

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

## 抗リウマチ剤

## サラゾスルファピリジン腸溶錠

サラゾスルファピリジン腸溶錠 250mg「NIG」

サラゾスルファピリジン腸溶錠 500mg「NIG」

Salazosulfapyridine Enteric coated Tablets

剤形	腸溶性フィルムコーティング錠		
製剤の規制区分	処方箋医薬品 <sup>註</sup> 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること		
規格・含量	250mg：1錠中サラゾスルファピリジン 250mg 含有 500mg：1錠中サラゾスルファピリジン 500mg 含有		
一般名	和名：サラゾスルファピリジン 洋名：Salazosulfapyridine		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始 年月日		250mg	500mg
	製造販売承認	2020年 7月 9日	2020年 8月 17日
	薬価基準収載	2022年 12月 9日	2022年 12月 9日
	販売開始	2001年 7月 6日	2020年 12月 11日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工岐阜工場株式会社 発売元：日医工株式会社 販売：武田薬品工業株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.nichiiko.co.jp/">https://www.nichiiko.co.jp/</a>		

本IFは2024年2月改訂（第1版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>15</b>
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ...	15
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬理作用.....	15
3. 製品の製剤学的特性.....	1	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>16</b>
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2	1. 血中濃度の推移.....	16
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	2. 薬物速度論的パラメータ.....	18
6. RMP の概要.....	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	18
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>3</b>	4. 吸収.....	18
1. 販売名.....	3	5. 分布.....	18
2. 一般名.....	3	6. 代謝.....	19
3. 構造式又は示性式.....	3	7. 排泄.....	19
4. 分子式及び分子量.....	3	8. トランスポーターに関する情報.....	19
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	9. 透析等による除去率.....	19
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	10. 特定の背景を有する患者.....	19
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>4</b>	11. その他.....	19
1. 物理化学的性質.....	4	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>20</b>
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4	1. 警告内容とその理由.....	20
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	4	2. 禁忌内容とその理由.....	20
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>5</b>	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ...	20
1. 剤形.....	5	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ...	20
2. 製剤の組成.....	5	5. 重要な基本的注意とその理由.....	20
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	6	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	21
4. 力価.....	6	7. 相互作用.....	23
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	6	8. 副作用.....	24
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	6	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	28
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	9	10. 過量投与.....	28
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	9	11. 適用上の注意.....	29
9. 溶出性.....	9	12. その他の注意.....	29
10. 容器・包装.....	12	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>30</b>
11. 別途提供される資材類.....	12	1. 薬理試験.....	30
12. その他.....	12	2. 毒性試験.....	30
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>13</b>	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>31</b>
1. 効能又は効果.....	13	1. 規制区分.....	31
2. 効能又は効果に関連する注意.....	13	2. 有効期間.....	31
3. 用法及び用量.....	13	3. 包装状態での貯法.....	31
4. 用法及び用量に関連する注意.....	13	4. 取扱い上の注意点.....	31
5. 臨床成績.....	13	5. 患者向け資材.....	31

## 略 語 表

6. 同一成分・同効薬.....	31
7. 国際誕生年月日 .....	31
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 記載年月日、販売開始年月日.....	31
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容 .....	31
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容 .....	32
11. 再審査期間 .....	32
12. 投薬期間制限に関する情報.....	32
13. 各種コード.....	32
14. 保険給付上の注意 .....	32
<b>X I. 文献.....</b>	<b>33</b>
1. 引用文献 .....	33
2. その他の参考文献.....	33
<b>X II. 参考資料.....</b>	<b>34</b>
1. 主な外国での発売状況 .....	34
2. 海外における臨床支援情報 .....	36
<b>X III. 備考.....</b>	<b>37</b>
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たったの参考情報.....	37
2. その他の関連資料.....	39

略語	略語内容
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
Cmax	最高血中濃度
tmax	最高血中濃度到達時間
t <sub>1/2</sub>	消失半減期
S.D.	標準偏差
DMARDs	疾患修飾性抗リウマチ剤
CCDS	企業中核データシート (company core data sheet)

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

本剤は、サラゾスルファピリジンを有効成分とする抗リウマチ剤である。

「ソアレジン錠 250mg」は、武田テバファーマ株式会社（旧大洋薬品工業株式会社）が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2001年3月15日に承認を取得、2001年7月6日に販売を開始した。（医薬発第481号（平成11年4月8日）に基づき承認申請）

その後、以下の販売名変更を行った。

承認年月日	販売名	旧販売名
2013年7月30日	サラゾスルファピリジン腸溶錠 250mg「テバ」	ソアレジン錠 250mg
2020年7月9日	サラゾスルファピリジン腸溶錠 250mg「武田テバ」	サラゾスルファピリジン腸溶錠 250mg「テバ」

「サラゾスルファピリジン腸溶錠 500mg「武田テバ」」は、武田テバファーマ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2020年8月17日に承認を取得、2020年12月11日に販売を開始した。（薬食発1121第2号（平成26年11月21日）に基づき承認申請）

2022年12月1日、サラゾスルファピリジン腸溶錠 250mg「武田テバ」及びサラゾスルファピリジン腸溶錠 500mg「武田テバ」は、武田テバファーマ株式会社から日医工岐阜工場株式会社に製造販売承認が承継され、その際に販売名の屋号を「武田テバ」から「NIG」に変更した。

2022年12月9日に薬価収載され、日医工株式会社が販売を開始した。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、サラゾスルファピリジンを有効成分とする抗リウマチ剤である。
- (2) 重大な副作用として、再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少、貧血（溶血性貧血、巨赤芽球性貧血（葉酸欠乏）等）、播種性血管内凝固症候群（DIC）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens - Johnson 症候群）、紅皮症型薬疹、過敏症症候群、伝染性単核球症様症状、間質性肺炎、薬剤性肺炎、PIE 症候群、線維性肺胞炎、急性腎障害、ネフローゼ症候群、間質性腎炎、消化性潰瘍（出血、穿孔を伴うことがある）、S 状結腸穿孔、脳症、無菌性髄膜（脳）炎、心膜炎、胸膜炎、SLE 様症状、劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸、ショック、アナフィラキシーが報告されている。

（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

- (1) PTP シート両面に「抗リウマチ剤」を表記した。

#### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

#### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

##### (1) 承認条件

該当しない

##### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

#### 6. RMP の概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

サラゾスルファピリジン腸溶錠 250mg 「NIG」

サラゾスルファピリジン腸溶錠 500mg 「NIG」

#### (2) 洋名

Salazosulfapyridine Enteric coated Tablets

#### (3) 名称の由来

一般名より

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

サラゾスルファピリジン (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

Salazosulfapyridine (JAN)

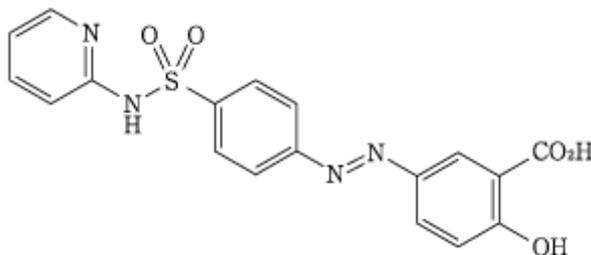
Sulfasalazine (INN)

#### (3) ステム (stem)

抗菌性スルホンアミド剤: -sulfa-

### 3. 構造式又は示性式

化学構造式:



### 4. 分子式及び分子量

分子式: C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S

分子量: 398.39

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

2-Hydroxy-5-[4-(pyridin-2-ylsulfamoyl) phenylazo] benzoic acid (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別名: スルファサラジン

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

黄色～黄褐色の微細な粉末で、におい及び味はない。

##### (2) 溶解性

ピリジンにやや溶けにくく、エタノール (95) に溶けにくく、水、クロロホルム又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：240～249℃ (分解)

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

##### (1) 確認試験法

###### 1) 呈色反応

本品を希水酸化ナトリウム試液に溶かした液は赤褐色を呈し、これに亜ジチオン酸ナトリウムを徐々に加えるとき、液の赤褐色は徐々に退色する。この液を以下 (2) ～ (4) の試験に用いる。

###### 2) 呈色反応

(1) で得た液に水、塩酸試液及び希塩化鉄 (Ⅲ) 試液を加えるとき、液は赤色を呈し、塩酸を滴加していくとき、液の色は初め紫色に変わり、次に退色する。

###### 3) 定性反応

(1) で得た液は芳香族第一アミンの定性反応を呈する。

###### 4) 呈色反応

(1) で得た液にピリジン及び硫酸銅 (Ⅱ) 試液を加えて振り混ぜ、次に水及びクロロホルムを加えて振り混ぜた後、放置するとき、クロロホルム層は緑色を呈する。

###### 5) 紫外可視吸光度測定法

希水酸化ナトリウム試液溶液につき吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

##### (2) 定量法

###### 酸素フラスコ燃焼法

本品を乾燥し、薄めた過酸化水素を吸収液とし、酸素フラスコ燃焼法の硫黄の定量操作法により試験を行う。

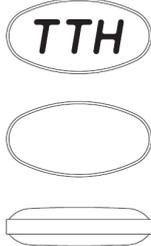
## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

腸溶性フィルムコーティング錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	サラゾスルファピリジン 腸溶錠 250mg 「NIG」	サラゾスルファピリジン 腸溶錠 500mg 「NIG」
色・剤形	黄色～黄褐色の腸溶性 フィルムコーティング錠	黄色～黄褐色楕円形の腸溶性 フィルムコーティング錠
外形		
直径	9.8mm	長径 18.3mm 短径 9.8mm
厚さ	5.7mm	5.2mm
質量	390mg	655mg
識別コード (PTP)	t404 <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">250mg</span>	TTH

