

## メサラジン坐薬調製の工夫と臨床経験

船隠恵子<sup>a\*</sup>, 堀田修次<sup>a</sup>, 濱岡照隆<sup>a</sup>, 田阪武志<sup>a</sup>,  
立花広志<sup>a</sup>, 村上敬子<sup>b</sup>, 豊川達也<sup>b</sup>, 佐藤英治<sup>c</sup>,  
友田 純<sup>b</sup>

国立病院機構福山医療センター <sup>a</sup>薬剤科, <sup>b</sup>内科, <sup>c</sup>福山大学薬学部

## Mesalazine suppositories and their clinical application

Keiko Funagakure<sup>a\*</sup>, Syuzi Horita<sup>a</sup>, Terutaka Hamaoka<sup>a</sup>, Takeshi Tasaka<sup>a</sup>,  
Hiroshi Tatibana<sup>a</sup>, Takako Murakami<sup>b</sup>, Tatuya Toyokawa<sup>b</sup>, Eiji Sato<sup>c</sup>,  
Jun Tomoda<sup>b</sup>

Divisions of <sup>a</sup>Pharmacy, <sup>b</sup>Internal Medicine, National Hospital Organization Fukuyama Medical Center, Hiroshima 720-8520, Japan,  
<sup>c</sup>Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Fukuyama University, Hiroshima 729-0292, Japan

Ulcerative proctitis (UP) is a prevalent condition associated with increased morbidity, and topical mesalazine (5-aminosalicylic acid [5-ASA]) is known to inhibit the inflammatory processes in UP. We successfully devised mesalazine suppositories, in which 250mg mesalazine was equally distributed and remained stable for at least 2 weeks. We evaluated the effect of using mesalazine suppositories twice a day (BID) on two UP patients. The results demonstrated that mesalazine suppositories were efficacious, well tolerated and safe for the long-term maintenance of UP remission.

キーワード：メサラジン坐薬 (mesalazine suppositories), 潰瘍性大腸炎直腸型 (ulcerative proctitis)

## はじめに

抗炎症薬メサラジン (mesalazine) は5-アミノサリチル酸 (5-aminosalicylic acid) とも呼称され, 商品名はペンタサ® (Pentasa) である。メサラジンは潰瘍性大腸炎の内服及び注腸薬として古くから知られているが, 直腸炎型に対する経口投与は薬物動態から有効性が低く, 注腸薬は手技的な問題と患者の不快感のために使用しづらく汎用されていないのが現状である。メサラジン坐薬は本邦では市販されていないが, 欧米ではメサラミンという商品名で販売され, ことに潰瘍性大腸炎の直腸炎型に対する有効性が示唆されている<sup>1-4)</sup>。こういった背景の下, ステロイドを使用するほど重症ではなく, サラゾスルファピリジン (サラゾピリン) 坐薬では効果が不十分である患者に対し, メサラジン坐薬を使用するべくメサラジン坐剤の院内調製を試みた。当院倫理委員会承認の下, 直腸炎型の患者に投与したのでその経験を報告するとともに, 福山大学薬学部の協力を得て坐薬の含有量変化を分析したので報告する。

## 対象と方法

## 1. メサラジン坐薬の調製方法 (図1)

メサラジン錠®500mg (小林加工) を粉碎し, 坐薬1個のメサラジン含量が250mgとなるように調製した (表1)。坐薬は平田力ら (JA 北海道札幌厚生病院)<sup>5)</sup>の方法を改良し調製した。以下に, 概略する。ホスコーH-15 (丸石製薬) 101.5g を温浴 (50℃) で完全に溶解させた後, 固化する直前 (約30℃) まで放置冷却した。これにメサラジン錠500mg 25錠を粉碎後, 100号メッシュ (150μm) で篩過したものを添加し, 加温スターラーで攪拌した。ホスコーH-15とは, C<sub>12</sub>~C<sub>18</sub>までの飽和脂肪酸のモノ, ジ, トリグリセリドの混合物であり, 融点と凝固点との差が小さく, 利用範囲が広く最も一般的な坐剤基剤である。その後, 2.25ml用坐薬コンテナに, マイクロピペットを用いて2.25mlずつ50本に分注した。分注後, 直ちに坐薬の先端部1/3を水浴槽にて急速冷却し, まず坐薬下部を固化させた。その後は自然冷却により全体を固化し, 冷暗所に保存した。

