メサラジン
リアルダ錠 1200mg

第 2 部（モジュール 2）
CTD の概要（サマリー）

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.6 毒性試験の概要文

持田製薬株式会社

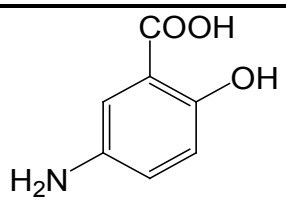
目次

2.6.6 毒性試験の概要文 4
2.6.6.1 まとめ 4
2.6.6.2 単回投与毒性試験 7
2.6.6.3 反復投与毒性試験 8
2.6.6.3.1 メサラジンのマウス 13 週間混餌投与毒性試験 8
2.6.6.3.2 メサラジンのラット 13 週間混餌投与毒性試験 9
2.6.6.3.3 メサラジンのラット 13 週間経口投与毒性試験 10
2.6.6.3.4 メサラジンのラット 26 週間経口投与毒性試験 11
2.6.6.3.5 メサラジンのイヌ 52 週間経口投与毒性試験 12
2.6.6.3.6 アサコール®錠のイヌ 52 週間経口投与毒性試験（試験 1） 13
2.6.6.3.7 アサコール®錠のイヌ 52 週間経口投与毒性試験（試験 2） 13
2.6.6.4 遺伝毒性試験 13
2.6.6.5 がん原性試験 14
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 14
2.6.6.7 局所刺激性試験 15
2.6.6.7.1 メサラジンのウサギ 4 週間直腸内投与粘膜刺激性試験 15
2.6.6.7.2 メサラジンのウサギ4週間直腸内投与および4週間休薬による粘膜刺激性試験 15
2.6.6.8 その他の毒性試験 15
2.6.6.8.1 抗原性試験 15
2.6.6.8.2 イヌにおける乾燥性角結膜炎の検討試験 15
2.6.6.9 考察および結論 15
2.6.6.9.1 メサラジンの毒性評価 15
2.6.6.9.2 不純物の安全性評価 17
2.6.6.9.3 新添加物の安全性評価 19
2.6.6.10 図表 20
2.6.6.11 参考文献一覧 21

毒性試験の項の略語一覧

略語	内容
Ac-5-ASA	*N*-アセチル-5-アミノサリチル酸
A/G 比	アルブミン／グロブリン比
Alb	アルブミン
AUC	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-24}	投与 0 時間から投与後 24 時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	投与 0 時間から投与後無限大時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
BUN	血中尿素窒素
Ca	カルシウム
CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巣細胞
Cl	クロライド
C_{max}	最高血漿中薬物濃度
Cre	クレアチニン
CV	変動係数
DDS	薬物送達システム
E. coli	*Escherichia coli*（大腸菌）
Glob	グロブリン
Glu	グルコース
GOT	グルタミン酸－オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	グルタミン酸－ピルビン酸トランスアミナーゼ
Hb	血色素量
Ht	ヘマトクリット値
K	カリウム
LD_{50}	50%致死量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
Na	ナトリウム
Plt	血小板数
RBC	赤血球数
S. typhimurium	*Salmonella typhimurium*（ネズミチフス菌）

毒性試験の項の化合物一覧

一般名	化学名	構造式	由来
メサラジン	5-Aminosalicylic acid		原薬

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

メサラジンの毒性については、既承認のメサラジン製剤であるペンタサ®錠およびアサコール®錠の承認申請時に既に評価されており、また、現在までに MD-0901 の国内外の臨床試験および海外における臨床使用においても新たな副作用が報告されていないことから、本申請では、Shire 社が MD-0901 の欧米豪での申請に用いた公表論文および公表資料の成績を用いた。また、欧米豪の申請資料には含まれていないものの、本剤はメサラジンを大腸内で放出するよう設計されていることから、メサラジンの大腸粘膜に対する刺激性の評価に有用と考え、ペンタサ®注腸剤の国内申請時に用いられた「ウサギ 4 週間直腸内投与粘膜刺激性試験（2 報）」に関する公表資料の成績を使用した。さらに、メサラジンの DDS 製剤であるアサコール®錠の国内申請時に用いられた「アサコール®錠のイヌの反復投与毒性試験」に関する公表資料の成績も併せて使用した。これらの公知の成績を用いることで MD-0901 の毒性評価が可能と考えられたことから、新たな試験は実施しなかった。これらメサラジンの毒性に関する公知情報の一覧を表 2.6.6.1- 1 に示した。

表 2.6.6.1- 1　メサラジンに関する毒性情報一覧（1/2）

項目		動物種/細菌・細胞種	投与経路	期間または種類	投与量/添加濃度	試験結果	参考文献
単回投与毒性		マウス	経口（強制）	単回	不明	LD_{50}: 5000 mg/kg	1）
		ラット	経口（強制）	単回	試験 1: 500, 1000, 2000, 4000, 5000 mg/kg	LD_{50}: 4594 mg/kg	2）
					試験 2: 0, 500, 2000 mg/kg	LD_{50}: ＞2000 mg/kg	3）
			腹腔内	単回	0, 500, 1000, 2000 mg/kg	LD_{50}: ≧2000 mg/kg（雄）, 1000～2000 mg/kg（雌）	3）
		サル	経口（強制）	単回	500, 3000 mg/kg	概略の致死量: 3000 mg/kg	4）
反復投与毒性		マウス	混餌	13 週間	0, 2000, 4000, 6000, 8000, 10000 mg/kg/day	最大耐量: 2000 mg/kg/day	5）
		ラット	混餌	13 週間	0, 480, 600, 720⇒1500, 840, 960⇒2000, 1080 mg/kg/day	無毒性量: 600 mg/kg/day	5）
			経口（強制）		0, 100, 200, 400 mg/kg/day	無毒性量: 100 mg/kg/day	6）
			経口（強制）	26 週間	0, 80, 170, 360 mg/kg/day	無毒性量: 80 mg/kg/day	5）
		イヌ	経口（強制）	52 週間	0, 40, 80, 160 mg/kg/day	無毒性量: 40 mg/kg/day	5）
					0, 40[a], 120[a], 200[a] mg/kg/day	体重・摂餌量への影響: ≧120 mg/kg/day	2）
					0, 40[a], 120[a], 200[a] mg/kg/day	眼への影響: ≧120 mg/kg/day	7）, 8）
遺伝毒性	細菌を用いる復帰突然変異	*S. typhimurium*、*E. coli*	*in vitro*	直接法・代謝活性化法	0, 312.5, 625, 1250, 2500, 5000 μg/plate	陰性	9）
	姉妹染色分体交換	CHO 細胞			0, 28, 93, 280 μg/mL	陰性	10）
	染色体異常				0, 61, 130, 280 μg/mL	陰性	10）
	小核	マウス	腹腔内	3 回	0, 125, 187.5, 250 mg/kg/回	陰性	10）
				単回または 2 回	単回: 0, 62.5, 125, 250, 500 mg/kg 2 回: 250 mg/kg/回	陰性	9）
がん原性		マウス	混餌	2 年間	0, 200, 1000, 2000 mg/kg/day	がん原性なし	5）
		ラット	混餌	2 年間	0, 60, 120, 360, 480 mg/kg/day	がん原性なし	5）
			経口（強制）	試験開始 2～8 週（肝二段階発がん試験）	0, 150, 300 mg/kg/day	プロモーション作用なし	11）
生殖発生毒性	受胎能および生殖能への影響	ラット	混餌	雄: 5 週間	0, 296 mg/kg/day	影響なし	12）
			経口（強制）	雌雄: 不明	0～480 mg/kg/day	影響なし	13）
	胚・胎児発生	ラット	経口（強制）	不明	0～480 mg/kg/day	影響なし	13）
		ウサギ		不明	0～480 mg/kg/day	影響なし	13）
	出生前および出生後の発生ならびに母体機能	ラット	経口（強制）	妊娠 6 日～分娩後 21 日	0, 100, 200, 400 mg/kg/day	影響なし	14）

