

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2008に準拠して作成

免疫抑制剤

日本薬局方 ミゾリビン錠

ミゾリビン錠

25mg/50mg「サワイ」

MIZORIBINE

剤形	錠25mg：素錠 錠50mg：割線入り素錠
製剤の規制区分	処方せん医薬品※ ※注意－医師等の処方せんにより使用すること
規格・含量	錠25mg：1錠中日局ミゾリビン25mg含有 錠50mg：1錠中日局ミゾリビン50mg含有
一般名	和名：ミゾリビン 洋名：Mizoribine
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日：2008年3月7日 薬価基準収載年月日：2010年5月28日 発売年月日：2010年5月28日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-6394-7355 医療関係者向けホームページ： http://med.sawai.co.jp

本IFは2012年4月改訂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、医薬品医療機器情報提供ホームページ<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

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年が経過した現在、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新たなIF記載要領が策定された。

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2008」（以下、「IF記載要領2008」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2008」は、平成21年4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2008」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2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、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、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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材であり、今後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。

(2008年9月)

目次

I. 概要に関する項目	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	18
1. 開発の経緯	1	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	18
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	18
II. 名称に関する項目	2	5. 慎重投与内容とその理由	18
1. 販売名	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	18
2. 一般名	2	7. 相互作用	20
3. 構造式又は示性式	2	8. 副作用	20
4. 分子式及び分子量	2	9. 高齢者への投与	22
5. 化学名(命名法)	2	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	22
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	11. 小児等への投与	22
7. CAS登録番号	3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	22
III. 有効成分に関する項目	4	13. 過量投与	22
1. 物理化学的性質	4	14. 適用上の注意	22
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	15. その他の注意	22
3. 有効成分の確認試験法	4	16. その他	22
4. 有効成分の定量法	4	IX. 非臨床試験に関する項目	23
IV. 製剤に関する項目	5	1. 薬理試験	23
1. 剤形	5	2. 毒性試験	23
2. 製剤の組成	5	X. 管理的事項に関する項目	24
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	1. 規制区分	24
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	2. 有効期間又は使用期限	24
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	3. 貯法・保存条件	24
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7	4. 薬剤取扱い上の注意点	24
7. 溶出性	7	5. 承認条件等	24
8. 生物学的試験法	10	6. 包装	24
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10	7. 容器の材質	24
10. 製剤中の有効成分の定量法	10	8. 同一成分・同効薬	25
11. 力価	10	9. 国際誕生年月日	25
12. 混入する可能性のある夾雑物	10	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	25
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	10	11. 薬価基準収載年月日	25
14. その他	10	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	25
V. 治療に関する項目	11	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	25
1. 効能又は効果	11	14. 再審査期間	25
2. 用法及び用量	11	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	25
3. 臨床成績	12	16. 各種コード	25
VI. 薬効薬理に関する項目	13	17. 保険給付上の注意	26
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13	XI. 文献	27
2. 薬理作用	13	1. 引用文献	27
VII. 薬物動態に関する項目	14	2. その他の参考文献	27
1. 血中濃度の推移・測定法	14	XII. 参考資料	28
2. 薬物速度論的パラメータ	16	1. 主な外国での発売状況	28
3. 吸収	16	2. 海外における臨床支援情報	28
4. 分布	16	XIII. 備考	28
5. 代謝	17	その他の関連資料	28
6. 排泄	17		
7. 透析等による除去率	17		
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	18		
1. 警告内容とその理由	18		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ミゾリビン錠25mg/錠50mg「サワイ」は、日局ミゾリビンを含有する免疫抑制剤である。

ミゾリビンは、*Eupenicillium brefeldianum* M-2166の培養ろ液から分離されたイミダゾール環をもつヌクレオシドで、免疫抑制活性を有する。¹⁾