## 2. メサラジン坐薬の含量安定性試験

2011年6月23日に調製したメサラジン坐薬は, 2011年7月13日に開始した含量安定性試験まで冷蔵庫にて保存した。含量安定性試験の保存条件は4℃ (冷蔵庫) および25

平成24年7月25日受理

\*〒720-8520 広島県福山市沖野上町4丁目14-17

電話: 084-922-0001 FAX: 084-931-3969

E-mail: funagakure\_keiko@fukuyama-hosp. go. jp

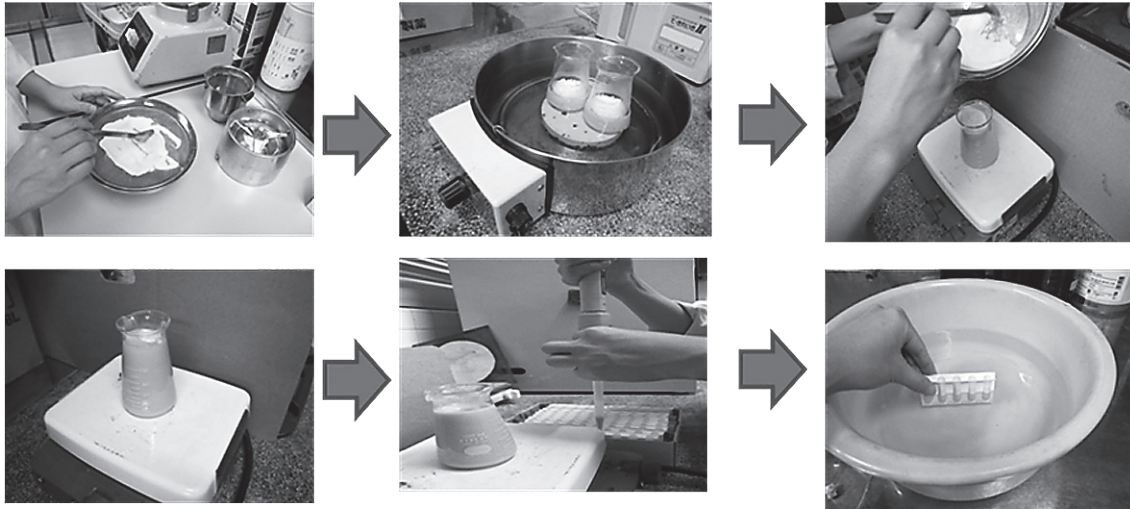


図1 メサラジン坐薬の調製法

表1 メサラジン坐薬 (250mg) 成分

メサラジン坐薬	2 個
メサラジン錠 500mg (粉碎)	1 錠
ホスコH-15 <sup>®</sup>	4.06 g

℃ (プログラム低温恒温器:  $25 \pm 2$ ℃,  $60 \pm 5$  % RH) とした。試験開始時に坐薬3個についてメサラジン含量を測定した。その後、保存2, 4, 6, 8, 12週後に坐薬をそれぞれ3個ずつ取り出し、メサラジン含量を測定した。メサラジン含量は平均値 $\pm$ 標準偏差で示した。

### 3. メサラジン定量法

#### 1) 試料溶液の調製

メサラジン坐薬1個にテトラヒドロフラン2mlを加え、40℃に加熱して溶解した。これにジエチルエーテル50mlを加えて5分間攪拌した後、pH8.0の0.1mol/lリン酸塩緩衝液40mlを加えてさらに5分間攪拌した。10分間静置後、水相を分取した。残ったジエチルエーテル相に同リン酸塩緩衝液20mlとジエチルエーテル20mlを添加して攪拌し、10分間静置後、水相を分取して先の水相と混合した。その後、同リン酸塩緩衝液10mlとジエチルエーテル10ml, 同リン酸塩緩衝液50mlとジエチルエーテル70ml, 同リン酸塩緩衝液50mlを用いて同様の操作を行い、合わせた水相を同リン酸塩緩衝液にて250mlにメスアップした。この液10mlを遠心分離 ( $1,000 \times g$  for 10min) した後、その上清1mlに内標準溶液0.3ml (0.125% p-アミノ安息香酸エチル/メタノール溶液) を添加後、薄めたリン酸 ( $1 \rightarrow 1,000$ ) を用いて10mlにメスアップした。これを試料溶液とした。

#### 2) 標準溶液の調製

メサラジン標準品40mgをpH8.0の1mol/lリン酸緩衝液を加えて溶かし20mlにメスアップした。このメサラジン溶液0.5mlに同リン酸緩衝液0.5mlを添加後、内標準溶液0.3mlを加えた。この溶液に薄めたリン酸 ( $1 \rightarrow 1,000$ ) を加えて10mlとし標準溶液とした。

