

「用法・用量」及び「使用上の注意」改訂のお知らせ

2017年5-6月

販売元 協和発酵キリン株式会社

製造販売元 ゼリア新薬工業株式会社

潰瘍性大腸炎治療剤

処方箋医薬品

アサコール[®]錠400mg

ASACOL[®] tablets 400mg

メサラジン錠

謹 啓

時下ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は弊社製品につきまして、格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、ご愛顧いただいております「アサコール錠 400 mg」ですが、この度、「用法・用量」の追加承認を取得致しましたので、ご案内申し上げます。

また、「用法・用量」の追加に伴い、「使用上の注意」等、添付文書の改訂を行いました。

改訂箇所の詳細につきましては下記内容をご参照いただき、今後の使用に際しましてご留意くださいますようお願い申し上げます。

謹 白

1. 改訂内容（ 部を追記又は変更）

改 訂 後	改 訂 前
<p>■用法・用量</p> <p>通常、成人にはメサラジンとして1日2,400mgを3回に分けて食後経口投与するが、<u>寛解期には、必要に応じて1日1回2,400mg食後経口投与とすることができる。</u>活動期には、1日3,600mgを3回に分けて食後経口投与する。</p> <p>なお、患者の状態により適宜減量する。</p>	<p>■用法・用量</p> <p>通常、成人にはメサラジンとして1日2,400mgを3回に分けて食後経口投与するが、活動期には、1日3,600mgを3回に分けて食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p>
<p>■使用上の注意</p> <p>4. 副作用</p> <p>省略（変更なし）</p> <p><u>1日1回投与の用法追加を目的とした国内臨床試験において安全性解析対象となった603例中29例（4.8%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は尿中N-アセチルグルコサミニダーゼ（NAG）増加（1.7%）等であった（用法追加承認時）。</u></p> <p><u>以下の副作用発現頻度は、承認時及び用法追加承認時の国内臨床試験の結果を合わせて算出した。</u></p> <p><u>なお、「頻度不明」は、国内臨床試験以外の自発報告等で認められたものである。</u></p>	<p>■使用上の注意</p> <p>4. 副作用</p> <p>省略</p>

改訂後				改訂前			
(1) 重大な副作用 1)～2) 省略 (変更なし) 3) 間質性肺疾患 (0.1%) : 間質性肺疾患 (間質性肺炎, 好酸球性肺炎等) があらわれることがあるので, 患者の状態を十分に観察し, 呼吸困難, 胸痛, 咳嗽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。 4)～6) 省略 (変更なし)				(1) 重大な副作用 1)～2) 省略 3) 間質性肺疾患 (頻度不明) : 間質性肺疾患 (間質性肺炎, 好酸球性肺炎等) があらわれることがあるので, 患者の状態を十分に観察し, 呼吸困難, 胸痛, 咳嗽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。 4)～6) 省略			
(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。				(2) その他の副作用 以下のような副作用があらわれた場合には, 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。			
	1%以上	0.1～1%未満	頻度不明		1%以上	0.1～1%未満	頻度不明
過敏症		発疹, 蕁麻疹, そう痒		過敏症		蕁麻疹, そう痒	発疹
血液	好酸球増加	白血球減少, 単球増加	貧血	血液	好酸球増加, 白血球減少, 単球増加		貧血
消化器		腹痛, 下痢, 腹部膨満, 悪心, 消化不良, 鼓腸, 血中アミラーゼ増加	嘔吐, リパーゼ増加 ^{†)} , 血便, 下血	消化器	腹痛, 下痢, 腹部膨満, 悪心, 血中アミラーゼ増加	消化不良, 鼓腸	嘔吐, リパーゼ増加 ^{†)} , 血便, 下血
肝臓	ビリルビン増加	AST(GOT)増加, ALT(GPT)増加, γ -GTP増加, Al-P増加, LDH増加		肝臓	ビリルビン増加, AST(GOT)増加, ALT(GPT)増加, γ -GTP増加, Al-P増加	LDH増加	
腎臓	尿中NAG増加	BUN増加	血中クレアチニン増加, クレアチンクリアランス減少 ^{†)}	腎臓	尿中NAG増加, BUN増加		血中クレアチニン増加, クレアチンクリアランス減少 ^{†)}
その他	CRP増加	頭痛, めまい, 関節痛, 錯感覚(しびれ等)	発熱, 耳鳴, 筋肉痛, 体重減少 ^{†)} , 脱毛症, ループス様症候群 ^{†)} , 赤血球沈降速度増加 ^{†)}	その他	頭痛, CRP増加	めまい, 関節痛	発熱, 耳鳴, 錯感覚(しびれ等), 筋肉痛, 体重減少 ^{†)} , 脱毛症, ループス様症候群 ^{†)} , 赤血球沈降速度増加 ^{†)}
†) 海外における情報を参考とした。				†) 海外における情報を参考とした。			

