

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。<u>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。</u> [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、<u>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。</u></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】</p> <p>(新設)</p> <p>1)~3) (略)</p> <p>(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 ジャパン株式会 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。