#### (3) 識別コード

(「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)

#### (4) 製剤の物性

(「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	サラゾスルファピリジン 腸溶錠 250mg 「NIG」	サラゾスルファピリジン 腸溶錠 500mg 「NIG」
有効成分	1錠中：サラゾスルファピリジン 250mg	1錠中：サラゾスルファピリジン 500mg
添加剤	含水二酸化ケイ素、クエン酸トリエチル、 クロスカルメロースナトリウム、結晶セル ロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネ シウム、タルク、ヒプロメロース、ヒプロ メロース酢酸エステルコハク酸エステル、 ポビドン、マクロゴール 6000、ラウリル 硫酸ナトリウム、黄色三酸化鉄	カルナウバロウ、クエン酸トリエチル、 軽質無水ケイ酸、硬化油、ステアリン酸 マグネシウム、デンプングリコール酸ナ トリウム、乳糖水和物、ヒプロメロース フタル酸エステル、ポビドン、リン酸水 素カルシウム水和物

#### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性<sup>1)</sup>

(1) 加速試験

◇サラゾスルファピリジン腸溶錠 250mg 「NIG」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態：PTP+ポリプロピレン袋]

試験項目 ＜規格＞		保存期間	
		開始時	6 ヶ月
性状 ＜黄色～黄褐色の腸溶性 フィルムコーティング錠＞		適合	適合
確認試験 ＜呈色反応、定性反応、紫外可視吸収スペクトル＞		適合	適合
溶出性	溶出試験第1液 (%) ＜120分、5%以下＞	0	0
	溶出試験第2液 (%) ＜90分、85%以上＞	97～102	98～103
含量 (%) ※1 ＜95～105%＞		99±0 ※2	98±1 ※2

※1：表示量に対する含有率 (%) ※2：平均値±標準偏差 (S.D.)

(2) 長期保存試験

◇サラゾスルファピリジン腸溶錠 500mg 「NIG」 長期保存試験 室温 [最終包装形態：PTP包装]

試験項目 ＜規格＞		ロット 番号	保存期間	
			開始時	3年
性状 ＜黄色～黄褐色の腸溶性 フィルムコーティング錠＞		A	適合	適合
確認試験 ＜呈色反応、定性反応、紫外可視 吸収スペクトル＞		A	適合	適合
製剤均一性 (%) (質量偏差試験) ＜15.0%以下＞		A	—	適合
溶出性	溶出試験第1液 (%) ＜120分、5%以下＞	A	0.0	0.0
	溶出試験第2液 (%) ＜90分、70%以上＞	A	99.2	97.8
含量 (%) ※ ＜95.0～105.0%＞		A	98.8	98.3

※：表示量に対する含有率 (%) —：試験未実施

(3) 無包装状態の安定性

◇サラゾスルファピリジン腸溶錠 250mg 「NIG」 無包装 40℃ [遮光、気密容器]

試験項目 ＜規格＞		ロット 番号	保存期間	
			開始時	3 ヶ月
性状 ＜黄色～黄褐色の腸溶性 フィルムコーティング錠＞		598701	黄褐色の腸溶性 フィルムコーティング錠	黄褐色の腸溶性 フィルムコーティング錠
溶出性	溶出試験第1液 (%) ＜120分、5%以下＞	598701	0.0～0.0	0.0～0.1
	溶出試験第2液 (%) ＜90分、85%以上＞	598701	103.5～104.9	100.9～102.4
残存率 (%)		598701	100	99.2
(参考値) 硬度 (kg)		598701	25.2	29.2

◇サラゾスルファピリジン腸溶錠 250mg 「NIG」 無包装 25℃・75%RH [遮光、開放]

試験項目 ＜規格＞		ロット 番号	保存期間	
			開始時	3 ヶ月
性状 ＜黄色～黄褐色の腸溶性 フィルムコーティング錠＞		598701	黄褐色の腸溶性 フィルムコーティング錠	黄褐色の腸溶性 フィルムコーティング錠
溶出性	溶出試験第1液 (%) ＜120分、5%以下＞	598701	0.0～0.0	0.0～0.1
	溶出試験第2液 (%) ＜90分、85%以上＞	598701	103.5～104.9	99.6～101.5
残存率 (%)		598701	100	98.9
(参考値) 硬度 (kg)		598701	25.2	21.0

◇サラゾスルファピリジン腸溶錠 250mg 「NIG」 無包装 曝光 [気密容器]

試験項目 ＜規格＞		ロット 番号	総曝光量	
			開始時	60 万 Lx・hr
性状 ＜黄色～黄褐色の腸溶性 フィルムコーティング錠＞		598701	黄褐色の腸溶性 フィルムコーティング錠	黄褐色の腸溶性 フィルムコーティング錠
溶出性	溶出試験第1液 (%) ＜120分、5%以下＞	598701	0.0～0.0	0.0～0.0
	溶出試験第2液 (%) ＜90分、85%以上＞	598701	103.5～104.9	103.5～105.2
残存率 (%)		598701	100	100.1
(参考値) 硬度 (kg)		598701	25.2	25.3

◇サラゾスルファピリジン腸溶錠 500mg 「NIG」 無包装 40℃ [遮光、気密容器]

試験項目 ＜規格＞		保存期間	
		開始時	3 ヶ月
性状 ＜黄色～黄褐色楕円形の腸溶性 フィルムコーティング錠＞		黄褐色楕円形の腸溶性 フィルムコーティング錠	黄褐色楕円形の腸溶性 フィルムコーティング錠
崩壊性	崩壊試験第 1 液 ＜120 分間で崩壊しない＞	120 分間で崩壊しなかった	120 分間で崩壊しなかった
	崩壊試験第 2 液（'分"秒） ＜60 分以内＞	14'36"～16'30"	16'06"～18'06"
溶出性	溶出試験第 1 液（%） ＜120 分、5%以下＞	0.0	0.0～0.0
	溶出試験第 2 液（%） ＜90 分、85%以上＞	97.1	96.6～100.0
含量（%）＊ ＜95.0～105.0%＞		100.1	99
（参考値） 硬度（N）		171.7	176.8

※：表示量に対する含有率（%）

◇サラゾスルファピリジン腸溶錠 500mg 「NIG」 無包装 30℃・75%RH [遮光、開放]

試験項目 ＜規格＞		保存期間	
		開始時	3 ヶ月
性状 ＜黄色～黄褐色楕円形の腸溶性 フィルムコーティング錠＞		黄褐色楕円形の腸溶性 フィルムコーティング錠	黄褐色楕円形の腸溶性 フィルムコーティング錠
崩壊性	崩壊試験第 1 液 ＜120 分間で崩壊しない＞	120 分間で崩壊しなかった	120 分間で崩壊しなかった
	崩壊試験第 2 液（'分"秒） ＜60 分以内＞	14'36"～16'30"	17'00"～19'12"
溶出性	溶出試験第 1 液（%） ＜120 分、5%以下＞	0.0	0.0～0.2
	溶出試験第 2 液（%） ＜90 分、85%以上＞	97.1	92.8～97.3
含量（%）＊ ＜95.0～105.0%＞		100.1	98.6
（参考値） 硬度（N）		171.7	183.7

※：表示量に対する含有率（%）

◇サラゾスルファピリジン腸溶錠 500mg 「NIG」 無包装 曝光 [気密容器]

試験項目 ＜規格＞		総曝光量	
		開始時	120 万 Lx・hr
性状 ＜黄色～黄褐色楕円形の腸溶性 フィルムコーティング錠＞		黄褐色楕円形の腸溶性 フィルムコーティング錠	黄褐色楕円形の腸溶性 フィルムコーティング錠
崩壊性	崩壊試験第 1 液 ＜120 分間で崩壊しない＞	120 分間で崩壊しなかった	120 分間で崩壊しなかった
	崩壊試験第 2 液（'分"秒） ＜60 分以内＞	14'36"～16'30"	14'36"～15'36"
溶出性	溶出試験第 1 液（%） ＜120 分、5%以下＞	0.0	0.0～0.1
	溶出試験第 2 液（%） ＜90 分、85%以上＞	97.1	93.4～99.5
含量（%）＊ ＜95.0～105.0%＞		100.1	99.1
（参考値） 硬度（N）		171.7	191.9

※：表示量に対する含有率（%）

### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

### 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

### 9. 溶出性

#### （1）溶出規格

サラゾスルファピリジン腸溶錠 250mg 「NIG」の溶出性は、日本薬局方外医薬品規格第 3 部に定められた規格に適合していることが確認されている。

（pH1.2：崩壊試験法第 1 液を用い、パドル法により、50rpm で試験を行う。）

（pH6.8：pH6.8 リン酸塩緩衝液を用い、パドル法により、50rpm で試験を行う。）

#### 溶出規格

表示量	pH	規定時間	溶出率
250mg	1.2	120 分	5%以下
	6.8	90 分	85%以上

(2) 溶出試験<sup>2)</sup>

＜サラゾスルファピリジン腸溶錠 250mg 「NIG」＞

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成13年5月31日 医薬審発第786号)

