

## 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2018（2019年更新版）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<sup>®</sup>錠 25・50Bredinin<sup>®</sup>Tablets

免疫抑制剤

ミゾリビンOD錠

ブレディニン<sup>®</sup>OD錠 25・50Bredinin<sup>®</sup>OD Tablets

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：白色口腔内崩壊錠 ブレディニン OD錠 50：白色口腔内崩壊錠（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 日局 ミゾリビン 25mg 含有 ブレディニン錠 50：1錠中 日局 ミゾリビン 50mg 含有 ブレディニン OD錠 25：1錠中 日局 ミゾリビン 25mg 含有 ブレディニン OD錠 50：1錠中 日局 ミゾリビン 50mg 含有
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・ 販売開始年月日	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 販売開始年月日：1984年3月17日 2017年1月12日
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 くすり相談窓口 TEL: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 <a href="https://www.asahikasei-pharma.co.jp">https://www.asahikasei-pharma.co.jp</a>

本IFは2024年1月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。  
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

### 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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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利用者自らが内容を充実させ、I F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、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」, 「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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

I Fを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いただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じで行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

I. 概要に関する項目	1	4. 用法及び用量に関連する注意	14
1. 開発の経緯	1	5. 臨床成績	14
2. 製品の治療学的特性	1	VI. 薬効薬理に関する項目	24
3. 製品の製剤学的特性	1	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	24
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	2. 薬理作用	24
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	VII. 薬物動態に関する項目	26
6. RMPの概要	2	1. 血中濃度の推移	26
II. 名称に関する項目	3	2. 薬物速度論的パラメータ	29
1. 販売名	3	3. 母集団（ポピュレーション）解析	30
2. 一般名	3	4. 吸収	30
3. 構造式又は示性式	3	5. 分布	30
4. 分子式及び分子量	3	6. 代謝	32
5. 化学名（命名法）又は本質	4	7. 排泄	33
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	8. トランスポーターに関する情報	33
III. 有効成分に関する項目	5	9. 透析等による除去率	33
1. 物理化学的性質	5	10. 特定の背景を有する患者	34
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	11. その他	34
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	35
IV. 製剤に関する項目	7	1. 警告内容とその理由	35
1. 剤形	7	2. 禁忌内容とその理由	35
2. 製剤の組成	8	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	35
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	35
4. 力価	8	5. 重要な基本的注意とその理由	35
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	36
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	7. 相互作用	38
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	8. 副作用	39
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	43
9. 溶出性	10	10. 過量投与	43
10. 容器・包装	10	11. 適用上の注意	43
11. 別途提供される資材類	10	12. その他の注意	44
12. その他	11	IX. 非臨床試験に関する項目	45
V. 治療に関する項目	12	1. 薬理試験	45
1. 効能又は効果	12	2. 毒性試験	45
2. 効能又は効果に関連する注意	12		
3. 用法及び用量	13		

<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	49
1. 規制区分.....	49
2. 有効期間.....	49
3. 包装状態での貯法.....	49
4. 取扱い上の注意.....	49
5. 患者向け資材.....	49
6. 同一成分・同効薬.....	49
7. 国際誕生年月日.....	50
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日.....	50
9. 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.....	50
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容.....	50
11. 再審査期間.....	51
12. 投薬期間制限に関する情報.....	51
13. 各種コード.....	51
14. 保険給付上の注意.....	51
<b>X I. 文献</b> .....	52
1. 引用文献.....	52
2. その他の参考文献.....	54
<b>X II. 参考資料</b> .....	55
1. 主な外国での発売状況.....	55
2. 海外における臨床支援情報.....	56
<b>X III. 備考</b> .....	57
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報.....	57
2. 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<sup>1)</sup>。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・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. 製品の治療学的特性

- (1) 核酸代謝におけるプリン合成を阻害する免疫抑制剤である。[「VI.2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照]
- (2) 抗原刺激によるリンパ球の増殖を抑制し、液性・細胞性免疫応答に作用した（in vitro、ウサギ、マウス）。[「VI.2. (2) 薬効を裏付ける臨床成績」の項参照]
- (3) 「腎移植における拒否反応の抑制」に有用性が認められた。[「V.5. (7) その他」の項参照]
- (4) 「原発性糸球体疾患を原因とするネフローゼ症候群」に有用性が認められた。[「V.5. (7) その他」の項参照]
- (5) SLE患者の「ループス腎炎」に有用性が認められた。[「V.5. (7) その他」の項参照]
- (6) 「関節リウマチ」に有用性が認められた。[「V.5. (7) その他」の項参照]
- (7) 主として腎臓から排泄されるため、腎機能障害のある患者では排泄が遅延する。[「VIII.6. (2) 腎機能障害患者」の項参照]
- (8) 重大な副作用として、骨髓機能抑制、感染症、間質性肺炎、急性腎障害、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、糖尿病があらわれることがある。[「VIII.8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照]
- (9) 催奇形性を疑う症例報告がある<sup>2)</sup>。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）。[「IX.2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照]

### 3. 製品の製剤学的特性

本剤 OD錠は、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開発された、口腔内崩壊錠である。[「VIII.11.適用上の注意」の項参照]

#### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

#### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない。

#### 6. RMPの概要

該当しない。

---

## 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  
Bredinin®OD Tablets

#### (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)

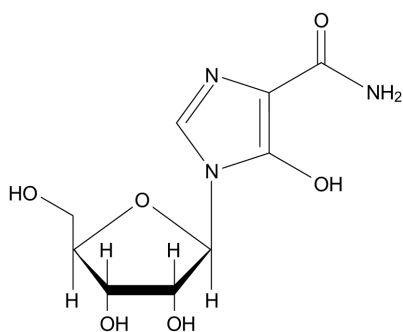
#### (2) 洋名 (命名法)

Mizoribine (JAN、INN)

#### (3) ステム (s t e m)

不明

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_9H_{13}N_3O_6$

分子量 : 259.22



5. 化学名（命名法）又は本質

5-Hydroxy-1- $\beta$ -D-ribofuranosyl-1H-imidazole-4-carboxamide (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号：HE-69（治験番号）

---

### 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°C（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 0.5 g, 水, 25 mL, 100 mm）

吸光度： $E_{1cm}^{1\%}$ （279 nm）：540～570（10 μg/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

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	2~8℃	ポリエチレン袋 (二重) / ステンレス容器 (気密)	37 ヶ月	規格内	
苛酷試験	温度	45±1℃	無色透明規格ビン (気密)	6 ヶ月	規格内
	湿度	30℃/70%RH	無色透明規格ビン (開放)	6 ヶ月	規格内
	湿度	30℃/90%RH	無色透明規格ビン (開放)	5 ヶ月	1 ヶ月後に、性状がやや緑色を帯び、含量の低下を認めた。3 ヶ月には溶状が微黄緑色を呈した。4 ヶ月後には含水率は 5.74%まで増加し、TLC にも分解物のスポットを検出した。更に 5 ヶ月まで保管したところ全体が緑色のアメ状となった。
	光	太陽光下 〔累積照度： 1826 ラングレー〕	無色透明規格ビン (気密)	3 ヶ月	規格内

