2025年10月改訂（第13版）

日本標準商品分類番号　872399

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

潰瘍性大腸炎治療剤
メサラジン錠

アサコール®錠 400mg

ASACOL® tablets 400mg

剤形	pH依存放出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（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中に日局メサラジン400mgを含有する
一般名	和名：メサラジン（JAN） 洋名：Mesalazine（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2009年10月16日 薬価基準収載年月日：2009年12月11日 販売開始年月日：2009年12月16日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ゼリア新薬工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ゼリア新薬工業株式会社 お客様相談室 TEL(03)3661-0277　FAX(03)3663-2352 受付時間 9：00～17：50（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.zeria.co.jp/

本IFは2025年9月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

―日本病院薬剤師会―

（2020 年 4 月改訂）

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IF とは

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

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

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利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．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 2
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
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 4

Ⅲ．有効成分に関する項目
1．物理化学的性質 5
2．有効成分の各種条件下における安定性 5
3．有効成分の確認試験法、定量法 5

Ⅳ．製剤に関する項目
1．剤形 6
2．製剤の組成 6
3．添付溶解液の組成及び容量 7
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 8
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
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 11

Ⅵ．薬効薬理に関する項目
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 24
2．薬理作用 24

Ⅶ．薬物動態に関する項目
1．血中濃度の推移 26
2．薬物速度論的パラメータ 28
3．母集団（ポピュレーション）解析 29
4．吸収 29
5．分布 29
6．代謝 30
7．排泄 30
8．トランスポーターに関する情報 31
9．透析等による除去率 31
10．特定の背景を有する患者 31
11．その他 31

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 32
2．禁忌内容とその理由 32
3．効能又は効果に関連する注意とその理由 32
4．用法及び用量に関連する注意とその理由 32
5．重要な基本的注意とその理由 32
6．特定の背景を有する患者に関する注意 33
7．相互作用 34
8．副作用 35
9．臨床検査結果に及ぼす影響 39
10．過量投与 39
11．適用上の注意 39
12．その他の注意 40

Ⅸ．非臨床試験に関する項目
1．薬理試験 41
2．毒性試験 41

Ⅹ．管理的事項に関する項目
1．規制区分 43
2．有効期間 43
3．包装状態での貯法 43
4．取扱い上の注意 43
5．患者向け資材 43
6．同一成分・同効薬 43
7．国際誕生年月日 43
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 43
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 44
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 44
11．再審査期間 44
12．投薬期間制限に関する情報 44
13．各種コード 44
14．保険給付上の注意 44

ⅩⅠ．文献
1．引用文献 45
2．その他の参考文献 46

ⅩⅡ．参考資料
1．主な外国での発売状況 47
2．海外における臨床支援情報 47

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 48
2．その他の関連資料 48

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

アサコール®錠 400mg は、スイスの Tillotts Pharma AG により開発された経口メサラジン（5-アミノサリチル酸：5-ASA）製剤である。
メサラジンは優れた抗炎症作用を発揮するが、経口投与では大部分が小腸で吸収されてしまう。そのため、潰瘍性大腸炎の病変部位である大腸に十分なメサラジンが送達されるように、様々なドラッグデリバリーシステムが開発されてきた。
アサコール®錠 400mg は、消化管内の pH の変化に着目し、メサラジンを高分子ポリマー（メタクリル酸コポリマーS：Eudragit®-S）でコーティングすることにより、pH7 以上となる回腸末端から大腸全域にメサラジンが放出されるように設計されている。
本邦では、ゼリア新薬工業株式会社が臨床薬理試験、第Ⅰ相および第Ⅲ相臨床試験を実施し、2009 年 10 月、潰瘍性大腸炎治療薬として承認を取得した。
さらに、寛解期潰瘍性大腸炎に対し、アドヒアランスの向上の観点から新たな用法を追加するため、1 日 1 回投与の 1 日 3 回投与に対する非劣性を検証する第Ⅲ相臨床試験を実施し、2017 年 5 月に潰瘍性大腸炎の寛解維持療法として 1 日 1 回投与が承認された。

2. 製品の治療学的特性

1. 潰瘍性大腸炎*の寛解導入療法において有効性が示された。
   ＊本剤の効能・効果は「潰瘍性大腸炎（重症を除く）」

（13～15 ページ参照）

2. 寛解維持療法（48 週間）における血便の非発現率は 76.9%（50/65 例）、非再燃率は 80.0%（52/65 例）であった。

（16～18 ページ参照）

3. 寛解期には、ライフスタイルに合わせて服用回数を選択できる（1 日 1 回食後投与または 1 日 3 回食後投与）。

（10, 19～22 ページ参照）

4. 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、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症、心筋炎、心膜炎、胸膜炎、間質性肺疾患（間質性肺炎、好酸球性肺炎等）、膵炎、間質性腎炎、ネフローゼ症候群、腎不全、肝炎†)、肝機能障害、黄疸が報告されている。
   †）海外における情報を参考とした。

（35 ページ参照）

3. 製品の製剤学的特性

pH7 以上でメサラジンを放出する pH 依存型放出調節製剤で、主に回腸末端から大腸全域にメサラジンを放出する。

（8, 29 ページ参照）

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材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

（1）承認条件

該当しない

（2）流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

（1）和名

アサコール®錠 400mg

（2）洋名

Asacol® tablets 400mg

（3）名称の由来

5-アミノサリチル酸（5-aminosalicylic acid：5-ASA）の略号である“ASA”と大腸の英語 colon の最初の 3 文字“col”を組合せて命名された。

2. 一般名

（1）和名（命名法）

メサラジン（JAN）

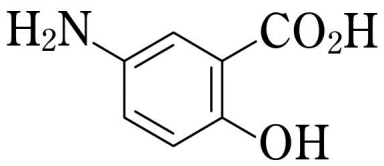
（2）洋名（命名法）

Mesalazine（JAN、INN）、Mesalamine（USAN）

（3）ステム（stem）

sal:salicylic acid derivatives

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_7H_7NO_3$

分子量：153.14

5. 化学名（命名法）又は本質

5-Amino-2-hydroxybenzoic acid (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名：5-Aminosalicylic acid：5-ASA
別　名：メサラミン　Mesalamine（USAN）
略　号：5-ASA
記号番号：Z-206

Ⅲ．有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

（1）外観・性状

白色、淡灰色又は帯赤白色の結晶又は結晶性の粉末である。

（2）溶解性

水に極めて溶けにくく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。

（3）吸湿性

該当資料なし

（4）融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：280℃（分解）

（5）酸塩基解離定数

該当資料なし

（6）分配係数

該当資料なし

（7）その他の主な示性値

pH=4.2（0.1%水溶液）

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	結果
長期保存試験	室温	36 ヵ月	変化なし
苛酷試験	光	120 万 lx･hr	変化なし
	温度（90℃）	6 週	変化なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日本薬局方「メサラジン」の確認試験による。

定量法

日本薬局方「メサラジン」の定量法による。

Ⅳ．製剤に関する項目

1．剤形

（1）剤形の区別

pH 依存放出性フィルムコーティング錠

（2）製剤の外観及び性状

販　売　名	アサコール錠400mg	
色	帯赤褐色～褐色	
外形	表・裏面	側面
大きさ（mm）	14.7（長径）、5.9（短径）	
厚さ（mm）	6.5	
質量（mg）	547.9	

（3）識別コード

ZP65　（PTP に記載）

（4）製剤の物性

pH6.4 で溶出せず、pH7.2 で溶出する。

（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	アサコール錠400mg
有効成分	1錠中日局メサラジン400mg
添　加　剤	乳糖水和物、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポビドン、メタクリル酸コポリマーS、クエン酸トリエチル、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、マクロゴール6000EP

（2）電解質の濃度

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

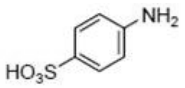
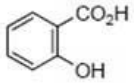
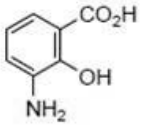
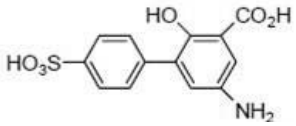
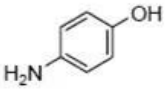
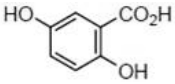
4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

類縁物質として以下のようなものが認められる。

類縁物質の構造式

類 縁 物 質	構 造 式
スルファニル酸(SPA)	
サリチル酸(SA)	
3-アミノサリチル酸 (3-ASA)	
3-(4-スルホフェニル)-5-アミノサリチル酸 (SPASA)	
4-アミノフェノール (4-AP)	
2,5-ジヒドロキシ安息香酸 (2,5-DHBA)	

6. 製剤の各種条件下における安定性

試 験		保存条件	保存形態	保存期間	結 果
長期保存試験		25℃/60%RH/暗所	PTP＋アルミピロー	48ヵ月	変化なし
加 速 試 験		40℃/75%RH/暗所	PTP＋アルミピロー	6ヵ月	変化なし
苛酷試験	温度	40℃/なりゆき/暗所	ガラス瓶／気密	3ヵ月	変化なし
	湿度	25℃/75%RH/暗所	ガラス製シャーレ／開放	6ヵ月	変化なし
	光	D65蛍光ランプ、1000lx	ガラス製シャーレ（ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆った）	総照度120万lx･hr及び総近紫外放射エネルギー200W･hr/m^{2}以上	変化なし

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

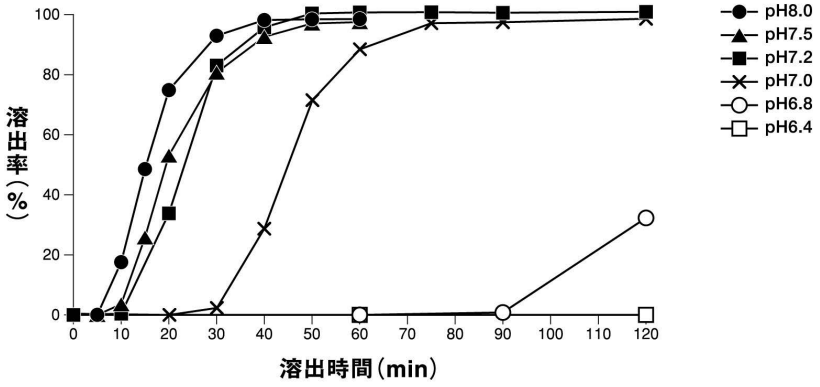
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

方法：日局　溶出試験法、パドル法

― アサコール®錠 400mg の溶出挙動（pH の影響）―



pH6.4 における溶出試験（120 分間）では、溶出を認めず、pH7.2 における溶出試験（30 分間）の溶出率は 80%以上であった。また、pH の異なる試験液における溶出挙動をみたところ（上図）、その溶出は pH の上昇に依存して速くなった。

以上の結果より、アサコール®錠 400mg は製剤設計通り「pH6 では溶出せず、pH7 以上で溶出する」という pH に依存した放出調節がなされていると判断された。

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

PTP 包装　100 錠（10 錠×10）、500 錠（10 錠×10×5）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル／アルミ
ピローアルミ：ポリプロピレン／ポリエチレン／アルミ

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

4. 効能又は効果
潰瘍性大腸炎（重症を除く）

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

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

（2）用法及び用量の設定経緯・根拠

「Ⅴ．5．(3) 用量反応探索試験」の項を参照

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

［解説］

7.1 特定使用成績調査の結果から、本剤 3,600mg を 8 週間を超えて投与した際の安全性については、特段の問題が認められなかった。そのため、国内の臨床試験の結果より設定した「1 日 3,600mg を 8 週間を超えて投与した際の有効性及び安全性は確立していない。」の記載内容から「安全性」を削除した。
また、「3,600mg が長期投与された例は低用量投与例に比べて疾患活動性が高い傾向がある中で一定程度の効果はあることから、3,600mg の投与については 8 週以内に制限する必要はない」と考えられたが、「有効性」については臨床試験のような厳密な比較がなされておらず、本剤の投与に際しては、患者の重症度等に応じて適宜減量を考慮することが望ましいことから、「有効性」に関する記述は削除しなかった。
「潰瘍性大腸炎治療指針改訂案」（厚生労働省 難治性炎症性腸管障害調査研究班）並びに「エビデンスとコンセンサスを統合した潰瘍性大腸炎の診療ガイドライン」（厚生労働省 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班）において、病期、病変範囲および重症度に応じた治療が示されている。

