

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 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

アザルフィジン[®]EN錠250mg
アザルフィジン[®]EN錠500mg

Azulfidine[®] EN tablets 250mg
Azulfidine[®] EN tablets 500mg

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 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	アザルフィジン EN 錠 250mg : 1錠中日局サラゾスルファピリジン 250mg 含有 アザルフィジン EN 錠 500mg : 1錠中日局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 (JAN) 洋名 Salazosulfapyridine (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造・輸入承認年月日 アザルフィジン EN 錠 250mg : 2002年 3月 14日 アザルフィジン EN 錠 500mg : 2007年 3月 22日 薬価基準収載年月日 アザルフィジン EN 錠 250mg : 2002年 7月 5日 アザルフィジン EN 錠 500mg : 2007年 6月 15日 販売開始年月日 アザルフィジン EN 錠 250mg : 2002年 8月 2日 アザルフィジン EN 錠 500mg : 1995年 12月 6日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元 あゆみ製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	あゆみ製薬株式会社 くすり相談室 TEL 0120-137-413 FAX 0120-431-374 医療関係者向けホームページ https://www.ayumi-pharma.com/medical/

本 I F は 2025 年 9 月 改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、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。

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対処してきている。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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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（<http://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I F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I F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、I F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. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I F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I Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fについては、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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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等自らが内容を充実させ、I F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、I F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、I F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。

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. 主な外国での発売状況」、「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

I Fを薬剤師等の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頂きたい。I F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I F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、I F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

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 添付溶解液の組成及び容量	6
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9
V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
4. 用法及び用量に関連する注意	10
5. 臨床成績	10
VI. 薬効薬理に関する項目	16
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	16
2. 薬理作用	16
VII. 薬物動態に関する項目	18
1. 血中濃度の推移	18
2. 薬物速度論的パラメータ	19
3. 母集団（ポピュレーション）解析	19
4. 吸収	19
5. 分布	20
6. 代謝	21

目次

7. 排泄	22
8. トランスポーターに関する情報	22
9. 透析等による除去率	22
10. 特定の背景を有する患者	22
11. その他	22
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	23
1. 警告内容とその理由	23
2. 禁忌内容とその理由	23
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	23
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	23
5. 重要な基本的注意とその理由	23
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	24
7. 相互作用	27
8. 副作用	28
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	36
10. 過量投与	36
11. 適用上の注意	36
12. その他の注意	37
IX. 非臨床試験に関する項目	38
1. 薬理試験	38
2. 毒性試験	38
X. 管理的事項に関する項目	40
1. 規制区分	40
2. 有効期間	40
3. 包装状態での貯法	40
4. 取扱い上の注意	40
5. 患者向け資材	40
6. 同一成分・同効薬	40
7. 国際誕生年月日	40
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	40
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	40
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	40
11. 再審査期間	40
12. 投薬期間制限に関する情報	40
13. 各種コード	41
14. 保険給付上の注意	41
X I. 文献	42
1. 引用文献	42
2. その他の参考文献	43
X II. 参考資料	44
1. 主な外国での発売状況	44
2. 海外における臨床支援情報	46
X III. 備考	49
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	49
2. その他の関連資料	49

略語集

略語	略語内容
日局	日本薬局方
5-ASA	5-アミノサリチル酸 (5-aminosalicylic acid)
γ -GTP	γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ -glutamyl transpeptidase)
ACR	米国リウマチ学会 (American College of Rheumatology)
ADL	日常生活動作 (activities of daily living)
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (alanine aminotransferase)
ANOVA	analysis of variance
ARA	米国リウマチ学会(旧名称) (American Rheumatism Association)
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (aspartate aminotransferase)
AUC	血中濃度-時間曲線下面積 (area under the blood concentration-time curve)
AUC _{0-∞}	投与後 0 時間から無限大時間までの AUC
BUN	血中尿素窒素 (blood urea nitrogen)
CCDS	企業中核データシート (company core data sheet)
CK-MB	クレアチンキナーゼ MB 分画タンパク量 (creatin kinase MB)
C _{max}	最高血中濃度
CRP	C 反応性蛋白 (C-reactive protein)
CT	コンピュータ断層撮影 (computed tomography)
CYP	シトクロム P450 (cytochrome P450)
DIC	播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation)
DLST	薬剤誘発性リンパ球刺激試験 (drug induced lymphocyte stimulation test)
DMARDs	疾患修飾性抗リウマチ薬 (disease modifying anti-rheumatic drugs)
FDA	米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration)
FDP	フィブリン分解産物 (fibrin degradation product)
G-CSF	顆粒球コロニー形成刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor)
GLDH	グルタミン酸脱水素酵素 (glutamate dehydrogenase)
GOT	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (glutamate oxaloacetate transaminase)
GPT	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (glutamic pyruvic transaminase)
HHV	ヒトヘルペスウイルス (human herpes virus)
IgG	免疫グロブリン G (immunoglobulin G)
IgE	免疫グロブリン E (immunoglobulin E)
IgM	免疫グロブリン M (immunoglobulin M)
IL	インターロイキン (interleukin)
INN	国際一般の名称 (international nonproprietary name)
IUPAC	国際純正および応用化学連合 (International Union of Pure and Applied Chemistry)
JAN	日本医薬品一般の名称 (Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals)
LDH	乳酸脱水素酵素 (lactate dehydrogenase)
MMP	マトリックスメタロプロテアーゼ (matrix metalloproteinase)
Mo	単球様細胞 (monocytoid cell)
MRI	磁気共鳴画像法 (magnetic resonance imaging)
MRSA	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>)
NADP	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (nicotinamide adenine dinucleotide)
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate)
NF- κ B	核内因子 κ B (nuclear factor kappa B)
NSAID	非ステロイド性抗炎症薬 (nonsteroidal anti-inflammatory drug)

OPG	オステオプロテゲリン (osteoprotegerin)
PCA	受身皮膚アナフィラキシー (Passive cutaneous anaphylaxis)
PGE2	プロスタグランジン E2 (prostaglandin E2)
PIE 症候群	pulmonary infiltration with eosinophilia syndrome
PDR	Physicians' Desk Reference
pKa	酸解離定数
PO ₂	酸素分圧 (partial pressure of oxygen)
PT	プロトロンビン時間 (prothrombin time)
PTP	press through pack
RA	関節リウマチ (rheumatoid arthritis)
RH	相対湿度 (relative humidity)
RMP	医薬品リスク管理計画 (risk management plan)
RPM	1 分間当たりの回転数 (rotations per minute)
SASP	サラゾスルファピリジン (Salazosulfapyridine)
SD	標準偏差 (standard deviation)
SD ラット	Sprague-Dawley rat
SLE	全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus)
SP	スルファピリジン (Sulfapyridine)
SPC	製品情報サマリー (summary of product characteristics)
SPO ₂	末梢動脈血酸素飽和度 (oxygen saturation of peripheral artery)
SSZ	スルファサラジン (Sulfasalazine) (サラゾスルファピリジンの別称)
T _{1/2}	血中濃度半減期
TEN	中毒性表皮壊死融解症 (toxic epidermal necrolysis)
T _{max}	最高血中濃度到達時間
TNF	腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor)
USAN	米国一般名 (United States Adopted Names)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ファルマシア（現ファイザー）社は、1930年代より Dr. N. Svartz との共同研究により、関節リウマチの治療を目的としたサラゾスルファピリジンを合成した。サラゾスルファピリジンは抗炎症作用を有する 5-アミノサリチル酸と抗菌作用を有するスルファピリジンを結合組織への親和性を高める目的でアゾ結合させた化合物である。当初その製剤は素錠であったが、投与により多く発現する消化器系症状の副作用を軽減する目的で腸溶性製剤であるアザルフィジン EN 錠を開発した。

本邦においては、1984 年より関節リウマチ治療剤として開発が進められ有用性が認められたことから、1995 年 9 月 29 日に承認された。

一方、アザルフィジン EN 錠は錠剤が大きく、一部の患者には服用しづらいという問題があり、錠剤の小型化が望まれていた。そこで、含量を半分にしたアザルフィジン EN 錠 250mg を開発し、2002 年 3 月 14 日に承認された。アザルフィジン EN 錠は 2005 年に再審査が終了している。

なお、アザルフィジン EN 錠は「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について（平成 16 年 6 月 2 日付薬食発第 0602009 号）」に基づき、販売名をアザルフィジン EN 錠 500mg に変更した。

その後、2019 年 11 月に製造販売承認をファイザー社からあゆみ製薬が承継した。

2. 製品の治療学的特性

- 1) 本剤は関節リウマチに適応を有する（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）。
- 2) 関節リウマチ患者を対象とした多施設共同二重盲検群間比較試験において、改善率（改善以上）でプラセボと有意差が認められ、赤沈値、疼痛関節数など関節リウマチ活動性の指標を改善した（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）。
- 3) 非臨床試験（*in vitro* 及び *in vivo*: マウス）でアデノシンを介する抗炎症作用が示された（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）。
- 4) 調査対象症例 3,586 例中、830 例（23.1%）に副作用が認められた（承認時までの調査及び市販後の使用成績調査の集計、再審査終了時）。

なお、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、線維性肺肺炎、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あらわれることがある（「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) 本剤はサラゾスルファピリジンを含む腸溶性製剤である（「IV. 1. (1) 剤形の区別」の項参照）。
- 2) 本剤は錠 250 mg 及び錠 500 mg の 2 種類の規格を有する（「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照）。

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料、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料	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	—

(2025 年 9 月 9 日現在)

I. 概要に関する項目

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

アザルフィジン®EN 錠 250mg

アザルフィジン®EN 錠 500mg

(2) 洋名

Azulfidine®EN Tablets 250mg

Azulfidine®EN Tablets 500mg

(3) 名称の由来

サラゾスルファピリジンが 5-アミノサリチル酸とスルファピリジンをアゾ結合させた化合物であることから命名された (5-Aminosalicylate-azo-Sulfapyridine)。ENは腸溶剤であることから、enteric (腸の) の最初の2文字をあらわした。

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)

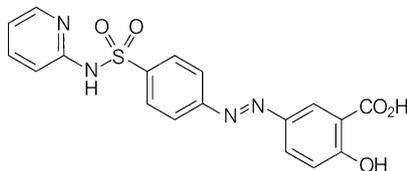
Salazosulfapyridine (JAN)

Sulfasalazine (INN, USAN)

(3) ステム (stem)

抗感染症薬、スルホンアミド剤: sulfa-

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: C₁₈H₁₄N₄O₅S

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

略号: SASP、SSZ 治験番号: PJ-306

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¹⁾。

(2) 溶解性

本品は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。本品は水酸化ナトリウム試液に溶ける¹⁾。

測定温度:20±5℃

溶媒	本品 1g を溶解するのに要する溶媒量 (mL)	日本薬局方の溶解性表現
ピリジン	40	やや溶けにくい
エタノール(95)	800	溶けにくい
水酸化ナトリウム試液	15	溶ける
水	—	ほとんど溶けない
クロロホルム	—	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	—	ほとんど溶けない

(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）¹⁾

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁=2.4 (COOH、吸光度法)

pKa₂=8.3 (SO₂NH、吸光度法)

pKa₃=11.0 (OH、吸光度法)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

吸収スペクトル²⁾

極大吸収波長：240nm、285nm、458nm 付近

極小吸収波長：263nm、342nm 付近

2. 有効成分の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	4～6℃、40%RH 以下	24 ヶ月	密栓瓶	規格内
	20～25℃、50%RH	24 ヶ月	密栓瓶	規格内
	45±2℃、75%RH	24 ヶ月	密栓瓶	規格内
苛酷試験	直射日光下に1週間照射後、殺菌紫外線灯下40cmの位置に1週間放置	2週間	秤量瓶	規格内

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験¹⁾

- (1) 本品 0.1 g を希水酸化ナトリウム試液 20 mL 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 0.5g を振り混ぜながら徐々に加えるとき、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) (1)で得た液 1mL をとり、水 40mL を加えた後、0.1mol/L 塩酸試液で中和し、更に水を加えて 50mL とし、この液 5mL に希塩化鉄(III)試液 2～3 滴を加えるとき、液は赤色を呈し、希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) (1)で得た液は芳香族第一アミンの定性反応〈1.09〉を呈する。
- (4) (1)で得た液 1mL にピリジン 1mL 及び硫酸銅(II)試液 2 滴を加えて振り混ぜ、次に水 3mL 及びクロロホルム 5mL 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) 本品の希水酸化ナトリウム試液溶液(1→100000)につき、紫外可視吸光度測定法〈2.24〉により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。

定量法¹⁾

本品を乾燥し、その約 20mg を精密に量り、薄めた過酸化水素(30) (1→40)10mL を吸収液とし、酸素フラスコ燃焼法〈1.06〉の硫黄の定量操作法により試験を行う。

$$0.005 \text{ mol/L 過塩素酸バリウム液 } 1 \text{ mL} \\ = 1.992 \text{ mg } \text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$$

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

本剤は、消化器系症状の副作用を軽減する目的で腸溶性フィルムコーティングを施した腸溶錠である。

(2) 製剤の外観及び性状

商品名	外形			性状	承認を受けた割線の有無
	上面	下面	側面		
アザルフィジン EN 錠 250mg				黄色～黄褐色 楕円形の腸溶性 フィルムコーティング錠	無
	長径:12.8 mm / 短径:6.8 mm 厚さ:4.6 mm / 重量:334.2 mg				
アザルフィジン EN 錠 500mg				黄色～黄褐色 楕円形の腸溶性 フィルムコーティング錠	無
	長径:18.0 mm / 短径:9.5 mm 厚さ:5.2 mm / 重量:665 mg				

(3) 識別コード

アザルフィジン EN 錠 250mg 表示部位：錠剤、PTP シート／表示内容：KPh250

アザルフィジン EN 錠 500mg 表示部位：錠剤、PTP シート／表示内容：KPh102

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(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	アザルフィジン EN 錠 250mg	アザルフィジン EN 錠 500mg
有効成分 (1錠中)	日局 サラゾスルファピリジン 250mg	日局 サラゾスルファピリジン 500mg
添加剤	コーティング剤:カルナウバロウ、グリセリン脂肪酸エステル、セラセフェート、 サラシミツロウ、タルク、プロピレングリコール、マクロゴール 20000 賦形剤:軽質無水ケイ酸、トウモロコシデンプン 滑沢剤:ステアリン酸マグネシウム 結合剤:ポビドン	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

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

特になし

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	製剤	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験 ³⁾	500mg	室温 (20~25℃、 15~55%RH)	36 箇月	PTP 包装(ポリ塩化 ビニルフィルム、 アルミ箔)、紙箱	規格内
苛酷試験 ³⁾	500mg	温度 40℃ 湿度 75%RH	6 箇月	PTP 包装	規格内
		窓際自然光下		PTP 包装	規格内
加速試験	250mg ⁴⁾	温度 40±1℃ 湿度 75±5%RH	6 箇月	PTP 包装、紙箱	規格内
	500mg ³⁾	温度 40℃ 湿度 75%RH		PTP 包装(ポリ塩 化ビニルフィル ム、アルミ箔)し、 ピロー包装(ポリ エチレン、ポリプ ロピレン積層フィ ルム)した後、紙 箱に入れる	規格内
相対比較試験 ³⁾	500mg	温度 40℃ 湿度 75%RH	3 箇月	ポリエチレン のビン(キャップ :ポリプロピレ ン)に錠剤を充 てんしたもの	規格内

測定項目

(長期保存試験)

性状、重量変化、乾燥減量、類縁物質、崩壊試験(第2液)、溶出試験、含量、生菌数

(苛酷試験)

性状、重量変化、類縁物質、崩壊試験(第2液)、含量、生菌数

(加速試験)

錠 250 mg : 性状、確認試験(呈色反応・紫外外部吸収スペクトル)、崩壊試験、溶出試験、定量法(UV)、
硬度、重量変化錠 500 mg : 性状、確認試験(呈色反応・紫外外部吸収スペクトル)、崩壊試験(第2液)、溶出試験、
含量

(相対比較試験)

性状、重量変化率、乾燥減量、類縁物質、崩壊試験(第2液)、溶出試験、含量、生菌数

無包装状態における安定性

試験	製剤	保存条件	保存期間	保存形態	結果
温度	250mg ⁵⁾	40℃	6箇月	遮光 気密容器(瓶)	規格内
	500mg ⁶⁾	40℃	6箇月	褐色ガラス製 気密容器	規格内
湿度	250mg ⁵⁾	30℃、75%RH	6箇月	遮光、開放	規格内
	500mg ⁶⁾	30℃、70%RH	3箇月	開放	規格内 含量 4.1%上昇 (1ヵ月後 6.3%上昇) 硬度 17.8→5.0kgに低下 (1ヵ月後 8.4kg)
光	250mg ⁵⁾	1000 lx	120 万 lx・hr	気密容器	規格内
	500mg ⁶⁾	1000 lx	6箇月(約 430 万 lx・hr)	無色ガラス製 気密容器	規格内

測定項目：性状、硬度、溶出試験、含量

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）

該当資料なし

9. 溶出性

方法：日本薬局方外医薬品規格第三部「サラゾスルファピリジン腸溶錠」溶出試験により試験を行う。

結果：

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
500mg	1.2	120分	5%以下
	6.8	90分	70%以上

250mg錠と500mg錠の生物学的同等性

医薬審第64号「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」（平成12年2月14日付）に基づき250mg錠と500mg錠の生物学的同等性試験を実施した。標準製剤のアザルフィジンEN錠500mg及び試験製剤のアザルフィジンEN錠250mgにおいて、以下に示す条件により溶出試験を実施した結果、試験製剤の平均溶出率及び個々の溶出率は定められた基準を満たしているため、溶出挙動が同等と判断し、250mg錠と500mg錠は生物学的に同等であると判定した⁷⁾。

溶出試験条件

装置：日局溶出試験法第1法（回転バスケット法）

試験液：pH7.0リン酸塩緩衝液

回転数：100rpm

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

250mg	(PTP)	100錠[10錠×10]、500錠[10錠×50]
500mg	(PTP)	100錠[10錠×10]、500錠[10錠×50]、1000錠[10錠×100]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装	PTP	ポリ塩化ビニル、アルミニウム
	帯	ポリプロピレン
	箱	紙

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

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

関節リウマチ患者（299 例）を対象とした後期臨床第Ⅱ相試験にて本剤の至適用量を検討した結果、至適用量は 1 日 1g であることが明らかとなり、また国内で実施された臨床試験（二重盲検比較試験を含む）のうち、関節リウマチ患者に対してサラゾスルファピリジン腸溶錠 500mg を 1 日 2 回投与した臨床試験において、本剤の有用性が検証されたことによる（「V. 5. (4) 用量反応探索試験」の項参照）。

