

厚生労働行政推進調査事業費補助金

厚生労働科学特別研究事業

アザチオプリンの副作用発現頻度に係る調査研究

(令和)5年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大平 弘正

(令和)6年(2024)年 5月

目 次

| | |
|---------------------------------------|----|
| I. 総括研究報告 | |
| アザチオプリンの副作用発現頻度に係る調査研究----- | 1 |
| 大平弘正 | |
| (資料) アザチオプリンの副作用発現頻度に係る調査研究のアンケート調査用紙 | |
| II. 分担研究報告 | |
| 1. リウマチ性疾患患者におけるアザチオプリン治療の副作用調査 ----- | 11 |
| 右田清志 | |
| 2. 自己免疫性肝炎におけるアザチオプリン治療の副作用調査 ----- | 15 |
| 高橋敦史 | |
| 3. 炎症性腸疾患におけるアザチオプリン治療の副作用調査 ----- | 19 |
| 鬼澤道夫 | |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- | 23 |

アザチオプリンの副作用発現頻度に係る調査研究

研究代表者 大平 弘正 福島県立医科大学消化器内科 主任教授

研究要旨：研究要旨：本研究ではアザチオプリンが保険適用となっている治療抵抗性のリウマチ性疾患、自己免疫性肝炎、ステロイド依存性の炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎及びクローン病）を対象として NUDT15 遺伝子多型検査の保険収載後のアザチオプリンの副作用発生率等を調査した。日本消化器病学会認定施設・日本リウマチ学会教育施設にアザチオプリンが投与された患者に関する調査票を配布し回答のあった 7139 例のうち、性別不明 68 例、副作用の有無不明 183 例、記載不適格 12 例を除いた 6876 例を解析対象とした。その結果、1) アザチオプリンの副作用は全体で 25.9% に認め、男女別では男性 21.8%、女性 30.4%であった。2) NUDT15 遺伝子の測定は全体の 58.1%（2019 年 2 月以降では 80.0%）で実施されおり、Arg/Arg 84.1%、Arg/Cys 14.9%、Cys/Cys 0.2%の頻度であった。3) 副作用は高頻度順に肝機能障害、悪心、全身倦怠感、汎血球減少であり、Grade 別にみると Grade 3 の副作用は解析症例全体の 1.5%（105/6876）の頻度であり、Grade 別割合では 6.0%（105/1752）であった。しかし、NUDT15 遺伝子多型との関連は認めなかった。4) 2019 年 2 月以降に NUDT15 遺伝子多型検査を行った 3315 例で多型別にアザチオプリンの初期投与量を検討すると、Arg/Arg（2789 例）50 mg（25-50）に比し、それ以外のヘテロ、ホモタイプ症例（511 例）では 25 mg（25-25）と有意（ $p < 0.01$ ）に少ないことが明らかとなった。5) Grade 3 の副作用を呈した症例は、基礎疾患として全身性血管炎、潰瘍性大腸炎が多く認められた。副作用の転帰として 84.6%が軽快し、アザチオプリンの関与が否定できない死亡例は 9 例で認められた。しかし、これら 9 例は全例で NUDT15 遺伝子多型検査が未実施または検査歴不明であった。6) リウマチ性疾患においてアザチオプリンの Grade3 以上の副作用発作に関わるリスクとして年齢（高齢である）、基礎疾患が関与していることが考えられた。以上のことから、アザチオプリン治療においては重篤な副作用は低率であり、NUDT15 遺伝多型検査の有用性が示唆された。しかし、NUDT15 遺伝多型のパターンと副作用との関連は見いだせなかったことから、基礎疾患、特にリウマチ性疾患においては血管炎や高齢症例に対する同剤の使用の際には副作用に対する十分な留意が必要である。併せて、アザチオプリン治療にあたっては、定期的な副作用モニタリングに加え、重篤な副作用を回避するための NUDT15 遺伝子多型検査の実施率向上や重篤な骨髄抑制のリスクを高めるアロプリノールとの併用を控えるなどの対応が重要である。

A. 研究目的

アザチオプリンは、現在「医薬品副作用被害救済制度」の対象とならない「除外医薬品」となっている。しかし、平成31年2月にアザチオプリンで重篤な副作用が生じる遺伝子因子を検索することができる Nudix hydrolase 15 (NUDT15) 遺伝子多型検査が保険収載されたことで、同薬剤を投与した際の副作用の発現率及び副作用の重症度が低下しているものと予想される。そこで、本研究ではアザチオプリンが保険適用となっている治療抵抗性のリウマチ性疾患、自己免疫性肝炎、ステロイド依存性の炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎及びクローン病）を対象として NUDT15 遺伝子多型検査の保険収載後のアザチオプリンの副作用発生率等を調査し、同薬剤が本救済制度の除外対象となっていることの妥当性の評価における基礎資料を得ることを目的とする。

B. 研究方法

- ① 対象：日本消化器病学会認定施設・日本リウマチ学会教育施設にアザチオプリンが投与された患者に関する調査票を配布し回答のあった7139例のうち、性別不明68例、副作用の有無不明183例、記載不適格12例を除いた6876例を解析対象とした。
- ② 調査項目：
 - a：研究対象者背景：性別、生年月日、年齢、飲酒歴、喫煙歴、基礎疾患（診断日）
 - b：身体状況：身長、体重
 - c：治療内容：アザチオプリン開始日、開始量、変更の有無、投与理由、併用薬
 - d：副作用：副作用の有無、副作用出現日、副作用出現時の治療内容・アロプリノール使用の有無、副作用の内容、副作用の重篤度、副作用出現時の対応、基礎疾患への影響、転帰
 - e：血液検査：NUDT15 遺伝子多型検査結果
- ③ 評価項目
 - <主要評価項目>
 - ・アザチオプリン投与後の副作用の有無
 - <副次評価項目>
 - ・副作用の内容

- ・副作用の重篤度
- ・副作用の基礎疾患への影響
- ・治療の理由
- ・アザチオプリン投与量
- ・NUDT15 遺伝子多型検査結果
- ・転帰

(倫理面への配慮)

本研究に関しては福島県立医科大学倫理委員会で承認されている。(REC2023-052)

C. 研究結果

①患者背景・アザチオプリン治療

解析対象の6876例は男性3557例、女性3319例である。基礎疾患の診断年齢中央値は41歳(25-60)、基礎疾患(重複あり)として自己免疫性肝炎530例(男90例、女440例)、炎症性腸疾患4009例、うち潰瘍性大腸炎2786例(男1742例、女1044例)、クローン病1223例(男906例、女317例)、リウマチ性疾患2365例、うち全身性血管炎860例(男333例、女527例)、全身性エリテマトーデス(SLE)346例(男34例、女312例)、多発性筋炎90例(男22例、女68例)、全身性強皮症106例(男20例、女86例)、混合性結合組織病(MCTD)64例(男7例、女57例)、難治性リウマチ性疾患124例(男59例、女65例)、他のリウマチ性疾患746例であり、その他47例である。(表1)

アザチオプリン投与の背景として、投与時年齢中央値は47歳(32-65)、初期投与量中央値は50mg/日(25-50)、NUDT15 遺伝子多型検査は58.1%(3811/6558)、うち2019年2月以降にアザチオプリンが投与開始された症例では80.0%(3315/4146)で実施されていた。NUDT15 遺伝子多型はArg/Arg 84.1%(3203例)、Arg/Cys 14.9%(568例)、Arg/His 0.3%(10例)、Cys/His 0.03%(1例)、Cys/Cys 0.2%(7例)であった。アザチオプリン投与理由(重複あり)として、前治療無効23.5%(1614例)、前治療の副作用2.9%(196例)、ステロイドの減量56.1%(3857例)、標準治療25.3%(1741例)、その他7.7%(527例)であった。(表2) また、2019年2月以降でNUDT15 遺伝子多型検査を行った3315例で多型別にアザチオプリンの初期投与量を検討すると、Arg/Arg(2789例)50mg(25-50)に比し、それ以外のヘテロ、ホモタイプ症例

(511例)では25mg(25-25)と有意(p<0.01)に少ないことが明らかとなった。(表3)

②アザチオプリン治療の副作用

アザチオプリンの副作用は、25.9% (1783/6876)で報告され、副作用を呈した1783例のうちGrade1 66.3% (1162/1752)、Grade2 27.7% (485/1752)、Grade3 6.0% (105/1752)であった。疾患別ではリウマチ性疾患(2365例)における副作用の発現頻度は33.3% (787例)で男性30.2% (250/829)、女性35.0% (537/1536)、自己免疫性肝炎(530例)では19.1% (101例)で副作用を認め、男性14.4% (13/90)、女性20.0% (88/440)、炎症性腸疾患では副作用発現頻度は、22.5% (903/4009)であった。

副作用出現時の年齢中央値は54歳(39-70)、副作用出現時のアザチオプリン投与量中央値は50mg/日(50-64)、副作用出現時のアロプリノール投与は3.8% (62/1633)であった。副作用への対応として、アザチオプリン投与量維持4.0% (70/1751)、アザチオプリン減量24.5% (429/1751)、アザチオプリン中止71.5% (1252/1751)で副作用改善後の再開は9.5% (144/1523)であった。(表4)