a：アサコール®錠をそれぞれ 1 錠、3 錠および 5 錠投与したため、体重を 10 kg として換算したときのメサラジンとしての投与量を示した。

表 2.6.6.1-1　メサラジンに関する毒性情報一覧（2/2）

項目		動物種/細菌・細胞種	投与経路	期間または種類	投与量/添加濃度	試験結果	参考文献
局所刺激性		ウサギ	直腸内	4 週間	0, 50, 100 mg/kg/day	極く軽度の刺激性	15）
				4 週間、4 週間回復	0, 100 mg/kg/day	極く軽度の刺激性回復性あり	15）
その他	能動的全身性アナフィラキシー反応	モルモット	経口（強制）皮下	経口: 週 5 回 3 週間 皮下: 週 1 回 3 週間	経口: 50, 250 mg/kg/回 皮下: 50 mg/kg/回	抗原性なし	16）
	受動的皮膚アナフィラキシー反応						
	異種受動的皮膚アナフィラキシー反応	マウス ラット	経口（強制）腹腔内	経口: 週 5 回 3 週間 腹腔内: 週 1 回　3 週間	経口: 50, 250 mg/kg/回 腹腔内: 100 μg/animal/回	抗原性なし	16）
	乾燥性角結膜炎の検討試験	イヌ	経口（強制）	52 週間	0, 40, 60, 100 mg/kg/day	乾燥性角結膜炎、涙液減少: ≧40	17）

2.6.6.2　単回投与毒性試験 [1) -4)]

メサラジンのマウスおよびラット単回投与毒性試験で得られた LD_{50} 値およびサル単回投与毒性試験で得られた概略の致死量を表 2.6.6.2- 1 に示した。

ラットでみられた主な所見は、経口投与では死亡（500 mg/kg 群の 1/20 例、1000 mg/kg 群の 1/20 例、2000 mg/kg 群の 2/20 例、4000 mg/kg 群の 8/20 例、5000 mg/kg 群の 13/20 例）、自発運動の低下、赤色尿および体重増加抑制、腹腔内投与では死亡（2000 mg/kg 群の雄 2/5 例および雌 5/5 例（いずれも投与後 1 日））、自発運動の低下、赤色尿、よろめき歩行、うずくまり、立毛および体重減少であった。

サルでみられた主な所見は、死亡（3000 mg/kg 群の雌 1/2 例（投与後 10 日））、軟便、鎮静、眼瞼下垂、尿の色調変化（淡黄褐色～黒褐色）、尿潜血ならびに腎乳頭壊死および腎乳頭水腫などの腎病変であった。

表 2.6.6.2- 1　メサラジンの単回投与毒性試験で得られた LD_{50} 値または概略の致死量

動物種 / 投与経路	マウス（LD_{50} 値: mg/kg）	ラット（LD_{50} 値: mg/kg）	サル（概略の致死量: mg/kg）
経口	5000	試験 1: 4594 試験 2: ＞2000	3000
腹腔内	－	雄: ≧2000 雌: 1000～2000	－

－：該当なし

2.6.6.3　反復投与毒性試験

2.6.6.3.1　メサラジンのマウス 13 週間混餌投与毒性試験 [5)]（表 2.6.6.3- 1）

本試験はメサラジンのマウス 2 年間混餌投与がん原性試験の用量設定を目的として実施された。

メサラジン 2000 mg/kg 投与により雄で体重増加量の減少が、雌で体重増加量の増加および血中 Glu の増加がそれぞれ認められたものの、死亡例は認められず、2000 mg/kg/day が最大耐量と推定された。したがって、2000 mg/kg/day をマウスがん原性試験の最高用量とすることが適切と考えられた。

表 2.6.6.3- 1　メサラジンのマウスにおける 13 週間混餌投与毒性試験成績

<table>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">投与量</td><td colspan="6">メサラジン（mg/kg/day）</td></tr>
<tr><td>0</td><td>2000</td><td>4000</td><td>6000[a]</td><td>8000[a]</td><td>10000[a]</td></tr>
<tr><td colspan="2">動物数</td><td>雄 10 雌 10</td><td>雄 10 雌 10</td><td>雄 10 雌 10</td><td>雄 10 雌 10</td><td>雄 10 雌 10</td><td>雄 10 雌 10</td></tr>
<tr><td colspan="2">死亡／瀕死期屠殺動物数</td><td>0</td><td>0</td><td>雄 4</td><td>雄 7 雌 3</td><td>雄 10 雌 7</td><td>雄 10 雌 9</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">一般状態</td><td colspan="2" rowspan="2">－</td><td colspan="2" rowspan="2">雄: 自発運動の低下、脱水、運動失調</td><td colspan="2">雌: 瀕死状態</td></tr>
<tr><td colspan="2">雄: ↓
雌: ↑</td></tr>
<tr><td colspan="2">体重（増加量）</td><td>－</td><td colspan="2">－</td><td colspan="3" rowspan="6"></td></tr>
<tr><td colspan="2">摂餌量</td><td colspan="3">－</td></tr>
<tr><td colspan="2">血液学的検査</td><td colspan="3">－</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">血液生化学的検査</td><td rowspan="2">－</td><td colspan="2">雌: ↑Glu</td></tr>
<tr><td>雄: ↑GOT・GPT</td></tr>
<tr><td colspan="2">尿検査</td><td colspan="3">－</td></tr>
<tr><td colspan="2">器官重量（比重量）</td><td colspan="2">－</td><td>雄: ↑肝臓・精巣</td></tr>
<tr><td colspan="2">剖検</td><td colspan="2">－</td><td>雄: 小型の腎臓（片側性）</td></tr>
<tr><td rowspan="4">病理組織学的検査</td><td>びまん性尿細管腎症</td><td>0</td><td>0</td><td>雄 4/10</td></tr>
<tr><td>多巣性／びまん性の尿細管間質性炎症</td><td>0</td><td>0</td><td>雄 3/10</td></tr>
<tr><td>多巣性／びまん性の腎乳頭壊死</td><td>0</td><td>0</td><td>雄 5/10</td></tr>
<tr><td>膀胱の慢性炎症</td><td>雌 2/10</td><td>雌 3/10</td><td>雌 6/10</td></tr>
<tr><td colspan="2">最大耐量</td><td colspan="4">2000 mg/kg/day</td></tr>
</table>

－：特記すべき変化なし　　↑：増加または上昇　　↓：減少

a：死亡または瀕死期屠殺動物が多数発生したため、投与後 13 日に生存例を全て屠殺した。

2.6.6.3.2　メサラジンのラット 13 週間混餌投与毒性試験 [5)]（表 2.6.6.3- 2、表 2.6.6.3- 3）

本試験はメサラジンのラット 2 年間混餌投与がん原性試験の用量設定を目的として実施された。

メサラジン 840 mg/kg 以上の投与により、胃または腎臓における炎症の発現例数が増加した。600 mg/kg 以下の投与では薬物投与による影響が認められなかったが、投与期間が長期にわたった場合、腎臓への影響が強く現れることが懸念されたことから、480 mg/kg/day をラットがん原性試験の最高用量とすることが適切と考えられた。