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。

<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り、本剤も臨床試験における効果発現時期は投与後 4～8 週であった。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。

[承認時より記載]

7.2 承認時までの全臨床試験の安全性評価対象症例 642 例について、その副作用を 65 歳以上（高齢者）と 65 歳未満（非高齢者）に分けて検討した結果、高齢者に消化器系、腎臓系及び肝臓系の副作用の発現率が高い傾向が認められたことから記載した。

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。

[承認時より記載]

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

忍容性試験（第Ⅰ相試験）

1) 単回投与試験

健康成人（18 例）を対象にサラゾスルファピリジン腸溶錠 0.5～2g を各群 6 例でクロスオーバー法にて空腹時単回経口投与した結果、本剤投与によると思われる検査値異常並びに自覚症状は認められなかった。以上の結果より、2g までの単回経口投与時の安全性、忍容性に問題のないことが確認された⁸⁾。

2) 反復投与試験

健常成人（6例）を対象とし、サラゾスルファピリジン腸溶錠 500mg を1日2回、8日間食後連続経口投与した（第1日目及び8日目は1000mg を1日1回空腹時投与）。その結果、副作用として消化器症状、粘膜症状がそれぞれ2例にみられたが、軽度であり投与期間中に消失した。検査値異常はGPT 軽度上昇2例（うち1例は投与中止）を除き、認められなかった。以上の結果より、安全性、忍容性に問題のないことが示唆された⁸⁾。

注）本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）。

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。

(3) 用量反応探索試験

初期臨床試験

関節リウマチ患者（64例）を対象に、サラゾスルファピリジン腸溶錠 0.5～3g/日を治療効果と安全性を考慮しながら増減量し、16週間連続経口投与した。その結果、臨床至適用量は1日1～2g と推定された。主な副作用は消化器症状で、投与開始12週目までに発現し、ほとんどが投与中止後10日以内に消失した。臨床検査値異常は認められなかった⁹⁾。

注）本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）。

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。

試験の目的	関節リウマチ患者に対する有効性、安全性、有用性および至適用量の検討																														
試験デザイン	多施設共同非盲検試験																														
対象	関節リウマチ (RA) 患者 (64 例)																														
主な登録基準	1958 年 ARA (現アメリカリウマチ学会: ACR) 診断基準による classical RA 又は definite RA で、発症後 6 ヶ月以上経過した活動性 RA 患者																														
試験方法	サラゾスルファピリジン腸溶錠を 1 日投与量 0.5～3.0g の範囲 (患者の症状に応じて増減) で原則 16 週間以上服用。原則 1 日 0.5g から開始し、効果が認められない場合は 2～4 週後に増量。																														
評価項目	① 有効性 (臨床所見 [*] 、患者の印象、医師の評価等から総合的に判断し 5 段階で評価: 最終全般改善度) ② 安全性 (副作用、臨床検査値等の変動から総合的に判断し 4 段階で評価: 概括安全度) ③ 有用性 (最終全般改善度、概括安全度を総合的に判断して 5 段階で評価: 有用度) ※: 握力、赤沈値、活動性関節、朝のこわばりの持続時間、疼痛点数、ランスバリーの活動性指数																														
結果	有効性 (最終全般改善度)	<table border="1"> <tr> <th rowspan="2">著明改善</th> <th rowspan="2">改善</th> <th rowspan="2">やや改善</th> <th rowspan="2">不変</th> <th rowspan="2">悪化</th> <th rowspan="2">合計</th> <th colspan="2">改善率</th> </tr> <tr> <th>「改善」以上</th> <th>「やや改善」以上</th> </tr> <tr> <td>5 (10.6%)</td> <td>18 (38.3%)</td> <td>10 (21.3%)</td> <td>11 (23.4%)</td> <td>3 (6.4%)</td> <td>47</td> <td>48.9%</td> <td>70.2%</td> </tr> </table>						著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	合計	改善率		「改善」以上	「やや改善」以上	5 (10.6%)	18 (38.3%)	10 (21.3%)	11 (23.4%)	3 (6.4%)	47	48.9%	70.2%	赤沈値、疼痛点数などの評価項目で有意な改善がみられた (t 検定)。また試験終了時の投与量をその症例の投与量とした時の最終全般改善度 (「改善」以上の改善率) は 1g 投与群 46.7% (14/30 例)、2g 投与群 75.0% (6/8 例) であった。					
		著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	合計							改善率																	
	「改善」以上							「やや改善」以上																							
5 (10.6%)	18 (38.3%)	10 (21.3%)	11 (23.4%)	3 (6.4%)	47	48.9%	70.2%																								
安全性 (概括安全度)	<table border="1"> <tr> <th>安全である</th> <th>ほぼ安全</th> <th>安全性にやや問題がある</th> <th>安全性に問題がある</th> <th rowspan="2">合計</th> <th colspan="2">安全率</th> </tr> <tr> <th colspan="5"></th> <th>「安全である」以上</th> <th>「ほぼ安全」以上</th> </tr> <tr> <td>52 (83.9%)</td> <td>4 (6.4%)</td> <td>5 (8.1%)</td> <td>1 (1.6%)</td> <td>62</td> <td>83.9%</td> <td>90.3%</td> </tr> </table>				安全である	ほぼ安全	安全性にやや問題がある	安全性に問題がある	合計	安全率							「安全である」以上	「ほぼ安全」以上	52 (83.9%)	4 (6.4%)	5 (8.1%)	1 (1.6%)	62	83.9%	90.3%	安全性評価対象例中、副作用発現率は 14.5% (9/62 例) で、その種類は消化器症状 12 件、過敏症状 4 件等であった。副作用発現時の 1 日投与量でみると、投与量に依存しない副作用の発現が認められた。					
	安全である	ほぼ安全	安全性にやや問題がある	安全性に問題がある	合計	安全率																									
						「安全である」以上	「ほぼ安全」以上																								
52 (83.9%)	4 (6.4%)	5 (8.1%)	1 (1.6%)	62	83.9%	90.3%																									
有用性 (有用度)	<table border="1"> <tr> <th>極めて有用</th> <th>有用</th> <th>やや有用</th> <th>どちらともいえない</th> <th>有用性なし</th> <th rowspan="2">合計</th> <th colspan="2">有用率</th> </tr> <tr> <th colspan="5"></th> <th>「有用」以上</th> <th>「やや有用」以上</th> </tr> <tr> <td>6 (11.3%)</td> <td>18 (34.0%)</td> <td>8 (15.1%)</td> <td>20 (37.7%)</td> <td>1 (1.9%)</td> <td>53</td> <td>45.3%</td> <td>60.4%</td> </tr> </table>					極めて有用	有用	やや有用	どちらともいえない	有用性なし	合計	有用率							「有用」以上	「やや有用」以上	6 (11.3%)	18 (34.0%)	8 (15.1%)	20 (37.7%)	1 (1.9%)	53	45.3%	60.4%	投与量別の有用度では、症例数の偏りの問題も存在するが、「やや有用」以上で投与量と有用度の用量依存性が推測された。		
	極めて有用	有用	やや有用	どちらともいえない	有用性なし	合計	有用率																								
					「有用」以上		「やや有用」以上																								
6 (11.3%)	18 (34.0%)	8 (15.1%)	20 (37.7%)	1 (1.9%)	53	45.3%	60.4%																								

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 国内第Ⅱ相臨床試験（二重盲検比較試験）

関節リウマチ患者（299例）を対象に、二重盲検群間比較法によりプラセボ、サラゾスルファピリジン腸溶錠1日1g（1g群）、または1日2g（2g群）を、16週間、食後連続経口投与し、本剤の至適用量を検討した結果、至適用量は1日1gであることが明らかとなった¹⁰⁾。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである（「V.3.(1)用法及び用量の解説」の項参照）。

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。

試験の目的	関節リウマチ患者に対する有効性、安全性、有用性および至適用量の検討																																											
試験デザイン	多施設共同二重盲検群間比較試験																																											
対象	関節リウマチ(RA)患者(299例)																																											
主な登録基準	1958年ARA(現アメリカリウマチ学会:ACR)診断基準によるclassical RA又はdefinite RAで、発症後6か月以上経過した活動性RA患者																																											
試験方法	プラセボ(PL)、サラゾスルファピリジン腸溶錠0.5gあるいは1gを1日2回、16週間、食後連続服用																																											
評価項目	<p>① 有効性(臨床所見[*]、血液検査等の臨床検査値、患者の印象、医師の評価を総合的に判断し7段階で評価:最終全般改善度)</p> <p>② 安全性(副作用、臨床検査値等の変動から総合的に判断し4段階で評価:概括安全度)</p> <p>③ 有用性(最終全般改善度、概括安全度を総合的に判断し7段階で評価)</p> <p>※:握力、赤沈値、疼痛関節数および点数、腫脹関節数および点数、疼痛点数、朝のこわばりの持続時間、ADL(日常生活動作)、ランスパリーの活動性指数</p>																																											
結果	有効性 (最終全般改善度)	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>著明改善</th> <th>改善</th> <th>やや改善</th> <th>不変</th> <th>やや悪化</th> <th>悪化</th> <th>著明悪化</th> <th>合計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PL群</td> <td>9</td> <td>7</td> <td>14</td> <td>31</td> <td>8</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>71</td> </tr> <tr> <td>1g群</td> <td>15</td> <td>20</td> <td>16</td> <td>12</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>66</td> </tr> <tr> <td>2g群</td> <td>11</td> <td>12</td> <td>14</td> <td>7</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>46</td> </tr> </tbody> </table>								著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	著明悪化	合計	PL群	9	7	14	31	8	1	1	71	1g群	15	20	16	12	3	0	0	66	2g群	11	12	14	7	2	0	0	46
			著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	著明悪化	合計																																		
PL群	9	7	14	31	8	1	1	71																																				
1g群	15	20	16	12	3	0	0	66																																				
2g群	11	12	14	7	2	0	0	46																																				
		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>改善率(「改善」以上)</th> <th>H検定</th> <th colspan="3">多重比較(Scheffé)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PL群</td> <td>22.5%</td> <td rowspan="3">***</td> <td colspan="3">PL</td> </tr> <tr> <td>1g群</td> <td>53.0%</td> <td>***</td> <td>1g</td> <td rowspan="2">2g</td> </tr> <tr> <td>2g群</td> <td>50.0%</td> <td>***</td> <td>NS</td> </tr> </tbody> </table> <p>NS: not significant、***: p<0.001</p> <p>最終全般改善率度(「改善」以上の改善率)において、1g群及び2g群はPL群に対し有意な改善が認められた。また、1g群及び2g群はPL群に比べ、8週以降、ランスパリーの活動性指数および赤沈値の有意な改善がみられたが、全項目において、実薬群間には有意な差はなかった(Scheffé型多重比較)。</p>								改善率(「改善」以上)	H検定	多重比較(Scheffé)			PL群	22.5%	***	PL			1g群	53.0%	***	1g	2g	2g群	50.0%	***	NS															
	改善率(「改善」以上)	H検定	多重比較(Scheffé)																																									
PL群	22.5%	***	PL																																									
1g群	53.0%		***	1g	2g																																							
2g群	50.0%		***	NS																																								
結果	安全性 (概括安全度)	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>安全</th> <th>ほぼ安全</th> <th>安全性に問題がある</th> <th>安全ではない</th> <th>合計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PL群</td> <td>71</td> <td>14</td> <td>8</td> <td>5</td> <td>98</td> </tr> <tr> <td>1g群</td> <td>70</td> <td>7</td> <td>10</td> <td>9</td> <td>96</td> </tr> <tr> <td>2g群</td> <td>50</td> <td>5</td> <td>18</td> <td>25</td> <td>98</td> </tr> </tbody> </table>						安全	ほぼ安全	安全性に問題がある	安全ではない	合計	PL群	71	14	8	5	98	1g群	70	7	10	9	96	2g群	50	5	18	25	98														
			安全	ほぼ安全	安全性に問題がある	安全ではない	合計																																					
PL群	71	14	8	5	98																																							
1g群	70	7	10	9	96																																							
2g群	50	5	18	25	98																																							
		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>安全率(「ほぼ安全」以上)</th> <th>H検定</th> <th colspan="3">多重比較(Scheffé)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PL群</td> <td>86.7%</td> <td rowspan="3">***</td> <td colspan="3">PL</td> </tr> <tr> <td>1g群</td> <td>80.2%</td> <td>NS</td> <td>1g</td> <td rowspan="2">2g</td> </tr> <tr> <td>2g群</td> <td>56.1%</td> <td>***</td> <td>**</td> </tr> </tbody> </table> <p>NS: not significant、*: p<0.01、***: p<0.001</p> <p>概括安全度について、1g群とPL群はほぼ同程度であり、2g群に比べ有意に安全度が高かった。PL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)および48.0%(47/98例)で、その種類は消化器症状が最も多く、次いで皮疹、発熱等の過敏症状が多かった。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。</p>						安全率(「ほぼ安全」以上)	H検定	多重比較(Scheffé)			PL群	86.7%	***	PL			1g群	80.2%	NS	1g	2g	2g群	56.1%	***	**																	
	安全率(「ほぼ安全」以上)	H検定	多重比較(Scheffé)																																									
PL群	86.7%	***	PL																																									
1g群	80.2%		NS	1g	2g																																							
2g群	56.1%		***	**																																								

結果	有用性 (有用度)	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>極めて有用</td> <td>有用</td> <td>やや有用</td> <td>どちらともいえない</td> <td>やや好ましくない</td> <td>好ましくない</td> <td>極めて好ましくない</td> <td>合計</td> </tr> <tr> <td>PL 群</td> <td>8</td> <td>13</td> <td>13</td> <td>25</td> <td>14</td> <td>4</td> <td>1</td> <td>78</td> </tr> <tr> <td>1g 群</td> <td>20</td> <td>22</td> <td>12</td> <td>17</td> <td>5</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>81</td> </tr> <tr> <td>2g 群</td> <td>14</td> <td>15</td> <td>12</td> <td>19</td> <td>6</td> <td>9</td> <td>7</td> <td>82</td> </tr> </table>		極めて有用	有用	やや有用	どちらともいえない	やや好ましくない	好ましくない	極めて好ましくない	合計	PL 群	8	13	13	25	14	4	1	78	1g 群	20	22	12	17	5	2	3	81	2g 群	14	15	12	19	6	9	7	82
			極めて有用	有用	やや有用	どちらともいえない	やや好ましくない	好ましくない	極めて好ましくない	合計																												
		PL 群	8	13	13	25	14	4	1	78																												
1g 群	20	22	12	17	5	2	3	81																														
2g 群	14	15	12	19	6	9	7	82																														
<table border="1"> <tr> <td></td> <td>有用率(「有用」以上)</td> <td>H 検定</td> <td>多重比較 (Scheffé)</td> </tr> <tr> <td>PL 群</td> <td>26.9%</td> <td rowspan="3">**</td> <td>PL</td> </tr> <tr> <td>1g 群</td> <td>51.9%</td> <td>** 1g</td> </tr> <tr> <td>2g 群</td> <td>35.4%</td> <td>NS * 2g</td> </tr> </table>		有用率(「有用」以上)	H 検定	多重比較 (Scheffé)	PL 群	26.9%	**	PL	1g 群	51.9%	** 1g	2g 群	35.4%	NS * 2g																								
	有用率(「有用」以上)	H 検定	多重比較 (Scheffé)																																			
PL 群	26.9%	**	PL																																			
1g 群	51.9%		** 1g																																			
2g 群	35.4%		NS * 2g																																			
		NS: not significant、*: p<0.05、**: p<0.01																																				
		RA の治療上、1g 群は、2g 群および PL 群に比べ有意に有用度が高かった。																																				

② 比較試験 (第Ⅲ相試験)

関節リウマチ患者(242例)を対象に、二重盲検群間比較法により、サラゾスルファピリジン腸溶錠 500mg を1日2回(1日投与量 1g)、ロベンザリット二ナトリウム 80mg を1日3回(1日投与量 240mg)、24週間、食後連続経口投与した。その結果、サラゾスルファピリジン腸溶錠群はロベンザリット二ナトリウム群に比べ、有意に高い有用性が認められた¹¹⁾。

2) 安全性試験

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 500mg を1日2回、52週間経口投与した結果、81.0%(94/116例)が24週以上投与可能であり、69.0%(80/116例)が52週間の投与を完了した。サラゾスルファピリジン腸溶錠は長期投与において、優れた効果を認め、耐容性のある薬剤であると考えられた¹²⁾。

試験の目的	関節リウマチ患者に対する長期投与における有効性、安全性および有用性の検討
試験デザイン	多施設共同長期投与試験
対象	関節リウマチ(RA)患者(116例)
主な登録基準	1958年ARA(現アメリカリウマチ学会:ACR)診断基準による classical RA 又は definite RA で、発症後6ヵ月以上経過した活動性RA患者
試験方法	原則として、サラゾスルファピリジン腸溶錠 500mg を1回1錠、1日2回(1日投与量 1g)、52週間服用
評価項目	<p>①有効性(臨床所見※、血液検査等の臨床検査値、患者の印象、医師の評価を総合的に判断し7段階で評価:最終全般改善度)</p> <p>②安全性(副作用、臨床検査値等の変動から総合的に判断し4段階で評価:概括安全度)</p> <p>③有用性(最終全般改善度、概括安全度を総合的に判断し7段階で評価)</p> <p>※:握力、赤沈値、活動性関節(疼痛関節数および点数、腫脹関節数)、疼痛点数、ADL(日常生活動作)、朝のこわばりの持続時間、ランスバリーの活動性指数</p>

