

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

潰瘍性大腸炎治療剤

メサラジン坐剤

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

剤形	坐剤
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	1個中に日局メサラジン1g含有
一般名	和名：メサラジン（JAN） 洋名：Mesalazine（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2013年3月25日 薬価基準収載年月日：2013年5月31日 販売開始年月日：2013年6月11日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：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 0120-409341 受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.kyorin-pharm.co.jp/prodinfo/

本 IF は 2020 年 6 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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。

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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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I F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I F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、「I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I F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I F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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI F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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I F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「X II. 参考資料」、「X III. 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

I F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。I F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I F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、I F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

略語集.....	1	8. 他剤との配合変化(物理化学的变化).....	7
I. 概要に関する項目.....	1	9. 溶性.....	8
1. 開発の経緯.....	1	10. 容器・包装.....	8
2. 製品の治療学的特性.....	1	(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.....	8
3. 製品の製剤学的特性.....	1	(2)包装.....	8
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2	(3)予備容量.....	8
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	(4)容器の材質.....	8
(1)承認条件.....	2	11. 別途提供される資材類.....	8
(2)流通・使用上の制限事項.....	2	12. その他.....	8
6. RMPの概要.....	2	V. 治療に関する項目.....	9
II. 名称に関する項目.....	3	1. 効能又は効果.....	9
1. 販売名.....	3	2. 効能又は効果に関連する注意.....	9
(1)和名.....	3	3. 用法及び用量.....	9
(2)洋名.....	3	(1)用法及び用量の解説.....	9
(3)名称の由来.....	3	(2)用法及び用量の設定経緯・根拠.....	9
2. 一般名.....	3	4. 用法及び用量に関連する注意.....	9
(1)和名(命名法).....	3	5. 臨床成績.....	10
(2)洋名(命名法).....	3	(1)臨床データパッケージ.....	10
(3)ステム(stem).....	3	(2)臨床薬理試験.....	10
3. 構造式又は示性式.....	3	(3)用量反応探索試験.....	10
4. 分子式及び分子量.....	3	(4)検証的試験.....	10
5. 化学名(命名法)又は本質.....	3	(5)患者・病態別試験.....	13
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	(6)治療的使用.....	13
III. 有効成分に関する項目.....	4	(7)その他.....	13
1. 物理化学的性質.....	4	VI. 薬効薬理に関する項目.....	14
(1)外観・性状.....	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	14
(2)溶解性.....	4	2. 薬理作用.....	14
(3)吸湿性.....	4	(1)作用部位・作用機序.....	14
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点.....	4	(2)薬効を裏付ける試験成績.....	14
(5)酸塩基解離定数.....	4	(3)作用発現時間・持続時間.....	14
(6)分配係数.....	4	VII. 薬物動態に関する項目.....	15
(7)その他の主な示性値.....	4	1. 血中濃度の推移.....	15
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	5	(1)治療上有効な血中濃度.....	15
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	5	(2)臨床試験で確認された血中濃度.....	15
IV. 製剤に関する項目.....	6	(3)中毒域.....	15
1. 剤形.....	6	(4)食事・併用薬の影響.....	16
(1)剤形の区別.....	6	2. 薬物速度論的パラメータ.....	16
(2)製剤の外観及び性状.....	6	(1)解析方法.....	16
(3)識別コード.....	6	(2)吸収速度定数.....	16
(4)製剤の物性.....	6	(3)消失速度定数.....	16
(5)その他.....	6	(4)クリアランス.....	16
2. 製剤の組成.....	6	(5)分布容積.....	17
(1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤.....	6	(6)その他.....	17
(2)電解質等の濃度.....	6	3. 母集団(ポピュレーション)解析.....	17
(3)熱量.....	6	4. 吸収.....	17
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	6	5. 分布.....	17
4. 力価.....	6	(1)血液-脳関門通過性.....	17
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	7	(2)血液-胎盤関門通過性.....	17
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	7	(3)乳汁への移行性.....	17
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	7	(4)髄液への移行性.....	17

(5)その他の組織への移行性	18
(6)血漿蛋白結合率	18
6. 代謝	18
(1)代謝部位及び代謝経路	18
(2)代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率	18
(3)初回通過効果の有無及びその割合	18
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	18
7. 排泄	19
8. トランスポーターに関する情報	19
9. 透析等による除去率	19
10. 特定の背景を有する患者	19
11. その他	19

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 20

1. 警告内容とその理由	20
2. 禁忌内容とその理由	20
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	20
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	20
5. 重要な基本的注意とその理由	21
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	21
(1)合併症・既往歴等のある患者	21
(2)腎機能障害患者	22
(3)肝機能障害患者	22
(4)生殖能を有する者	22
(5)妊婦	22
(6)授乳婦	23
(7)小児等	23
(8)高齢者	23
7. 相互作用	23
(1)併用禁忌とその理由	23
(2)併用注意とその理由	23
8. 副作用	24
(1)重大な副作用と初期症状	24
(2)その他の副作用	25
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	28
10. 過量投与	28
11. 適用上の注意	28
12. その他の注意	28
(1)臨床使用に基づく情報	28
(2)非臨床試験に基づく情報	28

IX. 非臨床試験に関する項目 29

1. 薬理試験	29
(1)薬効薬理試験	29
(2)安全性薬理試験	29
(3)その他の薬理試験	29
2. 毒性試験	30
(1)単回投与毒性試験	30
(2)反復投与毒性試験	30
(3)遺伝毒性試験	30
(4)がん原性試験	30
(5)生殖発生毒性試験	30
(6)局所刺激性試験	30
(7)その他の特殊毒性	30

X. 管理的事項に関する項目 31

1. 規制区分	31
2. 有効期間	31
3. 包装状態での貯法	31
4. 取扱い上の注意	31
5. 患者向け資材	31
6. 同一成分・同効薬	31
7. 国際誕生年月日	31
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	31
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	31
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	32
11. 再審査期間	32
12. 投薬期間制限に関する情報	32
13. 各種コード	32
14. 保険給付上の注意	32

XI. 文献 33

1. 引用文献	33
2. その他の参考文献	34

XII. 参考資料 35

1. 主な外国での発売状況	35
2. 海外における臨床支援情報	36

XIII. 備考 38

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	38
(1)粉碎	38
(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	38
2. その他の関連資料	38

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（以下、「UC」）は主として大腸、特に直腸にびらんや潰瘍を形成する原因不明の難治性炎症性腸疾患であり、薬物治療の一つとして、経口及び局所アミノサリチル酸製剤が広く用いられている。

ペンタサはメサラジンを含有する製剤として、錠剤、顆粒剤、注腸剤及び坐剤が世界各国で承認されており、本邦においても、錠剤及び注腸剤がそれぞれ1996年4月及び2002年10月に承認された。

メサラジンを含有する局所製剤（注腸剤及び坐剤）は、欧米の治療ガイドライン^{参考文献1、2}において、直腸炎型のみならず左側大腸炎型及び全大腸炎型のUCに対して経口メサラジン製剤との併用が推奨されている。坐剤は軽症から中等症のUCの標準的な局所療法とされ、特に直腸炎型のUCに対する寛解導入療法及び寛解維持療法の重要な薬剤に位置付けられているが、本邦ではメサラジンを含有する坐剤は承認されていなかった。このような状況から、2008年3月にペンタサ坐剤（以下、「本剤」）の承認に関する要望書が財団法人 日本消化器病学会より社団法人 日本医師会・疑義解釈委員会宛に提出された。同年に厚生労働省からの要望をうけた杏林製薬は、本剤を新たな治療の選択肢として提供するために、本剤の開発に着手し、2013年3月に潰瘍性大腸炎治療薬として製造販売承認を取得した。

なお、本剤は海外では1991年にデンマークにおいて承認され、すでに世界100カ国以上(2017年7月現在)で承認されている。

2. 製品の治療学的特性

- 1) 直腸部に炎症を有する活動期潰瘍性大腸炎に対して、1日1個投与の有効性が認められた。
（「V. 治療に関する項目」の項参照）
- 2) 病変部位での局所作用により炎症を抑える。
（「V. 治療に関する項目」の項参照）
- 3) 重大な副作用として間質性肺疾患（好酸球性肺炎、肺炎、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、急性腎不全、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、腓炎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）

