

免疫抑制剤
日本薬局方 ミゾリビン錠
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
ブレディニン[®]錠 25/50

適正使用（安全性）に関する参考資料

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2. 白血球数 $3,000/\text{mm}^3$ 以下の患者
[骨髄機能抑制を増悪させ、重篤な感染症、出血傾向等が発現するおそれがある。]
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
[「使用上の注意 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

旭化成ファーマ株式会社

はじめに

本資料は、弊社ミゾリビン製剤（ブレディニン錠 25、同錠 50）の添付文書の「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「使用上の注意」に記載のある重大な副作用および発現頻度の高い副作用、その他の重要な注意事項について解説したものです。本剤の適正使用の一助となれば幸甚に存じます。

一般的に免疫抑制剤では、動物実験および臨床での催奇形性、悪性腫瘍発生率の増加、感染症の発現等が知られております。従いまして、本剤のご使用に際しましては添付文書をご熟読の上、また本資料をご参考の上、十分にご配慮を賜りますようお願い申し上げます。

2014年3月

目次

◆催奇形性	1
◆性腺への影響	6
◆腎障害のある患者への投与	7
◆骨髄機能抑制	8
◆感染症	9
◆間質性肺炎	1 1
◆急性腎不全	1 2
◆肝機能障害、黄疸	1 3
◆消化管潰瘍、消化管出血、消化管穿孔	1 4
◆重篤な皮膚障害	1 5
◆膵炎	1 7
◆高血糖、糖尿病	1 8
◆その他の副作用	1 9
腎臓	1 9
消化器	2 0
過敏症	2 0
尿酸値上昇	2 1
痛風	2 2
脱毛	2 2
◆免疫抑制剤と悪性腫瘍の発生	2 3
◆相互作用	2 5
◆副作用の発現状況	2 6

催奇形性

動物実験（ラット、ウサギ）で催奇形作用が報告されており、また催奇形性を疑う症例報告がありますので、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で下さい。

1. 動物実験のまとめ

動物実験において、ミズリビン（ブレディニン）は臨床用量に近い投与量で催奇形性が認められています。

妊娠前・妊娠初期投与試験

ラット (Jcl : Wistar 系)	(雄) 投与量 : 0.3 , 1.0 , 3.0 mg/kg/日 投与期間 : 62 日間投与後交配
	(雌) 投与量 : 0.3 , 1.0 , 3.0 mg/kg/日 投与期間 : 14 日間投与後交配、妊娠 7 日目迄投与
雄投与試験 : 体重、摂餌量、摂水量、交尾率、雌の妊娠率、胎仔への影響はなかった。 雌投与試験 : 3.0 mg/kg/日投与群で妊娠後期に体重増加抑制、着床阻害、胎仔死亡率の増加、生存仔の体重増加抑制、化骨の遅延があり、数例に外皮、内臓および骨格の異常があった。	

岡本恭子他 : 応用薬理,26(3),389~396(1983)

器官形成期投与試験

ラット (Jcl : Wistar 系)	投与量 : 0.25 , 0.5 , 1.0 mg/kg/日 投与期間 : 11 日間 (妊娠 7 日目から 17 日目迄)
1.0 mg/kg/日投与群 : 末期胎仔観察で、胎仔体重の低下、外表異常 (腹壁ヘルニア) および内臓異常 (水頭症、横隔膜ヘルニア、心室中隔欠損、無眼症、腎位置異常) の発生頻度の上昇がみられた。出生仔において、一過性の精巣の発育遅延があったが、生殖能力は正常であった。	

ウサギ (ニューランド・ホト系)	投与量 : 0.25 , 1.0 , 4.0 mg/kg/日 投与期間 : 13 日間 (妊娠 6 日目から 18 日目迄)
4.0 mg/kg/日投与群 : 母動物の体重増加抑制、死亡吸収胚の増加、骨格奇形 (肋骨の癒合・分岐、胸椎の癒合等) の発生頻度の上昇があった。	

久保田宏史他 : 応用薬理,26(3),377~387(1983)

佐々木真敬他 : 応用薬理,26(3),409~414(1983)

周産期・授乳期投与試験

ラット (Jcl : Wistar 系)	投与量 : 0.25 , 1.0 , 2.0 mg/kg/日 投与期間 : 妊娠 17 日目より分娩後 21 日目迄
2.0 mg/kg/日投与群 : 出生仔の体重増加抑制、水腎症の発生頻度の上昇、腎重量の低下があったが、外表分化、行動発達、生殖能力ともに影響はなかった。	

小林洋四郎他 : 応用薬理,26(3),397~407(1983)

参考) 実験動物の妊娠期間 : ラット 22 日, ウサギ 31 日

2. 症例報告

現在（2014年2月）までに、ブレディニン投与症例で異常児出産症例の報告が5例あります。いずれの症例もブレディニンとの因果関係は明確ではありません。

異常児出産症例

No.	経過	医師コメント・参考文献
1	16歳時 死体腎移植術施行。 免疫抑制剤：BRD25 mg/日,AZP75 mg/日, PSL 8 mg/日 17歳時 妊娠→人工流産（妊娠5ヵ月）。 20歳時 妊娠判明（妊娠10週）。 BRD投与中止、AZP、PSLは投与継続。 妊娠35週で帝王切開にて女児出産。 出生児 体重：2,174g 奇形：右手第1指多指症 （→形成術施行（切除））	BRD、AZP および m-PSL のいずれに起因するかは全く不明である。 種によって感受性は異なると思われるが、臨床投与量と動物実験で催奇形性、変異原性作用を起こす量とはそれほど差がないので、妊娠中は他の薬剤に変更したほうが望ましいと思われる。 高橋公太他：周産期医学,17(9),1389～1394(1987)
2	33歳時 SLEに対し、PSLに加え、BRD 150 mg/日を3ヵ月間投与後、50 mg/日に減量。 合併症：甲状腺機能低下症（橋本病） 34歳時 妊娠判明（妊娠4週と2日）。 BRD投与中止、PSL（7.5 mg/日）は投与継続。 妊娠36週で、経膈分娩（切迫早産）にて男児出産。 出生児 体重：3,250g 奇形：副乳、胸部の疣贅（いぼ）、口蓋裂、両手第2指の爪欠損、小顎、甲状腺機能亢進症	BRD 単独によるものとは断定できない。 また、PSL の影響も否定しきれない。なお、甲状腺機能亢進症と BRD との因果関係は否定的である。
3	35歳時 死体腎移植術施行。 免疫抑制剤：BRD 150 mg/日,PSL 10 mg/日,CYA 220 mg/日 37歳時 妊娠判明（妊娠7週）。 BRD投与中止、CYA,PSLは投与継続。 妊娠前から高血圧症、腎機能低下あり。 Ccr=43 ml/min 妊娠38週で経膈分娩にて女児出産。 出生児 体重：1,908g 異常：心室中隔欠損（極軽度） →自然治癒	移植腎機能の低下が、胎児の発育の障害の要因と思われる。BRD との因果関係はおそらくない。 動物実験では臨床に用いられている体重当りの投与量と同じ程度で催奇形性をみているので、妊娠を希望する BRD 服用患者は他剤に変えた方が良いかもしれない。 遠藤忠雄他：臨床透析,6,435～440 (1990)
4	34歳時 死体腎移植術施行。 免疫抑制剤：BRD100mg/日,PSL10mg/日,CYA3mg/kg/日 36歳時 妊娠判明（妊娠6週）。 薬剤は全て投与継続。Ccr=39.9ml/min 妊娠28週頃より水腎症合併。 妊娠32週で帝王切開にて男児出産。 出生児 体重：1,560g 異常：心房中隔欠損（軽度）	本症例に関しては腎機能低下が存在していたため、心房中隔欠損と BRD との因果関係は明らかではないと考えられた。 出産から1年9ヵ月後の現在、出生児の成長・発育は正常であり、心房中隔欠損に関しては外来観察中である。 佐藤武司他：移植,29(2),213～216 (1994)
5	27歳時 母親をドナーとする生体腎移植術施行。 免疫抑制剤：BRD50mg/日,PSL5mg/日,CYA100mg/日 29歳時 第1子（男児）を自然分娩にて出産。 出生児 体重：2,242g 異常：なし 32歳時 PSLを m-PSL4mg/日に変更。 33歳時 第2子（男児）を自然分娩にて出産。 出生児 体重：2,914g 35歳時 第2子が排尿時痛、熱発のため、近医受診。完全重複腎盂尿管、尿管瘤を指摘される。 2ヵ月後、第2子は尿管瘤に対し、内視鏡的に尿管瘤切開術を施行され、術後経過良好。その後は、尿路感染症も発症していない。 免疫抑制剤（BRD,CYA,m-PSL）は継続中。	重複腎盂尿管は常染色体優性遺伝といわれているが、第1子、父親などを含めて家族内に尿路系の異常を認められないことより、その原因として母親が長期服用していた免疫抑制剤の影響も否定できない。母親が妊娠中も本剤の投与が継続されたため、本剤による可能性も否定できないが、CYAにも同様の副作用が報告されており、CYAも妊娠中継続投与されたことから、どちらによるものか明らかではない。 呉聖哲他：移植,33(3),248(1998)

現在（2014年2月）までに、異常児出産症例の5例を除き、本剤投与との因果関係が否定されていない自然流産の症例が1例1件報告されております。その他に、自然流産の症例報告が1例1件（本剤との関連性は否定）、高齢・腎機能悪化等の理由で人工流産した症例報告が19例19件、催奇形性が見られなかった症例報告が40例41件集積されております。

自然流産の症例（本剤との関連性が否定されていない症例）

No.	使用理由	妊娠時の年齢	妊娠週令	流産状況	薬剤投与状況 (妊娠時→流産時)		本剤の 処置	本剤の 投与 期間	本剤の 関連性
					本剤 (mg)	主な併用薬			
1	全身性エリテマトーデス、ループス腎炎	31	9週	切迫流産 ↓ 自然流産	50 ↓ 0	PSL ↓ PSL	妊娠5週で中止 (挙児希望し、150mgから漸減中)	1年 11ヵ月	不明

