



潰瘍性大腸炎治療剤

処方箋医薬品<sup>※</sup>

**アサコール錠400mg**

**ASACOL<sup>®</sup> tablets 400mg**

メサラジン錠

|            |                  |
|------------|------------------|
| 日本標準商品分類番号 |                  |
| 872399     |                  |
| 承認番号       | 22100AMX02265000 |
| 薬価収載年月     | 2009年12月         |
| 販売開始年月     | 2009年12月         |
| 再審査結果年月    | 2016年9月          |
| 国際誕生年月     | 1984年11月         |

貯法 室温保存  
 開封後は湿気を避けて保存すること  
 使用期限 包装に表示の使用期限内に使用すること

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

**■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。]

**■組成・性状**

|           |   |  |
|-----------|---|--|
| 販売名       | アサコール錠400mg   |  |
| 成分・含量     | 1錠中に日局メサラジン400mgを含有する。  |  |
| 添加物       | 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、ボビドン、メタクリル酸コポリマー-S、クエン酸トリエチル、黄色三酸化鉄、三酸化鉄、マクロゴール6000EP |  |
| 色・剤形      | 帯赤褐色～褐色のpH依存放出性フィルムコーティング錠  |  |
| 外形・大きさ・重量 |   |  |
|           | 表・裏面<br>側面  |  |
| 識別コード     | 長径14.7mm、短径5.9mm、厚さ6.5mm、重量547.9mg<br>ZP65（PTPに記載）  |  |

**■効能・効果**

潰瘍性大腸炎（重症を除く）

**■用法・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（「臨床成績」の項参照）。

**■使用上の注意**

**1. 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]

**2. 重要な基本的注意**

- (1) ネフローゼ症候群、間質性腎炎<sup>1),2)</sup>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<sup>3),4)</sup>、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<sup>5)</sup>。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。

**3. 相互作用**

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<br>メルカプトプリン | 骨髄抑制があらわれるおそれがある <sup>6)</sup> 。 | 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 <sup>7),8)</sup> 。 |

**4. 副作用**

国内臨床試験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において安全性解析対象となった603例中29例（4.8%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は尿中N-アセチルグルコサミニダーゼ（NAG）増加（1.7%）等であった（用法追加承認時）。

以下の副作用発現頻度は、承認時及び用法追加承認時の国内臨床試験の結果を合わせて算出した。

なお、「頻度不明」は、国内臨床試験以外の自発報告等で認められたものである。

(1) 重大な副作用

1) 骨髄抑制<sup>†)</sup>、再生不良性貧血<sup>9)</sup>、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（頻度不明）：

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<sup>10)</sup>、心膜炎、胸膜炎（頻度不明）：

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<sup>11),12)</sup>（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、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（頻度不明）：

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マ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<sup>1),2)</sup>、ネフローゼ症候群<sup>†)</sup>、腎不全<sup>†)</sup>（頻度不明）：

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<sup>3),4),†)</sup>、肝機能障害、黄疸（頻度不明）：

肝炎、AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -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。

†) 海外における情報を参考とした。

(2) 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。

|     | 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、血中アマラーゼ増加                        | 嘔吐、リパーゼ増加 <sup>†)</sup> 、血便、下血  |
| 肝臓  | ビリルビン増加 | AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、 $\gamma$ -GTP増加、ALP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 <sup>†)</sup>   |
| 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 <sup>†)</sup> 、脱毛症、ループス様症候群 <sup>†)</sup> 、赤血球沈降速度増加 <sup>†)</sup> |

†) 海外における情報を参考とした。

5. 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。

6. 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<sup>13)~15)</sup>されている。〕

7. 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。

8. 適用上の注意

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

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。）

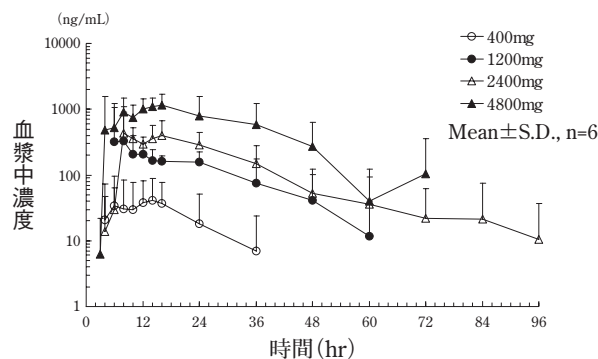
9. その他の注意

便中に錠剤がみられる場合がある。

■薬物動態

1. 血漿中濃度<sup>16)</sup>

健康成人男性に本剤を空腹時単回経口投与した際の血漿中未変化体濃度の推移及び薬物動態学的パラメータ



| 投与量 (mg) | T <sub>max</sub> (hr) | C <sub>max</sub> (ng/mL) | t <sub>1/2</sub> (hr) |
|----------|-----------------------|--------------------------|-----------------------|
| 400      | 14.7±9.0              | 58.8±68.4                | 14.3±11.6             |
| 1200     | 12.3±6.3              | 550.6±636.0              | 33.9±28.5             |
| 2400     | 14.0±5.9              | 719.6±566.1              | 24.7±21.6             |
| 4800     | 18.0±11.0             | 1723.6±625.6             | 9.1±8.2               |

