

メサラジン腸溶錠400mg「サワイ」

MESALAZINE Enteric-coated Tablets [SAWAI]

承認番号	22700AMX00579000
販売開始	2015年12月

(注)注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 サリチル酸塩類に対し過敏症の既往歴のある患者[交叉アレルギーを発現するおそれがある。]
- 2.3 重篤な腎障害のある患者[9.2.1参照]
- 2.4 重篤な肝障害のある患者[9.3.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分 [1錠中]	日局メサラジン 400mg
添加剤	カルナウバロウ、クエン酸トリエチル、三二酸化鉄、ステアリン酸Mg、タルク、デンプングリコール酸Na、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、マクロゴール6000、D-マンニトール、メタクリル酸コポリマーS

3.2 製剤の性状

外形	
剤形	pH依存放出性フィルムコーティング錠
性状	帯赤褐色～褐色
直径(mm)	15.3×7.0
厚さ(mm)	5.3
重量(mg)	約502
識別コード	SW M400

4. 効能又は効果

潰瘍性大腸炎(重症を除く)

6. 用法及び用量

通常、成人にはメサラジンとして1日2,400mgを3回に分けて食後経口投与するが、寛解期には、必要に応じて1日1回2,400mg食後経口投与とすることができる。活動期には、1日3,600mgを3回に分けて食後経口投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 1日3,600mgを、8週間を超えて投与した際の有効性は確立していないため、漫然と投与せず、患者の病態を十分観察し、重症度、病変の広がり等に応じて適宜減量を考慮すること。
- 7.2 本剤をメサラジン注腸剤と併用する場合には、メサラジンとしての総投与量が増加することを考慮し、特に肝又は腎機能の低下している患者並びに高齢者等への投与に際しては適宜減量するなど、十分に注意すること。併用時に異常が認められた場合には、減量又は中止するなどの適切な処置を行うこと。[9.2.2、9.3.2、9.8参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 ネフローゼ症候群、間質性腎炎^{1)、2)}が報告されているため、投与中は腎機能を検査するなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5参照]
- 8.2 肝炎^{3)、4)}、肝機能障害、黄疸が報告されているため、投与中はAST、ALT等の肝機能をモニターするなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6参照]
- 8.3 再生不良性貧血⁵⁾、汎血球減少症、無顆粒球症等が報告されているため、投与中は血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.1参照]
- 8.4 膵炎が報告されているため、投与中は血清アミラーゼの検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4参照]

8.5 メサラジンにより過敏症状(発熱、腹痛、下痢、好酸球増多等)が発現することがあり、また、潰瘍性大腸炎が悪化することがあるため、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

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 サラゾスルファピリジンに対し過敏症の既往歴のある患者
本剤を投与する場合には、慎重に投与すること⁶⁾。腹部の痙攣、腹痛、発熱、重症な頭痛又は発疹のような急性の過敏症の症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者
投与しないこと。腎障害がさらに悪化するおそれがある。[2.3参照]

9.2.2 腎機能の低下している患者(重篤な腎障害のある患者を除く)
排泄が遅延し、副作用があらわれるおそれがある。[7.2参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者
投与しないこと。肝障害がさらに悪化するおそれがある。[2.4参照]

9.3.2 肝機能の低下している患者(重篤な肝障害のある患者を除く)
代謝が遅延し、副作用があらわれるおそれがある。[7.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験において、メサラジンによる催奇形性は認められていない。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の必要性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト乳汁中へ移行することが報告されている⁷⁾⁻⁹⁾。

9.7 小児等

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

十分観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能(腎機能、肝機能等)が低下している。[7.2参照]

10. 相互作用

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
アザチオプリン メルカプトプリン	骨髄抑制があらわれるおそれがある ¹⁰⁾ 。	メサラジンがチオプリンメチルトランスフェラーゼ活性を抑制するなど、これら薬剤の代謝を阻害するとの報告がある ^{11)、12)} 。

