

貯 法：室温保存
有効期間：3年日本標準商品分類番号
873999

免疫抑制剤

日本薬局方 ミゾリビン錠

処方箋医薬品^(注)

ミゾリビン錠 25mg「サワイ」

ミゾリビン錠 50mg「サワイ」

MIZORIBINE Tablets [SAWAI]

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

	錠25mg	錠50mg
承認番号	22000AMX00456000	22000AMX00457000
販売開始	2010年5月	2010年5月

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〔骨髓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]

3. 組成・性状

3.1 組成

品名	ミゾリビン錠25mg「サワイ」	ミゾリビン錠50mg「サワイ」
有効成分	日局ミゾリビン	
[1錠中]	25mg	50mg
添加剤	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、乳糖	

3.2 製剤の性状

品名	ミゾリビン錠25mg「サワイ」	ミゾリビン錠50mg「サワイ」
外形		
剤形	素錠	割線入り素錠
性状	白色	
直径(mm)	6.0	8.0
厚さ(mm)	2.4	2.8
重量(mg)	約90	約180
識別コード	SW 210	SW 211

4. 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。)

5. 効能又は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¹⁾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、プシラミン、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。

6. 用法及び用量

〈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。

〈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。

〈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。

7. 用法及び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、骨髓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か月を目標として、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カ月間の継続投与が必要である。ただし、6カ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。

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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]

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。

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²⁾、また、動物実験(ラット³⁾、ウサギ⁴⁾)で催奇形作用が報告されている。[2.3参照]

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。

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。

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]

10. 相互作用

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。

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。

11. 副作用

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄機能抑制(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。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]

11.1.2 感染症(1.32%)

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]

11.1.3 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、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。

11.1.4 急性腎障害(0.04%)

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]

11.1.5 肝機能障害、黄疸(1.74%)

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]

11.1.6 消化管潰瘍、消化管出血、消化管穿孔(0.39%)

11.1.7 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、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。

11.1.8 膵炎(頻度不明)

11.1.9 高血糖、糖尿病(0.11%)

11.2 その他の副作用

	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、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	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	

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
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

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。

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。

15. その他の注意

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⁵⁾⁻⁸⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 生物学的同等性試験

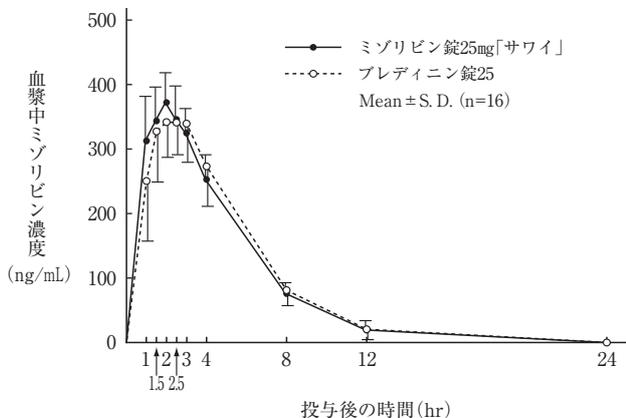
〈ミゾリビン錠25mg「サワイ」〉

ミゾリビン錠25mg「サワイ」とブレディニン錠25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⁹⁾。

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
ブレディニン錠25	372±49	2.1±0.5	2.4±0.3	2121±403

(Mean±S.D.)



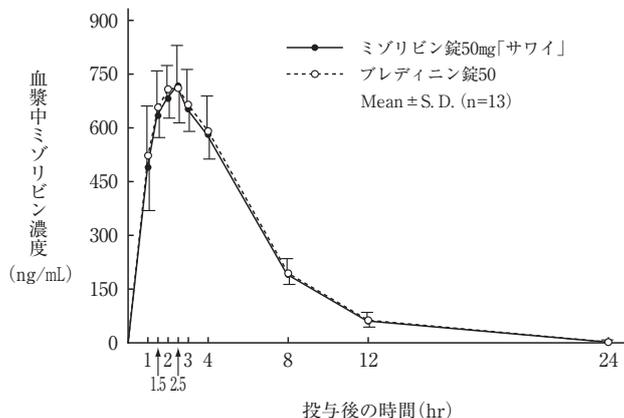
〈ミゾリビン錠50mg「サワイ」〉

ミゾリビン錠50mg「サワイ」とブレディニン錠50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¹⁰⁾。

