

** 2018年7月改訂(第14版)

* 2015年7月改訂

日本標準商品分類番号

872399

貯法：遮光した気密容器、室温保存
使用期限：外箱に表示(製造後3年間)
注意：アルミ袋開封後は速やかに使用すること

処方箋医薬品^{注)}

潰瘍性大腸炎治療剤

ペンタサ[®]注腸1g

PENTASA[®] Enema 1g

(メサラジン注腸1%製剤)

承認番号	21400AMY00240000
薬価収載	2003年4月
販売開始	2003年6月
再審査結果	2009年12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	ペンタサ注腸1g
成分・含量	日局 メサラジン1g(1容器100mL中)
添加物	ピロ亜硫酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム水和物、酢酸ナトリウム水和物、pH調節剤
性状	白色～微黄色の懸濁液で、放置するとき、白色の沈殿物と無色～微黄色の上澄液に分離し、この沈殿物は穏やかに振り混ぜるとき、再び容易に懸濁状となる。
外形(容器)	<p>単位:mm</p>
識別コード(包装材料)	KP-008

【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>

脾彎曲部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、直腸内注入する。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

【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^{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 ¹⁴⁾ 。
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 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

本剤は国内における臨床試験成績がないので、外国における臨床成績及び1986年に発売が開始されてから2000年までの外国において市販後報告された副作用、更に同一有効成分のペンタサ錠250mg・500mgで認められている副作用を参考とした。

○ペンタサ錠250mg・500mgにおいて認められた主な副作用

総症例2,230例中、臨床検査値の変動を含め副作用が報告されたのは277例(12.42%)であった。主な副作用症状は、下痢66例(2.96%)、下血・血便28例(1.26%)、腹痛24例(1.08%)等の消化器症状、発疹16例(0.72%)、発熱15例(0.67%)、肝機能異常14例(0.63%)等であった。また、主な臨床検査値の変動は、CRP上昇24例(1.08%)、ALT(GPT)上昇21例(0.94%)、白血球上昇18例(0.81%)等であった。(ペンタサ錠250mg、500mgの用法・用量追加承認申請時)

○国内でペンタサ錠250mg・500mgにおいて認められた副作用、ならびに海外の市販後調査においてメサラジン経口剤、注腸剤及び坐剤で報告された副作用

(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⁾	癢痒感
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、便秘切迫、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、減量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(使用経験が少ない)。

8. 適用上の注意

(1) 本剤はポリエチレン製の容器に入った液剤で、窒素充填したアルミの袋に入っている。使用直前に袋から取り出して使用すること。

(2)使用方法

- 1)アルミ袋から取り出し、容器をよく振る。
 - 2)容器のノズル部分を1回転させて、容器を開封する(開封時に容器を強く握りしめると、薬液が飛び出すことがあるので、軽く包み込むように持つこと)。
 - 3)左側臥位になり、肛門からノズルをゆっくりと挿入する(直腸粘膜を傷つけるおそれがあるので、慎重に挿入すること)。
 - 4)ノズルを挿入後、容器を徐々に握りしめながら、薬液をゆっくりと注入する。
 - 5)薬液を注入後、容器を握りしめたままゆっくりとノズルを抜き取る。
- (3)メサラジンは光及び酸素の影響で分解されやすいため、アルミ袋を開封したものは保存できない。
- (4)本品は白色～微黄色の懸濁液である。メサラジンは酸化により分解されやすく有色の分解物を生成するため、上澄液が無色～微黄色の範囲を超えて着色したものは使用しないこと。

【薬物動態】

【参考情報】

健康成人11名にメサラジン注腸剤100mL(メサラジンとして1g含有)を1日2回、7日間反復投与した時の尿、糞便中への排泄率を検討した(外国人)。未変化体とアセチル体を合わせ、尿中には投与量の約15%が排泄されたのに対し、糞便中には約32%が排泄された⁵⁴⁾。一方、健康成人12名にメサラジン錠をメサラジンとして2gを1日4回に分け6日間反復経口投与したとき、未変化体とアセチル体合わせて、尿中には投与量の約32%排泄されたのに対し、糞便中には約27%が排泄された⁵⁵⁾。吸収されたメサラジンはアセチル体に代謝され、主に尿中に排泄される。経口剤と比べ、注腸剤では尿中排泄率が低いことより、注腸剤では吸収率が低く、全身への曝露量は低いことが示された。

^{99m}Tcで標識したメサラジン注腸剤1g/100mLを健康成人8名に経直腸投与したときの腸内での最遠到達部位と移行量を調べた。1名では直腸とS状結腸に滞留し、7名では脾彎曲部まで達し、そのうち4名は横行結腸まで到達した⁵⁶⁾。

【臨床成績】

1. ステロイド注腸剤との比較試験 【参考情報】

デンマークの7施設で活動期の軽～中等症の潰瘍性大腸炎患者を対象に、プレドニゾン注腸剤との二重盲検比較試験(解析症例114例)が実施された⁵⁷⁾。メサラジン注腸剤の用量は1g/100mL、プレドニゾン注腸剤は25mg/100mLで1日1回、4週間投与した。

(1)有効性

臨床判定及びS状結腸鏡判定を総合した概括判定において、寛解又は改善率はメサラジン群77%、プレドニゾン群72%であり、両薬剤間の有効性は同等であった。

(2)安全性

本臨床試験に参加した123例において、メサラジン群13例(21.3%)、プレドニゾン群6例(9.7%)に副作用が報告されたが、この差異は統計学的に有意ではなかった。メサラジン群で発現した副作用では腹部膨満及び仙痛が各3例(4.9%)と高頻度であった。

