

## 使用上の注意改訂のお知らせ

2011年2～3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

処方せん医薬品

**アサコール<sup>®</sup>錠400mg**

**ASACOL<sup>®</sup> 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400mgですが、この度、平成23年2月15日付厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡により「使用上の注意」を改訂致しましたので、ご案内申し上げます。

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下さいますようお願い申し上げます。

謹 白

### 1. 改訂内容（ 部を改訂）

| 改 訂 後   | 改 訂 前  |
|---|--|
| <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 省略</p> <p>(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。</p> <p>(3)～(5) 項番号のみ変更</p>  | <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 省略</p> <p>(2)～(4) 省略</p>   |
| <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 省略</p> <p>2) 心筋炎、心膜炎、胸膜炎（頻度不明）<br/>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。</p> <p>3)～5) 省略</p> <p>6) 肝炎、肝機能障害、黄疸（頻度不明）<br/>肝炎、AST (GOT)、ALT (GPT)、<math>\gamma</math>-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。</p> | <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 省略</p> <p>2) 心筋炎、心膜炎（頻度不明）<br/>心筋炎、心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。</p> <p>3)～5) 省略</p> <p>6) 肝炎（頻度不明）<br/>肝炎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。</p> |

## 2. 「使用上の注意」改訂理由

### 厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡

平成23年2月15日付厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡に基づき、「重大な副作用」の項に、「胸膜炎」「肝機能障害、黄疸」を、また「重要な基本的注意」の項に「肝炎、肝機能障害、黄疸」の発現に対する注意を追記し、更なる注意喚起を行うことと致しました。

「胸膜炎」: 他のメサラジン製剤には既に使用上の注意に記載されておりましたが、本剤の使用においても症例が収集されたことから、注意喚起が必要と判断し、「重大な副作用」の項に追記致しました。

「肝機能障害、黄疸」: 現在までに、本剤の使用により黄疸が発現した症例は報告されておりませんが、本剤の使用においても肝機能障害の症例が集積され、他のメサラジン製剤の使用上の注意には「黄疸」の記載があることから、同様の注意喚起が必要と判断し、「重要な基本的注意」および「重大な副作用」の項に追記致しました。

## 3. DSUについて

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.197 (2011年3月発行)」に掲載される予定です。

## 4. 変更ロット・出荷予定時期

| 包装規格                | 変更ロット | 出荷予定時期 |
|---------------------|-------|--------|
| PTP 100錠 (10錠×10)   | K0040 | 5月上旬   |
| PTP 500錠 (10錠×10)×5 | L0042 | 5月下旬   |

流通時期につきましては、包装規格および地域により多少前後する場合がございますが、ご容赦賜りますようお願い申し上げます。

5. 症例概要 —「胸膜炎」の副作用症例—

| No. | 患者       |                | 1日投与量<br>投与期間  | 副作用        |  | 備考   |
|-----|----------|----------------|----------------|------------|--|------|
|     | 性・<br>年齢 | 使用理由<br>(合併症)  |                | 経過及び処置     |  |      |
| 1   | 女<br>20代 | 潰瘍性大腸炎<br>(なし) | 1200mg<br>24日間 | <b>胸膜炎</b> | <p>投与5日前 下痢、腹痛を訴え受診。大腸カメラにて潰瘍性大腸炎と診断。</p> <p>投与開始日 潰瘍性大腸炎に対して、本剤(400mg×3回/日)、耐性乳酸菌製剤(3g/日)、膵臓性消化酵素配合剤(1.5g/日)、柴苓湯(3g/日)の投与開始。</p> <p>投与15日目 外来再診。1週間前より微熱、だるさが持続。</p> <p>投与16日目 下痢と背中への痛みを自覚。</p> <p>投与17日目 近医を受診し、胸部X線を施行。結果は正常。</p> <p>投与18日目 咳、胸部～背部痛、発熱(38℃台)を認め再診。血液検査上、CRP:18.29mg/dLと上昇。CT、心エコー所見は正常。原因不明のため入院。入院後も発熱、背部痛が持続。治療としてスルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム点滴静注の投与開始(～4日間)。</p> <p>再度CT施行。胸水出現し、胸膜炎(両側)の所見。</p> <p>投与22日目 細菌性の胸膜炎を疑い、セフェピム塩酸塩(～9日間)の点滴静注、クラリスロマイシン(～21日間)、レバミピド(～15日間)、カルボシステイン(～15日間)、メフェナム酸(～15日間)の経口投与開始。</p> <p>投与24日目(投与中止日) 呼吸内科へ相談。薬剤の可能性を考え本剤投与中止。</p> <p>中止1日後 解熱。</p> <p>中止2日後 CT上、胸膜炎軽快。</p> <p>中止6日後 DLST施行、本剤陽性(SI:976%)。</p> <p>中止9日後 症状完治し、退院。</p> <p>中止19日後 症状(発熱・胸痛等)消失の他、臨床検査値の軽快を認める。</p> <p>中止21日後 CRP陰性化を認め、胸膜炎は回復と判断。</p> | 自発報告 |

