

5) 肝 臓 ^{注5)}		AST (GOT)、ALT (GPT)、AL-P、 γ -GIPの上昇		
6) 精 神 神 経 系		めまい、ふらつき、頭痛、眠気、倦怠感、脱力感、しびれ		
7) その他	LDHの上昇 ^{注6)}	CK (CPK) ^{注6)} 、BUN及びカリウムの上昇、総蛋白及びカルシウムの低下、体重及び尿蛋白の増加、急激な血糖下降に伴う糖尿病性網膜症の悪化、息切れ	関節痛、ふるえ	骨折 ^{注7)}

注2)血液検査を定期的(3カ月に1回程度)に行うこと。

注3)「重要な基本的注意(2)」の項参照

注4)このような場合には投与を中止すること。

注5)発現頻度:AST(GOT)0.7%(9/1,212例)、ALT(GPT)0.9%(11/1,216例)、AL-P0.5%(6/1,212例)、 γ -GTP0.9%(11/1,203例)

注6)LDH上昇(5.0%、60/1,201例)やCK(CPK)上昇(4.6%、53/1,161例)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、再検査を行うなど観察を十分に行うこと。

注7)外国の臨床試験で、女性において骨折の発現頻度上昇が認められている。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、1日1回15mgから投与を開始するなど、副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ラット器管形成期投与試験では、40mg/kg以上の群で胚・胎児死亡率の高値、出生児の生存率の低値が、ウサギ器管形成期投与試験では、160mg/kg群で親動物の死亡又は流産がそれぞれ1例、胚・胎児死亡率の高値がみられている。]

(2)授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[ラットで乳汁中への移行が報告されている。]¹⁾

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 適用上の注意

薬剤交付時:PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

9. その他の注意

- ラット及びマウスに24カ月間強制経口投与した試験では、ラット雄の3.6mg/kg/日以上に膀胱腫瘍がみられた。
- 家族性大腸腺腫症(familial adenomatous polyposis:FAP)のモデル動物であるMinマウスに類薬(トログリタゾン及びロシグリタゾン)を経口投与したところ、結腸腫瘍の数及び大きさを増大させたとの報告がある。^{2,3)}
- 本剤等のチアゾリジン系薬剤を投与したところ(糖尿病性)黄斑浮腫が発症または増悪したとの報告がある。視力低下があらわれた場合には黄斑浮腫の可能性を考慮すること。

【薬物動態】

1. 血中濃度⁴⁾

健康成人男子にピオグリタゾンを経口投与した時、血中には未変化体及び代謝物I~VI(M-I~VI)が検出され、そのうちM-I~IVは活性代謝物である。

健康成人男子(8例)に空腹時にピオグリタゾンとして1回30mgを単回経口投与した時、未変化体及び活性代謝物の血中濃度は次

図のとおりである。

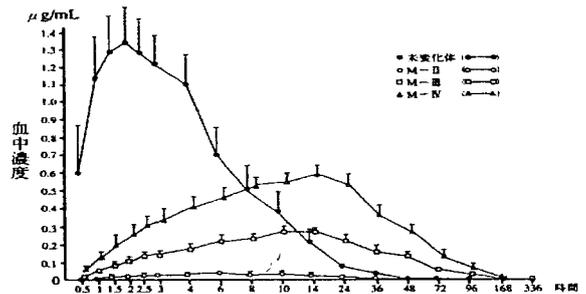
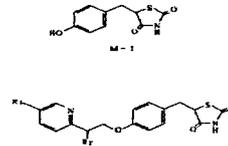
健康成人男子における血中濃度

30mg空腹時投与(8例)

	C _{max} (μ g/mL)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₃₃₆ (μ g·h/mL)	T _{1/2} (h)
未変化体	1.4 \pm 0.2	1.8 \pm 0.4	11.6 \pm 2.2	5.4 \pm 1.7
M-I	0.04 \pm 0.02	4.8 \pm 2.5	0.4 \pm 0.3	—
M-III	0.3 \pm 0.0	11.5 \pm 2.1	12.8 \pm 2.1	25.0 \pm 4.7
M-IV	0.6 \pm 0.1	14.8 \pm 4.0	29.5 \pm 4.5	23.8 \pm 2.7

(平均値 \pm 標準偏差)

	R ₁	R ₂
未変化体	H ₃ C-H ₂ C-	H-
M-I	H ₃ C-H ₂ C-	HO-
M-III	H ₃ C-OC-	H-
M-IV	H ₃ C- HO HC-	H-
M-V	HOOC-H ₂ C-	H-
M-VI	HOOC-	H-



また、健康成人男子(8例)に空腹時又は食後にピオグリタゾンとして1回30mgを単回経口投与した時、食後投与において未変化体のT_{max}の延長がみられた以外に未変化体の薬物速度論的パラメータに大きな差はなく、摂食による影響はほとんどないと考えられる。