5. 効能又は効果に関連する注意

直腸部の炎症性病変に対して使用すること。なお、本剤が腸内で到達する範囲は直腸部に限局されるため、S状結腸より口側の炎症には効果が期待できない。[16.8 参照]

6. 用法及び用量

通常、成人には1日1個（メサラジンとして1g）を、直腸内に挿入する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤をメサラジン経口剤と併用する場合には、メサラジンとしての総投与量が増加することを考慮し、特に肝又は腎機能の低下している患者並びに高齢者等への投与に際しては、十分に注意すること。併用時に異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。[9.2.2、9.3.2、9.8 参照]

3. 製品の製剤学的特性

- 1) ペンタサ[®]坐剤1gは、1個中に日局メサラジンとして1gを含有する製剤である。
（「IV. 製剤に関する項目」の項参照）
- 2) 水溶性基剤を用いており、室温保存が可能である。
（「IV. 2. 製剤の組成」、及び「X. 3. 包装状態での貯法の項」の参照）

I. 概要に関する項目

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

(2020年5月3日時点)

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®坐剤 1g

(2) 洋名

PENTASA® Suppositories 1g

(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 (JAN)

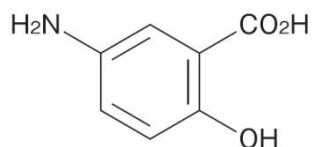
(2) 洋名(命名法)

Mesalazine (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 : C₇H₇NO₃

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 : PS-SP

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%)	pH	溶解性 (W/V%)
1	0.5	6	0.2
2	0.1	7	0.5
3	0.1	8	1.0
4	0.1	9	3.3
5	0.1		

(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

$pK_{a1}=2.6$ 、 $pK_{a2}=5.8$ 、 $pK_{a3}=12.0$ (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%)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期 保存試験	25℃	ファイバードラム※	36 箇月	変化なし
		アルミラミネート袋/ ポリプロピレン製袋		
苛酷 試験	温度	37℃	3 箇月	類縁物質の増加が認められたが、 その他の試験項目では変化なし
		45℃	3 箇月	類縁物質の増加が認められたが、 その他の試験項目では変化なし
		55℃	3 箇月	類縁物質の増加が認められたが、 その他の試験項目では変化なし
	湿度	37℃/80%RH	3 箇月	類縁物質の増加が認められたが、 その他の試験項目では変化なし
	光	UV 光 (80 マイクロワット/cm ²)	ポリスチレン製 測定容器 (開放)	7 日間
白色蛍光灯※※ (1000 フートキャンドル)		30 日間		変化なし※※※

測定項目：外観、含量、類縁物質、乾燥減量、pH

注) “変化なし” は規格値内での変動を示す。

※：2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

※※※：外観においてわずかに着色（規格内）

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 定量法（電位差滴定法）による。

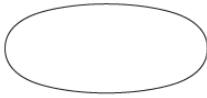
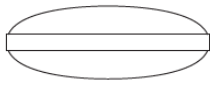
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

坐剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ペンタサ坐剤 1g	
剤形	楕円形の坐剤	
色調	白色から淡黄褐色で、表面が斑点状	
外形	 <p>長径：約 25mm 厚さ：約 9mm</p>	 <p>短径：約 11mm 質量：約 1.6g</p>

(3) 識別コード

該当しない

(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	ペンタサ坐剤 1g
有効成分	1 個中 日局 メサラジン 1g
添加剤	ポビドン、マクロゴール 6000EP、ステアリン酸マグネシウム、タルク

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

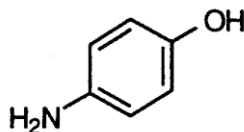
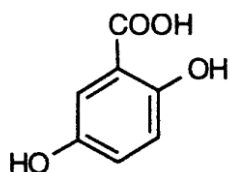
該当しない

IV. 製剤に関する項目

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

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	アルミラミネート袋/紙箱	36 箇月	変化なし [※]	
加速試験	40℃	75%RH	暗所	アルミラミネート袋/紙箱	6 箇月	変化なし [※]	
苛酷試験	温度	50℃	-	暗所	アルミラミネート袋/紙箱	3 箇月	変化なし [※]
	湿度	25℃	75%RH	暗所	無包装 [褐色ガラス瓶 (開栓)]	3 箇月	放出性が低下した。その他の試験項目では変化なし [※]
	温湿度	40℃	75%RH	暗所	無包装 [褐色ガラス瓶 (開栓)]	6 箇月	外観が黄褐色に変化し、放出性が低下した。その他の試験項目では変化なし
	光	25℃	60%RH	D65 蛍光ランプ、 1000lx	無包装 (シャーレ) アルミラミネート袋	120 万 lx・hr	外観が赤褐色に変化した。その他の試験項目では変化なし
					変化なし		

測定項目

- ・長期保存試験、加速試験：性状、確認試験、類縁物質、放出性、定量など
- ・苛酷試験（温度、湿度、温湿度）：性状、確認試験、類縁物質、放出性、定量など
- ・苛酷試験（光）：性状、確認試験、類縁物質、放出性、定量など

注）“変化なし”は規格値内での変動を示す

※：外観においてわずかに着色（規格内）

（「X. 4. 取扱い上の注意」の項参照）

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（物理化学的变化）

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

9. 溶出性

方法：パドル法

条件：回転数：75 回転/分

試験液：溶出試験第 2 液

結果：本品の 30 分間の放出率は 82%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

50 個 [10 個 (SP 包装) × 5]

100 個 [10 個 (SP 包装) × 10]

アルミラミネート袋に個包装 (SP 包装) された坐剤が 10 個つながっており、ミシン目が入っていて 1 シートとなっている。

50 個包装には、薬剤 5 シート (1 シート 10 個)、患者指導箋 8 枚つづり 1 部及び添付文書 1 部と共に紙箱に同梱されている。

100 個包装は、薬剤 10 シートと、(1 シート 10 個)、患者指導箋 16 枚つづり 1 部及び添付文書 1 部と共に紙箱に同梱されている。

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

アルミラミネート袋：ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン、アルミニウム

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）

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
直腸部の炎症性病変に対して使用すること。なお、本剤が腸内で到達する範囲は直腸部に限局されるため、S状結腸より口側の炎症には効果が期待できない。[16.8 参照]

[解説]

外国において、¹⁵³Smで標識したメサラジン坐剤1gを健康成人8例に直腸内投与したときの腸内での到達部位を検討した結果、8例全例で直腸部に限局していた¹⁾。したがって、本剤を直腸内投与した際のメサラジンが腸内で到達する範囲は直腸部に限局されること等を踏まえると、本剤は直腸部の炎症性病変に対して使用するよう注意喚起すべきと考え設定した。

（「VII. 11. その他」の項参照）

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量
通常、成人には1日1個（メサラジンとして1g）を、直腸内に挿入する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

海外試験成績及び海外での承認状況を踏まえて本剤の用法・用量を1日1回1個（メサラジンとして1,000mg）と設定した第Ⅲ相試験において、本剤の有効性及び安全性が示されたことから、「通常、成人には1日1個（メサラジンとして1g）を、直腸内に挿入する。」と設定した。

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 本剤をメサラジン経口剤と併用する場合には、メサラジンとしての総投与量が増加することを考慮し、特に肝又は腎機能の低下している患者並びに高齢者等への投与に際しては、十分に注意すること。併用時に異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。[9.2.2、9.3.2、9.8 参照]

[解説]

本剤と経口剤の併用により総投与量が増加した場合、代謝能又は排泄能が低下していることが危惧される患者では何らかの異常が認められる可能性があるため、注意を喚起した。

なお、日本人健康成人男性6例を対象として、ペンタサ坐剤1gとペンタサ経口剤2,000mgを併用投与（メサラジンとして3,000mg）したとき、未変化体及びアセチル体のC_{max}及びAUC_tは、2,000mgのペンタサ経口剤の単剤投与時と同程度であった。

（「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）

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験区分	試験名	試験番号	試験デザイン	対象	評価資料/参考資料
第Ⅰ相	健康成人男性を対象とした薬物動態の検討	PSSP-Z101	非盲検 無作為化 クロスオーバー	日本人 健康成人男性：6例	評価
第Ⅲ相	国内第Ⅲ相検証的試験	PSSP-Z301	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	日本人 直腸部に炎症を有する潰瘍性大腸炎患者（軽症～中等症）：129例	評価