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、承認を得て上市に至った。

承認申請に際し準拠した通知名	昭和55年5月30日 薬発第698号
承認	2008年3月
上市	2010年5月

2012年4月にメディサ新薬株式会社から沢井製薬株式会社に製造販売承認が承継された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1)ヌクレオシド類似の構造を有するプリン代謝拮抗薬である。¹⁾

2)リンパ球増殖抑制作用や抗体産生抑制作用を示し、免疫抑制薬としての効果を現す。¹⁾

3)既存のミゾリビン製剤と比較し、効能・効果、用法・用量は同一である。

4)重大な副作用として、骨髄機能抑制、感染症、間質性肺炎、急性腎不全、肝機能障害、黄疸、消化管潰瘍、消化管出血、消化管穿孔、重篤な皮膚障害、膵炎、高血糖、糖尿病が報告されている(頻度不明)。

また、副作用として、腎機能異常(蛋白尿、血尿等)、肝機能異常(AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等)、食欲不振、悪心・嘔吐、発疹、そう痒感、尿酸値の上昇、Al-P上昇、脱毛、めまい、頭痛、全身倦怠感、浮腫等が報告されている(頻度不明)。

II. 名称に関する項目

II. 名称に関する項目

1. 販売名

1) 和名

ミゾリビン錠25mg「サワイ」

ミゾリビン錠50mg「サワイ」

2) 洋名

MIZORIBINE

3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

2. 一般名

1) 和名(命名法)

ミゾリビン(JAN)

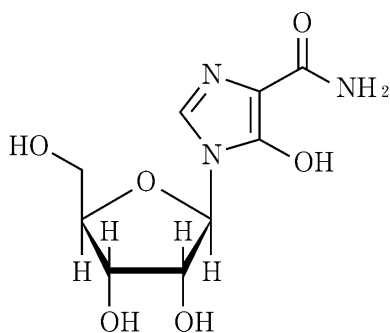
2) 洋名(命名法)

Mizoribine(JAN、INN)

3) ステム

-ribine : pyrazofurin系のribofuranosyl誘導体(抗悪性腫瘍剤)

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(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号
特になし

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、においはない。

2) 溶解性

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。

本品 1 gは、水約 5 mLに溶ける。¹⁾

溶解度(25℃)²⁾ : pH1.2 : 176mg/mL、pH4.0 : 200mg/mL、pH6.8 : 176mg/mL、水 : 176mg/mL

3) 吸湿性

水分 : 0.5%以下(0.5g、容量滴定法、直接滴定)

4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点 : 198℃(分解)³⁾

5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1} = 1.4$ (5位水酸基)²⁾

$pK_{a2} = 6.75$ (3位イミノ基)²⁾

6) 分配係数

該当資料なし

7) その他の主な示性値

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

比吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (279nm) : 約556[本品の水溶液(1→100000)]¹⁾

2. 有効成分の各種条件下における安定性

水²⁾ : 4時間まで安定である。

液性(pH)²⁾ : pH1.2、pH4、pH6及びpH8、37℃、24時間で、それぞれ、約3%、約18%、約2%及び約3%分解する。

3. 有効成分の確認試験法

日局「ミゾリビン」の確認試験に準ずる。







4. 有効成分の定量法

日局「ミゾリビン」の定量法に準ずる。(液体クロマトグラフィー)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

1) 剤形の区別、規格及び性状

	剤形	表 (直径mm)	裏 (重量mg)	側面 (厚さmm)	性状
錠25mg	素錠	 6.0	 約90	 2.4	白色
錠50mg	割線入り素錠	 8.0	 約180	 2.8	白色

2) 製剤の物性

製剤均一性：日局ミゾリビン錠 製剤均一性の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局ミゾリビン錠 溶出性の項により試験を行うとき、規格に適合する。(水、45分：80%以上)

3) 識別コード

- ミゾリビン錠25mg「サワイ」：SW-210(錠剤本体及びPTPシート上に記載)
- ミゾリビン錠50mg「サワイ」：SW-211(錠剤本体及びPTPシート上に記載)