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 再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症(いずれも頻度不明)
[8.3参照]

11.1.2 心筋炎、心膜炎、胸膜炎(いずれも頻度不明)

胸部痛、心電図異常、胸水等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¹³⁾。

11.1.3 間質性肺疾患(0.1%)

間質性肺疾患(間質性肺炎、好酸球性肺炎等)があらわれることがあるので、呼吸困難、胸痛、咳嗽があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと¹⁴⁾、¹⁵⁾。

11.1.4 肺炎(頻度不明)

急性肺炎があらわれることがある。[8.4参照]

11.1.5 間質性腎炎、ネフローゼ症候群、腎不全(いずれも頻度不明)

[8.1参照]

11.1.6 肝炎、肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)

肝炎^{注1)}、AST、ALT、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[8.2参照]

注1)海外における情報を参考とした。

11.1.7 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)(頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)

11.1.8 薬剤性過敏症候群(頻度不明)

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

11.2 その他の副作用

	1%以上	0.1~1%未満	頻度不明
過敏症		発疹、蕁麻疹、そう痒	
血液	好酸球増加	白血球減少、単球増加	貧血
消化器		腹痛、下痢、腹部膨満、悪心、消化不良、鼓腸、血中アマラーゼ増加	嘔吐、リパーゼ増加、血便、下血
肝臓	ビリルビン増加	AST増加、ALT増加、 γ -GTP増加、Al-P増加、LDH増加	
腎臓	尿中NAG増加	BUN増加	血中クレアチニン増加、クレアチニンクリアランス減少 ^{注2)}
* その他	CRP増加	頭痛、めまい、関節痛、錯感覚(しびれ等)	発熱、耳鳴、筋肉痛、体重減少 ^{注2)} 、脱毛症、ループス様症候群、赤血球沈降速度増加 ^{注2)} 、倦怠感

注2)海外における情報を参考とした。

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。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤は放出調節剤であることより、かまわずに服用すること。また、乳鉢による粉碎は避けること。

14.3 薬剤投与後の注意

14.3.1 便中に錠剤がみられる場合がある。

* 14.3.2 メサラジン又はその代謝物を含む尿は、次亜塩素酸塩を含有する漂白剤との接触により赤褐色に変色することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性にメサラジン腸溶錠を空腹時単回経口投与した際の血漿中未変化体濃度の薬物動態学的パラメータ¹⁶⁾

投与量(mg)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)
400	14.7± 9.0	58.8± 68.4	14.3± 11.6
1,200	12.3± 6.3	550.6± 636.0	33.9± 28.5
2,400	14.0± 5.9	719.6± 566.1	24.7± 21.6
4,800	18.0± 11.0	1723.6± 625.6	9.1± 8.2

(Mean±S.D., n=6)

注)単回投与の承認最大用量は、寛解期における1回2,400mgである。

16.1.2 反復投与

健康成人男性(6例)にメサラジン腸溶錠(メサラジンとして1回1,200mg、1日3回)を7日間反復経口投与したときの血漿中未変化体の濃度推移は2日目より定常状態に達し、単回投与時と比較し大きな変動はないものと考えられた¹⁶⁾。

