'azathioprine. Il est difficile d'évaluer le rôle de l'azathioprine dans l'apparition de ces anomalies.

Des anomalies chromosomiques, disparaissant au long cours, ont été observées sur des lymphocytes d'enfants de patients hommes et femmes traités par l'azathioprine.

Dans de très rares cas, une anomalie physique a été observée chez les descendants de patients traités.

Un effet clastogène synergique a été décrit chez des patients traités par l'azathioprine et exposés aux radiations ultra-violettes.

En raison des données de toxicologie préclinique et si la pathologie maternelle permet de l'envisager, une suspension du traitement au cours de la grossesse est souhaitable.

Comme lors de toute chimiothérapie cytotoxique, des mesures contraceptives doivent être envisagées si l'un des partenaires est traité par azathioprine.

Les patients doivent être informés qu'au cours du traitement par l'Imurel, les vaccinations peuvent être moins efficaces et qu'il convient d'éviter l'utilisation de vaccins vivants atténués (voir rubrique 4.5).

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est « sans sodium ».

4.6. Grossesse et allaitement

Fertilité

La fertilité chez les patients homme et femme traités par azathioprine ne semble pas être modifiée.

Grossesse

L'azathioprine est tératogène chez l'animal. L'azathioprine et ses métabolites traversent le placenta. Dans l'espèce humaine, des centaines d'observations de grossesses exposées permettent d'écarter, à ce jour, l'hypothèse d'un risque malformatif de l'azathioprine sur le fœtus.

Toutefois, en raison des données de toxicologie préclinique, et si la pathologie maternelle permet de l'envisager, une suspension du traitement au cours de la grossesse est souhaitable, dans la mesure où le suivi à long terme des enfants de mères traitées est insuffisant.

Une leucopénie et/ou thrombocytopénie ont été rapportés chez des nouveaux-nés dont les mères avaient été traitées par l'azathioprine tout au long de leur grossesse. Afin d'éviter l'apparition de ces effets, une diminution de la posologie maternelle, lorsque cela est possible, est souhaitable. Une numération formule sanguine sera réalisée chez le nouveau-né.

Des naissances d'enfants prématurés et de faible poids, ont été rapportées après exposition de la mère à l'azathioprine, particulièrement dans les cas de co-administration avec les corticostéroïdes.

5.3. Données de sécurité préclinique

Pouvoir tératogène :

Des études chez des rates, souris et lapines gravides, auxquelles on a administré de l'azathioprine aux doses de 5-15 mg/kg/jour pendant l'organogenèse, ont montré des degrés variés d'anomalies foetales.

Le caractère tératogène a été évident chez des lapines ayant reçu une dose de 10 mg/kg/jour.

Dans l'espèce humaine, des centaines d'observations de grossesses exposées permettent

	<p>d'écarter, à ce jour, l'hypothèse d'un risque malformatif, de l'azathioprine sur le fœtus.</p> <p>Toutefois, en raison des données de toxicologie préclinique, et si la pathologie maternelle permet de l'envisager, une suspension du traitement au cours de la grossesse est souhaitable, dans la mesure où le suivi à long terme des enfants de mères traitées est insuffisant.</p> <p>La fertilité chez les patients homme et femme traités par azathioprine ne semble pas être modifiée.</p> <p>L'azathioprine est mutagène et clastogène in vitro et in vivo chez le rat et la souris.</p> <p>L'azathioprine est clastogène sur des lymphocytes humains in vitro.</p>
--	--

経口剤（加国）

(10) 製品名	IMURAN® Azathioprine Tablets USP 50 mg
効能・効果	<p>INDICATIONS AND CLINICAL USE</p> <p><u>Renal Homotransplantation</u></p> <p>IMURAN tablets (Azathioprine Tablets USP) are indicated as an adjunct for the prevention of rejection in renal homotransplantation.</p> <p><u>Rheumatoid Arthritis</u></p> <p>IMURAN is indicated only in adult patients meeting criteria for classic or definite rheumatoid arthritis as specified by the American Rheumatism Association. IMURAN should be restricted to patients with severe, active and erosive disease not responsive to conventional management including rest, acetylsalicylic acid or other non-steroidal drugs, or with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD's).</p> <p><u>Geriatrics (>65 years of age)</u></p> <p>No data are available.</p> <p><u>Pediatrics (<18 years of age)</u></p> <p>No data are available.</p>
妊婦への投与	<p>WARNINGS AND PRECAUTIONS</p> <p>Serious Warnings and Precautions</p> <p>IMURAN can cause fetal harm when administered to a pregnant woman (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Special Populations, Pregnant Women).</p> <p><u>Sexual Function/Reproduction</u></p> <p>Azathioprine has been reported to cause temporary depression in spermatogenesis and reduction in sperm viability and sperm count in mice at doses 10 times the human therapeutic dose; a reduced percentage of fertile matings occurred when animals received 5 mg/kg.</p>

Special Populations

Pregnant Women

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women therefore azathioprine should not be given to patients who are pregnant or likely to become pregnant in the near future

without careful assessment of risk versus benefit.

Azathioprine can cause fetal harm when administered to a pregnant woman.

Azathioprine should not be given during pregnancy or in patients of reproductive potential without careful weighing of risk versus benefit. Use of azathioprine in pregnant patients should be avoided whenever possible. If this drug is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus. Women of childbearing age should be advised to avoid becoming pregnant.

There have been reports of premature birth and low birth weight following maternal exposure to azathioprine, particularly in combination with corticosteroids. There have also been reports of spontaneous abortion following either maternal or paternal exposure. Azathioprine is teratogenic in rabbits and mice when given in doses equivalent to the human dose (5 mg/kg daily). Abnormalities included skeletal malformations and visceral anomalies.

Leukopenia and/or thrombocytopenia have been reported in a proportion of neonates whose mothers took azathioprine throughout their pregnancies. Extra care in hematological monitoring is advised during pregnancy.

Limited immunologic and other abnormalities have occurred in a few infants born of renal allograft recipients on azathioprine. In a detailed case report, documented lymphopenia, diminished IgG and IgM levels, CMV infection, and a decreased thymic shadow were noted in an infant born to a mother receiving 150 mg azathioprine and 30 mg prednisone daily throughout pregnancy. At 10 weeks most features were normalized. Pancytopenia and severe immune deficiency has been reported in a preterm infant whose mother received 125 mg azathioprine and 12.5 mg prednisone daily. There have been two published reports of abnormal physical findings. In one study an infant born with preaxial polydactyly whose mother received azathioprine 200 mg daily and prednisone 20 mg every other day during pregnancy. The second study described an infant with a large myelomeningocele in the upper lumbar region,

	<p>bilateral dislocated hips, and bilateral talipes equinovarus. The father was on long-term azathioprine therapy.</p> <p><u>Teratology Studies</u></p> <p>Reproductive studies have been performed in a variety of species. The administration of azathioprine to pregnant rats and one strain of mice did not produce significant congenital anomalies. However, studies with pregnant rabbits and Swiss-Webster mice have shown that azathioprine has significant teratogenic potential producing resorptions and skeletal anomalies even when administered as late as the midpoint of gestation.</p>
--	--

注射剤（加国）

(11) 製品名 IMURAN® Azathioprine sodium for Injection, Manufacturer's Standard (50 mg azathioprine per vial)	
効能・効果	<p>INDICATIONS AND CLINICAL USE</p> <p>Renal Homotransplantation IMURAN® (azathioprine) is indicated as an adjunct for the prevention of rejection in renal homotransplantation.</p> <p>Rheumatoid Arthritis IMURAN® is indicated only in adult patients meeting criteria for classic or definite rheumatoid arthritis as specified by the American Rheumatism Association. IMURAN® should be restricted to patients with severe, active and erosive disease not responsive to conventional management including rest, acetylsalicylic acid or other non-steroidal drugs, or with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD's).</p> <p>Geriatrics (> 65 years of age): No data are available.</p> <p>Pediatrics (< 18 years of age): No data are available.</p>
妊婦への投与	<p>WARNINGS AND PRECAUTIONS</p> <p>Serious Warning and Precautions IMURAN® can cause fetal harm when administered to a pregnant woman (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Special Populations, Pregnant Women).</p> <p><u>Sexual Function/Reproduction</u></p> <p>IMURAN® has been reported to cause temporary depression in spermatogenesis and reduction in sperm viability and sperm count in mice at doses 10 times the human therapeutic dose; a reduced percentage of fertile matings occurred when animals received 5 mg/kg.</p>

Special Populations

Pregnant Women: There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women therefore IMURAN® should not be given to patients who are pregnant or likely to become pregnant in the near future without careful assessment of risk versus benefit.

IMURAN® can cause fetal harm when administered to a pregnant woman.

IMURAN® should not be given during pregnancy or in patients of reproductive potential without careful weighing of risk versus benefit. Use of IMURAN® in pregnant patients should be avoided whenever possible. If this drug is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus. Women of childbearing age should be advised to avoid becoming pregnant.

There have been reports of premature birth and low birth weight following maternal exposure to azathioprine, particularly in combination with corticosteroids. There have also been reports of spontaneous abortion following either maternal or paternal exposure.

IMURAN® is teratogenic in rabbits and mice when given in doses equivalent to the human dose (5 mg/kg daily). Abnormalities included skeletal malformations and visceral anomalies.

Leukopenia and/or thrombocytopenia have been reported in a proportion of neonates whose mothers took azathioprine throughout their pregnancies. Extra care in hematological monitoring is advised during pregnancy.

Limited immunologic and other abnormalities have occurred in a few infants born of renal allograft recipients on IMURAN®. In a detailed case report, documented lymphopenia, diminished IgG and IgM levels, CMV infection, and a decreased thymic shadow were noted in an infant born to a mother receiving 150 mg azathioprine and 30 mg prednisone daily throughout pregnancy. At 10 weeks most features were normalized. Pancytopenia and severe immune deficiency has been reported in a preterm infant whose mother received 125 mg azathioprine and 12.5 mg prednisone daily. There have been two published reports of abnormal physical findings. In one study an infant born with preaxial polydactyly whose mother received azathioprine 200 mg daily and prednisone 20 mg every other day during pregnancy. The second study described an infant with a large myelomeningocele in the upper lumbar region, bilateral dislocated hips, and bilateral talipes equinovarus. The father was on long-term azathioprine therapy.