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

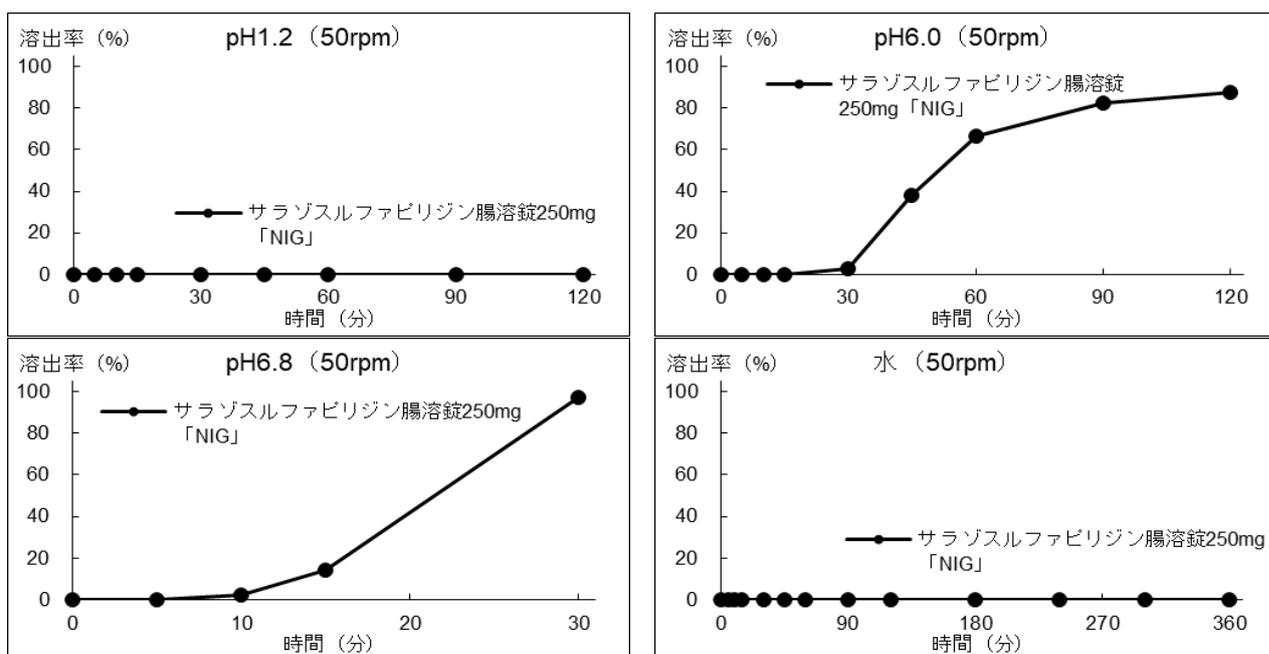
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2、pH6.0、pH6.8、水)

[判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、120分における溶出率は5%以下であった。
- ・ pH6.0 (50rpm) では、120分における溶出率は85%以上であった。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、30分における溶出率は85%以上であった。
- ・ 水 (50rpm) では、360分における溶出率は5%以下であった。

本品は品質再評価における「サラゾスルファピリジン腸溶錠 錠剤 250mg」の標準製剤である。

(溶出曲線)



## <サラゾスルファピリジン腸溶錠 500mg 「NIG」 >

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 13 年 5 月 31 日 医薬審発第 786 号）

### 試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

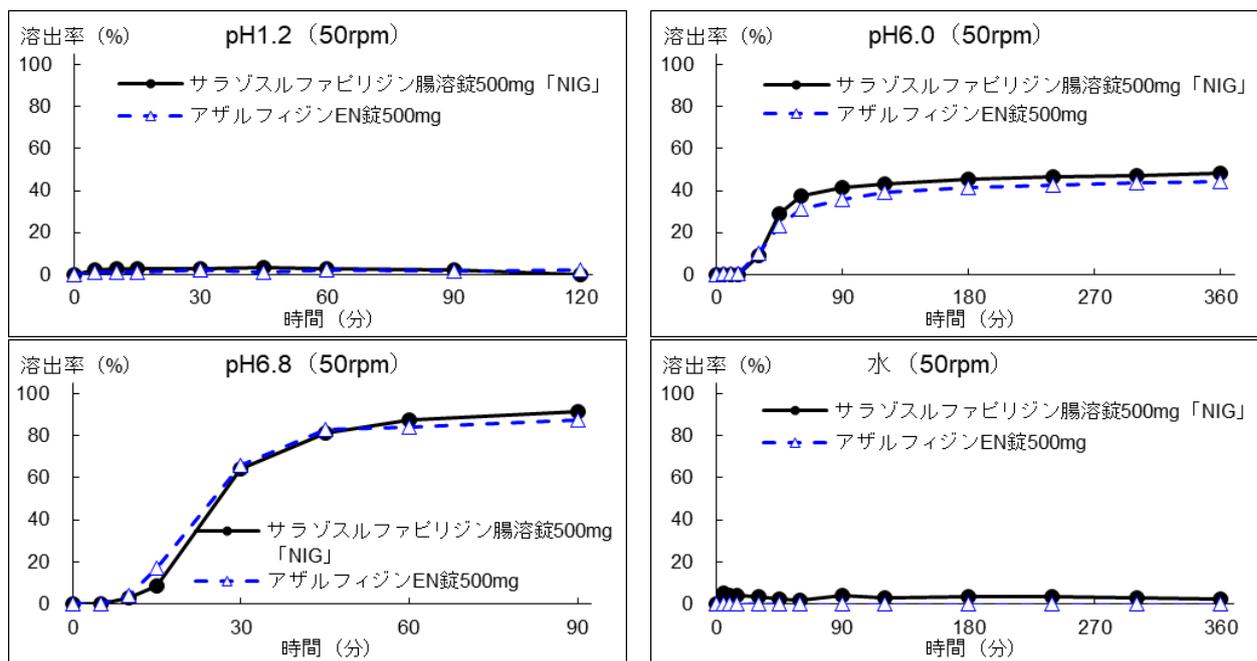
回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH6.0、pH6.8、水）

### [判定]

- ・ pH1.2（50rpm）では、標準製剤が120分における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点及び120分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。
- ・ pH6.0（50rpm）では、標準製剤が360分における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点及び360分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあった。
- ・ pH6.8（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の2時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ 水（50rpm）では、360分における本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（アザルフィジン EN 錠 500mg）と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

（溶出曲線）



## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

### (2) 包装

<サラゾスルファピリジン腸溶錠 250mg 「NIG」>

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

<サラゾスルファピリジン腸溶錠 500mg 「NIG」>

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

販売名	PTP 包装
サラゾスルファピリジン 腸溶錠 250mg 「NIG」	PTP : ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔 ピロー : ポリプロピレンフィルム
サラゾスルファピリジン 腸溶錠 500mg 「NIG」	PTP : ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

該当記載事項なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

関節リウマチ

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

本剤は、消炎鎮痛剤などで十分な効果が得られない場合に使用すること。通常、サラゾスルファピリジンとして成人 1 日投与量 1g を朝食及び夕食後の 2 回に分割経口投与する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7.用法及び用量に関連する注意

**7.1** 本剤は、通常 1～2 ヶ月後に効果が得られるので、臨床効果が発現するまでは、従来より投与している消炎鎮痛剤は継続して併用することが望ましい。

**7.2** 高齢者では、少量（0.5g、1 日 1 回、夕食後）から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。

**7.3** 250mg 錠と 500mg 錠の生物学的同等性が示されていないため、互換使用を行わないこと。

(解説)

7.1 本剤は DMARDs に属する。DMARDs は効果の発現に時間を要し、通常 1～2 ヶ月後から次第に効果が現れてくるのが一般である。従って、本剤の効果発現までの間、疼痛の軽減、抗炎症作用のために消炎鎮痛剤を併用することが望ましいことから記載した。

7.2 少量から投与を開始することとしたのは、消化器系の副作用は用量依存性があると考えられ、また海外では消化器系の副作用軽減のために漸増法をとっているためであり、夕食後投与としたのは関節リウマチの主症状の一つである「朝のこわばり」を考慮したものである。

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

#### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

###### 17.1.1 国内第Ⅱ相臨床試験（二重盲検比較試験）

プラセボを対照とした多施設二重盲検比較試験が関節リウマチ患者 199 例（プラセボ群：100 例、1g 群：99 例）で実施され、その治療成績は次のとおりである。

最終全般改善度（評価対象症例）

	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	著明悪化	合計	改善率 (%)	検定 <sup>注)</sup>
プラセボ	9	7	14	31	8	1	1	71	22.5	P<0.001
サラゾスルファピリジン腸溶錠 500mg (1g 群)	15	20	16	12	3	0	0	66	53.0	

注) H 検定、Scheffé の多重比較検定：改善率は「改善」以上

(本剤の用法及び用量である 1g/日の成績のみ記載)

1g 群での副作用は、96 例中 21 例 (21.9%) に 30 件発現した。主な副作用は、胃底部痛・上腹部痛・胃痛 7 件、胃部不快感・胃重感 5 件、発疹・皮疹・薬疹 4 件等であった<sup>3)</sup>。

##### 2) 安全性試験

###### 17.1.2 国内第Ⅱ相臨床試験（長期投与試験）

関節リウマチ患者 116 例を対象とし、サラゾスルファピリジン腸溶錠 500mg1 日 2 錠（サラゾスルファピリジンとして 1g）を用いた長期投与試験において、総投与症例 116 例中 94 例 (81.0%) が 24 週以上投与可能であり、80 例 (69.0%) が 52 週間の投与を完了し、優れた忍容性が認められた。ランスバリーの活動性指数は投与 4 週後より投与開始前に比し有意な改善を示し、52 週後においても効果の持続が認められた。

副作用は、112 例中 34 例 (30.4%) に 55 件発現した。主な副作用は、発疹・皮疹・薬疹 14 件、癢痒感・かゆみ 4 件、むかつき 3 件、食欲不振 3 件、腫脹・腫れ・むくみ 3 件等であった<sup>4)</sup>。

#### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

#### (6) 治療的使用

##### 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

##### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

#### (7) その他

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

抗リウマチ剤（免疫調節薬）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

T 細胞、マクロファージに作用し、それらの細胞からのサイトカイン（IL-1、2 及び 6）産生を抑制し、関節リウマチ患者の異常な抗体産生を抑制する。さらに、滑膜細胞の活性化や炎症性細胞の浸潤等を抑制し、かつ多形核白血球の活性酸素産生も抑制する。これらの一連の作用により、関節リウマチ患者の関節における炎症全般を抑制し、抗リウマチ作用を示すものと考えられる。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 18.2 抗リウマチ作用

アジュバント関節炎（ラット）に対しては予防効果を、異種Ⅱ型コラーゲン誘発関節炎に対しては予防（マウス）及び治療効果（ラット）を示した<sup>5)</sup>。また、自然発症自己免疫疾患モデルである MRL/l 1 マウスにおいて、滑膜細胞重層化、滑膜下軟部組織浮腫、フィブリン析出及び炎症性細胞の浸潤等の関節病変の進行を抑制した<sup>6)</sup>。さらに、組織障害に関与する多形核白血球の活性酸素産生を抑制した<sup>7)</sup> (*in vitro*)。一方、実験的急性（ラット）、亜急性炎症モデル（ラット）に影響せず、鎮痛作用（マウス）もみられなかった<sup>8),9)</sup>。

##### 18.3 免疫系に対する作用

マウス脾細胞における T 細胞依存性抗原に対する免疫応答を用量依存的に抑制し、T 細胞非依存性抗原に対する免疫応答をほとんど抑制しなかった<sup>10)</sup> (*in vitro*)。関節リウマチ患者末梢血付着細胞からの IL-1 及び IL-6 産生を抑制した<sup>11)</sup> (*in vitro*)。また、マウス脾細胞における T 細胞の IL-2 産生に対しても用量依存的な抑制作用を示した<sup>12)</sup> (*in vitro*)。

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 16.1.1 単回投与試験

健康成人男性にサラゾスルファピリジン腸溶錠 500mg1 錠、2 錠または 4 錠（サラゾスルファピリジンとして 0.5、1 または 2g）をそれぞれ空腹時に単回経口投与した場合<sup>\*1</sup>、小腸から吸収され、血清中濃度は投与約 6 時間後に最高値（約 9~17  $\mu\text{g/mL}$ ）に達し、半減期は約 4 時間であった<sup>13</sup>。

※1: 本剤の承認された用法及び用量はサラゾスルファピリジンとして成人 1 日投与量 1g を朝食及び夕食後の 2 回に分割経口投与である。

##### 16.1.2 反復投与試験

健康成人男性にサラゾスルファピリジン腸溶錠 500mg2 錠（サラゾスルファピリジンとして 1 日 1g）を 8 日間連続経口投与した場合<sup>\*2</sup>、サラゾスルファピリジンの血清中濃度は 4 日目から定常状態に入り、最終投与 72 時間後には血清中からほぼ消失した<sup>13</sup>。

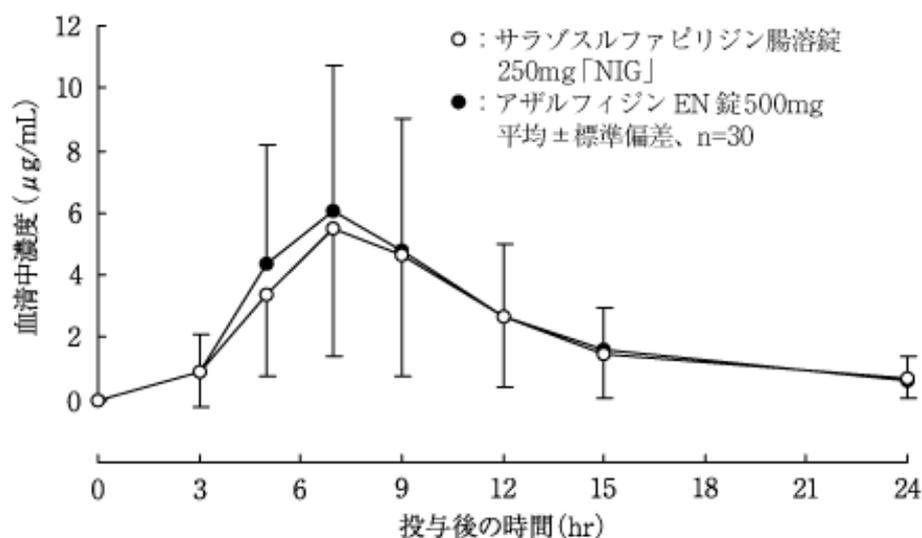
※2: 反復投与試験は 8 日間として第 1、8 日に早朝空腹時 1,000mg 単回経口投与、第 2~7 日は 500mg1 日 2 回（8 時、20 時）経口投与したものである。

##### 16.1.3 生物学的同等性試験

#### <サラゾスルファピリジン腸溶錠 250mg 「NIG」>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 9 年 12 月 22 日 医薬審第 487 号別添）

サラゾスルファピリジン腸溶錠 250mg 「NIG」2 錠とアザルフィジン EN 錠 500mg1 錠（サラゾスルファピリジンとしていずれも 500mg）を、クロスオーバー法により健康成人男子に絶食単回経口投与して血清中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C<sub>max</sub>）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>14</sup>。



薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	AUC <sub>0-24</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
サラゾスルファピリジン 腸溶錠 250mg 「NIG」	500	51.6±38.0	6.2±4.2	7.0±1.5	6.2±3.2
アザルフィジン EN 錠 500mg	500	55.4±41.4	6.7±4.8	6.5±1.1	5.8±1.8

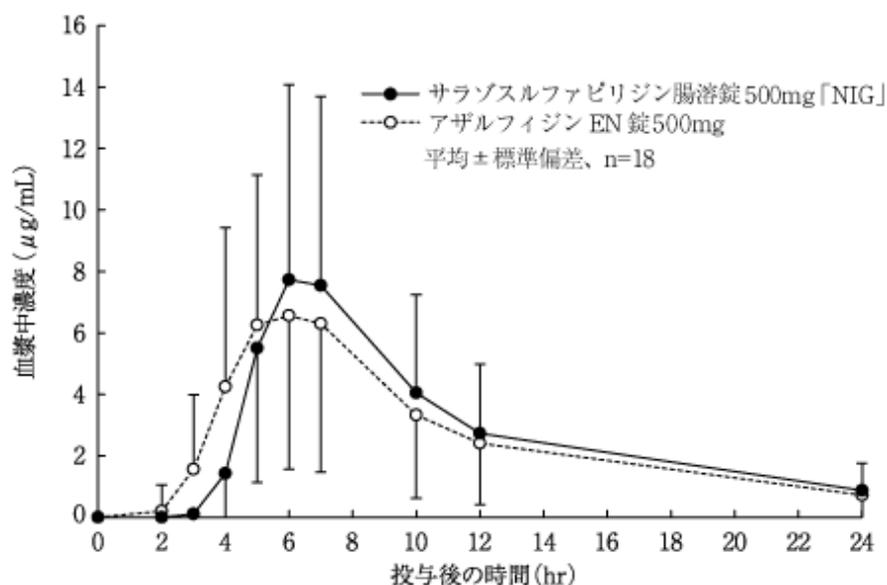
(平均±標準偏差、n=30)

血清中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 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。

<サラゾスルファピリジン腸溶錠 500mg 「NIG」>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 9 年 12 月 22 日 医薬審第 487 号別添）

サラゾスルファピリジン腸溶錠 500mg 「NIG」とアザルフィジン EN 錠 500mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（サラゾスルファピリジンとして 500mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C<sub>max</sub>）について 90% 信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~ log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>14)</sup>。



薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	AUC <sub>0-24</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
サラゾスルファピリジン 腸溶錠 500mg 「NIG」	500	64.5±50.4	8.3±6.1	6.1±1.3	6.2±2.1
アザルフィジン EN 錠 500mg	500	61.0±49.0	7.8±5.6	5.5±1.2	6.1±2.3

(平均±標準偏差、n=18)

血漿中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 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。

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

#### 1) 食事の影響

##### 16.2.1 食事の影響

健康成人男性にサラゾスルファピリジン腸溶錠 500mg1 錠（サラゾスルファピリジンとして 0.5g）を食後投与した場合、空腹時と比較して、血清中濃度時間曲線下面積（ $AUC_{0-\infty}$ ）に有意差はなく、サラゾスルファピリジンの吸収量には食事による影響は認められなかった<sup>13)</sup>。

#### 2) 併用薬の影響

（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

該当資料なし

### (5) 分布容積

該当資料なし

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 吸収

該当資料なし

## 5. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液-胎盤関門通過性

（「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照）

### (3) 乳汁への移行性

（「Ⅷ. 6. (6) 授乳婦」の項参照）

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

## (6) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿蛋白に対する結合率 (*in vitro*) は、99%以上であった<sup>15)</sup>。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

サラゾスルファピリジンは、経口投与において一部が未変化体として小腸で吸収され、大部分は大腸においてスルファピリジンと5-アミノサリチル酸に分解されると推定される<sup>16)</sup>。

### (2) 代謝に關与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

健康成人男性にサラゾスルファピリジン腸溶錠 500mg1錠、2錠または4錠 (サラゾスルファピリジンとして0.5g、1gまたは2g) をそれぞれ空腹時単回経口投与した場合<sup>\*1</sup>、投与72時間後までの尿中累積排泄率は約3~8%であった<sup>13)</sup>。

※1: 本剤の承認された用法及び用量はサラゾスルファピリジンとして成人1日投与量1gを朝食及び夕食後の2回に分割経口投与である。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

(「VIII. 10. 過量投与」の項参照)

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 11. その他

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 サルファ剤又はサリチル酸製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 低出生体重児又は新生児 [9.7.1 参照]

