

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2013に準拠して作成

潰瘍性大腸炎治療剤

メサラジン腸溶錠400mg「KN」

MESALAZINE Enteric coated Tablets 400mg「KN」

メサラジン腸溶錠

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、メサラジン400mg含有
一般名	和名：メサラジン(JAN) 洋名：Mesalazine(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2017年 2月15日 製造販売一部変更承認年月日：2017年 8月 2日（用法・用量追加による） 薬価基準収載年月日：2017年 6月16日 発売年月日：2017年 6月16日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元： 小林化工株式会社 発売元： 堀井薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	堀井薬品工業株式会社 安全性情報部 TEL：06-6942-3487 FAX：06-6942-1505 医療関係者向けホームページ： http://www.horii-pharm.co.jp/medicalstaff_gate.html

本IFは2017年8月改訂（第2版）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(PMDA)ホームページ「医薬品に関する情報」
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして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情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)ホームページ「医薬品に関する情報」(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品医療機器総合機構(PMDA)ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF 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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・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。

【IF の様式】

- ①規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

〔IF の作成〕

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

〔IF の発行〕

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構(PMDA)ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構(PMDA)ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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。しかし、薬機法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬機法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂・一部変更)

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・製剤学的特性	1	
II. 名称に関する項目		
1. 販売名	2	
(1) 和名	2	
(2) 洋名	2	
(3) 名称の由来	2	
2. 一般名	2	
(1) 和名 (命名法)	2	
(2) 洋名 (命名法)	2	
(3) ステム	2	
3. 構造式又は示性式	2	
4. 分子式及び分子量	2	
5. 化学名 (命名法)	2	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	
7. CAS登録番号	3	
III. 有効成分に関する項目		
1. 物理化学的性質	4	
(1) 外観・性状	4	
(2) 溶解性	4	
(3) 吸湿性	4	
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	
(5) 酸塩基解離定数	4	
(6) 分配係数	4	
(7) その他の主な示性値	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	5	
4. 有効成分の定量法	5	
IV. 製剤に関する項目		
1. 剤形	6	
(1) 剤形の区別、外観及び性状	6	
(2) 製剤の物性	6	
(3) 識別コード	6	
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、 無菌の旨及び安定なpH域等	6	
2. 製剤の組成	6	
(1) 有効成分(活性成分)の含量	6	
(2) 添加物	6	
(3) その他	6	
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	
7. 溶出性	8	
8. 生物学的試験法	10	
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10	
10. 製剤中の有効成分の定量法	10	
11. 力価	10	
12. 混入する可能性のある夾雑物	10	
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	10	
14. その他	10	
V. 治療に関する項目		
1. 効能又は効果	11	
2. 用法及び用量	11	
3. 臨床成績	11	
(1) 臨床データパッケージ	11	
(2) 臨床効果	11	
(3) 臨床薬理試験	11	
(4) 探索的試験	11	
(5) 検証的試験	11	
1) 無作為化並行用量反応試験	11	
2) 比較試験	11	
3) 安全性試験	11	
4) 患者・病態別試験	11	
(6) 治療的使用	11	
1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)	11	
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	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	12	
2. 薬理作用	12	
(1) 作用部位・作用機序	12	
(2) 薬効を裏付ける試験成績	12	
(3) 作用発現時間・持続時間	12	
VII. 薬物動態に関する項目		
1. 血中濃度の推移・測定法	13	
(1) 治療上有効な血中濃度	13	
(2) 最高血中濃度到達時間	13	
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	13	
(4) 中毒域	14	
(5) 食事・併用薬の影響	14	
(6) 母集団(ポピュレーション)解析により 判明した薬物体内動態変動要因	14	
2. 薬物速度論的パラメータ	14	
(1) 解析方法	14	
(2) 吸収速度定数	14	
(3) バイオアベイラビリティ	14	
(4) 消失速度定数	14	
(5) クリアランス	15	
(6) 分布容積	15	
(7) 血漿蛋白結合率	15	
3. 吸収	15	
4. 分布	15	
(1) 血液-脳関門通過性	15	
(2) 血液-胎盤関門通過性	15	
(3) 乳汁への移行性	15	
(4) 髄液への移行性	15	
(5) その他の組織への移行性	15	
5. 代謝	15	
(1) 代謝部位及び代謝経路	15	
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の 分子種	15	
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	15	
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	15	
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	15	
6. 排泄	16	
(1) 排泄部位及び経路	16	
(2) 排泄率	16	
(3) 排泄速度	16	
7. トランスポーターに関する情報	16	
8. 透析等による除去率	16	
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	17	

