2025年7月改訂（第29版）

日本標準商品分類番号
872399

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のＩＦ記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

潰瘍性大腸炎・クローン病治療剤
日本薬局方　メサラジン徐放錠

ペンタサ®錠250mg
ペンタサ®錠500mg
PENTASA® Tablets 250mg, 500mg

潰瘍性大腸炎・クローン病治療剤
メサラジン顆粒

ペンタサ®顆粒94%
PENTASA® Granules 94%

剤形	ペンタサ®錠250mg：錠剤（放出調節製剤） ペンタサ®錠500mg：錠剤（放出調節製剤） ペンタサ®顆粒94%：顆粒剤（徐放性顆粒）			
製剤の規制区分	処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること			
規格・含量	ペンタサ®錠250mg：1錠中に日局メサラジン250mg含有 ペンタサ®錠500mg：1錠中に日局メサラジン500mg含有 ペンタサ®顆粒94%：1060mgに日局メサラジン1000mg含有			
一般名	和名：メサラジン（日局、ＪＡＮ） 洋名：Mesalazine（日局、ＪＡＮ）			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日		ペンタサ®錠250mg	ペンタサ®錠500mg	ペンタサ®顆粒94%
	製造販売承認年月日	2009年6月26日 (販売名変更による)	2009年7月2日 (販売名変更による)	2015年8月17日
	薬価基準収載	2009年9月25日 (販売名変更による)	2009年9月25日 (販売名変更による)	2015年12月11日
	販売開始年月日	1996年7月10日	2008年10月1日	2015年12月25日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元（輸入）：フェリング・ファーマ株式会社 販売元：杏林製薬株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	杏林製薬株式会社　くすり情報センター TEL　0120-409-341 受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日・会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.kyorin-pharm.co.jp/prodinfo/			

本ＩＦは2025年7月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

ペンタサ錠250mg、錠500mg
(01)14987060007275

ペンタサ顆粒96%
(01)14987060008180

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第３小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領2008以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「ＩＦ記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたＩＦは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

ＩＦの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、ＩＦの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、ＩＦが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ｖ．5．臨床成績」や「ＸⅡ．参考資料」、「ＸⅢ．備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ. 概要に関する項目 1

１．開発の経緯 1
２．製品の治療学的特性 1
３．製品の製剤学的特性 2
４．適正使用に関して周知すべき特性 3
５．承認条件及び流通・使用上の制限事項 3
(1)承認条件 3
(2)流通・使用上の制限事項 3
６．ＲＭＰの概要 3

Ⅱ. 名称に関する項目 4

１．販売名 4
(1)和名 4
(2)洋名 4
(3)名称の由来 4
２．一般名 4
(1)和名(命名法) 4
(2)洋名(命名法) 4
(3)ステム(stem) 4
３．構造式又は示性式 4
４．分子式及び分子量 4
５．化学名(命名法)又は本質 4
６．慣用名、別名、略号、記号番号 4

Ⅲ. 有効成分に関する項目 5

１．物理化学的性質 5
(1)外観・性状 5
(2)溶解性 5
(3)吸湿性 5
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点 5
(5)酸塩基解離定数 5
(6)分配係数 5
(7)その他の主な示性値 5
２．有効成分の各種条件下における安定性 6
３．有効成分の確認試験法、定量法 6

Ⅳ. 製剤に関する項目 7

１．剤形 7
(1)剤形の区別 7
(2)製剤の外観及び性状 7
(3)識別コード 7
(4)製剤の物性 7
(5)その他 7
２．製剤の組成 8
(1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤 8
(2)電解質等の濃度 8
(3)熱量 8
３．添付溶解液の組成及び容量 8
４．力価 8
５．混入する可能性のある夾雑物 8
６．製剤の各種条件下における安定性 8
７．調製法及び溶解後の安定性 10
８．他剤との配合変化(物理化学的変化) 10
９．溶出性 10
10．容器・包装 11
(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報 11
(2)包装 11
(3)予備容量 11
(4)容器の材質 11
11．別途提供される資材類 11
12．その他 11

Ⅴ. 治療に関する項目 12

１．効能又は効果 12
２．効能又は効果に関連する注意 12
３．用法及び用量 12
(1)用法及び用量の解説 12
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠 12
４．用法及び用量に関連する注意 14
５．臨床成績 14
(1)臨床データパッケージ 14
(2)臨床薬理試験 14
(3)用量反応探索試験 15
(4)検証的試験 18
(5)患者・病態別試験 23
(6)治療的使用 23
(7)その他 26

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 27

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 27
２．薬理作用 27
(1)作用部位・作用機序 27
(2)薬効を裏付ける試験成績 28
(3)作用発現時間・持続時間 29

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 30

１．血中濃度の推移 30
(1)治療上有効な血中濃度 30
(2)臨床試験で確認された血中濃度 30
(3)中毒域 33
(4)食事・併用薬の影響 33
２．薬物速度論的パラメータ 34
(1)解析方法 34
(2)吸収速度定数 34
(3)消失速度定数 34
(4)クリアランス 34
(5)分布容積 34
(6)その他 34
３．母集団(ポピュレーション)解析 34
(1)解析方法 34
(2)パラメータ変動要因 34
４．吸収 34
５．分布 34
(1)血液－脳関門通過性 34

(2)血液－胎盤関門通過性.....34
(3)乳汁への移行性.....35
(4)髄液への移行性.....35
(5)その他の組織への移行性.....36
(6)血漿蛋白結合率.....37
６．代謝.....38
(1)代謝部位及び代謝経路.....38
(2)代謝に関与する酵素(ＣＹＰ等)の分子種,寄与率.....38
(3)初回通過効果の有無及びその割合.....38
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率.....38
７．排泄.....38
８．トランスポーターに関する情報.....39
９．透析等による除去率.....39
10．特定の背景を有する患者.....39
11．その他.....39

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目.....40

１．警告内容とその理由.....40
２．禁忌内容とその理由.....40
３．効能又は効果に関連する注意とその理由.40
４．用法及び用量に関連する注意とその理由.40
５．重要な基本的注意とその理由.....41
６．特定の背景を有する患者に関する注意....41
(1)合併症・既往歴等のある患者.....41
(2)腎機能障害患者.....42
(3)肝機能障害患者.....42
(4)生殖能を有する者.....42
(5)妊婦.....42
(6)授乳婦.....42
(7)小児等.....43
(8)高齢者.....43
７．相互作用.....43
(1)併用禁忌とその理由.....43
(2)併用注意とその理由.....43
８．副作用.....44
(1)重大な副作用と初期症状.....44
(2)その他の副作用.....46
９．臨床検査結果に及ぼす影響.....49
10．過量投与.....49
11．適用上の注意.....49
12．その他の注意.....50
(1)臨床使用に基づく情報.....50
(2)非臨床試験に基づく情報.....50

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目.....51

１．薬理試験.....51
(1)薬効薬理試験.....51
(2)安全性薬理試験.....51
(3)その他の薬理試験.....51
２．毒性試験.....52
(1)単回投与毒性試験.....52
(2)反復投与毒性試験.....52
(3)遺伝毒性試験.....52
(4)がん原性試験.....52
(5)生殖発生毒性試験.....52
(6)局所刺激性試験.....52
(7)その他の特殊毒性.....52

Ⅹ. 管理的事項に関する項目.....53

１．規制区分.....53
２．有効期間.....53
３．包装状態での貯法.....53
４．取扱い上の注意.....53
５．患者向け資材.....53
６．同一成分・同効薬.....53
７．国際誕生年月日.....53
８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日.....54
９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容.....54
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....56
11．再審査期間.....56
12．投薬期間制限に関する情報.....56
13．各種コード.....56
14．保険給付上の注意.....56

ⅩⅠ．文献.....57

１．引用文献.....57
２．その他の参考文献.....58

ⅩⅡ. 参考資料.....59

１．主な外国での発売状況.....59
２．海外における臨床支援情報.....61

ⅩⅢ. 備考.....65

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報.....65
(1)粉砕.....65
(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性.....66
２．その他の関連資料.....68

略　語　集

なし（個別に各項目において解説する。）

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

潰瘍性大腸炎（Ulcerative Colitis：UC）は主として大腸粘膜を侵し、しばしばびらんや潰瘍を形成する原因不明の非特異性炎症性疾患である。また、クローン病（Crohn's Disease：CD）は繊維化や潰瘍を伴う肉芽腫性炎症性病変からなり、口腔から肛門までの消化管のどの部位にも起こりうる同じく原因不明の炎症性疾患である。これらの2つの疾患はともに（非特異性）炎症性腸疾患（Inflammatory Bowel Disease：IBD）として包括して総称される。

両疾患ともに発症年齢が20歳前後をピークとする若年者に好発し、再燃と寛解を繰り返すために生涯にわたる医療管理を必要とする難治性疾患で、近年本邦でも増加傾向にあり、厚生労働省の指定難病に指定されている。

ペンタサ®錠は、デンマーク（現：スイス）のFerring社により開発されたメサラジン（5-アミノサリチル酸：5-ASA、化学名：5-Amino-2-hydroxybenzoic acid）を有効成分とする薬剤で、病変部位である腸管内で徐々に放出するように設計された経口放出調節製剤である。海外では経口剤が100を超える国や地域で承認され、UC及びCDの寛解導入・寛解維持の基準薬として広く用いられている。

本邦では日清製粉（株）が1990年より開発に着手し、1993年11月には第一回希少疾病用医薬品の指定を受け、1996年4月にペンタサ®錠250が承認された（1998年 日清キョーリン製薬（株）、2008年 杏林製薬（株）に承継）。

その後、2003年2月に患者の利便性を改善するための剤形変更（ペンタサ®錠250の円形小型化錠）が承認された。

2008年2月には研第4号 医薬審第104号通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成11年2月1日付）に基づき、小児に対する適応が承認された。

2008年3月には、一日服薬錠数を減じ、コンプライアンスの改善を目的にペンタサ®錠500を開発し、承認された。

また、欧米では潰瘍性大腸炎に対し、高用量のメサラジン経口剤による寛解導入療法が用いられるようになったことから、本邦においても欧米と同様に新たな用法・用量を追加するための開発に着手し、2008年12月に成人活動期潰瘍性大腸炎に対するペンタサ®錠の1日4,000mg（分2）投与が承認された。

2009年9月には、薬食発第0602009号「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について」（平成16年6月2日付）等に基づき、ペンタサ®錠250はペンタサ®錠250mg、ペンタサ®錠500はペンタサ®錠500mgに販売名を変更した。

さらに、欧米では寛解期潰瘍性大腸炎に対し、服薬遵守の重要性が高まりメサラジン経口剤による1日1回投与法が用いられるようになったことから、本邦においても欧米と同様に新たな用法・用量を追加するために開発に着手し、2012年8月に成人潰瘍性大腸炎の寛解維持療法として1,500mgを中心に2,250mgまでの1日1回投与が承認された。

そして、2015年8月には、錠剤が大きいことや1回の服薬錠数が多いことに起因する服薬困難を改善するために、服薬が容易な剤形としてペンタサ®顆粒94%が承認された。

839例の使用成績調査、695例の特別調査、135症例小児に対する使用成績調査を実施し、2006（平成18）年6月28日に再審査申請を行った結果、2008（平成20）年10月3日薬事法第14条第2項号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないと再審査結果を得た。

2025年7月に杏林製薬（株）からフェリング・ファーマ（株）へ製造販売承認が承継された。

２．製品の治療学的特性

1）潰瘍性大腸炎（重症を除く）とクローン病の効能又は効果を有している。
（「Ⅴ．1．効能又は効果」の項参照）

2）小児に対しても使用可能である。
（「Ⅴ．3．用法及び用量」の項参照）

3）成人の活動期潰瘍性大腸炎の寛解導入療法として1日4,000mg（分2）投与が認められている。
（「Ⅴ．3．用法及び用量」の項参照）

4) メサラジンを有効成分とする製剤であり、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、及びロイコトリエンB_4（LTB_4）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ている。
（「Ⅳ．2．製剤の組成」及び「Ⅵ．2．薬理作用」の項参照）

5) 重大な副作用として間質性肺疾患（好酸球性肺炎、肺胞炎、肺臓炎、間質性肺炎等）、心筋炎、心膜炎、胸膜炎、間質性腎炎、ネフローゼ症候群、腎機能低下、急性腎障害、再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少症、肝炎、肝機能障害、黄疸、膵炎、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群 Stevens-Johnson症候群）、薬剤性過敏症症候群があらわれることがある。
（「Ⅷ．8．(1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

4.効能又は効果
潰瘍性大腸炎（重症を除く）、クローン病
6.用法及び用量
〈潰瘍性大腸炎〉
通常、成人にはメサラジンとして1日1,500mgを3回に分けて食後経口投与するが、寛解期には、必要に応じて1日1回の投与とすることができる。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,250mgを上限とする。
ただし、活動期には、必要に応じて1日4,000mgを2回に分けて投与することができる。
通常、小児にはメサラジンとして1日30～60mg/kgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,250mgを上限とする。
〈クローン病〉
通常、成人にはメサラジンとして1日1,500mg～3,000mgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。
通常、小児にはメサラジンとして1日40～60mg/kgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
7.用法及び用量に関連する注意
7.1 1日4,000mgへの増量は、再燃寛解型で中等症の潰瘍性大腸炎患者（直腸炎型を除く）に対して行うよう考慮すること。[17.1.2参照]
7.2 1日4,000mgを、8週間を超えて投与した際の有効性は確立していないため、患者の病態を十分観察し、漫然と1日4,000mgの投与を継続しないこと。
7.3 本剤をメサラジン注腸剤又は坐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。[9.2.2、9.3.2、9.8参照]

３．製品の製剤学的特性

1) エチルセルロースでコーティングした放出調節製剤であり、小腸から大腸までの全域でメサラジンが放出される。
（「Ⅳ．1．(1)剤形の区別」、「Ⅶ．7．排泄」及び「Ⅶ．11．その他」の項参照）

2) 錠剤（250mg、500mg）と顆粒剤がある。
（「Ⅳ．1．(1)剤形の区別」の項参照）

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無
ＲＭＰ	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

（2025 年 5 月 28 日時点）

・ペンタサ錠 250 mgは「潰瘍性大腸炎」を予定効能・効果として 1993 年 11 月 15 日に厚生大臣により，希少疾病医薬品の指定（指定番号：(5 薬 A）第 34 号）を受けている 。
・ペンタサ錠 250 mgは「クローン病」を予定効能・効果として 1993 年 11 月 15 日に厚生大臣により，希少疾病医薬品の指定（指定番号：(5 薬 A）第 35 号）を受けている 。
・ペンタサ錠 250 mgについて 2008 年 2 月に研第 4 号 医薬審第 104 号通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付）に基づき、小児に対する適応が承認された。

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

６．ＲＭＰの概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

(1)和名

ペンタサ®錠 250mg、ペンタサ®錠 500mg
ペンタサ®顆粒 94%

(2)洋名

PENTASA® Tablets 250mg、PENTASA® Tablets 500mg
PENTASA® Granules 94%

(3)名称の由来

Pentasaの名称はメサラジンの化学名5－Aminosalicylic acidに由来しており、ギリシャ語を語源とする5番目を意味する接頭語のPentaと、Aminosalicylic acidのasaを合わせPentasaと命名された。

２．一般名

(1)和名(命名法)

メサラジン（日局、ＪＡＮ）

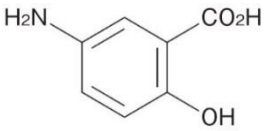
(2)洋名(命名法)

Mesalazine（日局、ＪＡＮ)、mesalazine（ＩＮＮ）

(3)ステム(stem)

salicylic acid derivatives：sal

３．構造式又は示性式



４．分子式及び分子量

分子式：$C_7H_7NO_3$
分子量：153.14

５．化学名(命名法)又は本質

5-Amino-2-hydroxybenzoic acid （ＩＵＰＡＣ）

６．慣用名、別名、略号、記号番号

別　　名：Mesalamine
略　　号：5-ASA
治験番号：N-5ASA

Ⅲ. 有効成分に関する項目

１. 物理化学的性質

(1) 外観・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。

(2) 溶解性

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。

メサラジンの各種 pH 溶液に対する溶解性（20±5℃）

pH	溶解性（W/V%）
1	0.5
2	0.1
3	0.1
4	0.1
5	0.1

pH	溶解性（W/V%）
6	0.2
7	0.5
8	1.0
9	3.3

(3) 吸湿性

吸湿性は認められない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：270～275℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa_1＝2.6、pKa_2＝5.8、pKa_3＝12.0（電位差滴定法）

(6) 分配係数

0.03（pH3～9、水－オクタノール系）

(7) その他の主な示性値

pH：3.9～4.3（0.1%W/V%）

２．有効成分の各種条件下における安定性

<table>
<tr><th colspan="2">試験</th><th>保存条件</th><th>保存形態</th><th>保存期間</th><th>結果</th></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">長期
保存試験</td><td rowspan="2">25℃</td><td>ファイバードラム※</td><td rowspan="2">36 箇月</td><td rowspan="2">規格内</td></tr>
<tr><td>アルミラミネート袋／
ポリプロピレン製袋</td></tr>
<tr><td rowspan="6">苛酷
試験</td><td rowspan="3">温度</td><td>37℃</td><td rowspan="3">ファイバードラム※</td><td>3 箇月</td><td>類縁物質の増加が認められたが、その他の試験項目では規格内</td></tr>
<tr><td>45℃</td><td>3 箇月</td><td>類縁物質の増加が認められたが、その他の試験項目では規格内</td></tr>
<tr><td>55℃</td><td>3 箇月</td><td>類縁物質の増加が認められたが、その他の試験項目では規格内</td></tr>
<tr><td>湿度</td><td>37℃/80%RH</td><td>ファイバードラム※</td><td>3 箇月</td><td>類縁物質の増加が認められたが、その他の試験項目では規格内</td></tr>
<tr><td rowspan="2">光</td><td>UV 光
(80 マイクロワット/cm²)</td><td rowspan="2">ポリスチレン製
測定容器
(開放)</td><td>7 日間</td><td>灰褐色を帯びたが、その他の試験項目では規格内</td></tr>
<tr><td>白色蛍光灯※※
(1000 フートキャンドル)</td><td>30 日間</td><td>外観においてわずかに着色（規格内）</td></tr>
</table>

※：二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、丸いファイバードラム中に保存
※※：1 フートキャンドル＝10.764 ルクス
測定項目：外観、含量、類縁物質、乾燥減量、pH

３．有効成分の確認試験法、定量法

1）確認試験法

日局メサラジンの確認試験（紫外可視吸光度測定法、赤外吸収スペクトル測定法：臭化カリウム錠剤法）による。

2）定量法

日局メサラジンの定量法（電位差滴定法）による。

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

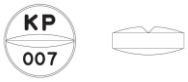
(1) 剤形の区別

ペンタサ®錠 250mg：エチルセルロースでコーティングした放出調節製剤である。
ペンタサ®錠 500mg：エチルセルロースでコーティングした放出調節製剤である。
ペンタサ®顆粒 94%：徐放性顆粒である。

メサラジンをエチルセルロースでコーティングした顆粒を錠剤又は顆粒剤に製剤化したものであり、小腸から大腸までの腸管全域において顆粒からメサラジンが放出されるよう製剤設計されている。

(2) 製剤の外観及び性状

ペンタサ®錠 250mg、ペンタサ®錠 500mg

販売名	ペンタサ®錠 250mg	ペンタサ®錠 500mg
色調・剤形	灰白色～淡灰黄色の斑点入りの白色～淡黄色の素錠で、割線を有する。	
外形	 直径：9.5mm 厚さ：4.6mm 質量：約 375mg	 長径：17.0mm 短径：7.2mm 厚さ：5.1mm 質量：約 750mg

ペンタサ®顆粒 94%

販売名	ペンタサ®顆粒 94%
剤形	円柱状の顆粒剤
色調	灰白色～淡灰黄褐色

包装	アルミ袋の文字背景の色 アルミ袋の耳の色	メサラジン 含量	顆粒の 全量
250 mg分包	黄色	250mg	265 mg
500 mg分包	淡い黄緑色	500mg	530 mg
1,000 mg分包	水色	1,000mg	1,060 mg
2,000 mg分包	淡いオレンジ色	2,000mg	2,120 mg

(3) 識別コード

	ペンタサ®錠 250mg	ペンタサ®錠 500mg	ペンタサ®顆粒 94%
識別コード	KP-007	KP-011	KP-012（包装）

(4) 製剤の物性

(5) その他

該当しない

２．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ペンタサ®錠 250mg	ペンタサ®錠 500mg	ペンタサ®顆粒 94%
有効成分	1 錠中 日局 メサラジン 250mg	1 錠中 日局 メサラジン 500mg	1,060mg 中 日局 メサラジン 1,000mg
添加剤	ポビドン、エチルセルロース、タルク、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、含水二酸化ケイ素		ポビドン、エチルセルロース

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

３．添付溶解液の組成及び容量

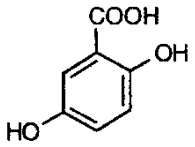
該当しない

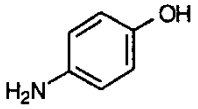
４．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

分解物：　ゲンチジン酸　　4－アミノフェノール





６．製剤の各種条件下における安定性

1) 各種条件下における安定性

ペンタサ®錠 250mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	PTP/アルミピロー包装品	36 箇月	規格内
加速試験 （相対比較試験）	40℃、75%RH	PTP/アルミピロー包装品	3 箇月	規格内（外観のわずかな着色あり）

測定項目：性状、確認試験、製剤均一性*、溶出性、定量法、着色度**

＊：長期保存試験のみ実施

**：加速試験のみ実施

ペンタサ®錠 500mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	PTP/アルミピロー包装品	36 箇月	規格内
加速試験	40℃、75%RH	PTP/アルミピロー包装品	6 箇月	規格内（外観のわずかな着色あり）