測定項目：性状、確認試験 IR、溶状、透過率、純度試験 (類縁物質) <sup>注1)</sup>、含水率<sup>注2)</sup>、含量

注 1) 長期保存試験では HPLC、苛酷試験では TLC

注 2) 長期保存試験では水分、苛酷試験では乾燥減量

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

### (1) 確認試験法

日局「ミゾリビン」の確認試験法

#### 1) 紫外可視吸光度測定法

参照スペクトル又は標準品のスペクトルと同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

#### 2) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

参照スペクトル又は標準品のスペクトルと同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

### (2) 定量法

日局「ミゾリビン」の定量法

HPLC : High Performance Liquid Chromatography

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

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：白色口腔内崩壊錠

ブレディニン OD 錠 50：白色口腔内崩壊錠（片面割線入り）

#### (2) 製剤の外観及び性状

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

#### (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) 製剤の物性

<ブレディニン錠 25・50>

硬度

製 剤	n 数	結 果
ブレディニン錠 25	3 ロットの平均（各ロット n = 20）	7.15～7.48 kgf
ブレディニン錠 50	3 ロットの平均（各ロット n = 20）	8.08～8.18 kgf

<ブレディニン OD 錠 25・50 >

硬度

製 剤	n 数	結 果
ブレディニン OD 錠 25	3 ロットの平均 (各ロット n = 10)	4.0~4.3 kgf
ブレディニン OD 錠 50	3 ロットの平均 (各ロット n = 10)	4.1~4.8 kgf

(5) その他

該当しない。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販 売 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
有効成分	1 錠中 日局 ミゾリピン 25 mg	1 錠中 日局 ミゾリピン 50 mg	1 錠中 日局 ミゾリピン 25 mg	1 錠中 日局 ミゾリピン 50 mg
添 加 剤	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		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	

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし。

(3) 熱量

該当資料なし。

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない。

4. 力価

該当しない。

5. 混入する可能性のある夾雑物

ミゾリピンのイミダゾール環が加水分解して開裂した分解物。

## 6. 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	保存形態	保存期間	結果	
加速試験	40℃/75%RH	アルミピロー包装 (密閉) <sup>注1)</sup>	6 ヶ月	規格内	
長期保存試験	室温	アルミピロー包装 (密閉) <sup>注1)</sup>	36 ヶ月	規格内	
苛酷試験	温度	40℃	無包装 (遮光気密容器)	3 ヶ月	規格内
	湿度	30℃/75%RH	無包装 (遮光、開放)	3 ヶ月	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)を認め規格外となった。
	光	D65 ランプ照射 (3,000 lx)	無包装 (気密容器)	総照射量：最大 120 万 lx・hr	規格内
	その他	40℃/75%RH	PTP 包装 (遮光)	6 ヶ月	1 ヶ月後より水分増加、硬度低下を認めた。2 ヶ月後より外観変化(微青色～淡緑色に変色)を認め規格外となった。また 6 ヶ月後に主薬の含量低下により規格外となった。
	40℃/75%RH	無包装 (遮光、開放)	2 ヶ月	2 週間後より水分増加、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、性状は規格外となった。また 2 ヶ月後に主薬の含量低下を認めた。	

測定項目：加速試験および長期保存試験は、性状、確認試験、含量、溶出試験

苛酷試験は、性状、硬度、水分、含量、溶出試験

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	保存形態	保存期間	結果	
加速試験	40℃/75%RH	最終包装形態 <sup>注2)</sup> (気密)	6 ヶ月	規格内	
長期保存試験	25℃/60%RH	最終包装形態 <sup>注2)</sup> (気密)	36 ヶ月	規格内	
苛酷試験	温度	60℃	褐色ガラス瓶 (遮光気密容器)	3 ヶ月	規格内
	湿度	25℃/84%RH	褐色ガラス瓶 (遮光、開放)	3 ヶ月	2 週間後より水分増加、硬度低下(OD25 : 4.7 → 1.4kgf、OD50 : 4.7 → 1.6kgf)、摩損度の増加が認められた。
	光	D65 ランプ照射 (25℃、5,000 lx)	ガラスシャーレ (開放)	総照射量：最大 120 万 lx・hr	60 万 lx・hr で 0.2%以下の分解物の増加が認められた(規格内)。
		最終包装形態 <sup>注2)</sup> (気密)	規格内		

測定項目：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

注 2) PTP 包装/アルミ袋(乾燥剤入り)/紙箱

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない。

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない。

## 9. 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

## 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない。

(2) 包装

＜ブレディニン錠 25＞

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]

＜ブレディニン錠 50＞

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]

＜ブレディニン OD 錠 25＞

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]

＜ブレディニン OD 錠 50＞

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]

(3) 予備容量

該当しない。

(4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミ箔

## 11. 別途提供される資材類

該当しない。

## 12. その他

該当しない。



## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

- 腎移植における拒否反応の抑制
- 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。）
- 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（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. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能・効果に関連する注意

##### 〈原発性糸球体疾患を原因とするネフローゼ症候群〉

- 5.1 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。

##### 〈ループス腎炎〉

- 5.2 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。
- 5.2.1 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<sup>3)</sup>の4項目以上を満たした患者
- 5.2.2 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）
- ・ 4週以上の持続性蛋白尿
  - ・ ネフローゼ症候群
  - ・ 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）
- 5.2.3 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

##### 〈関節リウマチ〉

- 5.3 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。
- 5.4 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。

#### <解説>

- 5.2 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。
- 5.3, 5.4 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。

〈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 <sup>4)</sup>				
(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			

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

##### (1) 腎移植における拒否反応の抑制

通常、体重 1 kg 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 2~3 mg 相当量  
維持量としてミゾリビン 1~3 mg 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、ループス腎炎

通常、成人 1 回ミゾリビンとして 50 mg 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 50 mg 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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〔「V.5. (3) 用量反応探索試験」の項参照〕

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤は主として腎臓から排泄されるため、腎機能障害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。〔9.2.1、9.8、16.5.1、16.5.2 参照〕

〈原発性糸球体疾患を原因とするネフローゼ症候群〉

7.2 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。

〈関節リウマチ〉

7.3 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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない。

(2) 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<sup>5)</sup>。

本剤 25 mg、50 mg、100 mg 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、25 mg、50 mg 及び 100 mg 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。

### (3) 用量反応探索試験

#### 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1~3 mg/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、プレドニゾロ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%（68/74）、腎1年生着率は79.7%（59/74）、またこのうちdonorがlivingの63例では、各96.8%（61/63）と88.9%（56/63）であった。全226例中、48例（21.2%）に61件の副作用が認められた。主なものは食欲不振7件、肝機能異常7件、肺炎4件等であった。投与中止に至った症例が15例、感染症で死亡に至った症例が3例みられた<sup>6)</sup>。

#### 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150 mg/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150 mg/日に留めるのが適切であると考えられた<sup>7)</sup>。

#### 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150 mg/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<sup>7)</sup>。

また、難治性ループス腎炎患者で本剤100 mg/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、150 mg/日（16週）投与の2例は何れも「改善」であった<sup>8)</sup>。

ループス腎炎患者に、原則として本剤 150 mg/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、重篤なものではなく、本剤のループス腎炎に対する 150 mg/日投与の有用性が示唆された<sup>9~12)</sup>。

#### 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 150 mg 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 300 mg<sup>注)</sup> とした。投与期間はどれも 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、150 mg/日投与群と 300 mg/日<sup>注)</sup> 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) であった。また悪化、無効等による中止・脱落率は、150 mg/日群 30.8% (16/52) に比し 300 mg/日<sup>注)</sup> 7.1% (5/70) であった。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<sup>13)</sup>。

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

##### 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 150 mg 投与群 (H 群) と 75 mg 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 ( $\chi^2$  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 150 mg と確認された<sup>14)</sup>。

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 50 mg 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。」である。

