

— 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15年3月

潰瘍性大腸炎・クローン病治療剤

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

指定医薬品
要指示医薬品

ペンタサ[®]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

謹啓 時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。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[®]錠250の【使用上の注意】を見直し、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日時を要しますので、ご使用に際しましては、本内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

謹 白

記

主な改訂事項（自主改訂）

項 目	改 訂 の 概 要
禁忌 〔追記〕	「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」を追記し、あわせて各項目の設定根拠を追記いたしました。
1. 慎重投与 〔追記〕	各項目の設定根拠を追記いたしました。
2. 重要な基本的注意 〔追記〕	本剤とメサラジン注腸剤が併用された場合の基本的注意に関する記載を追記いたしました。
3. 相互作用 〔追記〕 〔削除〕	「併用注意」にアザチオプリン、メルカプトプリンとの相互作用に関する記載を追記いたしました。 「併用注意」に記載されていた「蛋白結合に影響することが判明している薬剤との相互作用」の記載は削除いたしました。
4. 副作用 〔追記〕	本剤において実施中の使用成績調査・特別調査（長期投与）の中間結果を掲載しました。

その他：錠剤の形状及び大きさを変更いたしました（添付文書の組成・性状の項を参照）。

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. 118」（2003年4月）に掲載されます。

4 ページ以降に改訂後の「使用上の注意」全文を掲載していますので、ご参照ください。

改訂内容および解説

追加記載には下線を付しました。

【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。〕

(1)重篤な腎障害のある患者に対する「禁忌」の設定根拠を追記しました。

ペントサ錠250の臨床試験では副作用として腎機能検査値異常（尿中NAGの上昇、尿蛋白）¹⁾が報告されています。また、メサラジン投与に伴う間質性腎炎の症例が外国文献^{2)~3)}及びペントサ錠250の国内自発報告でも報告されています。

重篤な腎障害のある患者に本剤を投与した場合には、腎障害がさらに悪化するおそれがあります。

(2)重篤な肝障害のある患者に対する「禁忌」の設定根拠を追記しました。

ペントサ錠250の臨床試験では副作用として肝機能検査値異常（AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、ALPの上昇）^{1), 4)~5)}が報告されており、ペントサ錠250の国内自発報告でも報告されています。

重篤な肝障害のある患者に本剤を投与した場合には、肝障害がさらに悪化するおそれがあります。

(3)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に対する「禁忌」の設定根拠を追記しました。

一般的な留意事項として、本剤の成分に対し過敏症（発熱、腹痛、下痢、好酸球増多等）の既往がある場合、重篤な副作用を惹起する可能性があります。

(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に対する「禁忌」の設定根拠を追記しました。

外国の添付文書において、交叉アレルギーを発現するおそれがありますので、サリチル酸又はサリチル酸塩類に対する過敏症のある患者には「禁忌」又は「注意して投与すること」となっています。

【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。〕

(1)腎機能の低下している患者に対する「慎重投与」の設定根拠を追記しました。

腎機能が低下している患者に投与した場合には、排泄が遅延し副作用があらわれるおそれがあります。メサラジンは尿中に排泄されること⁶⁾が報告されています。

(2)肝機能の低下している患者に対する「慎重投与」の設定根拠を追記しました。

肝機能が低下している患者に投与した場合には、代謝が遅延し副作用があらわれるおそれがあります。メサラジンは肝臓が主な代謝部位であること⁷⁾が報告されています。

2. 重要な基本的注意

- (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。

メサラジン注腸剤との併用について薬物動態は確認されていないので、本剤と注腸剤の併用により総投与量が増加した場合、代謝能又は排泄能が低下していることが危惧される患者では何らかの異常が認められる可能性があるため、注意を喚起しました。

3. 相互作用

併用注意（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
アザチオプリン メルカプトプリン	白血球減少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、これら薬剤の代謝を阻害するとの報告がある。