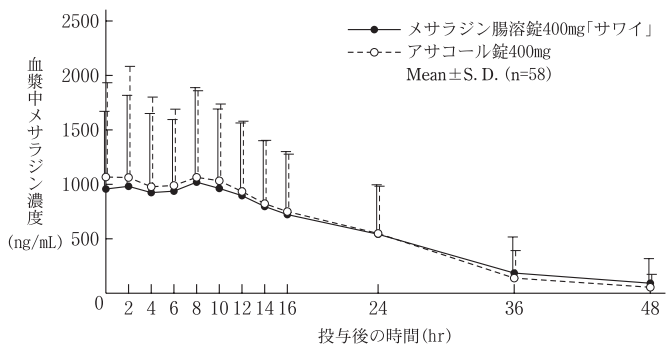
16.1.3 生物学的同等性試験

メサラジン腸溶錠400mg「サワイ」とアサコール錠400mgを健康成人男子に連続経口投与(クロスオーバー法)し、最終投与時より血漿中メサラジン濃度を測定した。(なお、連続経口投与については1回あたり3錠(メサラジンとして1,200mg)を1日3回、6日間行った。)得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について統計解析を行った結果、AUC_rは実数値の平均値の差の90%信頼区間が-0.20~+0.20の範囲内であり、また、AUC_tおよびC_{max}は対数値の平均値の差がlog(0.90)~log(1.11)の範囲内であり、かつ、溶出試験で溶出挙動が類似していることから、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁷⁾。

各製剤投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	AUC _r * (ng·hr/mL)	AUC _t * (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
メサラジン腸溶錠400mg「サワイ」	1377± 942	7663± 5482	25801± 20205	19.0± 27.9
アサコール錠400mg	1477± 1100	8191± 6171	26071± 18884	13.5± 8.9

*AUC_r = AUC_{0-8hr}、AUC_t = AUC_{0-48hr} (Mean±S.D.)



血漿中濃度ならびにAUC、C_{max}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。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男性(6例)にメサラジン腸溶錠2,400mgを単回経口投与した際の絶食時投与と食後投与による未変化体の薬物速度論的パラメータを比較したところ、食後経口投与時の薬物速度論的パラメータは、絶食時経口投与におけるパラメータと統計学的有意な差はみられなかった¹⁶⁾。

16.3 分布

16.3.1 組織移行

イヌ(6例)にメサラジン腸溶錠400mgを経口投与し、投与22時間後に小腸・大腸における粘膜内濃度を測定した。その結果、投与22時間後の粘膜内濃度は大腸が最も高く、小腸上部・下部の約10倍を示した¹⁸⁾。

16.5 排泄

健康成人男性にメサラジン腸溶錠を単回経口投与(メサラジンとして400mg、1,200mg、2,400mg、4,800mg)したときの投与後96時間までの各投与量に対する未変化体の尿中排泄率は0.3~1.2%、アセチル体の尿中排泄率は17.1~23.6%であった。また、メサラジンとして2,400mg及び4,800mgを単回経口投与したときの投与後96時間までの未変化体の糞中排泄率は40.1及び31.7%であった。また、アセチル体の糞中排泄率は5.9及び2.1%であった。また、メサラジン腸溶錠の尿中排泄及び糞中排泄に食事及び反復投与の影響はみられなかった¹⁶⁾。

注)単回投与の承認最大用量は、寛解期における1回2,400mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

国内で活動期又は寛解期の潰瘍性大腸炎患者を対象に実施した二重盲検群間比較試験の結果、メサラジン腸溶錠の1日3回投与の潰瘍性大腸炎に対する有用性が認められた^{19)~22)}。

(1)活動期の潰瘍性大腸炎患者に対する効果

活動期の潰瘍性大腸炎患者に対する効果				
投与期間	投与群(mg/日) 1日3回	UC-DAIスコアの減少度 ^{注1)} (活動指数) [95%信頼区間]	寛解率 ^{注2)} (%)	有効率 ^{注3)} (%)
8週間	2,400	1.5(n=58) [0.7-2.3]	30.3(20/66)	45.5(30/66)
	3,600	2.9(n=62) [2.3-3.5]	45.3(29/64)	64.1(41/64)

活動期の潰瘍性大腸炎患者に対する効果(重症度別)

投与期間	重症度 (UC-DAIスコア)	投与群 (mg/日) 1日3回	UC-DAIスコアの減少度 ^{注1)} (活動指数)
8週間	3以上	2,400	1.7(n=23)
	5以下	3,600	1.8(n=27)
	6以上	2,400	1.3(n=35)
	8以下	3,600	3.7(n=35)

活動期の潰瘍性大腸炎患者に対する効果(病変の広がり別)