(Mean±S.D., n=6)

本剤の血漿中未変化体の濃度推移に食事の影響はみられず、また、健康成人男性に本剤（メサラジンとして1回1200mg、1日3回）を7日間反復経口投与したときの血漿中未変化体の濃度推移は2日目より定常状態に達し、単回投与時と比較し大きな変動はないものと考えられた。

## 2. 代謝・排泄<sup>16)</sup>

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, 1200mg, 2400mg, 4800mg）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2400mg及び4800mg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。

## ■臨床成績<sup>17), 18), 22)</sup>

### 1. 承認時の臨床試験

国内で活動期又は寛解期の潰瘍性大腸炎患者を対象に実施した二重盲検群間比較試験の結果、本剤の1日3回投与の潰瘍性大腸炎に対する有用性が認められた。

#### (1) 活動期の潰瘍性大腸炎患者に対する効果

活動期の潰瘍性大腸炎患者に対する効果

| 投与期間 | 投与群<br>(mg/日) | UC-DAIスコアの減少度 <sup>*</sup><br>(活動指数)<br>[95%信頼区間] | 寛解率 <sup>**</sup><br>(%) | 有効率 <sup>***</sup><br>(%) |
|------|---------------|---|--------------------------|---------------------------|
| 8週間  | 2400          | 1.5 (n=58)<br>[0.7-2.3]                           | 30.3 (20/66)             | 45.5 (30/66)              |
|      | 3600          | 2.9 (n=62)<br>[2.3-3.5]                           | 45.3 (29/64)             | 64.1 (41/64)              |

活動期の潰瘍性大腸炎患者に対する効果（重症度別）

| 投与期間 | 重症度<br>(UC-DAIスコア) | 投与群<br>(mg/日) | UC-DAIスコアの減少度 <sup>*</sup><br>(活動指数) |
|------|--------------------|---------------|--------------------------------------|
| 8週間  | 3以上                | 2400          | 1.7 (n=23)                           |
|      |                    | 3600          | 1.8 (n=27)                           |
|      | 6以上                | 2400          | 1.3 (n=35)                           |
|      |                    | 3600          | 3.7 (n=35)                           |

活動期の潰瘍性大腸炎患者に対する効果（病変の広がり別）

| 投与期間 | 病変の広がり | 投与群<br>(mg/日) | UC-DAIスコアの減少度 <sup>*</sup><br>(活動指数) |
|------|--------|---------------|--------------------------------------|
| 8週間  | 直腸炎型   | 2400          | 1.8 (n=22)                           |
|      |        | 3600          | 1.7 (n=23)                           |
|      | その他    | 2400          | 1.3 (n=36)                           |
|      |        | 3600          | 3.6 (n=39)                           |

\*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

減少度=(投与前のUC-DAIスコア)-(最終判定時のUC-DAIスコア)

\*\*寛解率：最終判定時におけるUC-DAIスコアが2以下，かつ血便スコアが0になった症例を寛解として算出した。

\*\*\*有効率：寛解に至らなかった症例のうちUC-DAIスコアの減少度が2以上であった症例を改善として，寛解例と改善例を有効として算出した。

#### (2) 寛解期の潰瘍性大腸炎患者に対する効果

寛解期の潰瘍性大腸炎患者に対する効果

| 投与期間 | 投与群<br>(mg/日) | 血便の非発現率 (%)<br>[95%信頼区間]    | 非再燃率 <sup>****</sup><br>(%) |
|------|---------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 48週間 | 2400          | 76.9 (50/65)<br>[64.9-86.4] | 80.0 (52/65)                |

\*\*\*\*非再燃率：血便スコア1以上，かつUC-DAIスコアが3以上になった症例を再燃と定義し，再燃とならなかった症例数の割合として算出した。

## 2. 用法追加試験（1日1回投与と1日3回投与との比較）

寛解期潰瘍性大腸炎患者を対象に，本剤2,400mg/日を48週間反復投与した際の寛解維持作用について，非再燃率を主要評価項目として1日1回投与の1日3回投与に対する非劣性を検証した。その結果，主要解析で非劣性が検証された。

| 用法   | 被験者数             | 非再燃率* (%)<br>[95%信頼区間] | 群間差 <sup>†</sup> (%)<br>[95%信頼区間] |
|------|------------------|------------------------|-----------------------------------|
| 1日1回 | 301              | 88.4<br>[84.3-91.7]    | -1.3<br>[-6.2-3.7]                |
| 1日3回 | 299 <sup>‡</sup> | 89.6<br>[85.7-92.8]    |                                   |