表 2.6.6.3- 2　メサラジンのラット 13 週間混餌投与毒性試験成績

投与量	メサラジン（mg/kg/day）						
	0	480	600	720⇒1500[a]	840	960⇒2000[a]	1080
動物数	雄 5 雌 5	雄 5 雌 5	雄 5 雌 5	雄 5 雌 5	雄 5 雌 5	雄 5 雌 5	雄 5 雌 5
死亡／瀕死期屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0
一般状態	－						
体重	－						
摂餌量	－						↑
器官重量	－						
剖検	－						
病理組織学的検査							
胃粘膜下の炎症	雄 0/5 雌 0/5	雄 0/5 雌 0/5	雄 0/5 雌 0/5	雄 2/5 雌 0/5	雄 2/5 雌 0/5	雄 1/5 雌 1/5	雄 2/5 雌 0/5
腎皮質の炎症	雄 1/5 雌 0/5	雄 0/5 雌 1/5	雄 1/5 雌 0/5	雄 0/5 雌 0/5	雄 1/5 雌 0/5	雄 2/5 雌 0/5	雄 4/5 雌 1/5
腎盂周囲の炎症	雄 0/5 雌 0/5	雄 0/5 雌 1/5	雄 1/5 雌 1/5	雄 0/5 雌 1/5	雄 1/5 雌 0/5	雄 1/5 雌 2/5	雄 3/5 雌 1/5
無毒性量	600 mg/kg/day						

－：特記すべき変化なし　　↑：増加

a：毒性症状が認められなかったため、投与 35 日に 720 mg/kg/day を 1500 mg/kg/day に、960 mg/kg/day を 2000 mg/kg/day にそれぞれ変更した。

表 2.6.6.3- 3　メサラジンのラット 13 週間混餌投与毒性試験における
トキシコキネティクス

投与量		メサラジン（mg/kg/day）					
		480	600	720⇒1500[a]	840	960⇒2000[a]	1080
血漿中メサラジン濃度（μg/mL）	投与 28 日	3.63	1.63	8.54	7.61	11.59	9.83
	投与 62 日	3.27	3.31	18.98	7.95	28.01	9.62
	投与 84 日	6.45	4.81	24.03	8.66	37.71	12.44
血漿中 Ac-5-ASA 濃度（μg/mL）	投与 28 日	9.18	4.17	12.34	13.81	14.25	14.17
	投与 62 日	7.45	8.13	14.73	12.80	16.03	11.40
	投与 84 日	11.97	10.92	16.80	13.77	20.03	14.75

a：毒性症状が認められなかったため、投与 35 日に 720 mg/kg/day を 1500 mg/kg/day に、960 mg/kg/day を 2000 mg/kg/day にそれぞれ変更した。

採血時刻：午前 9:00

2.6.6.3.3　メサラジンのラット 13 週間経口投与毒性試験 [6)]（表 2.6.6.3- 4）

メサラジン 200 mg/kg 以上の投与により死亡または瀕死期屠殺例がみられた。また、200 mg/kg 以上の投与により尿たん白陽性例の増加、尿潜血および腎乳頭壊死、400 mg/kg 投与により尿量の増加、尿比重の低下、尿の黄褐色化、尿中電解質（Na、K、Cl）および尿中 Cre 濃度の減少、腎臓の実および比重量の増加ならびに腎乳頭部の白色化など、主に腎臓への影響が認められた。

以上の成績より、本試験の無毒性量は 100 mg/kg/day と推定された。

表 2.6.6.3- 4　メサラジンのラット 13 週間経口投与毒性試験成績

投与量		溶媒対照	メサラジン（mg/kg/day）		
		0	100	200	400
動物数 [a]		雄 29 雌 29	雄 29 雌 29	雄 29 雌 29	雄 29 雌 29
死亡動物数		0	0	0	雄 4 雌 3
瀕死期屠殺動物数		0	0	雄 1	雄 1 雌 2
一般状態	生存例 死亡例	－			
	瀕死期屠殺例			自発運動の低下、腹臥、表皮温下降	
体重（増加量）		－			雄: ↓（傾向）
摂餌量、摂水量		－			
眼科的検査		－			
血液学的検査	生存例	－			雌雄: ↓Ht 雄: ↓RBC・Hb
	瀕死期屠殺例			↑RBC・Hb・Ht、リンパ球と好中球比率の逆転	
血液生化学的検査	生存例	－			雄: ↓Alb 量 雌: ↓たん白分画中の Alb 率・A/G 比
	瀕死期屠殺例			↑BUN・Cre	
尿検査		－		雌雄: 尿たん白陽性例の増加 雌: 尿潜血	雌雄: ↑尿量、尿の黄褐色化、↓比重・Na・K・Cl・Cre 雄: 尿潜血
器官重量		－			雌雄: ↑腎臓（実・比）
剖検	生存例	－		雌: 腎臓表面の粗造化・黄白色斑	雌雄: 腎乳頭部の白色化
	死亡例				雌雄: 腺胃粘膜の暗赤色化、胸腺の萎縮、脾臓の萎縮
	瀕死期屠殺例			胸腺の萎縮、脾臓の萎縮	
病理組織学的検査	生存例	－		雌: 腎乳頭壊死 [b]	雄: 腎乳頭壊死 [b]
	死亡例				雌雄: 腎乳頭壊死／浮腫・うっ血、胸腺の萎縮、脾臓の萎縮、胃のうっ血・潰瘍、盲腸のうっ血
	瀕死期屠殺例			腎乳頭壊死／浮腫・うっ血、胸腺の萎縮、脾臓の萎縮	
回復性試験（4 週間または 13 週間）		投与期間中に認められた変化は、尿潜血、腎乳頭部の白色化および腎乳頭壊死を除き、全て回復または回復傾向を示した。			
無毒性量		100 mg/kg/day			

－：特記すべき変化なし　　↑：増加　　↓：減少または低下

a：回復性試験（雌雄各 12 例）ならびに血中薬物濃度測定用動物（雌雄各 5 例）を含む。

b：うっ血、出血および浮腫、尿細管の拡張や好塩基性変化を伴う。

2.6.6.3.4　メサラジンのラット 26 週間経口投与毒性試験 [5)]（表 2.6.6.3- 5、表 2.6.6.3- 6）

メサラジン 360 mg/kg 投与により急性腎不全による死亡例がみられた。また、170 mg/kg 以上の投与により、腎乳頭の浮腫、尿細管の変性、尿細管の鉱質沈着および尿路上皮の過形成の発現例数増加、360 mg/kg 投与により、BUN および血中 Cre の増加、尿中電解質（Na、K、Cl、Ca）濃度の減少、腎臓の実および比重量の増加ならびに腎乳頭壊死など、主に腎臓への影響が認められた。さらに、360 mg/kg 投与により、胃の粘膜／粘膜下の線維化および膀胱の粘膜炎症の発現例数増加が認められた。

以上の成績より、本試験の無毒性量は 80 mg/kg/day と推定された。なお、血漿中薬物濃度測定の結果、無毒性量における投与 180 日でのメサラジンの血漿中濃度（雌雄の平均値）は 26.7 μg/mL であり、国内の健康成人男女に MD-0901 を 4.8 g/日、1 日 1 回、7 日間反復投与したときの C_{max}（4.044 μg/mL）に比し（2.7.2.2.1.1.1 項）、6.6 倍であった。