2. 改訂理由

寛解期の潰瘍性大腸炎に対して、本剤 2,400 mg の 1 日 1 回投与の用法が追加承認されたことから「用法・用量」を改訂致しました。

これに伴い、「使用上の注意」の「副作用」の項に用法追加試験における副作用の発生状況の概要を追記するとともに、承認時及び用法追加承認時の国内臨床試験の結果の合計より、「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度を変更致しました。

また、「使用上の注意」以外に「臨床成績」の項に 1 日 1 回投与 (用法追加試験) の臨床成績の追記及び記載整備を行いました。

3. DSU

今回の改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE 医薬品安全対策情報」No.260 (2017 年 6 月 20 日発送予定) に掲載される予定です。

4. 変更ロット・流通予定時期

変更ロット・流通予定時期については、現段階では不明です。当面の間、新・旧が混在し、ご迷惑をおかけすることと存じますが、何卒ご了承くださいませようお願い申し上げます。

5. 改訂後の「使用上の注意」等全文（下線部：追記又は変更）

■禁忌（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. サリチル酸塩類に対し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。]
3. 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。]
4. 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。]

■効能・効果

潰瘍性大腸炎（重症を除く）

■用法・用量

通常、成人にはメサラジンとして1日2,400mg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2,400mg食後経口投与とすることができる。活動期には、1日3,600mgを3回に分けて食後経口投与する。

なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1日3,600mg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、漫然と投与せず、患者の病態を十分観察し、重症度、病変の広がり等に応じて適宜減量を考慮すること（「臨床成績」の項参照）。

■使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 腎機能の低下している患者
[排泄が遅延し、副作用があらわれるおそれがある。]
- (2) 肝機能の低下している患者
[代謝が遅延し、副作用があらわれるおそれがある。]
- (3) サラゾスルファピリジンに対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]

2. 重要な基本的注意

- (1) ネフローゼ症候群、間質性腎炎が報告されているため、投与中は腎機能を検査するなど、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などの適切な処置を行うこと。
- (2) 肝炎、肝機能障害、黄疸が報告されているため、投与中はAST (GOT)、ALT (GPT) 等の肝機能をモニターするなど、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などの適切な処置を行うこと。
- (3) メサラジンにより過敏症状（発熱、腹痛、下痢、好酸球増多等）が発現することがあり、また、潰瘍性大腸炎が悪化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の適切な処置を行うこと。
- (4) サラゾスルファピリジンに対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与する場合には、慎重に投与すること。腹部の痙攣、腹痛、発熱、重症な頭痛又は発疹のような急性の

過敏症の症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

- (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、減量又は中止するなどの適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

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。	メサラジンが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、これら薬剤の代謝を阻害するとの報告がある。

