

貯法：室温保存

有効期間：3年

	250mg	500mg
承認番号	30200AMX00685	30200AMX00802
販売開始	2001年7月	2020年12月

抗リウマチ剤

処方箋医薬品^{注)}

サラゾスルファピリジン腸溶錠

サラゾスルファピリジン腸溶錠250mg [NIG]

サラゾスルファピリジン腸溶錠500mg [NIG]

Salazosulfapyridine Enteric coated Tablets

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1 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]

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

販売名	サラゾスルファピリジン腸溶錠250mg [NIG]	サラゾスルファピリジン腸溶錠500mg [NIG]
色・剤形	黄色～黄褐色の腸溶性フィルムコーティング錠	黄色～黄褐色楕円形の腸溶性フィルムコーティング錠
外形		
直径	9.8mm	長径 18.3mm 短径 9.8mm
厚さ	5.7mm	5.2mm
質量	390mg	655mg
識別コード (PTP)	t 404 250mg	TTH

4. 効能又は効果

関節リウマチ

6. 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回に分経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤は、通常1～2ヵ月後に効果が得られるので、臨床効果が発現するまでは、従来より投与している消炎鎮痛剤は継続して併用することが望ましい。
- 7.2 高齢者では、少量 (0.5g、1日1回、夕食後) から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。

** 7.3 250mg錠と500mg錠の生物学的同等性が示されていない。250mg錠と500mg錠の切替えを行う場合は、患者の状態をより慎重に観察すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は、関節リウマチの治療に十分な経験を持つ医師のもとで使用すること。
- 8.2 臨床試験において、1日投与量2gでは1gに比し副作用発現率が有意に高かったことから、本剤の投与に際しては用法及び用量を厳守すること。
- 8.3 本剤投与開始前には、必ず血液学的検査 (白血球分画を含む血液像)、肝機能検査及び腎機能検査を実施すること。投与中はAST、ALTの著しい上昇等を伴う肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがあり、肝不全、劇症肝炎に至るおそれがあるので、臨床症状を十分観察するとともに、定期的に (投与開始後最初の3ヵ月間は2週間に1回、次の3ヵ月間は4週間に1回、その後は3ヵ月ごとに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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 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

9.2 腎機能障害患者

[8.3、11.1.5 参照]

9.3 肝機能障害患者

[8.3、11.1.11 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には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。

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。

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。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
クマリン系抗凝固剤 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。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 再生不良性貧血（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候群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。

11.2 その他の副作用

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

注1) 2～3か月の休業により回復するとの報告がある。

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。

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。

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に指導すること。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洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

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。

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与試験

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

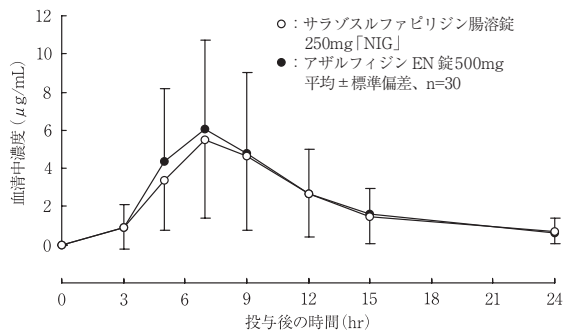
16.1.2 反復投与試験

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

16.1.3 生物学的同等性試験

〔サラゾスルファピリジン腸溶錠250mg「NIG」〕

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



薬物動態パラメータ

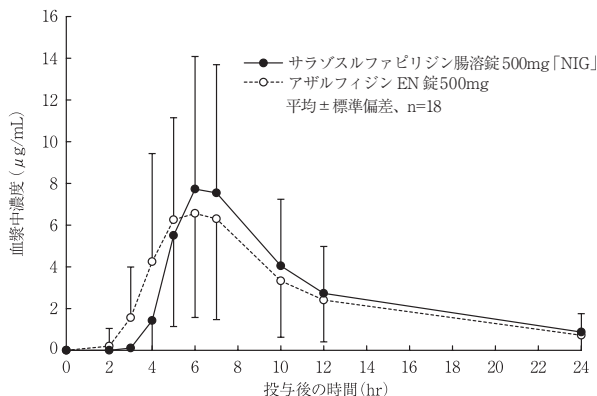
	投与量 (mg)	AUC ₀₋₂₄ (μg・hr/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
サラゾスルファピリジン腸溶錠250mg [NIG]	500	51.6 ± 38.0	6.2 ± 4.2	7.0 ± 1.5	6.2 ± 3.2
アザルフィジンEN錠500mg	500	55.4 ± 41.4	6.7 ± 4.8	6.5 ± 1.1	5.8 ± 1.8

(平均 ± 標準偏差, n=30)

血清中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

〈サラゾスルファピリジン腸溶錠500mg [NIG]〉

(2) サラゾスルファピリジン腸溶錠500mg [NIG] とアザルフィジンEN錠500mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠 (サラゾスルファピリジンとして500mg) 健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~ log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された²⁾。



薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	AUC ₀₋₂₄ (μg・hr/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
サラゾスルファピリジン腸溶錠500mg [NIG]	500	64.5 ± 50.4	8.3 ± 6.1	6.1 ± 1.3	6.2 ± 2.1
アザルフィジンEN錠500mg	500	61.0 ± 49.0	7.8 ± 5.6	5.5 ± 1.2	6.1 ± 2.3

