

使用上の注意改訂のお知らせ

処方箋医薬品^{注)}

潰瘍性大腸炎・クローン病治療剤

ペンタサ[®]錠250mg

ペンタサ[®]錠500mg
(メサラジン錠)

処方箋医薬品^{注)}

潰瘍性大腸炎治療剤

ペンタサ[®]注腸1g

(メサラジン注腸1%製剤)

ペンタサ[®]坐剤1g

(メサラジン坐剤)

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

2015年7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四丁目6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、ペンタサ[®]錠 500mg、ペンタサ[®]注腸 1g、ペンタサ[®]坐剤 1g について、「使用上の注意」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）

ペンタサ[®]錠 250mg・500mg _____ : 自主改訂（追加）

| 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 | 0.1～1% 未満 | 0.1% 未満 | 頻度不明 ^{注1)} | | 1%以上 | 0.1%以上 1%未満 | 0.1% 未満 | 頻度不明 ^{注1)} |
| 略（変更無し） | | | | | 略 | | | | |
| その他 | | 発熱、頭痛、 関節痛、全身 倦怠感 | 浮腫、筋肉痛、 CK上昇、ルーブ ス様症候群 ^{注2)} | むくみ、末梢神経 障害 ⁴⁸⁾ 、めまい、 胸部痛、頸部痛 | その他 | | 発熱、頭痛、 関節痛、全身 倦怠感 | 浮腫、筋肉痛、 CK上昇、ルーブ ス様症候群 ^{注2)} | むくみ、末梢神経 障害 ⁴⁸⁾ 、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。 | | | | |

ペンタサ®注腸 1g _____ : 自主改訂 (追加) _____ : 自主改訂 (削除)

| 改訂後 | | | | | 改訂前 | | | | |
|---|--------------|---|------------------|--|--|--------------|---|------------------|--|
| (2) その他の副作用 略 (変更無し) | | | | | (2) その他の副作用 略 | | | | |
| | 1%以上 | 0.01~1%未満 | 0.01%未満 | 頻度不明 | | 1%以上 | 0.01%以上1%未満 | 0.01%未満 | 頻度不明 |
| 皮膚 | 発疹、丘疹、蕁麻疹、紅斑 | | 脱毛 | 癢痒感 | 皮膚 | 発疹、丘疹、蕁麻疹、紅斑 | | 脱毛 | 癢痒感 |
| 消化器 | 下痢、腹痛、嘔気、嘔吐 | 血便 ^{注1)} 、下血 ^{注1)} 、アミラーゼ上昇、腹部膨満感 ^{注1)} 、便秘 ^{注1)} 、粘液便 ^{注1)} | | 食欲不振、口内炎 | 消化器 | 下痢、腹痛、嘔気、嘔吐 | 血便 ^{注1)} 、下血 ^{注1)} 、アミラーゼ上昇、腹部膨満感 ^{注1)} 、便秘 ^{注1)} 、粘液便 ^{注1)} | | 食欲不振、口内炎 |
| 略 (変更無し) | | | | | 略 | | | | |
| 血液 | | | 白血球減少、貧血、好酸球増多 | | 血液 | | | 白血球減少、貧血、好酸球増多 | |
| その他 | 頭痛 | CK 上昇 ^{注1)} | 筋肉痛、関節痛、ループス様症候群 | 発熱、浮腫、全身倦怠感、めまい、末梢神経障害、肛門部位のかゆみ ^{注2)} 、不快感、便意切迫、胸部痛、頸部痛 | その他 | 頭痛 | CK 上昇 ^{注1)} | 筋肉痛、関節痛、ループス様症候群 | 発熱、浮腫、全身倦怠感、めまい、末梢神経障害、 肛門部位のかゆみ^{注2)}、不快感、便意切迫 |
| 略 (変更無し) 注 1)国内でペンタサ錠 250mg・500mg において認められた副作用 注 2)外国においてのみ報告されている副作用 | | | | | 略 注 1)国内でペンタサ錠 250mg・500mg において認められた副作用 注 2)外国においてのみ報告されている副作用 ・ゴシック体：経口剤と注腸剤の両方で報告されている副作用 ・斜体：注腸剤のみで報告されている副作用 | | | | |

