

## 使用上の注意改訂のお知らせ

2012年 4-5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、「使用上の注意」を自主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（ 部を改訂）

改 訂 後	改 訂 前												
<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1) ~ (3) 省略</p> <p>(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。<b>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。</b></p> <p>(5) 省略</p>	<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1) ~ (3) 省略</p> <p>(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。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。</p> <p>(5) 省略</p>												
<p><b>3. 相互作用</b></p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">薬剤名等</th> <th style="width: 35%;">臨床症状・措置方法</th> <th style="width: 40%;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アザチオプリン メルカプトプリン</td> <td>骨髄抑制があらわれおそれがある。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>	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。	<p><b>3. 相互作用</b></p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">薬剤名等</th> <th style="width: 35%;">臨床症状・措置方法</th> <th style="width: 40%;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アザチオプリン メルカプトプリン</td> <td>白血球減少症があらわれおそれがある。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>	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	白血球減少症があらわれおそれがある。	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。
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。											
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	白血球減少症があらわれおそれがある。	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。											
<p><b>4. 副作用</b></p> <p>(1) <b>重大な副作用</b></p> <p>1) ~2) 省略</p> <p>3) <b>間質性肺疾患（頻度不明）：</b> 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。</p> <p>4) ~6) 省略</p>	<p><b>4. 副作用</b></p> <p>(1) <b>重大な副作用</b></p> <p>1) ~2) 省略</p> <p>3) <b>間質性肺炎、好酸球性肺炎（頻度不明）：</b> 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。</p> <p>4) ~6) 省略</p>												

改訂後				改訂前			
<b>(2) その他の副作用</b>				<b>(2) その他の副作用</b>			
	1%以上	0.1~1%未満	頻度不明		1%以上	0.1~1%未満	頻度不明
省略				省略			
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	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
省略				省略			

## 2. 「使用上の注意」改訂理由

### 1) 重要な基本的注意

海外の CCDS (company core data sheet) の改訂に伴い、痙攣の具体的な部位の記載を一部変更致しました。

### 2) 相互作用

海外で他のメサラジン製剤において、アザチオプリン、メルカプトプリンとの併用により、白血球減少だけでなく、骨髄抑制のおそれがあることが報告\*されていることから、「臨床症状・措置方法」欄の改訂を致しました。

\*Nanne KH de Boer et al. : Am. J. Gastroenterol., 2007, 102, 2747-2753

### 3) 重大な副作用

本剤との関連性が否定できない間質性肺炎、好酸球性肺炎、薬剤性肺炎、過敏性肺障害などの肺疾患の副作用が国内で集積されたことから、これらの症例を集約し、「間質性肺疾患」という表記に記載を改めました。

### 4) その他の副作用

「重要な基本的注意」の (3) において、メサラジンにより過敏症状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旨を記載し、注意喚起を行っておりますが、国内において「血便」および「下血」の症例が集積されたことから、「その他の副作用」に「血便、下血」を追記し、更なる注意喚起を行うことと致しました。

## 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.209 (2012年5月17日発行)」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。

以上

## 5. 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可能性があるため、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。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)。

##### (1) 重大な副作用

- 1) 骨髄抑制<sup>†)</sup>、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) 間質性肺炎患（頻度不明）：

間質性肺炎患（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<sup>†)</sup>、腎不全<sup>†)</sup>（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<sup>†)</sup>、肝機能障害、黄疸（頻度不明）：

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。

<sup>†)</sup> 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		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 <sup>†)</sup> 、 血便、下血
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 <sup>†)</sup>
その他	頭痛、CRP増加	めまい、 関節痛	発熱、耳鳴、錯覚(しびれ等)、 筋肉痛、体重減少 <sup>†)</sup> 、 脱毛症、ループス様症候群 <sup>†)</sup> 、 赤血球沈降速度増加 <sup>†)</sup>

<sup>†)</sup> 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。

医薬品添付文書改訂情報については、「医薬品医療機器情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)」に最新添付文書並びに医薬品安全対策情報(DSU)が掲載されますので、ご参照ください。

協和発酵キリン株式会社 くすり相談室

〒103-8185 東京都千代田区大手町1-6-1

電話 03(3282)0069 FAX 03(3282)0102