(2) 臨床薬理試験

日本人健康成人男性を対象として、本剤 1g 単剤投与又は本剤 1g とペンタサ経口剤（2,000mg）を併用投与した時の薬物動態及び安全性の検討を 2 群 2 期クロスオーバー試験で行った²⁾。

その結果、全 6 例の被験者に対する、本剤 1g 単剤投与時及びペンタサ経口剤（2,000mg）との併用投与時のいずれにおいても有害事象は認められなかった。また、本治験における本剤 1g とペンタサ経口剤（2,000mg）との併用投与時（メサラジンとして 3,000mg）の薬物動態結果と過去に実施された 2,000mg のペンタサ経口剤の単剤投与時の薬物動態結果との比較から、本剤 1g はペンタサ経口剤と併用してもペンタサ経口剤の薬物動態への影響はほとんどないものと思われた。

(PSSP-Z101)

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証的試験

国内第Ⅲ相検証的試験

直腸部に炎症を有する潰瘍性大腸炎患者（軽症～中等症）を対象として、本剤 1g の直腸部における内視鏡的寛解導入率について、プラセボに対する優越性を検証し、並びに安全性を検討する³⁾。

試験デザイン	プラセボ対照による多施設共同並行群間無作為化二重盲検比較試験
対象	直腸部に炎症を有する日本人潰瘍性大腸炎患者（軽症～中等症）129 例
主な登録基準	以下の条件を満たす日本人外来患者を対象とした。 <ul style="list-style-type: none"> 潰瘍性大腸炎診断基準改訂案において、潰瘍性大腸炎と診断されている 治験薬投与開始時に、診断基準改訂案の「病期の分類」において活動期と診断されており、更に Ulcerative Colitis-Disease Activity Index スコア（UC-DAI スコア）が 4 以上 8 以下かつ直腸部の粘膜所見スコアが 2 以上である 治験薬投与開始時に、診断基準改訂案の「臨床経過による分類」において、初回発作型又は再燃寛解型と診断されている 同意取得時の年齢が 15 歳以上 74 歳以下である 等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 治験薬投与開始時の内視鏡検査において、直腸部以外の大腸の粘膜所見スコアが 2 以上である 治験薬投与開始日前 3 日以内に止瀉剤又は過敏性腸症候群治療剤の投与を受けた 治験薬投与開始日前 4 週間以内に 1 日 2,400 mg を超える用量のメサラジンの経口剤の投与を受けた 治験薬投与開始日前 4 週間以内に 1 日 4,500 mg を超える用量のサラゾスルファピリジンの経口剤の投与を受けた 治験薬投与開始日前 4 週間以内にメサラジンの注腸剤又は坐剤の投与を受けた 治験薬投与開始日前 4 週間以内にサラゾスルファピリジンの坐剤の投与を受けた 治験薬投与開始日前 4 週間以内に副腎皮質ステロイド製剤の投与（経口剤、注腸剤、坐剤、注射剤）の投与又は軟膏剤などの肛門内投与）を受けた 治験薬投与開始日前 4 週間以内にメサラジン製剤又はサラゾスルファピリジン製剤の投与開始又は用法・用量の変更を受けた 治験薬投与開始日前 4 週間以内に血球成分除去療法を受けた 治験薬投与開始日前 12 週間以内に免疫抑制剤又は免疫調整剤（経口剤又は注射剤）の投与を受けた 治験薬投与開始日前 12 週間以内に他の治験薬の投与を受けた

V. 治療に関する項目

	<ul style="list-style-type: none"> メサラジン又はサリチル酸系の薬剤に対する薬剤過敏症の既往を有する 肝臓若しくは腎臓の重篤な疾患の既往を有する、又は現在肝障害若しくは腎障害を有している 心臓、肺、血液若しくは脾臓の重篤な疾患の既往を有する、又は現在有している 治験薬投与開始日前5年以内に悪性新生物の既往を有する、又は現在有している 妊娠中、授乳中若しくは妊娠している可能性がある（妊娠検査陽性を含む）、又は治験期間中に妊娠を希望している等 																																																																																										
試験方法	本剤 1g 又はプラセボ坐剤を 1 日 1 回 1 個、4 週間直腸内投与した。																																																																																										
主要評価項目	内視鏡的寛解導入率*1 *1: 投与 4 週後（又は中止時）の直腸部の粘膜所見スコアが 0 又は 1 の被験者数の割合																																																																																										
副次評価項目	1) 臨床的寛解導入率*2 2) UC-DAI スコア*3 及び各アイテムスコアの変化量の群間比較 *2: 投与 4 週後（又は中止時）の UC-DAI スコアが 2 以下かつ血便スコアが 0 の被験者の割合 *3: UC-DAI スコアは「排便回数」、「血便」、「粘膜所見（内視鏡検査）」及び「医師の全般的評価」の 4 項目のスコアの合計値とした。																																																																																										
解析方法	有効性の主たる解析対象集団は、FAS（最大の解析対象集団：Full Analysis Set）とした。 主要評価項目：内視鏡的寛解導入率について、 χ^2 検定（連続修正なし）を行い、本剤 1g 投与群のプラセボ投与群に対する優越性を検証する（有意水準は両側 5%）。 副次評価項目：投与開始時から投与 4 週後（又は中止時）までの UC-DAI スコア及び各アイテムスコアの変化量について、投与群ごとの要約統計量を算出し、群間比較を行う（有意水準は両側 5%）。																																																																																										
結果	<p>〈解析対象集団〉</p> <p>安全性解析対象集団：無作為化され、治験薬が投与された 129 例（本剤 1g 投与群 65 例、プラセボ投与群 64 例）</p> <p>FAS：治験薬が投与された 129 例（本剤 1g 投与群 65 例、プラセボ投与群 64 例）</p> <p>PPS：FAS のうち、8 例（被験者の妊娠 2 例、4 週又は中止時の有効性データの欠損 1 例、4 週又は中止時の評価日がズレの許容範囲外 1 例、併用禁止薬の使用 2 例、治験薬の使用率が 75%未満 2 例）を除く 121 例（本剤 1g 投与群 62 例、プラセボ投与群 59 例）</p> <p>〈患者背景〉（FAS）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">投与群</th> <th>本剤 1g 投与群</th> <th>プラセボ投与群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">被験者数</td> <td>65</td> <td>64</td> </tr> <tr> <td rowspan="6">年齢(歳)*1</td> <td>< 30</td> <td>12 (18.5)</td> <td>14 (21.9)</td> </tr> <tr> <td>30 ≤ < 40</td> <td>18 (27.7)</td> <td>15 (23.4)</td> </tr> <tr> <td>40 ≤ < 50</td> <td>18 (27.7)</td> <td>21 (32.8)</td> </tr> <tr> <td>50 ≤ < 65</td> <td>14 (21.5)</td> <td>12 (18.8)</td> </tr> <tr> <td>65 ≤</td> <td>3 (4.6)</td> <td>2 (3.1)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>平均値</td> <td>41.9</td> <td>41.3</td> </tr> <tr> <td></td> <td>標準偏差</td> <td>12.2</td> <td>12.5</td> </tr> <tr> <td></td> <td>最小値-最大値</td> <td>20-71</td> <td>19-74</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">性別</td> <td>男</td> <td>29 (44.6)</td> <td>25 (39.1)</td> </tr> <tr> <td>女</td> <td>36 (55.4)</td> <td>39 (60.9)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">身長 (cm)</td> <td>平均値</td> <td>164.26</td> <td>163.02</td> </tr> <tr> <td>標準偏差</td> <td>8.52</td> <td>8.45</td> </tr> <tr> <td>最小値-最大値</td> <td>145.1-183.2</td> <td>145.5-180.3</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">体重 (kg)</td> <td>平均値</td> <td>59.10</td> <td>57.64</td> </tr> <tr> <td>標準偏差</td> <td>12.33</td> <td>11.03</td> </tr> <tr> <td>最小値-最大値</td> <td>40.0-116.4</td> <td>40.6-88.3</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">臨床経過による分類</td> <td>初回発作型</td> <td>19 (29.2)</td> <td>17 (26.6)</td> </tr> <tr> <td>再燃寛解型</td> <td>46 (70.8)</td> <td>47 (73.4)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">病変の拡がりによる分類</td> <td>全大腸炎型</td> <td>11 (16.9)</td> <td>7 (10.9)</td> </tr> <tr> <td>左側大腸炎型</td> <td>4 (6.2)</td> <td>7 (10.9)</td> </tr> <tr> <td>遠位大腸炎型</td> <td>13 (20.0)</td> <td>14 (21.9)</td> </tr> <tr> <td>直腸炎型</td> <td>37 (56.9)</td> <td>36 (56.3)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">メサラジン経口剤の継続投与*2</td> <td>無</td> <td>21 (32.3)</td> <td>20 (31.3)</td> </tr> <tr> <td>有</td> <td>44 (67.7)</td> <td>44 (68.8)</td> </tr> </tbody> </table> <p>(%) = (該当被験者数 ÷ 各群の被験者数) × 100</p> <p>*1: 同意取得時</p> <p>*2: メサラジン又はサラゾスルファピリジン経口剤の継続投与</p>	投与群		本剤 1g 投与群	プラセボ投与群	被験者数		65	64	年齢(歳)*1	< 30	12 (18.5)	14 (21.9)	30 ≤ < 40	18 (27.7)	15 (23.4)	40 ≤ < 50	18 (27.7)	21 (32.8)	50 ≤ < 65	14 (21.5)	12 (18.8)	65 ≤	3 (4.6)	2 (3.1)		平均値	41.9	41.3		標準偏差	12.2	12.5		最小値-最大値	20-71	19-74	性別	男	29 (44.6)	25 (39.1)	女	36 (55.4)	39 (60.9)	身長 (cm)	平均値	164.26	163.02	標準偏差	8.52	8.45	最小値-最大値	145.1-183.2	145.5-180.3	体重 (kg)	平均値	59.10	57.64	標準偏差	12.33	11.03	最小値-最大値	40.0-116.4	40.6-88.3	臨床経過による分類	初回発作型	19 (29.2)	17 (26.6)	再燃寛解型	46 (70.8)	47 (73.4)	病変の拡がりによる分類	全大腸炎型	11 (16.9)	7 (10.9)	左側大腸炎型	4 (6.2)	7 (10.9)	遠位大腸炎型	13 (20.0)	14 (21.9)	直腸炎型	37 (56.9)	36 (56.3)	メサラジン経口剤の継続投与*2	無	21 (32.3)	20 (31.3)	有	44 (67.7)	44 (68.8)
投与群		本剤 1g 投与群	プラセボ投与群																																																																																								
被験者数		65	64																																																																																								
年齢(歳)*1	< 30	12 (18.5)	14 (21.9)																																																																																								
	30 ≤ < 40	18 (27.7)	15 (23.4)																																																																																								
	40 ≤ < 50	18 (27.7)	21 (32.8)																																																																																								
	50 ≤ < 65	14 (21.5)	12 (18.8)																																																																																								
	65 ≤	3 (4.6)	2 (3.1)																																																																																								
		平均値	41.9	41.3																																																																																							
	標準偏差	12.2	12.5																																																																																								
	最小値-最大値	20-71	19-74																																																																																								
性別	男	29 (44.6)	25 (39.1)																																																																																								
	女	36 (55.4)	39 (60.9)																																																																																								
身長 (cm)	平均値	164.26	163.02																																																																																								
	標準偏差	8.52	8.45																																																																																								
	最小値-最大値	145.1-183.2	145.5-180.3																																																																																								
体重 (kg)	平均値	59.10	57.64																																																																																								
	標準偏差	12.33	11.03																																																																																								
	最小値-最大値	40.0-116.4	40.6-88.3																																																																																								
臨床経過による分類	初回発作型	19 (29.2)	17 (26.6)																																																																																								
	再燃寛解型	46 (70.8)	47 (73.4)																																																																																								
病変の拡がりによる分類	全大腸炎型	11 (16.9)	7 (10.9)																																																																																								
	左側大腸炎型	4 (6.2)	7 (10.9)																																																																																								
	遠位大腸炎型	13 (20.0)	14 (21.9)																																																																																								
	直腸炎型	37 (56.9)	36 (56.3)																																																																																								
メサラジン経口剤の継続投与*2	無	21 (32.3)	20 (31.3)																																																																																								
	有	44 (67.7)	44 (68.8)																																																																																								