投与期間	病変の広がり	投与群 (mg/日) 1日3回	UC-DAIスコアの減少度 ^{注1)} (活動指数)
8週間	直腸炎型	2,400	1.8(n=22)
		3,600	1.7(n=23)
	その他	2,400	1.3(n=36)
		3,600	3.6(n=39)

注1) UC-DAIスコア：排便回数、血便、大腸内視鏡検査による粘膜所見、医師の全般的評価の4項目を点数化した合計点

減少度=(投与前のUC-DAIスコア)-(最終判定時のUC-DAIスコア)

注2) 寛解率：最終判定時におけるUC-DAIスコアが2以下、かつ血便スコアが0になった症例を寛解として算出した。

注3) 有効率：寛解に至らなかった症例のうちUC-DAIスコアの減少度が2以上であった症例を改善として、寛解例と改善例を有効として算出した。

副作用の発現頻度は、2,400mg群で40.9%(27/66例)、3,600mg群で48.4%(31/64例)であった。主な副作用は、2,400mg群で尿中NAG増加13.6%(9/66例)、CRP増加、好酸球数増加 各9.1%(6/66例)、3,600mg群で尿中NAG増加12.5%(8/64例)、血中ビリルビン増加、CRP増加 各7.8%(5/64例)であった。

(2) 寛解期の潰瘍性大腸炎患者に対する効果

寛解期の潰瘍性大腸炎患者に対する効果

投与期間	投与群 (mg/日) 1日3回	血便の非発現率(%) [95%信頼区間]	非再燃率 ^{注4)} (%)
48週間	2,400	76.9(50/65) [64.9-86.4]	80.0(52/65)

注4) 非再燃率：血便スコア1以上、かつUC-DAIスコアが3以上になった症例を再燃と定義し、再燃とならなかった症例数の割合として算出した。

副作用の発現頻度は、44.6%(29/65例)であった。主な副作用は、尿中NAG増加、抱合ビリルビン増加、血中ビリルビン増加、好酸球数増加 各9.2%(6/65例)であった。

17.1.2 用法追加試験(1日1回投与と1日3回投与との比較)

寛解期潰瘍性大腸炎患者を対象に、メサラジン腸溶錠2,400mg/日を48週間反復投与した際の寛解維持作用について、非再燃率を主要評価項目として1日1回投与の1日3回投与に対する非劣性を検証した。その結果、主要解析で非劣性が検証された²³⁾。

用法	症例数	非再燃率 ^{注5)} (%) [95%信頼区間]	群間差 ^{注6)} (%) [95%信頼区間]
1日1回	301	88.4 [84.3-91.7]	-1.3 [-6.2-3.7]
1日3回	299 ^{注7)}	89.6 [85.7-92.8]	

注5) 非再燃率：血便スコア1以上、かつUC-DAIスコアが3以上になった症例を再燃と定義し、再燃とならなかった症例数の割合として算出した。

注6) 1日1回投与群-1日3回投与群[95%信頼区間]、非劣性の限界値：-10%

注7) 最終判定時の再燃の有無が欠測となった2例を除外した。

副作用の発現頻度は、1日1回群で4.3%(13/302例)、1日3回群5.3%(16/301例)であった。主な副作用は、1日1回群で尿中NAG増加1.7%(5/302例)、1日3回群で尿中NAG増加1.7%(5/301例)、腹部膨満1.0%(3/301例)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

過酸化水素消去作用、一重項酸素消去作用、1,1-ジフェニル-2-ピクリルヒドラジルラジカル還元能、脂質過酸化抑制作用及びロイコトリエンB₄産生抑制作用を有した(*in vitro*)²⁴⁾。

18.2 実験的大腸炎モデルにおける効果

3%デキストラン硫酸ナトリウムで誘発された大腸炎モデルにおいて、メサラジン100mg/kgの経口投与により、血便の改善、赤血球数及びヘマトクリット値の増加及び白血球数の減少が認められた²⁵⁾。

