

## 抗リウマチ剤

処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

# アザルフィジン<sup>®</sup>EN錠250mg

処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

# アザルフィジン<sup>®</sup>EN錠500mg

Azulfidine<sup>®</sup> EN tablets 250mg

Azulfidine<sup>®</sup> EN tablets 500mg

サラゾスルファピリジン腸溶錠

貯 法：室温保存  
使用期限：外箱に記載

	アザルフィジン EN錠250mg	アザルフィジン EN錠500mg
承認番号	21400AMY00102000	21900AMX00656000
薬価収載	2002年7月	2007年6月
販売開始	2002年8月	1995年12月
再審査結果	—	2005年1月

### 〔禁忌(次の患者には投与しないこと)〕

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. 新生児、低出生体重児〔小児等への投与〕の項参照

### 〔組成・性状〕

販売名	アザルフィジンEN錠250mg				アザルフィジンEN錠500mg			
有効成分	日局 サラゾスルファピリジン							
含量(1錠中)	250mg				500mg			
添加物	カルナウバロウ、グリセリン脂肪酸エステル、軽質無水ケイ酸、セラセフェート、サラシミツロウ、ステアリン酸マグネシウム、タルク、トウモロコシデンプン、プロピレングリコール、ポビドン、マクロゴール20000							
外形	上面	下面	側面		上面	下面	側面	
	長径 12.8mm	短径 6.8mm	厚さ 4.6mm	重量 334.2mg	長径 18.0mm	短径 9.5mm	厚さ 5.2mm	重量 665mg
識別コード	KPh 250				KPh 102			
性状	黄色～黄褐色楕円形の腸溶性フィルムコーティング錠							

### 〔効能・効果〕

関節リウマチ

### 〔用法・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。

### \*〔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) 血液障害のある患者
- 2) 肝障害のある患者
- 3) 腎障害のある患者
- 4) 気管支喘息のある患者〔急性発作が起こるおそれがある。〕
- 5) 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。〕
- 6) 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。〕
- 7) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、授乳婦〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照
- 8) 他の薬物に対し過敏症の既往歴のある患者
- 9) 高齢者〔高齢者への投与〕の項参照

### 2. 重要な基本的注意

- 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。
- 2) 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。
- 3) 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・用量を厳守すること。
- 4) 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、腎機能検査についても定期的に行うこと。

### 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
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	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	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。

#### 4. 副作用

調査症例数3,586例中、副作用発現症例は830例(23.1%)であり、副作用発現件数は延べ1,249件であった。その主なものは、発疹280件(7.81%)、悪心・嘔吐87件(2.43%)、肝障害80件(2.23%)、腹痛73件(2.04%)、発熱71件(1.98%)、胃不快感55件(1.53%)、そう痒症53件(1.48%)等であった。(承認時までの調査及び市販後の使用成績調査の集計、再審査終了時)

##### 1) 重大な副作用

- (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%)：再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少、貧血(溶血性貧血、巨赤芽球性貧血(葉酸欠乏)等)、播種性血管内凝固症候群(DIC)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し、適切な処置を行うこと。
- (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%)：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、紅皮症型薬疹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。
- (3)過敏症候群(頻度不明)、伝染性単核球症様症状(頻度不明)：過敏症候群、伝染性単核球症様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、次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。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状が遅発性にあらわれることがある。  
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。
- (4)間質性肺炎(0.03%)、薬剤性肺炎(0.06%)、PIE症候群(頻度不明)、線維性肺胞炎(頻度不明)：間質性肺炎、薬剤性肺炎、PIE症候群、線維性肺胞炎があらわれることがあるので、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。
- (5)急性腎不全(頻度不明)、ネフローゼ症候群(頻度不明)、間質性腎炎(頻度不明)：急性腎不全、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、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (6)消化性潰瘍(出血、穿孔を伴うことがある)(頻度不明)、S状結腸穿孔(頻度不明)：消化性潰瘍(出血、穿孔を伴うことがある)、S状結腸穿孔があらわれることがあるので、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。
- (7)脳症(頻度不明)：脳症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。
- (8)無菌性髄膜(脳)炎(頻度不明)：無菌性髄膜(脳)炎(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。

- (9)心膜炎(頻度不明)、胸膜炎(頻度不明)：心膜炎、胸膜炎があらわれることがあるので、呼吸困難、胸痛、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。
- (10)SLE様症状(頻度不明)：SLE様症状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)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(GOT)、ALT(GPT)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ので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (12)ショック、アナフィラキシー(頻度不明)：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

##### 2) その他の副作用

種類	頻度	頻度不明	1～10%未満	1%未満
血液 <sup>注1)</sup>	—	—	—	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 <sup>注1)</sup>	—	—	—	AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇
腎臓 <sup>注1)</sup>	尿路結石	浮腫	—	蛋白尿、BUN上昇、血尿、腫脹、糖尿
皮膚	—	—	—	脱毛
消化器	膵炎、口腔咽頭痛	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
過敏症 <sup>注1)</sup>	光線過敏症、血清病	発疹、そう痒感	—	顔面潮紅、紅斑、蕁麻疹
精神神経系	抑うつ	—	—	頭痛、末梢神経炎、めまい、うとうと状態、耳鳴
その他	精子数及び精子運動性の可逆的な減少 <sup>注2)</sup>	発熱	—	倦怠、味覚異常、心悸亢進、筋肉痛、胸痛、関節痛、嗅覚異常

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注2) 2～3ヵ月の休業により回復するとの報告がある。

#### 5. 高齢者への投与

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。[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。]

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

##### 1) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。]

##### 2) 授乳婦

授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[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。]