結果	有効性 (最終全般改善度)	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">著明改善</th> <th rowspan="2">改善</th> <th rowspan="2">やや改善</th> <th rowspan="2">不変</th> <th rowspan="2">やや悪化</th> <th rowspan="2">悪化</th> <th rowspan="2">著明悪化</th> <th rowspan="2">合計</th> <th colspan="2">改善率</th> </tr> <tr> <th>「改善」以上</th> <th>「やや改善」以上</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>9</td> <td>32</td> <td>21</td> <td>21</td> <td>4</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>87</td> <td>47.1%</td> <td>71.3%</td> </tr> </tbody> </table>	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		「改善」以上	「やや改善」以上	9	32	21	21	4	0	0	87	47.1%	71.3%
		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						
			「改善」以上	「やや改善」以上																				
9	32	21	21	4	0	0	87	47.1%	71.3%															
<p style="text-align: center;">腫脹関節数の推移 ***: p<0.001(1 標本 t 検定)</p>																								
<p>腫脹関節数、疼痛関節数、朝のこわばりの持続時間などの評価項目は 4 週後より有意な改善がみられ 52 週後まで持続した(t 検定)。</p>																								
結果	安全性 (概括安全度)	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">安全である</th> <th rowspan="2">ほぼ安全</th> <th rowspan="2">安全性に問題がある</th> <th rowspan="2">安全ではない</th> <th rowspan="2">合計</th> <th colspan="2">安全率</th> </tr> <tr> <th>「安全である」以上</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>77</td> <td>15</td> <td>17</td> <td>3</td> <td>112</td> <td>68.8%</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	安全である	ほぼ安全	安全性に問題がある	安全ではない	合計	安全率		「安全である」以上		77	15	17	3	112	68.8%							
		安全である						ほぼ安全	安全性に問題がある	安全ではない	合計	安全率												
			「安全である」以上																					
77	15	17	3	112	68.8%																			
<p>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・薬疹過敏症状 14 件、痒痒感・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、消化器症状 15 件、肝臓系症状並びに血液症状 4 件であった。</p>																								
結果	有用性 (有用度)	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">極めて有用</th> <th rowspan="2">有用</th> <th rowspan="2">やや有用</th> <th rowspan="2">どちらともいえない</th> <th rowspan="2">やや好ましくない</th> <th rowspan="2">好ましくない</th> <th rowspan="2">極めて好ましくない</th> <th rowspan="2">合計</th> <th colspan="2">有用率</th> </tr> <tr> <th>「有用」以上</th> <th>「やや有用」以上</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10</td> <td>34</td> <td>20</td> <td>26</td> <td>8</td> <td>7</td> <td>1</td> <td>106</td> <td>41.5%</td> <td>60.4%</td> </tr> </tbody> </table>	極めて有用	有用	やや有用	どちらともいえない	やや好ましくない	好ましくない	極めて好ましくない	合計	有用率		「有用」以上	「やや有用」以上	10	34	20	26	8	7	1	106	41.5%	60.4%
		極めて有用									有用	やや有用	どちらともいえない	やや好ましくない	好ましくない	極めて好ましくない	合計	有用率						
			「有用」以上	「やや有用」以上																				
10	34	20	26	8	7	1	106	41.5%	60.4%															

(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

①使用成績調査（終了）

試験の目的	本剤(500mg錠)の市販後使用実態下(日常診療)における有効性・安全性に関する問題点・疑問点の有無を把握するため、承認後4年間の再審査期間中に以下の使用成績調査を実施した。
調査方式	中央登録方式にて1年毎(初回のみ1年半)に1,000例を収集
症例数	調査票収集症例数:3,393例(調査予定例数:3,000例)
調査期間等	1995年12月6日～1999年6月5日
主な試験結果	<p>安全性 安全性解析対象症例2,944例中632例に913件の副作用が認められ、副作用発現症例率は21.5%であった。 主な副作用は湿疹、皮疹、発疹、薬疹等の皮膚・皮膚付属器障害251例(8.53%)、嘔気、悪心、むかつき等の消化管障害207例(7.03%)、発熱、浮腫等の一般的全身障害100例(3.40%)であった。</p> <p>有効性 有効性解析対象症例(2,694例)における有効率*は74.3%(2,002/2,694例)であった。 ※主治医の判定による全般改善度(著明改善、改善、やや改善、不変、やや悪化、悪化、著明悪化、判定不能の7段階8区分)による「やや改善」以上と評価された症例の割合</p>

②特別調査：長期使用に関する調査（終了）

試験の目的	本剤は関節リウマチを原疾患とし、長期に使用される可能性が高いため、標準観察期間を1年とする長期使用に関する調査を別途実施した。
調査方式	中央登録方式
症例数	調査票収集症例数:384例(調査予定例数:300例)
調査期間等	1995年12月6日～1999年6月5日
主な試験結果	<p>安全性 安全性解析対象症例(340例)において97例に137件の副作用が認められ、副作用発現症例率は28.5%(97/340)であった。また、使用成績調査の副作用発現症例率(21.5%、632/2944例)との比較では有意差が認められた(χ^2検定)。 主な副作用の種類は、湿疹、皮疹、発疹、薬疹等の皮膚・皮膚付属器障害44例(12.9%)、嘔気、悪心、むかつき等の消化管障害25例(7.4%)、発熱、浮腫等の一般的全身障害15例(4.4%)等であった。副作用の種類に長期使用によると思われる特徴的なものは認められなかった。</p> <p>有効性 有効性解析対象症例(323例)における有効率*は59.8%(193/323例)であった。 ※主治医の判定による全般改善度(著明改善、改善、やや改善、不変、やや悪化、悪化、著明悪化、判定不能の7段階8区分)による「やや改善」以上と評価された症例の割合</p>

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

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

ブシラミン、メトトレキサート、レフルノミド、イグラチモド 等

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

本剤の作用機序は明確ではないが、炎症性サイトカインの産生抑制、樹状細胞の活性化抑制、アデノシンを介する抗炎症作用、破骨細胞の分化抑制作用、軟骨破壊に関与する MMP (matrix metalloproteinase) の産生抑制作用などが基礎実験で認められている。これらの様々な作用により、免疫異常の是正、炎症の鎮静化、軟骨破壊抑制等の抗リウマチ作用をもたらすと考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 関節リウマチ病態モデルに対する作用

① アジュバント関節炎に対する作用 (*in vivo*: ラット)

アジュバント関節炎ラットを用いた経口投与 (20, 100mg/kg/日、20 日間) では、100mg/kg/日で有意な関節炎予防効果が認められた¹³⁾。

② 異種Ⅱ型コラーゲン誘発関節炎に対する作用 (*in vivo*: ラット、マウス)

異種Ⅱ型コラーゲン誘発関節炎ラットを用いた経口投与 (20, 100mg/kg/日、20 日間) では、100mg/kg/日で有意な関節炎治療効果が認められた。同様にマウス (6. 25~100mg/kg/日、14 日間) でも 25mg/kg/日から有意な関節炎治療効果が認められた^{13,14)}。

③ 同種Ⅱ型コラーゲン誘発関節炎に対する作用 (*in vivo*: ラット)

同種Ⅱ型コラーゲン誘発関節炎ラットを用いた経口投与 (25~200mg/kg/日、38 日間) では、25~50mg/kg/日で有意な関節炎発症抑制作用を示した (ANOVA)¹⁵⁾。

④ MRL/ℓマウス関節病変に対する作用 (*in vivo*: マウス)

MRL/ℓマウスを用いた経口投与 (100mg/kg を 12 週間、200mg/kg を 8 週間、いずれも週 3 回投与) では、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 (線維芽細胞、形質細胞、多形核白血球) の浸潤といった関節病変の進行を抑制した¹⁶⁾。

2) 各種実験的炎症モデルに対する作用

① アデノシンを介する抗炎症作用

A. 好中球接着抑制作用とその阻害 (*in vitro*)

サラゾスルファピリジン 0. 1~1000nmol/L を加えて培養した内皮細胞では、活性好中球の接着率が濃度依存性に低下した。また、この接着抑制作用は、培養液にアデノシン分解酵素あるいはアデノシン A2 受容体拮抗薬を加えることにより阻害された¹⁷⁾。

B. 白血球集積抑制作用 (*in vivo*: マウス)

カラゲニンにより炎症を誘発した空気嚢浸出液中の白血球集積を、カラゲニン懸濁液注入前のサラゾスルファピリジン胃内投与群 (100mg/kg/日、3 日間) は生理食塩液投与群と比べて有意に抑制した。

② 炎症等に対する作用 (*in vivo*: ラット、マウス)^{13, 18~20)}

試験項目		作用
急性炎症(ラット)		影響なし
亜急性炎症(ラット)		影響なし
鎮痛作用(マウス)		影響なし
各型アレルギー反応	Ⅲ型: ヒツジ赤血球誘発 active Arthus反応(マウス)	抑制
	Ⅳ型: ニワトリ卵白リゾチーム誘発遅延型アレルギー(マウス)	抑制

③ ヒト多形核白血球の活性酸素産生に対する作用 (*in vitro*)

単離した多形核白血球を白血球遊走ペプチドで刺激した場合の活性酸素産生量は、サラゾスルファピリジン 10 及び 100 μ mol/L で抑制した²¹⁾。

3) 免疫作用**① 抗体産生に対する作用 (*in vitro*)**

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²²⁾。

② サイトカイン産生に対する作用 (*in vitro*)

マウス脾細胞の混合リンパ球培養における IL-2 産生を抑制した。また、関節リウマチ患者の末梢血付着細胞からの IL-1 及び IL-6 産生を抑制した^{23, 24)}。

③ 樹状細胞成熟化抑制作用 (*in vitro*)

健常人から採取・調整した未熟樹状細胞を SASP または SASP の代謝物である 5-ASA、SP の存在下で、TNF- α 、IL-1 β 、PGE2 の刺激により分化させた。結果、SASP、5-ASA および 5-ASA・SP の混合物では濃度依存的に成熟樹状細胞マーカーである CD83 の発現レベルが抑制された²⁵⁾。

4) 破骨細胞分化系への作用 (*in vitro*)

RA 線維芽細胞様滑膜細胞および末梢血単核球の共培養系において、SASP は破骨細胞の分化を抑制し、この作用は RANKL (Receptor Activator of NF- κ B Ligand) の発現抑制及び OPG (osteoprotegerin) の発現増大によると考えられている²⁶⁾。

5) 軟骨細胞の変性抑制作用 (*in vitro*)

軟骨の破壊に関与すると考えられるマトリックスメタロプロテアーゼであるコラゲナーゼ及びストロメライシンの活性を抑制し、軟骨破壊を反映すると考えられるグリコサミノグリカンの遊離を用量依存的に抑制したことより、軟骨細胞の変性を抑制することが示唆された²⁷⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

プラセボを対象とした二重盲検群間比較試験で、ランスバリー活動性指数及び赤沈値について、投与 8 週目より両群間に有意差を認めた¹⁰⁾。また長期投与試験において、投与 4 週目よりランスバリー活動性指数の有意な改善がみられた¹²⁾。

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

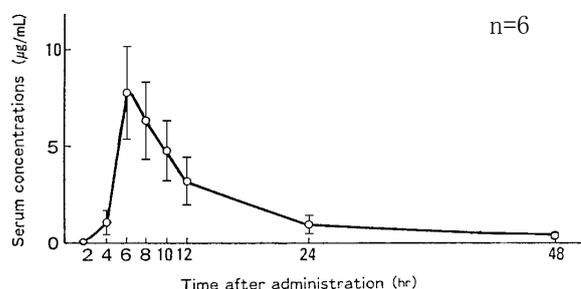
1) 健康成人における単回経口投与時の血中濃度⁸⁾

500mg 単回投与時の薬物動態パラメータ

投与時	Tmax (hr)	Cmax (μ g/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (μ g·hr/mL)
食後	7.76 ± 0.34**	4.29 ± 1.94*	3.84 ± 0.86	40.86 ± 21.45
空腹時	5.69 ± 0.47	9.38 ± 3.19	3.77 ± 0.36	69.67 ± 23.02

n=6 mean ± SE *: p<0.05 **: p<0.01 (空腹時との比較 Student t 検定)

空腹時単回投与時の血清中濃度



2) 健康成人における連続経口投与時の血中濃度

健康成人男性 (n=5) にサラゾスルファピリジン腸溶錠 500mg を 1 日 2 回 8 日間食後連続経口投与した時 (第 1 及び 8 日目は 1000mg を 1 日 1 回空腹時投与)、投与 8 日目の薬物動態パラメータは、投与 1 日目と比較して AUC で有意な増加がみられた (p<0.05、Student t 検定)。また、血清中濃度推移からサラゾスルファピリジンは投与 4 日目頃から定常状態に入ると考えられ、最終投与 72 時間後には血清中からほぼ消失した⁸⁾。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである (「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照)。

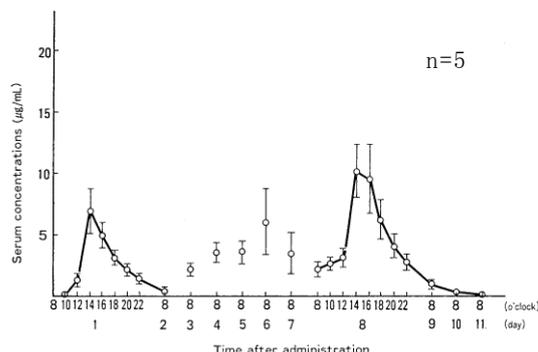
本剤は、消炎鎮痛剤などで十分な効果が得られない場合に使用すること。通常、サラゾスルファピリジンとして 1 日投与量 1g を朝食及び夕食後の 2 回に分割経口投与する。

連続投与時の薬物動態パラメータ

	Tmax (hr)	Cmax (μ g/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (μ g·hr/mL)
第 1 日	5.71 ± 0.54	8.17 ± 2.10	2.90 ± 0.11	47.98 ± 9.57
第 8 日	5.98 ± 0.36	11.52 ± 2.69	3.00 ± 0.36	83.36 ± 18.30*

n=5 mean ± SE *: p<0.05 Student t 検定

連続投与時の血清中濃度



(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

健康成人男性 (n=12) にサラゾスルファピリジン腸溶錠 500mg を単回経口投与し、本剤の吸収に与える食事の影響について検討した結果、食後投与では空腹時投与に比べて T_{max} の遅延と C_{max} の減少が有意にみられた (それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.05$, Student t 検定) が、 $T_{1/2}$ と AUC に有意差は認められず、食事による顕著な影響はないと考えられた⁸⁾ (「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)。

2. 薬物速度論的パラメータ**(1) 解析方法**

(吸収速度定数、消失速度定数、クリアランス)

健康成人男性 18 名 (延べ 30 名) からサラゾスルファピリジン腸溶錠 500mg 経口投与後の血中濃度測定データを収集し、1-コンパートメントモデルを適用して算出した⁸⁾。

(2) 吸収速度定数

健康成人男性にサラゾスルファピリジン腸溶錠 500mg を食後単回 (n=6) 及び 1 日 2 回 8 日間食後連続経口投与 (n=5) した時、吸収速度定数はそれぞれ $4.00 \pm 2.82 \text{hr}^{-1}$ 、 $1.39 \pm 0.69 \text{hr}^{-1}$ であった⁸⁾。

(3) 消失速度定数

健康成人男性にサラゾスルファピリジン腸溶錠 500mg を食後単回 (n=6) 及び 1000mg 8 日間食後連続経口投与 (n=5) した時、消失速度定数はそれぞれ $0.25 \pm 0.05 \text{hr}^{-1}$ 、 $0.25 \pm 0.03 \text{hr}^{-1}$ であった⁸⁾。

(4) クリアランス

健康成人男性 (n=6) にサラゾスルファピリジン腸溶錠 500mg を食後単回経口投与した時、腎クリアランス^{*}は $10.03 \pm 1.63 \text{mL/min}$ であった⁸⁾。

※腎クリアランス = 尿中総排泄量 / AUC

(5) 分布容積

<参考 外国人データ>

胆嚢切除術及び胆管結石検査後に T-チューブドレナージを胆管内に留置した患者 (n=4) にサラゾスルファピリジン 4g を単回投与した時、みかけの分布容積^{*} (中央値) は 8.99L であった²⁸⁾。

※分布容積 = 総排泄量 / (AUC × k)

総排泄量 : 尿中排泄量と胆汁中排泄量の総和、 $k = \ln 2 / T_{1/2}$

(6) その他

特になし

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**1) バイオアベイラビリティ**

該当資料なし

2) 吸収部位

小腸⁸⁾

3) 吸収率

サラゾスルファピリジン腸溶錠 500mg 及び 1000mg を空腹時単回経口投与した時の尿中排泄率が 3~8% であることから、腸管からの吸収率は約 10% かそれ以下と推測された⁸⁾。

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

<参考 *in vivo*: ラット>

SD ラットに ³H, ¹⁴C-サラゾスルファピリジン*50mg/kg/日を 21 日間連続経口投与した時、初回投与 4 時間後から最終投与 96 時間後までの ³H 及び ¹⁴C の脳-血漿中濃度比はそれぞれ 0.2~10.0、0~1.5 であった²⁹⁾。

※サラゾスルファピリジンの 5-アミノサリチル酸構造部分に ¹⁴C、スルホンアミド部分に ³H で標識した。

(2) 血液—胎盤関門通過性

<参考 外国人データ>

サラゾスルファピリジン 500mg を 1 日 4 回服用中の潰瘍性大腸炎患者 (n=5) を対象として、出産時の母体血清、臍帯血、羊水中濃度を測定した。その結果、サラゾスルファピリジンは胎盤を通過し、臍帯血中濃度は血清中濃度の半分であった。サラゾスルファピリジンの羊水中濃度は極めて低かった。総スルファピリジンの血清中濃度と臍帯血中濃度は同じだった。5-ASA の濃度はすべて低かった³⁰⁾。

	血清中濃度	臍帯血中濃度	羊水中濃度
SASP	7.3±4.0	4.2±3.0	0.6±0.5
total-SP	10.6±4.6	11.0±4.0	16.0±8.9
total 5-ASA	< 0.5	< 0.5	1.2±0.5

n=5 μg/mL mean±SD

total-SP: SP and its all metabolites

total 5-ASA: free 5-ASA plus acetyl-5-ASA

(3) 乳汁への移行性

<参考 外国人データ>

サラゾスルファピリジン 500mg を 1 日 4 回服用中の潰瘍性大腸炎患者 (n=3) を対象として、出産 1 週間後の母体血清及び母乳中濃度を測定した。その結果、サラゾスルファピリジン及びスルファピリジンとその代謝物は母乳中へ移行し、サラゾスルファピリジン及びスルファピリジン (代謝物を含む) の母乳中濃度はそれぞれ血清中濃度の約 30%、約 50% であった。5-ASA は測定できなかった³⁰⁾。