1783例の主な副作用は、肝機能障害31.2% (557例)、悪心17.4% (310例)、嘔吐7.2% (128例)、全身倦怠感7.0% (125例)、汎血球減少7.0% (125例)、食欲不振6.4% (115例)、脱毛5.8% (103例)等であった。(表5)

2019年2月以降でNUDT15遺伝子多型パターンと副作用との関連をみると、Arg/Argとそれ以外のヘテロ、ホモタイプ症例では副作用発生率に差がなく、Grade別の副作用発生率にも差を認めなかった。(表3)

③重篤な副作用(Grade3)症例の検討

アザチオプリンの副作用でGrade3を呈した105例(解析症例全体の1.5%)は、基礎疾患の診断時年齢中央値は62歳(44-72)、男性39例、女性66例である。基礎疾患(重複あり)は自己免疫性肝炎12.4% (13例)、潰瘍性大腸炎21.9% (23例)、クローン病7.6% (8例)、全身性血管炎24.8% (26例)、SLE 11.4% (12例)、多発性筋炎2.9% (3例)、皮膚筋炎4.8% (5例)、全身性強皮症3.8% (4例)、MCTD 1.0% (1例)、難治性リウマチ性疾患2.9% (3例)、その他のリウマ

チ性疾患15.2% (16例)であった。NUDT15遺伝子多型検査は61.0% (61/100)で実施されており、NUDT15遺伝子多型はArg/Arg 82.0% (50/61)、Arg/Cys 14.8% (9/61)、Arg/His 0% (0例)、Cys/His 0% (0例)、Cys/Cys 1.6% (1/61)であった。副作用出現時のアザチオプリン投与量中央値は50mg/日(50-75)、副作用出現時のアロプリノール投与は10.2% (10/98)であり、全体の副作用出現時のアロプリノール投与3.8% (62/1633)に比し多く併用されていた。副作用への対応として、アザチオプリン投与量維持3.8% (4例)、アザチオプリン減量5.7% (6例)、アザチオプリン中止90.5% (95例)で副作用改善後の再開は13.9% (11/79)であった。転帰として軽快84.6% (88/104)、死亡15.4% (16/104)、うちアザチオプリンの関与が否定できない症例が8.7% (9/104)あり、基礎疾患は潰瘍性大腸炎2例、リウマチ性疾患7例であった。なお、これら9例は全例でNUDT15遺伝子多型検査が未実施または検査歴不明であった。(表6)

分担研究者の右田らの解析にて、特にリウマチ性疾患の死亡例の特徴として、基礎疾患としては血管炎(4/7、57.1%)、年齢の高い症例(副作用出現時年齢中央値73歳)、男性(5/7例、71.4%)が多かった。分担研究者の高橋の解析では自己免疫性肝炎ではGrade3が13例認めたが、副作用に関連した死亡例はなく、92.3% (12/13)で軽快していた。

Grade3の主な副作用は、汎血球減少21.9% (23例)、肝機能障害17.1% (18例)、感染症9.5% (10例)、貧血8.6% (9例)、発熱8.6% (9例)、悪性新生物6.7% (7例)であった。死亡転帰でアザチオプリンの関与が否定できないものとして、感染症2例、汎血球減少、悪性新生物、悪性リンパ腫、皮膚癌、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、敗血症1例ずつ認められた。(表7)

④結果のまとめ

1) アザチオプリンの副作用は全体で25.9%に認め、男女別では男性21.8%、女性30.4%であった。

2) NUDT15遺伝子の測定は全体の58.1% (2019年2月以降では80.0%)で実施されており、Arg/Arg 84.1%、Arg/Cys 14.9%、Cys/Cys 0.2%の頻度であった。

3) 副作用の内容は高頻度順に、肝機能障

害、悪心、嘔吐、全身倦怠感、汎血球減少であり、Grade 別にみると Grade 3 以上の副作用は解析症例全体の 1.5% (105/6876) の頻度で Grade 別では 6.0% (105/1752) の割合であった。しかし、NUDT15 遺伝子多型との関連は認めなかった。

4) 2019 年 2 月以降で NUDT15 遺伝子多型検査を行った 3315 例で多型別にアザチオプリンの初期投与量を検討すると、Arg/Arg (2789 例) 50 mg (25-50) に比し、それ以外のヘテロ、ホモタイプ症例 (511 例) では 25 mg (25-25) と有意 ($p < 0.01$) に少ないことが明らかとなった。

5) Grade 3 の副作用を呈した症例は、基礎疾患として全身性血管炎、潰瘍性大腸炎が多く認められた。副作用の転帰として 84.6% が軽快し、アザチオプリンの関与が否定できない死亡例は 9 例で認められた。しかし、これら 9 例は全例で NUDT15 遺伝子多型検査が未施行であった。

6) リウマチ性疾患においてアザチオプリンの Grade3 以上の副作用発作に関わるリスクとして年齢 (高齢である)、基礎疾患が関与していることが考えられた。

D. 考察

アザチオプリン治療では、代謝に関連する NUDT15 遺伝子多型に関連し、治療早期に重度の白血球減少や全脱毛などの副作用の注意喚起がなされている。本研究結果からアザチオプリン治療による副作用は 25.6% の頻度であり低率ではなかったが、多くの症例は Grade 1 あるいは Grade 2 であり、Grade3 の割合は 105 例 (6.0%) と少なかった。

Grade3 となった 105 例の基礎疾患としてはリウマチ性疾患が 59% と多くを占めており、併用薬剤や基礎疾患の状態が副作用発現に関与している可能性が示唆された。また、副作用出現後は、ほとんどの症例でアザチオプリンが中止されており、その後軽快している。Grade3 の症例では、NUDT15 遺伝子多型検査は 61.0% で実施されており、副作用リスクが高いとされる Arg/Cys 9 例、Cys/Cys は 1 例であり、遺伝子多型パターンと副作用出現との関連は見いだせなかった。しかし、2019 年 2 月以降で NUDT15 遺伝子多型検査を行った 3315 例で多型別にアザチオプリンの初期投与量を検討すると、Arg/Arg (2789 例)

50 mg (25-50) に比し、それ以外のヘテロ、ホモタイプ症例 (511 例) では 25 mg (25-25) と有意 ($p < 0.01$) に少ないことから、投与前に遺伝子多型検査が実施され、ヘテロタイプ、ホモタイプの場合にはアザチオプリンの投与量を減らすことで副作用の発生が少なくなったことも推察される。さらに投与を回避した可能性も考えられる。一方、副作用出現時のアロプリノール投与が 10.2% (10/98) と全体の副作用出現時のアロプリノール投与 3.8% (62/1633) に比し多く併用されていることから、同剤併用が副作用の発現に関与していることも否定できない。併せて、アザチオプリン以外の免疫抑制剤も多く併用されておりこれらの影響も考慮する必要がある。

今回の調査でアザチオプリンとの関連が否定できない死亡例は 9 例認められたが、これら症例は全例で NUDT15 遺伝子多型検査が未実施または検査歴不明であったことから、NUDT15 遺伝子多型と副作用との関連は残念ながら評価できない。一方で、2019 年 2 月以降で NUDT15 遺伝子多型検査が実施された 3315 例においては死亡例がなかったことから、アザチオプリンによる死亡例は遺伝子多型検査の実施によりある程度抑制されているとは推察される。なお、今回は調査票による解析のため、死亡例との関連については十分な評価はできていない。

以上のことから、アザチオプリン治療にあたっては、定期的な副作用モニタリングに加え、重篤な副作用を回避するための NUDT15 遺伝子多型検査の実施率向上や重篤な骨髄抑制のリスクを高めるアロプリノールとの併用を控えるなどの対応の徹底が重要と考えられる。

E. 結論

アザチオプリン治療においては重篤な副作用は 1.5% と低率であり、NUDT15 遺伝多型検査の有用性が示唆された。しかし、NUDT15 遺伝多型のパターンと副作用との関連は見いだせなかったことから、基礎疾患、特にリウマチ性疾患においては血管炎や高齢症例に対する同剤の使用の際には副作用に対する十分な留意が必要である。併せて、アザチオプリン治療にあたっては、定期的な副作用モニタリングに加え、重篤な副作用を回避するための NUDT15 遺伝子多型検査の実施率向

上や重篤な骨髄抑制のリスクを高めるアロプリノールとの併用を控えるなどの対応が重要である。

F. 研究発表：なし

G. 知的財産権の出願・登録状況：なし

表 1 背景疾患

| | 全体 6876 | 男 3557 | 女 3319 |
|-------------|------------|------------|------------|
| 基礎疾患診断時年齢 | 41 (25-60) | 36 (23-56) | 45 (28-63) |
| 基礎疾患 (重複あり) | | | |
| 自己免疫性肝炎 | 530 | 90 | 440 |
| 潰瘍性大腸炎 | 2786 | 1742 | 1044 |
| クローン病 | 1223 | 906 | 317 |
| 全身性血管炎 | 860 | 333 | 527 |
| SLE | 346 | 34 | 312 |
| 多発性筋炎 | 90 | 22 | 68 |
| 皮膚筋炎 | 146 | 40 | 106 |
| 全身性強皮症 | 106 | 20 | 86 |
| MCTD | 64 | 7 | 57 |
| 難治性リウマチ疾患 | 124 | 59 | 65 |
| その他 | 793 | 359 | 434 |