4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

1) 有効成分(活性成分)の含量

- ミゾリビン錠25mg「サワイ」：1錠中に日局ミゾリビン25mgを含有
- ミゾリビン錠50mg「サワイ」：1錠中に日局ミゾリビン50mgを含有

2) 添加物

●ミゾリビン錠25mg「サワイ」

添加物として、ケイ酸Al、結晶セルロース、ステアリン酸Mg、ヒドロキシプロピルセルロース、無水乳糖を含有する。

●ミゾリビン錠50mg「サワイ」

添加物として、ケイ酸Al、結晶セルロース、ステアリン酸Mg、ヒドロキシプロピルセルロース、無水乳糖を含有する。

3) その他

本剤はカルシウムを含有しない。

IV. 製剤に関する項目

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

●ミゾリビン錠25mg「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(加速試験)

ミゾリビン錠25mg「サワイ」をPTP包装した後、ピロー包装したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。⁴⁾

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	白色の素錠であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
崩壊試験	規格に適合	同左
定量試験※	99.1	99.0

※：表示量に対する含有率(%)

2) 無包装下の安定性

ミゾリビン錠25mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、湿度の条件下で性状の変化及び不純物増加、光及び室温の条件下で不純物増加が観察された。⁵⁾

保存条件	イニシャル	温度 (40°C3ヵ月)	湿度(25°C75%RH)	
			1ヵ月	3ヵ月
性状	白色の素錠	変化なし	薄黄緑色に変化	黄緑色に変化
硬度(kg)	6.3	7.1	5.9	4.6
純度試験	問題なし	問題なし	問題なし	不純物増加
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※	100.0	99.2	100.1	98.0

保存条件	イニシャル	光 (総照射量 60万lx・hr)	室温(25°C60%RH)	
			1ヵ月	3ヵ月
性状	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし
硬度(kg)	6.3	6.1	6.0	5.7
純度試験	問題なし	不純物増加	不純物増加	不純物増加
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※	100.0	97.9	99.2	97.1

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

●ミゾリビン錠50mg「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(加速試験)

ミゾリビン錠50mg「サワイ」をPTP包装した後、ピロー包装したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。⁶⁾

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	白色の割線入り素錠であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
崩壊試験	規格に適合	同左
定量試験※	99.3	98.9

※：表示量に対する含有率(%)

2) 無包装下の安定性

ミゾリビン錠50mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、湿度の条件下で性状の変化、硬度低下及び不純物増加、室温の条件下で不純物増加が観察された。⁷⁾

保存条件	イニシャル	温度 (40°C3ヵ月)	湿度(25°C75%RH)	
			1ヵ月	3ヵ月
性状	白色の割線入り素錠	変化なし	わずかに薄黄緑色に変化	わずかに薄黄緑色に変化
硬度(kg)	7.2	6.9	5.1	4.7
純度試験	問題なし	問題なし	問題なし	不純物増加
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※	100.0	97.5	100.0	98.1

保存条件	イニシャル	光 (総照射量 60万lx・hr)	室温(25°C60%RH)	
			1ヵ月	3ヵ月
性状	白色の割線入り素錠	変化なし	変化なし	変化なし
硬度(kg)	7.2	7.8	5.5	5.5
純度試験	問題なし	問題なし	問題なし	不純物増加
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※	100.0	99.3	99.0	98.2

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

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(物理化学的変化)

該当資料なし

7. 溶出性

本剤は、日本薬局方に定められた溶出規格に適合していることが確認されている。

IV. 製剤に関する項目

<溶出挙動における同等性及び類似性>

●ミゾリビン錠25mg「サワイ」⁸⁾

通知等	「医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験(案)等について」：平成12年10月10日 医薬審第1110号	
試験条件	パドル法	50r. p. m. (pH1. 2、4. 0、6. 8、水)
試験回数	6 ベッセル	