7.2 メサラジン注腸剤と併用した場合の薬物動態については確認されておらず、肝又は腎機能の低下している患者や高齢者等、メサラジンの代謝・排泄の遅延が予想されるため、メサラジンとしての総投与量に注意するよう設定した。

5. 臨床成績[1)～7)]

(1) 臨床データパッケージ

本剤は以下の国内臨床試験をもとに承認された。

試験名		対象	例数	アサコールの用量	対照薬	投与期間
第Ⅰ相	単回投与試験	健康成人男性	36	400～4,800mg/回	プラセボ	1回
	反復投与試験		9	3,600mg/日	プラセボ	7日間
第Ⅲ相	寛解導入試験	活動期の潰瘍性大腸炎患者	229	2,400mg/日 3,600mg/日	メサラジン徐放製剤 2,250mg/日 プラセボ	8週間
	寛解維持試験	寛解期の潰瘍性大腸炎患者	131	2,400mg/日	メサラジン徐放製剤 2,250mg/日	48週間
	長期投与試験	寛解期の潰瘍性大腸炎患者	33	1,200～3,600mg/日	―	48週間
臨床薬理	臨床薬理試験（粘膜）	健康成人男性	35	1,200mg/日 2,400mg/日 3,600mg/日	―	7日間
	臨床薬理試験（血漿）	活動期の潰瘍性大腸炎患者	11	2,400mg/日 3,600mg/日	―	8週間

※本剤は有効性と安全性が海外で十分に確認されていることから、至適用量の設定には海外データを参考にすることが可能と判断された。したがって、第Ⅱ相臨床試験（用量反応探索試験）は実施していない。

用法の追加は以下の国内臨床試験をもとに承認された。

試験名		対象	例数	アサコールの用量	用法	投与期間
第Ⅲ相	用法追加試験	寛解期の潰瘍性大腸炎患者	604	2,400mg/日	1日1回投与 1日3回投与	48週間

(2) 臨床薬理試験

1. 第Ⅰ相臨床試験（単回投与）[1)]

健康成人男子 36 例を対象に、本剤を単回経口投与（400mg、1,200mg、2,400mg、4,800mg 又はプラセボ）したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討することを目的として、無作為化による二重盲検法により単回投与試験を実施した。また併せて、健康成人男子における本剤の薬物動態に対する食事の影響を 2,400mg で検討した。いずれの用量においても副作用は認められず、健康成人に対する本剤の単回投与での安全性、忍容性及び薬物動態が確認された。

また、血漿中薬物濃度推移、尿中排泄及び糞中排泄に及ぼす食事摂取の影響は認められなかった。

本剤の承認された用法及び用量：
通常、成人にはメサラジンとして1日2,400mgを3回に分けて食後経口投与するが、寛解期には、必要に応じて1日1回2,400mg食後経口投与とすることができる。活動期には、1日3,600mgを3回に分けて食後経口投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。（「Ⅴ．3．用法及び用量」の項参照）

2. 第Ⅰ相臨床試験（反復投与）[1)]

健康成人男子6例を対象に、本剤3,600mg/日を反復経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討することを目的として、無作為化による二重盲検法により反復投与試験を実施した。健康成人に対する本剤反復投与時の体内動態は単回投与試験と比較して大きく変動することはないと考えられた。また、健康成人男子に対する本剤の反復投与での安全性が確認され、忍容性も問題ないものと考えられた。

本剤の承認された用法及び用量：
通常、成人にはメサラジンとして1日2,400mgを3回に分けて食後経口投与するが、寛解期には、必要に応じて1日1回2,400mg食後経口投与とすることができる。活動期には、1日3,600mgを3回に分けて食後経口投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。（「Ⅴ．3．用法及び用量」の項参照）

3. 臨床薬理試験（活動期潰瘍性大腸炎患者に対する血漿中薬物濃度）[2)]

活動期の潰瘍性大腸炎患者11例を対象に、本剤2,400mg/日、3,600mg/日を8週間投与した際の、血漿中薬物濃度、有効性及び安全性を検討することを目的として、多施設共同無作為化二重盲検試験を実施した。
その結果、最終判定時のUC-DAI減少度は2,400mg/日群2.8、3,600mg/日群2.8であった。血漿中未変化体濃度は、1週を除いた各測定時期の平均値で3,600mg/日群が2,400mg/群より高い値であったが、経時的な増加は認められず、またいずれの測定時期においても、健康成人に3,600mg/日を反復投与した第Ⅰ相臨床試験のC_{max}と大きく異なる値は認められなかった。血漿中アセチル体濃度も血漿中未変化体濃度と同様に、1週を除いた各測定時期の平均値で3,600mg/日群が2,400mg/日群より高い値であったが、経時的な増加は認められず、またいずれの測定時期においても、健康成人3,600mg/日を反復投与した第Ⅰ相臨床試験のC_{max}を超える値は認められなかった。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

※本剤は有効性と安全性が海外で十分に確認されていることから、至適用量の設定には海外データを参考にすることが可能と判断された。したがって、第Ⅱ相臨床試験（用量反応探索試験）は実施していない。なお、海外における本剤の潰瘍性大腸炎に対する承認用法・用量は2,400mg/日が中心であり、800～4,000mg/日の範囲である。

（4）検証的試験

1）有効性検証試験

1. 第Ⅲ相臨床試験（寛解導入試験）[3)]

目　　的	寛解導入作用において、メサラジン徐放製剤2,250mg/日に対する本剤3,600mg/日の優越性及び本剤2,400mg/日の非劣性の検証を行う。
試験デザイン	多施設共同無作為化二重盲検比較試験
対　　象	活動期の潰瘍性大腸炎患者
主な登録基準	UC-DAIスコア*が3以上8以下かつ血便スコアが1以上で定義される活動期の患者
主な除外基準	重症患者、慢性持続型及び急性激症型の患者、治験薬投与開始前の一定期間内に特定の治療（メサラジン注腸剤又はサラゾスルファピリジン坐剤の投与、副腎皮質ホルモン剤の投与、免疫抑制剤の投与、血球除去療法など）を受けた患者等
試 験 方 法	本剤、メサラジン徐放製剤及び各々のプラセボ錠を用い、各薬剤を以下の用量で8週間投与。 本剤2,400mg群：1回800mg、1日3回（毎食後） 本剤3,600mg群：1回1,200mg、1日3回（毎食後） メサラジン徐放製剤2,250mg群：1回750mg、1日3回（毎食後） プラセボ群：プラセボ錠を1日3回（毎食後）
主要評価項目	最終判定時（8週時又は中止時）のUC-DAIスコア減少度 減少度＝［投与前のUC-DAIスコア］－［最終判定時のUC-DAIスコア］
副次評価項目	①UC-DAIの項目別スコア減少度 （排便回数、血便、粘膜所見、医師による全般的評価） ②寛解率　③有効率　④有害事象発現率　⑤副作用発現率

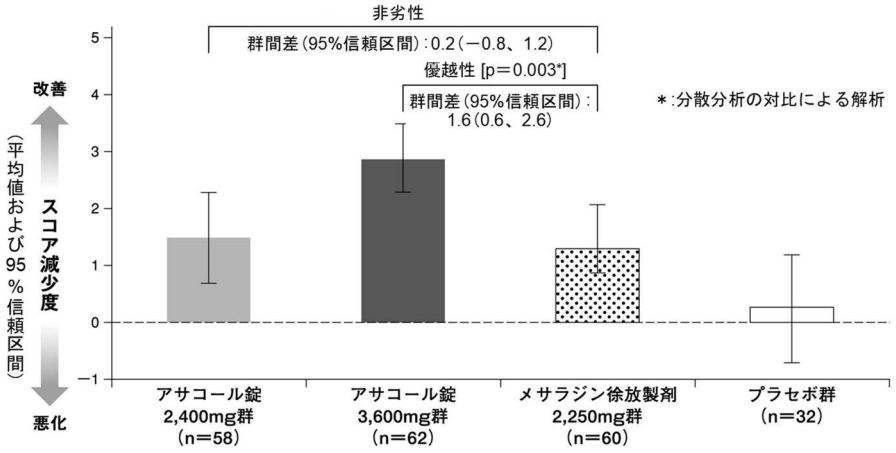
＊UC-DAIスコア：排便回数、血便、大腸内視鏡検査による粘膜所見、医師の全般的評価の4項目を点数化した合計点。

＜結果＞

解析対象例数 225 例

［主要評価］

①　最終判定時における UC-DAI スコア減少度



最終判定時における UC-DAI スコア減少度は、本剤 2,400mg 群が 1.5、本剤 3,600mg 群が 2.9、メサラジン徐放製剤 2,250mg 群が 1.3、プラセボ群が 0.3 であった。

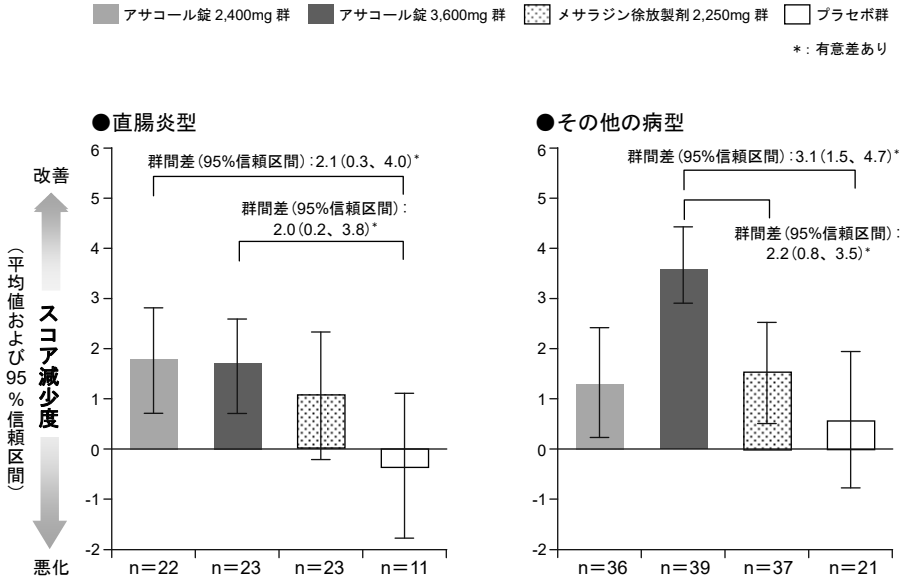
本剤 3,600mg 群とメサラジン徐放製剤 2,250mg 群の UC-DAI スコア減少度の差は 1.6（95%信頼区間：0.6、2.6）であり、本剤 3,600mg 群はメサラジン徐放製剤 2,250mg 群に対し優越性*1 が検証された（p=0.003、分散分析の対比による解析）。

また、本剤 2,400mg 群とメサラジン徐放製剤 2,250mg 群の UC-DAI スコア減少度の差は 0.2（95%信頼区間：－0.8、1.2）であり、本剤 2,400mg 群はメサラジン徐放製剤 2,250mg 群に対し非劣性*2 が検証された。

＊1　優越性：95%信頼区間の下限が 0 を上回った場合

＊2　非劣性：95%信頼区間の下限が－1.0 を上回った場合

②　病型別 UC-DAI スコア減少度



本剤 3,600mg 群は直腸炎型およびその他の病型のいずれにおいても、プラセボ群に比べ UC-DAI スコアが有意†に減少した［群間差（95%信頼区間）：2.0（0.2、3.8）および 3.1（1.5、4.7）］。

また、直腸炎型においては、本剤 2,400mg 群でもプラセボ群との間に有意差が認められた［群間差（95%信頼区間）：2.1（0.3、4.0）］。

その他の病型では、本剤 3,600mg 群とメサラジン徐放製剤 2,250mg 群の間に有意差が認められた［群間差（95%信頼区間）：2.2（0.8、3.5）］。