表 2.6.6.3- 5　メサラジンのラット 26 週間経口投与毒性試験成績

投与量	溶媒対照	メサラジン（mg/kg/day）		
	0	80	170	360
動物数	雄 20 雌 20	雄 20 雌 20	雄 20 雌 20	雄 20 雌 20
死亡動物数 [a]	0	0	0	雌 1
瀕死期屠殺動物数	0	雌 1[b]	0	0
一般状態（死亡/瀕死期屠殺動物）	肛門性器周囲の汚れ、嗜眠、蒼白、衰弱、呼吸困難			
体重	－			
摂餌量	－		↑	
眼科的検査	－			
血液学的検査	－			雄: ↓Hb[c]・MCHC[c] ↑Plt[c]
血液生化学的検査	－			雌: ↑BUN[d]・Cre[d]・Glob[d]
尿検査	－			雌雄: ↓Na・K・Cl・Ca
器官重量	－			雌雄: ↑腎臓（実・比・脳比） 雌: ↑脾臓（実・比・脳比）
剖検	－			
病理組織学的検査				
胃の粘膜／粘膜下の線維化	雄 0/20 雌 0/20	雄 0/20 雌 0/20	雄 0/20 雌 0/20	雄 1/20　雌 2/20
腎乳頭壊死	雄 0/20 雌 0/20	雄 0/20 雌 0/20	雄 0/20 雌 0/20	雄 10/20　雌 8/20
腎乳頭の浮腫	雄 0/20 雌 0/20	雄 0/20 雌 0/20	雄 4/20 雌 4/20	雄 4/20　雌 11/20
尿細管の変性	雄 0/20 雌 0/20	雄 0/20 雌 0/20	雄 2/20 雌 1/20	雄 17/20　雌 10/20
尿細管の鉱質沈着	雄 0/20 雌 3/20	雄 0/20 雌 3/20	雄 1/20 雌 5/20	雄 8/20　雌 10/20
尿路上皮の過形成	雄 0/20 雌 0/20	雄 0/20 雌 1/20	雄 2/20 雌 0/20	雄 3/20　雌 4/20
膀胱の粘膜炎症	雄 1/20 雌 0/20	雄 1/20 雌 1/18	雄 1/20 雌 2/20	雄 3/18　雌 2/20
無毒性量	80 mg/kg/day			

－：特記すべき変化なし　　↑：増加　　↓：減少

a：投与過誤による死亡（8 例）を除く。

b：脳の出血性炎症による瀕死期屠殺動物

c：投与終了時の検査で認められた変化

d：投与 3 ヵ月の検査で認められた変化

表 2.6.6.3- 6　メサラジンのラット 26 週間経口投与毒性試験における
トキシコキネティクス

投与量		メサラジン（mg/kg/day）					
		80	170	360	80	170	360
性		雄			雌		
血漿中メサラジン濃度（μg/mL）	投与 1 日	15.4±6.14[a]	32.8±3.82	74.3±20.8	12.7±4.11	40.6±13.9	84.8±10.4
	投与 30 日	22.2±7.51	47.0±14.8	81.7±17.5	19.4±2.27	55.3±9.69	96.9±14.5
	投与 180 日	29.0±10.2	70.8±14.6	91.2±11.4	24.4±9.90	82.0±19.1	119±47.3
血漿中 Ac-5-ASA 濃度（μg/mL）	投与 1 日	24.8±4.99	30.6±14.5	26.6±6.51	23.4±4.47	23.4±5.45	28.2±7.01
	投与 30 日	26.2±7.47	34.3±12.6	28.7±7.39	22.5±6.24	26.6±6.59	30.1±12.6
	投与 180 日	21.0±3.14	25.6±6.40	31.3±3.54	21.9±3.80	27.4±8.00	32.0±11.9

a：平均±標準偏差

2.6.6.3.5　メサラジンのイヌ 52 週間経口投与毒性試験 [5)]（表 2.6.6.3- 7、表 2.6.6.3- 8）

メサラジン 160 mg/kg 投与によっても死亡例はみられなかった。80 mg/kg 以上の投与により、BUN および血中 Cre の増加、尿比重の低下、腎乳頭壊死および慢性腎炎など、主に腎臓への影響が認められた。

以上の成績より、本試験の無毒性量は 40 mg/kg/day と推定された。なお、血漿中薬物濃度測定の結果、無毒性量における投与 370 日でのメサラジンの C_{max} および AUC_{0-24}（いずれも雌雄の平均値）は、それぞれ 59.0 μg/mL および 160.75 μg･h/mL であり、ヒトにおける C_{max}（4.044 μg/mL）の 14.6 倍、AUC_{0-24}（33.569 μg･h/mL）の 4.8 倍であった（2.7.2.2.1.1.1 項）。

表 2.6.6.3- 7　メサラジンのイヌ 52 週間経口投与毒性試験成績

投与量	溶媒対照		メサラジン（mg/kg/day）	
	0	40	80	160
動物数	雄 4 雌 4	雄 4 雌 4	雄 4 雌 4	雄 4 雌 4
死亡／瀕死期屠殺動物数	0	0	0	0
一般状態	－			雌: 自発運動の低下、脱水、脱水による血液量減少
体重、摂餌量	－			
眼科的検査、心電図、血液学的検査	－			
血液生化学的検査	－		↑BUN・Cre	
尿検査	－		↓比重	
器官重量	－			
剖検 腎臓表面の陥凹またはくぼみ、腎皮質・髄質の線状の蒼白、腎乳頭壊死	雄 0/4 雌 0/4	雄 0/4 雌 0/4	雄 2/4 雌 0/4	雄 4/4 雌 4/4
病理組織学的検査 慢性腎炎	雄 0/4 雌 0/4	雄 0/4 雌 0/4	雄 1/4 雌 2/4	雄 2/4 雌 3/4
無毒性量	40 mg/kg/day			

－：特記すべき変化なし　　↑：増加　　↓：低下

表 2.6.6.3- 8　メサラジンのイヌ 52 週間経口投与毒性試験におけるトキシコキネティクス

投与量		メサラジン（mg/kg/day）					
		40	80	160	40	80	160
性		雄			雌		
動物数		4	4	4	4	4	4
血漿中メサラジン濃度（C_{max}: μg/mL）	投与 1 日	52.15±20.0[a]	67.44±28.3	128.5±12.1	58.15±7.9	96.53±24.5	114.3±24.8
	投与 6 日	42.97±49.0	78.91±19.3	116.5±30.7	56.60±35.0	82.62±23.8	104.1±18.5
	投与 29 日	47.83±39.1	78.45±30.1	109.6±26.2	41.73±19.5	69.91±21.6	107.1±23.1
	投与 189 日	60.90±16.6	99.34±15.0	116.6±12.6	65.95±5.9[b]	82.15±18.6	100.6±29.0
	投与 370 日	66.30±36.1	103.0±9.9	132.2±11.0	51.70±17.2	107.7±38.4	104.9±21.0
AUC_{0-24}（μg･h/mL）	投与 1 日	137.2±29.3	218.2±18.0	707.9±20.9	167.7±6.2	429.9±43.8	588.9±14.7
	投与 6 日	128.1±46.3	297.3±26.6	536.8±52.7	164.0±51.9	327.9±15.2	457.6±23.7
	投与 29 日	132.6±42.9	246.7±18.8	459.4±24.3	153.3±19.3	272.9±26.0	511.6±24.6
	投与 189 日	177.3±16.2	353.6±13.1	479.8±17.3	192.6±12.6[b]	308.2±24.7	521.6±35.1
	投与 370 日	177.5±31.3	360.0±23.5	606.3±7.1	144.0±22.8	424.2±43.3	461.2±21.3

a：平均±CV（%）
b：n=3
Ac-5-ASA は全群かつ全ての採血ポイントにおいてほとんど検出されなかった。

2.6.6.3.6　アサコール®錠のイヌ 52 週間経口投与毒性試験（試験 1）[2)]

MD-0901 の毒性試験は実施していないが、MD-0901 と同様にメサラジンの大腸送達性を高めるように製剤設計されたアサコール®錠（メサラジンを 400 mg/錠含有）をイヌに 52 週間連日経口投与（0、40、120 および 200 mg/kg/day：動物の体重を 10 kg として換算したときのメサラジンの投与量）した。

120 mg/kg 以上の投与により、投与初期に軽度の体重減少および摂餌量の減少がみられたものの、試験期間を通じてその他の毒性所見は認められなかった。

2.6.6.3.7　アサコール®錠のイヌ 52 週間経口投与毒性試験（試験 2）[7)，8)]