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	17	6. 包装	22
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	17	7. 容器の材質	22
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	17	8. 同一成分・同効薬	23
5. 慎重投与内容とその理由	17	9. 国際誕生年月日	23
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	17	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	23
7. 相互作用	18	11. 薬価基準収載年月日	23
(1) 併用禁忌とその理由	18	12. 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	23
(2) 併用注意とその理由	18	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	23
8. 副作用	18	14. 再審査期間	23
(1) 副作用の概要	18	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	23
(2) 重大な副作用と初期症状	18	16. 各種コード	23
(3) その他の副作用	19	17. 保険給付上の注意	23
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	19	X I. 文献	
(5) 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	19	1. 引用文献	24
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法	19	2. その他の参考文献	24
9. 高齢者への投与	20	X II. 参考資料	
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	20	1. 主な外国での発売状況	25
11. 小児等への投与	20	2. 海外における臨床支援情報	25
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	20	X III. 備考	
13. 過量投与	20	その他の関連資料	26
14. 適用上の注意	20		
15. その他の注意	20		
16. その他	20		
IX. 非臨床試験に関する項目			
1. 薬理試験	21		
(1) 薬効薬理試験 （「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）	21		
(2) 副次的薬理試験	21		
(3) 安全性薬理試験	21		
(4) その他の薬理試験	21		
2. 毒性試験	21		
(1) 単回投与毒性試験	21		
(2) 反復投与毒性試験	21		
(3) 生殖発生毒性試験	21		
(4) その他の特殊毒性	21		
X. 管理的事項に関する項目			
1. 規制区分	22		
2. 有効期間又は使用期限	22		
3. 貯法・保存条件	22		
4. 薬剤取扱い上の注意点	22		
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	22		
(2) 薬剤交付時の取扱いについて （患者等に留意すべき必須事項等）	22		
(3) 調剤時の留意点について	22		
5. 承認条件等	22		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

メサラジンは、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、メサラジン腸溶錠 400mg「KN」は、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、pH 依存性の高分子ポリマーでフィルムコーティングを施し、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た経口メサラジン製剤である。

本剤は、小林化工(株)が後発医薬品として開発を企画し、薬食発 1121 第 2 号 (平成 26 年 11 月 21 日付)に基づき、製造方法並びに規格及び試験方法の設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2017 年(平成 29 年)2 月に承認を取得し、同年 6 月の薬価収載とともに発売に至った。

なお、2017 年(平成 29 年)8 月 2 日付で寛解期における用法・用量の一部変更承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ①ロイコトリエン B₄ の生合成抑制作用を介して好中球の遊走を阻害するとともに、炎症部位で生じる活性酸素を消去することによって炎症の進展を阻止すると考えられる。
- ②潰瘍性大腸炎 (重症を除く) に効果が認められている。
- ③pH7 以上でメサラジンを放出する pH 依存型放出調節製剤である。
- ④両面刻印錠である。(表面「KN」、裏面「400」)
- ⑤副作用 (頻度不明)

重大な副作用として、骨髄抑制、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、間質性肺炎、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、黄疸があらわれたとの報告がある。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

メサラジン腸溶錠 400mg「KN」

(2) 洋名

MESALAZINE Enteric coated Tablets 400mg「KN」

(3) 名称の由来

一般名＋剤形＋規格含量＋「KN」

Kobayashi Kako Network

Kobayashi Kako Nippon

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

メサラジン(JAN)

(2) 洋名（命名法）

Mesalazine(JAN)

mesalazine(INN)

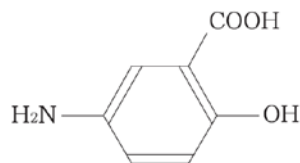
mesalamine(USAN)

(3) ステム¹⁾

サリチル酸誘導体：sal

3. 構造式又は示性式

構造式：



4. 分子式及び分子量

分子式：C₇H₇NO₃

分子量：153.14

5. 化学名（命名法）

5-Aminosalicylic acid (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別名:mesalamine

略号:5-ASA

記号番号:KMES (治験薬コード)