【結果及び考察】

<50r. p. m. : pH1. 2>

標準製剤の平均溶出率が60% (15分) 及び85% (30分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<50r. p. m. : pH4. 0>

標準製剤の平均溶出率が60% (15分) 及び85% (30分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<50r. p. m. : pH6. 8>

標準製剤の平均溶出率が60% (15分) 及び85% (30分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

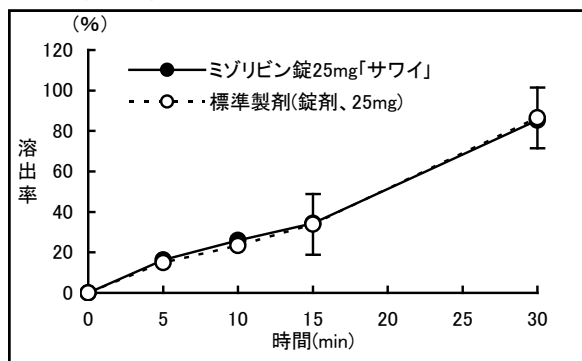
<50r. p. m. : 水>

標準製剤の平均溶出率が60% (15分) 及び85% (30分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

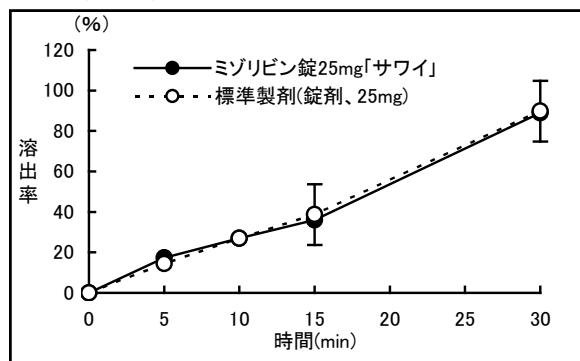
以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

(溶出曲線)

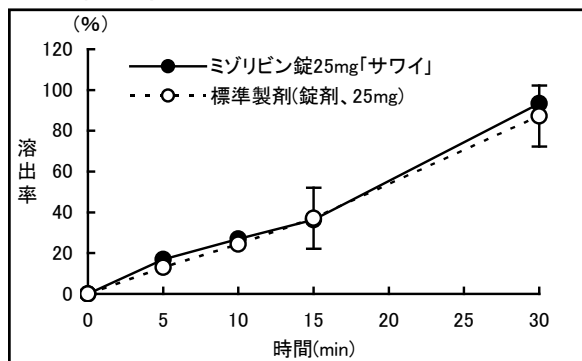
<50r.p.m.:pH1. 2>



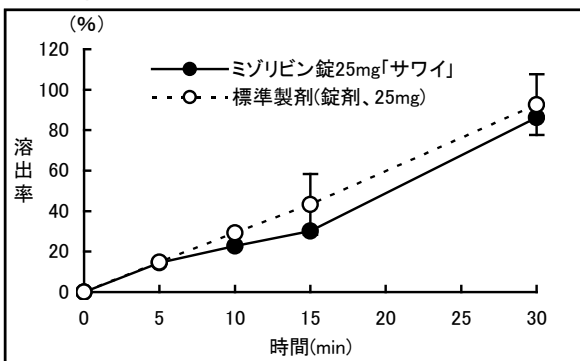
<50r.p.m.:pH4. 0>



<50r.p.m.:pH6. 8>



<50r.p.m.:水>



([] : 判定基準の適合範囲)

●ミゾリビン錠50mg「サワイ」⁹⁾

通知等	「医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験(案)等について」：平成12年10月10日 医薬審第1110号	
試験条件	パドル法	50r. p. m. (pH1. 2、4. 0、6. 8、水)
試験回数	6 ベッセル	

【結果及び考察】

<50r. p. m. : pH1. 2>

標準製剤の平均溶出率が60% (15分) 及び85% (30分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<50r. p. m. : pH4. 0>