	血清中濃度	乳汁中濃度
SASP	8.8±1.9	2.7±1.8
total-SP	19.0±3.1	10.3±1.6
total 5-ASA	—	—

n=3 μg/mL mean±SD —: not measured

total-SP: SP and its all metabolites

total 5-ASA: free 5-ASA plus acetyl-5-ASA

(4) 髄液への移行性

<参考 *in vivo*: ラット>

SD ラットに ³H, ¹⁴C-サラゾスルファピリジン*50mg/kg を単回経口投与した時、骨髄には比較的高い ¹⁴C の放射活性が認められた³¹⁾。

※サラゾスルファピリジンの 5-アミノサリチル酸構造部分に ¹⁴C、スルホンアミド構造部分に ³H 標識で標識をした。

(5) その他の組織への移行性

<参考 *in vivo*: ラット>

SD ラットに ^3H , ^{14}C -サラゾスルファピリジン $^{*}50\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ を 21 日間連続経口投与し、放射活性により組織内濃度を測定した。投与量の大部分が消化管に残留し、それ以外の組織内濃度は血漿中濃度より低かった。 ^3H の組織内濃度は ^{14}C より高く投与期間中わずかに増加したが、組織/血漿中濃度比は変化せず蓄積は認められなかった²⁹⁾。

※サラゾスルファピリジンの 5-アミノサリチル酸構造部分に ^{14}C 、スルホンアミド部分に ^3H で標識した。

(6) 血漿蛋白結合率

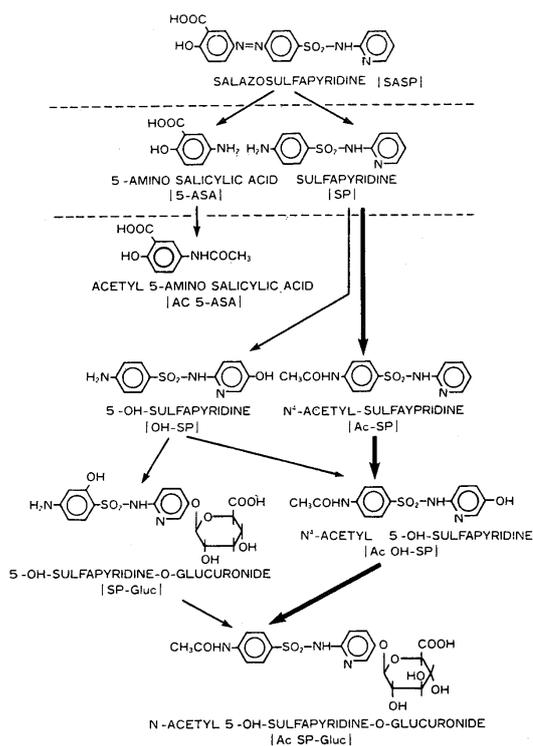
<参考 *in vitro*>

サラゾスルファピリジンの *in vitro* におけるヒト血漿蛋白との結合率は限外ろ過法で 99%以上であった。精製ヒト血清アルブミンを用いた試験でも同様の結果が得られたことから、主な結合蛋白はアルブミンであると考えられた。通常の臨床用量から得られる最高血中濃度において、サラゾスルファピリジンとヒト血漿蛋白との結合に対する併用薬 (14 種類) の影響は認められず、また併用薬 (8 種類) のヒト血漿蛋白との結合に対してもサラゾスルファピリジンは影響を与えなかった^{31~33)}。

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³⁴⁾。



(2) 代謝に関与する酵素 (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

サラゾスルファピリジンの主要代謝物スルファピリジンと 5-アミノサリチル酸は混合リンパ球培養における IL-2 産生に対しても抑制作用を示さなかった。さらにスルファピリジンの多形核白血球の活性酸素に対する抑制作用は弱く、同種 II 型コラーゲン誘発関節炎発症及び白血球集積の抑制作用はみられなかった^{15, 17, 21, 23)}。

7. 排泄**1) 排泄部位及び経路**

サラゾスルファピリジンは尿中排泄である。スルファピリジンは大腸において大部分が吸収され、肝臓で代謝された後、尿中あるいは胆管を経て糞中に排泄される。一方、5-アミノサリチル酸はその一部が吸収され尿中に排泄されるが、大部分が糞中に排泄される³⁵⁾。

2) 排泄率

健康成人男性（6 例）にサラゾスルファピリジン 500mg を食後単回経口投与したとき、72 時間後までのサラゾスルファピリジンの累積尿中排泄率は投与量の 3.79±1.82%であった。同様に健康成人男性（4 例）におけるスルファピリジンの累積尿中排泄率は 38.3±9.7%であった。

健康成人男性（n=5）にサラゾスルファピリジン 2000mg を空腹時単回経口投与したとき、72 時間後までの 5-アミノサリチル酸の累積糞中排泄量は 210.3±24.8mg、代謝物（アセチル 5-アミノサリチル酸）では 158.3±43.4mg であった⁸⁾。

3) 排泄速度

該当資料なし

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

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

特になし

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。

[承認時より記載]

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。

[承認時より記載]

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・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。

[承認時より記載]

- 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¹⁰⁾。

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。

[承認時より記載]

- 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。

[承認時より記載]

<参考>必要な検査

	投与開始前	投与中		
		～3ヵ月	～6ヵ月	6ヵ月以降
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ヵ月ごとに1回
腎機能検査	必ず実施	定期的の実施		

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。

[承認時より記載]

- 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。

[承認時より記載]

- 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³⁶⁾。

[承認時より記載]

- 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。

[承認時より記載]

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。

[承認時より記載]

(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。

[承認時より記載]

(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。

[承認時より記載]

(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。

[承認時より記載]

(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³⁰⁾、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.: J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1986; 5(2): 316-317 (PMID: 2870147) [AYM160199]

[承認時より記載、2012年2月一部改訂]

<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³⁷⁾。

(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。

[承認時より記載]

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。

[承認時より記載]

(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。

<解説>

承認時までの全臨床試験の安全性評価対象症例 642 例について、その副作用を 65 歳以上（高齢者）と 65 歳未満（非高齢者）に分けて検討した結果、高齢者に消化器系、腎臓系及び肝臓系の副作用の発現率が高い傾向が認められたことから記載した。

	65 歳未満 (531 例)		65 歳以上 (111 例)		全体 (642 例)	
	発現件数	発現率	発現件数	発現率	発現件数	発現率
消化器症状	101	19.0%	28	25.2%	129	20.1%
腎臓系症状	14	2.6%	8	7.2%	22	3.4%
肝臓系症状	16	3.0%	5	4.5%	21	3.3%

[承認時より記載]

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
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。

〔承認時より記載〕

・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。

〔承認時より記載〕

・葉酸^{38,39)}

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。

〔承認時より記載〕

・ジゴキシン⁴⁰⁾

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。

〔承認時より記載〕

・アザチオプリン、メルカプトプリン^{41~43)}

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。

[2002年4月追加改訂]

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。
- 11.1.13 抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎 (頻度不明)
発熱、倦怠感、関節痛、筋痛等の全身症状や、皮膚 (紅斑、紫斑)、肺 (血痰)、腎臓 (血尿、蛋白尿) 等の臓器症状があらわれることがある。

<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。

<血小板減少及び播種性血管内凝固症候群（DIC）に関する症例の概要は「XIII. 備考」の項参照>

[再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症：承認時より記載]

[血小板減少、貧血：2002年3月医薬安第0327001号（H14.3.27）により改訂]

[播種性血管内凝固症候群（DIC）：2003年6月医薬安第0604001号（H15.6.4）により改訂]

（再生不良性貧血の文献）

森田将光：診断と治療. 1998; 86(11):1920-1921 [50472]

（無顆粒球症の文献）

市川奈緒美他：診断と治療. 1998; 86(9):1556-1557 [50465]

鈴木明夫他：診断と治療. 1998; 86(10):1714-1715 [50471]

（血小板減少の文献）

深谷直樹他：中部リウマチ. 1999; 30(2):153-154 [50527]

（巨血芽球性貧血の文献）

藤崎弥生他：日大医誌. 1991; 50(4):387-392 [50490]

加藤ゆみ他：日内会誌. 1995; 84(11):1915-1916 [50491]

板倉滋他：臨消内科. 1997; 12(12):1803-1805 [50492]

（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 [50480]

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。

[承認時より記載、2012年2月一部改訂]

（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) [01221]

Jullien D. et al.: Arthritis Rheum. 38, 573 (1995) [50572]

（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 [62439]

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。

<過敏症症候群に関する症例の概要は「XIII. 備考」の項参照>

[伝染性単核球症様症状：承認時より記載]

[過敏症症候群：2005年6月厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡（H17.6.15）により改訂]

（過敏症症候群の文献）

Brooks H. et al. : Clin. Rheumatol. 11, 566 (1992) [50621]

長澤智佳子他：皮膚科の臨床 49, 23 (2007) [61287]

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。

[承認時より記載]

（間質性肺炎の文献）

Ogawa H. et al.: Allergol Int. 2003; 52(1):37-41 [57834]

（PIE 症候群の文献）

Peters F. P. J. et al.: Postgrad Med J. 1997; 73(856):99-100 (PMID: 9122107) [50578]

（肺線維症の文献）

Boyd O. et al.: Br J Rheumatol. 1999; 29(3):222-224 (PMID: 1972634) [50622]

(肺炎の文献)

Geborek P. et al.: Clin Exp Rheumatol. 1984; 2(3):279-280 (PMID: 6152205) [50574]

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。

<急性腎不全・腎不全及び間質性腎炎に関する症例の概要は「XIII.備考」の項参照>

[ネフローゼ症候群：1997年3月追加改訂]

[急性腎不全（表記を急性腎障害に R1.11 に改訂）：1999年3月医薬安第21号（H11.2.26）により改訂]

[間質性腎炎：2003年6月医薬安第0604001号（H15.6.4）により改訂]

(腎不全の文献)

Dwarakanath A.D. et al.: Gut. 1992; 33(7):1006-1007 (PMID: 1353741) [50478]

(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 [50509]

Sharma A.K.: Am J Gastroenterol. 1993; 88:1584 [50550]

Barbour V.M. et al.: Br Med J. 1990; 301(6755):818 (PMID: 1977483) [50551]

(間質性腎炎の文献)

Ogawa H. et al.: Allergol Int. 2003; 52(1):37-41 [57834]

11.1.6 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。

<十二指腸潰瘍、消化性潰瘍及びS字結腸穿孔に関する症例の概要は「XIII.備考」の項参照>

[2003年6月医薬安第0604001号（H15.6.4）により改訂]

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。

<症例の概要は「XIII.備考」の項参照>

[2003年6月医薬安第0604001号（H15.6.4）により改訂]

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。

<症例の概要は「XIII.備考」の項参照>

[承認時より記載、2002年3月医薬安第0327001号（H14.3.27）により記載内容改訂]

(無菌性髄膜炎の文献)

Alloway J. A. et al.: J Rheumatol. 1993; 20(2):409-411 (PMID: 8097252) [50603]

Merrin P. et al.: Ann Rheum Dis. 1991; 50(9):645-646 (PMID: 1681789) [50604]

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。

<胸膜炎に関する症例の概要は「XIII.備考」の項参照>

[2003年6月医薬安第0604001号（H15.6.4）により改訂]

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。

[承認時より記載]

(SLE様症状の文献)

大久保進他：臨床リウマチ. 1997; 9(3):113-117 [50406]

Caulier M. et al.: J Rheumatol. 1994; 21(4):750-751 (PMID: 7913504) [50593]

Wildhagen K. et al.: Clin Rheumatol. 1993; 12(2):265-267 (PMID: 8102951) [50594]

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。

<劇症肝炎及び黄疸に関する症例の概要は「XIII.備考」の項参照>

[肝炎、肝機能障害、黄疸：2002年3月医薬安第0327001号（H14.3.27）により改訂]

[劇症肝炎：2009年10月薬食安発1027第1号により改訂]

(肝障害の文献)

赤真秀人他：診断と治療. 1998; 86(8):1224-1225 [50463]

宗田憲治他：診断と治療. 1998; 86(9):1558-1660 [50466]

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。

＜症例の概要は「XIII. 備考」の項参照＞

[2014年2月薬食安発0218第1号(H26.2.18)により改訂]

11.1.13 サラゾスルファピリジン製剤の国内の報告に基づいて記載した。

[2025年9月医薬安発0909第1号(R7.9.9)により改訂]

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

種類 \ 頻度	頻度不明	1～10%未満	1%未満
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	尿路結石	浮腫	蛋白尿、BUN上昇、血尿、腫脹、糖尿
皮膚	—	—	脱毛
消化器	腭炎、口腔咽頭痛	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
過敏症	光線過敏症、血清病	発疹、そう痒感	顔面潮紅、紅斑、蕁麻疹
精神神経系	抑うつ	—	頭痛、末梢神経炎、めまい、うとうと状態、耳鳴
その他	精子数及び精子運動性の可逆的な減少 ^{注1)}	発熱	倦怠、味覚異常、心悸亢進、筋肉痛、胸痛、関節痛、嗅覚異常

注1) 2～3ヵ月の休薬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。発現頻度はアザルフィジンEN錠の承認時までの調査及び使用成績調査の結果に基づく。

《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：承認時より記載]
[好酸球増多：1999年3月追加改訂]

《肝臓》 [AST、ALTの上昇：承認時より記載]

《腎臓》 [浮腫、蛋白尿、BUN上昇、腫脹、糖尿：承認時より記載]
[尿路結石：腎結石を承認時より記載、1999年3月尿路結石に変更]
[血尿：1999年3月追加改訂]

(尿路結石の文献)

柳沢良三他：日泌尿会誌. 1999; 90(3):462-465 [50505]

(腎結石の文献)

Erturk E. et al.: J Urol. 1994; 151(6):1605-1606 (PMID: 7910643) [50624]

《皮膚》 [脱毛：承認時より記載]

《消化器》 [腭炎、悪心・嘔吐、胃痛・腹痛・胃炎、口内炎、胃不快感・腹部不快感、食欲不振・減退、下痢・軟便、口唇炎、胸やけ、舌炎：承認時より記載]
[口渇：1999年3月追加改訂]
[便秘、腹部膨満：2003年6月追加改訂]
[口腔咽頭痛：2014年2月追加改訂]

(消化器症状の文献)

Okubo S. et al.: Mod Rheumatol. 2002; 12(3):226-229 (PMID: 24387062) [01033]

《過敏症》 [光線過敏症、血清病、発疹・湿疹・皮疹・薬疹、そう痒感、潮紅・ほてり、紅斑：
承認時より記載]
[蕁麻疹：2003年6月追加改訂]

(光線過敏症の文献)

仲谷順正他：皮膚臨床. 2001; 43(1):73-74 [50618]

(紅斑の文献)

赤真秀人他：診断と治療. 1998; 86(8):1224-1225 [50463]

岡本連三：診断と治療. 1999; 87(4):698-699 [50518]

大倉隆明他：皮膚病診. 1998; 20(6):551-554 [50461]

《精神神経系》 [頭痛、手足のしびれ感、めまい、傾眠、耳鳴：承認時より記載]
[抑うつ：1999年3月追加改訂]

(抑うつの文献)

Scherer J.: Nervenarzt. 1988; 59(6):371-373 (PMID: 2901048) [50493]

《その他》 [発熱・悪寒・熱感、倦怠感、味覚異常・減退、動悸、筋肉痛、胸痛：承認時より記載]
[関節痛、嗅覚異常：1999年3月追加改訂]
[精子数及び精子運動性の可逆的な減少：2003年6月追加改訂]

(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) [57835]

鈴木啓悦他：日不妊会誌. 2000; 45(2):157-159 [50555]

Marmor D.: Reprod Toxicol. 1995; 9(3):219-223 (PMID: 7579905) [57836]

(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) [50318]

<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⁴⁴⁾。

(味覚・嗅覚障害の文献) 大倉隆昭他：皮膚病診. 1998; 20(6):551-554 [50461]

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	・白血球数 3,000/mm ³ 未満→アザルフィジンの中止 ・必要に応じて顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 剤で治療 ・感染症対策
皮膚粘膜系障害	かゆみ、皮疹 紅斑、口内炎 発熱	1ヵ月以内	・左記のような症状がある場合→アザルフィジンの中止 ・補液による水分、電解質等の補給、ステロイド等で治療

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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"> ・アザルフィジンの中止 ・経過観察 ・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
-----	-------------------------	-------	--

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧
副作用一覧表（再審査結果 2005年1月現在）

時期	承認時迄の調査(%)		使用成績調査(%)		計		
調査症例数	642		2944		3586		
副作用発現症例数	198(30.8%)		632(21.5%)		830(23.1%)		
副作用発現件数	336		913		1249		
副作用の種類	副作用の種類別発現件数(%)			副作用の種類	副作用の種類別発現件数(%)		
	承認時までの調査	使用成績調査	計		承認時までの調査	使用成績調査	計
皮膚および皮下組織障害				異型リンパ球出現	1(0.2)	1(0.03)	2(0.06)
発疹・湿疹・皮疹・薬疹	65(10.1)	201(6.8)	266(7.4)	骨髄抑制	0	1(0.03)	1(0.03)
そう痒感	13(2.0)	40(1.4)	53(1.5)	播種性血管内凝固	0	1(0.03)	1(0.03)
紅斑	3(0.5)	8(0.3)	11(0.3)	その他の血液障害	0	3(0.1)	3(0.08)
脱毛	2(0.3)	5(0.2)	7(0.2)	腎障害			
発赤	1(0.2)	6(0.2)	7(0.2)	蛋白尿	5(0.8)	26(0.9)	31(0.9)
皮膚炎	2(0.3)	5(0.2)	7(0.2)	血尿	1(0.2)	5(0.2)	6(0.2)
蕁麻疹	2(0.3)	4(0.1)	6(0.2)	BUN上昇	3(0.5)	3(0.1)	6(0.2)
紅皮症型薬疹	0	3(0.1)	3(0.08)	糖尿	1(0.2)	2(0.07)	3(0.08)
皮膚粘膜眼症候群	0	1(0.03)	1(0.03)	その他の腎障害	3(0.5)	5(0.2)	8(0.2)
中毒性皮疹	0	1(0.03)	1(0.03)	呼吸器障害			
その他の皮膚障害	0	7(0.2)	7(0.2)	咳	0	5(0.2)	5(0.1)
胃腸障害				肺炎	1(0.2)	1(0.03)	2(0.06)
胃痛・腹痛・胃炎	28(4.4)	48(1.6)	76(2.1)	間質性肺炎	0	1(0.03)	1(0.03)
悪心	26(4.0)	43(1.5)	69(1.9)	呼吸困難	0	1(0.03)	1(0.03)
胃不快感・腹部不快感	18(2.8)	38(1.3)	56(1.6)	その他の呼吸器障害	1(0.2)	6(0.2)	7(0.2)
口内炎	18(2.8)	27(0.9)	45(1.3)	その他			
下痢・軟便	5(0.8)	20(0.7)	25(0.7)	発熱・悪寒・熱感	28(4.4)	46(1.6)	74(2.1)
嘔吐	9(1.4)	9(0.3)	18(0.5)	食欲不振・減退	10(1.6)	40(1.4)	50(1.4)
胃腸障害	3(0.5)	10(0.3)	13(0.4)	浮腫	7(1.1)	29(1.0)	36(1.0)
口唇炎・口角炎	4(0.6)	4(0.1)	8(0.2)	倦怠感	4(0.6)	17(0.6)	21(0.6)
舌炎	3(0.5)	3(0.1)	6(0.2)	頭痛	2(0.3)	12(0.4)	14(0.4)
胸やけ	5(0.8)	1(0.03)	6(0.2)	めまい	2(0.3)	11(0.4)	13(0.4)
便秘	1(0.2)	5(0.2)	6(0.2)	味覚異常・減退	2(0.3)	10(0.3)	12(0.3)
胃潰瘍	2(0.3)	3(0.1)	5(0.1)	潮紅・ほてり	3(0.5)	6(0.2)	9(0.3)
腹部膨満	1(0.2)	3(0.1)	4(0.1)	動悸	1(0.2)	7(0.2)	8(0.2)
口渇	0	3(0.1)	3(0.08)	腫脹	3(0.5)	3(0.1)	6(0.2)
口・口唇のしびれ感	0	3(0.1)	3(0.08)	気分不良・浮遊感	0	6(0.2)	6(0.2)
口内異常感	0	1(0.03)	1(0.03)	しびれ感	3(0.5)	1(0.03)	4(0.1)
その他の胃腸障害	1(0.2)	3(0.1)	4(0.1)	関節痛	0	3(0.1)	3(0.08)
肝障害				筋肉痛	2(0.3)	1(0.03)	3(0.08)
肝機能障害	15(2.3)	45(1.5)	60(1.7)	嗅覚異常	0	2(0.07)	2(0.06)
肝機能検査値異常	3(0.5)	31(1.1)	34(0.9)	傾眠	0	2(0.07)	2(0.06)
ALP上昇	1(0.2)	8(0.3)	9(0.3)	耳鳴	1(0.2)	0	1(0.03)
肝炎	0	1(0.03)	1(0.03)	胸痛	1(0.2)	0	1(0.03)
LDH上昇	1(0.2)	0	1(0.03)	その他	2(0.3)	33(1.1)	35(1.0)
その他の肝障害	0	3(0.1)	3(0.08)				
血液障害							
白血球減少	8(1.2)	8(0.3)	16(0.4)				
血小板減少	4(0.6)	6(0.2)	10(0.3)				
貧血	0	8(0.3)	8(0.2)				
免疫グロブリン減少	4(0.6)	0	4(0.1)				
好酸球増多	0	4(0.1)	4(0.1)				
顆粒球減少	1(0.2)	2(0.07)	3(0.08)				
汎血球減少症	0	2(0.07)	2(0.06)				

