

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。 —

## 「使用上の注意」改訂のお知らせ

平成13年 4 月

潰瘍性大腸炎・クローン病治療剤

指定医薬品  
要指示医薬品

# ペンタサ<sup>®</sup>錠250

〈メサラジン錠〉

製造元 日清キョーリン製薬株式会社  
東京都千代田区神田錦町3-1

販売元 杏林製薬株式会社  
東京都千代田区神田駿河台2-5

謹啓 時下ますますご清祥のこととお喜び申し上げます。弊社製品につきましては、平素より格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、このたびペンタサ<sup>®</sup>錠250について【使用上の注意】を改訂いた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は若干の時間のずれが生ずることがあると存じますが、何卒ご了承下さいますようお願い申し上げます。

敬 白

### 記

#### 1. 改訂内容：改訂部分の抜粋（下線部追加）

改 訂 後	改 訂 前
<b>4. 副作用</b> <b>(1)重大な副作用</b> 1)～3) 現行のとおり <b>4)再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少</b> <u>再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少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。</u> 5)～6) 現行のとおり	<b>4. 副作用</b> <b>(1)重大な副作用</b> 1)～3) 現行のとおり <b>4)無顆粒球症、血小板減少</b> 無顆粒球症、血小板減少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)～6) 現行のとおり

#### 2. 改訂理由（事務連絡：平成13年3月26日付）

国内において、再生不良性貧血及び汎血球減少の報告があり、またCore Data Sheetにも非常に稀な副作用として記載があるため、厚生労働省医薬局安全対策課より「重大な副作用」の項に記載するよう指示がありましたので改訂いたしました。

改訂内容につきましては、日本公定書協会発行の「DRUG SAFETY UPDATE 医薬品安全対策情報 No. 98」（2001年4月）に掲載されます。

#### 3. 参考

- 1) Otsubo H. et al : Int J Hematology 1998 ; 68 : 445-448
- 2) Kotanagi H. et al : J Gastroenterology 1998 ; 33 : 571-574

次ページより根拠症例及び使用上の注意改訂の全文が記載されていますので併せてご参照下さい。

以下に再生不良性貧血と汎血球減少の発現症例を紹介いたします。

再生不良性貧血

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・年齢	使用理由		経過及び処置	
男 20代	潰瘍性大腸炎	1g 104日間	投与86日目 中止21日目 中止25日目	<p>血小板減少発現 白血球減少および血小板減少のため入院。 骨髓吸引および生検では重症の低形成（有核細胞数<math>1.3 \times 10^4 / \mu\text{L}</math>、リンパ球90%）を示しており、巨核細胞はみられなかった。骨髓シンチグラフィでも造血領域は検出されなかった。骨髓の染色体分析は46XYを示しており、溶血現象や赤血球上のCD59欠損の所見はみられなかった。血清中電解質濃度および肝臓や腎臓の機能検査は正常範囲内であった。A、BおよびC型肝炎ウイルス並びにサイトメガロウイルス抗体の血清力価は陰性であった。これらの所見は重症再生不良性貧血を示唆するものであった。</p> <p>患者は細菌感染症に対する大量の抗生物質と紫斑に対する血小板輸血を必要とし、後に貧血の進行（Hb：7.2g/dL）のために赤血球の輸血も必要とした。</p> <p>中止32日目 抗胸腺細胞グロブリン、シクロスポリンおよびG-CSF投与開始。 中止90日目 患者退院。以後、外来にてシクロスポリン継続中。 DLST実施：メサラジン、ファモチジン共に陰性 Int J Hematology 68：445-448, 1998で発表</p>

臨床検査値

	投与 開始日	投与 86日目	中止 7日目	中止 14日目	中止 21日目	中止 28日目	中止 37日目	中止 58日目	中止 65日目	中止 75日目	中止 90日目
赤血球数 ( $\times 10^4 / \mu\text{L}$ )	518	516				428	387	283		267	279
ヘモグロビン (g/dL)	15.4	15.0	13.9	13.9	15.1	12.6	11.5	8.6	9.7	8.2	8.6
ヘマトクリット値 (%)	45.9	45.4				37.6	32.6	24.6		23.5	26.0
血小板数 ( $\times 10^4 / \mu\text{L}$ )	26.3	14.9	11.2	7.0	2.8	0.8	0.5	2.0	2.6	3.2	10.6
白血球数 ( $/ \mu\text{L}$ )	3900	2200	1800	2100	1200	1400	200	4400	8100	3600	2900
好中球 (%)						2	30	50		80	