\*非再燃率：血便スコア1以上，かつUC-DAIスコアが3以上になった症例を再燃と定義し，再燃とならなかった症例数の割合として算出した。

<sup>†</sup>1日1回投与群-1日3回投与群 [95%信頼区間]，非劣性の限界値：-10%

<sup>‡</sup>最終判定時の再燃の有無が欠測となった2例を除外した。

## ■薬効薬理

### 1. 実験的大腸炎モデルにおける効果<sup>19)</sup>

3%デキストラン硫酸ナトリウムで誘発され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増加及び白血球数の減少が認められた。

### 2. 作用機序<sup>20), 21)</sup>

*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<sub>4</sub>産生抑制作用を有した。

## ※ ■有効成分に関する理化学的知見

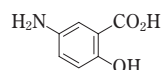
1. 一般名：メサラジン（JAN），Mesalazine（JAN，INN）

2. 化学名：5-Amino-2-hydroxybenzoic acid

3. 分子式：C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>3</sub>

4. 分子量：153.14

5. 構造式：



6. 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。

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。

7. 融点：280℃（分解）

## ■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。
- 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。
- 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ため，取扱いには注意すること。

## ■包装

PTP包装

100錠（10錠×10）

500錠（10錠×10×5）

## ※■主要文献

〈文献請求No.〉

|   |         |
|---|---------|
| 1) World MJ et al. : Nephrol. Dial. Transplant., 1996, 11, 614-621          | 018-676 |
| 2) Gisbert JP et al. : Inflamm. Bowel Dis., 2007, 13(5), 629-638            | 018-677 |
| 3) Deltenre P et al. : Gut, 1999, 44, 886-888                               | 018-685 |
| 4) Braun M et al. : Am. J. Gastroenterol., 1999, 94, 1973-1974              | 018-686 |
| 5) Turunen U et al. : Scand. J. Gastroenterol., 1987, 22(7), 798-802        | 018-678 |
| 6) Nanne KH de Boer et al. : Am. J. Gastroenterol., 2007, 102, 2747-2753    | 021-232 |
| 7) Szumlanski CL et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 1995, 39, 456-459        | 018-680 |
| 8) Dewit O et al. : Aliment. Pharmacol. Ther., 2002, 16, 79-85              | 018-681 |
| 9) Laidlaw ST et al. : Lancet, 1994, 343, 981-982                           | 018-698 |
| 10) Agnholt J et al. : Lancet, 1989, 333(8647), 1135                        | 018-682 |
| 11) Foster RA et al. : Inflamm. Bowel Dis., 2003, 9(5), 308-315             | 018-683 |
| 12) Nanayakkara PW et al. : Eur. J. Intern. Med., 2004, 15(7), 470-472      | 018-684 |
| 13) Klotz U et al. : Lancet, 1993, 342, 618-619                             | 018-687 |
| 14) Christensen LA et al. : Acta Obstet. Gynecol. Scand., 1994, 73, 399-402 | 018-688 |
| 15) Jess H et al. : Am. J. Gastroenterol., 1990, 85, 331                    | 018-689 |
| 16) Hiroaki Ito et al. : Adv. Ther., 2009, 26(8), 749-761                   | 018-692 |
| 17) Hiroaki Ito et al. : Inflamm. Bowel Dis., 2010, 16(9), 1567-1574        | 018-944 |
| 18) Hiroaki Ito et al. : Inflamm. Bowel Dis., 2010, 16(9), 1575-1582        | 018-943 |
| 19) Hori Y et al. : Jpn. J. Pharmacol., 2001, 85, 155-160                   | 018-575 |
| 20) 尾崎朋子 他：メサラジンの活性酸素・フリーラジカルに対する作用<br>(社内資料)                               |         |
| 21) 堀裕子 他：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 <sub>4</sub><br>産生抑制作用(社内資料)           |         |
| 22) Yasuo Suzuki et al. : Inflamm. Bowel Dis., 2017, 23(5), 822-832         | 028-258 |

## ※※■文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

協和キリン株式会社 くすり相談窓口

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2

電話 0120-850-150

受付時間 9：00～17：30（土・日・祝日及び弊社休日を除く）

※※販売元

**協和キリン株式会社**

東京都千代田区大手町1-9-2

製造販売元

**ゼリア新薬工業株式会社**

東京都中央区日本橋小舟町10-11