

## 添付文書改訂のお知らせ

処方せん医薬品<sup>注)</sup>

潰瘍性大腸炎・クローン病治療剤

**ペンタサ<sup>®</sup>** 錠250mg

**ペンタサ<sup>®</sup>** 錠500mg

**PENTASA<sup>®</sup>** Tablets 250mg, 500mg

(メサラジン錠)

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

2012年8月

製造販売元

**杏林製薬株式会社**

東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地

謹啓 平素は格別のご高配を賜わり厚く御礼申し上げます。

さて、この度弊社のペンタサ錠 250mg・500mg について、【用法・用量】他を改訂致しましたので、ご案内申し上げます。

なお、改訂添付文書を封入した製品が、お手元に届くまでに若干の日時を要しますので、すでにお手元にある製品のご使用に際しましては、ここにご案内致します改訂内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

敬白

### 1. 改訂内容 (下線部改訂箇所)

\_\_\_\_\_ : 新規承認事項

----- : 自主改訂

改訂後	改訂前
<p><b>【用法・用量】</b>  <b>潰瘍性大腸炎</b>：通常、成人にはメサラジンとして 1 日 1,500mg を 3 回に分けて食後経口投与するが、<u>寛解期には、必要に応じて 1 日 1 回の投与とすることができる。</u>なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日 2,250mg を上限とする。                      ただし、活動期には、必要に応じて 1 日 4,000mg を 2 回に分けて投与することができる。                      通常、小児にはメサラジンとして 1 日 30~60mg/kg を 3 回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日 2,250mg を上限とする。  <b>クローン病</b>：通常、成人にはメサラジンとして 1 日 1,500mg~3,000mg を 3 回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。                      通常、小児にはメサラジンとして 1 日 40~60mg/kg を 3 回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p>	<p><b>【用法・用量】</b>  <b>潰瘍性大腸炎</b>：通常、成人にはメサラジンとして 1 日 1,500mg を 3 回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日 2,250mg を上限とする。                      ただし、活動期には、必要に応じて 1 日 4,000mg を 2 回に分けて投与することができる。                      通常、小児にはメサラジンとして 1 日 30~60mg/kg を 3 回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日 2,250mg を上限とする。  <b>クローン病</b>：通常、成人にはメサラジンとして 1 日 1,500mg~3,000mg を 3 回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。                      通常、小児にはメサラジンとして 1 日 40~60mg/kg を 3 回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p>
<p><b>【使用上の注意】</b>                      4. 副作用                      用法・用量追加承認時の臨床試験及び製造販売後調査における安全性解析対象症例 2,531 例中、臨床検査値の変動を含め副作用が報告されたのは 292 例(11.54%)であった。主な副作用症状は、下痢 66 例(2.61%)、下血・血便 28 例(1.11%)、腹痛 25 例(0.99%)等の消化器症状、発疹 17 例(0.67%)、発熱 15 例(0.59%)、肝機能異常 14 例(0.55%)等であった。また、主な臨床検査値の変動は、CRP 上昇 24 例(0.95%)、ALT(GPT) 上昇 21 例(0.83%)、白血球上昇 18 例(0.71%)等であった。以下の副作用発現頻度は、用法・用量追加承認時の臨床試験及び製造販売後調査の結果を合わせて算出した。                      なお、「頻度不明」は自発報告で認められたものである。</p>	<p><b>【使用上の注意】</b>                      4. 副作用                      総症例 2,230 例中、臨床検査値の変動を含め副作用が報告されたのは 277 例(12.42%)であった。主な副作用症状は、下痢 66 例(2.96%)、下血・血便 28 例(1.26%)、腹痛 24 例(1.08%)等の消化器症状、発疹 16 例(0.72%)、発熱 15 例(0.67%)、肝機能異常 14 例(0.63%)等であった。また、主な臨床検査値の変動は、CRP 上昇 24 例(1.08%)、ALT(GPT) 上昇 21 例(0.94%)、白血球上昇 18 例(0.81%)等であった。(用法・用量追加承認申請時)                      なお、以下の副作用において「頻度不明」は自発報告で認められたものである。</p>