催奇形性がみられなかった出産症例

No.	使用理由*1)	妊娠時の年齢	妊娠期間 出産状況	SCr値	新生児性別 出生時体重	薬剤投与状況 (妊娠時→出産時)		本剤の 処置	本剤の 投与 期間
				妊娠時 ↓ 出産時		本剤*2) (mg)	主な併用薬		
1	腎移植後 (4年11ヵ月後)	36	30週 帝王切開	1.7 ↓ —	男児 1,485g	100 ↓ 0	AZP,PSL,CYA ↓ AZP,PSL	妊娠2ヵ月 で中止	4年 6ヵ月
2	腎移植後 (5年後)	34	32週 帝王切開	1.1 ↓ 1.1	男児 体重不明	# 1	AZP,PSL ↓ AZP,PSL	/	8ヵ月
3	腎移植後 (2年4ヵ月後)	38	34週 経膈分娩	— ↓ 1.0	男児 体重不明	150 ↓ 0	PSL,CYA ↓ AZP,CYA	妊娠2ヵ月 で中止	2年 4ヵ月
4	腎移植後 (4年11ヵ月後)	36	36週 帝王切開	1.3 ↓ 1.4	女児 1,350g	150 ↓ 0	AZP,PSL,CYA ↓ AZP,PSL,CYA	妊娠3ヵ月 で中止	2年 6ヵ月
5	腎移植後 (3年11ヵ月後)	31	34週 自然分娩	1.5 ↓ 2.6	男児 1,958g	50 ↓ 50	AZP,PSL ↓ AZP,PSL	継続	3年 11ヵ月
6	腎移植後 (4ヵ月後)	29	36週 帝王切開	1.3 ↓ 1.5	女児 2,420g	200 ↓ 0	PSL ↓ AZP,PSL	妊娠10週 でAZPに 変更	4ヵ月
	腎移植後 (3年5ヵ月後)	32	不明 帝王切開	1.5 ↓ 1.5	女児 体重不明	150 ↓ 0	AZP,PSL ↓ AZP,PSL	妊娠2ヵ月 で中止	3年 5ヵ月
7	腎移植後 (2年5ヵ月後)	24	37週 経膈分娩	1.0 ↓ —	男児 2,440g	100 ↓ 0	AZP,PSL ↓ AZP,PSL	妊娠24週 で中止	2年 5ヵ月
8	腎移植後 (7年7ヵ月後)	37	35週 経膈分娩	2.0 ↓ —	男児 1,624g	100 ↓ 100	PSL,CYA ↓ PSL,CYA	継続	7年 7ヵ月
9	腎移植後	不明	35週 帝王切開	不明	女児 2,580g	投与 ↓ 投与	PSL,CYA ↓ PSL,CYA	継続	不明
10	腎移植後 (2年10ヵ月後)	29	30週 帝王切開	不明	女児 1,400g	100 ↓ 0	PSL,CYA ↓ PSL,CYA,AZP	妊娠8週頃 AZPに変 更	2年 3ヵ月

1：妊娠3ヵ月前にブレディニン投与中止。

略号 BRD：bredinin AZP：azathioprine PSL：prednisolone CYA：cyclosporine
MTX：methotrexate m-PSL：methylprednisolone

No.	使用理由*1)	妊娠時の年齢	妊娠期間 出産状況	SCr値	新生児性別 出生時体重	薬剤投与状況 (妊娠時→出産時)		本剤の 処置	本剤の 投与 期間
				妊娠時 ↓ 出産時		本剤*2) (mg)	主な併用薬		
11	腎移植後 (1年6ヵ月後)	28	34週 経膈分娩	1.0 ↓ 1.0	男児 2,242g	50 ↓ 50	PSL,CYA ↓ PSL,CYA	継続	1年 6ヵ月
12	腎移植後 (1年7ヵ月後)	33	35週 帝王切開	0.9 ↓ 1.1	女児 2,092g	100 ↓ 100	PSL,CYA ↓ PSL,CYA	継続	1年 4ヵ月
13	腎移植後 (2年6ヵ月後)	33	36週 経膈分娩	不明	男児 1,858g	50 ↓ 50	AZP,CYA,m-PSL ↓ AZP,CYA,m-PSL	継続	3年 0ヵ月
14	関節リウマチ	34	37週 経膈分娩	不明	男児 2,840g	#2	PSL ↓ PSL		24週
15	関節リウマチ	21	40週 経膈分娩	0.62 ↓ —	女児 体重不明	150 ↓ 0	PSL,MTX ↓ PSL	妊娠2ヵ月 で中止	20日
16	ループス腎炎	27	38週 帝王切開	0.9 ↓ —	女児 2,840g	150 ↓ 0	PSL ↓ PSL	妊娠8週で 中止	8ヵ月
17	ループス腎炎	37	36週 帝王切開	不明	女児 2,932g	150 ↓ 0	PSL ↓ PSL	妊娠7週で 中止	1年 8ヵ月
18	全身性エリテ マトーデス	22	不明 経膈分娩	不明	男児 2,858g	150 ↓ 150	不明	妊娠1~2 ヵ月で中 止	28週
19	全身性エリテ マトーデス	26	40週 経膈分娩	不明	男児 2,633g	50 ↓ 0	PSL ↓ PSL	妊娠6週で 中止	7年 0ヵ月
20	全身性エリテ マトーデス	27	40週 経膈分娩	不明	不明 2,633g	50 ↓ 0	PSL ↓ PSL	妊娠6週で 中止	7年
21	全身性エリテ マトーデス, ループス腎炎	27	不明 経膈分娩	1.0 ↓ —	不明 体重不明	400 ↓ 400	PSL ↓ PSL	継続	11ヵ月
22	全身性エリテ マトーデス, ループス腎炎	35	不明 経膈分娩	0.83 ↓ —	女児 体重不明	150 ↓ 0	PSL ↓ PSL	妊娠1ヵ月 で中止	18ヵ月
23	全身性エリテ マトーデス	28	40週 経膈分娩	不明	男児 3,210g	150 ↓ 0	不明	妊娠4週で 中止	2ヵ月
24	混合性結合組 織病	24	不明 帝王切開	不明	男児 2,892g	150 ↓ 50	不明	妊娠3ヵ月 頃までに 段階的に 減量	2年
25	全身性エリテ マトーデス	26	40週 帝王切開	不明	男児 3,392g	150 ↓ 0	不明	妊娠10週 で中止	2年 4ヵ月
26	全身性エリテ マトーデス	26	37週 経膈分娩	不明	不明 不明	200 ↓ 0	不明	妊娠4週 で中止	不明
27	腎移植後 (8年後)	36	34週 帝王切開	不明	男児 1,700g 男児 1,766g	50 ↓ 50	PSL,TAC ↓ PSL,TAC	継続	12年 以上
28	全身性エリテ マトーデス, ループス腎炎	34	37週 経膈分娩	不明	男児 1,972g	150 ↓ 0	PSL ↓ PSL	妊娠6週 で中止	4年 4ヵ月

#2：妊娠3週間前にブレディニン投与終了。

略号 BRD：bredinin AZP：azathioprine PSL：prednisolone CYA：cyclosporine
MTX：methotrexate m-PSL：methylprednisolone

No.	使用理由*1)	妊娠時の年齢	妊娠期間 出産状況	SCr値	新生児性別 出生時体重	薬剤投与状況 (妊娠時→出産時)		本剤の 処置	本剤の 投与 期間
				妊娠時 ↓ 出産時		本剤*2) (mg)	主な併用薬		
27	腎移植後 (8年後)	36	34週 帝王切開	不明	男児 1,700g 男児 1,766g	50 ↓ 50	PSL,TAC ↓ PSL,TAC	継続	12年 以上
28	全身性エリテ マトーデス、 ループス腎炎	34	37週 経膈分娩	不明	男児 1,972g	150 ↓ 0	PSL ↓ PSL	妊娠6週 で中止	4年 4ヵ月
29	全身性エリテ マトーデス	24	37週 経膈分娩	不明	男児 2,772g	100 ↓ 100	PSL ↓ PSL	継続	7年 以上
30	腎移植後 (2年後)	33	37週 帝王切開	不明	男児 2,698g	100 ↓ 0	PSL,CYA ↓ PSL,CYA	妊娠7週 で中止	11ヵ月
31	糸球体腎炎	27	38週 帝王切開	不明	男児 1,774g	50 ↓ 50	不明	継続	1年 2ヵ月
32	全身性エリテ マトーデス	28	37週 経膈分娩	不明	男児 2,610g	100 ↓ 0	不明	妊娠6週 で中止	12年 2ヵ月
33	全身性エリテ マトーデス	34	31週 帝王切開	不明	男児 1,658g	150 ↓ 0	PSL ↓ 不明	妊娠4週 で中止	4年 5ヵ月
34	全身性エリテ マトーデス	22	38週 経膈分娩	不明	男児 2,875g	150 ↓ 0	不明	妊娠3週 で中止	6年
35	慢性糸球体腎 炎	28	37週 帝王切開	不明	女児 2,442g	25 ↓ 不明	m-PSL,TAC ↓ m-PSL,TAC	不明	不明
36	微小変化群	36	36週 帝王切開	不明	女児 2,308g	150 ↓ 150	PSL ↓ PSL	継続	1年 8ヵ月 以上
37	全身性エリテ マトーデス	25	36週 経膈分娩	不明	女児 1,916g	100 ↓ 0	PSL ↓ PSL	妊娠7週 で中止	3年 2ヵ月
38	腎移植後	22	33週 経膈分娩	不明	男児 2,068g	250 ↓ 250	不明	継続	10年 以上
39	慢性糸球体腎 炎	18	39週 経膈分娩	不明	女児 2,600g	投与 ↓ 投与	PSL ↓ PSL	中止	不明
40	全身性エリテ マトーデス	33	35週 帝王切開	不明	男児 2,012g	150 ↓ 0	PSL ↓ PSL	中止	4ヵ月

略号 BRD : bredinin AZP : azathioprine PSL : prednisolone CYA : cyclosporine
MTX : methotrexate m-PSL : methylprednisolone TAC : tacrolimus hydrate

*1) : 本剤の【効能・効果】は、下記のとおりです。

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) : 本剤の添付文書の【用法・用量】もご参照ください。

性腺への影響

生殖可能な年齢の患者および小児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していただく必要があります。

1. 性腺機能抑制について

(1) 男性生殖器への影響

〔基礎〕ラットにおいて精巣の精子形成細胞の比較的軽度な減少¹⁾、精細管萎縮²⁾がみられました。

また、ラットの造精機能に対する影響を調べた実験³⁾では、精子数減少、精細管内の精子の障害がみられました。しかしながら、特に異常はみられなかったという報告^{4), 5)}もあります。

1) 斉藤実他：応用薬理, 26(2), 293～306(1983)

2) 斉藤実他：応用薬理, 26(2), 307～325(1983)

3) 岩崎雅志他：日本泌尿器科学会雑誌, 87(1), 42～49(1996)

4) 内田久則他：J. Toxicol. Sci., 10:35～49(1985)

5) 奥平雅彦他：J. Toxicol. Sci., 10:51～65(1985)

〔臨床〕微少変化型ネフローゼ症候群患者（16歳）で、精子数・精子運動率の低下、精子奇形率の増加、FSHの上昇、テストステロンの低下がみられましたが、本剤中止により速やかに改善し正常化したという報告⁶⁾があります。また、明らかな影響はみられなかったという報告⁷⁾もあります。

6) 石川敏子他：腎と透析, 26(6), 1109～1113(1989)

7) 太田信隆他：移植, 19(3), 159～163(1984)

〔参考〕腎移植患者を対象とした6年間の使用成績調査において、男性が本剤服用中に正常児を儲けた例が18例22回ありました。

(2) 女性生殖器への影響

〔基礎〕ラットにおいて子宮重量の低下⁸⁾がみられました。しかしながら、特に異常はみられなかったという報告⁹⁾もあります。

8) 斉藤実他：応用薬理, 26(2), 307～325(1983)

9) 永田次雄他：応用薬理, 26(3), 353～375(1983)

