

使用上の注意改訂のお知らせ

2018年1月

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)

ペンタサ[®]顆粒94%

(メサラジン顆粒)

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

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

謹啓 平素は格別のご高配を賜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 並びにペンタサ[®]顆粒 94%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

ペンタサ[®]錠 250mg・500mg、ペンタサ[®]顆粒 94% —— : 自主改訂 (削除)

改訂後	改訂前
<p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <ol style="list-style-type: none">略 (変更なし)1日 4,000mg 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、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。	<p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <ol style="list-style-type: none">略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。

2. 改訂理由

ペンタサ[®]錠の発売時より収集した以下の安全性情報から、ペンタサ[®]錠及びペンタサ[®]顆粒を1日 4,000mg で、8週間を超えて投与した際の安全性に特に問題は認められませんでした。そこで、ペンタサ[®]錠及びペンタサ[®]顆粒の<用法・用量に関連する使用上の注意>の記載から「安全性」を削除することと致しました。

- ・ペンタサ[®]錠特定使用成績調査 (1日 4,000mg 投与患者を対象とする調査) の調査結果¹⁾
- ・ペンタサ[®]錠及びペンタサ[®]顆粒の国内自発報告の集積結果
- ・ペンタサ[®]錠1日 4,000mg で8週間を超える投与に関する文献情報^{2,3)}

【参考文献】

- 1) 大古田真輝, 他, Prog. Med., 35, 129 (2015).
- 2) Takeshima, F., et al., Med. Sci. Monit., 20, 1314 (2014).
- 3) 應田義雄, 他, Prog. Med. 32, 2169 (2012).

3. その他

ペンタサ[®]錠 250mg・500mg _____ : 自主改訂

【文献請求先】の弊社受付時間延長に伴い、下記の通り改訂いたしました。

改訂後	改訂前
【文献請求先】 略(変更なし) 受付時間 9:00~17:30(土・日・祝日を除く)	【文献請求先】 略 受付時間 9:00~17:00(土・日・祝日を除く)

●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. 266」(2018年2月上旬発送予定)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: 9:00-17:30(土・日・祝日を除く)

改訂後の使用上の注意は以下の通りです。

ペンタサ[®]錠 250mg・500mg

【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。
2. 1日4,000mg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、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	骨髓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

- 間質性肺疾患** (0.01%以上 0.1%未満)[※]
間質性肺疾患(好酸球性肺炎、肺胞炎、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。
 - 心筋炎** (0.01%以上 0.1%未満)、**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、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。
 - 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。
 - 再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症** (0.01%未満)[※]、**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。
 - 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。
 - 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。
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、癢痒感、丘疹	紅斑、尋麻疹、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

- 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。]
 - 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

- 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。
- 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、糞便中に白いのがみられることがある。

ペンタサ®顆粒 94%

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 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。]
- 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。]
- 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]
- 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。
- 1日 4,000mg 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、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】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**
 - 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。]
 - 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。]
 - 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）
- 重要な基本的注意**
 - 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。
 - 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ペンタサ錠を投与したところ、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。
 - 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。
 - 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。
 - 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

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%)、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についても、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

- 間質性肺疾患（0.01%以上 0.1%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。
- 心筋炎（0.01%以上 0.1%未満）、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。
- 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。

- 再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症（0.01%未満）[※]、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。
- 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。
- 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・ALP・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

- 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。
[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。]
- 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、乳鉢による混合粉碎は避けること。

9. その他の注意

- 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。
- 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、糞便中に白いのがみられることがある。