## 7. 小児等への投与

- 1) 新生児、低出生体重児には投与しないこと。[高ビリルビン血症を起こすことがある。]
- 2) 小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

## 8. 過量投与

サラゾスルファピリジンの過量投与時の一般的な症状、処置は次のとおりである。

**症状：**悪心・嘔吐、胃腸障害、腹痛、精神神経系症状(傾眠、痙攣等)

**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。

## 9. 適用上の注意

薬剤交付時

- 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。
- 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。]

## 10. その他の注意

- 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。
- 2) 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。

## 〔薬物動態〕<sup>(1),(2)</sup>

アザルフィジンEN錠500mgを健康成人男子にサラゾスルファピリジンとして0.5、1、2g、それぞれ空腹時に単回経口投与した場合、小腸から吸収され、血清中濃度は投与約6時間後に最高値(約9～17μg/mL)に達し、半減期は約4時間であった。また、投与72時間後までの尿中累積排泄率は約3～8%であった。アザルフィジンEN錠500mg(サラゾスルファピリジンとして0.5g)を健康成人男子に食後投与した場合、空腹時と比較して、血清中濃度時間曲線下面積(AUC<sub>0-∞</sub>)に差はなく、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。8日間連続経口投与(1日1g、2回分割投与)した場合、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ほぼ消失した。ヒト血漿蛋白に対する結合率(*in vitro*)は、99%以上であった。

## 〔臨床成績〕

### 1. 二重盲検比較試験<sup>3)</sup>

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299例(プラセボ群：100例、1g群：99例、2g群：100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 <sup>注)</sup>
プラセボ	9	7	14	31	8	1	1	71	22.5	p<0.001
アザルフィジンEN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・用量である1g/日の成績のみ記載)

### 2. 長期投与試験<sup>4)</sup>

アザルフィジンEN錠500mg 1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、優れた認容性が認められた。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。

## 〔薬効薬理〕

### 1. 抗リウマチ作用<sup>5)~11)</sup>

アジュバント関節炎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及び治療効果を、ヒトの関節リウマチにより近い臨床病像がみられる同種II型コラーゲン誘発関節炎に対しては予防効果を示した。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。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。一方、実験的急性、亜急性炎症モデルに影響せず、鎮痛作用もみられなかった。

### 2. 免疫系に対する作用<sup>12)~14)</sup>

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。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。また、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。

### 3. 作用機序

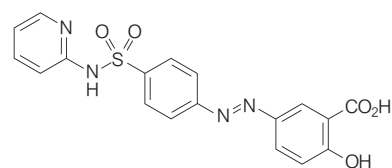
T細胞、マクロファージに作用し、それらの細胞からのサイトカイン(IL-1、2及び6)産生を抑制し、関節リウマチ患者の異常な抗体産生を抑制する。さらに、滑膜細胞の活性化や炎症性細胞の浸潤等を抑制し、かつ多形核白血球の活性酸素産生も抑制する。これらの一連の作用により、関節リウマチ患者の関節における炎症全般を抑制し、抗リウマチ作用を示すものと考えられる。

## 〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：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

構造式：



分子式：C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S

分子量：398.39

性状：本品は黄色～黄褐色の微細な粉末で、におい及び味はない。

本品は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。

本品は水酸化ナトリウム試液に溶ける。

融点：240～249℃(分解)

## 〔包装〕

アザルフィジンEN錠250mg：(PTP)100錠、500錠

アザルフィジンEN錠500mg：(PTP)100錠、500錠、

1,000錠

(バラ)300錠

## 〔主要文献〕

- 1) 内田英二 他：臨床薬理, 21(2), 377, 1990 [50295]
- 2) Sjöquist, B. et al. : 薬物動態, 6(3), 439, 1991 [50305]
- 3) 西岡久寿樹 他：リウマチ, 31(3), 327, 1991 [50302]
- 4) 御巫清允 他：基礎と臨床, 25(6), 1749, 1991 [50297]
- 5) 山崎寿子 他：応用薬理, 41(6), 563, 1991 [50314]
- 6) 内山孝一：コラーゲンII関節炎マウスを用いた、  
Salazosulfapyridine (SASP) の薬効薬理試験－治療効果  
試験, 社内資料 [50320]
- 7) Björk, J. et al. : Effect of sulfasalazine and sulfapyridine  
treatment in the homologous type II collagen arthritis  
model in the rat, 社内資料 [50321]
- 8) Abe, C. et al. : Int. J. Immunotherapy, 7(1), 9, 1991 [50309]
- 9) Björk, J. et al. : 基礎と臨床, 25(7), 2263, 1991 [50299]
- 10) 金戸 洋 他：応用薬理, 36(4), 329, 1988 [50292]
- 11) Carlin, G. et al. : Pharmacol. & Toxicol., 65, 121,  
1989 [50313]
- 12) Fujiwara, M. et al. : Japan, J. Pharmacol., 54, 121,  
1990 [50294]
- 13) 橋本純子 他：炎症, 11(3), 279, 1991 [50300]
- 14) Fujiwara, M. et al. : Immunopharmacol., 19, 15, 1990 [50293]

## \*\*〔文献請求先・製品に関するお問い合わせ先〕

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。

あゆみ製薬株式会社

〒104-0061 東京都中央区銀座四丁目12番15号

TEL 0120-137-413

受付時間 9:00~17:30(土・日・祝日・当社休日を除く)

\*\*発売



**あゆみ製薬株式会社**

東京都中央区銀座四丁目12番15号

製造販売



**ファイザー株式会社**

東京都渋谷区代々木3-22-7