

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

免疫抑制剤

日本薬局方 ミゾリビン錠

ブレディニン[®]錠25・50

Bredinin[®] Tablets

免疫抑制剤

ブレディニン[®]OD錠25・50

Bredinin[®] OD Tablets

（ミゾリビンOD錠）

剤形	ブレディニン錠25：白色フィルムコーティング錠 ブレディニン錠50：白色フィルムコーティング錠（片面割線入り） ブレディニンOD錠25：白色素錠 ブレディニンOD錠50：白色素錠（片面割線入り）	
製剤の規制区分	処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること	
規格・含量	ブレディニン錠25：1錠中に日局ミゾリビン25mgを含有する。 ブレディニン錠50：1錠中に日局ミゾリビン50mgを含有する。 ブレディニンOD錠25：1錠中に日局ミゾリビン25mgを含有する。 ブレディニンOD錠50：1錠中に日局ミゾリビン50mgを含有する。	
一般名	和名：ミゾリビン（JAN） 洋名：Mizoribine（JAN, INN）	
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載年月日・ 発売年月日	ブレディニン錠25・50	ブレディニンOD錠25・50
	製造販売承認年月日：1984年2月15日	2016年8月15日
	薬価基準収載年月日：1984年3月17日	2016年12月9日
	発売年月日：1984年3月17日	2017年1月12日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：旭化成ファーマ株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	旭化成ファーマ株式会社 【医薬情報部 くすり相談窓口】 ☎0120-114-936 FAX:03-6699-3697 受付時間：9:00～17:45（土日祝、休業日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.asahikasei-pharma.co.jp	

本IFは2018年8月改訂（ブレディニン錠）、2018年8月作成（ブレディニンOD錠）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更に合わせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資料であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
7. CAS 登録番号	4
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法	6
4. 有効成分の定量法	6
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	8
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8
4. 製剤の各種条件下における安定性	9
5. 調製法及び溶解後の安定性	9
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10
7. 溶出性	10
8. 生物学的試験法	10
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10
10. 製剤中の有効成分の定量法	10
11. 力価	10
12. 混入する可能性のある夾雑物	10
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な 容器に関する情報	10
14. その他	10
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	11
2. 用法及び用量	11
3. 臨床成績	12
VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	23
2. 薬理作用	23
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	26
2. 薬物速度論的パラメータ	29
3. 吸収	31
4. 分布	31
5. 代謝	33
6. 排泄	33
7. トランスポーターに関する情報	34
8. 透析等による除去率	34
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
1. 警告内容とその理由	35
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	35
3. 効能又は効果に関連する使用上の 注意とその理由	35
4. 用法及び用量に関連する使用上の 注意とその理由	35
5. 慎重投与内容とその理由	35
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	36
7. 相互作用	39
8. 副作用	40
9. 高齢者への投与	44
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	44
11. 小児等への投与	45
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	45
13. 過量投与	45
14. 適用上の注意	45
15. その他の注意	45
16. その他	46

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験……………47
2. 毒性試験……………47

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分……………51
2. 有効期間又は使用期限……………51
3. 貯法・保存条件……………51
4. 薬剤取扱い上の注意点……………51
5. 承認条件等……………52
6. 包装……………52
7. 容器の材質……………52
8. 同一成分・同効薬……………52
9. 国際誕生年月日……………52
10. 製造販売承認年月日及び承認番号……………52
11. 薬価基準収載年月日……………52
12. 効能又は効果追加、用法及び用量
変更追加等の年月日及びその内容……………53
13. 再審査結果、再評価結果公表年月
日及びその内容……………53
14. 再審査期間……………53
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報……………54
16. 各種コード……………54
17. 保険給付上の注意……………54

ⅩⅠ. 文献

1. 引用文献……………55
2. その他の参考文献……………57

ⅩⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況……………58
2. 海外における臨床支援情報……………58

ⅩⅢ. 備考

- その他の関連資料……………59

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ミゾリビンは、弊社研究所において、糸状菌 *Eupenicillium brefeldianum* の培養液より発見されたイミダゾール系の核酸関連物質であり、核酸のプリン合成系を阻害する代謝拮抗物質である。各種動物実験、臨床試験により、1984年に「腎移植における拒否反応の抑制」、1990年に「ループス腎炎（持続性蛋白尿、ネフローゼ症候群又は腎機能低下が認められ、副腎皮質ホルモン剤のみでは治療困難な場合に限る。）」、1992年に「関節リウマチ（過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤更に他の抗リウマチ薬の少なくとも1剤により十分な効果の得られない場合に限る。）」、1995年に「原発性糸球体疾患を原因とするネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤のみでは治療困難な場合に限る。また、頻回再発型のネフローゼ症候群を除く。）」に対する承認を取得した。

ブレディニン錠 25 及び 50 は、2001年8月出荷分より素錠をフィルムコーティング錠に変更した。

また、服薬アドヒアランスの向上と、高齢者や嚥下困難な患者の服用性の改善を目指して、口腔内崩壊錠（OD 錠）を開発し 2016年8月に承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

ブレディニン錠 25・50、ブレディニン OD 錠 25・50 はミゾリビンを有効成分とする免疫抑制剤である。ミゾリビンは核酸の合成を阻害することによりリンパ球の増殖を抑制するため、非特異的な免疫抑制作用を示す。

- (1) 各種臓器移植モデルを用いた実験において拒否反応の抑制を示し、腎移植患者における臨床において有用性が認められている。
- (2) 腎炎モデル動物であるウサギ及びラット馬杉腎炎、マウス BSA 腎炎に対する効果を検討し、これらのモデルにおける病態の進行を抑制することが示され、原発性糸球体疾患を原因とするネフローゼ症候群を対象とした臨床試験において有用性が認められている。
- (3) ループス腎炎（SLE）のモデル動物である New Zealand Black/White F₁ マウスの実験において腎組織障害の進行遅延等が認められ、ループス腎炎を対象とした臨床試験において有用性が認められている。
- (4) 関節炎モデルであるアジュバント関節炎ラット及びコラーゲン関節炎ラットにおいて、関節炎の発症遅延、腫脹増加抑制、骨破壊の抑制等の効果が認められ、関節リウマチを対象とした臨床試験において有用性が認められている。

承認時までの調査および市販後調査における副作用発現率は 14.09%（792 例／5,621 例）で、その主なものは、消化器系障害 4.50%（253 例）、血液系障害 2.26%（127 例）、過敏症 2.22%（125 例）であった。（再審査終了時）

重大な副作用として、骨髄機能抑制 2.19%（123 例）、感染症 1.32%（74 例）、急性腎不全 0.04%（2 例）、肝機能障害・黄疸 1.74%（98 例）、消化管潰瘍・消化管出血・消化管穿孔

0.39% (22 例)、高血糖・糖尿病 0.11% (6 例) がある。また、頻度は不明だが間質性肺炎、重篤な皮膚障害、睇炎の報告がある。
催奇形性を疑う症例報告がある。また、動物実験で催奇形性が報告されている (ラット、ウサギ)。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

ブレディニン[®]錠 25、ブレディニン[®]錠 50
ブレディニン[®]OD 錠 25、ブレディニン[®]OD 錠 50

(2) 洋名：

Bredinin[®]Tablets 25、Bredinin[®]Tablets 50
Bredinin[®]OD Tablets 25、Bredinin[®]OD Tablets 50

(3) 名称の由来：

本品の産生菌 *Eupenicillium brefeldianum* によりブレディニンと命名した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）：

ミゾリビン（JAN）

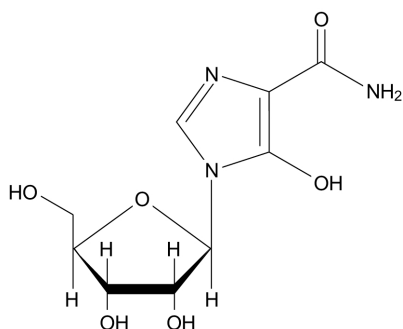
(2) 洋名（命名法）：

Mizoribine（JAN、INN）

(3) ステム：

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₉H₁₃N₃O₆

分子量：259.22

5. 化学名 (命名法)

5-Hydroxy-1- β -D-ribofuranosyl-1*H*-imidazole-4-carboxamide

(命名法 : IUPAC 法)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号 : HE-69 (治験番号)

7. CAS 登録番号

50924-49-7

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性：

本品は水に溶けやすく、メタノール又はエタノール（99.5）にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性：

相対湿度 40～86%の条件下では吸湿を認めなかったが、92%ではやや吸湿を認め、約20日で恒量となった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：

融点：約 198℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数：

$$pK_1 = 1.4$$

$$pK_2 = 6.75$$

(6) 分配係数：

ベンゼン、クロロホルム、イソオクタン、n-オクタノール、酢酸エチル及び酢酸 n-ブチル層への分配は認められず、分配係数の測定は不可能であった。

(7) その他の主な示性値：

旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ ：-25°～-27°（脱水物に換算したものの 0.5g, 水, 25mL, 100mm）

吸光度： $E_{1cm}^{1\%}$ （279nm）：540～570（10 μ g/mL, 水）

pH：本品の水溶液（1→100）の pH は 3.5～4.5 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

本品を種々の条件下に保存し、外観、含量、紫外吸収スペクトル、旋光度、含水率、pH、溶状、薄層クロマトグラフィーの経時的変化を調べた結果、高湿条件下で外観変化と力価低下が認められた。

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
温度に対する安定性試験	室温	39ヶ月	無色透明規格ビン (気密)	変化は認められなかった。
	45±1℃	6ヶ月		変化は認められなかった。
湿度に対する安定性試験	30℃、70%RH	6ヶ月	無色透明規格ビン (開放)	変化は認められなかった。
	30℃、90%RH	5ヶ月		1ヶ月後より含水率が増加し、外観がやや緑色を帯び、4ヶ月後には緑色を呈し、力価低下を認めた。
光に対する安定性試験	太陽光下 〔累積照度：1826 ラングリー〕	3ヶ月	無色透明規格ビン (気密)	変化は認められなかった。

3. 有効成分の確認試験法

日局「ミゾリビン」の確認試験法による。

4. 有効成分の定量法

日局「ミゾリビン」の定量法による。













IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状：

- 1) 区別：ブレディニン錠 25：錠剤（白色フィルムコーティング錠）
 ブレディニン錠 50：錠剤（白色フィルムコーティング錠片面割線入り）
 ブレディニン OD 錠 25：錠剤（白色素錠）
 ブレディニン OD 錠 50：錠剤（白色素錠片面割線入り）

2) 性状：

販売名	外形	色調	直径	厚み	重量
ブレディニン錠 25	  	白色	7.8mm	3.1mm	150mg
ブレディニン錠 50	  	白色	8.6mm	3.6mm	212mg
ブレディニン OD 錠 25	  	白色	7.5mm	2.25mm	125mg
ブレディニン OD 錠 50	  	白色	9.0mm	3.35mm	250mg

(2) 製剤の物性：

硬度

<ブレディニン錠 25・50>

3ロットより各 20 錠をとり、直径方向の硬度を測定した結果は以下のとおりであった（数値は各ロットの平均値）。

製剤	硬度実測値
ブレディニン錠 25	7.15 ～ 7.48kgf
ブレディニン錠 50	8.08 ～ 8.18kgf

<ブレディニン OD 錠 25・50>

3ロットより各 10 錠をとり、直径方向の硬度を測定した結果は以下のとおりであった（数値は各ロットの平均値）。

製剤	硬度実測値
ブレディニン OD 錠 25	4.0 ～ 4.3kgf
ブレディニン OD 錠 50	4.1 ～ 4.8kgf

(3) 識別コード：

ブレディニン錠 25：●324（錠剤に刻印表示及び PTP シートの裏面に表示）

ブレディニン錠 50：●325（錠剤に刻印表示及び PTP シートの裏面に表示）

ブレディニン OD 錠 25：●322（錠剤に刻印表示及び PTP シートの裏面に表示）

ブレディニン OD 錠 50：●323（錠剤に刻印表示及び PTP シートの裏面に表示）

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等：

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量：

ブレディニン錠 25：1 錠中に日局ミゾリビン 25mg を含有。

ブレディニン錠 50：1 錠中に日局ミゾリビン 50mg を含有。

ブレディニン OD 錠 25：1 錠中に日局ミゾリビン 25mg を含有。

ブレディニン OD 錠 50：1 錠中に日局ミゾリビン 50mg を含有。

(2) 添加物：

<ブレディニン錠 25・50>

無水乳糖、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、エチルセルロース、セタノール、ラウリル硫酸ナトリウム、クエン酸トリエチル、タルク、カルナウバロウ

<ブレディニン OD 錠 25・50>

乳糖水和物、結晶セルロース、カルメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、香料

(3) その他：

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

＜ブレディニン錠 25・50＞

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
加速試験	40℃ 75%RH	6ヶ月	アルミピロー包装 (密閉) ^{注1)}	変化を認めなかった。	
長期保存試験	室温	36ヶ月	アルミピロー包装 (密閉) ^{注1)}	変化を認めなかった。	
苛酷試験	温度	40℃	無包装 (遮光気密容器)	変化を認めなかった。	
	湿度	30℃ 75%RH	無包装 (遮光、開放)	1ヶ月後より水分増加、硬度低下を認め、2ヶ月後より外観変化(微黄緑色に変色)を認めた。	
	光	D65 ランプ照射 (3,000lx)	総照射量：最大 120 万 lx・hr	無包装 (気密容器)	変化を認めなかった。
	その他	40℃ 75%RH	6ヶ月	PTP 包装 (遮光)	1～2ヶ月後より水分増加、硬度低下と外観変化(微青色～淡緑色に変色)を認め、また3ヶ月後に主薬の含量低下を認めた。
40℃ 75%RH		2ヶ月	無包装 (遮光、開放)	2週後より水分増加、硬度低下と外観変化(微青色～微黄緑色～淡緑色に変色)を認め、また2ヶ月後に主薬の含量低下を認めた。	

試験項目は、外観、主薬含量及び溶出試験、加えて加速試験、長期保存試験では3つの確認試験を実施し、苛酷試験では、硬度と水分を測定した。

注1) PTP 包装／アルミ袋 (シリカゲル入り)

＜ブレディニン OD 錠 25・50＞

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
加速試験	40℃ 75%RH	6ヶ月	最終包装形態 ^{注2)}	変化を認めなかった。
長期保存試験	25℃ 60%RH	24ヶ月	最終包装形態 ^{注2)}	変化を認めなかった (試験継続中)。
苛酷試験	温度	60℃	無包装 (遮光気密容器)	変化を認めなかった。
	湿度	25℃ 84%RH	無包装 (遮光、開放)	2週後より水分増加、硬度低下 (OD25 : 4.7 → 1.4kgf、OD50 : 4.7 → 1.6kgf)、摩損率の増加が認められた。
	光	D65 ランプ照射 (25℃、5,000lx)	総照度 120 万 lx・hr	無包装 (開放)
最終包装形態 ^{注2)}				変化を認めなかった。

試験項目は、性状、確認試験、純度試験 (類縁物質)、崩壊性、溶出性、定量法、摩損度試験、乾燥減量試験、錠剤硬度試験を行った。

注2) PTP 包装／アルミ袋 (乾燥剤入り) / 紙箱

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶出性

＜ブレディニン錠 25・50＞

（方法）日局「ミゾリビン錠」の溶出性試験により、試験を行う。

（結果）45 分間の溶出率が 80%以上

＜ブレディニン OD 錠 25・50＞

（方法）日局溶出試験法第 2 法（パドル法）により試験を行う。

条件：試験液 水

回転数 50 回転／分

（結果）15 分間の溶出率が 85%以上

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「ミゾリビン錠」の確認試験法による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「ミゾリビン錠」の定量法による。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