併用薬：ファモチジン

再生不良性貧血

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・年齢	使用理由		経過及び処置	
女 40代	クローン病	1.5g 44日	投与13日前 投与前日 投与28日目 投与42日目 中止19日目 中止24日目 中止33日目	貧血精査のため当院消化器科入院 結腸鏡検査、経管小腸造影、病理所見によりクローン病と診断し、翌日よりメサラジン投与開始。 徐々に汎血球減少が進行し、その後下肢に紫斑、歯肉出血および咳が出現。 RBC : 311x10 <sup>4</sup> /μL、WBC : 2900/μL、Hb : 7.8g/dL、Ht : 24.6%、PLT : 6.5x10 <sup>4</sup> /μLとなり2日後投与中止。 労作時呼吸困難発現。XP、CT上、両側肺のびまん性間質性陰影+。 経気管支肺生検実施。 組織：巨細胞を伴う類上皮細胞肉芽腫+ 間質性肺炎像+ BALF：細胞数171x10 <sup>4</sup> /mL、細胞分画リンパ球84%、好酸球10%、組織球4%、CD4/8 (1.79) TLBL組織所見：細胞壁にリンパ球の浸潤顕著、その他多核巨細胞、類上皮細胞の集簇 KL6 : 1540と上昇 呼吸困難消失、XP上陰影消失し、WBC : 7700/μL、Ht : 34.7%、PLT : 22.6x10 <sup>4</sup> /μLに回復。この時点での骨髓像はほぼ正常。

血液検査

	投与2日前	投与20日目	投与42日目	投与中止日	中止19日目	中止33日目
赤血球数 (x10 <sup>4</sup> /μL)	386	—	311	—	313	—
ヘモグロビン (g/dL)	8.2	—	7.8	—	9.4	—
ヘマトクリット値 (%)	28.5	27.2	24.6	23.3	29.7	34.7
血小板数 (x10 <sup>4</sup> /μL)	40.8	18.4	6.5	5.4	43.4	22.6
白血球数 (/μL)	5600	4200	2900	2800	5000	7700

併用薬：含糖酸化鉄

汎血球減少

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・年齢	使用理由		経過及び処置	
男 20代	クローン病	2.25g 約1年1ヶ月	投与12日目 投与6ヶ月目 投与1年目 投与中止日 中止6ヶ月目 中止1年目 中止1年8ヶ月	他院より転院（大腸型クローン病、ペンタサ2.25g/日）。来院時より緩解期 血液検査異常なし 血液検査にて異常値を確認(WBC : 3100/μL、RBC : 388x10 <sup>4</sup> /μL、Hb : 11.1g/dL、PLT : 7.0x10 <sup>4</sup> /μL、Ht : 33.5%)。ペンタサ錠による汎血球減少の疑いあり。 薬物投与なしで外来にて経過を追う。赤血球、ヘモグロビン値は改善するが、白血球、血小板数は異常値のまま。 血液内科から、active SLE、chronic liver damageとも否定的なため、ペンタサによる薬剤性とのコメントあり。クローン病は緩解期。 その後も同様に白血球、血小板数の異常を認める。 血小板は正常、白血球はやや低値。

血液検査

	投与6ヶ月目	投与1年目	中止2ヶ月目	中止4ヶ月目	中止6ヶ月目	中止1年目	中止1年8ヶ月目	中止1年11ヶ月目
赤血球数 (x10 <sup>4</sup> /μL)	511	388	508	483	506	479	503	530
ヘモグロビン (g/dL)	14.5	11.1	13.5	13.2	14.2	14.1	15.1	16.2
ヘマトクリット値 (%)	43.4	33.5	40.6	39.7	43.9	41.4	—	—
血小板数 (x10 <sup>4</sup> /μL)	17.9	7.0	7.5	7.5	9.7	8.2	14.3	15.2
白血球数 (/μL)	4000	3100	4200	3100	3500	3100	3900	3900

汎血球減少

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・年齢	使用理由		経過及び処置	
男 20代	クローン病	3g 3日	約1年前	クローン病を再燃し当院へ紹介。中心静脈栄養法および成分栄養剤による治療は共に無効でステロイド依存性。右側結腸切除術を実施。この手術により吻合部、小腸-皮膚瘻孔を呈す。この瘻孔は閉鎖しなかったが、外来患者として、プレドニゾロン9mg/日の経口服用を続けた。
			投与開始日	瘻孔からの排液量が増加したため、プレドニゾロンにペンタサ錠3.0g/日を追加。
			投与2-3日目	38℃の発熱、嘔気、食欲不振、下痢および倦怠感の発現があり、自発的に服用中止。
			中止5日目	白血球数および血小板数は減少したが、正常範囲内。赤血球数は以前の検査値とほぼ同じ。急性腸炎の診断を受け点滴と薬物治療。
			中止15日目	上記症状の悪化から当院受診
			中止16日目	血球は全て減少。RBC : 283x10 <sup>4</sup> /μL、WBC : 700/μL、PLT : 8000/μL。 肝機能および腎機能検査は正常。顕著な低蛋白血症を認めた。CRP : 11.6 mg/dL。 骨髓検査にて赤血球および骨髓系の低形成と巨核球数の減少。骨髓浸潤の所見は認めず。この全般的な低細胞像は薬剤性の骨髓抑制を示唆。ファモチジンの投与を中止。 赤血球の輸注を入院の最初の3日間続け、その総量は2,000mL。入院 1、2、4および5日目に合計40Uの血小板を輸注。G-CSF75μg/日を8日間皮下投与し、ヒドロコルチゾンも静注。白血球減少および血小板減少はそれぞれ、入院7および13日目に正常化。網状赤血球は入院13日目に著しく増加。 入院22日目にファモチジンを再開するも血球数の異常は認めず。
			中止63日目	小腸-皮膚瘻孔含む回腸および結腸を切除 J Gastroenterology 33 : 571-574, 1998で発表