†有意：95%信頼区間の下限が 0 を上回った場合を有意とした。

［副次評価］

①　UC-DAI スコア減少度

	アサコール錠 2,400mg群	アサコール錠 3,600mg群	メサラジン徐放製剤 2,250mg群	プラセボ群
	n=66	n=64	n=63	n=32
排便回数スコア減少度	0.2（0.0、0.4）	0.6（0.4、0.8）	0.1（－0.1、0.3）	－0.1（－0.3、0.2）
血便スコア減少度	0.5（0.3、0.7）	0.9（0.8、1.1）	0.5（0.3、0.7）	0.3（0.0、0.6）
粘膜所見スコア減少度	0.3（0.1、0.5）	0.6（0.4、0.8）	0.4（0.2、0.5）	－0.1（－0.4、0.3）
医師による全般的評価スコア減少度	0.3（0.1、0.4）	0.7（0.6、0.8）	0.3（0.1、0.5）	0.1（－0.1、0.3）

（　）内は平均値の95%信頼区間

② 寛解*1 率

寛解率は、本剤 2,400mg 群 30.3%（20/66 例）、本剤 3,600mg 群 45.3%（29/64 例）、メサラジン徐放製剤 2,250mg 群 28.6%（18/63 例）、プラセボ群 9.4%（3/32 例）であった。

本剤 2,400mg 群、本剤 3,600mg 群のいずれもプラセボ群との間に有意差*2 が認められた［群間差（95%信頼区間）：20.9%（6.0、35.9）および 35.9%（20.2、51.7）］。また、本剤 3,600mg 群はメサラジン徐放製剤 2,250mg 群との間に有意差が認められた［群間差（95%信頼区間）：16.7%（0.3、33.2）］。

＊1 寛解：最終判定時における UC-DAI が 2 以下、かつ血便スコアが 0

＊2 有意：95%信頼区間の下限が 0 を上回った場合を有意とした。

③ 有効*3 率

有効率は、本剤 2,400mg 群 45.5%（30/66 例）、本剤 3,600mg 群 64.1%（41/64 例）、メサラジン徐放製剤 2,250mg 群 49.2%（31/63 例）、プラセボ群 28.1%（9/32 例）であった。

本剤 3,600mg 群は、プラセボ群との間に有意差*4 が認められた［群間差（95%信頼区間）：35.9%（16.5、55.4）］。

＊3 有効：寛解＋改善例。「改善」は寛解に至らなかった症例のうち UC-DAI の減少度が 2 以上だった症例

＊4 有意：95%信頼区間の下限が 0 を上回った場合を有意とした。

［副作用］

	アサコール錠 2,400mg群	アサコール錠 3,600mg群	メサラジン徐放製剤 2,250mg群	プラセボ群
解析対象例数	n=66	n=64	n=65	n=33
副作用発現例数（発現率）	27（40.9%）	31（48.4%）	28（43.1%）	10（30.3%）

主な副作用は、本剤 2,400mg 群では尿中 NAG 増加 9 例（13.6%）、CRP 増加 6 例（9.1%）、好酸球増加 6 例（9.1%）、本剤 3,600mg 群では尿中 NAG 増加 8 例（12.5%）、総ビリルビン増加 5 例（7.8%）、CRP 増加 5 例（7.8%）、メサラジン徐放製剤 2,250mg 群では好酸球増加 7 例（10.8%）、CRP 増加 5 例（7.7%）、尿中 NAG 増加 4 例（6.2%）、プラセボ群では尿中 NAG 増加 3 例（9.1%）、総ビリルビン増加 2 例（6.1%）などであった。

2. 第Ⅲ相臨床試験（寛解維持試験）[4)]

目　　的	寛解維持作用において、メサラジン徐放製剤2,250mg/日に対する本剤2,400mg/日の非劣性の検証を行う。
試験デザイン	多施設共同無作為化二重盲検比較試験
対　　象	寛解期の潰瘍性大腸炎患者
主な登録基準	UC-DAIスコア*が2以下かつ血便スコアが0で定義される寛解期の患者
主な除外基準	治験薬投与開始前の定期間内に特定の治療（副腎皮質ホルモン剤の投与、免疫抑制剤の投与、血球除去療法など）を受けた患者等
試験方法	本剤、メサラジン徐放製剤及び各々のプラセボ錠を用い、各薬剤を以下の用量で48週間投与。 本剤2,400mg群：1回800mg、1日3回（毎食後） メサラジン徐放製剤2,250mg群：1回750mg、1日3回（毎食後）
主要評価項目	血便非発現率（血便スコアが0の症例の割合）
副次評価項目	①血便の非発現期間　②非再燃率　③非再燃期間 ④UC-DAIスコア減少度　⑤有害事象発現率　⑥副作用発現率

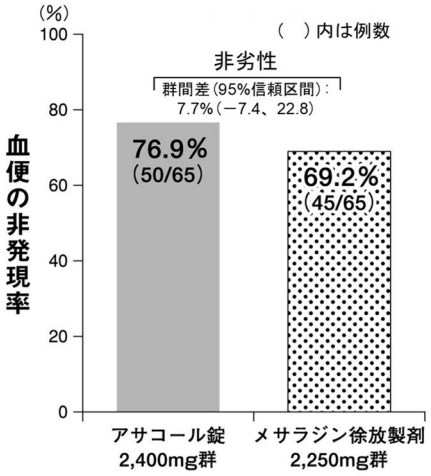
＊UC-DAIスコア：排便回数、血便、大腸内視鏡検査による粘膜所見、医師の全般的評価の４項目を点数化した合計点。

＜結果＞

解析対象例数 130 例

［主要評価］

血便非発現率

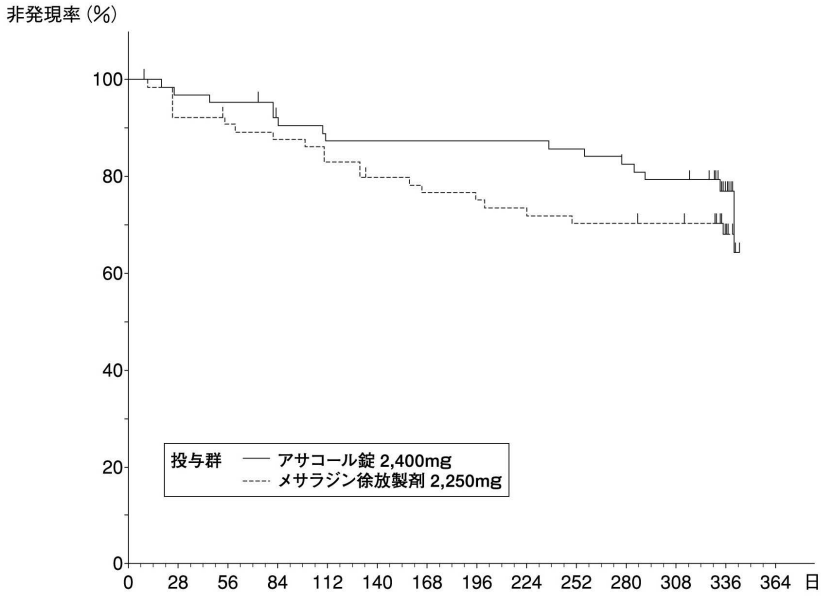


血便の非発現率（血便スコアが 0 の症例の割合）は、本剤 2,400mg 群が 76.9%（50/65 例）、メサラジン徐放製剤 2,250mg 群が 69.2%（45/65 例）であり、メサラジン徐放製剤 2,250mg 群に対する本剤 2,400mg 群の非劣性*が示された［群間差（95%信頼区間）：7.7%（−7.4、22.8）］。

＊　非劣性の検証：95%信頼区間の下限が−10%を上回った場合を非劣性とした。

［副次評価］

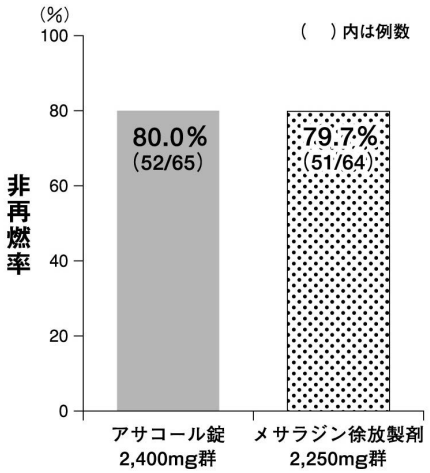
①　血便の非発現期間



Number at risk														
アサコール錠 2,400mg群	65	62	61	57	54	54	54	54	54	53	50	48	25	0
メサラジン徐放製剤 2,250mg群	65	60	58	56	53	50	48	47	45	44	44	43	26	0

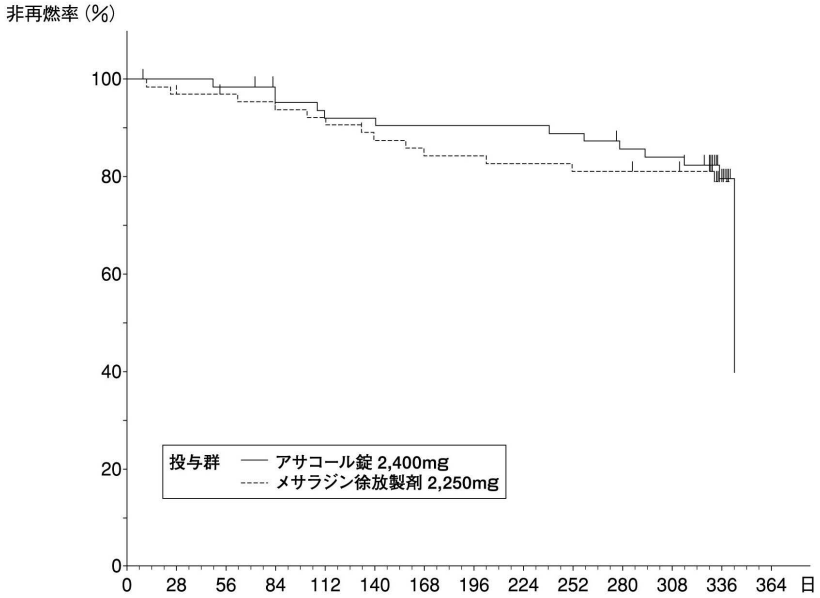
ハザード比及びその 95%信頼区間は 0.690［0.353、1.350］であった。Log-rank 検定では、両群間に統計学的に有意差は認められなかった（p=0.274）。なお、Kaplan-Meier 推定量を算出した上図から、本剤 2,400mg 群はメサラジン徐放製剤 2,250mg 群に対し、非発現期間が延長される傾向が認められた。

② 非再燃率



非再燃率（血便スコア 1 以上かつ UC-DAI スコアが 3 以上とならなかった症例数の割合）は、本剤 2,400mg 群が 80.0%（52/65 例）、メサラジン徐放製剤 2,250mg 群が 79.7%（51/64 例）であった。

③ 非再燃期間



Number at risk														
アサコール錠 2,400mg群	65	64	63	61	58	57	56	56	56	55	52	51	25	0
メサラジン徐放製剤 2,250mg群	65	63	61	60	58	55	53	52	51	51	50	49	29	0

ハザード比及びその 95%信頼区間は 0.899［0.411、1.971］であった。Log-rank 検定では、両群間に統計学的に有意差は認められなかった（p=0.791）。なお、Kaplan-Meier 推定量を算出した上図から、本剤 2,400mg 群はメサラジン徐放製剤 2,250mg 群に対し、非再燃期間が延長される傾向が認められた。

④　UC-DAI スコア減少度

最終判定時における UC-DAI スコア減少度（平均値）は、本剤 2,400mg 群が－0.8、メサラジン徐放製剤 2,250mg 群が－0.9 で、メサラジン徐放製剤 2,250mg 群との UC-DAI スコア減少度の差及びその 95%信頼区間は 0.1［－0.7、0.9］であり、両群間に統計学的な有意差は認められなかった。