表2 アザチオプリン投与の背景

| | 全体 6876 | 男 3557 | 女 3319 |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| AZA投与時年齢 | 47 (32-65) | 44 (29-61) | 51 (37-68) |
| AZA初期投与量 | 50 (25-50) | 50 (25-50) | 50 (25-50) |
| NUDT15検査 | 58.1% (3811/6558) | 58.6% (1986/3389) | 57.6% (1825/3169) |
| (2019年2月以降AZA開始例) | 80.0% (3315/4146) | 82.2% (1715/2087) | 77.7% (1600/2059) |
| Arg/Arg | 84.1% (3203) | 82.7% (1642) | 85.5% (1561) |
| Arg/Cys | 14.9% (568) | 16.2% (322) | 13.5% (246) |
| Arg/His | 0.3% (10) | 0.3% (5) | 0.3% (5) |
| Cys/His | 0.03% (1) | 0.05% (1) | 0% (0) |
| Cys/Cys | 0.2% (7) | 0.05% (1) | 0.3% (6) |
| AZA投与理由 (重複あり) | | | |
| 前治療の無効 | 23.5% (1614) | 24.7% (877) | 22.2% (737) |
| 前治療の副作用 | 2.9% (196) | 2.3% (81) | 3.5% (115) |
| ステロイドの減量 | 56.1% (3857) | 52.8% (1878) | 59.6% (1979) |
| 標準治療 | 25.3% (1741) | 25.9% (921) | 24.7% (820) |
| その他 | 7.7% (527) | 8.4% (298) | 6.9% (229) |

表3 NUDT15 遺伝子多型と副作用との関連

| | Arg/Arg 2789例 | 他 (Arg/Cys, His, Cys/ His, Cys) 511例 | p |
|---------------|------------------|-----------------------------------------|-------|
| 女性 | 49.3% (1374) | 43.4% (222) | 0.02 |
| 基礎疾患診断時年齢 | 40 (25-60) | 39 (24-59) | 0.41 |
| AZA投与時年齢 | 46 (30-64) | 44 (30-63) | 0.33 |
| AZA初期投与量 | 50 (25-50) | 25 (25-25) | <0.01 |
| 副作用出現あり | 30.3% (845) | 35.4% (181) | 0.03 |
| Grade 1 | 65.7% (547/832) | 65.9% (118/179) | 0.97 |
| Grade 2 | 28.8% (240/832) | 28.5% (51/179) | 0.99 |
| Grade 3 | 5.4% (45/832) | 5.6% (10/179) | 0.93 |
| 副作用出現時年齢 | 54 (34-69) | 48 (34-68) | 0.07 |
| 副作用出現時のAZA投与量 | 50 (50-50) | 50 (25-50) | <0.01 |
| アロプリノールの併用投与 | 3.1% (24/771) | 4.6% (8/174) | 0.46 |

表4 副作用

| | 全体 6876 | 男 3557 | 女 3319 |
|------------------|-------------------|-----------------|-----------------|
| 副作用出現あり | 25.9% (1783) | 21.8% (775) | 30.4% (1008) |
| Grade 1 | 66.3% (1162/1752) | 66.8% (507/759) | 66.0% (655/993) |
| Grade 2 | 27.7% (485/1752) | 28.1% (213/759) | 27.4% (272/993) |
| Grade 3 | 6.0% (105/1752) | 5.1% (39/759) | 6.6% (66/993) |
| 副作用出現時年齢 | 54 (39-70) | 52 (36-69) | 56 (41-71) |
| 副作用出現時のAZA投与量 | 50 (50-64) | 50 (50-55) | 50 (50-75) |
| 副作用出現時のアロプリノール投与 | 3.8% (62/1633) | 5.3% (37/701) | 2.7% (25/932) |
| 副作用への対応 | | | |
| AZA投与量維持 | 4.0% (70/1751) | 4.0% (30/757) | 4.0% (40/994) |
| AZA減量 | 24.5% (429/1751) | 24.7% (187/757) | 24.3% (242/994) |
| AZA中止 | 71.5% (1252/1751) | 71.3% (540/757) | 71.6% (712/994) |
| (改善後の再開) | 9.5% (144/1523) | 8.9% (59/664) | 9.9% (85/859) |

表5 副作用の内容

| 副作用の内容 | | | | 全体 (1783) | | | |
|---------|-----|----------|-----|-----------|----|------------|-----|
| 発疹 | 59 | 赤血球形成不全 | 0 | 骨髓異形成症候群 | 1 | 進行性多巣性白質脳症 | 1 |
| 血管炎 | 1 | 無顆粒球症 | 16 | 感染症 | 40 | PML | 0 |
| 過敏症 | 2 | 血小板減少 | 43 | 肺炎 | 27 | 意識障害 | 1 |
| 腎機能障害 | 13 | 出血 | 0 | 敗血症 | 6 | 認知障害 | 0 |
| 肺炎 | 53 | ショック様症状 | 1 | HBV再活性化肝炎 | 0 | 麻痺症状 | 0 |
| 食欲不振 | 115 | 悪寒 | 6 | C肝炎悪化 | 0 | 片麻痺 | 0 |
| 悪心 | 310 | 戦慄 | 0 | 間質性肺炎 | 2 | 四肢麻痺 | 0 |
| 嘔吐 | 128 | 血圧降下 | 1 | 発熱 | 66 | 言語障害 | 0 |
| 心悸亢進 | 7 | 肝機能障害 | 557 | 咳嗽 | 4 | 関節痛 | 22 |
| 全身倦怠感 | 125 | 黄疸 | 7 | 呼吸困難 | 8 | 脱毛 | 103 |
| 筋痛 | 14 | 悪性新生物 | 9 | 捻髪音 | 0 | 口内炎 | 12 |
| 血液障害 | 87 | 悪性リンパ腫 | 5 | 胸部X線異常 | 1 | 舌炎 | 2 |
| 再生不良性貧血 | 3 | 皮膚癌 | 1 | SpO2低下 | 0 | めまい | 16 |
| 貧血 | 75 | 肉腫 | 0 | 重度下痢 | 3 | その他 | 332 |
| 汎血球減少 | 125 | 子宮頸癌 | 0 | 下痢 | 41 | | |
| 巨赤芽球性貧血 | 10 | 急性骨髄性白血病 | 1 | 重度下痢再発 | 0 | | |

表6 Grade3を呈した105例の特徴

| | | | | | |
|-------------|------------|----------------|----------------|----------------------|-----------------------------|
| 基礎疾患診断時年齢 | 62 (44-72) | AZA投与時年齢 | 65 (48-72) | 副作用出現時年齢 | 66 (49-75) |
| 性別 女性 | 62.9% (66) | AZA投与量 | 50 (25-50) | 副作用出現時のAZA投与量 | 50 (50-75) |
| 基礎疾患 (重複あり) | | NUDT15検査 | 61.0% (61/100) | 副作用出現時のアロプリノール投与 | 10.2% (10/98) |
| 自己免疫性肝炎 | 13 | Arg/Arg | 82.0% (50/61) | 副作用への対応 | |
| 潰瘍性大腸炎 | 23 | Arg/Cys | 14.8% (9/61) | AZA投与量維持 | 3.8% (4) |
| クローン病 | 8 | Arg/His | 0% (0) | AZA減量 | 5.7% (6) |
| 全身性血管炎 | 26 | Cys/His | 0% (0) | AZA中止 (改善後の再開) | 90.5% (95) 13.9% (11/79) |
| SLE | 12 | Cys/Cys | 1.6% (1/61) | 基礎疾患の悪化あり | 14.3% (15) |
| 多発性筋炎 | 3 | AZA投与理由 (重複あり) | | 転帰 | |
| 皮膚筋炎 | 5 | 前治療の無効 | 16.2% (17) | 軽快 | 84.6% (88/104) |
| 全身性強皮症 | 4 | 前治療の副作用 | 7.6% (8) | 死亡 | 15.4% (16/104) |
| MCTD | 1 | ステロイドの減量 | 62.9% (66) | 死亡 (AZAの関与が否定できないもの) | 8.7% (9/104) |
| 難治性リウマチ疾患 | 3 | 標準治療 | 31.4% (33) | | |
| その他 | 16 | その他 | 4.8% (5) | | |