改訂後					改訂前				
(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。					(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%以上 1%未満	0.1% 未満	頻度 不明 <sup>注1)</sup>		1%以上	0.1%以上 1%未満	0.1% 未満	頻度 不明 <sup>注1)</sup>
皮膚		発疹、痒痒感、 丘疹	紅斑、蕁麻疹、 脱毛 <sup>注2)</sup>		皮膚		発疹、痒痒感、 丘疹、紅斑	蕁麻疹、脱毛 <sup>注2)</sup>	
消化器	下痢	腹痛、血便、下血、 アミラーゼ上昇、 嘔気、腹部膨満感、 食欲不振、便秘、 口内炎	粘液便、嘔吐		消化器	下痢、腹痛	血便、下血、アミラーゼ 上昇、嘔気、腹部膨満感、 食欲不振、便秘、口内炎	粘液便、嘔吐	
肝臓	AST(GOT)・ALT(GPT)・ $\gamma$ -GTP・AI-P・ ビリルビンの 上昇等の肝機能異常				肝臓	AST(GOT)・ALT(GPT)・ $\gamma$ -GTP・AI-P・ ビリルビンの 上昇等の肝機能異常			
腎臓		クレアチニン・尿中NAG・尿中 ミクログロブリンの上昇・尿蛋白 等の腎機能異常	尿着色		腎臓		クレアチニン・尿中NAG・尿中 ミクログロブリンの上昇・尿蛋白 等の腎機能異常	尿着色	
血液		白血球減少、好酸球 増多、貧血			血液		白血球減少、好酸球増多、 貧血		
その他		発熱、頭痛、関節痛、 全身倦怠感	浮腫、筋肉痛、CK上昇、 ループス様症候群 <sup>注2)</sup>	むくみ、末梢神経 障害 <sup>48)</sup> 、めまい	その他		発熱、頭痛、関節痛、 浮腫、全身倦怠感	筋肉痛、CK上昇、 ループス様症候群 <sup>注2)</sup>	むくみ、末梢神経 障害 <sup>48)</sup> 、めまい
注1) 自発報告等による。 注2) 外国における市販後調査の結果による。					注1) 自発報告等による。 注2) 外国における市販後調査の結果による。				

## 2. 改訂理由

この度、ペンタサ錠250mg・500mgの用法として、寛解期潰瘍性大腸炎に対して1日1回投与が承認され、【用法・用量】を改訂しました。

また、これに伴い、

◎【使用上の注意】[副作用]の項に副作用情報の変更

◎【臨床成績】の項に1日1回投与の臨床成績の追加を行いました。

## 改訂後の「用法・用量」及び「使用上の注意」は以下の通りです。（下線部改訂箇所）

### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 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。]
2. 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. 本剤の成分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]
4. サリチル酸エステル類又はサリチル酸塩類に対する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。]

### 【効能・効果】

潰瘍性大腸炎（重症を除く）、クローン病

### 【用法・用量】

**潰瘍性大腸炎**：通常、成人にはメサラジンとして1日1,500mg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回の投与とすることができる。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,250mgを上限とする。

ただし、活動期には、必要に応じて1日4,000mgを2回に分けて投与することができる。

通常、小児にはメサラジンとして1日30~60mg/kgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,250mgを上限とする。

**クローン病**：通常、成人にはメサラジンとして1日1,500mg~3,000mgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。

通常、小児にはメサラジンとして1日40~60mg/kgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

### <用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 1日4,000mgへの増量は、再燃寛解型で中等症の潰瘍性大腸炎患者（直腸炎型を除く）に対して行うよう考慮すること（【臨床成績】の項参照）。
2. 1日4,000mgを、8週を超えて投与した際の有効性及び安全性は確立していないため、患者の病態を十分観察し、漫然と1日4,000mgの投与を継続しないこと。

### 【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) サラソルファピリジンに対する過敏症のある患者（「重要な基本的注意」の(2)項参照）

#### 2. 重要な基本的注意

- (1) 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・クローン病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適切な処置を行うこと。
- (2) サラソルファピリジンでアレルギー症状がみられた患者に本剤を投与したところ、国内の臨床試験で39例中3例(7.7%)、外国において43例中2例(4.7%)に同様のアレルギー症状が認められた。そのため、サラソルファピリジンでアレルギー症状がみられた患者に本剤を投与する場合は注意すること。
- (3) 間質性腎炎が報告されているため、投与中はクレアチニン等の腎機能をモニターする等、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等の適切な処置を行うこと。

- (4) 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等、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等の適切な処置を行うこと。
- (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、減量又は中止する等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）