上記の試験（2.6.6.3.6 項）と同一方法で別試験を実施した。

120 mg/kg 以上の投与により、眼の黄色分泌物および粘液性結膜炎がみられた以外には、200 mg/kg までの用量において毒性所見は認められなかった。イヌ特有の症状である上記所見（2.6.6.9.1 項）を除き、明らかな毒性所見が認められなかった 200 mg/kg 群における C_{max} および $AUC_{0-\infty}$（いずれも雌雄の平均値、最終投与後）は、それぞれ 50.6 μg/mL および 400.6 μg･h/mL であり、ヒトにおける C_{max}（4.044 μg/mL）の 12.5 倍、AUC_{0-24}（33.569 μg･h/mL）の 11.9 倍であった（2.7.2.2.1.1.1 項）。

2.6.6.4　遺伝毒性試験[9)，10)]

メサラジンの細菌を用いる復帰突然変異試験では、5000 μg/plate までの用量について、*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537）および *E. coli*（WP2*uvrA*）を用いて復帰突然変異誘発性が評価された。代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの菌株においてもメサラジン添加群で復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

メサラジンの CHO 細胞を用いる姉妹染色分体交換試験では、280 μg/mL までの用量につい

て、複製している染色体の 2 本の姉妹染色分体間の DNA の相互交換が評価された。代謝活性化の有無にかかわらず、メサラジン添加群で DNA の相互交換頻度の増加は認められなかった。

メサラジンの CHO 細胞を用いる染色体異常試験では、280 μg/mL までの用量について、染色体異常誘発性が評価された。代謝活性化の有無にかかわらず、メサラジン添加群で染色体異常の出現率の増加は認められなかった。

メサラジンのマウスの骨髄細胞を用いる小核試験では、250 mg/kg の 3 回腹腔内投与、500 mg/kg の単回腹腔内投与あるいは 250 mg/kg の 2 回腹腔内投与によっても小核を有する多染性赤血球数の増加は認められなかった。

2.6.6.5 がん原性試験 [5), 11)]

マウスにメサラジン 0、200、1000 および 2000 mg/kg/day を 2 年間混餌投与した結果、非腫瘍性病変として 200 mg/kg 以上の投与により、腎盂拡張が認められたものの、2000 mg/kg 投与によっても特定の腫瘍性病変の増加は認められなかった。

ラットにメサラジン 0、60、120、360 および 480 mg/kg/day を 2 年間混餌投与した結果、非腫瘍性病変として 60 mg/kg 以上の投与により、消化管の潰瘍性および炎症性変化、尿路上皮の過形成、腎乳頭の炎症・浮腫・壊死が認められたものの、480 mg/kg 投与によっても特定の腫瘍性病変の増加は認められなかった。

また、メサラジンのラットを用いた肝二段階発がん試験では、プロモーション試験開始時にイニシエーション処置としてジエチルニトロサミン（DEN）200 mg/kg を単回腹腔内投与し、その後、2～8 週までの 6 週間、メサラジン 0、150 および 300 mg/kg/day を経口投与した。その結果、メサラジンは DEN をイニシエーターとした場合に、肝臓および腎臓に対して影響を示さなかった。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験 [12) -14)]

メサラジンのラット受胎能および生殖能への影響に関する試験では、雄に 296 mg/kg/day を 5 週間混餌投与しても生殖能に影響は認められず、また、480 mg/kg/day までの用量を雌雄に経口投与しても受胎能および生殖能に影響は認められなかった。

メサラジンのラットおよびウサギ胚・胎児発生に関する試験では、480 mg/kg/day までの用量を経口投与しても催奇形性および胎児毒性は認められなかった。

メサラジンのラット出生前および出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験では、メサラジン 0、100、200 および 400 mg/kg/day を妊娠 6 日から分娩後 21 日まで経口投与した。400 mg/kg 投与により、親世代動物（F_0）の死亡、妊娠期間中の体重増加量および摂餌量の減少傾向がみられたが、親世代動物（F_0）の生殖能、次世代動物（F_1）および次々世代動物（F_2）の発生に影響は認められなかった。

2.6.6.7 局所刺激性試験

2.6.6.7.1 メサラジンのウサギ 4 週間直腸内投与粘膜刺激性試験 [15)]

白色ワセリンと混合したメサラジン 0、50 および 100 mg/kg/day をウサギに 4 週間直腸内投与し、メサラジンの直腸粘膜刺激性が検討された。直腸粘膜の実体顕微鏡検査ではメサラジン投与による影響はみられなかったが、病理組織学的検査ではメサラジン投与群で表面上皮の変性または腸腺上皮の扁平化が認められた。しかしながら、これらの変化は用量反応関係が明らかでなく、変化の程度も極く軽度であった。

2.6.6.7.2 メサラジンのウサギ 4 週間直腸内投与および 4 週間休薬による粘膜刺激性試験 [15)]

白色ワセリンと混合したメサラジン 0 および 100 mg/kg/day をウサギに 4 週間直腸内投与し、メサラジンの直腸粘膜刺激性およびその回復性が検討された。4 週間の休薬により、上記試験（2.6.6.7.1 項）でみられた変化は認められず、回復性の変化であることが確認された。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 抗原性試験 [16)]

メサラジンのモルモットにおける能動的全身性アナフィラキシー（ASA）反応試験、モルモットにおける受動的皮膚アナフィラキシー（PCA）反応試験および感作マウス血清を用いたラットにおける異種受動的皮膚アナフィラキシー（PCA）反応試験が実施されたが、いずれの試験においてもメサラジンに抗原性は認められなかった。

2.6.6.8.2 イヌにおける乾燥性角結膜炎の検討試験 [17)]

サラゾスルファピリジン投与による大腸炎治療中のイヌにおいて、乾燥性角結膜炎が認められたことから、その有効成分であるメサラジンを用いた検討試験が実施された。

イヌにメサラジン 0、40、60 および 100 mg/kg/day を 52 週間経口投与し、眼科的検査およびシルマー試験を実施した結果、薬物投与群で乾燥性角結膜炎および涙液の減少が認められた。

2.6.6.9 考察および結論

2.6.6.9.1 メサラジンの毒性評価

メサラジンの単回投与毒性試験の結果、ラットでみられた主な急性毒性所見は、経口投与では死亡、自発運動の低下、赤色尿および体重増加抑制、腹腔内投与では死亡、自発運動の低下、赤色尿、よろめき歩行、うずくまり、立毛および体重減少であった。また、サルでみられた主な急性毒性所見は、死亡、軟便、鎮静、眼瞼下垂、尿の色調変化（淡黄褐色～黒褐色）および尿潜血に加え、腎乳頭壊死および腎乳頭水腫などの腎病変であった。

メサラジンの反復投与毒性試験の結果、主な毒性所見として、マウス、ラットおよびイヌで腎毒性（腎乳頭壊死、腎乳頭浮腫、尿細管変性など）、マウスおよびラットで膀胱の炎症、ラットで消化管毒性（胃粘膜下の炎症・線維化）が認められた。これらの変化はいずれもメサラジンを含む非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）が有するプロスタグランジン産生抑制作用による腎臓の血行動態の障害[18]または細胞保護作用の消失[19]に起因するものと考えられた。これらの毒性のうち最も低い用量より認められたのは腎毒性であった。

MD-0901（4.8 g/日、1 日 1 回投与）、ペンタサ®錠（4.0 g/日、1 日 2 回投与）およびアサコール®錠（3.6 g/日、1 日 3 回投与）を国内健康成人に反復経口投与したときの血漿中メサラジンおよび Ac-5-ASA の曝露量（C_{max} および AUC）を表 2.6.6.9- 1 に示した。