#### 3) HPLCによる測定

試料溶液、標準溶液共に、次の条件で液体クロマトグラフィーを行い、内標準物のピーク面積に対するメサラジンのピーク面積の比から試料溶液のメサラジン濃度を測定した (HPLC条件: 検出波長: 300nm, カラム: TSK-GEL DDS-80TM 4.6mm $\times$ 15cm (東ソー), カラム温度: 28℃), 移動相: メタノール485ml, リン酸1ml, ラウリル硫酸ナトリウム0.865g及び臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム0.679gに蒸留水を加えて全量1,000mlに調製した (流速: 1.0ml/min)。

#### 4) 対象患者

メサラジン坐薬を調製し患者に使用するにあたり、当院の倫理委員会にて審議を委託した。その結果、保険適応外で薬剤を使用する説明に同意した文書 (図2) を患者から得ることで、同坐薬の使用が認可された。対象患者は潰瘍性大腸炎直腸炎型とした。

## 結 果

#### 1. メサラジン坐薬の含量安定性試験

調製したメサラジン坐薬を4℃および25℃で2, 4, 6, 8, 12週間保存した際の坐薬に含まれるメサラジン含量を測定した。試験開始時のメサラジン含量は $227 \pm 3$  mg (90.8%)であった。4℃保存での12週目の含量は $219 \pm 3$  mg (87.7

%)，25℃保存での12週目の含量は $225 \pm 8\text{mg}$  (89.9%)であった。これらの保存条件で12週間保存しても，メサラジン含量に有意な変化は認められなかった (図3)。

メサラジン坐薬 使用同意書	
福山医療センター長 殿	平成 年 月 日
本人	住所 _____
	氏名 _____
	ID _____
	生年月日 _____ 年 月 日 ( ) 歳
親権者または後見人等	住所 _____
	氏名 _____
	ID _____
	生年月日 _____ 年 月 日 ( ) 歳
このたび、メサラジン坐薬を院内製剤として使用するに当たり、 担当医師 _____ より、	
(1) メサラジン坐薬の使用目的と使用方法 (2) メサラジン坐薬を使用した時の効果と副作用 (3) 他の治療法の有無とその内容 (4) メサラジン坐薬の使用に同意しなくても不利益は受けないこと (5) メサラジン坐薬の使用に同意したときでも、中止の申し出ができること (6) その他患者の人権の保護に関し必用な事項 について、十分説明を受け理解しましたので、メサラジン坐薬を使用することに同意いたします。	
(注) 1. 氏名欄は署名または記名捺印してください。 2. 親権者または後見人等の欄は、本人が未成年者、意識障害者等直筆が困難なときに限り、その親権者または後見人等が署名または捺印してください。 ただし、本人が未成年者の場合であっても、説明を理解できる能力を有するときには本人の同意も必要となります。	

図2 メサラジン坐薬使用同意書

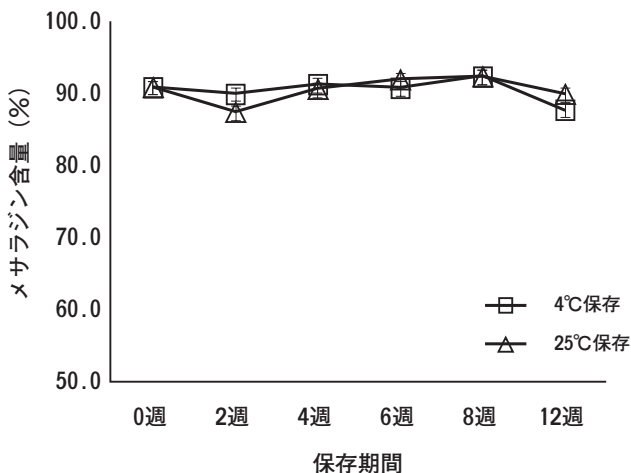


図3 メサラジン含量の経時的変化  
平均値 ± 標準偏差 (n = 3)

## 2. メサラジン使用経験

### 1) 症例1

27歳男性，炎症最強部位が直腸の左側大腸炎型の初発潰瘍性大腸炎症例。平成22年11月よりアサコール錠®400mgを1日3回毎食後，1回3錠で治療開始，症状やや増悪したために，翌2月にペンタサ®注腸1g，1日1回追加する。ペンタサ®注腸は，臨床効果はあるものの，苦痛が大きくコンプライアンスが低く，患者から使いたくないとの申し出があり，メサラジン®坐薬の同意書を得て使用開始するに至った。同坐薬のアドヒアランスは良好で，使用3ヵ月後の内視鏡検査にて炎症所見の改善が認められ，現在も使用続行中である (図4)。