7. CAS 登録番号

89-57-6 (Mesalamine)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

灰白色～微灰黄色の針状結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解度

水に溶けにくく、メタノール又はエタノール(99.5)に極めて溶けにくく、ジエチルエーテル又はクロロホルムにほとんど溶けない。

2) 各種pH緩衝液における溶解度²⁾

試験液(37℃)	溶解度(mg/mL)
pH1.2	8.9
pH4.0	1.6
pH6.8	4.6
pH7.5	12.4
水	1.4

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：270～275℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数²⁾

$pK_{a1}=2.6$ (カルボキシル基、滴定法)

$pK_{a2}=5.8$ (アミノ基、滴定法)

$pK_{a3}=12.0$ (フェノール性水酸基、滴定法)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH:本品 0.10g を水 100mL に溶かした液の pH3.9～4.3 である。

紫外外部吸収スペクトル：本品の薄めたリン酸(1→1000)溶液(1→80000)につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 227～231nm 及び 298～302nm に吸収の極大を示す。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)
- (3) 塩化鉄(Ⅲ)試液による呈色反応
- (4) 芳香族第一アミンの呈色反応

4. 有効成分の定量法



電位差測定法

0.1mol/L 水酸化ナトリウム液 1mL=15.314mg $C_7H_7NO_3$

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

製品名	有効成分の 名称・含量	性状	外形		
			直径	厚さ	重量
メサラジン腸溶錠 400mg「KN」	1錠中、 メサラジン400mg 含有	帯赤褐色～褐色の 楕円形のpH依存放出性 フィルムコーティング錠	 長径：約13.8mm 短径：約7.0mm	 約6.1mm	— 約547.9mg

(2) 製剤の物性

溶出性：「IV. 製剤に関する項目 7. 溶出性」の項参照

(3) 識別コード

製品名	薬物本体	
	表	裏
メサラジン腸溶錠400mg「KN」	KN	400

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1錠中、メサラジン400mg含有

(2) 添加物

添加物として、乳糖水和物、デンプングリコール酸ナトリウム、ポビドン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、メタクリル酸コポリマーS、クエン酸トリエチル、マクロゴール6000、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄を含有する。

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性³⁾

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果		
					試験開始時	試験終了時	
苛酷試験	25℃、75%RH	無包装品	3ヵ月	性状	*1	*1	
				純度試験	RT比約3.2(%)	—	—
					その他の類縁物質(%)	0.04	0.22
					総類縁物質(%)	0.09	0.31
				溶出試験(%)	pH1.2	0.0~0.2	0.0~0.4
					pH6.4	0.0~0.4	0.0
	pH7.5		99.0~100.7		100.4~101.1		
	定量試験(対表示量%)		99.7	100.2			
	40℃		3ヵ月	性状	*1	*1	
				純度試験	RT比約3.2(%)	—	—
					その他の類縁物質(%)	0.04	0.05
					総類縁物質(%)	0.09	0.16
				溶出試験(%)	pH1.2	0.0~0.2	0.1~0.2
					pH6.4	0.0~0.4	0.0~0.6
	pH7.5		99.0~100.7		100.7~101.1		
	定量試験(対表示量%)		99.7	99.4			
	蛍光灯照射		50日 (120万lux・hr)	性状	*1	*1	
				純度試験	RT比約3.2(%)	—	—
その他の類縁物質(%)		0.04			0.01		
総類縁物質(%)		0.09			0.02		
溶出試験(%)		pH1.2		0.0~0.2	0.0		
		pH6.4		0.0~0.4	0.1~0.5		
	pH7.5	99.0~100.7	96.6~101.1				
定量試験(対表示量%)	99.7	100.0					
加速試験	40℃、75%RH	PTP包装品 (最終包装品)	6ヵ月	性状・確認試験	*1、*2	*1、*2	
				純度試験	残留溶媒(%)	*3	—
					RT比約3.2(%)	0.010~0.016	0.005~0.008
					その他の類縁物質(%)	0.035~0.042	0.021~0.035
					総類縁物質(%)	0.09~0.13	0.07~0.08
				製剤均一性試験	*4	*4	
				溶出試験(%)	pH1.2	0.0	0.0
					pH6.4	0.0~0.3	0.0~0.7
pH7.5	95.0~99.6	94.8~99.0					
定量試験(対表示量%)	98.0~101.2	98.7~101.0					