標準製剤の平均溶出率が60% (15分) 及び85% (30分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<50r. p. m. : pH6. 8>

標準製剤の平均溶出率が60% (15分) 及び85% (30分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

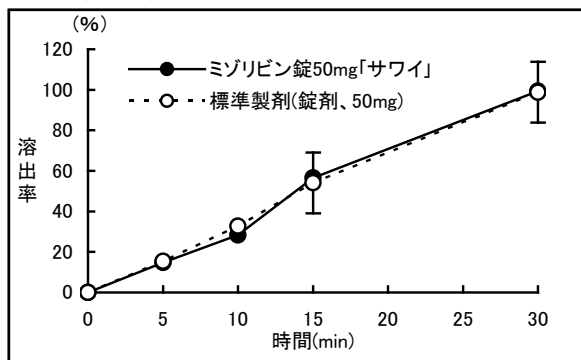
<50r. p. m. : 水>

標準製剤の平均溶出率が60% (15分) 及び85% (30分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

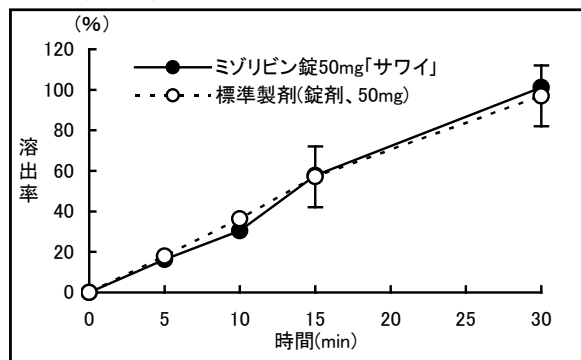
以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

(溶出曲線)

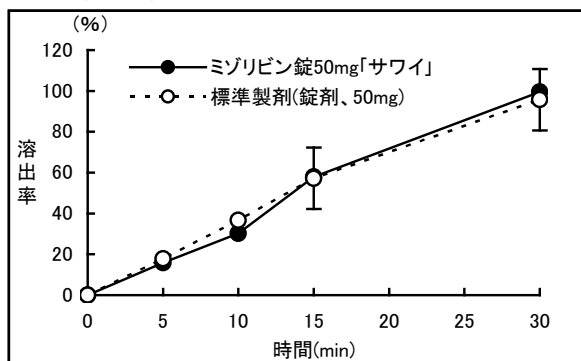
<50r.p.m.:pH1. 2>



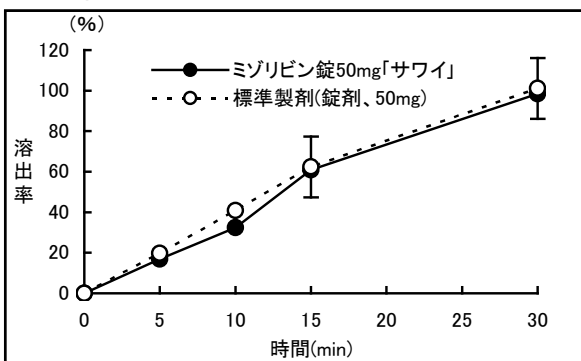
<50r.p.m.:pH4. 0>



<50r.p.m.:pH6. 8>



<50r.p.m.:水>



([] : 判定基準の適合範囲)

IV. 製剤に関する項目

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」の確認試験に準ずる。

10. 製剤中の有効成分の定量法

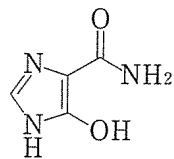
日局「ミゾリビン錠」の定量法に準ずる。(紫外可視吸光度測定法)

11. 力価

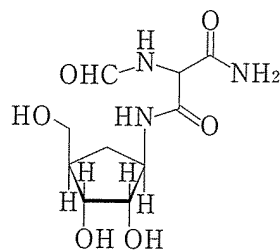
該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