（解説）

2.1 サルファ剤、サリチル酸製剤共通の注意事項である。

本剤は体内で 5-アミノサリチル酸（5-ASA）とスルファピリジン（SP）に分解される。従って、サルファ剤又はサリチル酸製剤に過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与すると、過敏反応を示すおそれがあるので、これらの患者には投与しないこと。

2.2 サルファ剤共通の注意事項である。

新生児、低出生体重児では、肝機能が未熟なため、グルクロン酸抱合ができず遊離のビリルビン濃度が上昇する。サルファ剤は、正常な状態ではアルブミンと強く結合している非抱合型ビリルビンを遊離し、遊離したビリルビンが脳内へ移行して核黄疸（レンズ核、視床腹側部、Ammon 角、その他の頭蓋内灰白質に黄色色素沈着及び変性病変がみられる新生児黄疸の重症型）を起こすことがある。従って、新生児、低出生体重児には投与しないこと。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。）

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、関節リウマチの治療に十分な経験を持つ医師のもとで使用すること。

8.2 臨床試験において、1日投与量 2g では 1g に比し副作用発現率が有意に高かったことから、本剤の投与に際しては用法及び用量を厳守すること。

8.3 本剤投与開始前には、必ず血液学的検査（白血球分画を含む血液像）、肝機能検査及び腎機能検査を実施すること。投与中は AST、ALT の著しい上昇等を伴う肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがあり、肝不全、劇症肝炎に至るおそれがあるので、臨床症状を十分観察するとともに、定期的に（投与開始後最初の 3 ヶ月間は 2 週間に 1 回、次の 3 ヶ月間は 4 週間に 1 回、その後は 3 ヶ月ごとに 1 回）、血液学的検査及び肝機能検査を行うこと。また、急性腎障害、ネフローゼ症候群、間質性腎炎があらわれることがあるので、腎機能検査についても定期的に行うこと。[9.1.1、9.2、9.3、11.1.5、11.1.11 参照]

（解説）

8.1 関節リウマチ（RA）は、関節滑膜の炎症を主とする全身性の慢性炎症を主徴とし、自己免疫疾患の一つとされている。本剤は、消炎鎮痛剤のような対症療法ではなく、RA の免疫異常に作用する原因療法により近い薬剤である。また、一般に RA 患者の抗リウマチ剤に対する反応性は多様で、臨床症状や検査値等から総合的に治療効果を判定する必要がある。従って、十分な経験を持つ医師のもとで適切に使用されることが必要とされることから記載した。

8.2 RA 患者 299 名を対象に本剤の 1 日 1g 及び 2g をプラセボを対照として 16 週間投与し比較検討した多施設二重盲検比較試験において、プラセボ群、1g 群、2g 群の副作用発現率はそれぞれ 19.4% (19/98 例)、21.9% (21/96 例) 及び 48.0% (47/98 例) であり、用量依存的な副作用発現率の上昇が認められた。2g 群の副作用発現率は他の群と比較して有意に高く、1g 群ではプラセボ群との間に有意差は認められなかった<sup>3)</sup>。

以上のことから本剤は 1 日投与量 2g では副作用発現率が高くなるとともに、重度の副作用が発現することが予想されることから記載した。

8.3 本剤の副作用として血液障害、肝障害、腎障害が報告されており早期発見・治療が重要であることから記載した。

<参考>必要な検査

	投与開始前	投与中		
		～3 ヶ月	～6 ヶ月	6 ヶ月以降
血液学的検査 〔白血球分画を含む血液像〕 肝機能検査	必ず実施	2 週間に 1 回	4 週間に 1 回	3 ヶ月ごとに 1 回
腎機能検査	必ず実施	定期的実施		

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 血液障害のある患者

[8.3 参照]

##### 9.1.2 気管支喘息のある患者

急性発作が起こるおそれがある。

##### 9.1.3 急性間歇性ポルフィリン症の患者

急性発作が起こるおそれがある。

##### 9.1.4 グルコース-6-リン酸脱水素酵素 (G-6-PD) 欠乏患者

溶血が起こるおそれがある。

##### 9.1.5 他の薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

9.1.1 サルファ剤共通の注意事項である。また、本剤の副作用として、再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症等の重篤な血液障害が報告されている。従って、血液障害のある患者に本剤を投与すると症状が増悪するおそれがあることから記載した。

9.1.2 サルファ剤共通の注意事項である。気管支喘息の患者はサルファ剤に過敏である可能性がある。従って、気管支喘息のある患者に本剤を投与すると急性発作を起こすおそれがあることから記載した。

9.1.3 サルファ剤は急性間歇性ポルフィリン症の発症を誘因することが知られている。従って急性間歇性ポルフィリン症の患者に本剤を投与すると急性発作が起こるおそれがあることから記載した<sup>17)</sup>。

9.1.4 グルコース-6-リン酸脱水素酵素 (G-6-PD) 欠乏症の主症状は溶血性貧血である。G-6-PD が欠乏すると還元型グルタチオンの低下により赤血球内蛋白 (特にヘモグロビン) が酸化されやすい状態になる。このような状態でサルファ剤などの酸化作用のある薬剤を投与すると、ヘモグロビンの不可逆的酸化によるハインツ小体形成と膜変化が生じて溶血が引き起こされる可能性があることから記載した。

9.1.5 他の薬物に過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、交叉過敏を起こす可能性がある

ことから記載した。

## (2) 腎機能障害患者

### 9.2 腎機能障害患者

[8.3、11.1.5 参照]

(解説)

サルファ剤共通の注意事項である。また、本剤の副作用として、急性腎障害、ネフローゼ症候群等の重篤な腎障害が報告されている。従って、腎障害のある患者に本剤を投与すると症状が増悪するおそれがあることから記載した。

## (3) 肝機能障害患者

### 9.3 肝機能障害患者

[8.3、11.1.11 参照]

(解説)

サルファ剤共通の注意事項である。また、本剤の副作用として、肝炎、肝機能障害、黄疸等が報告されている。従って、肝障害のある患者に本剤を投与すると症状が増悪するおそれがあることから記載した。

## (4) 生殖能を有する者

設定されていない

## (5) 妊婦

### 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が望ましい。

本剤の動物実験では催奇形作用は認められていないが、他のサルファ剤(スルファメトピラジン等)では催奇形作用が認められている。また本剤の代謝物の胎盤通過により、新生児に高ビリルビン血症を起こすことがある。

(解説)

サルファ剤共通の注意事項である。

本剤の動物実験では催奇形作用は認められていないが、スルファメトピラジン等他のサルファ剤では催奇形作用が認められていること、また、サラゾスルファピリジン及びスルファピリジンに胎盤通過性及び母乳への移行性が報告されていることより記載した。

## (6) 授乳婦

### 9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。

母乳中に移行し、乳児に血便又は血性下痢があらわれたとの報告がある。

(解説)

サルファ剤共通の注意事項である。

サラゾスルファピリジン及びスルファピリジンの母乳への移行性が報告されていること<sup>18)</sup>、また、サラゾスルファピリジン製剤投与後の母乳を介した乳児にサラゾスルファピリジン曝露による血性下痢が発現したとの海外報告があることから記載した。

#### (母乳を介した曝露で血性下痢が発現した文献)

Branski D. et al. : *Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1986 ; 5 ( 2 ) : 316-317 (PMID : 2870147)

<参考>

米国小児科学会は母乳への移行に関して「血性下痢(1例)の報告があり、一部の乳児には影響を与えることがあるので、授乳中の母親への投与には注意すべき薬剤(可能であれば乳児の血中濃度を測定する)」に分類している<sup>19)</sup>。

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児又は新生児

投与しないこと。高ビリルビン血症を起こすことがある。[2.2 参照]

9.7.2 乳児、幼児又は小児

臨床試験は実施していない。

(解説)

9.7.1 サルファ剤共通の注意事項である。

新生児、低出生体重児では、肝機能が未熟なため、グルクロン酸抱合ができず遊離のビリルビン濃度が上昇する。サルファ剤は、正常な状態ではアルブミンと強く結合している非抱合型ビリルビンを遊離し、遊離したビリルビンが脳内へ移行して核黄疸を起こす可能性があることから記載した。

9.7.2 小児への使用経験が少なく、安全性が確立されていないことから記載した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

臨床試験において高齢者に消化器系、肝臓系及び腎臓系の副作用の発現率が高い傾向が認められる。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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
スルホニルアミド系経口糖尿病用剤 スルホニルウレア系経口糖尿病用剤 グリベンクラミド グリクラジド グリメピリド等	低血糖を発症するおそれがあるので、これらの薬剤の用量を調節するなど注意すること。	代謝抑制又は蛋白結合の置換により、作用が増強される。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリンカリウム	併用薬の血中濃度が上昇し、プロトロンビン時間が延長するおそれがあるので、これらの薬剤の用量を調節するなど注意すること。	併用薬の代謝が抑制される。
葉酸	葉酸の吸収が低下し、大赤血球症、汎血球減少を来す葉酸欠乏症を起こすおそれがあるので、葉酸欠乏症が疑われる場合は、葉酸を補給すること。	機序不明
ジゴキシン	ジゴキシンの吸収が低下するおそれがある。	機序不明

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	白血球減少等の骨髄抑制があら われるおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 であるチオプリンメチルトラン スフェラーゼを阻害するとの報 告がある。