ペンタサ®坐剤 1g _____ : 自主改訂 (追加)

| 改訂後 | | | | | 改訂前 | | | | |
|---|------|----------------------|------------------|--|--|------|----------------------|------------------|--|
| (2) その他の副作用 略 (変更無し) | | | | | (2) その他の副作用 略 | | | | |
| | 1%以上 | 0.01~1%未満 | 0.01%未満 | 頻度不明 | | 1%以上 | 0.01%以上1%未満 | 0.01%未満 | 頻度不明 |
| 略 (変更無し) | | | | | 略 | | | | |
| その他 | 頭痛 | CK 上昇 ^{注1)} | 筋肉痛、関節痛、ループス様症候群 | 発熱、浮腫、全身倦怠感、めまい、末梢神経障害、肛門部位のかゆみ ^{注2)} 、不快感、便意切迫、胸部痛、頸部痛 | その他 | 頭痛 | CK 上昇 ^{注1)} | 筋肉痛、関節痛、ループス様症候群 | 発熱、浮腫、全身倦怠感、めまい、末梢神経障害、肛門部位のかゆみ ^{注2)} 、不快感、便意切迫 |
| 略 (変更無し) 注 1)国内でペンタサ錠 250mg・500mg において認められた副作用 注 2)外国においてのみ報告されている副作用 | | | | | 略 注 1)国内でペンタサ錠 250mg・500mg において認められた副作用 注 2)外国においてのみ報告されている副作用 | | | | |

2. 改訂理由

国内において、「胸部痛」、「頸部痛」等の副作用報告が集積されたことから、「胸部痛」、「頸部痛」を追記し注意喚起を行うこととしました。

また、ペンタサ注腸1gのその他の副作用の項につきまして、記載整備を行いました。

●DSU の掲載

使用上の注意の改訂につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE 医薬品安全対策情報 No. 241」2015年7月に掲載されます。

●改訂添付文書等の情報掲載

改訂添付文書など最新の情報は以下のホームページに掲載しております。

- 杏林製薬ホームページ(URL: <http://www.kyorin-pharm.co.jp/>)
- PMDAホームページ「医薬品に関する情報」
(URL: <https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)

<「PMDA メディナビ」について>

PMDA による医薬品医療機器情報配信サービス「PMDA メディナビ」にご登録いただきますと、
医薬品・医療機器等の重要な安全性情報がタイムリーにメール配信されます。

(URL: <https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/medi-navi/0007.html>)

●お問い合わせ先

杏林製薬株式会社 くすり情報センター
電話: 0120-409341
受付時間: 9:00-17:00(土・日・祝日を除く)

3. 副作用発現症例

[胸部痛症例]

| 副作用名 | 患者背景 | | 1日投与量 (投与期間) | 経過及び処置・転帰 | |
|--|-------------|-------------------------|--|-------------------------|--|
| | 年齢 性別 | 使用理由 (合併症) | | | |
| 胸痛 報告された 副作用名: 胸部痛 | 20歳代 男性 | 潰瘍性大腸炎 (肛門周囲膿瘍) | 錠 2, 250mg/日 (14日間) 錠 4, 000mg/日 (10日間) | 錠投与開始日 | 潰瘍性大腸炎にて来院。錠 2, 250mg/日を 14日間分処方。その後1年10ヵ月間来院せず。 |
| | | | | 錠投与開始1年10ヵ月後 (投与再開日) | 潰瘍性大腸炎の再燃にて外来受診。錠 4, 000mg/ 日で投与開始。 |
| | | | | 錠投与再開8日後頃 (発現日) | 胸部の圧迫感と痛み、発熱(38℃以上)が出現。 |
| | | | | 錠投与再開9日後 (投与中止日) | 来院時には胸部の圧迫感と痛みは軽快し、37℃ 台の微熱は続いていた。心電図は異常を認めない。 胸部レントゲンも異常なし。白血球・CRP は共に高く炎症反応が認められる。 本剤中止。プレドニゾロンと整腸剤(酪酸菌) のみにして経過観察。 |
| | | | | 錠投与中止5日後 | 回復。 |
| 併用薬: 整腸剤(酪酸菌)、ファロペネムナトリウム水和物、ブロメライン・トコフェロール酢酸エステル、プレドニゾロン、 経口・経管経腸栄養剤 | | | | | |
| 出典: 未公表社内資料 | | | | | |
| | 施設基準値 | 錠投与開始1年10ヵ月後 (投与再開日) | 錠投与再開9日後 (投与中止日) | 錠投与中止12日後 | |
| 白血球数(/μL) | 3,900~9,800 | 11,900 | 16,400 | 12,400 | |
| DLST(本剤) | 陰性 | | | + | |
| CRP(mg/dl) | — | 2.69 | 4.02 | — | |