*1：帯赤褐色～褐色の楕円形の pH 依存放出性フィルムコーティング錠であった。

*2：「IV. 製剤に関する項目 9. 製剤中の有効成分の確認試験法」に適合した。

*3：エタノールの残留量は、許容限度値(5000ppm)の 1/10 以下であった。

*4：日局 (JP16) 一般試験法 製剤均一性試験法 2. 質量偏差試験に適合した。

—：定量限界未滿

最終包装製品を用いた加速試験 (40℃、75%RH、6 ヶ月) の結果、メサラジン腸溶錠 400mg 「KN」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性⁴⁾

＜溶出挙動における類似性：生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験＞
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン 医薬審第487号（平成9年12月22日付）、
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について 薬食審査発第
0229第10号（平成24年2月29日付）の別紙1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライ
ン」に従い比較、評価した。

試験条件

試験方法：日本薬局方(JP16)一般試験法 溶出試験法（パドル法）

試験液量：900mL

温度：37±0.5℃

試験液：①pH1.2（日局溶出試験 第1液）

②pH6.0（薄めたMcIlvaineの緩衝液）

③pH6.8（日局溶出試験 第2液）

④pH7.2（薄めたMcIlvaineの緩衝液）

⑤pH7.5（薄めたMcIlvaineの緩衝液）

回転数：50min⁻¹：試験液①～⑤

100min⁻¹：試験液②

判定基準

試験液①、②、③：

規定された試験時間でのみ評価し、試験剤の平均溶出率が標準剤の平均溶出率±9%の範囲にある。

試験液④、⑤：

標準剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験剤の平均溶出率が標準剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値が42以上である。

試験結果

メサラジン腸溶錠400mg「KN」の溶出挙動は、各試験液において標準剤と類似していることが確認された。

図1 メサラジン腸溶錠400mg「KN」の溶出挙動における類似性
(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

