

再審査報告書

平成 24 年 4 月 26 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	アザニン錠 50mg
有効成分名	アザチオプリン
申 請 者 名	田辺三菱製薬株式会社
承 認 の 効能・効果	<p>1. <u>下記の臓器移植における拒絶反応の抑制</u> 腎移植、肝移植、心移植、肺移植</p> <p>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</p> <p>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</p>
承 認 の 用法・用量	<p>1. <u>移植の場合</u> 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、<u>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。</u></p> <p>(1) 腎移植の場合 初期量としてアザチオプリン 2～3mg/kg 相当量 維持量としてアザチオプリン 0.5～1mg/kg 相当量</p> <p>(2) 肝、心及び肺移植の場合 初期量としてアザチオプリン 2～3mg/kg 相当量 維持量としてアザチオプリン 1～2mg/kg 相当量</p> <p>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 1～2mg/kg 相当量（通常、成人には 50～100mg）を経口投与する。</p> <p>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 1～2mg/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。</p>
承 認 事 項 一 部 変 更 年 月 日	<p>平成 13 年 6 月 20 日 【肝移植、心移植における拒絶反応の抑制】 効能追加</p> <p>平成 15 年 1 月 31 日 【肺移植における拒絶反応の抑制】 効能追加</p> <p>平成 19 年 11 月 30 日 【ステロイド依存性のクローン病の緩解導入及び緩解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の緩解維持】 効能追加</p> <p>平成 23 年 5 月 20 日 【治療抵抗性のリウマチ性疾患等】 効能追加</p>
再 審 査 期 間	<p>【肝移植、心移植における拒絶反応の抑制】：10 年</p> <p>【肺移植における拒絶反応の抑制】：残余期間（～平成 23 年 6 月 19 日）</p> <p>平成 18 年 1 月 11 日付で販売名が「アザニン錠」から「アザニン錠 50mg」に変更された。</p>

下線部：今回の再審査

1. 製造販売後調査全般

申請者は、それぞれ使用成績調査1件及び特定使用成績調査1件を実施したが、肺移植の患者を対象とした特定使用成績調査において収集された症例はなかった。また、製造販売後臨床試験は実施していない。

使用成績調査（肝移植・心移植）					
目的	使用実態下における有効性及び安全性の把握。				
調査方式	全症例	調査期間	2001年10月～ 2011年5月	観察期間	本剤の投与開始から終了まで*
目標症例数	特に設定せず	回収	肝移植 1例、心移植0例	解析対象症例数	安全性：肝移植 1例、心移植0例 有効性：肝移植 1例、心移植0例

* 肝移植における観察期間は「肝移植後1年間」（ただし、移植後1年時点でアザニン錠の投与を継続している場合は投与終了まで）

2. 使用成績調査の概要（肝移植・心移植）

『肝移植における拒絶反応の抑制』に本剤が投与された症例が1例収集された。当該症例は██████████であり、本剤は移植術25日後より約6ヵ月間投与され、他の免疫抑制剤としてシクロスポリンが併用されていた。本剤の投与終了約3ヵ月後に重篤な有害事象として“腸閉塞”が出現したが、約1ヵ月後に回復した。主治医は本剤と有害事象との関連性を否定した。また、移植肝は機能廃絶もなく、移植1年後において生存していた。なお、『心移植における拒絶反応の抑制』に本剤が投与された症例は収集されなかった。

なお、申請者は使用成績調査において『肝移植における拒絶反応の抑制』に本剤が投与された症例が1例しか収集できなかった理由を次のように考察している。

肝移植、心移植、及び肺移植における拒絶反応に対する免疫抑制療法において、本剤を含めたレジメンが使用されている医療機関は限られていたこと、移植実施施設に限った調査であったこと、本剤の納入状況が影響したと推察される。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、『心移植における拒絶反応の抑制』に本剤が投与された症例が収集されなかった理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