測定項目：性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量法、着色度*、水分*等

＊：加速試験のみ実施

〈参考〉 剤形変更前のペンタサ®錠 250mg の安定性

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃、60%RH	PTP/アルミピロー包装品	36 箇月	外観においてわずかに着色（規格内）
加速試験		40℃、75%RH	PTP/アルミピロー包装品	6 箇月	外観においてわずか着色（規格内）
苛酷試験	温度	60℃	無色ガラス瓶（密栓）	6 箇月	外観がわずかに褐色を帯びた灰色の斑点入りのわずかに褐色を帯びた灰色の素錠に変化した。その他の測定項目では変化なし
	湿度	25℃ 90%RH	無色ガラス瓶（開栓）	6 箇月	外観がわずかに赤味を帯びた灰色の斑点入りのごくわずかに赤味を帯びた灰色の素錠に変化した。その他の測定項目では変化なし
	光	25℃ 1,000 lx 蛍光灯	シャーレ（密閉）	50 日	外観が濃灰黄色の斑点入りの微黄色の素錠に変化したが、その他の測定項目では変化なし
	開封後保証	25℃ 60%RH	PTP 包装品	6 箇月	外観が微灰黄色の斑点入りの白色の素錠に変化した（規格内）が、その他の測定項目では変化なし

測定項目：性状、確認試験、溶出率、含量、類縁物質

ペンタサ®顆粒 94%

試験		検体	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		250mg 分包	25℃ 60%RH	アルミ袋注) /紙箱	36 箇月	規格内（外観のわずかな着色あり）
		2g 分包				規格内（外観のわずかな着色あり）
加速試験		250mg 分包	40℃ 75%RH	アルミ袋注) /紙箱	6 箇月	規格内（外観のわずかな着色あり）
		2g 分包				規格内（外観のわずかな着色あり）
苛酷試験	温度	2g 分包	60℃ 75%RH	アルミ袋注) /紙箱	1 箇月	規格内（外観のわずかな着色あり）
		1g 分包	5℃	無包装 [褐色ガラス瓶 (開栓)]	3 箇月	規格内
	温湿度	1g 分包	30℃ 75%RH	無包装 [褐色ガラス瓶 (開栓)]	3 箇月	1 週間保存で外観が微帯赤褐色に変化し、規格外。その他の項目は、3 箇月保存まで規格内。
		1g 分包	40℃ 75%RH	無包装 [褐色ガラス瓶 (開栓)]	1 箇月	1 週間保存で外観が微帯赤褐色に変化し、規格外。その他の項目は、1 箇月保存まで規格内。
		2g 分包	60℃ 75%RH	無包装 [褐色ガラス瓶 (開栓)]	1 箇月	2 週間保存で外観が褐色に変化し、規格外。その他の項目は 1 箇月保存まで規格内。
	光	2g 分包	25℃ 60%RH	無包装 (シャーレ)	照度：120 万 lx･hr 以上 総近紫外放射エネルギー：200W･h/m^{2}以上	規格内（外観のわずかな着色あり）
		2g 分包		アルミ袋注)		規格内

注）アルミラミネートフィルム製（ポリエステル（ポリエチレン・テレフタレート）／アルミ箔／低密度ポリエチレン）の袋

測定項目：250mg 分包及び 2g 分包：性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量法、水分*、着色度*、純度試験（類縁物質）等

＊：規格設定なし

1g 分包：性状、溶出性、定量法、純度試験（類縁物質）等

2）割線での分割後の安定性

ペンタサ®錠 250mg の分割後（半錠）※の安定性

保存条件	保存形態	保存期間	結果
4℃ (0～10℃)	褐色ガラス瓶 メタルキャップ（気密）	3 箇月	規格内
4℃ (0～10℃)	褐色ガラス瓶 ラップ#（開放）	3 箇月	規格内（外観の着色変化及び溶出性の低下あり）
25℃ 60%RH	褐色ガラス瓶 メタルキャップ（気密）	3 箇月	規格内
25℃ 60%RH	褐色ガラス瓶 ラップ#（開放）	3 箇月	規格内（外観の着色変化及び溶出性の低下あり）

※：ペンタサ錠 250mg を PTP シートから取り出し、割線に沿って錠剤カッターで切り込みを入れた後、手で分割し、半錠にした。
#：メンブレンシール（疎水性 PTFE、孔径 0.45μm）
測定項目：性状、溶出性、定量法、着色度（分光測色計）

ペンタサ®錠 500mg の分割後（半錠）※の安定性

保存条件	保存形態	保存期間	結果
4℃ (0～10℃)	褐色ガラス瓶 メタルキャップ（気密）	3 箇月	規格内
4℃ (0～10℃)	褐色ガラス瓶 ラップ#（開放）	3 箇月	規格内（外観の着色変化及び溶出性の低下あり）
25℃ 60%RH	褐色ガラス瓶 メタルキャップ（気密）	3 箇月	規格内
25℃ 60%RH	褐色ガラス瓶 ラップ#（開放）	3 箇月	規格内（外観の着色変化及び溶出性の低下あり）

※：ペンタサ錠 500mg を PTP シートから取り出し、割線に沿って錠剤カッターで切り込みを入れた後、手で分割し、半錠にした。
#：メンブレンシール（疎水性 PTFE、孔径 0.45μm）
測定項目：性状、溶出性、定量法、着色度（分光測色計）

7．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8．他剤との配合変化（物理化学的変化）

ペンタサ®錠 250mg、ペンタサ®錠 500mg

該当しない

ペンタサ®顆粒 96%

該当資料なし

9．溶出性

ペンタサ®錠 250mg、ペンタサ®錠 500mg

日局メサラジン徐放錠の溶出性による。

試験液に溶出試験第 2 液 900mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行うとき、本品の 3 時間、6 時間及び 24 時間の溶出率はそれぞれ 10～40%、30～60%及び 80%以上である。

ペンタサ®顆粒 94%

［方法］パドル法

［条件］回転数：毎分 50 回転、試験液：溶出試験第 2 液

規定時間	溶出率
3 時間	10～40%
6 時間	30～60%
24 時間	80%以上

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

ペンタサ®錠 250mg

100 錠［10 錠（PTP）×10、乾燥剤入り］

500 錠［10 錠（PTP）×50、乾燥剤入り］

ペンタサ®錠 500mg

100 錠［10 錠（PTP）×10、乾燥剤入り］

500 錠［10 錠（PTP）×50、乾燥剤入り］

ペンタサ®顆粒 94%

250mg 分包：0.265g×100 包［10 包×10］
500mg 分包：0.53g ×100 包［10 包×10］
1,000mg 分包：1.06g ×100 包［10 包×10］
2,000mg 分包：2.12g ×100 包［10 包×10］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ペンタサ®錠 250mg、ペンタサ®錠 500mg

PTP 包装　シート：ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔

ペンタサ®顆粒 94%

アルミ袋：アルミラミネート製
ポリエステル（ポリエチレン・テレフタレート）/アルミ箔/低密度ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

Ⅴ. 治療に関する項目

１. 効能又は効果

4. 効能又は効果
潰瘍性大腸炎（重症を除く）、クローン病

２. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

３. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量
〈潰瘍性大腸炎〉
通常、成人にはメサラジンとして１日 1,500mg を３回に分けて食後経口投与するが、寛解期には、必要に応じて１日１回の投与とすることができる。なお、年齢、症状により適宜増減するが、１日 2,250mg を上限とする。
ただし、活動期には、必要に応じて１日 4,000mg を２回に分けて投与することができる。
通常、小児にはメサラジンとして１日 30～60mg/kg を３回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、１日 2,250mg を上限とする。
〈クローン病〉
通常、成人にはメサラジンとして１日 1,500mg～3,000mg を３回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。
通常、小児にはメサラジンとして１日 40～60mg/kg を３回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

1) 潰瘍性大腸炎

◆成人（通常）

軽度・中等度の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に至適投与量の検討を行った多施設オープン試験の結果は、中等度改善以上の有効率は 750mg/日投与で 62.5%、1,500mg/日投与で 73.3%、2,250mg/日投与で 75.0%であり、3 投与群間では有意差は認められなかった。副作用及び臨床検査値異常変動の発現率は 1,500mg/日投与では共に 0%であり、750mg/日投与で 15.8%及び 5.3%、2,250mg/日投与で 26.3%及び 5.3%であり、投与量依存性は認められなかった。また、二重盲検比較試験における本剤の 1,500mg/日とサラゾスルファピリジン錠（SASP）の 3,000mg/日の１日３回食後投与では、中等度改善以上の有効率には両群間に有意差が認められなかったが、副作用及び臨床検査値異常変動の発現率では本剤投与群の 13.5%に対して SASP 投与群が 33.3%であり有意に高かった。

また、投与時期については、本剤の薬効特性（放出調節製剤）を活かすためには腸管内に長く滞留する食後投与が好ましいことが臨床第Ⅰ相試験から認められている。

以上の結果から、用量は 1,500mg/日とし、用法は１日３回食後投与とした。なお「年齢、症状により適宜増減するが、1 日 2,250mg を上限とする。」としたのは、多施設オープン試験において 750mg/日、1,500mg/日、2,250mg/日の投与群間に全般改善度、全般安全度、全般有用度に有意差が認められなかったが、投与量が 2,250mg/日を超える症例がなかったため上限を 2,250mg/日とした。

◆成人（寛解期での1日1回の用法・用量）

寛解期潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床試験において、52週投与後の寛解維持率について1日1,500mg又は2,250mgの1日1回投与の1日3回投与（同量を1日3回に分けた投与）に対する非劣性が検証され、安全性にも問題ないことが確認されたことから、「寛解期には、必要に応じて1日1回の投与とすることができる」という用法・用量を設定した。

◆成人（活動期での1日4,000mg、1日2回の用法・用量）

活動期潰瘍性大腸炎患者（直腸炎型を除く）を対象とした1日2.25g（分3）投与と4g（分2）投与の8週間の用量反応性試験（探索試験）及び再燃寛解型で中等症（UC-DAIスコア6～8）の活動期潰瘍性大腸炎患者（直腸炎型を除く）を対象とした1日2.25g（分3）投与と4g（分2）投与の8週間の用量比較試験（第Ⅲ相試験：検証試験）を実施した結果、4g（分2）投与群で有意に高い治療効果が認められたが、副作用発現率に両群で差は認めらなかった[1)]。

この結果より、「活動期には、必要に応じて1日4,000mgを2回に分けて投与することができる」という用法・用量を設定した。

◆小児

海外における小児対象の臨床試験成績、国内治療指針（案）、海外治療指針、国内外の成書及び海外の総説、並びに国内における製造販売後調査の成績を参考に、病期によらず30～60mg/kg/日（分3）と設定した。また、最大投与量は成人における通常の用量の上限と同じ2,250mg/日とした。

2）クローン病

◆成人（通常）

活動期クローン病患者を対象に至適投与量の検討を行った多施設オープン試験を実施した結果、12 週間の評価での有効率は 1,500mg/日投与で 52.9%、3,000mg/日投与で 57.1%であり、有意差は認められなかった。しかしながら、3,000mg/日は 1,500mg/日に比べて効果の発現が早い（投与 2 週目において有意差が見られた）ことが認められた。

また、海外の発表論文によると 1,500mg/日では十分な治療効果が期待できないとされており、臨床用量は 3,000～4,000mg/日が用いられているが、本試験においては 1,500mg/日と 3,000mg/日との有効率に有意差がみられなかったことから、1 日用量を 1,500～3,000mg とし、年齢、症状により適宜減量することが適当であると判断した。なお、食後投与については潰瘍性大腸炎の理由と同じである。

◆小児

海外における小児対象の臨床試験成績、国内治療指針（案）、海外治療指針、国内外の成書及び海外の総説、並びに国内における製造販売後調査の成績を参考に、病期によらず40～60mg/kg/日（分3）と設定した。また、最大投与量は成人における通常の用量の上限と同じ3,000mg/日とした。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 1日4,000mgへの増量は、再燃寛解型で中等症の潰瘍性大腸炎患者（直腸炎型を除く）に対して行うよう考慮すること。[17.1.2参照]

7.2 1日4,000mgを、8週間を超えて投与した際の有効性は確立していないため、患者の病態を十分観察し、漫然と1日4,000mgの投与を継続しないこと。

7.3 本剤をメサラジン注腸剤又は坐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。[9.2.2、9.3.2、9.8参照]

[解説]

7.1：(「Ⅴ. 5. (4). 1) ②潰瘍性大腸炎：国内第Ⅲ相用量比較試験（1日4,000 mg投与と2,250 mg投与との比較)」の項参照)

7.2：特定使用成績調査[2)]、国内自発報告の集積結果[注)]並びに文献情報[3,4)]を検討した結果、ペンタサ錠、ペンタサ顆粒を1日4,000mgで、8週間を超えて投与した際の安全性に特に問題は認められなかった。これより、ペンタサ錠250mg、500mg並びにペンタサ顆粒94%の「用法・用量に関連する使用上の注意」にある「1日4,000mgを、8週間を超えて投与した際の有効性及び安全性は確立していないため、患者の病態を十分観察し、漫然と1日4,000mgの投与を継続しないこと。」の記載から「安全性」を削除した。

「用法・用量に関連する使用上の注意」

1日4,000mgを、8週間を超えて投与した際の有効性は確立していないため、患者の病態を十分観察し、漫然と1日4,000mgの投与を継続しないこと。

注：国内自発報告の集積結果

対象症例：ペンタサ錠、ペンタサ顆粒投与症例

収集時期：1996年4月（ペンタサ錠250mg承認時）から2016年12月

7.3：(「Ⅷ. 6. (2)腎機能障害患者」、「Ⅷ. 6. (3)肝機能障害患者」及び「Ⅷ. 6. (8)高齢者」の項参照)

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験

①健康成人25名にペンタサ錠を250、500、1,000、1,250mg及びメサラジン原薬1,000mgを絶食時単回投与した時並びに食後30分にペンタサ錠を1,000mg単回投与した時、全ての被験者において全試験期間を通じて薬物投与に起因すると思われる所見、臨床検査データの異常な変動は認められず、本剤の忍容性は良好と判断された[5)]。

②健康成人各6名にペンタサ錠を1,000mg、2,000mg、3,000mg単回投与した結果、忍容性が確認された[6)]。

2) 反復投与試験

①健康成人5名にペンタサ錠を1,000mg、1日3回7日間連続経口投与した結果、本剤の忍容性は良好と判断された[7)]。

②健康成人6名にペンタサ錠1回2,000mg、1日4,000mgを6日間反復投与した結果、忍容性が確認された[8)]。

(3) 用量反応探索試験

1) 潰瘍性大腸炎

①用量反応試験（1 日 2,250mg 投与と 4,000mg 投与との比較）

国内において初回発作型又は再燃寛解型で、UC-DAI スコア#4～8 の活動期潰瘍性大腸炎患者 86 例（直腸炎型を除く）を対象とした 8 週間反復投与による用量反応性試験を実施した。

投与前後の UC-DAI スコア#は 4,000mg 投与群で有意に低下し（95%信頼区間：-3.4～-1.5）、4,000mg 投与群では 2,250mg 投与群に比べて UC-DAI スコアをより大きく低下させた[1)]。

#UC-DAI スコア：Ulcerative Colitis-Disease Activity Index スコア
排便回数、血便、内視鏡検査による粘膜所見、医師による全般的評価の各項目を 0～3 の 4 段階でスコア付けし、合計したスコア（0～12）。

用量反応試験における UC-DAI スコアの改善度

投与群	投与開始日#3	投与 8 週後又は中止時#3	投与前後の変化#4	投与前後の変化における群間差#4
2,250mg (n=41) #1	6.3±1.4	5.3±3.4	-1.0[-2.1～0.0]	-1.4 [-2.8～-0.1]
4,000mg (n=41) #2	6.9±1.0	4.4±2.9	-2.5[-3.4～-1.5]	

#1：投与方法はペンタサ錠を 1 日 3 回投与
#2：投与方法はペンタサ錠を 1 日 2 回投与
#3：平均値±標準偏差
#4：平均値[95%信頼区間]

さらに、患者背景別の検討を行ったところ、4,000mg 投与群が 2,250mg 投与群より高い有効性を示す患者集団は「再燃寛解型かつ UC-DAI スコアが 6～8」と考えられた。

②無作為化並行用量反応試験（第Ⅱ相試験）

軽・中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に対するペンタサ錠の有効性、安全性ならびにその至適用量を検討した[9]。結果、全般改善度では、「中等度改善」以上の改善率は、750mg/日群 62.5%（10/16）、1,500mg/日群 73.3%（11/15）、2,250mg/日群 75.0%（12/16）であり、3 群間に有意差は認められなかったものの、750mg/日群と比較して1,500mg/日群および2,250mg/日群が高い改善率を示した。

至適用量は1,500mg/日が妥当と考えられた。

<table>
<tr><td>目的</td><td>軽・中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に対するペンタサ錠の有効性、安全性ならびにその至適用量を検討する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同非盲検試験、集中化封筒法による群間比較試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>軽・中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者 60 例</td></tr>
<tr><td>主な
登録基準</td><td>・軽症ならびに中等症の潰瘍性大腸炎患者
・年齢は 16 歳から 75 歳で症状日誌の記入可能な者
・性別は男女を問わない
・入院・外来のいずれも可、等</td></tr>
<tr><td>主な
除外基準</td><td>・薬剤過敏症の既往歴（特にサリチル酸系薬剤）を有する症例
・腎障害のある症例
・重篤な肝障害のある症例
・癌を合併している症例
・妊娠している可能性のある女性、妊婦、授乳中の女性など
・腸管切除の既往のある症例、等</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>ペンタサ錠を 750mg/日、1,500mg/日、2,250mg/日、1 日 3 回（朝食後、昼食後、夕食後または就寝前）、4 週間経口投与した。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>患者の生活の印象、臨床症状改善度、臨床検査成績改善度、内視鏡所見改善度、全般改善度、全般安全度および全般有用度</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>＜副作用＞
<table>
<tr><td></td><td>750mg/日群</td><td>1,500mg/日群</td><td>2,250mg/日群</td></tr>
<tr><td>副作用発現率</td><td>15.8%（3/19）</td><td>0%（0/16）</td><td>26.3%（5/19）</td></tr>
</table>
750mg/日群：腎機能検査異常、便秘、腹痛
2,250mg/日群：肝機能検査異常、下痢、悪心・嘔吐、腹痛、顔面丘疹、胃痛、口内炎
いずれの症状も軽度あるいは中等度であり、投与中止後（投与終了後）または投与継続中に消失した。
＜臨床検査値異常変動＞
<table>
<tr><td></td><td>750mg/日群</td><td>1,500mg/日群</td><td>2,250mg/日群</td></tr>
<tr><td>臨床検査値異常変動発現率</td><td>15.8%（3/19）</td><td>6.3%（1/16）</td><td>15.8%（3/19）</td></tr>
</table>
薬剤との因果関係が「多分関連あり」の異常変動は、750mg/日群の「尿NAG上昇」、「尿蛋白陽性化」の2件、「関連ないともいえない」の異常変動は、2,250mg/日群の「GOT上昇」1件であり、これらの異常変動は投与終了後に正常値に回復した。

副作用および臨床検査成績を総合した全般安全度では、「副作用がなく臨床上問題なし」は、750mg/日群84.2%（16/19）、1,500mg/日群100%（16/16）、2,250mg/日群73.7%（14/19）であり、3群間に有意差は認められなかったが、1,500mg/日群が他群と比較して高い安全性を示した。</td></tr>
</table>

［棟方昭博ら，薬理と治療，1994；22(Suppl.10)：S2509-S2530］

2) クローン病：第Ⅱ相試験

活動期の成人クローン病に対するペンタサ錠の有効性と安全性ならびにその至適用量を検討した[10)]。

結果、至適用量は3,000mg/日が妥当と考えられた。

<table>
<tr><td>目的</td><td>活動期の成人クローン病に対するペンタサ錠の有効性と安全性ならびにその至適用量を検討する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同非盲検試験、集中化封筒法による群間比較試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>活動期のクローン病患者46例</td></tr>
<tr><td>主な
登録基準</td><td>・活動期（IOIBD assessment scoreが2以上で、赤沈・CRPが異常を示す者）のクローン病患者
・年齢は16歳から75歳で症状日誌の記入可能な者
・性別は男女を問わない
・入院・外来のいずれも可
・手術の既往は問わない、等</td></tr>
<tr><td>主な
除外基準</td><td>・著明な狭窄や瘻孔を有する症例
・著明な栄養障害を有する症例
・栄養療法、副腎皮質ホルモン、メトロニダゾール、免疫抑制剤またはサラゾスルファピリジンの併用を要すると推定される症例
・薬剤過敏症の既往歴（特にサリチル酸系薬剤）を有する症例
・腎障害のある症例
・重篤な肝障害のある症例
・癌を合併している症例
・妊娠している可能性のある女性、妊婦、授乳中の女性など、等</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>ペンタサ錠を1,500mg/日、3,000mg/日、1日3回（朝食後、昼食後、夕食後または就寝前）、原則として4週間以上12週間経口投与した。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>患者の生活の印象、臨床症状改善度、臨床検査成績改善度、臨床的活動度改善度、形態学的改善度、全般改善度、全般安全度および全般有用度
※薬剤の評価は、投与4週間後（A評価）、12週間後あるいは投与終了時（B評価）に行った。</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>全般改善度　　「中等度改善」以上の改善率
<table>
<tr><td></td><td>1,500mg/日群</td><td>3,000mg/日群</td></tr>
<tr><td>A評価</td><td>26.3%（5/19）</td><td>53.3%（8/15）</td></tr>
<tr><td>B評価</td><td>52.9%（9/17）</td><td>57.1%（8/14）</td></tr>
</table>
2群間に有意差は認められなかったが、いずれも3,000mg/日群は1,500mg/日群と比較して高い改善率を示した。
＜副作用＞
<table>
<tr><td></td><td>1,500mg/日群</td><td>3,000mg/日群</td></tr>
<tr><td>副作用発現率</td><td>0%（0/22）</td><td>10.0%（2/20）</td></tr>
</table>
3,000mg/日群：胃部不快感1例、悪心、腹痛の2件が認められた1例の計2例
程度は軽度または中等度であり、その後の処置あるいは、投与中止により消失した。
＜臨床検査値異常変動＞
<table>
<tr><td></td><td>1,500mg/日群</td><td>3,000mg/日群</td></tr>
<tr><td>臨床検査値異常変動発現率</td><td>13.6%（3/22）</td><td>15.0%（3/20）</td></tr>
</table>
薬剤との因果関係が「多分関連あり」の異常変動は、3,000mg/日群の「GOT上昇」、「GPT上昇」の2件、「関連ないともいえない」の異常変動は、1,500mg/日群の「尿NAG」、「GOT上昇」、「GPT上昇」の3件であった。
これらの副作用は特に懸念すべきものではなく、臨床検査値異常変動に関しても特に懸念すべき変動ではなかった。
全般安全度では、「副作用がなく臨床上問題なし」は、A評価では1,500mg/日群90.9%（20/22）、3,000mg/日群90.0%（18/20）、B評価では1,500mg/日群90.5%（19/21）、3,000mg/日群83.3%（15/18）であり、A評価およびB評価ともに有意差は認められなかった。</td></tr>
</table>