混在が予想される主な類縁物質には次の〔1〕〔2〕がある。¹⁾



〔1〕



〔2〕

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

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。

<用法及び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。**

V. 治療に関する項目

3. 臨床成績

1) 臨床データパッケージ

該当しない

2) 臨床効果

該当資料なし

3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

5) 検証的試験

(1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

(2) 比較試験

該当資料なし

(3) 安全性試験

該当資料なし

(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)

該当資料なし

(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……………

シクロスポリン、タクロリムス水和物、アザチオプリン等

2. 薬理作用……………

1) 作用部位・作用機序

リンパ球は核酸合成において他細胞に比べ *de novo* 系への依存が極めて高い。ミゾリビンは、この *de novo* 系におけるイノシン酸からグアニル酸に至る経路を拮抗阻害し核酸合成を抑制することにより、リンパ球の増殖を抑制し免疫抑制作用を示す。また、関節炎に対し遅効的に腫脹抑制作用をあらわす。

2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

3) 作用発現時間・持続時間

作用発現時間：本剤は遅効性であり、通常、効果発現まで2～4ヵ月間の継続投与が必要である。

VII. 薬物動態に関する項目

ミゾリビン製剤の薬物動態について以下のとおり報告されている。

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

2) 最高血中濃度到達時間

VII. -1. -3) 参照

3) 臨床試験で確認された血中濃度

<生物学的同等性試験>

●ミゾリビン錠25mg「サワイ」¹⁰⁾

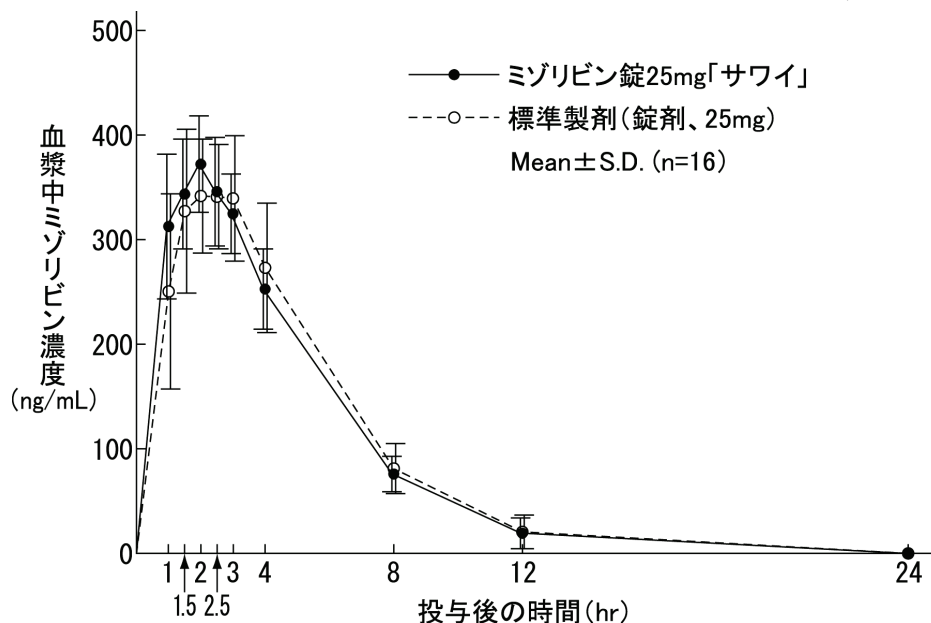
通知等	「医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料の取扱等について」： 昭和55年5月30日 薬審第718号
採血時点	0、1、1.5、2、2.5、3、4、8、12、24hr
休薬期間	7日間
測定方法	高速液体クロマトグラフィー

ミゾリビン錠25mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(ミゾリビンとして25mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中ミゾリビン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL)
ミゾリビン錠25mg「サワイ」	380±43	2.0±0.6	2.4±0.3	2100±295
標準製剤(錠剤、25mg)	372±49	2.1±0.5	2.4±0.3	2121±403

(Mean±S.D.)