	<p>TOXICOLOGY</p> <p>Teratology Studies</p> <p>Reproductive studies have been performed in a variety of species. The administration of azathioprine to pregnant rats and one strain of mice did not produce significant congenital anomalies. However, studies with pregnant rabbits and Swiss-Webster mice have shown that azathioprine has significant teratogenic potential producing resorptions and skeletal anomalies even when administered as late as the midpoint of gestation.</p>
--	--

経口剤（豪州）

(12) 製品名	AZATHIOPRINE (IMURAN®) Tablets and powder for injection
効能・効果	<p><u>4.1 THERAPEUTIC INDICATION</u></p> <p>IMURAN is used as an immunosuppressant antimetabolite either alone, or more commonly, in combination with other agents (usually corticosteroids) and procedures which influence the immune response. Therapeutic effect may be evident only after weeks or months and can include a steroid-sparing effect, thereby reducing the toxicity associated with high dosage and prolonged usage of corticosteroids.</p> <p>IMURAN, in combination with corticosteroids and/or other immunosuppressive agents and procedures, is indicated in the management of patients receiving organ transplants.</p> <p>IMURAN, either alone or more usually in combination with corticosteroids and/or other procedures, has been used with clinical benefit (which may include reduction of dosage or discontinuation of corticosteroids) in a proportion of patients suffering from the following:</p> <p>severe rheumatoid arthritis; systemic lupus erythematosus; dermatomyositis/polymyositis; autoimmune chronic active hepatitis; pemphigus vulgaris; polyarteritis nodosa; autoimmune haemolytic anaemia; chronic refractory idiopathic thrombocytopenic purpura.</p>
妊婦への 投与	<p><u>4.3 CONTRAINDICATIONS</u></p> <p>IMURAN is contraindicated in patients known to be hypersensitive to azathioprine or any other component of the preparation. Hypersensitivity to 6-mercaptopurine (6-MP) should alert the prescriber to probable hypersensitivity to IMURAN.</p> <p>Patients with rheumatoid arthritis previously treated with alkylating agents (cyclophosphamide, chlorambucil, melphalan or others) may have a prohibitive risk of</p>

neoplasia if treated with IMURAN.

IMURAN therapy should not be initiated in patients who may be pregnant, who are likely to become pregnant in the near future, or who are known to be pregnant (see Section 4.4 Special warnings and precautions for use).

4.4 SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE

Teratogenicity

Studies in pregnant rats, mice and rabbits using azathioprine in dosages from 5-15 mg/kg bodyweight/day over the period of organogenesis have shown varying degrees of foetal abnormalities. Teratogenicity was evident in rabbits at 10 mg/kg bodyweight/day.

Epidemiological evidence in man indicates that the frequency of occurrence of congenital abnormalities in the offspring of maternal transplant recipients is similar to that in the general population.

As with all cytotoxic chemotherapy, adequate contraceptive precautions should be advised when either partner is receiving IMURAN.

4.6 FERTILITY, PREGNANCY AND LACTATION

Use in Pregnancy and Lactation (Pregnancy Category D)

The decision to maintain or discontinue IMURAN during pregnancy, or to terminate the pregnancy, depends on the condition under treatment in which the maternal wellbeing has to be weighed against possible risks to the foetus. As a general rule, IMURAN therapy should not be initiated in patients known to be pregnant.

As with all cytotoxic chemotherapy, adequate contraceptive precautions should be advised when either partner is receiving IMURAN.

There have been reports of premature birth and low birth weight following maternal exposure to azathioprine, particularly in combination with corticosteroids. There have also been reports of spontaneous abortion following either maternal or paternal exposure.

IMURAN and/or its metabolites have been found in low concentrations in foetal blood and amniotic fluid.

The rare possibility of neonatal leucopenia and/or thrombocytopenia which may not be

	<p>clinically evident appears to be preventable by reducing maternal dosage of IMURAN if, at 32 weeks' gestation, the maternal leucocyte count is at or below 8.6×10^9 per litre. The possibility of neonatal immunosuppression is a serious and potentially fatal complication. Extra care in haematological monitoring is advised during pregnancy.</p> <p>6-Mercaptopurine has been identified in the colostrum and breast-milk of women receiving azathioprine treatment. Nursing mothers should be advised to consult their physician, since use by nursing mothers is not recommended because of possible adverse effects on the infant.</p> <p>Effects on fertility</p> <p>Relief of chronic progressive renal failure by renal transplantation involving the use of IMURAN has been accompanied by increased fertility in both male and female transplant recipients.</p>
--	---

4. 動物試験

(1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	
動物種 (動物数)	マウス (雄: 10 匹/群、雌: 18 匹/群)
投与期間、回数	投与雄: 交配前 19 回 (5 回/週) 及び交尾確認まで (計 21~26 回投与) 【無処置雌との交配】 投与雌: 交配前 19 回 (5 回/週) 及び交尾確認まで (計 19~24 回投与) 【無処置雄との交配】
投与量 (経路)	20 mg/kg/day (腹腔内投与)
結果の概要	雌雄の受胎能に投与の影響はなかった。投与雄と交配した無処置雌及び投与雌の胎児には外表及び骨格異常は認められなかった。
公表文献	Rosenkrantz JG et al. Azathioprine (Imuran) and pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1967; 97: 387-94.

(2) 発生毒性試験	
動物種 (動物数)	マウス (無処置対照群: 32 匹、溶媒対照群: 9 匹、投与群: 1~11 匹/群)
投与期間	対照群: 妊娠第 0~14 日 投与群: 妊娠第 0~2、3~5、6~8、9~10、9~11 日又は 12~14 日 (妊娠確認日 = 妊娠第 0 日)
投与量及び経路	4、10、20、30 mg/kg/day (腹腔内投与)
結果の概要	4 mg/kg/day 以上で胚死亡及び矮小児が増加し、10 mg/kg/day 以上で胎児死亡が増加した。また、10 mg/kg/day 以上で骨格異常 (欠指、肋骨/脊椎骨異常等) が増加し、20 mg/kg/day 以上の投与で口蓋裂の発現頻度が増加した。
公表文献	Rosenkrantz JG et al. Azathioprine (Imuran) and pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1967; 97: 387-94.

(3) 発生毒性試験	
動物種 (動物数)	マウス (8~24 匹/群)
投与期間	妊娠第 8~13 日 (妊娠確認日 = 妊娠第 1 日)
投与量及び経路	10、25、50、100 mg/kg/day (経口投与)
結果の概要	母動物では、25 mg/kg/day 以上で体重増加抑制が認められた。流産が 25 mg/kg/day (2/22 例) 及び 100 mg/kg/day (8/8 例) で観察された。 胎児観察では、25 mg/kg/day で胎児死亡率の増加、50 mg/kg/day では胎児全例が死亡した。10 及び 25 mg/kg/day で胎児体重低下、骨格変異増加及び骨化遅延がみられた。

	出生児観察では、25 mg/kg/day で生児数の減少、出生児全例の死亡（生後2日以内）、10 mg/kg/day では出生児低体重及び生存率の低下（2/6匹の母体の出生児が生後2週間以内に全例死亡）がみられた。
公表文献	藤井達男ら. マウスおよびラットにおける Azathioprine (Imuran) の催奇形性. 応用薬理. 1968; 2: 401-10.

(4) 発生毒性試験	
動物種 (動物数)	ラット (20~24 匹/群)
投与期間	妊娠第 10~15 日 (妊娠確認日 = 妊娠第 1 日)
投与量及び経路	10、20、40 mg/kg/day (経口投与)
結果の概要	母動物では、40 mg/kg/day で著明な体重増加抑制及び流産 (1/19 匹) が認められた。 胎児観察では、全ての投与群で胎児死亡率の増加及び胎児体重の低下がみられた。いずれの群にも外表及び内臓異常の増加はみられなかったが、40 mg/kg/day で骨格異常 (胸椎体の変形/分離) 及び骨格変異 (頸肋) が増加した。全ての投与群で骨化遅延がみられた。 出生児観察では、20 mg/kg/day 以上で生児数の減少及び生存率の低下 (生後3日以内に多数死亡) がみられた。
公表文献	藤井達男ら. マウスおよびラットにおける Azathioprine (Imuran) の催奇形性. 応用薬理. 1968; 2: 401-10.

(5) 発生毒性試験	
動物種 (動物数)	ラット (動物数不明)
投与量及び投与期間	2.5 mg/kg/day: 妊娠第 3~12、6~8、6~9、6~12、7~9 又は 8~10 日 5 mg/kg/day: 妊娠第 6~8、6~9 又は 7~9 日 10mg/kg/day: 妊娠第 6~8、6~9、7~9 又は 8~10 日 (妊娠確認日 = 妊娠第 1 日)
投与経路	経口投与
結果の概要	2.5 mg/kg/day 以上で胚致死作用が認められたが、胎児に異常は観察されなかった。母体毒性に関する記載はなかった。
公表文献	Tuchmann-Duplessis H et al. Compt Rend. Soc Biol. 1964; 158: 1984-90.

(6) 発生毒性試験	
動物種 (動物数)	マウス (動物数不明)
投与量及び投与期	2.5 mg/kg/day: 妊娠第 6~8、7-9 又は 8~10 日

間	5 mg/kg/day: 妊娠第 4～9 日、6～8 日又は 7-9 日 10 mg/kg/day: 妊娠第 1～12 日、6～12 日、6～8 日、7～9 日又は 8～10 日 15 mg/kg/day: 妊娠第 4～12 日又は 6～12 日 20 mg/kg/day: 妊娠第 8～12 日 (妊娠確認日 = 妊娠第 1 日)
投与経路	経口投与
結果の概要	2.5 mg/kg/day 以上で胚致死作用が認められたが、胎児に異常は観察されなかった。母体毒性に関する記載はなかった。
公表文献	Tuchmann-Duplessis H et al. Compt Rend. Soc Biol. 1964; 158: 1984-90.

(7) 発生毒性試験	
動物種 (動物数)	ウサギ (動物数不明)
投与量及び投与期間	5 mg/kg/day: 妊娠第 6～14 日 10 mg/kg/day: 妊娠第 6～14 日、8～14 日又は 14～開腹日 15 mg/kg/day: 妊娠第 8～10 日 (妊娠確認日 = 妊娠第 1 日)
投与経路	経口投与
結果の概要	5 mg/kg/day 以上で胚致死作用が認められ、生存胎児には眼、四肢、指、及び尾の異常、口蓋裂等が観察され、催奇形作用も認められた。母体毒性に関する記載はなかった。
公表文献	Tuchmann-Duplessis H et al. Compt Rend. Soc Biol. 1964; 158: 1984-90.