V. 治療に関する項目

〈投与期間〉(安全性解析対象集団)
 投与期間の平均値は、全体で 27.0 日、本剤 1g 投与群で 28.1 日、プラセボ投与群で 25.9 日であった。

〈有効性〉
 主要評価項目

- ・内視鏡的寛解導入率 (FAS)

表 投与 4 週後 (又は中止時) の内視鏡的寛解導入率

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

#1: 投与 4 週後 (又は中止時) の粘膜所見スコアが 0 又は 1 の被験者数

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

#3: 群間差: 本剤 1g 投与群 - プラセボ投与群

副次評価項目

- ・臨床的寛解導入率

表 投与 4 週後 (又は中止時) の臨床的寛解導入率

	本剤 1g 投与群 (n=65)	プラセボ 投与群 (n=64)	群間差 (%) ^{#3} [95%信頼区間]	χ^2 検定
臨床的寛解導入した 被験者数 ^{#1}	41	11	45.9 [31.0, 60.8]	P<0.0001
臨床的寛解導入率 (%) ^{#2}	63.1	17.2		

#1: 投与 4 週後 (又は中止時) の UC-DAI スコアが 2 以下かつ血便スコアが 0 の被験者数

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

#3: 群間差: 本剤 1g 投与群 - プラセボ投与群

- ・UC-DAI スコア^{#3} 及び各アイテムスコアの変化量

表 投与 4 週後 (又は中止時) の UC-DAI スコア及び各サブスコアの変化量

評価項目	投与群	例数	スコア変化量	
			平均値 ± 標準偏差	群間比較の統計量 [p 値]
UC-DAI スコア	プラセボ	62 ^{#1}	-0.9 ± 2.3	p < 0.0001 ^{#2}
	本剤 1g	65	-3.6 ± 2.2	
排便回数スコア	プラセボ	64	-0.1 ± 0.7	p = 0.1094 ^{#3}
	本剤 1g	65	-0.5 ± 0.9	
血便スコア	プラセボ	64	-0.3 ± 1.1	p < 0.0001 ^{#3}
	本剤 1g	65	-1.3 ± 0.9	
粘膜所見スコア (直腸部)	プラセボ	62 ^{#1}	-0.3 ± 0.6	p < 0.0001 ^{#3}
	本剤 1g	65	-1.1 ± 0.8	
医師の全般的評価 スコア	プラセボ	64	-0.1 ± 0.6	p < 0.0001 ^{#3}
	本剤 1g	65	-0.7 ± 0.7	

#1: 投与 4 週後 (又は中止時) の粘膜所見スコアの欠測例は除外された

#2: 共分散分析 有意水準両側 5%

#3: van Elteren 検定 有意水準両側 5%

〈安全性〉

副作用発現率は、本剤 1g 投与群が 1.5% (1/65 例)、プラセボ投与群が 4.7% (3/64 例) であった。

本剤 1g 投与群: 適用部位疼痛 1 例

プラセボ投与群: 腹部不快感・筋力低下、適用部位疼痛、腹部膨満各 1 例
 重篤な副作用は認められなかった。

V. 治療に関する項目

結論	直腸部に炎症を有する活動期の潰瘍性大腸炎患者 129 例を対象として、本剤 1g 又はプラセボを 1 日 1 回 1 個、4 週間直腸内投与する多施設共同並行群間無作為化二重盲検比較試験を実施した。直腸部の粘膜スコアを基にした内視鏡的寛解導入率で、プラセボに対する優越性が検証された ²⁹⁾ 。副作用は本剤 1g 投与群に 1 例 (1.5%) 1 件、プラセボ投与群に 3 例 (4.7%) 4 件発現したが、重篤な有害事象は認められなかった。 以上の結果より、直腸部に炎症を有する潰瘍性大腸炎患者 (軽症～中等症) における本剤 1g の 1 日 1 回投与の有効性が示され、安全性にも問題ないことが確認された。
----	--

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(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

該当資料なし

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

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

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・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 作用部位

直腸

2) 作用機序

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る。

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

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、過酸化水素消去作用、次亜塩素酸イオン消去作用、過酸化脂質抑制作用 (*in vitro*, *in vivo*) が認められた⁴⁾。