1) アザチオプリンおよびメルカプトプリンとの併用注意を追記しました。

メサラジンは、*in vitro*においてアザチオプリンおよびメルカプトプリンの代謝酵素であるチオプリンメチルトランスフェラーゼ（TPMT）活性を高濃度で抑制する⁸⁾との報告があります。また、クローン病患者に対する小規模な臨床試験において、両薬剤との併用によりTPMT活性の抑制は認められなかったものの、両薬剤の活性代謝物（6-thioguanine nucleotide）の濃度上昇と軽度の白血球減少を引き起こした⁹⁾との報告があります。一方、両薬剤の代謝にはTPMT以外の要因が関与している可能性¹⁰⁾も指摘されています。そのため、両薬剤とメサラジンとの併用により両薬剤の代謝が遅延され白血球減少が生じるおそれがありますので記載しました。

2) 蛋白結合に影響することが判明している薬剤との併用注意を削除しました。

蛋白結合率はメサラジンで約70%、代謝物のアセチル体は約88%であることが確認されていますが、一般には高いものではなく、^{11)~12)}また、他の薬物の蛋白結合に影響を及ぼすとのデータもないため削除しました。

4. 副作用

現在実施中の使用成績・特別調査（1996年7月～2000年9月）において、主に以下のような副作用が認められた。

発疹（0.8%）、嘔気（0.6%）、下痢（2.3%）、腹痛（1.1%）、下血・血便（1.1%）、AST（GOT）上昇（1.2%）、ALT（GPT）上昇（1.8%）、 γ -GTP上昇（1.2%）、Al-P上昇（0.5%）、LDH上昇（0.6%）、白血球上昇（0.9%）、発熱（0.8%）、CRP上昇（1.0%）

以下の副作用は、本剤の臨床試験及び市販後における上記の調査あるいは自発報告等に基づくものである。

本剤の使用成績・特別調査（中間結果）で認められた0.5%以上の副作用を追記しました。

参考文献

- 1) 棟方昭博 他：薬理と治療 1994；22(suppl. 10)：S2509-S2530
- 2) Mehta R. P.：Can Med Assoc J 1990；143(10)：1031-1032
- 3) Witte T. et al.：Nephron 1994；67：481-482
- 4) 棟方昭博 他：薬理と治療 1994；22(suppl. 10)：S2555-S2583
- 5) 棟方昭博 他：薬理と治療 1994；22(suppl. 10)：S2607-S2624
- 6) 檜垣晴夫 他：薬理と治療 1994；22(suppl. 10)：S2467-S2495
- 7) 田中友希夫 他：薬理と治療 1994；22(8)：3501-3510
- 8) Szumlanski C. L. et al.：Br J Clin Pharmacol 1995；39：456-459
- 9) Lowry P. W. et al.：Gut 2001；49：656-664
- 10) Dewit O. et al.：Aliment Pharmacol Ther 2002；16：79-85
- 11) 緒方宏泰：薬物動態 Xenobio Metabol Dispos 2000；15：461-466
- 12) 平成13年6月4日 医薬審発第813号：「薬物相互作用の検討方法について」

改訂後の「使用上の注意」全文

【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。〕

■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(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。

※※(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	白血球減少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

※※現在実施中の使用成績・特別調査（1996年7月～2000年9月）

において、主に以下のような副作用が認められた。

発疹（0.8%）、嘔気（0.6%）、下痢（2.3%）、腹痛（1.1%）、下血・血便（1.1%）、AST（GOT）上昇（1.2%）、ALT（GPT）上昇（1.8%）、γ-GTP上昇（1.2%）、Al-P上昇（0.5%）、LDH上昇（0.6%）、白血球上昇（0.9%）、発熱（0.8%）、CRP上昇（1.0%）

以下の副作用は、本剤の臨床試験及び市販後における上記の調査あるいは自発報告等に基づくものである。

(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）、黄疸（頻度不明）
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)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。

(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。

	副作用頻度 ^(注)			
	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

注) 副作用頻度は、外国における2000年までの過去14年間の市販後調査の結果を参考とし、自発報告等によるものについては頻度不明とした。なお、外国における副作用頻度は、経口剤、注腸剤、坐剤を区別していない。

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。
[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

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。