なお、Wistar fattyラットで調べた血糖低下作用において、M-I~IVの活性は未変化体より弱い。

2. 尿中排泄

健康成人男子(14例)に空腹時にピオグリタゾンとして1回30mgを単回経口投与した時、尿中には主としてM-IV~VIが排泄され、投与後48時間までの累積尿中排泄率は約30%である。⁵⁾

3. 反復投与時の血中濃度

健康成人男子(6例)に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを9日間(2日目は休薬)反復経口投与した時、未変化体及び活性化合物合計(未変化体+M-I~IV)の血中濃度は6~7日目ではほぼ定常状態に達し、反復投与による蓄積性はないものと考えられる。⁴⁾

4. スルホニルウレア剤併用時の血中濃度

スルホニルウレア剤(グリベンクラミド、グリクラジド)使用中の2型糖尿病患者に対して、1日1回ピオグリタゾンとして30mgを7日間投与した時、本剤の未変化体及び活性化合物合計(未変化体+M-I~IV)の血中濃度は食事療法のみでの2型糖尿病患者での結果と近似しており、また、スルホニルウレア剤の血中濃度推移及び蛋白結合率に影響はみられていない。⁶⁾

5. α -グルコシダーゼ阻害剤併用時の血中濃度

ボグリボース使用中の2型糖尿病患者に対して、1日1回ピオグリタゾンとして30mgを投与した時、本剤の活性化合物合計(未変化体+M-I~IV)の血中濃度は食事療法のみ又はスルホニルウレア剤使用中の2型糖尿病患者での結果と近似している。⁷⁾

6. ビグアナイド系薬剤併用時の血中濃度

メトホルミン反復投与中の健康成人男子(14例)に対して、1日1回ピオグリタゾンとして30mgを投与した時、本剤の活性化合物合計(未変化体+M-I~IV)の血中濃度は本剤単独投与時の健康成人男子(8例)での結果と近似している。

7. その他

ピオグリタゾンの代謝にはチトクローム P450 1A1、1A2、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4の複数の分子種が関与している。また、ピオグリタゾンはヒトチトクローム P450 分子種発現ミクロン

ームの代謝活性に対して、チトクローム P450 1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 にほとんど影響を与えない (*in vitro*)。

【臨床成績】 7~14)

2型糖尿病患者を対象に、1日1回ピオグリタゾンとして15mg、30mg又は45mgを投与した二重盲検比較試験を含む各種臨床試験において、総合血糖改善度が評価された821例の改善率(「中等度改善」以上)は50.8%(417/821例)である。

さらに、長期投与試験(28~48週間以上投与)でも、空腹時血糖及びHbA_{1c}の下降は持続し、作用の減弱はみられず、安定した血糖コントロールが得られている。

なお、下記の治療効果不十分例を対象とした二重盲検比較試験の結果は次のとおりである。

①食事療法、運動療法のみでの2型糖尿病

1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間投与した結果、HbA_{1c}値は1.08±1.47%(63例の平均値±標準偏差)の下降が認められている。

②食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用中の2型糖尿病

1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間投与した結果、HbA_{1c}値は1.24±1.33%(56例の平均値±標準偏差)の下降が認められている。

③食事療法、運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用中の2型糖尿病

1日1回ピオグリタゾンとして30mgを16週間投与した結果、HbA_{1c}値は0.91±0.89%(55例の平均値±標準偏差)の下降が認められている。

④食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用中の2型糖尿病

1日1回ピオグリタゾンとして15mgを12週間、その後30mgを16週間投与した結果、HbA_{1c}値は0.67±0.80%(83例の平均値±標準偏差)の下降が認められている。

【薬効薬理】

本剤はインスリン受容体のインスリン結合部以降に作用してインスリン抵抗性を軽減し、肝における糖産生を抑制し、末梢組織における糖利用を高め血糖を低下させる。この作用は、インスリン抵抗性の主因である細胞内インスリン情報伝達機構を正常化することによると推測される。

1. 糖代謝改善作用

- (1) 食事療法、運動療法のみでの2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA_{1c}の下降、1,5-AGの上昇が認められている。¹⁰⁾
- (2) 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間併用投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA_{1c}の下降、1,5-AGの上昇、血中インスリンの下降が認められている。¹¹⁾
- (3) 食事療法、運動療法に加えてボグリボースを使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを16週間併用投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA_{1c}の下降が認められている。
- (4) 食事療法、運動療法に加えてメトホルミンを使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして15mgを12週間、その後30mgを16週間併用投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA_{1c}の下降が認められている。
- (5) インスリン抵抗性を有する肥満型2型糖尿病モデル動物(KKA^yマウス、Wistar fattyラット)において、高血糖及び高インスリン血症を軽減する。一方、インスリン欠乏の1型糖尿病モデル動物(ストレプトゾシン糖尿病ラット)の高血糖、正常ラット(Sprague-Dawleyラット)の正常血糖には作用を示さない。^{15,16)}