臨床検査値

| 項目名     | 単位                   | 正常域       | 投与<br>5日前 | 投与<br>18日目 | 投与<br>22日目 | 中止<br>1日後 | 中止<br>6日後 | 中止<br>19日後 |
|---------|----------------------|-----------|-----------|------------|------------|-----------|-----------|------------|
| 白血球数    | /μL                  | 4000-9000 | 4400      | 9400       | 10200      | 15700     | 5000      | 4400       |
| 好中球(分画) | %                    |           | 71.0      | 75.0       | 88.0       | 89.0      | 30.0      | 34.0       |
| 好酸球(分画) | %                    |           | 2.0       | 7.0        | 7.0        | 7.0       | 40.0      | 18.0       |
| 赤血球数    | ×10 <sup>4</sup> /μL | 370-500   | 424       | 471        | 447        | 423       | 387       | 358        |
| ヘモグロビン  | g/dL                 | 11.5-15.5 | 10.8      | 10.6       | 10.0       | 9.4       | 8.5       | 7.8        |
| ヘマトクリット | %                    | 35.0-47.0 | 32.4      | 33.8       | 32.4       | 30.0      | 28.0      | 26.1       |
| 血小板数    | ×10 <sup>4</sup> /μL | 13.0-35.0 | 33.2      | 30.4       | 34.7       | 39.5      | 40.4      | 33.2       |
| 赤血球沈降速度 | mm/1h                | 3-15      | 94        | 56         | 80         | 97        |           |            |
| CRP     | mg/dL                | 0.3以下     | 0.96      | 18.29      | 15.21      | 25.76     | 1.08      | 0.04       |

併用薬：耐性乳酸菌製剤、膵臓性消化酵素配合剤、柴苓湯

## 6. 改訂後の使用上の注意全文

### ■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。]

### (用法・用量に関連する使用上の注意)

1. 1日3,600mg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。
2. 患者の病態を十分に観察し、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) サラズ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) サラズ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。手足の痙攣、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<br>メルカプトプリン | 白血球減少症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)。

##### (1) 重大な副作用

- 1) 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(頻度不明)<sup>†)</sup>  
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)<sup>†)</sup>  
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) 間質性肺炎、好酸球性肺炎(頻度不明)<sup>†)</sup>  
間質性肺炎、好酸球性肺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、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)<sup>†)</sup>  
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)<sup>†)</sup>  
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)<sup>†)</sup>  
肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -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 <sup>†)</sup>                              |
|-----|--|----------|---|
| 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  |
| 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                                       |
| 肝臓  | ビリルビン増加、AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、 $\gamma$ -GTP増加、ALP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                        |
| 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。

#### 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)が低下しているの、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: 本剤は放出調節製剤であることより、かまわずに服用すること。また、乳鉢による粉碎は避けること。  
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。