〔臨床〕成人女性で本剤投与中に月経異常がみられた症例¹⁰⁾があります。

10) 塩川優一他：炎症, 8(3), 263～275(1988)

2. 性腺の成長について（小児への投与）

小児に対しては本剤の使用経験が少なく、安全性が確立していません。したがって、小児に投与する場合には、副作用の発現に注意し、慎重に投与する必要があります。

女兒の場合、性腺抑制等の報告はありません。また、男児の場合、小児腎移植患者での性腺発育への本剤の影響を検討したところ、移植後6ヵ月以内の患児では性腺の発育遅延が認められたが、移植前の腎不全状態に起因するものと推定され、1年、2年と経過するにつれ、年齢相当に追いつき成熟したという報告¹¹⁾があります。

11) 長谷川昭他：腎と透析, 18(4), 505～511(1985)

腎障害のある患者への投与

ブレディニンは主として腎臓から排泄されるため、腎障害のある患者に投与した場合には、排泄が遅延して血中濃度が高まり、骨髄機能抑制（前駆症状として、主に悪心・嘔吐、口内炎等）の副作用が発現する可能性があります。したがって、腎障害のある患者に本剤を投与する場合には、なるべく低用量から、患者の状態をよく観察しながら投与し、異常がみられた場合には、直ちに減量・休薬する等の処置を行って下さい。

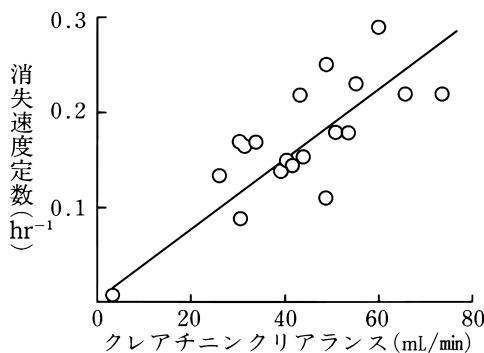
〔予知・注意〕白血球減少等の骨髄機能抑制は、投与開始後早期に発現することが多いので、開始直後または増量直後は、特に慎重な観察が必要です。頻回に血液検査・腎機能検査を行う等、患者の状態を十分観察し、特に、脱水等には、十分に注意する必要があります。

〔対策〕腎機能の程度、年齢、体重等を考慮し、なるべく低用量から投与を開始し、増量する場合には、少量ずつ行い、異常がみられた場合には、直ちに休薬し、適切な処置を行って下さい。

なお、本剤は血液透析により、約60%除去できます。

ブレディニンの血清中からの消失と腎機能との関係

腎機能を良好に維持している腎移植患者に本剤100mgを投与した結果、血中濃度は2時間後に最高値(2.38 μg/ml)を示した。血中半減期(T_{1/2})は2.2時間であった¹⁾。クレアチニンクリアランス(Ccr)と血中からの消失速度定数は高度に相関した²⁾。



腎移植患者(19名)および腎不全患者(3名)における消失速度定数と腎機能との関係

この関係から求めたCcrとT_{1/2}との関係

Ccr (ml/min)	T _{1/2} (hr)*
80	2.36
60	3.13
40	4.64
20	8.98

回帰式: $y = 0.0036x + 0.0052$

r (相関係数) = 0.85420

* 推計値

なお、クレアチニンクリアランスを血清クレアチニン値、年齢及び体重より換算する計算式の一例として、次の式がある³⁾。

男: $\text{クレアチニンクリアランス(ml/min)} = \text{体重(kg)} \times (2.305 - 0.0104 \times \text{年齢}) \div \text{血清クレアチニン値(mg/dl)}$

女: $\text{クレアチニンクリアランス(ml/min)} = \text{体重(kg)} \times (1.800 - 0.0070 \times \text{年齢}) \div \text{血清クレアチニン値(mg/dl)}$

1) 草場亮輔他: 移植, 17(suppl.), 585~593(1982)

2) 高田寛治他: 移植, 17(suppl.), 595~601(1982)

3) Konishi, K., et al.: Jpn. J. Neph., 26(9), 1195~1203(1984)

骨髓機能抑制

ブレディニンは、プリン代謝拮抗作用を有する免疫抑制剤であり、骨髓機能抑制作用を有するため、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を起こすことがあります。

〔発現時期〕半数以上が本剤投与開始から3ヵ月以内に発現していますが、1年以上経過した後に発現した例もあります。本剤は腎排泄型薬剤であり、腎障害のある患者で、排泄が遅延した場合、開始初期に急激に白血球減少等が発現することがありますが、腎機能正常者では、急激に白血球数が減少することはほとんどありません。

〔予知・注意〕頻回に血液検査、腎機能検査を行い、白血球数等が低下した場合には、減量・休薬等の適切な処置を行って下さい。

〔対策〕白血球数が4,000/mm³未満に減少した場合には、減量を考慮し、さらに、3,000/mm³以下に減少した場合には、直ちに休薬して下さい。また、重篤な骨髓機能抑制が発現した場合には、投与を中止し、輸血、G-CSF製剤投与、抗生物質投与等の適切な処置を行って下さい。

白血球減少発現症例

患者		1日投与量 投与期間	経過及び処置												
性・年齢	使用理由 (合併症)														
女 50代	ループス腎炎 (糖尿病)	150mg 110日間	体重:38kg Ccr : 42.1ml/min 投与開始日 本剤 150 mgを投与開始。 投与 16 週目 白血球減少が発現し、投与中止。 中止 4 週間後 回復。 <table border="1" style="margin: 10px auto; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>開始時</th> <th>16 週後</th> <th>中止 4 週後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>白血球 (/mm³)</td> <td>3800</td> <td>2100</td> <td>4200</td> </tr> <tr> <td>顆粒球 (%)</td> <td>53</td> <td>53</td> <td>87</td> </tr> </tbody> </table>	項目	開始時	16 週後	中止 4 週後	白血球 (/mm ³)	3800	2100	4200	顆粒球 (%)	53	53	87
項目	開始時	16 週後	中止 4 週後												
白血球 (/mm ³)	3800	2100	4200												
顆粒球 (%)	53	53	87												
本間光夫他：臨床医薬,5(4),795～824(1989)															
併用薬：プレドニゾロン、クロニジン塩酸塩、デキストラン硫酸ナトリウムイオウ、カリジノゲナーゼ、複合ビタミンB剤、インスリン															

腎障害のある患者での骨髓機能抑制発現症例

患者：女・70代
原疾患：関節リウマチ
合併症：腎不全、高血圧、貧血
経過及び処置：
 本剤投与前より腎不全を合併していたが、本剤投与開始後さらに腎機能が増悪した。
 本剤を含む全使用薬剤を中止したが、中止5日目に急激な白血球減少を来した。
 輸血、G-CSF製剤投与、抗生物質投与等の処置により、発現2週後に白血球減少は回復した。

開始日 11日目

金チオリンゴ酸Na 10mg/週
ミノピリン75mg/日

ロキソプロフェンナトリウム水和物、プレドニゾロン、ゲファルナート、クエン酸第一鉄ナトリウム、ニカルシジン塩酸塩

感染症

ブレディニンの免疫抑制作用により、感染症が発現または増悪する可能性があります。また、マウスの感染治療実験において、本剤投与により抗生物質治療の効果減弱が認められています。

〔発現時期〕 半数以上が本剤投与開始から6ヵ月以内に発現していますが、1年以上経過した後に発現した例もあります。

〔予知・注意〕 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、適切な処置を行って下さい。

〔対策〕 肺炎、髄膜炎、敗血症、ウイルス性肝炎^{注)}を合併している患者では、合併症の増悪等の重篤な感染症があらわれることがあります。重篤な感染症があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、抗生物質投与等の適切な処置を行って下さい。また、重篤でない感染症の場合には、本剤を中止せずに減量、治療薬投与等で回復している例もあります。

感染症（気管支炎、帯状疱疹）発現症例

No.	患者		1日投与量 投与期間	経過及び処置	
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)			
1	女 60代	関節リウマチ (骨粗鬆症)	300mg ^{*1)} (7週間継続)	投与開始前 投与開始日 投与5週間後 発現19日後	尿管閉塞の既往あり。 本剤300mgを投与開始。 気管支炎発現。 本剤の投与は継続したが、消失した。 <医師のコメント> 呼吸器感染症は7ヵ月前までシクロホスファミドを使用した際にも繰り返し出現した。 本剤投与開始4週間後よりプレドニゾロンを増量(5→10mg/日)。気管支炎はこれにより感染抵抗が低下したことが最も考えられるが、本剤も免疫抑制剤であり関連がないとはいえない。
併用薬：プレドニゾロン、ピロキシカム					
2	女 30代	ループス腎炎 (甲状腺腫)	150mg (6週間継続)	投与開始日 投与4週間後 投与6週間後	本剤150mgを投与開始。 帯状疱疹発現。 アシクロビル投与、人免疫グロブリン療法(2.5g、3日間)により症状は回復した。 <医師のコメント> 本例においてはプレドニゾロンの大量投与も行われており、本剤併用によって易感染状態が増強したと考えられる。本剤は継続投与しているが、その後はウイルス感染を含む副作用は生じていない。 近藤啓文他：臨床免疫,21(4),643～650(1989)
併用薬：プレドニゾロン					

*1)：本剤の「関節リウマチ」に対する用法・用量は、1998年3月の再審査結果の公表に伴い、「1回50mg～100mgを1日3回経口投与する。」から「1回50mgを1日3回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。」へ変更された。なお、本症例はその用法・用量変更前に本剤が使用された症例である。

注) 免疫抑制剤が投与された B 型肝炎ウイルス (HBV) キャリアの患者では、HBV の再活性化による肝炎を発症した症例が報告されています。また、HBs 抗原陰性の患者および C 型肝炎ウイルス (HCV) キャリアの患者でも、免疫抑制剤の投与開始後に、HBV の再活性化による肝炎を発症した症例および HCV の再活性化による C 型肝炎が悪化した症例が報告されています。

肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合には、肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど観察を十分に行い、肝炎の発症・悪化の徴候や症状の発現に注意してください。なお、免疫抑制療法を安全に施行するために、厚生労働省研究班による「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン (改訂版)」¹⁾ や日本リウマチ学会より「B 型肝炎ウイルス感染リウマチ性疾患患者への免疫抑制療法に関する提言」²⁾ が発出されています。

一般社団法人 日本リウマチ学会 HP「日本リウマチ学会からのお知らせ」より

1) http://www.ryumachi-jp.com/info/news110926_gl.pdf

2) http://www.ryumachi-jp.com/info/news110906_new.pdf

感染症（ウイルス性肝炎）発現症例

No.	患者		1日投与量 投与期間	経過及び処置	
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)			
3	男 60代	腎移植後 (C型肝炎) (糖尿病)	50mg 218日間 ↓ 100mg 203日間 ↓ 150mg 1941日間 ↓ 100mg 16日間	投与開始日 投与 2220 日後 投与 2279 日後 投与 2285 日後 投与 2327 日後 投与 2330 日後 投与 2340 日後 投与 2362 日後 投与 2378 日後 中止 2 日後	腎移植後 (慢性糸球体腎炎) における免疫抑制として、本剤 50mg (0.9mg/kg) の投与開始。(その後、本剤投与量を 100mg→150mg に増量。) 腹部膨満感、尿量減少、発熱、腎機能低下を認められた。治療にて一時症状軽快。 再び腹水増悪、腎機能低下がみられ、肝機能の急激な悪化が認められた。持続的に腹水ドレナージ施行。 肝硬変発現。 肝機能悪化。 肝生検にて慢性活動性肝炎の像と軽度の壊死、炎症反応等が認められた。 帯状疱疹発現。 本剤 100mg (1.8mg/kg) に減量。 結腸からの出血発現、本剤投与中止。 肝硬変、消化管出血により死亡。