ミゾリビンのイミダゾール環が加水分解して開裂した分解物。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- (1) 腎移植における拒否反応の抑制
- (2) 原発性糸球体疾患を原因とするネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤のみでは治療困難な場合に限る。また、頻回再発型のネフローゼ症候群を除く。）
- (3) ループス腎炎（持続性蛋白尿、ネフローゼ症候群または腎機能低下が認められ、副腎皮質ホルモン剤のみでは治療困難な場合に限る。）
- (4) 関節リウマチ（過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤さらに他の抗リウマチ薬の少なくとも1剤により十分な効果の得られない場合に限る。）

2. 用法及び用量

- (1) 腎移植における拒否反応の抑制
通常、体重1kg当り下記量を1日量として、1日1～3回に分けて経口投与する。
初期量としてミゾリビン2～3mg相当量
維持量としてミゾリビン1～3mg相当量
しかし、本剤の耐薬量およ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。
- (2) 原発性糸球体疾患を原因とするネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤のみでは治療困難な場合に限る。）およびループス腎炎（持続性蛋白尿、ネフローゼ症候群または腎機能低下が認められ、副腎皮質ホルモン剤のみでは治療困難な場合に限る。）
通常、成人1回ミゾリビンとして50mgを1日3回経口投与する。
ただし、腎機能の程度により減量等を考慮すること。
なお、本剤の使用以前に副腎皮質ホルモン剤が維持投与されている場合には、その維持用量に本剤を上乗せして用いる。症状により副腎皮質ホルモン剤の用量は適宜減量する。
- (3) 関節リウマチ
通常、成人1回ミゾリビンとして50mgを1日3回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。
ただし、腎機能の程度により減量等を考慮すること。

用法・用量に関連する使用上の注意

本剤は主として腎臓から排泄されるため、腎障害のある患者では排泄が遅延し、骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、腎機能（血清クレアチニン値等）及び年齢、体重等を考慮し、低用量から投与を開始するなど用量に留意して、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること〔患者のクレアチニンクリアランスと本剤の消失速度との関係、またクレアチニンクリアランスを血清クレアチニン値、年齢及び体重より換算する計算式例は、VII.2.「(4)消失速度定数」の項参照〕。

3. 臨床成績

ブレディニン錠の成績を以下に示す。

(1) 臨床データパッケージ：

該当しない

(2) 臨床効果：

1) 腎移植における拒否反応の抑制

一般臨床試験における臨床成績の概要は、次のとおりである¹⁾。

① 1年生存率及び1年生着率

移植当初より本剤を用いて免疫抑制療法が行われた症例	
1年生存率	91.9% (68/74)
1年生着率	79.7% (59/74)

② 白血球減少又は肝障害の認められた症例の免疫抑制剤を減量又は中止し本剤を投与した結果、継続して免疫抑制療法が実施でき、白血球減少の症例のうち75.7% (28/37)、肝障害の症例のうち54.5% (48/88)が良好に回復した。

2) 原発性糸球体疾患を原因とするネフローゼ症候群

① プラセボを対照として本剤150mg/日を24週投与した二重盲検比較試験²⁾

	ブレディニン群	プラセボ群
全般改善度 改善以上	33.8% (27/80)	14.1% (11/78)

② 本剤150mg/日及び75mg/日を24週投与した二重盲検比較試験³⁾

	150mg/日投与群	75mg/日投与群
全般改善度 改善以上	45.5% (10/22)	24.0% (6/25)

③ 本剤は原発性糸球体疾患を原因とするネフローゼ症候群患者のうち、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者において検討され腎機能の悪化防止、尿蛋白量の改善効果等が認められた^{2~4)}。

3) ループス腎炎

① プラセボを対照として本剤150mg/日を24週投与した単盲検比較試験⁵⁾

	ブレディニン群	プラセボ群
全般改善度 改善以上	26.1% (6/23)	4.3% (1/23)

② 単盲検比較試験⁵⁾及び一般臨床試験^{4,6~9)}

本剤を150mg/日投与した症例	
全般改善度 改善以上	25.4% (15/59)

③ ループス腎炎患者のうち、びまん性増殖性糸球体腎炎 (DPGN)、1日尿蛋白3.5g以上、血清クレアチニン値1.2mg/dL以上及び低補体を示す患者において比較的高い改善率が得られている^{4~9)}。

4) 関節リウマチ

①第Ⅲ相試験として二種の二重盲検比較試験が実施され、本剤の有用性が認められた^{10, 11)}。

i) プラセボを対照として本剤 300mg/日^{注)}を 16 週投与した二重盲検比較試験¹¹⁾

	プレディニン群	プラセボ群
全般改善度 改善以上	27.0% (24/89)	12.4% (11/89)

ii) 関節リウマチ患者のうち、既治療薬として金製剤、D-ペニシラミン等の抗リウマチ薬が使用され、その有用性が認められず中止されていた患者においても改善効果が認められた¹¹⁾。

②市販後の使用成績調査 (4 年間)

	全体	150mg/日投与群	300mg/日 ^{注)} 投与群
全般改善度 改善以上	32.4% (861/2,658)	32.9% (471/1,430)	38.7% (48/124)

③市販後の特別調査 (用量比較試験)

	全般改善度 改善以上	
	150mg/日投与群	300mg/日 ^{注)} 投与群
24 週投与試験 ¹²⁾	21.1% (41/194)	25.5% (39/153)
長期投与試験 ¹³⁾ (平均 59.8 週)	34.4% (21/61)	55.3% (21/38)

注) 本剤の関節リウマチに対する承認用量は、「通常、成人 1 回ミゾリピンとして 50mg を 1 日 3 回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。」である。

(3) 臨床薬理試験 :

本剤は代謝拮抗剤に属する薬剤であることから、忍容性試験は健康人では実施せず、腎移植患者 (5 名) を対象として安全性を検討した¹⁴⁾。

本剤 25mg、50mg、100mg を慎重に順次単回投与し、経過観察と諸検査を実施し安全性を確認。次いで、25mg、50mg 及び 100mg を 1 日 1 回 7 日間投与し、連続投与時における安全性について検討した。一般状態、血圧、脈拍数、心電図、血液及び尿の諸検査成績において、投与中ならびに投与中止後何ら変動は認められなかった。更に腎機能についても異常が認められず、免疫抑制剤として臨床応用できる可能性が示唆された。

佐川 史郎 他 : 移植, 17(Suppl.), 727(1982)

(4) 探索的試験 :

1) 腎移植における拒否反応の抑制

本剤の用量は、動物での腎移植実験結果、また腎移植患者での忍容性試験結果に基づき暫定的にアザチオプリンに準じて 1 日用量 1 ~ 3mg/kg (体重) を基本とした。本剤の開発治験を実施した 1978-82 年当時、腎移植における既存の免疫抑制療法 (現行療法) は、プレドニゾン等の副腎皮質ホルモン剤とアザチオプリン、シクロホスファミド等の免疫抑制剤を主体とした。本剤はまず 2 施設において、現行療法を副作用のために中止又は減量を余儀なくされた症例に投与された。更に、肝障害又は白血球減少を来し現行療法では移植困難な症例に本剤を用いて腎移植が実施

された。この治験において、本剤の腎移植における免疫抑制剤としての有効性と安全性が示唆されたことより、施設を拡大して検討が実施された。

総症例 226 例（腎 donor は living 198 例、cadaver 28 例）に本剤が副腎皮質ホルモン剤と併用投与され、うち 166 例にはアザチオプリン等の他の免疫抑制剤も併用された。この試験の結果、概略を以下に示すとおり、腎移植の現行療法に本剤を導入することの有用性が認められた。

移植当初より本剤が投与された 74 例における 1 年生存率は 91.9%、腎 1 年生着率は 79.7%、またこのうち donor が living の 63 例では、各 96.8%と 88.9%であった。急性拒絶反応は、移植後 1 年目までの本剤開始例 146 例中 45.2%に（透析移行例は 6.2%）、また、遅発性拒絶反応は全 195 例中 16.4%（透析移行例は 7.7%）に認められた。副作用は 48 例（21.2%）に 61 件認め、その多くは他の免疫抑制剤併用群であった¹⁾。

稲生 綱政：移植, 17(suppl.),547(1982)

2) 原発性糸球体疾患を原因としたネフローゼ症候群

ステロイド抵抗性のネフローゼ症候群患者に、本剤 150mg/日を 24 週投与した一般臨床試験の結果、全般改善度（最終判定）は「改善」以上 15.2%（7/46）、「やや改善」以上 41.3%（19/46）で、本剤はネフローゼ症候群の臨床症状を改善することが示唆された。

副作用は 22.2%（14/63）にみられた。重篤なものは認められなかったが、腎機能低下の程度に応じて発現率が上昇する傾向が伺われ、投与量は患者の安全面より 150mg/日に留めるのが適切であると考えられた⁴⁾。

越川 昭三 他：腎と透析, 23(5),971(1987)

3) ループス腎炎

ステロイド抵抗性のループス腎炎患者に、本剤 150mg/日を 24 週投与したパイロット試験の結果、最終全般改善度は「改善」以上 20.0%（1/5）、「やや改善」以上 60.0%（3/5）で、本剤のループス腎炎に対する有効性が推察された。副作用は 1 例で食欲不振、嘔気が認められ、中止後回復した⁴⁾。

また、難治性ループス腎炎患者で本剤 100mg/日を 16 週投与した症例での最終全般改善度は「不変」75%（3/4）、「悪化」25%（1/4）と改善例が認められず、一方、150mg/日（16 週）投与の 2 例は何れも「改善」であった⁶⁾。

ループス腎炎患者に、原則として本剤 150mg/日を 24 週投与した一般臨床試験の結果、最終全般改善度は「改善」以上 19.4%（6/31）、「やや改善」以上 54.8%（17/31）で、尿蛋白の減少が認められ、副腎皮質ホルモン剤の減量が 13 例で可能となった。副作用は 6 例（19.4%）に 7 件（14/63）認められたが、重篤なものはなく、本剤のループス腎炎に対する 150mg/日投与の有用性が示唆された^{7~9, 15)}。

越川 昭三 他：腎と透析, 23(5),971(1987)

柴崎 敏昭 他：基礎と臨床, 22(16),5821(1988)

石川 ひとみ 他：リウマチ科, 1(2),250(1989)

石川 敏子 他：腎と透析, 27(1),137(1989)

近藤 啓文 他：臨床免疫, 21(4),643(1989)

橋本 博史 他：臨床免疫, 23(11),1674(1991)

4) 関節リウマチ

関節リウマチ (RA) 患者における 1 日投与量は、当初、前臨床試験の結果及び腎移植臨床における用量などから 150mg とした。その後、中間検討会で RA においても安全性が高いことが判明し、さらに増量での有効性の上昇が期待されたため、その後の 1 日量は原則 300mg^{注)}とした。投与期間は何れも 16 週とした。その結果、総症例における最終全般改善度は「改善」以上 25.4%(30/118)、「やや改善」以上 44.9%(53/118)で、本剤は遅効性ながら RA の臨床症状を改善することが示唆された。副作用は 11.5% (14/122) に発現したが、重篤なものは認められなかった。

中間検討会前後の患者背景には病期と罹病期間で偏りが認められたが、RA の活動性には差が認められなかったことより、その前後の患者の病態はほぼ同一であるものと考え、至適投与量の検討を目的として、150mg/日投与群と 300mg/日^{注)}投与群との群間比較を実施した。その結果、両群における最終全般改善度は「改善」以上 24.0% (12/50) 及び 26.5% (18/68)、「やや改善」以上 34.0% (17/50) 及び 52.9%(18/68)と、「やや改善」以上の改善率は 300mg/日^{注)}の方が優れ、また悪化、無効等による中止・脱落率でも、150mg/日群 30.8%(16/52)に比し 300mg/日^{注)} 7.1%(5/70)の方が優れていた。一方、副作用の発現率には用量依存性は認められなかったことより、RA における本剤の投与量は 1 日 300mg^{注)}が適当であり、8 週以上の投与が望ましいと考えられた¹⁶⁾。

塩川 優一 他：炎症, 8(3),263(1988)

注) 本剤の関節リウマチに対する承認用量は、「通常、成人 1 回ミゾリピンとして 50mg を 1 日 3 回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。」である。

(5) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

① 腎移植における拒否反応の抑制
該当資料なし

② 原発性糸球体疾患を原因としたネフローゼ症候群

ステロイド抵抗性の原発性ネフローゼ症候群を対象とした 1 日量 150mg 投与群 (H 群) と 75mg 投与群 (L 群) との二重盲検比較試験の結果、24 週後の全般改善度 (「改善」以上) は、H 群 45.5% (10/22) に対し、L 群 24.0% (6/25) であった。また、尿蛋白改善効果 (「改善」以上) は H 群 54.5% (12/22)、L 群 20.0% (5/25) であり、H 群の改善率が L 群に比べ高く、両群間に有意差が認められた (χ^2 検定: $P < 0.05$)。副作用発現率は両群とも 13.5% (5/37) で差がなく、至適用量は 1 日量 150mg と確認された³⁾。

越川 昭三 他：腎と透析, 33(1),133(1992)

③ ループス腎炎
該当資料なし

④ 関節リウマチ
該当資料なし

2) 比較試験 :

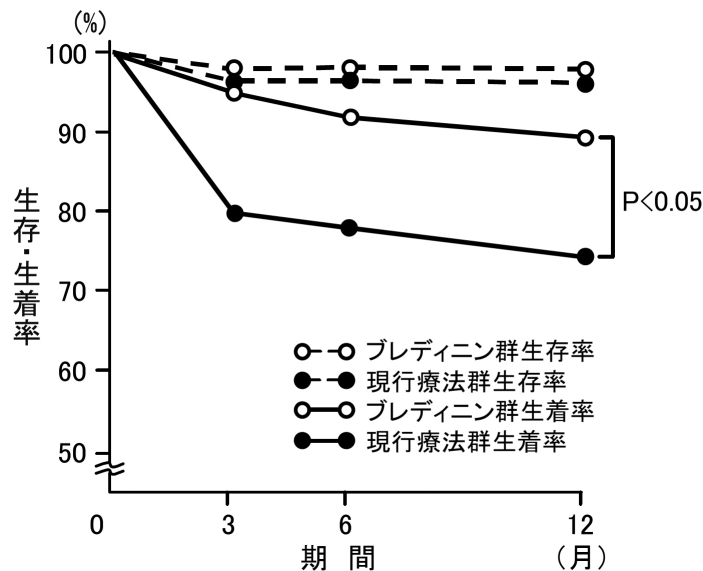
① 腎移植における拒否反応の抑制

本邦で移植手術症例の多い5施設において、移植当初より計画的にブレディニン及びプレドニゾロンを投与した症例（以下、ブレディニン群）と、同一施設でほぼ同時期にブレディニンをを用いずアザチオプリン及びプレドニゾロンにて移植を施行した症例（以下、現行療法群）を遡及的（retrospective）に比較検討した。この結果、概略を以下に示すとおり、本剤は腎移植における免疫抑制剤として有用であると判断された¹⁾。

腎 donor が living であった症例での1年生存率は両群とも97%以上で差は認められなかったが、1年生着率はブレディニン群（89.6%：43/48）が現行療法群（74.6%：44/59）に比し有意に高かった（ χ^2 検定：P < 0.05）。腎 donor が cadaver であった症例を含めても1年生着率はブレディニン群で80.7%(46/57)、現行療法群で63.9%(46/72)と有意差が認められた（ χ^2 検定：P < 0.05）¹⁾。他に急性拒絶反応の抑制効果の評価においても、ブレディニン群が現行療法群に比べ優れていた。副作用発現率はブレディニン群（37.7%：23/61）が現行療法群（46.4%：39/84）よりやや低率であった。