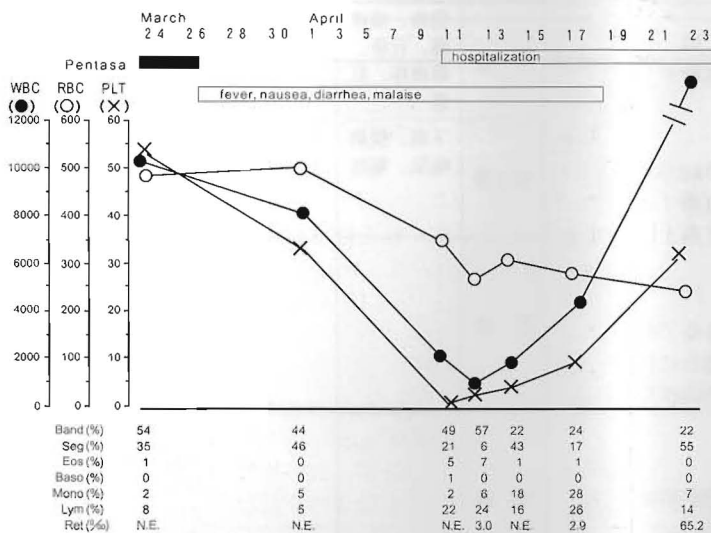


Fig. 1. Patient's clinical course. WBC, White blood cells (per mm<sup>3</sup>); RBC, red blood cells (×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>); PLT, platelets (×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>); band, band cell; seg, segmented cell; eos, eosinocyte; baso, basocyte; mono, monocyte; lym, lymphocyte; ret, reticulocyte; N. E., not examined

併用薬 : プレドニゾロン、ファモチジン、スクラルファート、塩酸セトラキサート、トリアゾラム

# ★改訂後の「使用上の注意」は次の通りです。

## ■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
- (2)重篤な肝障害のある患者
- (3)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

## ■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
- (2)肝機能の低下している患者
- (3)サラゾ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)サラゾ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、サラゾ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。

### 3. 相互作用

#### 併用注意（併用に注意すること）

外国における1996年までの過去10年間の市販後調査では、相互作用に関する文献は報告されていないが、以下の実験データがあるため、併用に注意すること。

- (1)利尿剤、ステロイド剤  
動物実験（ラット）でメサラジンの大量投与（300mg/kg）により、尿量及び尿中ナトリウム、カリウム及び塩素イオン排泄の増加がみられたので、利尿剤、ステロイド剤と併用する場合は、臨床検査値の変動に注意すること。
- (2)蛋白結合に影響することが判明している薬剤  
in vitroの実験でメサラジンで約70%、代謝物であるアセチル体で約88%が血漿蛋白と結合するため、蛋白結合に影響することが判明している薬剤と併用する場合はその作用を増強させる可能性がある。

### ※※4. 副作用

本剤は国内で市販されて間もないため副作用発現頻度が明確となる調査が終了していない。そのため、発現頻度については外国における1996年までの過去10年間の市販後調査による頻度を参考とした。

#### (1)重大な副作用

##### 1)過敏性肺障害（0.01%以上0.1%未満）

好酸球性肺炎、肺炎、肺臓炎、間質性肺炎等の肺障害が報告されているため、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、胸膜炎（0.01%以上0.1%未満）

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、急性腎不全（0.01%未満）

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、黄疸（0.01%未満）

肝炎、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)睇炎（0.01%以上0.1%未満）

睇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。

#### (2)その他の副作用

副作用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。

	副作用頻度			
	1%以上	0.01%以上 0.1%未満	0.01%未満	頻度不明
※ 皮膚	発疹、痒疹感、丘疹、蕁麻疹、紅斑		脱毛	
消化器	下痢、腹痛、嘔気、嘔吐	アミラーゼ上昇		食欲不振、粘液便、便秘、腹部膨満感、口内炎
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	
※ 血液			白血球減少、貧血、好酸球増多	
※ その他	頭痛		筋肉痛、関節痛、ループス様症候群	発熱、むくみ、浮腫、全身倦怠感、末梢神経障害

頻度が記載してある副作用は外国における1996年までの過去10年

#### 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。  
[本剤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

**服用時：**本剤は二分割して服用可能であるが、放出調節剤であることより、かまずに服用すること。また、乳糖による混合粉碎は避けること。

**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。