MD-0901 投与時の 5-ASA および Ac-5-ASA の C_{max} ならびに AUC の平均値は、ペンタサ®錠投与時に比べて同程度か僅かに低値となり（約 0.6～1.1 倍）、アサコール®錠投与時に比べて同程度か僅かに高値（約 1.0～2.1 倍）であった。しかしながら、いずれの C_{max} および AUC も大きな個体間変動を示したことから、これら 3 薬剤を反復経口投与したときの曝露量（5-ASA および Ac-5-ASA の C_{max} および AUC）は大きく異なるものではないと考えられた。

表 2.6.6.9- 1　ヒトに MD-0901、ペンタサ®錠およびアサコール®錠を反復経口投与したときの血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA の C_{max} および AUC

薬剤	用量（試験番号）	例数	C_{max}（ng/mL）		AUC（ng･h/mL）	
			5-ASA	Ac-5-ASA	5-ASA	Ac-5-ASA
MD-0901	4.8 g/日、7 日間（MD090111N11）	9	4044±2838[a]	4252±2271	33569±18542[b]	48450±18166[b]
ペンタサ®錠	4.0 g/日、6 日間[e]（BT17）	6	7242.0±3334.5	7385.3±3142.5	30563.7±10722.4[c]	56552.5±14999.3[c]
アサコール®錠	3.6 g/日、7 日間（03010102）	6	2125.9±1037.2	4032.7±1906.7	15617.4±11284.1[d]	46754.5±31749.1[d]

a：平均値±標準偏差　b：AUC_{SS}　c：$AUC_{0\text{-}72}$　d：AUC_{inf}
e：1 日目および 6 日目は 2.0 g を 1 日 1 回投与
MD-0901、ペンタサ®錠およびアサコール®錠の成績は、2.7.2.2.1.1.1 項および公開されている審査報告書[8),22)]から引用

無毒性量におけるメサラジンの曝露量をヒトにおける曝露量と比較すると、ラットの血漿中薬物濃度で 6.6 倍、イヌの C_{max} および $AUC_{0\text{-}24}$ でそれぞれ 14.6 倍および 4.8 倍であり（2.6.6.3.4 および 2.6.6.3.5 項）、ヒトにおける MD-0901（4.8 g/日）の反復経口投与時のメサラジンの曝露量は、既存のメサラジン製剤であるアサコール®錠（3.6 g/日）およびペンタサ®錠（4.0 g/日）の反復経口投与時と大きく異なるものではなかったことから、本剤の安全性はこれらの製剤と同程度と考えられた。

本申請に用いた試験において一部のイヌの試験で眼への影響（眼の黄色分泌物、粘液性結膜炎、乾燥性角結膜炎、涙液の減少）が認められた。乾燥性角結膜炎はスルファサラジン、オルサラジンおよびメサラジンを含むサリチル酸のイヌへの使用において最もよくみられる副作用である[20)]。これらの眼への影響は、イヌ特有の症状であることが報告されており[21)]、実際、ヒトへのメサラジン投与による潰瘍性大腸炎の長期治療においても認められておらず、

MD-0901 の国内外の臨床試験および海外における臨床使用においても報告されていない（2.5.5 および 2.7.4 項）ことから、臨床上問題となる所見ではないと考えられた。

メサラジンの遺伝毒性試験、がん原性試験および抗原性試験の結果はいずれも陰性であった。

メサラジンのラット受胎能および生殖能への影響に関する試験の結果、雌雄親世代動物の受胎能および生殖能に影響は認められなかった。また、メサラジンのラットおよびウサギ胚・胎児発生に関する試験の結果、催奇形性および胎児毒性は認められなかった。さらに、メサラジンのラット出生前および出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験の結果、親世代動物（F_0）の生殖能、次世代動物（F_1）および次々世代動物（F_2）の発生に影響は認められなかった。

メサラジンのウサギ直腸内投与粘膜刺激性試験の結果、メサラジンは直腸粘膜刺激性（表面上皮の変性など）を示したものの、変化の程度は極く軽度であり、明らかな用量反応関係も認められず、また、回復性の変化であった。なお、アサコール®錠を用いたイヌ 52 週間経口投与毒性試験では、腸管粘膜に病理組織学的変化は認められなかった。以上のことより、MD-0901 についても、腸管粘膜に病理組織学的な影響を与える可能性は低いものと考えられた。

2.6.6.9.2 不純物の安全性評価

2.6.6.9.2.1 原薬中の不純物について

原薬の申請規格（2.3.S.4.1 項）に設定された類縁物質規格を表 2.6.6.9- 2 に示す。

メサラジンは潰瘍性大腸炎の治療薬として、欧米では 20 年以上、本邦でも 10 年以上の臨床使用実績があり、欧米においては薬局方に収載されている。また、原薬の規格として設定した類縁物質の規格はいずれも、欧州薬局方および米国薬局方の各条に定められた類縁物質規格以下に設定している（表 2.6.6.9- 2）。さらに、規格を設定した類縁物質以外の個々の類縁物質（その他類縁物質）の規格は[redacted]%以下と設定している（表 2.6.6.9- 2）。

なお、本薬は、2006 年 12 月のオランダにおける承認取得を初め、2016 年 2 月時点で世界 37 ヵ国で承認を取得している。欧米で市販されている製剤は、表 2.6.6.9- 2 に示した類縁物質規格により管理された原薬を用いて海外製造所で製造されている。本邦における製剤も同じ海外製造所において製造される予定であり、欧米向け市販品と同じ品質管理を行う必要があることから、原薬については表 2.6.6.9- 2 に示した類縁物質規格を申請規格としている。

本薬の最大 1 日投与量はメサラジンとして 4.8 g であり、ICH Q3A ガイドラインにおいて類縁物質の安全性確認が必要な閾値は 0.05%であるが、一部の類縁物質については規格が 0.05%を超えて設定されている（スルファニル酸、サリチル酸）ことより、既存の反復投与毒性試験および遺伝毒性試験の成績から、その安全性について評価した。

表 2.6.6.9- 2　メサラジンの類縁物質規格

類縁物質	申請規格	欧州薬局方 [a]	米国薬局方 [b]
スルファニル酸	[redacted]%以下	0.1%以下	－
4-アミノフェノール	[redacted]%以下	0.02%以下	0.02%以下
2-アミノフェノール	[redacted]%以下	0.02%以下	0.02%以下
3-アミノサリチル酸	[redacted]%以下	0.1%以下	0.2%以下
2,5-ジヒドロキシ安息香酸	[redacted]%以下	0.05%以下	－
サリチル酸	[redacted]%以下	0.3%以下	－
4-アミノサリチル酸	[redacted]%以下	0.05%以下	－
3,5-ジアミノサリチル酸	[redacted]%以下	0.1%以下	－
5-アミノ-2-ヒドロキシ-3-(4-スルホフェニル)安息香酸	[redacted]%以下	0.1%以下	－
その他の類縁物質	各[redacted]%以下	各 0.05%以下	0.2%以下
類縁物質の合計	[redacted]%以下	0.5%以下	1.0%以下

－: 規格が設定されていないため、「その他の類縁物質」の規格が適用される（0.2%以下）
a: European Pharmacopoeia 8.0
b: United States Pharmacopeia 37

2.6.6.9.2.1.1　一般毒性

サリチル酸のラットを用いた 28 日間混餌投与毒性試験（0, 9.35, 69.4, 237.2 mg/kg/day）における無毒性量は 237.2 mg/kg/day であった [23]。これは、メサラジン 4.8 g 投与時のサリチル酸投与量（[redacted] mg/kg、体重 50 kg として算出）に比し、[redacted] 倍であった。また、スルファニル酸のラットを用いた 28 日間経口投与毒性試験（0, 63, 250, 1000 mg/kg/day）における無毒性量は 1000 mg/kg/day であった [24]。これは、メサラジン 4.8 g 投与時のスルファニル酸投与量（[redacted] mg/kg、体重 50 kg として算出）に比し、[redacted] 倍であった。以上より、サリチル酸およびスルファニル酸のいずれも一般毒性に関する安全性は確認されているものと考えられた。