2. 耐糖能改善作用

インスリン抵抗性を有し、耐糖能異常を示すWistar fattyラット及びZucker fattyラットにピオグリタゾンを10~12日間投与し、20時間絶食後にグルコースを経口投与したところ、グルコース投与後の血漿グルコース上昇の抑制及びインスリン過剰分泌の軽減が認められている。^{15,16)}

3. インスリン抵抗性改善作用

- (1) 食事療法、運動療法のみ又は食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間投与した臨床薬理試験(グルコース・クランプ法)において、末梢組織及び肝の糖取り込み率の上昇が認められている。^{17,18)}
- (2) インスリン抵抗性を有し、肥満型糖尿病であるWistar fattyラット及び肥満であるZucker fattyラットにピオグリタゾンを14日間投与し、20時間絶食後にインスリンを投与したところ、インスリン投与後の血糖低下の増強が認められている。^{15,16)}
- (3) 肥満型糖尿病であるKKA^yマウスの横隔膜のグリコーゲン画分及び副睾丸周囲脂肪組織の総脂肪画分へのインスリン刺激時の糖取り込みを増加させる。¹⁵⁾
- (4) 肥満型糖尿病であるWistar fattyラットの肝からの糖産生を抑制し、末梢組織における糖の利用を高める。¹⁹⁾

4. 作用機序

(1) 末梢組織におけるインスリン作用増強

Wistar fattyラットの後肢ヒラメ筋において、インスリンの作用(グリコーゲン合成及び解糖亢進作用)を増強する(*ex vivo*)。また、Wistar fattyラットの副睾丸周囲脂肪組織由来の単離脂肪細胞において、インスリンの作用(グルコース酸化及び総脂質合成亢進作用)を増強する(*ex vivo*)。¹⁶⁾

(2) 肝におけるインスリン作用増強

Wistar fattyラットにおいて、肝におけるグルコキナーゼの活性を亢進し、グルコース-6-ホスファターゼの活性を低下させ、糖産生を抑制する(*in vivo*)。¹⁹⁾

(3) インスリン受容体作用増強

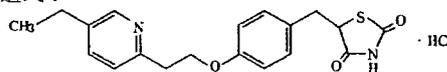
Wistar fattyラットの骨格筋において、低下したインスリン受容体及びインスリン受容体基質のリン酸化を正常化し、ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼの活性を亢進する(*in vivo*)。²⁰⁾

(4) TNF-α産生抑制作用

Wistar fattyラットに認められる骨格筋TNF-α産生亢進を抑制し、これと並行して高血糖を軽減する(*in vivo*)。²¹⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式：



一般名：ピオグリタゾン塩酸塩

(Pioglitazone Hydrochloride) [JAN]

化学名：(R_S)-5-[4-[2-(5-Ethyl-2-pyridyl)ethoxy]benzyl]-thiazolidine-2,4-dione monohydrochloride

分子式：C₁₉H₂₆N₂O₃S·HCl

分子量：392.90

融点：193℃(分解点)

性状：ピオグリタゾン塩酸塩は白色の結晶又は結晶性の粉末である。ジメチルホルムアミド又はメタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)又はクロロホルムに溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【包装】

- 錠15：100錠(10錠×10)、420錠(14錠×30)、500錠(バラ、10錠×50)
錠30：100錠(10錠×10)、420錠(14錠×30)、500錠(バラ、10錠×50)

【主要文献】

- 1) 前芝良宏 他：薬理と治療, 24(12) : 2597, 1996.
- 2) Saez E. et al. : Nature Medicine, 4(9) : 1058, 1998.
- 3) Lefebvre A-M. et al. : ibid., 4(9) : 1053, 1998.
- 4) 平賀興吾：臨床と研究, 74(5) : 1184, 1997.
- 5) 東 純一 他：ibid., 74(6) : 1627, 1997.
- 6) 播 穰治 他：ibid., 74(5) : 1217, 1997.
- 7) 兼子俊男 他：ibid., 74(6) : 1540, 1997.
- 8) 兼子俊男 他：ibid., 74(5) : 1250, 1997.
- 9) 兼子俊男 他：ibid., 74(5) : 1278, 1997.
- 10) 兼子俊男 他：ibid., 74(6) : 1491, 1997.
- 11) 兼子俊男 他：ibid., 74(6) : 1515, 1997.
- 12) 高科成良 他：ibid., 74(6) : 1614, 1997.
- 13) 兼子俊男 他：ibid., 74(6) : 1557, 1997.
- 14) 兼子俊男 他：ibid., 74(6) : 1589, 1997.
- 15) 池田 衡 他：薬理と治療, 25(2) : 337, 1997.
- 16) Sugiyama Y. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res., 40(I), 3 : 263, 1990.
- 17) Kawamori R. et al. : Diabetes Research and Clinical Practice, 41(1):35, 1998.
- 18) Yamasaki Y. et al. : Tohoku J. Exp. Med., 183(3) : 173, 1997.
- 19) Sugiyama Y. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res., 40(I), 4 : 436, 1990.
- 20) Hayakawa T. et al. : Biochem. Biophys. Res. Commun., 223(2) : 439, 1996.
- 21) Murase K. et al. : Diabetologia, 41(3) : 257, 1998.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