項目	正常値	投与 2年前	投与 2194 日後	投与 2222 日後	投与 2285 日後	投与 2320 日後	投与 2327 日後	投与 2362 日後	投与 2369 日後
AST(GOT) (U/l)	10~40	21	86	59	104	—	89	44	35
ALT(GPT) (U/l)	10~40	56	155	84	379	—	407	52	32
ALP (IU/l)	150~280	257	213	226	310	—	354	307	237
LDH (IU/l)	220~460	235	359	359	808	—	459	572	237
BUN (mg/dl)	10~20	83	39	52	82	—	99	69	122
SCr (mg/dl)	0.6~1.1	17.2	1.9	2.9	2.7	—	2.5	2.1	2.4
PT (sec)	10~20	—	—	—	—	13.0	—	—	16.3

併用薬：シクロスポリン、アザチオプリン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム

間質性肺炎

発現機序は明確ではありませんが、ブレディニン投与により発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎が発現した症例があります。

〔発現時期〕 半数以上が本剤投与開始から3ヵ月以内に発現していますが、1年以上経過した後に発現した例もあります。

〔予知・注意〕 患者の状態を十分に観察し、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等により、間質性肺炎の発現が認められた場合には、本剤を中止し、適切な処置を行って下さい。

〔対策〕 間質性肺炎が発現した場合には、直ちに投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与、酸素吸入等の適切な処置を行って下さい。

間質性肺炎発現症例

No.	患者		1日投与量 投与期間	経過及び処置	
	性・年齢	使用理由 (合併症)			
1	男 60代	関節リウマチ (レイノー現象) (高血圧症)	100mg 14日間 ↓ 150mg 70日間	投与開始日 投与15日後 投与79日後 投与85日後 中止13日後	D-ペニシラミンに換え、本剤100mgを投与開始。 本剤150mgに増量。 風邪様症状(咳、痰)がみられた。 咳、痰、胸部が苦しい感じ、食欲不振、体重減少が出現。発熱なし。全身状態が悪く、胸部X線上、両肺野に均質性の広範な陰影を認め、入院。 本剤投与中止。酸素吸入、ステロイドパルス療法施行、感染予防として抗生物質を投与。 X線上の異常陰影改善。
併用薬：金チオリンゴ酸ナトリウム、インドメタシンフェルネシル、アルファカルシドール、トコフェロールニコチン酸エステル、塩酸トドララジン					
2	女 50代	全身性エリテマトーデス (肺線維症)	150mg 220日間	投与開始日 投与147日後 投与158日後 投与175日後 投与189日後 投与202日後 投与220日後 中止24日後	本剤150mgを投与開始。 咳嗽が出現したが、偶発的な感冒と考えた。 咳嗽、喀痰あり。 泡状の喀痰が増し、労作時呼吸困難を呈した。 両下肺に湿性ラ音を聴取。 呼吸困難増悪、嚥下障害、両下肺に陰影の増強を認め、入院。肺線維症・間質性肺炎と考え、メチルプレドニゾロン(500mg×4日、250mg×7日、125mg×7日)を投与。 本剤投与中止。 回復。
併用薬：プレドニゾロン、イコサペント酸エチル、柴朴湯、ファモチジン					
3	男 70代	関節リウマチ	3錠 14日間 ↓ 休薬 (2ヵ月) ↓ 3錠 7日間	投与開始日 投与2ヵ月後 再投与終了8日後 発現1.5ヵ月後	本剤3錠×14日間投与。X線所見は異常なかった。 本剤3錠×7日間を再投与。 X線上、異常陰影が発見され、入院。開胸肺生検の結果はBOOP型であり、ステロイドパルス療法施行。その後、プレドニゾロン40mgの服用を開始。 軽快。
併用薬：セフポドキシムプロキシセチル、トスフロキサシントシル酸塩水和物、フマル酸クレマスチン、強力ネオミノファーゲンシー、プレドニゾロン、ファモチジン					

急性腎不全

発現機序は明確ではありませんが、ブレディニン投与後に急性腎不全が発現した症例があります。

〔発現時期〕半数以上が本剤投与開始から3ヵ月以内、特に投与開始数日後までに発現しています。
また、1年以上経過した後に、何らかの要因による脱水状態とともに、急性腎不全が発現した例もあります。

〔予知・注意〕発現症例では、嘔吐、下痢、食欲不振、口内炎等の消化器症状、全身倦怠感が同時にみられています。また、腎障害のある患者（注1）で、尿酸値上昇（注2）を伴って発現している症例も多くみられたため、開始時から腎障害がある患者、特に尿酸値が高い患者では、できるだけ低用量から投与を開始し、開始直後は頻回に腎機能、血清尿酸値等の検査を行い、脱水等の患者の状態を十分観察して下さい。

また、腎障害のある患者で尿酸値上昇が認められた場合には、早めに本剤を減量する等の処置を行って下さい。

注1：本剤は腎排泄型製剤であるため、腎障害のある患者では排泄が遅延して血中濃度が高まり、副作用が増強する可能性があります。一方、尿酸は、約70%が腎臓から排泄されるため、腎障害のある患者では尿酸の排泄が低下する可能性があります。

注2：本剤の副作用として尿酸値上昇の発現が知られています（21 ページ「その他の副作用 尿酸値上昇」の項参照）。

〔対策〕急性腎不全が発現した場合には、投与を中止し、血液透析、アロプリノール等の高尿酸血症治療薬の投与、輸液等による水分調節（利尿）等の適切な処置を行って下さい。

急性腎不全発現症例

患者		1日投与量 投与期間	経過及び処置				
性・ 年齢	使用理由 (合併症)						
男 60代	関節リウマチ (腎機能異常) (近位尿細管の 軽度障害) (胃潰瘍) (骨粗鬆症) (慢性動脈閉塞 症) (頸椎症) (肺線維症)	300mg*1) 14日間	投与開始日 投与8日目 投与15日目 中止20日後	外来にて本剤 300mg (6.0mg/kg) の投与開始。 口内炎、舌炎、咽頭炎、心窩部痛出現のため、食思低下。以降、徐々に痛みが強くなるが、食事量は少ないが変化なく、皮膚の湿度も変わらず、末梢静脈の緊張も良好であった。 朝、下痢が4回あり。外来受診時に BUN 123mg/dl、SCr 9.3mg/dl、尿酸値 28.5mg/dl、K6.2mEq/l であり、緊急入院。本剤投与中止し、血液透析を施行。回復。			
		項目	開始時	投与15日目	中止3日後	中止13日後	中止20日後
		SCr (mg/dl)	1.4	9.3	2.8	1.1	1.1
		BUN (mg/dl)	29	123	48	13	13
		UA (mg/dl)	4.5	28.5	9.7	3.3	3.4
		K (mEq/l)	4.4	6.2	4.3	4.1	—
併用薬：ロキソプロフェンナトリウム水和物、ファモチジン、アルファカルシドール、プレドニゾロン、レバミピド、イコサペント酸エチル							

*1)：本剤の「関節リウマチ」に対する用法・用量は、1998年3月の再審査結果の公表に伴い、「1回50mg~100mgを1日3回経口投与する。」から「1回50mgを1日3回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。」へ変更された。なお、本症例はその用法・用量変更前に本剤が使用された症例である。

肝機能障害、黄疸

発現機序は明確ではありませんが、ブレディニン投与後に肝機能障害、黄疸が発現した症例があります。

〔発現時期〕 半数以上が本剤投与開始から3ヵ月以内に発現しています。

〔予知・注意〕 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、適切な処置を行って下さい。

〔対策〕 症状が肝機能異常の範囲である場合には、継続投与あるいは減量投与中に回復、または本剤中止のみで回復している症例もあります。症状が比較的重い場合には、本剤を中止し、肝庇護剤投与等の適切な処置を行って下さい。

肝機能障害発現症例

No.	患者		1日投与量 投与期間	経過及び処置					
	性・年齢	使用理由 (合併症)		投与開始日	投与56日後	投与77日後	中止14日後	中止28日後	中止52日後
1	女 50代	全身性エリテマトーデス	150mg 77日間	投与開始日	投与56日後	投与77日後	中止14日後	中止28日後	中止52日後
				全身性エリテマトーデスに対し、本剤 150mg (5.8mg/kg) の投与開始。	軽度肝機能異常を認める。	肝機能異常・薬剤性肝障害が発現。本剤投与中止。肝庇護剤投与。	入院。	軽快。	
				中止7日後	中止53日後				
項目		正常値	投与14日前	投与56日後	投与77日後 (発現日)	中止14日後	中止28日後	中止52日後	
AST(GOT) (IU/l)		10~40	33	62	320	1385	765	63	
ALT(GPT) (IU/l)		8~40	19	34	187	486	351	90	
ALP (IU/l)		104~359	311	324	675	2554	3407	1886	
LDH (IU/l)		107~227	476	623	1142	1864	2227	329	
T.Bil (mg/dl)		0.4~1.4	0.6	0.7	0.6	1.9	10.3	2.9	
併用薬：ファモチジン、アルファカルシドール、アセチルサリチル酸・ダイアルミネート、ジピリダモール、プレドニゾロン、水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム、アザチオプリン									
2	女 50代	関節リウマチ	300mg*1) 約16週間 ↓ 150mg 約8週間	投与開始日	投与4週目	投与12週目	投与16週時	投与25週時	中止10週後
				本剤 300 mgを投与開始。	ALP が上昇。	GOT、GPT が上昇。	本剤を 150mg に減量した。	減量後も改善しないため、本剤投与中止。	改善した。
項目		開始時	4週目	12週目	25週目	中止10週後			
AST(GOT) (IU/l)		23	25	60	46	27			
ALT(GPT) (IU/l)		12	15	40	40	23			
ALP (IU/l)		473	635	1294	1346	850			
塩川優一他：臨床医薬,6(12),2593~2605(1990)									
併用薬：水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム、イブプロフェン									

*1)：本剤の「関節リウマチ」に対する用法・用量は、1998年3月の再審査結果の公表に伴い、「1回 50 mg~100mg を1日3回経口投与する。」から「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。」へ変更された。なお、本症例はその用法・用量変更前に本剤が使用された症例である。