②LTB $_4$ に対する作用

ラット好中球でのロイコトリエン B_4 (LTB $_4$) 生合成を抑制した (*in vitro*)⁴⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

①酢酸誘発潰瘍性大腸炎モデル (ラット)

ラットの酢酸誘発潰瘍性大腸炎モデルにおいてメサラジンの注腸投与 (メサラジン 6.25、12.5、25.0mg/kg の懸濁液を 3mL/kg 1日2回5日間経直腸投与) をしたところ、6.25mg/kg から有意な潰瘍面積の抑制効果が認められた⁵⁾。

②TNBS 誘発大腸炎モデル (ラット)

ラットの TNBS (トリニトロベンゼンスルホン酸) 誘発大腸炎モデルにおいてメサラジンの注腸投与 (メサラジン 6.25、12.5、25.0mg/kg の懸濁液を 3mL/kg 1日2回6日間経直腸投与) をしたところ、25.0mg/kg で有意な障害抑制効果が認められた⁶⁾。

(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

健康成人男性 6 例を対象として、ペンタサ坐剤 1g（メサラジンとして 1g 含有）を空腹時に単回直腸内投与したとき、血漿中未変化体及び代謝物である N-アセチルメサラジン（アセチル体）の濃度推移は下図、血漿中未変化体及びアセチル体の薬物動態パラメータは下表のとおりであった²⁾。

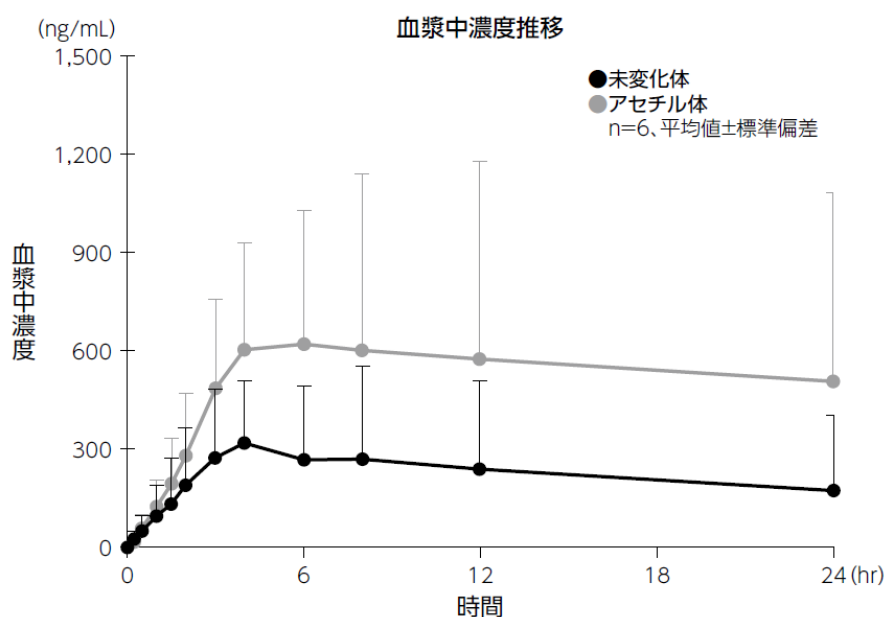


図 ペンタサ坐剤 1g を単回投与したときの血漿中未変化体及びアセチル体の濃度推移

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

	C_{max} (ng/mL)	$t_{max}^{\#1}$ (hr)	AUC_t (ng · hr/mL)
未変化体	420±242	8.00 ^{#2} (3.00-12.0)	5,410±4,780
アセチル体	856±497	6.00 (1.00-24.0)	12,500±10,800

平均値±標準偏差

#1：中央値及び（範囲）

#2：n=5

2) 反復投与

該当資料なし

(3) 中毒域

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

ペンタサ坐剤 1g とペンタサ経口剤 (2,000mg) の併用投与²⁾

日本人健康成人男性 6 例を対象として、ペンタサ坐剤 1g とペンタサ経口剤 (2,000mg) を併用投与したとき、未変化体は投与後 15 分に血漿中に認められ、投与後 2.00 時間に 3,660ng/mL の C_{max} に達した。その後、4.05 時間の $t_{1/2}$ で消失した。AUC_t 及び AUC_{inf} はそれぞれ 20,700ng·hr/mL 及び 22,000ng·hr/mL であった。一方、アセチル体は投与後 15 分に血漿中に認められ、投与後 2.50 時間に 4,400ng/mL の C_{max} に達した。その後、6.91 時間の $t_{1/2}$ で消失した。AUC_t 及び AUC_{inf} はそれぞれ 42,900ng·hr/mL 及び 49,100ng·hr/mL であった。また、投与後 24 時間までの累積尿中排泄率は未変化体 2.0%、アセチル体 15.7% であった。

ペンタサ坐剤 1g とペンタサ経口剤 (2,000mg) の併用投与時 (メサラジンとして 3,000mg) の未変化体及びアセチル体の C_{max} 及び AUC_t は、同一試験内で検討した成績ではないがペンタサ経口剤 (2,000mg) の単剤投与時⁷⁾に得られた C_{max} 、AUC_t 及び累積尿中排泄率と同程度であった。

表 ペンタサ坐剤 1g とペンタサ経口剤 2,000mg 併用投与時の未変化体及びアセチル体の薬物動態パラメータ及び累積尿中排泄量 (単回投与)

	投与製剤・投与量	メサラジンとしての投与量	C_{max} (ng/mL)	AUC _t (ng·hr/mL)	累積尿中排泄率 (%)
未変化体	ペンタサ坐剤 1g + ペンタサ経口剤 (2,000mg)	3,000mg	3,660 ± 1,350	20,700 ± 6,940 ^{#1}	2.0 ± 1.7 ^{#2}
アセチル体	ペンタサ坐剤 1g + ペンタサ経口剤 (2,000mg)	3,000mg	4,400 ± 1,280	42,900 ± 9,430 ^{#1}	15.7 ± 4.5 ^{#2}

平均値 ± 標準偏差、n=6

#1: AUC₀₋₂₄、#2: 投与 24 時間後までの累積尿中排泄率

【参考】表 ペンタサ経口剤 2,000mg 単回投与時の未変化体及びアセチル体の薬物動態パラメータ及び累積尿中排泄量 (単回投与)

	投与製剤・投与量	メサラジンとしての投与量	C_{max} (ng/mL)	AUC _t (ng·hr/mL)	累積尿中排泄率 (%)
未変化体	ペンタサ経口剤 (2,000mg)	2,000mg	3,567.0 ± 1662.3	15,786.7 ± 7,610.0 ^{*1}	1.8 ± 1.7 ^{*2}
アセチル体	ペンタサ経口剤 (2,000mg)	2,000mg	4,582.5 ± 1,180.3	40,138.6 ± 10,439.2 ^{*1}	24.1 ± 6.6 ^{*2}

平均値 ± 標準偏差、n=6

*1: AUC₀₋₇₂、*2: 投与 72 時間後までの累積尿中排泄率

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当しない

(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

VII. 薬物動態に関する項目

(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

該当資料なし

4. 吸収

1) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

2) 吸収部位、吸収率

吸収部位：直腸

吸収率：該当資料なし

3) 腸肝循環

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

出産後 2~4 週間の授乳中の炎症性腸疾患患者 13 例において、メサラジン投与*による母乳中のメサラジン及びアセチル体の濃度を測定した⁸⁾。母乳中のメサラジンは 3 例から検出されたが、その濃度は低く、0.13~0.53 $\mu\text{mol/L}$ の間であった。一方、アセチル体は全例で確認され、本試験で検出されたアセチル体の最高濃度は 73.1 $\mu\text{mol/L}$ であった (外国人データ)。

*：ペンタサ錠：8例、ペンタサ坐剤：1例、その他の製剤：4例

表 ペンタサ坐剤及びペンタサ錠の投与患者におけるアセチル体の平均乳汁中濃度

症例 No.	母乳 サンプル数	用法・用量	アセチル体平均乳汁中濃度 (range) ($\mu\text{mol/L}$)
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)

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(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。

蛋白結合率はメサラジンで約 70%、アセチル体で約 88%であった (*in vitro*)。

表 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 ($\mu\text{g/mL}$)	メサラジン未変化体	アセチル体
0.1	69.7 \pm 0.4	85.1 \pm 0.3
1	69.3 \pm 0.4	87.1 \pm 0.2
10	70.1 \pm 0.4	86.6 \pm 0.1