●ミゾリビン錠50mg「サワイ」¹¹⁾

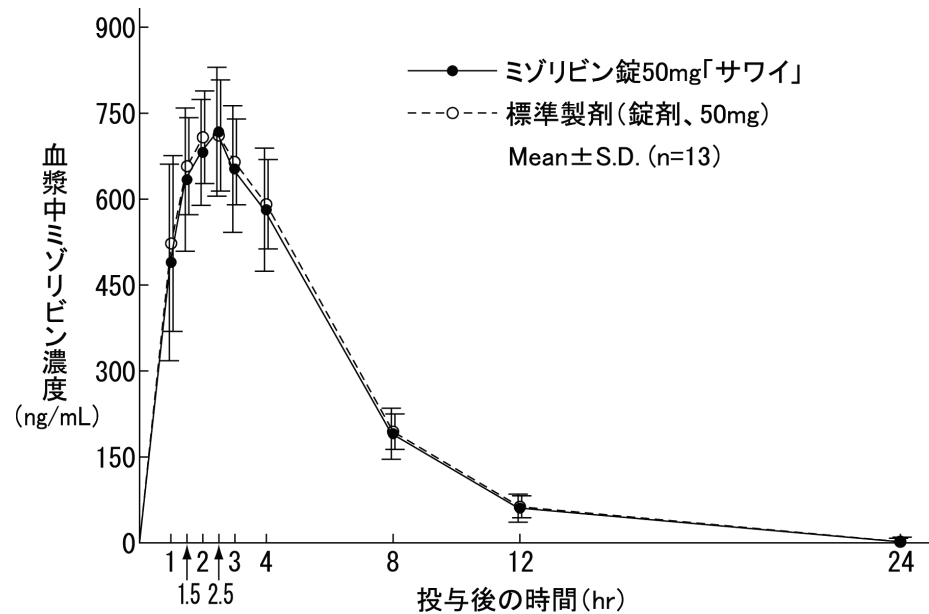
通知等	「医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料の取扱等について」： 昭和55年5月30日 薬審第718号
採血時点	0、1、1.5、2、2.5、3、4、8、12、24hr
休薬期間	7日間
測定方法	高速液体クロマトグラフィー

ミゾリビン錠50mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(ミゾリビンとして50mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中ミゾリビン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL)
ミゾリビン錠50mg「サワイ」	739±101	2.2±0.4	2.6±0.6	4585±763
標準製剤(錠剤、50mg)	744±72	2.1±0.5	2.6±0.6	4701±561

(Mean±S.D.)



血漿中濃度ならびにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

4) 中毒域

該当資料なし

5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

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

VII. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ

1) コンパートメントモデル

該当資料なし

2) 吸収速度定数

該当資料なし

3) バイオアベイラビリティ

91.1%¹⁾

4) 消失速度定数

●ミゾリビン錠25mg「サワイ」を健康成人男子に1錠(ミゾリビンとして25mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数¹⁰⁾

0.294±0.038hr⁻¹

●ミゾリビン錠50mg「サワイ」を健康成人男子に1錠(ミゾリビンとして50mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数¹¹⁾

0.283±0.060hr⁻¹

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

0.6~3.7%¹⁾

3. 吸収

VII. -1. -3) 参照

4. 分布

1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

2) 血液-胎盤関門通過性

催奇形性を疑う症例報告がある。

<参考>動物実験(ラット、ウサギ)で催奇形作用が報告されている。

3) 乳汁への移行性

該当資料なし

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

5. 代謝

1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

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

該当資料なし

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

主として腎臓から排泄

2) 排泄率

腎機能が良好な腎移植患者に100mg経口投与したとき、投与後6時間までに尿中に約80%が排泄された。¹⁾

腎障害のある患者では排泄が遅延する。

3) 排泄速度

VII. -6. -2) 参照

7. 透析等による除去率

該当資料なし

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
該当項目なし

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(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