［棟方昭博ら，薬理と治療，1994；22(Suppl.10)：S2531-S2554.］

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①潰瘍性大腸炎：比較試験

軽症及び中等症の成人潰瘍性大腸炎患者 118 例を対象にメサラジン（ペンタサ錠）1,500mg/日又はサラゾスルファピリジンの 3,000mg/日を投与し、有効性及び安全性を確認する二重盲検群間比較試験を実施した結果、メサラジンの有用性が確認された[11)]。

②潰瘍性大腸炎：国内第Ⅲ相用量比較試験（1 日 4,000mg 投与と 2,250mg 投与との比較）

中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者において、ペンタサ錠 1 日 4,000mg（分 2）投与は 1 日 2,250mg（分 3）投与と比較して、有効性はより高いことが検証され、安全性は同程度であることが確認された[1)]。

目的	国内において、再燃寛解型で中等症（UC-DAI スコア 6～8）の潰瘍性大腸炎患者（直腸炎型を除く）を対象とした 8 週間反復投与による用量比較試験を実施する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較
対象	再燃寛解型で中等症（UC-DAI スコア 6～8）の活動期潰瘍性大腸炎患者 123 例（直腸炎型を除く）
主な 登録基準	・活動期と診断された患者 ・再燃寛解型と診断された患者 ・UC-DAI スコアが 6 以上 8 以下である患者 ・同意取得時の満年齢が 15 歳以上 65 歳未満の患者、等
主な 除外基準	・直腸炎型と診断された患者 ・治験薬投与開始日より前 14 日以内に 1 日 2,250mg を超える用量のメサラジン経口剤、又は 1 日 4,500mg を超える用量のサラゾスルファピリジン経口剤の投与を受けた患者 ・治験薬投与開始日より前 14 日以内にメサラジン注腸剤、メサラジン又はサラゾスルファピリジンの坐剤の投与を受けた患者 ・治験薬投与開始日より前 14 日以内に副腎皮質ステロイド（経口剤、注腸剤、坐剤、注射剤の投与、内視鏡検査時の患部への噴霧及び軟膏剤の注腸投与）を受けた患者。但し、皮膚への外用剤の使用、点眼剤及び吸入剤は使用を認める。 ・治験薬投与開始日より前 14 日以内に血球成分除去療法を受けた患者 ・治験薬投与開始日より前 90 日以内に免疫抑制剤の投与を受けた患者 ・治験薬投与開始日より前 60 日以内にインフリキシマブ製剤の投与を受けた患者 ・治験薬投与開始日より前 3 日以内に止瀉剤の投与を受けた患者、等
試験方法	ペンタサ錠 2,250mg/日（1 日 3 回に分けて）又は 4,000mg/日（1 日 2 回に分けて：ただし投与回数は 1 日 3 回で 1 回はプラセボ投与）を、8 週間経口投与した。
評価項目	＜有効性評価項目＞ 主要評価項目：UC-DAI#スコアの改善度 #UC-DAI スコア：Ulcerative Colitis-Disease Activity Index スコア 排便回数、血便、内視鏡検査による粘膜所見、医師による全般的評価の各項目を 0～3 の 4 段階でスコア付けし、合計したスコア（0～12）。 副次評価項目：UC-DAI スコア各評価項目の改善度、「患者の印象」スコアの改善度、 寛解率及び有効率 ＜安全性評価項目＞有害事象、副作用、等
結果	投与前後の UC-DAI スコアは、4,000mg 投与群で有意に低下し（95%信頼区間：-3.8～-2.3）、さらに UC-DAI スコア変化量の群間差についても有意差が認められ（$p<0.001$）、4,000mg 投与群では 2,250mg 投与群に比べて UC-DAI スコアをより大きく低下させた。

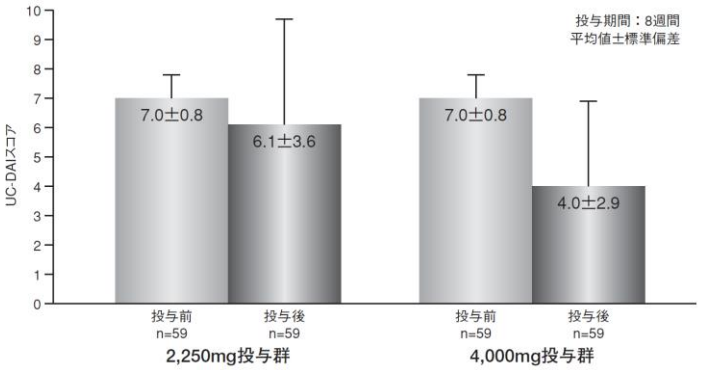


図　用量比較試験における UC-DAI スコアの改善度

投与群	投与開始日#3	投与8週後又は中止時#3	投与前後の変化#4	投与前後の変化における群間差#4
2,250mg (n=59) #1	7.0±0.8	6.1±3.6	-0.8 [-1.8～0.1]	-2.2※ [-3.4～-1.0]
4,000mg (n=59) #2	7.0±0.8	4.0±2.9	-3.0 [-3.8～-2.3]	

#1：投与方法は1日3回投与　　#2：投与方法は1日2回投与
#3：平均値±標準偏差　　#4：平均値[95%信頼区間]
※：t 検定　t＝-3.705, p<0.001

結果

＜副作用＞

	2,250mg/日群	4,000mg/日群
副作用発現率	25.4%（16/63例）	21.7%（13/60例）

両群間で有意な差は認められなかった。

主な副作用は、2,250mg投与群では尿中β-NアセチルDグルコサミニダーゼ（NAG）増加6.6%（4/61例）、血小板数増加4.9%（3/61例）、好酸球百分率増加4.8%（3/63例）、胃不快感及びAST増加3.2%（2/63例）、4,000mg投与群では尿中NAG増加10.0%（6/60例）、血中ビリルビン増加5.0%（3/60例）、リンパ球百分率減少3.3%（2/60例）であった。

[Hiwatashi N., et al., J. Gastroenterol., 2011; 46: 46-56.]

③潰瘍性大腸炎：国内第Ⅲ相用法比較試験（1日1回投与と1日3回投与との比較）

目的:国内において、寛解期潰瘍性大腸炎患者を対象としてペンタサ錠を1日1回(1回1,500mg又は2,250mg)及び1日3回（1回500mg又は750mg）を52週間反復投与し、寛解維持率について1日1回投与の1日3回投与に対する非劣性を検証する試験を実施した[12)]。

試験名	第Ⅲ相試験
試験デザイン	多施設共同並行群間無作為化二重盲検比較試験
対象	寛解期潰瘍性大腸炎患者301例
主な登録基準	・治験薬投与開始時に、寛解維持している患者 UC-DAI スコアが2以下かつ血便スコアが0である患者 ・治験薬投与開始前1年以内に、臨床的に再燃状態があった患者 ・治験薬投与開始時にメサラジン経口剤2,250mg/日以下あるいはサラゾスルファピリジン経口剤4,500mg/日以下の投与を受けている患者 ・同意取得時の年齢が15歳以上64歳以下の患者、等
主な除外基準	・治験薬投与開始前30日以内に1日2,250mgを超える用量のメサラジン製剤、又は1日4,500mgを超える用量のサラゾスルファピリジン製剤の投与を受けた患者 ・治験薬投与開始前30日以内に副腎皮質ステロイドの投与（経口剤、注腸剤、坐剤、注射剤の投与又は軟膏剤の注腸投与）を受けた患者。ただし、外用剤の皮膚への使用、点眼剤、点鼻

<table>
<tr><td></td><td>剤、点耳剤及び吸入剤の使用は可とした。
・治験薬投与開始前 30 日以内にメサラジン注腸剤の投与を受けた患者
・治験薬投与開始前 30 日以内にメサラジン坐剤又はサラゾスルファピリジン坐剤の投与を受けた患者
・治験薬投与開始前 90 日以内に免疫抑制剤の投与を受けた患者
・治験薬投与開始前 60 日以内にインフリキシマブ製剤の投与を受けた患者
・治験薬投与開始前 30 日以内に血球成分除去療法を受けた患者、等</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>1 日 1 回投与群：ペンタサ錠 1 回 1,500mg 又は 2,250mg を 1 日 1 回食後投与（ただし投与回数は 1 日 3 回で 2 回はプラセボ投与）
1 日 3 回投与群：ペンタサ錠 1 回 500mg 又は 750mg を 1 日 3 回毎食後投与
両群とも 52 週間経口投与した。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>＜有効性評価項目＞
主要評価項目：寛解維持率（投与 52 週後の寛解維持*1 の有無）
(1)主要な解析：投与 52 週後又は中止時までに再燃しなかった被験者の割合
(2)副次解析　：投与 52 週後までに再燃しなかった被験者の割合
(3)副次解析　：Kaplan-Meier 推定値

副次評価項目：投与 52 週後までの寛解維持の期間、最終評価時における UC-DAI スコア*2 及び各項目のスコア
*1:寛解維持とは、治験期間中 UC-DAI スコアが 2 以下かつ血便スコアが 0 である（再燃がみられない）状態とした。
*2:UC-DAI スコアとは排便回数、血便、内視鏡検査による粘膜所見、医師による全般的評価の各項目を 0～3 の 4 段階でスコア付けし、合計したスコア（0～12）。

＜安全性評価項目＞
有害事象、副作用</td></tr>
<tr><td rowspan="2">結果</td><td>UC-DAI スコアで評価した寛解維持率において、1 日 1 回投与の 1 日 3 回投与に対する非劣性が検証された。
寛解維持率
<table>
<tr><th>投与群</th><th>被験者数</th><th>寛解維持した被験者数#1</th><th>寛解維持率（%）#2</th><th>群間差#3（%）</th></tr>
<tr><td>1 日 1 回</td><td>141</td><td>112</td><td>79.4</td><td rowspan="2">7.8
[-2.2～17.8]</td></tr>
<tr><td>1 日 3 回</td><td>141</td><td>101</td><td>71.6</td></tr>
</table>
#1：投与 52 週後又は中止時までに再燃しなかった被験者数
#2：寛解維持率（%）=（寛解維持した被験者数÷被験者数）×100
#3：1 日 1 回投与群－1 日 3 回投与群[95%信頼区間]、非劣性マージン：-10%</td></tr>
<tr><td>副作用発現率は1日1回投与群が5.9%（9/152例）、1日3回投与群が4.0%（6/149例）であり、両投与群に有意差は認められなかった。</td></tr>
<tr><td colspan="2">寛解期潰瘍性大腸炎患者におけるペンタサ錠の1日投与量2,250mg又は1,500mgの1回投与は、同量を1日3回に分けた投与と劣らない有効性を示し、安全性にも問題ないことが確認された。</td></tr>
</table>

[Watanabe M., et al., Inflamm Bowel Dis., 2013; 19: 1681-1690.]

2) 安全性試験

①潰瘍性大腸炎

目的：寛解期潰瘍性大腸炎患者を対象としてペンタサ錠の長期間使用での寛解維持効果と安全性について検討する[13)]。

試験名	長期投与試験
試験デザイン	多施設共同非盲検試験
対象	寛解期潰瘍性大腸炎患者 35 例
主な 登録基準	・寛解期※の潰瘍性大腸炎患者 ・年齢は 16 歳から 75 歳で症状日誌の記入可能な者 ・性別は男女を問わない ・入院・外来のいずれも可、等 ※寛解導入に至った治療法ならびにその経過期間は不問とした。
主な 除外基準	・薬剤過敏症の既往歴（特にサリチル酸系薬剤※）を有する症例 ・腎障害のある症例 ・重篤な肝障害のある症例 ・癌を合併している症例 ・妊娠の可能性のある女性、妊婦、授乳中の女性 ・腸管切除の既往のある症例、等 ※ただし、サラゾスルファピリジンで過敏症のあった症例には、慎重に投与することを条件に除外とはしなかった。
試験方法	原則として 4 週間を観察期とし、ペンタサ錠を投与しながら臨床症状ならびに副作用などを観察し寛解維持療法期への移行の可否を判断した後、12 ヵ月間の寛解維持療法期へ移行した。 観察期（4 週間）｜寛解維持療法期（12 ヵ月間） ↑ 同意取得 投与開始　↑ 登録　↑ 終了報告 ペンタサ錠の 1 日投与量は、原則として観察期では 1,500mg/日を基準とし、寛解維持療法期は観察期終了時の投与量を基準とした。 1 日用量を 3 回（朝食後、昼食後、夕食後）に分けて投与した。
評価項目	患者の生活の印象、臨床症状、内視鏡所見、全般有効度、全般安全度および全般有用度
結果	全般有効度では「中等度有効」以上の有効率は、89.7%（26/29）であった。
	副作用発現率は、13.3%（4/30）であり、悪心2件、胃部不快感、全身そう痒感、全身の発疹、肝機能障害、浮腫各1件の計7件であった。これらの副作用はいずれも軽度であった。 また、臨床検査値の異常変動発現率は、16.7%（5/30）であり、GOT上昇1件、GPT上昇2件、γ-GTP上昇1件、尿中β_2-ミクログロブリン上昇1件、尿NAG上昇2件の計7件であった。特に懸念すべきものはなく、安全性についても臨床上問題なかった。 全般安全度では「副作用および臨床検査値異常変動がなく、臨床上問題なし」は、83.3%（25/30）であった。
ペンタサ錠は長期間の投与においても重篤な副作用の発現及び臨床検査値の異常変動の発現も認められず、潰瘍性大腸炎患者に対して長期間投与が可能であることが示されたことから、潰瘍性大腸炎の寛解維持療法として有用と考えられた。	

［棟方昭博ら，薬理と治療，1994；22(Suppl.10)：S2607-S2624.］

②クローン病

目的：寛解期クローン病に対するペンタサ錠の長期間使用での寛解維持効果と安全性について検討する[14]。

試験名	長期投与試験
試験デザイン	多施設共同非盲検試験
対象	寛解期クローン病患者［原則として第Ⅱ相試験（4～12 週間投与）で寛解に至った症例］14 例
主な 登録基準	・寛解期のクローン病患者（IOIBD assessment score が 1 または 0 で、赤沈・CRP が正常値を示す者） 第Ⅱ相試験でメサラジンを投与し寛解に至った症例を、引き続き対象とした。 ・年齢は 16 歳から 75 歳で症状日誌の記入可能な者 ・性別は男女を問わない ・入院・外来のいずれも可 ・在宅経腸栄養療法施行中の患者でも必要カロリーの 50%以下の投与であれば、対象とした。ただし、栄養療法の施行内容を症例記録用紙に記載した。等
主な 除外基準	・著明な狭窄や瘻孔を有する症例 ・著明な栄養障害を有する症例 ・薬剤過敏症の既往歴（特にサリチル酸系薬剤※）を有する症例 ・腎障害のある症例 ・重篤な肝障害のある症例 ・癌を合併している症例 ・妊娠の可能性のある女性、妊婦、授乳中の女性、等 ※ただし、サラゾスルファピリジンで過敏症のあった症例には、慎重に投与することを条件に除外とはしなかった。
試験方法	第Ⅱ相試験（Ⅴ.5.(3) 2）を参照）の臨床症状ならびに副作用などを観察し、寛解維持療法期（12 ヵ月間）への移行が可能とされた場合には、第Ⅱ相試験終了時の投与量を継続した。（1,500mg/日～3,000mg/日。） 第Ⅱ相試験（4～12 週間）｜寛解維持療法期（12 ヵ月間） ↑ 同意取得 投与開始 ↑ 同意取得 登録 ↑ 終了報告 1 日用量を 3 回（朝食後、昼食後、夕食後）に分けて投与した。
評価項目	患者の生活の印象、臨床症状、臨床検査成績、形態学的寛解維持効果、全般有効度、全般安全度および全般有用度
結果	全般有効度では「中等度有効」以上の有効率は、90.0%（9/10）であった。
	副作用（臨床症状）は総登録14症例において1例も認められなかった。 臨床検査値異常変動の発現率は、10.0%（1/10）であり、尿NAG上昇が認められた1例であった。臨床検査値異常変動に関して特に懸念すべき変動ではなかった。 全般安全度では「副作用および臨床検査値異常変動がなく、臨床上問題なし」は、90.0%（9/10）であった。
ペンタサ錠の長期投与による副作用の発現はなく、重篤な臨床検査値異常変動は認められなかったことから、長期に投与しうる薬剤であると判断され、クローン病の治療薬として有用な薬剤であることが示唆された。	

［棟方昭博ら，薬理と治療，1994；22(Suppl.10)：S2625-S2638.］

(5) 患者・病態別試験

メサラジンの潰瘍性大腸炎におけるサラゾスルファピリジン不耐性患者に対する有用性

成人のサラゾスルファピリジン不耐性患者（活動期ならびに寛解期の潰瘍性大腸炎）にメサラジン（ペンタサ錠）を 1,500mg/日を基準に 2 週間～6 ヵ月間投与した結果、本剤が有用と考えられた[15]。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

・使用成績調査

ペンタサ錠の製造販売後の使用実態下で、安全性及び有効性を検討することを目的として、安全性評価対象症例 948 例、有効性評価対象症例 839 例について、安全性及び有効性を検討した。

その結果、安全性評価対象症例 948 例の副作用発現率は 10.23%（97/948）であった。また、有効性評価対象症例 839 例の有効率は 72.94%（612/839）であり、対象疾患別では、潰瘍性大腸炎で 73.34%（564/769）、クローン病では 68.57%（48/70）であった。

（「Ⅷ. 8. (2)その他の副作用」の項参照）

・特別調査

製造販売後の使用実態下でペンタサ錠の長期使用患者において、安全性及び有効性を検討することを目的として、安全性評価対象症例 1,073 例及び有効性評価対象症例 695 例について、安全性及び有効性を検討した。

その結果、安全性評価対象症例 1,073 例の副作用発現率は 12.12%（130/1,073）であった。また、有効性評価対象症例 695 例の有効率は 70.79%（492/695）であり、対象疾患別では、潰瘍性大腸炎で 72.53%（359/495）クローン病では 66.50%（133/200）であった。

（「Ⅷ. 8. (2)その他の副作用」の項参照）

・特定使用成績調査

①用法用量の変更に対する特定使用成績調査[2]

ペンタサ錠 4,000mg/日を新規に投与する症例を対象として、錠剤 4,000mg/日が日常診療下で様々な背景を有する患者に使用される際の安全性及び有効性を検討することを目的として、安全性評価対象症例 373 例、有効性評価対象症例 332 例について安全性及び有効性を検討した。

その結果、安全性評価対象症例 373 例のうち、6 例 9 件に副作用が発現し、その発現症例率は 1.61%であった。副作用は、胸痛 2 件（発現症例率：0.54%）、毛包炎、鉄欠乏性貧血、肺好酸球増多症、上腹部痛、関節痛、背部痛、発熱が各 1 件（発現症例率：各 0.27%）であった。これらの副作用のうち、重篤な副作用は肺好酸球増多症 1 件であった。

②小児に対する特定使用成績調査[16]

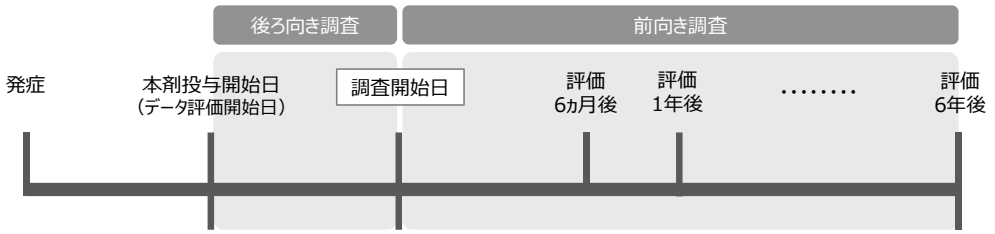
国内におけるペンタサ錠の小児科領域での使用状況と有効性及び安全性を検討するためにレトロスペクティブ調査を実施し、135 症例を検討した。

その結果、有効率は活動期潰瘍性大腸炎 68.3%、寛解期潰瘍性大腸炎 89.7%、活動期クローン病 65.0%、寛解期クローン病 94.1%であった。また、本剤投与中にステロイド剤投与量を継続して減量した症例*は、潰瘍性大腸炎 74.1%（43/58 例）、クローン病 81.3%（13/16 例）であった。

安全性については、副作用として潰瘍性大腸炎患者に 7 件（血便、嘔吐、血中アミラーゼ値上昇、血中リパーゼ値上昇、好中球数減少、白血球数減少、間質性腎炎各 1 件）認められた。クローン病患者において副作用は認められなかった。

＊：調査期間中、ステロイド剤の投与量が、最大量の 50%以下に減量された後、再び 50%を超える量が投与されていない症例（ステロイドパルス療法および注腸剤を除く。）