平均値 \pm 標準誤差 (n=3)

表 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 (10 $\mu\text{g/mL}$)	アセチル体 (10 $\mu\text{g/mL}$)
ヒトアルブミン	77.9 \pm 0.1	91.6 \pm 0.1
γ -グロブリン	13.7 \pm 0.2	4.9 \pm 0.2
α -酸性糖タンパク	2.4 \pm 0.9	1.1 \pm 0.9

平均値 \pm 標準誤差 (n=3)

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：主に肝臓及び消化管

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。

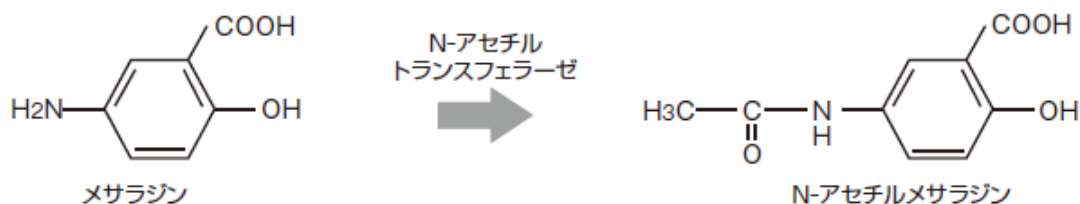


図 メサラジンのヒトにおける推定代謝経路

(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

VII. 薬物動態に関する項目

オキサイド消去作用は認められなかった。LTB₄生成に対しては $1 \times 10^{-3} \text{M}$ 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。

7. 排泄

1) 単回投与

健康成人男性6例にペンタサ坐剤1g(メサラジンとして1g含有)を空腹時に単回直腸内投与したとき、未変化体及びアセチル体の投与後24時間の累積尿中排泄率はそれぞれ0.1%及び14.0%であった⁹⁾。

表 ペンタサ坐剤1gを単回投与したときの投与後24時間までの累積尿中排泄率

	累積尿中排泄率 [#] (%)
未変化体	0.1±0.2
アセチル体	14.0±11.5

平均値±標準偏差

: 0-24時間の累積尿中排泄率 [投与量に対する割合 (%)]

2) 反復投与

デンマークにおいて健康成人11例にペンタサ坐剤1gを1日2回、7日間経直腸反復投与したときの最終投与後48時間までの尿及び糞中排泄量は下表のとおりであった(外国人データ)¹⁰⁾。

表 ペンタサ坐剤1gを反復投与したときの投与後48時間までの尿及び糞便中への排泄率

	投与量に対する排泄率 (%)		中央値 (範囲)
	未変化体	アセチル体 ^{#1}	合計
尿	0 (0~4)	9 (2~21)	10 (2~24)
糞便	45 (28~81)	1 (0~4)	45 (28~84)
合計	— ^{#2}	— ^{#2}	60 (30~93)

#1 : 未変化体に換算して表記

#2 : 算出せず

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

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

(「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照)

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]

[解説]

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 250 mg 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・500mg 及び注腸 1g 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. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.2 重篤な肝障害のある患者 [9.3.1 参照]

[解説]

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 250 mg 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、A1-P の上昇)^{11), 14)~15)}が報告されており、ペンタサ錠 250mg・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. 6. (3)肝機能障害患者」の項参照)

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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]

[解説]

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. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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]

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

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

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¹⁶⁾、腹痛¹¹⁾、¹⁴⁾～¹⁵⁾、¹⁷⁾～¹⁸⁾、下痢¹¹⁾、¹⁴⁾、好酸球増多¹⁹⁾等)が発現することがあり、また、潰瘍性大腸炎が悪化²⁰⁾、²¹⁾することがあるため、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[2.3 参照]

[解説]

外国の文献及び国内の学会報告によると、まれに本剤の過敏症状により原疾患が悪化した報告があるため、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 メサラジン錠において、間質性腎炎¹²⁾～¹³⁾、²²⁾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]

[解説]

外国の添付文書に記載があり、ペンタサ錠250mgの国内の自発報告等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 再生不良性貧血²³⁾、汎血球減少²⁴⁾、無顆粒球症、血小板減少症⁹⁾、²⁵⁾～²⁹⁾があらわれることがあるので、投与期間中は血液検査等を行うこと。[11.1.4 参照]

[解説]

(「VIII. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照)

8.4 肝炎³⁰⁾～³²⁾、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]

[解説]

外国の添付文書に記載があり、ペンタサ錠250mgの国内の自発報告等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 膵炎³³⁾、³⁴⁾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等を行うこと。[11.1.6 参照]

[解説]

外国における症例報告及び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

メサラジン錠をサラゾスルファピリジンでアレルギー症状がみられた患者に投与したところ、国内の臨床試験で39例中3例(7.7%)¹¹⁾、¹⁵⁾～¹⁶⁾、³⁵⁾、外国において43例中2例(4.7%)³⁶⁾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]

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ペンタサ錠250mgの国内臨床試験及び外国の文献で報告されていることから設定した。

ペンタサ錠250mgの国内臨床試験における報告事象：発疹、皮疹、発熱、全身倦怠感

外国文献における報告事象：発疹

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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]

[解説]

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 250 mg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・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 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。[7.1、8.2 参照]

[解説]

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³⁷⁾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]

[解説]

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 250 mg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・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 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。[7.1、8.4 参照]

[解説]

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³⁸⁾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。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³⁹⁾。

[解説]

妊娠中の投与に関する安全性は確立されていないため設定した。

動物実験³⁹⁾においてメサラジンの胎児への影響は認められなかったが、胎盤を通過することや母乳へ移行すること^{8)、40)}が知られている。

（「Ⅸ. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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。

[解説]

授乳時の投与に関する安全性は確立されていないため設定した。
メサラジンはヒトの乳汁中に移行することが報告^{8)、40)}されている。
(「VII. 5. (3)乳汁への移行性」の項参照)

(7) 小児等

9.7 小児等

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、小児に対する国内の臨床使用経験はないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能(腎機能、肝機能等)が低下している。[7.1 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。
ペンタサ坐剤 1g の臨床試験では、65 歳以上の高齢者の投与例は 3 例あったが、副作用は認められなかった。
(「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. 相互作用		
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 デキサメタゾン ベタメタゾン等	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 ⁴¹⁾ 。

[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⁴¹⁾、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)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

10. 相互作用		
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 ⁴²⁾ 。	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 ^{43)~44)} 。

[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⁴³⁾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⁴²⁾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 ⁴⁵⁾ 、肺炎 ^{46)、47)} 、肺臓炎 ⁴⁸⁾ 、間質性肺炎 ⁴⁹⁾ 等 ^{50)~52)} 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 ^{53)~55)} 、心膜炎 ^{54)、56)~58)} 、胸膜炎 ^{57)、58)} (いずれも頻度不明)
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 ⁵⁹⁾ 、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、血小板減少症 (いずれも頻度不明)
[8.3 参照]
11.1.5 肝炎、肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明)
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 (頻度不明)
[8.5 参照]

[解説]

(「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	1%以上	0.01～1%未満	0.01%未満	頻度不明
皮膚	発疹、丘疹、蕁麻疹、紅斑		脱毛 ⁶⁰⁾	そう痒感
消化器	下痢、腹痛、嘔気、嘔吐	血便 ^{注1)} 、下血 ^{注1)} 、アミラーゼ上昇、腹部膨満感 ^{注1)} 、便秘 ^{注1)} 、粘液便 ^{注1)}		食欲不振、口内炎
肝臓			AST・ALT・γ-GTP・Al-P・ビリルビンの上昇等の肝機能異常	
腎臓		尿着色 ^{注1)}	クレアチニン・尿中NAG・尿中ミクログロブリンの上昇・尿蛋白等の腎機能異常	
血液			白血球減少、貧血、好酸球増多 ¹⁹⁾	
その他	頭痛	CK 上昇 ^{注1)}	筋肉痛、関節痛、ループス様症候群 ^{61)、62)}	発熱、浮腫、全身倦怠感、めまい、末梢神経障害 ⁶³⁾ 、肛門部位のかゆみ、不快感、便意切迫、胸部痛、頸部痛