2.6.6.9.2.1.2　遺伝毒性

サリチル酸ついては、細菌を用いる復帰突然変異試験および CHO 細胞を用いる染色体異常試験が実施されており、それらの結果は陰性であった [25) -27)]。また、スルファニル酸については、細菌を用いる復帰突然変異試験およびマウスリンフォーマ TK 試験および CHO 細胞を用いる姉妹染色分体交換（SCE）試験が実施されており、それらの結果は陰性であった [28) , 29)]。以上より、サリチル酸およびスルファニル酸のいずれも遺伝毒性に関する安全性は確認されているものと考えられた。

2.6.6.9.2.2　製剤中の不純物について

製剤（MD-0901 錠 1.2 g／リアルダ錠 1.2 g）の申請規格（2.3.P.5.1 項）に設定された類縁物質規格を表 2.6.6.9- 3 に示す。製剤の類縁物質規格は、ICH Q3B ガイドラインにおいて最大 1 日投与量が 2 g を超える場合の安全性確認の閾値（0.15%以下）よりも小さい[redacted]%以下と設

定されていることから、安全性の確認は必要ないと考えられる。

表 2.6.6.9- 3　本剤（MD-0901 錠 1.2 g／リアルダ錠 1.2 g）の類縁物質規格

項目	申請規格
個々の類縁物質	[redacted]%以下
類縁物質の合計	[redacted]%以下

2.6.6.9.3　新添加物の安全性評価

本薬（MD-0901 錠 1.2 g／リアルダ錠 1.2 g）に使用される添加物のいずれの配合量も、国内での使用実績の範囲である（2.3.P.4.6 項）。各添加物の詳細について以下に説明した。

本薬に使用している添加剤の品質規格と処方量を表 2.6.6.9- 4 に示す。

添加剤の品質規格については、日局規格（ステアリン酸、デンプングリコール酸ナトリウム[redacted]、カルナウバロウ、ステアリン酸マグネシウム、タルクおよび酸化チタン）ならびに薬添規（含水二酸化ケイ素、メタクリル酸コポリマーL および S、クエン酸トリエチル）の他に、別紙規格として欧州薬局方または米国薬局方の各条に基づいた規格（カルメロースナトリウム、三二酸化鉄、マクロゴール 6000）を設定している（2.3.P.4.2 項）。

別紙規格で管理される添加物の中で、カルメロースナトリウムについては、日局規格に適合する品質であることが確認されている（2.3.P.4.4 項）。三二酸化鉄については、薬添規における[redacted]となったが（[redacted]、2.3.P.4.4 項）、本邦における三二酸化鉄の経口投与での使用実績は 95.4 mg であるのに対し、本薬の 1 日の最大投与量 4 錠の場合の三二酸化鉄の投与量は[redacted] mg であり、[redacted]、許容範囲内であると考えられる（2.3.P.4.4 項）。また、他の試験項目（[redacted]純度試験および確認試験）は薬添規規格に適合している。マクロゴール 6000 については、[redacted]であったが（[redacted]、2.3.P.4.4 項）、[redacted]と考えられ、また、マクロゴール（ポリエチレングリコール）に関しては、分子量は異なっても一般的に無毒性、非刺激性であることが知られている（2.3.P.4.4 項）。これらのことから、日局以外の規格で管理されている添加物のいずれも、品質に安全性上の懸念はないと考えられる。

本薬の添加物の処方量はいずれも、国内の経口投与における使用実績を超えていない（表 2.6.6.9- 4）。なお、本薬に使用するマクロゴール 6000 については、[redacted]が、その 1 日最大投与量は[redacted] mg（[redacted] mg／1 錠×4 錠）であり、平均分子量が本剤に使用するマクロゴール 6000（別紙規格）を[redacted]日局マクロゴール 6000（平均分子量：7300～9300）、および[redacted]日局マクロゴール 4000（平均分子量：2600～3800）の経口投与における使用実績（それぞれ 750 mg および 1206 mg）[redacted]と考えられる（2.3.P.4.4 項）。

以上のとおり、本薬に使用される添加物の品質は、日局規格、薬添規または欧米で医薬品

添加物として使用されている規格を満たすものであり、その処方量はいずれも国内の経口投与による使用実績を超えないと考えられることから、毒性に関する資料の提出が必要となる新添加物はないと考えている。

表 2.6.6.9- 4　MD-0901 製剤中の添加物処方量と最大使用量

添加物	持田申請規格	処方量			一日最大使用量[30),31)]（経口投与）
		1 錠（1200 mg）	2 錠（2400 mg）	4 錠（4800 mg）	
ステアリン酸	日局	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg	1200 mg
デンプングリコール酸ナトリウム [redacted]	日局	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg	320 mg
カルメロースナトリウム[redacted]	別紙規格[redacted]	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg	4.3 g
カルメロースナトリウム[redacted]	別紙規格[redacted]	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg	4.3 g
カルナウバロウ	日局	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg	960 mg
ステアリン酸マグネシウム	日局	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg	3 g
含水二酸化ケイ素	薬添規	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg	3.8 g
タルク	日局	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg	3384 mg
メタクリル酸コポリマーL	薬添規	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg	800 mg
メタクリル酸コポリマーS	薬添規	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg	212.4 mg
クエン酸トリエチル	薬添規	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg	152.8 mg
酸化チタン	日局	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg	384 mg
三二酸化鉄[a]	別紙規格[redacted]	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg	95.4 mg
マクロゴール 6000[b]	別紙規格[redacted]	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg	750 mg[c]

EP: 欧州薬局方（European Pharmacopoeia 8.0）
USP: 米国薬局方（United States Pharmacopeia 37）
a: [redacted]、2.3.P.4.4 項）
b: [redacted]、2.3.P.4.4 項）
c: 日局マクロゴール 6000（平均分子量：7300～9300）および日局マクロゴール 4000（平均分子量：2600～3800）の国内の経口投与における使用実績はそれぞれ 750 mg および 1206 mg

2.6.6.10　図表

本文中に記載した。

2.6.6.11 参考文献一覧

1）Koelzer PP, Giesen J. Investigation of the toxicity of p-aminosalicylic acid and its derivatives. Z Naturforschg. 1951; 6b: 183-90. ＜資料番号 4.3.5-1＞

2）Lecchini S. Relazione tossicologica del prodotto ASACOL. Università di Pavia. 1985. ＜資料番号 4.3.5-2＞

3）太田隆雄, 藤村高志, 本行孝幸, 石井美民, 川瀬重雄. Mesalazine のラット単回投与毒性試験. 応用薬理. 1994; 47: 505-7. ＜資料番号 4.3.5-3＞

4）中浦槇介, 鶴田真章, 恒成靖生, 本行孝幸, 石井美民, 川瀬重雄. Mesalazine のカニクイザルにおける単回投与毒性試験. 応用薬理. 1994; 47: 509-11. ＜資料番号 4.3.5-4＞

5）USA Summary Basis of Approval for Supplement to NDA 19,651 (SE1-005, 4 June 1996) for Asacol® (mesalamine) Delayed-Release Tablets. ＜資料番号 4.3.5-5＞

6）木村均, 藤村高志, 本行孝幸, 石井美民, 川瀬重雄. Mesalazine のラット 13 週間反復投与毒性試験および回復性試験. 応用薬理. 1994; 48: 277-88. ＜資料番号 4.3.5-6＞