③小児におけるペンタサ錠　特定使用成績調査（小児の成長に及ぼす影響について）[17)、18)]（終了）

試験の目的	小児炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎及びクローン病）患者を対象に、使用実態下でペンタサ錠が長期投与された際の成長への影響、安全性、有効性について検討した。
調査方法	試験デザイン 本調査は、調査開始日を起点とした前向き調査及び後ろ向き調査を実施した。前向き調査は、調査開始日以降6ヵ月毎に調査票に記載し、6年間又は18歳到達時のいずれか早い時点まで実施した。後ろ向き調査は、診療録等を遡り、確認可能な本剤の投与開始日をデータ収集開始日として調査開始日まで実施した。なお、調査開始日が初診等で、調査開始日以前の情報がない場合は、前向き調査のみ実施し、調査開始日をデータ収集開始日とした。  対象患者 潰瘍性大腸炎もしくはクローン病と診断された患者で、調査開始日において年齢が15歳未満で、且つ本剤で治療している患者
調査期間	2008年11月から2016年3月
症例数	組み入れられた症例：178例（うち、後ろ向き調査が実施された症例：164例） 安全性解析対象症例：本剤の効能・効果以外の疾患への使用であった1例を除外した177例（潰瘍性大腸炎；106例（男児50例、女児56例）、クローン病；71例（男児45例、女児26例）））
主な評価項目	成長に関する評価、副作用発現状況、有効性
主な試験結果	成長に関する評価 (1)評価対象 安全性解析対象症例177例から除外基準に該当する22症例を除いた155例を成長に関する評価の対象症例とした。症例の構成の内訳は、男児が90例、女児65例で、疾患別では、潰瘍性大腸炎の男児48例、女児47例で、クローン病の男児42例、女児18例であった。 (2)身長SDスコア（h-SDS） 本調査期間中での身長の初回測定値（データ収集開始時）と最終測定値（調査終了時）の身長SDスコア（h-SDS）の平均値は、男児では-0.41から-0.55、女児では-0.70から-0.57となり、データ収集開始時と調査終了時の平均h-SDSの差は、それぞれ-0.14、+0.13であった。また、データ収集開始時と調査終了時のh-SDSを症例毎に対応づけてWilcoxonの符号付順位検定（有意水準：両側5%）を実施した結果、有意な低下は認められなかった。また、年齢の上昇に伴うh-SDSの低下は認められなかった。 (3)声変わり（男児）、初経（女児）の年齢 データ収集開始日以降に声変わりが認められた男児は49例であり、その平均年齢は13歳4ヵ月であった。同様に初経が認められた女児は44例であり、その平均年齢は13歳0ヵ月であった。 副作用発現状況 安全性評価対象症例177例で前向き調査期間中に、3例3件の副作用が発現し、副作用発現症例率は1.69%であった。発現した副作用は帯状疱疹、胃炎、SAPHO症候群で、いずれも予測できない副作用であった。重篤な副作用はSAPHO*症候群の1例1件であった。いずれの副作用も転帰は回復又は軽快が確認された。 ＊：Synovitis〔滑膜炎〕、Acne〔ざ瘡〕、Pustulosis〔膿疱症〕、Hyperostosis〔骨化過剰症〕、Osteitis〔骨炎〕の頭文字で、掌蹠膿疱症や膿疱性乾癬などの皮膚病変を伴う骨関節病変

主な 試験結果 つづき	有効性 (1)評価対象 前向き調査における 6 ヵ月ごとの有効性の評価データ 1,409 件（潰瘍性大腸炎：797 件、クローン病：612 件）から、除外基準に該当する評価データ 42 件（潰瘍性大腸炎：23 件、クローン病：19 件）を除いた 1,367 件（潰瘍性大腸炎：774 件、クローン病：593 件）を評価対象とした。 (2)有効率 前向き調査期間を通しての有効率は潰瘍性大腸炎で 94.83%、クローン病で 92.75%であった。また、6 ヵ月ごとの有効性評価の結果、潰瘍性大腸炎、クローン病ともに本剤を長期間投与することによる有効率の経時的な低下はないことが確認された。 (3)臨床症状の推移 データ収集開始時から 6 ヵ月ごとの臨床所見の推移を検討したところ、潰瘍性大腸炎、クローン病ともにいずれの評価期間においてもデータ収集開始日の状態より改善されており、臨床症状においても本剤を長期使用することによる効果の減弱はないことが確認された。 (4)ステロイドの使用状況 データ収集開始日から調査終了日まで、評価期間（6 ヵ月）ごとのステロイド使用患者数とその割合、平均使用日数、平均使用量について検討した。データ収集開始日から 6 ヵ月間の副腎皮質ステロイド剤の使用症例数の割合に比べて、それ以降の調査期間での使用症例数の割合は減少し、本剤の投与期間が長期化した場合でもデータ収集開始日から 6 ヵ月間の値に戻ることはなかった。また、平均使用量についてもデータ収集開始日から 6 ヵ月間に比べて、使用量はほぼ全ての調査期間で少なかった。
結論	小児炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎及びクローン病）患者を対象に使用実態下で本剤を長期投与した際の成長への影響、安全性、有効性を検討するため本調査を実施した結果、本剤が長期投与された際に本剤が要因となる成長への影響は認められなかった。また、発現した副作用から安全性について新たな問題点は認められなかった。有効性については、本剤の長期使用による効果の減弱等の新たな問題点は認められず、本剤の長期使用はステロイド減量効果に寄与していることが示唆された。

注）本調査は、ペンタサ錠の小児適応の追加承認取得に際し厚生労働省から「本剤を成長期に長期使用した際の安全性及びステロイド剤減量効果を含む有効性について、製造販売後調査を実施すること。」との指示に基づき実施した。

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

国内比較試験を含む臨床試験

国内の医療機関で実施された二重盲検群間比較試験を含む臨床試験で、本剤の効果が判定された 189 例の試験結果の概要は表のとおりである[9)～11)、13)～15)]。

表　臨床試験結果

疾患	ステージ	投与量[#] (mg/日)	投与期間	中等度以上の改善率 又は有効率
潰瘍性大腸炎	活動期	750～2,250	4 週間	改善率：70.3% (78/111)
	寛解期	750～2,250	12 ヵ月	有効率：91.9% (34/37)
クローン病	活動期	1,500～3,000	4 週間以上 12 週間	改善率：54.8% (17/31)
	寛解期	1,500～3,000	12 ヵ月	有効率：90.0% (9/10)

#：投与方法は 1 日 3 回投与

潰瘍性大腸炎に対しては、二重盲検群間比較試験において本剤の有用性が認められた。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

一般名：サラゾスルファピリジン　等

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

２．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 作用部位

小腸及び大腸

2) 作用機序

本剤の主な作用機序として活性酸素消去作用[19]、ロイコトリエン B_4（LTB_4）生合成抑制作用[19]、ホスホリパーゼ D 活性化作用[20]、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体γ（PPAR-γ）活性化作用[21]、核内因子κB（NF-κB）活性化抑制作用[22]、肥満細胞からのヒスタミン遊離抑制作用[23]、血小板活性化因子（PAF）生合成抑制作用[24]、インターロイキン-1β（IL-1β）産生抑制作用[25]が考えられている。

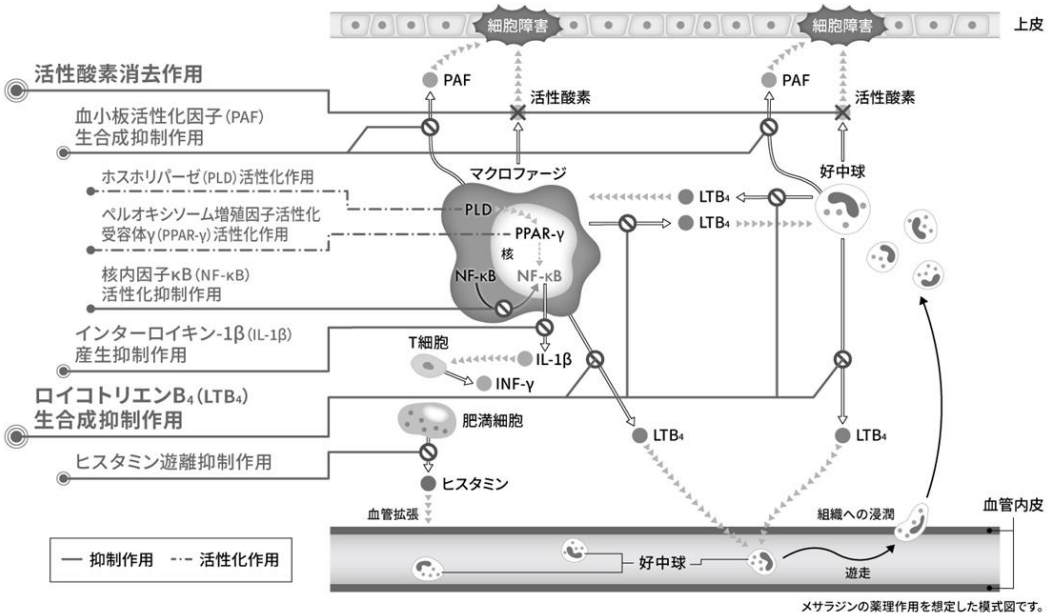


図　メサラジンの作用メカニズム

［解説］

炎症部位に遊走してくる好中球やマクロファージで生成される活性酸素は直接にあるいはプロテアーゼを活性化することによって間接的に細胞障害を引き起こすとされている。一般にヒドロキシラジカルと次亜塩素酸イオンは細胞障害性が最も大きいと言われる。メサラジンはスーパーオキサイドを消去しないものの過酸化水素、次亜塩素酸イオン及びヒドロキシラジカルを消去することによって活性酸素による細胞障害を抑制すると考えられる。

また、活性酸素は細胞障害を引き起こすだけでなく補体成分（C5a）、PAF などの白血球遊走因子の生成を引き起こし、その結果として炎症性細胞浸潤が促進されると言われる。LTB_4 は強力な好中球の走化性因子であるが、メサラジンはその生合成を抑制する。

したがって、メサラジンは LTB_4 の生合成抑制作用、更に活性酸素消去作用を介して炎症性細胞の浸潤を抑制し、炎症の進展を阻害すると推察される。

一方、腸管粘膜内の肥満細胞は潰瘍性大腸炎やクローン病では脱顆粒を起こし、ヒスタミンなどのケミカルメ

ディエーターを放出して局所の炎症を進展させることが知られている。メサラジンは、ヒト結腸の肥満細胞において抗免疫グロブリン E（抗 IgE）の刺激によるヒスタミン遊離を抑制したことが報告されているが、ヒトの腸管局所で検出されるメサラジン濃度を考慮するとメサラジンの薬効に一部、肥満細胞からのヒスタミン遊離抑制作用が関与している可能性が推察される。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 活性酸素に対する作用

In vitro においてフリーラジカル（DPPHL）還元作用（IC_{50}：9.5μM）、過酸化水素消去作用（IC_{50}：0.7μM）、次亜塩素酸イオン消去作用（IC_{50}：37.0μM）、過酸化脂質抑制作用（IC_{50}：12.6μM）が認められた[19]。

また、*in vivo* においてラット胃粘膜中の過酸化脂質量を用量依存的に抑制し、50mg/kg で有意な抑制を示した（$p<0.01$）[19]。

2) ロイコトリエン B_4（LTB_4）に対する作用

ラット腹腔から採取した好中球においてロイコトリエン B_4（LTB_4）の生合成を抑制した（IC_{50}：44.9μM）[19]（*In vitro*）。

3) その他の作用

①ホスホリパーゼ D 活性化作用

マウス腹膜マクロファージにおいてメサラジン 20mmol/L 以上の添加によりホスホリパーゼ D 活性が上昇した[20]。

②ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体γ（PPAR-γ）活性化作用

ヒト結腸がん由来 HT-29 細胞においてメサラジン 30mmol/L の添加により PPAR-γmRNA 発現及び PPAR-γタンパク産生が増加した[21]。

③核内因子κB（NF-κB）活性化抑制作用

マウス大腸上皮由来 YAMC 細胞においてメサラジン 20mmol/L 以上の添加により TNF-α刺激による IκB の分解の抑制及び TNF-α刺激による NF-κB の核内移行を抑制した[22]。

④肥満細胞からのヒスタミン遊離抑制作用

ヒト結腸の肥満細胞において抗免疫グロブリン E（抗 IgE）の刺激によるヒスタミン遊離を抑制した（IC_{50}：500μM）[23]。

⑤血小板活性化因子（PAF）生合成抑制作用

潰瘍性大腸炎患者の直腸粘膜を用いた実験系においてメサラジン 50μg/mL（326μM）以上の添加により PAF の生合成を抑制した[24]。

⑥インターロイキン-1β（IL-1β）産生抑制作用

ヒト大腸生検組織で産生される IL-1β に対し、メサラジン 25μg/mL（163.2μM）から抑制を示した[25]。

4) 動物モデルに対する障害抑制効果

①潰瘍性大腸炎類似モデル

・ラット酢酸誘発モデルにおいてメサラジン顆粒（製剤製造用メサラジン）50、100mg/kg の経口投与で有意な障害抑制効果が認められた[26]。

・ウサギλ-分解カラゲニン誘発モデルにおいてメサラジン顆粒（製剤製造用メサラジン）150mg/kg の経口投与で有意な障害抑制効果が認められた[27]。

②クローン病類似モデル（ラット）

ラット TNB 誘発モデルにおいてメサラジン顆粒（製剤製造用メサラジン）50mg/kg の経口投与で有意な障害抑制効果が認められた[26]。

薬理学的特徴（*in vitro*）[19]

試験項目＼被験薬	サラゾスルファピリジン	メサラジン
フリーラジカル（DPPHL）還元作用	作用なし。	IC_{50}値は9.5μMであった。
スーパーオキサイド消去作用（チトクロームC還元法）	100μMで37.96%消去した。	作用なし。
過酸化水素消去作用（蛍光法）	作用なし。	IC_{50}値は0.7μMであった。
次亜塩素酸イオン消去作用	150μMで57.53%消去した。	IC_{50}値は37.0μMであった。
過酸化脂質抑制作用（Buege & Aust法）	作用なし。	IC_{50}値は12.6μMであった。
LTB_4生合成抑制作用 ラット腹腔好中球（EIA法）	1×10^{-4}、1×10^{-3}Mで抑制率は23.52、82.69%であった。	IC_{50}値は44.9μMであった。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

①ペンタサ錠及びメサラジン原薬の単回経口投与

健康成人にメサラジンとして 1,000mg（ペンタサ錠 250mg 4 錠）又はメサラジン原薬 1,000mg を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中メサラジン未変化体濃度推移は下図、薬物動態パラメータは下表のとおりであった[5)]。

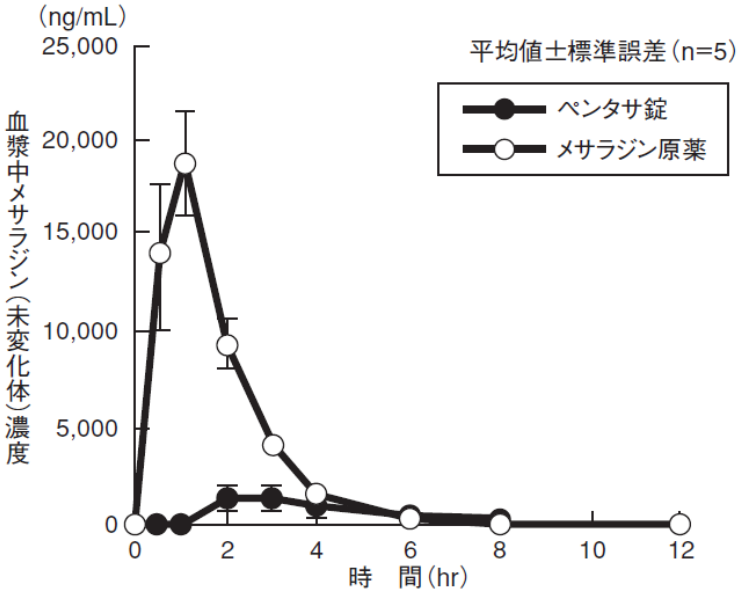


図　ペンタサ錠又はメサラジン原薬 1,000mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移

表　ペンタサ錠又はメサラジン原薬 1,000mg を空腹時に単回経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ

	ペンタサ錠（n=5）	メサラジン原薬（n=5）
C_{max}（ng/mL）	1,448.6±586.4	20,733.7±2,744.0
T_{max}（hr）	2.3±0.5	0.8±0.1
$t_{1/2}$（hr）	6.4±0.7	4.5±0.4

平均値±標準誤差

②メサラジン 1,000mg、2,000mg 及び 3,000mg の単回経口投与

健康成人にメサラジンとして 1,000mg、2,000mg 及び 3,000mg（ペンタサ錠 250mg 4 錠、8 錠及び 12 錠）を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中メサラジン未変化体薬物濃度の経時的推移は下図、薬物動態パラメータは下表のとおりであった[6)]。

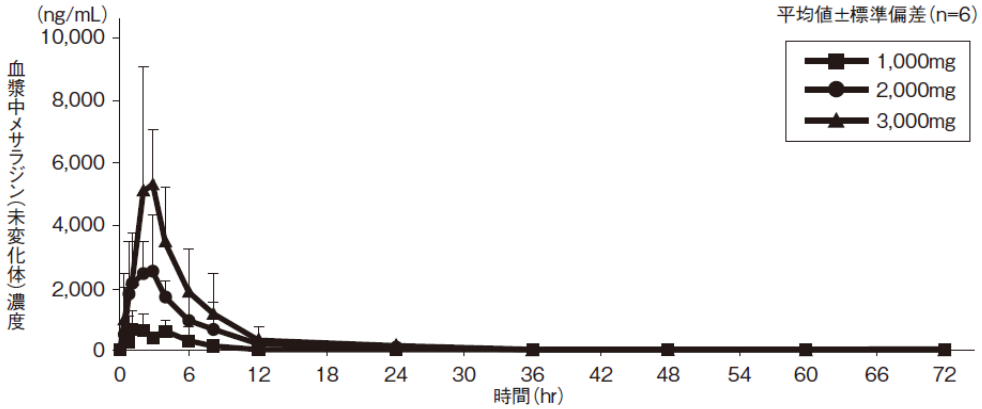


図　メサラジン 1,000mg、2,000mg 及び 3,000mg の単回経口投与時の血漿中未変化体濃度の経時的推移

表　メサラジン 1,000mg、2,000mg 及び 3,000mg の単回経口投与時の
血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与用量 (mg)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-72} (ng・hr/mL)
1,000	1,053.3±492.7	3.2±1.8	4,146.8±1,294.5
2,000	3,567.0±1,662.3	2.2±0.8	15,786.7±7,610.0
3,000	6,993.8±3,104.7	2.5±0.6	31,407.4±10,955.7

平均値±標準偏差（n=6）

③ペンタサ顆粒 94%及びペンタサ錠 250mg の単回経口投与

健康成人にペンタサ顆粒 94%又はペンタサ錠 250mg（両剤共メサラジンとして 1,000mg）を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中メサラジン未変化体の濃度推移は下図、薬物動態パラメータは下表のとおりであった[28)]。

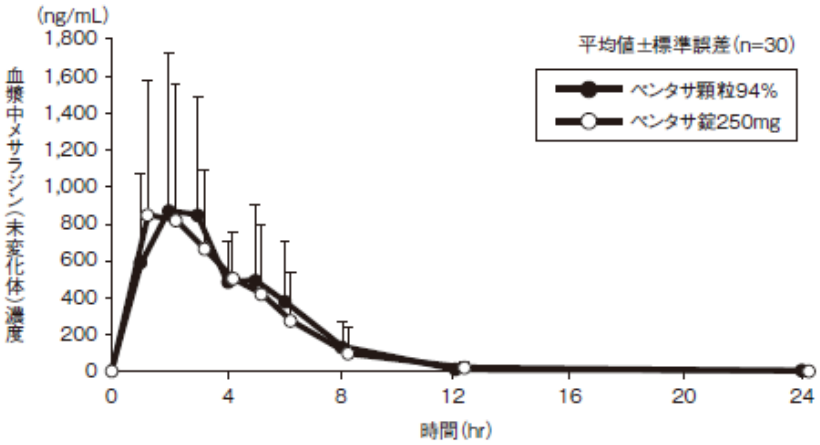


図 ペンタサ顆粒 94%又はペンタサ錠 250mg（両剤共メサラジンとして 1,000mg）を
空腹時に単回経口投与したときの血漿中メサラジン未変化体濃度の経時的推移

表 ペンタサ顆粒 94%又はペンタサ錠 250mg（両制剤共メサラジンとして 1,000mg）を空腹時に単回経口投与したときのメサラジン未変化体の薬物動態パラメータ

	C_{max}(ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)	AUC_{τ}(ng・hr/mL)
ペンタサ顆粒 94%	1,333.2±815.7	2.6±1.5	2.0±1.4	4,316.6±1,913.4
ペンタサ錠 250mg	1,341.0±767.8	2.2±1.3	2.0±1.6	4,113.9±1,964.8

平均値±標準偏差　(n=30)

2）反復投与

①ペンタサ錠 1 回メサラジンとして 1,000mg、1 日 3 回 7 日間反復経口投与

健康成人にメサラジンとして 1,000mg（ペンタサ錠 250mg 4 錠）を 1 日 3 回、7 日間反復経口投与したとき血漿中のメサラジン未変化体及びアセチル体濃度は下図のとおり、ともに 4 日間以内に定常状態に達し、体内蓄積傾向は認められなかった[7]。

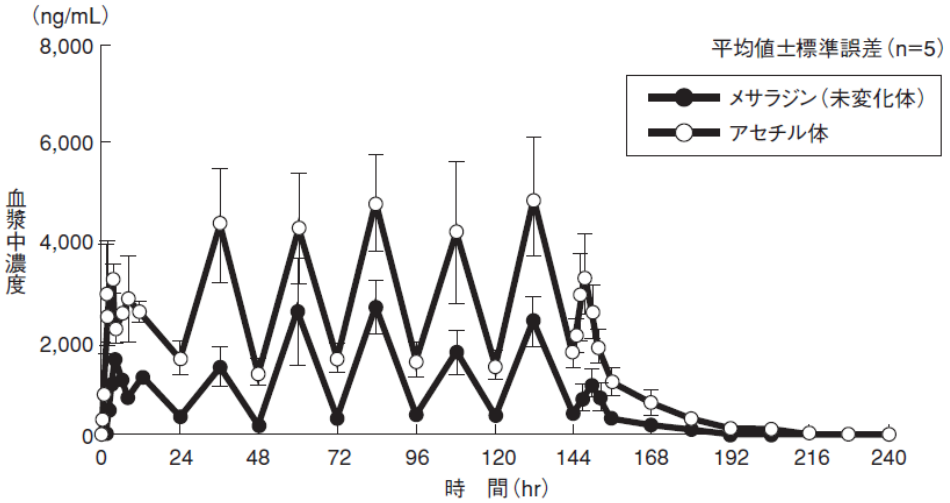


図　ペンタサ錠（メサラジンとして 1,000mg）を 1 日 3 回 7 日間（第 7 日は 1 回のみ投与）反復経口投与したときの血漿中薬物濃度推移

②ペンタサ錠 1 回メサラジンとして 2,000mg、1 日 2 回 6 日間反復経口投与

健康成人にメサラジンとして 2,000mg（ペンタサ錠 250mg 8 錠）を 1 日 2 回、6 日間反復経口投与したときの血漿中メサラジン未変化体及びアセチル体の濃度推移は下図、薬物動態パラメータは下表のとおりであった。また、血漿中のメサラジン未変化体及びアセチル体濃度はともに 4 日間以内に定常状態に達し、体内蓄積傾向は認められなかった[8]。