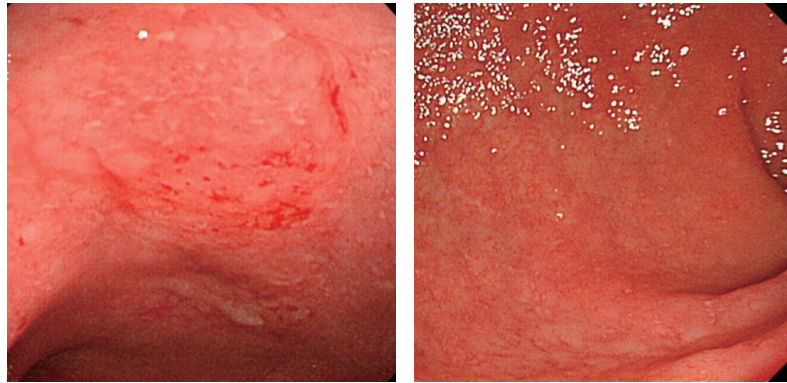
### 2) 症例2

41歳女性，潰瘍性大腸炎直腸炎型にて他院より紹介，ペンタサ®錠250mgを1日3回毎食後，1回2錠内服し，症状増悪時にサラゾピリン®坐薬を使用していた。平成23年2月，排便時出血があり，リンデロン®坐薬に変更し症状改善をみたが，同年9月，内視鏡を施行したところ粘膜の粗造と発赤がみられた。サラゾピリン坐薬では効果がなく，また，ステロイドを使用するほどではないと判断，同意書を得てメサラジン坐薬に変更した。その結果，臨床所見の改善が認められ，隔日投与にしても症状の増悪がみられなかった。現在も患者の希望にて同坐薬の使用が続行されている。

## 考 察

平田ら<sup>5)</sup>の方法に準拠して作成したメサラジン坐薬を明らかに透かしてみると，坐薬コンテナの先端部分が黒く，メサラジンが均一となっていないことが示唆された (図5 a)。作成した坐薬の断面を観察すると，明らかに薬剤の沈殿があり，メサラジンが均一に分散していないことが確認された (図5 b, c)。そこで，粉碎調剤時に通常使用している50号メッシュ (300 $\mu\text{m}$ ) を100号メッシュ (150 $\mu\text{m}$ ) で篩過することとした。当初，自然冷却にて坐薬を作成していたために坐薬が固まるのに時間を要し，その結果，メサラジンが先端に沈降する可能性が考えられた。この可能性を排除するために，コンテナ分注後早期に坐薬の先端部1/3をまず水浴槽にて冷却し，その後，自然冷却して固化することとした。その結果，先端部分が黒くなることはなくなり (図5 d)，およそ均等に分布されているのが観察された (図5 e, f)。実際，改良法で調製した坐薬を上下に2等分 (坐薬先端部を含む下半分と残りの上半分) した際のメサラジン含量の同等性 (上半分： $45.2\% \pm 2.9\%$ ，下半分： $54.8 \pm 2.9\%$ ) は改良前 (上半分： $36.9\% \pm 4.1\%$ ，下半分： $63.1 \pm 4.1\%$ ) に比べて有意に改善した ( $n = 3$ ,  $p < 0.05$ )。