<参考>

- ・スルホニルアミド系経口糖尿病用剤及びスルホニルウレア系経口糖尿病用剤  
サルファ剤共通の注意事項である。他のサルファ剤で、肝臓での代謝抑制又は蛋白結合の置換により作用が増強し、低血糖を発症したとの報告があり、本剤でも起こるおそれがあることから記載した。本剤と併用する場合は、これらの薬剤の用量を調節するなど注意すること。
- ・クマリン系抗凝血剤  
サルファ剤共通の注意事項である。他のサルファ剤で、肝臓での代謝抑制によりプロトロンビン時間が延長したとの報告があり、本剤でも起こるおそれがあることから記載した。本剤と併用する場合は、これらの薬剤の用量を調節するなど注意すること。
- ・葉酸<sup>20)・21)</sup>  
機序は不明であるが、本剤との併用により葉酸の吸収が低下し、大赤血球症、汎血球減少を来す葉酸欠乏症を起こすおそれがあることから記載した。葉酸欠乏症が疑われる場合は葉酸を補給すること。
- ・ジゴキシン<sup>22)</sup>  
本剤との併用によりジゴキシンの吸収を低下させるおそれがあることから記載した。機序は不明である。
- ・アザチオプリン、メルカプトプリン<sup>23)・25)</sup>  
*in vitro*の試験でサラゾスルファピリジンはアザチオプリン、メルカプトプリンの代謝酵素のひとつであるチオプリンメチルトランスフェラーゼを阻害することが報告されている。また、サラゾスルファピリジンとアザチオプリン又はメルカプトプリンの併用による相互作用により白血球減少が発現したとの報告があることから記載した。

## 8. 副作用

### 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。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

**11.1.1 再生不良性貧血 (0.03%)、汎血球減少症 (0.06%)、無顆粒球症 (頻度不明)、血小板減少 (0.3%)、貧血 (溶血性貧血、巨赤芽球性貧血 (葉酸欠乏) 等) (頻度不明)、播種性血管内凝固症候群 (DIC) (0.03%)**

**11.1.2 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) (0.03%)、紅皮症型薬疹 (0.08%)**

**11.1.3 過敏症症候群、伝染性単核球症様症状 (いずれも頻度不明)**

初期症状として発疹、発熱、感冒様症状がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害、肝腫、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う重篤な過敏症状が遅発性に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。なお、これらの症状は、薬剤を中止しても再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

**11.1.4 間質性肺炎 (0.03%)、薬剤性肺炎 (0.06%)、PIE 症候群 (頻度不明)、線維性肺肺炎 (頻度不明)**

発熱、咳嗽、喀痰、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には投与を中止し、速やかに胸部 X 線検査、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。

**11.1.5 急性腎障害、ネフローゼ症候群、間質性腎炎 (いずれも頻度不明)**

[8.3、9.2 参照]

**11.1.6 消化性潰瘍 (出血、穿孔を伴うことがある)、S 状結腸穿孔 (いずれも頻度不明)**

**11.1.7 脳症 (頻度不明)**

意識障害、痙攣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 無菌性髄膜 (脳) 炎 (頻度不明)**

頸部 (項部) 硬直、発熱、頭痛、悪心、嘔吐あるいは意識混濁等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状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。

**11.1.9 心膜炎、胸膜炎 (いずれも頻度不明)**

呼吸困難、胸部痛、胸水等があらわれた場合には投与を中止し、速やかに心電図検査、胸部 X 線検査等を実施し、適切な処置を行うこと。

**11.1.10 SLE 様症状 (頻度不明)**

**11.1.11 劇症肝炎 (頻度不明)、肝炎 (0.03%)、肝機能障害 (2.0%)、黄疸 (頻度不明)**

AST、ALT の著しい上昇等を伴う肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがある。また、肝不全、劇症肝炎に至るおそれがある。[8.3、9.3 参照]

**11.1.12 ショック、アナフィラキシー (いずれも頻度不明)**

発疹、血圧低下、呼吸困難等の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。

(解説)

11.1.1 サラゾスルファピリジン製剤の国内外の報告に基づいて記載した。

**(再生不良性貧血の文献)**

棗田将光：診断と治療. 1998 ; 86 (11) : 1920-1921

**(無顆粒球症の文献)**

市川奈緒美他：診断と治療. 1998 ; 86 (9) : 1556-1557

鈴木明夫他：診断と治療. 1998 ; 86 (10) : 1714-1715

**(血小板減少の文献)**

深谷直樹他：中部リウマチ. 1999 ; 30 (2) : 153-154

**(巨血芽球性貧血の文献)**

藤崎弥生他：日大医誌. 1991 ; 50 (4) : 387-392

加藤ゆみ他：日内会誌. 1995 ; 84 (11) : 1915-1916

板倉滋他：臨消内科. 1997 ; 12 (12) : 1803-1805

**(播種性血管内凝固症候群 (DIC) の文献)**

福田孝昭他：診断と治療. 1999 ; 87 (1) : 138-140

11.1.2 サラゾスルファピリジン製剤の国内外の報告に基づいて記載した。

**(中毒性表皮壊死融解症 (TEN) の文献)**

Hagdrup H. et al. : Acta Derm Venereol. 1992 ; 72 (4) : 268-270 (PMID : 1357882)

Jullien D. et al. : Arthritis Rheum. 1995 ; 38, 573

**(皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) の文献)**

林裕嘉他：皮膚臨床. 2008 ; 50 (5) : 587-591

11.1.3 サラゾスルファピリジン製剤の国内外の報告に基づいて記載した。

**(過敏症症候群の文献)**

Brooks H. et al. : Clin. Rheumatol. 1992 ; 11, 566

- 長澤智佳子他：皮膚科の臨床 49, 23 (2007)
- 11.1.4 サラゾスルファピリジン製剤の国内外の報告に基づいて記載した。  
**(間質性肺炎の文献)**  
Ogawa H. et al. : Allergol Int.2003 ; 52 (1) : 37-41  
**(PIE 症候群の文献)**  
Peters F. P. J. et al. : Postgrad Med J. 1997 ; 73 (856) : 99-100 (PMID : 9122107)  
**(肺線維症の文献)**  
Boyd O. et al. : Br J Rheumatol. 1999 ; 29 (3) : 222-224 (PMID : 1972634)  
**(肺胞炎の文献)**  
Geborek P. et al. : Clin Exp Rheumatol. 1984 ; 2 (3) : 279-280 (PMID : 6152205)
- 11.1.5 サラゾスルファピリジン製剤の国内外の報告に基づいて記載した。  
**(腎不全の文献)**  
Dwarakanath A.D. et al. : Gut. 1992 : 33 (7) : 1006-1007 (PMID : 1353741)  
**(ネフローゼ症候群の文献)**  
當間重人：診断と治療.1999 : 87 (3) : 510-511  
Sharma A.K. : Am J Gastroenterol. 1993 ; 88 : 1584  
Barbour V.M. et al. : Br Med J. 1990 ; 301 (6755) : 818 (PMID : 1977483)  
**(間質性腎炎の文献)**  
Ogawa H. et al. : Allergol Int. 2003 ; 52 (1) : 37-41
- 11.1.6、11.1.7 サラゾスルファピリジン製剤の国内外の報告に基づいて記載した。
- 11.1.8 サラゾスルファピリジン製剤の国内外の報告に基づいて記載した。  
**(無菌性髄膜炎の文献)**  
Alloway J. A. et al. : J Rheumatol. 1993 ; 20 (2) : 409-411 (PMID : 8097252)  
Merrin P. et al. : Ann Rheum Dis. 1991 ; 50 (9) : 645-646 (PMID : 1681789)
- 11.1.9 サラゾスルファピリジン製剤の国内外の報告に基づいて記載した。
- 11.1.10 サラゾスルファピリジン製剤の国内外の報告に基づいて記載した。  
**(SLE 様症状の文献)**  
大久保進他：臨床リウマチ.1997 ; 9 (3) : 113-117  
Caulier M. et al. : J Rheumatol. 1994 ; 21 (4) : 750-751 (PMID : 7913504)  
Wildhagen K. et al. : Clin Rheumatol. 1993 ; 12 (2) : 265-267 (PMID : 8102951)
- 11.1.11 サラゾスルファピリジン製剤の国内外の報告に基づいて記載した。  
**(肝障害の文献)**  
赤真秀人他：診断と治療.1998 ; 86 (8) : 1224-1225  
宗田憲治他：診断と治療.1998 ; 86 (9) : 1558-1660
- 11.1.12 サラゾスルファピリジン製剤の国内外の報告に基づいて記載した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1～10%未満	1%未満	頻度不明
血液	—	白血球減少、免疫グロブリン減少、顆粒球減少、異型リンパ球出現、好酸球増多	—
肝臓	—	AST、ALTの上昇	—
腎臓	浮腫	蛋白尿、BUN上昇、血尿、腫脹、糖尿	尿路結石
皮膚	—	脱毛	—
消化器	悪心・嘔吐、腹痛、口内炎、胃不快感、食欲不振	便秘、腹部膨満感、下痢、口唇炎、胸やけ、舌炎、口渇	腭炎、口腔咽頭痛
過敏症	発疹、そう痒感	顔面潮紅、紅斑、蕁麻疹	光線過敏症、血清病
精神神経系	—	頭痛、末梢神経炎、めまい、うとうと状態、耳鳴	抑うつ
その他	発熱	倦怠、味覚異常、心悸亢進、筋肉痛、胸痛、関節痛、嗅覚異常	精子数及び精子運動性の可逆的な減少 <sup>注1)</sup>

注1) 2～3ヵ月の休業により回復するとの報告がある。

(解説)