【頸部痛症例】

| 副作用名 | 患者背景 | | 1日投与量 (投与期間) | 経過及び処置・転帰 | | |
|---|---|---------------------------|-----------------------|-------------------------------|--|---|
| | 年齢 性別 | 使用理由 (合併症) | | | | |
| 頸部痛 報告された 副作用名： 項部痛 | 60歳代 男性 | 潰瘍性大腸炎 (糖尿病) (高血圧症) | 錠 1,500mg/日 (投与継続) | 錠投与開始前月 | 軟便～下痢状粘血便 3-4回/日あり。 | |
| | | | | 錠投与開始日 | 下部消化管内視鏡検査で潰瘍性大腸炎の臨床診断。錠 1,500mg/日内服開始。 | |
| | | | | 錠投与 9日後 | 症状改善あり、処方継続。生検結果より診断が確定的となる。便性状回復あるも血液付着残存。 | |
| | | | 注腸 1,000mg/日 (8日間) | 錠投与 18-19日後頃 | 感冒罹患。症状再燃あり。間歇的痙性腹痛の出現。発熱なし。 | |
| | | | | 注腸投与開始日 (錠投与開始 23日後) | ペントサ注腸追加。大腸菌死菌浮遊液(軟膏)、チキジウム臭化物頓用新規処方。 | |
| | | | | 注腸投与 1日後 | 発熱あり。 | |
| | | | | 注腸投与 3日後 (発現日) | 開口障害、項部痛、頭痛の出現がありとして整形外科受診。破傷風は、否定的の診断。 | |
| | | | | 注腸投与 4日後 | 下痢、血便 6回あり。 | |
| | | | | 注腸投与 5日後 | 入院。発熱、開口障害、項部痛、頭痛継続。当初ペントサ注腸との因果関係を疑っておらず使用は継続。二次感染疑いでピペラシリンナトリウム開始。入院後診察で前胸部、背部、右上腕に皮疹確認。粘膜症状なし。皮疹は注腸投与 3日後頃から出現していたとのこと。(その時の範囲は、自覚して観察しておらず不明。) | |
| | | | | 注腸投与 6日後 | 項部痛は少しいい感じがするとのこと。発熱 37.8℃。皮疹は増悪なし、皮膚科受診でエピナスチン塩酸塩内服、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル塗布開始。 | |
| | | | | 注腸投与 7日後 (注腸投与中止日) | 皮疹消退気味。発熱 37.6℃のため、ペントサ注腸中止、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム注腸開始。項部痛も消失せず。 | |
| | | | | 注腸投与中止 1日後頃 | 項部痛軽快傾向顕著となり解熱。皮疹は消退気味。下痢 4回ながら血液は混入しなくなる。 | |
| | | | | 注腸投与中止 11日後 | 排便 1-2回/日、下痢、血便なし。 | |
| | | | | 再投与： 注腸 1,000mg/日 (3日間) | 注腸投与中止 12日後 (注腸再投与開始日) | 糖尿病ありのため、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム注腸よりペントサ注腸へ変更。 |
| | | | | | 注腸再投与 1日後 | 体調不変。 |
| 注腸再投与 2日後 (注腸再投与中止日) | 発熱 37.6℃、項部痛、頭痛の再燃あり。下痢、血便の再燃なく、腹痛も伴わず。ペントサ注腸中止、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム注腸再開。 | | | | | |
| 注腸再投与中止 1日後 | 項部痛消失、解熱。以後、臨床的には緩解状態。 | | | | | |
| | | | 注腸再投与中止 13日後 | 糖尿病の治療強化を待ち、退院。 | | |
| 併用薬：酪酸菌製剤、ビフィズス菌製剤、大腸菌死菌浮遊液、チキジウム臭化物、ピペラシリンナトリウム、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、グアナベンズ酪酸塩、ニトレンジピン、リシノプリル水和物、メトホルミン塩酸塩、グリベンクラミド、リドカイン、エピナスチン塩酸塩、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル | | | | | | |
| 出典：未公表社内資料 | | | | | | |