［副作用］

	本剤 2,400mg群	メサラジン徐放製剤 2,250mg群
解析対象例数	n=65	n=65
副作用発現例数（発現率）	29（44.6%）	31（47.7%）

主な副作用は、本剤 2,400mg 群では尿中 NAG 増加 6 例（9.2%）、好酸球増加 6 例（9.2%）、総ビリルビン増加 6 例（9.2%）、直接ビリルビン増加 6 例（9.2%）、メサラジン徐放製剤 2,250mg 群では尿中 NAG 増加 8 例（12.3%）、好酸球増加 8 例（12.3%）、γ-GTP 増加 5 例（7.7%）などであった。

3. 第Ⅲ相臨床試験（用法追加試験）[5)]

目　　的	本剤2,400mg/日の寛解維持作用について、1日1回投与の1日3回投与に対する非劣性の検証を行う。
試験デザイン	多施設共同無作為化二重盲検比較試験
対　　象	寛解期の潰瘍性大腸炎患者
主な登録基準	UC-DAIスコア*が2以下かつ血便スコアが0で定義される寛解期の患者
主な除外基準	適格性確認83日前から適格性確認日までの間に活動期の状態†が認められた患者 適格性確認前の一定期間内に特定の治療（副腎皮質ホルモンの投与、免疫抑制剤の投与、血球除去療法など）を受けた患者等
試験方法	以下の投与群に割り付け2,400mg/日を1日3回、毎食後に48週間投与 1日1回投与群：本剤6錠を朝1回投与、昼、夕はプラセボ投与 1日3回投与群：本剤2錠ずつ朝、昼、夕の3回投与
主要評価項目	非再燃率
副次評価項目	①非再燃期間、②血便の非発現率、③血便の非発現期間、④UC-DAIスコア減少度、⑤UC-DAIの各スコア（排便回数スコア、血便スコア、粘膜所見スコア、医師による全般的評価スコア）の減少度、⑥有害事象発現率、⑦副作用発現率

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

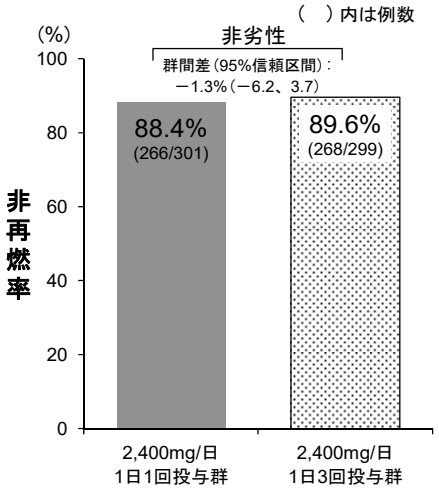
† 本試験における再燃の定義（血便スコアが1以上、かつUC-DAIが3以上）を参考に、血便、排便回数、腹痛などの潰瘍性大腸炎の症状から、「活動期」と治験担当医師が判断する状態。

＜解析＞

有効性解析対象例数 602 例

［主要評価］

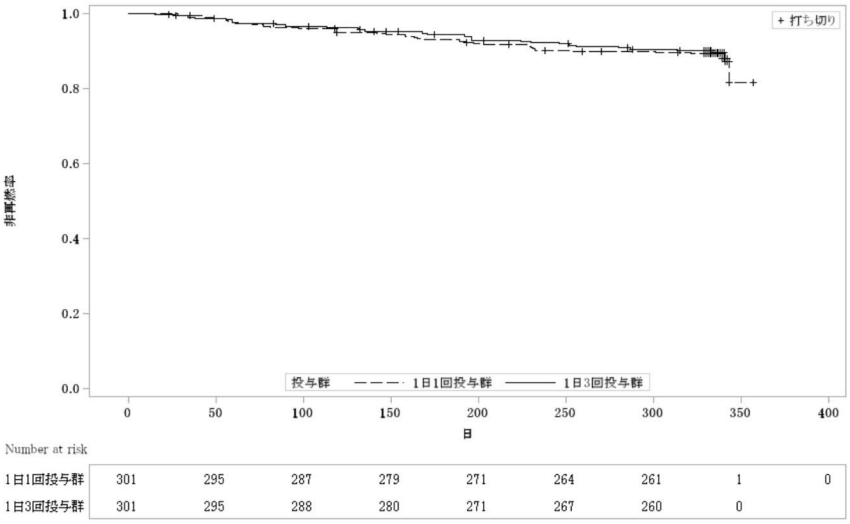
非再燃率〔再燃（血便スコアが 1 以上、かつ UC-DAI が 3 以上）とならなかった症例数の割合〕



非再燃率（95%信頼区間）は 1 日 1 回投与群 88.4%（84.3、91.7）、1 日 3 回投与群 89.6%（85.7、92.8）であった。非再燃率の差（1 日 1 回投与群－1 日 3 回投与群）（95%信頼区間）は－1.3%（－6.2、3.7）であり、95%信頼区間の下限が－10%を上回ったことから、非劣性が検証された。

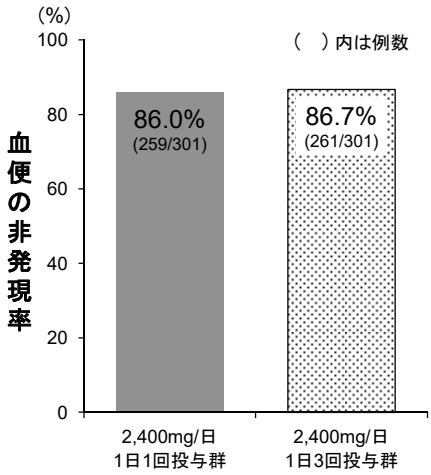
［副次評価］

① 非再燃期間



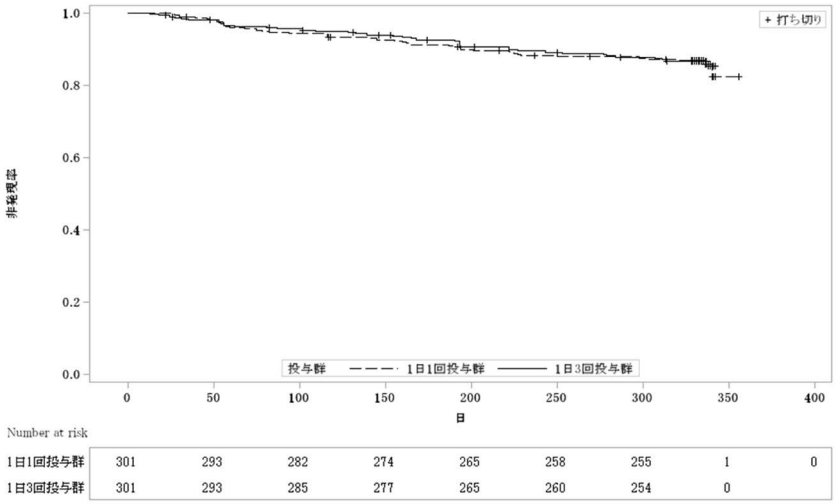
1 日 1 回投与群の 1 日 3 回投与群に対するハザード比及びその 95%信頼区間は 1.112［0.686、1.804］であった。

② 血便の非発現率



血便の非発現率（血便スコアが 0 の症例の割合）（95%信頼区間）は、1 日 1 回投与群 86.0%（81.7、89.7）、1 日 3 回投与群 86.7%（82.4、90.3）であった。血便の非発現率の差（1 日 1 回投与群－1 日 3 回投与群）（95%信頼区間）は－0.7（－6.1、4.8）であった。

③ 血便の非発現期間



1 日 1 回投与群の 1 日 3 回投与群に対するハザード比及びその 95%信頼区間は 1.048［0.680、1.615］であった。非再燃期間と同様の成績であった。

④ UC-DAI スコア減少度

最終判定時における UC-DAI 減少度（平均値）は、1 日 1 回投与群－0.7、1 日 3 回投与群－0.6 で、平均値の差（1 日 1 回投与群－1 日 3 回投与群）（95%信頼区間）は－0.1（－0.36、0.23）であった。

⑤ UC-DAI の各スコア

最終判定時における UC-DAI の各スコア（排便回数スコア、血便スコア、粘膜所見スコア、医師による全般的評価スコア）の平均値（95%信頼区間）を下記に示した。いずれの項目の平均スコアも 1 日 1 回投与群と 1 日 3 回投与群でほぼ同様であった。

	1日1回投与群 平均値 （95%信頼区間） n=301*	1日3回投与群 平均値 （95%信頼区間） n=301*	平均値の差 （95%信頼区間）
合計スコア	1.2 （0.98、1.41）	1.1 （0.89、1.31）	0.1 （−0.20、0.39）
排便回数スコア	0.3 （0.24、0.37）	0.3 （0.22、0.32）	0.0 （−0.05、0.12）
血便スコア	0.2 （0.12、0.23）	0.2 （0.12、0.23）	0.0 （−0.08、0.08）
粘膜所見スコア	0.5 （0.46、0.62）	0.5 （0.40、0.56）	0.1 （−0.06、0.17）
医師による全般的 評価スコア	0.2 （0.16、0.26）	0.2 （0.15、0.26）	0.0 （−0.07、0.07）

＊粘膜所見スコアは両群ともにn=300

［副作用］

	1日1回投与群	1日3回投与群	合計
安全性解析対象例数	n=302	n=301	n=603
副作用発現例数（発現率）	13（4.3%）	16（5.3%）	29（4.8%）

主な副作用は、1日1回投与群ではNAG増加5例（1.7%）、1日3回投与群ではNAG増加5例（1.7%）、腹部膨満3例（1.0%）であった。

2）安全性試験

第Ⅲ相一般臨床試験（長期投与試験）[6)]

目的	本剤を長期投与した際の有効性と安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同非盲検試験
対象	寛解期にある潰瘍性大腸炎患者
主な登録基準	UC-DAIスコア*が2以下かつ血便スコアが0で定義される寛解期の患者
主な除外基準	治験薬投与開始前の定期間内に特定の治療（副腎皮質ホルモン剤の投与、免疫抑制剤の投与、血球除去療法など）を受けた患者等
試験方法	患者の病状などを勘案し、本剤を以下の用量で開始、必要に応じて1,200～3,600mg/日に増減し（血便が発現した場合は増量）、48週間投与。 1,200mg開始群：1日3回（毎食後）、2,400mgまで増量可 2,400mg開始群：1日3回（毎食後）、3,600mgまで増量可 ※ただし、本剤3,600mg/日まで増量しても症状の改善がみられなかった場合には、ステロイドの併用も可能とする。
有効性評価項目	①血便の非発現率　②血便の非発現期間　③非再燃率 ④非再燃期間　⑤UC-DAIスコア減少度
安全性評価項目	①有害事象発現率 ②副作用発現率

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

＜結果＞

解析対象例数33例

［有効性評価］

①　血便の非発現率

血便の非発現率（血便スコアが0の症例の割合）は、1,200mg開始群73.3%（11/15例）、2,400mg開始群50.0%（9/18例）であった。

② 血便の非発現期間

血便の非発現期間は 2,400mg 開始群では血便の非発現期間の 50%点（MST）が 216 日であった。また、1,200mg 開始群では血便の発現例数が少なかったため、MST は算出されなかった。

Kaplan-Meier 推定量を算出したところ、血便の非発現率は投与開始後 8 週目頃より 1,200mg 開始群、2,400mg 開始群で差がみられるようになり、30 週目頃より非発現率の変動はみられなくなった。

③ 非再燃率

非再燃率は、1,200mg 開始群が 80.0%（12/15 例）、2,400mg 開始群が 66.7%（12/18 例）であった。

④ 非再燃期間

再燃例数と推定された非再燃期間の 50%点（MST）は、各群とも再燃例数が少ないため算出されなかった。

⑤ UC-DAI スコア減少度

最終判定時における UC-DAI スコア減少度（平均値）は、1,200mg 開始群－0.9、2,400mg 開始群－1.2 であった。

［安全性］

	1,200mg開始群	2,400mg開始群
解析対象例数	n=15	n=18
有害事象発現例数（件数）	15例（83件）	18例（98件）
副作用発現例数（件数）	10例（36件）	14例（47件）