サラゾスルファピリジン製剤の国内外の報告に基づいて記載した。

**(尿路結石の文献)**

柳沢良三他：日泌尿会誌. 1999；90（3）：462-465

**(腎結石の文献)**

Erturk E. et al.：J Urol. 1994；151（6）：1605-1606（PMID：7910643）

**(消化器症状の文献)**

Okubo S. et al.：Mod Rheumatol. 2002；12（3）：226-229（PMID：24387062）

**(光線過敏症の文献)**

仲谷順正他：皮膚臨床. 2001；43（1）：73-74

**(紅斑の文献)**

赤真秀人他：診断と治療. 1998；86（8）：1224-1225

岡本連三：診断と治療. 1999；87（4）：698-699

大倉隆明他：皮膚病診. 1998；20（6）：551-554

**(抑うつの文献)**

Scherer J：Nervenarzt. 1998；59（6）：371-373（PMID：290104）

**(精子運動性の可逆的な減少の文献)**

Kato M. et al.：J Toxicol Sci. 2001；26（5）：285-297（PMID：11871125）

鈴木啓悦他：日不妊会誌. 2000；45（2）：157-159

Marmor D.：Reprod Toxicol. 1995；9（3）：219-223（PMID：7579905）

**(精子数、精子運動性の可逆的な減少の文献)**

Levi A. J. et al.：Lancet. 1979；2（8137）：276-278（PMID：88609）

<参考>

炎症性腸疾患患者（n=64）において、サラゾスルファピリジンを3ヵ月以上投与した群は非投

与群に比べて平均精子数、前進運動精子数は有意に減少し奇形精子数は有意に増加していたが、サラゾスルファピリジンを3ヵ月以上中止した群では平均精子数、前進運動精子数および奇形精子数に有意な差は認められず、影響は可逆的であると考えられた。サラゾスルファピリジン投与中止群において投与中止から妊娠までの中央値は2.5ヵ月であったが、1例のみ2年を要した<sup>26)</sup>。

**(味覚・嗅覚障害の文献)**

大倉隆昭 他：皮膚病診. 1998 ; 20 (6) : 551-554

**特に注意すべき副作用とその対応例**

副作用	注意すべき症状	発現の多い時期	対応
無顆粒球症 白血球減少	風邪様症状（発熱、咽頭痛） 倦怠感	2ヵ月以内	<ul style="list-style-type: none"> <li>白血球数 3,000/mm<sup>3</sup> 未満→アザルフィジンの中止</li> <li>必要に応じて顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）剤で治療</li> <li>感染症対策</li> </ul>
皮膚粘膜系障害	かゆみ、皮疹 紅斑、口内炎 発熱	1ヵ月以内	<ul style="list-style-type: none"> <li>左記のような症状がある場合→アザルフィジンの中止</li> <li>補液による水分、電解質等の補給、ステロイド等で治療</li> </ul>
肝障害	倦怠感 食欲不振 発熱 皮疹	2ヵ月以内	<ul style="list-style-type: none"> <li>アザルフィジンの中止</li> <li>経過観察</li> <li>症状に応じてグリチルリチン酸製剤、ウルソデオキシコール酸、ステロイド剤等で治療</li> </ul>

**9. 臨床検査結果に及ぼす影響**

**12.臨床検査結果に及ぼす影響**

本剤投与中の患者において、ALT、AST、CK-MB、GLDH、血中アンモニア、血中チロキシン及び血中グルコース等の測定値がみかけ上増加又は減少することがあるため、これらの検査結果の解釈は慎重に行うこと。サラゾスルファピリジン並びに代謝物 5-アミノサリチル酸及びスルファピリジンは、NAD (H) 又は NADP (H) を使用した 340nm 付近の紫外線吸光度測定に干渉する可能性があり、検査方法により検査結果に及ぼす影響が異なることが報告されている。

(解説)

本剤の CCDS 変更に伴い臨床検査結果に及ぼす影響について追加記載した。

**10. 過量投与**

**13.過量投与**

**13.1 症状**

悪心・嘔吐、胃腸障害、腹痛、精神神経系症状（傾眠、痙攣等）

**13.2 処置**

症状に応じて、催吐、胃洗浄、瀉下、尿のアルカリ化、強制利尿（腎機能が正常な場合）、血液透析等を行う。

(解説)

本剤の CCDS や米国 PDR に基づいて記載した<sup>27),28)</sup>。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤は腸溶性製剤であり、かんだり、砕いたりせずに服用するように指導すること。

14.1.2 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。

(解説)

14.1.1 本剤は投与初期に発現する消化器症状の副作用発現を軽減させるために腸溶性のフィルムコーティングを施しているため、かんだり砕いたりせずに服用するよう患者に指導すること。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤の成分により皮膚、爪及び尿・汗等の体液が黄色～黄赤色に着色することがある。また、ソフトコンタクトレンズが着色することがある。

(解説)

皮膚、爪及び尿・汗等の体液が黄色～黄赤色に着色したとの報告、また、ソフトコンタクトレンズが黄色に着色したとの海外報告があることから記載した<sup>29)</sup>。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物実験（ラット）で甲状腺腫及び甲状腺機能異常を起こすことが報告されている。

(解説)

サルファ剤共通の注意事項である。

ラットに 6 ヶ月間反復経口投与（200、500、800mg/kg）した結果、全群に甲状腺濾胞過形成及び 800mg/kg 群の雌で下垂体に空胞細胞が認められた。これらの変化は回復性試験の結果、可逆性の変化であると考えられている。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

(「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照)

#### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

#### (7) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤	サラゾスルファピリジン腸溶錠 250mg「NIG」 サラゾスルファピリジン腸溶錠 500mg「NIG」	処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分	サラゾスルファピリジン	なし

### 2. 有効期間

3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意点

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：無

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有（「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照）

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：アザルフィジン EN 錠 250mg、アザルフィジン EN 錠 500mg

### 7. 国際誕生年月日

不明

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

#### <サラゾスルファピリジン腸溶錠 250mg「NIG」>

履歴	販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
販売 開始	ソアレジン錠 250mg	2001年 3月15日	21300AMZ00306000	2001年 7月6日	2001年 7月6日
販売名 変更	サラゾスルファピリ ジン腸溶錠 250mg 「テバ」	2013年 7月30日	22500AMX01345000	2013年 12月13日	2013年 12月13日
販売名 変更	サラゾスルファピリ ジン腸溶錠 250mg 「武田テバ」	2020年 7月9日	30200AMX00685000	2020年 12月11日	2020年 12月11日
承継	サラゾスルファピリ ジン腸溶錠 250mg 「NIG」	”	”	2022年 12月9日	2022年 12月9日

**<サラゾスルファピリジン腸溶錠 500mg 「NIG」 >**

履歴	販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
販売 開始	サラゾスルファピリ ジン腸溶錠 500mg 「武田テバ」	2020年 8月17日	30200AMX00802000	2020年 12月11日	2020年 12月11日
承継	サラゾスルファピリ ジン腸溶錠 500mg 「NIG」	〃	〃	2022年 12月9日	2022年 12月9日

**9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容**

該当しない

**10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

該当しない

**11. 再審査期間**

該当しない

**12. 投薬期間制限に関する情報**

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

**13. 各種コード**

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
サラゾスルファピリ ジン腸溶錠 250mg 「NIG」	6219001H2117	6219001H2117	114430703	621443003
サラゾスルファピリ ジン腸溶錠 500mg 「NIG」	6219001H1129	6219001H1129	128338902	622833802

**14. 保険給付上の注意**

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

## X I. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性試験
- 2) 社内資料：溶出試験
- 3) 西岡久寿樹 他：リウマチ 1991；31（3）：327-345（PMID：1683015）
- 4) 御巫清允 他；基礎と臨床 1991；25（6）：1749-1765
- 5) 山崎寿子 他：応用薬理 1991；41（6）：563-574
- 6) Abe. C. et al.：Int J Immunotherapy. 1991；7（1）：9-14
- 7) Carlin. G. et al.：Pharmacol & Toxicol. 1989；65：121-127（PMID：2573051）
- 8) Björk. J. et al.：基礎と臨床 1991；25（7）：2263-2270
- 9) 金戸洋 他：応用薬理 1988；36（4）：329-339
- 10) Fujiwara. M. et al.：Immunopharmacol. 1990；19：15-21
- 11) 橋本純子 他：炎症 1991；11（3）：279-286
- 12) Fujiwara. M. et al.：Japan J Pharmacol. 1990；54：121-131（PMID：1981793）
- 13) 内田英二 他：臨床薬理 1990；21（2）：377-389
- 14) 社内資料：生物学的同等性試験
- 15) Sjöquist. B. et al.：薬物動態 1991；6（3）：439-456
- 16) Schröder. H. et al.：Clin Pharmacol Ther. 1972；13（4）：539-551（PMID：4402886）
- 17) Sieg I. et al.：Z Gastroenterol. 1991；29（11）：602-605（PMID：1771936）
- 18) Azad K A. K. et al.：Br Med J. 1979；2（6204）：1553（PMID：43760）
- 19) American Academy of Pediatrics：Pediatrics. 2001；108（3）：776-789（PMID：11533352）
- 20) Franklin J.L. et al：Gastroenterology. 1973；64（4）：517-525（PMID：4144775）
- 21) Goldberg J.：JAMA. 1983；249（6）：729（PMID：6130169）
- 22) Juhl R.P. et al：Clin Pharmacol Ther. 1976；20（4）：387-394（PMID：10123）
- 23) Szumlanski C. L. et al.：Br J Clin Pharmacol. 1995；39（4）：456-459（PMID：7640156）
- 24) Lowry P. W. et al.：Gastroenterology. 1999；116（6）：1505-1506（PMID：10391741）
- 25) Lowry P. W. et al.：Gut. 2001；49（5）：656-664（PMID：11600468）
- 26) O'Morain C. et al：Gut. 1984；25（10）：1078-1084（PMID：6148293）
- 27) Dunn R. J.：Clin Toxicol. 1998；36（3）：239-242（PMID：9656981）
- 28) Minocha A. et al.：Clin Toxicol. 1991；29（4）：543-541（PMID：1684211）
- 29) Riley S. A. et al.：Lancet. 1986；1（8487）：972（PMID：2871264）