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。

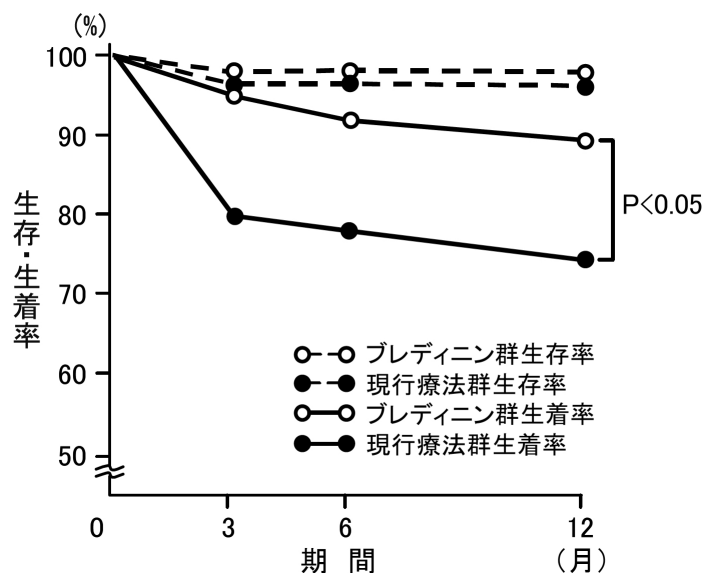
### 比較試験

#### 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プレディニン及びプレドニゾロンを投与した症例（以下、プレディニン群）と、同一施設でほぼ同時期にプ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<sup>6)</sup>。

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年生着率はプレディニン群（89.6%：43/48）が現行療法群（74.6%：44/59）に比し有意に高かった（ $\chi^2$ 検定：P < 0.05）。腎 donor が cadaver であった症例を含めても1年生着率はプレディニン群で80.7%(46/57)、現行療法群で63.9%(46/72)と有意差が認められた（ $\chi^2$ 検定：P < 0.05）<sup>6)</sup>。他に急性拒絶反応の抑制効果の評価においても、プレディニン群が現行療法群に比べ優れていた。副作用発現率はプレディニン群（37.7%：23/61）が現行療法群（46.4%：39/84）よりやや低率であった。

プ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



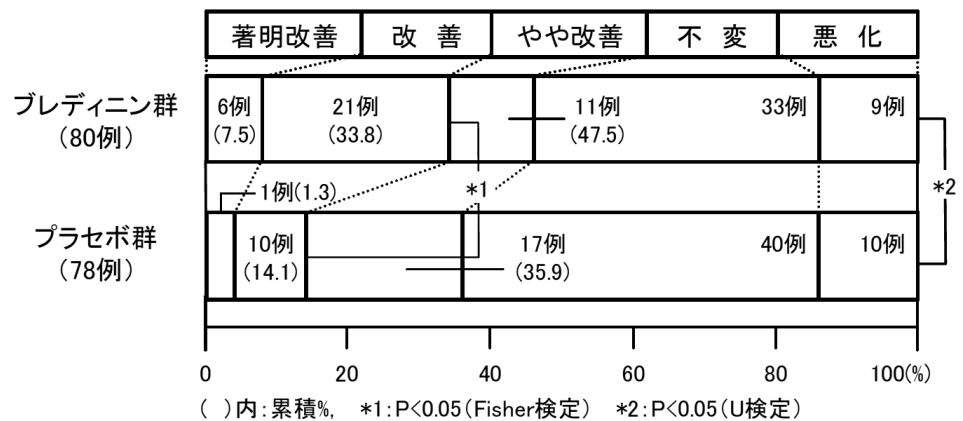
#### ② 原発性糸球体疾患を原因としたネフローゼ症候群

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プレディニン（150 mg/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<sup>15)</sup>。

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。

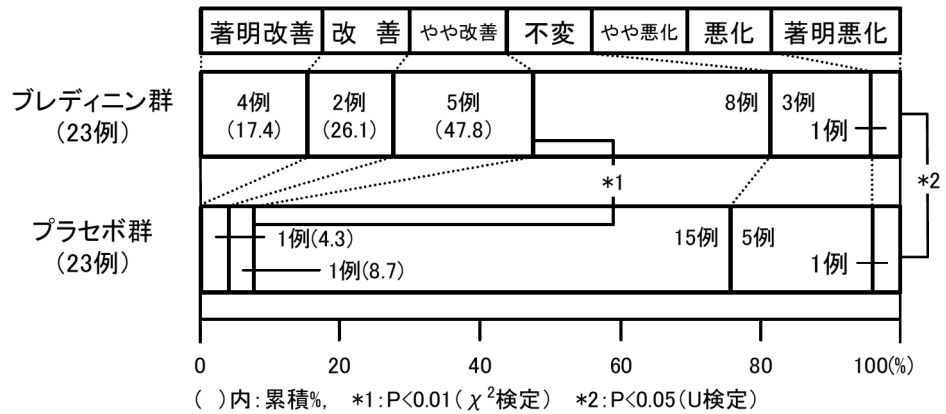
全般改善度



### 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 150 mg/日を上乘せすることの有用性が認められた<sup>16)</sup>。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。

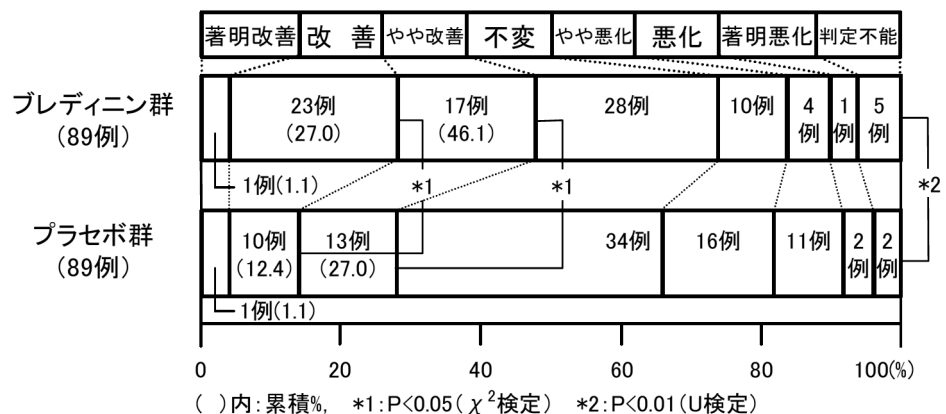
最終全般改善度



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（プレディニン 300 mg/日<sup>注</sup>）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プ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<sup>17, 18</sup>。）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」以上はプレディニン群 27.0%及び 46.1%、プラセボ群 12.4%及び 27.0%と、プ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）。副作用はプレディニン群 33 例（32.7%）に 52 件、プラセボ群 24 例（23.5%）に 27 件認められ、プレディニン群での発現率が高かったが、その差の主なものは消化器症状と過敏症（発疹等）であった。

最終全般改善度



2) 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。

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 50 mg 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。」である。



## 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<sup>19)</sup>。

## 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 20 U/mL 以上の症例では抗 DNA 抗体価の低下が認められた<sup>8~12, 20, 21)</sup>。

## 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。150mg/日投与群は「改善」以上 32.9% (471/1,430)、300mg/日投与群は「改善」以上 38.7% (48/124) であった。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<sup>22)</sup>。

## (5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

#### 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-case14.6%、S-case24.6%で、投与期間を考慮するとDCT時(21.2%)に比べ低かった<sup>23)</sup>。

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1~3 mg/kg/日に変更された(承認時1~2 mg)。