改訂後の使用上の注意は以下の通りです。(下線部改訂箇所)

ペンタサ錠 250mg・500mg

| |
|---|
| <p>【禁忌(次の患者には投与しないこと)】</p> <p>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。]</p> <p>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。]</p> <p>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]</p> <p>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。]</p> |
|---|

【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）。
- 1日 4,000mg を、8 週間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) サラソス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) サラソス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、サラソス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射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）^{注1}
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）^{注1}、**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）^{注1}、**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）^{注1}、**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)、 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。
- 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 | 0.1~1%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 ^{注1)} |
|-----|---|---------------------------------------|--------------------------------------|------------------------|
| 皮膚 | | 発疹、痒感、丘疹 | 紅斑、蕁麻疹、脱毛 ^{注2)} | |
| 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 ^{注2)} | むくみ、末梢神経障害、めまい、胸部痛、頸部痛 |

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。

ペンタサ注腸 1g

【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）

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

脾彎曲部より口側の炎症には効果が期待できない（「薬物動態」の項参照）。

【用法・用量】

通常、成人には1日1個（メサラジンとして1g）を、直腸内注入する。
なお、年齢、症状により適宜減量する。

【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) 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、好酸球增多等）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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
 - (2) メサラジン錠を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) メサラジン錠において、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) 本剤をメサラジン錠を含む5-アミノサリチル酸経口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**

本剤は国内における臨床試験成績がないので、外国における臨床成績及び1986年に発売が開始されてから2000年までの外国において市販後報告された副作用、更に同一有効成分のペンタサ錠 250mg・500mgで認められている副作用を参考とした。

○ペンタサ錠 250mg・500mgにおいて認められた主な副作用

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。(ペンタサ錠 250mg、500mg の用法・用量追加承認申請時)

○国内でペンタサ錠 250mg・500mgにおいて認められた副作用、ならびに海外の市販後調査においてメサラジン経口剤、注腸剤及び坐剤で報告された副作用

(1) **重大な副作用**

- 1) 間質性肺疾患（0.01%未満）
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**、心膜炎（0.01%以上0.1%未満）、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）、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、血小板減少症（0.01%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%未満)、**肝機能障害**、**黄疸** (頻度不明)
 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。
- 6) **膵炎** (0.01%以上0.1%未満)
 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。
- 上記1)～6)の副作用頻度は、外国における市販後調査の結果を参考とした。経口剤、注腸剤、坐剤を区別していない。

(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 | 0.01～1%未満 | 0.01%未満 | 頻度不明 |
|-----|--------------|---|---|--|
| 皮膚 | 発疹、丘疹、蕁麻疹、紅斑 | | 脱毛 | 痒痒感 |
| 消化器 | 下痢、腹痛、嘔気、嘔吐 | 血便 ^{注1)} 、下血 ^{注1)} 、アミラーゼ上昇、腹部膨満感 ^{注1)} 、便秘 ^{注1)} 、粘液便 ^{注1)} | | 食欲不振、口内炎 |
| 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 | | 尿着色 ^{注1)} | 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 | |
| 血液 | | | 白血球減少、貧血、好酸球増多 | |
| その他 | 頭痛 | CK上昇 ^{注1)} | 筋肉痛、関節痛、ループス様症候群 | 発熱、浮腫、全身倦怠感、めまい、末梢神経障害、肛門部位のかゆみ ^{注2)} 、不快感、便意切迫、胸部痛、頸部痛 |

副作用頻度は、国内のペンタサ錠 250mg・500mg の臨床成績及び市販後調査結果、又は外国における市販後調査結果（経口剤、注腸剤、坐剤を区別していない）を参考とし、国内・外の自発報告で認められている副作用は頻度不明とした。