< 遺伝毒性試験 >

S. typhimurium TA100 株を用いた復帰突然変異試験で嫌氣的条件下において変異原性がみられた。マウスに 25、50 又は 100 mg/kg、ラットに 50、100 又は 200 mg/kg を 24 時間間隔で 2 回腹腔内投与した骨髄小核試験において、小核を有する骨髄細胞が用量依存的に増加した。また、ラットに単回 (3、10、40 mg/kg) または 28 日間 (1、3、10 mg/kg) 経口投与した骨髄小核試験においても小核誘発作用が認められた。

(8) 細菌を用いる復帰突然変異試験	
菌株	<i>S. typhimurium</i> (TA100 株)
処理濃度 (培養条件)	250 ug/plate (好氣的条件下)、25～2500 ug/plate (嫌氣的条件下)
結果の概要	通常の好氣的条件下では変異原性は示さなかったが、嫌氣的条件下において 1000 ug/plate まで濃度依存的な変異原性を示した。

公表文献	Speck WT et al. Mutagenicity of azathioprine. Cancer Res. 1976; 36: 108-9.
------	--

(9) げっ歯類を用いる小核試験	
動物種 (動物数)	ラット (10 匹/群)
投与期間及び経路	単回又は 28 日間、強制経口投与
投与量 (投与期間)	3、10、40 mg/kg (単回投与)、1、3、10 mg/kg/day (28 日間投与)
結果の概要	単回投与の結果、骨髄において PCE : NCE (多染性赤血球 : 正染性赤血球) 比の低下が 40 mg/kg でみられ、MNPCEs (小核を有する多染性赤血球) の増加がすべての用量で用量依存的に認められた。28 日間投与の結果、骨髄において PCE:NCE 比の低下が 10 mg/kg で認められ、MNPCEs の増加が 3 及び 10mg/kg で用量依存的にみられた。
公表文献	Henderson L et al. Induction of micronuclei in rat bone marrow and peripheral blood following acute and subchronic administration of azathioprine. Mutat Res. 1993; 291: 79-85.

(10) げっ歯類を用いる小核試験	
動物種 (動物数)	マウス (5 匹/群)、ラット (5 匹/群)
投与回数及び経路	2 回 (24 時間間隔)、腹腔内投与
投与量	25、50、100 mg/kg/day (マウス)、50、100、200 mg/kg (ラット)
結果の概要	マウス及びラットの骨髄において小核を有する細胞が用量依存的に増加した。
公表文献	van Went GF. Investigation into the mutagenic activity of azathioprine (Imuran) in different test systems. Mutat. Res. 1979; 68: 153-62.

(11) 百日咳ワクチン投与ウサギを用いるリンパ球試験	
動物種 (動物数)	ウサギ (5~8 匹/群) (百日咳ワクチン投与)
投与回数及び経路	1 日 1 回、3 日間、経口投与
投与量	5、20 mg/kg/day
結果の概要	末梢血中のリンパ球の染色体を調査した結果、すべての用量で倍数体が増加した。
公表文献	van Went GF. Investigation into the mutagenic activity of azathioprine (Imuran) in different test systems. Mutat. Res. 1979; 68: 153-62.

5. 臨床使用に関する報告

(1) 公表文献の報告状況

アザチオプリンと妊娠に関する公表文献について、システマティックレビューを行った。検索用にデータベースとしてCINAHL、EMBASE、MEDLINE、PubMed及びWeb of Scienceを用い、専門家の意見、文献レビュー、MeSH (Medical Subject Headings) 等の統制語を考慮し、キーワードとして「Azathioprine」、「Mothers」、「Pregnancy」、「Fetus」等を用いた (検索年月日 2016年10月29日)。

抽出した公表文献6,558件 (重複を除外し6,033件) のうち、タイトルや抄録から①in vitro試験、②動物試験、③他文献のデータ引用のみの文献を除外し、98件を選定した。さらに、免疫抑制薬への曝露症例を多く含む米国の移植後妊娠登録機関からの報告を追加し、詳細を検討した。

臨床使用に関する報告について、胎盤通過性に関する公表文献2件と、妊娠転帰又は児への影響に関しては50症例以上の症例が含まれている公表文献8件 (移植領域2件、自己免疫疾患領域5件、複数領域 (IBD、SLE、臓器移植後、間質性肺炎) 1件) の概要を記載した。また、児に先天奇形以外の有害事象について記載されている報告については、1例以上の症例が含まれている公表文献11件を記載した。

胎盤通過性

<p>(1) Jharap B et al. Intrauterine exposure and pharmacology of conventional thiopurine therapy in pregnant patients with inflammatory bowel disease. Gut. 2014; 63: 451-7.</p>	
概要	<p>アザチオプリン (28 例、投与量の中央値 1.93 mg/kg) 又は 6-MP (2 例、投与量 13.2 mg/kg 及び 0.94 mg/kg) を投与された IBD の妊婦 30 例において、活性代謝物である 6-チオグアニンヌクレオチド (6-TGN)、6-メチルメルカプトプリン (6-MMP) の赤血球 (RBC) 中濃度を分娩時に測定した。また、出生児 31 例のうちチオプリン代謝物の測定が可能であった児 25 例においての出生直後の臍帯血中 6-TGN 濃度及び 6-MMP 濃度を測定した。その結果、6-TGN 濃度の中央値は臍帯血では 100 pmol/8×10⁸ RBCs、分娩時の母体における濃度は 240 pmol/8×10⁸ RBCs であり、臍帯血中 6-TGN 濃度は母体 6-TGN 濃度と強い正の相関が認められた。臍帯血中の 6-MMP 濃度は、25 児中 1 児のみ認められた (1290 pmol/8×10⁸ RBCs)。</p>
<p>(2) de Boer NK et al. Azathioprine use during pregnancy: unexpected intrauterine exposure to metabolites. Am J Gastroenterol. 2006; 101: 1390-2.</p>	
概要	<p>妊娠中にアザチオプリンを継続使用していた自己免疫性肝炎 2 例、クローン病 1 例の妊婦において、母体及び児 (臍帯血) の 6-TGN 濃度及び 6-MMP 濃度を測定した。各症例の結果は以下のとおり。</p> <p>症例 1 自己免疫性肝炎の妊婦で、妊娠中プレドニゾン (本邦未承認) 5 mg/day 及びアザチオプリン 100 mg/day が投与されていた。6-TGN 濃度は母体では 235 pmol/8×10⁸ RBCs、臍帯血では 214 pmol/8×10⁸ RBCs であった。6-MMP 濃度は母体では 937 pmol/8×10⁸ RBCs であったが、児では検出されなかった。</p> <p>症例 2 クローン病の妊婦で、妊娠中アザチオプリン 150 mg/kg が投与されていた。6-TGN 濃度は母体では 276 pmol/8×10⁸ RBCs、臍帯動脈血では 168 pmol/8×10⁸ RBCs であり、臍帯静脈血では 160 pmol/8×10⁸ RBCs であった。6-MMP 濃度は母体では 542 pmol/8×10⁸ RBCs であったが、児では検出されなかった。</p> <p>症例 3 自己免疫性肝炎の妊婦で、妊娠中にプレドニゾン (本邦未承認) 15</p>

	mg/day 及びアザチオプリン 75 mg/day が投与されていた。6-TGN 濃度は母体では 291 pmol/8×10 ⁸ RBCs、臍帯動脈血では 65 pmol/8×10 ⁸ RBCs であり、臍帯静脈血では 93 pmol/8×10 ⁸ RBCs であった。6-MMP 濃度は母体では 675 pmol/8×10 ⁸ RBCs であったが、児では検出されなかった。
--	---

妊娠転帰又は児への影響（移植領域）

(3) Coscia LA et al. Immunosuppressive drugs and fetal outcome. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2014; 28: 1174-87.	
対象疾患	腎移植後
評価例数	212 例 377 妊娠
概要	1991 年に北米に設立された移植後妊娠登録機関 NTPR (National Transplantation Pregnancy Registry) からの報告。 2013 年 12 月 31 日までに妊娠中にアザチオプリン又はプレドニゾン（本邦未承認）を使用した 212 例の腎移植レシピエントの 377 妊娠（多胎例含む）が登録された。妊娠転帰 392 件の内訳は、中絶 11 児（2.8%）、自然流産 41 児（10.5%）、異所性妊娠 4 児（1%）、死産 9 児（2.3%）、生産 327 児（83.4%）であった。生産 327 児のうち、47%が 37 週未満の早産、36%が低出生体重児で、6 児（1.8%）に先天奇形が認められた。

(4) Hebral AL et al. Pregnancy after kidney transplantation: outcome and anti-human leucocyte antigen alloimmunization risk. Nephrol Dial Transplant. 2014; 29: 1786-93.	
対象疾患	腎移植後
評価例数	53 妊娠
概要	フランスの単一施設における 1969 年から 2011 年の腎移植後女性 46 例の 61 妊娠（53 妊娠でアザチオプリンを使用）の転帰に関する報告。うち 57 妊娠の転帰が生産で、出生した 59 児中 24 児が早産児、9 児が低出生体重児で、3 児に先天異常が認められた（アザチオプリン曝露の有無は不明）。その他、先天異常のために 3 例が人工妊娠中絶となった（18 トリソミー、心奇形、心肺奇形）

妊娠転帰又は児への影響（自己免疫疾患領域）

(5) Cleary BJ et al. Early pregnancy azathioprine use and pregnancy outcomes. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2009; 85: 647-54.	
対象疾患	IBD、SLE、他

