

** 2018年11月改訂(第5版)
* 2015年7月改訂

日本標準商品分類番号

872399

貯 法：室温保存
使用期限：外箱に表示

処方箋医薬品^{注)}

潰瘍性大腸炎治療剤

ペンタサ[®]坐剤1g PENTASA[®] Suppositories 1g

(メサラジン坐剤)

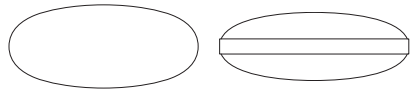
承認番号	22500AMX00890000
薬価収載	2013年5月
販売開始	2013年6月
国際誕生	1986年9月

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

【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。]

【組成・性状】^{**}

販売名	ペンタサ坐剤1g
成分・含量	且局 メサラジン1g(1個中)
添加物	マクロゴール6000EP、ポビドン、タルク、ステアリン酸マグネシウム
剤形	楕円形の坐剤
色調	白色から淡黄褐色で、表面が斑点状
外形	 長径：約25mm 短径：約11mm 厚さ：約9mm 質量：約1.6g

【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、本剤が腸内で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⁴⁾、腹痛^{1)~3),5),15)}、下痢^{1),3)}、好酸球増多⁷⁾等)が発現することがあり、また、潰瘍性大腸炎が悪化^{8)~9)}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投与したところ、国内の臨床試験で39例中3例(7.7%)^{1),4)~6)}、外国において43例中2例(4.7%)¹⁰⁾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) メサラジン錠において、間質性腎炎^{11)~13)}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^{16)~18)}、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 ¹⁴⁾ 。
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 ¹⁹⁾ 。	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 ^{20)~21)} 。

4. 副作用

○ペンタサ坐剤1gにおいて認められた副作用

ペンタサ坐剤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。(ペンタサ坐剤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%)、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^{22)~29)}(0.01%未満)

間質性肺疾患(好酸球性肺炎²⁸⁾、肺炎^{23),27)}、肺臓炎²⁵⁾、間質性肺炎²²⁾等^{24),26),29)}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^{31)~33)}、心膜炎^{30),32),34)~35)}(0.01%以上0.1%未満)、胸膜炎^{34)~35)}(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^{11)~13)}、ネフローゼ症候群³⁶⁾、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⁴³⁾、汎血球減少⁴⁴⁾、無顆粒球症、血小板減少症^{38),40)}(0.01%未満)^{37),39),41)~42)}

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^{16)~18)}(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^{45)~46)}(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 ⁴⁷⁾	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・ALP・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 ⁷⁾	
* その他	頭痛	CK上昇 ^{注1)}	筋肉痛、関節痛、ループス様症候群 ^{49)~50)}	発熱、浮腫、全身倦怠感、めまい、末梢神経障害 ⁴⁸⁾ 、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⁵¹⁾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^{52)~53)}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。

【薬物動態】

1. 血中濃度⁵⁴⁾

日本人健康成人男性6例を対象として、ペンタサ坐剤1gを投与したとき、血漿中未変化体の濃度推移は図1、血漿中未変化体及びアセチル体の薬物動態パラメータは表1のとおりであった。

図1 ペンタサ坐剤1gを単回投与したときの血漿中未変化体の濃度推移

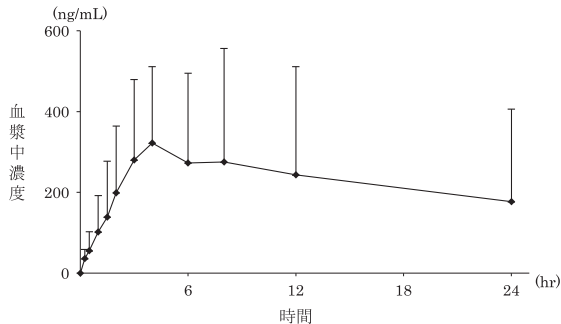


表1 ペンタサ坐剤1gを単回投与したときの未変化体及びアセチル体の薬物動態パラメータ (n=6)

	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{#1} (hr)	AUC _t (ng·hr/mL)
未変化体	420 ±242	8.00 ^{#2} (3.00-12.0)	5410 ±4780
アセチル体	856 ±497	6.00 (1.00-24.0)	12500 ±10800

平均値 ± 標準偏差

#1: 中央値及び(範囲)