いずれかの投与群で発現率が 20.0%を超えた有害事象は、CRP 増加、尿中 NAG 増加及び好酸球増加であった。最も頻度が高い副作用は、尿中 NAG 増加で、その発現率は 1,200mg 開始群 26.7%（4 例 7 件）、2,400mg 開始群 22.2%（4 例 6 件）であった。

(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

＜特定使用成績調査[8)]＞

使用実態下で、本剤の長期使用における安全性及び有効性を確認することを目的に、長期使用に関する特定使用成績調査を実施し、安全性解析対象として 2,139 例について安全性を検討した。また、有効性解析対象症例「8 週時」: 2,128 例、「12 ヵ月以上継続症例」: 1,543 例について有効性を検討した。

その結果、安全性解析対象症例 2,139 例中 142 例（6.6%）に副作用が認められた。

有効性解析対象症例 :「8 週時」の有効率は 2,128 例中 1,625 例（76.4%）、「12 ヵ月以上継続症例」の有効率は 1,543 例中 1,373 例（89.0%）であった。

なお、安全性の詳細に関しては、

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目　8. 副作用　項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧を参照のこと

※8）特定使用成績調査結果での発現率等の数値は、小数点以下 2 桁で記載されているが、本資料中では記載の統一を図り、小数点以下 1 桁表示とした。

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

（7）その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

サラゾスルファピリジン等
注意：関連のある化合物の効能・効果等は最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

（1）作用部位・作用機序[9),10)]

作用部位：大腸
作用機序：
in vitro において、過酸化水素消去作用、一重項酸素消去作用、1,1-ジフェニル-2-ピクリルヒドラジルラジカル還元能、脂質過酸化抑制作用及びロイコトリエン B_4 産生抑制作用を有した。

（2）薬効を裏付ける試験成績

1. 活性酸素・フリーラジカル消去作用及びロイコトリエン B_4 産生抑制作用（*in vitro*）[9), 10)]

（1）スーパーオキシド（O_2^-）消去作用（n=4）
ヒポキサンチン-キサンチンオキシダーゼ系によって産生した O_2^- を 2-メチル-6-フェニル-3,7-ジヒドロイミダゾ［1,2-a］ピラジン-3-オン（CLA）を用いた化学発光法で測定した。
＜結果＞IC_{50} 値：3.0×10^{-4}mol/L

（2）過酸化水素（H_2O_2）消去作用（n=4）
H_2O_2 存在下西洋わさび由来ペルオキシダーゼによって非蛍光物質に変化するスコポレチンを用いて、蛍光強度を測定した。
＜結果＞IC_{50} 値：1.6×10^{-6}mol/L

（3）ヒドロキシラジカル（HO・）消去作用（n=4）
Fenton 反応を用いて HO・を産生し、デオキシリボースの分解によるチオバルビツール酸反応性物質量を測定した。
＜結果＞最大濃度の 1×10^{-3}mol/L で 47.5%抑制

（4）一重項酸素（$^1O_2$）消去作用（n=4）
H_2O_2 及び次亜塩素酸ナトリウムによって産生した $^1O_2$ を CLA を用いた化学発光法で測定した。
＜結果＞IC_{50} 値：1.5×10^{-5}mol/L

（5）1, 1-ジフェニル-2-ピクリルヒドラジル（DPPH）ラジカル還元能（n=4）
DPPH エタノール溶液の吸光度の減少を測定した。
＜結果＞IC_{50} 値：1.4×10^{-5}mol/L

（6）肝ミクロソームの脂質過酸化抑制作用（n=4）
ラット肝ミクロソームを t-ブチルハイドロペルオキシドと反応させ、チオバルビツール酸反応性物質量を測定した。
＜結果＞IC_{50} 値：2.2×10^{-5}mol/L

（7）ラット多形核白血球からの LTB_4 産生抑制作用（n=7）
ラット多形核白血球にアラキドン酸及び calcimycin A23187 を添加することによって LTB_4 を産生させ、産生量を ELISA 法にて測定した。
＜結果＞IC_{50} 値：6.6×10^{-5}mol/L

2. 動物モデルにおける障害抑制効果（ラット）[11)]

3%デキストラン硫酸ナトリウムにて誘発した大腸炎モデルにおいて、メサラジン100mg/kgの経口投与により、血便の改善、赤血球数及びヘマトクリット値の有意な増加（いずれも $p<0.01$, Dunnett 検定）及び白血球数の有意な減少（$p<0.05$, Dunnett 検定）が認められた。

（3）作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

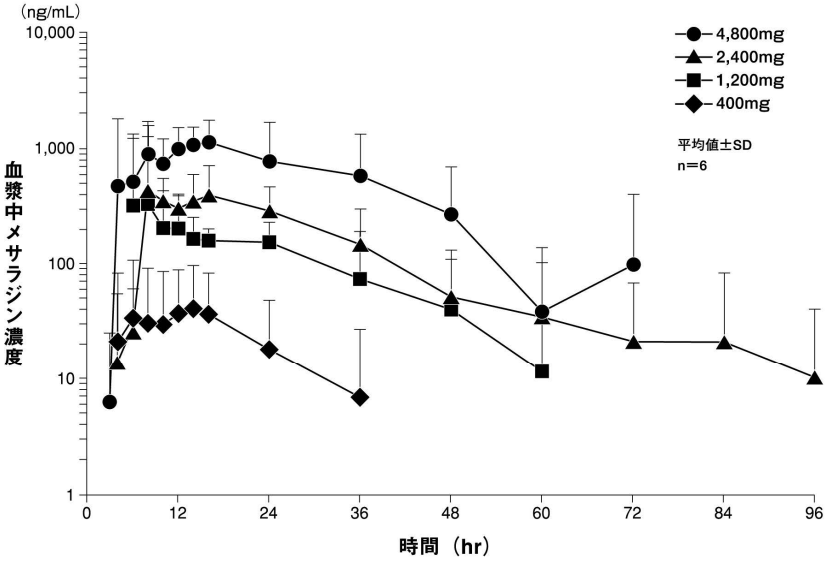
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与における血漿中濃度推移[1)]

健康成人男子 6 例に絶食下で本剤 400mg、1,200mg、2,400mg、4,800mg を単回経口投与し血漿中メサラジン濃度を測定したところ、最高血漿中濃度（C_{max}）は 58.8～1,723.6ng/mL、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は 12.3～18.0 時間、消失半減期（$t_{1/2}$）は 9.1～33.9 時間、血漿中濃度下面積（AUC_{inf}※）は 1,062～38,705ng･hr/mL であった。

なお、アサコール錠は pH7 以上で溶解するメタクリル酸コポリマーS でコーティングされており、大腸選択的に放出されて大腸粘膜に直接作用することによって炎症を抑える薬剤であるため、体内への吸収は約 20%[12)]にとどまる。

※AUC_{inf}：最終測定時点から無限大まで外挿して算出した AUC。



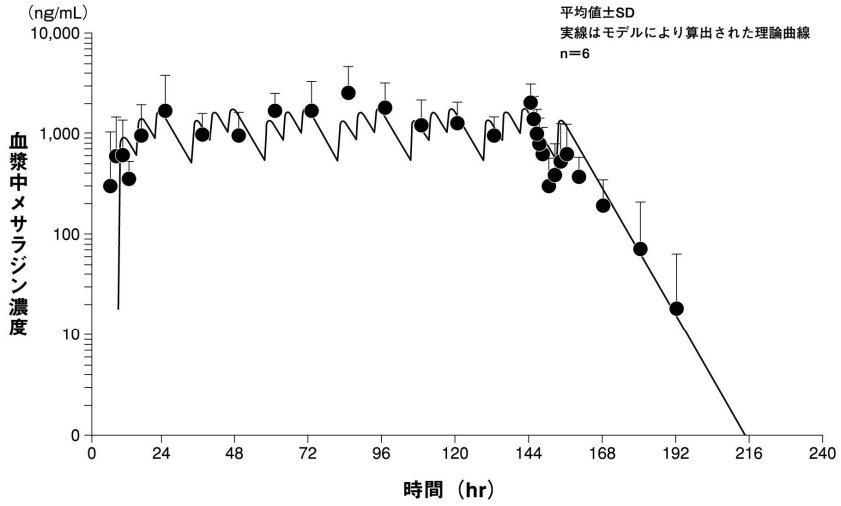
投与量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{inf}※ (ng･hr/mL)
400mg	58.8 ± 68.4	14.7 ± 9.0	14.3 ± 11.6	1,062 ± 1,267
1,200mg	550.6 ± 636.0	12.3 ± 6.3	33.9 ± 28.5	12,087 ± 5,496
2,400mg	719.6 ± 566.1	14.0 ± 5.9	24.7 ± 21.6	15,853 ± 10,839
4,800mg	1,723.6 ± 625.6	18.0 ± 11.0	9.1 ± 8.2	38,705 ± 22,319

（平均値±S.D.）

本剤の承認された用法及び用量：
通常、成人にはメサラジンとして1日2,400mgを3回に分けて食後経口投与するが、寛解期には、必要に応じて1日1回2,400mg食後経口投与とすることができる。活動期には、1日3,600mgを3回に分けて食後経口投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。（「Ⅴ．3．用法及び用量」の項参照）

2）反復投与における血漿中濃度推移[1)]

健康成人男子 6 例に本剤 3,600mg/日を 1 日 3 回（食後）、7 日間反復経口投与し、血漿中メサラジン濃度を測定したところ、投与 2 日目から定常状態となることが示された。また、最終投与後の消失半減期（$t_{1/2}$）は 7.1 時間であった。



	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC (ng･hr/mL)
初回投与後24時間まで	2,356.2 ± 1,962.2	15.0 ± 7.6	－	－
最終投与後96時間まで	2,125.9 ± 1,037.2	144.8 ± 1.6	7.1 ± 5.5	15,617.4 ± 11,284.1

（平均値±S.D.）

3）臨床薬理試験（粘膜中の薬物濃度）[7)]

健康成人男子 36 例を対象に、本剤 1,200mg/日、2,400mg/日、3,600mg/日の 3 用量を 7 日間経口投与し、投与後 3 日目、5 日目の直腸粘膜中薬物濃度を検討することを目的として、無作為化二重盲検試験を実施した。また、直腸粘膜採取時における血漿中薬物濃度を併せて測定した。その結果、粘膜中メサラジン未変化体濃度、粘膜中代謝物（アセチル体）濃度については各測定時点におけるいずれの 2 群間の対比においても統計学的な有意差は認められなかった（Wilcoxon の順位和検定）。

本剤の承認された用法及び用量：
通常、成人にはメサラジンとして1日2,400mgを3回に分けて食後経口投与するが、寛解期には、必要に応じて1日1回2,400mg食後経口投与とすることができる。活動期には、1日3,600mgを3回に分けて食後経口投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。（「Ⅴ．3．用法及び用量」の項参照）

4）臨床薬理試験（活動期潰瘍性大腸炎患者の血漿中薬物濃度）[2)]

活動期の潰瘍性大腸炎患者 11 例を対象に、本剤 2,400mg/日、3,600mg/日を 8 週間投与したところ、血漿中未変化体濃度は、1 週を除いた各測定時期の平均値で 3,600mg/日群が 2,400mg/日群より高い値であったが、経時的な増加は認められず、またいずれの測定時期においても、健康成人に 3,600mg/日を反復投与した第 I 相臨床試験の C_{max} と大きく異なる値は認められなかった。血漿中アセチル体濃度も血漿中未変化体濃度と同様に、1 週を除いた各測定時期の平均値で 3,600mg/日群が 2,400mg/日群より高い値であったが、経時的な増加は認められず、またいずれの測定時期においても、健康成人 3,600mg/日を反復投与した第 I 相臨床試験の C_{max} を超える値は認められなかった。

(3) 中毒域
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響
1) 食事の影響
単回投与における血漿中濃度推移[2)]において、薬物濃度推移における食事摂取の影響を検討した。
健康成人男子 6 例に本剤 2,400mg 単回経口投与した際の絶食時投与と食後投与による未変化体の薬物速度論的パラメータを比較したところ、食後経口投与時の薬物速度論的パラメータは、絶食時経口投与におけるパラメータと統計学的有意な差はみられなかった。