メサラジン坐薬を作成後に室温散光下，冷所散光下，冷



メサラジン坐薬使用前  
血管透見の低下，粗造な粘膜を認める。  
微少な白苔と易出血性を伴う。

メサラジン坐薬使用后  
白苔減少と一部に血管透見が認められる。

図4 症例1の内視鏡像

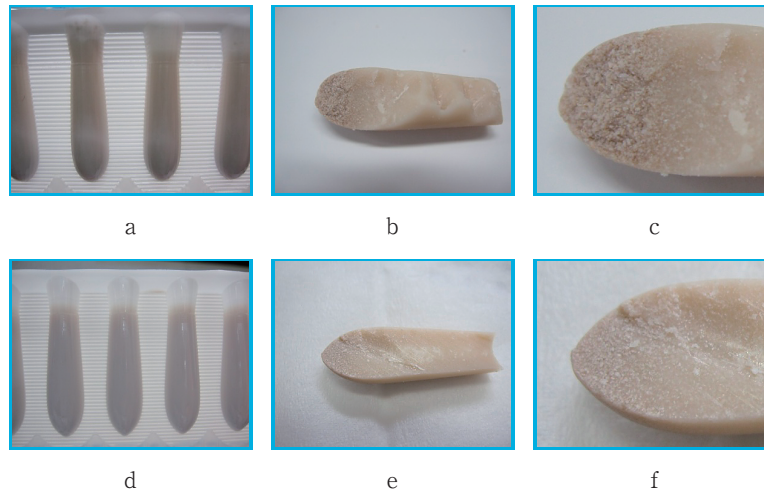


図5 メサラジン坐薬の改良  
平田らの方法で調製したメサラジン坐薬（a～c）と改良法で調製したメサラジン坐薬（d～f）

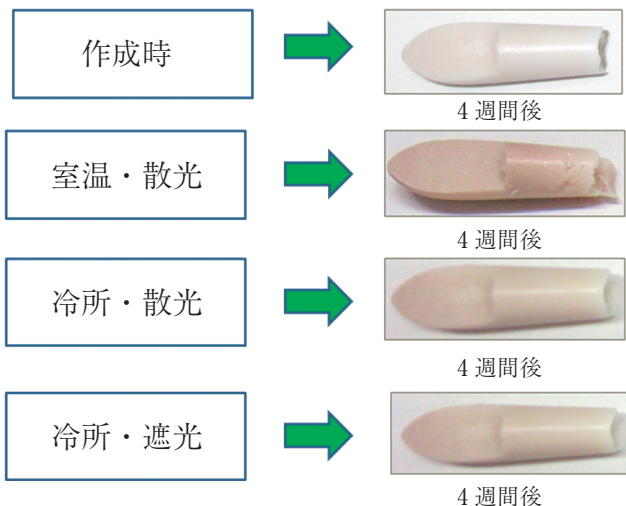


図6 メサラジン坐薬の色調変化

所遮光下において色調変化を観察すると，室温散光下，冷所散光下においては平田ら<sup>5)</sup>と同様に調製後4週目から外觀が褐色を帯びた色調の変化が認められた（図6）。これは，メサラジン錠<sup>®</sup>500mg（小林加工）を粉碎した場合，25℃，75%RHの条件下では7日目に灰白色の粉末から淡灰黄色の粉末に変化，光下保存では25日目に灰白色の粉末から淡灰黄色の粉末に変化したといった小林加工の安定性試験の報告を受けたことにより室温，散光下では変色をきたすことが予測された。以上のことから，冷暗所保存とすることにより，24週間安定であることが確認できた。平田ら<sup>5)</sup>の方法によって作成された坐薬において，メサラジン分布の均一性が担保できない原因として，メサラジン錠の粉碎が不十分で粒子が大きいことと，坐薬コンテナに分注した際の温度が問題であると結論され，改良法にて作成された

メサラジン坐薬の分析は，12週間に亘り約90%維持される安定なものであることが実証された。

潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis : UC) は，Crohn 病 (Crohn disease : CD) とともに炎症性腸疾患 (irritable bowel disease : IBD) と呼称され，比較的若年者に発症し，腹痛・血便・下痢を主症状とする。病変は主として粘膜にあり，びらん (erosion) や潰瘍 (ulcer) を形成する原因不明の大腸びまん性非特異的炎症性疾患である。治療に使用されるサリチル酸製剤にはサラゾスルファピリジン (salazosulfapyridine : SASP, 商品名 サラゾピリン® Salazopyrin) とメサラジン (mesalazine・5-aminosalicylic acid : 5-ASA, 商品名ペンタサ® Pentasa) がある。SASP は約1/3が小腸で吸収され，大腸で腸内細菌によってスルファピリジン (SP) と有効成分である5-ASAに分解される。SPは無用な副作用を示すことでも知られている。メサラジン (5-ASA) はサラゾスルファピリジン (SASP = SP + 5-ASA) からSPを取り除き，有効成分である5-ASAのみを取り出した治療薬で，副作用はサラゾスルファピリジンより少ない。メサラジン (ペンタサ®錠) は5-ASAをエチルセルロース膜でコーティングした微細顆粒に封入することで下部消化管での徐放を可能とした製剤である<sup>6)</sup>。従って，有効性と副作用の点からSASPより5-ASAであるメサラジンが優れている。

