

ミゾリビン

1. 医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢・効能・効果（対象疾患）、対象患者数	
a. 医薬品名（一般名・商標名）	一般名：ミゾリビン 商品名：プレディニン錠 25、プレディニン錠 50
b. 剤型	プレディニン錠 25：白色フィルムコーティング錠 プレディニン錠 50：白色フィルムコーティング錠（片面割線入り）
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	はい・いいえ
d. 対象年齢	18歳以下
e. 効能・効果、対象疾患	頻回再発型ネフローゼ症候群（小児） 成人と同一か否か： はい・いいえ 他にも適応となる効能・効果、対象疾患があるか： はい・ いいえ（はいの場合は以下に記載）
f. 年間症例数の予測（5万例を超えるか？）	約4,000人
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売企業	旭化成株式会社
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認 有・無 承認年月日 ① 腎移植における拒否反応の抑制：1984/02/15 ② ループス腎炎：1990/09/28 ③ 慢性関節リウマチ：1992/10/02 ④ 原発性糸球体疾患を原因とするネフローゼ症候群：1995/09/29 小児での承認 有・無 開発状況（製剤追加の場合も含む）：なし
c. 海外での開発・販売企業	<開発> 韓国：鐘根堂 中国：旭化成株式会社 <販売企業> 韓国：鐘根堂 中国：上海匯仁医薬有限公司
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	<開発> 韓国：慢性関節リウマチ、ループス腎炎 <承認> 韓国：腎移植における拒否反応の抑制 中国：腎移植における拒否反応の抑制
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	プレディニン錠 25、プレディニン錠 50
b. 効能・効果、対象疾患	効能・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 慢性関節リウマチ（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。）
c. 用法・用量	① 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、③ 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されている場合には、その維持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。 ④ 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。
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）： 1. 骨髄機能抑制のある患者〔骨髄機能抑制を増悪させ、重篤な感染症、出血傾向等が発現するおそれがある。〕 2. 細菌・ウイルス・真菌等の感染症を合併している患者 ウイルス性肝炎においては、肝炎を増悪させることがある〔骨髄機能抑制により、感染症を増悪させるおそれがある。〕

	3. 出血性素因のある患者〔骨髄機能抑制により、出血傾向が発現するおそれがある。〕 4. 腎障害のある患者〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕 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. 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。 4. 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。 5. 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。 6. 原発性糸球体疾患を原因とするネフローゼ症候群に投与する場合には、次の事項に留意すること。 (1) 副腎皮質ホルモン剤のみでは十分な治療効果が認められない患者、又は副作用、合併症等により副腎皮質ホルモン剤の減量が必要な患者に限り使用すること。 特に副腎皮質ホルモン剤の1日投与量がプレドニゾン換算で20mg以上である患者には、副腎皮質ホルモン剤の減量を目的とする場合に限る。 (2) 頻回再発型のネフローゼ症候群を除く。 (3) 投与開始後6カ月を目標として、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。 7. 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1)の4項目以上を満たした患者 (2) ループス腎炎の存在が以下の項目のうち、少なくとも1項目を持つことで確認された患者（SLE以外の原因による腎障害は除く） a 4週以上の持続性蛋白尿 b ネフローゼ症候群 c 腎機能低下（クレアチニンクリアランス（Ccr）70mL/分以下又は血清クレアチニン値1.5mg/dL以上） (3) 副腎皮質ホルモン剤のみでは十分な効果が認められない患者、又は副作用、合併症等により副腎皮質ホルモン剤の減量が必要な患者 8. 慢性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) 活動性の慢性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、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。 (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。
e. その他の問題点	