4. 副作用

国内臨床試験において安全性解析対象となった239例中116例（48.5%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は腹痛（2.9%）、下痢（2.1%）、頭痛（1.3%）、腹部膨満（1.3%）、潰瘍性大腸炎の悪化（1.3%）、悪心（1.3%）、大腸ポリープ（1.3%）等であった。臨床検査値の異常は尿中N-アセチルグルコサミニダーゼ（NAG）増加（13.0%）、好酸球増加（7.9%）、総ビリルビン増加（7.9%）、直接ビリルビン増加（7.9%）、CRP増加（6.7%）等であった（承認時）。

特定使用成績調査において安全性解析対象となった2,139例中142例（6.6%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は肝機能異常（肝障害含む）（0.8%）、下痢（0.7%）、発熱（高熱含む）（0.7%）、頭痛（0.5%）等であった。臨床検査値の異常は白血球数減少（0.3%）、CRP増加（0.2%）等であった（再審査終了時）。

1日1回投与の用法追加を目的とした国内臨床試験において安全性解析対象となった603例中29例（4.8%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は尿中N-アセチルグルコサミニダーゼ（NAG）増加（1.7%）等であった（用法追加承認時）。

以下の副作用発現頻度は、承認時及び用法追加承認時の国内臨床試験の結果を合わせて算出した。

なお、「頻度不明」は、国内臨床試験以外の自発報告等で認められたものである。

(1) 重大な副作用

- 1) 骨髄抑制¹⁾、再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症（頻度不明）：
骨髄抑制、再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少症、好中球減少症、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。

2) 心筋炎, 心膜炎, 胸膜炎 (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, 患者の状態を十分に観察し, 胸部痛, 心電図異常, 胸水等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。

3) 間質性肺疾患 (0.1%) :

間質性肺疾患 (間質性肺炎, 好酸球性肺炎等) があらわれることがあるので, 患者の状態を十分に観察し, 呼吸困難, 胸痛, 咳嗽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。

4) 膵炎 (頻度不明) :

急性膵炎があらわれることがあるので, 投与期間中は血清アミラーゼの検査を行うなど, 患者の状態を十分に観察し, 異常が認められた場合には, 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5) 間質性腎炎, ネフローゼ症候群^{†)}, 腎不全^{†)} (頻度不明) :

間質性腎炎, ネフローゼ症候群, 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。

6) 肝炎^{†)}, 肝機能障害, 黄疸 (頻度不明) :

肝炎, AST (GOT), ALT (GPT), γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害, 黄疸があらわれることがあるので, 投与期間中は肝機能検査値に注意するなど, 患者の状態を十分に観察し, 異常が認められた場合には, 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

†) 海外における情報を参考とした。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には, 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	1%以上	0.1~1%未満	頻度不明
過敏症		発疹, 蕁麻疹, そう痒	
血液	好酸球増加	白血球減少, 単球増加	貧血
消化器		腹痛, 下痢, 腹部膨満, 悪心, 消化不良, 鼓腸, 血中アミラーゼ増加	嘔吐, リパーゼ増加 ^{†)} , 血便, 下血
肝臓	ビリルビン増加	AST (GOT) 増加, ALT (GPT) 増加, γ -GTP 増加, Al-P 増加, LDH 増加	
腎臓	尿中 NAG 増加	BUN 増加	血中クレアチニン増加, クレアチニンクリアランス減少 ^{†)}
その他	CRP 増加	頭痛, めまい, 関節痛, 錯感覚 (しびれ等)	発熱, 耳鳴, 筋肉痛, 体重減少 ^{†)} , 脱毛症, ループス様症候群 ^{†)} , 赤血球沈降速度増加 ^{†)}

†) 海外における情報を参考とした。

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, 十分観察しながら慎重に投与すること。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. 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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお, 動物試験において, メサラジンによる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。〔ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

未熟児, 新生児, 乳児, 幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

8. 適用上の注意

服用時: 本剤は放出調節剤であることより, かまわずに服用すること。また, 乳鉢による粉砕は避けること。

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

便中に錠剤がみられる場合がある。