副作用頻度は、国内のペンタサ錠 250mg・500mg の臨床成績及び市販後調査結果、又は外国における市販後調査結果（経口剤、注腸剤、坐剤を区別していない）

注1) 国内でペンタサ錠 250mg・500mg において認められた副作用

[解説]

副作用頻度は、国内のペンタサ錠250mg・500mgの臨床成績及び市販後調査結果、又は外国における市販後調査結果（経口剤、注腸剤、坐剤を区別していない）を参考とし、国内・外の自発報告で認められている副作用は頻度不明とした。

なお、ペンタサ坐剤1gによる二重盲検比較試験において、総症例65例中1例に肛門部位疼痛が認められた。（ペンタサ坐剤1g承認申請時）

[参考]

ペンタサ錠250mg・500mgの用法・用量追加承認時の臨床試験及び製造販売後調査における安全性解析対象症例2,531例中、臨床検査値の変動を含め副作用が報告されたのは292例(11.54%)であった。

主な副作用症状は、下痢66例(2.61%)、下血・血便28例(1.11%)、腹痛25例(0.99%)等の消化器症状、発疹17例(0.67%)、発熱15例(0.59%)、肝機能異常14例(0.55%)等であった。

また、主な臨床検査値の変動は、CRP 上昇 24 例(0.95%)、ALT(GPT) 上昇 21 例(0.83%)、白血球上昇 18 例(0.71%)等であった。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用等の種類	副作用発現件数(%)				合計件数
	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	
		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)
血中クローリン増加	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ゼ増加	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)
リンパ球百分率減少		1(1.16)	3(2.44)		4(0.16)
リンパ球百分率増加		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)
高比重リポ蛋白減少	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ゼ増加	3(0.15)				3(0.12)

副作用等の種類	副作用発現件数(%)				合計件数
	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	
		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)
筋痙攣				1(0.33)	1(0.04)
頸部痛	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、産褥および産後期の状態					
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)
腎尿管障害	1(0.05)				1(0.04)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
アレルギー性肺炎	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

設定されていない

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）

投与経路	動物種	ラット ⁶⁴⁾	サル ⁶⁵⁾
	経口		>2,000
腹腔内		>1,000	—

(2) 反復投与毒性試験

CD系ラットを用いた13週間（休薬13週間）及び52週間投与試験、カニクイザルを用いた13週間及び1年間投与試験をそれぞれ経口投与により行った。いずれの試験においても高用量では腎毒性が認められた。無毒性量はラットでは100～800mg/kg、カニクイザルでは125～250mg/kgで、これらは臨床用量のそれぞれ2～32倍、2.5～10倍だった⁶⁶⁾。

(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⁶⁷⁾。

(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³⁹⁾。

(6) 局所刺激性試験

メサラジンを白色ワセリンに混入して、軟膏としてウサギに50、100mg/kgを直腸内に4週間投与したところ、ごく軽度な刺激性が認められた。同様に100mg/kgを4週間投与し、更に4週間休薬したところ、投与終了時にごく軽度な刺激性が認められたが、休薬により回復した。

ウサギにメサラジン注腸剤80、320mg/kgを直腸内に4週間投与したところ局所刺激性は認められなかった。

(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⁶⁸⁾。

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以上だった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ペンタサ坐剤 1g 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

本剤は開封するとわずかに着色することがあるので、開封後は速やかに使用すること。

[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（規格値内での変動）。

（「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

くすりのしおり：あり

患者向医薬品ガイド：あり

その他の患者向け資材：ペンタサ[®]坐剤 1g の使い方

（「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、ペンタサ錠 250mg、ペンタサ錠 500mg、アサコール錠 400mg
リアルダ錠 1200 mg

同 効 薬：サラゾスルファピリジン坐剤

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

販 売 名	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
ペンタサ坐剤 1g	2013年3月25日	22500AMX00890000	2013年5月31日	2013年6月11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

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

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	レセプト電算処理 システム用コード
ペンタサ坐剤 1g	2399715J1020	2399715J1020	122348401	622234801

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Brown J., et al., *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1997; 11: 685-691. (PMID:9305476)
- 2) PS-SP 臨床薬理試験<第 I 相>-健康成人男性を対象とした薬物動態の検討-(社内資料)
- 3) Watanabe M., et al., *Aliment Pharmacol Ther.*, 2013; 38: 264-273. (PMID:23734840)
- 4) 中丸幸一ら, *日薬理誌*, 1994; 104: 447-457.
- 5) 小島僚太郎ら, *日薬理誌*, 2001; 118: 123-130.
- 6) 大脇達也ら, 動物モデルにおけるメサラジンの障害抑制効果(社内資料)
- 7) ペンタサ錠 第 I 相単回投与試験 ー用法・用量追加時ー(社内資料)
- 8) Christensen L.A., et al., *Acta. Obstet.Gynecol.Scand.*, 1994; 73: 399-402. (PMID:8009971)
- 9) Daneshmend T.K., *Lancet*, 1991; 337: 1297-1298. (PMID:1674100)
- 10) Jacobsen B.A., et al., *Scand. J. Gastroenterol.*, 1991; 26: 374-378. (PMID:2034991)
- 11) 棟方昭博ら, *薬理と治療*, 1994; 22(Suppl.10): S2509-S2530.
- 12) Mehta R.P., *Can. Med. Assoc. J.*, 1990; 143(10): 1031-1032. (PMID:2224669)
- 13) Witte T., et al., *Nephron*, 1994; 67: 481-482. (PMID:7969684)
- 14) 棟方昭博ら, *薬理と治療*, 1994; 22(Suppl.10): S2555-S2583.
- 15) 棟方昭博ら, *薬理と治療*, 1994; 22(Suppl.10): S2607-S2624.
- 16) 棟方昭博ら, *薬理と治療*, 1994; 22(Suppl.10): S2585-S2605.
- 17) 棟方昭博ら, *薬理と治療*, 1994; 22(Suppl.10): S2531-S2554.
- 18) Miner P., et al., *Dig. Dis. Sci.*, 1995; 40(2): 296-304. (PMID:7851193)
- 19) Morice A.H., et al., *Lancet*, 1997; 350: 1105. (PMID:10213581)
- 20) Kapur K.C., et al., *Gut*, 1995; 37(6): 838-839. (PMID:8537058)
- 21) 竹下宗範ら, 第 74 回日本消化器病学会九州支部例会抄録, 1999 ; 74: 65.
- 22) Smilde T.J., et al., *Ned.Tijdschr.Geneeskd.*, 1994; 138(51): 2557-2561. (PMID:7830805)
- 23) Otsubo H., et al., *Int.J.Hematology*, 1998; 68: 445-448. (PMID:9885444)
- 24) Kotanagi H., et al., *J.Gastroenterol.*, 1998; 33: 571-574. (PMID:9719245)
- 25) Casellas F., et al., *J.Clin.Gastroenterol.*, 1996; 22(2): 160-161. (PMID:8742664)
- 26) Jick H., et al., *Pharmacotherapy*, 1995; 15(2): 176-181. (PMID:7624265)
- 27) *Current Problems in Pharmacovigilance*, 1995; 21: 5-6.
- 28) Bodin F., et al., *Therapie*, 1991; 46: 339-341.
- 29) Wyatt S., et al., *Lancet*, 1993; 341: 1476. (PMID:8099166)
- 30) Hautekeete M.L., et al., *Gastroenterology*, 1992; 103: 1925-1927. (PMID:1360436)
- 31) Stoschus B., et al., *J.Hepatol.*, 1997; 26: 425-428. (PMID:9059966)
- 32) Deltenre P., et al., *Gut*, 1999; 44: 886-888. (PMID:10323894)
- 33) Besseau M., et al., *Gastroenterol.Clin.Biol.*, 1991; 15: 174-175.
- 34) Sachedina B., et al., *Ann.Int.Med.*, 1989; 110(6): 490-492. (PMID:2465715)
- 35) 棟方昭博ら, *薬理と治療*, 1994; 22(Suppl.10): S2625-S2638.
- 36) Mulder C.J.J., et al., *Ann.Int.Med.*, 1988; 108(6): 911-912. (PMID:2897181)
- 37) 檜垣晴夫ら, *薬理と治療*, 1994; 22(Suppl.10): S2467-S2495.
- 38) 田中友希夫ら, *薬理と治療*, 1994; 22(8): 3501-3510.
- 39) 太田隆雄ら, *応用薬理*, 1994; 47(6): 513-522.
- 40) Jenss H., et al., *Am. J. Gastroenterol.*, 1990; 85: 331. (PMID:2309691)
- 41) 田中和彦ら, *応用薬理*, 1994; 48(4): 225-238.
- 42) de Boer N.K., et al., *Am.J.Gastroenterol.*, 2007; 102: 2747-2753. (PMID:17764493)
- 43) Szumlanski C.L., et al., *Br.J.Clin.Pharmacol.*, 1995; 39: 456-459. (PMID:7640156)
- 44) Dewit O., et al., *Aliment.Pharmacol.Ther.*, 2002; 16: 79-85. (PMID:11856081)
- 45) Honeybourne D., *BMJ*, 1994; 308: 533-534. (PMID:8166873)
- 46) Welte T., et al., *Lancet*, 1991; 338: 1273. (PMID:1682668)