評価例数	476 妊娠
概要	スウェーデン医学的出生登録データからの 1995 年 7 月から 2007 年 12 月までの出生児に関する報告。妊娠初期にアザチオプリンに曝露した妊婦 476 例（うち 300 例が IBD 患者）から出生した児 481 例（本薬曝露児）について調査した報告において、アザチオプリン曝露児は全出生児と比較して、早産、体重 2,500 g 未満、SGA (small for gestational age) が多かった。一方で、先天奇形発生率については、妊娠初期にアザチオプリンに曝露された児 481 例における先天奇形発生率は 6.2%で、全出生児 1,181,450 例における 4.7%、アザチオプリン曝露のない IBD 女性から生まれた児 1,739 例における 5.2%と比較して有意差は認められていない。先天奇形の分類別に比較すると、心房又は心室中隔欠損の発生率がアザチオプリン曝露児で全出生児と比較して有意に高かったが（調整オッズ比 3.18、95%信頼区間 1.45-6.04）、アザチオプリン曝露児全体とアザチオプリン非曝露の IBD 妊婦から出生した児との比較では有意な差は認められておらず（調整オッズ比 1.91、95%信頼区間 0.75-4.5）、先天奇形の増加がランダムな発生によるものなのか、アザチオプリン曝露によるものか、又は基礎疾患によるものかを判断することは不可能であると著者らは考察している。

(6) Ban L et al. Limited risks of major congenital anomalies in children of mothers with IBD and effects of medications. <i>Gastroenterology</i> . 2014; 146: 76-84.	
対象疾患	IBD
評価例数	149 児
概要	英国プライマリーケア電子健康記録データベースからの 1990～2010 年に 15～45 歳の女性から出生した児に関する報告。母親が妊娠中に IBD のためアザチオプリン/6-MP を使用した 149 児において 5 児に先天大奇形が認められ、アザチオプリン/6-MP、コルチコステロイド、5-アミノサリチル酸製剤を使用していない IBD の母親の児と比較して有意な増加は認められなかった（調整オッズ比 1.27、95%信頼区間 0.48-3.39）。

(7) Casanova MJ et al. Safety of thiopurines and anti-TNF-alpha drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. <i>Am J Gastroenterol</i> . 2013; 108: 433-40.	
対象疾患	IBD
評価例数	224 妊娠（アザチオプリン 169 妊娠、6-MP 18 妊娠）
概要	スペインの 24 病院による IBD 女性の妊娠に関する多施設後ろ向きコホート研究の報告。妊娠中にチオプリン（アザチオプリン/6-MP）を単独

	<p>で使用した 187 妊娠、TNF-α 阻害薬を使用した 66 妊娠(チオプリン併用含む)、両者を使用していない 318 妊娠において、産科合併症の発生割合には有意差が認められなかった。新生児合併症の発生割合はチオプリン単独曝露群で 13.9%、非曝露群で 23.3%であり、有意差が認められた。先天異常は、アザチオプリン単独例のうち 1 例に認められ (妊娠第 1 三半期の使用)、21 トリソミーであった。</p>
--	---

<p>(8) Goldstein LH et al. Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2007; 79: 696-701.</p>	
対象疾患	SLE、IBD、他
評価例数	189 妊娠
概要	<p>ヨーロッパ、カナダ、イスラエルの催奇形物質情報サービス合計 7 施設に 2001～2004 年に登録された妊娠についての前向き研究の報告。</p> <p>アザチオプリンに曝露された 189 妊娠 (98%は第 1 三半期の曝露を含む) と催奇形物質曝露のない 230 妊娠を比較した。帝王切開率、妊娠期間、早産率、出生時平均体体重、2,500 g 未満の低出生体重児率については有意差が認められたものの、生産率、死産率について有意差は認められなかった。先天大奇形発生率はそれぞれ 3.5%と 3.0%で、有意差は認められなかった (オッズ比 1.17, 95%信頼区間: 0.37- 3.69)。</p>

<p>(9) Saavedra MA et al. Azathioprine during pregnancy in systemic lupus erythematosus patients is not associated with poor fetal outcome. Clin Rheumatol. 2015; 34: 1211-6.</p>	
対象疾患	SLE
評価例数	87 妊娠
概要	<p>メキシコの単一施設における 2005 年 1 月から 2013 年 4 月までの SLE 女性の妊娠に関する後ろ向き研究。アザチオプリンに曝露された 87 妊娠と曝露のない 91 妊娠を比較すると、生産、自然流産、低出生体重の発生割合、平均出生時体重、在胎週数に関して有意差は認められなかった。全ての出生児に先天大奇形は認められなかった。</p>

妊娠転帰又は児への影響 (複数の領域)

<p>(10) Wiles K et al. A retrospective study of anaemia in neonates exposed to thiopurines in utero. Gut. 2016; 65: 886-7.</p>	
対象疾患	IBD、SLE、腎移植後、間質性肺炎

評価例数	58 例 58 妊娠
概要	英国の三次医療機関 2 施設によるアザチオプリン又は 6-MP に子宮内曝露された新生児の後ろ向き調査。妊娠中にアザチオプリン又は 6-MP を使用して出産した女性 58 例（アザチオプリン 54 例、6-MP 4 例）から出生した 59 児において、1 児にダウン症候群が認められた。臨床上の必要性から新生児期に血球検査を行った 11 児において、1 児に潜在性絨毛羊膜炎による好中球減少が認められたが、11 児ともヘモグロビン値と白血球数は正常範囲内であった。

先天奇形以外の有害事象

(11) Ostrer H et al. Two chromosome aberrations in the child of a woman with systemic lupus erythematosus treated with azathioprine and prednisone. Am J Med Genet. 1984; 17: 627-32.	
観察項目	染色体異常
概要	妊娠前から妊娠中にアザチオプリンとプレドニゾン（本邦未承認）を使用していた 30 歳の SLE 患者から出生した先天奇形と染色体構造異常を有する男児の報告。小頭症、異常顔貌、小陰茎、発育遅延と診断され、末梢血リンパ球の核型検査では 6 番染色体長腕と 14 番染色体長腕の均衡型相互転座、7 番染色体長腕の中間部欠失を認めた。
備考	アザニン®インタビューフォーム引用文献 37（2016 年 7 月改訂第 9 版）、イムラン®インタビューフォーム引用文献 41（2017 年 2 月改訂第 11 版）

(12) Leb DE et al. Chromosome aberrations in the child of a kidney transplant recipient. Arch Intern Med. 1971; 128: 441-4.	
観察項目	染色体異常
概要	妊娠前から妊娠中にアザチオプリンとプレドニゾン（本邦未承認）を使用していた 26 歳の腎移植後患者から出生した健常児におけるリンパ球染色体異常の報告。出生翌日の児の末梢血リンパ球の 11% に核間染色質架橋、欠失等の異常染色体が認められたが、末梢リンパ球における異常染色体は 4 カ月後には 3%、さらに 3 カ月後には 5%であった。

(13) DeWitte DB et al. Neonatal pancytopenia and severe combined immunodeficiency associated with antenatal administration of azathioprine and prednisone. J Pediatr. 1984; 105: 625-8.	
観察項目	血液・免疫
概要	妊娠前から妊娠中にアザチオプリンとプレドニゾン（本邦未承認）

	<p>を使用していた腎移植後患者から在胎 33 週で出生した新生児における汎血球減少症と重症複合免疫不全の報告。出生 30 分後の血球検査ではヘモグロビン 1.6 g/dL、ヘマトクリット 4.5%、白血球数 300 /mm³、血小板数 9,000 /mm³ で、輸血、人工呼吸器管理、感染症治療等を行ったが播種性カンジダ症により生後 28 日で死亡した。</p>
--	--

(14) Price HV et al. Immunosuppressive drugs and the foetus. Transplantation. 1976; 21: 294-8.	
観察項目	胸部検査
概要	<p>妊娠前から妊娠中アザチオプリンとプレドニゾン（本邦未承認）を内服していた腎移植後患者 2 例から出生した 2 児の報告。うち 1 児は新生児期の胸部 X 線検査で胸腺陰影が小さかったが、生後 32 カ月時の成長、発達は正常であった。</p>

(15) Iftikhar N et al. Aplasia cutis congenita associated with azathioprine. J Pak Med Assoc. 2009; 59: 782-4.	
観察項目	皮膚形成不全
概要	<p>妊娠前から妊娠中プレドニゾンとアザチオプリンを使用していた 26 歳の尋常性天疱瘡患者から出生した先天性皮膚形成不全症を有する児の報告。在胎 38 週、1,020 g で出生し、体表の 90% に皮膚形成不全を認め、生後 4 日目に敗血症のため死亡した。</p>

(16) Jharap B et al. Intrauterine exposure and pharmacology of conventional thiopurine therapy in pregnant patients with inflammatory bowel disease. Gut. 2014, 63 (3) : 451-457.	
観察項目	血球数
評価例数	28 妊娠
概要	<p>妊娠中にアザチオプリン（28 例）または 6-MP（2 例）を使用した 30 例の IBD 患者から出生した児 31 例の報告。全ての児においてアップガースコアは正常であり、先天奇形は認められなかった。31 例のうち 16 例において出生時にヘモグロビンを測定した結果、63%（10/16 例）に貧血が認められ（ヘモグロビンの中央値 9.25 mmol/l）、うち 1 例は貧血と血小板減少症を合併していた。重度の妊娠高血圧腎症の母親から出生した 1 児に出生時に汎血球減少症とアルカリホスファターゼ活性高値が認められた。</p>

(17) Marder W et al. In utero azathioprine exposure and increased utilization of special educational services in children born to mothers with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* (Hoboken) . 2013; 65: 759-66.

観察項目	出生後の発達
概要	<p>米国のミシガン大学の Michigan Lupus Cohort に、2008 年 12 月から、2010 年 11 月に登録された症例を対象に、妊娠中のアザチオプリンによる SLE 治療の児の発達遅延への関連の有無を調べたパイロット研究。</p> <p>SLE の妊婦 38 例から出生した児 60 例のうち 13 例が子宮内でアザチオプリンに曝露していた。特別な教育的支援（作業又は言語療法、行動カウンセリング等）を必要としていた児は、子宮内でアザチオプリンに曝露された児では 54 % (7/13 例)、本薬に曝露していない児では 17 % (8/47 例) であり、有意差が認められた。妊娠期間、SGA (small for gestational age)、傾向スコア、母親の教育水準、抗リン脂質抗体症候群の変量としたモデルにおいて追加解析した結果、2 歳以上における特別な教育的支援では、アザチオプリンと有意な関連が認められた (オッズ比 6.6、95 %信頼区間 1.0-43.3)。</p>

(18) Mahadevan U et al. Achievement of developmental milestones among offspring of women with inflammatory bowel disease: The PIANO registry. *Gastroenterology*. 2014; 146(5, Suppl 1): S-1.