2. 用量(濃度)比較試験 【参考情報】

アメリカの18施設で活動期の軽～中等症の潰瘍性大腸炎患者を対象に、プラセボ対照の二重盲検比較試験(解析症例計287例)が実施された⁵⁸⁾。メサラジン注腸剤の用量は1g、2g、4g/100mLで、1日1回、8週間投与した。

(1)有効性

1) 医師による概括判定

改善効果を認めた患者がプラセボ群では27%であったのに対し、1g/100mL群では67%、2g/100mL群では65%、4g/100mL群では75%であり、いずれの用量でもプラセボに対し有意に高い治療効果を示した。しかし、メサラジン注腸剤群間での有意な差は認められなかった。

2) 内視鏡スコア

プラセボ群では1.8ポイントの改善であったのに対し、1g/100mL群では5.8ポイント、2g/100mL群では5.9ポイント、4g/100mL群では6.4ポイントの改善といずれも有意な改善効果を示した。しかし、メサラジン注腸剤群間には有意な差は認められなかった。

(2)安全性

副作用がプラセボ群で10%に見られたのに対し、メサラジン注腸剤群では14%であり、用量依存的な変動も認められなかった。

【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⁵⁹⁾が、後者では25.0mg/kg有意な障害抑制効果⁶⁰⁾が認められた。

2. 作用機序⁶¹⁾

*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。

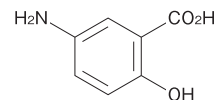
また、その他の作用機序として、肥満細胞からのヒスタミン遊離抑制作用、血小板活性化因子(PAF)の生合成抑制作用、インターロイキン-1β(IL-1β)の産生抑制作用が一部関与している可能性が推察された(*in vitro*)。

【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℃(分解)

分配係数：0.03(pH3～9、水-オクタノール系)

【包装】

ペンタサ注腸1g

100mL×7

【主要文献】

- 1)棟方昭博, 他, 薬理と治療, 22(Suppl.10), S2509(1994).
- 2)棟方昭博, 他, 薬理と治療, 22(Suppl.10), S2531(1994).
- 3)棟方昭博, 他, 薬理と治療, 22(Suppl.10), S2555(1994).
- 4)棟方昭博, 他, 薬理と治療, 22(Suppl.10), S2585(1994).
- 5)棟方昭博, 他, 薬理と治療, 22(Suppl.10), S2607(1994).
- 6)棟方昭博, 他, 薬理と治療, 22(Suppl.10), S2625(1994).
- 7)Morice, A.H., et al., Lancet, 350, 1105(1997).
- 8)Kapur, K.C., et al., Gut, 37(6), 838(1995).
- 9)竹下宗範, 他, 第74回日本消化器病学会九州支部例会, 65(1999).
- 10)Mulder, C. J. J., et al., Ann. Int. Med., 106(6), 911(1988).
- 11)Mehta, R. P., Can. Med. Assoc. J., 143(10), 1031(1990).
- 12)Witte, T., et al., Nephron, 67, 481(1994).
- 13)Smilde, T.J., et al., Ned. Tijdschr. Geneesk., 138(51), 2557(1994).
- 14)田中和彦, 他, 応用薬理, 48(4), 225(1994).

- 15) Miner, P., et al., Dig. Dis. Sci., **40**(2), 296(1995).
- 16) Hautekeete, M. L., et al., Gastroenterology, **103**, 1925(1992).
- 17) Stoschus, B., et al., J. Hepatology, **26**, 425(1997).
- 18) Deltenre, P., et al., Gut, **44**, 886(1999).
- 19) de Boer, N.K.H., et al., Am. J. Gastroenterol., **102**, 2747 (2007).
- 20) Szumlanski, C. L., et al., Br. J. Clin. Pharmacol., **39**, 456 (1995).
- 21) Dewit, O., et al., Aliment. Pharmacol. Ther., **16**, 79(2002).
- 22) Declerck, D., et al., Rev. Mal. Resp., **11**, 292(1994).
- 23) Welte, T., et al., Lancet, **338**, 1273(1991).
- 24) Muzzi, A., et al., Chest, **108**(4), 1181(1995).
- 25) Bitton, A., et al., Am. J. Gastroenterol., **91**(5), 1039(1996).
- 26) Reinoso, M. A., et al., Chest, **101**(5), 1469(1992).
- 27) Lagler, U., et al., Schweiz. Med. Wschr., **122**, 1332(1992).
- 28) Honeybourne, D., BMJ, **308**, 533(1994).
- 29) Le Gros, D. V., et al., BMJ, **302**, 970(1991).
- 30) 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) Jacobsen, B. A., et al., Scand. J. Gastroenterol., **26**, 374(1991).
- 55) Christensen, L. A., et al., Aliment. Pharmacol. Therap., **4**, 523 (1990).
- 56) Brown, J., et al., Aliment. Pharmacol. Ther., **11**, 685(1997).
- 57) Danish 5-ASA Group, Dig. Dis. Sci., **32**(6), 598(1987).
- 58) Hanauer, S. B., Inflammatory Bowel Disease, **4**, 79(1998).
- 59) 小島僚太郎, 他, 日薬理誌, **118**, 123(2001).
- 60) 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).
- 61) 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)