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果	用法及び用量
関節リウマチ	本剤は、消炎鎮痛剤などで十分な効果が得られない場合に使用すること。通常、サラゾスルファピリジンとして成人1日投与量1gを朝食及び夕食後の2回に分割経口投与する。

<DailyMed (USA)、2024年8月検索>

国名	米国
会社名	Pfizer Laboratories Div Pfizer Inc
販売名	AZULFIDINE EN-TABS- sulfasalazine tablet, delayed release
剤形・規格	Tablet、500mg
<b>INDICATIONS AND USAGE</b> AZULFIDINE EN-tabs Tablets are indicated: <ul style="list-style-type: none"><li>·in the treatment of mild to moderate ulcerative colitis, and as adjunctive therapy in severe ulcerative colitis;</li><li>·for the prolongation of the remission period between acute attacks of ulcerative colitis;</li><li>·in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have responded inadequately to salicylates or other nonsteroidal anti-inflammatory drugs (e.g., an insufficient therapeutic response to, or intolerance of, an adequate trial of full doses of one or more nonsteroidal anti-inflammatory drugs); and</li><li>·in the treatment of pediatric patients with polyarticular-course1 juvenile rheumatoid arthritis who have responded inadequately to salicylates or other nonsteroidal anti-inflammatory drugs.</li></ul> <p>AZULFIDINE EN-tabs is particularly indicated in patients with ulcerative colitis who cannot take uncoated sulfasalazine tablets because of gastrointestinal intolerance, and in whom there is evidence that this intolerance is not primarily the result of high blood levels of sulfapyridine and its metabolites, e.g., patients experiencing nausea and vomiting with the first few doses of the drug, or patients in whom a reduction in dosage does not alleviate the adverse gastrointestinal effects.</p> <p>In patients with rheumatoid arthritis or juvenile rheumatoid arthritis, rest and physiotherapy as indicated should be continued. Unlike anti-inflammatory drugs, AZULFIDINE EN-tabs does not produce an immediate response. Concurrent treatment with analgesics and/or nonsteroidal anti-inflammatory drugs is recommended at least until the effect of AZULFIDINE EN-tabs is apparent.</p>	
<b>DOSAGE AND ADMINISTRATION</b> The dosage of AZULFIDINE EN-tabs Tablets should be adjusted to each individual's response and tolerance.  Patients should be instructed to take AZULFIDINE EN-tabs in evenly divided doses, preferably after meals, and to swallow the tablets whole.  <b>Ulcerative Colitis</b> <b>Initial Therapy</b> Adults: 3 to 4 g daily in evenly divided doses with dosage intervals not exceeding eight hours. It may be advisable to initiate therapy with a lower dosage, e.g., 1 to 2 g daily, to reduce possible gastrointestinal intolerance. If daily doses exceeding 4 g are required to achieve the desired therapeutic effect, the increased risk of toxicity should be kept in mind.  Children, six years of age and older: 40 to 60 mg/kg of body weight in each 24-hour period, divided into 3 to 6 doses.	

### **Maintenance Therapy**

Adults: 2 g daily.

Children, six years of age and older: 30 mg/kg of body weight in each 24-hour period, divided into 4 doses. The response of acute ulcerative colitis to AZULFIDINE EN-tabs can be evaluated by clinical criteria, including the presence of fever, weight changes, and degree and frequency of diarrhea and bleeding, as well as by sigmoidoscopy and the evaluation of biopsy samples. It is often necessary to continue medication even when clinical symptoms, including diarrhea, have been controlled. When endoscopic examination confirms satisfactory improvement, dosage of AZULFIDINE EN-tabs should be reduced to a maintenance level. If diarrhea recurs, dosage should be increased to previously effective levels.

AZULFIDINE EN-tabs is particularly indicated in patients who cannot take uncoated sulfasalazine tablets because of gastrointestinal intolerance (e.g., anorexia, nausea). If symptoms of gastric intolerance (anorexia, nausea, vomiting, etc.) occur after the first few doses of AZULFIDINE EN-tabs, they are probably due to increased serum levels of total sulfapyridine, and may be alleviated by halving the daily dose of AZULFIDINE EN-tabs and subsequently increasing it gradually over several days. If gastric intolerance continues, the drug should be stopped for 5 to 7 days, then reintroduced at a lower daily dose.

### **Adult Rheumatoid Arthritis**

2 g daily in two evenly divided doses. It is advisable to initiate therapy with a lower dosage of AZULFIDINE EN-tabs, e.g., 0.5 to 1.0 g daily, to reduce possible gastrointestinal intolerance. A suggested dosing schedule is given below.

In rheumatoid arthritis, the effect of AZULFIDINE EN-tabs can be assessed by the degree of improvement in the number and extent of actively inflamed joints. A therapeutic response has been observed as early as 4 weeks after starting treatment with AZULFIDINE EN-tabs, but treatment for 12 weeks may be required in some patients before clinical benefit is noted. Consideration can be given to increasing the daily dose of AZULFIDINE EN-tabs to 3 g if the clinical response after 12 weeks is inadequate. Careful monitoring is recommended for doses over 2 g per day.

Suggested Dosing Schedule for Adult Rheumatoid Arthritis:

### **Juvenile Rheumatoid Arthritis - polyarticular course**

Children, six years of age and older: 30 to 50 mg/kg of body weight daily in two evenly divided doses. Typically, the maximum dose is 2 g per day. To reduce possible gastrointestinal intolerance, begin with a quarter to a third of the planned maintenance dose and increase weekly until reaching the maintenance dose at one month.

Some patients may be sensitive to treatment with sulfasalazine. Various desensitization-like regimens have been reported to be effective in 34 of 53 patients,<sup>8</sup> 7 of 8 patients,<sup>9</sup> and 19 of 20 patients.<sup>10</sup> These regimens suggest starting with a total daily dose of 50 to 250 mg sulfasalazine initially, and doubling it every 4 to 7 days until the desired therapeutic level is achieved. If the symptoms of sensitivity recur, AZULFIDINE EN-tabs should be discontinued. Desensitization should not be attempted in patients who have a history of agranulocytosis, or who have experienced an anaphylactoid reaction while previously receiving sulfasalazine.

## 2. 海外における臨床支援情報

### 妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

（「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

	Drug Name	Category
オーストラリアの分類	sulfasalazine	A

(2021年4月検索)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類（An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）

Category A：

Drugs which have been taken by a large number of pregnant women and women of childbearing age without any proven increase in the frequency of malformations or other direct or indirect harmful effects on the fetus having been observed.

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### 本項の情報に関する注意

本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。

試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。

医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

#### (1) 粉砕

＜サラゾスルファピリジン腸溶錠 250mg 「NIG」＞

＜サラゾスルファピリジン腸溶錠 500mg 「NIG」＞

該当資料なし

#### 【注意】

本剤は腸溶性製剤であり、胃では溶けず腸で溶ける処理を施しています。

粉砕を行う場合は、本剤の放出制御の特性が失われるおそれがあります。

そのため、本剤を粉砕した場合の安定性に関する評価は実施しておりません。

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

＜サラゾスルファピリジン腸溶錠 250mg 「NIG」＞

##### 1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

##### 2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
サラゾスルファピリジン腸溶錠 250mg 「NIG」	破壊した検体を用いて試験したとき 5 分以内に崩壊・懸濁した。	12Fr.チューブを通過した。

備考：フィルム片が残った。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

#### 【注意】

本剤は腸溶性製剤であり、胃では溶けず腸で溶ける処理を施しています。

崩壊・懸濁あるいは粉砕を行う場合は、本剤の放出制御の特性が失われるおそれがあります。そのため、胃内への経管投与を行った場合、有効性・安全性に影響を及ぼす可能性があります。

## <サラゾスルファピリジン腸溶錠 500mg 「NIG」 >

### 1) 試験方法

#### [崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55°C の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

#### [通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

試験実施期間：2025/2/28~2025/3/13

ロット番号：JG811

### 2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
サラゾスルファピリジン 腸溶錠 500mg 「NIG」	破壊した検体を用いて試験したとき 5 分で崩壊せず 10 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

#### 【注意】

本剤は腸溶性製剤であり、胃では溶けず腸で溶ける処理を施しています。

崩壊・懸濁あるいは粉碎を行う場合は、本剤の放出制御の特性が失われるおそれがあります。そのため、胃内への経管投与を行った場合、有効性・安全性に影響を及ぼす可能性があります。

## 2. その他の関連資料

患者向け指導箋

サラゾスルファピリジン腸溶錠「NIG」を服用される方へ

### サラゾスルファピリジン腸溶錠 「NIG」 を服用される方へ

このお薬は、関節リウマチの免疫異常を正常に近づけることで炎症症状をやわらげるお薬です。

▶ 飲み方について

- 主治医または薬剤師の指示通りに服用してください。このお薬は効果が得られるまでに1～2カ月かかる場合がありますが、自己判断でお薬をやめたり、服用量をかえたりしないでください。
- 腸で溶けるお薬です。かんだり砕いたりせず、そのまま服用してください。
- 飲み忘れに気づいても、決して2回分を一度に服用しないでください。

▶ 服用中の注意点

- 主治医の指示にしたがって定期的に検査を受けてください。
- このお薬には一緒に服用する時に注意が必要なお薬があります。他の病院を受診する場合や、薬局などで他のお薬を購入する場合には、必ずこのお薬を服用していることを医師または薬剤師に伝えてください。