7）医薬品インタビューフォーム 潰瘍性大腸炎治療剤 アサコール®錠 400mg, 製造販売元：ゼリア新薬工業株式会社, 2012 年 5 月（第 6 版）. ＜資料番号 4.3.5-7＞

8）アサコール®錠 400mg 審査報告書, 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, 平成 21 年 8 月 20 日. ＜資料番号 4.3.5-8＞

9）永澤佳子, 三輪芳久, 本行孝幸, 菅原母里, 川瀬重雄. Mesalazine の変異原性試験. 応用薬理. 1994; 48: 501-9. ＜資料番号 4.3.5-9＞

10）Witt KL, Bishop JB, McFee AF, Kumaroo V. Induction of chromosomal damage in mammalian cells in vitro and in vivo by sulfapyridine or 5-aminosalicylic acid. Mutat Res. 1992; 283: 59-64. ＜資料番号 4.3.5-10＞

11）廣内康彦, 各務進, 庄子明徳, 小林克己, 榎本眞, 畠山茂樹, 他. Mesalazine のラットを用いた肝二段階発癌試験. J Toxicol Sci. 1998; 23(suppl III): 539-52. ＜資料番号 4.3.5-11＞

12）Ó'Moráin C, Smethurst P, Doré CJ, Levi AJ. Reversible male infertility due to sulphasalazine: studies in man and rat. Gut. 1984; 25: 1078-84. ＜資料番号 4.3.5-12＞

13）Asacol® (mesalamine) Delayed-Release Tablets (Procter and Gamble Pharmaceuticals). Physicians' Desk Reference, revised Mar 2004. ＜資料番号 4.3.5-13＞

14）太田隆雄, 藤村高志, 本行孝幸, 川瀬重雄. Mesalazine のラット器官形成期, 周産期および授乳期経口投与試験. 応用薬理. 1994; 47: 513-22. ＜資料番号 4.3.5-14＞

15）ペンタサ®注腸 1g 審査報告書, 国立医薬品食品衛生研究所長, 平成 14 年 8 月 13 日. ＜資料番号 4.3.5-15＞

16）和田浩, 山田恭史, 本行孝幸, 川瀬重雄. Mesalazine の抗原性試験. 応用薬理. 1994; 47: 523-8. ＜資料番号 4.3.5-16＞

17）Barnett KC, Joseph EC. Keratoconjunctivitis sicca in the dog following 5-aminosalicylic acid administration. Hum Toxicol. 1987; 6: 377-83. ＜資料番号 4.3.5-17＞

18）Khan KNM, Alden CL. Kidney. In: Haschek WM, Rousseaux CG, Wallig MA, editors. Handbook of Toxicologic Pathology, 2nd ed. Vol. 2. San Diego: Academic Press; 2002. p.255-336. ＜資料番号 4.3.5-18＞

19）Bertram TA. Gastrointestinal tract. In: Haschek WM, Rousseaux CG, Wallig MA, editors. Handbook of Toxicologic Pathology, 2nd ed. Vol. 2. San Diego: Academic Press; 2002. p.121-85. ＜資料番号 4.3.5-19＞

20）Fogle JE, Bissett SA. Mucosal immunity and chronic idiopathic enteropathies in dogs. Compend Contin Educ Vet. 2007; 29: 290-302. ＜資料番号 4.3.5-20＞

21）Bilyard KG, Joseph EC, Metcalf R. Mesalazine: An overview of key preclinical studies. Scand J Gastroenterol. 1990; 25(suppl 172): 52-5. ＜資料番号 4.3.5-21＞

22）ペンタサ®錠 250、同錠 500 審査報告書，独立行政法人医薬品医療機器総合機構，平成 20 年 11 月 13 日. ＜資料番号 4.3.5-22＞
23）Europian Chemicals Agency, 2007-2015. Salicylic acid, Exp NS Repeated dose toxicity: oral. 001. Version 4- 29/05/2013. http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9d978748-75d0-18b8-e044-00144f67d249/AGGR-963eb1d1-3d63-43f7-aef9-5cc5e4612a2a_DISS-9d978748-75d0-18b8-e044-00144f67d249.html#AGGR-963eb1d1-3d63-43f7-aef9-5cc5e4612a2a, (Last accessed: August 20, 2015). ＜資料番号 4.3.5-23＞
24）Europian Chemicals Agency, 2007-2015. Sulphanilic acid, Exp Key Repeated dose toxicity: oral. 001. Version 4- 29/05/2013. http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9d89a539-215d-1ef9-e044-00144f67d249/AGGR-3550c5b2-22db-4064-ae82-3a21c7b8bec3_DISS-9d89a539-215d-1ef9-e044-00144f67d249.html#AGGR-3550c5b2-22db-4064-ae82-3a21c7b8bec3, (Last accessed: August 20, 2015). ＜資料番号 4.3.5-24＞
25）Europian Chemicals Agency, 2007-2015. Salicylic acid, Exp Key Genetic toxicity in vitro. 003. Version 4- 29/05/2013. http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9d978748-75d0-18b8-e044-00144f67d249/AGGR-9ac6f7fa-3eda-4152-91fe-21fa13f01a73_DISS-9d978748-75d0-18b8-e044-00144f67d249.html#AGGR-9ac6f7fa-3eda-4152-91fe-21fa13f01a73, (Last accessed: August 20, 2015). ＜資料番号 4.3.5-25＞
26）Europian Chemicals Agency, 2007-2015. Salicylic acid, Exp Key Genetic toxicity in vitro. 001. Version 4- 29/05/2013. http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9d978748-75d0-18b8-e044-00144f67d249/AGGR-5ccd8869-f106-446a-ad54-c60c367538d1_DISS-9d978748-75d0-18b8-e044-00144f67d249.html#AGGR-5ccd8869-f106-446a-ad54-c60c367538d1, (Last accessed: August 20, 2015). ＜資料番号 4.3.5-26＞
27）Cosmetic Ingredient Review Expert Panel. Safety assessment of Salicylic Acid, Butyloctyl Salicylate, Calcium Salicylate, C12-15 Alkyl Salicylate, Capryloyl Salicylic Acid, Hexyldodecyl Salicylate, Isocetyl Salicylate, Isodecyl Salicylate, Magnesium Salicylate, MEA-Salicylate, Ethylhexyl Salicylate, Potassium Salicylate, Methyl Salicylate, Myristyl Salicylate, Sodium Salicylate, TEA-Salicylate, and Tridecyl Salicylate. Int J Toxicol. 2003; 22 Suppl 3: 1-108. ＜資料番号 4.3.5-27＞
28）U. S. Environmental Protection Agency. Hazard Characterization Document, SCREENING-LEVEL HAZARD CHARACTERIZATION, Sulfanilic Acids Category, Sulfanilic acid CASRN 121-57-3, p-Cresidine sulfonic acid CASRN 6471-78-9. March, 2015. http://www.epa.gov/chemrtk/hpvis/hazchar/Category_SN355_Sulfanilic%20Acids_HC_March%202015.pdf, (Last accessed: August 13, 2015). ＜資料番号 4.3.5-28＞
29）U. S. Environmental Protection Agency. 201-16397B, Reviced Robust Summaries for Sulfanilic acid (CAS No. 121-57-3) and o-Toluene sulfonic acid, 4-amino-5-methoxy- (p-Cresidine sulfonic acid) (CAS No. 6471-78-9). November, 2006. http://www.epa.gov/hpv/pubs/summaries/sulfanil/c15443rr.pdf, (Last accessed: August 13, 2015). ＜資料番号 4.3.5-29＞
30）医薬品添加物辞典 2007. 東京: 薬事日報社; 2007. ＜資料番号 4.3.5-30＞
31）厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知. 薬食審査発 1205 第 1 号. 医薬品添加物の使用実態調査の結果について. 平成 26 年 12 月 5 日. ＜資料番号 4.3.5-31＞