契約施設において、心移植患者への本剤使用例を聴取した結果、本剤を心移植における拒絶反応に対して使用した症例は認められなかった。そこで、本剤を心移植における拒絶反応に対して使用されなかった背景として、本邦の心移植における免疫抑制療法のレジメンに関する検討を行った。文献検索により、2施設の医療機関での文献、及び今日の治療指針（2011年度版）を抽出したところ、免疫抑制療法のレジメンはいずれも「三剤併用療法」が使用されており、アザチオプリンはレジメンに使用されていない。申請者は、2010年6月～2011年3月において本剤の納入実績がある心移植の受け入れ施設4施設の医療機関において、免疫抑制療法のレジメンに関する聞き取りを行なった。当該4施設のうち回答が得られた3施設についての免疫抑制療法のレジメンでは、「二剤併用療法」が1施設、「三剤併用療法」が2施設であり、いずれもアザチオプリンはレジメンに使用されていない。これらの検討結果から、心移植における拒絶反応に対する免疫抑制療法についてアザチオプリンを含めたレジメンが使用されている医療機関は認められず、本剤を心移植における拒絶反応に対して使用した症例がほとんどなかったと考えられることから、結果として心移植症例が1例も収集されなかった。

機構の見解は、以下の通りである。

本剤の肝移植、心移植、及び肺移植における拒絶反応の抑制に関する効能・効果の承認審査時において、国内では新たな臨床試験は実施されていない。そのため、製造販売後の使用症例について有効性及び安全性を確認することとされていたが、心移植症例は1例も収集されず新たな情報は得られていない。しかしながら、心移植のレジメンはシクロスポリン（又はタクロリムス）、ミコフェノール酸モフェチル、プレドニゾロンの3剤併用療法が推奨されており（今日の治療指針2011年版）、アザチオプリンは使用されていない実態であることからやむを得なかったと考える。ただし、急性拒絶反応の発現時や、他の免疫抑制剤の副作用が懸念される場合に使用されるケースが報告されており、本剤の存在意義はあると判断している。

以上より、使用成績調査における本剤の安全性及び有効性に関して特に問題となる事項は認められないと機構は判断した。なお、重篤な副作用及び「使用上の注意」から予測できない副作用については次項にて述べる。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に申請者が収集した重篤な副作用は 73 例 95 件であった。なお、再審査対象疾患である『肝、心、及び肺移植における拒絶反応の抑制』での報告はなく、腎移植、クローン病、潰瘍性大腸炎等の症例での報告であった。器官大分類別の主な重篤な副作用は、「血液およびリンパ系障害」31 例 34 件、「感染症および寄生虫症」26 例 28 件、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」14 例 14 件であった。基本語別の主な重篤な副作用は、「汎血球減少症」12 例 12 件、「無顆粒球症」6 例 6 件、「ニューモシスティスジロヴェシ肺炎」4 例 4 件であった。

「重大な副作用」の項に記載はあるが、致死性的転記を辿る可能性がある旨の注意喚起はされておらず、転帰死亡であったため「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用とされた症例は 8 例 10 件収集された。副作用の内訳は、「エプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性障害」3 件、「骨髄機能不全」、「ニューモシスティスジロヴェシ肺炎」、「肝不全」、「基底細胞癌」、「血小板数減少」、「再生不良性貧血」、「敗血症」各 1 件であった。「エプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性障害」については、他の免疫抑制剤が併用されており、本剤との因果関係は不明であると申請者は考察した。他の副作用はいずれも 3 例以下であり、集積症例数が少なく「使用上の注意」への追記根拠が十分ではないと申請者は考察し、申請者は今後も情報収集に努めることとした。

再審査期間中に収集された副作用のうち、非重篤な症例も含めて「使用上の注意」から予測できない副作用は 37 例 43 件であった。このうち、「使用上の注意」に記載のない副作用は 27 例 27 件であった。主な副作用は、「味覚異常」、「上腹部痛」、「医薬品副作用」* 各 2 件であった（* 研究報告からの情報で、調査を依頼したものの調査不能であった）。いずれも 3 例以下であり、集積症例数が少なく「使用上の注意」への追記根拠が十分ではないと申請者は考察し、申請者は今後も情報収集に努めることとした。

機構は、申請者の見解を了承した。

4. 相互作用

再審査期間中に薬物相互作用の報告はなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報

アザチオプリンは、2010 年 12 月現在、111 カ国で承認され、76 カ国で販売されている。なお、国際誕生日は 1965 年 12 月 13 日（デンマーク）である。再審査期間中に、国内外で緊急安全性情報、回収、出荷停止等の重大な措置は取られなかった。

6. 研究報告

申請者からの安全性に関する研究報告は 19 件であった。いずれも本剤の安全性の評価に影響を与えると考えられる新たな知見はなく、現時点で新たな対応は不要と申請者は考察した。

機構は、申請者の見解を了承した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ 1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでの何れにも該当しない。）と判断した。