消化管潰瘍、消化管出血、消化管穿孔

発現機序は明確ではありませんが、ブレディニン投与後に消化管潰瘍、消化管出血、消化管穿孔が発現した症例があります。

〔発現時期〕 半数以上が本剤投与開始から3ヵ月以内に発現しています。

〔予知・注意〕 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、適切な処置を行って下さい。

〔対策〕 症状が比較的軽い場合では、継続投与あるいは減量投与中に回復、または本剤中止のみで回復している症例もあります。症状が比較的重い場合には、本剤を中止し、H₂-ブロッカー、プロトンポンプ阻害剤等の抗潰瘍剤投与等の適切な処置を行って下さい。

小腸穿孔、胃潰瘍発現症例

No.	患者		1日投与量 投与期間	経過及び処置	
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)			
1	女 30代	腎移植後 慢性腎不全	125～300mg 40日間	投与開始日	本剤およびシクロスポリン、プレドニゾンによる免疫抑制療法開始。
				投与3日目 投与39日目	生体腎移植術施行。術後の経過は良好。 尿量減少、発熱、腹痛が発現。 緊急開腹術を行い、回腸部の穿孔と診断。 小腸瘻、人工肛門造設。 回復。
				投与40日目	本剤投与中止。 他の免疫抑制剤は減量して継続。全身状態は徐々に改善。
併用薬：シクロスポリン、プレドニゾン、プレドニゾンコハク酸エステルナトリウム、コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム、カルベニシリンナトリウム					
2	女 60代	関節リウマチ	300mg ^{*1)} 83日間	投与開始日	本剤300mgを投与開始。
				投与84日目	胃潰瘍が発現。本剤の投与を中止し、抗潰瘍薬投与により軽快した。 塩川優一他：炎症,8(3),263～275(1988)
併用薬：インドメタシン、スクラルファート水和物、アテノロール					

*1)：本剤の「関節リウマチ」に対する用法・用量は、1998年3月の再審査結果の公表に伴い、「1回50mg～100mgを1日3回経口投与する。」から「1回50mgを1日3回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。」へ変更された。なお、本症例はその用法・用量変更前に本剤が使用された症例である。

重篤な皮膚障害

発現機序は明確ではありませんが、ブレディニン投与後に皮膚粘膜眼症候群（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発現した症例があります。

- [発現時期] 半数以上が本剤投与開始から1ヵ月以内の早期、特に投与開始数日後までに発現しています。
- [予知・注意] 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、適切な処置を行って下さい。
- [対策] 投与を中止し、ステロイド剤、抗アレルギー剤等の投与を行って下さい。また必要に応じて皮膚科専門医の診察を検討して下さい。

皮膚粘膜眼症候群発現症例

No.	患者		1日投与量 投与期間	経過及び処置				
	性・年齢	使用理由 (合併症)						
1	男 40代	ネフローゼ症候群 慢性腎不全 IgA腎症 (高血圧) (糖尿病) (狭心症)	150mg 48日間	投与開始日 本剤 150mg の投与開始。 投与 40 日目 全身に発疹が発現。発熱、咽頭痛、咳痰あり。風疹を疑い投薬加療。 投与 41 日目 口腔内、頭皮にも発疹を認める。 投与 48 日目 発疹の増悪、口腔内炎症所見著明にて、入院。本剤投与中止。 中止 3 日後 皮膚科にて、皮膚粘膜眼症候群と診断。ステロイドパルス療法開始。 中止 9 日後 呼吸状態不良。血中酸素濃度が酸素大量投与にて改善しないため、気管内挿管後、人工呼吸管理開始。 中止 11 日後 気管支鏡施行し、気管支粘膜にまで炎症・腫脹著明のため換気不十分と判明。 中止 12 日後 死亡。 死因：呼吸不全 剖検：無				
		項目	投与 128 日前	投与 44 日前	投与中止日	中止 2 日後	中止 3 日後	中止 8 日後
		白血球数 (/μl)	13060	—	23140	—	17780	5590
		赤血球数 (万/μl)	422	—	389	—	401	314
		血小板数 (万/μl)	35.2	—	36.0	—	21.8	4.4
		BUN (mg/dl)	—	46.5	72.7	—	84.3	101.0
		SCr (mg/dl)	—	3.2	5.9	—	6.8	5.3
		AST(GOT) (U/l)	8	—	—	66	61	33
		ALT(GPT) (U/l)	11	—	—	180	164	27
		Na (mEq/l)	—	140	136	—	139	144
		K (mEq/l)	—	4.4	5.6	—	5.4	5.2
併用薬：ロキソプロフェンナトリウム水和物、セラペプターゼ、球形吸着炭、アムロジピンベシル酸塩、プレドニゾン、ラニチジン塩酸塩、柴苓湯、ジラゼブ塩酸塩水和物、ジピリダモール								

膵炎

発現機序は明確ではありませんが、ブレディニン投与後に膵炎が発現した症例があります。

- [発現時期] 半数以上が本剤投与開始から1ヵ月以内の早期に発現していますが、1年以上経過した後に発現した例もあります。
- [予知・注意] 観察を十分に行い、腹痛、悪心・嘔吐、食欲不振、全身倦怠感等の初期症状が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行って下さい。
- [対策] 症状が比較的重い場合には、投与を中止し、蛋白分解酵素阻害剤の投与等の適切な処置を行って下さい。
- [参考] 動物実験では、本剤による膵臓の障害はみられていません。

急性膵炎（血清膵酵素上昇）発現症例

患者		1日投与量 投与期間	経過及び処置						
性・年齢	使用理由 (合併症)								
女 60代	関節リウマチ (急性膵炎)	100mg 不明	投与開始日	他院にて本剤 100mg の投与開始。					
			中止 18 日前	下痢が発現。後日改善。					
			中止 4 日前	腹痛、嘔気が発現。					
			中止 2 日前	当院を初診。血清アミラーゼ 317 IU/l、リパーゼ 194 U/l、CRP 9.67mg/dl と高値を示し、急性膵炎と診断し、加療開始。入院。					
			中止 1 日前	CTでは膵炎の所見なし。胆石や胆管結石も認めず。もともと慢性膵炎があることを示唆する所見なし。					
			投与中止日	本剤投与中止。病状は約1週間でおさまっていたので、経口摂食開始。カモスタットメシル酸塩、総合消化酵素製剤投与。					
			中止 7 日後	エコーにて異常所見なし。					
			中止 11 日後	軽快。退院。					
			項目	中止 2 日前	中止 1 日前	中止 1 日後	中止 3 日後	中止 6 日後	中止 9 日後
			血清アミラーゼ (IU/l)	317	88	212	101	163	182
			リパーゼ (U/l)	194	94	257	—	144	170
			CRP (mg/dl)	9.67	10.93	3.59	4.31	1.36	1.31
			白血球数 (/μl)	8100	5900	7000	7900	10300	8300
併用薬：プレドニゾロン、ジクロフェナクナトリウム、ファモチジン									

高血糖、糖尿病

発現機序は明確ではありませんが、ブレディニン投与後に高血糖、糖尿病および糖尿病の悪化が発現した症例があります。

〔発現時期〕 半数以上が本剤投与開始から3ヵ月以内に発現していますが、1年以上経過した後に発現した例もあります。

〔予知・注意〕 口渇、全身倦怠感の発現、血糖値の上昇及び尿糖の出現に注意する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するなど、適切な処置を行って下さい。

〔対策〕 症状が比較的重い場合には、投与を中止し、インスリン等の治療薬の投与を行って下さい。

〔参考〕 一般に薬剤性糖尿病を発症する機序としては、おもにインスリン分泌に対する作用、肝または筋肉や脂肪組織などの末梢組織でのインスリン作用に対する影響、あるいは両者の組合せが考えられていますが、動物実験では、本剤による膵臓の障害は認められておらず、膵臓との関連性についても不明です。

高血糖発現症例

患者		1日投与量 投与期間	経過及び処置				
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		投与開始日	中止 1日後	中止 3日後	中止 10日後	中止 17日後
男 60代	ネフローゼ症候群 (右大腿骨頭壊死)	150mg 26日間	投与開始日 投与26日目 中止9日後	本剤150mgの投与開始。 高血糖が発現。入院。 高血糖に対して本剤中止とし、インスリン1日4回で対処し、血糖のコントロールをしている。 軽快。			
項目	投与 開始日	投与 15日目	投与 26日目 (投与中止日)	中止 1日後	中止 3日後	中止 10日後	中止 17日後
血糖 (mg/dl)	114	250	625	274	124	95	138
併用薬：プレドニゾロン、リセドロン酸ナトリウム水和物、ジラゼブ塩酸塩水和物、アスピリン、レバミピド、シンバスタチン、タムスロシン塩酸塩							

その他の副作用

腎 臓

ブレディニン服用中の患者、特に関節リウマチ患者で、BUN、クレアチニンの上昇、蛋白尿、血尿が発現した症例があります。

〔発現時期〕 半数以上が本剤投与開始2週間後から3ヵ月後までに発現しています。

〔対策〕 症状は、軽微または中等度のものが多く、本剤を中止している例もありますが、継続または減量で回復している例もあります。

但し、本剤は腎排泄型薬剤であり、腎機能が低下した場合には排泄が遅延し、骨髄機能抑制等の副作用が発現するおそれがあるので、腎機能の程度に応じ、減量・休薬等を考慮して下さい（7ページ「腎障害のある患者への投与」の項参照）。

腎機能異常、血尿発現症例

No.	患者		1日投与量 投与期間	経過及び処置				
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)						
1	男 40代	関節リウマチ	300mg*1) (6週間継続)	投与開始日	本剤 300 mgを投与開始。			
				投与 4 週目	BUN、クレアチニン上昇が発現。			
				投与 6 週目	継続投与にもかかわらず消失。			
					項目	開始時	4 週目	6 週目
					BUN (mg/dl)	17.5	32	15.9
					SCr (mg/dl)	0.66	1.63	0.66
併用薬：プレドニゾロン、アセメタシン、プラウノトール								
2	女 50代	関節リウマチ	150mg 77日間	投与開始日	本剤 150 mgを投与開始。			
				投与 78 日目	血尿が発現し、本剤投与中止。			
				投与中止 1 ヶ月後	血尿は消失。			
					項目	開始時	11 週目	17 週目
					尿蛋白	—	—	—
					尿沈渣 RBC	1~5/各	多数/各	5~10/各
					尿沈渣 WBC	1~5/各	1~5/各	1~5/各
塩川優一他：炎症,8(3),263~275 (1988)								
併用薬：ベタメタゾン、チアプロフェン酸								

*1)：本剤の「関節リウマチ」に対する用法・用量は、1998年3月の再審査結果の公表に伴い、「1回 50 mg~100mg を 1日 3回経口投与する。」から「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。」へ変更された。なお、本症例はその用法・用量変更前に本剤が使用された症例である。

消化器

ブレディニン投与により、食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、軟便、腹痛、便秘、口内炎、舌炎、また、腹部膨満感、舌苔が発現した症例があります。

〔発現時期〕消化器症状のうち、悪心・嘔吐は、多くは本剤投与開始から1ヵ月以内の早期、特に投与開始数日後までに発現しています。

また、口内炎、舌炎、舌苔は、多くは本剤投与開始から3ヵ月以内に発現しています。

〔対策〕食欲不振、腹痛等では継続投与可能ですが、症状に応じて、胃薬等の併用あるいは本剤の減量・休薬等を考慮して下さい。また、悪心・嘔吐、口内炎等は、骨髄機能抑制に先立って起こることがありますので、血液検査値のチェックを行って下さい。