● 試験製剤 (メサラジン腸溶錠 400 mg「KN」)
○ 標準製剤 (錠剤、400 mg)
n=12

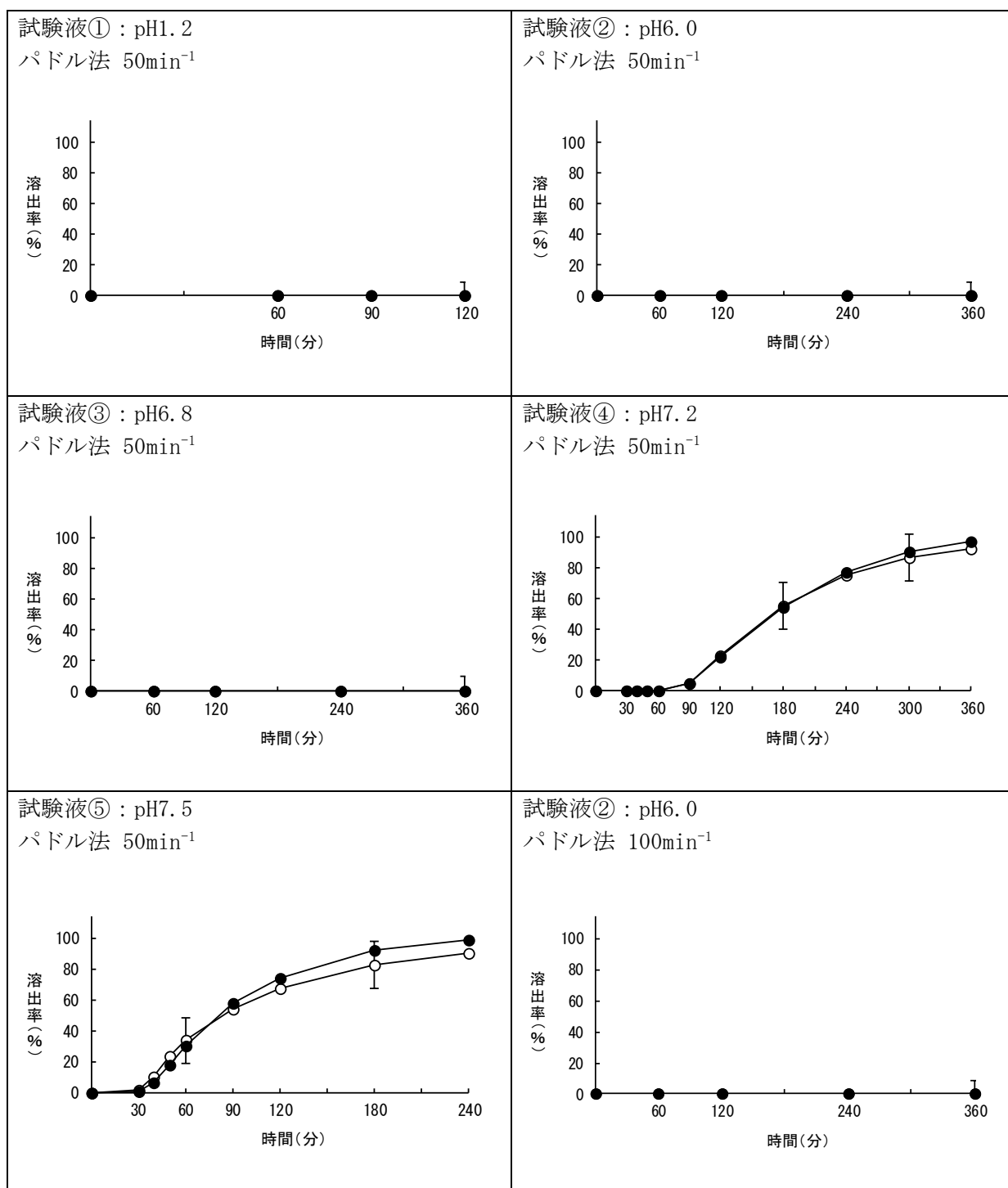


表1 メサラジン腸溶錠400mg「KN」の溶出挙動における類似性
(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件				試験製剤 (メサラジン腸溶錠 400mg「KN」)	標準製剤 (錠剤、400mg)	判定
方法	回転数	試験液	判定 時点	平均溶出率(%)	平均溶出率(%)	
パドル法	50min ⁻¹	①pH1.2	120分	0.1	0.3	適合
		②pH6.0	360分	0.1	0.1	適合
		③pH6.8	360分	0.1	0.7	適合
		④pH7.2	180分	54.5	55.7	適合
			300分	91.0	87.1	
	⑤pH7.5	60分	29.9	33.9	適合	
		180分	92.3	83.0		
100min ⁻¹	③pH6.0	360分	0.2	0.0	適合	

(n=12)

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー(内標準法)

内標準溶液：4-アミノ安息香酸の移動相溶液(1→10000)

測定波長：300nm

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

潰瘍性大腸炎(重症を除く)

2. 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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要
該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群⁵⁾

消炎作用剤(免疫抑制剤)：サラゾスルファピリジン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁶⁾

ロイコトリエン B₄ の生合成抑制作用を介して好中球の遊走を阻害するとともに、炎症部位で生じる活性酸素を消去することによって炎症の進展を阻止すると考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

以下の報告がある。⁷⁾

実験的大腸炎モデルにおける効果：3%デキストラン硫酸ナトリウム誘発大腸炎モデルで、メサラジン 100mg/kgの経口投与時、血便の改善、赤血球数及びヘマトクリット値の増加及び白血球数の減少が認められた。

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間⁸⁾

製品名	投与量	t _{max} (h)
メサラジン腸溶錠400mg「KN」	メサラジンとして1,200mgを 1日3回、6日間連続経口投与	5.4±5.2

(Mean ± S. D.、n=59)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁸⁾

＜生物学的同等性試験＞

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン 医薬審第487号(平成9年12月22日付)、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について 薬食審査発第0229第10号(平成24年2月29日付)の別紙1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い比較、評価した。

メサラジン腸溶錠400mg「KN」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1回3錠(メサラジン1,200mg)健康成人男性に水150mLとともに1日3回食後、6日間連続投与した。第I期と第II期の休薬期間は7日間とした。血漿中メサラジン未変化体濃度は、投与前1回、最終投与後2、4、6、8、10、12、14、16、24、36及び48時間目の計12時点に採血を行い、LC/MS/MS法にて測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})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(図2、表2)。