f. 現在の記載でどのような現実的な問題があるのか	1. 効能・効果として「原発性糸球体疾患を原因とするネフローゼ症候群」が承認されているが、「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」の除外記載がある。 2. 用法・用量に小児についての記載がない。 3. 使用上の注意に「小児への投与：小児等に対する安全性は確立されていない（使用経験が少ない）」旨、記載されている。
4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況（できれば数ヶ国について）	
韓国の状況	承認状況：あり
	添付文書の記載内容：

	効能・効果：腎移植における拒否反応の抑制 用法・用量： 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。 使用上の注意： 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）： 1. 骨髄機能抑制のある患者〔骨髄機能抑制を増悪させ、重篤な感染症、出血傾向等が発現するおそれがある。〕 2. 細菌・ウイルス・真菌等の感染症を合併している患者 ウイルス性肝炎においては、肝炎を増悪させることがある〔骨髄機能抑制により、感染症を増悪させるおそれがある。〕 3. 出血性素因のある患者〔骨髄機能抑制により、出血傾向が発現するおそれがある。〕 4. 腎障害のある患者〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕 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. 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。 4. 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。 5. 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。
中国の状況	承認状況：あり
	添付文書の記載内容： 効能・効果：腎移植における拒否反応の抑制 用法・用量：韓国同様
5. エビデンスのレベル（別に添付資料としても可、レファレンスはコピーを必ず保存）	
Cochrane Review の評価 （全文は資料として別添）	Methodological quality: All trials were small except the trial of mizoribine, which included 197 patients and reported a power analysis (Yoshioka 2000). Only six trials had adequate allocation concealment (APN 1982; BAPN 1991; Chiu 1973; ISKDC 1974; Ponticelli 1993; Yoshioka 2000) and four trials were double blinded (Alatas 1978; BAPN 1991; ISKDC 1974; Yoshioka 2000). Only one trial reported no loss to follow-up at six months and the other three trials had losses of less than 10% (Barratt 1970; Dayal 1994; Ueda 1990). The number completing follow up was unclear in one study (Yoshioka 2000). Four trials did not define relapse (Alatas 1978; Baluarte 1978; Niauded 1992; Rashid 1996) and the remaining studies used a variety of definitions. Quality assessment of the trials: Study ID : Yoshioka 2000 Allocational concealed : adequate Blinding : Double-blinding Intention to treat : Yes Loss to follow up : Unclear Results: Data on the number of children with relapse at six and 12 month who had received mizoribine or placebo could not be extracted (Yoshioka 2000). However data on the relapse rate/ patient, months and on the cumulative remission rate were provided. The relapse rate/ patient-months was 0.0055 with mizoribine and 0.0067 with placebo (relapse rate ratio 0.81; 95% CI 0.61 to 1.05). Also the cumulative remission rate did not differ between the two group (hazard ratio of cumulative remission rate 0.79; 95% CI 0.57 to 1.08). Adverse effects overall were slightly but not significantly higher with

	mizoribine compared with placebo (RR 1.56; 95% CI 0.97 to 2.49) but hyperuricaemia was significantly more common with mizoribine (RR 3.96; 95% CI 1.37 to 11.42).