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. -2. 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(「用法及び用量に関連する使用上の注意」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。
- 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ロン換算で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ヵ月を目標として、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¹²⁾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)
 - ① 4週以上の持続性蛋白尿
 - ② ネフローゼ症候群
 - ③ 腎機能低下(クレアチンクリアランス(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ヵ月間の継続投与が必要である。ただし、6ヵ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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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。

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。

8. 副作用

1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

2) 重大な副作用と初期症状

- 1) 重大な副作用(頻度不明)
- (1) **骨髄機能抑制**：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**：肺炎、髄膜炎、敗血症、带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**：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**：急性腎不全があらわれることがある。腎障害のある患者(「用法及び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**：AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P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**：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**：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) **腭炎**：腭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**：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

2) その他の副作用		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)、Al-P、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 ^{注)}	発疹、そう痒感、発熱		
代	謝	異	常	尿酸値の上昇、Al-P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

ミゾリビン製剤の副作用が以下のとおり報告されている。

副作用発現率は20.31%(186/916)であり、主な副作用は白血球減少6.99%、ウイルス感染1.86%、尿酸上昇(血中)1.64%等であった。¹³⁾

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

該当資料なし

6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【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

副作用		頻度不明	
2) その他の副作用			
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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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」の項参照)。

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、また、動物実験(ラット、ウサギ)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。

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

該当項目なし

14. 適用上の注意

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、更には穿孔をお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)

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。

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

ミゾリビンの非臨床試験成績について以下のとおり報告されている。

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

該当資料なし

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 (mg/kg)³⁾

動物種	性	経口	皮下	静脈	筋肉
マウス	♂♀	4,883以上	4,883以上	3,042以上	2,800以上
ラット	—	3,100	4,161	2,572	2,800以上

2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

3) 生殖発生毒性試験

VIII. -10. 参照

4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

	規制区分
製剤	処方せん医薬品 ^{注)}
有効成分	該当しない

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

3. 貯法・保存条件

室温保存

開封後は湿気を避けて保存すること

X. -4. 参照

4. 薬剤取扱い上の注意点

1) 薬局での取り扱いについて

【取扱い上の注意】

・取扱い上の注意

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。

2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

VIII. -14. 参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

PTP：100錠(10錠×10)

7. 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔

8. 同一成分・同効薬
 同一成分：ブレディニン錠25/錠50
 同効薬：シクロスポリン、タクロリムス水和物、アザチオプリン等

9. 国際誕生年月日
 該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号
 ●ミゾリビン錠25mg「サワイ」
 製造販売承認年月日：2008年3月7日、承認番号：22000AMX00456000
 ●ミゾリビン錠50mg「サワイ」
 製造販売承認年月日：2008年3月7日、承認番号：22000AMX00457000

11. 薬価基準収載年月日
 2010年5月28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
 該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
 該当しない

14. 再審査期間
 該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報
 本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

	HOT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
錠25mg	119932101	3999002F1039	621993201
錠50mg	119933801	3999002F2035	621993301

X. 管理的事項に関する項目

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI . 文献

1. 引用文献
- 1) 日本薬局方解説書編集委員会編, 第十六改正 日本薬局方解説書, 廣川書店, 2011, C-4730 - C-4734.
 - 2) 日本公定書協会編, 医療用医薬品 品質情報集, No. 8, 薬事日報社, 2001, p. 142.
 - 3) 薬事研究会編, 規制医薬品事典, 第5版, じほう, 1992, p. 527.
 - 4) ~ 7) 沢井製薬 社内資料[安定性試験]
 - 8) ~ 9) 沢井製薬 社内資料[溶出試験]
 - 10) ~ 11) 沢井製薬 社内資料[生物学的同等性試験]
 - 12) Tan, E.M., et al., *Arthritis Rheum.*, **25**(11), 1271 (1982).
 - 13) 厚生省薬務局, 新医薬品等の副作用のまとめ, 1992, p. 2-3.
2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況
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