18.3 生物学的同源性試験

ミニプタのトリニトロベンゼンスルホン酸-エタノール誘発潰瘍性大腸炎モデル(n=6)を用い、メサラジン腸溶錠400mg「サワイ」とアサコール錠400mgの潰瘍性大腸炎に対する治療学的効果について検討した。その結果、両剤とも対照に比して有意に潰瘍性大腸炎を改善し、両剤の同源性が確認された²⁶⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

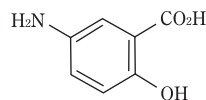
一般名：メサラジン(Mesalazine)

化学名：5-Amino-2-hydroxybenzoic acid

分子式：C₇H₇NO₃

分子量：153.14

構造式：



性状：白色、淡灰色又は帯赤白色の結晶又は結晶性の粉末である。水に極めて溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。

20. 取扱い上の注意

20.1 ビロー包装開封後は湿気を避けて保存すること。

20.2 吸湿により溶出性に影響を及ぼすことがあるため、服用直前にPTPシートから錠剤を取り出すこと。

22. 包装

PTP：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

23. 主要文献

- World, M. J. et al. : Nephrol. Dial. Transplant., 1996 ; 11 : 614-621
- Gisbert, J. P. et al. : Inflamm. Bowel Dis., 2007 ; 13(5) : 629-638
- Deltenre, P. et al. : Gut, 1999 ; 44 : 886-888
- Braun, M. et al. : Am. J. Gastroenterol., 1999 ; 94 : 1973-1974
- Laidlaw, S. T. et al. : Lancet, 1994 ; 343 : 981-982
- Turunen, U. et al. : Scand. J. Gastroenterol., 1987 ; 22(7) : 798-802
- Klotz, U. et al. : Lancet, 1993 ; 342 : 618-619
- Christensen, L. A. et al. : Acta Obstet. Gynecol. Scand., 1994 ; 73 : 399-402
- Jenss, H. et al. : Am. J. Gastroenterol., 1990 ; 85 : 331
- Nanne, K. H. de Boer et al. : Am. J. Gastroenterol., 2007 ; 102 : 2747-2753
- Szumanski, C. L. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 1995 ; 39 : 456-459
- Dewit, O. et al. : Aliment. Pharmacol. Ther., 2002 ; 16 : 79-85
- Agnholt, J. et al. : Lancet, 1989 ; 333(8647) : 1135
- Foster, R. A. et al. : Inflamm. Bowel Dis., 2003 ; 9(5) : 308-315
- Nanayakkara, P. W. et al. : Eur. J. Intern. Med., 2004 ; 15(7) : 470-472
- Ito, H. et al. : Adv. Ther., 2009 ; 26(8) : 749-761
- 井上恵他：診療と新薬, 2015 ; 52(10) : 996-1005
- Hirayama, M. et al. : Mol. Pharm., 2011 ; 8(4) : 1083-1089
- Ito, H. et al. : Inflamm. Bowel Dis., 2010 ; 16(9) : 1567-1574
- 国内第Ⅲ相試験(活動期)(アサコール錠：2009年10月16日承認、申請資料概要2.7.6.3)
- Ito, H. et al. : Inflamm. Bowel Dis., 2010 ; 16(9) : 1575-1582
- 国内第Ⅲ相試験(寛解期)(アサコール錠：2009年10月16日承認、申請資料概要2.7.6.3)
- Suzuki, Y. et al. : Inflamm. Bowel Dis., 2017 ; 23(5) : 822-832
- 活性酸素・フリーラジカルに対する作用及びロイコトリエンB₄産生抑制作用(アサコール錠：2009年10月16日承認、申請資料概要2.6.2.2)
- Hori, Y. et al. : Jpn. J. Pharmacol., 2001 ; 85 : 155-160
- 吉村崇他：医学と薬学, 2016 ; 73(1) : 55-64

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