#### 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。150 mg/日投与群は「改善」以上32.9%(471/1,430)、300 mg/日投与群は「改善」以上38.7%(48/124)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150 mg/日群と300 mg/日群<sup>注)</sup>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150 mg/日群「改善」以上21.1%(41/194)、「やや改善」以上45.9%(89/194)、300 mg/日群<sup>注)</sup>それぞれ25.5%(39/153)、57.5%(55/153)であり、300 mg/日群<sup>注)</sup>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 $\chi^2$ 検定とともに $P < 0.05$ )。副作用発現率は150 mg/日群15.5%(39/252)に比べ300 mg/日群<sup>注)</sup>27.1%(64/236)と高く、群間に有意差を認めた( $P < 0.01$ )<sup>24)</sup>。

また、市販後における長期投与試験(平均59.8週)の結果、全般改善度は、150 mg/日投与群は「改善」以上24.4%(21/61)、300 mg/日投与群は「改善」以上55.3%(21/38)であった<sup>25)</sup>。

### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない。

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50 mg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。」である。

## (7) その他

### 1) 腎移植における拒否反応の抑制

#### 国内臨床試験

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<sup>6)</sup>。

#### 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

#### 国内臨床試験

#### ① プラセボを対照として本剤150 mg/日を24週投与した二重盲検比較試験<sup>15)</sup>

	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150 mg/日及び75 mg/日を24週投与した二重盲検比較試験<sup>14)</sup>

	150 mg/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<sup>15, 14, 7)</sup>。

### 3) ループス腎炎

#### 国内臨床試験

#### ① プラセボを対照として本剤150 mg/日を24週投与した単盲検比較試験<sup>16)</sup>

	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<sup>16)</sup> 及び一般臨床試験<sup>7~11)</sup>

本剤を150 mg/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3.5 g以上、血清クレアチニン値1.2 mg/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<sup>7, 16, 8~11)</sup>。

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<sup>17, 18)</sup>。

i) プラセボを対照として本剤 300 mg/日<sup>注)</sup> を 16 週投与した二重盲検比較試験<sup>18)</sup>

	ブレディニン群	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<sup>18)</sup>。

---

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 50 mg 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。」である。

---

## 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

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 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<sup>26, 27)</sup>。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<sup>28)</sup>、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<sup>29)</sup>。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<sup>30)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 免疫抑制作用

##### ① リンパ球増殖抑制作用

リンパ球の幼若化反応を用量依存的に抑制する [ヒト・イヌ (*in vitro*)]<sup>29, 31)</sup>。  
混合リンパ球反応 (MLR) を用量依存的に抑制する [イヌ (*in vitro*)]<sup>29)</sup>。

##### ② 抗体産生抑制作用

抗体産生の 1 次および 2 次応答を抑制する (ウサギ)<sup>29)</sup>。  
T 細胞非依存性抗原による免疫応答を用量依存的に抑制する (マウス)<sup>32)</sup>。  
メモリー B 細胞の活性を抑制する (マウス)<sup>33)</sup>。

##### ③ T 細胞に対する作用

ヘルパー T 細胞の活性に伴う抗体産生を用量依存的に抑制する (マウス)<sup>33~35)</sup>。  
メモリーヘルパー T 細胞の生成を抑制する (マウス)<sup>33)</sup>。  
T 細胞活性を伴うマクロファージ遊走阻止反応を抑制する [モルモット (*in vitro*)]<sup>33)</sup>。  
遅延型過敏反応を抑制する (マウス)<sup>33)</sup>。

## 2) モデル動物治療実験

### ① 実験臓器移植に対する作用

イヌ腎移植において、移植片の生着延長が認められた<sup>36,37)</sup>。

### 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<sup>38~40)</sup>。

### ③ ループス腎炎モデル動物に対する作用

ミゾリビン<sup>®</sup>はループス腎炎 (SLE) の病態モデルである New Zealand Black/White F<sub>1</sub> 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<sup>41,42)</sup>。

### 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<sup>43,44)</sup>。

## (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

#### (1) 治療上有効な血中濃度

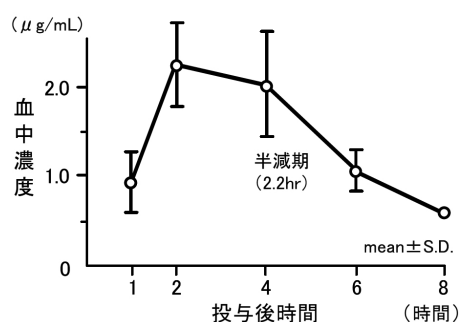
該当資料なし。

#### (2) 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プレディニン錠 25 を 4 錠 (100 mg) 空腹時 1 回経口投与したとき、下記のデータが得られている<sup>45)</sup>。

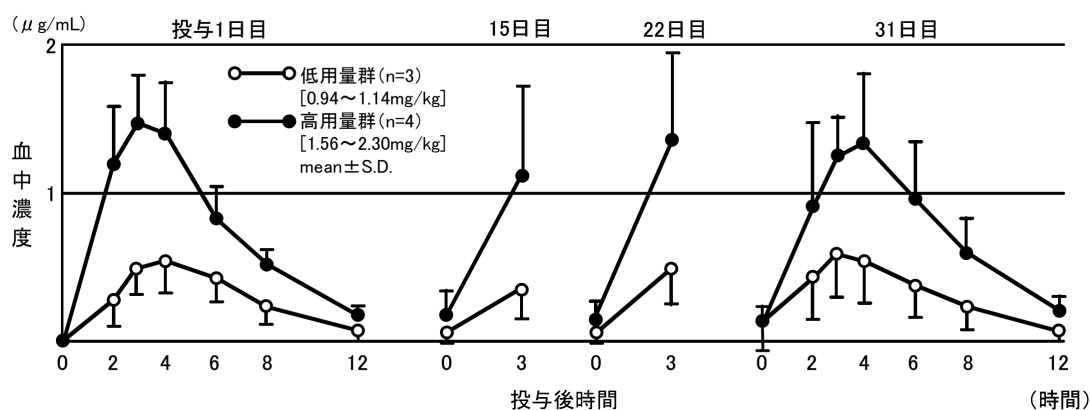
腎機能良好な腎移植患者における血中濃度

プレディニン: 100mg、経口投与、n=3



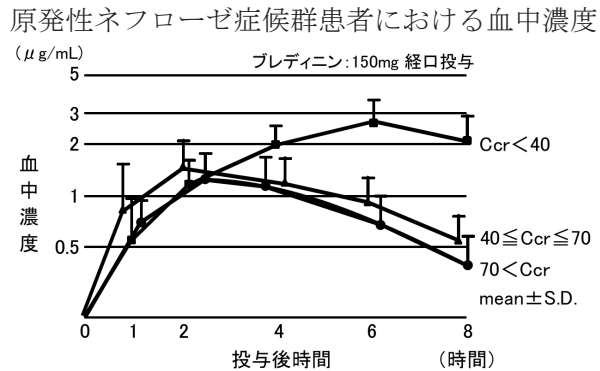
- 2) 関節リウマチ患者にプレディニン錠 50 を 1 錠 (50 mg) 又は 2 錠 (100 mg) 注1) 経口投与した結果、血中濃度に用量依存性が認められた。また、1 回 3 錠 (150 mg) 又は 6 錠 (300 mg) 注1) 4 週間連続投与での蓄積性は認められなかった<sup>46)</sup>。

関節リウマチ患者における連続投与時の血中濃度



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 50 mg 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。」である。

3) 原発性ネフローゼ症候群で腎機能が種々の患者に、プレディニン錠 50 を 3 錠 (150 mg) 空腹時 1 回経口投与<sup>注2)</sup>して腎機能別に検討した結果、Cmax、Tmax、T<sub>1/2</sub>、AUC のいずれでも、腎機能 (Ccr) 低下に伴い高値を示す傾向が認められた<sup>7)</sup>。