武田薬品工業株式会社 医薬学術部 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号
フリーダイヤル 0120-566-587

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(新聞発表用)

1	販売名	ペンタサ錠 250 及びペンタサ錠 500
2	一般名	メサラジン
3	申請者名	杏林製薬株式会社
4	成分・分量	ペンタサ錠 250 (1錠中メサラジンを 250 mg含有) ペンタサ錠 500 (1錠中メサラジンを 500 mg含有)
5	用法・用量	<p>① 潰瘍性大腸炎 通常、成人にはメサラジンとして 1日 1500mg 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 2250mg を上限とする。<u>ただし、活動期には、必要に応じて1日 4000mg を2回に分けて投与することができる。</u> 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 2250mg を上限とする。</p> <p>② クローン病 通常、成人にはメサラジンとして 1日 1500mg~3000mg 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。</p> <p>(下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	①潰瘍性大腸炎(重症を除く) ②クローン病

貯 法：遮光した気密容器、室温保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること

指定医薬品 処方せん医薬品^注

潰瘍性大腸炎・クローン病治療剤

ペンタサ[®]錠250

***ペンタサ[®]錠500**

PENTASA[®] Tablets 250, 500

〈メサラジン錠〉

	錠250	錠500
* 承認番号	(8AM)694	22000AMX00481000
* 薬価収載	1996年6月	2008年7月
* 販売開始	1996年7月	2008年10月
** 再評価結果	2008年10月	
国際誕生	1986年9月	

注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

1. 重篤な腎障害のある患者
[腎障害がさらに悪化するおそれがある。]
2. 重篤な肝障害のある患者
[肝障害がさらに悪化するおそれがある。]
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
[「重要な基本的注意」の項参照]
4. サリチル酸エステル類又はサリチル酸塩類に対する過敏症の既往歴のある患者
[交叉アレルギーを発現するおそれがある。]

** <用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 1日4,000mgへの増量は、再燃緩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 (【臨床成績】の項参照)。
2. 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。

【組成・性状】**

販売名	ペンタサ錠250	ペンタサ錠500
* 成分・含量 (1錠中)	メサラジン250mg	メサラジン500mg
添加物	結晶セルロース、エチルセルロース、ポビドン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、含水二酸化ケイ素	
色・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
* 識別コード	KP-007	KP-011

【効能・効果】

潰瘍性大腸炎 (重症を除く)、クローン病

【用法・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。

【使用上の注意】***

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) 腎機能の低下している患者
[排泄が遅延し副作用があらわれるおそれがある。]
 - (2) 肝機能の低下している患者
[代謝が遅延し副作用があらわれるおそれがある。]
 - (3) サラソスルファピリジンに対する過敏症のある患者 (「重要な基本的注意」の(2)項参照)
2. 重要な基本的注意
 - (1) メサラジンにより過敏症状 (発熱⁴⁾、腹痛^{1)～3)}、下痢^{1) 3)}、好酸球増多⁷⁾等) が発現することがあり、また、潰瘍性大腸炎・クローン病が悪化^{8)～9)}することがあるため、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
 - (2) サラソスルファピリジンでアレルギー症状がみられた患者に本剤を投与したところ、国内の臨床試験で39例中3例 (7.7%)^{1) 4)～6)}、外国において43例中2例 (4.7%)¹⁰⁾に同様のアレルギー症状が認められた。そのため、サラソスルファピリジンでアレルギー症状がみられた患者に本剤を投与する場合は注意すること。
 - (3) 間質性腎炎^{11)～13)}が報告されているため、投与中はクレアチニン等の腎機能をモニターする等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量又は投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
 - (4) 肝炎^{16)～18)}が報告されているため、投与中はAST (GOT)、ALT (GPT)等の肝機能をモニターする等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量又は投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
 - (5) 本剤をメサラジン注腸剤と併用する場合には、メサラジンとしての総投与量が増加することを考慮し、特に肝又は腎機能の低下している患者並びに高齢者等への投与に際しては適宜減量するなど、十分に注意すること。併用時に異常が認められた場合には、減量又は中止する等の適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

文献による報告があるため、併用に注意すること。

(1)【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 ステロイド剤	臨床検査値（尿量、尿中ナトリウム、カリウム及び塩素イオン）の変動に注意する。	動物実験（ラット）で、メサラジンの大量投与（300mg/kg）により、尿量及びこれらイオンの排泄増加がみられる ¹⁴⁾ 。
アザチオプリン メルカプトプリン	白血球減少があらわれるおそれがある ¹⁹⁾ 。	本剤は、チオプリンメチルトランスフェラーゼ活性を抑制するなど、これらの薬剤の代謝を阻害するとの報告がある ^{20)~21)} 。

