

貯法
遮光、室温保存
使用期限
外箱に表示 (3年)

潰瘍性大腸炎・クローン病治療剤

処方箋医薬品^印

※※日本薬局方 メサラジン徐放錠

メサラジン錠250mg「F」

メサラジン錠500mg「F」

MESALAZINE tablets

日本標準商品分類番号

872399

	250mg
承認番号	22000AMX01341
薬価収載	2008年7月
販売開始	2008年7月

	500mg
承認番号	22200AMX00773
薬価収載	2010年11月
販売開始	2010年11月

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. **重篤な腎障害のある患者**
[腎障害がさらに悪化するおそれがある。]
2. **重篤な肝障害のある患者**
[肝障害がさらに悪化するおそれがある。]
3. **本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者**
(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
4. **サリチル酸エステル類又はサリチル酸塩類に対する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。]

《用法・用量に関連する使用上の注意》

1. 1日4000mgへの増量は、再燃寛解型で中等症の潰瘍性大腸炎患者（直腸炎型を除く）に対して行うよう考慮すること。
- ※ 2. 1日4000mg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、患者の病態を十分観察し、漫然と1日4000mgの投与を継続しないこと。

※※【組成・性状】

販売名	メサラジン錠250mg「F」		メサラジン錠500mg「F」	
有効成分	日局　メサラジン			
含量（1錠中）	250mg		500mg	
添加物	結晶セルロース、ポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、タルク、ステアリン酸マグネシウム			
色・剤形	灰白色～淡灰黄色の斑点入りの白色～淡黄色の割線入り素錠			
外形				
大きさ	直径	約9.5mm	長径	約17.2mm
	厚さ	約4.8mm	短径	約7.4mm
	質量	約375mg	厚さ	約5.4mm
			質量	約750mg
識別コード	FJ27		FJ39	

【効能・効果】

潰瘍性大腸炎（重症を除く）、クローン病

【用法・用量】

潰瘍性大腸炎

通常、成人にはメサラジンとして1日1500mg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回の投与とすることができる。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2250mgを上限とする。ただし、活動期には、必要に応じて1日4000mgを2回に分けて投与することができる。

通常、小児にはメサラジンとして1日30～60mg/kgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2250mgを上限とする。

クローン病

通常、成人にはメサラジンとして1日1500mg～3000mgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。

通常、小児にはメサラジンとして1日40～60mg/kgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 腎機能の低下している患者
[排泄が遅延し副作用があらわれるおそれがある。]
- (2) 肝機能の低下している患者
[代謝が遅延し副作用があらわれるおそれがある。]
- (3) サラゾスルファピリジンに対する過敏症のある患者
(「2. 重要な基本的注意」(2)の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 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・クローン病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適切な処置を行うこと。
- (2) サラゾスルファピリジンでアレルギー症状がみられた患者に本剤を投与したところ、同様のアレルギー症状が認められた。そのため、サラゾスルファピリジンでアレルギー症状がみられた患者に本剤を投与する場合は注意すること。
- (3) 間質性腎炎が報告されているため、投与中はクレアチニン等の腎機能をモニターする等、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又は投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- (4) 肝炎、肝機能障害、黄疸が報告されているため、投与中はAST(GOT)、ALT(GPT)等の肝機能をモニターする等、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又は投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- (5) 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、減量又は中止する等の適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

文献による報告があるため、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
利尿剤 ステロイド剤	臨床検査値（尿量、尿中ナトリウム、カリウム及び塩素イオン）の変動に注意する。	動物実験（ラット）で、メサラジンの大量投与（300mg/kg）により、尿量及びこれらイオンの排泄増加がみられる。
アザチオプリン メルカプトプリン 水和物	骨髄抑制があらわれるおそれがある。	本剤は、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、これらの薬剤の代謝を阻害するとの報告がある。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