臨床試験で確認された血中濃度まとめ

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

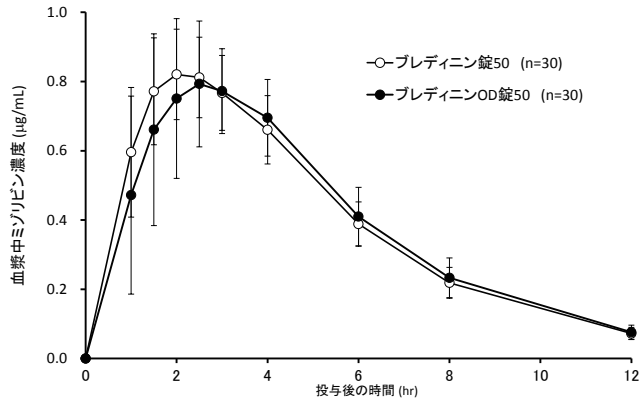
4) プレディニン錠とプレディニン OD 錠の生物学的同等性試験<sup>47)</sup>

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ビン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ (AUC<sub>clast</sub> 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) ~ 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。

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 回ミゾリビンとして 50 mg 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。」である。



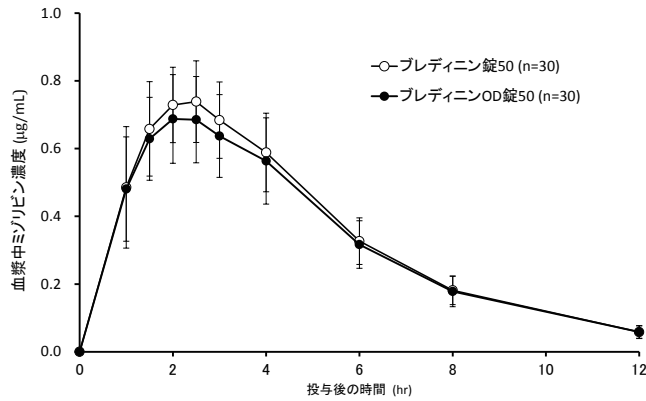
ブレディニン OD錠 50 (水なしで服用) とブレディニン錠 50 (水と共に服用) を単回経口投与した結果



投与製剤	Tmax (時間)	Cmax (µg/mL)	T <sub>1/2</sub> (時間)	AUClast (µg·hr/mL)	AUCinf (µg·hr/mL)
ブレディニン OD錠 50 (水なしで服用)	2.4±0.8	0.849±0.131	2.46±0.18	4.750±0.676	5.023±0.727
ブレディニン錠 50 (水と共に服用)	2.2±0.4	0.840±0.131	2.46±0.17	4.792±0.730	5.051±0.787

(平均値±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 (µg/mL)	T <sub>1/2</sub> (時間)	AUClast (µg·hr/mL)	AUCinf (µg·hr/mL)
ブレディニン OD錠 50 (水と共に服用)	2.1±0.5	0.712±0.128	2.45±0.21	3.969±0.708	4.180±0.776
ブレディニン錠 50 (水と共に服用)	2.2±0.3	0.755±0.122	2.40±0.22	4.138±0.700	4.344±0.769

(平均値±標準偏差、n = 30)

### (3) 中毒域

8  $\mu\text{g/mL}$  の血中濃度が維持された症例で白血球減少をきたした<sup>48)</sup>。また、トラフ値が約 4  $\mu\text{g/mL}$  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<sup>49)</sup>。

### (4) 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 100 mg 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、 $T_{\text{max}}$ 、 $C_{\text{max}}$  及び  $T_{1/2}$  等に有意差は認められなかった<sup>50)</sup>。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 100 mg 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<sup>46)</sup>。

## 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。

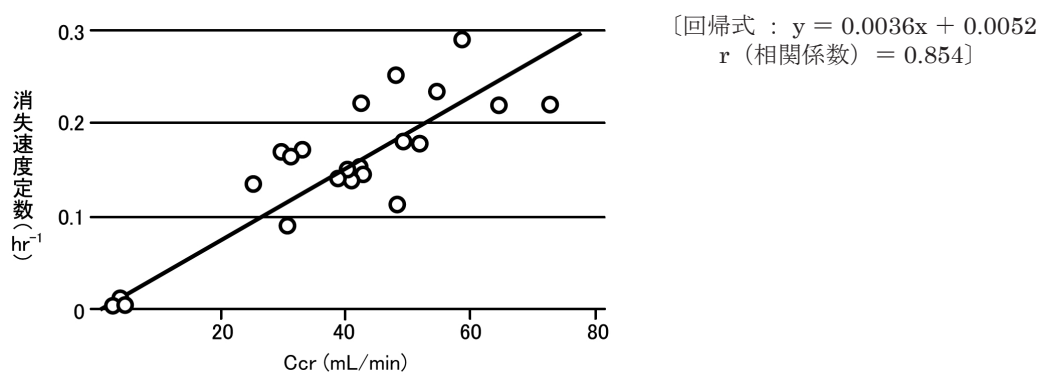
### (2) 吸収速度定数<sup>50)</sup>

$K_a : 0.732\text{hr}^{-1}$  (腎移植患者、50~200 mg 空腹時経口投与 n=17)

### (3) 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 :  $C_{\text{cr}}$ ) は高度に相関した<sup>50)</sup>。

消失速度定数と  $C_{\text{cr}}$  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 <sub>1/2</sub> (hr) <sup>☆</sup>
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<sup>51)</sup>。

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

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

#### (4) クリアランス

該当資料なし。

#### (5) 分布容積

該当資料なし。

#### (6) その他

該当資料なし。

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

#### (1) 解析方法

該当資料なし。

#### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし。

### 4. 吸収

該当資料なし。

<参考>

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 8 cm ずつの両端を結紮し、その中にミゾリビン 10 mg/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%が吸収され、小腸上部が最も吸収率が高かった<sup>52)</sup>。

### 5. 分布

#### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし。

<参考>

ラットに  $^{14}\text{C}$ -ミゾリビン 9 mg/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<sup>53)</sup>。[VII. 5. 「(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  $^{14}\text{C}$ -ミゾリビン 9 mg/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、その放射能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<sup>53)</sup>。

## (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  $^{14}\text{C}$ -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<sup>52)</sup>。

## (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  $^{14}\text{C}$ -ミゾリビン 9 mg/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<sup>53)</sup>。

雄ラットにおける  $^{14}\text{C}$ -ミゾリビン経口投与後の組織内濃度

(投与量 : 9 mg/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

組織	投与後（時間）			
	1 時間後	4 時間後	8 時間後	24 時間後
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
脾 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

#### (6) 血漿蛋白結合率

ミゾリビンをヒト血漿と 1、2.5、5、10、20 µg/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）<sup>52)</sup>。

## 6. 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 <sup>14</sup>C-ミゾリビン 9 mg/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<sup>53)</sup>。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

[VII.6.「(1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照]

## 7. 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<sup>45)</sup>。

(2) 排泄率

腎機能良好な腎移植患者3例に本剤100 mg<sup>注)</sup>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<sup>45)</sup>。また、腎機能正常な関節リウマチ患者7例に本剤1回50 mg<sup>注)</sup>又は100 mg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<sup>46)</sup>。

(3) 排泄速度

[VII.7.「(2) 排泄率」の項参照]

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし。

## 9. 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200 mg<sup>注)</sup>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<sup>45)</sup>。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25 mg<sup>注)</sup>を1日1～2回、又は75 mg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<sup>54)</sup>。