表7 Grade3の副作用内容

| 副作用 (Grade3) の内容 | | | | | | | |
|------------------|--------|----------|-------|-----------|--------|------------|--------|
| 発疹 | 4 | 赤血球形成不全 | 0 | 骨髓異形成症候群 | 1 (1) | 進行性多巣性白質脳症 | 1 |
| 血管炎 | 0 | 無顆粒球症 | 4 | 感染症 | 10 (1) | PML | 0 |
| 過敏症 | 0 | 血小板減少 | 6 | 肺炎 | 5 | 意識障害 | 1 |
| 腎機能障害 | 1 | 出血 | 0 | 敗血症 | 5 (1) | 認知障害 | 0 |
| 膵炎 | 3 | ショック様症状 | 1 | HBV再活性化肝炎 | 0 | 麻痺症状 | 0 |
| 食欲不振 | 3 | 悪寒 | 0 | C肝炎悪化 | 0 | 片麻痺 | 0 |
| 悪心 | 2 | 戦慄 | 0 | 間質性肺炎 | 1 | 四肢麻痺 | 0 |
| 嘔吐 | 2 | 血圧低下 | 1 | 発熱 | 9 | 言語障害 | 0 |
| 心悸亢進 | 0 | 肝機能障害 | 18 | 咳嗽 | 0 | 関節痛 | 0 |
| 全身倦怠感 | 4 | 黄疸 | 2 | 呼吸困難 | 3 | 脱毛 | 4 |
| 筋痛 | 0 | 悪性新生物 | 7 (1) | 捻髪音 | 0 | 口内炎 | 0 |
| 血液障害 | 4 | 悪性リンパ腫 | 4 (1) | 胸部X線異常 | 0 | 舌炎 | 0 |
| 再生不良性貧血 | 0 | 皮膚癌 | 1 (1) | SpO2低下 | 0 | めまい | 0 |
| 貧血 | 9 | 肉腫 | 0 | 重度下痢 | 1 | その他 | 25 (1) |
| 汎血球減少 | 23 (1) | 子宮頸癌 | 0 | 下痢 | 1 | ニューモシスチス肺炎 | |
| 巨赤芽球性貧血 | 1 | 急性骨髄性白血病 | 1 (1) | 重度下痢再発 | 0 | | |

() 死亡転帰 アザオプリンの関与が否定できないもの

(資料) 調査票

| | | | | | | | | | | | | |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|----------|-----|----|---|--|--|--|--|--|
| 施設名: | 記入者 | | | | | | | | | | | |
| 患者ID: | 性別 | <input type="radio"/> 男 | <input type="radio"/> 女 | 生年月日: 西暦 | 年 | 月 | 日 | | | | | |
| 基礎疾患: | <input type="radio"/> 自己免疫性肝炎 <input type="radio"/> 潰瘍性大腸炎 <input type="radio"/> クロールン病 <input type="radio"/> 全身性血管炎 <input type="radio"/> 全身性エリテマトーデス <input type="radio"/> 多発性筋炎 <input type="radio"/> 皮膚筋炎 <input type="radio"/> 全身性強皮症 <input type="radio"/> 混合性結合織病 <input type="radio"/> 難治性リウマチ疾患 <input type="radio"/> その他 () | | | | | | | | | | | |
| 基礎疾患の診断日: | 西暦 | 年 | 月 | 日 | (年齢 | 歳) | | | | | | |
| 治療 | アザチオプリン投与開始日: 西暦 年 月 日 (年齢 歳) | | | | | | | | | | | |
| | アザチオプリンの開始量 mg/日 | | | | | | | | | | | |
| | NUDT15遺伝子多型測定の有無: <input type="radio"/> あり (<input type="radio"/> Arg/Arg <input type="radio"/> Arg/Cys <input type="radio"/> Arg/His <input type="radio"/> Cys/His <input type="radio"/> Cys/Cys) <input type="radio"/> なし | | | | | | | | | | | |
| | アザチオプリン投与開始時のその他の治療内容 (治療薬と投与量投与頻度を記載ください) | | | | | | | | | | | |
| | アザチオプリン投与理由 (あてはまるものを全てにチェック) | | | | | | | | | | | |
| | <input type="radio"/> 前治療の無効 <input type="radio"/> 前治療の副作用 <input type="radio"/> ステロイドの減量 <input type="radio"/> 標準治療 <input type="radio"/> その他 () | | | | | | | | | | | |
| | アザチオプリン投与量変更の有無 <input type="radio"/> あり 変更後投与量 mg/日 <input type="radio"/> なし | | | | | | | | | | | |
| 副作用 | アザチオプリン投与に伴う副作用の有無: <input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし | | | | | | | | | | | |
| | 副作用有りの場合 | | | | | | | | | | | |
| | 副作用出現日 西暦 年 月 日 (年齢 歳) | | | | | | | | | | | |
| | 副作用出現時のアザチオプリンの投与量 mg/日 | | | | | | | | | | | |
| | アザチオプリン副作用出現時時の基礎疾患への治療内容 (治療薬と投与量投与頻度を記載ください) | | | | | | | | | | | |
| | 副作用出現時のアロプリノールの投与 <input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし | | | | | | | | | | | |
| | 副作用の内容 (該当するものを○で囲んでください。またはその他に記入ください。) | | | | | | | | | | | |
| | 発疹、血管炎、過敏症、腎機能障害、肺炎、食欲不振、悪心、嘔吐、心悸亢進、全身倦怠感、筋痛、血液障害、再生不良性貧血、貧血、汎血球減少、巨赤芽球性貧血、赤血球形成不全、無顆粒球症、血小板減少、出血、ショック様症状、悪寒、戦慄、血圧低下、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、感染症、肺炎、敗血症、B型肝炎ウイルス再活性化による肝炎、C型肝炎悪化、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、重度下痢、下痢、重度下痢が再発、進行性多巣性白質脳症、PML、意識障害、認知障害、麻痺症状、片麻痺、四肢麻痺、言語障害 関節痛、脱毛、口内炎、舌炎、眩暈 その他 () | | | | | | | | | | | |
| 副作用の重篤度 | <input type="radio"/> グレード1 (軽微) <input type="radio"/> グレード2 (重篤でも軽微でもないもの) <input type="radio"/> グレード3 (重篤: 状態によっては死亡または永続的な機能不全へのおそれがある) | | | | | | | | | | | |
| | 副作用出現時の対応: <input type="radio"/> アザチオプリン投与量維持 <input type="radio"/> アザチオプリン減量 <input type="radio"/> アザチオプリン中止 (副作用化改善後の再開 <input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし) | | | | | | | | | | | |
| 基礎疾患への影響 | 基礎疾患の悪化 <input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし | | | | | | | | | | | |
| 転帰 | <input type="radio"/> 軽快 <input type="radio"/> 死亡 | | | | | | | | | | | |

リウマチ性疾患患者におけるアザチオプリン治療の副作用調査

研究分担者 右田清志 福島県立医科大学リウマチ膠原病内科 主任教授

研究要旨 リウマチ性疾患に対する免疫抑制療法において、チオプリン製剤であるアザチオプリン（azathioprine：AZA）は、寛解維持療法やステロイド減量を目的として使用されることが多く安全性、有効性が高く、免疫抑制剤として重要な薬剤とされる。アザチオプリンの保険適用である治療抵抗性のリウマチ性疾患（全身性血管炎、全身性エリテマトーデス、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）を対象に使用状況、副作用発現頻度を調査した。

吉田周平（福島県立医科大学リウマチ膠原病内科）

A. 研究目的

免疫抑制のイムラン錠とアザニン錠（いずれも一般名：アザチオプリン）は移植後の拒絶反応の抑制を適応として承認されている他、ステロイド抵抗性のクローン病や潰瘍性大腸炎、種々の自己免疫性疾患への適応もあり、現在すべての適応疾患において本救済制度の対象から除外されている。

今回、実臨床でのアザチオプリンの使用状況、およびその副作用状況を調査し、本薬剤のリウマチ性疾患治療における安全性を評価するため全国調査を行った。さらにNUDT15遺伝子多型検査結果と副作用発生状況についても検討した。

B. 研究方法

対象疾患は、全身性血管炎、全身性エリテマトーデス（SLE）、多発性筋炎、皮膚筋

炎、混合性結合組織病（MCTD）、難治性リウマチ性疾患、その他と規定した。該当するリウマチ性疾患に対して、2000年11月から2023年9月の期間にアザチオプリンの投与歴がある症例とした。研究期間は2023年8月～2024年3月とした。

リウマチ性疾患におけるアザチオプリンの副作用発現に関する全国調査は全国の大学病院を対象に、対象診療科は、リウマチ科、膠原病内科とした。調査票の回収があったリウマチ性疾患患者の総数は2397例であり、その中で疾患背景、副作用に関する記載が不明であった32例を対象から除外し、最終的な解析対象総数は2365例であった。

評価項目として①アザチオプリン投与後の副作用の発生頻度、②副作用の重症度分類、③アザチオプリン中止後の基礎疾患の影響を解析した。また、アザチオプリン投与量と副作用の関連、NUDT15遺伝子多型検査の有無、その結果との関連を調べた。

(倫理面への配慮)

本研究に関しては福島県立医科大学倫理委員会で承認されている。(REC2023-052)

C. 研究結果

①患者背景

安全性解析対象症例の総数は2365例で男女比：男性829例 女性1536例で、年齢の中央値は64歳(四分位範囲：47-73)であった。対象疾患の内訳は全身性血管炎 860例、SLE 346例、多発性筋炎 90例、皮膚筋炎 146例、全身性強皮症 106例、MCTD 64例、難治性リウマチ性疾患124例、その他 746例であった。

本剤の投与状況は初期投与量中央値 50 mg/day (四分位範囲：25-50)、維持量の中央値は 75 mg/day (四分位範囲：50-100)であった。

②アザチオプリン投与後の副作用の発生頻度と重症度分類

全リウマチ性疾患 (n=2365) における副作用の発現頻度は 33.3% (787/2365) で男性 30.2% (250/829)、女性 35.0% (537/1536) であった。副作用に占める grade の比率は grade1 21.0% (496/2365)、grade2 9.3% (221/2365)、grade3 2.7% (64/2365) であった。副作用発現時の年齢は 67 歳 (中央値、53-75) であった。