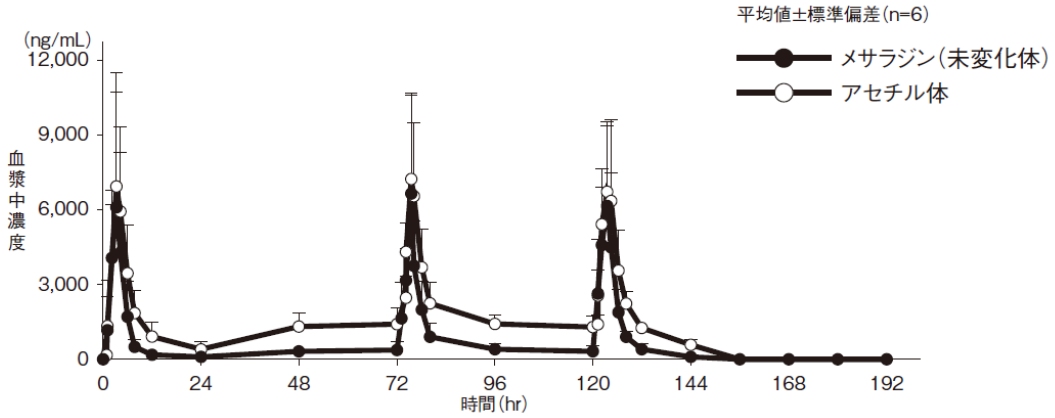


図　ペンタサ錠（メサラジンとして 2,000mg）を 1 日 2 回 6 日間反復投与時の血漿中薬物濃度推移

表　ペンタサ錠 1 回 2,000mg を 1 日 2 回 6 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

	未変化体		アセチル体	
測定時期	1 日目（n=6）	6 日目（n=6）	1 日目（n=6）	6 日目（n=6）
C_{max} (ng/mL)	7,189.5 ±5,093.1	7,242.0 ±3,334.5	7,676.0 ±4,671.4	7,385.3 ±3,142.5
T_{max} (hr)	2.8±0.8	3.0±0.9	3.0±0.9	2.8±0.8
$t_{1/2}$ (hr)	6.0±3.8	5.3±1.4	7.9±2.7	5.8±1.4
AUC (ng・hr/mL)	23,065.7 ±12,961.4#1	30,563.7 ±10,722.4#2	44,063.7 ±18,400.0#1	56,552.5 ±14,999.3#2

平均値±標準偏差

#1：AUC_{0-24}

#2：AUC_{0-72}

※1 日目と 6 日目は 1 回 2,000mg、1 日 1 回投与

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

健康成人にメサラジンとして 1,000mg（ペンタサ錠 250mg 4 錠）を食後（朝食後 30 分）及び空腹時に単回経口投与したとき、血漿中薬物動態パラメータは下表のとおりであった[5)]。

空腹時に比べメサラジン未変化体及びアセチル体の血漿中濃度推移が低下する傾向を示したが、投与後 96 時間までの尿中及び糞中への排泄率に差はなかった。

表　ペンタサ錠 1,000mg を食後及び空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	投与条件	薬物動態パラメータ			
		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-96} (ng・hr/mL)
メサラジン 未変化体	食　後	647.4±233.0	4.6±0.6	4.6±1.1	3,469.9±655.1
	空腹時	1,448.6±586.4	2.3±0.5	6.4±0.7	6,599.9±1,988.3
アセチル体	食　後	2,618.1±493.8	4.6±0.6	7.2±0.7	22,788.9±2,636.4
	空腹時	3,054.9±845.0	2.3±0.5	13.3±3.6	34,589.8±4,555.0

平均値±標準誤差（n=5）

2) 併用薬の影響

該当資料なし

２．薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法
該当資料なし

(2) 吸収速度定数
該当資料なし

(3) 消失速度定数
該当資料なし

(4) クリアランス
該当資料なし

(5) 分布容積
該当資料なし

(6) その他
該当しない

３．母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法
該当資料なし

(2) パラメータ変動要因
該当資料なし

４．吸収

バイオアベイラビリティ、吸収速度、吸収率、腸肝循環に該当する資料なし

５．分布

(1) 血液－脳関門通過性
ヒトでの該当資料なし

〈参考〉

ラットの組織移行性

(「Ⅶ. 5. (5)その他の組織への移行性」の項参照)

(2) 血液－胎盤関門通過性
ヒトでの該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

ヒト母乳中に移行することが報告されている[29),30)]。

①授乳中の炎症性腸疾患患者を対象として、出産後 2～4週間の13例のIBD患者において、5-ASA[*1]投与による母乳中の5-ASAおよびアセチル体の濃度を測定した[29)]。

母乳中の5-ASAは3例から検出されたが、その濃度は低く、0.13～0.53μmol/Lの間であった。

本試験で検出された最高アセチル体の濃度は73.1μmol/Lであった。

*1：ペンタサ錠8例、ペンタサ坐剤1例、他剤4例

表　ペンタサ坐剤、ペンタサ錠投与患者のアセチル体平均乳汁中濃度

症例	母乳 サンプル数	用法・用量	アセチル体平均乳汁中濃度（range） （μmol/L）
1	4	ペンタサ坐剤1g　夜投与	8.8　(5.2-12.5)
2	6	ペンタサ錠 500mg　朝投与	4.4　(2.3-8.1)
3	1	ペンタサ錠 500mg×3	24.1
4	7	ペンタサ錠 500mg×3	29.4　(19.2-41.1)
5	5	ペンタサ錠 500mg×3	15.7　(9.6-23.7)
6	8	ペンタサ錠 500mg×3	12.6　(6.6-22.1)
7	6	ペンタサ錠 750mg×2	19.1　(4.9-36.3)
8	8	ペンタサ錠 500mg×4	47.5　(31.4-53.3)
9	7	ペンタサ錠 1g×3	46.3　(29.3-73.1)

②潰瘍性大腸炎患者に5-ASA[*2]を500mg×3回/日投与したとき、授乳中の女性の血漿と母乳を採取し（最後に薬剤を服用してから5時間15分後）、5-ASAと5-ASAの代謝物であるアセチル体の濃度を測定した[30)]。

母乳中に検出された 5-ASAは微量であったが、アセチル体の濃度は高く、母乳/血漿は5.1であった。

*2：Claversa 1錠

		血漿	母乳
5-ASA（μg/mL）		0.41	0.11
アセチル体（μg/mL）		2.44	12.4
母乳／血漿	5-ASA	0.27	
	アセチル体	5.1	

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

ヒトでの該当資料なし

〈参考〉

①組織移行（ラット）

ラットに ^{14}C で標識したメサラジンを 50mg/kg 経口投与した場合、投与後 30 分後で血漿中未変化体は最高濃度を示し、胃、小腸上部、腎臓、膀胱などの吸収・排泄臓器に血漿よりも高い分布を示した。しかし、他臓器への移行は少なく、血液－脳関門はほとんど通過せず、胎盤通過性も低かった[31]。

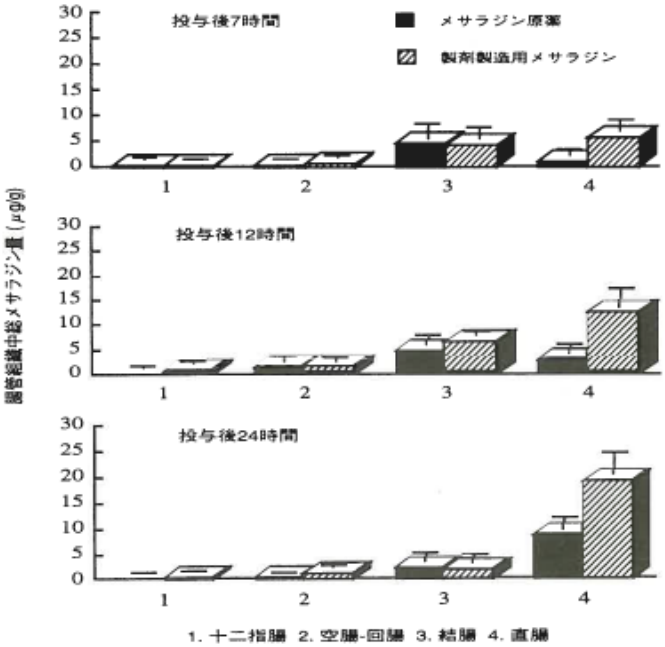
[^{14}C]メサラジンをラットに単回経口投与した場合の臓器・組織内濃度

組織	濃度（μg eq. of Mesalazine / g or mL）			
	投与後 30 分	投与後 8 時間	投与後 24 時間	投与後 120 時間
血漿	21.78±0.29	0.78±0.14	0.07±0.04	N.D.
血液	12.79±1.63	0.53±0.11	0.10±0.03	N.D.
大脳	0.36±0.03	N.D.	N.D.	N.D.
小脳	0.48±0.03	N.D.	N.D.	N.D.
脊髄	0.35±0.06	N.D.	N.D.	N.D.
下垂体	3.49±0.93	N.D.	N.D.	N.D.
眼球	1.48±0.10	0.05±0.01	N.D.	N.D.
ハーダー腺	2.35±0.15	0.12±0.02	0.05±0.01	N.D.
甲状腺	3.77±0.75	N.D.	N.D.	N.D.
顎下腺	3.09±0.14	0.12±0.02	N.D.	N.D.
顎リンパ腺	4.02±0.16	0.13±0.02	N.D.	N.D.
胸腺	1.71±0.25	0.06±0.02	N.D.	N.D.
心臓	4.67±0.34	0.12±0.04	N.D.	N.D.
肺	5.33±0.50	0.18±0.04	N.D.	N.D.
肝臓	8.19±0.40	0.32±0.03	0.12±0.01	N.D.
腎臓	89.18±6.10	2.39±0.75	0.39±0.14	0.13±0.02
副腎	3.02±0.63	N.D.	N.D.	N.D.
脾臓	2.49±0.33	0.07±0.01	N.D.	N.D.
膵臓	3.91±0.45	0.22±0.12	N.D.	N.D.
脂肪	1.40±0.42	0.07±0.06	N.D.	N.D.
褐色脂肪	3.25±0.05	0.12±0.02	N.D.	N.D.
骨格筋	1.88±0.10	0.06±0.02	N.D.	N.D.
皮膚	5.66±0.68	0.37±0.09	0.17±0.11	N.D.
骨髄	3.52±0.56	N.D.	N.D.	N.D.
精巣	2.43±0.08	0.13±0.02	N.D.	N.D.
睾上体	4.28±0.54	0.18±0.04	N.D.	N.D.
膀胱	57.45±40.52	3.70±2.64	0.16±0.12	N.D.
前立腺	4.95±4.32	0.10±0.02	N.D.	N.D.
胃	98.60±43.91	0.48±0.37	N.D.	N.D.
十二指腸	21.14±19.98	0.25±0.02	N.D.	N.D.
空腸	27.97±15.56	0.55±0.32	N.D.	N.D.
回腸	4.57±3.44	3.16±3.06	0.10±0.08	N.D.
盲腸	4.65±2.76	24.20±5.41	1.09±0.80	N.D.
結腸・直腸	3.56±0.88	30.10±11.98	0.91±0.39	N.D.
骨	2.13±0.47	0.16±0.08	0.03±0.03	N.D.

投与量 50mg/kg
平均値±標準偏差（n=3）
血漿、血液：μg eq./mL
N.D.：検出限界以下

②標的組織への分布（ラット）

ラットにメサラジン原薬又はメサラジン顆粒（製剤製造用メサラジン）を各々50mg/kg 経口投与し、腸管各部位の組織ホモジネート中のメサラジン未変化体及びアセチル体を経時的に測定し、その合計量を総メサラジン量として比較した。その結果、腸管下部（結腸、直腸）において、メサラジン顆粒はメサラジン原薬に比べ、組織中総メサラジン量が経時的に高く維持される傾向が示された。



平均値±標準誤差（n=6）

図. メサラジン原薬又はメサラジン顆粒をラットに経口投与した場合の腸管各部への薬物分布

(6) 血漿蛋白結合率

限外ろ過法を用いて測定したメサラジン未変化体及びアセチル体それぞれのヒトにおける *in vitro* 血漿蛋白結合率は以下のとおりであった。

メサラジン未変化体及びアセチル体のヒトにおける *in vitro* 血漿蛋白結合率（%）

濃度（μg/mL）	メサラジン未変化体	アセチル体
0.1	69.7±0.4	85.1±0.3
1	69.3±0.4	87.1±0.2
10	70.1±0.4	86.6±0.1

平均値±標準誤差（n=3）

メサラジン未変化体及びアセチル体の各種ヒト血漿蛋白への結合率（%）

各種ヒト血漿蛋白	メサラジン未変化体（10μg/mL）	アセチル体（10μg/mL）
ヒトアルブミン	77.9±0.1	91.6±0.1
γ－グロブリン	13.7±0.2	4.9±0.2
α－酸性糖タンパク	2.4±0.9	1.1±0.9

平均値±標準誤差（n=3）

６．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ヒトにおいて、メサラジンは全身に分布する N－アセチルトランスフェラーゼによって生体内で安定なアセチル体（N－アセチルメサラジン）に代謝される。経口投与の場合は消化管、肝臓が主な代謝部位となっている。

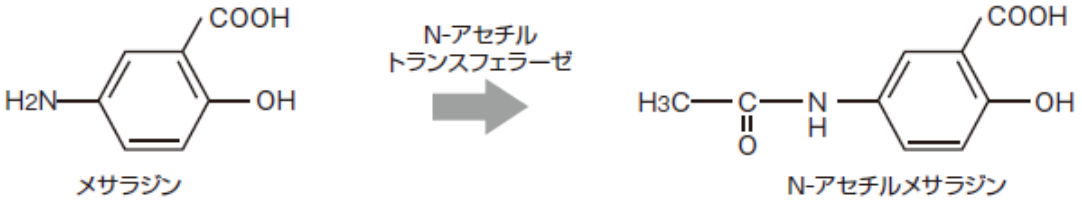


図　メサラジンの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種，寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

メサラジンの主代謝物であるアセチル体はラット酢酸誘発大腸炎モデルに対して作用を示さず（*in vivo*）、フリーラジカル還元作用、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及びスーパーオキサイド消去作用は認められなかった[19]。

LTB_4生合成に対しては1×10^{-3} Mで抑制率が54.2%と、メサラジンに比べて弱い抑制作用が認められた（*in vitro*）。

以上の結果から、アセチル体には薬理作用は認められないと推察された[19]。

７．排泄

1) 排泄部位及び排泄経路

尿、糞[5)、7)]

2) 排泄率

①単回投与

・健康成人にメサラジンとして 1,000mg（ペンタサ錠 250mg 4 錠）を食後単回経口投与したとき、96 時間後の尿中排泄率は、28.4%（アセチル体として 27.7%）であり、糞中排泄率は 50.0%（アセチル体として 23.5%）であった[5)]。

・健康成人にメサラジンとして 250、500、1000 及び 1250 mg（ペンタサ錠 250mg　1、2、3、4 及び 5 錠）又はメサラジン原薬 1,000mg を空腹時に各 5 例単回経口投与した結果、糞中への排泄率は、各投与量で 50～60%であり、このとき大腸―直腸内で薬効の発現に有効な薬物量を反映していると考えられる顆粒から放出された未変化体の糞通排泄量は投与量 250mg で平均 9.2mg（対投与量 3.7%）、500mg で 58.6mg（同 11.7%）、1,000mg で 163.7mg（同 16.4%）、1,250mg で 222.2mg（同 17.8%）であった[5)]。

②反復投与

健康成人にメサラジンとして 2,000mg（ペンタサ錠 250mg　8 錠）を 1 日 2 回、6 日間反復経口投与したとき、尿中排泄は投与開始後 4 日間以内に定常状態に達し、体内蓄積傾向は認められず、144 時間後までの累積尿中排泄率は 34.7%（アセチル体として 25.6%）であった。

８．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

９．透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

健康成人（各 5 例）にメサラジンとして 250、500、1,000 及び 1,250 mg（ペンタサ錠 250mg 1、2、3、4 及び 5 錠）又はメサラジン原薬 1,000mg を空腹時に単回経口投与した。また、健康成人（各 5 例）にメサラジンとして 1,000mg（ペンタサ錠 250mg 4 錠）又はメサラジン原薬 1,000mg を食後（朝食後 30 分）及び空腹時に単回経口投与した。その結果、ペンタサ錠は、250、500、1,000（空腹時及び食後）、1,250 mgのいずれの投与量においても消化管上部から下部末端まで安定したメサラジンの持続放出性能を示した[5)]。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 重篤な腎障害のある患者［9.2.1 参照］
2.2 重篤な肝障害のある患者［9.3.1 参照］
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者［8.1 参照］
2.4 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。］

［解説］

2.1：外国の添付文書において「禁忌」又は「注意して投与すること」となっていることから設定した。
ペンタサ®錠 250mg 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）[9]が報告されている。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[32)、33)]及びペンタサ®錠 250mg の国内の自発報告でも報告されている。
（「Ⅷ. 6. (2)腎機能障害患者」の項参照）

2.2：外国の添付文書において「禁忌」又は「注意して投与すること」となっていることから設定した。
ペンタサ®錠 250mg 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、Al-P の上昇）[9),11),13)]が報告されており、ペンタサ®錠 250mg の市販後調査でも報告されている。
（「Ⅷ. 6. (3)肝機能障害患者」の項参照）

2.3：一般的な留意事項として設定した。本剤の成分に対し過敏症の既往がある場合、重篤な副作用を惹起する可能性がある。
（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

2.4：外国の添付文書において、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」となっていることから設定した。
また、日本で承認されているサリチル酸系薬剤の使用上の注意も参考にした。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 メサラジンにより過敏症状（発熱[15]、腹痛[9)～11)、13)、34)]、下痢[9)、11)]、好酸球増多[35)]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[36)、37)]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。[2.3 参照]

8.2 間質性腎炎[32)、33)、38)]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。[9.2.2、11.1.3 参照]

8.3 再生不良性貧血[39)]、汎血球減少[40)]、無顆粒球症、血小板減少症[41)～46)]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こと。[11.1.4 参照]

8.4 肝炎[47)～49)]、肝機能障害、黄疸が報告されているため、投与中は AST、ALT 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。[9.3.2、11.1.5 参照]

8.5 膵炎[50)、51)]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こと。[11.1.6 参照]

［解説］

8.1：外国の文献及び国内の学会報告によると、まれに過敏症状により原疾患が悪化する報告があるため、重要な基本的注意に設定した。なお、発熱、腹痛、下痢、好酸球増多等の過敏症状と潰瘍性大腸炎・クローン病の再燃症状とは類似する場合がある。

（「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照）

8.2：外国の添付文書に記載があり、国内の自発報告においても報告があることから設定した。

（「Ⅷ. 6. (2)腎機能障害患者」及び「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

8.3：（「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

8.4:外国の添付文書に記載があり、ペンタサ®錠 250mg の市販後調査においても報告があることから設定した。

（「Ⅷ. 6. (3)肝機能障害患者」及び「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

8.5：外国における市販後調査の結果から設定した。

（「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 サラゾスルファピリジンに対する過敏症のある患者

ペンタサ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%）[9)、13)～15)]、外国において 43 例中 2 例（4.7%）[52)] 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。

［解説］

9.1.1：外国の添付文書に記載があり、また、サラゾスルファピリジンでみられたアレルギー症状と同様の症状が国内の臨床試験（発疹、皮疹、発熱、全身倦怠感）及び海外の文献（発疹）で報告されていることから設定した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

投与しないこと。腎障害がさらに悪化するおそれがある。[2.1 参照]

9.2.2 腎機能の低下している患者（重篤な腎障害のある患者を除く）

排泄が遅延し副作用があらわれるおそれがある。[7.3、8.2 参照]

[解説]

9.2.1：外国の添付文書において「禁忌」又は「注意して投与すること」となっていることから設定した。
ペンタサ®錠 250mg 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）[11]が報告されている。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[12)、13)]及びペンタサ®錠 250mg、錠 500mg 及び注腸 1g の国内の自発報告でも報告されている。
（「Ⅷ．2．禁忌内容とその理由」の項参照）

9.2.2：外国の添付文書において、腎機能の低下している患者には注意して投与することとなっていることから設定した。また、メサラジンは尿中に排泄される[5]ことが報告されている。
（「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」及び「Ⅷ．5．重要な基本的注意とその理由」の項参照）

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。肝障害がさらに悪化するおそれがある。[2.2 参照]

9.3.2 肝機能の低下している患者（重篤な肝障害のある患者を除く）

代謝が遅延し副作用があらわれるおそれがある。[7.3、8.4 参照]

[解説]

9.3.1：外国の添付文書において「禁忌」又は「注意して投与すること」となっていることから設定した。
ペンタサ®錠 250mg 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、Al-P の上昇）[11)、14)、15)]が報告されており、ペンタサ®錠 250mg・錠 500mg の使用成績調査・特別調査及び 4,000mg 用量追加承認時の臨床試験でも報告されている。
（「Ⅷ．2．禁忌内容とその理由」の項参照）

9.3.2：外国の添付文書において、肝機能の低下している患者には注意して投与することとなっていることから設定した。また、メサラジンは主に肝臓で代謝される[53]ことが報告されている。
（「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」及び「Ⅷ．5．重要な基本的注意とその理由」の項参照）

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。海外において新生児に血液疾患（白血球減少症、血小板減少症、貧血）が起きることが報告されている。なお、メサラジンの動物実験（ラット）では催奇形性は認められていない[54]。

[解説]

動物実験[54]においてメサラジンの胎仔への影響は認められていないが、胎盤を通過することや母乳へ移行すること[29)、30)]が知られていることから、設定した。
（「Ⅸ．2．(5)生殖発生毒性試験」の項参照）

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行することが報告されている[29)、30)]（外国人データ）。また、国内及び海外において乳児に下痢が起きることが報告されている。

[解説]

動物実験では、生殖・発生に及ぼす影響は認められなかったが、メサラジンはヒトの乳汁中に移行することが報告[29)、30)]されていることから、設定した。
(「Ⅶ. 5. (3)乳汁への移行性」の項参照)

(7)小児等

> 9.7 小児等
> 専門医の管理下で安全性と治療の有益性を考慮した上で本剤を使用すること。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

[解説]