ⅩⅠ. 文献

- 47) Lagler U., et al., Schweiz. Med. Wochenschr., 1992; 122: 1332-1334. (PMID:1411390)
- 48) Bitton A., et al., Am. J. Gastroenterol., 1996; 91(5): 1039-1040. (PMID:8633548)
- 49) Declerck D., et al., Rev.Mal.Respir., 1994; 11: 292-293. (PMID:8041994)
- 50) Muzzi A., et al., Chest, 1995; 108(4): 1181. (PMID:7555145)
- 51) Reinoso M.A., et al., Chest 1992; 101(5): 1469-1471. (PMID:1582327)
- 52) le Gros V., et al., BMJ, 1991; 302: 970. (PMID:1827746)
- 53) Kristensen K.S., et al., Lancet, 1990; 335: 605. (PMID:1968595)
- 54) Agnholt J., et al., Lancet, 1989; 1: 1135. (PMID:2566070)
- 55) 増谷 学ら, 日本消化器病学会雑誌, 1999; 96(5): 524-529.
- 56) Heresbach D., et al., Gastroenterol.Clin.Biol., 1994; 18: 782-785. (PMID:7875451)
- 57) Gujral N., et al., Dig.Dis.Sci., 1996; 41(3): 624-626. (PMID:8617147)
- 58) Iaquinto G., et al., Ital.J.Gastroenterol., 1994; 26: 145-147. (PMID:8061342)
- 59) Skhiri H., et al., Nephron, 1998; 79: 236. (PMID:9647514)
- 60) Netzer P., Schweiz.Med. Wochenschr., 1995; 125: 2438-2442. (PMID:8553032)
- 61) Pent M.T., BMJ, 1992; 305: 159. (PMID:1515833)
- 62) Timsit M.A. et al., Rev.Rhum.Engl.Ed., 1997; 64(10): 586-588. (PMID:9385697)
- 63) Woodward D.K., BMJ, 1989; 299: 1224. (PMID:2557107)
- 64) 太田隆雄ら, 応用薬理, 1994; 47(6): 505-507.
- 65) 中浦慎介ら, 応用薬理, 1994; 47(6): 509-511.
- 66) 木村均ら, 応用薬理, 1994; 48(4): 277-288.
- 67) 永澤佳子ら, 応用薬理, 1994; 48(6): 501-509.
- 68) 和田浩ら, 応用薬理, 1994; 47(6): 523-528.

2. その他の参考文献

「Ⅰ. 1. 効能又は効果」に関する参考資料 欧米での局所製剤の適応

参考文献 1) Kornbluth et al., Am J Gastroenterol 2010; 105: 501-523. (ACG guideline) (PMID:20068560)

参考文献 2) Dignass A.H. et al., J Crohn's Colitis 2012; 6(10): 991-1030. (PMID:23040451)

X II. 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る。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）

5. 効能又は効果に関連する注意

直腸部の炎症性病変に対して使用すること。なお、本剤が腸内で到達する範囲は直腸部に限局されるため、S状結腸より口側の炎症には効果が期待できない。[16.8 参照]

6. 用法及び用量

通常、成人には1日1個（メサラジンとして1g）を、直腸内に挿入する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤をメサラジン経口剤と併用する場合には、メサラジンとしての総投与量が増加することを考慮し、特に肝又は腎機能の低下している患者並びに高齢者等への投与に際しては、十分に注意すること。併用時に異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。[9.2.2、9.3.2、9.8 参照]

本剤の海外での承認状況は以下のとおりである（2020年5月3日時点）

国名	イギリス
販売名	PENTASA® Suppositories 1g
会社名	Ferring Pharmaceuticals Ltd
承認年月日	2002年12月5日
効能・効果	PENTASA Suppositories are indicated for the treatment of ulcerative proctitis.
用法・用量	<i>Usual adult dose: Acute treatment:</i> 1 suppository daily for 2 to 4 weeks. <i>Maintenance treatment:</i> 1 suppository daily. <i>Children:</i> Not recommended. There is little experience and only limited documentation for an effect in children. <i>Elderly Patients:</i> The usual adult dose applies.

(2019年10月改訂)

上記を含む、2017年7月現在、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。

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)

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「妊婦」及び「授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、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。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³¹⁾。

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。

FDA (米国添付文書の記載)

mesalamine Controlled-Release Capsules 250 mg and 500 mg (PENTASA 2019年7月16日改訂)

Pregnancy

Teratogenic Effects 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. 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. PENTASA should only be used during pregnancy if the benefits outweigh the risks.

In animal reproduction studies, oral administration of mesalamine during organogenesis to pregnant rats at doses up to 1000 mg/kg/day (5900 mg/m²) and rabbits at doses of 800 mg/kg/day (6856 mg/m²) revealed no evidence of teratogenic effects or harm to the fetus due to mesalamine.

The estimated 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.

Nonteratogenic Effects 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.

Nursing Mothers

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. The clinical significance of this has not been determined and there is limited experience of nursing women using mesalamine. There are reports of diarrhea observed in breastfed infants exposed to mesalamine. The effect of PENTASA on milk production is unknown. Exercise caution if PENTASA is administered to a nursing woman and monitor breastfed infants for diarrhea.

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

X II. 参考資料

ranged from 0.2 to 9.3 mg/L. Based on these concentrations, 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-5aminosalicylic acid.

オーストラリアの分類 : An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy
C (2019年12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.

(2020年5月3日時点)

2) 小児等に関する記載

本邦における添付文書の記載は以下のとおりであり、英国のSPCとは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

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
英国のSPC Pentasa suppositories 1g (2019年10月)	Posology and method of administration <i>Children:</i> Not recommended. There is little experience and only limited documentation for an effect in children.

(2020年5月3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

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

1) 弊社インターネットサイト

- ・医療従事者向けサイト（添付文書、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/>

2) 患者向け資料

ペンタサ®坐剤1gの使い方

この薬は肛門に入れるお薬です。飲まないでください。

【保管上の注意】

- ① アルミ袋から出した坐剤は、すみやかにご使用ください。開封後は徐々に着色するため保存しないでください。
- ② 未開封の坐剤は、直射日光、高温をさけ、室温で保管してください。
※冷蔵庫で保管する必要はありません。
- ③ 子供の手の届かない所に保管してください。

【坐剤の取り出し方】

- ① アルミ袋がつかなくなったシートから、ミシン目によって1個分を切り離します。
- ② アルミ袋のきりくち(●)から、袋を開けて、坐剤を取り出してください。

【坐剤の形状について】

- ① 表面に灰白色の斑点のある楕円形の坐剤です。
- ② 挿入はどちらの方向からでも可能です。

どちらの方向からでも挿入可能です。

【ご使用前に】

- ① できるだけ排便をすませてから使用してください。
- ② 坐剤を無理に挿入しようとすると、直腸粘膜を傷つけるおそれがありますので、慎重に挿入してください。
※使用直前に坐剤の先端を水で濡らすと挿入しやすくなります。

【挿入時の体位と方法】

■ 横になって挿入する場合
 横になり、片足を曲げて、肛門にできるだけ深く挿入してください。

■ 中腰で挿入する場合
 中腰の姿勢で、肛門にできるだけ深く挿入してください。その後、立ち上がると坐剤が無理なく入ります。

坐剤挿入のポイント

坐剤の挿入が浅いと肛門からでてくる原因となります。指先で坐剤を押し込んで、直腸内へ挿入してください。

製造販売元

杏林製薬株式会社

東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地