※AUC_{inf}：最終測定時点から無限大まで外挿して算出した AUC。

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{inf}※ (ng･hr/mL)
絶食時	719.6 ± 566.1	14.0 ± 5.9	24.7 ± 21.6	15,853 ± 10,839
食後	1,210.7 ± 712.3	15.7 ± 9.3	29.4 ± 16.4	18,254 ± 9,024

（平均値±S.D.）

2) 併用薬の影響
「Ⅷ.安全性（使用上の注意等）に関する項目　7.相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法
1-コンパートメントモデル

(2) 吸収速度定数
1.630±0.167 1/hr（平均値±S.D.、本剤 3,600mg/日 1 日 3 回 7 日間反復経口投与）

(3) 消失速度定数
0.121±0.012 1/hr（平均値±S.D.、本剤 3,600mg/日 1 日 3 回 7 日間反復経口投与）

(4) クリアランス
全身クリアランス（単回経口投与）

	400mg	1,200mg	2,400mg	4,800mg
CL/F（L/hr）	207±75	123±66	241±193	163±87

（平均値±S.D.、n=6）

(5) 分布容積
1,220±754 L（平均値±S.D.、本剤 3,600mg/日 1 日 3 回 7 日間反復経口投与）

(6) その他
該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

（1）解析方法

該当資料なし

（2）パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

「Ⅶ. 1-(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照
体内への吸収は約 20%[12]である。

5. 分布

（1）血液－脳関門通過性

該当資料なし

（2）血液－胎盤関門通過性

該当資料なし
＜参考＞
動物試験において、メサラジンによる催奇形性は認められていない。

（3）乳汁への移行性

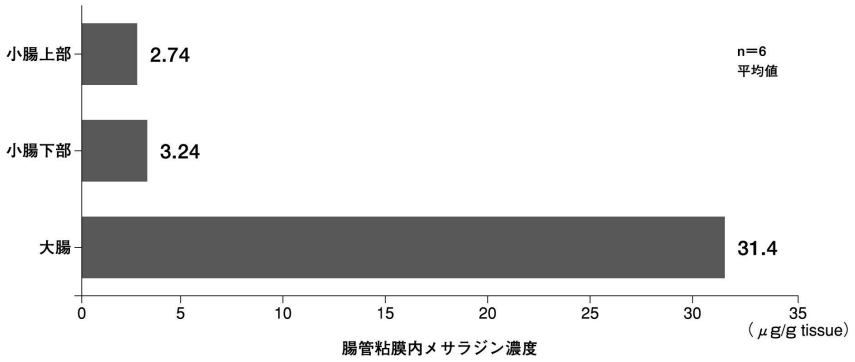
該当資料なし
＜参考＞
ヒト乳汁中へ移行することが報告[13),14),15)]されている。

（4）髄液への移行性

該当資料なし

（5）その他の組織への移行性

イヌにアサコール 1 錠（メサラジンとして 400mg）を経口投与し、投与 22 時間後に小腸・大腸における粘膜内濃度を測定した。その結果、投与 22 時間後の粘膜内濃度は大腸が最も高く、小腸上部・下部の約 10 倍を示した[16)]。



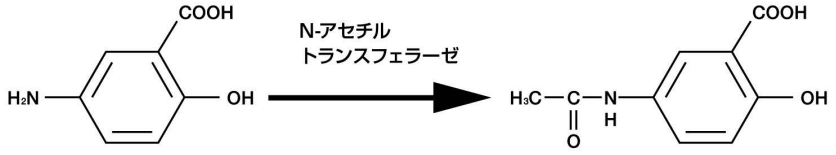
（6）血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

（1）代謝部位及び代謝経路

吸収されたメサラジンは腸管粘膜壁と肝臓中ですばやくアセチル化され、アセチル体として主に腎臓によって排泄される[17]。



メサラジン　　アセチル体

（2）代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

ヒト *in vitro* CYP 阻害試験[18]

cDNA 発現ヒト CYP1A2、-2B6、-2C8、-2C9、-2C19、-2D6、-2E1、-3A4 及び 3A5 を用い、メサラジン又はアセチル体の阻害作用を検討した。

メサラジンの各特異的基質に対する IC_{50} は 2.0×10^{-4}mol/L 以上であり、CYP 活性を阻害する可能性はないことが示唆された。アセチル体においてもほぼ同様の結果となり、CYP 活性を阻害する可能性はないことが示唆された。

（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

代謝物であるメサラジンのアセチル体には薬理作用がないことが報告されている[17]。

7. 排泄

排泄部位及び経路

尿、糞

排泄率

1）単回投与試験[2]

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

本剤の承認された用法及び用量：
通常、成人にはメサラジンとして1日2,400mgを3回に分けて食後経口投与するが、寛解期には、必要に応じて1日1回2,400mg食後経口投与とすることができる。活動期には、1日3,600mgを3回に分けて食後経口投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。（「Ⅴ．3．用法及び用量」の項参照）

2）ラットにおける排泄[19),20)]

雄性ラットにおけるメサラジンの尿糞中への排泄は速やかで、50mg/kg の［^{14}C］メサラジンを経口投与したとき、投与後 24 時間には投与量の 95%以上（尿 59.6%、糞 35.8%）が排泄され、投与後 120 時間の体内残存率は 0.1%となり、残留性は認められなかった。また、投与後 24 時間における胆汁排泄が 2.6%と極めて少なかったことから腸肝循環の影響はなく、メサラジンの排泄経路のほとんどが尿中排泄であると推察された。雌雄ラットに 50mg/kg のメサラジン原薬を経口投与したとき、食餌は尿中排泄の速度をやや遅らせたが尿糞中排泄率に影響を及ぼさなかった。また、雌は雄よりも尿中排泄速度および排泄率が高く、糞中排泄率が低かったことから、雌は雄よりもメサラジンの消化管における吸収性が高いと推察された。

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

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 サリチル酸塩類に対し過敏症の既往歴のある患者［交叉アレルギーを発現するおそれがある。］
2.3 重篤な腎障害のある患者［9.2.1参照］
2.4 重篤な肝障害のある患者［9.3.1参照］

［解説］

2.1 医薬品全般における一般的な注意事項として設定した。本剤により過敏症を起こした患者は再度、本剤を服用することにより同様な副作用を引き起こすおそれがあるため設定した。
2.2 外国の添付文書において「禁忌」に設定されていること、また、サリチル酸塩類により、過敏症を起こした患者は、本剤を服用することにより、同様な副作用を引き起こすおそれがあるため設定した。
2.3 外国の添付文書において「禁忌」に設定されていること、また、本剤の排泄が遅延し、腎障害がさらに悪化するおそれがあるため設定した。
2.4 外国の添付文書において「禁忌」に設定されていること、また、本剤の代謝が遅延し、肝障害がさらに悪化するおそれがあるため設定した。

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 ネフローゼ症候群、間質性腎炎[21),22)]が報告されているため、投与中は腎機能を検査するなど、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.5参照］
8.2 肝炎[23),24)]、肝機能障害、黄疸が報告されているため、投与中はAST、ALT等の肝機能をモニターするなど、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.6参照］
8.3 再生不良性貧血[25)]、汎血球減少症、無顆粒球症等が報告されているため、投与中は血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.1参照］
8.4 膵炎が報告されているため、投与中は血清アミラーゼの検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.4参照］
8.5 メサラジンにより過敏症状（発熱、腹痛、下痢、好酸球増多等）が発現することがあり、また、潰瘍性大腸炎が悪化することがあるため、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

［解説］

8.1 動物実験では、高用量群（200mg/kg 以上）において腎臓への影響[26]が認められている。また、外国においてネフローゼ症候群、間質性腎炎の報告[21),22)]がある。

8.2 外国において肝炎の報告がある。

8.3 外国において重篤な血液障害の発現の報告がある。

8.4 外国において重篤な膵炎の報告がある。

8.5 外国においてまれに原疾患である潰瘍性大腸炎が悪化するとの報告[27]がある。

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 サラゾスルファピリジンに対し過敏症の既往歴のある患者

本剤を投与する場合には、慎重に投与すること[28]。腹部の痙攣、腹痛、発熱、重症な頭痛又は発疹のような急性の過敏症の症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

［解説］

9.1.1 外国においてサラゾスルファピリジンに対して過敏症の既往歴のある患者群にメサラジンを投与した結果、数日で同様の過敏症状（発疹、発熱、腹痛、頭痛など）が発現した症例[28]が報告されている。

（2）腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

投与しないこと。腎障害がさらに悪化するおそれがある。［2.3参照］

9.2.2 腎機能の低下している患者（重篤な腎障害のある患者を除く）

排泄が遅延し、副作用があらわれるおそれがある。［7.2参照］

［解説］

9.2.1 「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照

9.2.2 排泄が遅延し、副作用があらわれるおそれがあることから設定した。

（3）肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。肝障害がさらに悪化するおそれがある。［2.4参照］

9.3.2 肝機能の低下している患者（重篤な肝障害のある患者を除く）

代謝が遅延し、副作用があらわれるおそれがある。［7.2参照］

［解説］

9.3.1 「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照

9.3.2 代謝が遅延し、副作用があらわれるおそれがあることから設定した。

（4）生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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

［解説］
9.5 妊婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性が確立していないことから設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の必要性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト乳汁中へ移行することが報告されている[13)～15)]。

［解説］
9.6 授乳婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性が確立していないことから設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

［解説］
9.7 小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性が確立していないことから設定した。

(8) 高齢者

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

［解説］
9.8 一般に高齢者では腎機能、肝機能等の生理機能が低下しているため、副作用が発現しやすいと考えられることから設定した。

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
アザチオプリン メルカプトプリン	骨髄抑制があらわれるおそれがある[29)]。	メサラジンがチオプリンメチルトランスフェラーゼ活性を抑制するなど、これら薬剤の代謝を阻害するとの報告がある[30)，31)]。

［解説］
メサラジンは、*in vitro* においてアザチオプリン及びメルカプトプリン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（TPMT）活性を高濃度で抑制するとの報告[30)]があり、外国で他のメサラジン製剤において、アザチオプリン、メルカプトプリンとの併用により、骨髄抑制があらわれるおそれがあるとの報告[29)]があることから、注意喚起のために設定した。

8. 副作用

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分行い、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、汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症（いずれも頻度不明）
［8.3参照］

11.1.2 心筋炎、心膜炎、胸膜炎（いずれも頻度不明）
胸部痛、心電図異常、胸水等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと[32)]。

11.1.3 間質性肺疾患（0.1%）
間質性肺疾患（間質性肺炎、好酸球性肺炎等）があらわれることがあるので、呼吸困難、胸痛、咳嗽があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと[33),34)]。

11.1.4 膵炎（頻度不明）
急性膵炎があらわれることがある。［8.4参照］

11.1.5 間質性腎炎、ネフローゼ症候群、腎不全（いずれも頻度不明）
［8.1参照］

11.1.6 肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）
肝炎[注1)]、AST、ALT、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。［8.2参照］
注1）海外における情報を参考とした。

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

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

11.1.9 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、11.1.4～11.1.6 「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照

11.1.7、11.1.8 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知（令和5年5月9日付）に基づき記載した。
メサラジン製剤との因果関係が否定できない「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）」及び「薬剤性過敏症症候群」の国内症例が集積されたこと、また、他の 5-アミノサリチル酸製剤（サラゾスルファピリジン）において既に同様の注意喚起が行われていること等から、注意喚起が必要と判断された。

11.1.9 厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知（令和7年9月9日付）に基づき記載した。
5-アミノサリチル酸製剤（メサラジン、サラゾスルファピリジン）との因果関係が否定できない「抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎」の症例が集積されたことから、注意喚起が必要と判断された。