主な副作用の事象名を表 1 に示す。その内訳は高頻度順に、肝機能障害 312 例、悪心 110 例、嘔吐 51 例、食思不振 50 例、血液障害 50 例、全身倦怠感 45 例、汎血球減少 44 例、貧血 41 例、脱毛 33 例、血

小板減少 33 例、感染症 32 例、発熱 29 例、肺炎 23 例、発疹 22 例、下痢 16 例、腎機能障害 11 例、無顆粒球症 8 例、巨赤芽球性貧血 7 例、悪性新生物 6 例、関節痛 6 例、口内炎 6 例、めまい 5 例、敗血症 5 例、筋痛 4 例、黄疸 4 例、悪性リンパ腫 4 例、血管炎 1 例、過敏症 2 例、膝炎 1 例、心悸亢進 1 例、再生不良性貧血 1 例、ショック様症状 1 例、悪寒 2 例、呼吸困難 2 例、血圧降下 1 例、急性骨髄性白血病 1 例、間質性肺炎 1 例、咳嗽 1 例、胸部 X 線異常 1 例、重度下痢 1 例、進行性多巣性白質脳症 1 例、意識障害 1 例、その他 100 例であった。

③NUDT15 遺伝子多型検査結果

NUDT15 遺伝子多型検査は全体の 50.8% (1201/2365) で施行されており、遺伝子多型の結果は Arg/Arg 84.3% (1013/1201)、Arg/Cys 15.2% (182/1201)、Arg/His 0.3% (3/1201)、Cys/His 0% (0/1201)、Cys/Cys 0.3% (3/1201) であった。

NUDT 遺伝子多型施行例の副作用発現例は 478 例 (478/1201、39.8%) であり、grade 1 309 例 (309/1201、25.7%)、grade 2 131 例 (131/1201、11.0%)、grade 3 34 例 (34/1201、2.8%) であった。grade が不明の症例は 4 例 (4/1201、0.3%) 含まれた。

一方、NUDT 遺伝子多型未施行例 1187 例で副作用発現例は 309 例 (309/1162、26.6%)、grade 1 179 例 (179/1162、15.4%)、grade 2 85 例 (85/1162、7.3%)、grade 3 28 例 (28/1162、2.4%) であった。

grade が不明の症例は 2 例 (2/1162、0.2%)含まれた。

④死亡例の検討

アザチオプリン投与後の副作用発現症例において死亡への転帰は 2.2% (17/787)に認め、アザチオプリンの副作用による関連が否定できない死亡例は 7 例みられた (男：女=5：2)。

この 7 例の死亡症例の患者背景を表 2 に示す。基礎疾患診断時の年齢は 70 歳 (四分位範囲：56-71) 副作用発現時の年齢は 73 歳 (四分位範囲：69-75)と高齢であった。アザチオプリン副作用発現時の投与量中央値は 50mg/day (四分位範囲：50-75)であった。2 例 (2/7、28.6%) でアロプリノールの投与が行われていた。

死亡例全てで NUDT15 遺伝子解析は行われていなかった。基礎疾患は血管炎が 5 例 (4/7、57.1%) で最も多かった。

死亡例の死因は感染症 2 例、肺炎 1 例、敗血症 1 例、汎血球減少 1 例、悪性新生物 1 例、悪性リンパ腫 1 例であった。

D. 考察

今回の全国調査により、アザチオプリンの投与が行われたリウマチ性疾患の基礎情報、副作用発生状況が明らかになった。アザチオプリンの投与が行われているリウマチ性疾患はその頻度順では、血管炎、SLE、皮膚筋炎、全身性強皮症であった。副作用の発生状況は全体で 33.3%であり性別においては女性が男性に比べてその頻度が高い傾向にあった (男性 30.2%、女性 35.0%)。grade 2 以上の中等度以上の副作用発生率は全体で 12.1%であり男

女差ははっきりしなかった。

またアザチオプリンの副作用の関与が否定できない死亡症例は 7 例でありその特徴

としては基礎疾患としては血管炎 (4/7、57.1%)、年齢の高い症例 (副作用出現時年齢 中央値 73 歳)、男性 (5/7 例、71.4%)が多かった。

E. 結論

本邦におけるリウマチ性疾患に対するアザチオプリンの投与状況を明らかにすることができた。grade 3 以上の副作用は全体の 2.7%に認め、アザチオプリンの副作用による関連が否定できない死亡例は 7 例で NUDT15 遺伝多型検査は未施行であった。リウマチ性疾患においてアザチオプリンの grade3 以上の副作用発作に関わるリスクとして年齢 (高齢である)、基礎疾患が関与していることが考えられた。

F. 研究発表

- ①論文発表：なし
- ②学会発表：なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

- 1. 特許取得：なし
- 2. 実用新案登録：なし
- 3. その他：なし

表 1. 副作用の内容

| 副作用の内容(重複あり) 全体 | | | | | | | |
|-----------------|-----|----------|-----|-----------|----|------------|-----|
| 発疹 | 22 | 赤血球形成不全 | 0 | 骨髄異形成症候群 | 0 | 進行性多巣性白質脳症 | 1 |
| 血管炎 | 1 | 無顆粒球症 | 8 | 感染症 | 32 | PML | 0 |
| 過敏症 | 2 | 血小板減少 | 33 | 肺炎 | 23 | 意識障害 | 1 |
| 腎機能障害 | 11 | 出血 | 0 | 敗血症 | 5 | 認知障害 | 0 |
| 肺炎 | 1 | ショック様症状 | 1 | HBV再活性化肝炎 | 0 | 麻痺症状 | 0 |
| 食思不振 | 50 | 悪寒 | 2 | C肝炎悪化 | 0 | 片麻痺 | 0 |
| 悪心 | 110 | 戦慄 | 0 | 間質性肺炎 | 1 | 四肢麻痺 | 0 |
| 嘔吐 | 51 | 血圧低下 | 1 | 発熱 | 29 | 言語障害 | 0 |
| 心悸亢進 | 1 | 肝機能障害 | 312 | 咳嗽 | 1 | 関節痛 | 6 |
| 全身倦怠感 | 45 | 黄疸 | 4 | 呼吸困難 | 2 | 脱毛 | 33 |
| 筋痛 | 4 | 悪性新生物 | 6 | 捻髪音 | 0 | 口内炎 | 6 |
| 血液障害 | 50 | 悪性リンパ腫 | 4 | 胸部X線異常 | 1 | 舌炎 | 0 |
| 再生不良性貧血 | 1 | 皮膚がん | 0 | SpO2低下 | 0 | めまい | 5 |
| 貧血 | 41 | 肉腫 | 0 | 重度下痢 | 1 | その他 | 100 |
| 汎血球減少 | 44 | 子宮頸がん | 0 | 下痢 | 16 | | |
| 巨赤芽球性貧血 | 7 | 急性骨髄性白血病 | 1 | 重度下痢再発 | 0 | | |

表 2. 副作用死亡 7 例の患者背景

| 副作用死亡例 7例の特徴 | |
|--------------|------------|
| 性別 男 | 5 |
| 基礎疾患診断年齢 | 70 (56-71) |
| AZA投与時年齢 | 71 (66-72) |
| 副作用出現時年齢 | 73 (69-75) |
| AZA投与開始量 | 25 (25-50) |
| 副作用出現時投与量 | 50 (50-75) |
| 遺伝子 | |
| 遺伝子検査なし | 7 |
| アロプリノールの投与 | 2 |
| 基礎疾患の悪化 | 0 |
| 副作用出現時の薬剤中止 | 7 |
| 基礎疾患 (重複あり) | |
| 血管炎 | 4 |
| SLE | 1 |
| 多発性筋炎 | 0 |
| 皮膚筋炎 | 1 |
| 全身性強皮症 | 0 |
| 難治性リウマチ性疾患 | 0 |
| その他 | 1 |

自己免疫性肝炎におけるアザチオプリン治療の副作用調査

研究分担者 高橋敦史 福島県立医科大学消化器内科 准教授

研究要旨：本研究では、自己免疫性肝炎（AIH）におけるアザチオプリン治療の副作用の実態を明らかとすることを目的とする。アザチオプリンが投与された患者に関する調査票のうち530例を対象とした。530例（男性90例，女性440例）のアザチオプリン開始時の年齢中央値は62歳，初期投与量（中央値）は50mgであった。NUDT15遺伝子多型検査は50.5%（251/497）で実施され，重篤な副作用のリスクのため投与が推奨されないCys/Cysは0%であった。530例中101例（19.1%）で副作用を認め，副作用の重症度はGrade156%，Grade231%，Grade313%であった。Grade313例は男性2例，女性11例。NUDT15遺伝子多型検査は9例（69.2%）で実施され，Arg/Arg77.8%（7/9）であった。副作用への対応は，中止が84.6%（11例），減量7.7%（1例），投与維持が7.7%（1例）であった。3例（23.1%）でAIHの悪化を認めた。転帰は，92.3%（12/13）で軽快し，1例（7.7%）死亡したがAIHの悪化によるもので，アザチオプリンの副作用による直接の原因とした死亡は認めなかった。以上のことから，AIH患者治療に対するアザチオプリン治療は重症な副作用は低率であり，死亡例は認めなかった。一方でアザチオプリン投与中は定期的な副作用モニタリングが必要である。