(平均 ± 標準偏差, n=18)

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男性にサラゾスルファピリジン腸溶錠500mg1錠 (サラゾスルファピリジンとして0.5g) を食後投与した場合、空腹時と比較して、血清中濃度時間曲線下面積 (AUC_{0-∞}) に有意差はなく、サラゾスルファピリジンの吸収量には食事による影響は認められなかった¹⁾。

16.3 分布

ヒト血漿蛋白に対する結合率 (*in vitro*) は、99%以上であった³⁾。

16.4 代謝

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⁴⁾。

16.5 排泄

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

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

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相臨床試験 (二重盲検比較試験)

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

最終全般改善度 (評価対象症例)

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

注) H検定、Schefféの多重比較検定: 改善率は「改善」以上

(本剤の用法及び用量である1g/日の成績のみ記載)

1g群での副作用は、96例中21例 (21.9%) に30件発現した。主な副作用は、胃部痛・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⁵⁾。

17.1.2 国内第Ⅱ相臨床試験 (長期投与試験)

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

副作用は、112例中34例 (30.4%) に55件発現した。主な副作用は、発疹・皮疹・薬疹14件、そう痒感・かゆみ4件、むかつき3件、食欲不振3件、腫脹・腫れ・むくみ3件等であった⁶⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 抗リウマチ作用

アジュバント関節炎 (ラット) に対しては予防効果を、異種Ⅱ型コラーゲン誘発関節炎に対しては予防 (マウス) 及び治療効果 (ラット) を示した⁷⁾。また、自然発症自己免疫疾患モデルであるMRL/1マウスにおいて、滑膜細胞重層化、滑膜下軟部組織浮腫、フィブリン析出及び炎症性細胞の浸潤等の関節病変の進行を抑制した⁸⁾。さらに、組織障害に関与する多形核白血球の活性酸素産生を抑制した⁹⁾ (*in vitro*)。一方、実験的急性 (ラット)、亜急性炎症モデル (ラット) に影響せず、鎮痛作用 (マウス) もみられなかった^{10)、11)}。

18.3 免疫系に対する作用

マウス脾細胞におけるT細胞依存性抗原に対する免疫応答を用量依存的に抑制し、T細胞非依存性抗原に対する免疫応答をほとんど抑制しなかった¹²⁾ (*in vitro*)。関節リウマチ患者末梢血付着細胞からのIL-1及びIL-6産生を抑制した¹³⁾ (*in vitro*)。また、マウス脾細胞におけるT細胞のIL-2産生に対しても用量依存的な抑制作用を示した¹⁴⁾ (*in vitro*)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: サラゾスルファピリジン (Salazosulfapyridine)

化学名: 2-Hydroxy-5-[4-(pyridin-2-ylsulfamoyl) phenylazo] benzoic acid

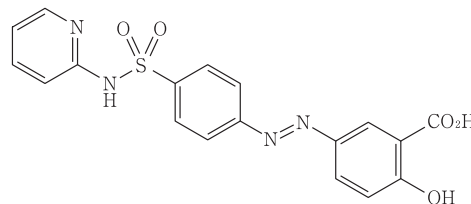
分子式: C₁₈H₁₄N₄O₅S

分子量: 398.39

融点: 240~249℃ (分解)

性状: 黄色~黄褐色の微細な粉末で、におい及び味はない。ピリジンにやや溶けにくく、エタノール (95) に溶けにくく、水、クロロホルム又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

化学構造式:



22. 包装

〈サラゾスルファピリジン腸溶錠250mg [NIG]〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

〈サラゾスルファピリジン腸溶錠500mg [NIG]〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

23. 主要文献

- 1) 内田英二 他：臨床薬理. 1990 ; 21 (2) : 377-389
- 2) 社内資料：生物学的同等性試験
- 3) Sjöquist. B. et al. : 薬物動態. 1991 ; 6 (3) : 439-456
- 4) Schröder. H. et al. : Clin Pharmacol Ther. 1972 ; 13 (4) : 539-551
- 5) 西岡久寿樹 他：リウマチ. 1991 ; 31 (3) : 327-345
- 6) 御巫清允 他：基礎と臨床. 1991 ; 25 (6) : 1749-1765
- 7) 山崎寿子 他：応用薬理. 1991 ; 41 (6) : 563-574
- 8) Abe. C. et al. : Int J Immunotherapy. 1991 ; 7 (1) : 9-14
- 9) Carlin. G. et al. : Pharmacol & Toxicol. 1989 ; 65 : 121-127
- 10) Björk. J. et al. : 基礎と臨床. 1991 ; 25 (7) : 2263-2270
- 11) 金戸洋 他：応用薬理. 1988 ; 36 (4) : 329-339
- 12) Fujiwara. M. et al. : Immunopharmacol. 1990 ; 19 : 15-21
- 13) 橋本純子 他：炎症. 1991 ; 11 (3) : 279-286
- 14) Fujiwara. M. et al. : Japan J Pharmacol. 1990 ; 54 : 121-131

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日医工株式会社 お客様サポートセンター
〒930-8583 富山市総曲輪1丁目6番21
TEL (0120) 517-215
FAX (076) 442-8948

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元 (輸入)

 **日医工岐阜工場株式会社**
NICH-IKO 富山市総曲輪1丁目6番21

* 26.2 販売元

 **日医工株式会社**
NICH-IKO 富山市総曲輪1丁目6番21