（2）その他の副作用

11.2 その他の副作用

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

注2）海外における情報を参考とした。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

＜副作用集計と項目別副作用発現率＞

1 日 3 回投与の国内臨床試験[2), 3), 4), 6)]において安全性解析対象となった 239 例中 116 例（48.5%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は腹痛（2.9%）、下痢（2.1%）、頭痛（1.3%）、腹部膨満（1.3%）、潰瘍性大腸炎の悪化（1.3%）、悪心（1.3%）、大腸ポリープ（1.3%）等であった。臨床検査値の異常は尿中 *N*-アセチルグルコサミニダーゼ（NAG）増加（13.0%）、好酸球増加（7.9%）、総ビリルビン増加（7.9%）、直接ビリルビン増加（7.9%）、CRP 増加（6.7%）等であった（承認時）。

特定使用成績調査[8)]において安全性解析対象となった 2,139 例中 142 例（6.6%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は肝機能異常（肝障害含む）（0.8%）、下痢（0.7%）、発熱（高熱含む）（0.7%）、頭痛（0.5%）等であった。臨床検査値の異常は白血球数減少（0.3%）、CRP 増加（0.2%）等であった（再審査終了時）。

1 日 1 回投与の用法追加を目的とした国内臨床試験[5)]において安全性解析対象となった 603 例中 29 例（4.8%）〔1 日 1 回投与 302 例中 13 例（4.3%）、1 日 3 回投与 301 例中 16 例（5.3%）〕に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、1 日 1 回投与では尿中 NAG 増加（1.7%）、1 日 3 回投与では尿中 NAG 増加（1.7%）、腹部膨満（1.0%）であった（用法追加承認時）。

副作用・感染症の発現状況一覧表（1）

時　期	承認時	特定使用成績調査	用法追加試験	合　計
調査症例数	239	2139	603	2981
副作用等の発現症例数	116	142	29	287
副作用等の発現件数	250	193	40	483
副作用等の発現症例率	48.54%	6.64%	4.81%	9.63%
副作用等の種類	**副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)**			
時　期	承認時	特定使用成績調査	用法追加試験	合　計
感染症および寄生虫症	1 (0.42)	4 (0.19)		5 (0.17)
帯状疱疹	1 (0.42)			1 (0.03)
鼻咽頭炎		2 (0.09)		2 (0.07)
爪真菌症		1 (0.05)		1 (0.03)
肛門膿瘍		1 (0.05)		1 (0.03)
血液およびリンパ系障害		8 (0.37)		8 (0.27)
貧血		3 (0.14)		3 (0.10)
再生不良性貧血		1 (0.05)		1 (0.03)
鉄欠乏性貧血		2 (0.09)		2 (0.07)
好中球減少症		1 (0.05)		1 (0.03)
血小板減少症		1 (0.05)		1 (0.03)
代謝および栄養障害		5 (0.23)	1 (0.17)	6 (0.20)
糖尿病		1 (0.05)	1 (0.17)	2 (0.07)
食欲減退		3 (0.14)		3 (0.10)
高アミラーゼ血症		1 (0.05)		1 (0.03)
精神障害		1 (0.05)		1 (0.03)
不眠症		1 (0.05)		1 (0.03)
神経系障害	5 (2.09)	15 (0.70)	1 (0.17)	21 (0.70)
浮動性めまい	1 (0.42)	3 (0.14)		4 (0.13)
味覚異常	1 (0.42)			1 (0.03)
頭痛	3 (1.26)	10 (0.47)		13 (0.44)
感覚鈍麻		2 (0.09)	1 (0.17)	3 (0.10)
嗅覚錯誤	1 (0.42)			1 (0.03)
傾眠		1 (0.05)		1 (0.03)

副作用等の種類	**副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)**			
時　期	承認時	特定使用成績調査	用法追加試験	合　計
耳および迷路障害	1 (0.42)	1 (0.05)		2 (0.07)
感音性難聴	1 (0.42)			1 (0.03)
耳鳴		1 (0.05)		1 (0.03)
心臓障害		1 (0.05)		1 (0.03)
不安定狭心症		1 (0.05)		1 (0.03)
血管障害	1 (0.42)	2 (0.09)	1 (0.17)	4 (0.13)
高血圧		1 (0.05)		1 (0.03)
末梢冷感	1 (0.42)		1 (0.17)	2 (0.07)
腎血管性高血圧		1 (0.05)		1 (0.03)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.84)	5 (0.23)	2 (0.33)	9 (0.30)
アレルギー性胞隔炎			1 (0.17)	1 (0.03)
咳嗽	1 (0.42)			1 (0.03)
呼吸困難		1 (0.05)		1 (0.03)
間質性肺疾患			1 (0.17)	1 (0.03)
肺障害		1 (0.05)		1 (0.03)
胸膜炎		1 (0.05)		1 (0.03)
上気道の炎症		1 (0.05)		1 (0.03)
口腔咽頭痛	1 (0.42)	1 (0.05)		2 (0.07)
胃腸障害	26 (10.88)	46 (2.15)	8 (1.33)	80 (2.68)
腹部不快感	2 (0.84)	1 (0.05)		3 (0.10)
腹部膨満	3 (1.26)	7 (0.33)	3 (0.50)	13 (0.44)
腹痛	7 (2.93)	8 (0.37)		15 (0.50)
下腹部痛		1 (0.05)		1 (0.03)
上腹部痛	2 (0.84)	2 (0.09)	1 (0.17)	5 (0.17)
裂肛	1 (0.42)			1 (0.03)
潰瘍性大腸炎	3 (1.26)	2 (0.09)		5 (0.17)
便秘	2 (0.84)		1 (0.17)	3 (0.10)
下痢	5 (2.09)	14 (0.65)		19 (0.64)
消化不良	2 (0.84)			2 (0.07)

副作用・感染症の発現状況一覧表（2）

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)			
時　期	承認時	特定使用成績調査	用法追加試験	合　計
放屁	1 (0.42)	2 (0.09)		3 (0.10)
排便回数増加	1 (0.42)	1 (0.05)		2 (0.07)
胃炎	2 (0.84)		1 (0.17)	3 (0.10)
胃食道逆流性疾患		2 (0.09)	1 (0.17)	3 (0.10)
消化器痛	1 (0.42)			1 (0.03)
血便排泄	1 (0.42)	3 (0.14)		4 (0.13)
過敏性腸症候群		1 (0.05)		1 (0.03)
メレナ		1 (0.05)		1 (0.03)
粘液便	2 (0.84)			2 (0.07)
悪心	3 (1.26)	6 (0.28)		9 (0.30)
膵炎		1 (0.05)		1 (0.03)
急性膵炎		2 (0.09)		2 (0.07)
口内炎	2 (0.84)	1 (0.05)		3 (0.10)
大腸ポリープ	3 (1.26)			3 (0.10)
胃腸音異常		1 (0.05)		1 (0.03)
肛門そう痒症			1 (0.17)	1 (0.03)
肝胆道系障害		18 (0.84)		18 (0.60)
肝機能異常		12 (0.56)		12 (0.40)
肝障害		6 (0.28)		6 (0.20)
皮膚および皮下組織障害	5 (2.09)	19 (0.89)	3 (0.50)	27 (0.91)
脱毛症		2 (0.09)		2 (0.07)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.42)	1 (0.05)		2 (0.07)
薬疹		1 (0.05)		1 (0.03)
湿疹	1 (0.42)	2 (0.09)	2 (0.33)	5 (0.17)
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病		1 (0.05)		1 (0.03)
そう痒症	1 (0.42)			1 (0.03)
乾癬			1 (0.17)	1 (0.03)
発疹		8 (0.37)		8 (0.27)
そう痒性皮疹	1 (0.42)			1 (0.03)
蕁麻疹	1 (0.42)	3 (0.14)		4 (0.13)
全身性そう痒症		1 (0.05)		1 (0.03)
皮膚腫脹		1 (0.05)		1 (0.03)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.84)	4 (0.19)	1 (0.17)	7 (0.23)
関節痛	2 (0.84)	1 (0.05)		3 (0.10)
関節炎		1 (0.05)		1 (0.03)
背部痛		1 (0.05)		1 (0.03)
頚部痛		1 (0.05)		1 (0.03)
四肢痛			1 (0.17)	1 (0.03)
腎および尿路障害		1 (0.05)		1 (0.03)
緊張性膀胱		1 (0.05)		1 (0.03)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (3.35)	20 (0.94)		28 (0.94)
無力症		1 (0.05)		1 (0.03)
胸部不快感		1 (0.05)		1 (0.03)
異常感		1 (0.05)		1 (0.03)
高熱		1 (0.05)		1 (0.03)
倦怠感		3 (0.14)		3 (0.10)
末梢性浮腫		3 (0.14)		3 (0.10)
発熱		13 (0.61)		13 (0.44)
口渇	2 (0.84)			2 (0.07)
臨床検査	97 (40.59)	21 (0.98)	15 (2.49)	133 (4.46)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (2.09)	1 (0.05)	1 (0.17)	7 (0.23)
アミラーゼ増加	7 (2.93)	1 (0.05)		8 (0.27)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.26)			3 (0.10)
好塩基球数増加	2 (0.84)			2 (0.07)
β－NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	31 (12.97)		10 (1.66)	41 (1.38)
抱合ビリルビン増加	19 (7.95)	1 (0.05)		20 (0.67)
血中ビリルビン増加	19 (7.95)	1 (0.05)		20 (0.67)
血中コレステロール増加	1 (0.42)			1 (0.03)

副作用・感染症の発現状況一覧表（3）

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)			
時　期	承認時	特定使用成績調査	用法追加試験	合　計
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.84)			2 (0.07)
血中カリウム減少	5 (2.09)			5 (0.17)
血中カリウム増加	1 (0.42)	1 (0.05)		2 (0.07)
血圧低下		1 (0.05)		1 (0.03)
血中尿素増加	4 (1.67)			4 (0.13)
血中尿酸増加	1 (0.42)	1 (0.05)		2 (0.07)
C－反応性蛋白増加	16 (6.69)	4 (0.19)	1 (0.17)	21 (0.70)
好酸球数増加	19 (7.95)		1 (0.17)	20 (0.67)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (1.26)	1 (0.05)	1 (0.17)	5 (0.17)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.42)			1 (0.03)
顆粒球数増加		1 (0.05)		1 (0.03)
尿中血陽性	1 (0.42)			1 (0.03)
脂質異常		2 (0.09)		2 (0.07)
肝機能検査異常			1 (0.17)	1 (0.03)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)			
時　期	承認時	特定使用成績調査	用法追加試験	合　計
リンパ球数減少	6 (2.51)	1 (0.05)		7 (0.23)
単球数増加	7 (2.93)			7 (0.23)
好中球数減少	1 (0.42)	1 (0.05)		2 (0.07)
好中球数増加	4 (1.67)			4 (0.13)
尿pH上昇	1 (0.42)			1 (0.03)
血小板数減少		1 (0.05)		1 (0.03)
白血球数減少	7 (2.93)	6 (0.28)	1 (0.17)	14 (0.47)
白血球数増加	4 (1.67)	3 (0.14)	1 (0.17)	8 (0.27)
血小板数増加	3 (1.26)			3 (0.10)
リンパ球百分率減少			1 (0.17)	1 (0.03)
尿中蛋白陽性	5 (2.09)			5 (0.17)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (1.26)	1 (0.05)	1 (0.17)	5 (0.17)
残留薬剤存在	6 (2.51)			6 (0.20)

MedDRA/J version (18.1)

注：承認時、特定使用成績調査時、用法追加承認時の副作用・感染症の発現状況をまとめるに当たり、副作用名を MedDRA／J バージョン（18.1）で表示した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤は放出調節製剤であることより、かまずに服用すること。また、乳鉢による粉砕は避けること。

14.3 薬剤投与後の注意

14.3.1 便中に錠剤がみられる場合がある。

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

［解説］

14.1 PTP 包装シートの誤飲防止に対する共通の注意事項であるため記載した。

14.2 本剤の製剤的有用性を保つための注意事項として設定した。
本剤は、小腸上部での吸収を抑え、大腸内の炎症領域に効率的にメサラジンを輸送できるよう、pH7.0 以上で溶解し出すフィルムコーティングが施された放出調整製剤である。剤皮は、一旦溶け始めると、pH に依存せず不可逆的にメサラジンを放出するため、かみ砕いたり、粉砕したりすることによりコーティングが壊れると期待した効果が得られない可能性がある。