注 1)国内でペンタサ錠 250mg・500mg において認められた副作用

注 2)外国においてのみ報告されている副作用

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、減量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のみ投与すること。
 [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が、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (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。]
7. **小児等への投与**
 小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
8. **適用上の注意**
- (1) 本剤はポリエチレン製の容器に入った液剤で、窒素充填したアルミの袋に入っている。使用直前に袋から取り出して使用すること。
- (2) 使用方法
- 1) アルミ袋から取り出し、容器をよく振る。
 - 2) 容器のノズル部分を 1 回転させて、容器を開封する（開封時に容器を強く握りしめると、薬液が飛び出すことがあるので、軽く包み込むように持つこと）。
 - 3) 左側臥位になり、肛門からノズルをゆっくりと挿入する（直腸粘膜を傷つけるおそれがあるので、慎重に挿入すること）。
 - 4) ノズルを挿入後、容器を徐々に握りしめながら、薬液をゆっくりと注入する。
 - 5) 薬液を注入後、容器を握りしめたままゆっくりとノズルを抜き取る。
- (3) メサラジンは光及び酸素の影響で分解されやすいため、アルミ袋を開封したものは保存できない。
- (4) 本品は白色～微黄色の懸濁液である。メサラジンは酸化により分解されやすく有色の分解物を生成するため、上澄液が無色～微黄色の範囲を超えて着色したものは使用しないこと。

ペンタサ坐剤 1g

【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）

<効能・効果に関連する使用上の注意>
 直腸部の炎症性病変に対して使用すること。なお、本剤が腸内に到達する範囲は直腸部に限局されるため、S 状結腸より口側の炎症には効果が期待できない（「薬物動態」の項参照）。

【用法・用量】

通常、成人には 1 日 1 個（メサラジンとして 1g）を、直腸内に挿入する。

【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) 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、潰瘍性大腸炎が悪化することがあるため、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) メサラジン錠をサラソスルファピリジンでアレルギー症状がみられた患者に投与したところ、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、サラソス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) メサラジン錠において、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) 本剤をメサラジン錠を含む5-アミノサリチル酸経口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、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、投与を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

○ペンタササ剤1gにおいて認められた副作用

ペンタササ剤1gによる二重盲検比較試験において、総症例65例中1例に肛門部位疼痛が認められた。(ペンタササ剤1g承認申請時)

○ペンタサ錠250mg・500mgにおいて認められた主な副作用

ペンタサ錠250mg・500mgの用法・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%)等の肝機能異常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。

(1) 重大な副作用

1) 間質性肺疾患(0.01%未満)

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、心膜炎(0.01%以上0.1%未満)、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、胸痛、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)、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、血小板減少症(0.01%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%未満)、肝機能障害、黄疸(頻度不明)

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。

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。

上記1)~6)の副作用頻度は、外国における市販後調査の結果を参考とした。経口剤、注腸剤、坐剤を区別していない。

(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 | 0.01~1%未満 | 0.01%未満 | 頻度不明 |
|-----|--------------|---|---|--|
| 皮膚 | 発疹、丘疹、蕁麻疹、紅斑 | | 脱毛 | 痒痒感 |
| 消化器 | 下痢、腹痛、嘔気、嘔吐 | 血便 ^{注1)} 、下血 ^{注1)} 、アミラーゼ上昇、腹部膨満感 ^{注1)} 、便秘 ^{注1)} 、粘液便 ^{注1)} | | 食欲不振、口内炎 |
| 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 | | 尿着色 ^{注1)} | 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 | |
| 血液 | | | 白血球減少、貧血、好酸球増多 | |
| その他 | 頭痛 | CK上昇 ^{注1)} | 筋肉痛、関節痛、ループス様症候群 | 発熱、浮腫、全身倦怠感、めまい、末梢神経障害、肛門部位のかゆみ ^{注2)} 、不快感、便意切迫、胸部痛、頸部痛 |

副作用頻度は、国内のペンタサ錠250mg・500mgの臨床成績及び市販後調査結果、又は外国における市販後調査結果(経口剤、注腸剤、坐剤を区別していない)を参考とし、国内・外の自発報告で認められている副作用は頻度不明とした。

注1)国内でペンタサ錠250mg・500mgにおいて認められた副作用

注2)外国においてのみ報告されている副作用

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、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のみ投与すること。

[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が、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(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。]

7. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない。

8. 適用上の注意

本剤は開封するとわずかに着色することがあるので、開封後は速やかに使用すること。