** 4. 副作用

総症例2,230例中、臨床検査値の変動を含め副作用が報告されたのは277例(12.42%)であった。主な副作用症状は、下痢66例(2.96%)、下血・血便28例(1.26%)、腹痛24例(1.08%)等の消化器症状、発疹16例(0.72%)、発熱15例(0.67%)、肝機能異常14例(0.63%)等であった。また、主な臨床検査値の変動は、CRP上昇24例(1.08%)、ALT(GPT)上昇21例(0.94%)、白血球上昇18例(0.81%)等であった。(用法・用量追加承認申請時)なお、以下の副作用において「頻度不明」は自発報告で認められたものである。

(1) 重大な副作用

- ** 1) 過敏性肺障害^{22)~29)} (0.01%以上0.1%未満) 注)
好酸球性肺炎²⁸⁾、肺炎²³⁾、²⁷⁾、肺臓炎²⁵⁾、間質性肺炎²²⁾等²⁴⁾、²⁶⁾、²⁹⁾の肺障害が報告されているので、発熱、咳、呼吸困難、胸部X線異常等があらわれた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- ** 2) 心筋炎^{31)~33)} (0.01%以上0.1%未満)、心膜炎³⁰⁾、³²⁾、^{34)~35)} (0.01%以上0.1%未満) 注)、胸膜炎^{34)~35)} (頻度不明)
心筋炎、心膜炎、胸膜炎があらわれることがあるので、胸水、胸部痛、心電図異常等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- ** 3) 間質性腎炎^{11)~13)}、ネフローゼ症候群³⁶⁾、腎機能低下 (0.01%未満) 注)、急性腎不全 (頻度不明)
間質性腎炎、ネフローゼ症候群、腎機能低下、急性腎不全があらわれることがあるので、投与期間中は腎機能検査値に注意するなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- ** 4) 再生不良性貧血⁴³⁾、汎血球減少⁴⁴⁾、無顆粒球症 (0.01%未満) 注)、血小板減少症³⁸⁾、⁴⁰⁾ (0.01%以上0.1%未満) ³⁷⁾、³⁹⁾、^{41)~42)}
再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少症があらわれることがあるので、投与期間中は血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- ** 5) 肝炎^{16)~18)}、黄疸 (0.01%以上0.1%未満)
肝炎、黄疸があらわれることがあるので、投与期間中は肝機能検査値に注意するなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 腭炎^{45)~46)} (0.01%以上0.1%未満)
腭炎があらわれることがあるので、投与期間中は血清アミラーゼの検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
注) 外国における市販後調査の結果による。
- (2) その他の副作用
以下のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。⁷⁾ ^{47)~50)}

	1%以上	0.1%以上 1%未満	0.1% 未満	頻度不明 ^{注1)}
皮膚		発疹、痒痒感、 丘疹、紅斑	蕁麻疹、 脱毛 ^{47)注2)}	
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	
肝臓	AST(GOT)・ ALT(GPT)・ 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 酸球增多 ⁷⁾ 、貧血		
その他		発熱、頭痛、関 節痛、浮腫、全 身倦怠感	筋肉痛、 CK上昇、 ループス 様症候群 ^{49)~50)注2)}	むくみ、末梢 神経障害 ⁴⁸⁾

注1) 自発報告等による。

注2) 外国における市販後調査の結果による。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能（腎機能、肝機能等）が低下しているため、低用量（例えば750mg/日）から投与を開始するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
[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おり、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、メサラジンの動物実験⁵¹⁾では催奇形性は認められていない。]
- (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けること。
[ヒト母乳中へ移行する^{52)~53)}ことが報告されている。また、国内およ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。]

7. 小児等への投与

小児等における使用経験は限られている。小児等では、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。

8. 適用上の注意

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

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）

9. その他の注意

- (1) 本剤は保存中わずかに着色することがあるが効力に変化はない。
- (2) 本剤のコーティング剤のエチルセルロースは水に不溶のため、糞便中に白いのがみられることがある。

【薬物動態】「」**

1. 血中濃度^{54)~55)}

(1)ペンタサ錠およびメサラジン原薬の単回経口投与⁵⁴⁾

健康成人にメサラジンとして1,000mg (250mg錠4錠) またはメサラジン原薬1,000mgを空腹時に単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度推移は図1、薬物動態パラメータは表1のとおりであった。