稲生 綱政：移植,17(suppl.),547(1982)

ブレディニン群と現行療法群の1年生着率及び生存率の比較



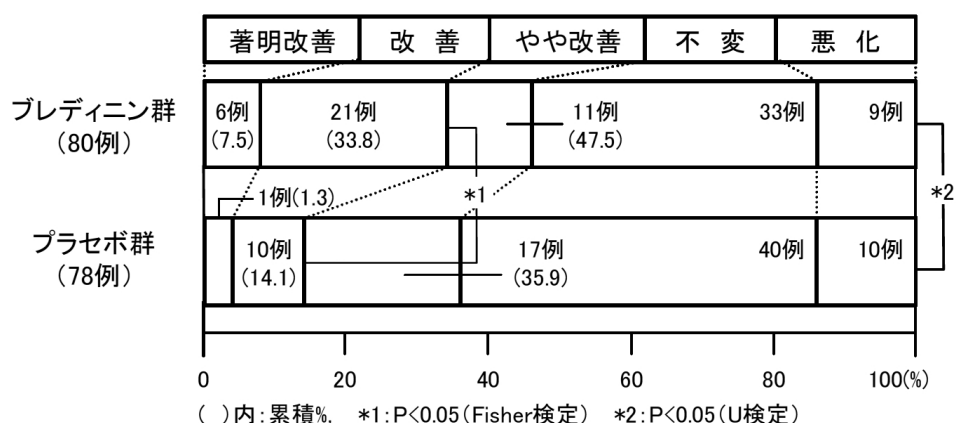
② 原発性糸球体疾患を原因としたネフローゼ症候群

ステロイド抵抗性の原発性ネフローゼ症候群を対象とし、ステロイド薬を中心とした通常の治療へのブレディニン（150mg/日）又は乳糖プラセボの上乗せ効果を二重盲検法で群間比較した。投与期間は24週間とした。この結果、概略を以下に示すとおり、本剤の原発性ネフローゼ症候群に対する有用性が認められた²⁾。

全般改善度（投与終了時に判定）は腎機能の指標である血清クレアチニン値、クレアチニンクリアランス、BUN、更に尿蛋白、血清総蛋白、血清アルブミン等により主治医が総合的に判定した。「改善」以上及び「やや改善」以上はブレディニン群 33.8%及び 47.5%、プラセボ群 14.1%及び 35.9%とブレディニン群の改善率が高く、両群間に有意差が認められた（図）。副作用はブレディニン群 14例（13.6%）に 17件、プラセボ群 12例（11.9%）に 14件認められた。

越川 昭三 他：腎と透析,34(4),631(1993)

全般改善度

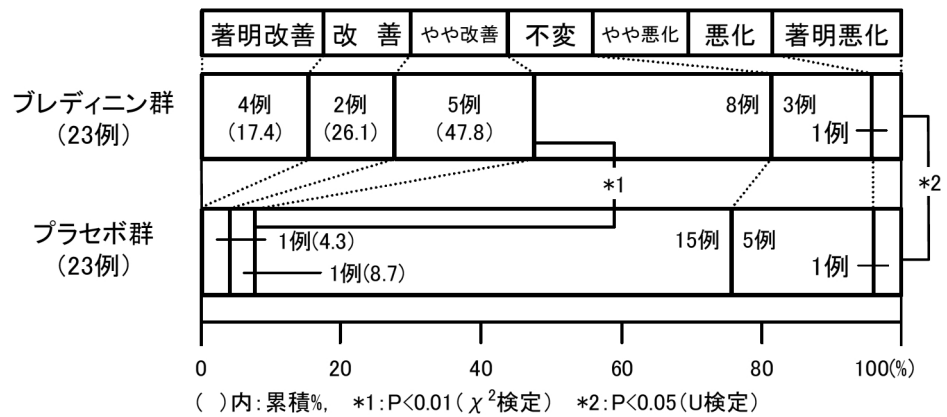


③ ループス腎炎

乳糖プラセボを対照とした単盲検比較試験（24週間投与）の結果、概略を以下に示すとおり、ループス腎炎の副腎皮質ホルモン療法にブレディニン 150mg/日を上乗せすることの有用性が認められた⁵⁾。最終全般改善度（投与終了時に判定）は腎機能の指標である血清クレアチニン値、クレアチニンクリアランス、BUN、更に尿蛋白、血清総蛋白、血清アルブミン等により主治医が総合的に判定した。「改善」以上及び「やや改善」以上はブレディニン群 26.1%及び 47.8%、プラセボ群 4.3%及び 8.7%と、ブレディニン群の改善率が高く、両群間に有意差が認められた（図）。副作用はブレディニン群 4例（16.0%）に 8件、プラセボ群 4例（16.7%）に 4件認められた。

本間 光夫 他：臨床医薬, 5(4),795(1989)

最終全般改善度



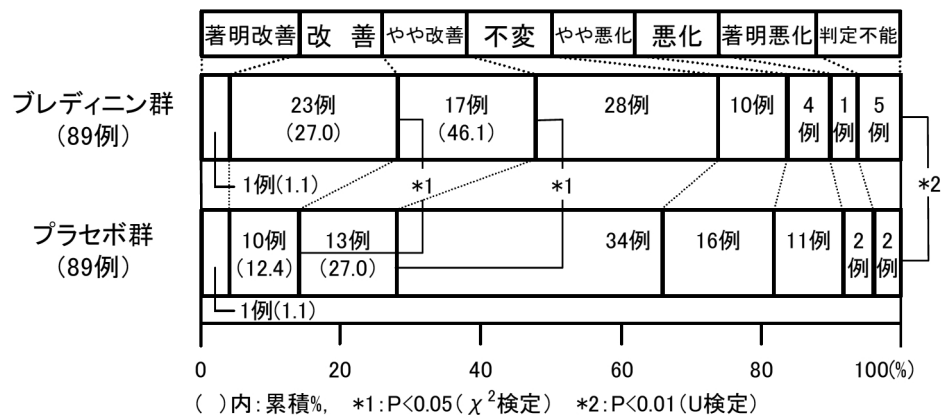
④ 関節リウマチ

乳糖プラセボ及び他の抗リウマチ薬を対照とした二つの二重盲検比較試験（ブレディニン 300mg/日^注を各 16 週間投与及び 24 週間投与）の結果、関節リウマチに対するブレディニンの有用性が認められた（プラセボ対照試験結果の概略を以下に示す^{10,11}。）最終全般改善度は関節リウマチの指標である疼痛関節数、腫脹関節数等の臨床症状、赤沈値及び CRP 等により、主治医が総合的に判定した。「改善」以上及び「やや改善」以上はブレディニン群 27.0%及び 46.1%、プラセボ群 12.4%及び 27.0%と、ブレディニン群の改善率が高く、両群間に有意差が認められた（図）。副作用はブレディニン群 33 例（32.7%）に 52 件、プラセボ群 24 例（23.5%）に 27 件認められ、ブレディニン群での発現率が高かったが、その差の主なもの消化器症状と過敏症（発疹等）であった。

塩川 優一 他：炎症, 11(4),375(1991)

塩川 優一 他：医学のあゆみ, 156(12),811(1991)

最終全般改善度



注) 本剤の関節リウマチに対する承認用量は、「通常、成人 1 回ミゾリピンとして 50mg を 1 日 3 回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。」である。

3) 安全性試験：

① 腎移植における拒否反応の抑制

該当資料なし

② 原発性糸球体疾患を原因としたネフローゼ症候群

一般臨床試験及び比較臨床試験の終了後も本剤が継続され、投与期間が平均 54.1 ± 16.7 週、最長 84 週に達した 42 例における調査の結果、多くの症例では 24 週に認められた尿蛋白及び腎機能の改善効果が維持され、ステロイド薬が減量された症例も認められた。副作用は下肢のしびれ（12 週後）と帯状疱疹（56 週後）が各 1 例に認められた¹⁷⁾。

越川 昭三 他：腎と透析, 40(2),275(1996)

③ ループス腎炎

単盲検比較試験及び一般臨床試験の終了後も本剤が継続され、投与期間が 32 週（平均 70.2 週、最長 168 週）に達した 26 症例における調査の結果、24 週時以降も効果の減弱は認められなかった。副作用は帯状疱疹（4 週後に一過性）と脱毛の増強（95 週後）が各 1 例に認められた。また、抗 DNA 抗体価が 20U/mL 以上の症例では抗 DNA 抗体価の低下が認められた^{6~9, 15, 18, 19)}。

柴崎 敏昭 他：基礎と臨床, 22(16),5821(1988)

石川 ひとみ 他：リウマチ科, 1(2),250(1989)

石川 敏子 他：腎と透析, 27(1),137(1989)

近藤 啓文 他：臨床免疫, 21(4),643(1989)

橋本 博史 他：臨床免疫, 23(11),1674(1991)

北本 清 他：社内資料

本間 光夫 他：臨床医薬, 5(4),825(1989)

④ 関節リウマチ

一般臨床試験終了後も本剤が継続され、投与期間が 24 週以上（平均 54.9 ± 29.7 週、最長 126 週）に達した 40 例における調査の結果、16 週時に認められた関節リウマチ臨床症状等の改善が維持されていた。副作用は、肝機能障害（4 週時より発現）が 1 例に認められた²⁰⁾。

塩川 優一 他：臨床医薬, 6(12),2593(1990)

4) 患者・病態別試験：

該当資料なし

(6) 治療的使用：

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）：

① 腎移植による拒否反応の抑制

承認時まで及び市販後 6 年間（1984-1990 年）の使用成績調査は、市販後新規投与開始例（N-case：480 例）、また開発治験（DCT）時からの継続投与例（S-case：281 例）を対象に行われた。総症例（761 例）の腎 donor は、living 83.7%、cadaver 15.8%であった。症例抽出は retrospective であったが、登録後は可能な限り追跡された。本剤投与期間は 1 年 < 642 例、3 年 < 375 例、5 年 < 202 例、最長 10 年 3 ヶ月で、平均投与期間は、N-case 25.9 ヶ月、S-case 69.5 ヶ月（DCT 時 17.8 ヶ月）であった。免疫抑制療法は、DCT 時では ciclosporin（CYA）非併用例が全てで、S-case でもこれが大部分であった。N-case でも調査初年度は CYA 非併用例が多かったが、年々この併用例が増加し、1987 年以降は N-case の全てを占めた。CYA 投与量は 1985-1986 年をピークに減少し、他方、本剤投与量は増加した。

1 年の生存率及び腎生着率は、N-case 中で移植日までの本剤開始症例（Group A 130 例）において 99.2%及び 93.1%で、DCT 時に比べ向上（cadaver で顕著）した。また、長期累積（Cutler-Ederer 法）のそれらは 6 年目で 99.3%及び 81.5%であった。急性拒絶反応は N-case 中で移植後 1 年目までの本剤開始例 428 例中 32.2%に（透析移行例は 2.8%）、また、遅発性拒絶反応は N-case 全 475 例中 18.3%（透析移行例は 5.3%）に認めた。副作用発現率は N-case 14.6%、S-case 24.6%で、投与期間を考慮すると DCT 時（21.2%）に比べ低かった²¹⁾。

なお、本調査の結果等にもとづき、本剤の腎移植における維持量が 1 ～ 3mg/kg/日に変更された（承認時 1 ～ 2mg）。

② 原発性糸球体疾患を原因としたネフローゼ症候群

市販後 4 年間の使用成績調査の結果、最終全般改善度は「改善」以上 35.1%（218/621）、「やや改善」以上 62.2%（386/621）であった。副作用は 712 例中 73 例（10.25%）に 94 件認められた。

③ ループス腎炎

市販後 4 年間の使用成績調査の結果、全般改善度（最終時判定）は「改善」以上 36.4%（72/198）、「やや改善」以上 58.1%（115/198）であった。副作用は 204 例中 20 例（9.80%）に 28 件認められた。

④ 関節リウマチ

市販後 4 年間の使用成績調査の結果、最終全般改善度は「改善」以上 32.4%(861/2,658)、「やや改善」以上 64.4%(1,711/2,658)であった。副作用は 2,698 例中 283 例 (10.49%) に 386 件認められた。

また、市販後における特別調査においては、患者登録により 150mg/日群と 300mg/日群^{注)}に無作為割付した。この調査の結果、最終全般改善度 (24 週時) は 150mg/日群「改善」以上 21.1% (41/194)、「やや改善」以上 45.9% (89/194)、300mg/日群^{注)}それぞれ 25.5% (39/153)、57.5% (55/153) であり、300mg/日群^{注)}の改善率が高く、群間に有意差が認められた (U 検定及び「やや改善」以上の χ^2 検定でともに $P < 0.05$)。副作用発現率は 150mg/日群 15.5% (39/252) に比べ 300mg/日群^{注)}27.1% (64/236) と高く、群間に有意差を認めた ($P < 0.01$)¹²⁾。

注) 本剤の関節リウマチに対する承認用量は、「通常、成人 1 回ミゾリビンとして 50mg を 1 日 3 回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。」である。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要 :

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキサート、レフルノミド、シクロスポリン、タクロリムス水和物、グスペリムス塩酸塩、シクロホスファミド

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

細胞の核酸合成には *de novo* 経路と *salvage* 経路があり、リンパ球は主に *de novo* 経路に依存している。

ミゾリビン はリンパ球細胞内で、モノリン酸体にリン酸化された後、プリン合成系のイノシン酸からグアニル酸に至る *de novo* 経路において、IMP デヒドロゲナーゼを特異的に競合阻害することにより GMP 合成を阻害する^{22, 23)}。ミゾリビンは細胞周期の S 期において DNA の合成を抑制し²⁴⁾、T リンパ球及び B リンパ球の分裂・増殖を阻害することにより細胞性免疫及び液性免疫ともに抑制する²⁵⁾。リンパ球以外の細胞では *salvage* 経路も利用できるため、ミゾリビンの本作用の影響が少ない。なお、本剤は高分子核酸中にはとり込まれることなく作用する²⁶⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) リンパ球に対する作用

① リンパ球の増殖抑制作用

ミゾリビンは哺乳動物由来のリンパ系細胞の増殖を用量依存的に抑制した²⁷⁾。

② リンパ球の幼若化反応に対する作用

ミゾリビンは、ヒト^{28, 29)} 及びイヌ²⁵⁾ 末梢血リンパ球の各種マイトージェン（ヒト：PHA、ConA、イヌ：PHA、ConA、PWM）による幼若化を用量依存的に抑制した。

③ 混合リンパ球反応（MLR）に対する作用

ミゾリビンは、ヒト²⁹⁾、イヌ²⁵⁾ のリンパ球を用いた MLR を抑制し、その作用は用量依存的であった。

④ 抗原特異的 T 細胞依存性幼若化反応に対する作用

ミゾリビンは、*in vitro* 及びマウスにおいて卵白アルブミン（OVA）刺激したマウスリンパ節リンパ球の OVA による T 細胞依存性幼若化反応を用量依存的に抑制した³⁰⁾。