臨床検査値異常:該当資料なし

基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

背景因子別・副作用の発現頻度一覧表（再審査結果 2005年1月現在）

患者背景別要因		症例数	副作用発現			備考	
			症例数	件数	症例率(%)		
性別	男	602	91	128	15.12	P<0.001	
	女	2,342	541	785	23.10		
年齢別	20歳未満	1	0	0	0.00	N.S.	
	20～29歳	69	14	28	20.29		
	30～39歳	133	29	50	21.80		
	40～49歳	438	76	120	17.35		
	50～59歳	840	177	242	21.07		
	60～69歳	887	209	298	23.56		
	70～79歳	485	108	154	22.27		
	80歳以上	91	19	21	20.88		
高齢者別	65歳未満	1,960	412	599	21.02	N.S.	
	65歳以上	984	220	314	22.36		
RA診断別	Classical	2,005	434	613	21.65	N.S.	
	Definite	866	187	283	21.59		
	Possible	2	1	1	50.00		
	Probable	4	3	4	75.00		
	不明・未記載	67	7	12	10.45		
Stage別	I	450	107	164	23.78	N.S.	
	II	937	179	251	19.10		
	III	891	190	265	21.32		
	IV	642	153	230	23.83		
	不明・未記載	24	3	3	12.50		
Class別	I	521	104	146	19.96	N.S.	
	II	1,847	399	570	21.60		
	III	526	119	180	22.62		
	IV	26	8	15	30.77		
	不明・未記載	24	2	2	8.33		
入院・外来別	入院	95	33	53	34.74	P<0.01	
	外来	2,709	569	808	21.00		
	入院・外来	140	30	52	21.43		
合併症	有無別	無	1,992	413	586	20.73	N.S.
		有	929	214	322	23.04	
		不明・未記載	23	5	5	21.74	
	血液障害有無別	無	2,779	596	850	21.45	N.S.
		有	153	34	61	22.22	
		不明・未記載	12	2	2	16.67	
	腎障害有無別	無	2,813	589	853	20.94	P<0.001
		有	119	41	58	34.45	
		不明・未記載	12	2	2	16.67	
	肝障害有無別	無	2,859	608	881	21.27	N.S.
		有	70	21	29	30.00	
		不明・未記載	15	3	3	20.00	
	その他有無別	無	2,171	453	653	20.87	N.S.
		有	747	172	251	23.03	
		不明・未記載	26	7	9	26.92	
既往歴有無別	無	2,304	482	695	20.92	N.S.	
	有	608	144	210	23.68		
	不明・未記載	32	6	8	18.75		
副作用歴有無別	無	2,395	451	632	18.83	P<0.001	
	有	509	170	266	33.40		
	不明・未記載	40	11	15	27.50		
体質別	特記事項無	2,892	608	871	21.02	P<0.001	
	特異体質	33	19	31	57.58		
	不明・未記載	19	5	11	26.32		
罹病期間別	1年以下	572	125	182	21.85	N.S.	
	1年超～3年以下	511	94	124	18.40		
	3年超～5年以下	402	84	127	20.90		
	5年超～10年以下	614	135	191	21.99		
	10年超	763	176	266	23.07		
	不明・未記載	82	18	23	21.95		
一日平均投与量別	500mg以下	692	167	242	24.13	N.S.	
	500mg超～1g以下	2,211	459	661	20.76		
	1g超～1.5g以下	35	6	10	17.14		
	1.5g超	6	0	0	0.00		
一日最大投与量別	500mg以下	684	164	234	23.98	N.S.	
	500mg超～1g以下	2,219	462	669	20.82		
	1g超～1.5g以下	33	6	10	18.18		
	1.5g超	8	0	0	0.00		

患者背景別要因			症例数	副作用発現			備考
				症例数	件数	症例率(%)	
併用薬剤	有無別	無	91	23	29	25.27	N.S.
		有	2,852	609	884	21.35	
		不明	1	0	0	0.00	
	種類別	ステロイド	1,394	318	467	22.81	—
		NSAID	2,432	525	762	21.59	
		ステロイド+NSAID	1,149	265	394	23.06	
		DMARD	846	155	231	18.32	
		その他	1,567	368	549	23.48	
	併用療法有無別	無	2,470	536	779	21.70	N.S.
		有	465	96	134	20.65	
不明・未記載		9	0	0	0.00		
総症例			2,944	632	913	21.47	

注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）。
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。

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。

[2020年5月追加改訂]

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^{45,46)}。

[2005年6月追加改訂]

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。

[承認時より記載]

14.1.2 PTP 包装の薬剤共通の注意事項である。

PTP シートの誤飲により重篤な合併症の併発が報告されているので、PTP シートから取り出して服用するよう患者に指導すること。

[1997年3月 日薬連発第304号 (H8.4.18) により改訂]

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⁴⁷⁾。

[承認時より記載]

(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ヵ月間反復経口投与（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。

[承認時より記載]

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

1) 中枢神経系に対する作用

40～2000mg/kg の経口投与によってマウスの一般行動の変化はみられなかった。また 400mg/kg 以上で協調運動、2000mg/kg で自発運動の軽度な抑制がみられたが、正常体温、けいれんには影響しなかった¹⁸⁾。

2) 呼吸・循環器系に対する作用

40mg/kg の静脈内投与でウサギ血圧においてわずかな一過性の低下がみられた。ラットでは投与直後から一過性の呼吸抑制と血圧低下がみられたがいずれも約 2 分後には回復した¹⁸⁾。

3) 平滑筋に対する作用

モルモット摘出回腸に対し 10^{-4} mol/L の濃度で軽度の収縮がみられた。またモルモット摘出気管支に対しては用量依存的な収縮がみられ、ヒスタミン収縮に対し相加的に作用した¹⁸⁾。

4) 骨格筋に対する作用

ラット坐骨神経電気刺激による腓腹筋収縮に対し、40 及び 200mg/kg の投与では影響はみられず、 10^{-4} mol/L の濃度によるカエル腹直筋に対しても影響は認められなかった¹⁸⁾。

5) 腎機能に対する作用

400mg/kg 及び 2000mg/kg の経口投与でラットの尿量の増加がみられた。2000mg/kg では Na^+ 、 Cl^- 排泄量の減少がみられた¹⁸⁾。

(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

LD50 (mg/kg)

動物種	経口	
マウス (NMRI)	♂	>15000
	♀	
ラット (SD)	♂	>7500
	♀	
ウサギ (New Zealand White)	♂	>7500
	♀	

(2) 反復投与毒性試験

Wistar 系ラットを用いた経口投与(200～800mg/kg/日、6 ヶ月間)では、全群に甲状腺濾胞過形成、800mg/kg/日群雌で下垂体に空胞細胞が認められたため無毒性量を明らかにすることはできなかった。回復試験の結果、可逆性の変化であると考えられた。

ビーグル犬を用いた経口投与(250、500mg/kg/日、6 ヶ月間)では、全群で甲状腺の軽度肥大及び相対重量の増加、250mg/kg/日群で甲状腺濾胞上皮肥大及び過形成並びにコロイド質の減少、500mg/kg/日群で精巣上皮のわずかな萎縮が認められたため無毒性量を明らかにすることはできなかった。

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒト培養リンパ球及びラット骨髄細胞を用いた染色体異常試験において変異原性は認められなかったが、マウスを用いた小核試験では軽度であるが小核出現頻度を有意に増加させた^{48, 49)}。

(4) がん原性試験

ラットを用いた経口投与（84～337.5mg/kg/日、2年間）、マウスを用いた経口投与（675～2700mg/kg/日、2年間）では、肝臓、膀胱等の臓器に新生物が発生するが、ヒト臨床用量では影響はないと考えられる。潰瘍性大腸炎患者での疫学調査ではサラゾスルファピリジンの投与は発癌性のリスクを高めないとされている。これらのことから、サラゾスルファピリジンの臨床用量では発癌性のリスクはないと結論づけた⁵⁰⁾。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 繁殖能及び一般生殖試験

雄ラットを用いた経口投与（617mg/kg/日）では、投与開始14日後から雌ラットの胎子数が有意に減少したが、投与中止14日後には回復した。生殖能に対する影響は可逆的であると考えられた⁴⁴⁾。

雌ラットを用いた経口投与（200～800mg/kg/日）では、800mg/kg/日で着床後死亡の増加、500mg/kg/日では子宮内死亡数が増加したことを除いて影響は認められなかった。

2) 胎児の器官形成期投与試験

ラットを用いた経口投与（200～800mg/kg/日）では、200mg/kg/日以上で第1指節骨の化骨遅延が認められたため無毒性量を明らかにすることはできなかった。

ウサギを用いた経口投与（200～800mg/kg/日）では、催奇形性は認められず無毒性量は800mg/kg/日以上であった。

3) 周産期及び授乳期投与試験

ラットを用いた経口投与（200～800mg/kg/日）では、800mg/kg/日で分娩障害が認められたため母動物の生殖能に関する無毒性量は500mg/kg/日であった。出生児に関しては、出生時体重は500mg/kg/日以上で低下し、800mg/kg/日で生存児数が減少したため無毒性量は200mg/kg/日であった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料無し

(7) その他の特殊毒性

抗原性

モルモットを用いた能動性全身アナフィラキシー反応、間接赤血球凝集反応、PCA反応及びマウスラット系のPCA反応において、サラゾスルファピリジンはマウスにIgE抗体産生を誘導しなかったが、モルモットに対しては弱いながらもI型アレルギー反応を誘発した⁵¹⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：該当しない

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

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド： なし
くすりのしおり： あり
その他の患者向け資材： 指導箋「アザルフィジン®EN錠を使用される患者さんへ」
二つ折「アザルフィジン®EN錠を服用される患者さんへ」
（「XⅢ. 備考」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：サラゾピリン錠 500mg、サラゾピリン坐剤 500mg
同効薬：ブシラミン、メトトレキサート、レフルノミド、イグラチモド 等

7. 国際誕生年月日

1942年4月1日

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

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
アザルフィジン EN錠 250mg	2002年3月14日	21400AMY00102000	2002年7月5日	2002年8月2日
アザルフィジン EN錠 500mg	2007年3月22日	21900AMX00656000	2007年6月15日	1995年12月6日
旧販売名 アザルフィジン EN錠	1995年9月29日	20700AMY00227000	1995年11月24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

2005年1月13日（再審査結果通知 薬食発第0113001号）
薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない（効能又は効果、用法及び用量等、承認内容に変更はない）。

11. 再審査期間

1995年9月29日～1999年9月28日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）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番号(9桁)	レセプト電算コード
アザルフィジン EN 錠 250mg	6219001H2036	6219001H2036	114888602	610463004
アザルフィジン EN 錠 500mg	6219001H1056	6219001H1056	111332702	620004897

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 第十八改正日本薬局方（令和3年6月7日厚生労働省告示第220号）医薬品各条 P.861
- 2) 第十八改正日本薬局方（令和3年6月7日厚生労働省告示第220号）（参照）紫外可視吸収スペクトル P.2147
- 3) あゆみ製薬(株)社内資料 アザルフィジン EN錠 500mg 安定性試験
- 4) あゆみ製薬(株)社内資料 アザルフィジン EN錠 250mg 安定性試験
- 5) あゆみ製薬(株)社内資料 アザルフィジン EN錠 250mg 無包装状態の安定性
- 6) あゆみ製薬(株)社内資料 アザルフィジン EN錠 500mg 無包装状態の安定性
- 7) あゆみ製薬(株)社内資料 アザルフィジン EN錠 500mg 生物学的同等性試験
- 8) 内田英二他：臨床薬理. 1990; 21(2):377-390 [50295]
- 9) 御巫清允他：基礎と臨床. 1991; 25(6):1725-1738 [50296]
- 10) 西岡久寿樹他：リウマチ. 1991; 31(3):327-345 (PMID:1683015) [50302]
- 11) 西岡久寿樹他：リウマチ. 1991; 31(3):346-367 [50303]
- 12) 御巫清允他：基礎と臨床. 1991; 25(6):1749-1765 [50297]
- 13) 山崎寿子他：応用薬理. 1991; 41(6):563-574 [50314]
- 14) あゆみ製薬(株)社内資料 内山孝一：コラーゲンⅡ関節炎マウスを用いた Salazosulfapyridine (SASP) の薬効薬理試験－治験効果試験 [50320]
- 15) あゆみ製薬(株)社内資料 Björk J.: Effect of sulfasalazine and sulfapyridine treatment in the homologous type II collagen arthritis model in the rat [50321]
- 16) Abe C. et al.: Int J Immunother. 1991; 7(1):9-14 [50309]
- 17) Gadangi P. et al.: J Immunol. 1996; 156(5):1937-1941 (PMID: 8596047) [50386]
- 18) 金戸洋他：応用薬理. 1998; 36(4):329-339 [50292]
- 19) Björk J. et al.: 基礎と臨床. 1991; 25(7):2263-2270 [50299]
- 20) 小谷敬子他：炎症. 1997; 17(1):87-89 [50393]
- 21) Carlin G. et al.: Pharmacol & Toxicol. 1989; 65(2):121-127 (PMID: 2573051) [50313]
- 22) Fujiwara M. et al.: Immunopharmacol. 1990; 19(1):15-21 (PMID: 1968449) [50293]
- 23) Fujiwara M. et al.: Jpn J Pharmacol. 1990; 54(2):121-131 (PMID: 1981793) [50294]
- 24) 橋本純子他：炎症. 1991; 11(3):279-286 [50300]
- 25) R. Matasic. et al.: Croat Med J. 2001; 42(4):440-445 (PMID: 11471196) [01781]
- 26) C-K. Lee et al.: Arthritis Rheum. 2004; 50(12):3831-3843 (PMID: 15593184) [58193]
- 27) Nose M. et al.: J Rheumatol. 24, 550 (1997) (PMID: 9058664) [50402]
- 28) Azad K. A. K. et al.: Br J Clin Pharmacol. 1982; 13(4): 523-538 (PMID: 6121576) [57833]
- 29) Sjöquist B. et al.: 薬物動態. 1991; 6(3):475-489 [50307]
- 30) Azad K. A. K. et al.: Br Med J. 1979; 2(6204):1553 (PMID: 43760) [50623]
- 31) Sjöquist B. et al.: 薬物動態. 1991; 6(3):439-456 [50305]
- 32) あゆみ製薬(株)社内資料 島田典招他：SASPの薬物動態：SASPのヒト臨床用量における血中濃度範囲での蛋白結合性と併用薬との相互作用 [50341]
- 33) あゆみ製薬(株)社内資料 二宮真一他：SASPの薬物動態[Ⅱ]：併用薬の蛋白結合率におよぼすSASPの影響 [50342]
- 34) Schröder H. et al.: Clin Pharmacol Ther. 1972; 13(4):539-551 (PMID: 4402886) [57829]
- 35) Hoult J. R. S.: Drugs. 1986; 32 (Suppl. 1):18-26 (PMID: 2877850) [50340]
- 36) Sieg I. et al.: Z Gastroenterol. 1991; 29(11):602-605 (PMID: 1771936) [50620]
- 37) American Academy of Pediatrics: Pediatrics. 2001; 108(3):776-789 (PMID: 11533352) [57680]
- 38) Franklin J. L. et al.: Gastroenterology. 1973; 64(4):517-525 (PMID: 4144775) [50548]
- 39) Goldberg J.: JAMA. 1983; 249(6):729 (PMID: 6130169) [50606]
- 40) Juhl R. P. et al.: Clin Pharmacol Ther. 1976; 20(4):387-394 (PMID: 10123) [50549]
- 41) Szumlanski C. L. et al.: Br J Clin Pharmacol. 1995; 39(4):456-459 (PMID: 7640156) [50641]
- 42) Lowry P. W. et al.: Gastroenterology. 1999; 116(6):1505-1506 (PMID: 10391741) [50642]