消化器系副作用発現症例

患者		1日投与量 投与期間	経過及び処置	
性・ 年齢	使用理由 (合併症)			
男 30代	ステロイド抵抗性 ネフローゼ症候群	150mg 10日間	投与開始日 投与開始直後 投与10日目	本剤150mgを投与開始。 胃部不快感が発現。本剤の投与は継続し、 スクラルファート水和物投与。 回復。 越川昭三他：腎と透析,23(5),971~980(1987)
併用薬：インドメタシン、ジピリダモール				

過敏症

ブレディニン投与により発疹、そう痒感、発熱があらわれることがあります。

発疹の型に特徴的と思われるものはなく、湿疹、蕁麻疹、紅斑、丘疹、水疱など様々です。

発疹、そう痒感の発現部位も、上下肢、体幹部、顔面等、あるいは全身にみられています。

〔発現時期〕半数以上が本剤投与開始から1ヵ月以内の早期、特に投与開始数日後までに発現しています。

〔対策〕本剤を中止し、必要に応じて対症療法を行って下さい。

尿酸値上昇

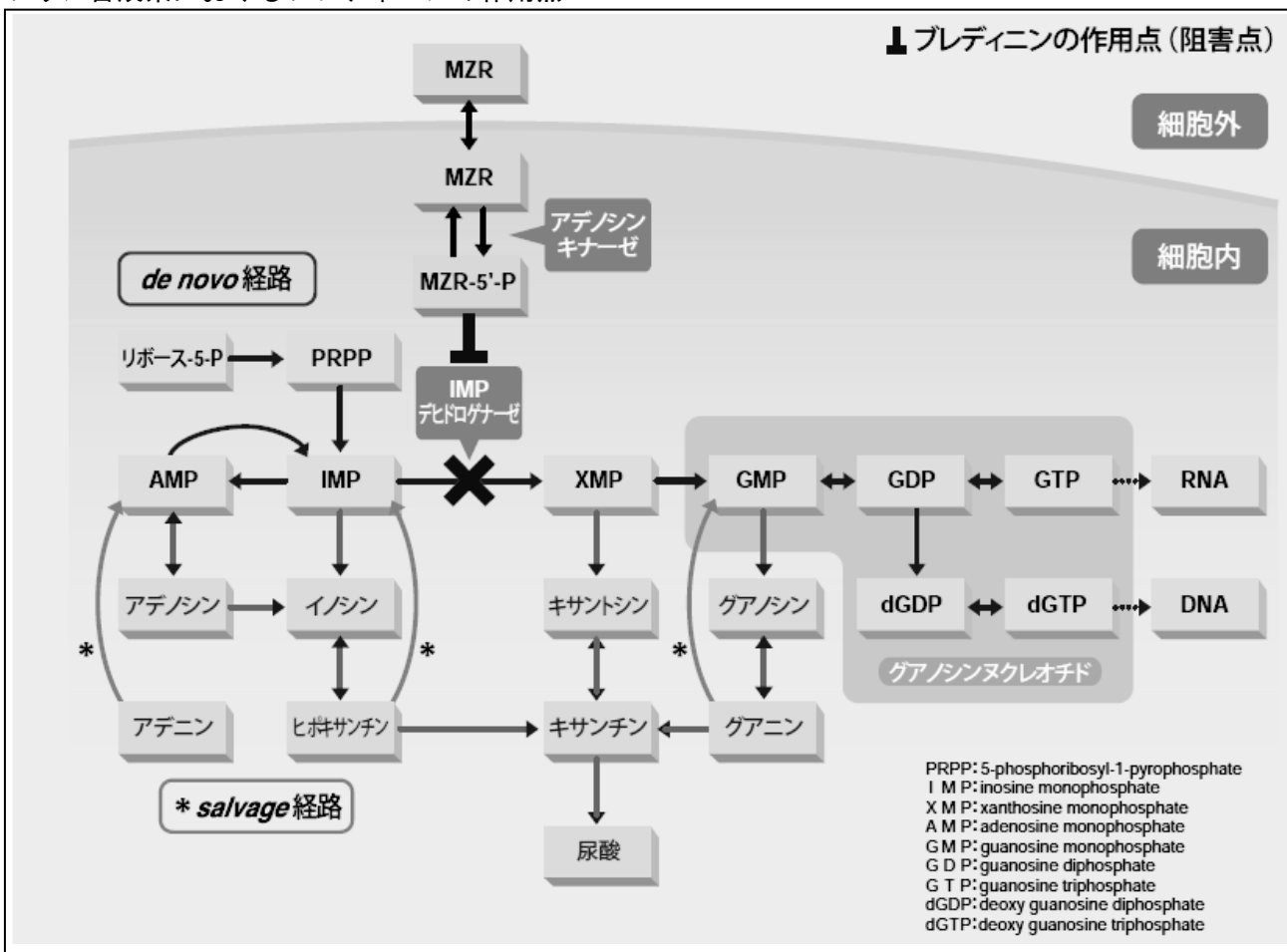
ブレディニン投与後に尿酸値上昇があらわれることがあり、これは本剤のプリン合成阻害作用に基づく尿酸生成増加による可能性が指摘されています。

〔発現時期〕 半数以上が本剤投与開始から3ヵ月以内に発現しています。

また、尿酸値の上昇はほとんどが一過性であり、投与後比較的早期に発現し、多くは投与継続にもかかわらず消失したとの報告¹⁾や投与4～7日で最大値となり、その後継続投与により時間とともに軽快していくとの報告²⁾があります。

〔対策〕 本剤継続中に回復している症例もありますが、高尿酸血症治療薬投与により回復している例^{1,3)}もあります。尿酸値の上昇の程度、経過等により、本剤の減量・休薬、あるいは高尿酸血症治療薬の投与等を考慮して下さい。特に、腎障害があり、投与開始前より尿酸値が高い症例では、十分な観察が必要です（12ページ「急性腎不全」の項参照）。

プリン合成系におけるブレディニンの作用点^{4,5)}



- 1)越川昭三他：腎と透析,34(4),631～650(1993)
- 2)石川勲他：日本腎臓学会誌,28(10),1353～1357(1986)
- 3)越川昭三他：腎と透析,23(5),971～980(1987)
- 4)Koyama,H.,et al.：Biochem.Pharmacol.,32(23),3547～3553(1983)
- 5)Kusumi,T.,et al.：Cell Biochemistry and Function, 7,201～204(1988)

痛 風

ブレディニン投与後に痛風があらわれることがあります。本剤による尿酸値上昇の関与が考えられますが、必ずしも明確ではありません。

〔発 現 時 期〕 半数以上が本剤投与1年以上経過した後に発現しています。

〔 対 策 〕 本剤の投与中止により回復または軽快する症例がありますが、本剤の継続中に回復した症例もあります。痛風の程度により、減量・休薬を考慮し、適切な治療を行って下さい。

痛風発現症例

患者		1日投与量 投与期間	経過及び処置																				
性・年齢	使用理由 (合併症)																						
女 70代	関節リウマチ (慢性腎不全、 腎性貧血)	75mg 8日間	<p>投与開始日 本剤（75mg×1回）の投与開始。</p> <p>投与 4日目 右母指の腫脹出現。</p> <p>投与 8日目 右足関節の腫脹と激痛出現。痛風・高尿酸血症、肝障害が出現。</p> <p>投与 9日目 当院救急部受診。尿酸 16.2 mg/dl と著増し、 (投与中止日) CRP 12.75 mg/dl。右足関節と左膝関節に炎症あり。急性関節炎の原因は痛風が疑われた。本剤の投与中止。プレドニゾン 15mg に増量。ADL上、自宅での生活が不能であったため、近医での入院加療となる。</p> <p>中止 11日後 当院外来受診時、関節炎は消退し、尿酸 5.2 mg/dl と正常化し、回復。肝障害は軽快。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>投与前日</th> <th>投与9日目</th> <th>中止11日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>尿酸 (mg/dl)</td> <td>5.8</td> <td>16.2</td> <td>5.2</td> </tr> <tr> <td>CRP (mg/dl)</td> <td>-</td> <td>12.75</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>BUN (mg/dl)</td> <td>44</td> <td>41</td> <td>48</td> </tr> <tr> <td>SCr (mg/dl)</td> <td>3.72</td> <td>3.57</td> <td>3.38</td> </tr> </tbody> </table>	項目	投与前日	投与9日目	中止11日後	尿酸 (mg/dl)	5.8	16.2	5.2	CRP (mg/dl)	-	12.75	-	BUN (mg/dl)	44	41	48	SCr (mg/dl)	3.72	3.57	3.38
項目	投与前日	投与9日目	中止11日後																				
尿酸 (mg/dl)	5.8	16.2	5.2																				
CRP (mg/dl)	-	12.75	-																				
BUN (mg/dl)	44	41	48																				
SCr (mg/dl)	3.72	3.57	3.38																				
併用薬： プレドニゾン、球形吸着炭、ファモチジン、アルファカルシドール																							

脱 毛

ブレディニン投与後に脱毛があらわれることがあります。一般に代謝拮抗薬は細胞増殖抑制作用を持つため、細胞分裂、発育の盛んな毛髪はその影響を受けやすく、脱毛が発現するものと考えられます。

〔発 現 時 期〕 半数以上が本剤投与開始2週間後から6ヵ月後までに発現しています。

〔 対 策 〕 本剤を中止する場合がありますが、患者さまと相談の上、減量あるいは継続している症例もあります。一般的には中止または減量後2～3ヵ月で回復することが多いようです。

免疫抑制剤と悪性腫瘍の発生

ミゾリビン（ブレディニン）の動物実験において催腫瘍性は認められておりません。しかし、免疫抑制療法を強力に長期間行うことにより、特定の癌が発生する可能性が示唆されています。

免疫抑制剤による治療を受けた腎移植患者では、一般人に比較して悪性腫瘍（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ります。

また、関節リウマチ、SLE等の自己免疫疾患の患者では、一般人に比べて悪性腫瘍の発生率が高いとの報告があり、特に、関節リウマチでのリンパ網内系の腫瘍など、特定の癌の発生が多いとする報告があります。また、免疫抑制剤による治療を受けた自己免疫疾患の患者での癌発生の報告があります。一方、自己免疫疾患の患者での癌発生率は必ずしも高くないとの報告もあります。

免疫抑制療法による癌発生の主な機序としては、免疫監視機構の抑制、腫瘍原性ウイルスの感染助長等が考えられています。また、原疾患自体による免疫不全状態や、リンパ系組織が慢性に移植腎や自己抗原による抗原刺激を受けていること等も一因と考えられています。

1. 動物実験のまとめ

がん原性試験

マウス (C57BL/10J × C3H/He) F ₁	投与量：23.8，95.0ppm 混水投与（自由摂取） 投与期間：93週（生存例については96週迄投与）
ミゾリビン投与群と対照群との間に腫瘍の発生率に差はなく、本試験において催腫瘍性は認められなかった。	