⑤ NK 細胞に対する作用

ミゾリビンは幼若化ヒトリンパ球を target cell とした実験において、ヒト NK 細胞の活性を抑制した³¹⁾。

⑥ マクロファージ遊走阻止反応に対する作用

ミゾリビンは、卵白アルブミン (OVA) にて免疫したモルモットのマクロファージ遊走阻止反応を用量依存的に抑制し、その作用はアザチオプリンより強かった³²⁾。

⑦ 脾リンパ球に対する作用

ミゾリビンは、無処置及び羊赤血球にて抗原刺激したマウスの脾リンパ球数を T 細胞、B 細胞の組成比に影響を与えず用量依存的に減少させた³³⁾。

2) 液性免疫に対する作用

① 抗体産生抑制作用

ミゾリビンは、マウスの脾リンパ球数を減少させなかった用量において、抗体の産生を用量依存的に抑制した³⁴⁾。

② 抗体産生の 1 次及び 2 次応答に対する作用

ミゾリビンは、羊赤血球 (SRBC) で抗原刺激したウサギにおける抗体産生の 1 次及び 2 次応答を有意に抑制した²⁵⁾。

③ ヘルパー T 細胞に対する作用

ミゾリビンは、加熱変性ウシ血清- γ -グロブリン (BGG) にて抗原刺激したマウスのヘルパー T 細胞活性を用量依存的に抑制した。また、卵白アルブミン (OVA) で抗原刺激したマウスのメモリーヘルパー T 細胞の生成を抑制した³²⁾。

④ メモリー B 細胞に対する作用

ミゾリビンは、DNP-KLH で抗原刺激したマウスのメモリー B 細胞の活性を抑制した³²⁾。

⑤ T 細胞非依存性抗原による免疫応答に対する作用

ミゾリビンは、T 細胞非依存性抗原である DNP-デキストランで抗原刺激したマウスの免疫応答を用量依存的に抑制した³⁵⁾。

3) モデル動物治療実験

① 実験臓器移植に対する作用

イヌの腎移植において、ミゾリビンを経口投与した結果³⁶⁾、またミゾリビンにシクロスポリンを併用した結果³⁷⁾、生存日数の延長が認められた。

② 腎炎モデル動物に対する作用

腎炎の病態モデルであるウサギ馬杉腎炎において生存日数の延長、尿蛋白出現日の遅延が認められ、ラット馬杉腎炎においては尿蛋白量増加の抑制が、また、マウス BSA 腎炎において尿蛋白量増加の抑制、血清抗 BSA 抗体価の上昇抑制、さらにこれらの試験では腎組織障害の軽減が認められた^{38~40)}。

③ ループス腎炎モデル動物に対する作用

ミゾリビンはループス腎炎 (SLE) の病態モデルである New Zealand Black/White F₁ マウスの抗 DNA 抗体価及び脾臓重量の増加を抑制し、腎組織障害の進行を遅延させ、寿命を延長させた^{41, 42)}。

④ 関節炎モデル動物に対する作用

関節リウマチの薬効評価に用いられるアジュバント関節炎 (ラット)、タイプ II-コラーゲン関節炎 (ラット) において関節炎発症遅延、腫脹増加抑制、骨破壊の進行抑制が認められた^{43, 44)}。

(3) 作用発現時間・持続時間：

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

<参考>

培養ヒトリンパ球に PHA 又は ConA を添加し幼若化（リンパ球の増殖）を惹起した系においてミゾリピンは 0.5 ～ 1 μ g/mL の濃度で幼若化を約 20 ～ 40%抑制し、その抑制効果は用量依存的である^{28, 29)}。

本剤の血中濃度と治療効果に関する詳細な検討は実施されていないが、動物における各種臓器移植実験及び疾患モデルでの本剤の有効用量あるいは本剤の承認の用法用量により得られる血中濃度がこの値を満足していることより、0.5 ～ 1 μ g/mL が治療上有効な血中濃度と考えられる^{36, 45)}。

(2) 最高血中濃度到達時間：

腎機能を良好に維持している腎移植患者にブレディニン錠 25 を 4 錠（100mg）経口投与したとき、下記のデータが得られている⁴⁶⁾。

Tmax	Cmax	T _{1/2}
2 時間	2.38 μ g/mL	2.2 時間

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

1) 腎機能を良好に維持している腎移植患者にブレディニン錠 25 を 4 錠（100mg）空腹時 1 回経口投与した結果、Tmax は 2 時間、Cmax は 2.38 μ g/mL、また T_{1/2} は 2.2 時間であった⁴⁶⁾。

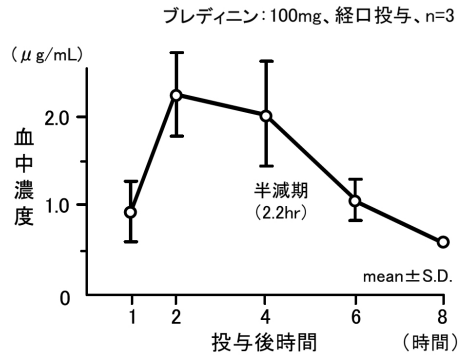
2) 関節リウマチ患者にブレディニン錠 50 を 1 錠（50mg）又は 2 錠（100mg）^{注1)}食後 1 回経口投与した結果、Cmax 及び AUC は投与量と良い相関が認められた。また、1 回 1 錠又は 2 錠を 1 日 3 回毎食後（1 日 150mg 又は 300mg）^{注1)}、4 週間連続投与した際、蓄積性は認められなかった⁴⁷⁾。

3) 原発性ネフローゼ症候群で腎機能が種々の患者に、ブレディニン錠 50 を 3 錠（150mg）空腹時 1 回経口投与^{注2)}して腎機能別に検討した結果、Cmax、Tmax、T_{1/2}、AUC の何れでも、腎機能（Ccr）低下に伴い高値を示す傾向が認められた⁴⁾。

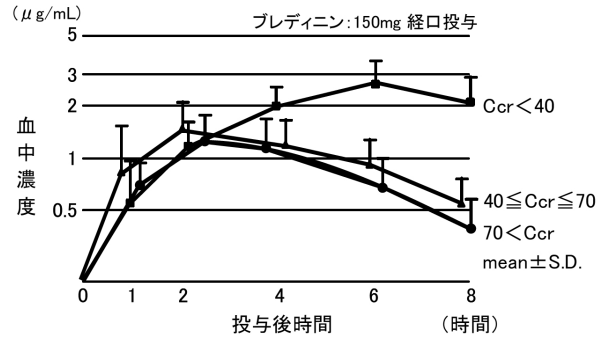
注 1) 本剤の関節リウマチに対する承認用量は、「通常、成人 1 回ミゾリピンとして 50mg を 1 日 3 回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。」である。

注 2) 本剤の原発性糸球体疾患を原因とするネフローゼ症候群に対する承認用量は、「通常、成人 1 回ミゾリピンとして 50mg を 1 日 3 回経口投与する。ただし腎機能の程度により減量等を考慮すること。」である。

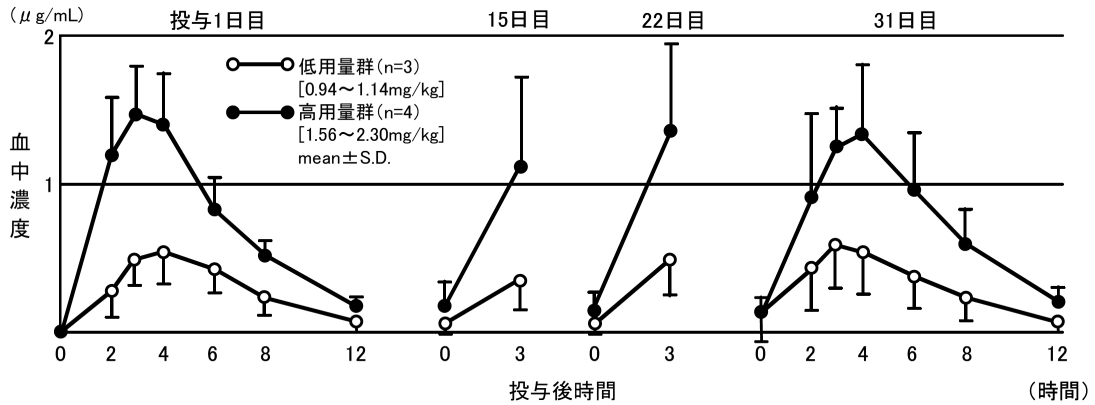
腎機能良好な腎移植患者における血中濃度



原発性ネフローゼ症候群患者における血中濃度



関節リウマチ患者における連続投与時の血中濃度



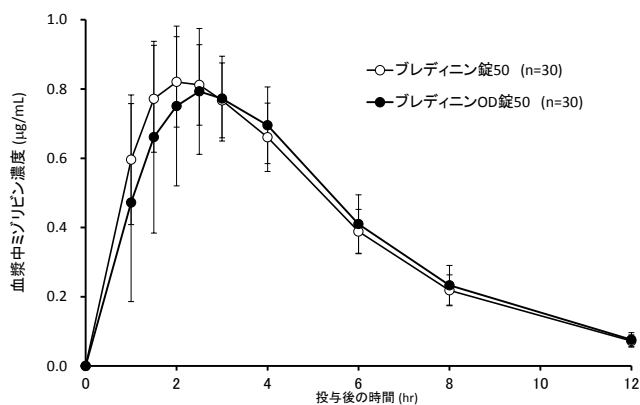
		投与量	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC (μg·hr/mL)	
腎移植患者 (n=3)		100mg/回	2.38	2	2.2	11.39	
関節リウマチ患者	低用量 (n=3)	第1日目	0.58±0.18	3.50±0.50	2.03±0.06	3.61±1.32	
		第27~32日目	1.0±0.13	0.60±0.30	3.50±0.50	1.90±0.61	3.92±2.46
		Mean±S.D.	0.59±0.22	3.50±0.45	1.97±0.39	3.77±1.77	
	高用量 (n=4)	第1日目	1.49±0.34	2.88±0.63	2.30±0.35	9.09±2.00	
		第27~32日目	1.89±0.31	1.46±0.43	3.25±0.96	2.28±0.75	8.76±1.61
		Mean±S.D.	1.48±0.36	3.06±0.78	2.29±0.54	8.92±1.69	
原発性ネフローゼ症候群患者	Ccr (mL/min)	Ccr < 40 (n=3)	150mg/回	2.22	5.97	4.63	33.21
		40 ≤ Ccr ≤ 70 (n=8)	1.51	2.48	3.00	10.31	
		70 < Ccr (n=12)	1.35	2.70	1.62	7.29	

4) プレディニン錠とプレディニン OD 錠の生物学的同等性試験⁴⁸⁾

プレディニン OD 錠 50 1錠とプレディニン錠 50 1錠を、クロスオーバー法により、健康成人男性 (水なしで服用 30名、水と共に服用 30名) に絶食下で単回経口投与して血漿中ミゾリピン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ (AUC_{last} および Cmax) について、90%信頼区間法により統計解析を行った結果、各パラメ

ータの90%信頼区間は、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

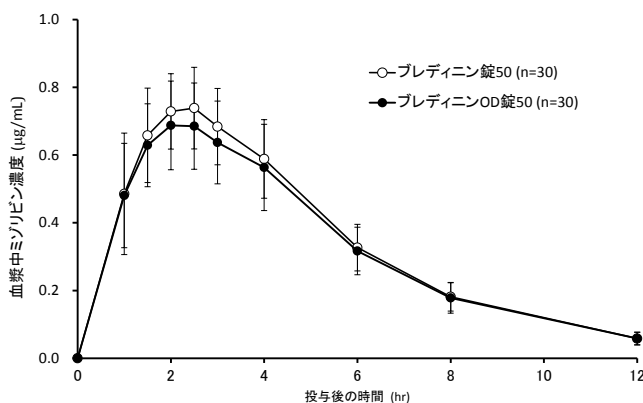
ブレディニン OD錠50（水なしで服用）とブレディニン錠50（水と共に服用）を単回経口投与した結果



投与製剤	Tmax (時間)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{1/2} (時間)	AUClast ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	AUCinf ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)
ブレディニン OD錠50 (水なしで服用)	2.4 \pm 0.8	0.849 \pm 0.131	2.46 \pm 0.18	4.750 \pm 0.676	5.023 \pm 0.727
ブレディニン錠50 (水と共に服用)	2.2 \pm 0.4	0.840 \pm 0.131	2.46 \pm 0.17	4.792 \pm 0.730	5.051 \pm 0.787

(平均値 \pm 標準偏差、n = 30)

ブレディニン OD錠50（水と共に服用）とブレディニン錠50（水と共に服用）を単回経口投与した結果



投与製剤	Tmax (時間)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{1/2} (時間)	AUClast ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	AUCinf ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)
ブレディニン OD錠50 (水と共に服用)	2.1 \pm 0.5	0.712 \pm 0.128	2.45 \pm 0.21	3.969 \pm 0.708	4.180 \pm 0.776
ブレディニン錠50 (水と共に服用)	2.2 \pm 0.3	0.755 \pm 0.122	2.40 \pm 0.22	4.138 \pm 0.700	4.344 \pm 0.769

(平均値 \pm 標準偏差、n = 30)

＜参考＞生物学的同等性試験（フィルムコーティング錠対素錠）

ブレディニン錠 25 及び 50 につき、フィルムコーティング錠^{注)}及び素錠の生物学的同等性を確認するため、イヌでの経口投与時血中濃度測定試験をクロスオーバー法により実施した。各試験薬剤についてはミゾリビン 50mg/頭を絶食下経口投与した。その結果、ブレディニン錠 25 及び 50 の何れについても、生物学的同等性の指標とされる Cmax 及び AUC において検出力を満たしており、フィルムコート錠と素錠は生物学的に同等であると判断された。

注) ブレディニン錠 25 及び 50 は、2001 年 8 月出荷分より素錠をフィルムコーティング錠に変更した。

(4) 中毒域：

8 μ g/mL の血中濃度が維持された症例で白血球減少をきたした⁴⁹⁾。また、トラフ値が約 4 μ g/mL 以上で血小板減少、肝機能障害、口内炎が出現したとの報告がある⁵⁰⁾。

(5) 食事・併用薬の影響：

腎移植患者 3 名の朝食前及び夕食後に各 100mg を投与した場合、消化管からの吸収速度は食前投与に比し食後の方が少し遅延することが示唆されたが、Tmax、Cmax 及び T_{1/2} 等に有意差は認められなかった⁵¹⁾。なお、関節リウマチ患者 2 名それぞれに絶食下と朝食 1 時間後に 100mg 1 回投与した場合、1 名では投与 3 時間後までの血漿中濃度及び 24 時間後までの累積尿中排泄率が、絶食時に比し食後投与の方が低かったが、他の 1 名では血漿中濃度に差が認められなかった⁴⁷⁾。

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因：

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法：

9 名の関節リウマチ患者の血漿中濃度の推移を最少二乗法を用いた one-compartment model により解析し算出した。

(2) 吸収速度定数⁵¹⁾：

Ka : 0.732hr⁻¹ （腎移植患者、50 ~ 200mg 空腹時経口投与 n=17）

(3) バイオアベイラビリティ：

該当資料なし

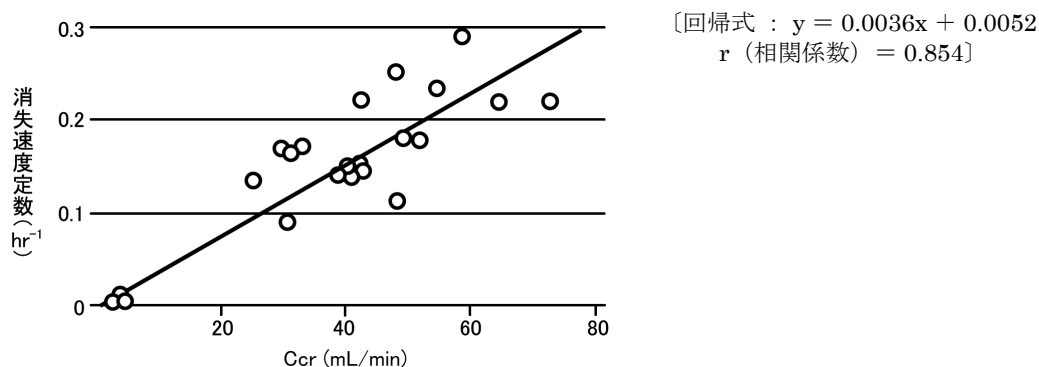
＜参考＞

イヌ（n=3）に 100mg/頭を経口及び静脈内投与したときの 12 時間累積尿中排泄率は 83.1%及び 91.2%であり、この両投与ルートでの比率（経口/静注）は 91.1%であった⁵²⁾。