局所療法には注腸剤と坐薬がある。注腸剤にはリンデロン，ステロネマ，プレドネマ，メサラジン (ペンタサ) があり，坐薬としてはサラゾスルファピリジン (サラゾピリン®) 坐薬とメサラジン坐薬があり，後者は欧米ではメサラミンの商品名で市販されているが，本邦では市販されていない。ところで，ペンタサ注腸剤は脾湾曲に達し，左側型に適していると報告されている<sup>7-8)</sup>。直腸炎型 (ulcerative proctitis : UP) に対する多施設共同研究も既に行われており，その安全性と有効性が実証されている<sup>1-4)</sup>。メサラジン (5-ASA) 坐薬についてもS状結腸まで到達することが確認されており，直腸炎型，遠位S状結腸炎型においてはペンタサ (5-ASA) 注腸に比較してより有効であるとされている<sup>9,10)</sup>。今後は，欧米で市販されているメサラミン坐薬を取り寄せ，当院薬剤科が改良したメサラジン坐薬と比較検討し，より多くの直腸炎型症例に使用し，製剤の効果，並びに投与方法，患者の製剤に対する評価等を調査し，市販の道を目指したいと考える。ステロイドを使用するほど重症ではなく，サラゾピリン坐薬では効果が不十分であり，ペンタサ注腸のコンプライアンスの低い患者に対してメサラジン坐薬は有効と考えられ，本邦においても今後市販薬として認可される可能性は高い。

## 結 論

抗炎症薬の一つであるメサラジンが均等に分布する坐薬の調製に成功し，潰瘍性大腸炎直腸炎型の2症例に使用し，その安全性と有効性が示唆された。

## 文 献

- 1) Lamet M, Ptak T, Dallaire C, Shah U, Grace M, Spenard J, de Montigny : Efficacy and safety of mesalamine 1g HS versus 500mg BID suppositories in mild to moderate ulcerative proctitis : a multicenter randomized study. *Inflamm Bowel Dis* (2005) 11, 625-630.
- 2) Heyman MB, Kierkus J, Spenard J, Shbaklo H, Giguere M : Efficacy and safety of mesalamine suppositories for treatment of ulcerative proctitis in children and adolescents. *Inflamm Bowel Dis* (2010) 16, 1931-1939.
- 3) Andus T, Kocjan A, Muser M, Baranovsky A, Mikhailova TL, Zvyagintseva TD, Dorofeyev AE, Lozynskyy YS, Cascorbi I, Stolte M, Vieth M, Dilger K, et al. : A novel high-dose 1g mesalamine suppository (Salofalk) once daily is as efficacious as a 500-mg suppository thrice daily in active ulcerative proctitis. *Inflamm Bowel Dis* (2010) 16, 1947-1956.
- 4) Lamet M : A multicenter, randomized study to evaluate the efficacy and safety of mesalamine suppositories 1g at bedtime and 500mg Twice daily in patients with active mild-to-moderate ulcerative proctitis. *Dig Dis* (2010) 56, 513-522.
- 5) 平田 力, 小林 龍, 本谷 聡, 橋本義宏, 柴波明男, 今村哲理, 妻木良二 : 潰瘍性大腸炎におけるメサラジン坐薬の有用性, *医薬ジャーナル* (2009) 45, 2146-2153.
- 6) Gisbert JP, Gomollon F, Mate J, Pajares JM : Role of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) in treatment of inflammatory bowel disease : a systematic review. *Dig Dis Sci* (2002) 47, 471-488.
- 7) Vitti RA, Meyers F, Knight LC, Siegel JA, Malmud LS, Fishers RS : Quantitative distribution of radiolabeled 5-aminosalicylic acid enemas in patients with left-sided ulcerative colitis. *Dis Dis Sci* (1989) 34, 1792-1797.
- 8) Campieri M, Corbelli C, Gionchetti P, Brignoda C, Belluzzi A, Di Febo G, Brunetti G, Miglioli M, Barbara L : Spread and distribution of 5-ASA colonic foam and 5-ASA enema in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* (1992) 37, 1890-1897.
- 9) Williams CN, Haber G, Aquino JA : Double-blind, placebo-controlled evaluation of 5-ASA suppositories inactive distal proctitis and measurement of extent of spread using 99mTc-labeled 5-ASA suppositories. *Dig Dis Sci* (1987) 32, 71-75.
- 10) Campieri M, Gionchetti P, Belluzzi A, Brignoda C, Tabanelli GM, Miglioli M, Barbara L : 5-Aminosalicylic acid enemas or suppositories in distal ulcerative colitis ? *J Clin Gastroenterol* (1988) 10, 406-409.