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1 kg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2～3 mg相当量、また維持量としてミゾリビン1～3 mg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。」である。

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、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50 mg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。」である。

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50 mg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。」である。

#### 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし。

#### 11. その他

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

設定されていない。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

2.2 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。] [9.1.1 参照]

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

2.4 生ワクチンを接種しないこと [10.1 参照]

<解説>

2.1 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。

2.2 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注意とその理由

〔「V.2.効能又は効果に関連する注意」を参照すること。〕

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

〔「V.4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。〕

### 5. 重要な基本的注意とその理由

ブレディニン錠

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 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。[11.1.1、11.1.4、11.1.5 参照]

8.2 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。[11.1.2 参照]

8.3 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。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。



## ブレディニン OD 錠

### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。[11.1.1、11.1.4、11.1.5 参照]
- 8.2 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。[11.1.2 参照]
- 8.3 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。

#### <解説>

- 8.1 本剤は骨髄抑制作用を有している<sup>34, 55)</sup>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<sup>45)</sup>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<sup>9)</sup>、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。
- 8.2 本剤は骨髄抑制作用を有しているため<sup>34, 55)</sup>、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。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<sup>34)</sup>。
- 8.3 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。観察を十分にを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。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 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。  
[2.2、11.1.1 参照]

##### 9.1.2 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。[11.1.2 参照]

##### 9.1.3 肝炎ウイルスキャリアの患者

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。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。  
[11.1.2 参照]

#### 9.1.4 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。

<解説>

9.1.1, 9.1.2, 9.1.4 VIII.5. 「重要な基本的注意とその理由」の項参照。

9.1.3 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。

### (2) 腎機能障害患者

#### 9.2 腎機能障害患者

9.2.1 本剤は主として腎臓から排泄されるため、腎機能障害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。[7.1、16.5.1、16.5.2 参照]

9.2.2 尿酸値の上昇を伴って急性腎障害があらわれることがある。[11.1.4 参照]

### (3) 肝機能障害患者

設定されていない。

### (4) 生殖能を有する者

#### 9.4 生殖能を有する者

性腺に対する影響を考慮すること。

<解説>

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<sup>56)</sup>。

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。催奇形性を疑う症例報告があり<sup>2)</sup>、また、動物実験（ラット<sup>57)</sup>、ウサギ<sup>58)</sup>）で催奇形作用が報告されている。[2.3 参照]

<解説>

IX.2. 「(5) 生殖発生毒性試験」の項参照。

### (6) 授乳婦

#### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。

分娩後のラットにおいて乳汁移行が認められた<sup>52)</sup>。

<解説>

VII.5. 「(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<sup>52)</sup>。

## (7) 小児等

### 9.7 小児等

9.7.1 副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。

9.7.2 性腺に対する影響を考慮すること。

9.7.3 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

9.7.1 本剤は骨髄抑制作用を有している<sup>34, 55)</sup>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。

9.7.2 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<sup>56)</sup>。

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

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。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。[7.1、16.5.1、16.5.2 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。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

#### 10.1 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 [2.4 参照]	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

10.2 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

<p><b>11. 副作用</b></p> <p>次の副作用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。</p>
---

### (1) 重大な副作用と初期症状

<p><b>11.1 重大な副作用</b></p> <p><b>11.1.1 骨髄機能抑制（2.19%）</b></p> <p>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。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。[8.1、9.1.1 参照]</p> <p><b>11.1.2 感染症（1.32%）</b></p> <p>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。[8.2、9.1.2、9.1.3 参照]</p>
---

<b>11.1.3 間質性肺炎（頻度不明）</b>	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、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。
<b>11.1.4 急性腎障害（0.04%）</b>	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。[8.1、9.2.2 参照]
<b>11.1.5 肝機能障害、黄疸（1.74%）</b>	AST、ALT、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。[8.1 参照]
<b>11.1.6 消化管潰瘍、消化管出血、消化管穿孔（0.39%）</b>	
<b>11.1.7 重篤な皮膚障害（頻度不明）</b>	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、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。
<b>11.1.8 肺炎（頻度不明）</b>	
<b>11.1.9 高血糖、糖尿病（0.11%）</b>	

(2) その他の副作用

<b>11.2 その他の副作用</b>			
	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、ALT、ALP、LDH、 $\gamma$ -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	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) 発現頻度は使用成績調査を含む			

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)	使用成績調査 特別調査： 用量比較試験	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)	
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)	使用成績調査 特別調査： 用量比較試験	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)	
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 (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)		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)。

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

### 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。

## 10. 過量投与

設定されていない。

## 11. 適用上の注意

<ブレディニン錠 25・50 >

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

<解説>

14.1 PTP 包装の誤飲事故防止のため、「PTP 誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日 日薬連発第 240 号）に則り、設定した。

<ブレディニン OD 錠 25・50 >

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

自動分包機には適さない。

#### 14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 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ある。

14.2.2 本剤は舌の上に乗せて唾液を浸潤させると崩壊するため、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。

14.2.3 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

<解説>

14.2.1 PTP 包装の誤飲事故防止のため、「PTP 誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日 日薬連発第 240 号）に則り、設定した。

14.2.2 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。

14.2.3 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。



## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

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<sup>59~62</sup>。

<解説>

臓器移植患者の悪性腫瘍発生率は6%<sup>59</sup>、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<sup>60</sup>、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ある<sup>61, 62</sup>。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない。

## 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」の項参照

#### (2) 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 300～1,000 mg/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、1,000 mg/kg で減少傾向がみられた。

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

麻酔イヌに 100 mg/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<sup>-4</sup>～10<sup>-3</sup> g/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<sup>63)</sup>。

#### (3) 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

LD<sub>50</sub> 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 <sup>注)</sup>	> 2,800
	雌	2,847	3,795	2,608 <sup>注)</sup>	> 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<sup>64)</sup>。

#### (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、20 mg/kg を 32 日間経口投与した結果、2.5 mg/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、5 mg/kg 以上の投与群において胸腺の萎縮及び血小板の増加、10 mg/kg 以上の投与群において体重増加抑制が認められた<sup>65)</sup>。

- 2) 雌雄ビーグル犬に1日5、20、60 mg/kg を30日間経口投与した結果、20 mg/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、60 mg/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<sup>66)</sup>。

なお、予備試験の結果、ラット25 mg/kg、ビーグル犬80 mg/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、20 mg/kg 又はアザチオプリン5、10 mg/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<sup>67)</sup>。
- 4) 雌雄Slc-Wistar系ラットに1日0.4、1.2、3、10 mg/kg を9ヵ月間経口投与した結果、3 mg/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、10 mg/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<sup>56)</sup>。
- 5) 雌雄ビーグル犬に1日3、10、30 mg/kg を6ヵ月間経口投与した結果、10 mg/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<sup>68)</sup>。

#### 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ヵ月齢）	ビーグル犬（雄、7～9ヵ月齢）	
	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	5 mg/kg で2例(投与43,57日目)、 10 mg/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	5 mg/kg で28日目より、10 mg/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	10 mg/kg で14日目に有意に上昇 (P < 0.05)	
GPT		特記すべき異常なし	10 mg/kg で7日目より有意に上昇 (P < 0.05)	

注) 試験結果 (薬剤投与による変化のみ記載)	臨床検査	Al-P ase	特記すべき異常なし	10 mg/kg で 7 日目より有意に上昇(P < 0.05)
		Ch-E	特に異常なし	10 mg/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	10 mg/kg、20 mg/kg の各 2 例に細胞の水腫様膨化を散見	死亡例及び 10 mg/kg の生存例で細胞の萎縮、核の変性、脂肪滴変性を認め、5 mg/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 10 mg/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、10 mg/kg の 1 例でウツ血、5 mg/kg の 1 例で壊死巣を散見
		骨髄	20 mg/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) 遺伝毒性試験