A. 研究目的

自己免疫性肝炎（AIH）治療の第一選択は副腎皮質ステロイドである。しかし，副腎皮質ステロイドには多くの副作用が問題となる。免疫抑制剤であるアザチオプリンは，AIH患者の治療において副腎皮質ステロイド不応や副腎皮質ステロイド減量時の再燃予防目的で使用される薬剤である。平成31年2月にアザチオプリンで重篤な副作用が生じる遺伝子因子を検索することができるNudix hydrolase 15 (NUDT15) 遺伝子多型検査が保険収載されたことにより，AIH診療においてアザチオプリンが使用される機会は今後ますます増えることが予想される。現在，アザチオプリンは，「医薬品副作用被害救済制度」の対象とならない「除外医薬品」となっている。本研究では，AIHにおけるアザチオプリン治療の副作用の実態を明らかとすることを目的とする。アザチオプリンの副作用の発現率が低いことが確認できれば，医薬品副作用被害救済制度の対象とし，副作用が生じた患者を救済できるようにすることが制度の趣旨にかなうものと解される。

B. 研究方法

① 対象：日本消化器病学会認定施設・日本

リウマチ学会教育施設にアザチオプリンが投与された患者に関する調査票を配布。回答のあった7139例のうち性別不明68例，副作用の有無不明183例，記載不適格12例を除き，治療目的疾患がAIHだったもの530例。

② 調査項目：

- a：研究対象者背景：性別，生年月日，年齢，飲酒歴，喫煙歴，基礎疾患（診断日）
- b：身体状況：身長，体重
- c：治療内容：アザチオプリン開始日，開始量，変更の有無，投与理由，併用薬。
- d：副作用：副作用の有無，副作用出現日，副作用出現時の治療内容・アロプリノール使用の有無，副作用の内容，副作用の重篤度，副作用出現時の対応，基礎疾患への影響，転帰
- e：血液検査：NUDT15遺伝子多型検査結果

③ 評価項目

<主要評価項目>

- ・アザチオプリン投与後の副作用の有無

<副次評価項目>

- ・副作用の内容
- ・副作用の重篤度
- ・副作用の基礎疾患への影響
- ・治療の理由
- ・アザチオプリン投与量

- ・ NUDT15 遺伝子多型検査結果
- ・ 転帰

(倫理面への配慮)

本研究に関しては福島県立医科大学倫理委員会承認されている。(REC2023-052)

C. 研究結果

①患者背景・アザチオプリン治療

全体 530 例 (男性 90 例, 女性 440 例) の AIH 診断時の年齢中央値は 56 歳であった。アザチオプリン開始時の年齢中央値は 62 歳, 初期投与量 (中央値) は 50 mg であった。NUDT15 遺伝子多型検査は 50.5% (251/497) で実施されていた。このうち検査が保険収載以降の実施率は 70.2% (219/312) であった。NUDT15 遺伝子多型検査の結果は, Arg/Arg 87.3%, Arg/His 12.4% であり, 重篤な副作用の危険から投与が推奨されない Cys/Cys は 0% であった。アザチオプリン治療の目的では, 副腎皮質ステロイドの減量が最も多く (61.7%), 副腎皮質ステロイドが無効 (34.0%), 標準治療 (12.5%) の順に多かった。

②アザチオプリン治療の副作用

全体 530 例中 101 例 (19.1%) で副作用を認め, 男性では 90 例中 13 例 (14.4%), 女性では 440 例中 88 例 (20.0%) であった。副作用の重症度は Grade 1 56.0%, Grade 2 31.0%, Grade 3 13.0% であった。副作用出現時の年齢中央値は 63 歳, アザチオプリンの投与量 (中央値) は 50 mg であった。また, 6.6% でアロプリノールが投与されていた。副作用の内容 (表) では肝機能障害 (32 例), 悪心 (30 例), 汎血球減少 (15 例) の順に多かった。(表 1)

④ 重篤な副作用 (Grade3) 13 例の特徴

13 例中, 男性は 2 例, 女性は 11 例であった。アザチオプリン開始時の年齢中央値は 62 歳, 開始量は 50 mg。NUDT15 遺伝子多型検査は 9 例 (69.2%) で実施され, Arg/Arg 77.8% (7/9) であった。アザチオプリンの投与理由は, 副腎皮質ステロイドの減量 (69.2%), 標準治療 (23.1%) であった。副作用出現時の年齢中央値は 62 歳で, 副作用出現時のアザチオプリンの投与量 (中央値) は 50 mg であった。16.7% (2/12) でアロプリ

ノールが投与されていた。副作用の内容は肝機能障害 3 例, 呼吸困難 3 例でもっとも多かった。(表 2) 副作用への対応は, 中止が 84.6% (11 例), 減量 7.7% (1 例), 投与維持が 7.7% (1 例) であった。3 例 (23.1%) AIH の悪化を認めた。転帰は, 92.3% (12/13) で軽快し, 1 例 (7.7%) 死亡したが AIH の悪化によるもので, アザチオプリンの投与の副作用を直接の原因とした死亡はなかった。

D. 考察

アザチオプリン治療では, 代謝に関連する NUDT15 遺伝子多型に関連し, 治療早期に重度の白血球減少や全脱毛などの副作用の注意喚起がなされている。本研究結果から AIH に対するアザチオプリン治療による副作用は 19.1% で低率ではなかったが, そのうち重篤な Grade3 は 13% であった。また, 重篤な副作用を来した症例でも薬剤の中止など適切な対応がとられており, アザチオプリン治療の副作用を直接の原因とした死亡症例がないことが明らかとなった。一方, アザチオプリン治療にあたっては, 定期的な副作用モニタリングに加え, 重篤な副作用を回避するための NUDT15 遺伝子多型検査の実施率向上や重篤な骨髄抑制のリスクを高めるアロプリノールとの併用を控えるなどの対応の徹底が重要と考えられる。

E. 結論

AIH 患者治療に対するアザチオプリン治療は重症な副作用は低率で, 死亡例は認めなかった。

F. 研究発表: なし

G. 知的財産権の出願・登録状況: なし

表1. アザチオプリン治療の副作用の内容

| 副作用の内容 全体 (101) | | | | | | | |
|-----------------|----|----------|----|-----------|---|------------|----|
| 発疹 | 7 | 赤血球形成不全 | 0 | 骨髄異形成症候群 | 0 | 進行性多巣性白質脳症 | 0 |
| 血管炎 | 0 | 無顆粒球症 | 0 | 感染症 | 3 | PML | 0 |
| 過敏症 | 0 | 血小板減少 | 2 | 肺炎 | 2 | 意識障害 | 0 |
| 腎機能障害 | 0 | 出血 | 0 | 敗血症 | 0 | 認知障害 | 0 |
| 肺炎 | 1 | ショック様症状 | 0 | HBV再活性化肝炎 | 0 | 麻痺症状 | 0 |
| 食欲不振 | 9 | 悪寒 | 0 | C肝炎悪化 | 0 | 片麻痺 | 0 |
| 悪心 | 30 | 戦慄 | 0 | 間質性肺炎 | 0 | 四肢麻痺 | 0 |
| 嘔吐 | 12 | 血圧降下 | 0 | 発熱 | 1 | 言語障害 | 0 |
| 心悸亢進 | 2 | 肝機能障害 | 32 | 咳嗽 | 0 | 関節痛 | 0 |
| 全身倦怠感 | 14 | 黄疸 | 0 | 呼吸困難 | 1 | 脱毛 | 4 |
| 筋痛 | 0 | 悪性新生物 | 2 | 捻髪音 | 0 | 口内炎 | 12 |
| 血液障害 | 3 | 悪性リンパ腫 | 0 | 胸部X線異常 | 0 | 舌炎 | 2 |
| 再生不良性貧血 | 0 | 皮膚癌 | 0 | SpO2低下 | 0 | めまい | 1 |
| 貧血 | 3 | 肉腫 | 0 | 重度下痢 | 0 | その他 | 12 |
| 汎血球減少 | 15 | 子宮頸癌 | 0 | 下痢 | 1 | | |
| 巨赤芽球性貧血 | 1 | 急性骨髄性白血病 | 0 | 重度下痢再発 | 0 | | |