（1）重大な副作用（頻度不明）

- 1) **間質性肺炎**：間質性肺炎（好酸球性肺炎、肺胞炎、肺臓炎、間質性肺炎等）が報告されているので、発熱、咳、呼吸困難、胸部X線異常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。
- 2) **心筋炎、心膜炎、胸膜炎**：心筋炎、心膜炎、胸膜炎があらわれることがあるので、胸水、胸痛、心電図異常等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。
- 3) **間質性腎炎、ネフローゼ症候群、腎機能低下、急性腎不全**：間質性腎炎、ネフローゼ症候群、腎機能低下、急性腎不全があらわれることがあるので、投与期間中は腎機能検査値に注意するなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) **再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少症**：再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少症があらわれることがあるので、投与期間中は血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) **肝炎、肝機能障害、黄疸**：肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、 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ので、投与期間中は肝機能検査値に注意するなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) **膵炎**：膵炎があらわれることがあるので、投与期間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し、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。

（2）その他の副作用

以下のような副作用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。

	頻度不明
皮膚	発疹、そう痒感、丘疹、紅斑、じん麻疹、脱毛
消化器	下痢、腹痛、血便、下血、アミラーゼ上昇、嘔気、腹部膨満感、食欲不振、便秘、口内炎、粘液便、嘔吐
肝臓	AST(GOT)・ALT(GPT)・ γ -GTP・Al-P・ビリルビンの上昇等の肝機能異常
腎臓	クレアチニン・尿中NAG・尿中ミクログロブリンの上昇・尿蛋白等の腎機能異常、尿着色
血液	白血球減少、好酸球増多、貧血
その他	発熱、頭痛、関節痛、全身けい怠感、浮腫、筋肉痛、CK上昇、ループス様症候群、むくみ、末梢神経障害、めまい、胸部痛、頸部痛

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能（腎機能、肝機能等）が低下しているので、低用量（例えば750mg/日）から投与を開始するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- （1）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。[海外において新生児に血液疾患（白血球減少症、血小板減少症、貧血）が起きることが報告されており、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、メサラジンの動物実験では催奇形性は認められていない。]
- （2）授乳中の女性への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けること。[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。また、国内及び海外において乳児に下痢が起きることが報告されている。]

7. 小児等への投与

小児等における使用経験は限られている。小児等では、専門医の管理下で安全性と治療の有益性を考慮した上で本剤を使用すること。

8. 適用上の注意

- （1）**服用時**：本剤は二分割して服用可能であるが、放出調節製剤であることより、かまずに服用すること。また、乳鉢による混合粉碎は避けること。
- （2）**薬剤交付時**：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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

9. その他の注意

- （1）本剤は保存中わずかに着色することがあるが効力に変化はない。
- （2）本剤のコーティング剤のエチルセルロースは水に不溶のため、糞便中に白いものがみられることがある。

【薬物動態】

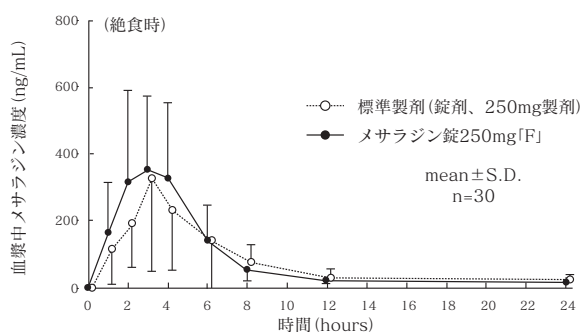
1. 生物学的同等性試験

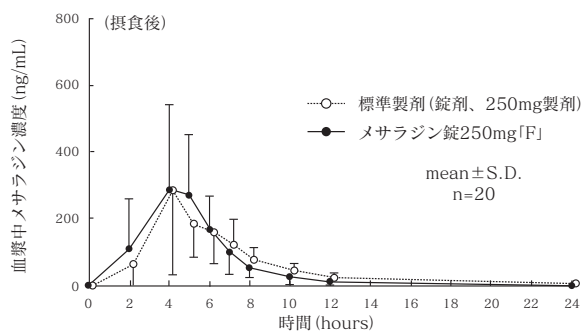
（1）メサラジン錠250mg[F]