観察項目	出生後の発達
概要	<p>IBD 治療の子宮内曝露が新生児の発達のマイルストーンに与える影響について評価した報告。</p> <p>出生から 4 年間、患者から生まれた児を追跡するために、米国の IBD センター 30 施設で妊婦を特定し、着床から出産までに曝露された薬剤により、6-MP/アザチオプリン (A 群)、インフリキシマブ (遺伝子組換え)、アダリムマブ (遺伝子組換え)、セルトリズマブ (遺伝子組換え) (B 群)、併用投与 (AB 群) に分類し、いずれの薬剤も使用していない妊婦と比較した。2013 年 11 月 12 日時点で 1,289 例の女性が登録されており、妊娠 1,097 例で生産児 1,039 例 (A 群 215 例、B 群 364 例、AB 群 137 例、A 群及び B 群の薬剤に曝露していない児 323 例) が出生した。曝露していない児と比較して、A 群、B 群及び AB 群の児は、常に同等以上の発達のマイルストーン達成を認めた。</p>

(19) Nulman I et al. Child neurodevelopment following in utero exposure to maternal azathioprine: Preliminary results. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011; 91: 333.

観察項目	出生後の発達
------	--------

概要	<p>母体 IBD 患者において子宮内でアザチオプリンに曝露された児の神経学的発達をフォローした報告。</p> <p>前向きにデータを収集し、アザチオプリン曝露群 27 例、コルチコステロイド曝露群 18 例、その他の IBD 治療薬曝露群 35 例、何も曝露されていない健康な母児群 27 例の 4 群に分類した。母親については妊娠時の年齢、児については性別と調査時の年齢でマッチングを行い、Full scale IQ（全検査 IQ）、Verbal IQ（言語性 IQ）及び Performance IQ（動作性 IQ）について調査を行った。児の Full scale IQ、Verbal IQ、Performance IQ について 4 群間で有意差は認められなかった。コルチコステロイド曝露群では、他群の児と比較して有意に妊娠期間が短く、低出生体重及び NICU 入室期間が長い傾向にあった。児の健康指標（成長、感染症の罹患回数、その他の健康問題）には 4 群間で差は認められなかった。</p>
----	--

(20) Motta M et al. Immune system development in infants born to mothers with autoimmune disease, exposed in utero to immunosuppressive agents. Am J Perinatol. 2007; 24: 441-7.	
観察項目	出生後の児の免疫能
概要	<p>妊娠中の自己免疫性疾患に対して免疫抑制薬を投与された母親の児における免疫機能について評価することを目的とした前向き観察対照研究。</p> <p>2002 年 1 月から 2004 年 12 月に出生した児を対象とし、母親の妊娠中の治療がグルココルチコイド単独又は他の免疫抑制薬（アザチオプリン、シクロスポリン、ヒドロキシクロロキン）併用群 19 例、低用量アスピリン単独の対照群 15 例において、出生時、出生後 1、6、12 カ月時点におけるリンパ球サブセット及び免疫グロブリン産生能を比較した。いずれの項目についても群間で有意差は認められなかった。</p>

(21) Ono E et al. Immunophenotypic profile and increased risk of hospital admission for infection in infants born to female kidney transplant recipients. Am J Transplant. 2015; 15: 1654-65.	
観察項目	出生後の児の免疫能
概要	<p>2009 年 1 月～2012 年 11 月にサンパウロのフェデラル大学でフォローされた腎移植後妊婦から出生した児 28 例（移植群）と健康な母親から出生した健康な児 40 例（対照群）の免疫能について比較した。移植群は免疫抑制薬として、全例がアザチオプリンとプレドニゾン（本邦未承認）を使用、タクロリムスは 19 例（70.4 %）、シクロスポリンは 8 例（29.6 %）、ミコフェノール酸モフェチルとデキサメタゾンは各 1 例使用されていた。移植群の出生時における児の B 細胞数、CD4 陽性 T 細</p>

	胞数、NKT 細胞数、好中球数については著明な減少が認められた。対照群と比較して、移植群では生後一年間の入院率が有意に高かった（オッズ比 4.351、95%信頼区間 1.026-15.225）が、生後 8 カ月において、移植群の児の多くの免疫能は回復していた。
--	--

(2) 公表文献の報告状況としての基準を満たさないがインタビューフォームに記載されている妊娠中の投与又はパートナーが妊娠する可能性のある男性患者への投与に関する文献

(22) Zeuthen E et al. Chromosomenuntersuchungen bei Kindern von Imuran®-behandelten Eltern. [英訳: Chromosome examination in children of parents treated with Imuran.] Humangenetik. 1971; 12: 74-6.	
対象疾患	腎移植後
評価例数	3 例（母親の曝露が 1 例、父親の曝露が 2 例）
概要	腎移植後にアザチオプリンの投与を受けていた母親 1 例と父親 2 例、当該患者から出生した児 3 例について患染色体検査を施行した。曝露群の児と、曝露した母親及び父親において、染色体異常数がコントロールと比較して多かったが、いずれの児にも先天異常は認められなかった。
備考	アザニン®インタビューフォーム引用文献 38(2016 年 7 月改訂第 9 版)、イムラン®インタビューフォーム引用文献 42 (2017 年 2 月改訂第 11 版)

(23) McGeown MG et al. Cytogenetic analysis on children born of parents treated with immunosuppressive drugs. Kidney Int. 1978; 14: 108-9.	
対象疾患	腎移植後
評価例数	16 児
概要	腎移植に対してアザチオプリンとプレドニゾロンが投与された父親 7 例の児 9 例の報告。1 例にダウン症候群が認められた。
備考	アザニン®インタビューフォーム引用文献 39(2016 年 7 月改訂第 9 版)、イムラン®インタビューフォーム引用文献 43 (2017 年 2 月改訂第 11 版)

(24) Hall BA et al. Pregnancy after renal transplantation. Aust NZ J Obstet Gynaecol. 1983; 23: 241-3.	
対象疾患	腎移植後
評価例数	6 例
結果の概要	腎移植後にアザチオプリンとプレドニゾン（本邦未承認）を併用して

	いた妊婦 6 例から児 7 例が出生した。いずれの児にも先天奇形例や死亡例はなく、母体の腎機能障害や臓器不全は認められなかった。
備考	アザニン®インタビューフォーム引用文献 40(2016 年 7 月改訂第 9 版)、イムラン®インタビューフォーム引用文献 44 (2017 年 2 月改訂第 11 版)

(25) Wolff F et al. Risiken der Schwangerschaft nach nierentransplantation. [英訳: Risks in pregnancy after kidney transplantation.] Dtsch Med Wochenschr. 1984; 109: 1721-5.	
対象疾患	腎移植後
評価例数	2 例 4 妊娠
概要	腎移植後にアザチオプリンを投与された妊婦 2 例 4 妊娠に関する報告。両妊婦ともアザチオプリン 100~150 mg 及びフルオコルトロン（本邦未承認）5~7.5 mg が投与されていた。 症例 1 妊娠 32 週から児の発育遅延のため、妊娠 36 週で帝王切開が行われた。入院加療後に健康な状態で退院し、発育については問題点は認められていない。3 年後に再度妊娠し、妊娠 5 カ月後に発育遅延を認め、妊娠 8 カ月で発育が停止したため帝王切開を行ったところ、児に顕著な皮膚弛緩、猿様しわ、手足の不格好な指等が認められ、染色体分析の結果、Turner 症候群と診断された。 症例 2 2 度妊娠し、どちらも児の発育遅延のため帝王切開が行われたが、両児とも異常は認められなかった。
備考	アザニン®インタビューフォーム引用文献 41(2016 年 7 月改訂第 9 版)、イムラン®インタビューフォーム引用文献 45 (2017 年 2 月改訂第 11 版)

(26) Hadi HA et al. Pregnancy outcome in renal transplant recipients: experience at the Medical College of Georgia and review of the literature. South Med J. 1986; 79: 959-64.	
対象疾患	腎移植後
評価例数	13 例 17 妊娠
概要	腎移植後妊婦 13 例 17 妊娠について、いずれも免疫抑制薬はプレドニゾン（本邦未承認）とアザチオプリン（全症例 100 mg/day）を使用していた。子癩前症、尿路感染、早産が高頻度に合併していた。周産期合併症はまれであった。4 例は中絶を行い、早産がみられ、13 児のうち 1 児が妊娠 28 週で出生後、呼吸窮迫症候群にて死亡。妊娠 32 週で出生した 1 児に大泉門の早期閉鎖と臍帯ヘルニアが認められた。

備考	アザニン®インタビューフォーム引用文献 42(2016年7月改訂第9版), イムラン®インタビューフォーム引用文献 46 (2017年2月改訂第11版)
----	---

(27) Källén B. The teratogenicity of antirheumatic drugs--what is the evidence? Scand J Rheumatol Suppl. 1998; 107: 119-24.	
対象疾患	自己免疫疾患
評価例数	33 例
概要	スウェーデンのレジストリデータを用いた報告。1975～1977年の国民全体のデータと比較。妊娠初期にアザチオプリンを使用した症例は33例であった。心奇形、停留精巣、内反足が認められた。早産、低出生体重はアザチオプリン曝露群で多い傾向が認められた。
備考	アザニン®インタビューフォーム引用文献 42(2016年7月改訂第9版), イムラン®インタビューフォーム引用文献 46 (2017年2月改訂第11版)

6. 国内外の成書及びガイドライン

成書

(1) Drugs in Pregnancy and Lactation (11th Edition,2017)
AZATHIOPRINE Immunologic (Immunosuppressant) PREGNANCY RECOMMENDATION: Human Data Suggest Risk in 3rd Trimester BREASTFEEDING RECOMMENDATION: Limited Human Data—Probably Compatible PREGNANCY SUMMARY Although teratogenic in two animal species, azathioprine does not appear to cause structural anomalies in humans when used during organogenesis. Exposure in the 3rd trimester has been linked to immunosuppression. In addition, bone marrow suppression of the newborn has been reported, but modification of the dose in the 3rd trimester appears to reduce the risk of this toxicity. Intrauterine growth restriction also has been reported, but this effect may have been a consequence of multiple factors, one of which was azathioprine, working in combination. Taken in sum, however, the evidence suggests that the maternal benefit of treatment outweighs the potential risk to the fetus and newborn. If azathioprine is used in pregnancy for Crohn’s disease, health care professionals are encouraged to call the toll-free number (877-311-8972) for information about patient enrollment in an Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) study.