表2. アザチオプリン治療の重篤な副作用

| 副作用（Grade3）の内容 | | | | | | | |
|----------------|---|----------|---|-----------|---|------------|---|
| 発疹 | 0 | 赤血球形成不全 | 0 | 骨髄異形成症候群 | 0 | 進行性多巣性白質脳症 | 0 |
| 血管炎 | 0 | 無顆粒球症 | 0 | 感染症 | 0 | PML | 0 |
| 過敏症 | 0 | 血小板減少 | 1 | 肺炎 | 1 | 意識障害 | 0 |
| 腎機能障害 | 0 | 出血 | 0 | 敗血症 | 0 | 認知障害 | 0 |
| 膵炎 | 0 | ショック様症状 | 1 | HBV再活性化肝炎 | 0 | 麻痺症状 | 0 |
| 食欲不振 | 0 | 悪寒 | 0 | C肝炎悪化 | 0 | 片麻痺 | 0 |
| 悪心 | 1 | 戦慄 | 0 | 間質性肺炎 | 0 | 四肢麻痺 | 0 |
| 嘔吐 | 1 | 血圧低下 | 1 | 発熱 | 1 | 言語障害 | 0 |
| 心悸亢進 | 0 | 肝機能障害 | 3 | 咳嗽 | 0 | 関節痛 | 0 |
| 全身倦怠感 | 0 | 黄疸 | 2 | 呼吸困難 | 3 | 脱毛 | 0 |
| 筋痛 | 0 | 悪性新生物 | 2 | 捻髪音 | 0 | 口内炎 | 0 |
| 血液障害 | 0 | 悪性リンパ腫 | 0 | 胸部X線異常 | 0 | 舌炎 | 0 |
| 再生不良性貧血 | 0 | 皮膚癌 | 0 | SpO2低下 | 0 | めまい | 0 |
| 貧血 | 1 | 肉腫 | 0 | 重度下痢 | 0 | その他 | 0 |
| 汎血球減少 | 0 | 子宮頸癌 | 0 | 下痢 | 0 | | |
| 巨赤芽球性貧血 | 0 | 急性骨髄性白血病 | 0 | 重度下痢再発 | 0 | | |

厚生労働行政推進調査事業
アザチオプリンの副作用発現頻度に係る調査研究
分担研究報告書
炎症性腸疾患におけるアザチオプリン治療の副作用調査

研究分担者 鬼澤道夫 福島県立医科大消化器内科 助教

研究要旨 本邦においても潰瘍性大腸炎及びクローン病の患者数は増加してきたが、その原因は不明で未だ根治療法は存在しない。治療の目標は、寛解を導入し、寛解を長期間維持することにある。チオプリン製剤であるアザチオプリンの使用は、潰瘍性大腸炎及びクローン病に対して保険適用を有し、その有効性から寛解の維持療法に広く用いられている。しかし使用にあたりアザチオプリンが「医薬品副作用被害救済制度」の対象とならない「除外医薬品」であることが問題となっている。本研究では、潰瘍性大腸炎及びクローン病に対するアザチオプリンの使用状況について全国調査を行い、実臨床での安全性を評価した。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎(Ulcerative colitis: UC)及びクローン病(Crohn's disease: CD)の原因は不明で、未だ根治療法は存在しない。寛解を導入(寛解導入療法)し、長期間の寛解を維持(寛解維持療法)することが治療の目標である。

免疫抑制剤であるアザチオプリン(Azathioprine: AZA)の使用は、UC及びCDに対して保険適応を有し、その有効性から長年、寛解維持療法において広く用いられてきた。さらに、チオプリン製剤の副作用の中で急性白血球減少と全脱毛がNUDT15遺伝子多型と関連することが明らかとなり、近年(2019年2月)、NUDT15遺伝子多型検査も保険承認された。

しかし現時点では、AZAは「医薬品副作用被害救済制度」の対象とならない「除外医薬品」である。今後、AZAの安全性を確認する

ことができれば、「医薬品副作用被害救済制度」の対象となる可能性がある。

本研究では、UC及びCDに対するAZAの使用状況について全国調査を行い、実臨床での安全性を評価した。

B. 研究方法

①対象

日本消化器病学会認定施設・日本リウマチ学会教育施設にAZAが投与された患者に関する調査票を配布した。回答のあったUC及びCDについて検討を行なった。UCは2897例のうち性別不明及び副作用の有無不明を除いた2786例。同様にCDは1274例のうち1223例を対象とした。

②調査項目：

a：研究対象者背景：性別、生年月日、年齢、飲酒歴、喫煙歴、基礎疾患(診断日)

- b : 身体状況 : 身長、体重
- c : 治療内容 : AZA 開始日、開始量、変更の有無、投与理由、併用薬、
- d : 副作用 : 副作用の有無、副作用出現日、副作用出現時の治療内容・アロプリノール使用の有無、副作用の内容。副作用の重篤度、副作用出現時の対応、基礎疾患への影響、転帰
- e : 血液検査 : NUDT15 遺伝子多型検査結果

③評価項目

<主要評価項目>

- ・AZA 投与後の副作用の有無

<副次評価項目>

- ・副作用の内容
- ・副作用の重篤度
- ・副作用の基礎疾患への影響
- ・治療の理由
- ・AZA 投与量
- ・NUDT15 遺伝子多型検査結果
- ・転帰

<倫理面への配慮>

本研究に関しては福島県立医科大学倫理委員会の承認されている。(一般 2021-036)

C. 研究結果

①患者背景

UC 2786 例(男性 1742 例、女性 1044 例)の診断時の年齢中央値は 34 歳であった。AZA 投与開始時の年齢中央値は 41 歳、初期投与量(中央値)は 50 mg であった。NUDT15 遺伝子多型検査は 63.3% (1670/2638) で実施されていた。このうち保険収載月以降に AZA が投与開始された症例での NUDT15 遺伝子多型検査実施率は 87.3% (1565/1792) であった。NUDT15 遺伝子多型検査の結果は、Arg/Arg 85.1%(1412/1660)、Arg/His 0.4%(7/1660)、Arg/Cys 14.3% (237/1660)、His/Cys

0.1%(1/1660) であり、Cys/Cys は 0.2% (3/1660) であった。AZA 投与の目的は、ステロイドの減量(59.8%)、前治療の無効(25.7%)の順に多かった。

CD 1223 例(男性 906 例、女性 317 例)の診断時の年齢中央値は 24 歳であった。AZA 開始時の年齢中央値は 33 歳、初期投与量(中央値)は 50 mg。NUDT15 遺伝子多型検査は 60.4% (701/1161) で実施されていた。このうち保険収載月以降に AZA 投与が開始された症例での NUDT15 遺伝子多型検査実施率は 90.1% (655/727) であった。NUDT15 遺伝子多型検査の結果は、Arg/Arg 82.3% (571/694)、Arg/Cys 17.6% (122/694) であり、Cys/Cys は 0.1% (1/694) であった。AZA 投与の目的は、標準治療(36.7%)、前治療の無効(33.3%)の順に多かった。

②AZA 治療の副作用

UC 2786 例中 677 例(24.3%)で副作用を認め、男性では 1742 例中 368 例(21.1%)、女性では 1044 例中 309 例(29.6%)であった。副作用の重症度は Grade 1 67.5%(445/659)、Grade 2 29.0%(191/659)、Grade 3 3.5%(23/659) であった。副作用出現時の年齢中央値は 45 歳、AZA の投与量(中央値)は 50 mg であった。また、4.6%(28/609)でアロプリノールが投与されていた。副作用の内容を表 1 で示す。肝機能障害(188 例)、悪心(135 例)、嘔吐(56 例)、全身倦怠感(52 例)の順に多かった。

CD 1223 例中 226 例(18.5%)で副作用を認め、男性では 906 例中 147 例(16.2%)、女性では 317 例中 79 例(24.9%)であった。副作用の重症度は Grade 1 77.3% (170/220)、Grade 2 19.5%(43/220)、Grade 3 3.2%(7/220) であった。副作用出現時の年齢中央値は 36 歳、AZA の投与量(中央値)は

50 mgであった。また、3.4%(7/205)でアロプリノールが投与されていた。副作用の内容を表2で示す。副作用の内容では悪心(39例)、肝機能障害(29例)、汎血球減少(25例)の順に多かった。

④ 重篤な副作用(Grade3)の検討

UC 23例中、男性は11例、女性は12例であった。AZA開始時の年齢中央値は56歳、開始量は50 mg。NUDT15遺伝子多型検査は76.2%(16/21)で実施され、Arg/Arg 81.3%(13/16)、Arg/Cys 18.8%(3/16)であった。副作用出現時の年齢中央値は56歳で、副作用出現時のAZAの投与量(中央値)は50 mgであった。13.6%(3/22)でアロプリノールが投与されていた。副作用の内容は汎血球減少7例、貧血3例、無顆粒球症2例、肝機能障害2例、呼吸困難2例、全身倦怠感2例であった。また、発疹、白血球減少、巨赤芽球性貧血、血液障害、多発関節炎、腓炎、サイトメガロウイルス腸炎、感染症、発熱、重度下痢、スティーブン・ジョンソン症候群、慢性異形性症候群、悪性リンパ腫、皮膚癌、直腸癌をそれぞれ1例ずつで認めた。副作用への対応は、中止が87.0%(20/23)、減量4.3%(1/23)、投与量維持が8.7%(2/23)であった。21.7%でUCの悪化を認めた。転帰は87.0%(20/23)で軽快したが、死亡を13.0%(3/23)認めた。

CD 7例中、男性は5例、女性は2例であった。AZA開始時の年齢中央値は41歳、開始量は25 mg。NUDT15遺伝子多型検査は4例(57.1%)で実施され、Arg/Arg 66.7%(2/3)、Arg/Cys 33.3%(1/3)であった。副作用出現時の年齢中央値は45歳で、副作用出現時のAZAの投与量(中央値)は50 mgであった。16.7%(1/6)でアロプリノールが投与されていた。副作用の内訳は腓炎2例、汎血球減少