図1 ペンタサ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

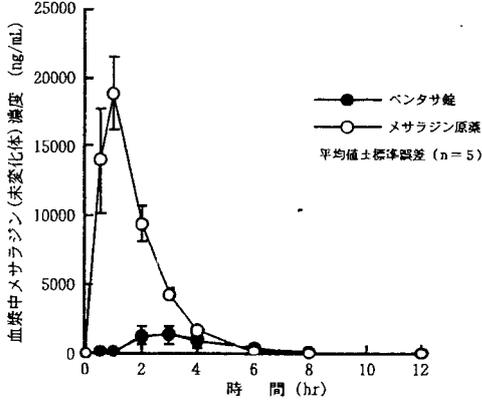


表1 ペンタサ錠又はメサラジン原薬1,000mgを空腹時に単回経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ

	ペンタサ錠 (n=5)	メサラジン原薬 (n=5)
Cmax (ng/mL)	1,448.6 ± 586.4	20,733.7 ± 2,744
Tmax (hr)	2.3 ± 0.5	0.8 ± 0.1
T1/2 (hr)	6.4 ± 0.7	4.5 ± 0.4

平均値 ± 標準偏差

(2)ペンタサ錠1回1,000mg、1日3回7日間反復経口投与⁵⁵⁾

メサラジンとして1,000mg (250mg錠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。

** (3)ペンタサ錠1回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 (250mg錠8錠) 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は表2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。

表2 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

測定時期	未変化体		アセチル体	
	1日目(n=6)	6日目(n=6)	1日目(n=6)	6日目(n=6)
Cmax (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
Tmax(hr)	2.8 ± 0.8	3.0 ± 0.9	3.0 ± 0.9	2.8 ± 0.8
T1/2(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#	30,563.7 ± 10,722.4##	44,063.7 ± 18,400.0#	56,552.5 ± 14,999.3##

平均値 ± 標準偏差

: AUC₀₋₂₄ ## : AUC₀₋₇₂

** 2. 代謝・排泄^{54)~55)}

健康成人にメサラジンとして1,000mg (250mg錠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。

健康成人にメサラジンとして2,000mg (250mg錠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。なお、蛋白結合率はメサラジンで約70%、代謝物であるアセチル体で約88%であった。

また、健康成人にメサラジンとして1,000mg (250mg錠4錠) を食後単回経口投与したとき、空腹時比ベ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。

【臨床成績】「」**

1. 臨床効果^{1)~6)}

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3のとおりである。

表3 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)
	緩解期	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)
	緩解期	1,500~3,000	12ヵ月	有効率:90.0% (9/ 10)

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。

** 2. 用量比較試験 (1日4,000mg投与と2,250mg投与との比較)

国内において、再燃緩解型で中等症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した。その結果、主要評価項目であるUC-DAIスコア#の投与前後の改善度は表4のとおりで、統計的に有意な差が認められた。

: 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) 。

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

: 平均値 ± 標準偏差 ## : 平均値、[95%信頼区間]

※ : t-検定 t=3.705, P<0.001

【薬効薬理】

1. 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^{56)~57)}

メサラジン顆粒を経口投与したところ、ラット酢酸誘発モデルにおいて50、100mg/kgで、ウサギγ-分解カラゲニン誘発モデルにおいて150mg/kgで有意な障害抑制効果が認められた。

(2)クローン病類似モデル⁵⁶⁾

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

2. 作用機序⁵⁸⁾

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

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

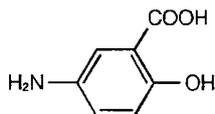
また、その他の作用機序として、肥満細胞からのヒスタミン遊離抑制作用、血小板活性化因子(PAF)の生合成抑制作用、インターロイキン-1β(IL-1β)の産生抑制作用が一部関与している可能性が推察された(in vitro)。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：メサラジン (JAN)、Mesalazine (JAN, INN)

化学名：5-Aminosalicyclic acid

構造式：



分子式：C₇H₇NO₃

分子量：153.14

性状：本品は灰白色～微灰黄色の針状結晶又は結晶性の粉末で、無臭～特異なおいがある。
本品はわずかに甘い味が残る酸味がある。
本品は水に溶けにくく、メタノール又はエタノール(99.5)に極めて溶けにくく、ジエチルエーテル又はクロロホルムにほとんど溶けない。

融点：270～275℃ (分解)

分配係数：0.03 (pH3～9、水 - オクタノール系)

【包装】「*」

ペンタサ錠250

PTP：100錠 (10錠×10)

500錠 (10錠×50)

* ペンタサ錠500

PTP：100錠 (10錠×10)