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
ブレディニン錠50	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。

16.5 排泄

〈腎移植における拒否反応の抑制〉

16.5.1 腎機能を良好に維持している腎移植患者にミゾリビン錠25mgを4錠(100mg)経口投与した結果、6時間までの尿中排泄率は約80%であった。また、腎機能障害患者では、ミゾリビンの排泄は遅延した(投与量の減量等を考慮する必要がある)。また、無尿状態の慢性腎不全患者2例にミゾリビン錠25mgを8錠(200mg)¹¹⁾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結果、血中濃度は下降した¹¹⁾。[7.1、9.2.1、9.8参照]

16.5.2 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クレアチンクリアランス(Ccr)は高度に相関した(相関係数=0.854)¹²⁾。[7.1、9.2.1、9.8参照]

この関係から求めたCcrと半減期(T_{1/2})との関係を示す。

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、クレアチ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の一例¹³⁾を示す。

クレアチンクリアランス=体重×(1-m×年齢)÷血清クレアチニン値
l=1.80(女), 2.305(男); m=0.0070(女), 0.0104(男)

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、「1日量として、初期量としてミゾリビン2~3mg/kg相当量、維持量として1~3mg/kg相当量を1~3回に分けて経口投与する。」である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

プリン合成系のイノシン酸からグアニル酸に至る経路を拮抗阻害することにより核酸合成を抑制する¹⁴⁾が、高分子核酸中には取り込まれない¹⁵⁾(*in vitro*)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

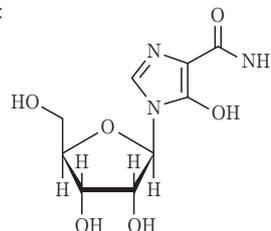
一般名: ミゾリビン (Mizoribine)

化学名: 5-Hydroxy-1-β-D-ribofuranosyl-1H-imidazole-4-carboxamide

分子式: C₈H₁₃N₃O₆

分子量: 259.22

構造式:



性状: 白色〜帯黄白色の結晶性の粉末である。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。

20. 取扱い上の注意

アルミロー包装開封後、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。

22. 包装

〈ミゾリビン錠25mg「サワイ」〉

PTP[乾燥剤入り]: 100錠(10錠×10)

〈ミゾリビン錠50mg「サワイ」〉

PTP[乾燥剤入り]: 100錠(10錠×10)

23. 主要文献

- 1) Tan, E. M. et al. : Arthritis Rheum., 1982 ; 25(11) : 1271-1277
- 2) 高橋公太他 : 周産期医学, 1987 ; 17(9) : 1389-1394
- 3) 久保田宏史他 : 応用薬理, 1983 ; 26(3) : 377-387
- 4) 佐々木真敬他 : 応用薬理, 1983 ; 26(3) : 409-414
- 5) Penn, I. et al. : Transplant. Proc., 1988 ; 20(3 Suppl. 3) : 885-892
- 6) 東間紘 : 腎と透析, 1987 ; 23(6) : 1049-1054
- 7) Penn, I. : Cancer, 1974 ; 34(4) : 1474-1480
- 8) Louie, S. et al. : Semin. Hematol., 1978 ; 15(2) : 117-138
- 9) 社内資料 : 生物学的同等性試験(錠25mg)
- 10) 社内資料 : 生物学的同等性試験(錠50mg)
- 11) 草場亮輔他 : 移植, 1982 ; 17(Suppl.) : 585-593
- 12) 高田寛治他 : 移植, 1982 ; 17(Suppl.) : 595-601
- 13) Konishi, K. et al. : Jpn. J. Neph., 1984 ; 26(9) : 1195-1203
- 14) Kusumi, T. et al. : Cell Biochem. Funct., 1988 ; 7(3) : 201-204
- 15) Sakaguchi, K. et al. : J. Antibiot. (Tokyo), 1976 ; 29(12) : 1320-1327

*24. 文献請求先及び問い合わせ先

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター
〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30
TEL : 0120-381-999 FAX : 06-7708-8966

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

沢井製薬株式会社
大阪市淀川区宮原5丁目2-30