(4) 消失速度定数 :

腎移植患者 (19 名) 及び腎不全患者 (3 名) におけるミゾリビンの血中からの消失速度定数と腎機能 (クレアチンクリアランス : Ccr) は高度に相関した (図) ⁵¹⁾。

消失速度定数と Ccr との関係 (ヒト)



この関係から求めた Ccr と半減期との関係を下の表に示す。

Ccr(mL/min)	$T_{1/2}$ (hr) [*]
80	2.36
60	3.13
40	4.64
20	8.98

☆は推計値

なお、Ccr を血清クレアチニン値、年齢及び体重より換算する計算式の一例を示す ⁵³⁾。

$$\text{Ccr} = \text{体重} \times (1 - m \times \text{年齢}) \div \text{血清クレアチニン値}$$

$$1 = 1.80 \text{ (女) }, 2.305 \text{ (男)} ; m = 0.0070 \text{ (女) }, 0.0104 \text{ (男)}$$

(5) クリアランス :

該当資料なし

(6) 分布容積 :

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率 :

ミゾリビンをヒト血漿と 1、2.5、5、10、20 $\mu\text{g/mL}$ の各濃度で 37°C、1 時間インキュベートしたときの血漿蛋白結合率は 0.6 ~ 3.7% と低かった (平衡透析法) ⁵⁴⁾。

3. 吸収

該当資料なし

<参考>

吸収部位

ラットの消化管を胃の全部、また小腸の上部、中部及び下部の約 8cm ずつの両端を結紮し、その中にミゾリビン 10mg/kg (体重) を注入して各部における吸収率を経時的に検討した実験では、吸収はほとんどが小腸で行われ、投与 1 時間以内に小腸上部で約 70%、中部で 60%、下部で 35%と、小腸上部が最も吸収率が高かった⁵⁴⁾。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性：

該当資料なし

<参考>

ラットに ¹⁴C-ミゾリビン 9mg/kg を経口投与した場合、小脳及び大脳の放射能濃度は低値であったことより、本剤は血液-脳関門を通過しにくいものと考えられた⁵⁵⁾。[VII.4. 「(5)その他の組織への移行性の<参考>の項参照。]

(2) 血液－胎盤関門通過性：

該当資料なし

<参考>

妊娠 19 日目のラットに ¹⁴C-ミゾリビン 9mg/kg を経口投与した場合、投与 1 時間後に胎仔 1 匹あたり投与量の 0.04% が分布し、その放射線濃度は母体血中濃度の 1/6 であったことより、本剤の胎児移行性は比較的小さいものと考えられた。また、投与後 1 時間の母体血中濃度に比べて、子宮では 1.5 倍、卵巣ではほぼ同程度、胎盤では約 1/2 の濃度であった⁵⁵⁾。

(3) 乳汁への移行性：

該当資料なし

<参考>

分娩後 10 日目のラットに ¹⁴C-ミゾリビンを経口投与した場合、乳汁中放射能濃度の最高値は投与 3 時間後に血中とほぼ同程度を認めた。その後は減衰したが、血中濃度に対し 5 時間後 1.1 倍、24 時間後 1.8 倍、48 時間後 0.5 倍であった⁵⁴⁾。

(4) 髄液への移行性：

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性：

該当資料なし

<参考>

雄ラットに ^{14}C -ミゾリビン 9mg/kg を経口投与した場合、各組織の放射能濃度は多くの組織では投与 1 時間後に最高値に達し、以後血中濃度と同様に速やかに減少し、24 時間後にほぼ消失した。1 時間後では腎臓及び胃壁に最も高濃度を認め、また肝臓、膀胱、小腸壁、脾臓及び胸腺にも血中より高い濃度を認めた⁵⁵⁾。

雄ラットにおける ^{14}C -ミゾリビン経口投与後の組織内濃度

(投与量：9mg/kg、単位： $\mu\text{g/g}$ or mL)

組織	投与後 (時間)			
	1 時間後	4 時間後	8 時間後	24 時間後
血 漿	3.18	0.44	0.09	0.07
腎 臓	17.46	3.44	1.02	0.35
肝 臓	8.00	1.98	0.63	0.35
脾 臓	5.25	1.35	0.63	0.32
胸 腺	3.22	0.94	0.41	0.23
耳下腺	3.18	0.65	0.28	0.32
顎下腺	3.08	0.61	0.22	0.25
心 臓	2.85	0.51	0.14	0.08
肺 臓	2.83	0.96	0.47	0.33
皮 膚	2.75	0.52	0.17	0.14
睪 臓	2.53	0.89	0.34	0.30
副 腎	2.59	1.01	0.34	0.33
甲状腺	2.07	0.54	0.11	0.15
下垂体	2.19	0.41	0.46	0.34
筋 肉	1.90	0.40	0.11	0.07
副睾丸	1.89	0.98	0.28	0.16
精 囊	1.84	4.15	0.18	0.10
前立腺	1.75	3.38	0.28	0.12
精 巢	1.27	0.67	0.21	0.14
脂肪組織	1.09	0.14	0.07	0.07
小 脳	0.26	0.24	0.17	0.11
大 脳	0.24	0.24	0.14	0.11
膀 胱	7.11	9.33	0.46	0.16
胃	16.77	2.17	0.24	0.23
小 腸	7.73	1.84	1.16	0.25
盲 腸	1.73	10.96	10.50	0.63
大 腸	2.35	4.34	6.05	0.74

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

該当資料なし

<参考>

雄ラットに ^{14}C -ミゾリビン 9mg/kg を経口投与し、血漿及び尿を同位体逆希釈分析法により測定した結果、投与 1 時間後の血漿中放射線濃度の 99%以上、また 24 時間尿中放射線濃度の約 80%が未変化体であり、体内に吸収された本剤はほとんど代謝を受けることなく、尿中に排泄されるものと考えられた⁵⁵⁾。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種：

該当資料なし

<参考>

ラットにミゾリビン 2.5mg/kg 及び 5.0mg/kg を連続 10 日間投与し、肝薬物代謝酵素活性に対する影響をアミノピリン脱メチル化酵素及びアニリン水酸化酵素活性を指標として検討した実験では、各投与群とも対照群に比し有意な変動を認めなかった⁵⁴⁾。

ラットにおけるミゾリビン経口投与後の肝薬物代謝酵素活性

薬剤投与	体重 (g)	肝重量 (g)	肝ミクロゾーム蛋白量 (mg/kg Liver)	酵素活性 (n mole/g Liver/15min)	
				アミノピリン脱メチル化酵素	アニリン水酸化酵素
対照	231±6.5	8.56±1.10	10.96±1.40	362.7±85.9	103.5±42.6
ミゾリビン 2.5mg/kg	228±8.0	8.48±1.43	10.80±1.36	342.8±96.7	101.8±27.5
ミゾリビン 5mg/kg	219±1.0	8.36±0.94	10.16±1.48	295.2±102.1	90.4±12.4
フェノバルビタール	227±4.7	15.35±0.20	8.32±0.48	624.0±114.7 ^{注)}	264.5±25.5

n=5 平均値±標準偏差

注) p < 0.05

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率：

[VII.5. 「(1)代謝部位及び代謝経路」の項参照]

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路：

ミゾリビンの排泄部位は専ら腎臓である⁴⁶⁾。

(2) 排泄率：

腎機能良好な腎移植患者 3 例に本剤 100mg を経口投与した場合、6 時間までの尿中排泄率は平均 81.8%であった⁴⁶⁾。また、腎機能正常な関節リウマチ患者 7 例に本剤 1 回 50mg 又は 100mg を経口投与した場合、24 時間までの尿中排泄率は 55.4±17.7% (高値な症例では約 70～80%) であり、その 91.3%は 12 時間までと、排泄は速やかであった⁴⁷⁾。

(3) 排泄速度：

[VII.6. 「(2)排泄率」の項参照]

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

<参考>

ラットの空腸ループ (10cm) にミゾリビン 1mg/kg (体重) を注入し、濃縮型核酸トランスポーター (CNT) の各種基質添加/非添加による影響を検討した。その結果、抗癌剤ゲムシタビン (CNT1 基質) をミゾリビンの 10 倍の濃度、また抗ウイルス剤リバビリン (CNT2 基質) をミゾリビンの 10 倍あるいは 30 倍の濃度添加することにより、ミゾリビンの吸収率が有意に低下した。このことから、ミゾリビンの吸収には CNT が関与することが示唆された^{56,57)}。

8. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

無尿状態の慢性腎不全患者 2 例に本剤 200mg^{注)}を経口投与し、投与 2 時間後より 5 時間の血液透析を行った場合、この時間内の血中濃度減衰率は平均 61%であった⁴⁶⁾。また、維持血液透析を施行中の関節リウマチ患者 2 例に本剤 25mg^{注)}を 1 日 1～2 回、又は 75mg を週 3 回経口投与した場合、透析による血中濃度の最大減少率は約 49～61%であった⁵⁸⁾。

注) 本剤の腎移植における拒否反応の抑制に対する承認用量は、「通常、体重 1kg 当り次の量を 1 日量として、1 日 1～3 回に分けて経口投与する：初期量としてミゾリビン 2～3mg 相当量、また維持量として 1～3mg 相当量。」である。

注) 本剤の原発性糸球体疾患を原因とするネフローゼ症候群およびループス腎炎に対する承認用量は、「通常、成人 1 回ミゾリビンとして 50mg を 1 日 3 回経口投与する。ただし腎機能の程度により減量等を考慮すること。」である。

注) 本剤の関節リウマチに対する承認用量は、「通常、成人 1 回ミゾリビンとして 50mg を 1 日 3 回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。」である。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

禁忌（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2. 白血球数 $3,000/\text{mm}^3$ 以下の患者 [骨髄機能抑制を増悪させ、重篤な感染症、出血傾向等が発現するおそれがある。]
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「使用上の注意 6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

<解説>

- (1) 本剤の再投与により、再び重篤な過敏症を起こす危険性がある。
- (2) 既に重篤な骨髄機能抑制状態の患者に本剤を投与すると、更に骨髄抑制を増強し、重篤な感染症、出血傾向等が発現する可能性がある。骨髄機能抑制の指標として白血球数を示した。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

V. 「治療に関する項目」の項参照。

5. 慎重投与内容とその理由

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 [骨髄機能抑制を増悪させ、重篤な感染症、出血傾向等が発現するおそれがある。]
- (2) 細菌・ウイルス・真菌等の感染症を合併している患者
ウイルス性肝炎においては、肝炎を増悪させることがある [骨髄機能抑制により、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 [骨髄機能抑制により、出血傾向が発現するおそれがある。]
- (4) 腎障害のある患者 [「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]

<解説>

VIII.6. 「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) **骨髄機能抑制等**の重篤な副作用が起こることがあるので、**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。
- (2) **感染症・出血傾向**の発現又は増悪に十分注意すること。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (3) 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。
- (4) プリン合成阻害作用に基づく尿酸生成増加のため尿酸値の上昇があらわれることがある。ブレイディニン錠（以下、普通錠）を用いたネフローゼ症候群に対する臨床試験において、尿酸値の上昇が 231 例中 21 例（9.1%）に認められ、10mg/dL 以上 11 例、最高値 13.1mg/dL であった。
- (5) 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。
- (6) 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、性腺に対する影響を考慮すること。
- (7) 原発性糸球体疾患を原因とするネフローゼ症候群に投与する場合には、次の事項に留意すること。
 - 1) 副腎皮質ホルモン剤のみでは十分な治療効果が認められない患者、又は副作用、合併症等により副腎皮質ホルモン剤の減量が必要な患者に限り使用すること。
特に副腎皮質ホルモン剤の 1 日投与量がプレドニゾン換算で 20mg 以上である患者には、副腎皮質ホルモン剤の減量を目的とする場合に限る。
 - 2) 頻回再発型のネフローゼ症候群を除く。
 - 3) 投与開始後 6 ヶ月を目標として、尿蛋白、腎機能等を定期的に測定し経過をみながら以降の投与継続の可否を検討する。1 日尿蛋白量、クレアチニンクリアランス、血清総蛋白、その他臨床諸症状の経過を総合的に判定し、改善効果を認め投与を継続する場合には、以後も定期的に尿蛋白、腎機能等を測定しながら投与すること。また、病態の急速な進展がみられる場合には、中止又は他の治療法を考慮するなどの適切な処置を行うこと。
なお、従来より投与している治療薬剤は継続して併用することが望ましい。
- (8) ループス腎炎に投与する場合には次の条件をいずれも満足する患者に限ること。
 - 1) 臨床的に全身性エリテマトーデス（SLE）と診断され、アメリカリウマチ協会の 1982 年改訂 SLE 分類基準⁵⁹⁾の 4 項目以上を満たした患者

- 2) ループス腎炎の存在が以下の項目のうち、少なくとも1項目を持つことで確認された患者（SLE以外の原因による腎障害は除く）
 - a. 4週以上の持続性蛋白尿
 - b. ネフローゼ症候群
 - c. 腎機能低下（クレアチニンクリアランス（Ccr）70mL/分以下又は血清クレアチニン値1.5mg/dL以上）
 - 3) 副腎皮質ホルモン剤のみでは十分な効果が認められない患者、又は副作用、合併症等により副腎皮質ホルモン剤の減量が必要な患者
- (9) 関節リウマチに投与する場合には、次の事項に留意すること。
- 1) 活動性の関節リウマチに対してのみ投与を考慮すること。
 - 2) 過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤で十分な効果が認められず、また金剤（注射用、経口用）、D-ペニシラミン、ブシラミン、ロベンザリット二ナトリウム等の抗リウマチ薬を使用して、十分な効果が認められなかった患者、又は投与中止を必要とする副作用が発現した患者に限り使用すること。
 - 3) 本剤は遅効性であり、通常、効果発現まで2～4ヶ月間の継続投与が必要である。ただし、6ヶ月間継続投与しても効果があらわれない場合には、投与を中止すること。なお、従来より投与している非ステロイド性抗炎症剤は継続して併用することが望ましい。

<ブレディニン OD 錠>

- (10) 本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、崩壊後は唾液又は水で飲み込むこと。（「適用上の注意」の項参照）