- 43) Lowry P. W. et al.: Gut. 2001; 49(5): 656-664 (PMID: 11600468) [50643]
 44) O'Morain C. et al.: Gut. 1984; 25(10):1078-1084 (PMID: 6148293) [57903]
 45) Dunn R. J.: Clin Toxicol. 1998; 36(3):239-242 (PMID: 9656981) [58095]
 46) Minocha A. et al.: Clin Toxicol. 1991; 29(4):543-541 (PMID: 1684211) [58096]
 47) Riley S. A. et al.: Lancet. 1986; 1(8487): 972 (PMID: 2871264) [50617]
 48) Bishop J. B. et al.: Mutagenesis. 1990; 5(6):549-554 (PMID: 1979833) [50338]
 49) 加藤基恵他: 基礎と臨床. 1990; 24(15): 7945-7953(1990) [50339]
 50) Iatropoulos M. J. et al.: Exp Toxicol Pathol. 1997; 49(1-2):15-28 (PMID: 9085070) [57831]
 51) あゆみ製薬(株)社内資料 鈴木登志郎: サラゾスルファピリジン(SASP)の抗原性試験 [50333]

2. その他の参考文献

- Branski D. et al.: J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1986; 5(2): 316-317 (PMID: 2870147) [AYM160199]
 棗田将光: 診断と治療. 1998; 86(11):1920-1921 [50472]
 市川奈緒美他: 診断と治療. 1998; 86(9):1556-1557 [50465]
 鈴木明夫他: 診断と治療. 1998; 86(10):1714-1715 [50471]
 深谷直樹他: 中部リウマチ. 1999; 30(2):153-154 [50527]
 藤崎弥生他: 日大医誌. 1991; 50(4):387-392 [50490]
 加藤ゆみ他: 日内会誌. 1995; 84(11):1915-1916 [50491]
 板倉滋他: 臨消内科. 1997; 12(12):1803-1805 [50492]
 福田孝昭他: 診断と治療. 1999; 87(1):138-140 [50480]
 Hagdrup H. et al.: Acta Derm Venereol. 1992; 72(4):268-270 (PMID: 1357882) [01221]
 Jullien D. et al.: Arthritis Rheum. 1995; 38(4):573 (PMID: 7718014) [50572]
 林裕嘉他: 皮膚臨床. 2008; 50(5): 587-591 [62439]
 Brooks H. et al.: Clin Rheumatol. 1992; 11(4):566-568 (PMID: 1362531) [50621]
 長澤智佳子他: 皮膚臨床. 2007; 49(1):23-27 [61287]
 Ogawa H. et al.: Allergol Int. 2003; 52(1):37-41 [57834]
 Peters F. P. J. et al.: Postgrad Med J. 1997; 73(856):99-100 (PMID: 9122107) [50578]
 Boyd O. et al.: Br J Rheumatol. 1999; 29(3):222-224 (PMID: 1972634) [50622]
 Geborek P. et al.: Clin Exp Rheumatol. 1984; 2(3):279-280 (PMID: 6152205) [50574]
 Dwarakanath A.D. et al.: Gut. 1992; 33(7):1006-1007 (PMID: 1353741) [50478]
 當間重人: 診断と治療. 1999; 87(3):510-511 [50509]
 Sharma A.K.: Am J Gastroenterol. 1993; 88:1584 [50550]
 Barbour V.M. et al.: Br Med J. 1990; 301(6755):818 (PMID: 1977483) [50551]
 Alloway J. A. et al.: J Rheumatol. 1993; 20(2):409-411 (PMID: 8097252) [50603]
 Merrin P. et al.: Ann Rheum Dis. 1991; 50(9):645-646 (PMID: 1681789) [50604]
 大久保進他: 臨床リウマチ. 1997; 9(3):113-117 [50406]
 Caulier M. et al.: J Rheumatol. 1994; 21(4):750-751 (PMID: 7913504) [50593]
 Wildhagen K. et al.: Clin Rheumatol. 1993; 12(2):265-267 (PMID: 8102951) [50594]
 赤真秀人他: 診断と治療. 1998; 86(8):1224-1225 [50463]
 宗田憲治他: 診断と治療. 1998; 86(9):1558-1660 [50466]
 柳沢良三他: 日泌尿会誌. 1999; 90(3):462-465 [50505]
 Erturk E. et al.: J Urol. 1994; 151(6):1605-1606 (PMID: 7910643) [50624]
 Okubo S. et al.: Mod Rheumatol. 2002; 12(3):226-229 (PMID: 24387062) [01033]
 仲谷順正他: 皮膚臨床. 2001; 43(1):73-74 [50618]
 岡本連三: 診断と治療. 1999; 87(4):698-699 [50518]
 大倉隆昭他: 皮膚病診. 1998; 20(6):551-554 [50461]
 Scherer J.: Nervenarzt. 1988; 59(6):371-373 (PMID: 2901048) [50493]
 Kato M. et al.: J Toxicol Sci. 2001; 26(5):285-297 (PMID: 11871125) [57835]
 鈴木啓悦他: 日不妊会誌. 2000; 45(2):157-159 [50555]
 Marmor D.: Reprod Toxicol. 1995; 9(3):219-223 (PMID: 7579905) [57836]
 Levi A. J. et al.: Lancet. 1979; 2(8137):276-278 (PMID: 88609) [50318]

XII. 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

関節リウマチ

用法及び用量

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。

国名	アメリカ
会社名	Pfizer inc.
販売名	Azulfidine® EN-tabs
剤形・規格	AZULFIDINE EN-tabs Tablets contain sulfasalazine, formulated in a delayed release tablet (enteric-coated), 500 mg, for oral administration.
承認年	1996 年 10 月 (関節リウマチ)
米国 Azulfidine EN-tabs® の添付文書 (2022 年 11 月)	
効能・効果	<p>AZULFIDINE EN-tabs Tablets are indicated:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) in the treatment of mild to moderate ulcerative colitis, and as adjunctive therapy in severe ulcerative colitis; b) for the prolongation of the remission period between acute attacks of ulcerative colitis; c) 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 d) in the treatment of pediatric patients with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis who have responded inadequately to salicylates or other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. <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>
用法・用量	<p>< 関節リウマチに対する効能効果に関連する記述を抜粋 ></p> <p>The dosage of AZULFIDINE EN-tabs Tablets should be adjusted to each individual's response and tolerance.</p> <p>Patients should be instructed to take AZULFIDINE EN-tabs in evenly divided doses, preferably after meals, and to swallow the tablets whole.</p> <p>Adult Rheumatoid Arthritis</p> <p>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.</p>

	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Suggested Dosing Schedule for Adult Rheumatoid Arthritis:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Week of Treatment</th> <th colspan="2">Number of AZULFIDINE EN-tabs Tablets</th> </tr> <tr> <th>Morning</th> <th>Evening</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>-</td> <td>One</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>One</td> <td>One</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>One</td> <td>Two</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Two</td> <td>Two</td> </tr> </tbody> </table>	Week of Treatment	Number of AZULFIDINE EN-tabs Tablets		Morning	Evening	1	-	One	2	One	One	3	One	Two	4	Two	Two
Week of Treatment	Number of AZULFIDINE EN-tabs Tablets																	
	Morning	Evening																
1	-	One																
2	One	One																
3	One	Two																
4	Two	Two																
国名	イギリス																	
会社名	Pfizer																	
販売名	Salazopyrin® EN-tabs																	
剤形・規格	Sulfasalazine EP 500mg Yellow film-coated, ovoid gastro-resistant tablets																	
承認年	1985年10月																	
英国 Salazopyrin En-Tabs の添付文書 (2024年5月)																		
効能・効果	<p>a) Induction and maintenance of remission of ulcerative colitis; treatment of active Crohn's Disease.</p> <p>b) Treatment of rheumatoid arthritis which has failed to respond to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).</p>																	
用法・用量	<p>< 関節リウマチに対する効能効果に関連する記述を抜粋 ></p> <p>EN-Tablets should be used where there is gastro-intestinal intolerance of plain tablets. They should not be crushed or broken.</p> <p>The dose is adjusted according to the severity of the disease and the patient's tolerance to the drug, as detailed below.</p> <p>Elderly Patients: No special precautions are necessary.</p> <p>c) Rheumatoid Arthritis</p> <p>Patients with rheumatoid arthritis, and those treated over a long period with NSAIDs, may have sensitive stomachs and for this reason enteric-coated Salazopyrin (EN-Tabs) are recommended for this disease, as follows:</p> <p>The patient should start with one tablet daily, increasing his dosage by a tablet a day each week until one tablet four times a day, or two three times a day are reached, according to tolerance and response. Onset of effect is slow and a marked effect may not be seen for six weeks. A reduction in ESR and C-reactive protein should accompany an improvement in joint mobility. NSAIDs may be taken concurrently with Salazopyrin.</p>																	

500mg錠は、上記を含み世界70ヶ国以上で発売又は承認されている(2023年8月現在)。

2. 海外における臨床支援情報

1) 妊婦等に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

FDA Pregnancy Category : B*

オーストラリア分類 : A

本邦における使用上の注意「妊婦」及び、「授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。

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。

<参考 分類の概要>

*FDA : Pregnancy Category

Category B : Adequate, well-controlled studies in pregnant women have not shown increased risk of fetal abnormalities despite adverse findings in animals, or, in the absence of adequate human studies, animal studies show no fetal risk. The chance of fetal harm is remote, but remains a possibility.

FDA は 2015 年 6 月 30 日に Pregnancy Category の表記を終了したため、米国の添付文書を参考とする。

オーストラリア分類 (An Australian categorisation 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.

米国の添付文書 (2022 年 11 月)

PRECAUTIONS

Pregnancy

There are no adequate and well-controlled studies of sulfasalazine in pregnant women. Reproduction studies have been performed in rats and rabbits at doses up to 6 times the human maintenance dose of 2 g/day based on body surface area and have revealed no evidence of impaired female fertility or harm to the fetus due to sulfasalazine. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, this drug should be used during pregnancy only if clearly needed.

There have been case reports of neural tube defects (NTDs) in infants born to mothers who were exposed to sulfasalazine during pregnancy, but the role of sulfasalazine in these defects has not been established. However, oral sulfasalazine inhibits the absorption and metabolism of folic acid which may interfere with folic acid supplementation (see Drug Interactions) and diminish the effect of periconceptual folic acid supplementation that has been shown to decrease the risk of NTDs.

A national survey evaluated the outcome of pregnancies associated with inflammatory bowel disease (IBD). In 186 pregnancies in women treated with sulfasalazine alone or sulfasalazine and concomitant steroid therapy, the incidence of fetal morbidity and mortality was comparable both to that of 245 untreated IBD pregnancies, and to pregnancies in the general population.

A study of 1455 pregnancies associated with exposure to sulfonamides including sulfasalazine, indicated that this group of drugs did not appear to be associated with fetal malformation. A review of the medical literature covering

1155 pregnancies in women with ulcerative colitis suggested that the outcome was similar to that expected in the general population.

No clinical studies have been performed to evaluate the effect of sulfasalazine on the growth development and functional maturation of children whose mothers received the drug during pregnancy.

Clinical Considerations

Sulfasalazine and its metabolite, sulfapyridine, pass through the placenta. Sulfasalazine and its metabolite are also present in human milk. In the newborn, sulfonamides compete with bilirubin for binding sites on the plasma proteins and may cause kernicterus. Although sulfapyridine has been shown to have poor bilirubin-displacing capacity, monitor the newborn for the potential for kernicterus.

A case of agranulocytosis has been reported in an infant whose mother was taking both sulfasalazine and prednisone throughout pregnancy.

Nursing Mothers

Sulfonamides, including sulfasalazine, are present in human milk (see Pregnancy, Clinical Considerations).

Insignificant amounts of sulfasalazine have been found in milk, whereas levels of the active metabolite sulfapyridine in milk are about 30 to 60 percent of those in the maternal serum. Caution should be exercised when AZULFIDINE EN-tabs is administered to a nursing mother.

There are reports with limited data of bloody stools or diarrhea in human milk fed infants of mothers taking sulfasalazine. In cases where the outcome was reported, bloody stools or diarrhea resolved in the infant after discontinuation of sulfasalazine in the mother or discontinuation of breastfeeding. Due to limited data, a causal relationship between sulfasalazine exposure and bloody stools or diarrhea cannot be confirmed or denied. Monitor human milk fed infants of mothers taking sulfasalazine for signs and symptoms of diarrhea and/or bloody stools.

(2) 小児等に関する記載

<参考>

本邦における使用上の注意「小児等」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書および英国の SPC とは異なる。

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。

米国の添付文書 (2022 年 11 月)

PRECAUTIONS

Pediatric Use

The safety and effectiveness of AZULFIDINE EN-tabs in pediatric patients below the age of 2 years with ulcerative colitis have not been established.

The safety and effectiveness of AZULFIDINE EN-tabs for the treatment of the signs and symptoms of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis in pediatric patients aged 6-16 years is supported by evidence from adequate and well-controlled studies in adult rheumatoid arthritis patients. The extrapolation from adults with rheumatoid arthritis to children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis is based on similarities in disease and response to therapy between these two patient populations. Published studies support the extrapolation of safety and effectiveness for sulfasalazine to polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis^{1,5} (see ADVERSE

REACTIONS).

It has been reported that the frequency of adverse events in patients with systemic-course of juvenile arthritis is high.⁶ Use in children with systemic-course juvenile rheumatoid arthritis has frequently resulted in a serum sickness-like reaction.⁵ This reaction is often severe and presents as fever, nausea, vomiting, headache, rash, and abnormal liver function tests. Treatment of systemic-course juvenile rheumatoid arthritis with sulfasalazine is not recommended.

英国の Summary of Product Characteristics (2024 年 5 月)

Contraindications:

Sulfasalazine is contraindicated in Infants under the age of 2 years.

Special warnings and precautions for use:

Use in children with the concomitant condition systemic onset juvenile rheumatoid arthritis may result in a serum sickness like reaction; therefore sulfasalazine is not recommended in these patients.

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

(1) 粉碎

個別に照会すること（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 11. 適用上の注意 薬剤交付時 1」）の項参照）。

照会先

表紙「問い合わせ窓口」の項参照

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 11. 適用上の注意 薬剤交付時 1」）の項参照）。

照会先

表紙「問い合わせ窓口」の項参照

2. その他の関連資料

① 重大な副作用の症例概要

【血小板減少】

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用															
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置															
1	男・ 70代	関節 リウマチ (なし)	1000mg 11日間	急性血小板減少症、口腔内出血、全身出血斑、DIC 疑い 投与開始日：関節リウマチに対し、本剤 1000mg を投与。 投与 10 日目：前胸部に点状出血斑の発現。 投与 12 日目（投与中止日）：本剤投与中止。 中止 1 日後：口腔内に 5mm 大の血腫の発現。 口腔内出血にて近医受診。出血止まらず、嘔気、冷汗が発現して当院外来受診。緊急入院となる。入院時の血液検査にて血小板減少、口腔内出血、軀幹・四肢に出血斑を認めた。 プレドニゾロン 30mg の投与、血小板輸血にて速やかに症状改善傾向。 中止 2 日後：軽快。 臨床検査値 <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与42日前</th> <th>中止1日後</th> <th>中止2日後</th> <th>中止8日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血小板数($10^4/\text{mm}^3$)</td> <td>42.1</td> <td>0.1</td> <td>11.5</td> <td>83.3</td> </tr> </tbody> </table>			投与42日前	中止1日後	中止2日後	中止8日後	血小板数($10^4/\text{mm}^3$)	42.1	0.1	11.5	83.3				
	投与42日前	中止1日後	中止2日後	中止8日後															
血小板数($10^4/\text{mm}^3$)	42.1	0.1	11.5	83.3															
併用薬：アクタリット、プレドニゾロン、ロキソプロフェンナトリウム、ミソプロストール																			
2	女・ 40代	関節 リウマチ (なし)	500mg 30日間	血小板減少 投与開始日：関節リウマチに対し、本剤 500mg を投与。 投与 31 日目（投与中止日）：血液検査にて血小板減少を認め、本剤投与中止。 その他処置無し。 中止 52 日後：入院。 中止 60 日後：軽快。 臨床検査値 <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与開始前日</th> <th>投与31日目 (投与中止日)</th> <th>中止9日後</th> <th>中止30日後</th> <th>中止44日後</th> <th>中止60日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血小板数($10^4/\text{mm}^3$)</td> <td>24.2</td> <td>6.0</td> <td>3.8</td> <td>2.7</td> <td>3.6</td> <td>9.3</td> </tr> </tbody> </table>			投与開始前日	投与31日目 (投与中止日)	中止9日後	中止30日後	中止44日後	中止60日後	血小板数($10^4/\text{mm}^3$)	24.2	6.0	3.8	2.7	3.6	9.3
	投与開始前日	投与31日目 (投与中止日)	中止9日後	中止30日後	中止44日後	中止60日後													
血小板数($10^4/\text{mm}^3$)	24.2	6.0	3.8	2.7	3.6	9.3													
併用薬：ブシラミン																			

【播種性血管内凝固症候群 (DIC)】

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
1	女・ 50代	関節 リウマチ (なし)	500mg 約1週間	<p>播種性血管内凝固症候群 (DIC)、急性腎不全、ショック、肝機能障害</p> <p>投与開始日: 関節リウマチに対し本剤 500mg を投与開始。直後、軽い嘔気出現。 投与約 1 週間目(投与中止日): 嘔気、嘔吐、下痢、腹痛、発熱出現にて全薬剤 自己中止。再診前に再度服用した可能性あり。</p> <p>中止 7 日後: 外来受診。指にそう痒性紅斑を認める。 薬疹と感染性腸炎を疑い、薬剤中止。プレドニゾロン 20mg、テブレノン 3T、メキタジン 2T を 1 週間分処方し、帰宅させた。 夕方、近医受診。40℃の発熱、嘔気、嘔吐、脱水症状を認める。 香港 A 型インフルエンザを疑い点滴、セファレキシン、ドンペリドンを処方。</p> <p>中止 8 日後: 昼頃、近医再受診。脱水症状強く、点滴。紫斑あり。当院受診。急性腎不全、DIC の診断にて他院緊急入院。 血圧 40~60mmHg となりショックと診断。意識は清明。ヘパリン 1 万単位、ガベキサートメシル酸塩 1g、ハイドロコルチゾン 1g、メチルプレドニゾロン 1g(パルス 3 日)、フロセミド 15A、カテコールアミン 15γ 持続注入。血圧は 80~100mmHg を維持。 無尿。急性腎不全、DIC を確診。指に紫斑、手足の甲に点状出血、顔面紅潮、体幹風疹様皮疹。</p> <p>中止 9 日後: 血液、尿、咽頭の細菌培養検査施行。 全て陰性。</p> <p>中止 12 日後: 中止 8 日後の夜以降利尿期に入っていたが、再び無尿。 15:35 死亡(死因: 腎不全、DIC)。</p>