#2: n=5

2. 代謝・排泄⁵⁴⁾

ペンタサ坐剤1gを単回投与したとき、未変化体及びアセチル体の投与後24時間の累積尿中排泄率はそれぞれ0.1%及び14.0%であった。

【参考情報】

¹⁵³Smで標識したメサラジン坐剤1gを健康成人8例に直腸内投与したときの腸内での到達部位を検討した結果、8例全例で直腸部に局限した⁵⁵⁾。

【臨床成績】

国内で直腸部に炎症を有する活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象に実施した二重盲検比較試験の成績は以下のとおりである。本剤を1日1回4週間(1日1個)直腸内投与した結果、直腸部の粘膜所見スコアを基にした内視鏡的寛解導入率について、プラセボに対する優越性が検証された⁵⁶⁾。

	本剤1g (n=65)	プラセボ (n=64)	群間差(%) ^{#3} [95%信頼区間]	χ ² 検定
内視鏡的寛解導入した被験者数 ^{#1}	53	19	51.9 [37.2, 66.5]	P<0.0001
内視鏡的寛解導入率(%) ^{#2}	81.5	29.7		

#1: 投与4週後(又は中止時)の粘膜所見スコアが0又は1の被験者数

#2: 内視鏡的寛解導入率(%)=(内視鏡的寛解導入した被験者数÷総被験者数)×100

#3: 群間差: 本剤1g投与群 - プラセボ投与群

【薬効薬理】

1. 動物モデルに対する効果

ラットの酢酸誘発潰瘍性大腸炎モデル及びTNBS誘発大腸炎モデルにおいてメサラジンの注腸投与をしたところ、前者では6.25mg/kgから有意な潰瘍面積の抑制効果⁵⁷⁾が、後者では25.0mg/kgから有意な障害抑制効果⁵⁸⁾が認められた。

2. 作用機序⁵⁹⁾

*in vitro*においてフリーラジカル(DPPHL)還元作用、過酸化水素消去作用、次亜塩素酸イオン消去作用、過酸化脂質抑制作用(*in vitro*, *in vivo*)が認められた。更にラット好中球でのロイコトリエンB₄(LTB₄)生合成を抑制した(*in vitro*)。

以上より、本剤の主な作用機序として炎症性細胞から放出される活性酸素を消去し、炎症の進展と組織の障害を抑制すること、及びLTB₄の生合成を抑制し、炎症性細胞の組織への浸潤を抑制することが考えられた。

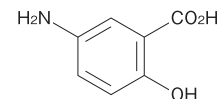
また、その他の作用機序として、肥満細胞からのヒスタミン遊離抑制作用、血小板活性化因子(PAF)の生合成抑制作用、インターロイキン-1β(IL-1β)の産生抑制作用が一部関与している可能性が推察された(*in vitro*)。

【有効成分に関する理化学的知見】「**」

一般名: メサラジン (Mesalazine) [JAN]

** 化学名: 5-Amino-2-hydroxybenzoic acid

** 構造式:



分子式: C₇H₇NO₃

分子量: 153.14

** 性状: 本品は白色、淡灰色又は帯赤白色の結晶又は結晶性の粉末である。

本品は水に極めて溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

本品は希塩酸に溶ける。

融点: 270~275°C(分解)

分配係数: 0.03(pH3~9、水-オクタノール系)

【包装】

ペンタサ坐剤1g

SP包装 50個(10個×5)、100個(10個×10)

