

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。 —

使用上の注意改訂のお知らせ

潰瘍性大腸炎・クローン病治療剤

(指) (要指)

ペンタサ[®]錠250
PENTASA[®] Tablets 250
 (メサラジン錠)

平成9年10月

製造元 日清製粉株式会社
 販売元 杏林製薬株式会社

謹啓 平素は格別の御引立てを賜り御礼申し上げます。

さて、この度弊社のペンタサ[®]錠250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

1. 改訂内容 (下線部改訂)

改訂後	改訂前
<p>3. 相互作用</p> <p>併用注意 (併用に注意すること)</p> <p>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。</p> <p>(1)利尿剤、ステロイド剤</p> <p>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。</p> <p>(2)蛋白結合に影響することが判明している薬剤</p> <p>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。</p>	<p>3. 相互作用</p> <p>併用に注意すること</p> <p>(1)シアノコバラミン (VB₁₂)</p> <p><u>[外国においてシアノコバラミンの作用を減弱するとの報告がある。]</u></p> <p>(2)蛋白結合に影響することが判明している薬剤</p> <p>[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、これらの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ため、注意すること。]</p> <p>(3)利尿剤、ステロイド剤</p> <p>[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量の増加がみられているので、これらの薬剤との併用では、臨床検査値の変動に注意すること。]</p>
<p>4. 副作用</p> <p>本剤は国内で市販され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。</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>1) <u>過敏性肺障害 (0.01%以上0.1%未満)</u></p> <p><u>メサラジンによる好酸球性肺炎、肺胞炎、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。</u></p> <p>2)心筋炎、心膜炎 (0.01%以上0.1%未満)</p> <p>メサラジンによる心筋炎、心膜炎が報告されているため、胸部痛、心電図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。</p>	<p>4. 副作用 (まれに: 0.1%未満、ときに: 0.1~5%未満、副詞なし: 5%以上又は頻度不明)</p> <p>(1)重大な副作用 (外国症例)</p> <p>外国において、間質性腎炎、心筋炎、顆粒球減少症、肺胞炎が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>

3) 間質性腎炎(0.01%未満)

メサラジンによる間質性腎炎が報告されているため、重篤な腎機能検査異常があらわれた場合は投与を中止し適切な処置を行うこと。

4) 血小板減少症(0.01%未満)

メサラジンによる血小板減少症が報告されているため、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し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			
		1%以上	0.01%以上 0.1%未満	0.01%未満	頻度不明
皮膚	発疹、瘙 痒感、丘 疹、 <u>蕁 麻疹</u>			<u>脱毛</u>	
消化器	下痢、腹 痛、嘔気 、嘔吐		<u>膵炎、ア ミラーゼ 上昇</u>		食欲不振 、粘液便 、便秘、 <u>腹部膨満 感</u> 、口内 炎
肝臓				<u>肝炎</u> 、GOT ・GPT・γ- GTP・Al-P ・ <u>ビリルビ ン</u> の上昇な どの肝機能 異常	
腎臓				<u>クレアチニ ン</u> ・尿中NAG ・尿中ミコグ ロリの上 昇、蛋白尿 などの腎機 能異常	
血液				<u>白血球減少 、貧血</u>	
その他	頭痛			<u>筋肉痛、関 節痛</u>	発熱、 <u>む くみ</u> 、浮 腫、全身 倦怠感

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年間の市販後調査の結果を参考とした。

(2) その他の副作用

- 1) 消化器：ときに腹痛、嘔気、下痢、嘔吐、口内炎、食欲不振、粘液便、便秘等があらわれることがある。
- 2) 皮膚：ときに発疹、掻痒感、丘疹等があらわれることがある。
- 3) 肝臓：ときにGOT、GPT、γ-GTP、Al-Pの上昇等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。
- 4) 腎臓：ときに尿中NAGの上昇、尿中ミコグロリの上昇、蛋白尿等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。
- 5) その他：ときに頭痛、発熱、全身倦怠感、浮腫等があらわれることがある。また、外国において、てんかん症状の悪化、心外膜炎が報告されている。

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

6. 妊婦・授乳婦への投与

<p>投与すること。 <u>[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。]</u> (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。 <u>[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。]</u></p>	<p>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まわると判断される場合にのみ投与すること。また、ヒト母乳中へ移行することが報告されているので、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させること。</p>
<p>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)<u>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。</u></p>	<p>9. その他 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。</p>