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児に対する国内外の臨床使用経験は少ないことから設定した。
本剤の小児への適応拡大は、日本小児科学会及び日本小児栄養消化器肝臓学会から、厚生労働省に「小児科領域におけるペンタサ錠250適応拡大に関する要望書」が提出されたことを受けて厚生労働省からの要請により申請し、2008年2月29日に承認された。
なお、小児の適応に対して国内での臨床試験は行っていないが、小児に対する特定使用成績調査(使用状況と有効性及び安全性を検討するためのレトロスペクティブ調査及び小児の成長に及ぼす影響)が終了している。
(「Ⅴ. 5. (6)治療的使用」の項参照)

(8)高齢者

> 9.8 高齢者
> 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。一般に生理機能(腎機能、肝機能等)が低下している。[7.3参照]

[解説]

高齢者では一般に生理機能が低下していることから設定した。
(「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

(2)併用注意とその理由

10.2 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
利尿剤 フロセミド スピロノラクトン トリクロルメチアジド等 ステロイド剤 プレドニゾロン ベタメタゾン デキサメタゾン等	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[55)]。

[解説]

動物実験(ラット)でメサラジンの大量経口投与(300mg/kg)により、尿量及び尿中のナトリウム、カリウム及び塩素イオン排泄量の増加がみられており、利尿剤及び併用される可能性の高いステロイド剤については、相互作用により電解質異常の可能性があるため注意を喚起した。
(「Ⅸ. 1. (2) 6)水及び電解質代謝に及ぼす影響(ラット)」の項参照)

10.2 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	骨髄抑制があらわれるおそれがある[56]。	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[57]、[58]。

［解説］

メサラジンは、*in vitro* においてアザチオプリン及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[57]との報告がある。

メサラジンとの併用によりアザチオプリン、メルカプトプリンの代謝が阻害され骨髄抑制が生じるおそれがあり、それを示唆する症例も報告[56]されているため、注意を喚起した。

８．副作用

11.副作用

次の副作用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など適切な処置を行うこと。

(1)重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 **間質性肺疾患**（頻度不明）

間質性肺疾患（好酸球性肺炎[59]、肺胞炎[60]、[61]、肺臓炎[62]、間質性肺炎[63]等[64]～[66]）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。

11.1.2 **心筋炎**[67]～[69]（0.1%未満）[注]、**心膜炎**[68]、[70]～[72]（頻度不明）、**胸膜炎**[71]、[72]（頻度不明）

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。

11.1.3 **間質性腎炎、ネフローゼ症候群**[73]、**腎機能低下、急性腎障害**（いずれも頻度不明）

［8.2 参照］

11.1.4 **再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症**（いずれも頻度不明）、**血小板減少症**（0.1%未満）[注]

［8.3 参照］

11.1.5 **肝炎**（0.1%未満）[注]、**肝機能障害**（頻度不明）、**黄疸**（0.1%未満）[注]

肝炎、AST、ALT、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。［8.4 参照］

11.1.6 **膵炎**（0.1%未満）[注]

［8.5 参照］

11.1.7 **中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis:TEN）**（頻度不明）、**皮膚粘膜眼症候群 Stevens-Johnson 症候群）**（頻度不明）

11.1.8 **薬剤性過敏症症候群**（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

［解説］

副作用の発現頻度は、本剤の錠剤による国内臨床試験及び製造販売後調査の結果を合わせて算出した。

11.1.3～11.1.6：（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

11.1.7～11.1.8：厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知（令和 5 年 5 月 9 日付）に基づき追記した。（2023 年 5 月 9 日）

メサラジンとの因果関係の否定できない「中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群及び薬剤性過敏症症候群」の副作用情報が集積されたこと、サラゾスルファピリジン製剤及び海外のペンタサ製剤で既に同様の副作用情報の記載があること等から、厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知が発出された。

［薬剤性過敏症症候群（DIHS）①］

患者		一日 投与量 投与期間	副作用
性 年齢	使用理由 （合併 症）		経過及び処置
男 40 代	潰瘍性大 腸炎 （なし）	1500mg 1 日間	**剥脱性皮膚炎**［医学用語集（MedDRA/J）の標準語（PT）］ 投与 2 ヵ月前　近医で潰瘍性大腸炎と診断され、サラゾスルファピリジン（SASP）を内服するようになり、発熱、皮疹が出現。肝障害を指摘され、SASP は中止した。体幹、四肢、顔面に紅斑を認め、当院にて入院治療。皮膚科の処方により皮疹は明らかに改善した。 投与開始日　潰瘍性大腸炎の治療として、本剤 250mg1 回 2 錠 1 日 3 回を 1 日分服用した。同日の午前に新たに体幹に皮疹が出現、発熱がみられた。 投与 1 日後（投与中止日）　本剤を中止した。 中止 1 日後　生化学検査で腎障害が出現した。 中止 2 日後　紅斑、色素沈着が続いた。 中止 6 日後　紅斑再燃を示した。 中止 7 日後　腎障害が増悪したが、その後は次第に軽快した。一方皮疹は続いた。 中止 13 日後　浸潤を伴う栗粒の紅斑が多発した。 中止 20 日後　体幹の紅斑は改善傾向を示し、四肢に半米粒大浸潤を伴う紅斑が多発した。 中止 22 日後　全体の皮疹から落屑を生じた。 中止 31 日後　腎障害は軽快しつつあったが、皮疹は投与当日に始まった。体幹は落屑を示したが四肢は発赤が続いた。 中止 32 日後　皮疹の浸潤が痂皮の付着を示した。 中止 42 日後　T 病院初診（当時当院入院中）時、全身の紅皮症を認めた。初診時、既に敗血症を併発しており、好酸球数は著増、腎機能障害等を認めた。薬剤性過敏症症候群（DIHS）の診断のもと、敗血症に対して抗生剤を併用したが無効であった。敗血症はいったん軽快傾向、紅皮症も軽快傾向であったがすぐに新たな敗血症（特に MSSA やカンジダなどの比較的弱い菌の感染）を繰り返した。薬剤誘発性リンパ球刺激試験（DLST）は SASP 陰性、ペンタサ剤陽性であった。 中止 43 日後　T 病院へ転院した。皮膚科は初診（ペンタサ剤投与開始前）～終診（中止 43 日後）までヒドロコルチゾンクリーム、ヘパリン類似物質軟膏を処方していた。 中止 3 ヵ月後　皮疹の軽快傾向認め、一旦プレドニゾロン（PSL）を中止したところ、血小板減少が著明となり、これに対して PSL は増量再開となった。その後も 1 週間と間を置かずに多剤耐性緑膿菌や MRSA による敗血症を生じ、その都度（発熱や全身状態の悪化の度に）皮疹も著しく悪化を認めた。大量γ-グロブリン療法、血漿交換療法も施行した。 中止 9 ヵ月後　投与中止 9 ヵ月後より序々に敗血症を来たしにくくなり、同月末に退院した。外来にて PSL 内服、全身のステロイド外用、自宅療養、抗真菌剤内服を継続した。その後頭部脱毛に始まり全身脱毛、糖尿病、副腎皮質機能不全などを発症し、これらも DIHS による免疫の変調によるものの可能性が考えられた。また、退院 4 ヵ月後には膿庖性乾癬の併発、8 ヵ月後には敗血症を生じ、再び入院治療を要した。その毎、皮疹は紅皮症の状態まで悪化した。現在も軽度の感冒などで皮疹の増悪を来たしており、PSL を減量できない状態であった。腎機能、内分泌も安定しておらず、内科と皮膚科併診していた。 中止 25 ヵ月後　回復したが後遺症あり。
併用薬：なし			

［薬剤性過敏症症候群（DIHS）②］

患者		一日投与量 投与期間	副作用
性 年齢	使用理由 （合併症）		経過及び処置
男 20 代	潰瘍性大腸炎 （なし）	不明 23 日間 （再投与期間不明）	**好酸球増加と全身症状を伴う薬疹**［医学用語集（MedDRA/J）の標準語（PT）］ 投与開始日　近医で潰瘍性大腸炎と診断され、本剤を投与された。 投与 24 日目（投与中止日）　当院紹介、血便が改善しないため、サラゾスルファピリジン（SASP）に変更した。 中止 14 日後　微熱、咽頭痛を認め、市販の感冒薬を内服した。 中止 17 日後（再投与開始日）　肝胆道系酵素の上昇および全身掻痒感を伴う紅斑を認め、SASP による薬疹、肝機能障害と考え、本剤へ変更した。 再投与 10 日目　発熱、皮疹の増悪、頚部リンパ節腫脹、肝胆道系酵素上昇、異型リンパ球の出現を認めたため入院となった。薬剤性過敏症症候群（DIHS）を疑い、内服薬を全て中止。 再投与 11 日目　プレドニゾロン（PSL）40mg/日を投与した。一時症状は軽快した。 再投与 18 日目　再び発熱、肝胆道系酵素の上昇を認めたため、ステロイドパルス療法を施行し、PSL 60mg/日より開始、漸減した。 再投与 77 日目　PSL 2.5mg/日内服中に、肝胆道系酵素の再上昇を認め、再びステロイドパルス療法を施行した。 年月日不明　PSL 60mg/日より漸減中であるが、再燃は認めていない。再燃時、出現することが多い発熱や皮疹は認めなかった。経過中ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）の再活性化を認め、DIHS と診断した。薬剤誘発性リンパ球刺激試験（DLST）では、本剤陽性、SASP、感冒薬陰性であった。
併用薬：サラゾスルファピリジン、感冒薬			

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
皮膚		発疹、そう痒感、丘疹	紅斑、蕁麻疹	脱毛[74]
消化器	下痢	腹痛、血便、下血、アミラーゼ上昇、嘔気、腹部膨満感、食欲不振、便秘、口内炎	粘液便、嘔吐	舌・口腔内・胃内容物・便等の変色（黒色等）
肝臓	AST・ALT・γ-GTP・Al-P・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	尿着色	
血液		白血球減少、好酸球増多[35]、貧血		
その他		発熱、頭痛、関節痛、全身倦怠感	浮腫、筋肉痛、CK 上昇	むくみ、末梢神経障害[75]、めまい、胸部痛、頚部痛、ループス様症候群[76]、[77]、CRP 上昇

注）副作用の発現頻度は、国内の臨床試験及び製造販売後調査の結果を合わせて算出した。※1

注）錠剤による発現頻度。※2

※1：ペンタサ®錠 250mg、ペンタサ®錠 500mg

※2：ペンタサ®顆粒 94%

［解説］

副作用の発現頻度は、本剤の錠剤による国内臨床試験及び製造販売後調査の結果を合わせて算出した。

頻度不明の脱毛及びループス様症候群は外国における市販後調査の結果により、また、むくみ、末梢神経障害、めまい、胸部痛及び頚部痛は自発報告により記載した。

国内においてペンタサ®錠 250mg、錠 500mg 又は顆粒 94%と因果関係の否定できない副作用情報が集積されたため、自主改訂にて消化器の頻度不明に舌・口腔内・胃内容物・便等の変色（黒色等）を、その他の頻度不明にCRP 上昇を追記した。（2023 年 5 月 9 日）

◆副作用の種類別発現頻度

＜ペンタサ錠の副作用の発現状況（使用成績調査・特別調査、4,000mg用量追加承認時の用量反応試験・用量比較試験、1日1回用法追加承認時）＞

項目	使用成績調査・特別調査の累計	4,000mg用量追加承認時		1日1回用法追加承認時	合計
		用量反応試験	用量比較試験	用法用量比較試験	
調査施設数	409	31	42	53	535
調査症例数	2021	86	123	301	2531
副作用等の発現症例数	227	21	29	15	292
副作用等の発現件数	428	47	47	18	540
副作用等の発現症例率	11.23%	24.42%	23.58%	4.98%	11.54%

副作用等の種類	副作用発現件数(%)				
	使用成績調査・特別調査の累計	4,000mg用量追加承認時		1日1回用法追加承認時	合計件数
		用量反応試験	用量比較試験	用法用量比較試験	
血液およびリンパ系障害					
貧血	3 (0.15)				3 (0.12)
心臓障害					
心筋炎	1 (0.05)				1 (0.04)
動悸	1 (0.05)				1 (0.04)
頻脈	1 (0.05)				1 (0.04)
耳および迷路障害					
耳鳴	1 (0.05)				1 (0.04)
回転性めまい				1 (0.33)	1 (0.04)
眼障害					
眼瞼浮腫	1 (0.05)				1 (0.04)
胃腸障害					
腹部膨満	6 (0.30)			1 (0.33)	7 (0.28)
腹痛	24 (1.19)			1 (0.33)	25 (0.99)
上腹部痛	2 (0.10)	1 (1.16)			3 (0.12)
痔瘻	1 (0.05)				1 (0.04)
鼓腸				1 (0.33)	1 (0.04)
潰瘍性大腸炎	8 (0.40)				8 (0.32)
便秘	4 (0.20)				4 (0.16)
下痢	65 (3.22)	1 (1.16)			66 (2.61)
消化不良	1 (0.05)	1 (1.16)			2 (0.08)
血便排泄	20 (0.99)				20 (0.79)
メレナ(注)	8 (0.40)				8 (0.32)
腸管閉塞	1 (0.05)				1 (0.04)
粘液便	1 (0.05)				1 (0.04)
悪心	8 (0.40)	2 (2.33)		1 (0.33)	11 (0.43)

注）胃腸出血等を含む

副作用等の種類	副作用発現件数(%)				
	使用成績調査・特別調査の累計	4,000mg用量追加承認時		1日1回用法追加承認時	合計件数
		用量反応試験	用量比較試験	用法用量比較試験	
急性膵炎	1 (0.05)	1 (1.16)			2 (0.08)
胃不快感			2 (1.63)		2 (0.08)
肛門周囲痛		1 (1.16)			1 (0.04)
胃炎				2 (0.66)	2 (0.08)
口内炎	3 (0.15)		1 (0.81)		4 (0.16)
嘔吐	1 (0.05)	1 (1.16)			2 (0.08)
肛門出血	1 (0.05)				1 (0.04)
排便障害	1 (0.05)				1 (0.04)
消化管運動障害	1 (0.05)				1 (0.04)
全身障害および投与局所様態					
悪寒	2 (0.10)				2 (0.08)
倦怠感	3 (0.15)	1 (1.16)		1 (0.33)	5 (0.20)
浮腫	1 (0.05)				1 (0.04)
末梢性浮腫	3 (0.15)				3 (0.12)
発熱	13 (0.64)	2 (2.33)			15 (0.59)
炎症	1 (0.05)				1 (0.04)
肝胆道系障害					
肝機能異常	14 (0.69)				14 (0.55)
肝炎	1 (0.05)				1 (0.04)
黄疸	1 (0.05)				1 (0.04)
肝障害	11 (0.54)				11 (0.43)
感染症および寄生虫症					
帯状疱疹			1 (0.81)		1 (0.04)
臨床検査					
ALT(GPT)上昇	17 (0.84)	2 (2.33)	2 (1.63)		21 (0.83)
アルブミン・グロブリン比異常	2 (0.10)				2 (0.08)

副作用等の種類	副作用発現件数(%)				
	使用成績調査・特別調査の累計	4,000mg 用量追加承認時		1日1回用法追加承認時	合計件数
		用量反応試験	用量比較試験	用法用量比較試験	
AST(GOT)上昇	6 (0.30)	2 (2.33)	2 (1.63)		10 (0.40)
尿中 NAG 上昇	2 (0.10)	4 (4.65)	10 (8.13)	1 (0.33)	17 (0.67)
血中アミラーゼ増加	2 (0.10)	6 (6.98)	2 (1.63)		10 (0.40)
血中ビリルビン増加	1 (0.05)		4 (3.25)		5 (0.20)
血中クロール増加	1 (0.05)				1 (0.04)
血中コレステロール異常	2 (0.10)				2 (0.08)
血中コレステロール増加	3 (0.15)				3 (0.12)
血中ｸﾚｱﾁﾝﾎｽﾎｷﾅｰｾﾞ増加	1 (0.05)				1 (0.04)
血中ブドウ糖増加	1 (0.05)				1 (0.04)
血中免疫グロブリン E 増加	1 (0.05)				1 (0.04)
血中乳酸脱水素酵素増加	5 (0.25)	1 (1.16)			6 (0.24)
血中カリウム異常	1 (0.05)				1 (0.04)
血中カリウム減少	1 (0.05)				1 (0.04)
血中ナトリウム減少	1 (0.05)				1 (0.04)
血中トリグリセリド増加	5 (0.25)				5 (0.20)
血中尿酸減少	1 (0.05)				1 (0.04)
体温上昇	1 (0.05)				1 (0.04)
CRP 上昇	21 (1.04)	2 (2.33)	1 (0.81)		24 (0.95)
白血球百分率異常	1 (0.05)				1 (0.04)
好酸球数増加	1 (0.05)				1 (0.04)
好酸球百分率増加		1 (1.16)	4 (3.25)		5 (0.20)
ﾘﾝﾊﾟ球百分率減少		1 (1.16)	3 (2.44)		4 (0.16)
ﾘﾝﾊﾟ球百分率増加		1 (1.16)			1 (0.04)
好中球百分率減少		1 (1.16)			1 (0.04)
γ-GTP 上昇	8 (0.40)		1 (0.81)	1 (0.33)	10 (0.40)
尿中ブドウ糖陽性			1 (0.81)		1 (0.04)
ﾍﾏﾄｸﾘｯﾄ減少	3 (0.15)				3 (0.12)
尿中血陽性	1 (0.05)	2 (2.33)	1 (0.81)		4 (0.16)
ヘモグロビン異常	1 (0.05)				1 (0.04)
ヘモグロビン減少	5 (0.25)				5 (0.20)
高比重ﾘﾎﾟ蛋白減少	1 (0.05)				1 (0.04)
血小板数減少	1 (0.05)				1 (0.04)
総蛋白減少	4 (0.20)				4 (0.16)
赤血球数減少	4 (0.20)				4 (0.16)
尿中アミラーゼ増加	1 (0.05)				1 (0.04)
白血球数異常	1 (0.05)				1 (0.04)
白血球数減少	5 (0.25)	1 (1.16)	1 (0.81)		7 (0.28)
白血球数増加	16 (0.79)		2 (1.63)		18 (0.71)
血沈亢進	5 (0.25)				5 (0.20)
血小板数増加	3 (0.15)		3 (2.44)		6 (0.24)
α_1酸性糖蛋白増加	1 (0.05)				1 (0.04)
好中球百分率増加	1 (0.05)		2 (1.63)		3 (0.12)
尿中蛋白陽性		1 (1.16)	1 (0.81)		2 (0.08)
βグロブリン異常	1 (0.05)				1 (0.04)
血中ｱﾙｶﾘﾎｽﾌｧﾀｰｾﾞ増加	3 (0.15)				3 (0.12)

副作用等の種類	副作用発現件数(%)				
	使用成績調査・特別調査の累計	4,000mg 用量追加承認時		1日1回用法追加承認時	合計件数
		用量反応試験	用量比較試験	用法用量比較試験	
尿量減少	1 (0.05)				1 (0.04)
潜血	1 (0.05)				1 (0.04)
尿沈渣異常			1 (0.81)		1 (0.04)
代謝および栄養障害					
食欲不振	5 (0.25)	1 (1.16)			6 (0.24)
低蛋白血症	2 (0.10)				2 (0.08)
筋骨格系および結合組織障害					
関節痛	4 (0.20)				4 (0.16)
関節炎	1 (0.05)				1 (0.04)
背部痛	2 (0.10)				2 (0.08)
筋痛	2 (0.10)				2 (0.08)
筋痙縮				1 (0.33)	1 (0.04)
頚部痛	1 (0.05)				1 (0.04)
神経系障害					
浮動性めまい	1 (0.05)			1 (0.33)	2 (0.08)
手根管症候群				1 (0.33)	1 (0.04)
片頭痛				1 (0.33)	1 (0.04)
味覚異常	1 (0.05)	1 (1.16)			2 (0.08)
頭痛	6 (0.30)	5 (5.81)	1 (0.81)		12 (0.47)
振戦	2 (0.10)				2 (0.08)
妊娠、産褥および周産期の状態					
流産	1 (0.05)				1 (0.04)
腎および尿路障害					
尿管結石	1 (0.05)				1 (0.04)
腎結石症				1 (0.33)	1 (0.04)
着色尿	1 (0.05)				1 (0.04)
頻尿	1 (0.05)				1 (0.04)
腎障害	1 (0.05)				1 (0.04)
腎尿細管障害	1 (0.05)				1 (0.04)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
ｱﾚﾙｷﾞｰ性胞隔炎	1 (0.05)				1 (0.04)
咳嗽	2 (0.10)				2 (0.08)
上気道の炎症	1 (0.05)				1 (0.04)
皮膚および皮下組織障害					
皮膚炎	1 (0.05)				1 (0.04)
湿疹	1 (0.05)	1 (1.16)		2 (0.66)	4 (0.16)
紅斑	2 (0.10)				2 (0.08)
光線過敏性反応	1 (0.05)				1 (0.04)
そう痒症	6 (0.30)	1 (1.16)			7 (0.28)
壊疽性膿皮症	1 (0.05)				1 (0.04)
発疹	15 (0.74)	1 (1.16)		1 (0.33)	17 (0.67)
丘疹	2 (0.10)		1 (0.81)		3 (0.12)
蕁麻疹	1 (0.05)				1 (0.04)
全身紅斑	1 (0.05)				1 (0.04)

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

ペンタサ®錠 250 mg、ペンタサ®錠 500 mg

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう患者に指導すること。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ある。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤は二分割して服用可能であるが、放出調節製剤であることより、かまずに服用すること。また、乳鉢による混合粉砕は避けること。

14.3 薬剤投与後の注意

14.3.1 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。

14.3.2 メサラジン又はその代謝物を含む尿は、次亜塩素酸塩を含有する漂白剤と接触することにより赤褐色に変色することがある。

［解説］

14.1：PTP 包装の薬剤の誤飲防止に必要かつ重要な一般的事項を記載した。

14.2：錠剤は、有効成分であるメサラジンをエチルセルロースでコーティングし、小腸から大腸全体に放出するよう製剤設計された放出調節製剤である。噛み砕いたり、粉砕したりすることによりコーティングが壊れると、メサラジンが小腸上部で速やかに吸収・代謝されてしまい、疾患部位である大腸付近にほとんど到達しない。従って、薬効が期待できなくなる可能性がある。