Cochrane Review の採用文献	(別添可)
Yoshioka K et. al: A multicenter trial of mizoribine compared with placebo in children with frequently relapsing nephritic syndrome, Kidney International, 58,317-324, 2000	
5-1. 国内外の代表的な教科書、一流誌の総説、ガイドラインにおける記載	
教科書(雑誌)名、ページ、版、発行年など	記載内容のサマリー
「よくわかる慢性腎炎・ネフローゼのマネジメント」 P57~58, 2002 年	わが国で開発されたミゾリビン(プレリン)が小児の頻回再発型ネフローゼ症候群にて再発頻度を減らすことが明らかにされ(kidney Int 2000;58:317)、さらに同様の対象や IgA 腎症の治療に 5mg/kg/day が目立った副作用無く用いられることが明らかにされ(Ped Int 2002;44:210-223)、本剤の治療における今後の重要性が増すものと考えられます。
「学校医のための小児腎臓病のみかたと指導」 P165~170, 2002	ステロイド抵抗性 NS では寛解を、頻回再発 NS ではステロイド薬減量を目的として、免疫抑制剤を併用することがある。主に使用されるのはシクロスポリン、シクロsporin、ミゾリビンなどである。
5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容(カテゴリーについては適宜変えて可)	
対象とする年齢の小児の PK データ	
本山治ら、日本移植学会雑誌、51-59、1996	1~18 歳の移植患児 38 例に移植後シクロsporin、メチプレトニゾンとミゾリビン平均 3.1mg/kg/day 1 日 1 回を併用投与し、移植腎機能の安定している時期に内服前、内服後 30 分、1、2、3、4、6、9、12、24 時間の合計 10 回採血を行い HPLC 法にて血中濃度を測定した。結果、trough level は $0 \pm 0.01 \sim 1.16 \pm 1.01 (\mu\text{g/ml}) / (\text{mg/l})$ 、最高血中濃度 (Cmax) は $1.77 \pm 1.34 \sim 0.39 \pm 0.21 (\mu\text{g/ml}) / (\text{mg/l})$ であり、体重あたりの投与量で補正した Cmax、AUC、trough level は相関が得られ、trough level を投与量の指標とし得る。副作用においては、ミゾリビンによると判断された白血球減少やそれに伴う重症感染症、肝機能障害は報告されず、安全な投与量と考えられ、腎移植成績も良好であった。
2 重盲検等の対照薬を用いた比較試験	
Yoshioka K et. al: Kidney International, 58,317-324, 2000	全国多施設でのプラセボを対照薬とする二重盲検比較試験。小児頻回再発型ネフローゼ症候群患者 197 例を対象にミゾリビンもしくはプレリン群へランダム登録方式にて動的割付し、ミゾリビンとして約 4mg/kg/day を朝夕 2 回に分けて経口投与した。試験期間は 48 週間とした。その結果、治療薬剤投与開始後の再発頻度比と累積寛解維持率は全症例でミゾリビン群とプレリン群に差を認めなかった。治療開始時の年齢が 10 歳以下の層では、再発頻度の両群の比が 0.66 であり、ミゾリビンによる再発の減少が認められた。また、寛解維持率における両群のハザード比は 0.56 でありミゾリビンによる寛解期間の延長効果が認められた。有害事象においては高尿酸血症がミゾリビン群に多かったが、その他は両群間で差は認めなかった。ミゾリビンは小児の頻回再発型ネフローゼ症候群のうち再発頻度の高い低年齢群に有効である可能性が示され、副作用も少なく、比較的安全に使用できる薬剤である。
その他の試験(国内における公的研究費による委託研究などがある場合は、どのような委託研究によって行われたものかも必ず記入)	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
6. 臨床現場での必要性和、なぜ開発が行われていないのか	
臨床現場の必要性	1) 対象患者数(小児の頻回再発型ネフローゼ症候群患者): 約 4,000 人。 2) 対象疾患の重症度、代替医薬品の有無、有効性、また臨床現場で何故困っているか: (1) 本症の再発時には高度の尿蛋白、低蛋白血症、高脂血症および浮腫等の臨床徴候を呈する。この時ステロイド剤を多量投与し、尿蛋白が陰性化後にステロイド剤を徐々に減量していく方法が一般的であり、これを再発のたびに繰り返す。症例によってはステロイド依存性となり、ステロイド療法から離脱できなくなる場合もある。その結果、患児にステロイド剤を多量に投与することとなり、そのために生じる重篤な副作用(低身長、骨粗鬆症、白内障、糖尿病など)の問題を抱えている。(2) このような頻回再発例に対し、再発抑制とステロイド剤の節減効果に期待した免疫抑制剤の使用が試みられている。本症に対して日本で承認されている免疫抑制剤はシクロsporinのみである。シクロsporinが腎毒性や多毛等の副作用により使用し難い場合、また無効例、中止後のリバウンド例も存在する。(3) そうした場合、対象が小児であるという特殊性もあり、比較的重篤な副作用が少ないミゾリビンを試みたいことがしばしばある。上記のとおり、ミゾリビンの効能・効

		果は、「頻回再発型ネフローゼ症候群」を除くと記載されているため困っている。																											