文献による報告があるため、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
利尿剤 ステロイド剤	臨床検査値（尿量、尿中ナトリウム、カリウム及び塩素イオン）の変動に注意する。	動物実験（ラット）で、メサラジンの大量投与（300mg/kg）により、尿量及びこれらイオンの排泄増加がみられる。
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。	本剤は、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、これらの薬剤の代謝を阻害するとの報告がある。

#### 4. 副作用

用法・用量追加承認時の臨床試験及び製造販売後調査における安全性解析対象症例2,531例中、臨床検査値の変動を含め副作用が報告されたのは292例(11.54%)であった。主な副作用症状は、下痢66例(2.61%)、下血・血便28例(1.11%)、腹痛25例(0.99%)等の消化器症状、発疹17例(0.67%)、発熱15例(0.59%)、肝機能異常14例(0.55%)等であった。また、主な臨床検査値の変動は、CRP上昇24例(0.95%)、ALT(GPT)上昇21例(0.83%)、白血球上昇18例(0.71%)等であった。以下の副作用発現頻度は、用法・用量追加承認時の臨床試験及び製造販売後調査の結果を合わせて算出した。  
なお、「頻度不明」は自発報告で認められたものである。

##### (1) 重大な副作用

- 1) **間質性肺疾患**（0.01%以上0.1%未満）<sup>※</sup>  
間質性肺疾患（好酸球性肺炎、肺炎、肺臓炎、間質性肺炎等）が報告されているので、発熱、咳、呼吸困難、胸部X線異常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。
- 2) **心筋炎**（0.01%以上0.1%未満）、**心膜炎**（0.01%以上0.1%未満）<sup>※</sup>、**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、胸水、胸部痛、心電図異常等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。
- 3) **間質性腎炎、ネフローゼ症候群、腎機能低下**（0.01%未満）<sup>※</sup>、**急性腎不全**（頻度不明）  
間質性腎炎、ネフローゼ症候群、腎機能低下、急性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。
- 4) **再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症**（0.01%未満）<sup>※</sup>、**血小板減少症**（0.01%以上0.1%未満）  
再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、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。
- 5) **肝炎**（0.01%以上0.1%未満）、**肝機能障害**（頻度不明）、**黄疸**（0.01%以上0.1%未満）  
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。

6) 肺炎（0.01%以上 0.1%未満）

肺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。

注）外国における市販後調査の結果による。

(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%以上 1%未満	0.1% 未満	頻度 不明 <sup>注1)</sup>
皮膚		発疹、痒感、 丘疹	紅斑、蕁 麻疹、脱毛 <sup>注2)</sup>	
消化器	下痢	腹痛、血便、下 血、アミラーゼ 上昇、嘔気、腹 部膨満感、食欲 不振、便秘、口 内炎	粘液便、嘔吐	
肝臓	AST(GOT)・ ALT(GPT)・γ -GTP・Al-P・ ビリルビンの 上昇等の肝機 能異常			
腎臓		クレアチニン・ 尿中NAG・尿中 ミクログロブリンの上昇・尿蛋 白等の腎機能異 常	尿着色	
血液		白血球減少、好 酸球増多、貧血		
その他		発熱、頭痛、関 節痛、全身倦怠 感	浮腫、筋肉 痛、CK上昇、 ループス様 症候群 <sup>注2)</sup>	むくみ、 末梢神経 障害、め まい

注 1) 自発報告等による。

注 2) 外国における市販後調査の結果による。

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、低用量（例えば 750mg/日）から投与を開始するなど慎重に投与すること。

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にのみ投与すること。

[海外において新生児に血液疾患（白血球減少症、血小板減少症、貧血）が起きることが報告されており、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、メサラジンの動物実験では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。

[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。また、国内及び海外において乳児に下痢が起きることが報告されている。]

7. 小児等への投与

小児等における使用経験は限られている。小児等では、専門医の管理下で安全性と治療の有益性を考慮した上で本剤を使用すること。

8. 適用上の注意

**服用時：**本剤は二分割して服用可能であるが、放出調節製剤であることより、かまずに服用すること。また、乳鉢による混合粉砕は避けること。

**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。）

9. その他の注意

(1) 本剤は保存中わずかに着色することがあるが効力に変化はない。

(2) 本剤のコーティング剤のエチルセルロースは水に不溶のため、糞便中に白いものがみられることがある。