【主要文献】

- 1) 棟方昭博, 他, 薬理と治療, 22(Suppl.10), 2509(1994).
- 2) 棟方昭博, 他, 薬理と治療, 22(Suppl.10), 2531(1994).
- 3) 棟方昭博, 他, 薬理と治療, 22(Suppl.10), 2555(1994).
- 4) 棟方昭博, 他, 薬理と治療, 22(Suppl.10), 2585(1994).
- 5) 棟方昭博, 他, 薬理と治療, 22(Suppl.10), 2607(1994).
- 6) 棟方昭博, 他, 薬理と治療, 22(Suppl.10), 2625(1994).
- 7) Morice, A. H., et al., Lancet, 350, 1105(1997).
- 8) Kapur, K. C., et al., Gut, 37(6), 838(1995).
- 9) 竹下宗範, 他, 第74回日本消化器病学会九州支部例会, 65(1999).
- 10) Mulder, C. J. J., et al., Ann. Int. Med., 106(6), 911(1988).
- 11) Mehta, R. P., Can. Med. Assoc. J., 143(10), 1031(1990).
- 12) Witte, T., et al., Nephron, 67, 481(1994).
- 13) Smilde, T. J., et al., Ned. Tijdschr. Geneesk., 138(51), 2557(1994).
- 14) 田中和彦, 他, 応用薬理, 48(4), 225(1994).
- 15) Miner, P., et al., Dig. Dis. Sci., 40(2), 296(1995).
- 16) Hautekeete, M. L., et al., Gastroenterology, 103, 1925(1992).
- 17) Stoschus, B., et al., J Hepatology, 26, 425(1997).
- 18) Deltenre, P., et al., Gut, 44, 886(1999).
- 19) Lowry, P. W., et al., Gut, 49, 656(2001).
- 20) Szumlanski, C. L., et al., Br. J. Clin. Pharmacol., 39, 456(1995).
- 21) Dewit, O., et al., Aliment. Pharmacol. Ther., 16, 79(2002).
- 22) Declerck, D., et al., Rev. Mal. Resp. 11, 292(1994).
- 23) Welte, T., et al., Lancet, 338, 1273(1991).
- 24) Muzzi, A., et al., Chest, 108(4), 1181(1995).
- 25) Bitton, A., et al., Am. J. Gastroenterol., 91(5), 1039(1996).

- 26) Reinoso, M. A., et al., Chest, 101(5), 1469(1992).
- 27) Lagler, U. et al., Schweiz. Med. Wschr., 122, 1332(1992).
- 28) Honeybourne, D., BMJ., 308, 533(1994).
- 29) Le, Gros, D. V., et al., BMJ., 302, 970(1991).
- 30) Heresbach, D., et al., Gastroenterol. Clin. Biol. 18, 782(1994).
- 31) Kristensen, K. S., et al., Lancet, 335, 605(1990).
- 32) Agnholt, J., et al., Lancet, 1, 1135(1989).
- 33) 増谷 学, 他, 日本消化器病学会雑誌, 96(5), 524(1999).
- 34) Gujral, N., et al., Dig. Dis. Sci., 41(3), 624(1996).
- 35) Iaquinto, G., et al., Ital. J. Gastroenterol., 26, 145(1994).
- 36) Skhiri, H., Nephron, 79, 236(1998).
- 37) Jick, H., et al., Pharmacotherapy, 15(2), 176(1995).
- 38) Casellas, F., et al., J. Clin. Gastroenterol., 22(2), 160(1996).
- 39) Current Problems in Pharmacovigilance, 21, 5(1995).
- 40) Daneshmend, T. K., Lancet, 337, 1297(1991).
- 41) Bodin, F., et al., Therapie, 46, 339(1991).
- 42) Wyatt, S., Lancet, 341, 1476(1993).
- 43) Otsubo, H., et al., Int. J. Hematology, 68, 445(1998).
- 44) Kotanagi, H. et al., J. Gastroenterol., 33, 571(1998).
- 45) Besseau, M., et al., Gastroenterol. Clin. Biol., 15, 174(1991).
- 46) Sachedina, B., Ann. Int. Med., 110(6), 490(1989).
- 47) Netzer, P., Schweiz. Med. Wschr., 125, 2438(1995).
- 48) Woodward, D. K., BMJ., 299, 1224(1989).
- 49) Dent, M. T., BMJ., 305, 159(1992).
- 50) Timsit, M. A., et al., Rev. Rhum., 64(10), 586(1997).
- 51) 太田隆雄, 他, 応用薬理, 47(6), 513(1994).
- 52) Christensen, L. A., et al., Acta. Obstet. Gynecol. Scand., 74, 399(1994).
- 53) Jenss, H., et al., Am. J. Gastroenterol., 85, 331(1990).
- 54) 檜垣晴夫, 他, 薬理と治療, 22(Suppl.10), 2467(1994).
- 55) 檜垣晴夫, 他, 薬理と治療, 22(Suppl.10), 2497(1994).
- 56) 中丸幸一, 他, 日薬理誌, 104, 303(1994).
- 57) Kitano, A., et al., Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 23, 305(1996).
- 58) 中丸幸一, 他, 日薬理誌, 104, 447(1994).