データベース

(2) Reprotox®※ (最終確認日 2017.9.4)
Quick take: There are case reports of normal human pregnancy outcome after exposure to azathioprine. Most of the small controlled studies on the subject are consistent with a lack of azathioprine-associated risk of congenital anomalies after pregnancy exposure; however, one study found an increase in atrial and ventricular septal defects and in preterm delivery. Neonatal hematologic and immune impairment were reported in some exposed infants. It is not clear if growth restriction and shortened gestation are due to azathioprine, concomitant medications, or the underlying maternal illness

※The Reproductive Toxicology Center より提供されているデータベース

(<http://www.reprotox.org/Default.aspx>)

(3) TERIS*** (最終確認日 2017.9.4)

Magnitude of teratogenic risk to child born after exposure during gestation MINIMAL
Quality and quantity of data on which risk estimate is based FAIR
Comments 1) Women who are treated with azathioprine are at an increased risk to have children with congenital anomalies. However, it is unclear to what extent this risk is related to the seriousness of the maternal illness and to what extent it is related to the concomitant use of other medications. 2) Serious of even fatal neonatal anemia, thrombocytopenia, and lymphopenia have been observed among the children of women treated with azathioprine during pregnancy(see below)

※※ワシントン大学より提供されているデータベース (<http://depts.washington.edu/terisdb/index.html>)

国内ガイドライン（産婦人科領域）

(4) 日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会（編集） 産婦人科診療ガイドライン 産科編 2017
CQ104-2 添付文書上いわゆる禁忌の医薬品のうち、特定の状況下では妊娠中であってもインフォームドコンセントを得た上で投与される代表的医薬品は？ 臓器移植後と他の医薬品では治療効果が不十分な自己免疫疾患及びその類縁疾患に対する医薬品としてアザチオプリン、シクロスポリン、タクロリムス水和物が記載されている。

国内ガイドライン（臓器移植後）

(5) 日本妊娠高血圧学会（編集） 妊娠高血圧症候群の診療指針 2015
VI 腎疾患合併妊娠 CQ9 腎移植患者の妊娠と管理は？ 4. 免疫抑制薬の血中濃度を治療域に維持する。(グレードB:タイプII、III又はIVのエビデンスがあり、調査結果は概して一貫している) (解説抜粋) ・免疫抑制薬の投与量は Azathioprine<2mg/kg/日。 ・Cyclosporin や Tacrolimus のような免疫抑制薬は、わが国では妊婦禁忌となっているが、腎移植後のように特定の病態であり、他に有効な拒絶反応を防ぐ方策はない。妊娠継続の場合には、同薬の継続はやむをえない。 ・患者・家族にも妊娠時における免疫抑制薬に関する説明と同意は不可欠といえる。

国内ガイドライン（腎疾患）

(6) 日本腎臓学会 学術委員会 腎疾患患者の妊娠：診療の手引き改訂委員会（編集） 腎疾患患者の妊娠診療ガイドライン 2017
V 妊娠中に使用できる薬物 CQ2 妊娠中に使用できる免疫抑制薬はどれか？

(ステートメント)

病状に応じて、副腎皮質ホルモン、シクロスポリン、タクロリムスは使用可能である。(グレード 2B : エビデンスの強さは「効果の推定値に中程度の確信がある」、推奨の強さは「弱く推奨する (提案する)」)

(解説)

アザチオプリンに関しては、妊娠時の早産や奇形率は高いものの、同じ疾患患者と比較すると、アザチオプリンの使用よりは原疾患によるという報告、ミコフェノール酸モフェチルから、アザチオプリンへの変更は、妊娠合併症を併発せず、ループス腎炎の寛解を維持し得たとする報告があり、妊娠中でも使用可能と考えられる。しかし、妊娠中のアザチオプリン使用は、出生時の発達障害のリスク (OR 6.6) があるとの報告もみられ、ステートメントには含めなかった。

国内ガイドライン (炎症性腸疾患)

(7) 日本消化器病学会 炎症性腸疾患 (IBD) 診療ガイドライン 2016

CQ9-1 IBD 患者における妊娠・出産の際の治療は？

IBD 合併妊娠では、多くは治療による有益性が投薬による有害性を上回るため、原則的に妊娠中も治療を継続することを推奨する。(推奨の強さ 1 (デルファイ法 中央値 9)、エビデンスレベル B)

エビデンスの質

A: 質の高いエビデンス (High)

真の効果がその効果推定値に近似していると確信できる

B: 中程度の質のエビデンス (Moderate)

効果の推定値が中程度信頼できる

真の効果は、効果の推定値におおよそ近いが、それが実質的に異なる可能性もある

C: 質の低いエビデンス (Low)

効果推定値に対する信頼は限定的である

真の効果は、効果の推定値と、実質的に異なるかもしれない

D: 非常に質の低いエビデンス (Very Low)

効果推定値がほとんど信頼できない

真の効果は、効果の推定値と実質的にのおおよそ異なりそうである

(解説)

1. 妊婦への投薬

アザチオプリン、シクロスポリン、タクロリムスは、日本の添付文書で妊婦への投与は禁忌とされているが、臨床的に有意な催奇形性・胎児毒性は証明されていない。

海外ガイドライン (臓器移植後)

(8) EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guideline for renal transplantation. Section IV: long-term management of the transplant recipient: IV.10. Pregnancy in renal transplant recipients. Nephrol Dial Transplant 2002; 17(Suppl 4): 50-5.

Table IV.8. Criteria for considering pregnancy in renal transplant recipients

1. Good general health for about 2 years after transplantation
2. Good stable allograft function [serum creatinine < 177 μmol/l (2 mg/dl). preferably < 133 μmol/l (< 1.5 g/dl)]
3. No recent episodes of acute rejection and no evidence of ongoing rejection
4. Normal blood pressure of minimal anti-hypertensive regimen (only one drug)
5. Absence of or minimal proteinuria (< 0.50 g/day)
6. Normal allograft ultrasound (absence of pelvicalyceal distension)
7. Recommended immunosuppression:
 - Prednisone < 15 mg/day
 - Azathioprine ≤ 2 mg/kg/day
 - Cyclosporine or tacrolimus at therapeutic levels
 - MMF and sirolimus are contra-indicated
 - MMF and sirolimus should be stopped 6 weeks before conception is attempted

(9) McKay DB, Josephson MA, Armenti VT, et al. Reproduction and transplantation: report on the AST consensus conference on reproductive issues and transplantation. Am J Transplant 2005; 5: 1592-9

Table 1: Consensus Summary

Obstetrical management: :

- Immunosuppression must be maintained during pregnancy to avoid rejection

What are the risks to the baby of a female transplant recipient?

The US registry data have failed to demonstrate any pattern of congenital anomalies associated with the use of calcineurin inhibitors, azathioprine or steroids. While this is encouraging one must be aware that registry numbers are still too small to permit firm conclusions regarding the use of these therapies, especially, several newer immunosuppressive agents such as TOR inhibitors, therapeutic antibodies, or antimetabolites such as mycophenolate mofetil.

海外ガイドライン（炎症性腸疾患）

(10) C.J. van der Woude, S. Ardizzone, M.B. Bengston, et al. The Second European Evidence-Based Consensus on Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease. ECCO/Guidelines/Consensus Paper. J of Crohn's and Colites, 2015; 107-24

5.2. Medical treatment of IBD and adverse pregnancy outcomes

ECCO statement

Most drugs used for the treatment of IBD are considered to be of low risk during pregnancy. However, methotrexate and thalidomide, are contraindicated.

5.2.3. Azathioprine and 6-MP

Azathioprine and its metabolite 6-MP are purine analogues which interfere with the synthesis of adenine and guanine ribonucleotides. Azathioprine crosses the placenta and its metabolites have been determined in fetal red blood cells. In a recent study evaluating prospectively the pharmacokinetics of thiopurines

during 30 pregnancies, a metabolic shift towards higher 6-MMP production was shown in mothers but without clinically relevant toxicity. In cord blood, thiopurines' active metabolites (6-TG) were detected in levels reaching on average 50% of maternal levels. In this study, 60% of infants had anemia and, therefore, immediate postnatal blood count assessment of children exposed to thiopurines in utero might be considered. Fetal exposure to azathioprine and 6-MP has been reported in several hundreds of cases. The adverse pregnancy outcomes described in these studies were an increased rate of spontaneous miscarriage, preterm delivery and low birthweight, which could have been caused by the underlying disease rather than by the use of thiopurines. More recent controlled studies and a metaanalysis reported no increased risk for adverse pregnancy outcome in IBD patients treated during pregnancy with thiopurines, compared with pregnancy outcomes of IBD patients without this treatment. An association with preterm birth, but no congenital malformations, and low birthweight was shown in one recent meta-analysis. A few cases of immunologic and hematologic abnormalities and chromosomal aberrations in newborns and infants, probably caused by immunosuppression, have been described. However, a prospective study following 30 children exposed to thiopurines in utero revealed neither developmental nor immunologic abnormalities in these children during a median follow-up of 3.8 years. It has been reported that 6-T6 passes through the placenta, and in the absence of further safety data it should not be used during pregnancy.

- (11) Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, Mitton S, Orchard T, Rutter M, Younge L, Lees C, Ho GT, Satsangi J, Bloom S; IBD Section of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2011; 60: 571-607.

Drugs used in IBD in pregnancy and breast feeding

Thiopurines

Although the manufacturers of azathioprine and MP advise avoiding in pregnancy there are considerable data, most of which come from the transplant and rheumatology literature, showing no alterations in fertility, pre-term delivery, or congenital defects. The high FDA rating is based on human reports of high abortion

rates. There are, however, relatively little direct patient data available for IBD although that from the UK and US would suggest no increase in adverse outcomes. A recent Scandinavian population-based study of 900 children born to mothers with Crohn's disease did suggest an increase risk of pre-term labour and congenital abnormalities in women exposed to both corticosteroids and azathioprine/MP. The total numbers of women on these medicines was relatively small and it was not possible to differentiate between the effect of the drugs and that of active disease. A single small study has suggested that when fathers used MP within three months of conception there was a higher incidence of pregnancy related complications. Therefore, although azathioprine and MP have FDA rating D, available data suggest that these drugs are safe and well tolerated during pregnancy. This is corroborated by the British National Formulary. Furthermore, although breast feeding is not advised, emerging data suggests there is very little exposure to the infant.