マウス白血病細胞 (L5178Y) を用いた *in vitro*<sup>69)</sup> 及びマウスの骨髄細胞<sup>69)</sup>、生殖細胞を観察した *in vivo*<sup>70)</sup> 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<sup>69)</sup>。

### (4) がん原性試験

マウス及びラットにミゾリピンを加えた飲料水 (マウスでは 23.8 又は 95.0 ppm、ラットでは 4.7、9.4 又は 18.8 ppm) 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<sup>71, 72)</sup>。

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<sup>73, 74)</sup> 及び臨床例<sup>59, 60)</sup> において腫瘍の発生率が高くなるとする報告がある。

### (5) 生殖発生毒性試験

#### 1) 妊娠前・妊娠初期投与試験<sup>75)</sup>

JCL-Wistar 系ラットの試験 (1 日 0.3、1、3 mg/kg ; 経口投与) の結果、雌投与試験の 3 mg/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<sup>57, 58)</sup>

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、1 mg/kg ; 経口投与、ウサギ : 1 日 0.25、1、4 mg/kg ; 経口投与) の結果、ラットの 1 mg/kg、ウサギの 4 mg/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<sup>76)</sup>

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

(6) 局所刺激性試験

ラットにミゾリビンを 0.3～10 mg 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<sup>63)</sup>。

(7) その他の特殊毒性

1) 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<sup>77)</sup>。

2) 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<sup>63)</sup>。

## 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<sup>注)</sup>  
ブレディニン錠 50 処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
ブレディニン OD 錠 25 処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
ブレディニン OD 錠 50 処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
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

3年

### 3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存〔「X.4.取扱い上の注意」の項参照〕

### 4. 取扱い上の注意

<ブレディニン錠 25・50 >

#### 20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後、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。

<ブレディニン OD 錠 25・50 >

#### 20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装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。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし  
くすりのしおり：あり

### 6. 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等

## 7. 国際誕生年月日

1984年2月15日（日本）

## 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ブレディニン錠 25	1984年2月15日	15900AMZ00185000	1984年3月17日	1984年3月17日
ブレディニン錠 50		15900AMZ00186000		
ブレディニンOD錠 25	2016年8月15日	22800AMX00540000	2016年12月9日	2017年1月12日
ブレディニンOD錠 50		22800AMX00541000		

## 9. 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.10.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〕

## 10. 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「1～2 mg/kg」から「1～3 mg/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 50～100 mg を 1 日 3 回経口投与する。」を「1回 50 mg 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

## 11. 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（6年）

(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（4年）

(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年）

(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（4年）

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

## 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ブレディニン錠 25	3999002F1020	3999002F1020	108819901	613990069
ブレディニン錠 50	3999002F2027	3999002F2027	108820501	613990070
ブレディニン OD 錠 25	3999002F3023	3999002F3023	125187601	622518701
ブレディニン OD 錠 50	3999002F4020	3999002F4020	125188301	622518801

## 14. 保険給付上の注意

該当しない。



1. 引用文献

- 1) Mizuno K, et al.: J Antibiot. 1974; 27(10): 775-782 (PMID: 4616933)
- 2) 高橋公太他：周産期医学. 1987; 17(9): 1389-1394
- 3) Tan EM, et al. : Arthritis Rheum. 1982; 25(11): 1271-1277 (PMID: 7138600)
- 4) Hochberg MC : Arthritis Rheum. 1997; 40(9): 1725 (PMID: 9324032)
- 5) 佐川史郎他：移植. 1982; 17(Suppl.): 727-736
- 6) 稲生綱政：移植 1982; 17(Suppl.): 547-561
- 7) 越川昭三他：腎と透析. 1987; 23(5): 971-980
- 8) 柴崎敏昭他：基礎と臨床. 1988; 22(16): 5821-5826
- 9) 石川ひとみ他：リウマチ科. 1989; 1(2): 250-256
- 10) 石川敏子他：腎と透析. 1989; 27(1): 137-141
- 11) 近藤啓文他：臨床免疫. 1989; 21(4): 643-650
- 12) 橋本博史他：臨床免疫. 1991; 23(11): 1674-1680
- 13) 塩川優一他：炎症. 1988; 8(3): 263-275
- 14) 越川昭三他：腎と透析. 1992; 33(1): 133-147
- 15) 越川昭三他：腎と透析. 1993; 34(4): 631-650
- 16) 本間光夫他：臨床医薬. 1989; 5(4): 795-824
- 17) 塩川優一他：炎症. 1991; 11(4): 375-396
- 18) 塩川優一他：医学のあゆみ. 1991; 156(12): 811-831
- 19) 越川昭三他：腎と透析. 1996; 40(2): 275-283
- 20) 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
- 21) 本間光夫他：臨床医薬. 1989; 5(4): 825-835
- 22) 塩川優一他：臨床医薬. 1990; 6(12): 2593-2605
- 23) 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）
- 24) 柏崎禎夫他：炎症. 1996; 16(4): 269-289
- 25) 近藤啓文他：炎症. 1998; 18(1): 61-80
- 26) Koyama H, et al. : Biochem Pharmacol. 1983; 32(23): 3547-3553 (PMID: 6140013)
- 27) Kusumi T, et al. : Cell Biochem Funct. 1988; 7(3): 201-204 (PMID: 2791214)
- 28) Turka LA, et al. : J Clin Invest. 1991; 87(3): 940-948 (PMID: 1999502)
- 29) 鎌田貢壽：移植. 1982; 17(1): 46-55
- 30) Sakaguchi K, et al. : J Antibiot (Tokyo) . 1976; 29(12): 1320-1327 (PMID: 188795)
- 31) 加村ひろみ他：移植. 1982; 17(Suppl.): 579-584
- 32) 社内資料：T細胞非依存性抗原 DNP-dextran の PFC 産生に対するミゾリビンの影響
- 33) 吉沢宗敏他：臨床免疫. 1982; 14(6): 561-570
- 34) 吉沢宗敏他：臨床免疫. 1982; 14(3): 256-262
- 35) 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
- 36) 佐川史郎他：腎と透析. 1980; 9(4): 441-449
- 37) 横田和彦：日本外科学会雑誌. 1982; 83(8): 769-782