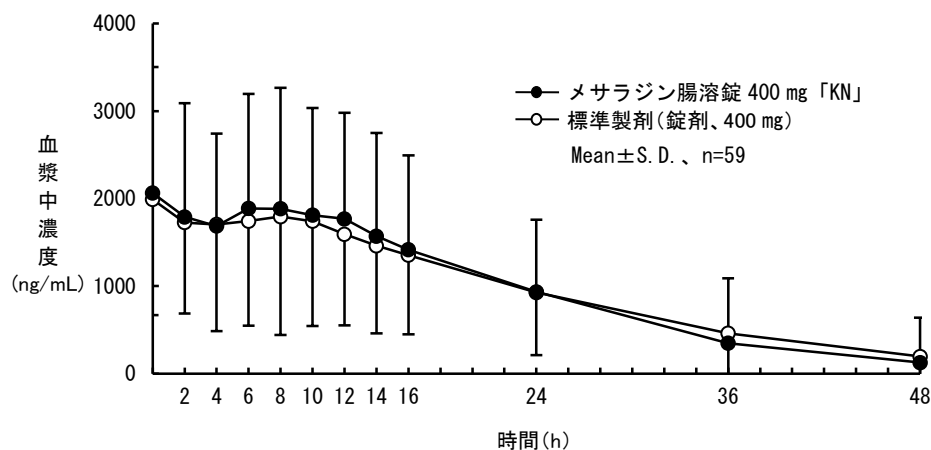


図2 メサラジンの血漿中濃度推移

表 2 薬物動態パラメータ

薬 剤 名	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→48h} (ng・h/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (h)	t1/2 (h)
メサラジン腸溶錠400mg「KN」	48210.8± 35096.0	2724.0± 1595.5	5.4±5.2	15.5±15.6
標準製剤（錠剤、400mg）	48257.3± 33037.4	2507.2± 1334.8	5.6±5.0	17.4±20.2

(Mean±S. D.、n=59)

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。

<参考>

イヌを用いて、メサラジン腸溶錠 400mg「KN」及び標準製剤それぞれ 1 錠(メサラジンとして 400mg)を単回経口投与した際の、投与 3 時間後及び 22 時間後の小腸上部、小腸下部、並びに大腸における消化管粘膜中濃度の比較を行った。その結果、メサラジン腸溶錠 400mg「KN」と標準製剤は、同様の消化管粘膜中濃度を示した。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

以下の報告がある。⁷⁾

メサラジン製剤の血漿中未変化体の濃度推移、尿中排泄及び糞中排泄に食事の影響はみられなかった。

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

Moment 法

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数⁸⁾

製品名	投与量	Ke1 (h ⁻¹)
メサラジン腸溶錠 400mg「KN」	メサラジンとして1, 200mgを 1日3回、6日間連続経口投与	0.1267±0.15836

(Mean±S. D.、n=59)

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照。

(3) 乳汁への移行性

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

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比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

以下の報告がある。⁷⁾

尿中及び糞中排泄

(2) 排泄率

該当資料なし

以下の報告がある。⁷⁾

健康成人男性にメサラジンとして 0.4・1.2・2.4・4.8g 単回経口投与後 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%。メサラジンとして 2.4g 及び 4.8g を単回経口投与後 96 時間までの未変化体の糞中排泄率は 40.1 及び 31.7%。アセチル体の糞中排泄率は 5.9 及び 2.1%。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (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。]
- (3) 重篤な腎障害のある患者[腎障害がさらに悪化するおそれがある。]
- (4) 重篤な肝障害のある患者[肝障害がさらに悪化するおそれがある。]

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 腎機能の低下している患者[排泄が遅延し、副作用があらわれるおそれがある。]
- (2) 肝機能の低下している患者[代謝が遅延し、副作用があらわれるおそれがある。]
- (3) 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[「重要な基本的注意」の項参照]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) ネフローゼ症候群、間質性腎炎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。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。
- (2) 肝炎、肝機能障害、黄疸が報告されているため、投与中は AST(GOT)、ALT(GPT)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。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。
- (3) 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。
- (4) 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に本剤を投与する場合には、慎重に投与すること。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。
- (5) 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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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。	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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用 (頻度不明)