海外ガイドライン（自己免疫疾患）

- (12) Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology*. 2016 Jan 10. pii: kev404.

Recommendations for azathioprine in pregnancy and breastfeeding

- (i) Azathioprine is compatible throughout pregnancy at ≤ 2 mg/kg/day (Level of evidence (LOE) 2 ++, Grade of recommendation (GOR) B, Strength of agreement (SOA) 100%)
(ii) Azathioprine is compatible with breastfeeding (LOE 2-, GOR D, SOA 99.5%).
(iii) Azathioprine is compatible with paternal exposure (LOE 2+, GOR D, SOA 100%).

Levels of evidence

- 1++ High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+ Well conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
1- Meta-analyses, systematic reviews or RCTs, or RCTs with a high risk of bias
2++ High quality systematic reviews of case-control or cohort studies *or*
High quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias, or chance and a high probability that the relationship is causal
2+ Well conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias, or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2- Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias, or chance and a significant risk that the relationship is not causal
3 Non-analytic studies, eg case reports, case series
4 Expert opinion

Grades of recommendations

- A At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1 ++ and directly applicable to the target population *or* a systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1 + directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results
B A body of evidence including studies rated as 2 ++ directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results *or* extrapolated evidence from studies rated as 1 ++ or 1 +
C A body of evidence including studies rated as 2 + directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results *or* extrapolated evidence from studies rated as 2 ++
D Evidence level 3 or 4 *or* extrapolated evidence from studies rated as 2 +

- (13) Bertias GK, Tektonidou M, Amoura Z et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012;

Table 1 Recommendations for the management of patients with SLE with renal involvement

9. LN and pregnancy

Acceptable medications include hydroxychloroquine, and where needed, low dose prednisone, azathioprine and/or calcineurin inhibitors. The intensity of treatment should not be reduced in anticipation of pregnancy.

- (14) Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. Andreoli L, et al. Ann Rheum Dis 2017; 76: 476–85. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209770

Table 1 Recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with SLE and/or antiphospholipid syndrome (APS)

8. Drugs for the prevention and management of SLE flares during pregnancy

8.1 HCQ (1/B), oral glucocorticoids, azathioprine, ciclosporin A and tacrolimus (all 3/C) can be used to prevent or manage SLE flares during pregnancy.

LoE and GoR rating scales

LoE**Diagnostic/Prognostic studies**

- | | |
|----------|---|
| 1 | The available evidence is strong and includes consistent results from well-designed, well-conducted studies |
| 2 | The available evidence is sufficient to determine effects, but confidence in the estimate is constrained by such factors as: the number, size, or quality of individual studies, inconsistency of findings across individual studies, limited generalizability of findings |
| 3 | The available evidence is limited or insufficient due to the limited number or size of studies, important flaws in study design or methods, inconsistency of findings across individual studies, gaps in the chain of evidence, lack of information on important outcomes. |

Intervention studies

- | |
|--|
| At least one RCT or meta-analysis of RCTs |
| Controlled (non-randomized) studies |
| Descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies, or case-control studies |

GoR

- | | |
|----------|--|
| A | Based on Level 1 evidence without concerns for the validity of the evidence |
| B | Based on Level 1 evidence but with concerns about the validity of the evidence; or, extrapolated recommendations from Level 1 evidence; or, based on Level 2 evidence without concerns for the validity of the evidence |
| C | Based on Level 1 or 2 evidence but with concerns about the validity of the evidence; or, extrapolated recommendations from Level 2 evidence; or, based on Level 3 evidence without concerns for the validity of the evidence |

D Expert opinion; or, evidence from non-SLE/APS literature; or, based on Level 3 evidence but with concerns about the validity of the evidence

7. 国内副作用報告の集積状況

アザチオプリンを含有する製剤に関して、2004年4月1日から2017年10月31日までに独立行政法人医薬品医療機器総合機構に報告された国内副作用報告の集積状況は以下のとおりであった。

妊娠中に本薬を投与された女性に認められた副作用¹

副作用 (PT)	件数
悪心	1
血便排泄	1
潰瘍性大腸炎	1
腹痛	1
嘔吐	2
発熱	2
人工流産	1
サイトメガロウイルス感染	1
産褥期発熱	1
子宮内感染	2
肝機能異常	1
高ビリルビン血症	1
胆管炎	1
貧血	7
無顆粒球症	1
高血圧	1
胸水	1
肺うっ血	1
心拡大	1
失語症	1
頭蓋内腫瘍	1
脳浮腫	1
腎機能障害	1
腎症	1
蛋白尿	2
性器出血	1
糖尿病	1
頸管無力症	1
死産	1
自然流産	4
切迫早産	1
切迫流産	1
早産児	8
胎児ジストレス症候群	1
胎児死亡	2
胎児発育不全	3
胎盤障害	1

¹ 症例経過欄より、妊娠中の曝露が確認され、妊娠中（出産後1ヶ月以内を含む）に認められた副作用

副作用 (PT)	件数
低出生体重児	7
妊娠高血圧	3
妊娠糖尿病	1
分娩開始切迫	1
羊水過少	1
流産	1
脱毛症	2
腎細胞癌	1
中枢神経系リンパ腫	1
肛門性器疣贅	1
肝酵素上昇	1
血圧上昇	2
血小板数減少	2
尿中蛋白陽性	1
白血球数減少	1
計	86

MedDRA /J ver. 20.0

妊娠中に本薬を投与された女性から出生した児に認められた副作用²

副作用 (PT)	件数
ブドウ球菌感染	1
高ビリルビン血症	1
好中球減少症	1
骨髄機能不全	2
新生児貧血	1
汎血球減少症	2
新生児仮死	1
新生児呼吸障害	1
肺出血	1
頻呼吸	1
無呼吸発作	1
アレルギー症候群	1
心室中隔欠損症	1
腎形成不全	1
先天性サイトメガロウイルス感染	1
先天性胆管欠損	1
アシドーシス	1
低血糖	1
児頭骨盤不均衡	1
生産	1
早産児	3
胎児心疾患	1
胎児発育不全	3
低出生体重児	5
リンパ球数減少	1
血小板数減少	1
白血球数減少	1
計	37

MedDRA /J ver. 20.0

² 投与経路「経胎盤」として報告された副作用

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	2011年5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]
- (4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人[[妊婦、産婦、授乳婦等への投与]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緩解導入及び緩解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の緩解維持
3. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患
 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、大動脈炎症候群等)、全身性エリテマトーデス(SLE)、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患

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緩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。

【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緩解導入及び緩解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の緩解維持の場合
 通常、成人及び小児には、1日量としてアザチオプリン1～2 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、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、大動脈炎症候群等)、全身性エリテマトーデス(SLE)、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患の場合
 通常、成人及び小児には、1日量として1～2 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。

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ヵ月の投与では現れない場合がある。
- (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。

【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ので留意すること。
 - 4) **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。**
 - 5) 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。
 - 6) 本剤投与中の患者において、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がある。また、動物実験(ウサギ、ラット、マウス)で催奇形性作用が報告されている^{1)~3)}ので、本剤投与中の患者には**男女共に避妊を行わせること**(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)。
 - 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^{4),5)}。

- (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。

(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1/3～1/2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 ベニシラミン等	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 ^{6),7)} 。「その他の注意」及び「薬物動態」の項参照。
リバピリン	骨髄抑制が起こるおそれがある。	リバピ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、血圧降下等)⁹⁾
 - 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

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[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がある。本剤を妊娠期間中に投与された婦人(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)で催奇形性作用が報告されている^{1)~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¹⁰⁾)、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¹¹⁾、マウス)、外耳道において扁平上皮癌(ラット¹¹⁾)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¹²⁾。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⁴⁾。
- (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^{13)、14)}。
- (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(「薬物動態」の項参照)。
- (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(「相互作用」の項参照)。
- (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(「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)。
- (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。

【薬物動態】^{注1)}

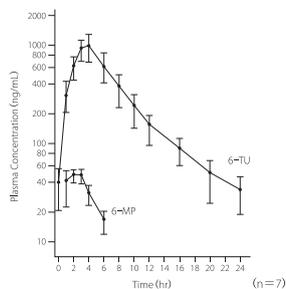
1. 吸収

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^{15)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¹⁶⁾。

	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^{15)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¹⁷⁾。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($r = -0.785$, $p < 0.01$)¹⁸⁾。

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¹⁹⁾

- (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^{20)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^{21)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。

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。^{22)注1)注2)}

5. クロウン病

公表論文の成績より^{23)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週後の緩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例のみみられたが、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^{24)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緩解導入し、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緩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²⁵⁾。

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(2 mg/kg/日)及びプレドニゾロン(1 mg/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²⁶⁾。

イヌ同種肺移植モデルにアザチオプリン(2 mg/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ロンのパルス療法により回復し、5ヵ月以上生存した²⁷⁾。

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²⁸⁾。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(1 mg/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²⁹⁾。

2. 作用機序^{17), 25)}

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】

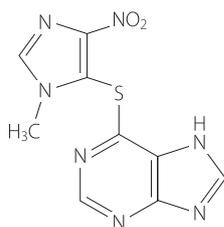
一般名：アザチオプリン(Azathioprine)