【文献請求先】

杏林製薬株式会社 学術部

〒101 - 8311 東京都千代田区神田駿河台2-5

電話 0120-409341 03-3293-3412

FAX 03-3293-3475

受付時間 9:00～17:00 (土・日・祝日を除く)

杏林製薬株式会社

東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地

希少疾病用医薬品の指定について

【医薬品第一部会】

No.	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称
1	乾燥スルホ化人免疫グロブリン (効能追加)	<p>次の疾患における神経障害の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合) チャーグ・ストラウス症候群 アレルギー性肉芽腫性血管炎</p> <p>※気管支喘息や末梢好酸球増多を先行症状として、全身性の血管炎を呈する。末梢の神経が血管炎により障害を受け、運動障害、感覚障害が生じる。現在の治療法のステロイド療法では、効果不十分な例が多いほか、長期投与による副作用を伴う。国内総患者数は約500人であり、ステロイド治療によっても神経障害が残存する患者は約3割であることから、投与対象となる患者は150人程度である。</p> <p>既承認の効能は 1. 低又は無ガンマグロブリン血症 2. 重症感染症における抗生物質との併用 3. 特発性血小板減少性紫斑病(他剤が無効で著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合) 4. 川崎病の急性期(重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合) 5. ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)</p>	化学及血清療法研究所 帝人ファーマ株式会社
2	エクリズマブ (新有効成分)	<p>発作性夜間ヘモグロビン尿症</p> <p>※反復性の溶血発作及び持続的な溶血が特徴。溶血により過剰に遊離したヘモグロビンにより、血小板や血液凝固系の活性化が引き起こされ、血栓症を誘発。また腎臓へのヘモグロビン蓄積により腎炎や腎障害を認めることもある。現在の治療法は、症状緩和の対症療法として輸血や抗血栓療法。同種造血幹細胞移植は根治療法となるが、移植リスクを考え、対象は重症患者に限られている。 本邦における推計患者数は、430人(2000年)</p>	Alexion Pharmaceuticals, Inc.

平成20年11月28日 医薬品第一部会 報告品目(再審査結果)

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	再審査期間	承認年月日
1,2,3	プログラフ注射液5mg	アステラス製薬(株)	タクロリムス水和物	①腎移植における拒絶反応の抑制 ②骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制* ③肝移植における拒絶反応の抑制 ※平成6年7月1日に「骨髄移植における移植片対宿主病の治療」の効能・効果で承認。(再審査期間は10年) その後、平成11年4月30日に現効能・効果で一変承認。(再審査期間は残余)	①10年 ②*10年 ③10年	①平成8年4月16日 ②*平成6年7月1日 ③平成5年4月2日
	プログラフカプセル0.5mg					
	プログラフカプセル1mg					
	プログラフカプセル5mg					
	プログラフ顆粒0.2mg					
	プログラフ顆粒1mg					
4	オキサロール注2.5μg	中外製薬(株)	マキサカルシトール	維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症	6年	平成12年7月3日
	オキサロール注5μg					
	オキサロール注10μg					
5	フルバスタチンナトリウム	日本チバガイギー(株)	フルバスタチンナトリウム	医薬品の製造原料として用いる	6年*	平成10年6月30日* ※ローコールカプセルが平成10年6月30日に承認(再審査期間6年)。その後、平成15年2月6日に錠剤の剤型追加(再審査期間は残余)に伴い、カプセル剤は承認整理。
	ローコール錠10mg	ノバルティスファーマ(株)		高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症		
	ローコール錠20mg					
	ローコール錠30mg					
6	リプル注5μg	田辺三菱製薬(株)	アルプロスタジル	経上腸間膜動脈性門脈造影における造影能の改善	4年	平成10年6月30日
	リプル注10μg					
	パルクス注5μg	大正製薬(株)				
	パルクス注10μg					
7	ミロル点眼液0.5%	杏林製薬(株)	塩酸レボブノロール	緑内障、高眼圧症	6年	平成12年7月3日
8	トルソプト点眼液0.5%	萬有製薬(株)	塩酸ドルゾラミド	次の疾患で、他の緑内障治療薬で効果不十分な場合の併用療法:緑内障、高眼圧症	6年	平成11年3月12日
	トルソプト点眼液1%					

平成20年11月28日 医薬品第一部会 承認条件に係る報告書の審査結果

番号	販売名	承認取得者名	一般名	効能・効果	用法・用量	承認条件	承認年月日
1	プロトピック軟膏0.03%小児用	藤沢薬品工業株式会社 (現アステラス製薬株式会社)	タクロリムス水和物	アトピー性皮膚炎	通常、小児には1日1～2回、適量を患部に塗布する。なお、1回あたりの塗布量は5gまでとするが、年齢により適宜減量する。	本剤のがん原性に関し、更なる知見を得ることを目的とした試験を実施し、その結果を報告すること。	平成15年7月17日

※本剤は、「本剤の長期使用例について、免疫抑制作用に伴う有害事象の発生状況を調査すること。」との承認条件も付されているが、当該承認条件については、承認取得者により現在調査を継続中。