新見勇他：社内資料

ラット (F344系)	投与量：4.7，9.4，18.8ppm 混水投与（自由摂取） 投与期間：54週，81週，108週
ミゾリビン投与群と対照群との間に腫瘍の発生率に差はなく、本試験において催腫瘍性は認められなかった。	

小林洋四郎他：社内資料

2. 臨床報告

本剤の腎移植患者を対象とした使用成績調査での悪性腫瘍発生率は0.5%（761例中4例）でした。
[腎移植患者における悪性腫瘍の発生率は、海外では約6%、日本では0.8~2.3%という報告があります。]

一方、本剤の関節リウマチ患者を対象とした使用成績調査での悪性腫瘍発生率は0.15%（2698例中4例；因果関係なしの症例も含む）、市販後用量比較試験では0.61%（488例中3例；因果関係なしの症例も含む）でした。なお、このうち、本剤との因果関係が否定された症例を除くと、使用成績調査では0.08%（2698例中2例）、市販後用量比較試験では0.2%（488例中1例）でした。

[関節リウマチ患者での癌発生率は、海外では約2~13%、日本では約2%という報告があります。]

悪性腫瘍発生状況（使用成績調査・市販後用量比較試験）

対象疾患	例数	癌の種類	1日投与量	投与期間	本剤との因果関係
腎移植	4	子宮癌 ¹⁾ 、乳癌 ²⁾ 、 甲状腺癌 ³⁾ 、肺癌 ⁴⁾	25~250mg	1年9ヵ月~ 7年9ヵ月	1)否定できない 2)明らかな関連性は認められない 3)断定できない 4)不明
関節リウマチ	3	胃癌（2例）、大腸癌	50~150mg	5ヵ月~ 1年7ヵ月	不明（3例）
	4	胃癌（2例）、肺癌（2例）	150~300mg	2ヵ月~ 1年1ヵ月	なし（4例）

相互作用

免疫抑制下で生ワクチンを接種した場合、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあります。なお、ブレディニン投与中に生ワクチンを接種してワクチン由来の感染が発現したとの報告はありません。また、免疫抑制下で不活化ワクチンを接種した場合、ワクチンの効果が得られないおそれがあります。

- [対 策] 本剤投与中は生ワクチン（乾燥弱毒生麻疹ワクチン、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）の接種を控えて下さい。
また、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って下さい。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ようにして下さい。
- [参 考] 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ます。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ります。
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ヵ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ヵ月から1年を要する”とされています。
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”とされています。

副作用の発現状況

「原発性ネフローゼ症候群」、「関節リウマチ」、「ループス腎炎」、「腎移植」を対象としたこれまでの調査において、5,621例中792例（14.09%）に副作用がみられました。

その主なものは、腹痛、食欲不振等の消化器系障害 253例（4.50%）、白血球減少等の血液系障害 127例（2.26%）、発疹等の過敏症 125例（2.22%）等でした。（再審査終了時）

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			合計
	承認時迄の調査	承認時以降の調査 (平成11年 9月28日迄)	合計	承認時迄の調査	承認時以降の調査 (平成8年10月1日迄)		
					使用成績調査	特別調査： 用量比較試験	
調査症例数①	240	712	952	292	2,698	488	3,478
副作用発現症例数②	38	73	111	71	283	108	462
副作用発現件数③	49	94	143	110	386	162	658
副作用発現症例率 (②/①×100)	15.83%	10.25%	11.66%	24.32%	10.49%	22.13%	13.28%
副作用の種類	副作用発現件数 (%)						
血液	3 (1.25)	6 (0.84)	9 (0.95)	2 (0.68)	26 (0.96)	9 (1.84)	37 (1.06)
骨髄抑制					1 (0.04)		1 (0.03)
汎血球減少						1 (0.20)	1 (0.03)
白血球減少	2 (0.83)	3 (0.42)	5 (0.53)	1 (0.34)	3 (0.11)	3 (0.61)	7 (0.20)
血小板減少		1 (0.14)	1 (0.11)		4 (0.15)	1 (0.20)	5 (0.14)
貧血・赤血球減少	1 (0.42)	3 (0.42)	4 (0.42)	1 (0.34)	19 (0.70)	5 (1.02)	25 (0.72)
白血球増多					2 (0.07)		2 (0.06)
血小板増多		1 (0.14)	1 (0.11)		1 (0.04)		1 (0.03)
感染症	4 (1.67)	11 (1.54)	15 (1.58)	1 (0.34)	10 (0.37)	7 (1.43)	18 (0.52)
肺炎	1 (0.42)	5 (0.70)	6 (0.63)		1 (0.04)		1 (0.03)
髄膜炎	1 (0.42)	1 (0.14)	2 (0.21)				
敗血症		1 (0.14)	1 (0.11)				
肺真菌症		3 (0.42)	3 (0.32)		2 (0.07)	4 (0.82)	6 (0.17)
带状疱疹							
単純疱疹	1 (0.42)		1 (0.11)		1 (0.04)	1 (0.20)	2 (0.06)
ウイルス感染症						1 (0.20)	1 (0.03)
上気道感染症	1 (0.42)	1 (0.14)	2 (0.21)		2 (0.07)		2 (0.06)
気管支炎		1 (0.14)	1 (0.11)	1 (0.34)	1 (0.04)		2 (0.06)
尿路感染症					2 (0.07)		2 (0.06)
その他の感染症		1 (0.14)	1 (0.11)		1 (0.04)	1 (0.20)	2 (0.06)
腎臓	2 (0.83)	1 (0.14)	3 (0.32)	4 (1.37)	36 (1.33)	5 (1.02)	45 (1.29)
急性腎不全					1 (0.04)	1 (0.20)	2 (0.06)
蛋白尿					12 (0.44)	1 (0.20)	13 (0.37)
血尿				2 (0.68)	5 (0.19)	2 (0.41)	9 (0.26)
BUN上昇		1 (0.14)	1 (0.11)	2 (0.68)	11 (0.41)		13 (0.37)
クレアチニン上昇		1 (0.14)	1 (0.11)	2 (0.68)	7 (0.26)		9 (0.26)
NAAG上昇					3 (0.11)		3 (0.09)
腎機能異常					6 (0.22)	1 (0.20)	7 (0.20)
尿所見悪化					1 (0.04)		1 (0.03)
尿頻					2 (0.07)		2 (0.06)
尿量減少	1 (0.42)		1 (0.11)				
	1 (0.42)		1 (0.11)				
肝臓	7 (2.92)	8 (1.12)	15 (1.58)	6 (2.05)	24 (0.89)	12 (2.46)	42 (1.21)
肝機能異常	7 (2.92)	8 (1.12)	15 (1.58)	6 (2.05)	23 (0.85)	12 (2.46)	41 (1.18)
黄疸					1 (0.04)		1 (0.03)
胆汁うっ滞性肝炎					1 (0.04)		1 (0.03)
過敏症	6 (2.50)	6 (0.84)	12 (1.26)	19 (6.51)	60 (2.22)	30 (6.15)	109 (3.13)
発疹	5 (2.08)	2 (0.28)	7 (0.74)	8 (2.74)	29 (1.07)	20 (4.10)	57 (1.64)
湿疹					4 (0.15)	2 (0.41)	6 (0.17)
麻疹		1 (0.14)	1 (0.11)	1 (0.34)	1 (0.04)	1 (0.20)	3 (0.09)
皮膚角化症		1 (0.14)	1 (0.11)				
搔痒		2 (0.28)	2 (0.21)	10 (3.42)	21 (0.78)	7 (1.43)	38 (1.09)
発熱	1 (0.42)	1 (0.14)	2 (0.21)	2 (0.68)	7 (0.26)	4 (0.82)	13 (0.37)
代謝異常	6 (2.50)	28 (3.93)	34 (3.57)	1 (0.34)	20 (0.74)	7 (1.43)	28 (0.81)
尿酸値上昇	6 (2.50)	25 (3.51)	31 (3.26)		13 (0.48)	2 (0.41)	15 (0.43)
痛風		1 (0.14)	1 (0.11)				6 (0.17)
ALP上昇		2 (0.28)	2 (0.21)	1 (0.34)	4 (0.15)	1 (0.20)	6 (0.17)
LDH上昇					1 (0.04)	1 (0.20)	2 (0.06)
高血糖・糖尿病					4 (0.15)	2 (0.41)	6 (0.17)
低血糖						1 (0.20)	1 (0.03)

	C：ループス腎炎			D：腎移植			A～D 総計
	承認時迄の調査	承認時以降の 調査 (平成6年 9月27日迄)	合計	* 承認時迄の調査	承認時以降の* 調査 (平成2年 2月14日迄)	* 合計	
調査症例数①	71	204	275	226	761	916	5,621
副作用発現症例数②	13	20	33	48	139	187	792
副作用発現件数③	19	28	47	61	168	229	1,077
副作用発現症例率 (②/①×100)	18.31%	9.80%	12.00%	21.24%	18.27%	20.41%	14.09%
副作用の種類	副作用発現件数 (%)						
血液抑制	4 (5.63)	5 (2.45)	9 (3.27)	11 (4.87)	61 (8.02)	72 (7.86)	127 (2.26)
骨髄抑制							1 (0.02)
汎血球減少							1 (0.02)
白血球減少	4 (5.63)	3 (1.47)	7 (2.55)	11 (4.87)	53 (6.96)	64 (6.99)	83 (1.48)
血小板減少		2 (0.98)	2 (0.73)		9 (1.18)	9 (0.98)	17 (0.30)
貧血・赤血球減少		1 (0.49)	1 (0.36)		4 (0.53)	4 (0.44)	34 (0.60)
白血球増多							2 (0.04)
血小板増多							2 (0.04)
感染症	2 (2.82)	4 (1.96)	6 (2.18)	11 (4.87)	24 (3.15)	35 (3.82)	74 (1.32)
肺炎				4 (1.77)	1 (0.13)	5 (0.55)	12 (0.21)
髄膜炎		1 (0.49)	1 (0.36)				3 (0.05)
敗血症				2 (0.88)	1 (0.13)	3 (0.33)	4 (0.07)
肺真菌症				2 (0.88)	3 (0.39)	5 (0.55)	5 (0.09)
带状疱疹	2 (2.82)	2 (0.98)	4 (1.45)		7 (0.92)	7 (0.76)	20 (0.36)
水疱疹		1 (0.49)	1 (0.36)		2 (0.26)	2 (0.22)	3 (0.05)
単純疱疹				1 (0.44)		1 (0.11)	4 (0.07)
ウイルス感染症				1 (0.44)	6 (0.79)	7 (0.76)	8 (0.14)
上気道感染症					3 (0.39)	3 (0.33)	7 (0.12)
気管支炎	1 (1.41)		1 (0.36)				4 (0.07)
尿路感染症				1 (0.44)	1 (0.13)	2 (0.22)	4 (0.07)
その他の感染症				1 (0.44)	1 (0.13)	2 (0.22)	5 (0.09)
腎臓							48 (0.85)
急性腎不全							2 (0.04)
蛋白尿							13 (0.23)
血尿							9 (0.16)
BUN上昇							14 (0.25)
クレアチニン上昇							10 (0.18)
NAAG上昇							3 (0.05)
腎機能異常							7 (0.12)
尿所見悪化							1 (0.02)
頻尿							2 (0.04)
多尿							1 (0.02)
尿量減少							1 (0.02)
肝臓		3 (1.47)	3 (1.09)	7 (3.10)	31 (4.07)	38 (4.15)	98 (1.74)
肝機能異常		3 (1.47)	3 (1.09)	7 (3.10)	31 (4.07)	38 (4.15)	97 (1.73)
黄疸							1 (0.02)
胆汁うっ滞性肝炎							1 (0.02)
過敏症	3 (4.23)		3 (1.09)	1 (0.44)		1 (0.11)	125 (2.22)
発疹	3 (4.23)		3 (1.09)				67 (1.19)
発湿疹							6 (0.11)
蕁麻疹							4 (0.07)
皮膚角化症							1 (0.02)
搔痒感							40 (0.71)
発熱				1 (0.44)		1 (0.11)	16 (0.28)
代謝異常		4 (1.96)	4 (1.45)		16 (2.10)	16 (1.75)	82 (1.46)
尿酸値上昇		4 (1.96)	4 (1.45)		15 (1.97)	15 (1.64)	65 (1.16)
痛風							1 (0.02)
ALP上昇					2 (0.26)	2 (0.22)	10 (0.18)
LDH上昇							2 (0.04)
高血糖・糖尿病							6 (0.11)
低血糖							1 (0.02)