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

分子式：C₈H₇N₅O₂S

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) Tuchmann-Duplessis H, et al. : Compt Rend Soc Biol, **158**, 1984-1990(1964)
- 2) Rosenkrantz JG, et al. : Am J Obstet Gynecol, **97**, 387-394(1967)
- 3) 藤井建男ほか：応用薬理, **2**, 401-410(1968)
- 4) Penn I. : Drug Safety, **23**(2), 101-113(2000)
- 5) Euvrard S, et al. : N Engl J Med, **348**, 1681-1691(2003)
- 6) Szumlanski CL, et al. : Br J Clin Pharmacol, **39**, 456-459(1995)
- 7) Lowry PW, et al. : Gut, **49**, 656-664(2001)
- 8) Balis FM, et al. : Clinical Pharmacol Ther, **41**, 384-387(1987)
- 9) Keystone EC, et al. : Arthritis Rheum, **24**, 1453-1454(1981)
- 10) Schusziarra V, et al. : Int J Clin Pharmacol Biopharm, **14**, 298-302(1976)
- 11) Cohen SM, et al. : Cancer Res, **43**, 2768-2772(1983)
- 12) Dalton A, et al. : Cancer Genet Cytogenet, **45**, 93-99(1990)
- 13) Gane E, et al. : Hepatology, **20**, 88-94(1994)
- 14) Gerlag PGG, et al. : Transplant Proc, **19**, 3699-3703(1987)
- 15) Elion GB. : Proc R Soc Med, **65**, 257-260(1972)
- 16) Chan GL, et al. : J Clin Pharmacol, **30**, 358-363(1990)
- 17) Bergan S. : BioDrugs, **8**, 446-456(1997)
- 18) Schütz E, et al. : Eur J Clin Chem Clin Biochem, **34**, 199-205(1996)
- 19) 日本移植学会：移植, **30**, 428-449(1994)
- 20) van Hoek B, et al. : Transplant Proc, **23**, 1403-1405(1991)
- 21) Casale AS, et al. : J Thorac Cardiovasc Surg, **98**, 951-955(1989)
- 22) Cooper JD, et al. : J Thorac Cardiovasc Surg, **107**, 460-471(1994)
- 23) Ewe K, et al. : Gastroenterology, **105**, 367-372(1993)
- 24) Sood A, et al. : J Gastroenterol, **37**, 270-274(2002)
- 25) Elion, GB. : Fed Proc, **26**, 898-904(1967)
- 26) Borleffs JCC, et al. : Transplantation, **32**, 161-162(1981)
- 27) Veith FJ, et al. : Transplantation, **32**, 474-481(1981)
- 28) Norris AA, et al. : Agents Actions, **12**, 239-242(1982)
- 29) 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>

貯 法：室温保存
開封後は光を避けて保存のこと
使用期限：外箱に使用期限を表示
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）

承認番号	21800AMX10001
薬価収載	1978年4月
販売開始	1978年8月
**再審査結果	2012年6月
効能追加	2011年5月

免疫抑制剤

日本薬局方

アザチオプリン錠 アザニン[®]錠50mg

AZANIN[®] Tablets 50mg

【警告】

- 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。
- 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)

- 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
- 白血球数3,000/mm³以下の患者〔白血球数が更に減少することがある。〕
- 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〕
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

【組成・性状】

販売名	アザニン錠50mg
成分・含量 (1錠中)	日局 アザチオプリン 50mg
添加物	ステアリン酸マグネシウム、デキストリン、トウモロコシデンプン、乳糖水和物
剤形	素錠(割線入)
色調	淡黄色
外形	
サイズ(mm)	直径：8.0 厚さ：3.0
重さ(g)	0.16
識別コード	TA101

【効能・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
- 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患
全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、大動脈炎症候群等)、全身性エリテマトーデス(SLE)、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患

効能・効果に関連する使用上の注意

- 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。
- 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緩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。
- 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。

【用法・用量】

- 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。
 - 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
 - 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
- ステロイド依存性のクローン病の緩解導入及び緩解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の緩解維持の場合
通常、成人及び小児には、1日量としてアザチオプリン1～2mg/kg相当量(通常、成人には50～100mg)を経口投与する。
- 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、大動脈炎症候群等)、全身性エリテマトーデス(SLE)、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患の場合
通常、成人及び小児には、1日量として1～2mg/kg相当量を経口投与する。なお、症状により適宜増減可能であるが1日量として3mg/kgを超えないこと。

用法・用量に関連する使用上の注意

- 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、異常を認めたら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。

【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带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带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 水痘又は带状疱疹の既往のない患者においては、水痘又は带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 水痘又は带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、水痘又は带状疱疹を発症する可能性があるので留意すること。
- 4) **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。
- 5) 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。
- 6) 本剤投与中の患者において、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がある。また、動物実験(ウサギ、ラット、マウス)で催奇形性作用が報告されている^{1~3)}ので、本剤投与中の患者には**男女共に避妊**を行わせること。〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
- 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。^{4,5)}

- 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

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。

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。 ^{6,7)} [[「その他の注意」 「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酸脱水素酵素(IMPDH)を阻害することにより、6-チオグアニンスクレオチド(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。 ⁸⁾

4. 副作用

(1) 重大な副作用 (頻度不明)

- 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を中止し、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、血圧低下等)⁹⁾
- 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。

(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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類	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 ^{注2)} 、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場合には、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ので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婦人には投与しないこと。

[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がある。本剤を妊娠期間中に投与された婦人(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)で催奇形性作用が報告されている。^{1~3)}

- 2) 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¹⁰⁾)、過量投与に対する血液透析の有用性は不明である。

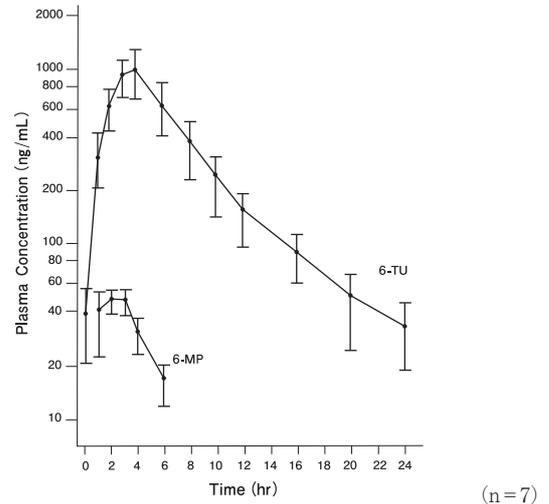
10. その他の注意

- 1) 動物実験で、悪性リンパ腫(ラット¹¹⁾、マウス)、外耳道において扁平上皮癌(ラット¹¹⁾)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起こすとの報告がある。¹²⁾ 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。⁴⁾
- 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。^{13,14)}
- 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。〔「薬物動態」の項参照〕
- 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。〔「相互作用」の項参照〕
- 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。〔「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照〕
- 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。

【薬物動態】^{注3)}

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。¹⁵⁾ ^{注4)} 7名の腎移植患者にアザチオプリンを1.3~2.8mg/kgの投与量で1日1回反復経口投与した時の6-メルカプトプリン(6-MP)及び6-チオ尿酸(6-TU)の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった。¹⁶⁾



	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=7)

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チオプリンメチルトランスフェラーゼ(TPMT)によって代謝された後、尿中に排出される。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。¹⁵⁾ ^{注4)}

一方、細胞内に入った6-MPはヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ(HGPRT)によってチオイノシン酸に代謝された後、6-チオグアニンヌクレオチド(6-TGN)あるいはメチルチオイノシン酸(meTIMP)に変換される。¹⁷⁾ 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)。¹⁸⁾

注3) 外国人における成績である。

注4) アザニ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¹⁹⁾

(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

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²⁰⁾注5)

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

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²¹⁾注5)

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年生存率82%、2年生存率81%の成績であった。²²⁾注5)注6)

5. クローン病

公表論文の成績より²³⁾注5)

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週後の緩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²⁴⁾注5)

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緩解導入し、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緩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5) 外国人における成績である。

注6) 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-メルカプトプリン(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。²⁵⁾

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)及びプレドニゾロン(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。²⁶⁾

イス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ロンのパルス療法により回復し、5ヵ月以上生存した。²⁷⁾

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。²⁸⁾

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。²⁹⁾

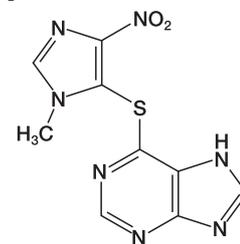
2. 作用機序^{17, 25)}

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-1*H*-imidazol-5-ylthio)purine



C₉H₇N₇O₂S : 277.26

○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】

アザニン錠50mg：100錠(10錠×10)

【主要文献】

- 1) Tuchmann-Duplessis, H. et al. : C. R. Seances Soc. Biol. Fil. 1964;158:1984-1990
- 2) Rosenkrantz, J. G. et al. : Am. J. Obstet. Gynecol. 1967;97(3):387-394
- 3) 藤井建男 他：応用薬理 1968;2(4):401-410
- 4) Penn, I. : Drug Safety 2000;23(2):101-113
- 5) Euvrard, S. et al. : N. Engl. J. Med. 2003;348(17):1681-1691
- 6) Szumlanski, C. L. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1995;39(4):456-459
- 7) Lowry, P. W. et al. : Gut 2001;49(5):656-664
- 8) Balis, F. M. et al. : Clinical Pharmacol. Ther. 1987;41(4):384-387
- 9) Keystone, E. C. et al. : Arthritis. Rheum. 1981;24:1453-1454
- 10) Schusziarra, V. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm. 1976;14(4):298-302
- 11) Cohen, S. M. et al. : Cancer Res. 1983;43:2768-2772
- 12) Dalton, A. et al. : Cancer Genet. Cytogenet. 1990;45:93-99
- 13) Gane, E. et al. : Hepatology 1994;20(1):88-94
- 14) Gerlag, P. G. G. et al. : Transplant. Proc. 1987;19(5):3699-3703
- 15) Elion, G. B. : Proc. Roy. Soc. Med. 1972;65:257-260
- 16) Chan, G. L. C. et al. : J. Clin. Pharmacol. 1990;30:358-363
- 17) Bergan, S. : BioDrugs 1997;8(6):446-456
- 18) Schütz, E. et al. : Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 1996;34(3):199-205
- 19) 日本移植学会：移植 1995;30(4):428-449
- 20) van Hoek, B. et al. : Transplant. Proc. 1991;23(1):1403-1405
- 21) Casale, A. S. et al. : J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1989;98(5):951-955
- 22) Cooper, J. D. et al. : J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1994;107(2):460-471
- 23) Ewe, K. et al. : Gastroenterology 1993;105(2):367-372
- 24) Sood, A. et al. : J Gastroenterol. 2002;37(4):270-274
- 25) Elion, G. B. : Fed. Proc. 1967;26(3):898-904
- 26) Borleffs, J. C. C. et al. : Transplantation 1981;32(2):161-162
- 27) Veith, F. J. et al. : Transplantation 1981;32(6):474-481
- 28) Norris, A. A. et al. : Agents Actions 1982;12(1-2):239-242
- 29) Murthy, S. N. S. et al. : Agents Actions 1991;34(1-2):244-246

***【文献請求先】**

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
電話 0120-753-280



製造販売元

田辺三菱製薬株式会社

大阪市中央区道修町3-2-10