

○イムラン錠、▼アザニン錠 [内]

【重要度】 【一般製剤名】アザチオプリン (U) azathioprine 【分類】免疫抑制剤

【単位】○50mg/錠

【常用量】■腎移植：初期量2~3mg/kg/日，維持量0.5~1mg/kg/日■肝，心及び肺移植：初期量2~3mg/kg/日，維持量1~2mg/kg/日■ステロイド依存性IBD：1~2mg/kg/日■全身性血管炎1~2mg/kg/日 [最大3mg/kg/日] ■AIH：1~2mg/kg/日相当量 [ステロイド併用考慮]

【用法】

【透析患者への投与方法】腎不全患者では常用量の下限に設定することが望ましい (1)

多くの報告の尿中未変化体排泄率が低く活性代謝物の6-MPの半減期も透析患者で延長しないため，大幅な減量は必要ないと思われる (5)

【その他の報告】50%に減量 (3) 投与間隔をやや延長 (4) わずかに減量 (6) 通常用量を24~36時間おきに投与 (10) 0.75~1.25mg/kgを24hr毎 [50%以下に減量]，HD後に0.25mg/kg追加 (17) 透析患者では赤血球中TPMT活性は透析前の方が透析後に比し高い。透析後の活性は健常者に匹敵する。このことは尿毒症患者では透析で除去される何らかの尿毒症性因子がTPMTを活性化している。アザチオプリンが投与されている腎移植後患者はおそらく酵素誘導によってTPMT活性の上昇が認められる (Weyer N, et al: Eur J Clin Pharmacol 57: 129-136,2001)

RAに対して50%量で開始して漸増可 (秋山雄次: 日臨免疫会誌 34: 485-491, 2011)

【PD】データなし (17)

【CRRT】1.125~1.875mg/kgを24hr毎 [75%以下に減量] (17)

【保存期CKD患者への投与方法】腎不全患者では常用量の下限に設定することが望ましい (1)

Ccr 10mL/min以上：減量の必要なし，Ccr<10mL/min：常用量を24~36hrごと (10)

移植領域でGFR 15~60mL/min：1回1.125~1.875mg/kg/日 (JSNP)

【その他の報告】腎不全患者では常用量の下限に設定することが望ましい (1) GFR10~50mL/min：75%に減量，GFR<10mL/min：50%に減量 (3,12)

ネフローゼ症候群にステロイドとともに50~150mg/日 (分1~2) で使用 (ネフローゼ症候群診療指針: 日腎会誌 53: 78-122, 2011)

GFR>50mL/min：1.5~2.5mg/kgを24hr毎，GFR 10~50mL/min：1.125~1.875mg/kgを24hr毎 [75%以下に減量]，GFR 10mL/min未満：0.75~1.25mg/kgを24hr毎 [50%以下に減量] (17)

【特徴】体内で6-MPに代謝され，プリン代謝を抑制することにより核酸の合成を抑制，特にリンノ球機能を低下させて免疫抑制作用を発揮する。ステロイド依存性IBDではステロイドの減量・離脱効果及び緩解維持効果がある。

【主な副作用・毒性】骨髄抑制，肝障害，感染症，出血傾向，ショック，下痢，間質性肺炎，進行性多巣性白質脳症 (PML)，発疹，腎機能障害，膵炎，消化器症状，舌炎，倦怠感など

【安全性に関する情報】Nudix hydrolase 15 (NUDT15) Arg139Cys遺伝子多型を有する患者では本剤投与後に白血球減少等の発現の可能性が高くなる可能性あり (1) 肝炎ウイルス再活性化のモニタリングが必要 (1)

【モニターすべき項目】CBC (最初の2カ月は週1回，安定すれば月1回)

【吸収】高い (11) 静注よりかなり低い (Odlind B, et al: Int J Immunopharmacol 8: 1-11, 1986)

【F】60% (10,13) 40% (14) 6-MPとして平均47% [27~83%] (1)

【tmax】1~2hr (13) 135mgのアザチオプリン経口投与後の定常状態のCmaxは6-MPとして20~90ng/mL (13)