健康成人における血漿中濃度比較試験並びにラット大腸組織内濃度比較試験の結果から、メサラジン錠250mg[F]と標準製剤の生物学的同等性が確認された。

1) 健康成人における血漿中濃度比較試験

メサラジン錠250mg[F]と標準製剤をクロスオーバー法によりそれぞれ2錠（メサラジンとして500mg）健康成人男性に絶食及び摂食後単回経口投与して血漿中メサラジン濃度を測定し、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、両剤間の血漿中メサラジン濃度の推移に有意差は認められなかった。¹⁾





薬物動態パラメータ

		判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC _{0→24hr} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
絶食時	メサラジン錠250mg「F」	2085.6±1054.7	476.8±270.4	3.0±1.1	4.0±2.2
	標準製剤(錠剤、250mg製剤)	1899.4±887.8	434.4±256.5	3.1±1.4	5.7±3.3
摂食後	メサラジン錠250mg「F」	1404.7±617.9	353.8±250.4	4.5±1.2	1.9±1.1
	標準製剤(錠剤、250mg製剤)	1418.4±606.9	363.3±358.3	4.9±1.4	3.4±2.3

(mean±S.D.)

* 血漿中濃度並びに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。

2) ラット大腸組織内濃度比較試験

(参考)

Wistar系雄性ラットにメサラジン錠250mg「F」と標準製剤を経口投与(メサラジンとして50mg/kg)して大腸組織内メサラジン濃度を測定し、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、両剤間の大腸組織内メサラジン濃度の推移に有意差は認められなかった。¹⁾

(2) メサラジン錠500mg「F」

メサラジン錠500mg「F」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、メサラジン錠250mg「F」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。²⁾

※※2. 溶出挙動

メサラジン錠250mg「F」は、日本薬局方医薬品各条に定められたメサラジン徐放錠の溶出規格に適合していることが確認されている。³⁾

※※【薬効薬理】

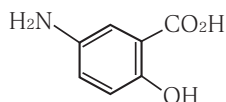
メサラジンは、潰瘍性大腸炎(重症を除く)の治療に用いられる。作用機序は未確定であるが⁵⁾、*in vitro*において、過酸化水素消去作用、一重項酸素消去作用、1,1-ジフェニル-2-ピクリルヒドラジラジカル還元能、脂質過酸化抑制作用及びロイコトリエンB₄産生抑制作用が認められたという。⁴⁾

※※【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

構造式：



分子式：C₇H₇NO₃

分子量：153.14

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。

【取扱い上の注意】

安定性試験

最終包装製品を用いた加速試験(40±1℃、相対湿度75±5%、遮光、6ヵ月)の結果、メサラジン錠250mg「F」及びメサラジン錠500mg「F」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。⁵⁾

【包装】

メサラジン錠250mg「F」：100錠(PTP)、500錠(PTP)

メサラジン錠500mg「F」：100錠(PTP)、500錠(PTP)

【主要文献】

1) 鈴木昌次ほか：医学と薬学，59(4)，583-592，2008

2) 富士製薬工業株式会社 社内資料(生物学的同等性試験)

3) 富士製薬工業株式会社 社内資料(溶出挙動)

※※4) 第十七改正日本薬局方第一追補解説書(廣川書店)C-166(2017)

5) 富士製薬工業株式会社 社内資料(安定性試験)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

富士製薬工業株式会社 富山工場 学術情報課

〒939-3515 富山県富山市水橋辻ヶ堂1515番地

(TEL) 076-478-0032

(FAX) 076-478-0336

11FH1804X

(B.4.O)

製造販売元
 **富士製薬工業株式会社**
富山県富山市水橋辻ケ堂1515番地