【主要文献】

- 棟方昭博, 他, 薬理と治療, **22**(Suppl.10), S2509(1994).
- 棟方昭博, 他, 薬理と治療, **22**(Suppl.10), S2531(1994).
- 棟方昭博, 他, 薬理と治療, **22**(Suppl.10), S2555(1994).
- 棟方昭博, 他, 薬理と治療, **22**(Suppl.10), S2585(1994).
- 棟方昭博, 他, 薬理と治療, **22**(Suppl.10), S2607(1994).
- 棟方昭博, 他, 薬理と治療, **22**(Suppl.10), S2625(1994).
- Morice, A.H., et al., *Lancet*, **350**, 1105(1997).
- Kapur, K.C., et al., *Gut*, **37**(6), 838(1995).
- 竹下宗範, 他, 第74回日本消化器病学会九州支部例会, 65(1999).
- Mulder, C. J. J., et al., *Ann. Int. Med.*, **106**(6), 911(1988).
- Mehta, R. P., *Can. Med. Assoc. J.*, **143**(10), 1031(1990).
- Witte, T., et al., *Nephron*, **67**, 481(1994).
- Smilde, T.J., et al., *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, **138**(51), 2557(1994).
- 田中和彦, 他, 応用薬理, **48**(4), 225(1994).
- Miner, P., et al., *Dig. Dis. Sci.*, **40**(2), 296(1995).
- Hautekeete, M. L., et al., *Gastroenterology*, **103**, 1925(1992).
- Stoschus, B., et al., *J. Hepatology*, **26**, 425(1997).
- Deltenre, P., et al., *Gut*, **44**, 886(1999).
- de Boer, N.K.H., et al., *Am. J. Gastroenterol.*, **102**, 2747(2007).
- Szumianski, C. L., et al., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **39**, 456(1995).
- Dewit, O., et al., *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **16**, 79(2002).
- Declercq, D., et al., *Rev. Mal. Resp.*, **11**, 292(1994).
- Welte, T., et al., *Lancet*, **338**, 1273(1991).
- Muzzi, A., et al., *Chest*, **108**(4), 1181(1995).
- Bitton, A., et al., *Am. J. Gastroenterol.*, **91**(5), 1039(1996).
- Reinoso, M. A., et al., *Chest*, **101**(5), 1469(1992).
- Lagler, U., et al., *Schweiz. Med. Wschr.*, **122**, 1332(1992).
- Honeybourne, D., *BMJ*, **308**, 533(1994).
- Le Gros, D. V., et al., *BMJ*, **302**, 970(1991).
- Heresbach D., et al., *Gastroenterol. Clin. Biol.*, **18**, 782(1994).

- 31)Kristensen, K. S., et al., *Lancet*, **335**, 605(1990).
- 32)Agnholt, J., et al., *Lancet*, **1**, 1135(1989).
- 33)増谷 学, 他, 日本消化器病学会雑誌, **96**(5), 524(1999).
- 34)Gujral, N., et al., *Dig. Dis. Sci.*, **41**(3), 624(1996).
- 35)Iaquinto, G., et al., *Ital. J. Gastroenterol.*, **26**, 145(1994).
- 36)Skhiri, H., *Nephron*, **79**, 236(1998).
- 37)Jick, H., et al., *Pharmacotherapy*, **15**(2), 176(1995).
- 38)Casellas, F., et al., *J. Clin. Gastroenterol.*, **22**(2), 160(1996).
- 39)*Current Problems in Pharmacovigilance*, **21**, 5(1995).
- 40)Daneshmend, T. K., *Lancet*, **337**, 1297(1991).
- 41)Bodin, F., et al., *Therapie*, **46**, 339(1991).
- 42)Wyatt, S., *Lancet*, **341**, 1476(1993).
- 43)Otsubo, H., et al., *Int. J. Hematology*, **68**, 445(1998).
- 44)Kotanagi, H., et al., *J. Gastroenterol.*, **33**, 571(1998).
- 45)Besseau, M., et al., *Gastroenterol. Clin. Biol.*, **15**, 174(1991).
- 46)Sachedina, B., *Ann. Int. Med.*, **110**(6), 490(1989).
- 47)Netzer, P., *Schweiz. Med. Wschr.*, **125**, 2438(1995).
- 48)Woodward, D. K., *BMJ*, **299**, 1224(1989).
- 49)Dent, M. T., *BMJ*, **305**, 159(1992).
- 50)Timsit. M. A., et al., *Rev. Rhum.*, **64**(10), 586(1997).
- 51)太田隆雄, 他, 応用薬理, **47**(6), 513(1994).
- 52)Christensen, L. A., et al., *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.*, **74**, 399(1994).
- 53)Jenss, H., et al., *Am. J. Gastroenterol.*, **85**, 331(1990).
- 54)PS-SP臨床薬理試験<第I相>-健康成人男性を対象とした薬物動態の検討-(社内資料).
- 55)Brown, J., et al., *Aliment Pharmacol. Ther.*, **11**, 685(1997).
- 56)PS-SP検証的試験<第III相>-活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした新剤型の検討-(社内資料).
- 57)小島僚太郎, 他, 日薬理誌, **118**, 123(2001).
- 58)大脇達也, 他, 動物モデルにおけるメサラジンの障害抑制効果(社内資料).
- 59)中丸幸一, 他, 日薬理誌, **104**, 447(1994).

【文献請求先】「*」

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
 杏林製薬株式会社 くすり情報センター
 〒101-8311 東京都千代田区神田駿河台4-6
 電話 0120-409341
 受付時間 9:00~17:30(土・日・祝日を除く)