【代謝】生体内で広範に代謝を受け，グルタチオン-S-トランスフェラーゼ (GSH-ST) により6-MPに代謝され，6-MPはさらにキサンチンオキシダーゼ (XO) による代謝を受けて，大部分が6-チオ尿酸 (6-TU) として尿中に排泄 (1) 細胞内に入った6-MPはチオイノシン酸 (TIMP) に代謝された後，6-チオグアニンメチルケオチド (6-TGN) にさらに代謝される (1) 6-MP及びTIMPはまた，チオプリンメチルトランスフェラーゼ (TPMT) によりメチル化され，それぞれ6-メチルメルカプトプリン (6-methyl-MP) 及びメチルチオイノシン酸 (meTIMP) へも代謝される (1) 肝及び赤血球で主にxanthine oxidaseにより代謝され，活性代謝物の6-MP，6-thioinosinic acidになり，さらに代謝 (U) 遺伝子多型が知られているチオプリンメチル転移酵素 (TPMT) で代謝されるが300人に1人の酵素欠損者ではthioguanine nucleotideが蓄積して致死的な血液毒性を引き起こす (McLeod HL, et al: Leukemia 14: 567-72, 2000) 代謝にNUDT15が関与し，遺伝的多型と骨髄抑制との関連が指摘 (1)

【排泄】尿中未変化体排泄率2%以下 (13) 10%未満 (12) 0% (14) 胆汁排泄および尿中排泄 [尿中未変化体排泄率1~2%] (U) 尿中回収率70% [po, 48hrまで] で主に代謝物として排泄 (1)

【CL】6-MPとして3.3L/kg/hr [iv] (1) 57mL/min/kg (13) 尿毒症患者で8L/min [6-MP] (1) 【非腎CL/総CL】100% (10)

【t1/2】約5hr (未変化体と活性代謝物) (U) 3hr (2) 0.2hr (6) 6-MPとして0.5~1hr (6) 4.5hr (6) 0.2~1hr (10) 3~5hr (11) 0.2hr (14) 0.16hr (13) 0.16~1hr (12) 【透析患者のt1/2】0.2hr, 6-MP: 0.75hr (6) わずかに延長 (10) 延長 (12)

【蛋白結合率】30% (U) 30%以下 (11) 20% (12) 31~64%で高濃度で低下 (1)

【Vd】5.6L/kg [iv, 6-MPとして] (1) 0.8L/kg (6,14) 0.6L/kg (3) 0.81L/kg (13) 0.55~0.8L/kg (12)

【MW】277.26

【透析性】わずかに除去 (U) 5~50% (6) 代謝物を含め8hrで43%が除去 (1) 中毒時の透析の有用性は不明 (1) 【透析CL】95.4mL/min (8) 【透析時t1/2】2.5hr (8)

【TDMのポイント】赤血球のTPMT活性は58倍の個人差があり，300人に1人の酵素欠損者ではthioguanine nucleotideが蓄積して通常量のメルカプトプリンでも

致死的な血液毒性を引き起こす一方、TPMP 活性が高いと小児のリンパ芽球性白血病治療失敗に導くため TDM だけでなく遺伝子診断も必要であろう (McLeod HL, et al: Blood 85: 1897-1902,1995) IBD 患者で TPMT 活性や血中 6-TGN 濃度は治療の指標にならない (Gonzalez-Lama Y, et al: Aliment Pharmacol Ther 34: 544-554, 2011) 【O/W 係数】資料なし (1)

【相互作用】フェブキソスタット、トピロキソスタットと併用禁忌 (1) アロプリノールとの併用により代謝が阻害され血中濃度が上昇するため併用時にはあらかじめ 1/3~1/4 に減量する (1) ワルファリンの作用減弱 (1) 不活化ワクチンの作用を減弱 (1) カプトプリル, エナラプリル, リバビリン併用で骨髄機能抑制 (1) 5-ASA, SASP などがチオプリンメチルトランスフェラーゼ (TPMT) を阻害 (1) 高用量 MTX 併用で 6-MP 血中濃度上昇 (1)

【妊婦・授乳婦への注意】妊婦には有益性投与, 授乳は避ける (1)

【効果発現時間】関節リウマチには 6~8 週間, 他の炎症性疾患には 4~8 週間

【効果持続時間】薬物が排せされた後も免疫抑制作用は持続する

【更新日】20211124

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当院ではいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。