<解説>

- (1) 本剤は骨髄抑制作用を有している^{33, 60)}ため、その指標として血液検査（白血球数、血小板数等）を頻回に行うことが望ましい。また、本剤は腎排泄型の薬剤である⁴⁶⁾ため、腎機能が低下すると排泄が遅延することにより、高い血中濃度が持続し⁷⁾、重篤な副作用が発現する可能性があるため、腎機能検査を頻回に行うことが望ましい。
- (2) 本剤は骨髄抑制作用を有しているため^{33, 60)}、白血球数、血小板数等を減少させることが考えられ、感染症や出血傾向を発現又は増悪させる可能性がある。また、マウス感染治療実験において、本剤の投与により抗生物質治療の効果減弱が認められている³³⁾。
- (3) B型肝炎では、通常、血中のHBs抗原が陰性化すると肝炎の活動性が終息に向かうが、HBs抗原が陰性化した状態でもHBV遺伝子が肝細胞内に残存していることがあり、免疫抑制剤の投与により再びHBVが増殖し肝炎が発症することがある。また、HCVキャリアの患者に免疫抑制剤を投与した場合にも、C型肝炎が悪化することがある。
- (4) 本剤はプリン合成阻害作用を有するため尿酸値上昇を示すことがある。このためその指標として血液検査（尿酸値等）を頻回に行うことが望ましい。観察を十分に行い異常が認められた場合には減量・休薬等適切な処置を行うこと。
- (5)、(6) 本剤は骨髄抑制作用を有している^{33, 60)}ため、小児においては、特に重篤な感染症、貧血等が発現する可能性がある。また、動物実験（ラット）において、精細管の萎縮及び子宮重量の低下が認められている⁶¹⁾。
- (8) 本剤の適応疾患である「ループス腎炎」の診断基準を明示し、適正使用を促すため。

(9)本剤の「効能・効果」のうち関節リウマチにおける対象患者を明示し、また、漫然とした使用に対し、注意を促すため。

(10)本剤（OD錠）は、舌下錠やバツカル錠と異なり、口腔粘膜からは吸収されないため、注意喚起が必要と判断したため。

〈参考〉全身性エリテマトーデスの分類基準（アメリカリウマチ協会）

1982年改訂 全身性エリテマトーデス分類基準

1. 頬部の皮疹
2. 円板状皮疹
3. 光線過敏症
4. 口腔潰瘍
5. 関節炎
6. 漿膜炎 a)胸膜炎 b)心膜炎
7. 腎障害 a)持続性蛋白尿 b)細胞性円柱
8. 神経障害 a)痙攣発作 b)精神病
9. 血液異常 a)溶血性貧血 b)白血球減少 c)リンパ球減少 d)血小板減少
10. 免疫異常 a)LE細胞陽性 b)抗DNA抗体高値 c)抗Sm抗体陽性 d)梅毒血清反応偽陽性
11. 抗核抗体陽性

判定

観察期間中経時的あるいは同時に11基準項目中4項目以上が存在すれば全身性エリテマトーデスであるとする。

1997年改訂基準⁶²⁾

(注)1997年に抗リン脂質抗体に関する知見を反映した下記の改訂がなされた。

10. a) LE細胞陽性を削除
10. d) 1)～3)による抗リン脂質抗体陽性所見に変更
 - 1) IgGまたはIgM抗カルジオリピン抗体の異常値
 - 2) 標準法を用いたループスアンチコアグラント陽性所見
 - 3) 少なくとも6ヶ月継続しTPHAテストあるいはFTA-ABSテストで確認された梅毒血清反応性物学的偽陽性

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

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	ワクチン由来の感染を増強又は 持続させるおそれがあるので、 本剤投与中に生ワクチンを接種 しないこと。	免疫機能が抑制された患者への 生ワクチン接種により、感染の 可能性が増加する。

<解説>

本剤投与中は生ワクチン（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）の接種を控えること。

ワクチン接種による副反応は、生ワクチンでは一般に接種後 7～21 日、麻疹ワクチンでは 3～12 日頃に発現するといわれている。免疫不全例などで、まれに強毒ウイルスと同様な疾病が発症することがある。

また、“免疫抑制をもたらすような治療を受けた場合、治療中止後 3 ヶ月までは生ワクチンの接種は行わない”、さらに、“免疫機能の回復は、治療の内容、原疾患の状態により異なるが、少なくとも 3 ヶ月から 1 年を要する”とされている。

なお、水痘生ワクチンに関しては、“ネフローゼ症候群、膠原病等の治療により免疫機能に障害をもたらすおそれのある患者において、出現する副反応の危険性と、自然水痘に罹患した場合の危険性を考慮して決定する”とされている。

(2) 併用注意とその理由：

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
不活化ワクチン インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないお それがある。	免疫抑制作用により、ワクチン に対する免疫が得られないおそ れがある。

<解説>

本剤投与中に不活化ワクチン（インフルエンザワクチン等）を接種する場合には、患者の状態及び体質を勘案し、接種適否の判断を慎重に行うこと。接種した場合には、患者の免疫産生能が低下している点に注意し、うがい等一般的な予防療法も併用すること。

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

普通錠の承認時までの調査及び市販後の使用成績調査等における総症例 5,621 例中、792 例 (14.09%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が認められた。その主なものは、腹痛、食欲不振等の消化器系障害 253 例 (4.50%)、白血球減少等の血液系障害 127 例 (2.26%)、発疹等の過敏症 125 例 (2.22%) 等であった。(再審査終了時)

(2) 重大な副作用と初期症状：

重大な副作用

- (1) **骨髓機能抑制 (2.19%)** 汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、赤血球減少、ヘマトクリット値の低下等があらわれることがあるので、頻回に検査を行うなど観察を十分に行い、重篤な血液障害が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (2) **感染症 (1.32%)** 肺炎、髄膜炎、敗血症、帯状疱疹等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。本剤を投与する場合は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (3) **間質性肺炎 (頻度不明)** 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、こ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。
- (4) **急性腎不全 (0.04%)** 急性腎不全があらわれることがある。腎障害のある患者 (「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照) で尿酸値の上昇を伴ってあらわれることがあるので、定期的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投与を中止し、血液透析等の適切な処置を行うこと。
- (5) **肝機能障害、黄疸 (1.74%)** AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP の上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (6) **消化管潰瘍、消化管出血、消化管穿孔 (0.39%)** 消化管潰瘍、消化管出血、消化管穿孔があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認めら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。
- (7) **重篤な皮膚障害 (頻度不明)** 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) 等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、紅斑、そう痒感、眼充血、口内炎等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (8) **睪炎 (頻度不明)** 睪炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認めら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。

(9) 高血糖、糖尿病 (0.11%) 高血糖、糖尿病及び糖尿病の悪化があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認めら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。

(3) その他の副作用 :

頻度 分類	0.1 ~ 5%未満	0.1%未満	頻度不明
腎 臓	腎機能異常 (蛋白尿、血尿、BUN、クレアチニンの上昇等)		
肝 臓	肝機能異常 (AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、LDH、 γ -GTP、LAP、ビリルビンの上昇等)		
消 化 器	食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、腹痛、便秘、口内炎、舌炎	腹部膨満感、軟便、舌苔	
過 敏 症 <small>注)</small>	発疹、そう痒感、発熱		
代 謝 異 常	尿酸値の上昇、ALP 上昇		痛風
皮 膚	脱毛		
精神神経系	めまい、頭痛、味覚異常、しびれ	眠気、耳鳴、四肢異常知覚	
そ の 他	全身倦怠感、浮腫、口渇	ガンマグロブリン低下、動悸、悪寒、ほてり、月経異常、胸痛	眼球充血

注)発現した場合には、投与を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

	A：原発性ネフローゼ症候群		B：関節リウマチ			C：ループス腎炎		D：腎移植		A～D 総計
	承認時までの調査	承認時以降の調査 (平成11年9月28日まで)	承認時までの調査	承認時以降の調査 (平成8年10月1日まで)		承認時までの調査	承認時以降の調査 (平成6年9月27日まで)	注) 承認時までの調査	注) 承認時以降の調査 (平成2年2月14日まで)	
				使用成績調査	特別調査： 用量比較試験					
調査症例数①	240	712	292	2,698	488	71	204	226	761	5,621
副作用発現症例数②	38	73	71	283	108	13	20	48	139	792
副作用発現件数③	49	94	110	386	162	19	28	61	168	1,077
副作用発現症例率 (②/①×100)	15.83%	10.25%	24.32%	10.49%	22.13%	18.31%	9.80%	21.24%	18.27%	14.09%
副作用発現件数 (%)										
副作用の種類	A：原発性ネフローゼ症候群		B：関節リウマチ			C：ループス腎炎		D：腎移植		A～D 総計
	承認時までの調査	承認時以降の調査 (平成11年9月28日まで)	承認時までの調査	承認時以降の調査 (平成8年10月1日まで)		承認時までの調査	承認時以降の調査 (平成6年9月27日まで)	注) 承認時までの調査	注) 承認時以降の調査 (平成2年2月14日まで)	
				使用成績調査	特別調査： 用量比較試験					
血液	3 (1.25)	6 (0.84)	2 (0.68)	26 (0.96)	9 (1.84)	4 (5.63)	5 (2.45)	11 (4.87)	61 (8.02)	127 (2.26)
骨髄抑制				1 (0.04)						1 (0.02)
汎血球減少					1 (0.20)					1 (0.02)
白血球減少	2 (0.83)	3 (0.42)	1 (0.34)	3 (0.11)	3 (0.61)	4 (5.63)	3 (1.47)	11 (4.87)	53 (6.96)	83 (1.48)
血小板減少		1 (0.14)		4 (0.15)	1 (0.20)		2 (0.98)		9 (1.18)	17 (0.30)
貧血・赤血球減少	1 (0.42)	3 (0.42)	1 (0.34)	19 (0.70)	5 (1.02)		1 (0.49)		4 (0.53)	34 (0.60)
白血球増多				2 (0.07)						2 (0.04)
血小板増多		1 (0.14)		1 (0.04)						2 (0.04)
感染症	4 (1.67)	11 (1.54)	1 (0.34)	10 (0.37)	7 (1.43)	2 (2.82)	4 (1.96)	11 (4.87)	24 (3.15)	74 (1.32)
肺炎	1 (0.42)	5 (0.70)		1 (0.04)				4 (1.77)	1 (0.13)	12 (0.21)
髄膜炎	1 (0.42)	1 (0.14)					1 (0.49)			3 (0.05)
敗血症		1 (0.14)						2 (0.88)	1 (0.13)	4 (0.07)
肺真菌症								2 (0.88)	3 (0.39)	5 (0.09)
帯状疱疹		3 (0.42)		2 (0.07)	4 (0.82)	2 (2.82)	2 (0.98)		7 (0.92)	20 (0.36)
水痘							1 (0.49)		2 (0.26)	3 (0.05)
単純疱疹	1 (0.42)			1 (0.04)	1 (0.20)			1 (0.44)		4 (0.07)
ウイルス感染					1 (0.20)			1 (0.44)	6 (0.79)	8 (0.14)
上気道感染	1 (0.42)	1 (0.14)		2 (0.07)					3 (0.39)	7 (0.12)
気管支炎		1 (0.14)	1 (0.34)	1 (0.04)		1 (1.41)				4 (0.07)
尿路感染症				2 (0.07)				1 (0.44)	1 (0.13)	4 (0.07)
その他の感染症		1 (0.14)		1 (0.04)	1 (0.20)			1 (0.44)	1 (0.13)	5 (0.09)
腎臓	2 (0.83)	1 (0.14)	4 (1.37)	36 (1.33)	5 (1.02)					48 (0.85)
急性腎不全				1 (0.04)	1 (0.20)					2 (0.04)
蛋白尿				12 (0.44)	1 (0.20)					13 (0.23)
血尿			2 (0.68)	5 (0.19)	2 (0.41)					9 (0.16)
BUN上昇		1 (0.14)	2 (0.68)	11 (0.41)						14 (0.25)
クレアチニン上昇		1 (0.14)	2 (0.68)	7 (0.26)						10 (0.18)
NAG上昇				3 (0.11)						3 (0.05)
腎機能異常				6 (0.22)	1 (0.20)					7 (0.12)
尿所見悪化				1 (0.04)						1 (0.02)
頻尿				2 (0.07)						2 (0.04)
多尿	1 (0.42)									1 (0.02)
尿量減少	1 (0.42)									1 (0.02)
肝臓	7 (2.92)	8 (1.12)	6 (2.05)	24 (0.89)	12 (2.46)		3 (1.47)	7 (3.10)	31 (4.07)	98 (1.74)
肝機能異常	7 (2.92)	8 (1.12)	6 (2.05)	23 (0.85)	12 (2.46)		3 (1.47)	7 (3.10)	31 (4.07)	97 (1.73)
黄疸				1 (0.04)						1 (0.02)
胆汁うっ滞性肝炎				1 (0.04)						1 (0.02)
過敏症	6 (2.50)	6 (0.84)	19 (6.51)	60 (2.22)	30 (6.15)	3 (4.23)		1 (0.44)		125 (2.22)
発疹	5 (2.08)	2 (0.28)	8 (2.74)	29 (1.07)	20 (4.10)	3 (4.23)				67 (1.19)
湿疹				4 (0.15)	2 (0.41)					6 (0.11)
蕁麻疹		1 (0.14)	1 (0.34)	1 (0.04)	1 (0.20)					4 (0.07)
皮膚角化症		1 (0.14)								1 (0.02)
そう痒感		2 (0.28)	10 (3.42)	21 (0.78)	7 (1.43)					40 (0.71)
発熱	1 (0.42)	1 (0.14)	2 (0.68)	7 (0.26)	4 (0.82)			1 (0.44)		16 (0.28)
代謝異常	6 (2.50)	28 (3.93)	1 (0.34)	20 (0.74)	7 (1.43)		4 (1.96)		16 (2.10)	82 (1.46)
尿酸値上昇	6 (2.50)	25 (3.51)		13 (0.48)	2 (0.41)		4 (1.96)		15 (1.97)	65 (1.16)
痛風		1 (0.14)								1 (0.02)
ALP上昇		2 (0.28)	1 (0.34)	4 (0.15)	1 (0.20)				2 (0.26)	10 (0.18)
LDH上昇				1 (0.04)	1 (0.20)					2 (0.04)
高血糖・糖尿				4 (0.15)	2 (0.41)					6 (0.11)
低血糖					1 (0.20)					1 (0.02)