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			合 計	
	承認時迄の調査	承認時以降の調査 (平成11年 9月28日迄)	合 計	承認時迄の調査	承認時以降の調査 (平成8年10月1日迄)			合 計
					使用成績調査	特別調査： 用量比較試験		
副作用の種類	副 作 用 発 現 件 数 (%)							
消化器	7 (2.92)	10 (1.40)	17 (1.79)	43 (14.73)	112 (4.15)	45 (9.22)	200 (5.75)	
腹痛	4 (1.67)	3 (0.42)	7 (0.74)	16 (5.48)	45 (1.67)	16 (3.28)	77 (2.21)	
食欲不振	2 (0.83)		2 (0.21)	11 (3.77)	20 (0.74)	8 (1.64)	39 (1.12)	
悪心	1 (0.42)	2 (0.28)	3 (0.32)	6 (2.05)	22 (0.82)	13 (2.66)	41 (1.18)	
嘔吐		2 (0.28)	2 (0.21)	3 (1.03)	3 (0.11)	2 (0.41)	8 (0.23)	
下痢	1 (0.42)	3 (0.42)	4 (0.42)	7 (2.40)	11 (0.41)	4 (0.82)	22 (0.63)	
軟便	1 (0.42)		1 (0.11)	1 (0.34)	1 (0.04)		2 (0.06)	
口内炎	1 (0.42)	1 (0.14)	2 (0.21)	6 (2.05)	10 (0.37)	7 (1.43)	23 (0.66)	
舌苔				1 (0.34)	2 (0.07)	2 (0.41)	5 (0.14)	
消化性潰瘍	1 (0.42)	1 (0.14)	2 (0.21)	3 (1.03)	8 (0.30)		11 (0.32)	
消化管出血				1 (0.34)	2 (0.07)	1 (0.20)	4 (0.12)	
消化管血				2 (0.68)	3 (0.11)	3 (0.61)	8 (0.23)	
便秘		1 (0.14)	1 (0.11)	1 (0.34)	3 (0.11)	1 (0.20)	5 (0.14)	
腹部膨満感	1 (0.42)		1 (0.11)	1 (0.34)			1 (0.03)	
胸やけ					1 (0.04)	2 (0.41)	3 (0.09)	
胃腸障害					2 (0.07)	1 (0.20)	3 (0.09)	
腸管穿孔					2 (0.07)	1 (0.20)	3 (0.09)	
ゲップ					1 (0.04)		1 (0.03)	
肛門周囲炎					1 (0.04)		1 (0.03)	
皮膚	4 (1.67)	3 (0.42)	7 (0.74)	2 (0.68)	8 (0.30)	1 (0.20)	11 (0.32)	
脱毛	4 (1.67)	3 (0.42)	7 (0.74)	1 (0.34)	8 (0.30)	1 (0.20)	10 (0.29)	
色素細胞性母斑							1 (0.03)	
爪剥離				1 (0.34)			1 (0.03)	
発汗					1 (0.04)		1 (0.03)	
精神神経系	3 (1.25)	5 (0.70)	8 (0.84)	5 (1.71)	11 (0.41)	8 (1.64)	24 (0.69)	
めまい	1 (0.42)		1 (0.11)	1 (0.34)	3 (0.11)	4 (0.82)	8 (0.23)	
頭痛	1 (0.42)	2 (0.28)	3 (0.32)		1 (0.04)	4 (0.82)	5 (0.14)	
味覚異常		1 (0.14)	1 (0.11)	1 (0.34)	4 (0.15)		5 (0.14)	
しびれ	1 (0.42)	2 (0.28)	3 (0.32)	2 (0.68)	1 (0.04)		3 (0.09)	
睡眠気鳴					1 (0.04)	1 (0.20)	2 (0.06)	
耳いらいら感				1 (0.34)	1 (0.04)		2 (0.06)	
その他	2 (0.83)	5 (0.70)	7 (0.74)	6 (2.05)	31 (1.15)	13 (2.66)	50 (1.44)	
全身けん怠感	1 (0.42)		1 (0.11)	3 (1.03)	10 (0.37)	3 (0.61)	16 (0.46)	
浮腫	1 (0.42)	1 (0.14)	2 (0.21)		8 (0.30)	2 (0.41)	10 (0.29)	
カンマグロブリン低下					1 (0.04)	1 (0.20)	2 (0.06)	
動悸				1 (0.34)	3 (0.11)	1 (0.20)	5 (0.14)	
月経異常				1 (0.34)	1 (0.04)	1 (0.20)	3 (0.09)	
悪寒				1 (0.34)		2 (0.41)	3 (0.09)	
ほてり						1 (0.20)	1 (0.03)	
咳		1 (0.14)	1 (0.11)		2 (0.07)		2 (0.06)	
呼吸困難						1 (0.20)	1 (0.03)	
胸痛								
咽頭痛		1 (0.14)	1 (0.11)					
関節腫脹				1 (0.34)	1 (0.04)		2 (0.06)	
関節痛		1 (0.14)	1 (0.11)		1 (0.04)		1 (0.03)	
筋肉痛						1 (0.20)	1 (0.03)	
胸痛		1 (0.14)	1 (0.11)		2 (0.07)		2 (0.06)	
背部痛					1 (0.04)		1 (0.03)	
ヒリヒリ感						1 (0.20)	1 (0.03)	
体重減少		1 (0.14)	1 (0.11)					
心筋梗塞		1 (0.14)	1 (0.11)					
多指(症)								
胃癌					1 (0.04)	1 (0.20)	2 (0.06)	
大腸癌					1 (0.04)		1 (0.03)	

副作用の種類	C: ループス腎炎			D: 腎移植			A~D 総計
	承認時迄の調査	承認時以降の 調査 (平成6年 9月27日迄)	合計	* 承認時迄の調査	承認時以降の* 調査 (平成2年 2月14日迄)	* 合計	
消化器	3 (4.23)	3 (1.47)	6 (2.18)	17 (7.52)	14 (1.84)	30 (3.04)	253 (4.50)
腹痛	1 (1.41)		1 (0.36)				85 (1.51)
食欲不振	2 (2.82)	1 (0.49)	3 (1.09)	7 (3.10)	2 (0.26)	9 (0.91)	53 (0.94)
悪心	2 (2.82)	1 (0.49)	3 (1.09)	1 (0.44)	4 (0.53)	5 (0.51)	52 (0.93)
嘔吐	2 (2.82)	1 (0.49)	3 (1.09)	1 (0.44)		1 (0.10)	14 (0.25)
下痢	1 (1.41)	1 (0.49)	2 (0.73)	1 (0.44)	1 (0.13)	2 (0.20)	30 (0.53)
軟便				1 (0.44)		1 (0.10)	4 (0.07)
口内炎		2 (0.98)	2 (0.73)	4 (1.77)	3 (0.39)	7 (0.71)	34 (0.60)
舌炎				3 (1.33)	1 (0.13)	4 (0.41)	9 (0.16)
舌苔				2 (0.88)	1 (0.13)	3 (0.30)	3 (0.05)
消化性潰瘍							13 (0.23)
消化管出血				3 (1.33)	1 (0.13)	4 (0.41)	8 (0.14)
口便秘							8 (0.14)
腹部膨満感				1 (0.44)	2 (0.26)	3 (0.30)	6 (0.11)
胸部膨満感							5 (0.09)
胃腸障害							3 (0.05)
腸管穿孔					1 (0.13)	1 (0.10)	3 (0.05)
ゲップ							1 (0.02)
肛門周囲炎							1 (0.02)
皮膚	1 (1.41)	2 (0.98)	3 (1.09)	3 (1.33)	8 (1.05)	11 (1.11)	32 (0.57)
脱毛	1 (1.41)	2 (0.98)	3 (1.09)	3 (1.33)	7 (0.92)	10 (1.01)	30 (0.53)
色素細胞性母斑					1 (0.13)	1 (0.10)	1 (0.02)
爪剥離							1 (0.02)
発汗							1 (0.02)
精神神経系					1 (0.13)	1 (0.10)	33 (0.59)
めまい					1 (0.13)	1 (0.10)	10 (0.18)
頭痛							8 (0.14)
味覚異常							6 (0.11)
しびれ							6 (0.11)
睡眠障害							2 (0.04)
耳鳴							2 (0.04)
いらいら感							1 (0.02)
その他		3 (1.47)	3 (1.09)	3 (1.33)	3 (0.39)	6 (0.61)	66 (1.17)
全身けん怠感							17 (0.30)
浮腫					1 (0.13)	1 (0.10)	13 (0.23)
ガンマグロブリン低下				3 (1.33)		3 (0.30)	5 (0.09)
動悸							5 (0.09)
月経異常		1 (0.49)	1 (0.36)				4 (0.07)
悪寒							3 (0.05)
ほてり					1 (0.13)	1 (0.10)	2 (0.04)
咳							3 (0.05)
呼吸困難		1 (0.49)	1 (0.36)				1 (0.02)
胸痛							1 (0.02)
咽頭痛							1 (0.02)
関節腫脹							2 (0.04)
関節痛							2 (0.04)
筋肉痛		1 (0.49)	1 (0.36)				2 (0.04)
胸痛							3 (0.05)
背部痛							1 (0.02)
ヒリヒリ感							1 (0.02)
体重減少					1 (0.13)	1 (0.10)	2 (0.04)
心筋梗塞							1 (0.02)
多指(症)					1 (0.13)	1 (0.10)	1 (0.02)
胃癌							2 (0.04)
大腸癌							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。

*：「腎移植」の承認時迄の調査 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、承認時迄の調査において、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(承認時迄の調査時に「食欲不振」、使用成績調査に「腹部膨満感」が発現した)。