臨床検査値

	中止 7 日後	中止 8 日後 (昼頃)	中止 8 日後 (16:00)	中止 8 日後 (夜)	中止 10 日後	中止 11 日後
ヘモグロビン量 (g/dL)		13.2	14.0			
白血球数 (/mm ³)	4300	14000				9300
血小板数 (10 ⁴ /mm ³)	10.5	6.2	7.4			5.8
FDP		227.8				
PT (%)		28				
AST (IU/L)	90	354				
ALT (IU/L)	53	214				
BUN (mg/dL)	11	40	53	58.6	86.9	107.9
血清クレアチニン (mg/dL)	0.5	4.2	5.0	5.2	5.8	6.2
CRP (mg/dL)	1.6	10.1				

併用薬: アンピロキシカム、ミソプロストール、セファレキシン

【播種性血管内凝固症候群 (DIC) (続き)】

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用				
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置				
2	女・ 60代	関節 リウマチ (C型慢性肝炎)	1000mg 18日間	<p>播種性血管内凝固症候群 (DIC)、無顆粒球症、肝機能異常、皮膚炎 (水疱性) 投与開始日: 関節リウマチに対し、本剤 1000mg を投与開始。 投与 18 日目(投与中止日): 午前中に意識障害出現し、当院へ運ばれる。 頭部 CT に異常認めず、血液検査にて白血球減少、血小板減少、赤血球減少、肝機能異常を認めて入院。全ての薬剤を中止。 中止 2 日後: 血液検査にて播種性血管内凝固症候群(DIC)と診断。 中止 3 日後: 好中球数の著明な減少を認めて患者を隔離し、G-CSF 剤、抗生剤、グロブリン製剤を投与開始。 顔面、軀幹及び上肢に皮膚炎(水疱性)の発現。 中止 9 日後: 肝機能改善、血小板減少、白血球減少の改善を認め、G-CSF 剤投与中止。皮膚炎(水疱性)については経過観察のみで軽快傾向である。意識障害も軽快傾向である。 中止 10 日後: 軽快。 [DLST]: 本剤陽性。</p>				
臨床検査値								
			投与 56 日前	投与 18 日目 (投与中止日)	中止 2 日後	中止 3 日後	中止 5 日後	中止 9 日後
白血球数		(/mm ³)	4300	1800	1500	1700	8500	18000
白血球 分画	好中球	(%)	75		2.0	7.0	72.0	93.0
	好酸球	(%)	2.0		1.0	3.0	1.0	0
	好塩基球	(%)	0		0	0	0	0.5
	リンパ球	(%)	19.0		52.5	48.0	18.0	6.0
	単球	(%)	4.0		43.5	40.0	9.0	0
血小板数		(10 ⁴ /mm ³)	34.4		12.7	12.2	17.6	26.2
血清 FDP		(μg/mL)			60-80	10-20	<10	
血漿フィブリゲン		(mg/dL)			158	179	285	
PT		(%)			62	61	67	
活性化部分トロンボ プラスチン時間		(sec)			37.4		34.3	
総ビリルビン		(mg/dL)	0.3	2.1	1.6	2.0	2.2	1.4
直接ビリルビン		(mg/dL)	0		0.9			
GOT		(IU/L)	26	4084	878	277	61	31
GPT		(IU/L)	10	1960	947	592	262	81
ALP		(IU/L)	284		536	456	419	503
γ-GTP		(mU/mL)	14		80	66	54	51
併用薬: レバミピド、ファモチジン、カルシトリオール、ジクロフェナクナトリウム、エチドロン酸二ナトリウム								

【過敏症症候群】

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用					
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置					
1	女・ 40代	関節 リウマチ (なし)	1000mg 約4週間	<p>薬剤誘発性過敏症症候群</p> <p>投与開始日: 関節リウマチに対し、本剤1000mgを投与開始。 投与約4週目: 全身の紅斑、発熱出現。 発現2日後(投与中止日): 前医内科にて本剤投与中止。エピナスチン塩酸塩 1錠/日 ベタメタゾン・d-クロルフェニラミンマレイン酸塩 2錠/日を投与。 中止2日後: 発熱、紅斑持続のため当院入院。エピナスチン塩酸塩、ベタメタゾン・d-クロルフェニラミンマレイン酸塩中止。 補液の投与開始。 入院後、肝機能障害、口腔内・外陰部のびらん、鼻唇溝の膿疱、頸部・上肢・外陰部の水疱(表皮の壊死は認めず)が出現。 中止3日後: 皮疹は紅皮症となる。関節リウマチに対してプレドニゾロン 7.5mg/日投与開始。 中止8日後: 点滴側の前腕の水疱を残し解熱傾向になり紅皮症の症状も改善。 中止9日後: 補液の投与中止。 中止16日後: 全身状態良好となり、退院。 中止38日後: 点滴抜針後、前腕の水疱は速やかに消失し、色素沈着を残して軽快した。全身の紅斑は消失し、再発もなかった。 [DLST(検査時期不明)]: 本剤陽性</p>					
臨床検査値									
				中止2日後	中止6日後	中止13日後	中止21日後	中止38日後	
		体温 (°C)		39	39.5	37	—	—	
		赤血球数 (10 ⁴ /mm ³)		464	384	404	388	374	
		白血球数 (/mm ³)		5080	11230	7310	11000	10190	
白血球 分画	好中球 (%)		81.0	27.0	32.0	59.9	69.3		
	好酸球 (%)		2.0	5.0	11.8	2.9	0		
	好塩基球 (%)		0	1.0	0	1.0	0		
	リンパ球 (%)		13.0	51.0	42.0	23.5	22.8		
	単球 (%)		4.0	13.0	13.7	12.7	7.9		
		血小板数 (10 ⁴ /mm ³)		17.4	12.5	25.7	33.1	29.6	
		総ビリルビン (mg/dL)		1.1	1.1	0.7	0.8	0.5	
		AST (IU/L)		67	276	80	33	19	
		ALT (IU/L)		69	315	194	57	15	
		ALP (IU/L)		125	448	347	198	137	
		γ-GTP (IU/L)		19	101	97	56	31	
		HHV-6 IgG (倍)		—	10	—	1280	—	
		HHV-6 IgM (倍)		—	<10	—	—	—	
併用薬: 不明									

【急性腎不全】

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
1	女・ 60代	関節 リウマチ (シェーグレン 症候群)	500mg 1日間 1000mg 4日間 1000mg 1日間	<p>発熱、急性腎不全、悪心、嘔吐</p> <p>投与開始日(投与中止日):数時間して上腹部不快感出現。本剤の投与を中断。中止2週後(再投与日):本剤の投与を再開。</p> <p>投与4日後(再投与中止日):38℃台の発熱、悪寒、全身倦怠感、発疹(上肢・背部)、そう痒感出現。ジクロフェナクナトリウム坐剤を使用し解熱。本剤の投与を中断。</p> <p>中止約1ヵ月半後(再々投与日および中止日):再び本剤の投与を開始したが、悪寒を伴う38.4℃の発熱、嘔気出現。ジクロフェナクナトリウム坐剤、メクロプラミドにて、37.2℃まで解熱し、嘔気も消失。本剤の投与中止。</p> <p>投与中止1日後:再び悪寒を伴う熱発(39.0℃)、嘔吐出現。血圧は88/60mmHgまで低下。スルピリンにて37.3℃まで一旦解熱したが、39.0℃まで上昇。血圧は下肢上昇にても変化せず。ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウムにて37.3℃まで解熱。排尿がなく、バルーン挿入にて350mLの排尿があったが、血清クレアチニンが1.3まで上昇していた。そのため、急性腎不全初期と考えたが、血圧低下のため利尿剤を使わず、点滴静注による容量負荷を実施したところ、尿量が増加し、血圧も110/70mmHgまで回復。呼吸困難の訴えに対しては酸素投与にて消失。午後6時~8時までの尿量は660mL(330mL/h)と急激に増加し、その後は80~100mL/hで経過し安定していた。</p> <p>投与中止2日後:体温37.1℃、尿量1,710mL/日、点滴量2,100mL、血圧110/70mmHgと安定しており、バルーンを抜去し、酸素投与も中止。</p> <p>投与中止3日後:血圧130/80mmHg、体温36.8℃、尿量1,400mL/日と回復。</p>
併用薬:スクラルファート、プレドニゾロン、イブリフラボン、ベネキサート塩酸塩ベータデクス、ジクロフェナクナトリウム、ドンペリドン、トリアムシノロンアセトニド、フルスルチアミン				

【間質性腎炎】

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用								
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置								
1	男・ 70代	関節 リウマチ (高脂血症、 高血圧)	500mg 15日間 500mg 1日間	間質性腎炎、間質性肺炎、口内～口唇炎 投与開始日：関節リウマチに対し、本剤500mgを投与開始。 投与12日目：発熱、呼吸困難、口内炎の発現。 投与14日目：口内～口唇炎の発現。 投与15日目(投与中止日)：間質性肺炎の発現(胸部X線にて間質性肺炎像が見られた)。口内炎悪化。本剤投与中止。 中止8日後：胸部X線にて改善を見た。口内炎の改善。 中止16日後(再投与日および中止日)：本剤500mgを再投与。 再中止翌日：悪寒の発現、口内炎(広範にびらんを生じ、摂食困難となった)、胸部X線の悪化を見た。PO ₂ の低下。 再中止2日後：腎機能障害の進行及び生検にて間質性腎炎像を認め、間質性腎炎と診断。 再中止7日後：口内易出血となる。 再中止10日後：口唇のただれが残る。 再中止21日後：軽快。								
臨床検査値												
				投与開始日	投与13日目	投与15日目 (中止日)	中止 2日後	中止 8日後	再中止 翌日	再中止 2日後	再中止 10日後	
				白血球数 (/mm ³)	9600	10500	10900	8000	7800	7700	10560	5600
				BUN (mg/dL)	19	17		18	17	15	29	21
				血清クレアチニン (mg/dL)	1.0	1.1		1.1	1.1	1.0	1.7	1.1
				CRP	1.9	14.9	26.4	14.0	1.6	3.5	25.0	2.9
				蛋白	—	+		—	—			—
				糖	—	—		—	—			—
				ウロビリノーゲン		±		±	±			±
併用薬：メトトレキサート、プレドニゾロン、プラバスタチンナトリウム、アムロジピンベシル酸塩												

【消化性潰瘍、S 状結腸穿孔】

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置・転帰
1	女・ 60代	関節 リウマチ (骨粗鬆症、 シェーグレン 症候群)	1000mg 7日間 500mg 71日間	吐血（食道潰瘍）、嘔気 投与開始日：関節リウマチに対し、本剤 1000mg を投与開始。 投与 8 日目：嘔気を訴えたため、本剤 500mg/日に減量。 投与 35 日目：吐血して他院に入院。 投与 50 日目：消化器検査にて食道潰瘍と診断。 投与 78 日目(投与中止日)：本剤投与中止。 中止 7 日後：軽快(消化器症状の消失)。
併用薬：インドメタシン、プレドニゾロン、イブリフラボン、レバミピド、カルシトリオール				
2	男・ 70代	関節 リウマチ (なし)	1000mg 879日間	十二指腸潰瘍穿孔 投与開始日：関節リウマチに対し、本剤 1000mg を投与開始。 投与 879 日目(投与中止日)：腹痛の発現。 近院にてイレウスの疑いを指摘された。 中止翌日：腹痛の増強。 中止 2 日後：当院受診。急性腹症の疑いにて外科紹介。外科受診時に脱水著明、腹部に筋性防禦を認め、意識も朦朧。腹部単純写真、腹部 CT で気腹を認め穿孔性腹膜炎の診断で緊急手術目的のため入院。 緊急開腹手術施行。腹腔内に多量膿性の腹水貯留あり、十二指腸球部前壁に約 5mm 大の punched out hole を認めた。十二指腸潰瘍穿孔に大網充填、腹腔内ドレナージ施行。 中止 10 日後：半抜糸した正中創の間より腹水の流出とともに腸管を視認されたため、緊急手術施行し、腹筋膜再縫合。 中止 12 日後：内視鏡検査施行。 十二指腸 bulbus: anterior aspect に厚い白苔を有する。ulceration : fiber は十分に通過可能。 中止 41 日後：上部消化管内視鏡検査にて十二指腸潰瘍はほぼ消失。 中止 42 日後：退院。
併用薬：ジクロフェナクナトリウム、テブレノン、フェルビナク				
3	男・ 70代	関節 リウマチ (なし)	1000mg 159日間	特発性 S 状結腸穿孔 投与開始日：関節リウマチに対し、本剤 1000mg を投与開始。 投与 159 日目(投与中止日)：朝、排便時に多量の下血あり、緊急入院。X 線、CT スキャンにて消化管穿孔を認め、触診にてレンガ色の血液付着、fingerspitz に mass(塊)を触知し、同日外科にて緊急手術施行(手術所見：小腸は massive(強固)に小腸同士及び前腹壁と癒着。S 状結腸は腫大し、赤黒く変色。後壁に穿孔部あり、便と暗赤色の血液が貯留。Colon elongation あり。T-colon にまで便が一塊となっている)。特発性 S 状結腸穿孔の診断にて全投与薬中止。術後呼吸状態不安定のため、呼吸器管理とする。 中止 10 日後：抜管。 中止 13 日後：軽快。
併用薬：オキサプロジン、ラニチジン塩酸塩、ジクロフェナクナトリウム				

【脳症】

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置・転帰
1	女・ 40代	関節 リウマチ (不明)	1000mg 11日間	<p>痙攣、意識障害、多臓器不全、DIC、ARDS、全身の疼痛、発熱、発疹、肝障害</p> <p>投与 34 日前: 関節リウマチのため、当施設内科を紹介受診。 投与 27 日前: 関節リウマチに対してメトトレキサートの投与開始。 その後、症状の改善を認めず、頭痛の発現。 投与開始日: メトトレキサートから本剤へ変更(1g/日)。 その後、自宅にて頭痛、悪寒の訴えあり。 投与 11 日目(投与中止日): 夕方より 39 度の熱発があり、当施設救急外来を受診、当直医の診察を受けた。受診時、全身発疹、熱発がみられ、採血上肝障害も見られた。また、腹部超音波検査でプローブを腹部に当てた際に痛みを強く訴え、点滴時も痛いと言き出した。本剤、インドメタシンおよびテブレノン投与中止。 また、熱発に対して上気道感染の可能性を考え、アジスロマイシン水和物を投与開始。内科入院。</p> <p>中止翌日 : 自発語の減少あり(意識障害の発現)。疼痛の訴えは続く。プレドニゾン 30mg 投与開始。</p> <p>中止 2 日後: 朝より傾眠傾向となり、体を触ると痛がるが増えた。家族が話し掛けても応答はせず、うなづくこともなかった。 15:45 の診察時、自発開眼あるが会話不成立、意識レベルの低下が見られた。また、顔面痙攣、それに同期して腹部を硬直させるような全身痙攣もみられた。精査のため採血、単純・造影頭部 CT、腰椎穿刺を実施。頭部 CT 上高吸収域・造影効果無く、腰椎穿刺にて細胞数は軽度の増多を認めた。自己免疫機序による脳症や薬剤による反応を疑った。痙攣に対してジアゼパムを静注、フェニトイン投与。</p> <p>中止 3 日後: 10 時の診察時に自発開眼なし。痛み刺激で上肢屈曲、うなり声をあげる。内科から神経内科へ転科。頭部 MRI にて異常(両側視床、被殻に T2 高信号域あり)を認めた。脳波では徐波化所見が見られたが痙攣重積を示唆する痙攣性脳波は見られなかった。髄液検査結果(軽度の蛋白上昇)より自己免疫機序による脳症を考え、メチルプレドニゾンコハク酸エステルによるパルス療法実施。皮膚科受診、皮疹は薬疹の可能性であることを指摘された。</p> <p>中止 4 日後: 9 時診察時、意識障害の改善(呼びかけに対して開眼とうなずきが見られる)。同日には会話も可能となった。全身の皮疹は消退傾向であったが、全身疼痛は続いていた。メフェナム酸を投与するが効果認めず、ハロペリドール 1/2A 点滴静注を 2 回行い、痛みの訴えは無くなった。</p> <p>中止 5 日後: 会話、食事可能。ステロイドパルス療法を終了。 中止 6 日後: 昼頃より右胸や下肢に対する痛みの訴えあり。脳波を再検するが、ほぼ正常化している所見であった。 (次ページへ続く)</p>
併用薬: インドメタシン、テブレノン				

【脳症（症例1の続き）】

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置・転帰
				<p>中止7日後: 関節、背部、大腿部への痛みの訴え強く、同施設内科医に相談。関節リウマチによるものと考え、プレドニゾロン 10mg/日を投与。夜間、更に自発痛の訴え強くなり、メフェナム酸およびハロペリドールを投与するが、効果無く、MRI 結果より視床痛の可能性も考え、カルバマゼピン 300mg/日を投与。同時に塩酸ペンタゾシン 15mg、ヒドロキシジン塩酸塩 25mgも投与したところ就寝。</p> <p>中止8日後: 引き続き疼痛がみられたため、塩酸ペンタゾシン 30mg、ヒドロキシジン塩酸塩 50mg の24時間持続投与とした。昼間帯は疼痛の軽度軽減を認めた。同日深夜から39度の発熱あり。</p> <p>中止9日後: 早朝に39度の発熱あり、採血にて白血球数 21300/mm³、CRP11.62mg/dLと炎症反応を認め、薬剤の副作用や関節リウマチの再燃、感染症を疑い、ピペラシリンナトリウム 2g/日を投与開始。夜間に自発痛の訴えが著しかったため、塩酸ペンタゾシン、ヒドロキシジン塩酸塩増量、ブプレノルフィン塩酸塩を投与するが、疼痛は持続した。</p> <p>中止10日後: 発熱続くため、採血、ルンバール、胸部レントゲンの実施、血液・髄液・咽頭・尿の培養検査依頼を行った。髄液は細胞数 3/3 と正常範囲であった。プレドニゾロン 60mg/日投与開始。</p> <p>中止11日後: 意識障害改善のため、内科へ転科。</p> <p>中止12日後: 前胸部に入院時と同様の皮疹悪化。ピペラシリンナトリウム投与中止。</p> <p>中止13日後: 皮疹さらに拡大。全身痛も悪化。ステロイドパルス療法2クール目開始。血液培養検査異常なし。</p> <p>中止14日後: 発熱続くため、メロペネム三水和物の併用。</p> <p>中止15日後: 皮疹は消退傾向あるも、両側浸潤影の出現。利尿剤にて呼吸状態やや改善。</p> <p>中止16日後: 呼吸不全悪化し、気管内挿管。シベレスタットナトリウム水和物 200mg 投与。抗生剤をバズプロキサシンメシル酸塩、バンコマイシン塩酸塩に変更。血液培養検査異常なし。</p> <p>中止17日後: 血小板減少、FDP 上昇あり。DIC の発現。ガベキサートメシル酸塩投与。18:30 低酸素血症進行あり。アシクロビル投与。</p> <p>中止18日後: 呼吸不全、肝不全に進行。12:23 死亡(死因: 多臓器不全)。</p> <p>DLST 結果: 本剤陽性。</p>