2. 改訂の理由

- (1) 医薬安第21号（平成9年8月27日付）に基づく改訂
国内においてペンタサ錠を投与された患者で、間質性肺炎と血小板減少症を発現した症例が報告され、外国においても過敏性肺障害が報告されているため追加記載いたしました。
- (2) 外国における1996年までの10年間の市販後調査に基づく改訂
 - ①外国における1996年までの10年間の市販後調査による結果から、脱毛、肺炎、アミラーゼ上昇、肝炎、ビリルビンの上昇、クレアチニンの上昇、白血球減少、貧血、筋肉痛、関節痛を記載いたしました。
 - ②外国における1996年までの10年間の市販後調査による結果及び、in vitroの結果から相互作用のシアノコバラミンを削除いたしました。
 - ③外国における1996年までの10年間の市販後調査による結果から、外国における顆粒球減少症とてんかん症状の悪化を削除いたしました。
- (3) 薬発第606号（平成9年4月25日付）の「医療用医薬品添付文書の記載要領について」及び薬発第607号（平成9年4月25日付）の「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に基づく改訂
 - ①外国における副作用も国内症例と同様に扱いました。
 - ②頻度の記載は外国における1996年までの10年間の市販後調査による結果を参考にいたしました。
- (4) 上記以外にも動物実験における催奇形性は認められていないことを追加記載いたしました。また、エチルセルロースは水に不溶のため糞便中にエチルセルロースがみられることを記載いたしました。

- 1) Bleifeld V.W., et al: Dtsch. Med. Wschr, 40:1765 (1965)
- 2) Franklin JL, et al: Gastroenterology, 4:517 (1973)
- 3) Welte T., et al: Lancet, 388:1273 (1991)
- 4) Delerck D., et al: Rev. Mal. Respir, 11(3):292 (1994)
- 5) Aureo M., et al: Chest, 108(4):1181 (1995)
- 6) Bitton A., et al: Am. J. Gastroenterology, 91(5):1039 (1996)
- 7) Reinoso M.A., et al: Chest, 101(5):1469 (1992)
- 8) Lagler U., et al: Schweiz Med Wschr, 122(36):1332 (1992)
- 9) Honeyborne D., et al: BMJ, 308:533 (1994)
- 10) Agnholt J., et al: Lancet:1135 (1989)
- 11) Kristensen K.S., et al: Lancet, 335:605 (1991)
- 12) Heresbach D., et al: Gastroenterol Clin. Biol., 18:782 (1994)
- 13) Mehta R.P.: Can. Med. Assoc. J., 143(10):1031 (1990)
- 14) Witte T., et al: Nephron, 67:481 (1994)
- 15) Smilde T.J., et al: Ned Tijdschr Geneesk, 138(51)
- 16) Daneshmend T.K.1: Lancet, 337:1297 (1991)
- 17) Jick H., et al: Pharmacotherapy, 15(2):176 (1995)
- 18) Current Problem in Pharmacovigilance, 21:5 (1995)
- 19) Casellas F., et al: J. Clin. Gastroenterol, 22(2):160 (1996)
- 20) Netzer P.: Schweiz Med Wochenschr, 125:2438 (1995)
- 21) Sachedina B. et al: Annals Internal medicine, 110(6):490 (1989)
- 22) Besseau M. et al: Gastroenterol Clin. Biol., 15:174 (1991)
- 23) Hautekeete M.L., et al: Gastroenterology, 103:1925 (1992)
- 24) Miner P., et al: Dig Dis Sci, 40(2):296 (1995)
- 25) Bodin F. et al: Therapie, 46:341 (1991)
- 26) 大田隆雄 他・広田藤理 47(8):513 (1994)

★改訂後の「使用上の注意」は以下のとおりです。

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) 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。
- (2) 外国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などの適切な処置を行うこと。
- (3) 肝炎が報告されているため、投与中はGOT、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など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)

メサラジンによる好酸球性肺炎、肺胞炎、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(0.01%以上0.1%未満)

メサラジンによる心筋炎、心膜炎が報告されているため、胸部痛、心電図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。

3) 間質性腎炎(0.01%未満)

メサラジンによる間質性腎炎が報告されているため、重篤な腎機能検査異常があらわれた場合は投与を中止し適切な処置を行うこと。

4) 血小板減少症(0.01%未満)

メサラジンによる血小板減少症が報告されているため、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し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			
	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、 <u>蕁麻疹</u>		<u>脱毛</u>	
消化器	下痢、腹痛、嘔気、嘔吐	<u>膵炎、アミラーゼ上昇</u>		食欲不振、粘液便、便秘、 <u>腹部膨満感</u> 、口内炎
肝臓			<u>肝炎</u> 、GOT・GPT・γ-GTP・Al-P・ <u>ビリルビン</u> の上昇などの肝機能異常	
腎臓			<u>クレアチニン</u> ・尿中NAG・尿中ミョウoglobinの上昇、蛋白尿などの腎機能異常	
血液			<u>白血球減少</u> 、 <u>貧血</u>	
その他	頭痛		<u>筋肉痛</u> 、 <u>関節痛</u>	発熱、 <u>むくみ</u> 、浮腫、全身倦怠感

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年間の市販後調査の結果を参考とした。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能（腎機能、肝機能など）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、乳鉢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に刺入し、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。