2例、脱毛2例であった。また、慢性骨髄性白血病、間質性肺炎、血小板減少、貧血、悪心、嘔吐がそれぞれ1例ずつ報告された。副作用への対応は、中止が85.7%(6/7)、減量14.3%(1/7)であった。42.9%(3/7)でCDの悪化を認めた。転帰は、全例で軽快であった。

④死亡例の検討

AZA投与後の死亡症例は、CDで報告がなかった。UCで0.4%(11/2786)の報告があり、うちAZAの副作用発現症例における死亡例は4例で、そのなかで副作用による関連が否定できない死亡例は2例であった。

この2例は全て男性で、アロプリノールの投与はなかった。1例目は79歳でAZA25mg内服時(AZA内服期間6年4ヶ月)に骨髄異形成症候群を認めた。NUDT15遺伝子多型検査歴は不明であった。2例目は78歳でAZA50mg内服時(AZA内服期間11年10ヶ月)に皮膚癌を認め、NUDT15遺伝子多型検査は未施行であった。

D. 考察

患者背景は、UCの診断時年齢中央値は34歳でAZA開始時年齢中央値は41歳、CDはそれぞれ24歳及び33歳と、疾患背景を反映してCDに比べてUCにおけるAZA開始年齢が高かった。副作用はUCで24.3%及びCDで18.5%に認めたが、その多くはGrade1と軽微であった。副作用におけるGrade3の重症副作用の割合はUCで3.5%、CDで3.2%と低値であり、死亡例以外は軽快しており予後は良好であった。副作用による関連が否定できない死亡例がUCで2例あり、いずれも男性かつ70歳後半であった。これら症例では年齢が影響している可能性も考えられた。

E. 結論

今回の大規模な全国調査により、UC 及び CD に対する AZA 投与後の有害事象発生状況について基盤的な情報を収集することが出来た。UC 及び CD に対する AZA の重篤な副作用発生は低率であることが確認できた。

F. 研究発表

①論文発表

なし

②学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 2. CD におけるアザチオプリン治療の副作用の内容

| 副作用内容 (重複あり) クロウン病 | | | | | | | |
|--------------------|----|----------|----|----------------------------------|---|------------|----|
| 発疹 | 11 | 赤血球形成不全 | 0 | 骨髄異形成症候群 | 0 | 進行性多巣性白質脳症 | 0 |
| 血管炎 | 0 | 無顆粒球症 | 3 | 感染症 | 1 | PML | 0 |
| 過敏症 | 0 | 血小板減少 | 3 | 肺炎 | 1 | 意識障害 | 0 |
| 腎機能障害 | 0 | 出血 | 0 | 敗血症 | 1 | 認知障害 | 0 |
| 肺炎 | 10 | ショック様症状 | 0 | <small>腸管炎/ウイルス感染症等による肺炎</small> | 0 | 麻痺症状 | 0 |
| 食欲不振 | 13 | 悪寒 | 1 | C型肝炎悪化 | 0 | 片麻痺 | 0 |
| 悪心 | 39 | 戦慄 | 0 | 間質性肺炎 | 1 | 四肢麻痺 | 0 |
| 嘔吐 | 11 | 血圧低下 | 0 | 発熱 | 9 | 言語障害 | 0 |
| 心悸亢進 | 1 | 肝機能障害 | 29 | 咳嗽 | 0 | 関節痛 | 7 |
| 全身倦怠感 | 14 | 黄疸 | 0 | 呼吸困難 | 1 | 脱毛 | 18 |
| 筋痛 | 1 | 悪性新生物 | 0 | 捻髪音 | 0 | 口内炎 | 1 |
| 血液障害 | 12 | 悪性リンパ腫 | 0 | 胸部X線異常 | 0 | 舌炎 | 0 |
| 再生不良性貧血 | 0 | 皮膚癌 | 0 | 動脈血酸素分圧低下 | 0 | 眩暈 | 4 |
| 貧血 | 12 | 肉腫 | 0 | 重度下痢 | 0 | その他 | 58 |
| 汎血球減少 | 25 | 子宮頸癌 | 0 | 下痢 | 7 | | |
| 巨赤芽球性貧血 | 1 | 急性骨髄性白血病 | 0 | 重度下痢が再発 | 0 | | |

表 1. UC におけるアザチオプリン治療の副作用の内容

| 副作用内容 (重複あり) 潰瘍性大腸炎 | | | | | | | |
|---------------------|-----|----------|-----|----------------------------------|----|------------|-----|
| 発疹 | 19 | 赤血球形成不全 | 0 | 骨髄異形成症候群 | 1 | 進行性多巣性白質脳症 | 0 |
| 血管炎 | 0 | 無顆粒球症 | 5 | 感染症 | 5 | PML | 0 |
| 過敏症 | 0 | 血小板減少 | 5 | 肺炎 | 1 | 意識障害 | 0 |
| 腎機能障害 | 2 | 出血 | 0 | 敗血症 | 0 | 認知障害 | 0 |
| 肺炎 | 41 | ショック様症状 | 0 | <small>腸管炎/ウイルス感染症等による肺炎</small> | 0 | 麻痺症状 | 0 |
| 食欲不振 | 43 | 悪寒 | 3 | C型肝炎悪化 | 0 | 片麻痺 | 0 |
| 悪心 | 135 | 戦慄 | 0 | 間質性肺炎 | 0 | 四肢麻痺 | 0 |
| 嘔吐 | 56 | 血圧低下 | 0 | 発熱 | 28 | 言語障害 | 0 |
| 心悸亢進 | 3 | 肝機能障害 | 188 | 咳嗽 | 3 | 関節痛 | 10 |
| 全身倦怠感 | 52 | 黄疸 | 3 | 呼吸困難 | 4 | 脱毛 | 48 |
| 筋痛 | 9 | 悪性新生物 | 1 | 捻髪音 | 0 | 口内炎 | 5 |
| 血液障害 | 22 | 悪性リンパ腫 | 1 | 胸部X線異常 | 0 | 舌炎 | 2 |
| 再生不良性貧血 | 2 | 皮膚癌 | 1 | 動脈血酸素分圧低下 | 0 | 眩暈 | 6 |
| 貧血 | 19 | 肉腫 | 0 | 重度下痢 | 2 | その他 | 161 |
| 汎血球減少 | 41 | 子宮頸癌 | 0 | 下痢 | 17 | | |
| 巨赤芽球性貧血 | 1 | 急性骨髄性白血病 | 0 | 重度下痢が再発 | 0 | | |

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の 編集者名 | 書 籍 名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|------|---------|---------------|-------|------|-----|-----|-----|
| 該当なし | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|-------|---------|------|----|-----|-----|
| 該当なし | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

厚生労働大臣 殿

機関名 公立大学法人福島県立医科大学

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 竹之下 誠一

次の職員の令和5年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 厚生労働科学特別研究事業

2. 研究課題名 アザチオプリンの副作用発現頻度に係る調査研究 (23CA2030)

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・主任教授

(氏名・フリガナ) 大平 弘正・オオヒラ ヒロマサ

4. 倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | | 左記で該当がある場合のみ記入 (※1) | | |
|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|--------|--------------------------|
| | 有 | 無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査 (※2) |
| 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|-------------|---------------------------------------------------------------------|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---------------------------------------------------------------------|

6. 利益相反の管理

| | |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:) |

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和6年5月20日

厚生労働大臣 殿

機関名 公立大学法人福島県立医科大学

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 竹之下 誠一

次の職員の令和5年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 _____

2. 研究課題名 アザチオプリンの副作用発現頻度に係る調査研究 (23CA2030)

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・主任教授

(氏名・フリガナ) 右田 清志・ミギタ キヨシ

4. 倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | | 左記で該当がある場合のみ記入 (※1) | | |
|------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|--------|--------------------------|
| | 有 | 無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査 (※2) |
| 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: _____) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|-------------|---------------------------------------------------------------------|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---------------------------------------------------------------------|

6. 利益相反の管理

| | |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: _____) |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: _____) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: _____) |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: _____) |

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和6年5月20日

厚生労働大臣 殿

機関名 公立大学法人福島県立医科大学

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 竹之下 誠一

次の職員の令和5年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 _____

2. 研究課題名 アザチオプリンの副作用発現頻度に係る調査研究 (23CA2030)

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・准教授

(氏名・フリガナ) 高橋 敦史・タカハシ アツシ

4. 倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | | 左記で該当がある場合のみ記入 (※1) | | |
|------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|--------|--------------------------|
| | 有 | 無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査 (※2) |
| 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: _____) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|-------------|---------------------------------------------------------------------|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---------------------------------------------------------------------|

6. 利益相反の管理

| | |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: _____) |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: _____) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: _____) |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: _____) |

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和6年5月20日

厚生労働大臣 殿

機関名 公立大学法人福島県立医科大学

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 竹之下 誠一

次の職員の令和5年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 _____

2. 研究課題名 アザチオプリンの副作用発現頻度に係る調査研究 (23CA2030)

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・助教

(氏名・フリガナ) 鬼澤 道夫・オニザワ ミチオ

4. 倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | | 左記で該当がある場合のみ記入 (※1) | | |
|------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|--------|--------------------------|
| | 有 | 無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査 (※2) |
| 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: _____) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|-------------|---------------------------------------------------------------------|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---------------------------------------------------------------------|

6. 利益相反の管理

| | |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: _____) |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: _____) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: _____) |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: _____) |

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。