14.3.1 本剤が便中にみられる場合があるため設定した。

14.3.2 本剤の CCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）の改訂に伴い記載した。

12. その他の注意

（1）臨床使用に基づく情報

設定されていない

（2）非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」参照

(2) 安全性薬理試験

本剤は一般薬理試験を実施していないが、メサラジンの一般薬理作用として以下の報告[35]がある。

1) 一般症状及び行動に及ぼす影響（マウス）
1,000mg/kg の投与で、反応性の増大、触覚反応、痛覚反応及び耳介反射の亢進が一部に認められたが、投与後 180 分には消失し回復した。
2) 中枢神経系に及ぼす影響（マウス）
1,000mg/kg の投与群で、投与 15～30 分後に自発運動量の減少傾向がみられた。
3) 水及び電解質に及ぼす影響（ラット）
300mg/kg 及び 1,000mg/kg の投与で、尿量及び尿中電解質（ナトリウム、カリウム、塩素イオン）排泄量の増加が認められた。
4) その他
以下については、各々の投与量で影響は認められなかった。

試験項目		動物種	投与経路	投与量
中枢神経系（自発運動量を除く）に及ぼす影響		マウス、ラット	経口投与	100、300、1,000mg/kg
自律神経系・平滑筋に及ぼす影響		ウサギ、モルモット	*in vitro*	1×10^{-6}、1×10^{-5}、1×10^{-4}mol/L
呼吸・循環器に及ぼす影響		イヌ	十二指腸内投与	100、300、1,000mg/kg
消化器系に及ぼす影響	小腸輸送能	マウス	経口投与	100、300、1,000mg/kg
	胃内容物排泄能	ラット	経口投与	100、300、1,000mg/kg
	胃酸分泌	ラット	十二指腸内投与	100、300、1,000mg/kg
血液系に及ぼす影響		ラット	経口投与	100、300、1,000mg/kg
		ウサギ	*in vitro*	1×10^{-6}、1×10^{-5}、1×10^{-4}mol/L

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

アサコール錠を用いた反復経口投与毒性試験（イヌ）[36]
雌雄イヌに、アサコール錠（メサラジンとして 400、1,200、2,000mg/body/日の 3 用量群）とプラセボを 12 ヵ月間反復経口投与したところ、1,200 及び 2,000mg/body/日投与群において、眼の黄色分泌物並びに粘液性結膜炎が認められた。

（3）遺伝毒性試験

該当資料なし

（4）がん原性試験

該当資料なし

（5）生殖発生毒性試験

該当資料なし

（6）局所刺激性試験

該当資料なし

（7）その他の特殊毒性

該当資料なし

X．管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：アサコール錠 400mg　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
有効成分：メサラジン　該当しない

2. 有効期間

4 年
※ロット番号 C833 以前は 3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意
20.1 ピロー包装開封後は湿気を避けて保存すること。
20.2 吸湿により溶出性に影響を及ぼすことがあるため、服用直前にPTPシートから錠剤を取り出すこと。
20.3 分包した場合には、湿気を避けて保存すること。なお、自動分包機内での保存は避けること。
20.4 自動分包機内での落下により、錠剤に亀裂が入る可能性があるので、取扱いには注意すること。

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（日本語・英語）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ペンタサ錠、ペンタサ顆粒、ペンタサ注腸、ペンタサ坐剤、リアルダ錠
同　効　薬：サラゾピリン錠、サラゾピリン坐剤

7. 国際誕生年月日

1984 年 11 月 8 日（スイス）

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

製造販売承認年月日：2009 年 10 月 16 日
承　認　番　号：22100AMX02265000
薬価基準収載年月日：2009 年 12 月 11 日
販 売 開 始 年 月 日：2009 年 12 月 16 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

項目	追加・変更等年月日	内　容
用法追加	2017 年 5 月 18 日	通常、成人にはメサラジンとして 1 日 2,400mg を 3 回に分けて食後経口投与するが、寛解期には、必要に応じて 1 日 1 回 2,400mg 食後経口投与とすることができる。活動期には、1 日 3,600mg を 3 回に分けて食後経口投与する。 なお、患者の状態により適宜減量する。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2016 年 9 月 30 日
医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないとの判断を得た。
効能・効果、用法・用量等の承認事項変更なし。

11. 再審査期間

2009 年 10 月 16 日～2013 年 10 月 15 日

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	包装	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（13桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
アサコール錠 400mg	100錠（10錠×10）	2399009F3028	2399009F3028	1196993020101	621969902
	500錠（10錠×10×5）			1196993020102	

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

1) Hiroaki Ito et al.：Adv. Ther. 2009；26 (8)：749-761（PMID: 19730804）
2) 社内資料：活動期の潰瘍性大腸炎患者に対して Z-206（Asacol®錠 400mg）を経口投与した際の血漿中薬物濃度、有効性及び安全性の検討（承認年月日：2009 年 10 月 16 日、CTD 2.7.6 4) (2)）
3) Hiroaki Ito et al.：Inflamm. Bowel Dis. 2010；16 (9)：1567-1574（PMID: 20049950）及び
社内資料：Z-206 第Ⅲ相臨床試験-活動期潰瘍性大腸炎患者に対する寛解導入作用の検討（承認年月日：2009 年 10 月 16 日、CTD 2.7.6 3）(1)）
4) Hiroaki Ito et al.：Inflamm. Bowel Dis. 2010；16 (9)：1575-1582（PMID: 20049949）及び
社内資料：Z-206 第Ⅲ相臨床試験-寛解期潰瘍性大腸炎患者に対する寛解維持作用の検討（承認年月日：2009 年 10 月 16 日、CTD 2.7.6 3）(2)）
5) Yasuo Suzuki et al.：Inflamm. Bowel Dis. 2017；23 (5)：822-832（PMID: 28368909）及び
社内資料：第Ⅲ相臨床試験（用法追加試験）
6) 社内資料：寛解期の潰瘍性大腸炎患者に対する Z-206（Asacol®錠 400mg）の長期投与試験（承認年月日：2009 年 10 月 16 日、CTD 2.7.6 3）(3)）
7) 社内資料：Z-206 臨床薬理試験（粘膜中の薬物濃度）（承認年月日：2009 年 10 月 16 日、CTD 2.7.6 4) (1)）
8) 社内資料：特定使用成績調査結果
9) 社内資料：メサラジンの活性酸素・フリーラジカルに対する作用（承認年月日：2009 年 10 月 16 日、CTD 2.6.2.2）
10) 社内資料：メサラジンのラット多形核白血球からのロイコトリエン B_4 産生抑制作用（承認年月日：2009 年 10 月 16 日、CTD 2.6.2.2）
11) Hori Y et al.：Jpn. J. Pharmacol., 2001；85：155-160（PMID: 11286397）
12) Myers B et al.：Gut. 1987；28：196-200（PMID: 3557190）
13) Christensen LA et al.：Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1994；73：399-402（PMID: 8009971）
14) Klotz U et al.：Lancet. 1993；342：618-619（PMID: 8102746）
15) Jenss H et al.：Am. J. Gastroenterol. 1990；85：331（PMID: 2309691）
16) Hirayama M et al.：Mol Pharm. 2011；8 (4)：1083-1089（PMID: 21553927）
17) Bondesen S.：Pharmacol. Toxicol., 1997；81：3-28
18) 社内資料：*in vitro* CYP 阻害試験（ヒト）（承認年月日：2009 年 10 月 16 日、CTD 2.6.4.7）
19) 田中友希夫　他：医薬品研究 1994；25 (8)：704-718
20) 田中友希夫　他：薬理と治療 1994；22 (8)：3501-3510
21) World MJ et al.：Nephrol. Dial. Transplant. 1996；11：614-621（PMID: 8671848）
22) Gisbert JP et al.：Inflamm. Bowel Dis. 2007；13 (5)：629-638（PMID: 17243140）
23) Deltenre P et al.：Gut. 1999；44：886-888（PMID: 10323894）
24) Braun M et al.：Am. J. Gastroenterol. 1999；94：1973-1974（PMID: 10406274）
25) Laidlaw ST et al.：Lancet. 1994；343：981-982（PMID: 7909039）
26) 木村均　他：応用薬理 1994；48 (4)：277-288
27) Kapur KC et al.：Gut. 1995；37：838-839（PMID: 8537058）
28) Turunen U et al.：Scand. J. Gastroenterol. 1987；22 (7)：798-802（PMID: 2890198）
29) Nanne KH de Boer et al.：Am. J. Gastroenterol. 2007；102：2747-2753（PMID: 17764493）
30) Szumlanski CL et al.：Br. J. Clin. Pharmacol. 1995；39：456-459（PMID: 7640156）
31) Dewit O et al.：Aliment. Pharmacol. Ther. 2002；16：79-85（PMID: 11856081）
32) Agnholt J et al.：Lancet. 1989；333（8647）：1135（PMID: 2566070）
33) Foster RA et al.：Inflamm. Bowel Dis. 2003；9 (5)：308-315（PMID: 14555914）
34) Nanayakkara PW et al.：Eur. J. Intern. Med. 2004；15 (7)：470-472（PMID: 15581755）
35) 田中和彦　他：応用薬理 1994；48 (4)：225-238

36）社内資料：アサコール錠を用いた反復経口投与毒性試験（イヌ）（承認年月日：2009 年 10 月 16 日、CTD 2.6.6.3）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は 1984 年にスイスで潰瘍性大腸炎の適応症で承認されて以来、現在までに導入元である Tillotts Pharma AG が導出先と販売提携関係にある国／地域として 60 を超える国／地域で承認され（2009 年 1 月現在）ている経口メサラジン製剤である。

主要国の承認状況（2009 年 1 月現在）

国　　名	承認年月	国　　名	承認年月
スイス	1984/11/8	フランス	1998/9/22
英国	1985/6/6	チリ	1998/9/23
アラブ首長国連邦	1986/4	バーレーン	1999/1/23
香港（マカオを含む）	1986/8/15	コロンビア	1999/5/11
パキスタン	1987/1	アイスランド	1999/6/7
ギリシャ	1987/4/1	トルコ	2004/5/5
フィンランド	1987/4/24	イエメン	2004/5/17
アイルランド	1987/6/29	スロベニア	2003/10/3
クウェート	1987/7	インド	2003/11/1
ドイツ	1987/8/10	イラク	2004/5/26
キプロス	1987/8/10	韓国	2004/3/25
トリニダード／トバゴ	1988#	ラトビア	2004/10
ポルトガル	1988/4/14	エストニア	2004/10/1
デンマーク	1988/10/3	リトアニア	2005/9/5
オランダ領アンティル	1989/2/7	イラン	2005#
イスラエル	1989/4	マケドニア	2005/1/10
サウジアラビア	1989/4	アルバニア	2005/1/27
モーリシャス	1989/6/5	ヨルダン	2005/3/22
シンガポール	1989/7/1	オマーン	2005/12/13
台湾	1989/9/15	セルビア	2006/5/26
南アフリカ	1989/11/21	クロアチア	2006/8/11
チェコ	1990/6/18	ルーマニア	2006/9/25
スーダン	1990/10/23	ポーランド	2006/10/30
ノルウェー	1991/1/2	ウクライナ	2006/7/20
タイ	1991/5/23	カナダ*	1985/6/11
カタール	1992/2/15	ベルギー*	1987/11/30
スウェーデン	1992/6/5	オランダ*	1987/4/1
レバノン	1993/4/30	ルクセンブルク*	1986/6/6
ニュージーランド	1994/3/4	イタリア*	1987/7/30
メキシコ	1997/1/28	米国*	1992/1/31
アルゼンチン	1997/3/10		

＊ 導入先がTillotts Pharma AGと販売提携にない承認国
承認月不明
アサコール®およびASACOL®はTillotts Pharma AGの登録商標です。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

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）粉砕

該当資料なし

「VIII. 11. 適用上の注意」を参照すること。

（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

2. その他の関連資料

該当資料なし

文献請求先

ゼリア新薬工業株式会社　お客様相談室

〒103-8351　東京都中央区日本橋小舟町10－11

TEL（03）3661－0277