臨床検査値

検査項目名	投与35日前	投与11日目 (投与中止日)	中止 3日後	中止 4日後	中止 5日後	中止 6日後	中止 9日後	中止 10日後	中止 12日後	中止 14日後	中止 16日後	中止 17日後	中止 18日後
白血球数 (/mm ³)	4800	8110	14500	9300	17900	11500	21300	21600	14800	10500	22600	22700	28900
血小板数 (10 ⁴ /mm ³)	28.8		26.2	22.9	16.6	22.2	31.8	36.3	33.3	24.3	20.5	11.8	7.9
FDP (μg/mL)												188.4	
AST (IU/L)	36	266	224	149	229	150	45	30	40	60	279	277	894
ALT (IU/L)	19	141	148	129	162	156	100	62	49	53	156	187	281
ALP (IU/L)	186		209										
γ-GTP (mU/mL)	11		27	27	53	67		58	46			150	138
LDH (IU/L)	242	694											
CRP (mg/dL)	2.10	4.08	2.44				11.62	23.60	13.93	11.94	15.90	24.58	23.30

血液・髄液培養検査結果:

- 中止10日後 血液・髄液—異常なし 咽頭—MRSA 検出
- 中止13日後 血液—異常なし、咽頭—MRSA 検出
- 中止16日後 血液—異常なし
- 中止17日後 痰—MRSA 検出

【無菌性髄膜炎】

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用						
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置・転帰						
1	女・ 40代	関節 リウマチ (なし)	1000mg 15日間 1000mg 2日間 1000mg 1日間	無菌性髄膜炎 投与開始日: 関節リウマチに対し、本剤1000mgを投与。 投与8日目: 金チオリンゴ酸ナトリウム1Aを投与。 投与13日目: 金チオリンゴ酸ナトリウム1Aを投与。 投与16日目(投与中止日): 発熱、頭痛の発現。 髄液検査にて無菌性髄膜炎と診断。本剤投与中止。 中止6日後(再投与日): 回復。本剤再投与。 再投与2日目(再投与日): 発熱、頭痛の発現。無菌性髄膜炎の再発。 本剤投与中止。 再中止5日後: 回復。 再中止8日後(再々投与日): 本剤再々投与。 再々投与2日目(再々中止日): 発熱、頭痛の発現。無菌性髄膜炎の再々発。 本剤投与中止。 再々中止15日後: 回復。 [DLST]: 本剤陰性、金チオリンゴ酸ナトリウム陽性。						
臨床検査値										
			投与16日目 (投与中止日)	中止3日後	再中止1日後	再中止5日後	再々投与2日目 (再々中止日)	再々中止 7日後	再々中止 14日後	
		白血球数(/mm ³)	9400	3800	25000	5600	33800	7700	—	
		CRP	10.83	7.39	20.77	0.93	13.09	1.84	—	
		髄液 検査	細胞数(/3)	1340	174	3296	42	675	23	32
			(Mo)	128	173	464	40	165	22	32
			(Po)	1212	1	2832	2	510	1	0
			蛋白	—	34	318	48	71	37	23
			IgG	—	5.5	65.4	6.0	10.1	3.4	2.1
併用薬: 金チオリンゴ酸ナトリウム										

【胸膜炎】

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用																																																			
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置																																																			
1	女・ 70代	関節 リウマチ (気管支拡張症)	500mg 19日間	<p>胸膜炎、発熱、口内炎、汎血球減少、薬剤性肺炎 投与開始日：関節リウマチに対し、本剤 500mg を投与開始。 投与 12 日目：発熱。 投与 19 日目(投与中止日)：胸部 X 線にて新たな浸潤影を認め、緊急入院。 入院時口内炎を認めた。 中止翌日：白血球数 2800/mm³ と低下。全薬剤投与中止。 中止 2 日後：発熱改善、白血球も上昇。胸部 X 線にて胸水貯留、胸膜炎を認めた。胸水はフロセミド投与にて消失。 中止 16 日後：軽快。</p> <p>臨床検査値</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>中止翌日</th> <th>中止 16 日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>赤血球数 (10⁴/mm³)</td> <td>500</td> <td>421</td> </tr> <tr> <td>ヘモグロビン量 (g/dL)</td> <td>13.1</td> <td>11.3</td> </tr> <tr> <td>ヘマトクリット値 (%)</td> <td>39.2</td> <td>34.4</td> </tr> <tr> <td>白血球数 (/mm³)</td> <td>2800</td> <td>4700</td> </tr> <tr> <td>血小板数 (10⁴/mm³)</td> <td>10.6</td> <td>25.7</td> </tr> <tr> <td>総ビリルビン (mg/dL)</td> <td>0.5</td> <td>0.6</td> </tr> <tr> <td>AST (KU)</td> <td>39</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>ALT (KU)</td> <td>17</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>ALP (U/dL)</td> <td>145</td> <td>172</td> </tr> <tr> <td>γ-GTP (mU/mL)</td> <td>9</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>総コレステロール (mg/dL)</td> <td>150</td> <td>193</td> </tr> <tr> <td>血清総蛋白 (g/dL)</td> <td>5.8</td> <td>6.7</td> </tr> <tr> <td>アルブミン (g/dL)</td> <td>2.9</td> <td>3.6</td> </tr> <tr> <td>BUN (mg/dL)</td> <td>16</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>血清クレアチニン (mg/dL)</td> <td>0.7</td> <td>0.6</td> </tr> <tr> <td>CRP</td> <td>7.1</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table>		中止翌日	中止 16 日後	赤血球数 (10 ⁴ /mm ³)	500	421	ヘモグロビン量 (g/dL)	13.1	11.3	ヘマトクリット値 (%)	39.2	34.4	白血球数 (/mm ³)	2800	4700	血小板数 (10 ⁴ /mm ³)	10.6	25.7	総ビリルビン (mg/dL)	0.5	0.6	AST (KU)	39	16	ALT (KU)	17	9	ALP (U/dL)	145	172	γ-GTP (mU/mL)	9	16	総コレステロール (mg/dL)	150	193	血清総蛋白 (g/dL)	5.8	6.7	アルブミン (g/dL)	2.9	3.6	BUN (mg/dL)	16	11	血清クレアチニン (mg/dL)	0.7	0.6	CRP	7.1	—
	中止翌日	中止 16 日後																																																					
赤血球数 (10 ⁴ /mm ³)	500	421																																																					
ヘモグロビン量 (g/dL)	13.1	11.3																																																					
ヘマトクリット値 (%)	39.2	34.4																																																					
白血球数 (/mm ³)	2800	4700																																																					
血小板数 (10 ⁴ /mm ³)	10.6	25.7																																																					
総ビリルビン (mg/dL)	0.5	0.6																																																					
AST (KU)	39	16																																																					
ALT (KU)	17	9																																																					
ALP (U/dL)	145	172																																																					
γ-GTP (mU/mL)	9	16																																																					
総コレステロール (mg/dL)	150	193																																																					
血清総蛋白 (g/dL)	5.8	6.7																																																					
アルブミン (g/dL)	2.9	3.6																																																					
BUN (mg/dL)	16	11																																																					
血清クレアチニン (mg/dL)	0.7	0.6																																																					
CRP	7.1	—																																																					
併用薬：エカベトナトリウム																																																							

【肝機能障害】

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用						
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置						
1	女・ 50代	悪性関節 リウマチ (心不全、 続発性アミロ イドーシス、 頸髄症)	500mg 21日間 1000mg 16日間	急性肝不全 投与開始日：悪性関節リウマチに対し、本剤 500mg を投与。 投与 22 日目：本剤増量。 投与 34 日目：軽度肝障害の発現。 投与 38 日目(投与中止日)：肝障害の重篤化。胃カメラにて幽門狭窄を認めた。 全ての薬剤投与中止。絶食、中心静脈栄養とし、グリチルリチン・ グリシン・システイン配合剤を連日投与。 中止 1 日後：CRP の高値、発熱を認め、イミペネム・シラスタチン 2g/日 を投与開 始。プレドニゾロンとファモチジンを経静脈に投与。 (中止 1 日後から死亡までトランスアミナーゼの改善は見られたが 黄疸の増悪が認められた。徐々に腎機能障害も進行した) 中止 2 日後：カンジダを認め、フルコナゾール 200mg 投与開始。 中止 8 日後：再び発熱。イミペネム・シラスタチン及びフルコナゾール投与中止。 中止 9 日後：黄疸の改善を認めず、プレドニゾロン 40mg/日投与。 中止 10 日後：メチルプレドニゾロン 500mg/日の 4 日間のミニパルス施行。 中止 14 日後：プレドニゾロン 60mg/日投与開始。 中止 18 日後：肝不全、腎不全にて死亡。 [DLST(中止 3 日後に採血)]:本剤陰性。						
臨床検査値										
			投与5日前	投与20日目	投与34日目	投与38日目 (投与中止日)	中止2日後	中止4日後	中止10日後	中止18日後 (死亡日)
総ビリルビン (mg/dL)			0.4	0.3	0.5	3.0	6.2	13.9	18.6	32.2
AST(GOT) (IU/L)			17	20	86	1754	559	72	81	20
ALT(GPT) (IU/L)			18	16	73	2196	1800	154	86	17
ALP			306	342	248	1534	950	644	635	473
γ-GTP (mU/mL)			49	53	38	261	174	122	87	108
BUN (mg/dL)			27.5	24.3	15.4	22.8	33.5	50.1	84.0	151.7
血清クレアチニン (mg/dL)			0.87	1.09	0.80	0.70	0.88	0.78	1.55	2.73
肝臓針生検細胞診：閉塞性黄疸、肝細胞壊死の所見を認め、アミロイドの沈着が見られた。 Phagocytosis の所見もあり。										
併用薬：プレドニゾロン、ロキソプロフェンナトリウム、ファモチジン、エンプロスチル、レバミピド、メコバラミン、メナ テトロン、フロセミド										

【肝機能障害（続き）】

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用						
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置						
2	女・ 50代	関節 リウマチ (なし)	1000mg 401日間	<p>黄疸 投与開始日：関節リウマチに対し、本剤1000mgを投与。 投与395日目：黄疸、食欲不振の発現。 投与402日目(投与中止日)：当院救命センター受診。GOT・GPT・総ビリルビンの高値を認め、内科入院。処置として全ての薬剤投与中止して強力ネオミノファーゲンシー1A、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム200mgを投与(中止5日後まで投与)。 中止4日後：GOT・GPT・総ビリルビンの低下。 中止8日後：総ビリルビンの再上昇。 中止11日後：処置としてプレドニゾロン10mg投与。 中止23日後：退院。 中止37日後：回復。</p>						
臨床検査値										
			投与155日目	投与402日目(投 与中止日)	中止1日後	中止4日後	中止8日後	中止22日後	中止37日後	
			総ビリルビン(mg/dL)	—	17.9	18.6	9.31	12.8	3.33	1.83
			AST(GOT)(U/L)	17	1672	1039	138	76	37	27
			ALT(GPT)(U/L)	14	1447	1168	389	161	39	27
			ALP	174	—	350	242	—	237	335
			γ-GTP(mU/mL)	16	—	154	144	—	106	75
併用薬：エトドラク										

【アナフィラキシーショック】

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用																																				
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置																																				
1	女・ 40代	成人発症 スチル病 (なし)	500 mg 13日間 250 mg 1日間	<p>アナフィラキシーショック 投与開始日:本剤 500mg/日、セレコキシブ、テプレノン、ファモチジンを投与開始。 投与13日目(投与中止日):発熱、皮疹のため、本剤、セレコキシブ、テプレノン、ファモチジンを中止した。 パッチテスト:セレコキシブ陽性、本剤陰性 DLST:セレコキシブ陽性、本剤陰性 中止13日後:発熱、皮疹は消失。ラベプラゾールナトリウム、ジクロフェナクナトリウムを投与開始。 再投与開始日(発現日/再投与中止日):朝、本剤250mgを内服後、数時間で顔面浮腫(特に口唇)、発熱(38.3度)、紅斑(四肢、体幹)、呼吸苦が発現し、アナフィラキシーショックとなった。収縮期血圧:70台mmHg、SPO₂88%(room air)。本剤、ラベプラゾールナトリウムを中止。入院し、アドレナリン 0.3 mg皮下注、生食点滴全開、メチルプレドニゾロン 500 mgを点滴、ノルアドレナリン持続静注、酸素を投与。血圧、その他症状が安定。 再中止5日後:浮腫、紅斑、発熱も消失したため、退院。回復。</p> <p>臨床検査値</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与 開始前</th> <th>投与 13日目</th> <th>再投与 開始日</th> <th>再中止 1日後</th> <th>再中止 3日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>白血球数 (/mm³)</td> <td>4300</td> <td>3700</td> <td>5500</td> <td>17500</td> <td>6900</td> </tr> <tr> <td>好中球 (%)</td> <td>59.0</td> <td>72.3</td> <td>92.7</td> <td>85.0</td> <td>66.0</td> </tr> <tr> <td>好酸球 (%)</td> <td>1.0</td> <td>0.3</td> <td>0.2</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>IgE (IU/L)</td> <td>—</td> <td>122</td> <td>—</td> <td>85.5</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>CRP (mg/dL)</td> <td>1.00</td> <td>1.32</td> <td>1.86</td> <td>5.82</td> <td>1.73</td> </tr> </tbody> </table> <p>併用薬:ラベプラゾールナトリウム、セレコキシブ、テプレノン、ファモチジン、ジクロフェナクナトリウム</p>		投与 開始前	投与 13日目	再投与 開始日	再中止 1日後	再中止 3日後	白血球数 (/mm ³)	4300	3700	5500	17500	6900	好中球 (%)	59.0	72.3	92.7	85.0	66.0	好酸球 (%)	1.0	0.3	0.2	0	1	IgE (IU/L)	—	122	—	85.5	—	CRP (mg/dL)	1.00	1.32	1.86	5.82	1.73
	投与 開始前	投与 13日目	再投与 開始日	再中止 1日後	再中止 3日後																																			
白血球数 (/mm ³)	4300	3700	5500	17500	6900																																			
好中球 (%)	59.0	72.3	92.7	85.0	66.0																																			
好酸球 (%)	1.0	0.3	0.2	0	1																																			
IgE (IU/L)	—	122	—	85.5	—																																			
CRP (mg/dL)	1.00	1.32	1.86	5.82	1.73																																			

② 指導箋「アザルフィジン®EN錠を使用される患者さんへ」(「X. 5. 患者向け資材」の項参照)

アザルフィジン®EN錠 を服用される患者さんへ



● 服用時の注意点

- この薬は関節リウマチの免疫異常を正常に近づけることにより、炎症症状をやわらげますが、効果が得られるまでに1~2か月かかる場合があります。
「効果がない、症状が治まっている」などの理由から**自分の判断で服薬を中止したり、服薬量を変更したりしないでください。**
- 主治医の指示に従って服薬してください。
- 主治医の指示に従って定期的に検査を受けてください。
- かんたんに、酔いたりせずにおのめください。

● 服用に注意が必要な方

- 妊娠中、授乳中または妊娠を希望する方
- 血液、腎臓、肝臓に障害がある方(または過去にあった方)
- お薬のアレルギーがある方
- 気管支喘息の方

おゆみ製薬株式会社
2017年2月現在
10004-02

アザルフィジン®EN錠を服用後、次のような症状に気付く、異常を感じたら、使用をやめて、すぐに主治医または薬剤師に相談してください。

- 風邪のような症状
発熱、のどが痛い、咳、息苦しいなど
- 皮膚の異常
発しん、かゆみ、紅斑、水ぶくれ、青あざ、皮下出血など
- その他の異常
むかむかする、食欲がない、下痢、体がだるい、皮膚や白目は黄色くなる、むくみ、尿の量が減る、尿の色が変わる、目の充血、口内炎、首がこわばるなど



③ ニつ折「アザルフィジン®EN錠を服用される患者さんへ」（「X. 5. 患者向け資材」の項参照）

関節リウマチ

**アザルフィジン®EN錠は関節リウマチの
免疫異常を正常に近づけるお薬です。**



アザルフィジンEN錠 250mg錠
(250mg錠)
実物大



アザルフィジンEN錠 500mg錠
(500mg錠)
実物大

服用上の注意

- この薬は関節リウマチの免疫異常を正常に近づけることにより、炎症症状をやわらげますが、効果が得られるまでに1〜2か月かかる場合があります。「効果が得られない」、「症状が治まっている」などの理由から自身の判断で服薬を中止したり、服薬量を変更したりしないでください。
- 主治医の指示に従って服薬してください。
- 主治医の指示に従って定期的に検査を受けてください。
- かんざり、酔いやすさをお飲みください。

服用に注意が必要な方

- 妊娠中、授乳中または妊娠を希望する方
- 血液、腎臓、肝臓に障害がある方（または過去にあった方）
- お家のアレルギーがある方
- 気管支喘息の方

該当する方は、必ず医師に伝えてください。

アザルフィジンEN錠250mg/500mg

服用後、次のような症状に気づき、異常を感じたら、使用をやめて、すぐに医師または薬剤師に相談してください。

- 風邪のような症状
発熱、のどが痛い、咳、感冒しいなど
- 皮膚の異常
発しん、かゆみ、紅斑、水ぶくれ、青あざ、皮下出血など
- その他の異常
むかむかする、食欲がない、下痢、体がだるい、皮膚や白目は黄色くなる、むくみ、尿の量が減る、尿の色が変わる、目の充血、口内炎、舌がこげるとなど

■患者さん向け説明用資材・指導箋

<https://www.ayumi-pharma.com/medical/document/>

■使用期限検索

<https://www.ayumi-pharma.com/medical/limit/>





2025年9月
(I-25AYM)