14.3.1：コーティング剤に使用されているエチルセルロースが、水に不溶のため、糞便中にみられることがあるため記載した。

14.3.2：本剤の CCDS※の改訂に基づき追記した。(2024 年 5 月 7 日)

ペンタサ®顆粒 94%

14.1 薬剤投与時の注意

本剤は放出調節製剤であることより、かまずに服用すること。また、乳鉢による混合粉砕は避けること。

14.2 薬剤投与後の注意

14.2.1 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。

14.2.2 メサラジン又はその代謝物を含む尿は、次亜塩素酸塩を含有する漂白剤と接触することにより赤褐色に変色することがある。

［解説］

14.1：顆粒剤は、有効成分であるメサラジンをエチルセルロースでコーティングし、小腸から大腸全体に放出するよう製剤設計された放出調節製剤である。噛み砕いたり、粉砕したりすることによりコーティングが壊れると、メサラジンが小腸上部で速やかに吸収・代謝されてしまい、疾患部位である大腸付近にほとんど到達しない。従って、薬効が期待できなくなる可能性がある。

14.2.1：コーティング剤に使用されているエチルセルロースが、水に不溶のため、糞便中にみられることがあるため記載した。

14.2.2：本剤の CCDS※の改訂に基づき追記した。(2024 年 5 月 7 日)

※CCDS (Company Core Sheet：企業中核データシート)：各国の添付文書を作成する際に基本となる文書で、当該医薬品の製造承認を世界で最初に取得した企業によって作成される。安全性情報、効能・効果、用法・用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が記載されている。

12. その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2)非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照）

(2) 安全性薬理試験

1）一般症状及び行動に及ぼす影響（マウス）

メサラジンは 100mg/kg、300mg/kg の経口投与において、マウスの一般症状及び行動に影響を及ぼさなかった。1,000mg/kg では一部の例（6 例中 1～4 例）で一過性の興奮に伴う反応性の増大と触覚反応、痛覚反応及び耳介反射の亢進が認められたが、投与後 180 分には消失し回復が認められた。

2）中枢神経系に及ぼす影響（マウス、ラット）

マウスの自発運動に対してメサラジン 100mg/kg、300mg/kg の経口投与では影響がなかったが、1,000mg/kg では投与後 15～30 分に軽度な自発運動量の減少傾向が見られた。メサラジンは 1,000mg/kg までの経口投与において、マウスを用いた麻酔作用、抗けいれん作用、けいれん誘発作用、鎮痛作用には影響を及ぼさず、ラットの体温にも影響を及ぼさなかった。

3）自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響（*in vitro*）

メサラジンは 1×10^{-6}、1×10^{-5} 及び 1×10^{-4} M の濃度でウサギの摘出回腸の自動運動に影響を及ぼさず、モルモット摘出回腸でのアセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウムによる収縮にも影響を及ぼさなかった。

4）呼吸・循環器系に及ぼす影響（イヌ）

メサラジンは 100mg/kg、300mg/kg 及び 1,000mg/kg の十二指腸内投与により、麻酔イヌの呼吸数、血圧、心拍数、大腿動脈血流量、心電図に影響を及ぼさなかった。

5）消化器系に及ぼす影響（マウス、ラット）

メサラジンは 100mg/kg、300mg/kg 及び 1,000mg/kg の経口投与においてマウスでの小腸輸送能に影響を及ぼさず、ラットでの胃内容物排泄能及び胃液分泌にも影響を及ぼさなかった。

6）水及び電解質代謝に及ぼす影響（ラット）

メサラジンは 100mg/kg の経口投与ではラットの尿量及び尿中電解質排泄量に影響を及ぼさなかった。300mg/kg の経口投与では尿中ナトリウム及び塩素イオン排泄量の増加並びに尿量及び尿中カリウムイオン排泄量の増加傾向が認められた。1,000mg/kg の経口投与では尿量並びに尿中ナトリウム、カリウム及び塩素イオン排泄量の増加が認められた。

(3) その他の薬理試験

その他に及ぼす影響（ラット、*in vitro*）

メサラジンは 100mg/kg、300mg/kg 及び 1,000mg/kg の経口投与ではラットの血液凝固系に影響を及ぼさなかった。また、メサラジンは 1×10^{-6}、1×10^{-5} 及び 1×10^{-4}M の濃度でウサギの血小板凝集に影響を及ぼさず、ウサギ赤血球に対しても 1×10^{-6}、1×10^{-5} 及び 1×10^{-4} M の濃度で溶血作用を示さなかった。

２．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

メサラジンの急性毒性（致死量、mg/kg）

動物種 / 投与経路	ラット[78]	サ ル[79]
経 口	＞2,000	＞500
腹腔内	＞1,000	－

(2) 反復投与毒性試験

1）ラットに 100、200、400mg/kg を 13 週間強制経口投与し、更に 4 週間並びに 13 週間の回復性試験を行った。その結果、400mg/kg で死亡、200mg/kg から臨床検査値の異常、腎臓の組織的変化が認められた。
なお、腎障害に伴う尿の異常所見（尿量増加、比重低下、pH 低下など）は 4 週間の休薬によってほとんど回復しており、更に 13 週間の休薬では、尿の潜血反応を除き異常所見はすべて消失した。無毒性量は 100mg/kg と推定された[80]。
サルに 125、250 及び 500mg/kg を 13 週間強制経口投与したところ、死亡例はなく、体重、臨床検査値等に異常は認められなかったが、500mg/kg の一部で腎の間質性線維化等の病変が認められた。無毒性量は 250mg/kg と推定された。

2）ラットに 200、400、800、1,200→1,600→1,200mg/kg を 52 週間混餌投与したところ、最高用量群の雄で死亡例が認められ、尿量の有意な増加、腎重量の増加とともに尿細管の萎縮や拡張、間質の線維化を伴う腎乳頭壊死及び間質性腎炎が認められた。一方、同用量群での雌での死亡例はみられなかったが、体重増加抑制傾向が認められた。無毒性量は 800mg/kg と推定された。
サルに 125、250 及び 500mg/kg を 52 週間強制経口投与したところ、500mg/kg の雄 1 例が顕著な腎症で死亡し、250mg/kg の雄及び 500mg/kg の雌雄で軽微から顕著な腎症が認められ、無毒性量は 125mg/kg と推定された。

(3) 遺伝毒性試験

大腸菌及びサルモネラ菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞（CHL/IU）を用いた染色体異常試験、マウスの小核試験を行った。その結果、変異原性は認められなかった[81]。

(4) がん原性試験

マウス及びラットを用いた混餌投与による 104 週間がん原性試験を行った。いずれの動物においてもがん原性を示唆する所見は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

経口投与により、ラットを用いた妊娠前、妊娠期及び授乳期投与試験、ラット[54]及びウサギを用いた器官形成期投与試験、ラットを用いた周産期及び授乳期投与試験を行い、更にラットを用いた器官形成期、周産期及び授乳期投与試験を実施した。その結果、雌雄の生殖能力、胎児の発育・次世代への影響はなく、催奇形性も認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1）抗原性

モルモット及びマウスを用いた全身性アナフィラキシー反応（ASA 反応）あるいは皮膚アナフィラキシー反応（PCA 反応）試験を行った。いずれの試験においてもメサラジンに抗原性は認められなかった[82]。

2）代謝物の単回投与毒性

CD 系ラットを用いて代謝物の N-アセチルメサラジンの静脈内投与による試験を行った。その結果、致死量は 500mg/kg 以上であった。

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

１．規制区分

製　　剤：ペンタサ®錠 250mg、ペンタサ®錠 500mg、ペンタサ®顆粒 94%　　処方箋医薬品[注)]

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：メサラジン　　該当しない

２．有効期間

3 年

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意
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。

［解説］

長期保存試験および加速試験において、外観においてわずかに着色したが含量の低下は認められなかったことから、効力に変化はないと考えられる。

（「Ⅳ．6．製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：あり

お知らせカード

（「ⅩⅢ．2．その他の関連資料」の項参照）

６．同一成分・同効薬

同一成分薬：ペンタサ®注腸 1g（フェリング・ファーマ）、ペンタサ®坐剤 1g（フェリング・ファーマ）、アサコール®錠 400mg（ゼリア新薬工業）、リアルダ®錠 1200mg（持田製薬）

同　効　薬：潰瘍性大腸炎：サラゾスルファピリジン（サラゾピリン®錠 500mg、ファイザー）、ブデソニド（コレチメント®錠 9 mg、フェリング・ファーマ）

クローン病：ブデソニド（ゼンタコート®カプセル 3 mg、ゼリア新薬工業）

７．国際誕生年月日

1986 年 9 月 29 日　（デンマーク）

８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

ペンタサ®錠 250mg

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
旧販売名 ペンタサ®錠 250	1996 年 4 月 16 日	20800AMZ00694000	1996 年 6 月 14 日	1996 年 7 月 10 日
販売名変更 ペンタサ®錠 250mg	2009 年 6 月 26 日	22100AMX01137000	2009 年 9 月 25 日	―

ペンタサ®錠 500mg

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
旧販売名 ペンタサ®錠 500	2008 年 3 月 7 日	22000AMX00481000	2008 年 7 月 4 日	2008 年 10 月 1 日
販売名変更 ペンタサ®錠 500mg	2009 年 7 月 2 日	22100AMX01802000	2009 年 9 月 25 日	―

ペンタサ®顆粒 94%

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
ペンタサ®顆粒 94%	2015 年 8 月 17 日	22700AMX00780000	2015 年 12 月 11 日	2015 年 12 月 25 日

９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

①用法及び用量の一部変更（2008 年 2 月 29 日）

	変更前の承認内容	変更後（____追加部分）
用法及び用量	〈潰瘍性大腸炎〉 通常、成人にはメサラジンとして1日1,500mgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,250mgを上限とする。 〈クローン病〉 通常、成人にはメサラジンとして1日1,500mg～3,000mgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。	〈潰瘍性大腸炎〉 通常、成人にはメサラジンとして1日1,500mgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,250mgを上限とする。 通常、小児にはメサラジンとして1日30～60mg/kgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,250mgを上限とする。 〈クローン病〉 通常、成人にはメサラジンとして1日1,500mg～3,000mgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。 通常、小児にはメサラジンとして1日40～60mg/kgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

平成 11 年 2 月 1 日、研第 4 号、医薬審第 104 号「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」記の 2 の(2)に該当するペンタサ錠 250 の小児への適応拡大

②用法及び用量の一部変更（2008 年 12 月 22 日）

	変更前の承認内容	変更後（____追加部分）
用法及び用量	〈潰瘍性大腸炎〉 通常、成人にはメサラジンとして1日1,500mgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,250mgを上限とする。 通常、小児にはメサラジンとして1日30～60mg/kgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,250mgを上限とする。 〈クローン病〉 通常、成人にはメサラジンとして1日1,500mg～3,000mgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。 通常、小児にはメサラジンとして1日40～60mg/kgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。	〈潰瘍性大腸炎〉 通常、成人にはメサラジンとして1日1,500mgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,250mgを上限とする。ただし、活動期には、必要に応じて1日4,000mgを2回に分けて投与することができる。 通常、小児にはメサラジンとして1日30～60mg/kgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,250mgを上限とする。 〈クローン病〉 通常、成人にはメサラジンとして1日1,500mg～3,000mgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。 通常、小児にはメサラジンとして1日40～60mg/kgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

潰瘍性大腸炎の用法及び用量の一部変更（成人：活動期/4,000mg 用量追加）のため

③用法及び用量の一部変更（2012 年 8 月 24 日）

	変更前の承認内容	変更後（____追加部分）
用法及び用量	〈潰瘍性大腸炎〉 通常、成人にはメサラジンとして1日1,500mgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,250mgを上限とする。ただし、活動期には、必要に応じて1日4,000mgを2回に分けて投与することができる。 通常、小児にはメサラジンとして1日30～60mg/kgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,250mgを上限とする。 〈クローン病〉 通常、成人にはメサラジンとして1日1,500mg～3,000mgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。 通常、小児にはメサラジンとして1日40～60mg/kgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。	〈潰瘍性大腸炎〉 通常、成人にはメサラジンとして1日1,500mgを3回に分けて食後経口投与するが、寛解期には、必要に応じて1日1回の投与とすることができる。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,250mgを上限とする。ただし、活動期には、必要に応じて1日4,000mgを2回に分けて投与することができる。 通常、小児にはメサラジンとして1日30～60mg/kgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,250mgを上限とする。 〈クローン病〉 通常、成人にはメサラジンとして1日1,500mg～3,000mgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。 通常、小児にはメサラジンとして1日40～60mg/kgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

潰瘍性大腸炎の用法及び用量の一部変更（成人：寛解期/1 日 1 回用法追加）のため

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

ペンタサ®錠 250mg
再審査結果公表年月日：2008 年 10 月 3 日
内容：薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

ペンタサ®錠 250mg：1996 年 4 月 16 日～2006 年 4 月 15 日（終了）
ペンタサ®錠 500mg：該当しない
ペンタサ®顆粒 94%：該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算コード
ペンタサ®錠 250mg	2399009F1149	2399009F1149	105068401	620506801
ペンタサ®錠 500mg	2399009F2030	2399009F2030	118672701	621867201
ペンタサ®顆粒 94%	2399009D2020	2399009D2020	124427401	622442701

14. 保険給付上の注意

該当しない

ＸＩ．文献

１．引用文献

1) Hiwatashi N., et al., J. Gastroenterol., 2011; 46: 46-56. (PMID: 20878425)
2) 大古田真輝, 他, Progress in Medicine, 2015; 35: 129-139.
3) Takeshima, F., et al., Med.Sci.Monit., 2014;20,1314-1318. (PMID: 25064629)
4) 應田義雄, 他, Prog.Med. 2012; 32, 2169-2173.
5) 檜垣晴夫, 他, 薬理と治療, 1994; 22(Suppl.10): S2467-S2495.
6) 社内資料：ペンタサ錠　第Ｉ相単回投与試験　－用法・用量追加時－(承認年月日：2008 年 12 月 22 日、申請資料概要 2.7.6.1)
7) 檜垣晴夫, 他, 薬理と治療, 1994; 22(Suppl.10): S2497-S2507.
8) 社内資料：ペンタサ錠　第Ｉ相反復投与試験　－用法・用量追加時－(承認年月日：2008 年 12 月 22 日、申請資料概要 2.7.6.5)
9) 棟方昭博, 他, 薬理と治療, 1994; 22(Suppl.10): S2509-S2530.
10) 棟方昭博, 他, 薬理と治療, 1994; 22(Suppl.10): S2531-S2554.
11) 棟方昭博, 他, 薬理と治療, 1994; 22(Suppl.10): S2555-S2583.
12) Watanabe M., et al., Inflamm Bowel Dis., 2013; 19: 1681-1690. (PMID: 23624890)
13) 棟方昭博, 他, 薬理と治療, 1994; 22(Suppl.10): S2607-S2624.
14) 棟方昭博, 他, 薬理と治療, 1994; 22(Suppl.10): S2625-S2638.
15) 棟方昭博, 他, 薬理と治療, 1994; 22(Suppl.10): S2585-S2605.
16) 豊田茂, 他, 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌, 2009; 23(1): 16-23.
17) 豊田茂, 他, 小児科臨床. 2021; 74(4): 445-457.
18) 社内資料:小児におけるペンタサ錠特定使用成績調査（小児の成長に及ぼす影響について）結果報告書（2017 年 11 月 14 日作成）
19) 中丸幸一, 他, 日本薬理学雑誌, 1994; 104: 447-457.
20) Gómez Muñoz A., et al., : Biochim. Biophys. Acta. 2001 ; 1533 (2) : 110-118 (PMID: 11566448)
21) Rousseaux C., et al., : J. Exp. Med. 2005 ; 201 (8) : 1205-1215 (PMID: 15824083)
22) Kaiser G. C. et al., : Gastroenterology. 1999 ; 116 (3) : 602-609 (PMID: 10029619)
23) Fox C.C, et al., : Dig . Dis. Sci. 1991 ; 36 (2) : 179-184 (PMID: 1703070)
24) Eliakim R. et al., : Gastroenterology. 1988 ; 95 : 1167-1172 (PMID: 2901995)
25) Mahida Y.R. et al., : Gut. 1991; 32 : 50-54 (PMID:1846838)
26) 中丸幸一, 他, 日本薬理学雑誌, 1994; 104: 303-311.
27) Kitano A., et al., Clin.Exp.Pharmacol.Physiol., 1996; 23: 305-309. (PMID: 8717066)
28) 社内資料：ペンタサ顆粒 94%の体内動態(承認年月日：2015 年 8 月 17 日、申請資料概要ホ 3.2.1.3)
29) Christensen L.A., et al., Acta. Obstet. Gynecol. Scand., 1994; 74: 399-402. (PMID: 8009971)
30) Jenss H., et al., Am. J. Gastroenterol., 1990; 85: 331-331. (PMID: 2309691)
31) 田中友希夫, 他, 医薬品研究, 1994; 25(8): 704-718.
32) Mehta R.P., Can. Med. Assoc. J., 1990; 143(10): 1031-1032. (PMID: 2224669)
33) Witte T., et al., Nephron, 1994; 67: 481-482. (PMID: 7969684)
34) Miner P., et al., Dig. Dis. Sci., 1995; 40(2): 296-304. (PMID: 7851193)
35) Morice A.H., et al., Lancet, 1997; 350: 1105. (PMID: 10213581)
36) Kapur K.C., et al., Gut, 1995; 37(6),: 838-839. (PMID: 8537058)
37) 竹下宗範, 他. :第 74 回日本消化器病学会九州支部例会抄録. 1999 ;74 :65.
38) Smilde T.J., et al., Ned. Tijdschr. Geneeskd., 1994; 138(51): 2557-2561. (PMID: 7830805)
39) Otsubo H., et al., Int. J. Hematol., 1998; 68: 445-448. (PMID: 9885444)
40) Kotanagi H., et al., J. Gastroenterol., 1998; 33: 571-574. (PMID: 9719245)
41) Casellas F., et al., J. Clin. Gastroenterol., 1996; 22(2): 160-161. (PMID: 8742664)
42) Daneshmend T.K., Lancet, 1991; 337: 1297-1298. (PMID: 1674100)
43) Jick H., et al., Pharmacotherapy, 1995; 15(2): 176-181. (PMID: 7624265)
44) Committee on Safety of Medicines,Current Problems in Pharmacovigilance, 1995; 21: 5-6.

45) Bodin F., et al., Therapie, 1991; 46: 339-341. (PMID: 1683025)
46) Wyatt S., et al., Lancet, 1993; 341: 1476. (PMID: 8099166)
47) Hautekeete M.L., et al., Gastroenterolgy., 1992; 103: 1925-1927. (PMID: 1360436)
48) Stoshcus B., et al., J. Hepatology, 1997; 26: 425-428. (PMID: 9059966)
49) Deltenre P., et al., Gut, 1999; 44: 886-888. (PMID: 10323894)
50) Besseau M., et al., Gastroenterol. Clin. Biol.1991;, 15: 174-175.
51) Sachedina B., et al., Ann. Intern. Med., 1989; 110(6): 490-492. (PMID: 2465715)
52) Mulder, C.J.J., et al., Ann. Intern. Med., 1988; 108: 911-912. (PMID: 2897181)
53) 田中友希夫, 他, 薬理と治療, 1994; 22(8): 3501-3510.
54) 太田隆雄, 他, 応用薬理, 1994; 47(6): 513-522.
55) 田中和彦, 他, 応用薬理, 1994; 48(4): 225-238.
56) de Boer N.K.H, et al., Am. J. Gastroenterol., 2007; 102: 2747-2753. (PMID: 17764493)
57) Szumlanski C.L., et al., Br. J. Clin. Pharmacol., 1995; 39: 456-459. (PMID: 7640156)
58) Dewit O., et al., Aliment. Pharmacol. Ther., 2002; 16: 79-85. (PMID: 11856081)
59) Honeybourne D., BMJ., 1994; 308: 533-534. (PMID: 8166873)
60) Welte T., et al., Lancet, 1991; 338: 1273. (PMID: 1682668)
61) Lagler U., et al., Schweiz. Med. Wschr., 1992; 122: 1332-1334. (PMID: 1411390)
62) Bitton A., et al., Am. J. Gastroenterol., 1996; 91(5): 1039-1040. (PMID: 8633548)
63) Declerck D., et al., Rev. Mal. Resp., 1994; 11: 292-293. (PMID: 8041994)
64) Muzzi A., et al., Chest, 1995; 108(4): 1181-1181. (PMID: 7555145)
65) Reinoso M.A., et al., Chest, 1992; 101(5): 1469-1471. (PMID: 1582327)
66) le Gros V., et al., BMJ., 1991; 302: 970-970. (PMID: 1827746)
67) Kristensen K.S., et al., Lancet, 1990; 335: 605-605. (PMID: 1968595)
68) Agnholt J., et al., Lancet, 1989; 1: 1135-1135. (PMID: 2566070)
69) 増谷 学, 他, 日本消化器病学会雑誌, 1999; 96(5): 524-529.
70) Heresbach D., et al., Gastroenterol. Clin.Biol., 1994; 18: 782-785. (PMID: 7875451)
71) Gujral N., et al., Dig. Dis. Sci., 1996; 41(3),: 624-626. (PMID: 8617147)
72) Iaquinto G., et al., Ital. J. Gastroenterol., 1994; 26: 145-147. (PMID: 8061342)
73) Skhiri H., Nephron, 1998; 79: 236-236. (PMID: 9647514)
74) Netzer P., Schweiz. Med. Wschr., 1995; 125: 2438-2442. (PMID: 8553032)
75) Woodward D.K., BMJ., 1989; 299: 1224. (PMID: 2557107)
76) Dent M.T., BMJ., 1992; 305: 159-159.
77) Timsit M.A., et al., Rev. Rhum. Engl. Ed., 1997; 64(10): 586-588. (PMID: 9385697)
78) 太田隆雄, 他, 応用薬理, 1994; 47(6): 505-507.
79) 中浦槇介, 他, 応用薬理, 1994; 47(6): 509-511.
80) 木村均, 他, 応用薬理, 1994; 48(4): 277-288.
81) 永澤佳子, 他, 応用薬理, 1994; 48(6): 501-509.
82) 和田浩, 他, 応用薬理, 1994; 47(6): 523-528.