副作用の種類	副作用発現件数 (%)										
	A：原発性ネフローゼ症候群		B：関節リウマチ				C：ループス腎炎		D：腎移植		A～D 総計
	承認時までの調査	承認時以降の調査 (平成11年9月28日まで)	承認時までの調査	承認時以降の調査 (平成8年10月1日まで)		承認時までの調査	承認時以降の調査 (平成6年9月27日まで)	承認時までの調査	承認時以降の調査 (注) (平成2年2月14日まで)		
使用成績調査				特別調査： 用量比較試験							
消化器	7 (2.92)	10 (1.40)	43 (14.73)	112 (4.15)	45 (9.22)	3 (4.23)	3 (1.47)	17 (7.52)	14 (1.84)	253 (4.50)	
腹痛	4(1.67)	3(0.42)	16(5.48)	45(1.67)	16(3.28)	1(1.41)				85(1.51)	
食欲不振	2(0.83)		11(3.77)	20(0.74)	8(1.64)	2(2.82)	1(0.49)	7(3.10)	2(0.26)	53(0.94)	
悪心	1(0.42)	2(0.28)	6(2.05)	22(0.82)	13(2.66)	2(2.82)	1(0.49)	1(0.44)	4(0.53)	52(0.93)	
嘔吐		2(0.28)	3(1.03)	3(0.11)	2(0.41)	2(2.82)	1(0.49)	1(0.44)		14(0.25)	
下痢	1(0.42)	3(0.42)	7(2.40)	11(0.41)	4(0.82)	1(1.41)	1(0.49)	1(0.44)	1(0.13)	30(0.53)	
軟便	1(0.42)		1(0.34)	1(0.04)				1(0.44)		4(0.07)	
口内炎	1(0.42)	1(0.14)	6(2.05)	10(0.37)	7(1.43)		2(0.98)	4(1.77)	3(0.39)	34(0.60)	
舌炎			1(0.34)	2(0.07)	2(0.41)			3(1.33)	1(0.13)	9(0.16)	
舌苔								2(0.88)	1(0.13)	3(0.05)	
消化性潰瘍	1(0.42)	1(0.14)	3(1.03)	8(0.30)						13(0.23)	
消化管出血			1(0.34)	2(0.07)	1(0.20)			3(1.33)	1(0.13)	8(0.14)	
口渇			2(0.68)	3(0.11)	3(0.61)					8(0.14)	
便秘		1(0.14)	1(0.34)	3(0.11)	1(0.20)					6(0.11)	
腹部膨満感	1(0.42)		1(0.34)					1(0.44)	2(0.26)	5(0.09)	
胸やけ				1(0.04)	2(0.41)					3(0.05)	
胃炎				2(0.07)	1(0.20)					3(0.05)	
胃腸障害				2(0.07)	1(0.20)					3(0.05)	
腸管穿孔									1(0.13)	1(0.02)	
ゲップ				1(0.04)						1(0.02)	
肛門周囲炎				1(0.04)						1(0.02)	
皮膚	4 (1.67)	3 (0.42)	2 (0.68)	8 (0.30)	1 (0.20)	1 (1.41)	2 (0.98)	3 (1.33)	8 (1.05)	32 (0.57)	
脱毛	4(1.67)	3(0.42)	1(0.34)	8(0.30)	1(0.20)	1(1.41)	2(0.98)	3(1.33)	7(0.92)	30(0.53)	
色素細胞性母斑									1(0.13)	1(0.02)	
爪剥離症			1(0.34)							1(0.02)	
発汗										1(0.02)	
精神神経系	3 (1.25)	5 (0.70)	5 (1.71)	11 (0.41)	8 (1.64)				1 (0.13)	33 (0.59)	
めまい	1(0.42)		1(0.34)	3(0.11)	4(0.82)				1(0.13)	10(0.18)	
頭痛	1(0.42)	2(0.28)		1(0.04)	4(0.82)					8(0.14)	
味覚異常		1(0.14)	1(0.34)	4(0.15)						6(0.11)	
しびれ	1(0.42)	2(0.28)	2(0.68)	1(0.04)						6(0.11)	
眠気				1(0.04)	1(0.20)					2(0.04)	
耳鳴			1(0.34)	1(0.04)						2(0.04)	
いらいら感					1(0.20)					1(0.02)	
その他	2 (0.83)	5 (0.70)	6 (2.05)	31 (1.15)	13 (2.66)		3 (1.47)	3 (1.33)	3 (0.39)	66 (1.17)	
全身けん怠感	1(0.42)		3(1.03)	10(0.37)	3(0.61)					17(0.30)	
浮腫	1(0.42)	1(0.14)		8(0.30)	2(0.41)				1(0.13)	13(0.23)	
ガンマグロブリン低下				1(0.04)	1(0.20)			3(1.33)		5(0.09)	
動悸			1(0.34)	3(0.11)	1(0.20)					5(0.09)	
月経異常			1(0.34)	1(0.04)	1(0.20)		1(0.49)			4(0.07)	
悪寒			1(0.34)		2(0.41)					3(0.05)	
ほてり					1(0.20)				1(0.13)	2(0.04)	
咳		1(0.14)		2(0.07)						3(0.05)	
呼吸困難							1(0.49)			1(0.02)	
胸水					1(0.20)					1(0.02)	
咽頭痛		1(0.14)								1(0.02)	
関節痛			1(0.34)	1(0.04)			1(0.49)			2(0.04)	
関節腫脹		1(0.14)		1(0.04)						2(0.04)	
筋肉痛					1(0.20)					2(0.04)	
胸痛		1(0.14)		2(0.07)						3(0.05)	
背部痛				1(0.04)						1(0.02)	
ヒリヒリ感					1(0.20)					1(0.02)	
体重減少		1(0.14)							1(0.13)	2(0.04)	
心筋梗塞		1(0.14)								1(0.02)	
多指(症)									1(0.13)	1(0.02)	
胃癌				1(0.04)	1(0.20)					2(0.04)	
大腸癌				1(0.04)						1(0.02)	

器官別の小計は、副作用発現件数ではなく、器官別副作用発現症例数とした。

注)「腎移植」の承認時までの調査 226 例中、71 例は承認時以降の調査(使用成績調査)と重複している。

この 71 例中、承認時までの調査において、6 例 7 件に副作用が発現し、そのうち 1 例では使用成績調査でも副作用が発現した(承認時までの調査時に「食欲不振」、使用成績調査に「腹部膨満感」が発現した)。

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度：

VIII.8. 「(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照。

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

関連事項として以下の記載あり。

VIII.2. 「禁忌内容とその理由」の項参照。

禁忌（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

VIII.8. 「(3)その他の副作用」の項参照。

頻度 分類	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}	発疹、そう痒感、発熱		

注)発現した場合には、投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

本剤は、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、排泄が遅延するおそれがあるので、腎機能（血清クレアチニン値等）及び年齢、体重を考慮し適宜減量すること〔「用法及び用量に関連する使用上の注意」、及び「薬物動態 2.排泄（OD錠は3.排泄）」の項参照〕。

<解説>

本剤は腎排泄型の薬剤であり、クレアチニンクリアランス等の低下している高齢者では排泄が遅延する可能性があるため。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 催奇形性を疑う症例報告があり⁶³⁾、また、動物実験（ラット⁶¹⁾、ウサギ⁶⁴⁾）で催奇形作用が報告されているので、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。
- (2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。

<解説>

- (1) IX.2. 「(3)生殖発生毒性試験」の項参照。
- (2) VII.4. 「(3)乳汁への移行性」の項の動物実験（ラット）において乳汁への移行が認められている⁵⁴⁾。

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

尿中ビリルビン試験で偽陽性を示すことがある。

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

<ブレディニン錠・ブレディニン OD 錠>

(1) 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、更には穿孔を起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）

<ブレディニン OD 錠>

(2) 服用時

- 1) 本剤は舌の上へのせ唾液を浸潤させ舌で軽くつぶすことにより崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。
- 2) 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

小児等の手の届かない場所に湿気を避けて保管し、服用にあたっては医師の指示を厳守する様指導すること。

<解説>

- (2) 1) 本剤（OD 錠）は水なし・ありのどちらの場合でもブレディニン OD 錠 50 とブレディニン錠 50 の生物学的同等性が確認されたため。
- 2) 錠剤を服用する際には高齢者等の嚥下困難のリスクがある患者さんが喉に詰まらせてしまわない様に配慮が必要である。OD 錠の場合、特に寝たままの状態の水なしで服用した際にそのリスクが高くなると考えたため設定した。

15. その他の注意

免疫抑制剤による治療を受けた患者では、悪性腫瘍（特に悪性リンパ腫、皮膚癌等）の発生率が高いとする報告がある^{65～68}。

<解説>

Penn らによると臓器移植患者の悪性腫瘍発生率は 6%⁶⁵、東間らによると日本における腎移植患者の悪性腫瘍発生率は 0.8%であり⁶⁶、いずれも一般人に比し高い頻度である。また、免疫抑制剤による治療を受けた関節リウマチ等の自己免疫疾患の患者において悪性腫瘍の発生がみられたとの報告が Penn ら⁶⁷、Louie ら⁶⁸によりされている。

16. その他

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）：

(2) 副次的薬理試験：

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験：

マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ及び摘出臓器を用いて、ミゾリビンの中枢神経系、呼吸器・循環器系、自律神経系、泌尿器・生殖器系、血液及び局所に及ぼす影響を検討した。

ラットに 300～1,000mg/kg 十二指腸内投与した際、胃液酸度を低下させ、胃液 pH を上昇させた。胃液量及び胃酸分泌量には有意な影響を及ぼさなかったが、1,000mg/kg で減少傾向がみられた。

ラットに 500～1,000mg/kg 経口投与した際、尿量及び尿中 K⁺、Cl⁻排泄量に有意な影響はみられなかったが尿中 Na⁺排泄量を増加させた。

麻酔イヌに 100mg/kg 静脈内投与した場合には呼吸数の軽度増加がみられた。

in vitro 試験では 10⁻⁴～10⁻³g/mL の作用濃度で気管筋を弛緩させ、心房、回腸及び子宮の自動運動、血管及び輸精管のノルアドレナリンに対する収縮反応、ならびに血小板凝集を抑制した。

上記作用以外には、明らかな影響は認められなかった⁶⁹⁾。

(4) その他の薬理試験：

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験：

LD₅₀ 値 (mg/kg)

動物種	性別	経口	皮下	静脈内	筋肉内
マウス	雄	> 4,883	> 4,883	> 3,042	> 2,800
	雌	> 4,883	> 4,883	> 3,042	> 2,800
ラット	雄	3,100	4,161	2,572 ^{注)}	> 2,800
	雌	2,847	3,795	2,608 ^{注)}	> 2,800

観察期間：21日 Probit 法で算出 [注) は Van der Wården 法で算出]

ラットの経口及び皮下投与による死因は、消化器系の障害による衰弱、静脈内投与による死因は、投与直後の急性呼吸麻痺であった⁷⁰⁾。

(2) 反復投与毒性試験：

- 1) 雌雄 Slc-Wistar 系ラットに 1 日 1.25、2.5、5、10、20mg/kg を 32 日間経口投与した結果、2.5mg/kg 以上の投与群において赤血球の減少及びヘマトクリット値の低下、5mg/kg 以上の投与群において胸腺の萎縮及び血小板の増加、10mg/kg 以上の投与群において体重増加抑制が認められた⁷¹⁾。
- 2) 雌雄ビーグル犬に 1 日 5、20、60mg/kg を 30 日間経口投与した結果、20mg/kg 以上の投与群において血便等の消化器障害が散見され、60mg/kg の投与群において肺出血の散見、摂餌量低下による体重低下、赤血球の減少、ヘマトクリット値の低下及び胸腺・リンパ節の細胞崩壊が認められた⁷²⁾。
なお、予備試験の結果、ラット 25mg/kg、ビーグル犬 80mg/kg 投与例において、急性毒性試験で見られたのと同様の消化器系障害による死亡例が認められている。
- 3) 雄ビーグル犬にミゾリビン 5、10、20mg/kg 又はアザチオプリン 5、10mg/kg を 62 日間経口投与した比較反復投与毒性試験の結果、ミゾリビンはアザチオプリンに比し、骨髄抑制作用や肝障害作用は弱いものと考えられた⁷³⁾。
- 4) 雌雄 Slc-Wistar 系ラットに 1 日 0.4、1.2、3、10mg/kg を 9 ヶ月間経口投与した結果、3mg/kg 以上の投与群において血小板増加及び胸腺・脾・子宮重量の低下、10mg/kg の投与群において体重増加抑制、赤血球の減少、ヘマトクリット値の低下及び精細管の萎縮が認められたが、休薬後回復傾向を示した⁷⁴⁾。
- 5) 雌雄ビーグル犬に 1 日 3、10、30mg/kg を 6 ヶ月間経口投与した結果、10mg/kg 以上の投与群において下痢・血便等の消化器障害、摂餌量・体重・赤血球の減少及びヘマトクリット値の低下が認められたが、休薬後回復傾向を示した⁷⁵⁾。

アザチオプリンとの比較反復投与毒性

試 験		ミゾリビン投与群	アザチオプリン投与群	
試験方法	動物種	ビーグル犬（雄、7～9ヶ月齢）	ビーグル犬（雄、7～9ヶ月齢）	
	試験群 (mg/kg/日、経口投与)	5,10,20	5,10	
	動物数	各群4頭	各群4頭	
	投与期間	62日間	62日間	
注) 試験結果 (薬剤投与による変化のみ記載)	死亡例	なし	5mg/kg で2例(投与43,57日目)、 10mg/kg で3例(投与22,32,36日目)	
	一般症状	特に異常なし	死亡例は死亡1～2週間前より摂餌量が低下し下痢、血便、口内炎等の症状を呈した	
	体重	特に異常なし	死亡例は死期が近づくにつれ顕著に低下	
	臨床検査	白血球数	特に異常なし	5mg/kg で28日目より、10mg/kg で7日目より有意に減少 (P < 0.05)
		赤血球	特記すべき異常なし	特記すべき異常なし
		GOT	特記すべき異常なし	10mg/kg で14日目に有意に上昇 (P < 0.05)
		GPT	特記すべき異常なし	10mg/kg で7日目より有意に上昇 (P < 0.05)
		Al-P ase	特記すべき異常なし	10mg/kg で7日目より有意に上昇 (P < 0.05)
		Ch-E	特に異常なし	10mg/kg で42日目より低下傾向
		BUN	特に異常なし	特に異常なし
	病理組織学的検査	肝	10mg/kg、20mg/kg の各2例に細胞の水腫様膨化を散見	死亡例及び10mg/kg の生存例で細胞の萎縮、核の変性、脂肪滴変性を認め、5mg/kg の生存例1例で細胞水腫様膨化を散見
		腎	特記すべき異常なし	死亡例及び10mg/kg の生存例で糸球体変性、尿細管上皮の萎縮・扁平化を認め、10mg/kg の1例でウツ血、5mg/kg の1例で壊死巣を散見
		骨髄	20mg/kg の1例で軽度の骨髄細胞減少	死亡例で高度の骨髄細胞減少
		腸間膜リンパ節	特に異常なし	死亡例でリンパ濾胞の高度の萎縮
		胸腺	特に異常なし	死亡例で著明に萎縮

注) 死亡及び一般症状の確認は毎日、体重及び臨床検査項目の測定は投与週ごとに9週まで、また病理組織学的検査は投与開始63日目に解剖して行った。

(3) 生殖発生毒性試験：

1) 妊娠前・妊娠初期投与試験⁷⁶⁾

JCL-Wistar系ラットの試験（1日0.3、1、3mg/kg；経口投与）の結果、雌投与試験の3mg/kg投与群において着床阻害、胎仔死亡率の増加、生存胎仔の体重抑制及び化骨進行度の遅延が認められた。

2) 胎仔器官形成期投与試験^{61, 64)}

JCL-Wistar系ラット及びニュージーランド・ホワイト系ウサギの試験（ラット：1日0.25、0.5、1mg/kg；経口投与、ウサギ：1日0.25、1、4mg/kg；経口投与）の結果、ラットの1mg/kg、ウサギの4mg/kg投与群において催奇形性が認められた。

3) 周産期・授乳期投与試験⁷⁷⁾

JCL-Wistar系ラットの試験（1日0.25、1、2mg/kg；経口投与）の結果、2mg/kg投与群において新生仔の体重増加抑制が認められた。

(4) その他の特殊毒性：

1) 変異原性試験

マウス白血病細胞（L5178Y）を用いた *in vitro*⁷⁸⁾ 及びマウスの骨髄細胞⁷⁸⁾、生殖細胞を観察した *in vivo*⁷⁹⁾ の実験の結果、いずれの細胞に対しても染色体異常が認められた。サルモネラ菌、大腸菌及びハムスターの培養細胞（DON D-6）を用いた突然変異試験（*in vitro*）では本剤による異常は認められなかった⁷⁸⁾。

2) がん原性試験

マウス及びラットにミゾリビンを加えた飲料水（マウスでは23.8又は95.0ppm、ラットでは4.7、9.4又は18.8ppm）を93及び108週間自由に摂取させた試験の結果、対照との間に腫瘍の発生率に差はなく、本試験においては催腫瘍性は認められなかった^{80, 81)}。