- 38) Kobayashi Y, et al. : Virchows Arch.[Cell Pathol.]. 1983; 43(2): 103-119 (PMID: 6137099)
- 39) Okamoto K, et al. : Jpn J Pharmacol. 1983; 33(3): 541-548 (PMID: 6620726)
- 40) 陳香美他 : 日本腎臓学会誌. 1987; 29(4): 375-382 (PMID: 3656695)
- 41) Kamata K, et al. : Clin Immunol Immunopathol. 1984; 33(1): 31-38 (PMID: 6478655)
- 42) 大久保充人他 : 日本腎臓学会誌. 1986; 28(1): 51-59 (PMID: 3486988)
- 43) 辻野正俊他 : 炎症. 1990; 10(1): 63-66
- 44) 石川浩明他 : 炎症. 1991; 11(5): 507-511
- 45) 草場亮輔他 : 移植. 1982; 17(Suppl.): 585-593
- 46) 蕨治言他 : リウマチ科. 1991; 5(3): 287-300
- 47) 関野久邦他 : 新薬と臨牀. 2016; 65(11): 1481-1497
- 48) 福西孝信他 : 移植. 1982; 17(Suppl.): 749-752
- 49) Sonda K. et al. : Transplant Proc. 1996; 28(6): 3643-3648 (PMID: 8962403)
- 50) 高田寛治他 : 移植. 1982; 17(Suppl.): 595-601
- 51) Konishi K. et al. : Jpn J Neph. 1984; 26(9): 1195-1203 (PMID: 6513188)
- 52) 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—
- 53) 村瀬潤一他 : 応用薬理. 1978; 15(5): 829-835
- 54) 中山健 : 宮崎医会誌. 1994; 18: 203-209
- 55) 湊宏司他 : 医学のあゆみ. 1981; 119(11): 838-839
- 56) 斉藤実他 : 応用薬理. 1983; 26(2): 307-325
- 57) 久保田宏史他 : 応用薬理. 1983; 26(3): 377-387
- 58) 佐々木真敬他 : 応用薬理. 1983; 26(3): 409-414
- 59) Penn I, et al. : Transplant Proc. 1988; 20(3 Suppl.3): 885-892 (PMID: 3388524)
- 60) 東間紘 : 腎と透析. 1987; 23(6): 1049-1054
- 61) Penn I, : Cancer. 1974; 34(4): 1474-1480
- 62) Louie S, et al. : Semin Hematol. 1978; 15(2): 117-138 (PMID: 349695)
- 63) 柴田健介他 : 基礎と臨床. 1982; 16(10): 5195-5206
- 64) 社内資料 : ミゾリビンのマウス、ラットにおける急性毒性試験
- 65) 斉藤実他 : 応用薬理. 1983; 26(2): 293-306
- 66) 永田次雄他 : 応用薬理. 1983; 26(2): 327-346
- 67) 松本一彦他 : 移植. 1982; 17(Suppl.): 603-614
- 68) 永田次雄他 : 応用薬理. 1983; 26(3): 353-375
- 69) 園明他 : 応用薬理. 1982; 24(5): 703-710
- 70) 酒井敦史他 : 応用薬理. 1982; 24(5): 711-715
- 71) 社内資料 : Mizoribine のマウスにおけるがん原性試験
- 72) 社内資料 : Mizoribine のラットにおける癌原性試験
- 73) Frankel HH, et al. : Toxicol Appl Pharmacol. 1970; 17(2): 462-480 (PMID: 5471562)
- 74) Mitrou PS, et al. : Arzneim Forsch. 1979; 29(I): 662-667 (PMID: 582763)
- 75) 岡本恭子他 : 応用薬理. 1983; 26(3): 389-396
- 76) 小林洋四郎他 : 応用薬理. 1983; 26(3): 397-407
- 77) 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

本剤の海外での承認状況は以下のとおりである。(2024年3月時点)

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（非ステロイド性抗炎症薬と抗リウマチ薬の併用療法で十分な効果が得られない場合に限る。）	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。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

<効能・効果>

- 腎移植における拒否反応の抑制
- 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。）

○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（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。）

<用法・用量>

(1) 腎移植における拒否反応の抑制

通常、体重1 kg 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2~3 mg 相当量

維持量としてミゾリビン1~3 mg 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、ループス腎炎

通常、成人1回ミゾリビンとして50 mg 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50 mg 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。

## 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし。

### XIII. 備考

#### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

##### (1) 粉砕

###### ブレディニン錠 25 粉砕後の安定性

保存条件 保存形態	試験項目	開始時	2 週間	4 週間	6 週間
室温散光下 グラシン紙に分包	外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
	含量(%)	97.1	97.3	96.0	96.7
	乾燥減量(%)	1.51	1.79	1.73	1.92
40℃/75%RH グラシン紙に分包	外観	白色の粉末	白色の粉末	微緑色の粉末	微緑色の粉末
	含量(%)	97.1	94.3	90.8	89.3
	乾燥減量(%)	1.51	2.22	2.35	1.81

###### ブレディニン錠 50 粉砕後の安定性

保存条件 保存形態	試験項目	開始時	2 週間	4 週間	6 週間
室温散光下 グラシン紙に分包	外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
	含量(%)	97.8	97.9	97.2	97.6
	乾燥減量(%)	0.87	1.45	1.43	1.54
40℃/75%RH グラシン紙に分包	外観	白色の粉末	白色の粉末	微緑色の粉末	微緑色の粉末
	含量(%)	97.8	95.5	93.5	92.4
	乾燥減量(%)	0.87	1.74	1.86	1.47

ブレディニン OD 錠 25 粉碎後の安定性

保存条件 保存形態	試験項目	開始時	2 週間	4 週間	6 週間
室温散光下 グラシン紙に分包	性状	白色の粉末 であった	白色の粉末 であった	白色の粉末 であった	白色の粉末 であった
	含量(%)	97.5	97.3	96.6	96.1
	乾燥減量(%)	3.36	3.94	4.44	4.17
40℃/75%RH グラシン紙に分包	性状	白色の粉末 であった	白色の粉末 であった	白色の粉末 であった	白色の粉末 であった
	含量(%)	97.2	96.4	94.2	94.2
	乾燥減量(%)	3.69	3.47	4.36	4.22

ブレディニン OD 錠 50 粉碎後の安定性

保存条件 保存形態	試験項目	開始時	2 週間	4 週間	6 週間
室温散光下 グラシン紙に分包	性状	白色の粉末 であった	白色の粉末 であった	白色の粉末 であった	白色の粉末 であった
	含量(%)	97.8	98.1	97.1	97.8
	乾燥減量(%)	3.17	3.80	4.30	3.98
40℃/75%RH グラシン紙に分包	性状	白色の粉末 であった	白色の粉末 であった	白色の粉末 であった	白色の粉末 であった
	含量(%)	98.7	96.8	94.7	94.4
	乾燥減量(%)	3.47	3.54	4.16	3.96

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

試験方法は「内服薬 経管投与ハンドブック第 2 版」(執筆 倉田なおみ、(株)じほう、2006)を参考にした。

(1) 崩壊懸濁試験

- 20 mL 注射筒のディスペンサーのピストン部を引き抜き、ディスペンサー内に錠剤 1 個<sup>\*1</sup>を入れた後、ピストンを戻す。  
\*1フィルムコート錠で崩壊懸濁しない試料は、PTP シートの上から乳棒で 15 回叩いた後、試験に供する。
- 55℃の温湯 20 mL を吸い取り、筒先に蓋をして 5 分間放置する。
- 5 分後にディスペンサーを手で 90 度 15 回往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。
- この操作で崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後、同様の操作を行う。

(2) 通過性試験

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液をディスペンサーに吸い取り、経管チューブの注入端より、約 2~3 mL/秒の速度で注入する。また、チューブはベッドの上の患者を想定し、体内挿入端から 3 分の 2 を水平にし、他端(注入端)を 30 cm の高さにセットする。

## 試験結果

試験製剤	試験条件	放置時間	崩壊懸濁試験	通過試験	
			観察結果	チューブサイズ	通過性
ブレディニン錠 25	水 (約 55℃)	5 分	崩壊しない	8Fr.	通過しない
		10 分	崩壊しない	8Fr.	通過した
ブレディニン錠 50	水 (約 55℃)	5 分	崩壊しない	8Fr.	通過しない
		10 分	崩壊しない	8Fr.	通過した
ブレディニン OD 錠 25	水 (約 55℃)	5 分	崩壊する	8Fr.	通過した
ブレディニン OD 錠 50	水 (約 55℃)	5 分	崩壊する	8Fr.	通過した

## 2. その他の関連資料

該当資料なし。