２．その他の参考文献

なし

ＸⅡ. 参考資料

１. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

潰瘍性大腸炎（重症を除く）、クローン病

6. 用法及び用量

〈潰瘍性大腸炎〉

通常、成人にはメサラジンとして１日 1,500mg を３回に分けて食後経口投与するが、寛解期には、必要に応じて１日１回の投与とすることができる。なお、年齢、症状により適宜増減するが、１日 2,250mg を上限とする。

ただし、活動期には、必要に応じて１日 4,000mg を２回に分けて投与することができる。

通常、小児にはメサラジンとして１日 30～60mg/kg を３回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、１日 2,250mg を上限とする。

〈クローン病〉

通常、成人にはメサラジンとして１日 1,500mg～3,000mg を３回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。

通常、小児にはメサラジンとして１日 40～60mg/kg を３回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

1) **ペンタサ錠剤**（2025 年５月 28 日時点）

国　　名	イギリス
会　社　名	Ferring Pharmaceuticals Ltd
販　売　名	PENTASA
剤形・規格	PENTASA Slow Release Tablets 500mg PENTASA Slow Release Tablets 1g※
承認年月日	PENTASA Slow Release Tablets 500mg：2004 年３月 30 日 PENTASA Slow Release Tablets 1g※：2011 年９月２日
効能又は効果	PENTASA Slow Release Tablets 500mg and PENTASA Slow Release Tablets 1g are indicated for the treatment of mild to moderate exacerbations of ulcerative colitis. For the maintenance of remission of ulcerative colitis.
用法及び用量 PENTASA Slow Release Tablets 500mg （2023 年５月改訂）	**4.2 Posology and method of administration** **Posology** **Ulcerative Colitis** **Adults**: *Active disease* Individual dosage of up to 4g mesalazine once daily or in two or three divided doses. *Maintenance treatment* Individual dosage. Recommended dosage, 2g mesalazine once daily. Can also be taken in divided doses. **Paediatric population:** The safety and efficacy in children below 6 years of age have not been established. There is only limited documentation for an effect in children (age 6-18 years). Children 6 years of age and older: *Active disease:* To be determined individually, starting with 30-50 mg/kg/day in divided doses. Maximum dose: 75mg/kg/day in divided doses. The total dose should not exceed 4 g/day (maximum adult dose). *Maintenance treatment:* To be determined individually, starting with 15-30 mg/kg/day in divided doses. The total dose should not exceed 2g/day

	(recommended adult dose). It is generally recommended that half the adult dose may be given to children up to a body weight of 40 kg; and the normal adult dose to those above 40 kg. Elderly Patients: The normal adult dosage may be used . Method of administration Oral use. The tablets must not be crushed or chewed. They may be swallowed whole or broken up. To facilitate swallowing, the tablets may be dispersed in 50ml of cold water. Stir and drink immediately.
用法及び用量 PENTASA Slow Release Tablets 1g （2023 年 5 月改訂）	**4.2 Posology and method of administration** **Posology** **Ulcerative Colitis** Adults: *Active disease* Individual dosage of up to 4g mesalazine once daily or in two or three divided doses. *Maintenance treatment* Individual dosage. Recommended dosage, 2g mesalazine once daily. Can also be taken in divided doses. Paediatric population: The safety and efficacy in children below 6 years of age have not been established. There is only limited documentation for an effect in children (age 6-18 years). Children 6 years of age and older: *Active disease:* To be determined individually, starting with 30-50 mg/kg/day in divided doses. Maximum dose: 75 mg/kg/day in divided doses. The total dose should not exceed 4 g/day (maximum adult dose). *Maintenance treatment:* To be determined individually, starting with 15-30 mg/kg/day in divided doses. The total dose should not exceed 2 g/day (recommended adult dose). It is generally recommended that half the adult dose may be given to children up to a body weight of 40 kg; and the normal adult dose to those above 40 kg. Elderly Patients: The normal adult dosage may be used . Method of administration Oral use. The tablets must not be crushed or chewed. To facilitate swallowing, the tablets may be dispersed in 50ml of cold water. Stir and drink immediately.

上記を含み、2022 年 5 月現在、ペンタサ錠剤、ペンタサカプセル剤※は、デンマーク、オランダ、フランス等世界 100 ヵ国以上で承認されている。

※国内未承認

2) **ペンタサ顆粒剤**（2025 年 5 月 28 日時点）

国　　名	イギリス
販　売　名	PENTASA
剤形・規格	PENTASA Sachet 1g prolonged release granules PENTASA Sachet 2g prolonged release granules PENTASA Sachet 4g prolonged release granules
会　社　名	Ferring Pharmaceuticals Ltd
承認年月日	PENTASA Sachet 1g prolonged release granules：2007 年 12 月 5 日 PENTASA Sachet 2g prolonged release granules：2007 年 12 月 12 日 PENTASA Sachet 4g prolonged release granules：2014 年 11 月 3 日
効能又は効果	Mild to moderate ulcerative colitis
用法及び用量 PENTASA Sachet 1g prolonged	**4.2 Posology and method of administration** Posology Ulcerative colitis

release granules（2023年11月改訂） PENTASA Sachet 2g prolonged release granules（2023年11月改訂） PENTASA Sachet 4g prolonged release granules（2023年11月改訂）	Adults *Active disease* Individual dosage, up to 4 g mesalazine once daily or divided into 2-4 doses. *Maintenance treatment* Individual dosage. Recommended dosage, 2 g mesalazine once daily. Paediatric population: The safety and efficacy in children below 6 years of age have not been established. There is only limited documentation for an effect in children (age 6-18 years). Children 6 years of age and older: *Active disease:* To be determined individually, starting with 30-50 mg/kg/day in divided doses. Maximum dose: 75 mg/kg/day in divided doses. The total dose should not exceed 4 g/day (maximum adult dose). *Maintenance treatment:* To be determined individually, starting with 15-30 mg/kg/day in divided doses. The total dose should not exceed 2 g/day (recommended adult dose). It is generally recommended that half the adult dose may be given to children up to a body weight of 40 kg; and the normal adult dose to those above 40 kg. Method of administration Oral use *The granules must not be chewed.* *The contents of the sachet should be emptied onto the tongue and washed down with some water or orange juice.* *Alternatively, the entire content of the sachet can be taken with yogurt and consumed immediately.*

上記を含み、2022年5月現在、ペンタサ顆粒は、デンマーク、オランダ、フランス等世界90ヵ国以上で承認されている。

２．海外における臨床支援情報

1）妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

日本の電子添文の「9.5妊婦」、「9.6授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国の添付文書）、オーストラリア分類とは異なる。

9.特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。海外において新生児に血液疾患（白血球減少症、血小板減少症、貧血）が起きることが報告されている。なお、メサラジンの動物実験（ラット）では催奇形性は認められていない[46)]。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行することが報告されている（外国人データ）[21)、22)]。また、国内及び海外において乳児に下痢が起きることが報告されている。

FDA（米国添付文書の記載）

mesalamine Extended-Release Capsules 250 mg and 500 mg（PENTASA　2024年7月改訂）

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Published data from meta-analyses, cohort studies, and case series on the use of mesalamine during pregnancy have not reliably informed an association with mesalamine and major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes *(see Data)*. There are adverse effects on maternal and fetal outcomes associated with ulcerative colitis in pregnancy *(see*

Clinical Considerations).

In animal reproduction studies, oral administration of mesalamine during organogenesis to pregnant rats at doses up to 1000 mg/kg/day (approximately 2.4 times the maximum recommended human dose of 4 g/day, based on a body surface area comparison) and rabbits at doses of 800 mg/kg/day (approximately 3.9 times the maximum recommended human dose of 4 g/day, based on a body surface area comparison) revealed no evidence of adverse developmental effects *(see Data).*

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriages in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-associated maternal and embryo/fetal risk

Published data suggest that increased disease activity is associated with the risk of developing adverse pregnancy outcomes in women with ulcerative colitis. Adverse pregnancy outcomes include preterm delivery (before 37 weeks of gestation), low birth weight (less than 2500 g) infants, and small for gestational age at birth.

Data

Human Data

Published data from meta-analyses, cohort studies, and case series on the use of mesalamine during early pregnancy (first trimester) and throughout pregnancy have not reliably informed an association of mesalamine and major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. There is no clear evidence that mesalamine exposure in early pregnancy is associated with an increased risk of major congenital malformations, including cardiac malformations. Published epidemiologic studies have important methodological limitations which hinder interpretation of the data, including inability to control for confounders, such as underlying maternal disease, maternal use of concomitant medications, and missing information on the dose and duration of use for mesalamine products.

Animal Data

Reproduction studies with mesalamine during organogenesis have been performed in pregnant rats at doses up to 1000 mg/kg/day (approximately 2.4 times the maximum recommended human dose of 4 g/day, based on a body surface area comparison) and rabbits at doses up to 800 mg/kg/day (approximately 3.9 times the maximum recommended human dose of 4 g/day based on a body surface area comparison) and have revealed no evidence of harm to the fetus due to mesalamine.

8.2 Lactation

Risk Summary

Data from published literature report the presence of mesalamine and its metabolite, N-acetyl-5-aminosalicylic acid in human milk in small amounts with relative infant doses (RID) of 0.1% or less for mesalamine *(see Data)*. There are case reports of diarrhea observed in breastfed infants exposed to mesalamine *(see Clinical Considerations)*. There is no information on the effects of mesalamine on milk production. The lack of clinical data during lactation precludes a clear determination of the risk of PENTASA to an infant during lactation; therefore, the developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother’s clinical need for PENTASA and any potential adverse effects on the breastfed child from PENTASA or from the underlying maternal condition.

Clinical Considerations

Advise the caregiver to monitor the breastfed infant for diarrhea.

Data

In published lactation studies, maternal mesalamine doses from various oral and rectal formulations and products ranged from 500 mg to 4.8 g daily. The average concentration of mesalamine in milk ranged from non-detectable to 0.5 mg/L. The average concentration of N-acetyl-5-aminosalicylic acid in milk ranged from 0.2 to 9.3 mg/L. Based on these oncentrations, estimated infant daily dosages for an exclusively breastfed infant are 0 to 0.075 mg/kg/day of mesalamine (RID 0% to 0.1%) and 0.03 to 1.4 mg/kg/day of N-acetyl-5-aminosalicylic acid.

(2025年5月28日時点)

オーストラリアの分類：An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy
PENTASA® (MESALAZINE) PROLONGED RELEASE TABLETS AND GRANULES
C (2023年3月)

Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2025年5月28日時点)

2) 小児等に関する記載

日本の電子添文の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国のSPCとは異なる。

6.用法及び用量

〈潰瘍性大腸炎〉

通常、小児にはメサラジンとして1日30～60mg/kgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,250mgを上限とする。

〈クローン病〉

通常、小児にはメサラジンとして1日40～60mg/kgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

9.特定の背景を有する患者に関する注意

9.7小児等

専門医の管理下で安全性と治療の有益性を考慮した上で本剤を使用すること。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 ●PENTASA Extended-Release Capsules 250mg and 500mg (2024年7月改訂)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

英国の SPC ●Pentasa Slow Release Tablets 500mg （2023 年 5 月改訂） Pentasa Slow Release Tablets 1g （2023 年 5 月改訂）	**4.2 Posology and method of administration** **Posology** **Ulcerative Colitis** **Paediatric population:** The safety and efficacy in children below 6 years of age have not been established. There is only limited documentation for an effect in children (age 6-18 years). Children 6 years of age and older: *Active disease:* To be determined individually, starting with 30-50 mg/kg/day in divided doses. Maximum dose: 75mg/kg/day in divided doses. The total dose should not exceed 4 g/day (maximum adult dose). *Maintenance treatment:* To be determined individually, starting with 15-30 mg/kg/day in divided doses. The total dose should not exceed 2g/day (recommended adult dose). It is generally recommended that half the adult dose may be given to children up to a body weight of 40 kg; and the normal adult dose to those above 40 kg.
英国の SPC ●PENTASA Sachet 1g prolonged release granules （2023 年 11 月改訂） PENTASA Sachet 2g prolonged release granules （2023 年 11 月改訂） PENTASA Sachet 4g prolonged release granules （2023 年 11 月改訂）	**4.2 Posology and method of administration** Posology Ulcerative Colitis **Paediatric population**: The safety and efficacy in children below 6 years of age have not been established. There is only limited documentation for an effect in children (age 6-18 years). Children 6 years of age and older: *Active disease*: To be determined individually, starting with 30-50 mg/kg/day in divided doses. Maximum dose: 75 mg/kg/day in divided doses. The total dose should not exceed 4 g/day (maximum adult dose). *Maintenance treatment*: To be determined individually, starting with 15-30 mg/kg/day in divided doses. The total dose should not exceed 2 g/day (recommended adult dose). It is generally recommended that half the adult dose may be given to children up to a body weight of 40 kg; and the normal adult dose to those above 40 kg.

（2025 年 5 月 28 日時点）

ⅩⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：
本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その 3)」
令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡

(1) 粉砕

1) ペンタサ®錠 250mg

表　ペンタサ錠250mg粉砕物※の安定性試験の結果

保存条件	保存形態	保存期間	結果
4℃（0～10℃）	分包品#	3 箇月	規格内
30℃/75%RH	分包品#	3 箇月	2 箇月：規格内（外観の着色変化あり） 3 箇月：外観が灰黄色に着色し規格外
30℃	分包品#を気密容器にて保存	3 箇月	2 箇月:規格内（外観の着色変化あり） 3 箇月：外観が灰黄色に着色し、規格外
30℃（2000lx）	分包品#	積算照度 120 万 lx・hr まで	規格内（外観のわずかな着色あり）
40℃/75%RH	分包品#	3 箇月	2 週間：規格内（外観の着色変化あり） 1 箇月：外観が灰黄色に着色し、規格外

#：粉砕物約 0.375g を分包紙（セロポリ）に包んで保存した（メサラジンとして約 250mg/包)。
測定項目：性状、純度試験（類縁物質)、定量法、着色度（色差計法)
※粉砕方法：ペンタサ錠 250 mg 20 錠を、粉砕器を用いて 45 秒間粉砕した。
（「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照)

2) ペンタサ®錠 500 mg

該当資料なし

3) ペンタサ®顆粒 94%

表　ペンタサ顆粒94%粉砕物の安定性試験の結果

保存条件	保存形態	保存期間	結果
5℃	無包装 褐色ガラス瓶（開放）*1	3 箇月	規格内
30℃/75%RH	無包装 褐色ガラス瓶（開放）*1	3 箇月	1 週間保存で外観が淡帯赤褐色に着色し、規格外。その他の項目は、3 箇月保存まで規格内
40℃/75%RH	無包装 褐色ガラス瓶（開放）*1	1 箇月	1 週間保存で外観が淡帯赤褐色に着色し、規格外。その他の項目は、1 箇月保存まで規格内。
2000 lx 30℃/65%RH	シャーレ（開放）*2	積算照度 120 万 lx・hr まで	30 万 lx·hr 保存で外観が淡帯赤褐色に着色し、規格外。その他の項目は、120 万 lx・hr まで規格内
2000 lx 30℃/65%RH	無色透明ガラス瓶（密栓）*3、横倒し	積算照度 120 万 lx・hr まで	規格内

*1：ペンタサ顆粒 94%（1,000mg 分包）10 包を、磁性乳鉢を用いて粉砕した後、約 10g を褐色ガラス瓶 1 瓶に充填し、栓はしないで保存した。
*2：ペンタサ顆粒 94%（1,000mg 分包）9 包を、磁性乳鉢を用いて粉砕した後、約 9g を無色透明のガラス製シャーレ（内径約 12cm）に広げて保存した。
*3：ペンタサ顆粒 94%（1,000mg 分包）3 包を、磁性乳鉢を用いて粉砕した後、約 3g を無色透明ガラス瓶に充填し、密栓して保存した。
測定項目：性状、純度試験（類縁物質)、定量法、色度・色差##
##：規格設定せず
（「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照)

本剤は、放出調節製剤であり、電子添文の 14.適用上の注意に、「乳鉢による混合粉砕は避けること。」とあるように、粉砕して投与する方法は、本剤の承認された適用ではない。
また、粉砕して投与する方法は、本剤の承認された用法及び用量※ではなく、本剤を粉砕した状態での薬物動態、有効性及び安全性試験等は実施しておらず、それらの評価データはないため、本剤の粉砕投与は推奨しない。
なお、ペンタサ錠 250mg、錠 500mg 及び顆粒 94%は、有効成分であるメサラジンをエチルセルロースでコーティングし、小腸から大腸全体に放出するよう製剤設計されている。このため、粉砕等によりコーティングが壊れると、メサラジンが小腸上部で速やかに吸収され、大腸や結腸の病変部位にはメサラジンがほとんど到達しないために薬効が期待できなくなる可能性がある。

※6.用法及び用量
「〈潰瘍性大腸炎〉通常、成人にはメサラジンとして 1 日 1,500mg を 3 回に分けて食後経口投与するが、寛解期には、必要に応じて 1 日 1 回の投与とすることができる。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日 2,250mg を上限とする。ただし、活動期には、必要に応じて 1 日 4,000mg を 2 回に分けて投与することができる。
通常、小児にはメサラジンとして 1 日 30～60mg/kg を 3 回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日 2,250mg を上限とする。
〈クローン病〉通常、成人にはメサラジンとして 1 日 1,500mg～3,000mg を 3 回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。
通常、小児にはメサラジンとして 1 日 40～60mg/kg を 3 回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

1) ペンタサ®錠 250 mg、ペンタサ®錠 500mg

ペンタサ錠 250mg 1 錠又はペンタサ錠 500mg 1 錠は、温湯（55℃）20mL（注射器：50mL）に入れ静置したところ、5 分以内に懸濁した。
それぞれの懸濁液（液量 20mL）は、室温室内散光下において、4 時間まで変化が認められなかった。
（測定項目：性状、メサラジン残存量）

ペンタサ錠250mg 1錠又はペンタサ錠500mg 1錠を温湯（55℃）20mLに崩壊・懸濁させた懸濁液を、注射器（内径4.4mm、容量50mL）を用いて経管チューブに注入し、その通過性を検討した結果、18Fr.のチューブの通過性※に問題はなかった。
なお、水20mLで、1回の洗浄が必要であった。
（測定項目：目視、メサラジンの平均回収量）
※チューブ注入時には、注射器を床方向と垂直にし、注射器先端を真下に向けて操作した。

注意
ペンタサ錠250mg及び500mgのいずれにおいても、8Fr.及び12Fr.のチューブではチューブ注入口が詰まり、懸濁液を注入できなかった。14Fr.及び16Fr.のサイズのチューブでは、チューブ注入口又は先端が詰まることがあった。

使用した注射器及びチューブ
注射器：テルモカテーテルチップシリンジ（50mL、内径4.4mm）テルモ株式会社
経鼻胃チューブ：JMS栄養カテーテル（8、12、14、16Fr.）株式会社ジェイ・エム・エス
経鼻胃チューブ：サフィード胃管カテーテル（18Fr.）テルモ株式会社

2) ペンタサ®顆粒 94%

ペンタサ顆粒 94%（1,000mg 分包）1 包は、温湯（55℃）20mL（注射器：50mL、先端の内径 4.4mm 以上）に入れ、90 度 15 往復横転することで、懸濁（分散）した。
懸濁液は、室温室内散光下において30分後まで安定であった。
また、懸濁液のpHの平均値は、約4であった。
（測定項目：性状、メサラジンの含量）

ペンタサ顆粒 94%（1,000mg 分包）1 包を温湯（55℃）20mL に懸濁させ、注射器（内径 4.4mm 以上、容量 50mL）を用いて経管チューブに注入し、その通過性を検討した結果、18Fr.以上のチューブは通過したが、操作によっては詰まることがあった。
なお、少なくとも 20mL の水で、1 回以上の洗浄が必要であった。
（測定項目：目視、メサラジンの平均回収量）

注意
メサラジン含量として合計 1,000mg を超えるペンタサ顆粒 94%を一度に用いると、チューブ内が詰まり、洗いこみ時、顆粒が凝集して、チューブが閉塞する。

使用した注射器及びチューブ
注射器：テルモカテーテルチップシリンジ（50mL、内径 4.4mm）テルモ株式会社
経鼻胃チューブ：サフィード胃管カテーテル（18Fr.）テルモ株式会社

懸濁して投与する方法は、本剤の承認された用法及び用量※ではない。また、本剤を懸濁した状態での薬物動態、有効性及び安全性試験等は実施しておらず、それらの評価データはないため、本剤の懸濁投与は推奨しない。
なお、ペンタサ錠 250mg、錠 500mg 及びペンタサ顆粒 94%は、有効成分であるメサラジンをエチルセルロースでコーティングし、小腸から大腸全体に放出するよう製剤設計された放出調節製剤である。このため、粉砕等によりコーティングが壊れると、メサラジンが小腸上部で速やかに吸収され、大腸や結腸の病変部位にはメサラジンがほとんど到達しないために薬効が期待できなくなる可能性がある。

※6. 用法及び用量
「〈潰瘍性大腸炎〉通常、成人にはメサラジンとして 1 日 1,500mg を 3 回に分けて食後経口投与するが、寛解期には、必要に応じて 1 日 1 回の投与とすることができる。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日 2,250mg を上限とする。ただし、活動期には、必要に応じて 1 日 4,000mg を 2 回に分けて投与することができる。通常、小児にはメサラジンとして 1 日 30～60mg/kg を 3 回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日 2,250mg を上限とする。
〈クローン病〉通常、成人にはメサラジンとして 1 日 1,500mg～3,000mg を 3 回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。通常、小児にはメサラジンとして 1 日 40～60mg/kg を 3 回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」

２．その他の関連資料

1）患者向け資材

・お知らせカード

お知らせ
（ペンタサ®錠250mg、ペンタサ®錠500mg、ペンタサ®顆粒94%）
●このお薬は、かまずに飲んでください。
●このお薬は、保存中に着色（うすい茶色）することがありますが、お薬の効き目には変わりありません。
●このお薬を服用中に糞便中に白いものがみられることがありますが、これはコーティング剤ですので問題ありません。
製造販売元　杏林製薬株式会社　P0685-A1

（2025 年 5 月 28 日時点）

2）弊社インターネットサイト

・医療従事者向けサイト（電子添文、インタビューフォーム、剤形写真、お知らせ、製品コード等）
https://www.kyorin-pharm.co.jp/prodinfo/

製造販売元（輸入）
フェリング・ファーマ株式会社
〒105-0001 東京都港区虎ノ門二丁目10番4号

販売元
杏林製薬株式会社
東京都千代田区大手町一丁目3番7号