		3) 小児への処方頻度と患者数 (森田教授サーベイ結果): 成分名 ミゾリビン																											
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>品 名</th> <th>ブレディニン錠 25</th> <th>同錠 50</th> </tr> <tr> <th>使用施設</th> <th>ADE</th> <th>B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>処方頻度 (患者数)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>合 計</td> <td>67 (12)</td> <td>36 (6)</td> </tr> <tr> <td>29 日～2 歳未満</td> <td>19 (4)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>2～6 歳未満</td> <td>24 (3)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>6～12 歳未満</td> <td>10 (2)</td> <td>24 (4)</td> </tr> <tr> <td>12～15 歳未満</td> <td>10 (1)</td> <td>5 (1)</td> </tr> <tr> <td>15～18 歳未満</td> <td>4 (2)</td> <td>7 (1)</td> </tr> </tbody> </table>	品 名	ブレディニン錠 25	同錠 50	使用施設	ADE	B	処方頻度 (患者数)			合 計	67 (12)	36 (6)	29 日～2 歳未満	19 (4)		2～6 歳未満	24 (3)		6～12 歳未満	10 (2)	24 (4)	12～15 歳未満	10 (1)	5 (1)	15～18 歳未満	4 (2)	7 (1)
品 名	ブレディニン錠 25	同錠 50																											
使用施設	ADE	B																											
処方頻度 (患者数)																													
合 計	67 (12)	36 (6)																											
29 日～2 歳未満	19 (4)																												
2～6 歳未満	24 (3)																												
6～12 歳未満	10 (2)	24 (4)																											
12～15 歳未満	10 (1)	5 (1)																											
15～18 歳未満	4 (2)	7 (1)																											
開発が行われなかった理由		「小児の頻回再発型ネフローゼ症候群」に対するミゾリビンの開発治験は、1989～91 年に前期第二相試験 (44 例で本剤投与前後各 48 週での再発頻度等を比較)、次いで 1992～96 年に後期第二相試験 (プラセボ対照二重盲検比較試験) が国内で実施された。 後者試験では、10 歳以下の年齢層 (患者登録時に 10 歳以下と 11 歳以上の各年齢層中で両薬剤群バランスがとれるように動的割付実施) で、本剤の有効性が主解析項目の再発頻度と寛解期間で認められた。しかし、11 歳以上を含めた全症例では有意差が認められなかった。 後者試験実施中の 1995 年 9 月に、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 (副腎皮質ホルモン剤のみでは治療困難な場合に限る)」が効能として承認されたこともあって、その後更なる臨床試験は実施されず現在に至っている。																											
7. どのような開発が適切であると考えられるか																													
開発へのアプローチ法	その根拠																												
適応外使用通知に則った申請	1) 対象患者数が少ないこと。 2) 当該疾患に対するミゾリビンのプラセボ対照二重盲検試験が既に実施され、再発リスクの高い患者層 (低年齢層) において有効性が認められていること。 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) においては 1995 年 9 月効能追加承認以来 7 年間の使用実績があること。 4) 小児には 1984 年 2 月の腎移植における拒否反応の抑制に対する最初の承認以来長期の使用実績があること。																												
8. 現在までの働きかけとそれに対する反応																													
誰 (どこ) が	誰 (どこ) に	どのような働きかけをしたかと、それに対する相手の反応、進行状況																											
旭化成株式会社	厚生省 研究開発振興課	ミゾリビンの希少疾病用医薬品指定申請 (事前ヒヤリング) は、1994 年度と 95 年度の 2 回に渡り、上記した前期第二相試験成績をもとに実施した。結果は、ステロイド剤が有用であるという理由により、指定を受けず現在に至っている。																											