ただし、本試験にて本剤のがん原性を否定するものではない。

また、本剤類似の免疫抑制剤投与により動物実験^{82, 83)} 及び臨床例^{65, 66)} において腫瘍の発生率が高くなるとする報告がある。

3) 抗原性試験

モルモットによる全身性アナフィラキシー試験及びマウスによるIgE抗体産生能試験の結果、抗原性は認められず、ハプテンとしても作用しなかった⁸⁴⁾。

4) 溶血性

5%ラット赤血球浮遊液にミゾリビンを 10^{-5} ～ 10^{-3} g/mLの濃度で添加し培養しても溶血作用は示さなかった⁶⁹⁾。

5) 局所刺激性

ラットにミゾリビンを0.3～10mg皮内投与しても皮内漏出色素量に異常は認められなかった⁶⁹⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ブレディニン錠 25 処方箋医薬品^{注)}
ブレディニン錠 50 処方箋医薬品^{注)}
ブレディニン OD 錠 25 処方箋医薬品^{注)}
ブレディニン OD 錠 50 処方箋医薬品^{注)}
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：ミゾリビン 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱に表示（3年、安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

貯法：室温保存（X.4.「薬剤取扱い上の注意点」の項参照）

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

＜ブレディニン錠＞

アルミピロー開封後、湿気を避けて保存すること。本剤は湿気により変色することがある。変色したものは使用しないこと。

PTP から取り出したまま保存しないことが望ましい（外観変化が認められる場合がある。[IV.4.「製剤の各種条件下における安定性」の項参照。]

＜ブレディニン OD 錠＞

1. アルミピロー開封後は湿気を避けて保存し、PTP 包装から取り出した錠剤はなるべく速やかに使用すること。本剤は吸湿性が強いので、湿気により硬度低下や変色することがある。変色したものは使用しないこと。

2. 自動分包機には適さない。

[IV.4.「製剤の各種条件下における安定性」の項参照。]

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

VIII.14.「適用上の注意」の項参照。

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について：

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ブレディニン錠 25 : 1錠中日局ミゾリビン 25mg 含有 : 100錠 (PTP 10錠×10)

ブレディニン錠 50 : 1錠中日局ミゾリビン 50mg 含有 : 100錠 (PTP 10錠×10)

ブレディニン OD錠 25 : 1錠中日局ミゾリビン 25mg 含有 : 100錠 (PTP 10錠×10)

ブレディニン OD錠 50 : 1錠中日局ミゾリビン 50mg 含有 : 100錠 (PTP 10錠×10)

7. 容器の材質

PTP : ポリ塩化ビニル、アルミ箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬 : ミゾリビン錠 25mg、ミゾリビン錠 50mg

同効薬 : アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキサート、レフルノミド、シクロスポリン、タクロリムス水和物、グスペリムス塩酸塩、シクロホスファミド

9. 国際誕生年月日

1984年2月15日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

	製造承認年月日	承認番号
ブレディニン錠 25	1984年2月15日	15900AMZ00185000
ブレディニン錠 50	1984年2月15日	15900AMZ00186000
ブレディニン OD錠 25	2016年8月15日	22800AMX00540000
ブレディニン OD錠 50	2016年8月15日	22800AMX00541000

11. 薬価基準収載年月日

ブレディニン錠 25 : 1984年3月17日

ブレディニン錠 50 : 1984年3月17日

ブレディニン OD錠 25 : 2016年12月9日

ブレディニン OD錠 50 : 2016年12月9日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能・効果追加年月日及びその内容

- (1) ループス腎炎（持続性蛋白尿、ネフローゼ症候群または腎機能低下が認められ、副腎皮質ホルモン剤のみでは治療困難な場合に限る。）：1990年9月28日
- (2) 関節リウマチ（過去の治療において非ステロイド性抗炎症剤さらに他の抗リウマチ薬の少なくとも1剤により十分な効果の得られない場合に限る。）：1992年10月2日
- (3) 原発性糸球体疾患を原因とするネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤のみでは治療困難な場合に限る。また、頻回再発型のネフローゼ症候群を除く。）：1995年9月29日

用法・用量の変更及びその内容

X.13.「再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容」の項参照。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

- (1) 腎移植における拒否反応の抑制

再審査結果公表年月日：1991年12月12日

内容：市販後調査の成績が審査された結果、用法・用量について「1日投与回数」を「1日1～3回に分けて経口投与する。」、維持量を「1～2mg/kg」から「1～3mg/kg」への変更を必要とすると判定された。

- (2) ループス腎炎（持続性蛋白尿、ネフローゼ症候群または腎機能低下が認められ、副腎皮質ホルモン剤のみでは治療困難な場合に限る。）

再審査結果公表年月日：1996年3月7日

内容：1996年3月7日付で承認事項の変更なし

- (3) 関節リウマチ（過去の治療において非ステロイド性抗炎症剤さらに他の抗リウマチ薬の少なくとも1剤により十分な効果の得られない場合に限る。）

再審査結果公表年月日：1998年3月12日

内容：市販後調査の成績が審査された結果、用法・用量について「1回50～100mgを1日3回経口投与する。」を「1回50mgを1日3回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。」への変更を必要とすると判定された。

- (4) 原発性糸球体疾患を原因とするネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤のみでは治療困難な場合に限る。また頻回再発型のネフローゼ症候群を除く。）

再審査結果公表年月日：2003年11月26日

内容：2003年11月26日付で承認事項の変更なし

14. 再審査期間

- (1) 腎移植における拒否反応の抑制

：1984年2月15日～1990年2月14日

- (2) ループス腎炎（持続性蛋白尿、ネフローゼ症候群または腎機能低下が認められ、副腎皮質ホルモン剤のみでは治療困難な場合に限る。）

：1990年9月28日～1994年9月27日

(3) 関節リウマチ（過去の治療において非ステロイド性抗炎症剤さらに他の抗リウマチ薬の少なくとも1剤により十分な効果の得られない場合に限る。）

：1992年10月2日～1996年10月1日

(4) 原発性糸球体疾患を原因とするネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤のみでは治療困難な場合に限る。また、頻回再発型のネフローゼ症候群を除く。）

：1995年9月29日～1999年9月28日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	包装	HOT (13桁) 番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
ブレディニン錠 25	PTP100錠	1088199010101	3999002F1020	613990069
ブレディニン錠 50	PTP100錠	1088205010101	3999002F2027	613990070
ブレディニン OD 錠 25	PTP100錠	1251876010101	3999002F3023	622518701
ブレディニン OD 錠 50	PTP100錠	1251883010101	3999002F4020	622518801

17. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 稲生 綱政 : 移植,17(Suppl.),547(1982)
- 2) 越川 昭三 他 : 腎と透析,34(4),631(1993)
- 3) 越川 昭三 他 : 腎と透析,33(1),133(1992)
- 4) 越川 昭三 他 : 腎と透析,23(5),971(1987)
- 5) 本間 光夫 他 : 臨床医薬,5(4),795(1989)
- 6) 柴崎 敏昭 他 : 基礎と臨床,22(16),5821(1988)
- 7) 石川 ひとみ 他 : リウマチ科,1(2),250(1989)
- 8) 石川 敏子 他 : 腎と透析,27(1),137(1989)
- 9) 近藤 啓文 他 : 臨床免疫,21(4),643(1989)
- 10) 塩川 優一 他 : 炎症,11(4),375(1991)
- 11) 塩川 優一 他 : 医学のあゆみ,156(12),811(1991)
- 12) 柏崎 禎夫 他 : 炎症,16(4),269(1996)
- 13) 近藤 啓文 他 : 炎症,18(1),61(1998)
- 14) 佐川 史郎 他 : 移植,17(Suppl.),727(1982)
- 15) 橋本 博史 他 : 臨床免疫,23(11),1674(1991)
- 16) 塩川 優一 他 : 炎症,8(3),263(1988)
- 17) 越川 昭三 他 : 腎と透析,40(2),275(1996)
- 18) 北本 清 他 : 社内資料 ミゾリビン投与が奏効したループス腎炎 (ネフローゼ症候群) の 1 例
- 19) 本間 光夫 他 : 臨床医薬,5(4),825(1989)
- 20) 塩川 優一 他 : 臨床医薬,6(12),2593(1990)
- 21) 旭化成ファーマ株式会社 : 社内資料 腎移植による拒否反応の抑制効果 (承認時迄及び市販後 6 年間 (1984-1990 年) 使用成績調査より)
- 22) Koyama H. et al. : Biochem Pharmacol.,32(23),3547(1983)
- 23) Kusumi T. et al. : Cell Biochem Funct.,7(3),201(1988)
- 24) Turka LA. et al. : J Clin Invest.,87(8),940(1991)
- 25) 鎌田 貢壽 : 移植,17(1),46(1982)
- 26) Sakaguchi K. et al. : J. Antibiot(Tokyo).,29(12),1320(1976)
- 27) Sakaguchi K. et al. : Cancer Res.,35(7),1643(1975)
- 28) 加村 ひろみ 他 : 移植,17(Suppl.),579(1982)
- 29) 渡辺 幹生 他 : 臨床免疫,16(3),259(1984)
- 30) 横田 俊平 他 : 臨床免疫,15(12),992(1983)
- 31) 早坂 勇太郎 他 : 移植,15(3),131(1980)
- 32) 吉沢 宗敏 他 : 臨床免疫,14(6),561(1982)
- 33) 吉沢 宗敏 他 : 臨床免疫,14(3),256(1982)
- 34) 柴田 健介 他 : 社内資料 ミゾリビンのマウスにおける脾臓リンパ球数および抗体産生に及ぼす影響

- 35) 中神 啓仁 他：社内資料 T細胞非依存性抗原 DNP-dextran の PFC 産生に対するミズリビンの影響
- 36) Uchida H. et al. *Transplant Proc.*,11(1),865(1979)
- 37) Osakabe T. et al. *Transplant Proc.*,21(1),1598(1989)
- 38) Kobayashi Y. et al. : *Virchows Arch. [Cell Pathol.]*,43(2),103(1983)
- 39) Okamoto K. et al. : *Jpn J Pharmacol.*,33(3),541(1983)
- 40) 陳 香美 他：日本腎臓学会誌,29(4),375(1987)
- 41) Kamata K. et al. : *Clin Immunol Immunopathol.*,33(1),31(1984)
- 42) 大久保 充人 他：日本腎臓学会誌,28(1),51(1986)
- 43) 辻野 正俊 他：炎症,10(1),63(1990)
- 44) 石川 浩明 他：炎症,11(5),507(1991)
- 45) 真崎 義彦 他：移植,15(3),153(1980)
- 46) 草場 亮輔 他：移植,17(Suppl.),585(1982)
- 47) 蕨 治言 他：リウマチ科,5(3),287(1991)
- 48) 関野 久邦 他：新薬と臨床,65(11),1481(2016)
- 49) 福西 孝信 他：移植,17(Suppl.),749(1982)
- 50) Sonda K. et al. : *Transplant Proc.*,28(6),3643(1996)
- 51) 高田 寛治 他：移植,17(Suppl.),595(1982)
- 52) 辻野 正俊 他：社内資料 Mizoribine のビーグル犬及びサルにおける吸収・代謝・排泄
- 53) Konishi K. et al. : *Jpn J Neph.*,26(9),1195(1984)
- 54) 辻野 正俊 他：社内資料 Mizoribine の体内動態－血漿たん白結合、胃腸管吸収、乳汁移行及び肝薬物代謝酵素に対する影響－
- 55) 村瀬 潤一 他：応用薬理,15(5),829(1978)
- 56) Mori N. et al. : *Eur J Pharmacol.*,586(1-3),52(2008)
- 57) 森 信博 他：炎症と免疫,17(1),113(2009)
- 58) 中山 健：宮崎医学会誌,18,203(1994)
- 59) Tan EM. et al : *Arthritis Rheum.*,25(11),1271(1982)
- 60) 湊 宏司 他：医学のあゆみ,119(11),838(1981)
- 61) 久保田 宏史 他：応用薬理,26(3),377(1983)
- 62) Hochberg MC : *Arthritis Rheum.*,40(9),1725(1997)
- 63) 高橋 公太 他：周産期医学,17(9),1389(1987)
- 64) 佐々木 真敬 他：応用薬理,26(3),409(1983)
- 65) Penn I. et al. : *Transplant Proc.*,20(3 Suppl.3),885(1988)
- 66) 東間 紘：腎と透析,23(6),1049(1987)
- 67) Penn I. : *Cancer*,34(4),1474(1974)
- 68) Louie S. et al. : *Semin Hematol.*,15(2),117(1978)
- 69) 柴田 健介 他：基礎と臨床,16(10),5195(1982)
- 70) 米満 博子 他：社内資料 ミズリビンのマウス、ラットにおける急性毒性試験
- 71) 斉藤 実 他：応用薬理,26(2),293(1983)
- 72) 永田 次雄 他：応用薬理,26(2),327(1983)
- 73) 松本 一彦 他：移植,17(Suppl.),603(1982)

- 74) 齊藤 実 他：応用薬理,26(2),307(1983)
- 75) 永田 次雄 他：応用薬理,26(3),353(1983)
- 76) 岡本 恭子 他：応用薬理,26(3),389(1983)
- 77) 小林 洋四郎 他：応用薬理,26(3),397(1983)
- 78) 園 明 他：応用薬理,24(5),703(1982)
- 79) 酒井 敦史 他：応用薬理,24(5),711(1982)
- 80) 新見 勇 他：社内資料 mizoribine のマウスにおけるがん原性試験
- 81) 小林 洋四郎：社内資料 Mizoribine のラットにおける癌原性試験
- 82) Frankel HH. et al. : Toxicol Appl Pharmacol.,17(2),462(1970)
- 83) Mitrou PS. et al. : Arzneimittel Forsch.,29(I),662(1979)
- 84) 辻野 正俊 他：社内資料 ミゾリビン (Bredinin) の抗原性に関する研究

2. その他の参考文献

なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

国名	韓国	中国
会社名	鐘根堂	旭化成ファーマ株式会社
販売名	Bredinin®Tablets 25、Bredinin®Tablets 50	
剤形	フィルムコート錠	フィルムコート錠
規格	Bredinin®Tablets25 : 1錠中ミゾリビン 25mg Bredinin®Tablets50 : 1錠中ミゾリビン 50mg	
発売年月日	1999年5月1日	2000年9月27日
効能・効果	腎移植における拒否反応の抑制 ループス腎炎（持続性蛋白尿、ネフローゼ症候群または腎機能低下が認められ、副腎皮質ホルモン剤のみでは治療困難な場合に限る。） 関節リウマチ	腎移植における拒否反応の抑制
用法・用量	<p>1. 腎移植における拒否反応の抑制 通常、体重 1kg 当たり下記量を 1 日量として、1 日 1～3 回に分けて経口投与する。 初期量としてミゾリビン 2～3mg 相当量 維持量としてミゾリビン 1～3mg 相当量 しかし、本剤の耐薬量およ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。</p> <p>2. ループス腎炎（持続性蛋白尿、ネフローゼ症候群または腎機能低下が認められ、副腎皮質ホルモン剤のみでは治療困難な場合に限る。） 通常、成人 1 回ミゾリビンとして 50mg を 1 日 3 回経口投与する。ただし、腎機能の程度により減量等を考慮すること。 なお、本剤の使用以前に副腎皮質ホルモン剤が維持投与されている場合には、その維持用量に本剤を上乗せして用いる。 症状により副腎皮質ホルモン剤の用量は適宜増減する。</p> <p>3. 関節リウマチ 通常、成人 1 回ミゾリビンとして 50mg を 1 日 3 回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。ただし、腎機能の程度により減量等を考慮すること。</p>	通常、体重 1kg 当たり下記量を 1 日量として、1 日 1～3 回に分けて経口投与する。 初期量としてミゾリビン 2～3mg 相当量 維持量としてミゾリビン 1～3mg 相当量 しかし、本剤の耐薬量およ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。

(2016年10月現在)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ. 備考

その他の関連資料

なし

旭化成ファーマ株式会社