- 1) 骨髄抑制、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：骨髄抑制、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、血小板減少症があらわれることがあるので、投与期間中は血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、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。
- 2) 心筋炎、心膜炎、胸膜炎：心筋炎、心膜炎、胸膜炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、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。
- 3) 間質性肺疾患：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、患者の状態を十分に観察し、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。
- 4) 膵炎：急性膵炎があらわれることがあるので、投与期間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し、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。
- 5) 間質性腎炎、ネフローゼ症候群、腎不全：間質性腎炎、ネフローゼ症候群、腎不全があらわれることがあるので、投与期間中は腎機能検査値に注意するなど、患者の状態を十分に観察し、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。
- 6) 肝炎、肝機能障害、黄疸：肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、 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ので、投与期間中は肝機能検査値に注意するなど、患者の状態を十分に観察し、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。

(3) その他の副作用

その他の副作用

以下のような副作用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。

	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 (GOT) 増加、ALT (GPT) 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
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、脱毛症、ループス様症候群、赤血球沈降速度増加

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 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

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (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。]

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (3) 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[「重要な基本的注意」の項参照]

重要な基本的注意

- (3) 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。
- (4) 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に本剤を投与する場合には、慎重に投与すること。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。

その他の副作用

以下のような副作用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。

	頻 度 不 明
過敏症	発疹、蕁麻疹、そう痒

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能(腎機能、肝機能等)が低下しているため、十分観察しながら慎重に投与すること。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。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、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。]
- (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けること。[ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。]

11. 小児等への投与

小児等への投与

未熟児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

適用上の注意

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

薬剤交付時：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報告されている。]

15. その他の注意

その他の注意

便中に錠剤がみられる場合がある。

16. その他

該当しない

Ⅷ. 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) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) 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：メサラジン腸溶錠400mg「KN」 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. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(外箱に表示) (安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

貯法：室温保存 (開封後は湿気を避けて保存すること)

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

【取扱い上の注意】

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。

(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)

「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 14. 適用上の注意」参照

・くすりのしおり：有り

・患者指導箋：有り「メサラジン腸溶錠400mg「KN」を服用される方へ」
(「XⅢ. 備考 その他の関連資料」の項参照)

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

PTP：100錠(10錠×10シート)、500錠(10錠×50シート)

7. 容器の材質

PTP包装：

シート：ポリ塩化ビニル(PVC)

金属

ピロー：ポリエチレン(PE)、金属

箱：紙

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：アサコール錠 400mg
同 効 薬：サラゾスルファピリジン

9. 国際誕生年月日

該当資料なし

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
メサラジン腸溶錠 400mg「KN」	2017年2月15日	22900AMX00330000

11. 薬価基準収載年月日

製品名	薬価基準収載年月日
メサラジン腸溶錠 400mg「KN」	2017年6月16日

12. 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

用法・用量追加：

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。

(平成29年8月2日付承認)

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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。

16. 各種コード

製品名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
メサラジン腸溶錠 400mg「KN」	125634502	2399009F3060	622563401

17. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品である。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 医薬品製造指針 2005
- 2) 財団法人 日本公定書協会編：医療用医薬品品質情報集 (Orange Book) No.27
- 3) 小林化工株式会社・社内資料（安定性試験）
- 4) 小林化工株式会社・社内資料（溶出試験）
- 5) 薬剤分類情報閲覧システム<<http://www.iryohoken.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>>
(2016/12/6 アクセス)
- 6) 中丸幸一ほか：日薬理誌（1994）
- 7) 一般財団法人 日本医療情報センター編：JAPIC 医療用医薬品集 2017
- 8) 小林化工株式会社・社内資料（生物学的同等性試験）

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備 考

その他の関連資料

- ・ 製品情報URL

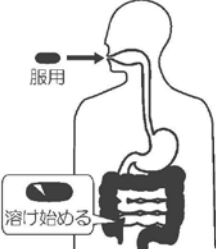
http://www.horii-pharm.co.jp/medicalstaff_gate.html

- ・ 患者指導箋

メサラジン腸溶錠400mg「KN」を服用される方へ

- このお薬は、湿気を避けて保存してください。
- このお薬は、服薬直前にシートからとり出してください。
- このお薬は、かまずに服用してください。
- このお薬は、糞便中に錠剤の破片（茶色）が見られることがありますが、問題はありません。

発売元：堀井薬品工業株式会社



製造販売元



小林化工株式会社

〒919-0603 福井県あわら市矢地5-15

発売元



堀井薬品工業株式会社

大阪府中央区内淡路町1丁目2番6号